

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOULOUD MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE

MEMOIRE DE MASTER

SPECIALITE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

THEME

Synthèse et évaluation de l'activité biologique des dérivés 3,4-dihydropyrimidinones-5-carbohydrazides

Présenté par : **MENGUELT** **Dyhia**
Et
KEBIR **Samia**

Devant le Jury composé de :

Mme HIKEM-OUKACHA	DJAMILA	MCA-UMMTO	PRESIDENTE
Mme MAKHLOUFI-CHEBLI	MALIKA	PROFESSEUR -UMMTO	ENCADREUR
Mme BENAZZOUZ-TOUAMI	AMINA	MCB-UMMTO	EXAMINATRICE

Promotion : 2019/2020

Remerciements

Nous tenons à remercier avant tout, le dieu le tout puissant qui nous a donné la force et la puissance d'accomplir ce modeste travail.

*Nous tenons à adresser notre profonde gratitude à notre promotrice **Madame MAKHLOUFI-CHEBLI Malika**, Professeur à la Faculté des Sciences de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou et membre des laboratoires de Chimie Organique Appliquée (USTHB) et de Physique et chimie des Matériaux LPCM (UMMTO), pour son encadrement, son aide, conseils et orientations le long de la réalisation de ce travail et surtout pour sa grande gentillesse.*

*Nous tenons à remercier chaleureusement **Mademoiselle OULD LAMARA Kamilia**, étudiante en doctorat, pour son aide, ses précieux éclaircissements bien importants pour la réalisation de ce travail, sa sympathie et sa gentillesse.*

*Nous tenons à remercier vivement **Madame HIKEM-OUKACHA Djamila**, Maître de Conférences classe A à l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, qui nous fait le grand honneur de présider le jury de ce mémoire.*

*Nous tenons à remercier également **Madame BENAZZOUZ-TOUAMI Amina**, Maître de conférences classe B à l'université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou qui a accepté de juger ce travail.*

Pour finir, nos sincères remerciements vont à tous les enseignants, qui nous ont fait profiter de leur savoir tout au long de notre cursus, ainsi qu'à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A Mon cher père Mr « MENGUELTİ HOCİNE »

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour et le respect que j'ai pour toi, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Tu étais toujours derrière moi tout au long de mon cursus, toujours présent là à m'encourager et à m'inciter à donner le meilleur de moi-même.

Aujourd'hui papa je te dédie ce travail qui est le fruit des sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A Ma chère mère Mme « MENGUELTİ-BENİDIR OUIZA »

Tous mes remerciements pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

C'est grâce à toi, à ton amour et ton soutien que je suis arrivée là où je suis.

Chers parents, que dieu le tout puissant vous préserve et vous accorde santé, longue vie, et bonheur.

A Mon cher petit frère « KOCEİLA » et ma chère sœur « TİNHİNANE » et son mari « MASSİNISSA »

A la mémoire de mon défunt très cher grand-père « BENİDIR SAİD »

A tous les membres des familles « MENGUELTİ » et « BENİDIR »

Petits et grands, veuillez trouvez donc ce travail l'expression de mon affection.

**Une pensée spéciale à ma chère tante MALİKA, mon cher cousin RABAH, mes chères cousines ANAIS, GHANIA et RADIA, mes chers petits cousins LOUNIS, MALIK, RAFIK, NADIR, YANIS, LETICIA, RANIA et RYMA et mes petites princesses DALIA et ELENA.*

**A Ma chère binôme SAMIA, mes chères amies SARAH et LYDIA, et tous ceux qui m'aiment et que j'aime.*

Dyhia

Dédicaces

Au nom de l'amour et de respect, je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents :

Kebir Rabah et Sadi Ouiza

*Pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et
leurs prières tout au long de mes études,*

A mes chères sœurs :

Malika, Tassadit et Hanane

Pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

A mes chers frères :

Marzouk, Madjid, Samir, et Ahmed

Pour leur appui et leur encouragement.

*A ma chère binôme **Dyhia***

*A toute ma famille pour leur soutien tout au long de mon parcours
universitaire,*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le
fruit de votre soutien infaillible*

A mes chères amies

Merci d'être toujours là pour moi.

Samia

Liste des abréviations

Ar	Aryle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CI50	Concentration inhibitrice médiane
CMI	Concentration minimale inhibitrice
Conc	Concentré
DHPM	Dihydropyrimidinone
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
Equiv	Equivalent
h	Heure
Hsp70	Protéines de choc thermique (poids moléculaire = 70 kadaltons)
INH	Hydrazide d'acide isonicotinique
IR	Infra-rouge
MO	Micro-ondes
Ph	Phényle
PM6	Méthode paramétrique version 06
PY	Pyridine
RMCs	Réactions multicomposants
RMN	Résonancemagnétique nucléaire
TEA	Triéthylamine
THF	Tétrahydrofurane
UV	Ultra-violet
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

Liste des abréviations

μM Micromètre

Liste des schémas

Schéma I.1 : Structure des hydrazides	2
Schéma I.2 : Exemples de nomenclature de dérivés hydrazides.....	2
Schéma I.3 : Synthèse d'hydrazide à partir des dérivés acyles	3
Schéma I.4 : Synthèse d'hydrazide à partir de cyanoacétate d'éthyle	3
Schéma I.5 : Synthèse d'hydrazide à partir de chlorure de 3-chlorobenzothien-2-carbonyl	3
Schéma I.6 : Synthèse d'hydrazide à partir d'anhydride cyclique	4
Schéma I.7 : Synthèse d'hydrazide à partir des anhydrides.....	4
Schéma I.8 : Synthèse d'hydrazide à partir du 11 <i>H</i> -benzo[4,5]imidazo[2,1- <i>a</i>]isoindol-11-one	5
Schéma II.1 : Principe d'une synthèse classique	11
Schéma II.2 : Principe d'une synthèse multicomposants (3RC).....	11
Schéma II.3 : Synthèse d' α -aminoacides de Strecker, 1850.....	12
Schéma II.4 : Réaction de Hantzsch, 1882	12
Schéma II.5 : Synthèse de dihydropyridin-2-(1 <i>H</i>)-ones de Biginelli, 1891	13
Schéma II.6 : Synthèse de β -aminocétones de Mannich, 1912.....	13
Schéma II.7 : Synthèse de la tropinone de Robinson, 1917.....	13
Schéma II.8 : Synthèse de Bucherer-Bergs, 1934.....	14
Schéma II.9 : Structure générale des DHPMs	14
Schéma II.10 : Réaction de Biginelli	15
Schéma II.11 : Mécanisme de la réaction de Biginelli	16
Schéma II.12 : Mécanisme proposé pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones 28 en utilisant des catalyseurs hétéropolyacides	18

Liste des schémas

Schéma II.13: Réactivité des DHPMs	24
Schéma II.14: Oxydation des DHPMs.....	25
Schéma II.15: Condensation des DHPMs	26
Schéma II.16: Condensation des produits de Biginelli	26
Schéma III.1 : Synthèse des composésDHPMs-hydrazides par Patil P.A. et coll [71]	33
Schéma III.2 : Synthèse des composés DHPMs-hydrazides par Mishra M.K. et coll [72].....	34
Schéma III.3 : Synthèse de Godhani D.R. et coll [77]	35
Schéma III.4 : Synthèse du composé d'hydrazide tosylé 56	35
Schéma III.5 : Synthèse du composé 57	36
Schéma III.6 : Synthèse du composé 59(a-h)	36
Schéma III.7 : Synthèse du composé 62	37
Schéma III.8 : Synthèse du composé 63(a-m)	37
Schéma III.9 : Synthèse du composé 65	38
Schéma III.10 : Synthèse du composé 66(a-o)	38

Liste des Figures

Figure II.1 : Avantages des réactions multicomposants	11
Figure II.2 : Charges de Mulliken de l'urée et de l'acétoacétate d'éthyle dans l'éthanol et dans l'acétonitrile en utilisant le Gaussian	17

Introduction générale.....	1
-----------------------------------	----------

Chapitre I : Hydrazides et leurs propriétés

1. Définition des hydrazides	2
2. Nomenclature	2
3. Propriétés physico-chimiques	2
4. Stabilité.....	2
5. Synthèse	3
6. Utilisation	5
7. Activités biologiques	5
7.1. Hydrazides comme agents antibactériens et antifongiques	5
7.2. Hydrazides comme agents antioxydants	6
7.3. Hydrazides comme agents anticancéreux	7
7.4. Hydrazides comme agents anti-inflammatoires et analgésiques	8
7.5. Hydrazides comme agents anti-tuberculeux	9
7.6. Hydrazide comme agents anti-VIH	10
7.7. Hydrazides comme agents vasodilatateurs	10

Chapitre II : Synthèse des 3,4- Dihydropyrimidinones par réactions multicomposants

1. Réactions multicomposants.....	11
1.1. Historique des réactions multicomposants.....	12
2. Dihydropyrimidin-2-ones (DHPMs)	14
2.1. Définition	14
2.2. Méthode de synthèse	14
2.2.1. Synthèse classique (originale)	14
2.2.1.1. Mécanisme de la réaction	15
2.2.1.2. Mécanisme étudié par des calculs théoriques	16
2.2.2. Synthèse améliorée	19
2.2.2.1. Synthèse sous irradiation micro-ondes	19
2.2.2.2. Utilisation des acides de Lewis	19
2.2.2.3. Utilisation des acides de Brønsted	20
2.2.2.4. Utilisation des liquides ioniques	21
2.2.2.5. Utilisation des hétéropolyacides	21
2.2.2.6. Utilisation des supports solides	22
2.2.2.7. Utilisation des polymères	23
2.3. Propriétés chimiques des DHPMs	23
2.3.1. Réactivité vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles	24
2.3.2. Réaction d'oxydation	24
2.3.3. Réaction de condensation	25

Sommaire

2.4. Intérêt biologique des DHPMs	27
2.4.1. DHPMsantihypertensives	27
2.4.2. DHPMs Antagonistes de canal de potassium	27
2.4.3. DHPMs anti-VIH	28
2.4.4. DHPMs Agents antitumorals.....	28
2.4.5. DHPMs antiépileptiques	29
2.4.6.DHPMsanti-microbiens.....	29
2.4.7. DHPMs anti-inflammatoires	30
2.4.8. DHPMs anti-malariques	30
2.4.9.DHPMsanti-tuberculeux.....	31
2.4.10. DHPMs agents antibactériens	32

Chapitre III : Synthèse d'hydrazides à partir de 3,4-dihydropyrimidinones

1. Introduction	33
2. Différentes méthodes de synthèse des DHPMs-hydrazides	33
3. Utilisation des DHPMs-hydrazides comme intermédiaires réactionnels	35
4. Activités thérapeutiques et biologiques des différents composés synthétisés	39
4.1. Activité antihypertensive des composés 56	39
4.2. Activité antibactérienne du composé 57	39
4.3. Activité antibactérienne et antifongique des composés 59(a-h)	39
4.4. Activité antibactérienne et antifongique des composés 62	40

Sommaire

4.5. Activité pharmacologique des composés 63(a-m)	41
4.6. Activité antimicrobienne et antifongique in vitro des composés 65	41
4.7. Activité antimicrobienne des composés 66(a-o)	41
 Conclusion générale	43
 Références bibliographiques.	

Pour faire face aux exigences d'une demande croissante en nouveaux médicaments, les sociétés pharmaceutiques se doit de produire de manière rapide et efficace des chimiothèques variées de molécules ayant des structures apparentées, afin d'évaluer leur potentiel thérapeutique.

Au cours de la dernière décennie, les composés hétérocycliques jouent un rôle important dans la synthèse de divers médicaments. La plupart des composés à activité biologique et thérapeutique prometteuse sont issus des structures hétérocycliques.

Les 3,4-dihydropyrimidinones constituent une classe importante de composés organiques pour leurs propriétés biologiques et pharmacologiques, et sont effectivement utilisées dans le traitement de plusieurs maladies. La première synthèse de ces dérivés a été rapportée par Piédro Biginelli, il y a plus d'un siècle et depuis quelques années, cette méthode a connu un regain d'intérêt énorme dans le but d'améliorer les conditions opératoires afin de diminuer les temps de réaction et d'augmenter les rendements.

Les hydrazides sont des intermédiaires importants dans la synthèse organique, en particulier dans la préparation de produits pharmaceutiques et agrochimiques. Leur synthèse a attiré beaucoup d'attention en raison de leur utilité en tant que blocs de construction dans de nombreuses synthèses.

Les hydrazides sont des molécules bioactives puissantes qui possèdent des activités biologiques tels que des agents antituberculeux (Isoniazide), des inhibiteurs du VIH, etc.

Compte tenu des activités biologiques et pharmacologiques prometteuses des dihydropyrimidinones et des hydrazides, les chercheurs organiciens ont focalisé une grande attention sur la synthèse de nouveaux composés dihydropyrimidinones-hydrazides à différentes applications en chimie médicinale, par des méthodes simples, efficaces et respectueuses de l'environnement.

Ce manuscrit s'articule autour de 3 chapitres dont le premier est consacré pour les hydrazides et leurs propriétés.

Le deuxième est basé sur la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones par des réactions multicomposants.

Enfin, le troisième s'intéresse à la synthèse d'hydrazide à partir de 3,4-dihydropyrimidinones.

1. Définition des hydrazides

Les hydrazides présentent une classe de composés organiques possédant une fonction hydrazide, c'est-à-dire une liaison simple azote-azote (hydrazine) avec quatre substituant, l'un d'eux étant un groupe acyle. Leur structure générale est donc $(R_1C=O)R_2-N-NR_3R_4$ (schéma I.1) [1].

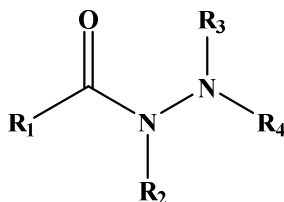


Schéma I.1 : Structure des hydrazides

2. Nomenclature

Les hydrazides sont nommées en remplaçant le suffixe « -ique » ou « -oïque » du nom de l'acide par « -ohydrazide », ou le suffixe « carboxylique » par « carbohydrazide ».

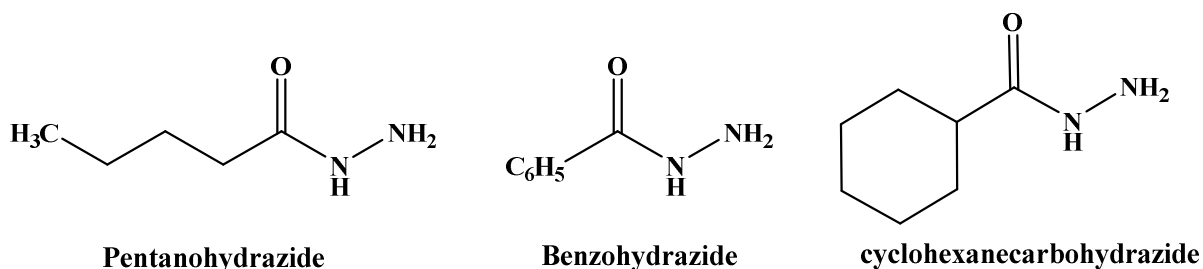


Schéma I.2 : Exemples de nomenclature de dérivés hydrazides

Les substituants alkyle, aryle, cycloalkyle, etc. sur les atomes d'azote des hydrazides sont décrits par les noms de préfixe appropriés en utilisant les localisants N - (ou 1'-) pour l'atome d'azote imino et N ' - (ou 2'-) pour l'atome d'azote aminé [2].

3. Propriétés physico-chimiques

Ce sont des dérivés basiques moins que les amines classiques et les hydrazines.

4. Stabilité

Ils sont sensibles à l'oxydation et sont particulièrement instables à l'air et la lumière.

5. Synthèse

Souvent, les hydrazides d'acides sont formées par la combinaison de l'hydrazine hydrate avec divers dérivés acyles qui comprennent des esters, des anhydrides cycliques, et les halogénures d'acyle. Un schéma général pour la formation d'hydrazide acide est représenté ci-dessous (schéma I.3) :

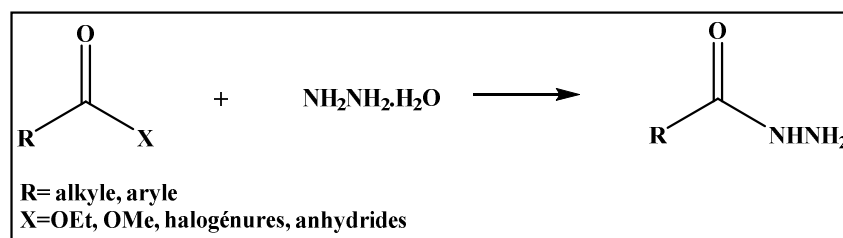


Schéma I.3 : Synthèse d'hydrazide à partir des dérivés acyles

L'hydrazide de l'acide cyanoacétique **2** a été obtenu avec un rendement de 93% par l'addition, avec précaution, de l'hydrazine hydrate à une solution de cyanoacétate d'éthyle **1** dans l'éthanol comme solvant et sous agitation à 0 °C, comme dans le schéma I.4 [3].

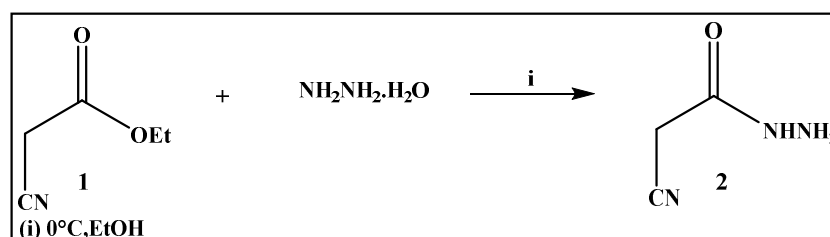


Schéma I.4 : Synthèse d'hydrazide à partir de cyanoacétate d'éthyle

Le traitement de chlorure de 3-chlorobenzo [b] thiophène-2-carbonyl **3** avec l'hydrazine hydrate a donné l'hydrazide correspondant **4** avec 73% de rendement (schéma I.5) [4,5].

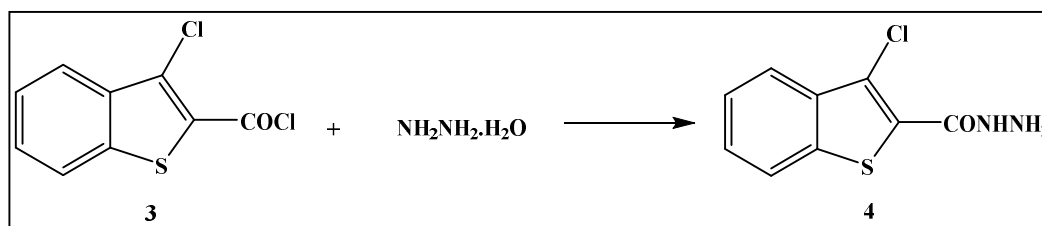


Schéma I.5 : Synthèse d'hydrazide à partir de chlorure de 3-chlorobenzo [b] thiophène-2-carbonyl

L'anhydride cyclique **5** par hydrolyse à l'aide d'une solution éthanolique de l'acide chlorhydrique, et d'une réaction ultérieure avec de l'hydrazine hydrate a donné un rendement de 92% de l'acide hydrazide de 5-chloroanthranilique **6** (schéma I.6) [6].

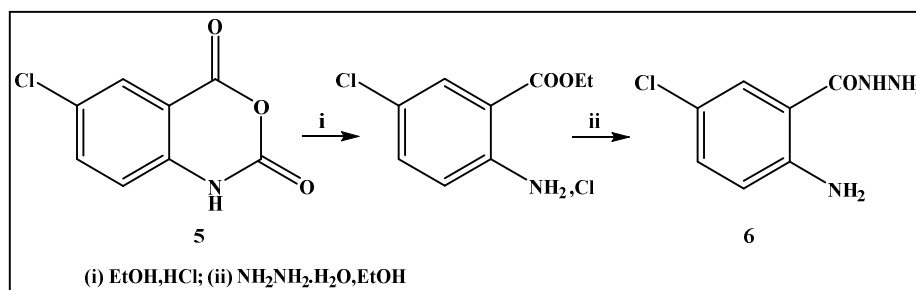


Schéma I.6 : Synthèse d'hydrazide à partir d'anhydride cyclique

Les hydrazides **9** ont été obtenus à partir des anhydrides **7** et des hydrazines hydrates disubstituées **8** en présence de la triéthylamine et de la pyridine sous une atmosphère d'azote [7] (schéma I.7).

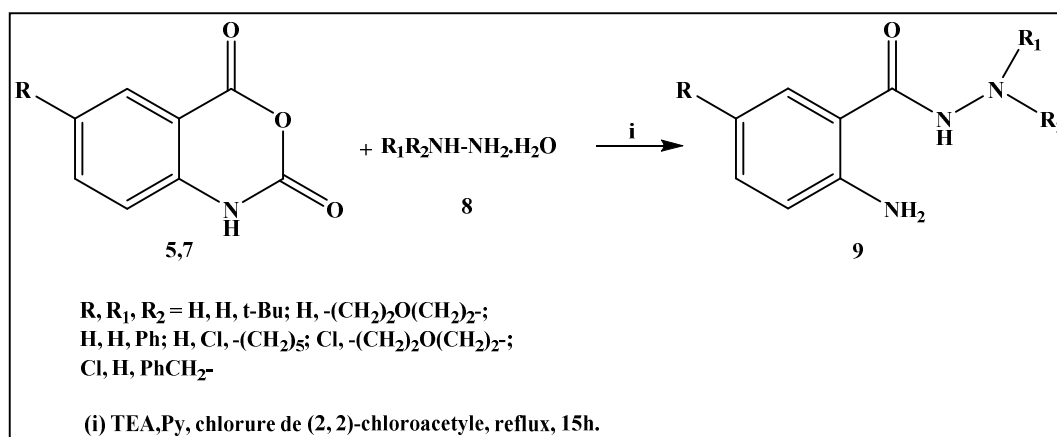


Schéma I.7 : Synthèse d'hydrazide à partir des anhydrides

La réaction de 1*H*-benzo [4,5] imidazo [2,1-a]isoindol-11-one **10** avec l'hydrazine hydrate au reflux à 120 °C a donné 80% d'hydrazide **11** (schéma I.8) [8].

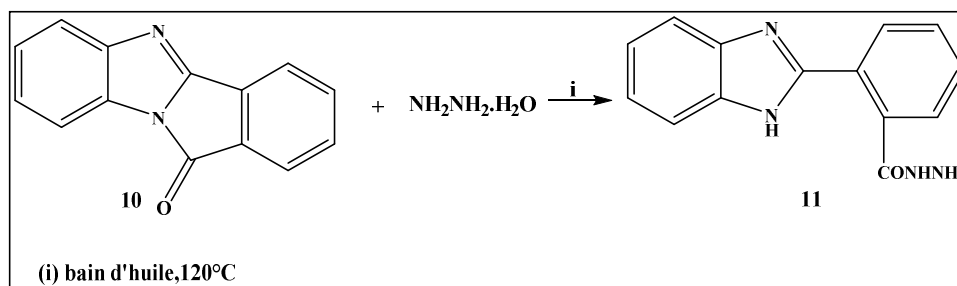


Schéma I.8 : Synthèse d'hydrazide à partir du 11*H*-benzo[4,5]imidazo[2,1-*a*]isoindol-11-one.

6. Utilisation

Les hydrazides sont utilisées dans la synthèse de nombreuses molécules organiques et beaucoup d'entre elles ont une application importante dans l'industrie pharmaceutique comme le traitement anti-tuberculeux en utilisant l'isonicotinhydrazide.

Ils sont aussi utilisés dans l'agriculture comme l'hydrazide maléique qui est un régulateur de croissance végétale qu'on applique au champ pour prévenir la germination des pommes de terre et des oignons lors de leur entreposage ou qu'on applique aux graminées et aux arbres pour en limiter la croissance [9].

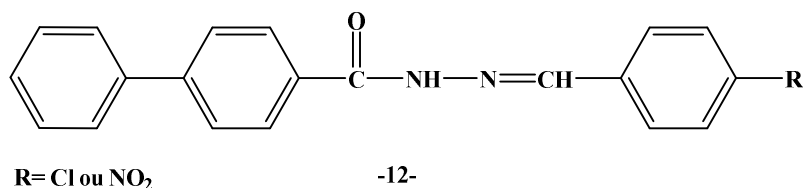
Ces molécules sont aussi utilisées par les sportifs pour améliorer la musculature. Les hydrazides ont été également utilisés comme des intermédiaires importants dans la synthèse de divers composés hétérocycliques tels que : 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles, 1,2,4,5-tétrazines qui sont connus par leurs diverses propriétés pharmacologiques [9].

7. Activités biologiques

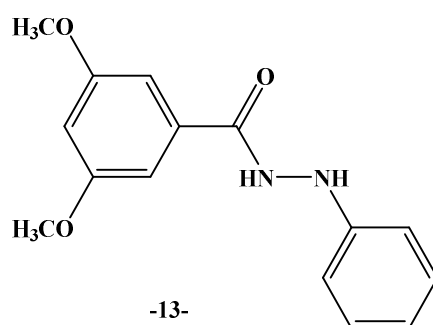
7.1. Hydrazides comme agents antibactériens et antifongiques

Des dérivés d'hydrazide-hydrazone d'acide biphényl-4-carboxylique **12** ont été synthétisés par Deep et coll [10]. Tous les composés ont été testés pour leur activité antimicrobienne *in vitro* contre deux souches à Gram négatif (*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*) et deux souches à Gram positif (*Bacillus subtilis* et *Staphylococcus aureus*) et souche fongique (*Candida albicans* et *Aspergillus niger*) en utilisant la méthode de dilution en tube, tous les composés synthétisés ont présenté une activité prometteuse (CMI =

25 μM / mL). Le résultat de l'activité antimicrobienne a indiqué que la présence de p-NO₂ et p-Cl a augmenté les activités antifongiques et antimicrobiennes.

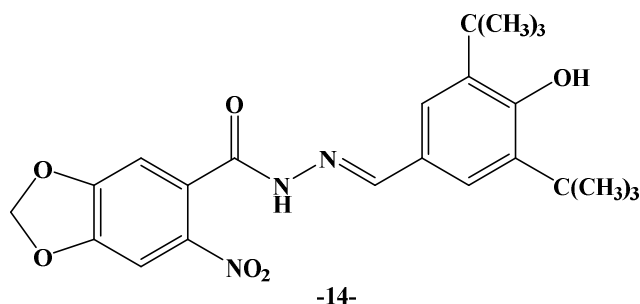


Kumar et coll [11] ont synthétisé des analogues d'hydrazides de benzylidène et évalué leurs activités antifongiques in vitro contre *Aspergillus niger* et *Candida Albican* par la méthode dilution en tube. Le résultat de l'évaluation antifongique a indiqué que le N'-benzylidene-3,5-diméthoxybenzohydrazide **13** était le plus efficace contre *Aspergillus niger* parmi tous les dérivés synthétisés (CMI = 1,60 μM / ml). La puissance des dérivés synthétisés **13** peut être due à la présence d'un substituant méthoxy, donneur d'électrons sur le cycle phényle.

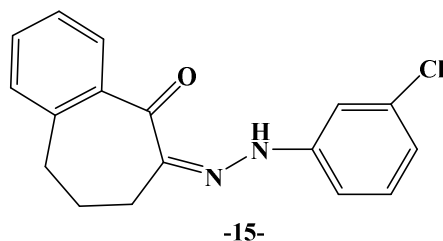


7.2. Hydrazides comme agents antioxydants

Duarate et coll [12] ont synthétisé des dérivés de 6-nitro-3,4-méthylènedioxyphényl-N acylhydrazone dans le but de développer un nouveau médicament candidat à des activités anti-inflammatoires, antinociceptives et antioxydantes. Les résultats de l'activité antioxydante ont montré que l'acide 6-nitrobenzo [1,3] dioxole-5-carboxylique(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidène)-hydrazide **14** avait un profil antioxydant important vis-à-vis des radicaux libres (DPPH), probablement en raison de son comportement redox particulier, qui reflète la présence à la fois du groupement nitro et les sous-unités 3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphényle.

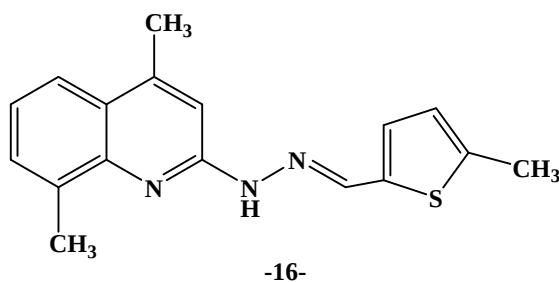


Farghaly et coll [13] ont synthétisé de nouvelles hydrazones par couplage de 2-diméthylaminométhylène-1-benzosubérone avec les dérivés d'aniline diazotés et les structures tautomères du produit ont été étudiées pour leur activité antioxydante. Le test est basé sur la réduction du radical DPPH dans le méthanol qui provoque une chute d'absorbance à 515 nm. Parmi les 10 composés testés pour leur activité antioxydante en utilisant la méthode DPPH, la 2-(3-chlorophénylhydrazono)-1-benzosuberone **15** a montré l'activité antioxydante la plus puissante.



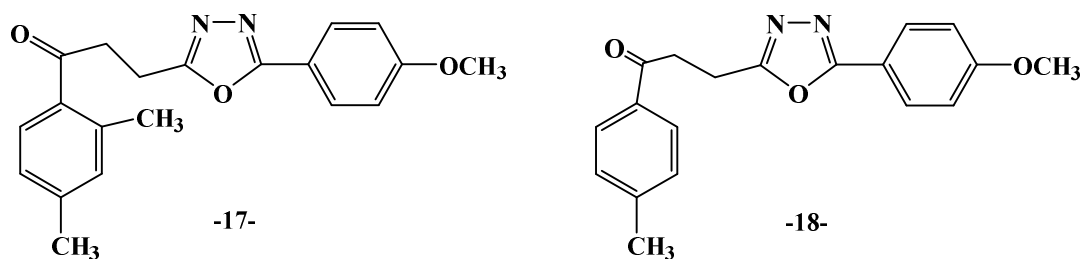
7.3. Hydrazides comme agents anticancéreux

Une série de 3- et 5-méthylthiophène-2-carboxaldéhyde-N-hydrazone hétérocycliques ont été synthétisés et soumis à une enquête sur leur activité anticancéreuse. Le composé le plus actif de la série était la N-(4,8-diméthyl-quinolin-2-yl)-N'-(5-méthylthiophén-2-yl)méthylène)-hydrazine **16**, qui a montré une activité d'inhibition de la croissance tumorale contre les lignées cellulaires testées et affiché les valeurs CI50 comprises entre 1,63 μM et 26,5 μM [14].

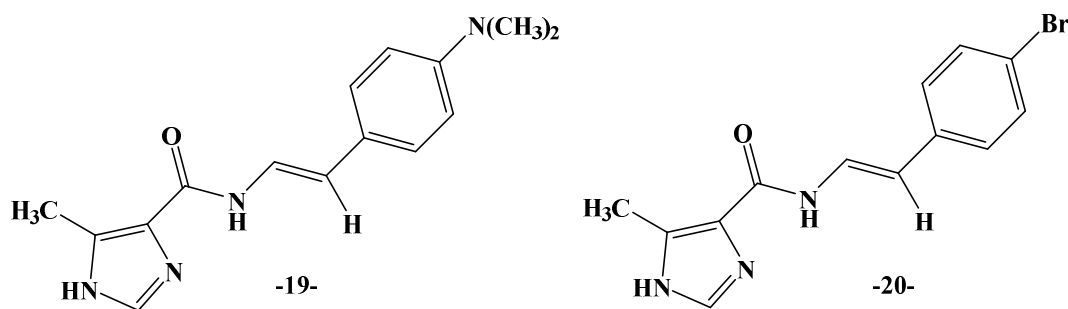


7.4. Hydrazides comme agents anti-inflammatoires et analgésiques

Akhter et coll [15] ont synthétisé divers dérivés d'acide arylpropionique contenant le noyau 1,3,4-oxadiazole à partir de ses dérivés d'hydrazide. Ces composés ont été testés in vivo pour leur activité anti-inflammatoire et les composés qui ont montré une activité comparable à celle du médicament standard « ibuprofène » ont été criblés pour leurs activités analgésiques, ulcérogènes et de peroxydation lipidique. Les composés **17** et **18** ont montré un pourcentage d'inhibition de l'œdème de la patte entre 89,50% et 88,88%, des pourcentages de protection contre les contorsions induites par l'acide acétique entre 69,80% et 66,25%, et 0,7 , 0,65 d'indice de gravité respectivement, comparés aux valeurs 90,12%, 72 ,50% et 1,95% de l'ibuprofène.

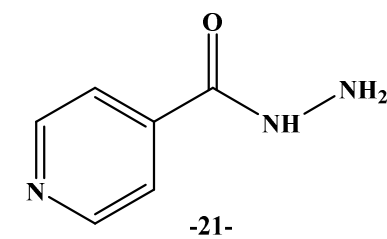


Figueiredo et coll [16] ont synthétisé une nouvelle série de dérivés N-hétérocyclique fonctionnalisés et N-acylhydrazone, appartenant à la classe 2-méthyl-imidazolyl-3-acylhydrazone évalués pour leur activité analgésique. L'acide 5-méthyl-1*H*-imidazole-4-carboxylique(4-diméthylamino-benzylidène)-hydrazide **19** et l'acide 5-méthyl-1*H*-imidazole-4-carboxylique(4-bromo-benzylidène)-hydrazide **20** ont été identifiés comme les agents analgésiques les plus puissants, ce qui suggère que l'anneau imidazole joue un rôle important dans l'activité analgésique.

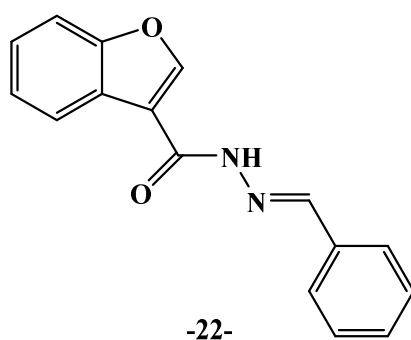


7.5. Hydrazides comme agents anti-tuberculeux

L'isoniazide appelé aussi hydrazide d'acide isonicotinique (INH) **21** est l'un des agents thérapeutiques les plus efficaces, les plus largement utilisés et les plus économiques pour traiter la tuberculose. Il a été introduit dans l'arsenal anti-tuberculeux pour la première fois en 1952 et est actuellement utilisé en polythérapie anti-tuberculeuse de première ligne avec la rifampicine, le pyrazinamide et l'éthambutol. L'INH **21** a une structure simple contenant un cycle pyridine et un groupe hydrazide, les deux composants étant essentiels à son activité. Les formes actives de *Mycobacterium tuberculosis* sont très sensibles à l'INH avec une concentration minimale inhibitrice (CMI) allant de 0,15 à 0,44 μM mais, malheureusement, l'INH montre une activité très limitée contre les bacilles dormants [17].



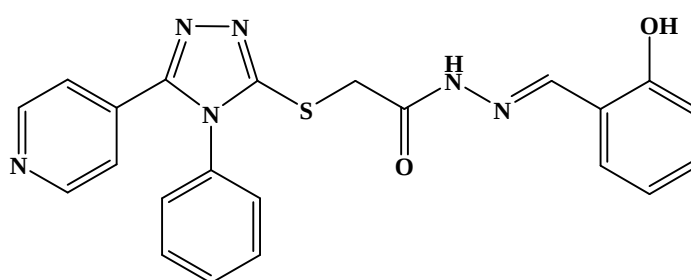
Telvekar et coll [18] ont rapporté des dérivés de N-benzylidène benzofuran-3-carbohydrazide et évalué leur activité anti-tuberculeuse (anti-TB) *in vitro* contre *Mycobacterium tuberculosis* par la méthode des microplaques. Les résultats de l'activité antimicrobienne ont montré que le composé (E) -N-benzylidènebenzofuran-3-carbohydrazide **22** était le plus puissant parmi tous les dérivés synthétisés (CMI = 2 μg / ml). L'étude SAR (*structure-activity-relationship*) a indiqué que la présence d'un anneau benzofurane était significative dans l'amélioration de l'activité antimycobactérienne des dérivés d'hydrazide synthétisés.



7.6. Hydrazide comme agents anti-VIH

L'intégrase du VIH-1 (IN) est une enzyme essentielle pour la réplication virale. Cela a incité Mawsawi et coll [19] à cribler la classe de composés salicylhydrazide pour leur puissante activité inhibitrice de l'intégrase du VIH-I.

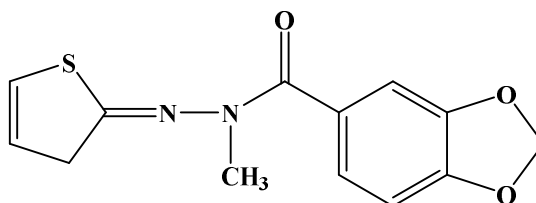
Les résultats du dépistage ont montré que l'acide (4-phényl-5-pyridin-4-yl-4*H*-[1,2,4]triazol-3-ylsulfanyl)-acétique(2-hydroxybenzylidène)hydrazide **23**, présentait une activité inhibitrice faible de l'intégrase de VIH-1.



-23-

7.7. Hydrazides comme agents vasodilatateurs

La relaxation du muscle lisse vasculaire est à la base du traitement de l'hypertension. Plusieurs agents pharmacologiques ont été synthétisés mais aucun d'entre eux n'a d'action spécifique et sans effets secondaires. Il est important de trouver de nouveaux vasodilatateurs ayant un potentiel d'utilisation clinique et non associés à des effets indésirables. Inspirés des faits ci-dessus, divers dérivés de N-acylhydrazone ont été synthétisés et évalués pour leur activité vasodilatatrice *in vivo* par Silva et coll [20]. L'acide benzo[1,3]dioxole-5-carboxylique-N-méthyl-N'-(3*H*-thiophén-2-ylidène)-hydrazide **24** s'est révélé sept fois plus puissant que le composé de référence LASSBio-294 (CI₅₀ = 74 M) pour produire un effet vasodilatateur indépendant de l'endothélium [20].



-24-

1. Réactions multicomposants

Les réactions chimiques classiques dites « séquentielles » sont des réactions qui impliquent plusieurs étapes successives (schéma II.1). L'isolement ainsi que la purification des composés intermédiaires s'avèrent être très coûteux en solvant, en temps et en énergie. Afin de faire face à ce mode de synthèse (classique) jugé néfaste, les réactions multicomposants « *one pot* » se sont distinguées comme étant un outil de choix. D'une manière générale, il s'agit d'une synthèse monotope où tous les réactifs présents dans le milieu réactionnel réagissent pour former un seul produit final incorporant ainsi tous les atomes de départ (schéma II.2). Ainsi, les RMCs conduisent à la conception de structures moléculaires souvent inédites d'où leur importance potentielle dans le domaine de la synthèse organique moderne.



Schéma II.1 : Principe d'une synthèse classique



Schéma II.2 : Principe d'une synthèse multicomposants (3RC)

Quelles soient de type ionique ou radicalaire, les RMCs sont des réactions qui visent à obtenir des molécules simples ou complexes à partir d'au moins trois réactifs de départ. Une méthode qui présente plusieurs avantages (Figure II.1) du fait de son étroit rapprochement d'une synthèse propre dite « verte ».

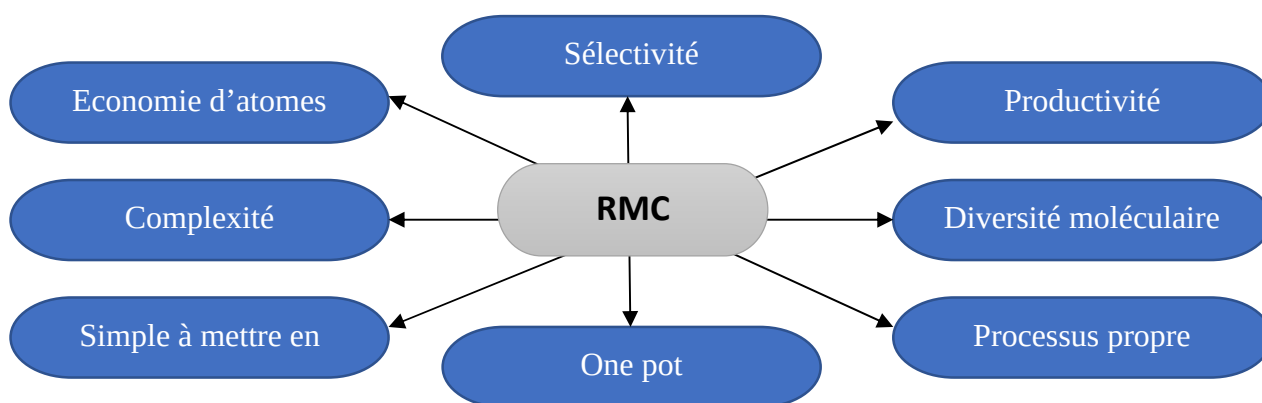


Figure II.1 : Avantages des réactions multicomposants

Ainsi :

- La formation d'une seule molécule cible incorporant l'ensemble des atomes des réactifs de départ est en accord avec le principe d'économie d'atome et d'étapes.
- Les RMCs sont considérées comme des procédés propres éco-compatibles grâce à la réduction de déchets et la minimisation des étapes de séparation et des traitements.
- La mise en jeu d'un minimum de trois groupements fonctionnels réagissant dans un ordre bien déterminé fait des RMCs, des réactions régiosélectives.
- La grande diversité et complexité moléculaire des molécules issues des RMCs permet de créer de larges bibliothèques moléculaires [21].

1.1. Historique des réactions multicomposants

La synthèse d' α -aminoacides de Strecker [22], publiée en 1850, est généralement considérée comme la première réaction multicomposant, même si Laurent et Gerhard l'auraient déjà effectuée douze ans plus tôt [23]. Elle consiste en la condensation du chlorure d'ammonium sur un aldéhyde en présence de cyanure d'hydrogène pour aboutir à la formation d'un α -aminonitrile qui est ensuite hydrolysé en α -aminoacide (Schéma II.3).

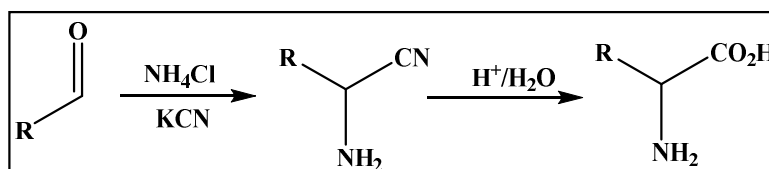


Schéma II.3 : Synthèse d' α -aminoacides de Strecker, 1850

En 1882, Hantzsch [24] a réalisé la première synthèse multicomposant d'hétérocycles. Cette synthèse consiste à faire réagir deux molécules de β -cétoesters et un aldéhyde dans l'ammoniaque pour conduire à une 1,4-dihydropyridine (Schéma II.4).

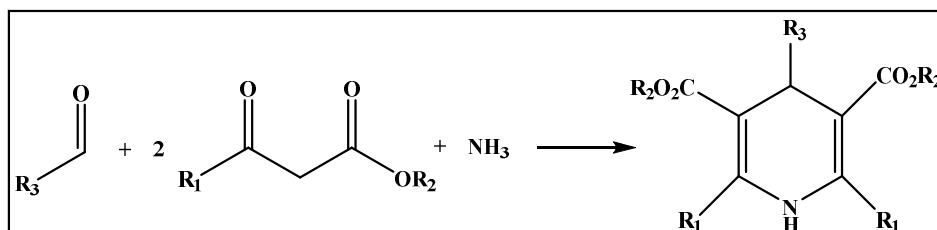


Schéma II.4 : Réaction de Hantzsch, 1882

La précédente réaction a été revisitée par le chimiste italien Pietro Biginelli [25] en 1891. En remplaçant l'ammoniaque par l'urée, Biginelli a proposé une synthèse générale de 3,4-dihydropyridin-2-(1*H*)-ones (Schéma II.5).

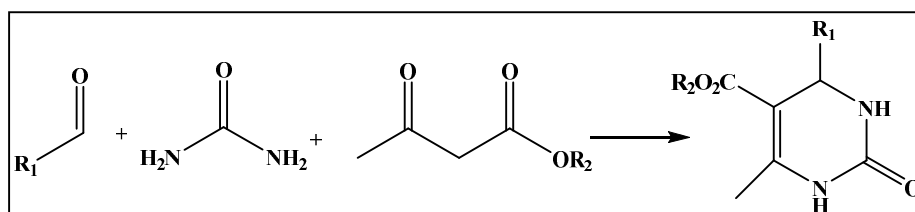


Schéma II.5 : Synthèse de 3,4-dihydropyridin-2-(1*H*)-ones de Biginelli, 1891

La synthèse de Mannich [26], découverte en 1912, constitue une des réactions multicomposants les plus importantes en chimie de synthèse. Elle consiste en la condensation du formaldéhyde, d'une amine secondaire et d'un composé carbonyle énolisable pour former une β -aminocétone (Schéma II.6).

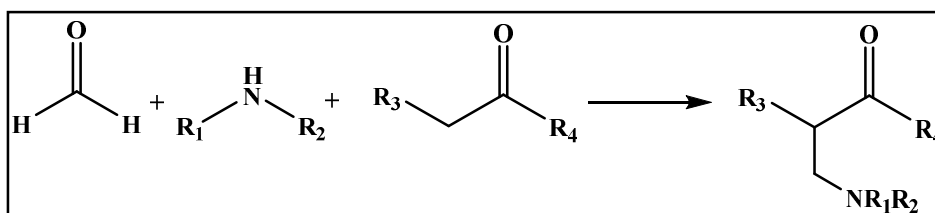


Schéma II.6 : Synthèse de β -aminocétones de Mannich, 1912

Cette réaction multicomposants s'est révélée particulièrement intéressante, la synthèse de produits naturels comme la tropinone, s'est réalisée par Robinson [27] en 1917 par addition de dialdéhyde succinique sur la méthylamine et l'acide acétonedicarboxylique (Schéma II.7).

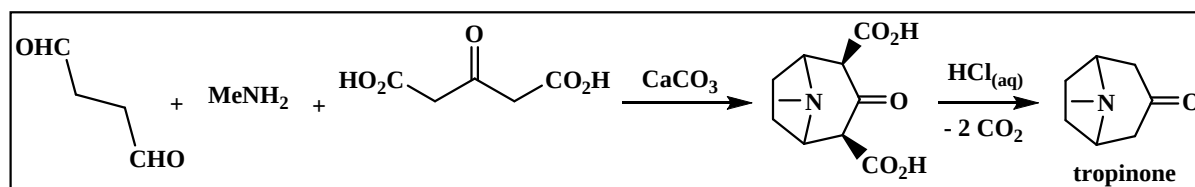


Schéma II.7 : Synthèse de la tropinone de Robinson, 1917

En 1929, Bucherer et Bergs [28] ont décrit une extension intéressante de la réaction de Strecker « par ajout de CO₂ » permettant la synthèse monotopie d'hydantoïnes, précurseurs essentiels d' α -aminoacides non naturels. Cette première réaction à quatre composants fait intervenir la condensation d'une cétone (ou aldéhyde), de cyanure de potassium et de carbonate d'ammonium (Schéma II.8).

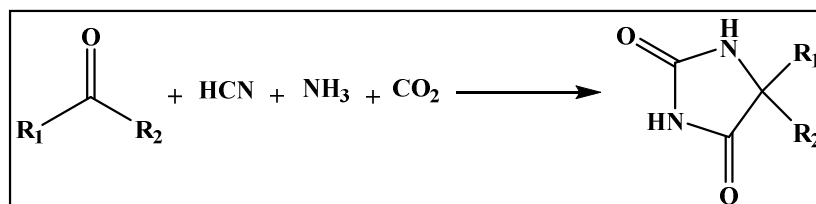


Schéma II.8 : Synthèse de Bucherer-Bergs, 1934

2. Dihydropyrimidin-2-ones (DHPMs)

2.1. Définition

Les DHPMs sont des composés hétérocycliques contenant un cycle pyrimidique, qui contient deux atomes azotés dans le cycle à six membres. La structure des dihydropyrimidinones et de leurs dérivés (DHPMs) est illustrée dans le schéma II.9 ci-dessous [29] :

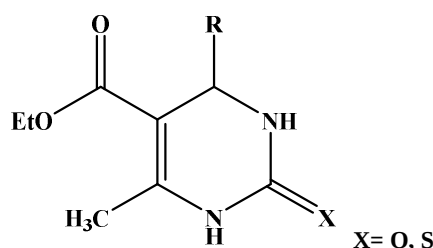


Schéma II.9 : Structure générale des DHPMs

2.2. Méthode de synthèse

2.2.1. Synthèse classique (originale)

Le chimiste italien Pietro Biginelli a rapporté, pour la première fois, la préparation d'une nouvelle molécule, la 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one **28**, notée DHPM, à partir d'une réaction de cyclocondensation à composants multiples en faisant réagir à la fois trois réactifs

en une seule étape : l'acétoacétate d'éthyle **25**, le benzaldéhyde **26**, et l'urée **27**, au reflux de l'éthanol comme solvant et en présence d'acide chlorhydrique comme catalyseur [30].

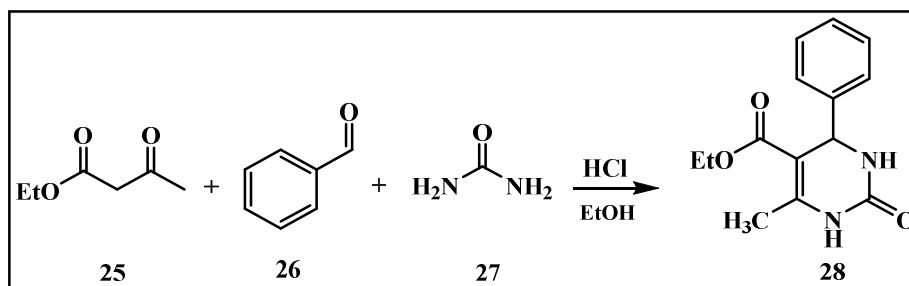


Schéma II.10 : Réaction de Biginelli

2.2.1.1. Mécanisme de la réaction

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 bis-uréide **33**, le premier produit de la condensation biomoléculaire entre le benzaldéhyde **26** et l'urée **27**, est le premier intermédiaire dans cette réaction [31]. En 1973 Sweet et Fissekis ont proposé un chemin différent et suggérèrent que l'ion carbénium **31**, produit par une réaction d'aldolisation en milieu acide du benzaldéhyde **26** avec l'acétoacétate d'éthyle **25** est formé dans la première étape [32]. Le mécanisme a été revisité en 1997 par Kappe et ses collaborateurs, en utilisant la spectroscopie RMN ^1H et du ^{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 **30** à partir de l'aldéhyde **26** et l'urée **27** précurseurs (schéma II.11) [33]. L'interception de l'ion iminium **30** par l'acétoacétate d'éthyle **25**, présumablement à travers son tautomère énol, produit une chaîne ouverte uréide **32**, qui se cyclise par la suite en hexahydropyrimidine **35**. L'élimination de l'eau de **35** conduits finalement au produit DHPM **28**.

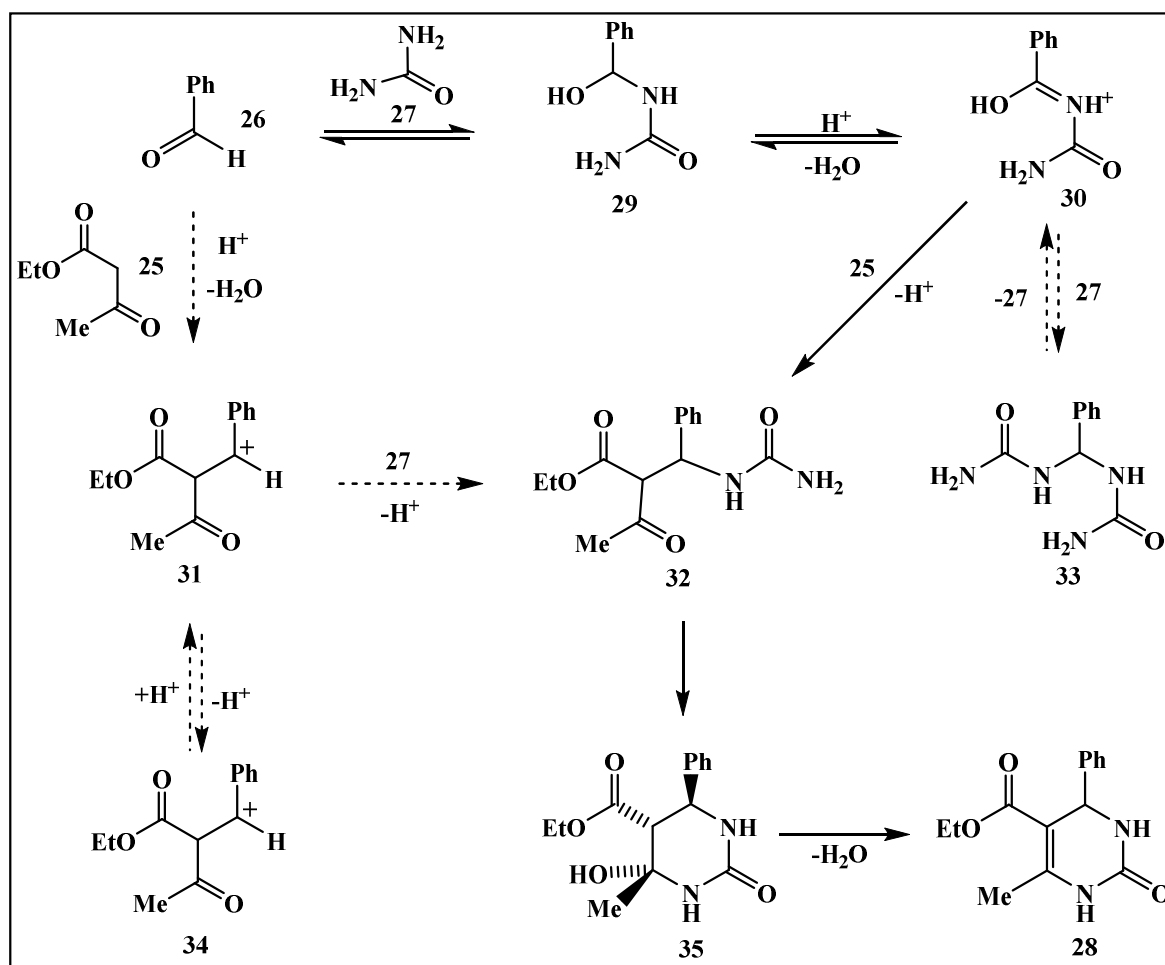


Schéma II.11 : Mécanisme de la réaction de Biginelli

2.2.1.2. Mécanisme étudié par des calculs théoriques

Afin d'expliquer la formation des dérivés DHPMs, Saher et coll [34] ont calculé théoriquement les charges des sites électrophiles et nucléophiles des réactifs, utilisant la méthode hamiltonienne semi-empirique PM6 et dans chaque solvant, pour identifier les entités qui réagissent en premier et en déduisant l'intermédiaire le plus probable. La Figure II.2, rapporte les charges de chaque atome participant à la réaction.

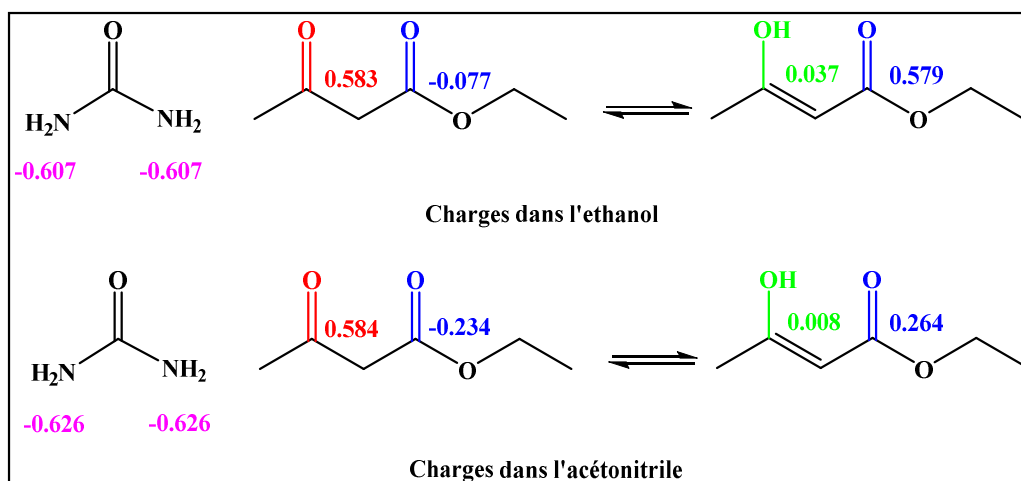


Figure II.2 : Charges de Mulliken de l'urée et de l'acétoacétate d'éthyle dans l'éthanol et dans l'acétonitrile en utilisant le Gaussian

Dans des travaux précédents de leur laboratoire, leurs collègues [34] ont montré que les β -dicétones peuvent exister dans un équilibre tautomérique. La forme dicétonique étant plus stable dans les solvants polaires tandis que la forme céto-énolique plus stable dans les solvants apolaires.

L'étude a été faite dans deux solvants polaires, l'un est protique (EtOH) et l'autre est aprotique (CH₃CN). L'hydrogène du solvant protique (EtOH) peut remplacer l'hydrogène de la fonction énol par formation d'une liaison hydrogène avec l'oxygène d'un des deux carbonyles de la dicétone, qui peut donner la forme céto-énolique. Contrairement à l'acétonitrile, la forme dicétonique est plus abondante due à l'absence de la formation de cette liaison.

Les calculs semi-empiriques des charges atomiques de chaque réactif dans les deux solvants, montrent d'une part que les atomes d'azote de l'urée ne changent pas beaucoup, étant légèrement plus négatives dans CH₃CN que dans EtOH. L'atome de carbone du carbonyle de la fonction cétone de l'acétoacétate d'éthyle, sous la forme dicétonique est plus positif que celui de l'énole sous la forme céto-énolique (=CHOH) dans les deux solvants, ce qui augmente la réactivité du carbonyle dans le cas de la dicétone (Figure II.2).

D'autre part, le carbonyle du groupement cétone de l'acétoacétate d'éthyle sous sa forme dicétonique est plus positif que le carbonyle de la fonction aldéhyde dans les deux solvants,

suggérant que la réactivité de l'urée **27** avec l'acétoacétate d'éthyle **25** est la première étape de la réaction, puis l'intermédiaire formé **D** réagit avec le benzaldéhyde **26** pour donner les 3,4-dihydropyrimidinones **28** (Schéma II.12), confirmant ainsi le mécanisme proposé par Cepanec et Litvic [35] et s'opposant à celui proposé par Folkers Johnson [36] et Kappe [37].

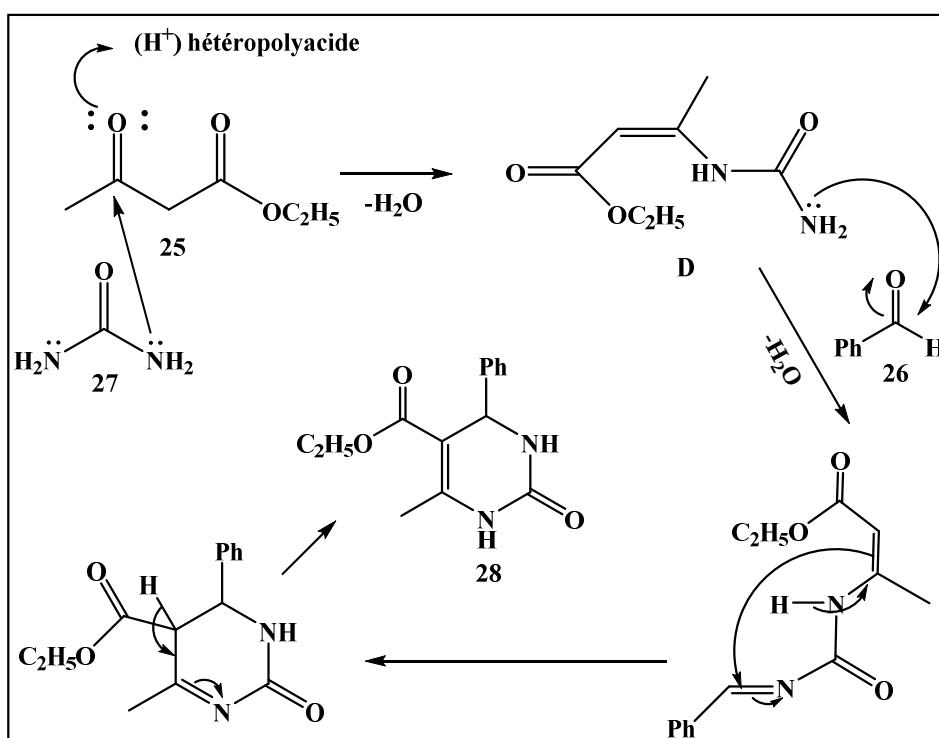


Schéma II.12 : Mécanisme proposé pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)- ones **28** en utilisant des catalyseurs hétéropolyacides

Malheureusement ce protocole dit " One pot "ou " One step ", (dénommé aujourd'hui condensation de Biginelli) avait des inconvénients tel que les rendements faibles à modérés de la molécule cible souhaitée, en particulier quand l'aldéhyde aromatique ou lorsque la thiourée sont employés [38]. Cette première synthèse s'est révélée ainsi inefficace avec 20-60% de rendement [30]. Au passé, peu de méthodes attrayantes pour synthétiser ce type d'hétérocycle ont été connues, et la plupart d'entre elles emploient des conditions réactionnelles anhydres et des acides de Lewis [39]. Récemment, de nouvelles méthodes ont été découvertes, toutefois ces dernières impliquent des séquences multiples et des conditions dangereuses [40], et plusieurs prennent également beaucoup de temps. C'est pourquoi le développement de méthodes de synthèse catalytiques efficaces et rapides est devenu une nécessité pour la production de ce type de composé multi fonctionnalisé.

2.2.2. Synthèse améliorée

2.2.2.1. Synthèse sous irradiation micro-ondes

Le chauffage par micro-ondes est devenu une technique puissante pour promouvoir une variété de réactions chimiques. Les réactions sous irradiations micro-ondes, sans solvant et/ou en utilisant un support solide tel que l'argile, l'alumine, la silice ou le graphite en des temps de réaction court produisent des rendements en DHPMs plus élevées que ceux obtenus par chauffage conventionnel. Elles offrent également à faible coût, la simplicité de manipulation et de traitement et la réduction de pollution [41].

Palani et coll [42] ont réalisé la réaction de Biginelli sous irradiations micro-ondes, sans solvant et sans catalyseur en des temps de réaction courts (5-10 minutes). Les rendements en produits désirés sont plus élevés que ceux obtenus par l'utilisation de chauffage conventionnel. Elles offrent également un faible coût pour une simplicité de manipulation et réduit la pollution. Dhurava et coll [43] ont réalisé la synthèse des DHPMs via la cyclocondensation des trois composants (aldéhyde, urée ou thio-urée et acétoacétate d'éthyle) sous irradiation micro-ondes en présence d' $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (10 %mol) pour un temps de réaction allant de 1,5 à 3 minutes. Les produits DHPMs ont été obtenus avec d'excellents rendements (83 à 96 %).

Il est aussi pratique et faisable d'accomplir les réactions de Biginelli par activation sous ultra-son, par irradiation IR ou par les méthodes photochimiques.

2.2.2.2. Utilisation des acides de Lewis

Parmi les variantes de la réaction de Biginelli les plus courantes et les plus efficaces reste 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. A l'heure actuelle, plus de 50 acides de Lewis ont été employés avec succès, parmi lesquels on peut citer : BF_3OEt_2 , LaCl_3 , FeCl_3 , NiCl_2 , $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{La}(\text{OTf})_3$, InCl_3 , $\text{In}(\text{OTf})_3$, LiBr , $\text{M}(\text{NO}_3)_2$ ($\text{M} = \text{Ca}, \text{Mg}, \text{Pb}$).

Généralement, les acides de Lewis utilisés dans la réaction de Biginelli sont le plus souvent en quantités catalytiques allant de 1 à 20 mol%, mais certains donnent de meilleurs résultats en quantités stoechiométriques tels que : $\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl}$, $\text{Mn}(\text{OAc})$ et $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. Par ailleurs, avec quelques acides de Lewis comme : $(\text{BF}_3\text{OEt}_2/\text{CuCl})$ et FeCl_3 , l'ajout de quelques gouttes d'un acide de Brønsted HCl ou $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ comme solvant est nécessaire afin d'effectuer la condensation de Biginelli.

Les réactions de Biginelli catalysées par les acides de Lewis, hormis de SbCl_3 , 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.

2.2.2.3. Utilisation des acides de Brønsted

La cyclocondensation des dérivés du benzaldéhyde avec des β -cétoesters et l'urée ou la thiourée peut être catalysée efficacement par un acide de Brønsted type $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-SiO}_2$. Cette réaction qui procéda 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 %.

De façon similaire et même en l'absence de SiO_2 , l'action de l'acide sulfurique seul sur la réaction de condensation de Biginelli, s'est avéré très efficace et ce dans la synthèse des dérivés d'octahydroquinazolines. A titre d'exemple, la condensation cyclique du benzaldéhyde avec le 5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione et la thiourée en présence de deux gouttes d' H_2SO_4 s'est achevée à reflux dans l'eau en 3 heures pour donner 98 % en produit [41].

Jiang C. et coll [44] ont décrit la synthèse des dihydropyrimidinones sous irradiations micro-ondes en une seule étape en utilisant l'acide formique comme catalyseur sans l'emploi d'aucun solvant organique. Les conditions réactionnelles ont été optimisées par l'utilisation du benzaldéhyde, acétylacétate d'éthyle et l'urée comme réactifs sous irradiations micro-ondes à 120 W pendant 4 minutes.

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 avec des rendements assez acceptables.

2.2.2.4. Utilisation des liquides ioniques

Les liquides ioniques ont attiré l'attention des chimistes grâce à leurs propriétés physicochimiques uniques. 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 transformations 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.

Lors de la synthèse de Biginelli en présence des liquides ioniques type chloroaluminates, il a été montré que l'utilisation de ses derniers en tant que solvants et catalyseurs acides de Lewis influent sur le rendement en produits DHPMs. De sorte, que la préparation des DHPMs en présence de [bmim]Cl₂.AlCl₃ (bmim : butylmethylimidazolium) dépend de la composition exprimée en fonction de la fraction molaire d'AlCl₃. Ainsi, si cette fraction est de l'ordre de 0-0,5 ; 0,5 ou 0,5-0,67, les liquides ioniques correspondants sont classés comme basiques, neutre ou acide respectivement. La réaction des (thio)urées avec les aldéhydes et les β-cétoesters avec différents liquides ioniques différents montre des résultats positifs dans le cas des liquides ioniques acides [41].

Atul R. et coll [45] Ont utilisé une série de liquide ionique (1,3-di-*n*-butylimidazolium, [bbim] et 1-*n*-butylimidazolium [Hbim]) dans la catalyse de la réaction de Biginelli sous irradiation micro-ondes. La réaction effectuée sans solvant donne les dihydropyrimidinones correspondantes avec des rendements élevés.

2.2.2.5. Utilisation des hétéropolyacides

Les hétéropolyacides sont utilisées dans divers processus de la synthèse organique fine et autres transformations chimiques ainsi que dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique et employés comme catalyseurs dans quelques réactions en phase liquide y compris la déshydratation, l'alkylation et l'estérification. Ils sont très réactifs par rapport aux catalyseurs acides conventionnels organiques ou inorganiques, non toxique, simple à manipuler et

recupérable des milieux réactionnels par une simple filtration et réutilisables sans activation [41]. 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 ($H_3PW_{12}O_{40}$) a été employé par Heravi et coll [46] comme catalyseur recyclable de la réaction de cyclocondensation de Biginelli. Ils ont obtenu les dihydropyrimidinones correspondantes avec de très bons rendements.

Le même groupe a employé des hétéropolyacides autres que l'acide $H_3PW_{12}O_{40}$ (PW) pour vérifier leur activité catalytique vis-à-vis de cette réaction. En effet, ils ont utilisé le $H_4SiW_{12}O_{40}$ (SiW) et $H_3PMo_{12}O_{40}$ (PMo) avec 0,05 et 0,08 équiv. Et ont trouvé qu'ils donnent des résultats similaires.

L'acide 11-molybdo-1-vanadophosphorique $H_4PMo_{11}VO_{40}$, a été également employé avec succès et donne les DHPMs attendues avec de bons rendements [41].

D'autre part, Saher et coll [34] ont rapporté la synthèse des DHPMs en présence de l'acide $H_4SiMo_{12}O_{40}$ comme catalyseur, et donne ainsi des DHPMs avec de bons rendements (52-82%). Les meilleurs rendements sont obtenus avec le 4-nitro benzaldéhyde dans l'acétonitrile comme solvant. Ensuite, la synthèse des 3,4- dihydropyrimidine-2(1*H*)- ones a également été réalisée en présence de $H_3PMo_{12}O_{40}$. Dans ce cas, les rendements les plus élevés, comme dans le cas de $H_4SiMo_{12}O_{40}$, ont été obtenus dans l'acétonitrile et avec les substituants nitro et méthoxy benzaldéhydes. La différence dans les rendements obtenus est plus prononcée (jusqu'à 10%) dans le cas des autres substituants, montrant que $H_4SiMo_{12}O_{40}$ est plus actif que $H_3PMo_{12}O_{40}$.

2.2.2.6. Utilisation des supports solides

Tallarico et coll [47] ont étudié l'effet du catalyseur LiOTf sur la condensation de biginelli. Ils ont montré que cette réaction prend place via une condensation initiale de l'uréesupport avec un aldéhyde aromatique pour former un acylimine stable, suivie séparément par une condensation avec un β -cétoster. Cette réaction donne exclusivement les produits 3,4-dihydropyrimidinones attendus. Kalbasi et coll [48] ont rapporté une méthode d'obtention des 3,4- dihydropyrimidinone/thiones en présence d'une quantité catalytique de Bentonite/PSHSO₃ dans des conditions exemptes de solvant à 120°C pendant 30 minutes. De même Jain et coll [49] ont rapporté une méthode efficace qui permet la synthèse rapide

des DHPMs sans l'usage de solvant ni de catalyseurs complexes. La procédure suivie implique le chauffage à 80°C, d'un aldéhyde, d'un acétoacétate d'éthyle et d'urée en présence d'une quantité de catalyseur $\text{MoO}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$ qui peut être récupéré aisément à la fin de la réaction par une simple filtration. L'application du protocole a permis d'avoir d'excellents rendements en DHPMs (98 %).

2.2.2.7. Utilisation des polymères

Kappe et coll [50] ont trouvé que l'ester polyphosphate (EPP) est un catalyseur efficace pour la réaction de 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 (61-95 %). De plus, les variations des trois composants de la réaction sont tolérées. Les DHPMs issues de cette synthèse ne sont pas contaminées par des résidus de métaux lourds, ceci est extrêmement important dans la mesure où ils ont pensé à synthétiser des ingrédients pharmacologiquement actifs. Kappe a raisonné que le succès de sa méthode est dûe probablement aux interactions spécifiques entre le EPP 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.

De même, Wang et coll [51] ont pu préparer des dérivés de 3,4- dihydropyrimidinones avec de bons rendements sous catalyse du poly (éthylène glycol) -lié à l'acide sulfurique sous irradiation micro-ondes.

Récemment, Verma et coll [52] ont décrit une autre méthode efficace pour la synthèse de Biginelli. Il s'agit d'utiliser le complexe Polyéthylène glycol (PEG.TUD II) qui est considéré comme catalyseur très actif et recyclable. La réaction effectuée à reflux à 50°C offre d'excellents rendements (92 et 98 %).

2.3. Propriétés chimiques des DHPMs

Les DHPMs sont des structures polyfonctionnalisées et par conséquent présentent des réactivités différentes :

2.3.1. Réactivité vis-à-vis des nucléophiles et des électrophiles

L'équipe de Folker K. [53] étudia la réactivité des DHPMs vis-à-vis de l'addition d'électrophile et de la substitution nucléophile. Ils ont pu préparer la 3,4-dihydropyrimidinone N-méthylée en position 3 (**37**) (Schéma II.12), impossible à préparer avec la méthyleurée, résultat confirmé par Sweet en 1973 [54].

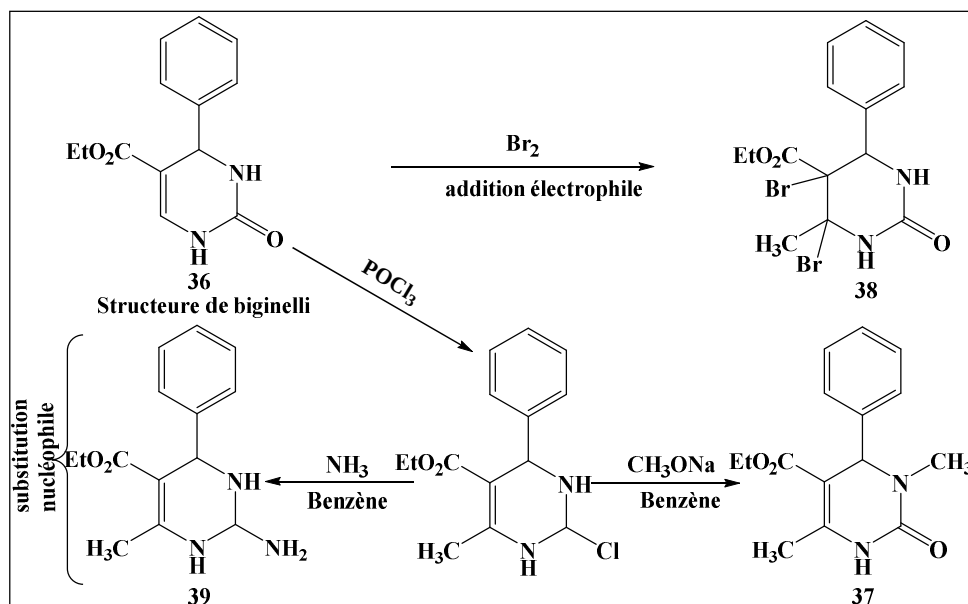


Schéma II.13 : Réactivité des DHPMs

2.3.2. Réaction d'oxydation

Les 3,4-dihydropyrimidinones peuvent aussi subir des réactions de déshydrogénation et conduisent à la formation des pyrimidinones **40** correspondants.

Dans une étude menée par Memarian H. et coll [55], l'oxydation des DHPMs peut être réalisée soit en employant le peroxydisulfate de potassium sous des conditions sono-thermal [56], ou bien par irradiation d'UV [55]. Les pyrimidinones obtenues ont été isolées avec de très bons rendements (Schéma II.13).

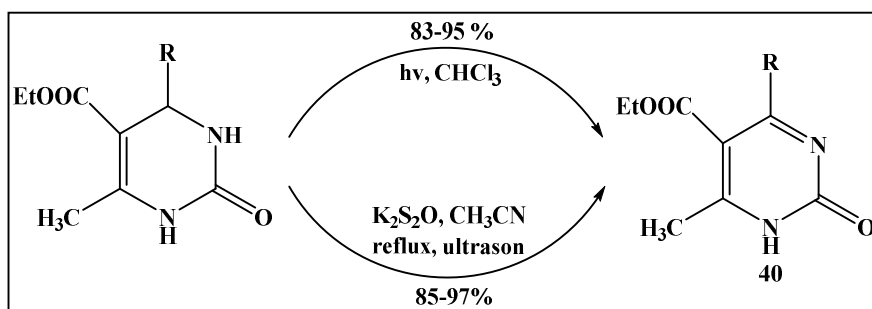


Schéma II.14 : Oxydation des DHPMs

2.3.3. Réaction de condensation

Selon Zigeuner G. et coll [57], les dérivés bromés en position 6 des 3,4-dihydropyrimidinones **41** donnent divers dérivés du pyrolo-[3,4-d]-pyrimidinone (schéma II.14):

- Soit par traitement avec la méthylamine dans l'éthanol (produit **42**).
- Soit par réaction avec la phthalimide de potassium dans un milieu basique (produit **43**).
- Ou bien par condensation réalisée en présence d'une base avec la benzylamine (produit **43**).

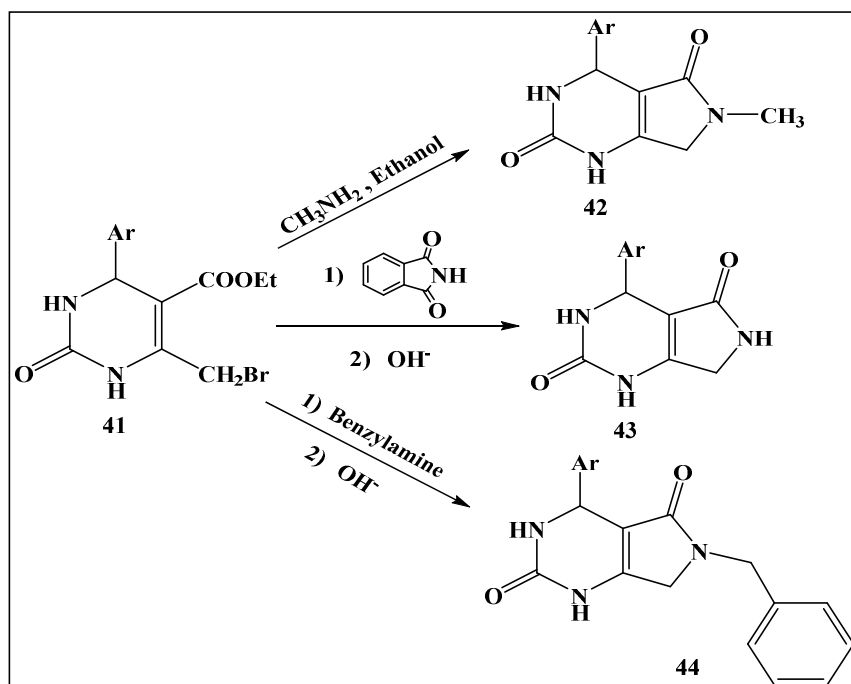


Schéma II.15 : Condensation des DHPMs

Svetlik J. et coll [58], en examinant la réaction de Biginelli avec l'aldéhyde salicylique, ont montré que les produits de Biginelli obtenus se condensent pour avoir une structure polycondensée de type **47** (schéma II.15) le produit **48** n'est pas finalement observé comme rapporté dans les études antérieures ; cette étude a été confirmée en 1994 par Rehani A. et coll [59]. La réaction a été étudiée de nouveau par Matache M. et coll [60], ils ont obtenu la structure **49** après avoir hydrogénéolysé le composé **48** qui est moins stable à cause du gêne stérique.

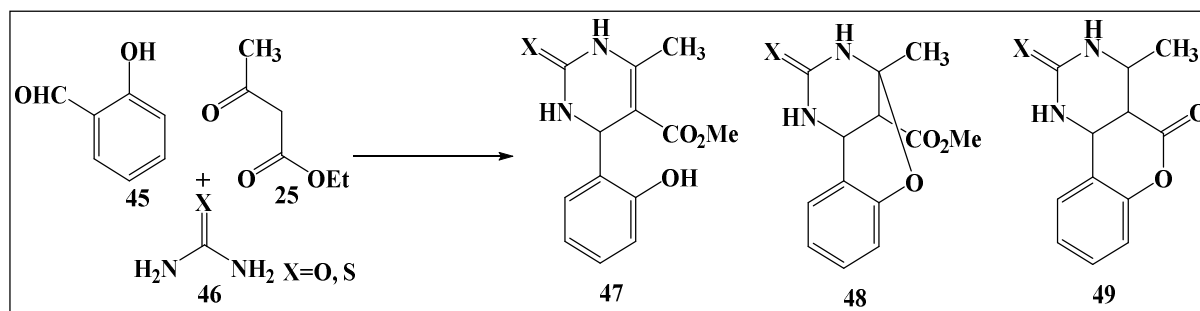
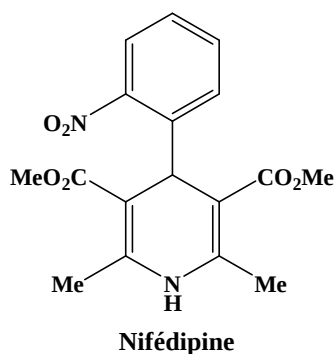


Schéma II.16 : Condensation des produits de Biginelli

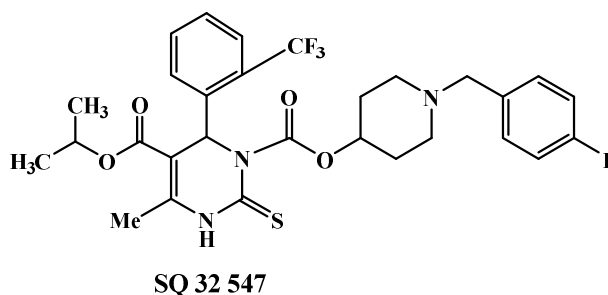
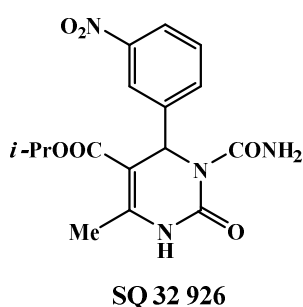
2.4. Intérêt biologique des DHPMs

Les biologistes ont constaté des ressemblances entre le produit de Biginelli (3,4-dihydropyrimidinone) à ce lui de Hantzsch (1,4-dihydropyridine) en tant qu'analogues de la Nifédipine et d'autres molécules relatives qui ont montré depuis longtemps une diverse gamme d'activités biologiques [61].



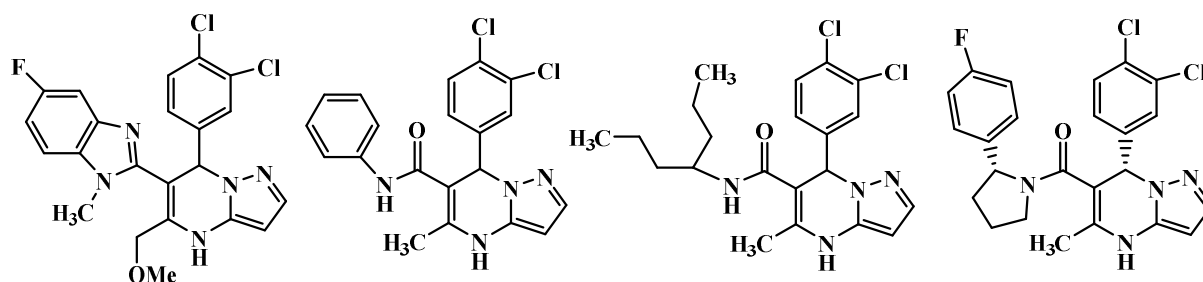
2.4.1. DHPMs antihypertensives

Parmi les différents composés de Biginelli on trouve la SQ 32 926 et la SQ 32 547 qui manifestent des propriétés pharmacologiques importantes, comme des agents anti hypertensifs actifs oralement [62].



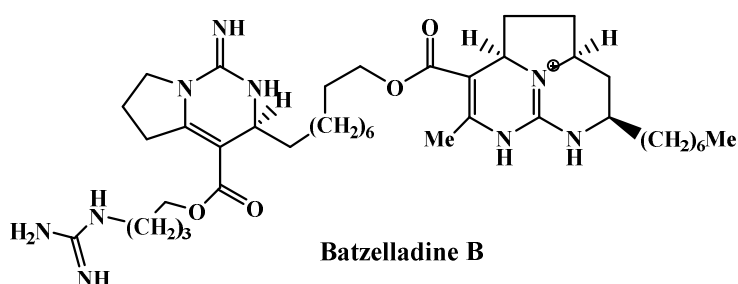
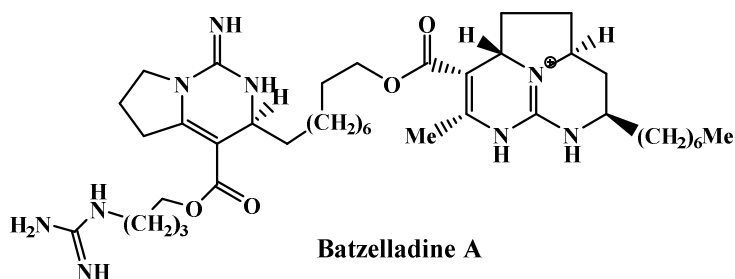
2.4.2. DHPMs Antagonistes de canal de potassium

Annulation d'anneaux de benzimidazole a montré des activités antagonistes de canal de potassium. Les molécules représentées ci-dessous sont en phase de développement préclinique [63].



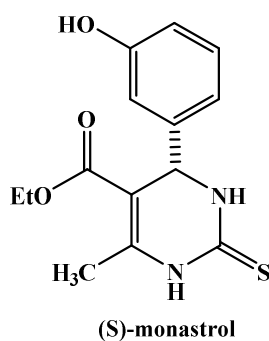
2.4.3. DHPMs anti-VIH

Les dérivés de DHPMs, Batzelladine A et B ont été isolés de l'éponge marine rouge des Caraïbes de l'espèce de Batzella, et avaient l'action d'inhiber la liaison de la protéine de l'enveloppe gp-120 du virus du SIDA (VIH) avec les cellules humaines CD4 et CD8 responsables de la défense dans l'organisme, et donc de nouvelles pistes thérapeutiques pour cette maladie [64].



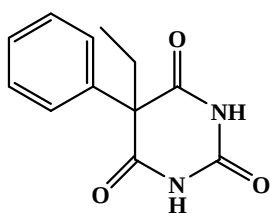
2.4.4. DHPMs Agents antitumorals

Le Monastrol est une molécule qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. L'activité de cette molécule consiste en l'inhibition spécifique et réversible de la motilité de la Kinésie mitotique Eg5 [65].

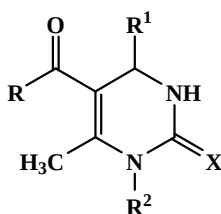


2.4.5. DHPMs antiépileptiques

Le phénobarbital est une drogue bien connue pour l'épilepsie. Il a été remarqué que cette molécule possède la même structure que les composés de Biginelli. Ainsi, quand les composés donnés ci-dessous ont été examinés contre l'épilepsie, ils ont montré une activité prometteuse [66].



Phenobarbital



R= OMe, Me, OH, NH₂, OMePh.

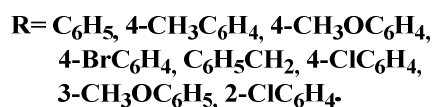
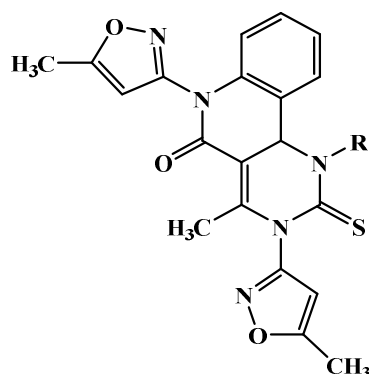
R¹= Ph, 4-Br-C₆H₄, 3-OMe-C₆H₄,
4-NO₂-C₆H₄, 3-OMe-4-OH-C₆H₃,
C₃H₇, 3-OH-C₆H₄.

R²= H, Me.

X= O, S.

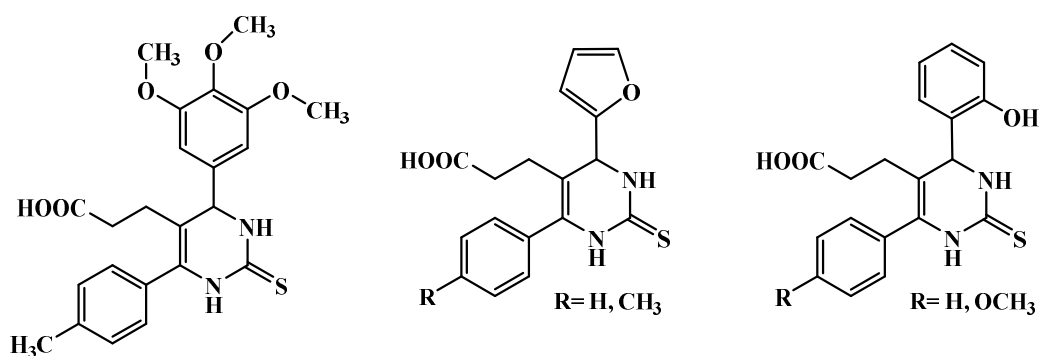
2.4.6. DHPMs anti-microbiens

Les composés de Biginelli multi-fonctionnalisés avec des isoxazoles, sont des anti-microbiens, antifongiques, et antimalariques [67].



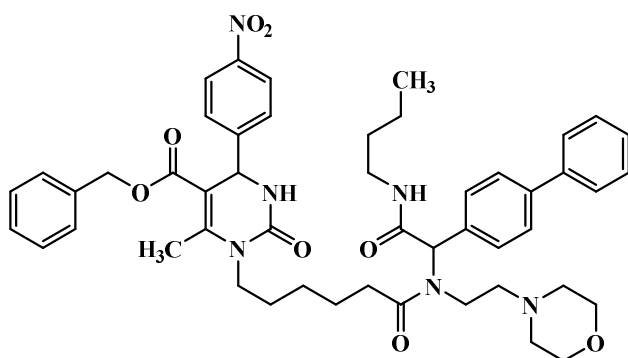
2.4.7. DHPMs anti-inflammatoires

Une série de composés 3-(4,6-disubstitué-2-thio-1, 2, 3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl) des dérivés d'acide propanoïque (indiqué ci-dessous) ont été examinés pour leur activité anti-inflammatoire en utilisant la méthode d'œdème de patte de rat. La plupart des composés de la série ont montré une activité anti-inflammatoire significative [68].

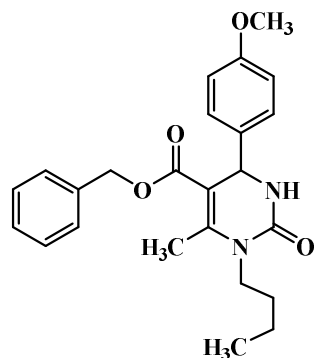


2.4.8. DHPMs anti-malariques

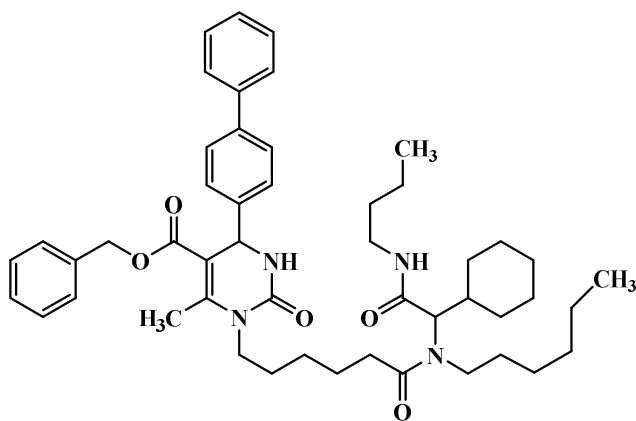
Les Pyrimidinone-amides dérivés de DHPMs (DMT 3024 et 2264 ; MAL 2-39 et 2-29) sont une nouvelle classe des modulateurs Hsp70, qui pourraient éventuellement empêcher la réplication de la pathogénie (*Plasmodium falciparum*) dans les globules rouges humaines. Ces composés ont été choisis comme étant des agents anti-malariques [69].



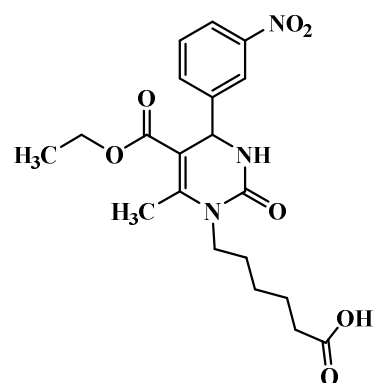
DMT 3024



MAL 2-39



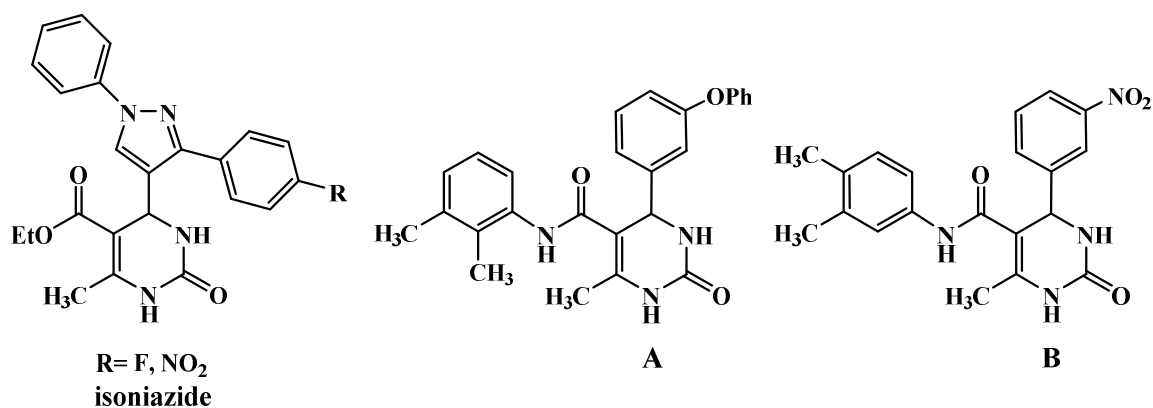
DMT 2264



MAL 2-29

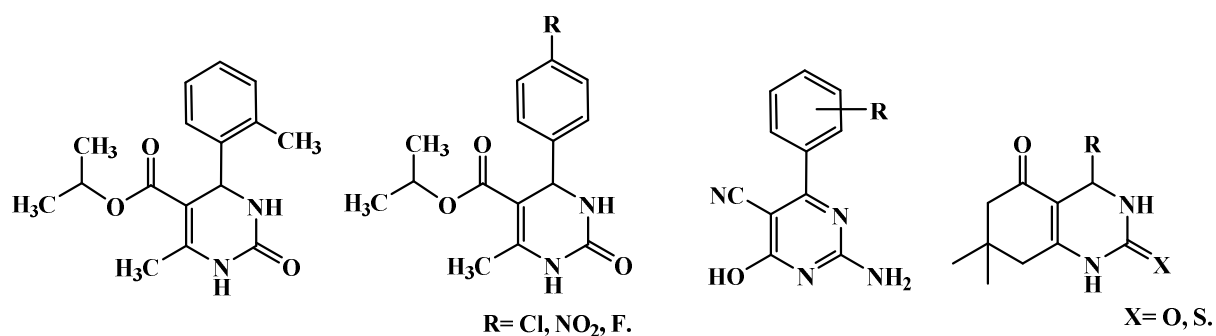
2.4.9. DHPMs anti-tuberculeux

30 exemples de dihydropyrimidinones ont également été évalués pour leur activité anti-tuberculose contre la mycobactérie (Tuberculose H37Rv). Cette étude était in vitro et seulement deux composés ont été sélectionnés pour être les composés les plus actifs. Pour plus d'efficacité que l'isoniazide, les composés (A) et (B) ont montré l'inhibition de 65% et 63% contre la *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.



2.4.10. DHPMs agents antibactériens

Il a été rapporté que l'ester, le cyanure et quelques autres dérivés de Biginelli sont les agents antibactériens prometteurs [70].



D'autres composés de Biginelli ont montré une gamme variée d'activités biologiques : anti-inflammatoires, analgésiques, inhibitrices de l'agrégation des plaquettes de sang, antiprolifiques. Un bon nombre de dérivés de la DHPM sont considérés comme une classe importante dans le traitement de diverses maladies.

1. Introduction

Les dérivés DHPMs d'une part, ont une place diversifiée et unique dans la chimie médicinale en raison de leur large domaine d'application thérapeutique. D'autre part, les composés d'hydrazides sont très utiles dans plusieurs domaines, en présentant d'intéressantes propriétés biologiques et pharmacologiques. Par conséquent, les chercheurs ont montré un grand intérêt pour la synthèse et la conception de nouveaux composés d'hydrazides contenant un noyau DHPM.

2. Différentes méthodes de synthèse des DHPMs-hydrazides

En 2009, Patil P.A. et coll [71] se sont intéressés à la synthèse des produits DHPMs-hydrazides via un simple rapport coût-efficacité par voie synthétique comme le montre le schéma III.1. La réaction a été commencée par la synthèse du noyau DHPM via la réaction de condensation classique en un seul pot de Biginelli, d'acétoacétate d'éthyle **25** d'urée **27** et de dérivé d'aldéhyde substitué **50** où la réaction a été amorcée avec du H_3AsO_3 et $AsCl_3$ au reflux pour donner une dihydropyrimidinone **51**. Par la suite le mélange réactionnel est soumis à des irradiations micro-ondes pendant des minutes spécifiées lors de la réaction avec de l'hydrazine hydrate pour obtenir le composé DHPM-hydrazide **52**.

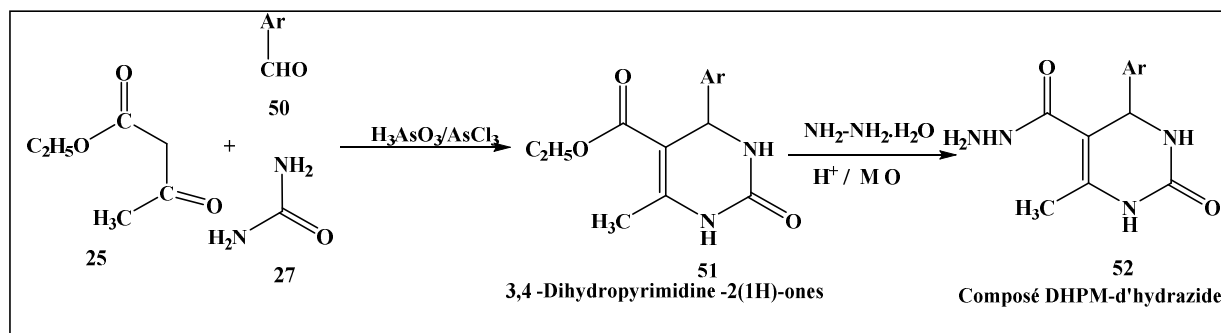


Schéma III.1 : Synthèse des composés DHPMs-hydrazides par Patil P.A. et coll [71]

Une année après, Mishra M.K. et coll [72] ont décrit une autre méthode de synthèse, simple et efficace, en faisant réagir le composé **51** avec de l'hydrazine hydrate au reflux d'éthanol pendant 3h.

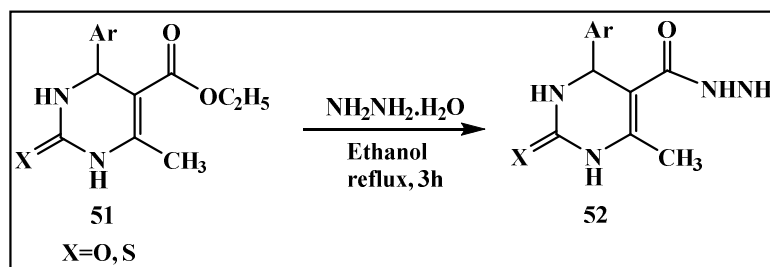


Schéma III.2 : Synthèse des composés DHPMs-hydrazides par Mishra M.K. et coll [72]

Par la suite, Patel H.S. et coll [73] ont rapporté un procédé de synthèse similaire à celui de Mishra M.K. et coll, en utilisant le n-butanol comme solvant, sans catalyseur et chauffage à reflux.

Également, Desai N.C. et coll [74] ont développé la synthèse d'hydrazides à partir de DHPMs au reflux pendant 4 heures dans le 1,4-dioxane et l'ajout de quantités catalytiques de l'acide sulfurique concentré.

En 2017, Gang L. et coll [75] ont refait la synthèse des hydrazides à partir des DHPMs en utilisant les conditions opératoires standards, l'hydrazine hydrate, l'éthanol et le chauffage à reflux pendant 3,5 heures. Les auteurs ont séparé les composés DHPM-hydrazides avec de bons rendements.

De leur part, Beena K.P. et coll [76] ont réalisé la synthèse de l'hydrazide en mélangeant les dérivés DHPMs avec l'hydrazine hydrate dans l'éthanol en ajoutant des quantités catalytiques de l'acide sulfurique concentré, ensuite en portant le mélange réactionnel au reflux pendant 3h. Excellents rendements sont obtenus à la fin de la réaction.

Récemment, Godhani D.R. et coll [77] ont décrit la synthèse d'un nouveau dérivé DHPM-hydrazide dans les conditions standards avec des modifications mineures comme illustré dans le schéma III.3.

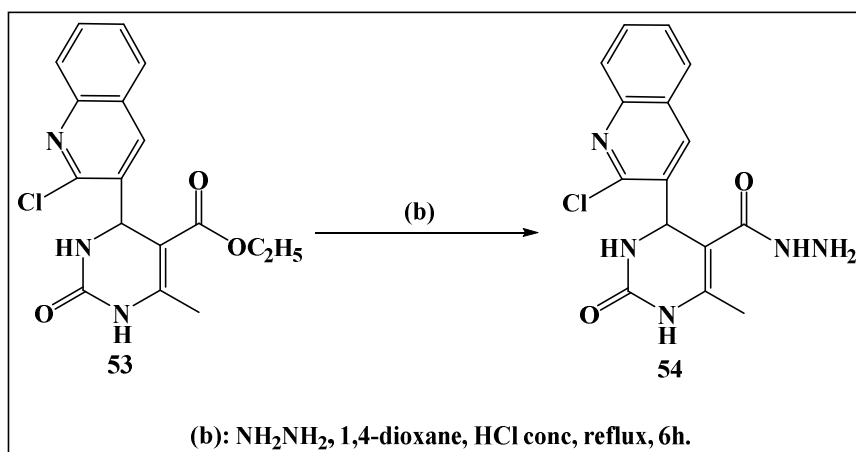


Schéma III.3 : Synthèse de Godhani D.R. et coll [77]

3. Utilisation des DHPMs-hydrazides comme intermédiaires réactionnels

La réactivité de l'hydrazide **52** synthétisé précédemment vis-à-vis du chlorure de tosyloxy **55** en présence de la pyridine et à température ambiante offre le composé d'hydrazide tosylé **56** [71].

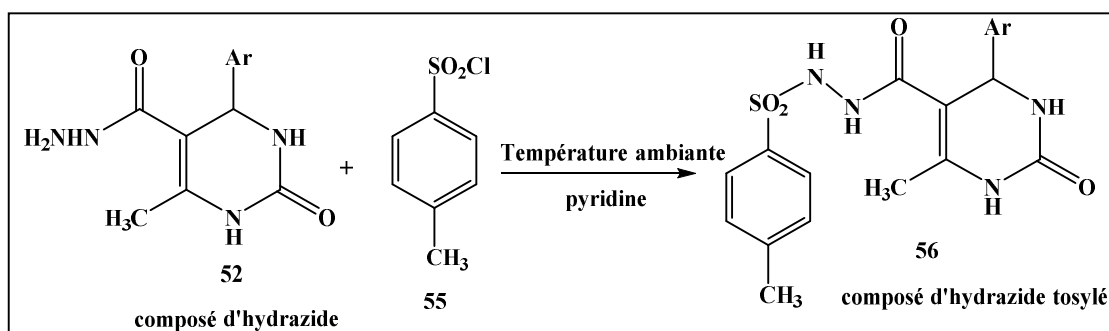


Schéma III.4 : Synthèse du composé d'hydrazide tosylé **56**

Les dérivés DHPMs-hydrazides **52** subissent une réaction avec le chlorure de benzoyle en présence de POCl_3 et de dichloroéthane comme solvant pour donner le composé **57** [72].

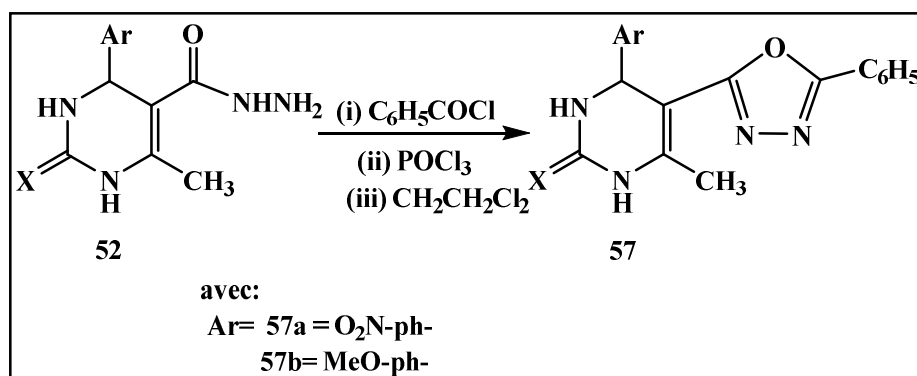


Schéma III.5 : Synthèse du composé 57

Un mélange équimolaire de composé 52 et d'aldéhydes aromatiques substitués dans le méthanol chauffés au reflux donne le composé **58(a-h)**. Ce dernier donne le composé **59(a-h)** après avoir subi une action d'acide mercaptoacétique (acide thioglycolique) dans du THF comme solvant et catalysé par du ZnCl₂ anhydre [73].

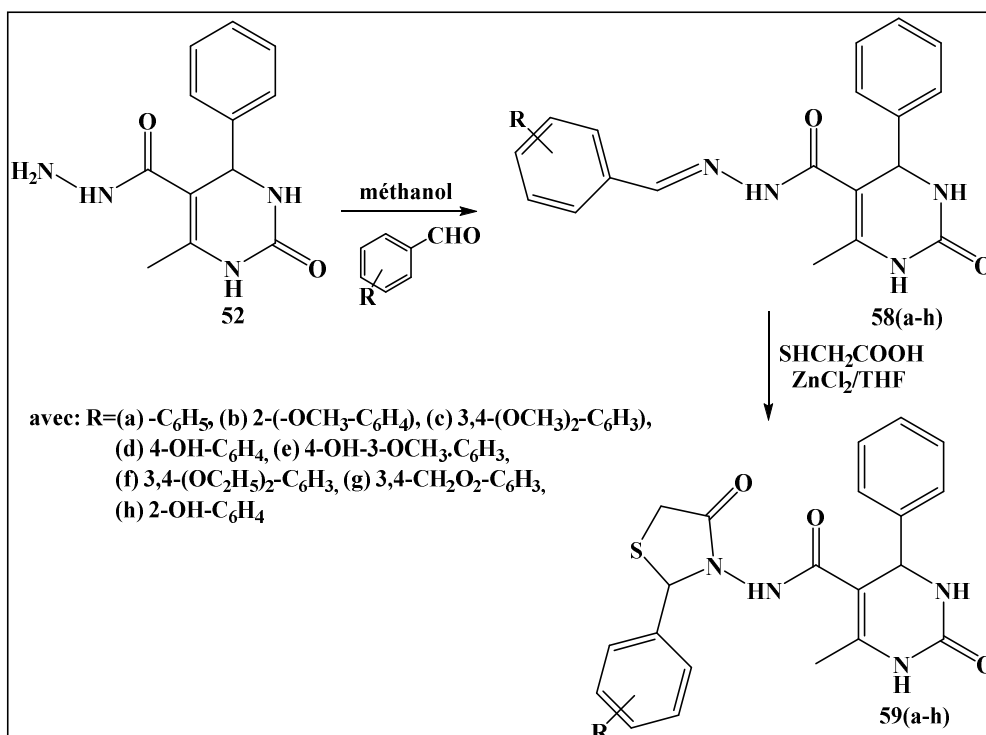


Schéma III.6 : Synthèse du composé 59(a-h)

Également, Un mélange du composé 52, de thiocyanate de potassium et d'acide chloridrique dans l'eau a été chauffé au reflux pour donner le composé **60**. Suivi d'une

réaction avec l'acide monochloroacétique et l'acétate de sodium dans l'acide acétique glacial pour obtenir le composé **62** [74].

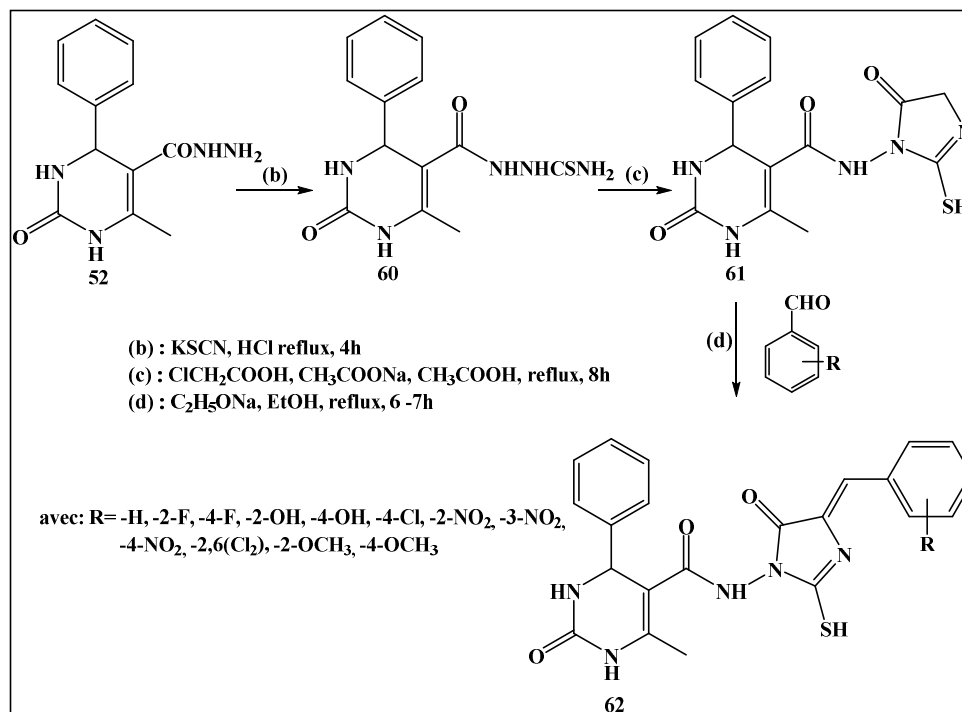


Schéma III.7 : Synthèse du composé **62**

À partir des composés **52(a-m)** et en présence d'acétonitrile, (E)-(3-bromoprop-1-ényl) benzène, K₂CO₃ et l'iodure de tertibutylammonium comme catalyseur, les composés **63(a-m)** a été obtenu [75].

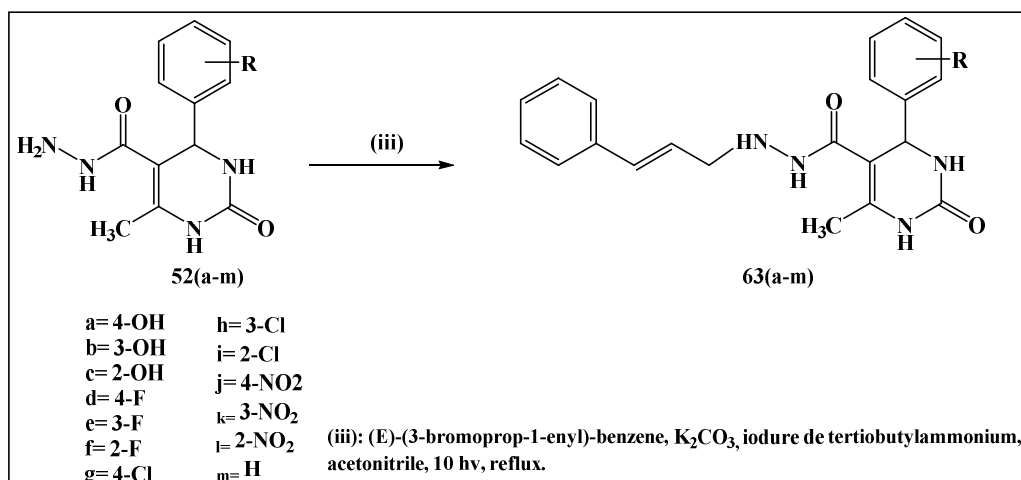


Schéma III.8 : Synthèse du composé **63(a-m)**

Dans une procédure en deux étapes, un dérivé de DHPMs-hydrazides a été obtenu, dans la première étape une base de Schiff a été formé qui, sous traitement avec de la glycine dans un mélange de benzène et d'éthanol donne le composé final [76].

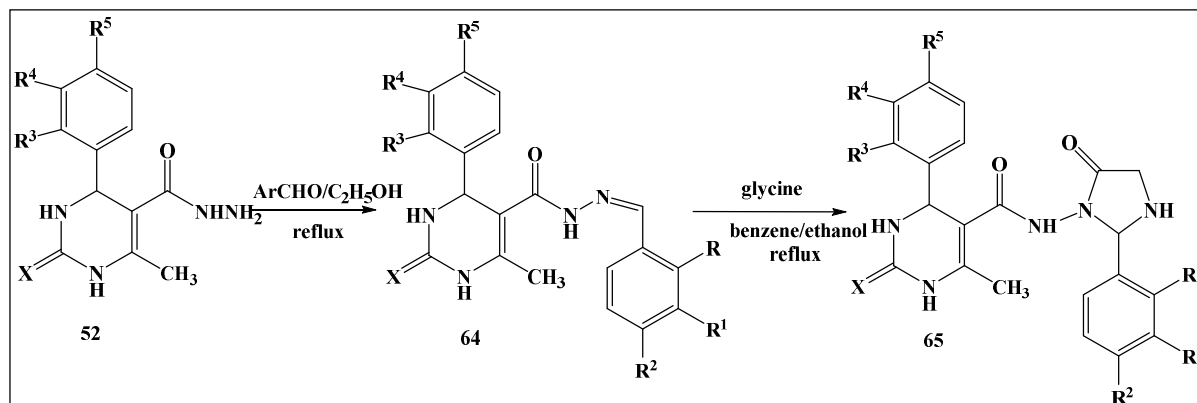


Schéma III.9 : Synthèse du composé **65**

La cyclisation du carbohydrazide **53** par des dérivés d'acide benzoïque dans du chlorure de phosphoryle donne les dérivés 4-(2-chloroquinolin-3-yl)-6-méthyl-5-(phényle substitué)-1,3,4-oxadiazol-3-yl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **65 (a-o)** avec des rendements de 61 à 78% [77].

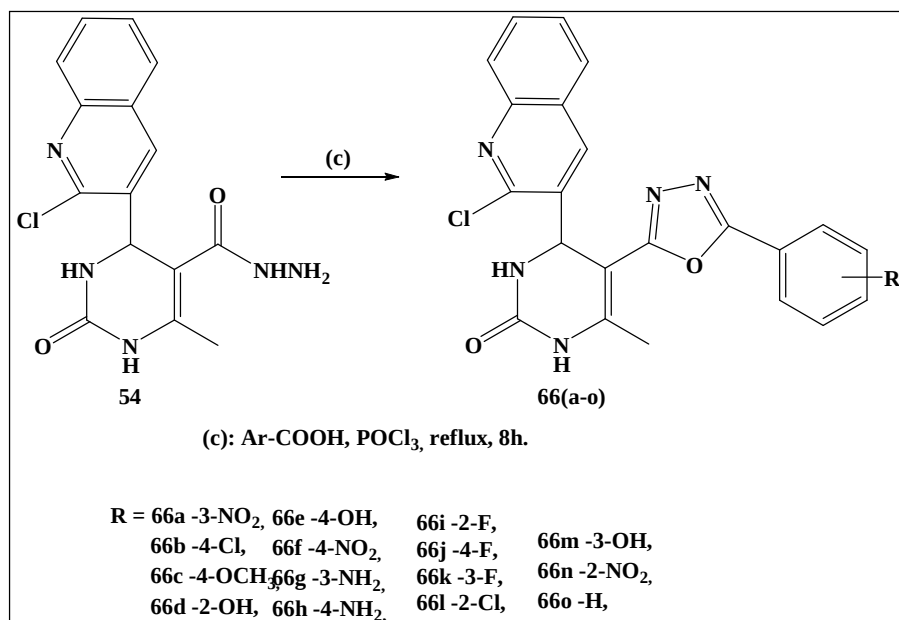


Schéma III.10 : Synthèse du composé **66(a-o)**

4. Activités thérapeutiques et biologiques des différents composés synthétisés

4.1. Activité antihypertensive des composés 56

Les composés DHPMs-hydrazides **56** synthétisés ont été soumis à des études de l'activité antihypertensive. Une Souche norvégienne de rats albinos consanguins (mâles) a été utilisée dans l'expérience. La nifédipine a été utilisée comme médicament standard.

L'activité antihypertensive réalisée par la méthode non invasive a donné la tension artérielle systolique (SBP). Certains dérivés ont une activité antihypertensive remarquable, tandis que d'autres ont une activité modérée [71].

4.2. Activité antibactérienne du composé 57

L'activité antibactérienne de la 6-méthyl-4-aryl-5-(5-phényl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-2(1H)-one **57** synthétisée a été testée contre les bactéries à Gram positif (*Streptococcus pneumoniae*) et à Gram négatif (*Escherichia coli*), par la méthode de la tasse et de la plaque (technique de diffusion sur disque) en utilisant le diméthylformamide (DMF) comme solvant témoin.

Le composé **57a** (Ar= O₂N-ph-) testé a montré une activité antibactérienne prometteuse contre *Streptococcus pneumoniae* à Gram positif et le composé **57b** (Ar= MeO-ph-) a montré une activité antibactérienne prometteuse contre *Escherichia coli* à Gram négatif par rapport aux médicaments standards Ofloxacin et Lévofloxacin [72].

4.3. Activité antibactérienne et antifongique des composés 59(a-h)

Tous les composés de structure **59**, nouvellement synthétisés ont été testés (in vitro) pour leur activité antibactérienne contre les bactéries à Gram négatif et à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas picketti* et *Micrococcus luteus*) par la méthode de diffusion de puits d'agar, le DMSO a été utilisé comme solvant témoin. Dans des conditions similaires, la Tétracycline a été utilisée comme médicament standard à des fins de comparaison.

L'enquête sur la relation structure-activité (SAR), a montré qu'en général, la présence d'un cycle dioxale, d'un groupe 3,4-diéthoxy et de groupes 3-méthoxy et -4-hydroxy sur le cycle benzénique améliorait l'action antibactérienne. Les résultats ont montré que presque

tous les composés sont actifs contre ces bactéries. Les composés **58g**, **58f**, **59g** et **59f** présentaient une meilleure activité antibactérienne que son étalon de référence Tétracycline.

L'activité fongicide de tous les composés a été étudiée in vitro par la technique de la plaque d'agar. Les organismes phytopathogènes utilisés étaient : *Trichphyton longifusus*, *Candida albicans*, *Aspergillus flavus*, *Microsporum Canis*, *Fusarium Solani*, *Candida glabrata*. Les composés **58g**, **59e**, **59f** et **59g** se sont avérés avoir une meilleure activité antifongique contre *Trichphyton longifusus* et *Candida glabrata* que son étalon de référence Miconazole [73].

4.4. Activité antibactérienne et antifongique des composés 62

Les composés **62** ont été criblés pour leur activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*), et à Gram négatif (*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*). Le médicament standard utilisé dans la présente étude pour évaluer l'activité antimicrobienne était « Ciprofloxacine ». Les mêmes composés ont été testés pour leur activité antifongique contre *Candida albicans*, *Aspergillus niger* et *Aspergillus clavatus*. La griséofulvine a été utilisée comme médicament standard pour évaluer l'activité antifongique.

Les résultats préliminaires du dépistage microbiologique ont montré que les composés **62b** (R = 2-F) et **62d** (R = 2-OH) présentaient une bonne activité contre *Escherichia coli*, tandis que les composés **62f** (R = -4-Cl) et **62j** (R = -2,6-(Cl)₂) ont montré une très bonne activité contre cette dernière. Les composés **62b** et **62f** ont montré une bonne activité contre *Staphylococcus aureus*. En cas d'activité antifongique, le composé **62j** a présenté une bonne activité contre *Aspergillus niger*, tandis que le composé **62b** a montré une excellente activité contre cette dernière. En un mot, ces criblages préliminaires ont montré que la série de ces nouveaux composés présentait une activité antibactérienne significative par rapport à l'activité antifongique [74].

4.5. Activité pharmacologique des composés 63(a-m)

Effet de l'activité de blocage des canaux calciques dans les lignées cellulaires SHSY5Y et A7r5 :

L'interférence des canaux calciques de type L et N a été élaboré comme mécanisme d'action des médicaments anti-angineux classiques appartenant à la classe chimique des pyridines structurellement apparentées. Ainsi, il est impératif de déterminer l'effet des composés synthétisés ci-dessus sur les deux Canaux calciques de type L et de type N. Par conséquent, la présente étude utilise les cellules de neuroblastome SH-SY5Y (exprimant les canaux Ca^{2+} de type L et N) et les Cellules A7r5 du muscle lisse de l'aorte du rat, (contenant uniquement des canaux Ca^{2+} de type L) pour déterminer l'effet des composés cibles sur le niveau intracellulaire de Ca^{2+} .

Les résultats des tests ont révélé que l'ensemble des dérivés présentent une inhibition considérable du Ca^{2+} dans les deux lignées cellulaires sauf **63j**, **63k**, **63l** et **63m**. Le composé **63a**, **63b** et **63c** ayant une substitution variable du groupe hydroxyle a montré une excellente inhibition de la concentration de Ca^{2+} dans les cellules SH-SY5Y.

Il a été trouvé aussi que le composé **63a** ayant une p-substitution est plus actif que les dérivés m- et o-substitués, les composés **63b** et **63c**, respectivement [75].

4.6. Activité antimicrobienne et antifongique in vitro des composés 65

Les composés **65** synthétisés ont été testés pour leur activité antibactérienne contre les bactéries à Gram positif tels que *Streptococcus albus*, *Micrococcus luteus*, *Corynebacterium glutamicum* et *Bacillus lentus*. La zone d'inhibition a été mesurée et comparée à un standard. Les composés synthétisés ont été testés pour leur activité antifongique contre *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Microsporum gypseum*. Le criblage antibactérien et antifongique de tous les composés a montré une zone d'inhibition modérée par rapport à la norme [76].

4.7. Activité antimicrobienne des composés 66(a-o)

L'avancement biologique des composés **66** synthétisés a été évalué contre diverses souches bactériennes et fongiques par une technique standard de dilution en bouillon. Les

composés actifs ont en outre été criblés pour leur cytotoxicité contre la lignée cellulaire de rein embryonnaire humain, HEK293. Les composés ont également été testés pour l'hémolyse des cellules sanguines humaines.

Les résultats du dépistage antimicrobien ont révélé que les composés **66a**, **66b**, **66c**, **66d**, **66e**, **66g**, **66m**, **66n** et **66o** avaient une activité élevée contre *Cryptococcus neoformans*. Le composé **66n** est actif contre *Staphylococcus aureus*. En outre, les composés **66i** et **66j** ont présenté une activité substantielle contre *Candida albicans*. Aucune autre activité n'a été détectée pour les autres composés qui ont été testés aux mêmes niveaux de concentration et avec les souches microbiennes et fongiques égales testées. Tous les composés qui ont été testés ont confirmé l'absence de cytotoxicité mentionnée contre la lignée cellulaire de rein embryonnaire humain, HK293 et aucune activité hémolytique observée contre les cellules sanguines entières humaines [77].

Conclusion générale

Ce travail avait pour objectif principal la recherche de nouvelles méthodes de synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones-5-carbohydrazides, tout en respectant les critères de la chimie verte.

Dans ce cadre, nous avons pu développer et démontrer selon la littérature, de nouvelles approches simples, respectueuses de l'environnement et très efficaces pour la synthèse de ces composés biologiquement et pharmacologiquement puissants.

Dans un premier temps, nous avons montré que les DHPMs obtenus par la réaction de Biginelli présentent une variété importante d'intérêts biologiques, comme antiviraux, antibactériens, antihypertensifs, etc. C'est pourquoi, un nombre croissant de travaux concernant le développement de cette réaction ont été publiés dans la littérature avec objectifs d'obtenir des rendements élevés, de diminuer les temps de réaction, de limiter les coûts et de mieux respecter l'environnement.

Les composés DHPMs-hydrazides à leur tour, sont synthétisés par traitement du noyau DHPM avec de l'hydrazine hydrate dans des conditions opératoires différentes, et leurs activités biologiques et thérapeutiques prometteuses ont été vérifiées.

Enfin, les perspectives environnementales et économiques, outre l'urgence de trouver de nouvelles molécules en un temps record, rendent évident d'approfondir encore les recherches de nouvelles procédures de synthèse chimique.

Références bibliographiques

- [1] « hydrazide [archives] », *Compendium of chemical terminology*, [« Gold Book »], IUPAC, **1997**, version corrigée en ligne : (**2006**), 2^e éd.
- [2] IUPAC, Commission on Nomenclature of Organic Chemistry. *A Guide to IUPAC Nomenclature of Organic Compounds (Recommendations 1993)*, **1993**, Blackwell Scientific publications, Copyright **1993** IUPAC.
- [3] Gorolets N.Y., Yousfi B.H., Belaj F., Kappe C.O. **2004**. Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries. *Tetrahed.*, 60, 8633.
- [4] Parkev S., Castle N. **1986**. The Synthesis of Dimethoxy[l]benzothieno[2,3-c] quinolines. *J. Heterocycl. Chem.*, 23, 1571.
- [5] Sharba A.H.K., Al-Bayati R.H., Aouad M., Rezki N. **2005**. Synthesis of Oxadiazoles, Thiadiazoles and Triazoles Derived from Benzo[b]thiophene. *Mol.*, 10, 1161.
- [6] Francis J.E et al. **1991**. *J. Med.Chem.*, 34, 281.
- [7] Kornet M.J., Varia T., Beaven W. **1983**. Synthesis and new anticonvulsant activity of 3-amino-4(3H) -quinazolinones. *J. Heterocycl. Chem.*, 20, 1553.
- [8] Kagthara P.R., Saha N.S., Doshi R.K., Parekh H.H. **1999**. Synthesis of 2, 5-disubstituted 1, 3, 4-oxadiazoles as biologically active heterocycles. *Indian. J. Chem.*, 38B, 572.
- [9] Akachat S. **2016**. Réactivité de la DNPH sur quelques cétones et quelques acides aminés. Mémoire de master (chimie). Université Larbi Ben M'hidi. Oum El Bouaghi.
- [10] Deep A., Jain S., Prabodh SC. **2010**. *Acta. Pol. Pharm. Drug Res.*, 6, 3, 255.
- [11] Kumar D., Judge V., Narang R., Sangwan S., Clercq ED., Balzarini J., Narasimhan B. **2010**. Benzylidene/2-chlorobenzylidene hydrazides: Synthesis, antimicrobial activity, QSAR studies and antiviral evaluation. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 7, 2806.
- [12] Duarte C.D., Tributino J.L.M., Lacerda D.I., Martin M.V., AlexandreMoreira M.S., Dutra F., Bechara E.J.H., De-Paula F.S., Goulart M.O.F., Ferreira J., Calixto J.B., Nunes M.P., Bertho A.L., Miranda A.L.P., Barreiroa E.J., Fraga C.A.M. **2007**. Synthesis, pharmacological evaluation and electrochemical studies of novel 6-nitro-3,4-

Références bibliographiques

methylenedioxyphenyl-Nacylhydrazone derivatives: Discovery of LASSBio-881, a new ligand of cannabinoid receptors. *Bioorg. Med. Chem.*, 15, 6, 2421.

[13] Farghaly T.A., Abdalla M.M. **2009**. Synthesis, tautomerism, and antimicrobial, anti-HCV, anti-SSPE, antioxidant, and antitumor activities of arylazobenzosuberones. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 23, 8012.

[14] Savini L., Chiasserini L., Travagli V., Pellerano C., Novellino E., Cosentino S., Pisano M.B. **2004**. New α -(N)-heterocyclic hydrazones: evaluation of anticancer, anti-HIV and antimicrobial activity. *Eur. J. Med. Chem.*, 39, 2, 113.

[15] Akhter M., Husain A., Azad B., Ajmal M. **2009**. Aroylpropionic acid based 2,5-disubstituted-1,3,4-oxadiazoles: synthesis and their anti-inflammatory and analgesic activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 44, 6, 2372.

[16] Figueiredo J.M., Caamara C.deA., Amarante E.G., Miranda A.L.P., Santos F.M., Rodrigues C.R., Fraga C.A.M., Barreiro E. J. **2000**. Design and synthesis of novel potent antinociceptive agents: methyl-imidazolyl N-acylhydrazone derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 8, 9, 2243.

[17] Laborde J. **2016**. Pro-drogues antituberculeuses : Approches pour lutter contre les résistances et compréhension des mécanismes oxydatifs d'activation. Thèse de Doctorat. Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier). France.

[18] Telvekar VN., Belubbi A., Bairwa VK., Satardekar K. **2012**. Novel N-benzylidene benzofuran-3-carbohydrazide derivatives as antitubercular and antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22, 6, 2343.

[19] Al-Mawsawi L.Q., Dayam R., Taheri L., Witvrouw M., Debyser Z., Neamati N. **2007**. Discovery of Novel non-cytotoxic Salicylhydrazine containing HIV-1 integrase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17, 23, 6472.

[20] Silva A.G., Zapata-Sudo G., Kummerle A.E., Fraga C.A.M., Barreiro E.J., Sudo R.T. **2005**. Synthesis and vasodilatory activity of new Nacylhydrazone derivatives, designed as LASSBio-294 analogues. *Bioorg. Med. Chem.*, 13, 10, 3431.

Références bibliographiques

- [21] Khiair C. **2018**. Etude de réactions multicomposants sur de nouveaux catalyseurs via la réaction de Biginelli et par voie radicalaire. Thèse de Doctorat (Chimie). Université Mouloud Mammeri. Tizi Ouzou.
- [22] Strecker A. **1850**. *Liebigs Ann. Chem.*, 75, 27.
- [23] (a) Laurent A., Gerhardt C. F. **1838**. *Annal. Chim. Phys.*, 66, 181. (b) Laurent A., Gerhardt C. F. 1838. *Liebigs Ann. Chem.*, 28, 265.
- [24] Hantzsch A. **1882**. *J. Liebigs Ann. Chem.*, 215, 1.
- [25] (a) Biginelli P. **1891**. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 24, 2962. (b) Biginelli P. **1893**. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 26, 447.
- [26] Mannich C. **1912**. *W. Arch. Pharm. (Weinheim. Ger.)*, 250, 647.
- [27] Robinson R. **1917**. *J. Chem. Soc.*, 111, 762.
- [28] (a) Bergs H. **1929**. DE-B 566,094. (b) Bucherer H. T, Barsch H. **1934**. *J. Prakt. Chem.*, 140, 151.
- [29] Tawassl T.H.H., Saeed A.E.M. **2015**. Green chemistry approach in synthesis of 3,4-dihydropyrimidinone derivatives under solvent-free conditions. *Inter. J. Pharm. Scien. Res.*, 6, 5, 2191.
- [30] Biginelli P. **1893**. *Gazz. Chim. Ital.*, 1893, 23, 360.
- [31] Folkers K., Johnson T.B. **1933**. *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 3781.
- [32] Sweet F.S., Fissekis J.D. **1973**. *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 8741.
- [33] Kappe C.O. **1997**. *J. Org. Chem.*, 62, 7201.
- [34] Saher L. **2018**. Synthèse d'hétérocycles oxygénés et azotés d'intérêts thérapeutiques par réactions multicomposants. Valorisation des fluorophores par UV-visible et fluorescence. Thèse de Doctorat. Université Mouloud Mammeri. Tizi-ouzou.

Références bibliographiques

- [35] Saher L., Makhloufi-Chebli M., Dermeche L., Dermeche S., Boutemour-Khedis B., Rabia C., Hamdi M., Silva A. M. S. **2018**. 10-(4-Hydroxy-6-methyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-methyl-1*H*, 10*H*-pyrano[4,3-*b*]chromen-1-ones from a pseudo-multicomponent reaction and evaluation of their antioxidant activity. *Tetrahed.*, 74, 872.
- [36] (a) Makhloufi-Chebli M., Hamdi S. M., Rabahi A., Silva A. M. S., Hamdi M. **2013**. Estimation of ground- and excited-state dipole moments of 3-acetoacetyl-coumarin derivatives from a solvatochromic shift method based on the solvent polarity parameter. *J. Mol. Liq.*, 181 89. (b) Al-Kawkabani A., Makhloufi-Chebli M., Benosmane N., Boutemour-Kheddis B., Hamdi M., Silva A.M.S. **2017**. Study of the novel fluorescent 4-methyl-9-(3-oxobutanoyl)-2*H*, 8*H*-pyrano[2,3-*f*] chromene-2,8-dione derivative. Estimation of the ground- and excitedstate dipole moments from a solvatochromic shift. *J. Mol. Struct.*, 1146, 285.
- [37] Benazzouz A., Makhloufi-Chebli M., Khatir-Hamdi N., Boutemour-Kheddis B., Silva A. M. S., Hamdi M. **2015**. A facile synthesis of new coumarin-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones/thiones dyads. *Tetrahed.*, 71, 3890.
- [38] Kappe C. O., Kumar D., Varma R. S. **1999**. *Syn.*, 10, 1799.
- [39] Ranus B. C., Hazra A., Jana U. **2000**. *J. Org. Chem.*, 65, 6270.
- [40] (a) Singh K., Arora D., Singh S. **2006**. *Tetrahed. Lett.*, 47, 4205; (b) Kappe C. O., Stadler A. **2004**. *Org. React.*, 63, 1.
- [41] Saker Y., Adjout A. **2014**. Synthèse de 3,4-dihydropyrimidinone via la réaction de Biginelli en présence de catalyseur Zn(NO₃)₂. Mémoire de Master. Université A.Mira. Béjaia.
- [42] Palani S., Stephen M., Subbu P., Abdulrahman I. **2013**. *Tetrahed. Lett.*, 54, 1076.
- [43] Dhruva K., Suresh S., Jabir S. **2010**. *Indian. J. Chem.*, 49B, 360.
- [44] Jiang Ch., You Q.D. **2007**. An efficient and solvent-free one-pot synthesis of dihydropyrimidinones under microwave irradiation. *Chinese. Lett.*, 18, 647.

Références bibliographiques

- [45] Atul R.G., Venkatesan K., Thomas D., Lahoti R.J., Srinivasan K.V. **2004**. *The Royal Soc. of Chem.*, 6, 147.
- [46] (a) Heravi M.M., Derikvand F., Bamoharram F.F., **2005**. A catalytic method for synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidin-2 (1*H*)-one using 12-tungstophosphoric acid. *J. Mol. Catal. A. Chemical.*, 242, 173. (b) Heravi M.M., Bakhtiari K., Bamoharram F.F. **2006**. 12-Molybdophosphoric acid: A recyclable catalyst for the synthesis of Biginelli-type 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones. *Catal. Commun.*, 7, 373.
- [47] Tallarico H., Lusc M.J., J.A. **2004**. Demonstration of the Feasibility of a Direct Solid-Phase Split-Pool Biginelli Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidinones. *Org. Lett.*, 6, 3237.
- [48] Kalbasi R.J., Massah A.R., Daneshvarnejad B. **2012**. Preparation and characterization of bentonite/PS-SO₃H nanocomposites as an efficient acid catalyst for the Biginelli reaction. *App. Clay Scien.*, 1, 55.
- [49] Jain S.L., Prasad V.V.D.N., Sain B. **2008**. Alumina supported MoO₃: An efficient and reusable heterogeneous catalyst for synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones under solvent free conditions. *Cat. Comm.*, 9, 499.
- [50] (a) Kappe C.O., Falsone S.F. **1998**. *Syn. Lett.*, 718; (b) Kappe C.O., Kumar D., Varma R.S. **1999**. *Syn.*, 1, 799.
- [51] Wang X., Quan Z., Wang F., Wang M., Zhang Z., Zheng L. **2006**. PEG-SO₃H as Catalyst for 3,4-Dihydropyrimidinones via Biginelli Reaction Under Microwave and Solvent-Free Conditions. *Syn. Comm.*, 36, 4, 451.
- [52] Verma S., Jain S.L., Sain B. **2010**. PEG-embedded thiourea dioxide (PEG.TUD) as a novel organocatalyst for the highly efficient synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones. *Tetrahed. Lett.*, 51, 52, 6897.
- [53] Folkers K., Johnson T.B. **1933**. Researches on Pyrimidines. CXXXVI. The Mechanism of Formation of Tetrahydropyrimidines by the Biginelli Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 55, 9, 3784.
- [54] Sweet F., Fissekis J.D. **1973**. On the Synthesis of 3,4-Dihydro-2(1*H*)-pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 24, 8741.

Références bibliographiques

- [55] Memarian H.R., Farhadi A., Sabzyan H. **2010**. Ultrasound-assisted dehydrogenation of 5-acetyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones. *Ultra. sonochem.*, 17, 3, 579.
- [56] Singh S., Schober A., Gebinoga M., Grob G.A. **2009**. Facile conversion of Biginelli 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-thiones to 2-(2-hydroxy-2-arylvinyl) dihydropyrimidines via Eschenmoser coupling. *Tetrahed. Lett.*, 50, 16, 1838.
- [57] Zigeuner G., Hamberger H., Blaschke H., Sterk H. **1966**. Über Heterocyclen, 12. Mitt. : Zur Bromierung der 2-Oxo-6-methyltetrahydropyrimidine. *Monat. Fur Chem.*, 97, 5, 1408.
- [58] Svetlik J., Hanus V., Bella J. **1991**. *J. Chem. Res. Syn.*, 1, 4.
- [59] Rehani R., shah A.C., Arya V.P., Sayajirao M. **1994**. *Indian. J. Chem. Sect.*, 33B, 8, 775.
- [60] Matache M., Dobrota C., Bogdan N. D., Dumitru I., Ruta L. L., Paraschivescu C.C., Farcasanu I.C., Baciuc I., Funeriu D.P. **2009**. Synthesis of fused dihydro-pyrimido[4,3-*d*] coumarins using Biginelli multicomponent reaction as key step. *Tetrahed.*, 65, 31, 5949.
- [61] Kappe C.O. **2000**. *Eur. J. Med. Chem.*, 35, 1043.
- [62] Bahekar S.S., Shinde D B. **2004**. Samarium (III) catalyzed one-pot construction of coumarins. *Tetrahed. Lett.*, 45, 43, 7999.
- [63] Lloyd J., Finlay H.J., Atwal K., Kover A., Prol J., Yan L., Bhandaru R., Vaccaro W., Huynh T., Huang C.S., Conder M., Jenkins-West T, Sun H., Li D., Levesque P. **2009**. Dihydropyrazolopyrimidines containing benzimidazoles as Kv 1.5 potassium channel antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 18, 5469.
- [64] Daniel L. S., Fabiano S. R., Dandara R.M., Ana Lúcia T.G. R., João E.C., Adão A. S., Luzia V.M., Ângelo D.F. **2012**. *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 2645.
- [65] Dennis R., Romulo F.S.C., Sergio A.A., Marcelo G.M.D., Angelo D.F., Ronaldo A.P., luciana K.K., Marcia A.A., Joao Ernesto D.C. **2006**. *Bioorg. Chem.*, 34, 173.
- [66] Masnou P., Nahum-Moscovici L. **1999**. *Encyclo. Médico-Chir.*, 1.
- [67] Rajanarendar E., Reddy M.N., Murthy K.R., Reddy K.G., Raju S., Srinivas M., Praveen B., Rao M.S. **2010**. Synthesis, antimicrobial, and mosquito larvicidal activity of 1-aryl-4-

Références bibliographiques

methyl-3,6-bis-(5-methylisoxazol-3-yl) -2-thioxo-2,3,6,10b-tetrahydro-1*H*-pyrimido[5,4-*c*]quinolin-5-ones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 20, 6052.

[68] Mokale S.N., Shinde S.S., Elgire R.D., Sangshetti J.N., Shinde D.B. **2010**. Synthesis and anti-inflammatory activity of some 3-(4,6-disubstituted-2 -thioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidin-5-yl) propanoic acid derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20, 4424.

[69] Chiang A.N., Valderramos J.C., Balachandran R., Chovatiya R.J., Mead B.P., Schneider C., Bell S.L., Klein M.G., Huryn D.M., Chen X.S., Day B.W., Fidock D.A., Wipf P., Brodsky J.L. **2009**. Select pyrimidinones inhibit the propagation of the malarial parasite, *Plasmodium falciparum*. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 1527.

[70] Chitra S., Devanathan D., Pandiarajan K. **2010**. Synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel 4-aryl-5-isopropoxycarbonyl-6-methyl-3,4-dihydropyrimidinones. *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 367.

[71] Patil P.A., Bhole R.P., Chikhale R.V., Bhusari K.P. **2009**. Synthesis of 3,4-Dihydropyrimidine-2(1*H*) -one derivatives using microwave for their biological screening. *Inter. J. ChemTech. Res.*, 1, 2, 373.

[72] Mishra M.K., Gupta A.K., Negi S., Bhatt M. **2010**. Synthesis of some new oxaadiazole with antimicrobial activity. *Inter. J. Pharm. Scien. Res.*, 1, 3, 172.

[73] Patel H.S., Al-Sharifi H. **2012**. Synthesis, spectral investigation and biological evaluation of novel hydrazones derivative of substituted 1,2-dihydropyrimidine ring. *Pel. Res. Lib.*, 3, 3, 305.

[74] Desai N.C., Vaghani H.V., Rajpara K.M., Joshi V.V., Satodiya H.M. **2014**. Novel approach for synthesis of potent antimicrobial hybrid molecules containing pyrimidine-based imidazole scaffolds. *Med. Chem. Res.*, 23, 4395.

[75] Gang L., Yan-yan L., Yong-cun H. **2017**. Design, synthesis and calcium channel blocking activity of novel tetrahydropyrimidine derivatives for potential benefit in angina pectoris. *Biomed. Res.*, 28, 3, 1123.

Références bibliographiques

[76] Beena KP., Rajasekaran A., Manna PK., Suresh R. **2017**. Design, synthesis, characterisation and antimicrobial evaluation of some substituted dihydropyrimidinone derivatives. *J. Chem. Pharm. Res.*, 9, 4, 277.

[77] Godhani D.R., Mulani V.B., Mehta J.P. **2019**. Cyclization and antimicrobial evaluation of 1,3,4-oxadiazoles by carbohydrazide. *Inter. Scien. J.*, 124, 2, 304.

Résumé

Les composés DHPMs-hydrazides sont une classe de composés thérapeutiquement importante. Ils possèdent diverses activités biologiques telles que anticancéreux, antimicrobien, antihypertenseur, anti-inflammatoire, antituberculeux, antioxydant, etc. Cela a développé un intérêt majeur pour leur synthèse. La présente étude traite la recherche de nouvelles procédures de synthèse simple, rapide et efficace des composés DHPMs-hydrazides, et leurs activités biologiques reportées dans la littérature.

Les dérivés 3,4-dihydropyrimidinones-5-carbohydrazides ont été synthétisés dans une réaction en deux étapes. Dans la première étape le noyau dihydropyrimidinone a été formé par Condensation de Biginelli, ensuite dans la deuxième étape et par traitement avec de l'hydrazine hydrate, le composé cible a été obtenu.

En raison des résultats obtenus à partir des résultats des diverses études, il a été révélé que les composés nouvellement synthétisés possèdent des activités biologiques modérées à bonnes.

Mots clés : hydrazide, dihydropyrimidinone, réaction de Biginelli, hydrazine hydrate, activité antibactérienne, activité antifongique.

Abstract

DHPMs-hydrazide compounds are a class of therapeutically important compounds. They possess various biological activities such as anticancer, antimicrobial, antihypertensive, anti-inflammatory, antituberculosis, antioxidant, etc. This has developed a major interest in their synthesis. The present study deals with the search for new procedures for the simple, rapid, and efficient synthesis of DHPMs-hydrazides compounds, and their biological activity according to the literature.

The 3,4-dihydropyrimidinones-5-carbohydrazides derivatives were synthesized in a two-step reaction. In the first step the dihydropyrimidinone nucleus was formed by Biginelli Condensation, then in the second step and by treatment with hydrazine hydrate the target compound was obtained.

Due to the results obtained from the results of the various studies, it was revealed that the newly synthesized compounds have moderate to good biological activities.

Keywords: hydrazide, dihydropyrimidinone, Biginelli reaction, hydrazine hydrate, antibacterial activity, antifungal activity.