

A' nos parents si chers et précieux

A' nos grands parents

A' nos frères et sœurs

A' tous ceux qui nous sont chers au monde.

Remerciements

Nous remercions chaleureusement Madame OUKACHA épouse HIKEMDJAMILA maitre de conférences de classe A à l'Université Mouloud MAMMERRI de Tizi-Ouzou pour l'intérêt constant qu'elle a porté à ce travail en acceptant de le diriger, pour sa disponibilité, son orientation et sa compétence.

Nos remerciements vont également :

Nous remercions vivement Madame IGHILAHRIZ KARIMA maitre de conférences de classe B à l'Université de Tizi-Ouzou, qui nous fait le grand honneur de présider le jury de soutenance.

Nous tenons à remercier Madame BENAZZOUZ AMINA maitre de conférences de classe B à l'Université de Tizi-Ouzou, qui a accepté de juger ce travail.

Nous tenons également à remercier tous les enseignants qui nous ont fait profiter de leur savoir tout au long de notre chemin d'étude.

Pour finir, nous adressons tous nos remerciements à nos familles et à tous nos amis.

Merci pour votre soutien.

Sommaire

Introduction générale1

Chapitre 1 : Réactions de Biginelli

1)-Historique1

2)-Mécanisme de la réaction.....4

3)- Application de la réaction dans la synthèse de composés biologiquement actifs.....13

Chapitre II : Application de la réaction de Biginelli dans la synthèse des 1,3-oxazin-2-ones

1)- Les 1,3-oxazin-2-ones26

1-1) -Présentation du composé26

2)- Intérêt biologique des 1,3-oxazin-2-ones27

3)-Applications thérapeutiques des naphtalènes28

3-1) - Présentation du motif28

3-2) -Propriétés du naphtalène.....29

3-3) Santé et sécurité.....30

3-4) Sources principales31

3-5) Utilisation :31

3-6) Application thérapeutique32

4)- Les 1,3-oxazin-2-ones dérivés de naphtalène37

5)- Préparation des 1,3-oxazin-2-ones dérivés de naphtalène via la réaction de Biginelli 38

6)-Mécanisme de la réaction.....39

Conclusion générale42

Abréviation

Symbole

ADN

AR

CMI

DHP

DHPM

ET

FATP4

HAP

MCF

MCR

Me

Ph

PPm

RMN

RT

SNP

VIH

Désignation

Acide nucléique désoxyribose

Aryle

Concentration minimal inhibitrice

Dihydropyridine

Dihydropyrimidinone

Ethyle

Acide transporteur

Hydrocarbure aromatique polycyclique

Michigan cancer foundation-7

Reaction a multiples composants

Méthyle

Phényle

Partie par million

Résonance magnétique nucléaire

Transcriptase inverse

Polymorphisme nucléique simple

Virus d'immunodéficiences humaine

Liste des schémas

Schéma (1) : Mécanisme générale de Biginelli.	1
Schéma (2) : Mes deux étapes du mécanisme de la réaction de Biginelli	2
Schéma (3) : Réaction de Biginelli	2
Schéma (4) : Les conditions de la réaction de Biginelli	3
Schéma (5) : Mécanisme de Biginelli supposition1	4
Schéma (6) : Mécanisme de Biginelli supposition2	5
Schéma (7) : Mécanisme de Biginelli supposition4	6
Schéma (8) : Mécanisme de Biginelli supposition4	7
Schéma (9) : Mécanisme de Biginelli supposition5	8
Schéma (10) : Mécanisme détaille de la réaction de Biginelli.	9
Schéma (11) : Mécanisme Folkers et Johnson.	11
Schéma (12) Mécanisme Sweet et Fissekis.	12
Schéma (13) Mécanisme de Kappe	13
Schéma (14) : Réaction générale de synthèse de l'aminophtol.	37
Schéma (15) : Réaction détailler de la synthèse l'aminophtol	38
Schéma (16) : Mécanisme générale de synthèse des Naphthoxazinones.	39
Schéma (17) : Mécanisme de synthèse du Naphthoxazinones	40
Schéma (18) : Mécanisme de synthèse des naphthoxazinones catalyser par Zn (OTf) ₂ . ..	40
Schéma (19) : Mécanisme détaillé de la synthèse des naphthoxazinones catalyser par Zn (OTf) ₂	41

Liste des figures

Figure (1) : Produit de Biginelli et de Hantzsch.	3
Figure (2): Produits intermédiaire du Mécanisme de FOLKERS et JOHNSON	10
Figure (3) : Produits intermédiaire du Mécanisme de FOLKERS et JOHNSON	10
Figure 4) : Produits intermédiaire du Mécanisme de FOLKERS et JOHNSON	10
Figure (5) : Agent-antimite.....	14
Figure (6) : Nittractine.....	14
Figure (7) : Agents anti-microbiens.....	15
Figure (8) : Agents anti-microbiens.....	15
Figure (9) : Agents anti-microbiens.....	15
Figure (10) : Agents anti-microbiens	15
Figure (11) : Agents anti-microbiens	15
Figure (12) : Agents anti-microbiens	15
Figure (13) : Agents anti-microbiens	15
Figure (14) : Agents anti-microbiens	15
Figure (15) Agent anti-bactérien.....	16
Figure (16) : Agent antibactérien	16
Figure (17) : Monastrol	16
Figure (18) : Agents anti-tumoraux.....	17
Figure (19) : Agents anti-tumoraux.....	17
Figure (20) : Agents anti-tumoraux.....	17
Figure (21) : Agent anti-tumoral.....	18
Figure(22) :Agent anti-tumoral	18
Figure (23) Les pyrimidine-5-carboxamides	18
Figure (24) : Agent anti-tumoraux	19

Figure (25) : Agent anti-tumoraux	19
Figure (26) : Agent cardiovasculaire.....	19
Figure (27) : Agent cardiovasculaire.....	19
Figure (28) : Agent cardiovasculaire.....	20
Figure (29) : Agents anti-inflammatoires.....	20
Figure (30) : Agents anti-inflammatoires.....	20
Figure (31) : Agents anti-inflammatoires.....	21
Figure (32) : Agent antitubeculeuse	21
Figure (33) : Agent antitubeculeuse	21
Figure (34) : Agent anti-tuberculeuse	22
Figure (35) : Agent anti-epileptique	22
Figure (36) : Agent anti-malarique.....	23
Figure (37) : Inhibiteurs de transporteur d'acides gras	23
Figure (38) : Agents anti-oxydant	24
Figure (39) : Agents anti-oxydant	24
Figure (40) : Agents anti-oxydant	24
Figure (41) : Agent adrénorécepteur	25
Figure (42) - Structure du 1,3-oxazin-2-one	26
Figure (43) - : Structure du naphtalène.	28
Figure (44) - : Fiche toxico du naphtalene	30
Figure (45) : Nafcilin.	32
Figure (46) : La riphampicine.	33
Figure (47) : Propranolol	33
Figure (48) : Duloxetine.....	34
Figure (49) : Nafimidone.....	34

Figure (50) : Nabumetone	34
Figure (51) : Bedaquiline.	35
Figure (52) : Naphtalanovo huile.	36
Figure (53) : Composes médicaux contenant du naphtalène	37

LISTE DES TABLEAUX

Tableau (1) : Liste des propriétés du naphthalène 29

**Tableau (2) : Tableaux des rendements des naphtoxazinone avec différents Ar aldéhyde
39**



Introduction générale

Pour faire face à l'apparition de nouvelles maladies et à la croissance régulière de la résistance bactérienne envers les médicaments existants, le chimiste ne cesse de synthétiser de nouvelles molécules à intérêt thérapeutique.

Les composés aromatiques sont couramment utilisés dans la synthèse chimique des matières plastiques, du caoutchouc, des peintures, des colorants, des explosifs, des pesticides, des détergents, des parfums et des médicaments. Ils sont employés principalement en mélange dans des solvants et constituent une fraction variable de l'essence.

Le naphthalène est un hydrocarbure aromatique utilisé comme produit de base dans un grand nombre de synthèses organiques. Occupant une place importante dans la chimie organique et constituant un champ intéressant pour la recherche de nouveaux Médicaments. Un très grand nombre de substances naturelles et de médicaments sont des Hydrocarbures.

Les dérivés du naphthalène sont largement distribués dans la nature et présentent diverses propriétés biologiques. Par conséquent, leurs dérivés correspondants ont présenté des propriétés thérapeutiques et pharmacologiques importantes. Le fusionnement des deux noyaux constitue une voie vers de nouveaux médicaments.

Les hétérocycles oxygénés et azotés occupent une place importante dans la chimie organique et constituent un champ intéressant pour la recherche de nouveaux médicaments. Ainsi, les réactions multi-composantes comme la réaction de Biginelli joue un rôle innovateur et font l'objet d'une attention toute particulière. Elles représentent un groupe de méthodes de synthèses très attractif car elles permettent la synthèse d'hétérocycles divers et varié. Elles facilitent La synthèse de molécules de très haute complexité en réduisant d'une façon significative le nombre d'étapes d'une synthèse et par conséquent augmenter l'efficacité du schéma synthétique.

Ces dernières années, plusieurs travaux de recherche en chimie thérapeutique et pharmacologique ont montré que les dérivés 1,3-oxazin-2-one manifestent des intérêts biologiques liés aux propriétés sédatives, analgésiques, anti-convulsivantes, anti-pyrétiques, anti-microbiennes, anti-tuberculeuses, anti-paludiques, anti-oxydantes et anti-cancéreuses.

L'objectif de notre travail, réalisé au cours de ce mémoire, a consisté en une étude bibliographique sur la réaction de Biginelli et son évolution au fil des années, ainsi que les propriétés biologiquement actives du produit de Biginelli.

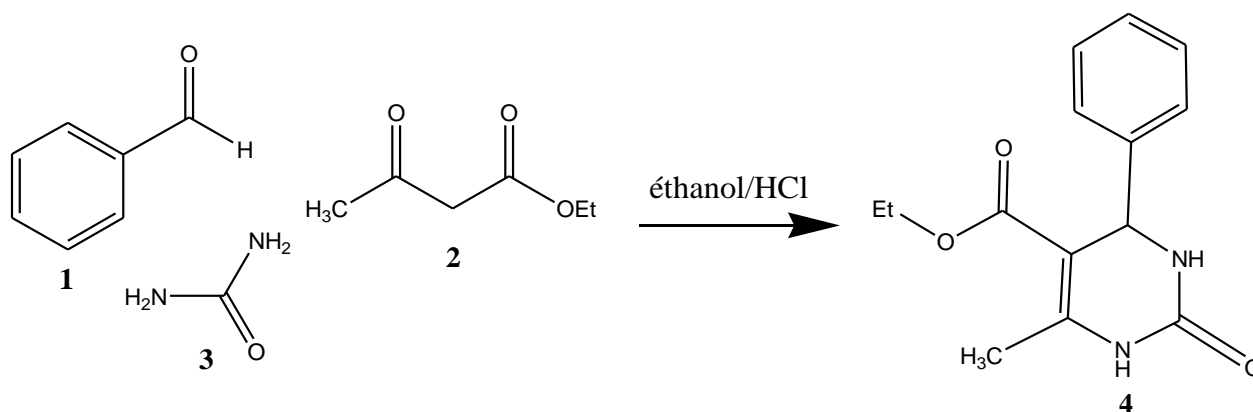
Dans le deuxième chapitre, nous exposerons la synthèse des dérivés 1,3-oxazin-2-one via la réaction de Biginelli en substituant l'acétoacétate d'éthyle par le naphтол et exposons leurs larges variétés d'effets thérapeutiques.

Chapitre I

Réaction de Biginelli

Chapitre I : Réaction de Biginelli1) Historique de la réaction de BIGINELLI

En 1893, le chimiste italien « Piétro Biginelli », de l'université de Florence, rapporta pour la première fois la préparation d'une nouvelle molécule, le 3,4-dihydropyrimidine-2(1H) - one (4), notée DHPM, Par condensation de trois réactifs : le benzaldéhyde (1), l'acéto-acétate d'éthyle (2) et l'urée (3), dans l'éthanol comme solvant et l'acide chlorhydrique comme catalyseur. (Schema-1) [1].

**Schéma (1) : Mécanisme générale de Biginelli.**

Depuis ce jour, la réaction de Biginelli est devenue un pôle d'attraction important, attirant de plus en plus les chercheurs à plus d'investigations, aboutissant ainsi à la constitution d'une bibliothèque très fournie en produits importants ayant des applications très intéressantes dans divers domaines de notre vie. Pietro Biginelli, lorsqu'il a commenté ses recherches dans une publication d'une cinquantaine de pages parue dans la revue Gazz. Chim. Ital en 1893, déclara que l'idée lui a été inspirée d'un premier travail sur la condensation bimoléculaire de deux réactions indépendantes : urée-aldéhyde (1) et urée- β -cétoester (2). (Schéma-2) [1].

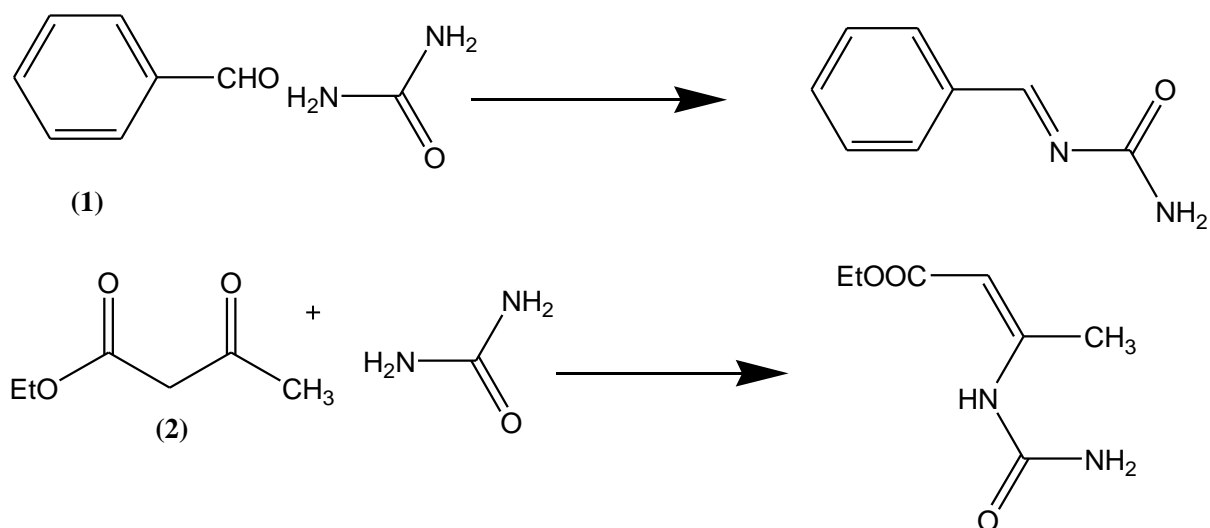


Schéma (2) : Les deux étapes du mécanisme de la réaction de Biginelli.

La combinaison des deux réactions donna une réaction à trois réactifs (benzaldéhyde, urée et acétoacétate d'éthyle) qui se résume à une double condensation de produits carbonylés : l'aldéhyde (1), la β -cétone (2) avec l'urée (3). Le produit obtenu porte la structure des trois réactifs, Biginelli conclut alors que c'est une réaction à composants multiples notée « MCR ». (Schéma-3)[1].

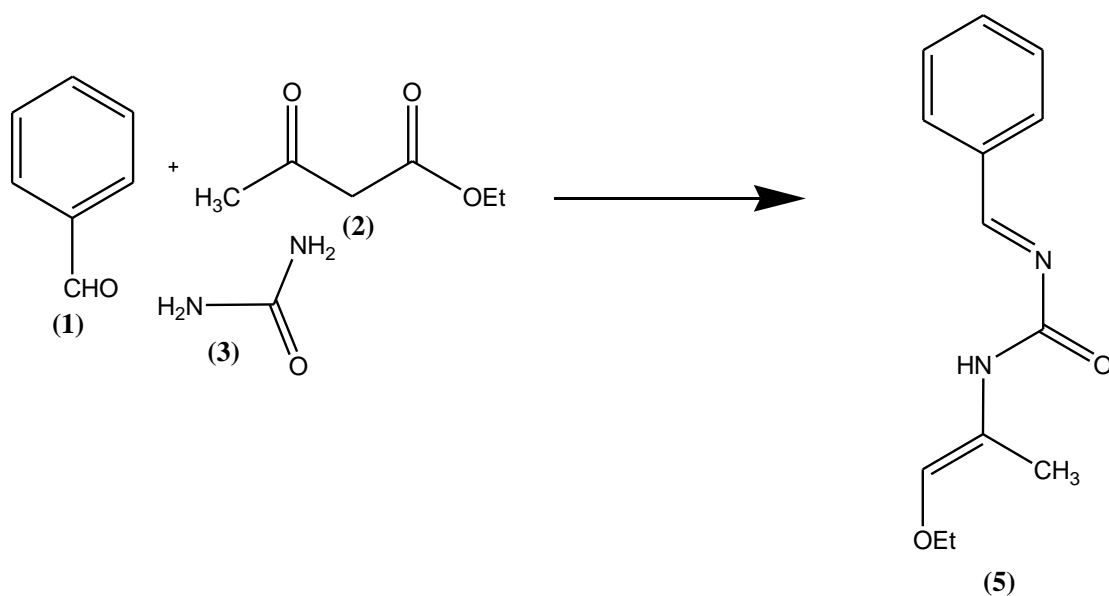


Schéma (3) : Réaction de Biginelli.

Dans un premier temps, P. Biginelli présenta le produit original comme étant une structure acyclique de l'éthyle benzuramido-crotonate (5), alors qu'il s'attendait à un produit semblable à celui obtenu par A. Hantzsch. (Figure-1)[1].



Figure (1) : Produit de Biginelli et de Hantzsch.

Une investigation plus poussée lui a permis de déterminer les conditions exactes de la réaction et la structure qui actuellement porte son nom (structure de Biginelli). (Schéma-4)[1].

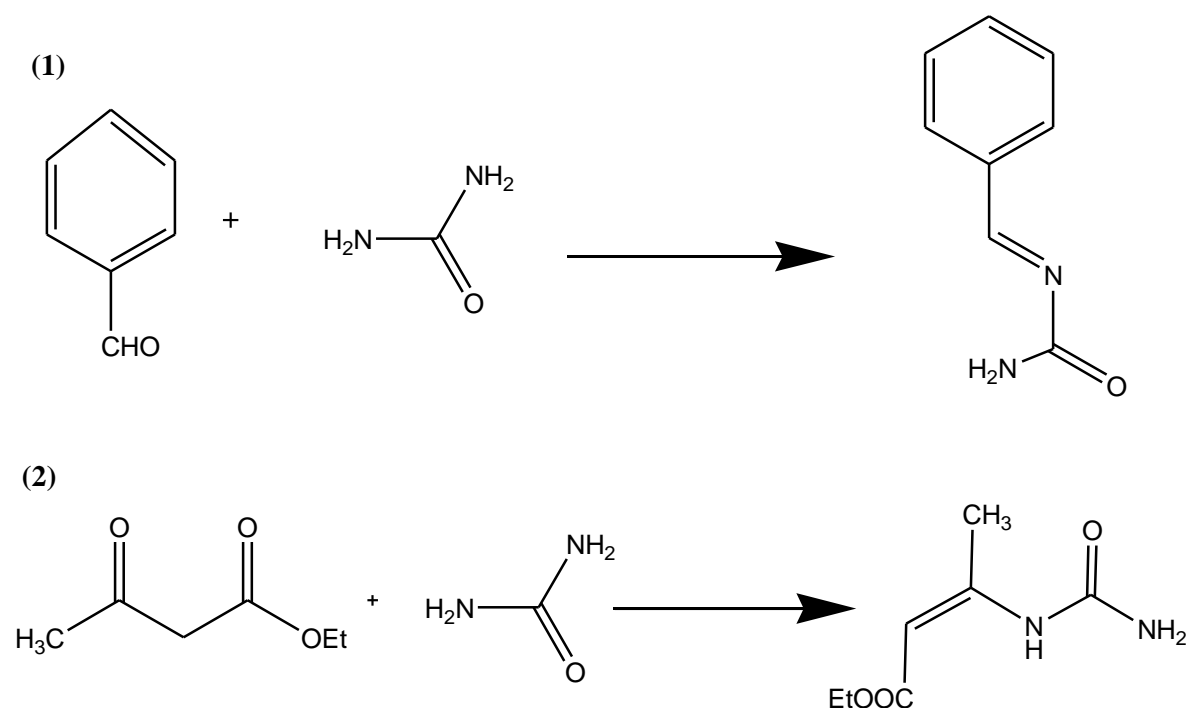


Schéma (4) : Conditions de la réaction de Biginelli.

Le noyau de la DHPM (4) porte une partie des trois réactifs qui ont contribué dans la réaction, donc c'est une réaction à composants multiples « MCR ». C'est une réaction à une seule opération donc c'est une « one step réaction ». Toutes les conditions d'une MCR sont réunies dans la réaction de Biginelli.[1]

2) Mécanisme de la réaction de Biginelli

La Réaction de Biginelli implique la condensation de trois composants : 1,3- dicarbonylé **2**, aldéhydes **1** et urée ou la thio-urée **3**. Le maintien de la réactivité de ces réactifs pourrait procéder selon plusieurs voies [2].

1. La condensation de l'aldéhyde **2** avec le composé 1,3-dicarbonylé **1** par condensation d'aldol suivie d'une attaque nucléophile de la molécule d'urée **3**.

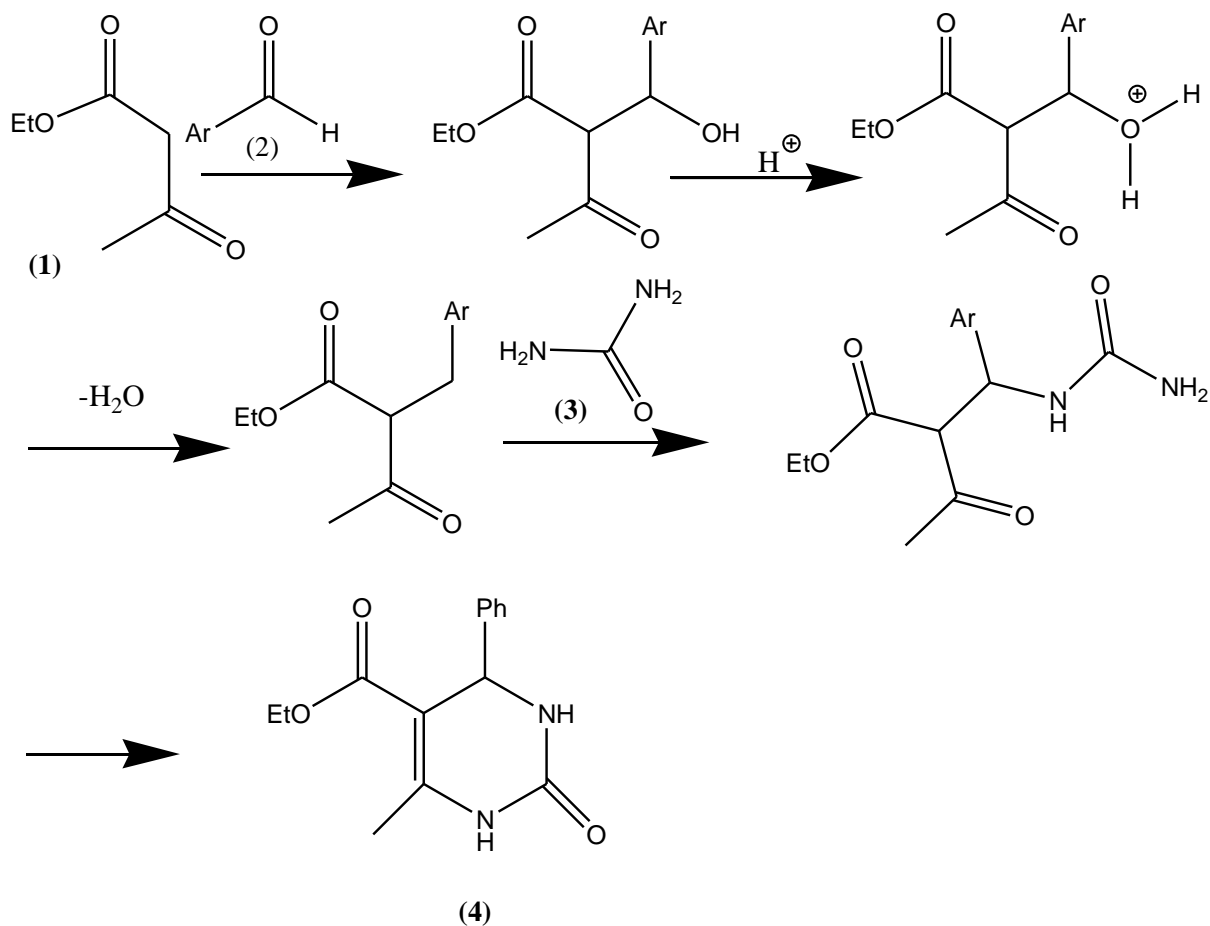


Schéma (5) : Mécanisme de Biginelli supposition1

2. La condensation de l'aldéhyde **1** avec le composé 1,3-dicarbonylé **2** par réaction de Knoevenagel ensuite addition nucléophile de l'urée **3** sur l'intermédiaire formé.

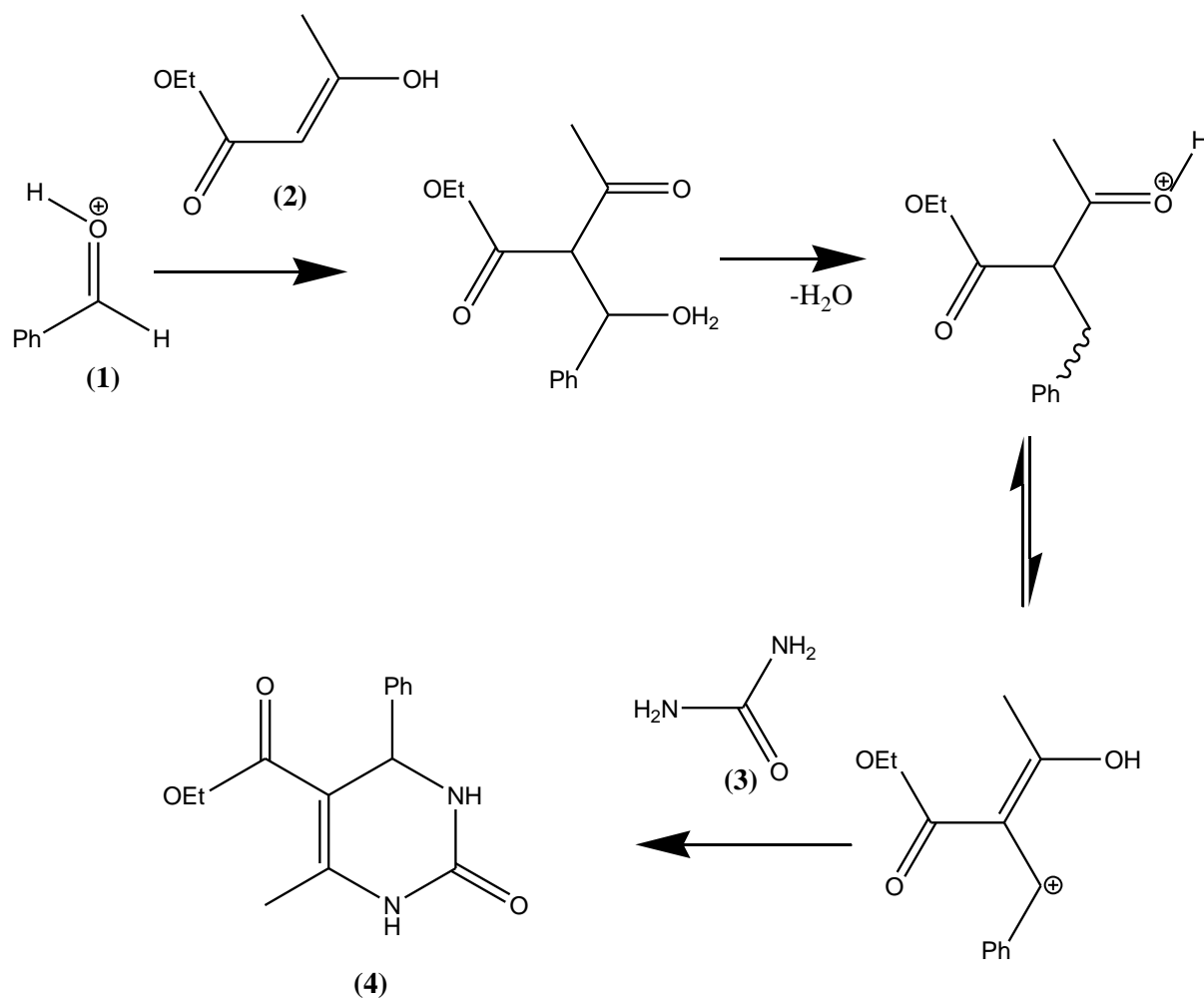


Schéma (6) : Mécanisme de Biginelli supposition2

2. La condensation de l'aldéhyde 1 avec la molécule d'urée 3 puis addition nucléophile du composé 1,3-dicarbonylé 2.

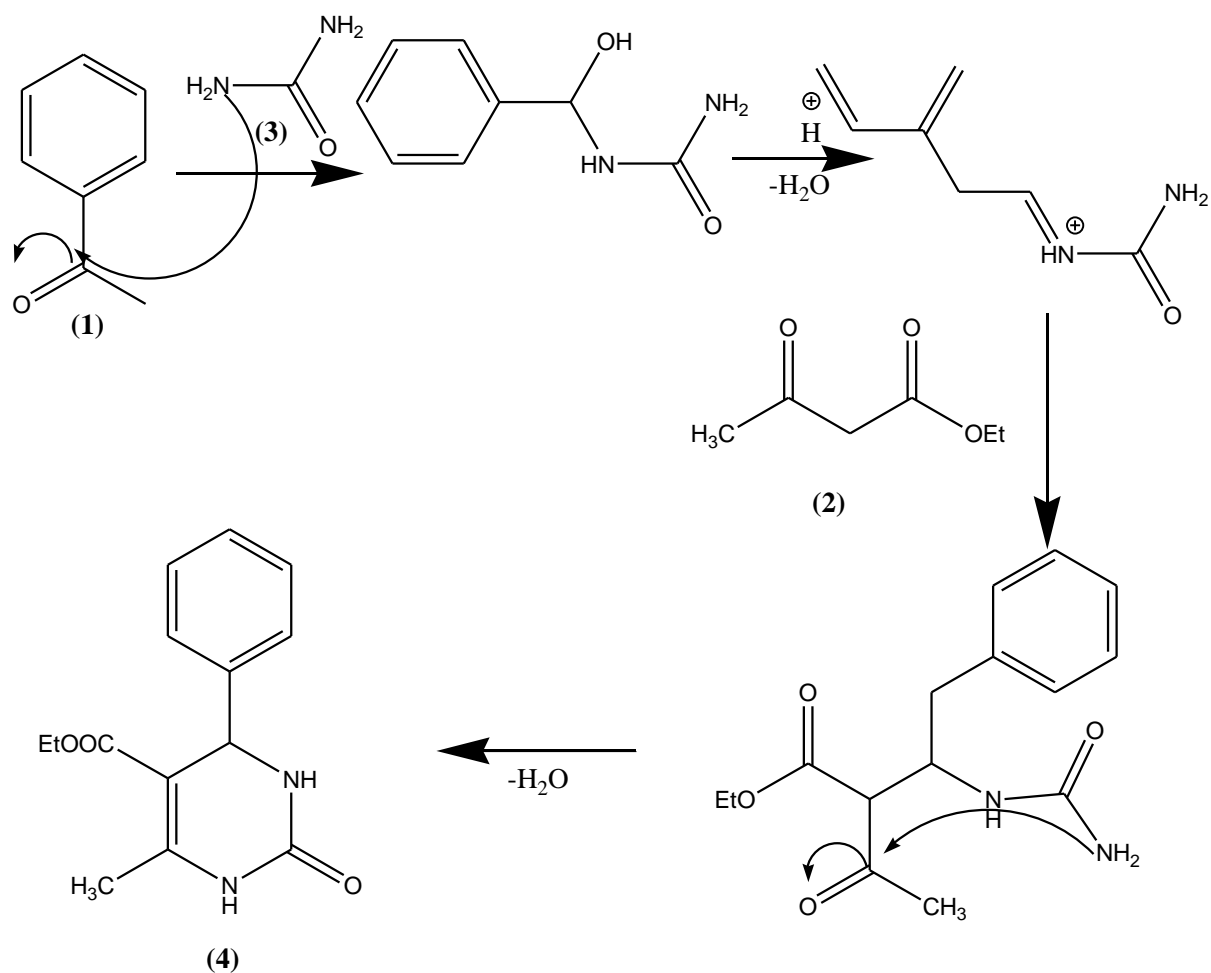


Schéma (7) : Mécanisme de Biginelli supposition3

3. La condensation de l'aldéhyde **1** avec deux molécules d'urée **3** (par l'intermédiaire de *N,N*-benzylidènebisurée) et puis l'addition nucléophile du composé 1,3-dicarbonylé **2**.

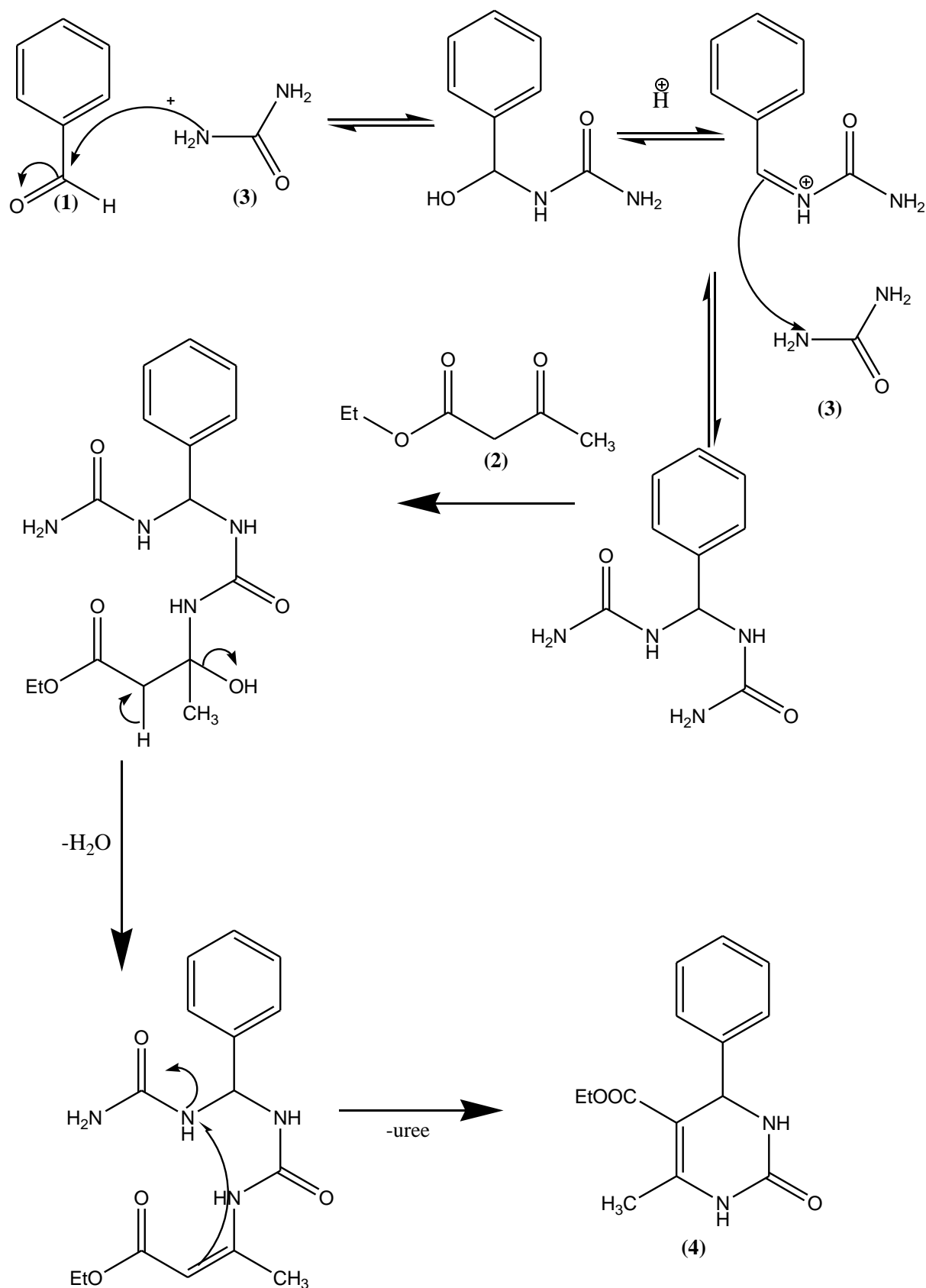


Schéma (8) : Mécanisme de Biginelli supposition4

5. Condensation nucléophile de l'urée **3** sur le composé 1,3-dicarbonylé **1** (via 3-uréidocrotonates) suivi d'une autre attaque nucléophile de ce condensat à l'aldéhyde **2**[2].

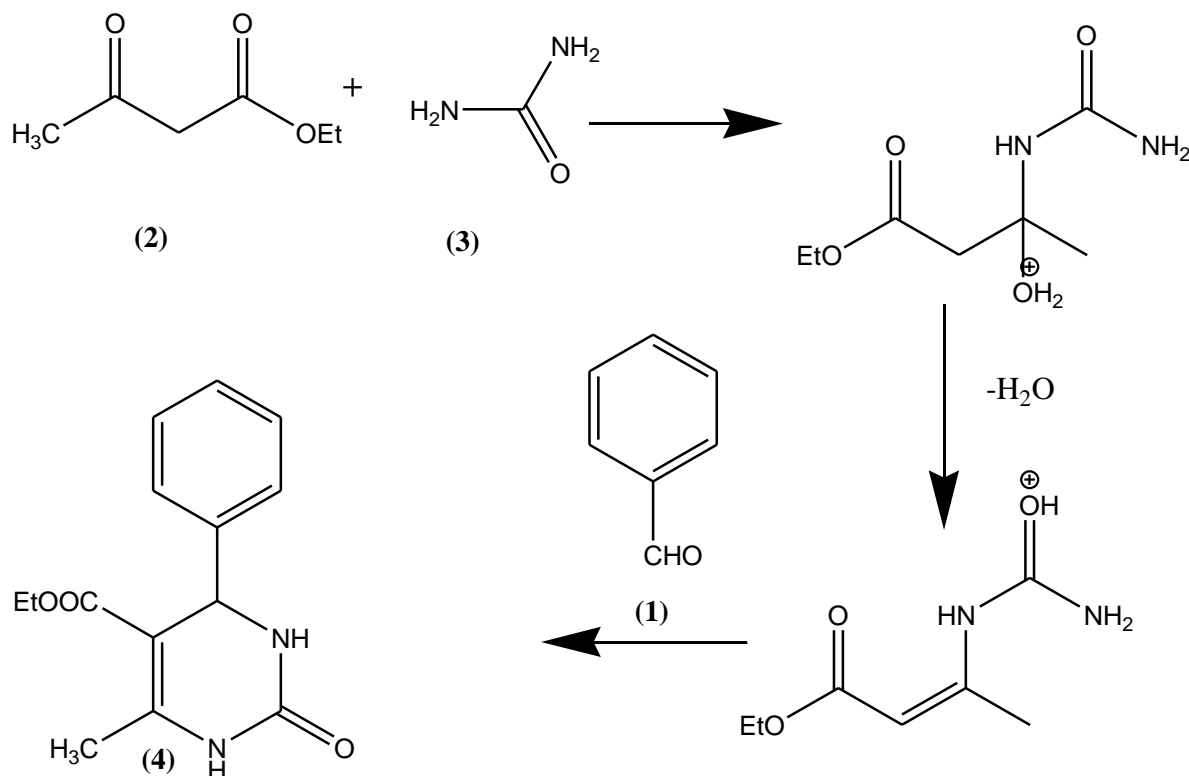


Schéma (9): Mécanisme de Biginelli supposition5

2-1) Evolution de la réaction de BEGINELLI

Le mécanisme réactionnel de la réaction de Biginelli a donné lieu à de nombreuses discussions. En 1933, Folkers et coll Ont proposé un mécanisme où ils suggèrent que le premier intermédiaire est la diamine provenant de la condensation de l'aldéhyde avec deux molécules d'urée. Plus tard, en 1973, Sweet et Fssekis ont posé un autre mécanisme qui commence par la condensation aldolique de l'acétoacétate d'éthyle sur l'aldéhyde.[3]

Alors qu'en 1997, Kappe, qui a publié plusieurs études concernant cette réaction, a proposé une solution généralement admise aujourd'hui, démontrée par la RMN (1 H et 13C). Le mécanisme global est une suite de réactions et dont la première étape consiste en l'addition de l'urée sur l'aldéhyde et permet l'accès au premier intermédiaire, ion N-acylimine. Celle-ci est suivie par une condensation entre cet intermédiaire et l'acétoacétate d'éthyle conduisant à la formation du deuxième intermédiaire, dont la cyclisation intramoléculaire fournit le dernier intermédiaire, l'hexahydropyrimidine correspondant, lequel subit alors une réaction de déshydratation pour offrir le produit final (DHPM) (schema-10). Afin de favoriser la formation et la stabilisation de

l'ion N-acyliminium d'autres catalyseurs sont mis en jeu dans la réaction de Biginelli, particulièrement les acides de Lewis : ceci permettra de développer cette réaction (comme nous allons l'illustrer par la suite). Il est intéressant de noter que, suivant ce mécanisme, la réaction de Biginelli avec l'urée (ou la thio-urée) N-monosubstituée fournit exclusivement le produit N1-substitué correspondant [3].

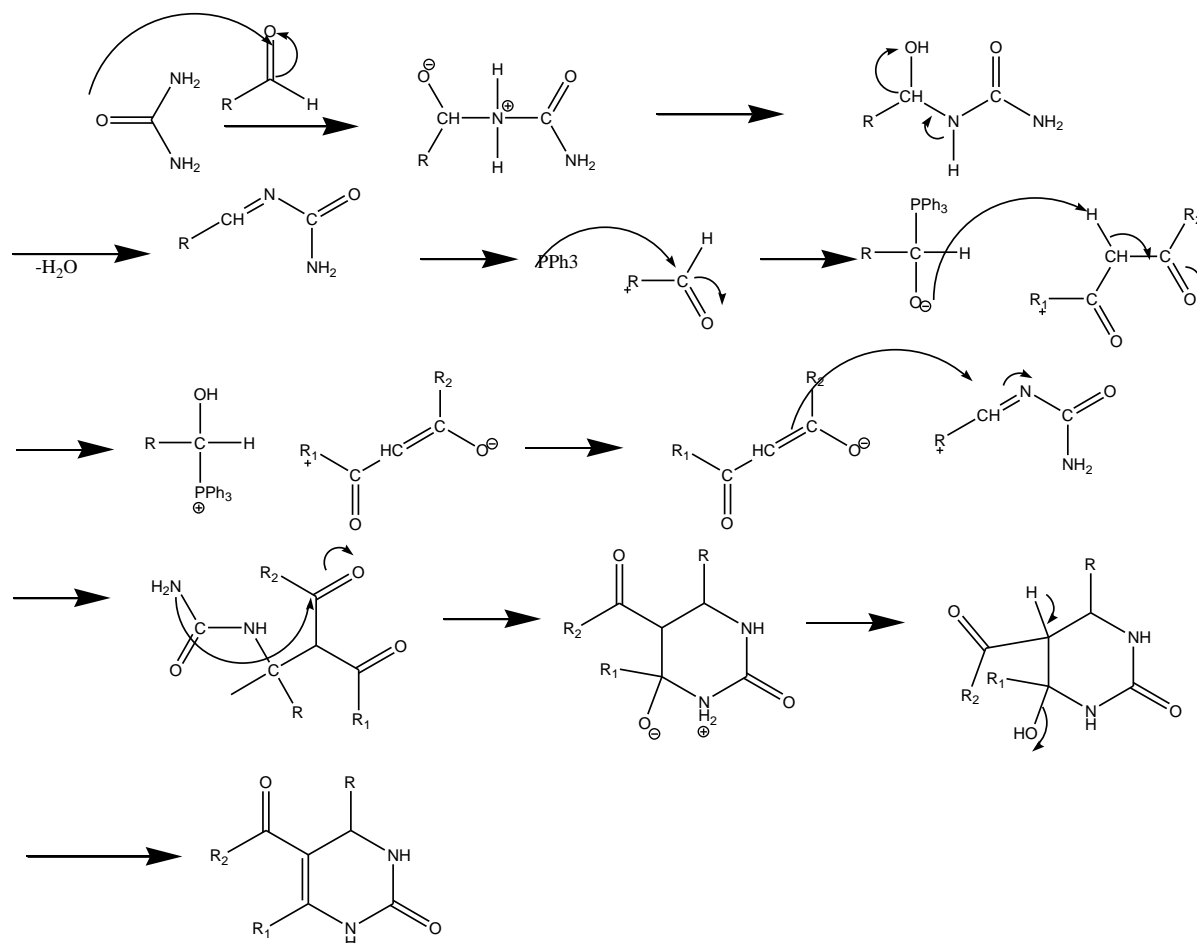
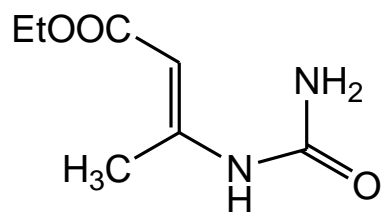


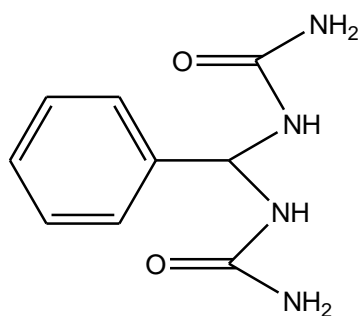
Schéma (10): Mécanisme détaillé de la réaction de Biginelli.

a) Mécanisme de Folkers et Johnson

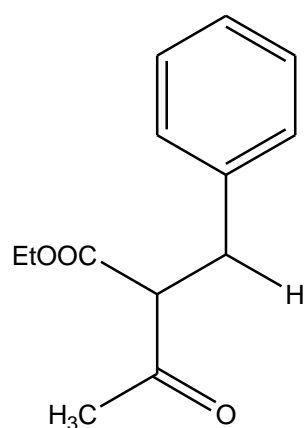
Le mécanisme de la réaction de Biginelli a été étudié par plusieurs équipes de recherche et corrigé à plusieurs reprises. En 1933, Folkers et Johnson ont proposé un mécanisme passant par les trois intermédiaires 2, 3 et 4 suivants le schéma 11. Ils prouvent que seul le composé 2 donne le composé de Biginelli et que le composé 3 ne peut pas réagir avec l'urée. Par la suite, le composé 4 s'hydrolyse en milieu acide [4].



Figures (2): Produits intermédiaires du Mécanisme de FOLKERS et JOHNSON.



Figures (3): Produits intermédiaires du Mécanisme de FOLKERS et JOHNSON



Figures (4): Produits intermédiaires du Mécanisme de FOLKERS et JOHNSON

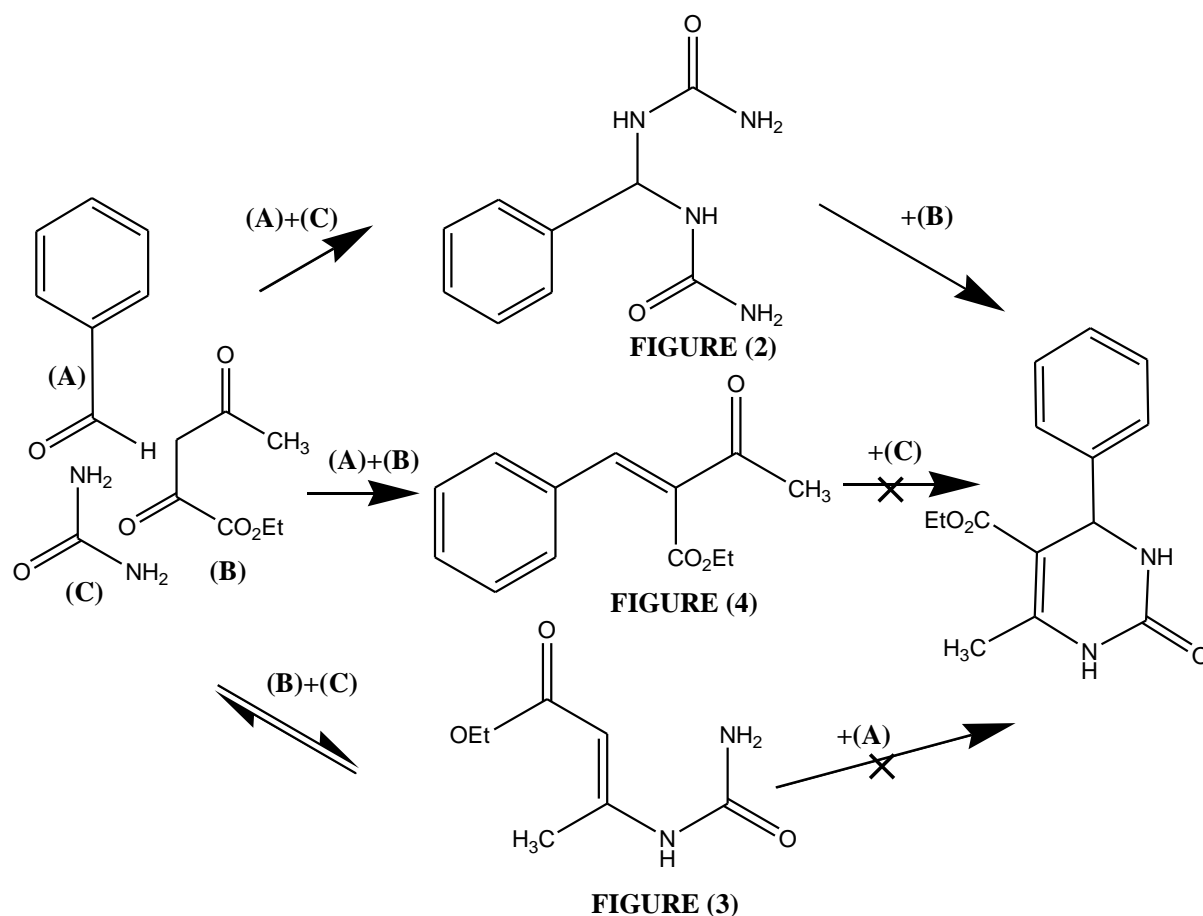


Schéma (11) : Mécanisme FOLKERS et JOHNSON.

b) Mécanisme Sweet et Fissekis

Le mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Sweet et Fissekis (schéma -12) est une condensation aldolique. Dans ce cas, la condensation biomoléculaire entre le dérivé β -dicarbonylés et l'aldéhyde aromatique conduit au carbocation 9. Ce dernier réagit avec l'urée (addition nucléophile) pour donner l'intermédiaire 10 qui de déshydrate pour donner le produit attendu [4].

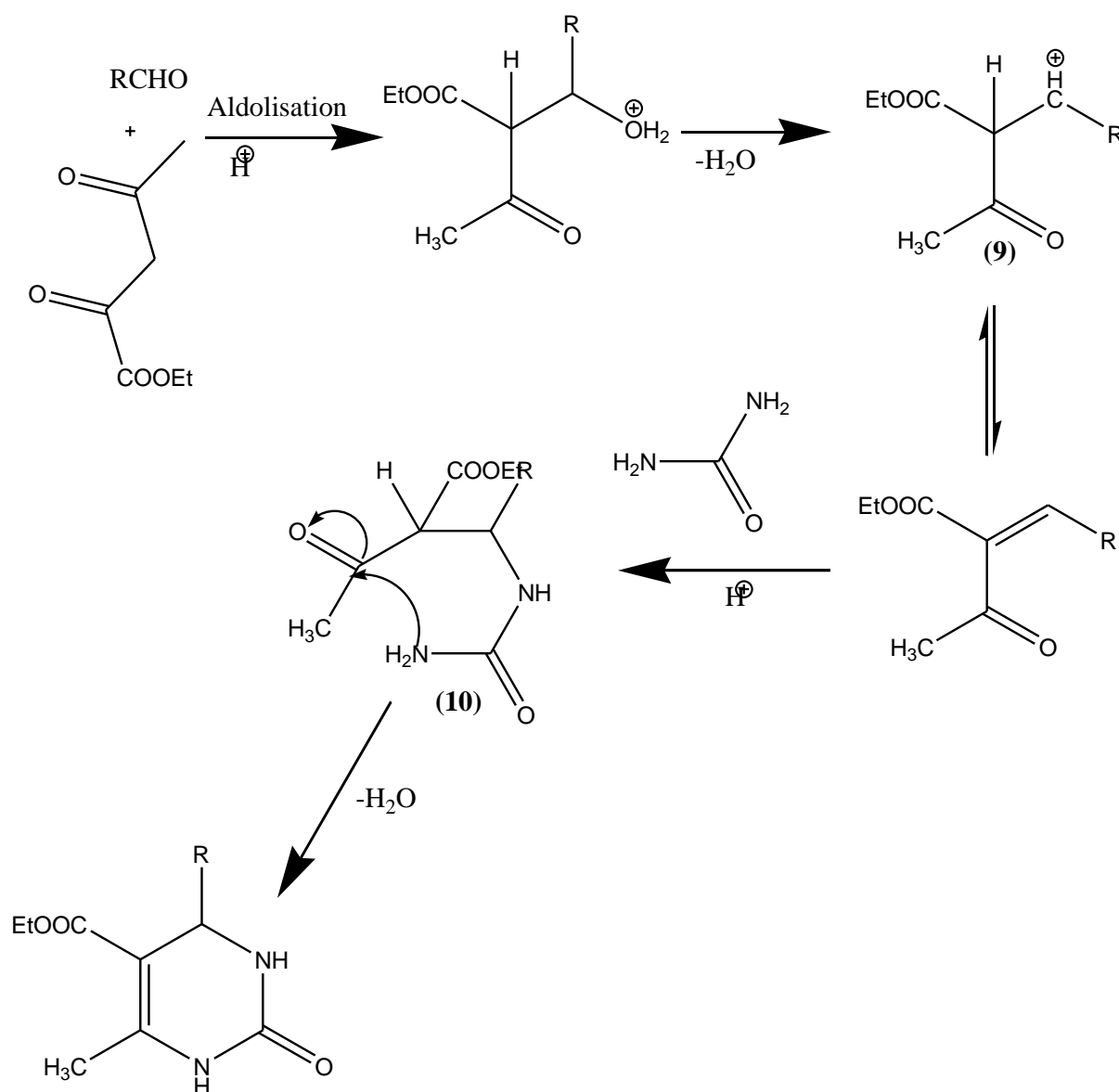


Schéma (12) : Mécanisme Sweet et Fissekis.

c) Mécanisme de Kappe

Dans ces mécanisme Kappe a montré que l'addition nucléophile de l'urée sur l'aldéhyde aromatique est l'étape cinétiquement déterminante de la réaction. L'attaque nucléophile de l'urée sur l'aldéhyde suivit d'une déshydratation en milieu acide conduit aux bases de Schiff. Le dérivé β -dicarboxylés s'additionne ensuite pour donner le produit attendu par une réaction de type Michael. La condensation de la fonction amine sur la fonction carbonyle suivie d'une déshydratation conduit au dérivé dihydropyrimidine [4].

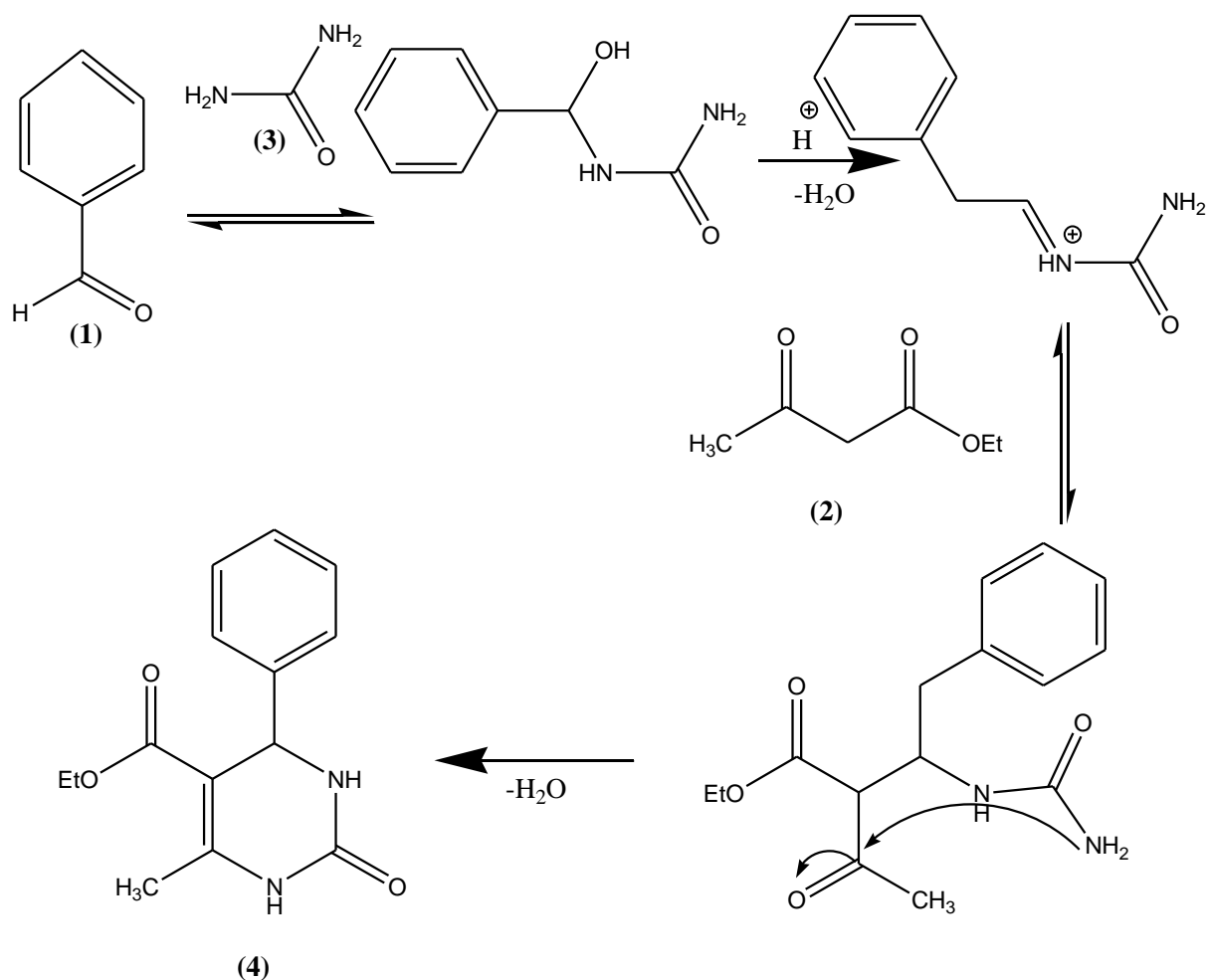


Schéma (13) : Mécanisme de Kappe.

3) Application de la réaction de Biginelli dans la synthèse des composés biologiquement actifs

L'étude bibliographique révèle que les produits de Biginelli ont un potentiel thérapeutique considérable qui a donné naissance à une panoplie de produits qui ont des activités biologiques intéressantes comme : antivirale [5], anti-bactérienne [6], anti-tumorale [7], anti-inflammatoire [8], anti-hypertensive [9], anti-oxydante [10] ainsi que des activités cardiovasculaires [11], analgésique [12], ...etc. que nous présentons à travers les exemples suivants :

3.1. Agent anti-mite

- Le composé (5) est utilisé comme agent de protection de la laine contre les mites [13].

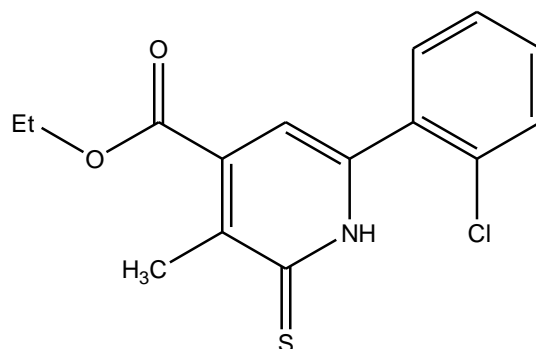


Figure (5) : Agent anti-mite

3.2. Activité anti-virale et anti-bactérienne

Dès les années 40, les DHPMs ont montré une activité antivirale bien marquée [5]. La Nitractine (6), une DHPM substituée en position 4 par un radical 2-nitrofuryl a été développée, et montrée une excellente activité contre les virus du trachome [5] exhibe également une modeste activité anti-bactérienne [6].

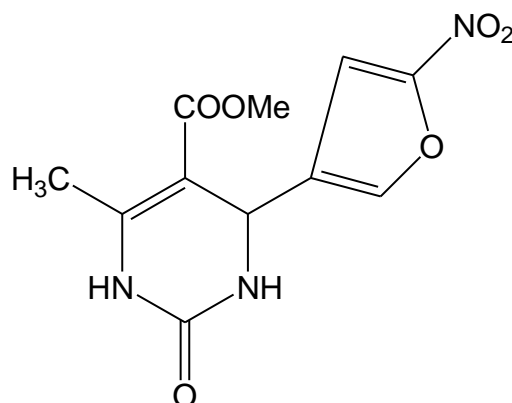
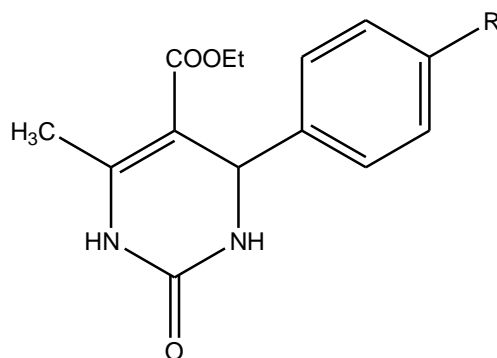


Figure (6) : Nitractine

L'activité anti-microbienne des dihydropyrimidinones (7-14) a été évaluée par Deepak

M. Nagrik et coll. [14], des essais ont été effectués contre les organismes suivants : *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *bacille megatherium*, *typhi salmonella*, *Shigella dysenteriae* de *klebsiella Pneumoniae* et *proteus mirabilis*. Toutes les espèces bactériennes utilisées dans cette recherche sont des agents pathogènes humains connus.



(7): R=H; (8): R=2-OCH₃; (9): R=4-OCH₃; (10): R=2-Cl; (11): R=4-Cl; (12): R=2-NO₂; (13): R=4-NO₂; (14): R=4-OH.

Figure (7) : Agents anti-microbiens

La majorité des composés montre une activité modérée avec des valeurs de concentration minimale inhibitrice CMI de 3 à 200 µg/ml pour les micro-organismes à Gram positifs et à Gram négatifs. Les composés (11) et (12) possèdent l'activité la plus élevée avec des valeurs de CMI de 3 à 6,2 µg/ml. Vers toutes les bactéries testées. Les molécules (7) et (8) ont été moins actives vers tous les agents pathogènes à l'exception de *Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus vulgaris* respectivement. Les Composés (9) et (13) ont été moins actifs en ce qui concerne l'activité antimicrobienne envers les agents pathogènes utilisés. Le composé (10) est exceptionnellement sensible à *S. dysenteriae* et le composé (14) est très actif uniquement en cas de *Bacillus subtilis*. Ainsi, les microorganismes *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Klebsiella pneumoniae* et *Proteus mirabilis* étaient relativement résistante à tous les composés synthétisés à l'exception des composés (11) et (12). Autres composés substitués (15) et (16) sont des agents anti-bactériens prometteurs [15].

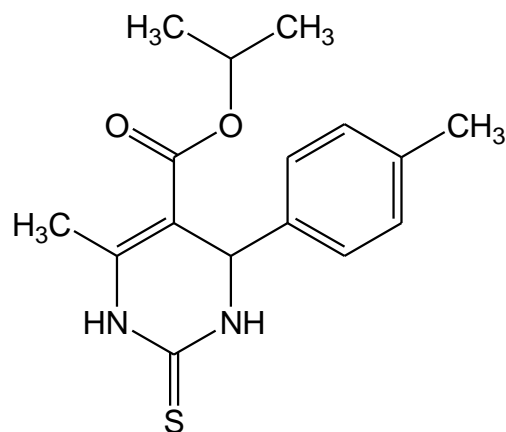


Figure (15) : Agent anti-bactérien

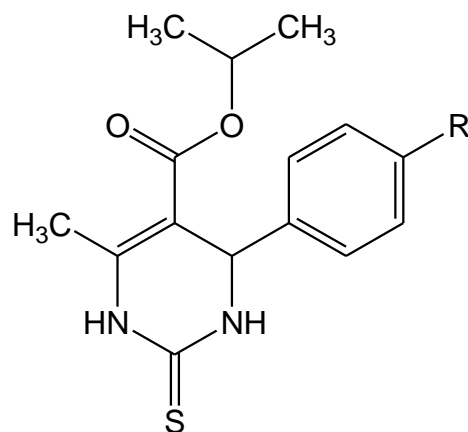


Figure (16) : Agent anti-bactérien

3.3. Activité anti-tumorale

Le Monastrol (17) [16] découvert par Thomas U. Mayer, en 1999, est une molécule perméable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Le Monastrol se fixe sur les branches bipolaires s'opposant à la division cellulaire empêchant ainsi le développement anarchique de cellules malignes, ce mécanisme n'implique pas le ciblage de la tubuline.

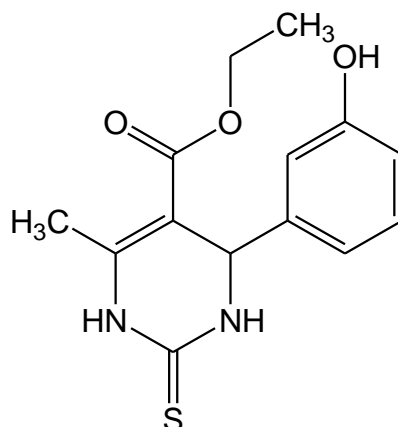
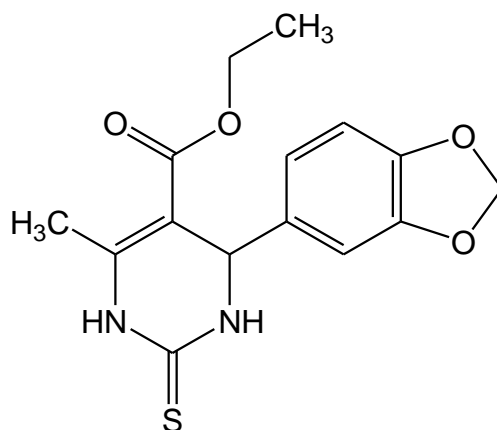


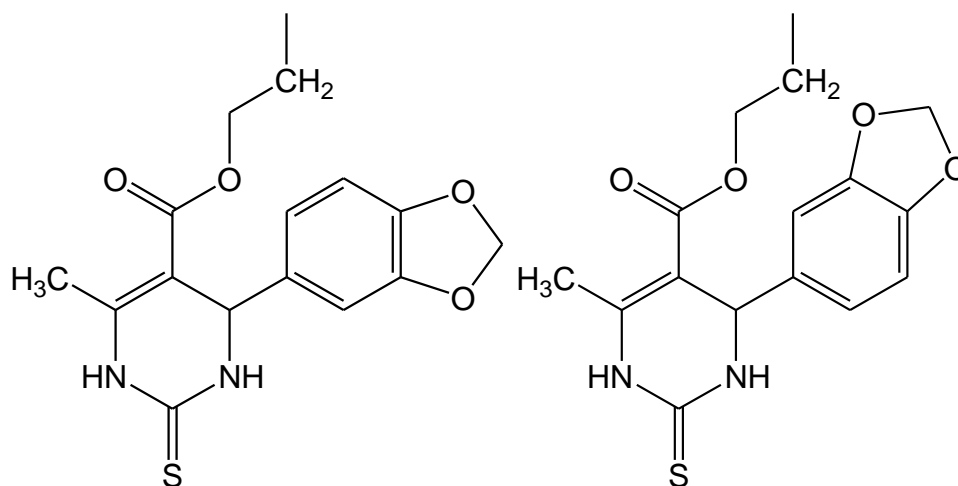
Figure (17) : Monastrol

Une importante étude a été rapportée récemment concernant l'activité anti-proliférative du monastrol, oxomonastrol et huit autres oxo et thio analogues[17]. Les résultats montrent que le monastrol est plus actif que son oxo-analogue, par exemple, contre HT-29 (cancer du côlon), ce qui montre l'importance de l'atome de soufre dans l'activité anti-proliférative. De plus, Le 5-furanoyl-4-(3-hydroxy-phényl) -6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyridyne (18) est 4 à 5fois plus actif que le monastrol alors que le dérivé (19) présente une activité 30 fois plus efficace que le monastrol contre HT-29 [17].

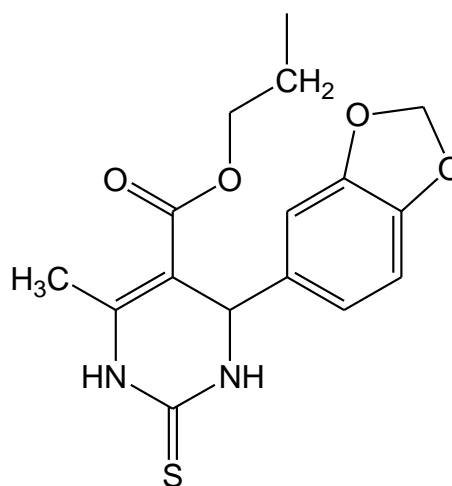
Le dérivé de structure (20) représente le nouveau fils prometteur pour le développement des composés anticancéreux sélectifs et également son activité cytotoxique in vitro a été déterminée dans la variété de cellule de cancer du côlon [18].



(18)



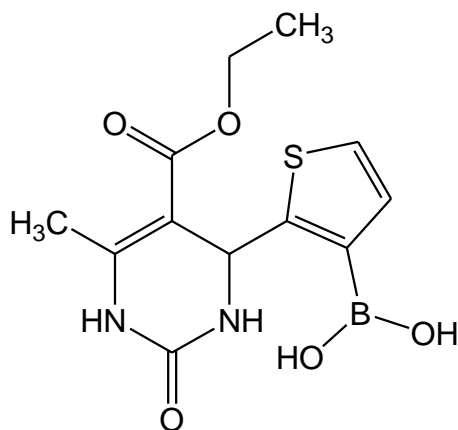
(19)



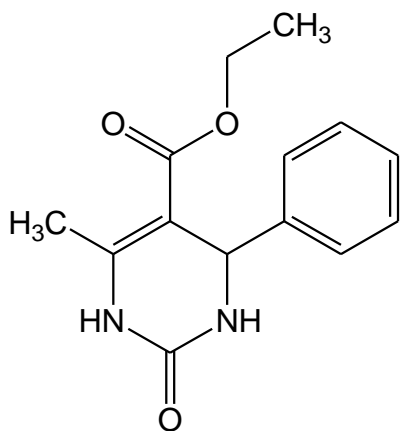
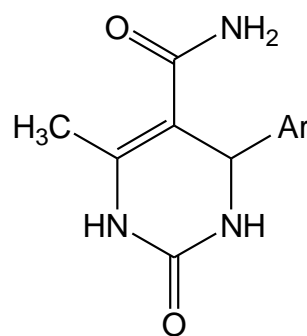
(20)

Figure (18) (19) (20) : Agents anti-tumoraux

Des études ont montré que le dérivé (21) a un potentiel thérapeutique comme puissant agent contre les cellules malignes du cancer du sein de la souche MCF7 [19].

**Figure (21) : Agent anti-tumoral**

D'autres DHPMs simples ont été examinés, pour leur efficacité en tant qu'agents anti-tumoraux et ont également un effet contre le carcinosarcoma du marcheur « Walker carcinosarcoma » [20,21] chez les rats et les souris telle que le composé (22). Les pyrimidine-5-carboxamides [22] de type (23) et certains de ses analogues ont été utilisés comme agents anti-tumoraux [23], anti-inflammatoires [24], analgésiques [12]. Ils ont montré également une activité inhibitrice d'agrégation des plaquettes de sang [25] et une activité anti-carcinogénique [26].

**Figure(22) :Agent anti-tumoral****Figure (23) : Les pyrimidine-5- carboxamides**

D'autres structures (24) et (25) ont également l'activité significative [18].

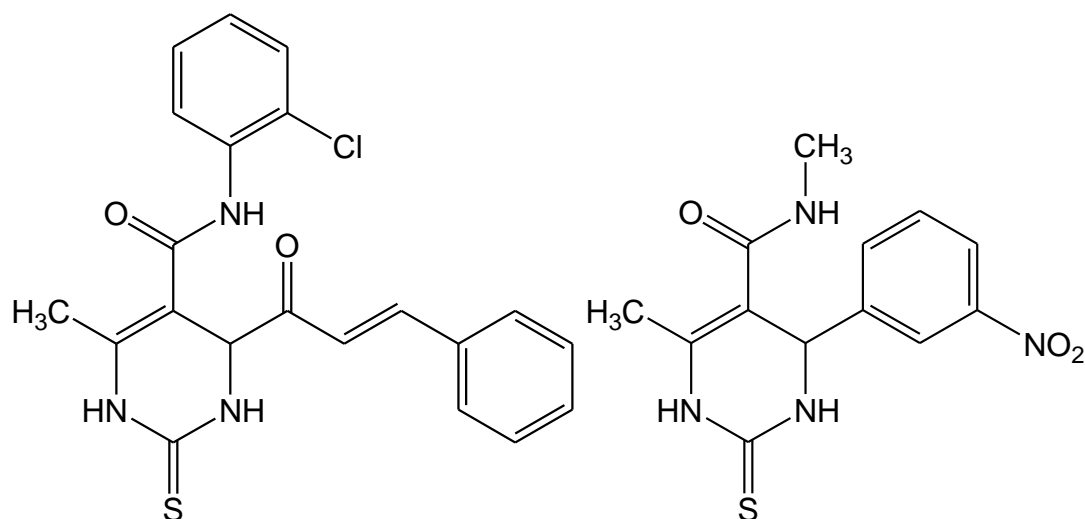


Figure (24) : Agent antitumoraux **Figure (25) : Agent antitumoraux**

3.4. Activité cardiovasculaire

Le Composé (26), découvert par Khanino et coll. en 1978, est le premier dérivé qui a montré une activité cardiovasculaire. En effet, il est doué d'une activité, *in vitro*, hypotensive modérée accompagnée d'une propriété de dilatation des vaisseaux et de modulateur des canaux de calcium [11, 27]. Le nombre de publications et brevets traitant l'activité cardiovasculaire des dihydropyrimidinones s'est développé rapidement : en effet, les composés (27) [28-29] et (28) [30] démontrant ainsi *in vivo* une activité contre l'hypertension [9].

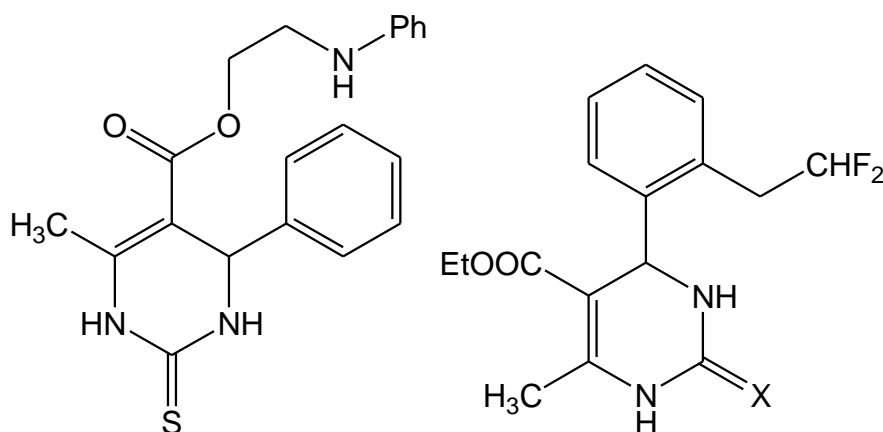


Figure (26) : Agent cardiovasculaire

Figure (27) X=O, S : Agent cardiovasculaire

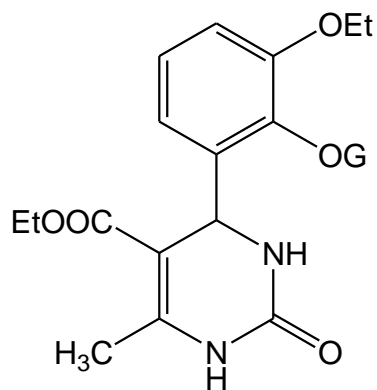


Figure (28) G=2,3,4,6-tetra- O-acetyl-b-D-glucopyranosyl : Agent cardiovasculaire

3.5. Activité anti-inflammatoire

Une série de trois composés (29,31) a été examinée et montrée comme des agents anti-inflammatoires [8,31].

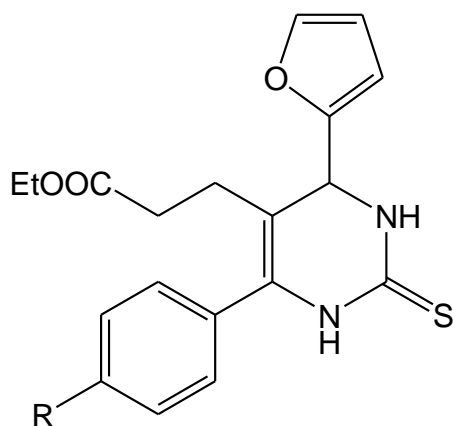
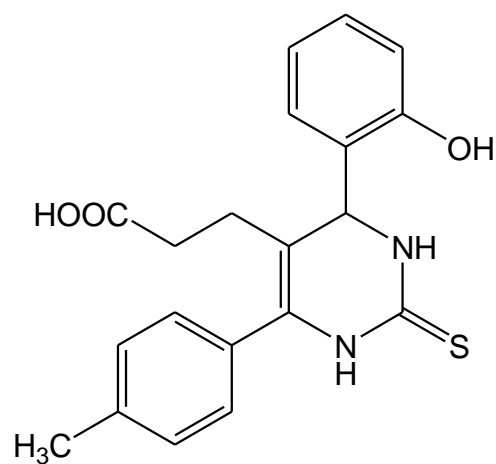


Figure (29) R=H ,CH₃ : Agents anti-inflamatoires



Figure(30)R=H,OCH₃ :
Agent anti-inflamatoire

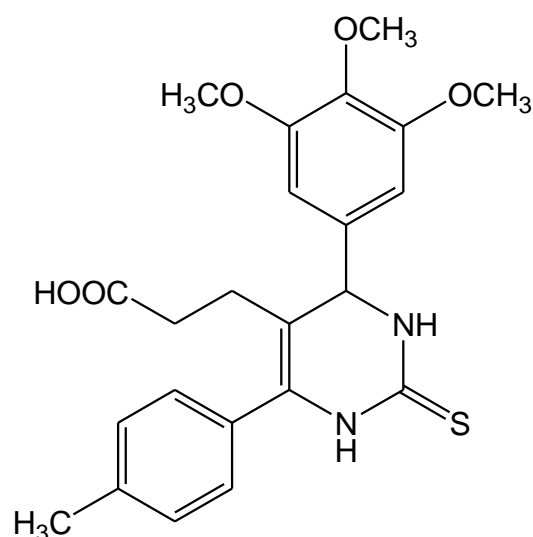
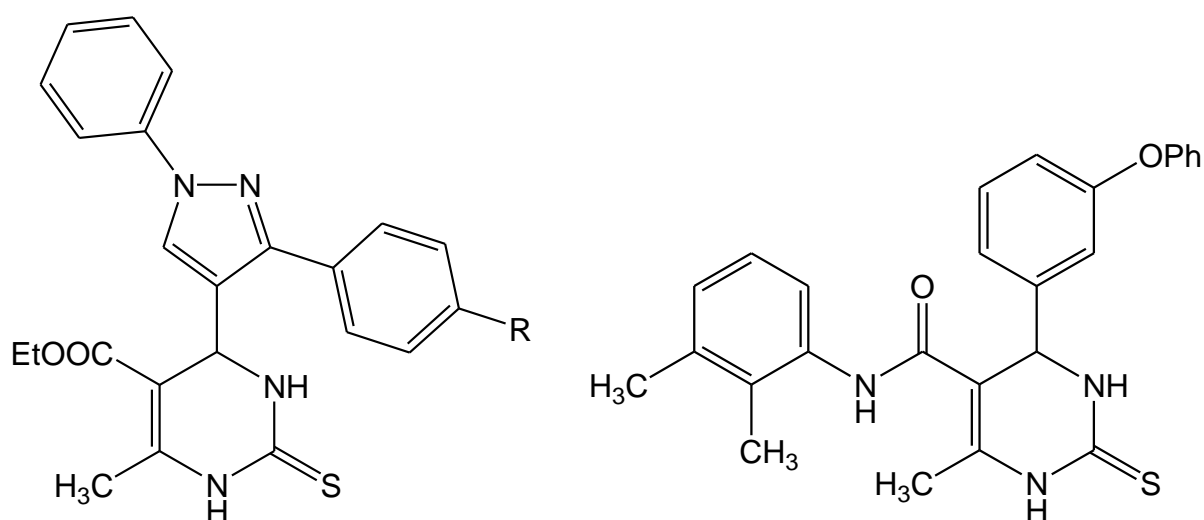


Figure (31) : Agents anti-inflamatoires

3.6. Activité anti-tuberculeuse

Les dihydropyrimidinones (30 exemples) ont été également évaluées pour leur activité antituberculeuse contre la tuberculose H37Rv de mycobactérie. Cette étude était in vitro seulement. Uniquement deux composés, éthyl 4-[3-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5 carboxylate (32) et éthyl 4-[3-(4-nitrophenyl)1-phenyl-1*H*-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate (32) ont été montrés pour être les composés les plus actifs et pour être plus efficaces que l'isoniazide. Les composés (33) et (34) ont montré l'inhibition de 65% et de 63% contre la tuberculose H37Rv de mycobactérie [32].

Figure (32) R= F, NO₂ : Agent anti-tuberculeuse Figure (33) : Agent anti-tuberculeuse

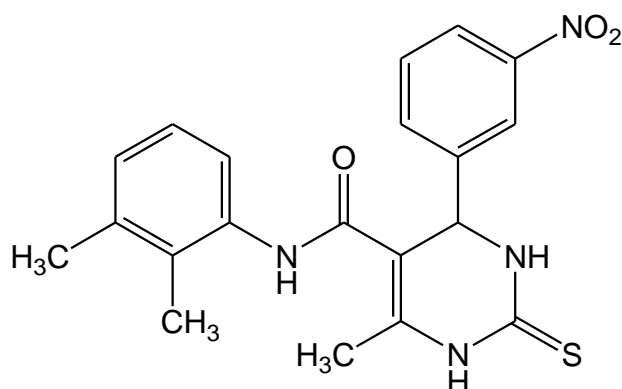
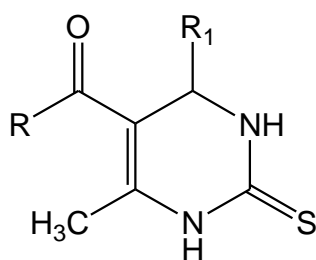


Figure (34) : Agent anti-tubeculeuse

3.7. Anti-épileptique

Le composé du type (35) a montré une activité prometteuse d'anti-épileptique [33].



R=OMe, Me, NH₂, OMePh; R₁= Ph, 4-Br-C₆H₄, 3-OMe-C₆H₄, 4-NO₂-C₆H₄,
3-OMe-4-OH-C₆H₃, C₃H₇, 3-OH-C₆H₄.

Figure (35): Agent anti-epileptique

3.8. Activité anti-malarique

Les infections liées à des parasites de la malaria sont responsables de million de morts chaque année [34]. Plasmodium falciparum et Plasmodium vivax sont les parasites les plus meurtriers de la malaria humaine. Le dérivé de DHPM de structure (36) présente une activité anti-malarique intéressante [35].

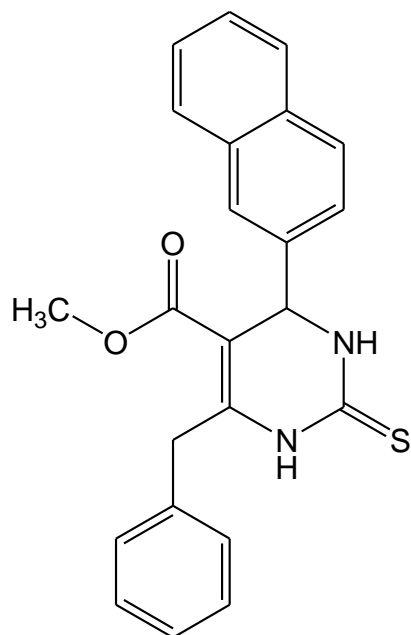


Figure (36) : Agent anti-malarique

3.9. Activités diverses

Les DHPMs de structure (37) sont des inhibiteurs de transporteur d'acides gras (FATP4 : fattyacid transporter), des agents pour le traitement de l'obésité, par le blocage de l'absorption des graisses (triglycérides) [36].

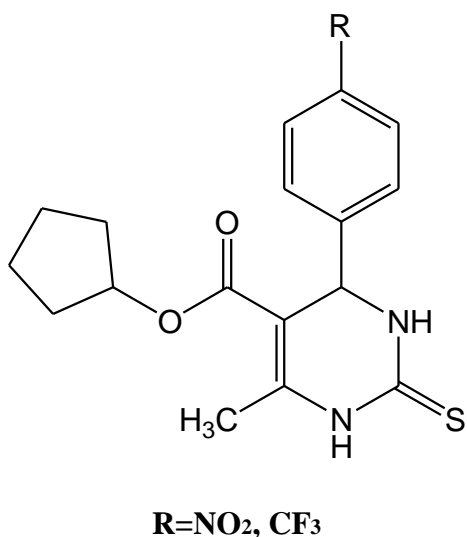


Figure (37): Inhibiteurs de transporteur d'acides gras

3.9.1. Agents anti-oxydants

Les structures (38,40) empêchent ou ralentissent l'oxydation en neutralisant des radicaux libres et luttent contre le stress oxydatif [9].

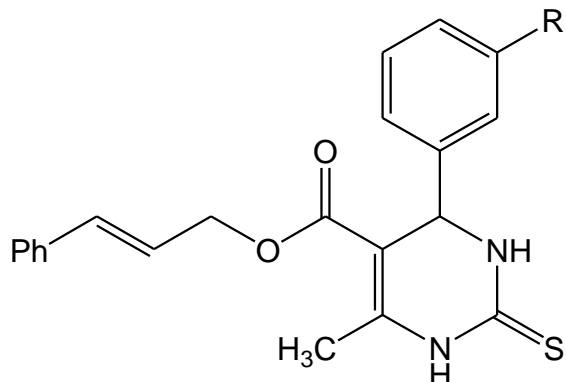


Figure (38): Agents anti-oxidant

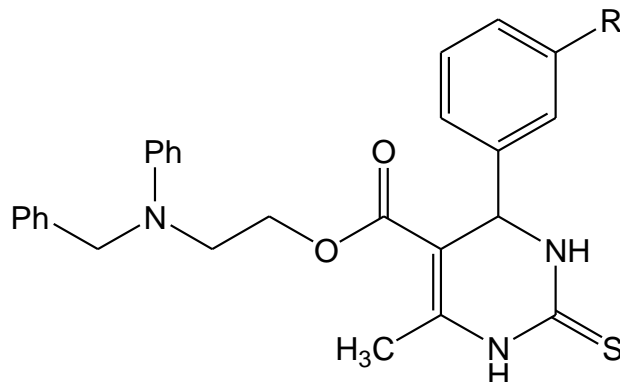


Figure (39) R=H, NO₂: Agents anti-oxidant

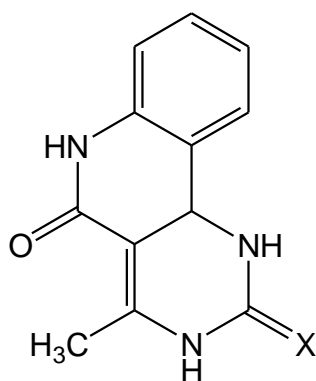


Figure (40) X=O, S: Agents anti-oxidant

3.9.2. Antagonistes de récepteur de α 1a-adrénergique

L'hyperplasie prostatique est une maladie bénigne mais handicapante qui survient chez des patients âgés. Adrénorécepteur de structure (41) décline une bonne affinité et excellente sélectivité envers les récepteurs α 1a-adrénergiques in vitro, et les tests in vivo réalisés sur les rats et les chiens sont confirmés également [37].

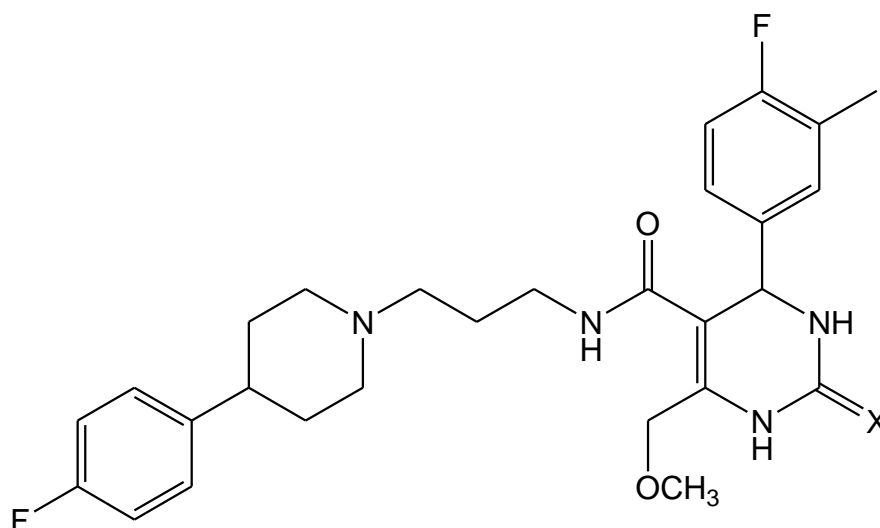


Figure (41) : Agent adrénorécepteur

Chapitre II

*Application de la réaction de
Biginelli dans la synthèse des
1,3-oxazin-2-ones*

Chapitre2 :application de la réaction de Biginelli dans la synthèse des 1,3-oxazin-2-ones**1)Les 1,3-oxazin-2-ones**

Les oxazines ont suscité un intérêt significatif au cours des dernières décennies, mais ils restent des composés peu étudiés. Le 1,3-oxazine est un composé hétérocyclique à six chaînons ayant deux hétéroatomes différents : un atome d'oxygène et un atome d'azote dans un cycle à double insaturations [38].

1—1) Présentation du composé

Formule chimique :C₄H₃NO₂

Synonyms: 1,3-oxazin-2-one

2H-1,3-oxazin-2-one

Poids moléculaire : 97,07 g/mol [40]

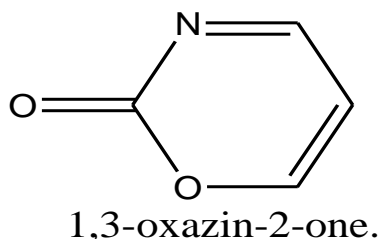


Figure (42) : Structure de 1,3-oxazin-2-one.

L'oxazine possède huit isomères (Eicher, Hauptmann et Speicher, 2013), ils sont rapportés en fonction de la position relative des hétéroatomes et des doubles liaisons. Les 1,2- oxazines, 1,3- oxazines et 1,4 - oxazines. La cinabarine et l'acide cinabrique dérivés de la biodégradation du tryptophane (Stone, Stoy et Darlington, 2013) sont les dioxazines naturelles. De plus, certains colorants fluorescents tels que le bleu du Nil et le rouge du Nil sont à base de benzophénoxaz aromatique. Le 1,3-oxazin-2-one est un dérivé d'une grande importance dans le domaine pharmaceutique [38].

Les 1,3-oxazin-2-ones sont des composants clés de quelques molécules biologiquement actives. Par conséquent, de nombreuses méthodes sont disponibles pour leur synthèse. Ces méthodes ont certains démerites, les produits ne peuvent pas être obtenus facilement et les réactions sont longues [39].

Ils sont utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de plusieurs produits naturels tels que (+) - négamycine TM, L-ristosamine 141 et L-daunosamine I41 ainsi que dans la synthèse de 1, 3-syn mninoalcohols [39].

2) intérêt biologique des 1,3-oxazin-2-ones

Les 1,3-oxazin-2-ones ont apporté beaucoup d'intérêt synthétique en raison de leurs activités biologiques étendues. Il s'agit de la catégorie importante d'hétérocycles, qui peuvent être formellement dérivés du benzène et de ses produits de réduction par substitution commode d'atomes de carbone (et d'hydrogène) par de l'azote et de l'oxygène. Au cours des dernières décennies, les dérivés d'oxazine ont été documentés comme des intermédiaires synthétiques dignes de confiance et ont également été dotés d'activités sédatives, analgésiques, anti-convulsivantes, antipyrétiques, antimicrobiennes, antituberculeuses, antipaludiques, antioxydantes et anticancéreuses notables. De nos jours, il est important de développer de nouvelles classes de composés avec des mécanismes plus efficaces en raison de l'activité de résistance aux médicaments dans lesquels la capacité du médicament à traiter efficacement la maladie peut être réduite [38].

La chimie des 1,3-oxazin-2-ones suscite beaucoup d'intérêt synthétique en raison de leur pléthore d'applications dans des domaines divers et prometteurs. Les activités biologiques des 1,3-oxazin-2-ones, y compris les activités antimicrobiennes, antituberculeuses, antioxydantes et anticancéreuses, sont sans aucun doute bénéfiques pour la santé humaine. De plus, ces composés agissent également comme agents anti-inflammatoires pour réduire l'inflammation. Certains de ces composés sont également utilisés pour le traitement des maladies neurodégénératives et d'Alzheimer. Ces composés ont présenté une activité anticoagulante et antiplaquettaire significative. L'étude de la littérature a révélé que ces composés présentent une puissante activité anti-résorptive pour le traitement des maladies ostéoclastiques. En outre, les dérivés d'oxazine ont montré des activités de réduction de la glycémie et des triglycérides marquées chez des modèles souris. En outre, il présente une

meilleure activité antipaludique que la chloroquine contre une souche résistante de *P. falciparum*. De plus, certains de ces composés présentaient une puissante inhibition de l'activité de la RT du VIH-1 à faible concentration. Cela sera très utile pour le développement d'inhibiteurs du VIH-1. Compte tenu de ces vastes applications [38].

Ces derniers ont montré une activité antiulcéreuse puissante [39].

3) Application thérapeutique des naphthalènes

3-1) Présentation du motif

Le naphthalène se présente sous des formes solides variées (cristaux, poudre, aiguilles ou écailles), de couleur blanche et d'odeur caractéristique de goudron, détectable à de très faibles concentrations (de l'ordre de 0,1 ppm), décrite pour la première fois par Faraday, en 1826/10/4. Le naphthalène est composé de deux benzènes condensés, et de ce fait est le plus petit hydrocarbure polycyclique aromatique. Il est en équilibre avec trois formes de résonance représentée. Son énergie de résonance globale est de 61 kcal.mol⁻¹[41].

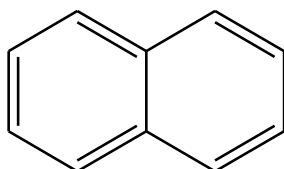


Figure (43) : Structure du naphthalène.

3-2) PROPRIETES DU NAPHTALENE**Tableau (1) : Propriétés du naphthalène [42]**

<i>Nom de la substance</i>	<i>Détaille</i>	
<i>Naphtalène</i>	N°Cas :	91-20-5
	Etat physique :	Solide
	Masse molaire :	128,16
	Point de fusion :	80,2-80,3°C
	Point d'ébullition :	217,9°C
	Densité :	1,025 à 1,162
	Densité gaz\vapeur :	4,42
	Pression de vapeur :	7,2Pa a 20°C
		10,5Pa a 25°C
		768Pa a 75°C
		2,5KPa a 100°C
		16,2Kpa a 150°C
	Point d'éclair :	79 à 88°C (selon les sources)
	Température d'auto inflammation :	526 à 587°C (selon les sources)
	Limite d'explosivité :	Limite inferieur :0,9%
	Ou d'inflammabilité (en volume % dans l'air)	Limite supérieur :5,9%
Coefficient de partage n-octanol/eau : (logpow)	3 à 3,7 (calcule, selon les sources) 3,4 à 3,7 (expérimental, selon Selon la méthode)	
	A 25°C et 101,3Kpa,1pmm=5,24mg/ m ³	

À 20 °C, le naphthalène est un solide peu volatil. Peu soluble, il se volatilise lentement lorsqu'il est solubilisé et s'adsorbe fortement sur la matière organique. Lorsqu'il est présent dans le sol, ce produit se volatilise faiblement ou se solubilise lentement. La forme soluble peut atteindre la nappe phréatique ou s'écouler vers un cours d'eau où elle se dilue, avant de se volatiliser partiellement. Des fragments de naphthalène peuvent aussi être entraînés et se déposer au fond d'un cours d'eau, puis s'y solubiliser lentement. Une fois la source disparue, la phase adsorbée prend longtemps avant de disparaître à son tour, libérant les formes gazeuse et soluble du contaminant. Les panaches des phases dissoute et gazeuse sont de taille assez réduite [43].

3-3) Santé et sécurité

La prudence est de mise, car le naphthalène est toxique et inflammable [43].

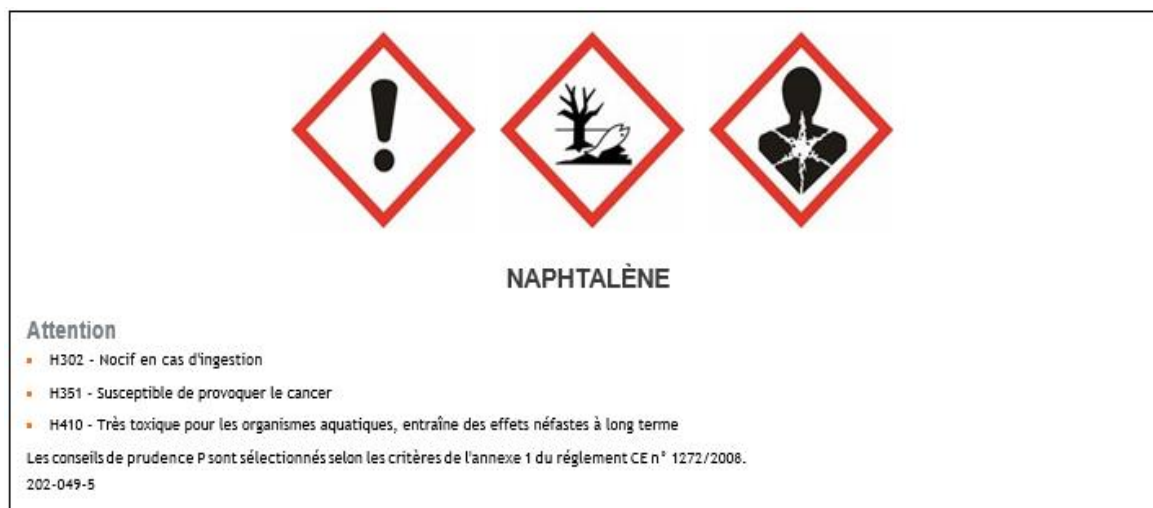


Figure (44) : Fiche toxico du naphthalène [42].

Le naphthalène est un composé largement utilisé dans la synthèse d'un certain nombre de produits, tels que les boules de naphthaline, les meules, les savons de goudron de houille et shampoings.

Les humains pourraient être exposés à des particules et des vapeurs de naphthalène lors de sa production, de l'utilisation du produit, des processus de combustion, en particulier des gaz d'échappement des véhicules, de la cigarette ou contamination de l'eau potable [44].

L'exposition au naphthalène se produit par inhalation chronique à faible dose, contact cutané ou ingestion tout au long de la chaîne alimentaire. Les poumons et les yeux semblent être les plus sensibles à la toxicité, bien que des marqueurs biochimiques de toxicité puissent être à d'autres tissus, tels que les reins, le cerveau et le foie. En plus de l'opacification du cristallin (cataractes) et des changements histologiques associés à la pneumo toxicité, d'autres biomarqueurs d'effets toxiques comprennent la déplétion du glutathion, la peroxydation lipidique, Fragmentation de l'ADN et production des espèces actives de l'oxygène sous forme d'anion superoxyde et de radical hydroxyle. De plus, il se produit l'excrétion urinaire des métabolites lipidiques. Un rôle du gène suppresseur de tumeur p53 a été démontré. Les manifestations toxiques du naphthalène sont associées à son métabolisme oxydatif en divers produits y compris les quinones [45].

Des études épidémiologiques ont révélé que le naphthalène n'est pas génotoxique mais qu'il a provoqué une augmentation du cancer de la vessie chez les travailleurs exposés professionnellement et ses vapeurs induits des adénomes épithéliaux respiratoires et neuroblastome épithélial olfactif. De plus, le naphthalène peut interférer avec le processus hématopoïétique correct provoquant une anémie hémolytique aiguë et autres effets hématologiques chez les travailleurs exposés au naphthalène [44].

La capacité à prévenir les manifestations toxiques du naphthalène dépend des propriétés pharmacocinétiques des agents, qui ont été étudiés. La sélection appropriée des chimio protecteurs peut être utile pour prévenir la nocivité naphthalène. Afin de se protéger contre les effets toxiques du naphthalène on utilise divers antioxydants et des charognards de radicaux ont été démontrés. Des études ont été menées avec la vitamine E, le succinate de vitamine E, la mélatonine, la curcumine, divers promédicaments de la L-cystéine, plusieurs inhibiteurs de l'aldose réductase et des agents piègeurs de spin [45].

3-4) Sources principales

Le naphthalène est un hydrocarbure aromatique polycyclique (HAP). Les HAP sont un groupe de composés organiques contenant dans leur structure deux anneaux benzéniques ou plus. Les HAP, il y en a plus de 100 différents, se retrouvent rarement à l'état pur, mais plutôt en mélange avec plusieurs autres dans des produits complexes (comme dans la suie par exemple). Les HAP sont présents dans le charbon et le pétrole brut, et sont plus concentrés dans certains de leurs dérivés comme le goudron et le bitume. Des HAP sont générés lorsqu'une combustion est incomplète : cokéfaction du charbon, moteurs à combustion interne, bois qui brûle (feux de forêt, poêles à bois). L'industrie de la préservation du bois (créosote), les alumineries (électrodes Soderberg) et les sites d'élimination des matières dangereuses sont d'autres sources d'HAP dans l'environnement [43].

3-5) Utilisation

Le naphthalène est produit de façon industrielle en grande quantité à partir du goudron, qui en contient environ 10 %, ou du pétrole. La principale utilisation du naphthalène est la production d'anhydride phtalique, un précurseur chimique pour la fabrication d'agents plastifiants (pour les

polymères, résines et caoutchoucs), de produits insectifuges, de médicaments et d'autres substances. Le naphthalène permet aussi de fabriquer des surfactants (les sulfonates de naphthalène et leurs dérivés), utilisés dans les peintures, colorants et enduits pour papiers, d'autres dérivés du naphthalène (dont la décaline), des insecticides, des produits antimites, des explosifs, des additifs pour les carburants, des inhibiteurs de corrosion et des agents de scellement pour les surfaces. Le naphthalène se retrouve aussi, en mélange avec d'autres HAP, dans des produits commerciaux comme le goudron, le brai (« pitch »), la créosote, le bitume et l'asphalte. Le naphthalène n'est plus utilisé dans les tanneries, dans l'industrie textile, dans la production de beta-naphthol et comme déodorant pour les toilettes [43].

3-6) Application thérapeutique

La plateforme naphthalène possède énormément d'applications dans la chimie des composés d'intérêt thérapeutique, elle est présente dans de nombreux principes actifs commercialisés possédant des applications diverses. Parmi les dérivés de naphthalène commercialisés, plusieurs possèdent une activité antifongique (tolnaflate, naftifine, terbinafine)[41]

On retrouve également des psychoactifs (naphyrone)[41],

Des antibiotiques : (nafcillin) [41].

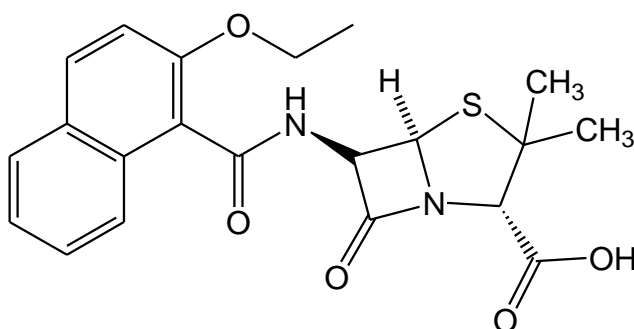


Figure (45) : Nafcillin.

Les Rifamycines : Les ansamycines constituent une famille de composés chimiques dont les représentants peuvent être classés en deux groupes : - les ansamycines de type naphthalène - les ansamycines de type benzénique Les ansamycines de type naphthalène regroupent des composés

montrant une activité anti-bactérienne ou anti-virale. Les rifamycines sont des composés appartenant aux ansamycines de type naphthalène et ont été isolées en 1957 de la bactérie *Nocardiamediterranei*. Parmi les composés isolés, la rifamycine-B s'avéra active envers les germes a' Gram (+) ainsi que *Mycobacterium tuberculosis* ainsi que quelques germes a' Gram (-). La rifampicine (ou N-amino-N'-méthylpipérazine-hydrazone), qui est un composé semi-synthétique issu de la larifamycine-B, montra l'activité la plus élevée, ainsi que la plus faible toxicité. Il est aujourd'hui l'un des médicaments de choix des infections à mycobactéries [46].

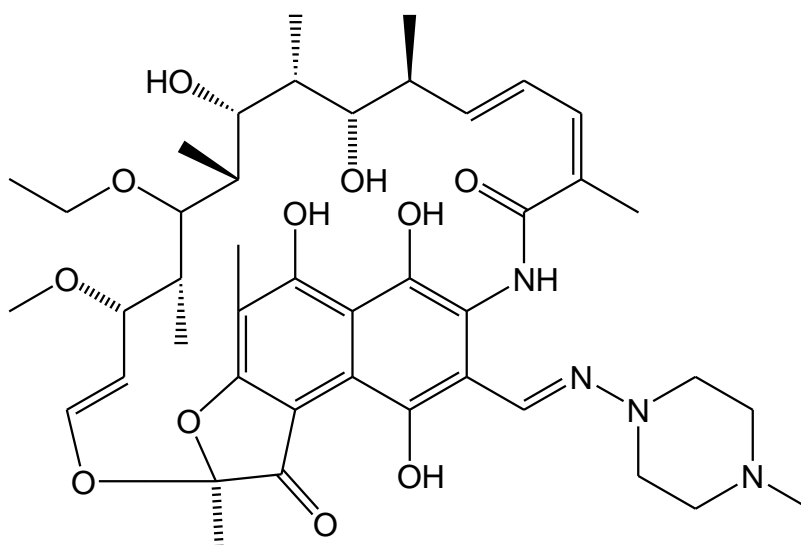


Figure (46) : La Riphampicine.

Des anti-hypertenseurs (propranolol) : est un médicament qui appartient a la famille des bétabloquant, il est utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle [50].

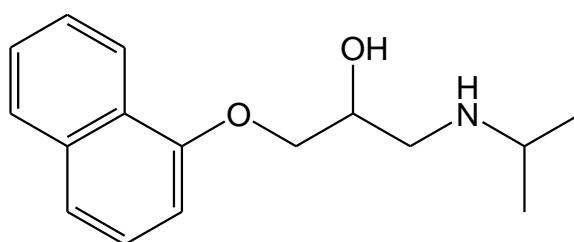
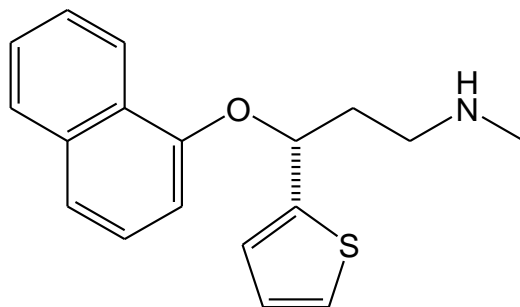
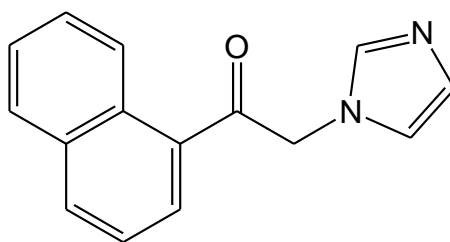


Figure (47) : Propranolol

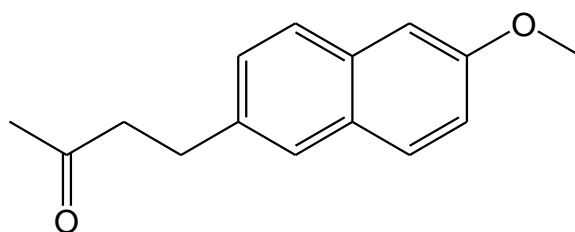
Des anti-dépresseurs (duloxetine) : anti-dépresseur de la famille des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine. Traitement des états dépressifs et certaine manifestation de l'anxiété [50].

**Figure (48) : Duloxetine**

Des anti-convulsant (nafimidone) : un membre bien connu des anti-convulsivants, il a une protection prometteuse contre les crises de convulsion [51].

**Figure (49) : Nafimidone**

Des anti-inflammatoires (nabumetone) : utilisée dans la prise en charge de l'arthroses, la polyarthrites rhumatoïde [50] .

**Figure (50) : Nabumetone**

Des anti-tuberculeux (bedaquiline) [41] : elle inhibe spécifiquement l'ATP, elle est utilisée dans la prise en charge de la tuberculose pulmonaire multirésistante [50].

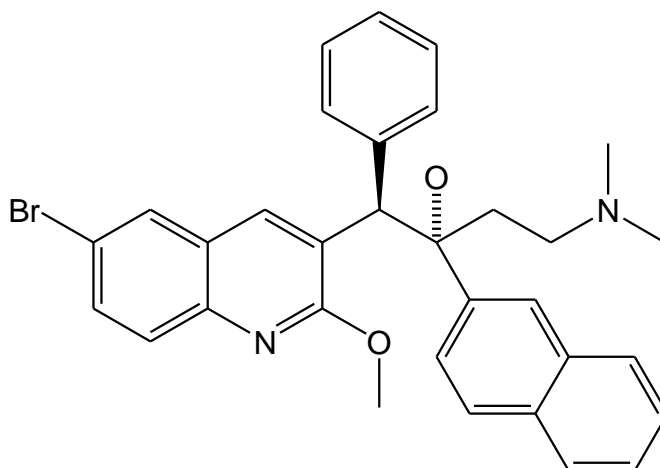


Figure (51) : Bedaquiline.

L'huile de naphthalène : L'huile de naphthalène est un médicament dermatotrope utilisé pour éliminer de telles lésions cutanées (stade stable du psoriasis, forme atopique de dermatite, eczéma, et en outre ichtyose avec sclérodémie ou séborrhée et dermatite d'origine diverse).

les maladies affectant la colonne vertébrale ainsi que les articulations (arthrite ayant un caractère rhumatoïde, la polyarthrite, qui peut avoir la brucellose, le type rhumatismale et arthritique, et , en outre, l'ostéochondrose dans tous les services de vertébrés (accompagné de syndrome radiculaire), contractures ayant une origine post -traumatique, arthrose et un aspect post-traumatique d'une ostéoarthrose déformante ayant une forme secondaire).

Pathologies extra-articulaires dans le domaine de l'ODD avec des tissus mous (tendovaginite avec bursite, et en outre myofasciite avec myosite et myalgie avec périarthrite).

Les maladies affectant le fonctionnement du SNP (sciatique avec névrite et radiculite avec névralgie).

Pathologie dans la région vasculaire périphérique (thrombophlébite, varices, athérosclérose affectant les vaisseaux des jambes, ulcère trophique et forme oblitérante de l'endartérite).

Les brûlures du 1er, 2e, et aussi le troisième degré de sévérité et de gelures.

Hémorroïdes internes ou externes.

Lésions cicatricielles mal cicatrisées (points de suture après chirurgie et zones de plaies suppurantes), escarres, blessures sportives et conséquences de blessures [47].



Figure (52) : Naphtalanovo huile.

D'autres dérivés du naphthalène non commercialisés pour l'instant présentent également des propriétés anticancéreuses, antidiabétiques ou antivirales [41].

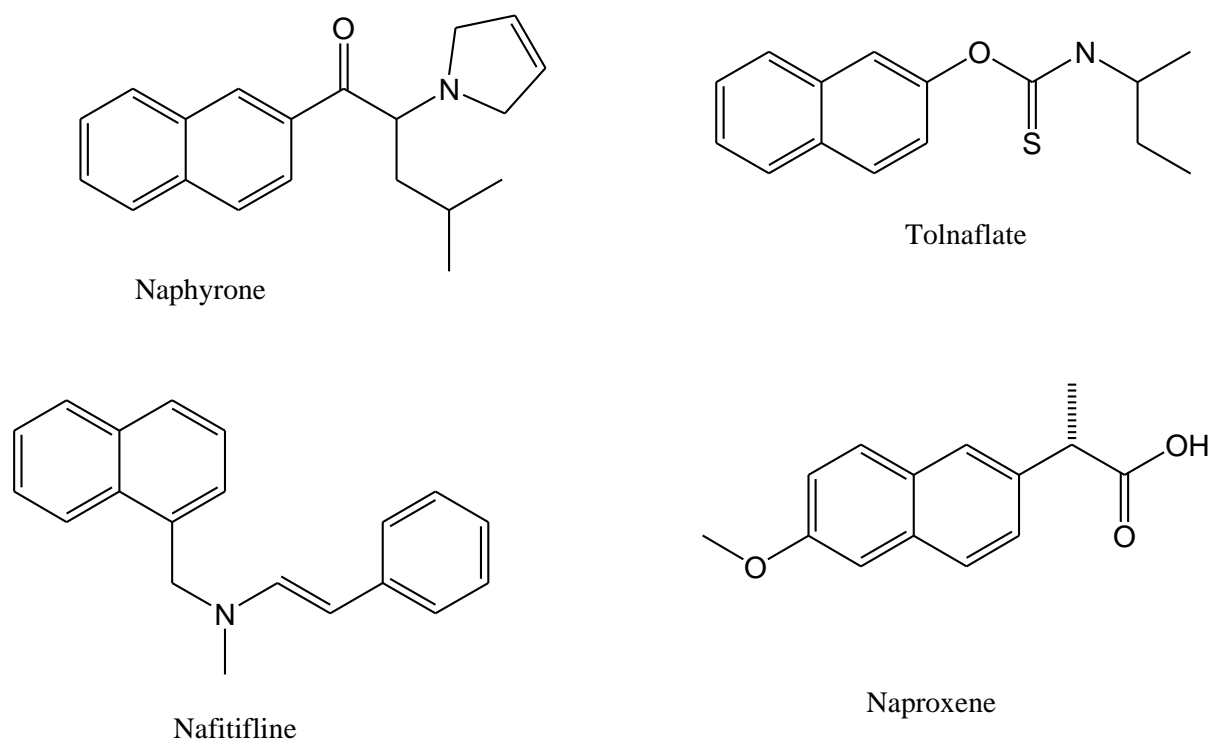


Figure (53) : Composés médicaux contenant du naphthalène [41].

4) Les 1,3-oxazin-2-ones dérivées de naphthalène

La procédure classique de Betti, est une réaction d'aminosylation de type Mannich du 2-naphtol, a été appliquée pour préparer la matière première. Condensation de 2-naphtol et un aldéhyde aromatique en présence d'ammoniac, puis une hydrolyse acide, a donné des aminaphtols en bon rendements (schéma 14) [48].

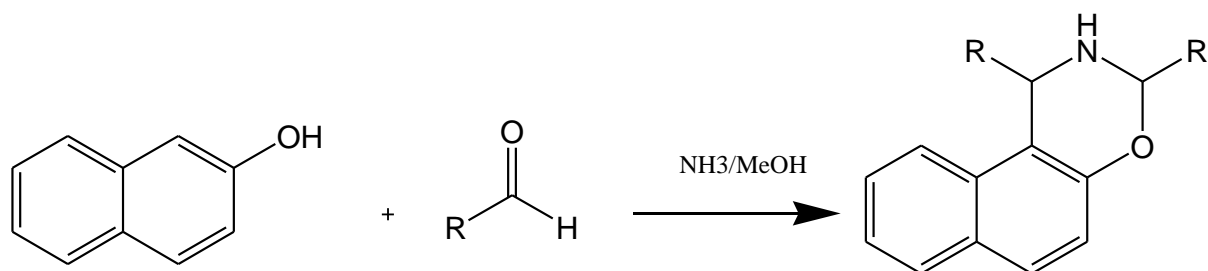


Schéma (14) : Réaction générale de synthèse de l'aminaphtol [48].

Condensations d'aminonaphtols (5) en quantités équivalentes avec un aldéhyde aromatique ont donné de l'imine (6A). On remarque plus tard qu'on a une solution avec deux diastéréoisomères trans et cis-oxazine (6B et 6C), formés par transfert tautomérique de N, O-proton (schéma 15) [48].

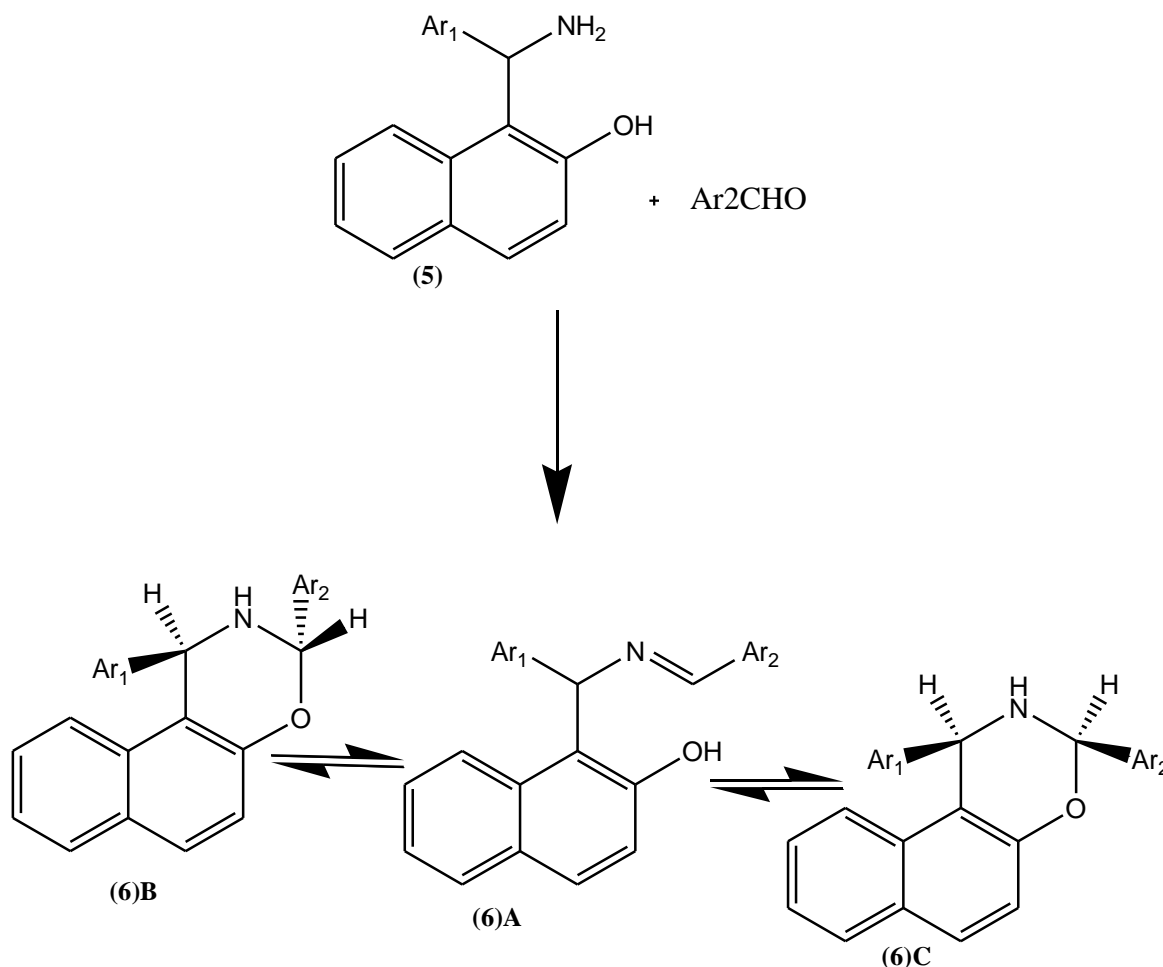


Schéma (15) : Réaction détaillée de la synthèse de l'aminonaphtol [48].

5) Préparation des 1,3-oxazin-2-ones dérivées de naphthalène via la réaction de Biginelli

Pour réussir à synthétiser les naphtoxazinones, il faut d'abord effectuer la condensation du naphtol, les araldéhydes, et l'urée dans des conditions thermiques sans solvant en utilisant des quantités catalytiques d'iode (Schéma 16). Lorsque la condensation a été effectuée en présence d'iode, on obtient un très bon rendement de naphtoxazinones. Dans une expérience typique, le

naphtol, le benzaldéhyde et l'urée ont été prélevés dans un ballon conique et une quantité catalytique d'iode était ajouté. Le mélange a été chauffé sur une plaque chauffante préchauffée pendant 5 min pour obtenir 1-phényl-1,2-dihydro-naphto [1,2-e] [1,3] oxazin-2-one avec un bon rendement de 96%. Ensuite la même procédure a été étendu à divers autres araldéhydes avec des groupes attracteurs d'électrons et de libération d'électrons, et quels que soient les substituants, les rendements des produits étaient excellents. Les résultats de ces expériences sont présentés dans le tableau 2 [49].

Tableau (2) : Tableaux des rendements des naphtoxazinone avec différents araldéhydes [49].

Produit	R	Temps (min)	Rendement (%)	Température(°c)
A	H	5	96	218
B	4-OMe	5	96	167
C	4-OH	5	94	181
D	4-Cl	5	92	208
E	4-F	5	92	204
F	4-Br	5	90	221
G	4-NO ₂	5	95	222-225

6) Mécanisme de la réaction

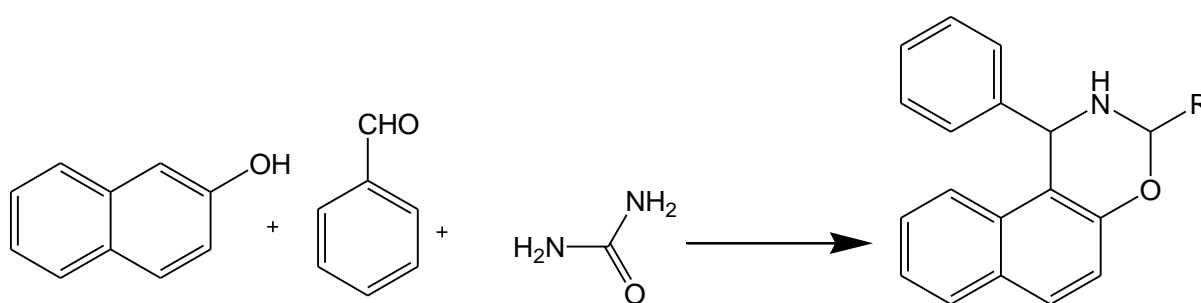


Schéma16 : Mécanisme générale de synthèse des Naphthoxazinones.

Le mécanisme de formation des naphthoxazinones est similaire à celle proposée par Dabiri et al. On suppose que dans la première étape de la réaction, il y a complexation de I₂ avec de l'urée, et l'urée activée réagit alors avec l'araldéhyde pour donner un intermédiaire imine (non isolé), qui peut réagir avec le naphtol dans l'étape suivante, suivie d'une cyclisation pour donner le naphthoxazinone comme indiqué dans le schéma 17[49].

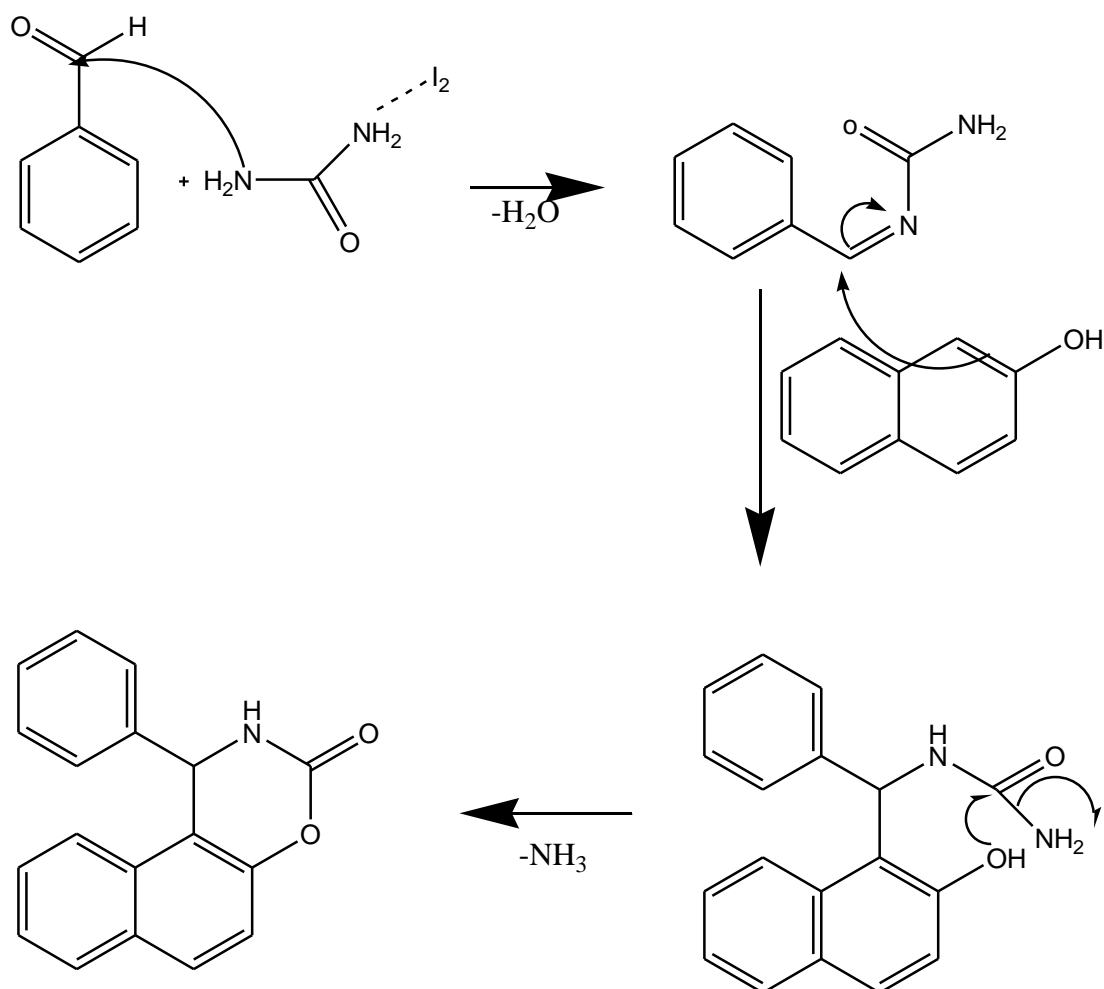


Schéma17 : Mécanisme de synthèse du Naphthoxazinones [49].

Une autre réaction de synthèse des Naphthoxazinones cette fois ci catalyser avec $Zn(OTf)_2$ [52].

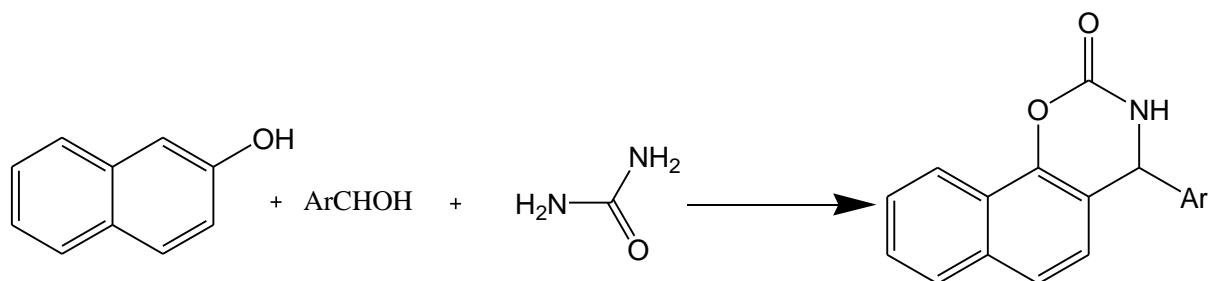


Schéma 18 : Mécanisme de synthèse des naphthoxazinones catalyser par $Zn(OTf)_2$.

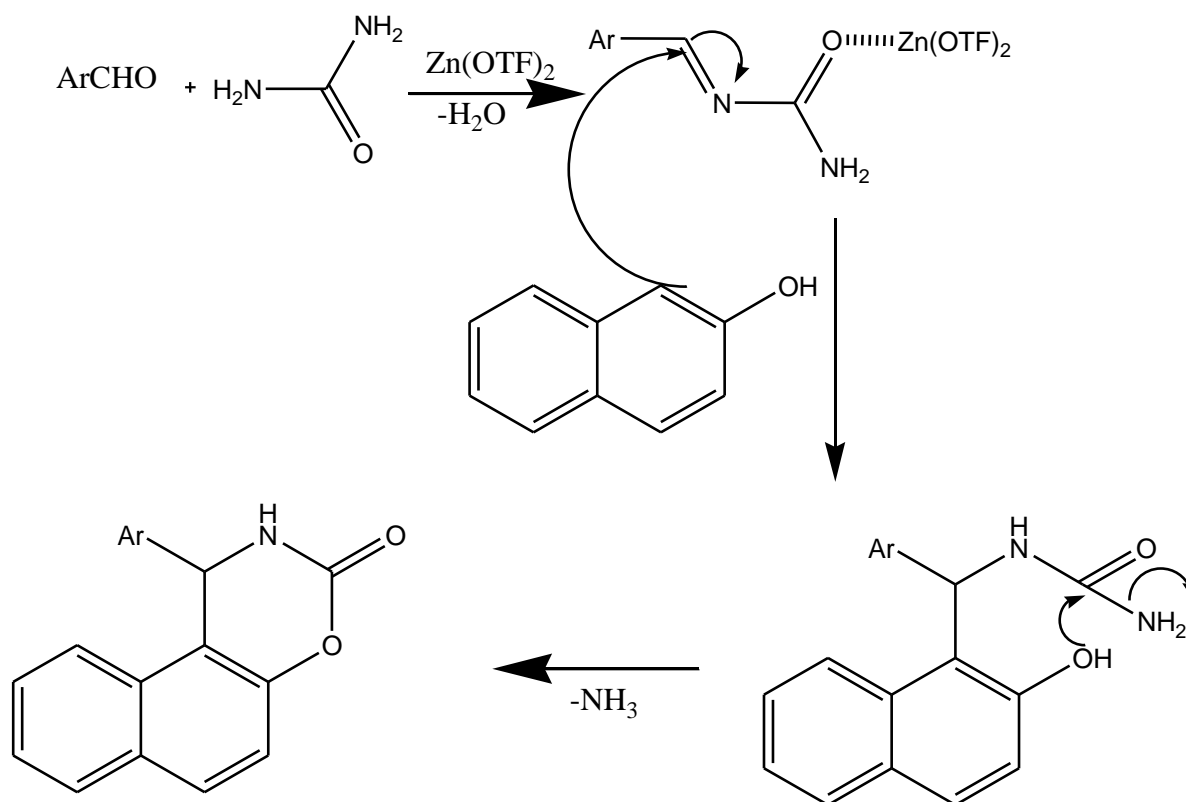


Schéma 19 : Mécanisme détaillé de la synthèse des naphthoxazinones catalyser par Zn(OTf)₂.



Conclusion générale

Ce travail bibliographique nous a permis de souligner l'importance suscitées pour ce composé hétérocyclique, dotées d'un potentiel thérapeutique élevé. Pour pouvoir utiliser ce genre de molécules, il est impératif pour le chimiste de les synthétiser. La réaction de Biginelli constitue un excellent outil de synthèse pour répondre à cette attente (synthèse avec de très bon rendements en une seule étape).

L'évaluation de l'activité biologique du composé 1,3-oxazin-2-one démontre qu'elle regroupe un large éventail de propriétés biologiques hérité du Naphtalène, étant le noyau de base de la molécule active et du produit de Biginelli. Cette synergie en fait une substance active qui attirent l'engouement des chercheurs.

Et comme perspectives :

- ❖ Synthèse de molécules avec différents groupements substitués et aussi rechercher d'autres activités biologiques.
- ❖ Pousser les études à d'autres oxazines.
- ❖ Essayer d'améliorer de plus en plus les méthodes de synthèses.

Références bibliographiques

- [1]. Boumoud B, développement de nouvelles voies de la réaction de Biginelli et la synthèse de nouvelles structures du type quinoléine dihydropyrimidinone, thèse de doctorat, université Mentouri- Constantine, 2008.
- [2]. Suresh and Jagir S. Sandhu, past, present and future of the Biginelli reaction: à critical perspective, *arkivoc* (i) 66 ,2012.
- [3]. Amimour M, preparation des produits d'interet biologique : derives quinoleiques de type baylis-hillman et developpement de nouvelles voies d'accès aux produits de Biginelli, thèse de doctorat universite Mentouri Constantine, 2009.
- [4]. Chouguiat L, développement de nouvelles méthodes pour les réactions multicomposants de hantzsch et de Biginelli : préparation des 3,4-dihydropyrimidinones et 1,4- dihydropyridines, thèse de magistère université Mentouri Monstantine ,2010.
- [5]. E. W. Hurst, R. Hull, *j. med. pharm. chem.*, 3, 215,1961.
- [6]. F. Wang, T. O'brian, T. Dowling, G. Bicker, J. Wyvratt, *J. Chromatogr.*, 2002, 958, 69.
- [7]. T. U. Meyer, T. M. Kappoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. Mitchison, *J. science*, 1999, 286, 971.
- [8]. S. N. Mokale, S. S. Shinde, R. D. Elgire, J. N. Sangshetti, D. B. Shinde, *bioorg. med. chem. lett.*, 2010, 20, 4424.
- [9]. L. Heys, C. G. Moore, P. J. Murphy, *chem. soc. rev.*, 2000, 29, 57.
- [10]. H. A. Stefani, C. B. Oliveira, R. B. Almeida, C. M. P. Pereira, R. C. Braga, R. Cella, V. C. Borges, L. Savegnago, C. W. Nogueira, *eur. j. med. chem.*, 2006, 41, 513.
- [11]. A. Combes, *Bull. soc chim. france*, 1888, 49, 89.
- [12]. B. Schnell, U.T. Strauss, P. Verdino, K. Faber, C.O. Kappe, *tetrahydron: asym*, 2000, 11, 1449.
- [13]. S. A. Jenekhe, L. Lu, M. M. Alam, *macromolecules*, 2001, 34, 7315.
- [14]. M. Deepak Nagrik, M. Damodarambhore, S. Shrikant patil, B. Janakiram Devhade, *j,chem, biol, phys, scien*, 2012, 2, 1398,2012.
- [15]. S. Chitra, D. Devanathan, K. Pandiarajan, *eur. j. med. chem.*, 2010, 45, 367.

- [16]. M. Tarun Kapoor, U. Thomas Mayer, L. Margaret Coughlin, et J. Timothy Mitchison, *Cell Biol.*, 2000, 150 (5), 975.
- [17]. D. S. Hamilton, Z. Ding, B. Gamem, D.J. Creighton, *Org. lett.*, 2002, 4, 1209.
- [18]. E. Klein, S. Debonis, B. Thiede, D. A. Skoufias, F. Kozielskib, L. Lebeaua, *Bioorg. med. chem.*, 2007, 15, 6474.
- [19]. J. M. Blacquiere, O. Sicora, C. M. Vogels, A. Decken, R. J. Ouellette, S. A. Westcott, *J. Can., chem.*, 2005, 83, 2052.
- [20]. D. Basavaiah, A. Jaganmohan Rao, T. Satyanarayana *chem. rev.*, 2003, 103, 811.
- [21]. R. N. Snow, M. Craig, U. Deichmann, K. Marsh, *Bull. world health organ.*, 1999, 77, 624. 47.
- [22]. G. Uray, P. Verdino, F. Belaj, C.O. Kappe, W. M. F. Fabian, *J. Org. chem.*, 2001, 66, 6685.
- [23]. A. Dondoni, S. Massi, Sabbatini, *Tetrahedron: asym*, 2000, 11, 1449.
- [24]. C. O. Kappe, O.V. Shishkin, G. Uray, P. Verdino, *Tetrahedron*, 2000, 56, 1859.
- [25]. F. Wang, R.M. Wenslow, T.M. Dowling, K.T. Mueller, I. Santons, J. Wyvratt, *Anal. chem.*, 2003, 75, 5877.
- [26]. P. Shanmugam, P.T. Perumal, *J. chem. res. s.*, 2003, 601.
- [27]. E.L. Khanina, G. Siliniece, J. Ozols, G. Duburs, A. Kimenis, *Khim-Farm. zh.*, 12, 72,1978.
- [28]. M. C. Elliott, M.S. Long, *tetrahedron lett.*, 2002, 43, 9191.
- [29]. J. Vanden, J.Eynde, O. Watte, *Arkiroc.*, 2003, 3. 100.
- [30]. D. S. Coffey, L.E. Overman, *J. Am. chem. soc.*, 2001, 123, 10782.
- [31]. B. Toozkoparan, M. Ertan, P. Krebs, M. Läge, P. Kelicen, R. Demirdamar, *Arch. pharm. med. chem.*, 1998, 331, 201.
- [32]. A. R. Trivedi, V. R. Bhuva, B. H. Dholariya, D. K. Dodiya, V. B. Kataria, V. H. Shah, *Bioorg. med. chem. lett.*, 2010, 20, 6100.

- [33]. R. W. Lewis, J. Mabry, J. G. Polisar, K. P. Eagen, B. Ganem, G. P. Hess, *biochemistry*, 2010, 49, 4841.
- [34]. J. G. Breman, *J. Trop. med. hyg.*, 2001, 64, 1.
- [35]. A. N. Chiang, J-C. Valderramos, R. Balachandran, R. J. Chovatiya, B. P. Mead, C. Schneider, S. L. Bell, M. G. Klein, D. M. Huryn, X. S. Chen, B. W. Day, D. A. Fidock, P. Wipf, J. L. Brodsky, *Bioorg. med. chem*, 2009, 17, 1527.
- [36]. Pfiwer, Pergabalin, *Drugs future*, 2002, 27, 426.
- [37]. J. N. Kim, Y.M. Chung, Y.J. Im, *tetrahedron lett.*, 2002, 43, 6209.
- [38]. Dhafer S. Zinad Ahmed Mahal Ranjan K. Mohapatra Ashish K. Sarangi *med chem of oxazines as promising agents in drug discovery*, 2019.
- [39]. Min-Soo Park and Jae -Won Lee a facile synthetic method of 2-oxazolidinones and 1,3-oxazine-2- ones, essential moieties of new antiulcer agent *arch. pharm. res.* 1993. 16. 2. 158.
- [40]. pub chem National Library of Medicine National Center of Biotechnology information <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.
- [41]. Benjamin Large activation sélective de naphtalène et synthèse d'architecture polycyclique étendue thèse de doctorat université Paris saclay 2019.
- [42]. Base de données fiche toxicologique fiche toxicologique n°204 www.inrs.fr.
- [43]. Gouvernement Canada fiche descriptive : naphtalène. <https://gost.tpsgc-pwgsc.gc.ca/>
- [44]. I.Malerbal, C.Diodovichl,G.Bowel,Marco G. Bianchi 2 , Francesco Acquati 2 , Laura Gribaldo1. naphthalene exposure: effects on apoptosis and gene expression in human cord blood cells. poster session p6. *toxicogenomics*.
- [45]. Sidney J. Stohs, Sunny Ohia, Debasisbagchi. naphthalene toxicity and antioxidant nutrients. *toxicology* 2002.180 97/105.
- [46].Les Rifamicines.123bio.net.biologieetrecherche.<http://www.123bio.net/cours/antibio/rifamycines.html>.
- [47].AlexeyPortnov,Lesindicationnaphtalanovohuile11.04.2020.https://fr.iliveok.com/health/huile-naphtalene_128987i15828.html.

- [48]. A.Ozturkcan, K. Turhan and Z.Turgut. synthesis and characterizations of new 1,3-oxazine derivativesj.chem.soc.pak .2011. 33. 6.
- [49]. A.Nzam and M.A.Pa Sha .iodine catalyzed,rapid and efficient,one pot synthesis of 1,2-dihydro-1-arylnaphto[1,2e][1,3]oxazine-3-ones under solvent free conditions .40.2864.2010.
- [50]. www.vidal.fr
- [51]. T. E Albertson, Wf Walby. the anticonvulsant action of nafimidone on kindled amygdaloide seizures in rats. 2. 20.1988.
- [52].Alakanandahajra, Dhiman Kundu, and Adinathmajee .An efficient one-pot synthesis of naphthoxazinones by a three-component coupling of naphthol, aldehydes, and urea catalyzed by zinc triflate. 46 :1020.2009.