HAL
open science

Catalyse en synthèse organique : valorisation d'un biocatalyseur original et synthèse pallado-catalysée de nouveaux dérivés pyridopyrimidiniques

Yassine Riadi

To cite this version:

Yassine Riadi. Catalyse en synthèse organique : valorisation d'un biocatalyseur original et synthèse pallado-catalysée de nouveaux dérivés pyridopyrimidiniques. Autre. Université d'Orléans; Université Hassan II (Casablanca, Maroc), 2013. Français. NNT : 2013ORLE2030 . tel-00952279

HAL Id: tel-00952279

https://theses.hal.science/tel-00952279v1

Submitted on 26 Feb 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ECOLE DOCTORALE SANTÉ, SCIENCES BIOLOGIQUES ET CHIMIE DU VIVANT

(SSBCV)

INSTITUT DE CHIMIE ORGANIQUE ET ANALYTIQUE

LABORATOIRE DE BIOCHIMIE, ENVIRONNEMENT ET AGROALIMENTAIRE

THÈSE EN COTUTELLE INTERNATIONALE présentée par :

Yassine RIADI

soutenue le : 12/10/2013

pour obtenir le grade de :

Docteur de l'université d'Orléans
et de l'Université Hassan II Mohammedia-Casablanca

Discipline : Chimie Organique

Catalyse en synthèse organique : valorisation d'un biocatalyseur original et synthèse pallado-catalysée de nouveaux dérivés pyridopyrimidiniques

THÈSE dirigée par :

Gérald GUILLAUMET	Professeur, Université d'Orléans
Sylvain ROUTIER	Professeur, Université d'Orléans
Saïd LAZAR	Professeur, Université Hassan II Mohammedia-Casablanca
Rachid MAMOUMI	Professeur, Université Ibn Zohr-Agadir

RAPPORTEURS :

El Mokhtar ESSASSI	Professeur, Université Mohamed V-Rabat
Gilbert KIRSCH	Professeur, Université de Lorraine-Metz

JURY :

El Mokhtar ESSASSI	Professeur, Université Mohamed V-Rabat (Président du jury)
Gérald GUILLAUMET	Professeur, Université d'Orléans
Mostafa KHOUILI	Professeur, Université Sultan Moulay Slimane-Béni Mellal
Gilbert KIRSCH	Professeur, Université de Lorraine-Metz
Saïd LAZAR	Professeur, Université Hassan II Mohammedia-Casablanca
Rachid MAMOUNI	Professeur, Université Ibn Zohr-Agadir
Sylvain RAULT	Professeur, Université de Caen Basse-Normandie
Sylvain ROUTIER	Professeur, Université d'Orléans

Remerciements

Le présent travail a été réalisé au sein de l'Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) à l'Université d'Orléans et au Laboratoire de Biochimie, Environnement et Agroalimentaire (LBEA) à Université Hassan II Mohammedia-Casablanca sous la direction des Professeurs Gérald GUILLAUMET, Saïd LAZAR, Sylvain ROUTIER et Rachid MAMOUNI.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude au Professeur Gérald GUILLAUMET pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et avoir accepté la direction de ces travaux. Je lui adresse également mes sincères remerciements pour la confiance et le soutien dont il a fait preuve à mon égard.

Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance au Professeur Saïd LAZAR pour m'avoir fait confiance en me proposant ce sujet et pour les conseils qu'il m'a prodigués au cours de ces années. Je tiens à lui témoigner mon plus grand respect.

Ce travail n'aurait pas abouti sans l'aide du Professeur Sylvain ROUTIER qui a suivi l'ensemble de ces travaux. Les conseils, la disponibilité et le soutien qu'il m'a accordé pendant ces trois années ont été précieux. Merci pour tout.

Mes vifs remerciements s'adressent au Professeur Rachid MAMOUNI, qui m'a accompagné tout au long de ces années et dont les conseils m'ont permis d'avancer et de mener à bien ce travail.

Ma gratitude s'adresse aussi à Messieurs les Professeurs El Mokhtar ESSASSI, Mostafa KHOUILI, Gilbert KIRSCH et Sylvain RAULT, d'avoir accepté de juger ce travail.

Je tiens également à remercier tout particulièrement le Docteur Jean-Michel LEGER et le Professeur Christian JARRY de l'Université de Bordeaux II pour leur aide si précieuse dans la caractérisation structurale par radiocristallographie de composés clés de mon travail.

Je ne saurais enfin oublier toutes les personnes de l'ICOA et du LCBEA qui m'ont permis d'effectuer ce travail dans une ambiance sympathique, mais aussi pour leurs conseils et leur soutien. Je tiens à citer notamment Aziz OUACH, Rajaa BOULAHJAR, Oussama DEHBI, Mathieu PERRIER, Marie-Madeleine LE FLOCH, Yann VITAL, Fréderic BURON, Rachid SLIMANI et Rachid AZZALLOU.

DEDICACES

Je dédie humblement ce manuscrit à :

A celle qui s'est toujours dévouée et sacrifiée pour moi ; celle qui m'a aidée du mieux qu'elle pouvait pour réussir ; celle qui m'a accompagnée tout au long de ce parcours périlleux; celle qui a toujours été là dans mes moments de détresse, ***ma très chère mère****.*

A celui qui m'a toujours encouragée et soutenue moralement, ***mon très cher père****.*

A celles qui m'ont toujours aidée, écoutée, soutenue et encouragée tout au long de mon parcours ; celles qui ont toujours été présentes pour moi, ***mes sœurs Hind****,* ***Meriem****,* ***mes frères Fahd****,* ***Badr****,* ***mon beau frère Moustapha****,* ***ma très chère tante Milouda****,* ***mon oncle Ahmed ELASSALI****,* ***leur fils*** *&* ***filles*** *et tous mes chers* ***oncles****.*

L'être qui m'a poussé à fournir le meilleur de moi pour améliorer mon travail, être le plus competent et à la hauteur des attentes de ce respectueux jury ***ma belle et sage Nawell BLILIG****. Elle a été durant la réalisation de ma thèse ma muse et m'a aidé à surmonter tous les obstacles.*

Ma belle-famille pour leur soutien, gentillesse et sympathie, pendant cette thèse parfois envahissante, que dieu les protège et leurs donne une vie pleine de réussite et de bonheur.

Aux familles ***RIADI****,* ***BLILIG****,* ***ELASSRI****,* ***ELASSALI*** *et* ***AIT BELLA****.*

Ces êtres chers méritent bien de moissonner la récolte qu'ils ont semée. A tous je dis merci et je dédie le fruit de toutes ces années d'études.

A mes très chers amis j'admirerai toujours votre gentillesse et votre humour. J'espère que notre amitié sera éternelle.

ABREVIATIONS

AcOH	Acide acétique
Ac_2O	Anhydride acétique
AcOEt	Acétate d'éthyle
EP	Ether de pétrole
DMF	*N*,*N*-diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DCM	Dichlorométhane
Et_3N	Triéthylamine
n-BuLi	Butyllithium normal
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
mL	Millilitre
mmol	Millimole
min	Minute
mg	Milligramme
h	Heure
Hz	Hertz
éq.	Equivalent
Rdt	Rendement
Ar ou arom	Aromatique
(Hét)Ar	Hétéroaromatique
CuTC	2-Thiophènecarboxylate de cuivre (I)
Nu	Nucléophile
$Pd(OAc)_2$	Acétate de palladium
S_NAr	Substitution nucléophile aromatique
t.a.	Température ambiante
MO	Micro-ondes
CDKs	Kinases dépendantes de cyclines
IC_{50}	Concentration inhibitrice à 50%
IS	Ion spray
RX	Rayons X
ABM	Animal bone meal

SOMMAIRE

Introduction générale …….....7

Partie I

Valorisation de la farine d'os animal (ABM): Application à la synthèse organique

Chapitre I : Etude et préparation de l'ABM……..……. 15
I.1. Généralités……...….. 16
I.2. La matrice organique……...…….....16
I.3. La phase minérale…….. 17
I.4. Composition chimique de l'os……... 17
I.5. Préparation du catalyseur ABM……18
I.6. Caractérisation structurale de l'ABM…… 18
I.7. Structure de l'hydroxyapatite……21
I.8. Dopage de l'ABM……..23
I.9. Conclusion……. 25

Chapitre II : Applications de l'ABM en synthèse organique……26
II.1. Addition de thia-Michael……..27
II.2. Condensation aldolique croisée…… 30
II.3. Condensation de Claisen-Schmidt……35
II.4. Addition d'aza-Michael…… 40
II.5. Synthèse de chromènes……43
II.6. Synthèse de 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-sulfanylpyridines……... 50
II.7. Synthèse de pyrano[2,3-*d*]pyrimidinones……52
II.8. Synthèse de cyanopyridines……..54
II.9. Synthèse de 2-amino-6-benzothiazole-2-ylsulfanyl-chromènes……...57
II.10. Synthèse d'α-aminophosphonates…….. 59
II.11. Synthèse de benzimidazoles, benzoxazoles et benzothiazoles.…….. 62
Conclusions…….. 68

Partie II

Synthèse de 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines et 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Introduction……..…… 72

Chapitre I : Rappels bibliographiques sur la synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines……79
I.1. Synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de la pyrimidine ……79
I.2. Synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de pyridines substituées……. 90
Chapitre II : Synthèse et réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis des couplages de Suzuki-Miyaura……...…….. 95
II.1. Couplages de Suzuki …...…….. 96
II.2. Synthèse de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine…….……...97

II.3. Réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis du couplage de Suzuki…….…..99
II.4. Réactivité de la 2-chloro-4-isopropylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis du couplage de Suzuki……...…. 113

Chapitre III : Réactivité de la 2,4,6-trichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis du couplage de Suzuki……...……120
III.1. Introduction…….. 121
III.2. Rappels bibliographiques….....121
III.3. Synthèse des 2,4,6-trichloro- et 6-bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines……. 124
III.4. Réactivité des composés trihalogénés.....…...125
Conclusions……...……..130

Conclusion générale et perspectives……...……..…….. 134
Partie expérimentale……...…….. 139
Références bibliographiques…….. 338

Introduction générale

Le terme *catalyse* est entré dans le langage courant et dans quelques applications qui font partie de la vie quotidienne (four à nettoyage par catalyse, pot d'échappement catalytique,…). Le mot fut introduit par le danois Jöns Jakob Berzélius en 1836 pour qualifier certains faits expérimentaux observés au cours de différentes réactions chimiques découvertes au début du XIXème siècle. Ce mot étymologiquement est adapté du grec καταλυσισ qui signifie dissolution, décomposition. Dès 1814, Kirchhoff rapporte l'hydrolyse de l'amidon catalysée par les acides. En 1817, Humphry Davy découvre que l'introduction de platine chaud dans un mélange d'air et de gaz issus du charbon permet de chauffer à blanc le métal. En 1824, Henry rapporte l'empoisonnement d'un catalyseur : l'éthylène inhibe la réaction entre l'hydrogène et l'oxygène sur du platine. En 1845, Grove montre qu'un filament de platine est également un bon catalyseur pour la décomposition de l'eau en hydrogène et oxygène. En 1871, le procédé Deacon utilise un catalyseur à base de brique en argile imprégnée de sels de cuivre pour l'oxydation de l'acide chlorhydrique en chlore. Peu de temps après, en 1877, Lemoine démontre que la décomposition de l'acide iodhydrique en dihydrogène et diode atteint le même point d'équilibre à 350°C, que la réaction soit menée avec ou sans catalyseur (platine). Cette propriété est confirmée deux ans plus tard par Berthollet avec l'estérification des acides organiques et l'hydrolyse des esters dont l'équilibre de réaction reste identique avec ou sans catalyseur.[1]

La *catalyse* définit tout processus qui permet d'accélérer une réaction chimique par le biais d'un catalyseur. Il est couramment sous forme liquide ou solide, il fournit des sites actifs dont l'interaction avec les réactifs et les produits à transformer permet d'abaisser les barrières d'énergie à franchir pour obtenir les produits de réaction (Figure 1).[2]

---

[1] Robertson, A. J. B. *Platinum Metals Rev.* **1975**, *19*, 64-69.

[2] Purcell, K. F.; Kotz, J. C. *Inorganic Chemistry, Holt-Saunders International Editions, London*, **1985**, pages: 793, 855-953, 1026.

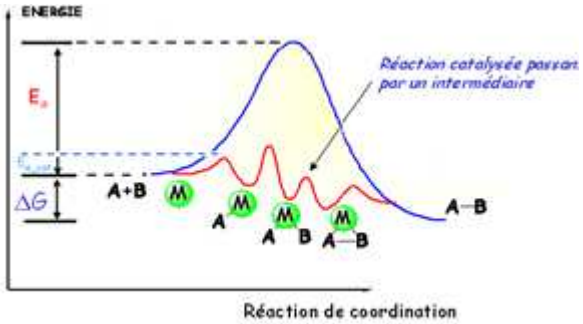


Figure 1. Les barrières d'énergie d'une réaction catalysée

Le principe central de la catalyse réside dans le fait que, certes, les sites actifs sont impliqués dans les étapes intermédiaires de la réaction, mais qu'ils sont régénérés à la fin du processus, retrouvant ainsi leurs caractéristiques initiales. Le catalyseur n'est donc pas consommé lors de la réaction : il peut ainsi être utilisé en quantité limitée et agir avec efficacité sur de longues périodes sans nécessité d'être remplacé.

Les enjeux de la catalyse sont de réaliser des transformations cinétiquement trop lentes, de réduire le nombre d'étapes de synthèse (gain de temps, de coût, …), d'activer des molécules *inertes* comme certains gaz et de permettre une induction asymétrique dans une réaction chimique.

Les différents types de catalyse sont couramment identifiés selon deux classifications :

- La première concerne l'état des constituants (réactifs et catalyseur) : nous distinguons la catalyse homogène (tous les constituants sont de phase identique, souvent liquide), la catalyse hétérogène (qui implique deux phases distinctes, généralement un catalyseur solide et des réactifs en phase gaz ou liquide) et de manière plus spécifique la catalyse enzymatique (lorsque le catalyseur est une enzyme).
- La seconde classification se base sur la nature des sites actifs et du mécanisme réactionnel : nous parlons alors, de manière non exhaustive, de catalyse acido-basique, de catalyse d'oxydo-réduction, de catalyse nucléophile ou encore de catalyse par transfert de phase.

- **Catalyse homogène**

Dans la catalyse homogène, le catalyseur est liquide ou en solution comme les réactifs et les produits. Actuellement, cette catalyse n'est utilisée que lorsqu'une grande sélectivité (stéréochimie par exemple) est nécessaire.

Les grands procédés sont l'hydrogénation des alcènes peu encombrés, l'hydroformylation, la synthèse de l'acide acétique (procédé Monsanto) et les polymérisations d'alcènes chiraux (polypropylène par exemple) (Figure 2).

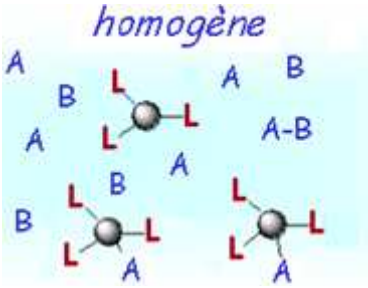


Figure 2. Schéma simplifié de la catalyse homogène

- **Catalyse hétérogène**

Dans la catalyse hétérogène, le catalyseur est solide alors que les réactifs et produits sont liquides ou gazeux. Ce type de réaction est essentiellement régi par la surface spécifique du catalyseur. Ainsi le but recherché est d'avoir des matériaux poreux avec une surface de pores la plus grande possible ou des métaux finement divisés. Actuellement, la catalyse hétérogène représente environ 95% des procédés industriels, notamment pour la facilité de séparation des produits et du catalyseur. Les grands procédés industriels en catalyse hétérogène sont le craquage, la déhydrogénation (reforming) et la déhydro-sulfurisation des coupes du pétrole, les hydrogénations, les oxydations et les polymérisations d'alcènes (Figure 3).

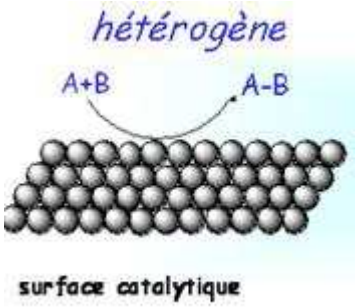


Figure 3. Schéma simplifié de la catalyse hétérogène

- **Catalyse enzymatique**

La catalyse enzymatique est un cas particulier de la catalyse où le catalyseur est une enzyme. Ce sont des catalyseurs très sélectifs en raison de leur structure spatiale. Seuls les réactifs disposant d'une forme adaptée pourront se fixer sur le catalyseur et réagir. Les

caractères de la catalyse enzymatique (influence de la concentration du catalyseur, etc...) sont les mêmes que ceux de la catalyse homogène (Figure 4).[3,4]

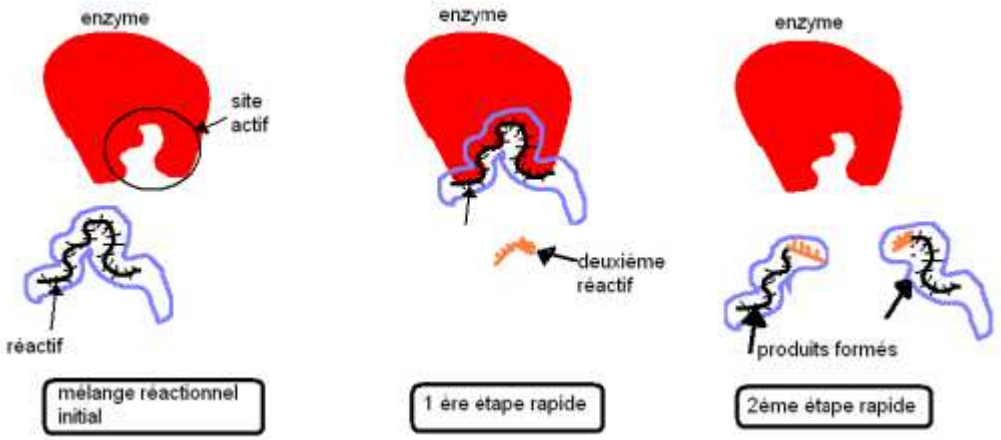


Figure 4. Schéma simplifiée de la catalyse enzymatique

La catalyse peut être aussi classée en fonction du mécanisme mis en jeu. Ainsi nous pouvons rencontrer :

- **Catalyse acido-basique**

Le terme de catalyse acido-basique est employé lorsqu'une réaction est accélérée en présence d'ions H^+ ou en présence d'ions HO^-.

En toute rigueur, il faut distinguer la catalyse acido-basique spécifique, mettant en jeu les ions H^+ et HO^- de la catalyse acido-basique générale, où, dans ce cas, la réaction est accélérée en présence d'acides et/ou de bases faibles.

- **Catalyse d'oxydo-réduction.**

Le phénomène fondamental de cette catalyse est le fait que le transfert direct d'électrons d'un composé riche en électrons, le réducteur, à un composé pauvre en électrons, l'oxydant, est plus lent que le transfert d'électrons du réducteur au catalyseur, suivi du transfert du catalyseur à l'oxydant. Ainsi, l'ion Cu^{2+} catalyse l'oxydation du palladium métallique par l'oxygène moléculaire :

$$Pd + 2Cu^{2+} \longrightarrow Pd^{2+} + 2Cu^{+}$$

$$2Cu^{+} + 1/2O_2 + 2\,H^{+} \longrightarrow 2Cu^{2+} + H_2O$$

Le transfert de plusieurs électrons peut être réalisé. Il est évident que la facilité de ces transferts sera liée aux potentiels redox des ions qui interviennent.

[3] Chemistry Explained, *Chemistry Encyclopedia*

[4] *Types of Catalysis From a website provided by Jim Clarke, retired Head of Chemistry and then Head of Science at Truro School in Cornwall, United Kingdom.*

- **Catalyse nucléophile**

Des réactions de substitution nucléophile peuvent être fortement accélérées en présence de traces d'autres nucléophiles. L'exemple classique est l'iodure de lithium : l'ion iodure très peu lié au lithium est, certes, un bon nucléophile, mais aussi un très bon nucléofuge. Il sera donc déplacé par le nucléophile principal plus rapidement que ne se serait déroulée la réaction en absence de catalyseur.

- **Catalyse par transfert de phase**

Ici, l'idée est d'amener en contact des espèces qui se trouvent dans deux phases différentes. Ainsi, les substitutions nucléophiles par une fonction hydroxyle sont réalisables, alors que la base est en phase aqueuse et le substrat en phase organique. Le catalyseur transporte l'ion hydroxyde de la phase aqueuse à la phase organique, puis retransporte le nucléofuge de la phase organique à la phase aqueuse. Une règle essentielle est que chaque phase doit respecter l'électroneutralité, si un cation change de phase, un anion doit en changer simultanément (ou un cation doit passer en même temps dans l'autre direction).[5]

En plus d'augmenter la vitesse de réaction, le choix d'un catalyseur peut reposer sur d'autres paramètres qui sont :

- La sélectivité : un catalyseur sélectif va favoriser la production du produit désiré par rapport aux produits secondaires.
- La durée de vie : une faible quantité de catalyseur doit pouvoir survivre à plusieurs cycles de réaction.

La catalyse représente une thématique incontournable de la chimie moderne. Elle occupe une place stratégique dans la recherche de procédés de synthèse plus écologiques, plus économiques en atomes et en énergie. Elle justifie donc largement sa place dans les 12 principes de la chimie verte.[6] La catalyse homogène, utilisant généralement des complexes organométalliques, offre de nombreux avantages par rapport à la catalyse hétérogène. En effet, ces catalyseurs présentent généralement une activité catalytique supérieure en termes de réactivité et de sélectivité à celle des catalyseurs métalliques hétérogènes. Ils sont efficaces avec de faibles concentrations en métal et des conditions de réaction (température, pression) plus douces.

---

[5] (a) Angenault, J. La Chimie - *Dictionnaire Encyclopédique* - *Dunod*, **1995**. (b) Définition de la catalyse, wikipedia.org.

[6] (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**, Oxford University Press: New York. (b) Anastas, P.; Horvath, I. P. *Chem. Rev*. **2007**, 107, 2169. (c) R. A. Sheldon, *Chem. Commun*. **2008**, 3352.

Ainsi, de nombreux catalyseurs homogènes ont été développés ces dernières décennies permettant d'améliorer les performances d'une grande variété de réactions organiques.

Toutefois, si l'utilisation des catalyseurs homogènes s'est démocratisée dans les laboratoires de recherche, leur emploi dans les procédés industriels à grande échelle reste limité par rapport aux catalyseurs hétérogènes.[7] Cette différence peut s'expliquer par la séparation difficile du catalyseur des produits de réaction, ne permettant pas une élimination ou un recyclage efficace de celui-ci. Les catalyseurs homogènes sont alors moins attractifs d'un point de vue économique puisqu'ils ne peuvent pas être récupérés et réutilisés à l'inverse des catalyseurs hétérogènes. De plus, leur utilisation dans des procédés industriels nécessite des traitements de purification supplémentaires pour pallier à la contamination des produits de réaction, ce qui est encore plus contraignant quand ces derniers sont destinés à des applications pharmaceutiques, cosmétiques ou agronomiques avec des catalyseurs principalement constitués de métaux lourds et de ligands toxiques. Tous les traitements, nécessaires pour se conformer aux normes environnementales en vigueur, s'ajoutent au coût de production.

L'objectif de cette thèse est de s'inscrire dans cet effort général *via* le développement de nouveaux catalyseurs respectant l'environnement et peu coûteux.

Notre travail fait appel à la farine d'os animal (Animal Bone Meal, ABM) qui a émergé comme catalyseur hétérogène idéal, car facilement disponible dans la nature. Les aspects positifs de l'ABM résident également dans leur grande stabilité, dans leur facilité de manipulation et de régénération, dans leur non-toxicité et leur absence de dangers sur l'environnement.

Dans le premier chapitre, nous présenterons l'utilisation de ce catalyseur préparé à base d'*Os Animal* en catalyse hétérogène, ce qui représente une voie nouvelle et originale, permettant de remplacer les différents catalyseurs solides minéraux connus actuellement et ce, dans diverses réactions classiques de la synthèse organique.

Le deuxième chapitre sera consacré à la synthèse des 2,4-di(hét)aryl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines *via* une séquence de Suzuki-Miyaura catalysée par le palladium.

[7] Hagen, J. *Industrial Catalysis: A Practical Approach*, *Viley-VCH* ***1999***.

Partie I

Valorisation de la farine d'os animal (ABM): Application à la synthèse organique

Chapitre I

Etude et préparation de l'ABM

I.1. Généralités

L'utilisation de l'ABM (Animal Bone Meal) en catalyse hétérogène représente une nouvelle et originale voie permettant à ce biocatalyseur de substituer les différents catalyseurs solides minéraux connus actuellement. L'os est généralement défini comme un matériau composite,[8] constitué d'un tissu conjonctif dans lequel deux phases sont associées : une phase minérale sous la forme de cristaux d'hydroxyapatite et une matrice organique faite de collagène et de protéines non collagéniques.[9] Le tissu osseux se présente sous deux aspects bien distincts, l'os cortical et l'os trabéculaire. Ce tissu osseux est constitué de cellules qui sont : les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes, ainsi que d'une matrice extracellulaire. Les ostéoblastes sont responsables de la production du nouveau tissu osseux.[10] La matrice extracellulaire occupe entre 92 et 95% du volume tissulaire et peut être subdivisée en matrice organique (22%) et inorganique (69%). La teneur en eau, environ 9%, varie très fortement en fonction de l'âge et du degré de minéralisation.

I.2. La matrice organique

La matrice organique représente 22% de la masse osseuse et forme ce que l'on appelle l'ostéoïde ou substance préosseuse. Les principales classes de macromolécules qui la composent forment la substance fibrillaire (90%). Les constituants organiques des os sont les cellules, à savoir les ostéoblastes, les ostéocytes et les ostéoclastes. L'ostéoïde, qui constitue approximativement le tiers de la masse de la matrice, est principalement constitué de différentes protéines sécrétées par les ostéoblastes. Parmi les protéines fibreuses, 80% sont du collagène, ce qui offre à l'os sa structure solide et flexible. Sont également présentes des protéines globulaires qui participent à la minéralisation de l'os.

I.2.1. Le collagène

Le constituant essentiel de l'ostéoïde est le collagène qui représente un peu moins de 90% des macromolécules de la matrice organique. Appelé aussi collagène fibrillaire, il est formé de l'assemblage de trois chaînes alpha de polypeptides. Les chaînes polypeptidiques sont synthétisées au niveau des ribosomes du Réticulum Endoplasmique Rugueux (**RER**) de l'ostéoblaste. Elles subissent ensuite des hydroxylations et des glycosylations avant de

[8] Cuisinier, F. G.; Steuer, P.; Brisson, A.; Voegel, J. C. *J. Crystal Growth.* **1995**, *156*, 443-453.
[9] (a) Wagner, H. D.; Weiner, S. *J. Biomech*. **1992**, *25*, 1311-1320. (b) Weiner, S.; Wagner, H. D. *Ann. Rev. Mater. Sci*. **1998**, *28*, 271-298.
[10] Natali, A. N.; Hart, R. T.;Pavon, P. G. *Dental Biomechanics*. **2003**, 1-17.

s'associer en hélices associant 3 pro-chaînes. Ces fibrilles sont exocytées et s'accumulent d'abord en amas grossiers de fibres dans l'os embryonnaire fibreux. Par la suite, elles sont hydrolysées par les ostéoclastes pour être remplacées par des fibres plus régulières synthétisées par des ostéoblastes plus spécialisés. Ce processus conduit à la formation de l'os lamellaire. Ce réseau fibreux caractéristique favorise la minéralisation par la fixation sur les fibres de collagène de cristaux d'hydroxyapatite qui confèrent sa dureté au tissu osseux. Le cytosquelette des ostéoblastes joue un rôle capital dans la disposition des fibrilles de collagène car influençant les sites et la vitesse d'assemblage des fibrilles.

En outre, les ostéoblastes exercent une tension sur la matrice. Par exemple, dans l'os lamellaire, les fibrilles sont organisées en feuillets où elles sont, certes, parallèles entre elles mais aussi perpendiculaires aux fibrilles des plans directement adjacents. C'est l'orientation des fibrilles de collagène qui confère à l'os la capacité de résister aux forces de tension.

I.3. La phase minérale

En 1771, Scheele nota que le phosphate de calcium était présent dans les os. La plupart des chimistes ont pensé connaître alors la structure minérale des os et de la dent. Cependant, des études de diffraction de rayons X ont montré que le constituant majoritaire des tissus minéralisés se présentait sous forme d'hydroxyapatite (phosphate de calcium cristallisé) et de carbonate de calcium. Les ions Ca^{2+} et PO_4^{3-} situés en surface des cristaux participent à des échanges rapides avec le liquide interstitiel et donc avec le courant sanguin.

L'os, qui contient 98 % du calcium de l'organisme, représente un réservoir de calcium et joue un rôle primordial dans le métabolisme phosphocalcique.[11] L'orientation de ces cristaux est parallèle aux fibres.[12]

I.4. Composition chimique de l'os

D'un point de vue chimique les constituants de l'os sont classés en deux catégories :

- Les constituants organiques que sont les ostéocytes, les ostéoblastes, les ostéoclastes, les fibres de collagènes et les protéines de structures.

[11] Barbotteau, Y. Recherche des modifications de caractéristiques dans des biomatériaux en verres bioactif par des méthodes nucléaire et physico-chimiques. Combinaison de la cartographie PIXE et de l'histopathologie. Essai de modélisation par la théorie de percolation de la résorption de biomatériaux. *Thèse, Universite Blaise Pascal -Clermont-Ferrand II*, **2002**.

[12] Martin, R.B. *Materials Science Forum.* **1999**, *293*, 5-16.

- Les constituants inorganiques (appelés « hydroxyapatite ») qui sont minéraux et qui participent à la constitution des tissus. Ce sont, principalement, des ions calcium et phosphate, sous formes de cristaux à l'intérieur et autour des fibres de collagènes.

I.5. Préparation du catalyseur ABM

Les os d'animaux utilisés dans cette étude ont été recueillis auprès de l'abattoir de Casablanca. Toute la viande et la graisse attachées ont été retirées. Les ossements ont été ensuite lavés plusieurs fois à l'eau, laissés à l'air libre pendant plusieurs jours, pour se débarrasser des odeurs, puis séchés à 105°C pendant une nuit dans un four (four de laboratoire Type U 24 ST Uhlig), broyés en particules de différentes tailles dans la gamme 45-200 µm et incinérés à 900°C pendant 2 heures.

Les cendres obtenues ont été lavées à l'eau distillée et séchées 24 h à 80°C. Elles ont été, ensuite, lavées une deuxième fois toujours à l'eau distillée, séchées à 105°C durant une nuit, puis calcinées à une vitesse de chauffe de 2°C/min jusqu'à 400°C et maintenues à cette température pendant 4 heures. Le résidu résultant a été libellée ABM sous forme de poudre blanche.

I.6. Caractérisation structurale de l'ABM

1.6.1. Composition

L'analyse élémentaire de l'ABM à l'aide d'un analyseur (Flash EA 112 de marque Thermo) montre une présence abondante de calcium (49,62%) et de phosphore (42,36 %) accompagnée de faibles quantités d'autres éléments comme le silicium (3,88%), le magnésium (1,32%), le sodium (0,77%), l'aluminium (0,35%), le fer (0,24%), le chlore (0,24%), le soufre (0,11%), le potassium (0,07%), le strontium (0,03%), le cuivre (0,03%) et le zinc (0,02%). A noter que les phosphates et les silicates PO_4^{3-} ou SiO_4^{4-} présentent les mêmes structures cristallines tétraédriques.[13] De nombreux travaux ont été consacrés à la synthèse et la caractérisation des composés phosphosilicates, la plupart d'entre eux concernant l'étude de ces systèmes dans l'état vitreux.[14] La manière classique de synthétiser cette classe de matériaux consiste à chauffer l'ensemble des réactifs solides jusqu'à ce qu'ils fondent. Malheureusement,

[13] Massiot, Ph.; Centeno, M. A.; Carrizosa, I.; Odrizola, J. A. *J. Non-Cryst. Solids.* **2001**, *292*, 158-166.

[14] (a) Stan, M.; Vasdilescu, A.;Moscu, S.; Zaharescu, M. *Rev. Roum. Chim.* **1998**, *43*, 425. (b) Gaillard, C. Etude de la migration thermique des produits de fission molybdène, technétium et iode dans les apatites. *Thèse, Universite Claude Bernard-Lyon, 1*, **2000**.

cette voie de synthèse nécessite de hautes températures et ne favorise pas les zones à forte surface spécifique, puisque la réaction se produit à travers l'état liquide.

1.6.2. Etude structurale de l'ABM par diffraction des rayons X

a) Exploitation d'un diagramme de diffraction

La diffraction X sur poudre donne accès à un certain nombre d'informations importantes sur la structure des matériaux, bien que cette technique ne représente qu'une projection à une dimension I = f(2θ) de l'espace réciproque tridimensionnel ce qui entraine la perte de renseignements par rapport à la diffraction sur monocristal.

b) Position des raies de diffraction

Un diagramme de diffraction est caractéristique d'un composé. La position angulaire θ_{hkl} des raies de diffraction obéit à la relation de Bragg :

$$2d_{hkl} \sin \theta_{hkl} = \lambda$$

Avec λ : est la longueur d'onde du rayonnement incident
d : la distance inter-réticulaire
θ : l'angle d'incidence des rayons X
n : l'ordre de diffraction.

La figure 5 illustre le principe de la loi de Bragg.

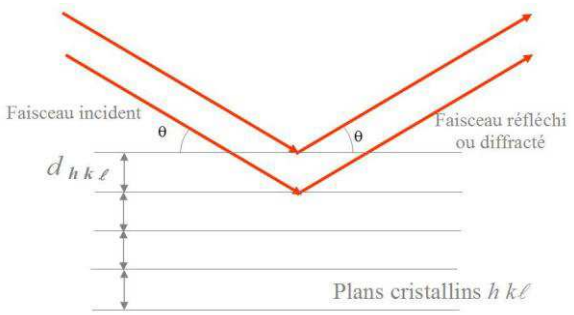


Figure 5. Principe de la Loi de Bragg

Grâce à un détecteur de rayons X, il est possible de collecter les rayons X diffractés lors du balayage angulaire de la surface irradiée de l'échantillon. L'enregistrement du signal fournit le diagramme de diffraction de l'échantillon étudié. En mesurant les angles correspondant aux pics de diffraction et grâce à la Loi de Bragg, il est facile de déterminer les distances inter-réticulaires des familles de plans cristallins composant les phases présentes dans l'échantillon. De cette façon, nous pouvons remonter jusqu'à la structure cristallographique des matériaux.

c) Analyse par diffraction des rayons X de l'ABM

Les matériaux préparés sont caractérisés par diffraction des rayons X sur poudre (Figure 6). Le diffractomètre utilisé est un appareil Bruker A D5005. Toutes les raies du diagramme de diffraction des rayons X sont indexées dans le système hexagonal du groupe d'espace P63/m.

Nous remarquons sur ce diagramme la présence dans l'intervalle 2θ = 30-35° des raies caractéristiques de l'hydroxyapatite. Cette étude montre que nous avons pu obtenir un matériau apatitique qui peut être utilisé comme un biomatériau grâce à sa nature cristalline, comparable à celle d'un phosphate naturel.

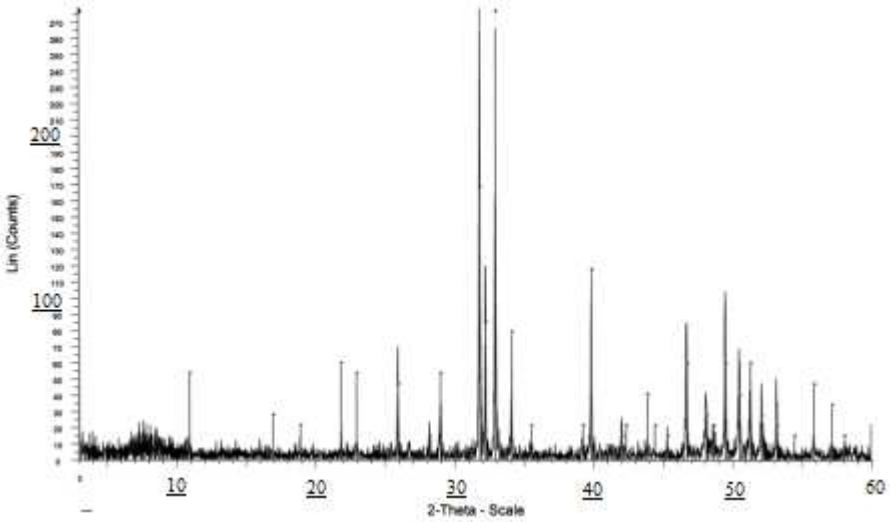


Figure 6. Diffraction des rayons X de l'ABM

d) Analyse par spectroscopie infrarouge

Le spectre infrarouge de l'ABM est enregistré sur un spectrophotomètre Nicolet Magna-IR 550 dans le domaine spectral 4000-400 cm^{-1}. Le mélange de poudre à analyser est préparé en broyant finement l'ABM avec du KBr (2 mg de la poudre pour 300 mg de KBr).

La figure 7 illustre le spectre d'absorption infrarouge de l'ABM.

Nous repérons aisément sur ce spectre les bandes d'absorption attribuables aux groupements PO_4^{3-} et OH^- qui se caractérisent par deux domaines d'absorption situés entre 1100-900 cm^{-1} (particulièrement les bandes situées à 1091, 1030 et 962 cm^{-1}) et 600-500 cm^{-1} (précisément celles qui se trouvent à 603 et 571 cm^{-1}). Les bandes du premier domaine correspondent aux vibrations symétriques et antisymétriques de la liaison P-O ($\nu_1 + \nu_3$), celles du second étant attribuables aux vibrations de déformation de la liaison O-P-O ($\nu_2 + \nu_4$).

En outre, nous observons d'autres bandes de faible intensité à 1460, 1430 et 874 cm^{-1} caractéristiques des fréquences de vibration des ions carbonates CO_3^{2-} et des groupements HPO_4^{2-}. Par ailleurs, les bandes d'absorption caractéristiques aux fréquences de vibration des ions hydroxyles du réseau apatitique se situent à 3560 et 630 cm^{-1}.

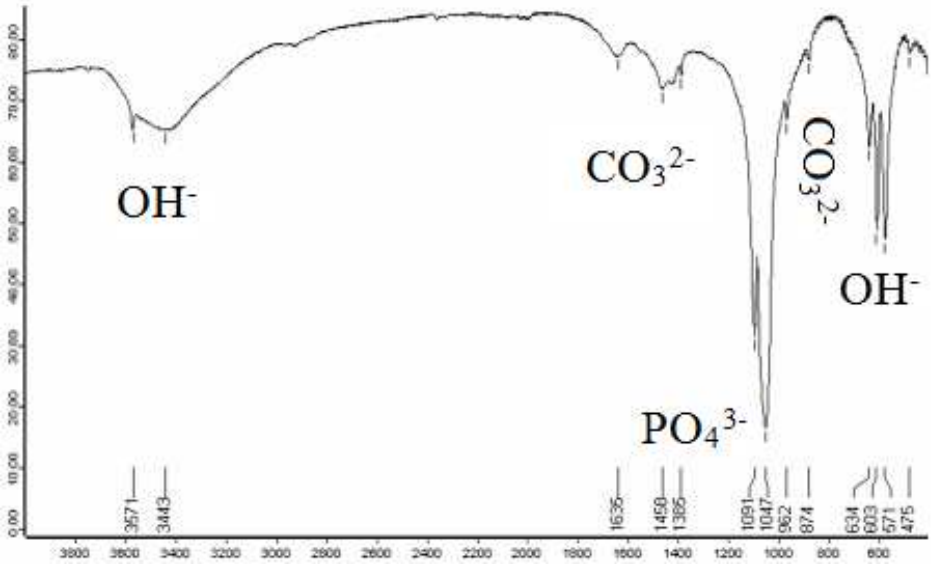


Figure 7. Spectre infrarouge de l'ABM

1.7. Structure de l'hydroxyapatite

1.7.1. Structure cristalline de l'hydroxyapatite

L'hydroxyapatite (HAp) fait partie des apatites qui constituent le minéral phosphaté le plus abondant sur terre. Les apatites existent principalement sous la forme de fluoroapatite ou de carbonate apatite. Tous les phosphates de calcium évoluent en milieu naturel vers la forme apatitique la plus stable.

Parmi les matrices de confinement actuellement développées, les apatites présentent un réel intérêt, étant donné leurs données structurales et physico-chimiques.

Les apatites sont des minéraux de formule générale $[\mathbf{Me_{10}(XO_4)_6Y_2}]$ où Me est un métal (Ca^{2+}, Sr^{2+}, Pb^{2+}, Ba^{2+}, etc.), XO_4 est un anion trivalent (PO_4^{3-}, SiO_4^{2-}, VO_4^{3-}, etc.) et Y peut être, par exemple, un ion Cl^- (chlorapatite), OH^- (hydroxyapatite)$^-$ ou F^- (fluoroapatite).[15]

Les apatites cristallisent dans le système hexagonal, avec le groupe d'espace P63/m. La maille primitive de l'apatite est un hexaèdre de côtés **a**, **b** et **c** tels que $\vec{\mathbf{a}}$ et $\vec{\mathbf{b}}$ soient égaux, mais différents de **c**. les angles α et β sont égaux à 90°, γ (angle entre **a** et **b**) étant égal à 120°.

[15] Guillemot, F. Etude métallurgique d'alliages de titane pour applications biomedicales. *Thèse, Institut National des Sciences Appliquées de Rennes*, **2000**.

La structure cristallographique de l'HAp est connue depuis longtemps. Ses paramètres de maille sont **a**= 9,42Å et **c**= 6,88Å. La maille élémentaire est constituée de groupements Ca, PO_4^{3-} et OH^- (Figures 8 et 9). L'HAp a pour formule $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ et son rapport Ca/P est de 1,67. La notation générale des plans cristallins d'un système hexagonal comme l'HAp est présentée par quatre chiffres : (h, k, h+k, l), l'écriture peut être simplifiée en utilisant seulement les trois chiffres (h, k, l).

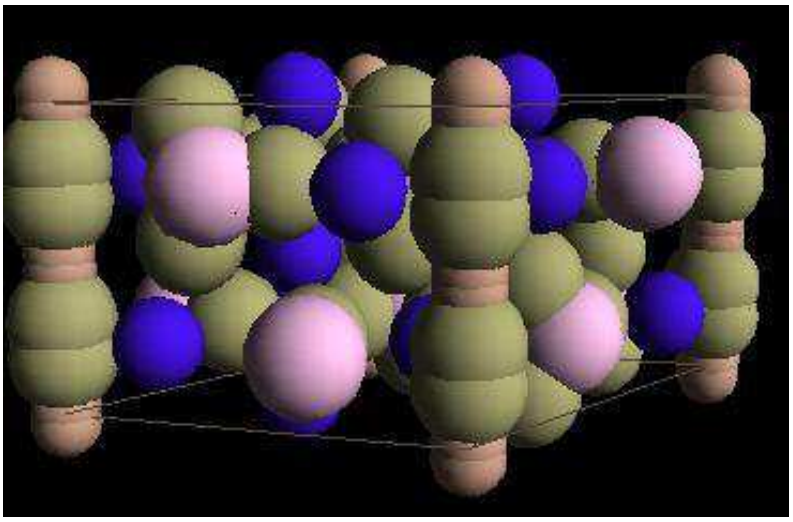


Figure 8. Maille élémentaire de l'hydroxyapatite

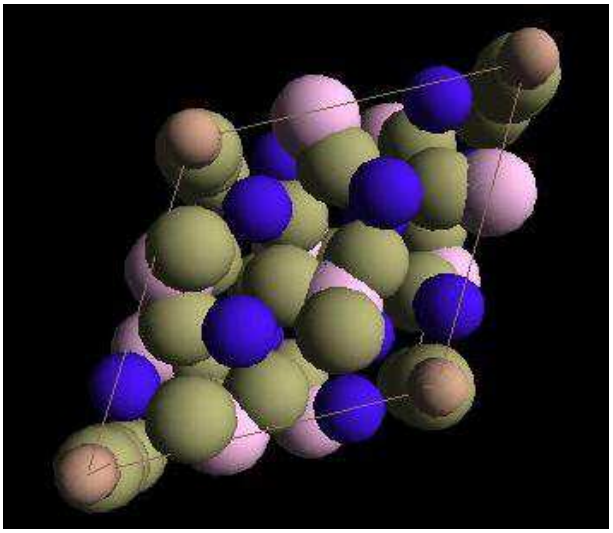


Figure 9. Projection sur le plan de la structure de l'hydroxyapatite

: H : Ca : O : P

1.8. Dopage de l'ABM

Le processus de préparation de l'ABM offre la possibilité d'obtention de catalyseurs modifiés. Le fluorure de potassium, le nitrate de sodium, ainsi que divers acides de Lewis, sont les éléments utilisés pour doper l'ABM.[16]

1.8.1. Préparation de $NaNO_3$/ABM, KF/ABM

$NaNO_3$/ABM et KF/ABM ont été préparés par imprégnation de l'ABM avec respectivement des solutions aqueuses de nitrate de sodium et de fluorure de potassium. Les rapports en poids utilisés sont $NaNO_3$/ABM et KF/ABM = 1/2. Les mélanges ont été agités vigoureusement à température ambiante pendant une durée de 30 minutes, évaporés à sec, séchés et calcinés à 800°C pendant 2 heures. Les nouveaux catalyseurs obtenus ont été caractérisés par diffraction des rayons X (Figure 10).

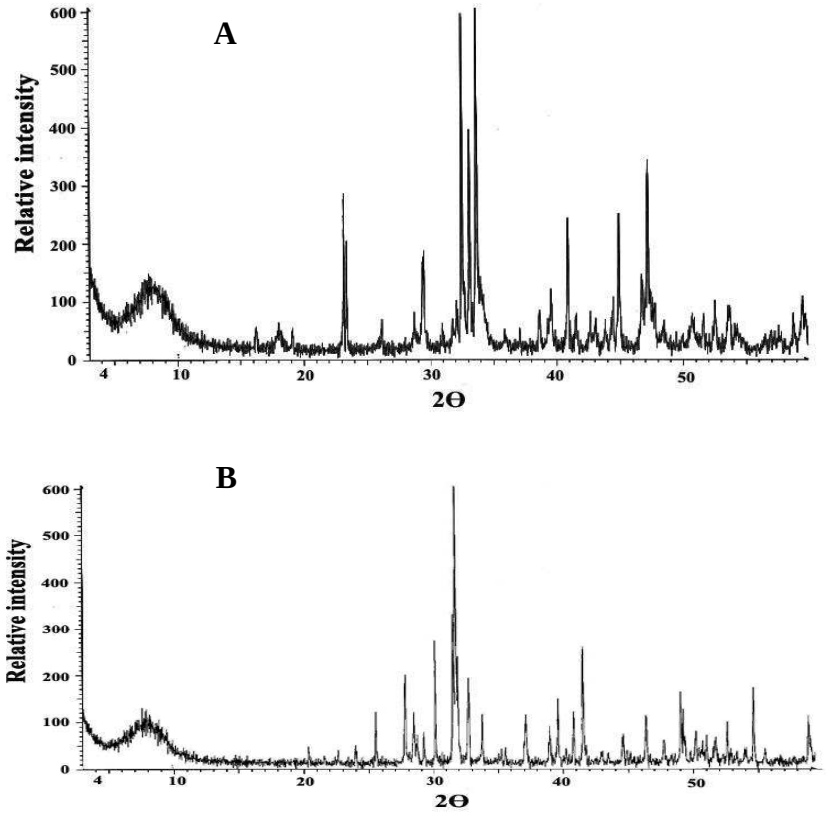


Figure 10. (A) Diffraction des rayons X du couple $NaNO_3$/ABM and (B) Diffraction des rayons X du couple KF/ABM

[16] (a) Zahouily, M.; Salah, M.; Bahlaouan, B.; Mounir, B.; Rayadh, A.; Sebti S. *Catal. Lett.* **2004**, *96*, 57-61. (b) Zahouily, M.; Salah, M.; Bahlaouane, B.; Rayadh, A.; Houmam, A.; Hamed, E. A.; Sebti, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1631-1635. (c) Sebti, S.; Tahir, R.; Nazih, R.; Boulaajaj, S. *Appl Catal A-Gen* **2001**, *218*, 25-30.

Les diffractions aux rayons X des nouveaux catalyseurs $NaNO_3$/ABM et KF/ABM donnent des diffractions presque identiques à celle de l'ABM lui-même, mais les pics de base sont plus intenses (Figure 6). Le dopage de l'ABM par $NaNO_3$ ou KF permet la formation d'une structure qui intègre le nitrate de sodium ou le fluorure de potassium.

1.8.2. Préparation de MX_2/ABM

MX_2/ABM ont été préparés par imprégnation de l'ABM avec une solution aqueuse d'acide Lewis. Le rapport en poids utilisé est MX_2/ABM = 1/2. Les mélanges ont été agités vigoureusement à température ambiante, puis évaporés à sec, et finalement séchés à 150°C pendant 2 heures pour obtenir de nouveaux catalyseurs actifs. Ces produits ont été caractérisés par diffraction des rayons X (Figure 11).

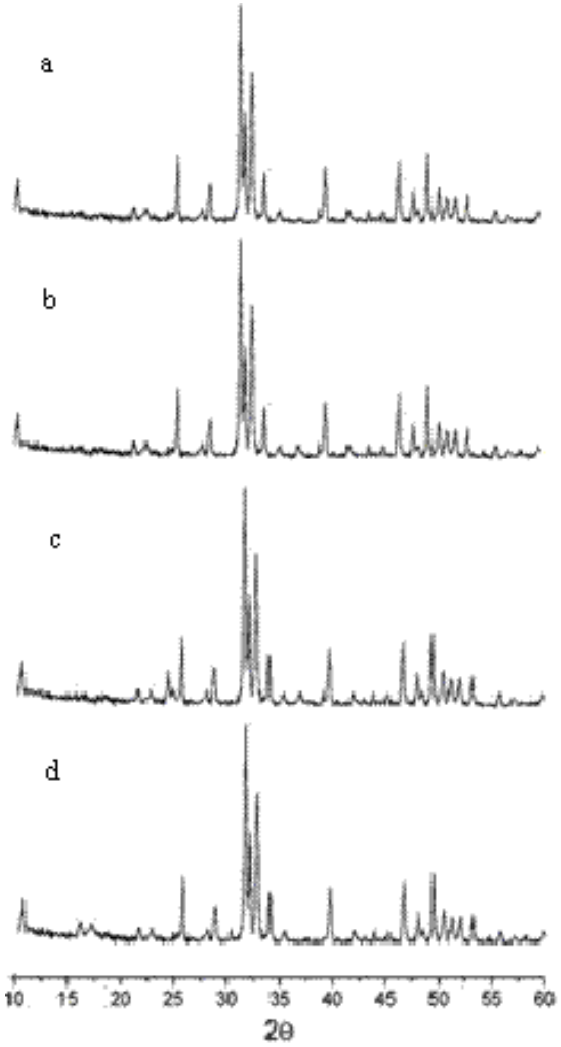


Figure 11. Diffraction des rayons X de: (a) ABM ; (b) $ZnBr_2$/ABM ; (c) $ZnCl_2$/ABM ; (d) $CuBr_2$/ABM

Les spectres de diffraction des rayons des MX_2/ABM sont similaires à ceux de l'ABM comme le montre la figure 11, l'intensité des pics typiques n'ayant pas changé significativement.

1.9. Conclusion

Nous avons réussi à synthétiser dans un premier temps un nouveau matériau, en l'occurrence l'ABM riche en ions phosphate et calcium et ce, à partir d'os d'animaux en utilisant un chauffage à haute température. Puis, après traitement de l'ABM par une solution aqueuse de $NaNO_3$ ou de KF, de nouveaux catalyseurs basiques ont été générés, tandis que le traitement de l'ABM par une solution aqueuse d'acides de Lewis nous a permis d'accéder à des catalyseurs acides. Ces nouvelles entités ont été obtenues efficacement et pourront être utilisées, séparées et récupérées. Elles présentent, en outre, l'avantage d'être en adéquation avec les exigences de la chimie verte. Il nous reste maintenant à tester les performances des ABM dopés en tant que catalyseurs dans diverses réactions classiques de la chimie organique telles que l'addition de thia-Michael, la condensation aldolique croisée...

Chapitre II

Applications de l'ABM en synthèse organique

II.1. Addition de thia-Michael

II.1.1. Introduction

L'addition de Michael des thiols sur les composés carbonylés α, β-insaturés constitue une étape importante dans la biosynthèse[17] et la synthèse de composés bioactifs,[18] car permettant la construction de liaisons soufre-carbone.

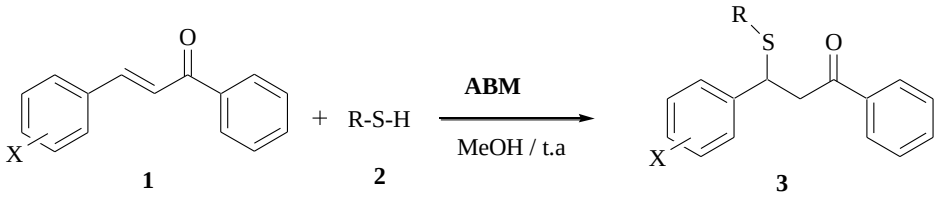
Le 2-cétosulfure résultant de l'addition peut protéger l'oléfine des groupes carbonyles α, β-insaturés pour former de cations β-acylvinyles[19] et des équivalents d'homoénolates.[20]

Dans un article récent, des réactions similaires ont été décrites dans l'eau seule. Dans cet article, les auteurs ont réalisé l'addition des cétones α, β-insaturés avec divers thiols aromatiques, benzyliques et aliphatiques pour effectuer des additions de Michael.[21] Toutefois, cette méthode intéressante et verte s'est révélée inefficace pour les réactions effectuées au départ de chalcones conjuguées et encombrantes. Parallèlement, plusieurs processus ont été développés pour générer la liaison carbone-soufre. Ainsi, l'aluminium, le bismuth, l'indium, l'acide fluorhydrique, les acides de Lewis dont le cuivre est le métal, les zéolites, la montmorillonite et le couple HBF_4-SiO_2 ont également été utilisés comme catalyseurs homogènes ou hétérogènes pour réaliser cette addition. Dans certains cas, les liquides ioniques peuvent être employés seuls ou en présence d'un organo-catalyseur pour effectuer l'addition des thiols sur les α-énones.[22] Par ailleurs, il a été prouvé qu'une quantité catalytique de phosphate naturel ou synthétique peut également produire l'addition de thia-Michael.[23]

Pour notre part, nous avons envisagé l'utilisation de l'ABM, préalablement préparé, en tant que catalyseur pour réaliser l'addition des thiols **2** sur les chalcones **1** conjuguées et encombrées (Schéma 1).

---

[17] Fujita, E.; Nagao, Y. *Bioorg. Chem*. **1977**, *6*, 287-309.
[18] (a) Trost, B. M.; Keeley, D. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2013-2013. (b) Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y. *J. Chem. Soc.,Chem. Commun*. **1991**, 485-486.
[19] Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 235-239.
[20] Cherkauskas, J. P.; Cohen, T. J. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 6-8.
[21] Khatik, G. L.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2433-2436.
[22] (a) Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *263*, 143-148. (b) Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4272-4275. (c) Meciarova, M.; Toma, S.; Kotrusz, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1420-1424.
[23] (a) Sebti, S.; Solhy, A.; Boulaajaj, S.; Mayoral, J. A.; Fraile, J. M.; Kossir, A.; Oumimoun, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7953-7955. (b) Abrouki, Y.; Zahouily, M.; Rayadh, A.; Bahlouan, B.; Sebti, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8951-8953.



X = H, 3-NO_2, 4-Cl, 4-Me, 4-MeO
R = C_6H_5, 2-$NH_2C_6H_4$, CH_2CO_2Et

Schéma 1. Addition de Michael entre les chalcones et les thiols catalysée par ABM

II.1.2. Résultats et discussions

Dans un premier temps, l'addition de Michael à été réalisée dans l'eau comme solvant[20] en présence ou non d'ABM en utilisant le thiophénol comme thiol. Malheureusement cette réaction s'est soldée par la récupération de la matière première (Tableau 1, entrée 1). Ce résultat négatif peut s'expliquer par le fait que la solubilité (dans l'eau) des réactifs est très faible. En remplaçant l'eau par le méthanol et en absence d'ABM, aucune conversion n'est toujours observée (Tableau 1, entrées 7-9). Par contre, l'addition de Michael entre les chalcones et les thiols, toujours menée au sein du méthanol, mais cette fois en présence d'ABM comme catalyseur, conduit au produit souhaité **3a**, après seulement 10 minutes de réaction, avec 94% de rendement (Tableau 1, entrée 10).

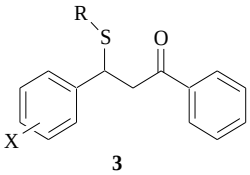
Tableau 1. Optimisation de la réaction d'addition de thia-Michael.

Entrée	X	ABM	Solvant	Température	Temps	Rendement
1	H	Absence	H_2O	TA	24h	-[a]
2	NO_2					
3	Cl					
4	H	Présence d'ABM	H_2O	TA	24h	-[a]
5	NO_2					
6	Cl					
7	H	Absence	MeOH	TA	24h	-[a]
8	NO_2					
9	Cl					
10	**H**	**Présence d'ABM**	**MeOH**	**TA**	**10min**	**94%[b]**

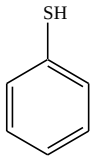
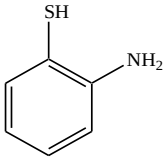
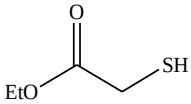
[a] Récupération des produits de départ.
[b] Rendements en produits isolés après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

Compte tenu de ce résultat encourageant, nous avons envisagé de diversifier l'éventail des cétosulfures de type **3** synthétisés *via* la réaction d'une série de cétones *α,β*-insaturés **1** avec divers thiols **2**. Les différents résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Synthèse des produits **3** par addition de Michael catalysée par l'ABM.



3

Entrée	R-SH	X	Temps	Rendement
1		H	10min	**3a**, 94% [a]
2		*m*-NO_2	5min	**3b**, 96% [a]
3		*p*-Cl	10min	**3c**, 96% [a]
4		*p*-Me	30min	**3d**, 82% [a]
5		*p*-OMe	1h	**3e**, 74% [a]
6		H	5min	**3f**, 96% [a]
7		*m*-NO_2		**3g**, 94% [b]
8		*p*-Cl		**3h**, 94% [a]
9		*p*-Me		**3i**, 97% [a]
10		*p*-OMe		**3j**, 98% [a]
11		*m*-NO_2	30min	**3k**, 75% [a]
12		*p*-Cl		**3l**, 92% [b]
13		*p*-Me		**3m**, 86% [b]
14		*p*-OMe	1h	**3n**, 61% [a]

[a]Rendements en produits isolés après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.
[b]Rendements en produits isolés après distillation sous pression réduite.

L'ensemble des produits ont synthétisé avec de bons rendements, seule une décroissance est obervée dans quelques cas, dus à la purification plus difficile des produits finaux (pertes durrant la recristalisation). Les variations du temps sont dues à l'augmentation

du caractère donneur de l'aromatique attaché sur l'alcène de la chalcone qui diminue la réactivité de celle-ci vis-à-vis du nucléophile.

Suite à ces résultats, nous avons pu montrer que l'emploi de l'ABM comme catalyseur dans la réaction de Michael s'avère une méthode efficace pour obtenir les cétosulfures **3**.[24]

Cette séquence a l'avantage d'être simple, rapide (temps de réaction court) et de nécessiter des moyens peu couteux.

II.2. Condensation aldolique croisée

II.2.1. Introduction

L'aldolisation croisée est un moyen efficace pour préparer des cycloalcanones substituées en α et α' par des motifs benzylidènes. Ces entités sont utilisées comme précurseurs dans la synthèse de dérivés pyrimidiques bioactifs,[25] dérivés particulièrement intéressants en raison de leurs utilisations en agrochimie, en parfumerie et comme intermédiaires en chimie médicinale.[26]

L'aldolisation est utile pour la formation de liaisons carbone-carbone,[27] cette condensation pouvant être menée à l'aide d'acides forts ou de bases.[28]

Le triflate d'ytterbium, l'iodotriméthylsilane, le tétrachlorure de titane, le chlorure de ruthénium, le Pd/C-chlorure de triméthylsilane, le chlorure de thionyle, l'iodure de samarium, le diiode, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de potassium, le perchlorate de lithium, la 2,4,6-trichloro-1,3,5-triazine, le silicate de potassium, ou le perchlorure de fer dans les liquides ioniques ont été employés pour catalyser cette réaction.[29]

---

[24] Riadi, Y.; Mamouni, R.; Abrouki, Y.; El Haddad, M.; Saffaj, N.; El Antri, S.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 269-271.

[25] a) Deli, J.; Lorand, T.; Szabo, D.; Foldesi, A. *Pharmazie* **1984**, *39*,539-544. (b) Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J. *Org. React.* **1968**, *16*, 1-438. (c) Guilford, W. J.; Shaw, K. J.: Dallas, J. L.; Koovakkat, S.; Lee, W.; Liang, A.; Light, D. R.; McCarrick, M. A.; Whitlow, M.; Ye, B.; Morrissey M. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5415-5425.

[26] (a) Artico, M.; Di Santo, R.; Costi, R.; Novellino, E.; Greco, G.; Massa, S.; Tramintano, E.; Marongiu, M. E.; De Montis, A.; LaColla. P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3948-3960. (b) Jia, Z. C.; Quail, J. W.; Arora, V. K.; Dimmock. J. R. *ActaCryst. Sect. C* **1989**, *45*, 1117-1118. (c) Ogawa, M.; Ishi, Y.; Nakano, T.; Irifune, S. *Chem. Abstr*. **1988,** *63*, 238034. (d) Gangadhara, K. K. *Polymer* **1995**, *36*, 1903-1910.

[27] (a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press: *Oxford* **1991**, *3*, parts 1.4-1.7, 1047-1082. (b) Norcross, R. D.; Paterson. I. *Chem. Rev*. **1995**, *95*, 2041-2114. (c) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*. John Wiley & Sons: New York, **2001**, 1218-1224

[28] Hathaway, B. A. *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 367-368.

[29] (a) Wang, J.-X.; Kang, L.; Hu, Y.; Wie, B. G. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1691-1696. (b) Li, J.; Yang, W.; Chen, G.; Li, T. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2619-2625. (c) Wang, L.; Sheng, J.; Tian, H.; Han, J.; Fan, Z.; Qian, C. *Synthesis* **2004**, 3060-3064. (d) Sabitha, G.; Reddy, K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2004**, 263-

II.2.2. Etude de l'efficacité de l'ABM

Il nous a semblé intéressant de tester l'efficacité de l'ABM comme catalyseur pour la synthèse des bis(arylméthylidène)cycloalcanones. Pour ce faire, nous avons étudié la réaction d'aldolisation entre le benzaldéhyde **4a** et la cyclopentanone **5**, en présence d'ABM dopé avec du nitrate de sodium ($NaNO_3$/ABM) et ce, dans différents solvants (Schéma 2).

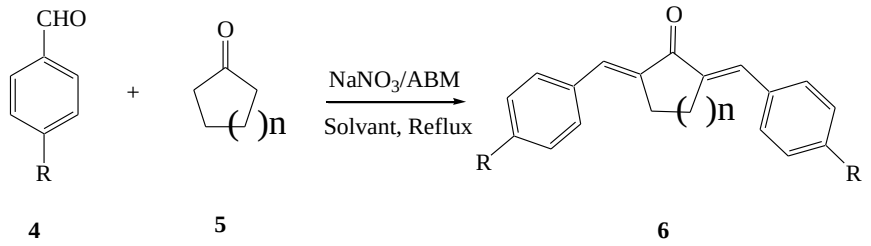


Schéma 2. Aldolisation croisée catalysée par l'ABM dopé ($NaNO_3$/ABM)

La réaction modèle pour cette étude met en jeu un équivalent de la cyclopentanone **5a** en présence de deux équivalents de benzaldéhyde **4a** dans 5mL du solvant. Le temps de réaction est fixé à dix minutes et la quantité de catalyseur à 100 mg par milli mole du réactif **5a** (Tableau 3).

Tableau 3. Influence du solvant lors de la synthèse de **6a** (n = 1, R = H).

Entrée	Solvant	Rendement (%)
1	Toluène	22[a] + MP
2	THF	38[a] + MP
3	CH_2Cl_2	66[a] + MP
4	MeOH	45[a] + MP
5	**H_2O**	**98[b]**

[a]Rendement après purification sur gel de silice. [b]Rendement après une simple filtration. MP : Matière première.

Parmi les quelques solvants étudiés, il semble que l'utilisation de solvants organiques aprotiques apolaires (toluène, tétrahydrofurane ou dichlorométhane) ou protiques polaires (méthanol) ne soit pas adaptée à cette réaction (Tableau 3, Entrées 1-4). En revanche

266. (e) Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B.; Aghapour, A. *J. Chem. Res.* **1999**, 554-555. (f) Iranpoor, N.; Kazemi, E. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 9475-9480. (g) Zhu, Y.; Pan, Y. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 668-669. (h) Hu, X.; Fan, X.; Zhang, X.; Wang, J. *J. Chem. Res.* **2004**, 684-686. (i) Zheng, X.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 161-165. (j) Das, B.; Thirupathi, P.; Mahender, I.; Reddy, K. R. *J. Mol. Cat. A:Chem.* **2006**, *247*, 182-185. (k) Bhagat, S.; Sharma, R.; Charaborti, A. K. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *260*, 235-240.

l'utilisation de l'eau comme solvant conduit à une conversion totale de la matière première (Tableau 3, Entrée 5).

Il est à noter que le processus de purification en utilisant l'eau comme solvant se révèle beaucoup plus simple, le produit **6** étant isolé par simple filtration avec un rendement de 98%.

Après avoir démontré que l'ABM dopé ($NaNO_3$/ABM) pouvait catalyser la réaction d'aldolisation croisée, nous avons envisagé l'utilisation de différents aldéhydes comportant des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs, ainsi que la mise en jeu de quelques cycloalcanones de tailles différentes (Tableau 4).

Tableau 4. Condensation aldolique catalysée par l'ABM dopé ($NaNO_3$/ABM).

Entrée	n	R	Temps (min.)	Produit, Rendement[a] (%)
1	1	H	10	**6a**, 98
2	1	Cl	10	**6b**, 91
3	1	NO_2	10	**6c**, 92
4	1	OCH_3	15	**6d**, 97
5	1	CH_3	10	**6e**, 93
6	2	H	10	**6f**, 96
7	2	Cl	10	**6g**, 94
8	2	NO_2	10	**6h**, 91
9	2	OCH_3	15	**6i**, 90
10	2	CH_3	10	**6j**, 92

[a]Rendement en produits isolés après simple filtration.

Suite à ces résultats, nous avons constaté que tant la présence ou non d'un groupement électro-attracteur (NO_2, Cl) ou électro-donneur (OCH_3, CH_3) sur le noyau aromatique du benzaldéhyde, que la taille de la cycloalcanone, n'ont aucune influence sur la réaction. Divers

bis(arylméthylidène)cycloalcanones (**6b-j**) ont ainsi isolées avec de bons rendements, pour, de surcroît, des durées de réaction courtes puisque comprises entre 10 et 15 minutes.[30]

Afin de mesurer l'efficacité du couple $NaNO_3$/ABM, une étude comparative a été réalisée avec l'ABM non dopé en utilisant les conditions réactionnelles déjà optimisées (100 mg d'ABM par mmol du cycloalcanone, rapport molaire benzaldéhyde/cyclopentanone=1/2 dans 5 mL d'eau à reflux) (Tableau 5). Une conversion totale en bis(arylméthylidène)cyclo-alcanones a été constatée après des temps de réaction de 45 minutes au plus. Ces résultats prouvent que l'ABM non dopé est moins réactif que le couple $NaNO_3$/ABM vu la conversion plus lente des matières premières en produits attendus.

Tableau 5. Condensation aldolique catalysée par l'ABM non dopé.

Entrée	n	R	Temps (min.)	Rendement[a] (%)
1	1	H	45	**6a**, 87
2	1	Cl	50	**6b**, 72
3	1	NO_2	45	**6c**, 81
4	1	OCH_3	45	**6d**, 86
5	1	CH_3	45	**6e**, 84
6	2	H	75	**6f**, 76
7	2	Cl	45	**6g**, 81
8	2	NO_2	45	**6h**, 87
9	2	OCH_3	75	**6i**, 83
10	2	CH_3	45	**6j**, 83

[a]Rendement en produits isolés après simple filtration.

II.2.2. Stabilité du catalyseur $NaNO_3$/ABM

Dans le but de tester la stabilité à long terme du couple $NaNO_3$/ABM, le catalyseur a été récupéré par filtration en fin de chaque réaction, lavé avec du dichlorométhane puis remis au four à 400°C pendant deux heures. Il est ensuite réutilisé tel quel pour la synthèse du

[30] Riadi, Y.; Mamouni, R.; Azzalou, R.; Boulahjar, R.; Abrouki, Y.; El Haddad, M.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6715-6717.

composé **6f**. Comme observé dans la figure 12, cycle après cycle, légère perte de l'activité catalytique a été observée puisque **6f** est encore isolé avec 84% de rendement après six cycles réactionnels.

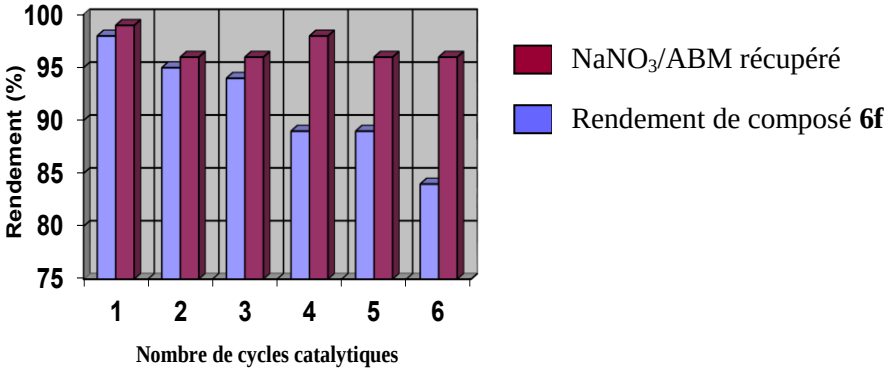


Figure 12. Etude de la stabilité du catalyseur $NaNO_3$/ABM lors de la synthèse du composé **6f**

II.2.3. Comparaison de l'ABM dopé au $NaNO_3$ avec d'autres catalyseurs

Il nous a paru important de comparer également l'activité du couple $NaNO_3$/ABM avec celle d'autres catalyseurs parmi les plus actifs connus pour ce type de réaction d'aldolisation. Cette séquence, réalisée au départ de cyclohexanone, de *p*-chlorobenzaldéhyde dans un rapport molaire de 2, permet d'accéder au produit **6g**. Tous les résultats de cette étude sont présentés ci-dessous (Tableau 6).

Tableau 6. Comparaison entre $NaNO_3$/ABM avec différents catalyseurs dans la réaction d'aldolisation.

Entrée	Catalyseur	Temps	Rendement (%)
1	$TiCl_3(SO_3CF_3)$	2h	96
2	SiO_2-OK	3h	88
3	I_2	4h30min	94
4	$RuCl_3$	12h	94
5	$Yb(OTf)_3$	12h	95
6	2,4,6-Tricyano-1,3,5-triazine (TCT)	16min	90
7	$NaNO_3$/ABM	10min	94

Les différents catalyseurs utilisés se sont avérés efficaces puisque, dans tous les cas, le produit est obtenu avec d'excellents rendements. Toutefois, la conversion totale des substrats n'est possible qu'après 2 heures voire 12 heures de réaction (Tableau 6, Entrées 1-5), prouvant la moindre réactivité de ces catalyseurs dans ce type de réaction. De manière remarquable, le catalyseur TCT présente une activité plus élevée puisque permettant l'obtention du produit recherché en seulement 16 minutes de réaction (Tableau 6, Entrée 6). Cependant, parmi l'ensemble des catalyseurs testés, le couple $NaNO_3$/ABM s'avère le plus efficace (Tableau 6, Entrée 7). De surcroît, ce système catalytique présente de nombreux avantages : il est robuste, peu coûteux, aisément disponible et non toxique. En outre, il se caractérise par une très faible sensibilité à l'humidité et à l'air.

II.3. Condensation de Claisen-Schmidt

II.3.1. Introduction

Les chalcones constituent une classe importante de composés biologiquement actifs.[31] Elles sont couramment synthétisées par condensation de Claisen-Schmidt entre les acétophénones et les aldéhydes aromatiques dans des conditions homogènes acides ou basiques, voire en utilisant des systèmes basiques hétérogènes. L'alumine,[32] l'hydrotalcite hydroxyde de baryum,[33] la zéolite,[34] les phosphates naturels seuls ou activés avec un sel d'ammonium[35] et certains dérivés d'hydroxyapatite[36] ont précédemment été utilisés pour mener à bien la synthèse de ces produits.

Nous avons décidé de faire appel à nos catalyseurs lors de la synthèse des chalcones par condensation de Claisen-Schmidt, l'ABM ou l'ABM dopé pouvant offrir une bonne alternative à cet égard (Schéma 3).

---

[31] (a) Dominguez, J. N.; Charris, J. E.; Lobo, G.; Gamboade Dominguez, N.; Moreno, M. M.; Riggione, F.; Sanchez, E.; Olson, J.; Rosenthal, P. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 555-560. (b) Chen, M.; Christensen, S. B.; Kharazmi, A. *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 1327-1333. (c) Hsieh, H. K.; Tsao, L. T.; Lin, C. N. *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 163-171. (d) Herencia, F.; Ferrandiz, M. L.; Alcaraz, M. J. *FEBS Lett.* **1999**, *453*, 129-134. (e) Chen, M.; Zhai, L.; Christensen, S. B.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2023-3029. (f) DeVincenzo, R.; Ferlini, C.; Distefano, M.; Gaggini, C.; Riva, A.; Bombardelli, E.; Morazzoni, P.; Valenti, P.; Belluti, F.; Ranelletti, F. O. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *46*, 305-312.

[32] Varma, R. S.; Kabalka, G. W.; Evans, L. T.; Pagni, R. M. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 279-284.

[33] (a) Sinisterra, J. V.; Garcia-Raso, A.; Cabello, J. A.; Marinas, J. M. *Synthesis* **1984**, 502-504. (b) Alcantara, A. R.; Marinas, J. M.; Siniseterra, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1515-1518. (c) Aguilera, A.; Alcantara, A. R.; Marinas, J. M.; Sinisterra, J. V. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1165-1171. (d) Sathyanarayana, S.; Krishnamurty, H. G. *Curr. Sci.* **1988**, *57*, 1114-1116. (e) Guida, A.; Lhouty, M. H.; Tichit, D.; Figueras, F.; Geneste, P.; *Appl. Catal.* **1997**, *164*, 251-264.

[34] Climent, M. J.; Garcia, H.; Primo, J.; Corma, A.; *Catal. Lett.* **1990**, *4*, 85-91.

[35] Sebti, S.; Saber, A.; Rhihil, A.; Nazih, R.; Tahir, R. *Appl. Catal. A* **2001**, *206*, 217-220.

[36] (a) Solhy, A.; Tahir, R.; Sebti, S.; Skouta, R.; Bousmina, M.; Zahouily, M.; Larzek, M. .; *Appl. Catal. A* **2010**, *374*, 189–193. (b) Sebti, S.; Solhy, A.; Tahir, R.; Smahi, A. *Appl. Catal. A* **2002**, *335*, 273-281.

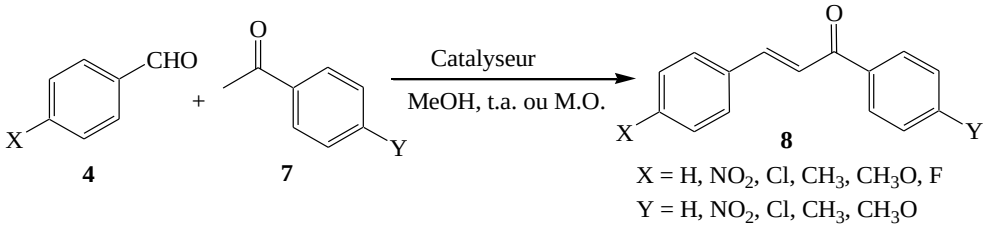


Schéma 3. Condensation de Claisen-Schmidt catalysée par l'ABM, KF/ABM ou $NaNO_3$/ABM

II.3.2. Optimisation de la condensation de Claisen-Schmidt catalysée par l'ABM et l'ABM dopé

Afin de déterminer le meilleur ratio r = m_0 (KF ou $NaNO_3$) / m_1 (ABM), nous avons réalisé la synthèse de la chalcone **8a** par condensation du benzaldéhyde et de l'acétophénone à température ambiante au sein du méthanol (1mL) et en présence de KF/ABM ou de $NaNO_3$/ABM (50 mg) avec des ratios respectifs de masse r = 3/4, 1/2, 1/3, 1/4, 1/6, 1/8, 1/10, 1/15, 0 (ABM seul), (Figure 13). En présence de $NaNO_3$ ou de KF seul, aucun produit final n'a été observé dans les conditions réactionnelles, seul le matériau de départ est recouvré.

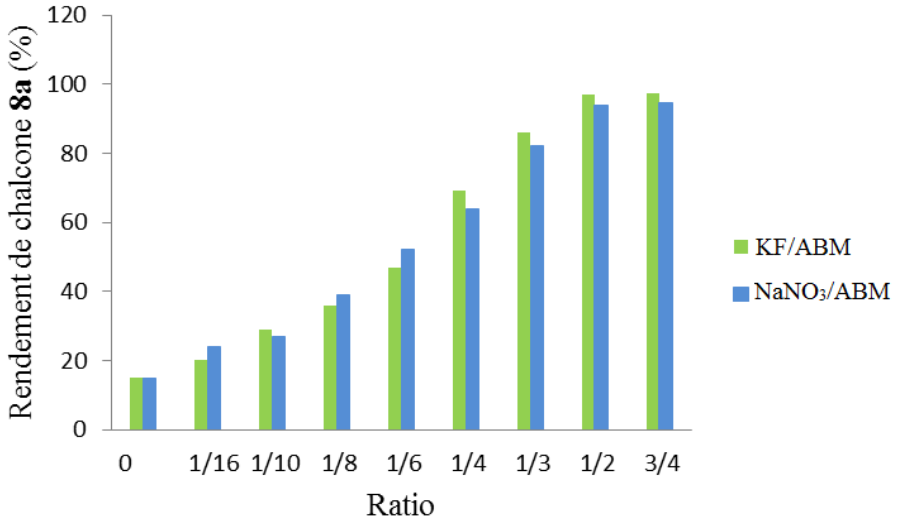


Figure 13. Rendements en produit **8a** lors de l'utilisation de KF/ABM et $NaNO_3$/ABM avec différent ratios de masse de KF et de $NaNO_3$ dans l'ABM

a). Effet de solvant sur la synthèse de chalcone

La réaction a été réalisée en utilisant une quantité équimolaire de benzaldéhyde et d'acétophénone (1,0 mmol) avec différentes quantités de méthanol (Figure 14), sachant que la réaction a échoué en absence de solvant. L'ajout de 1,5 à 2,5 mL de méthanol a amélioré

le rendement, ce volume semblant s'avérer le meilleur pour atteindre une conversion complète du produit de départ et obtenir le composé **8a** avec des rendements quasi quantitatifs. Au-delà de 2mL de méthanol, le phénomène de dispersion conduit à une diminution des rendements (Figure 14).

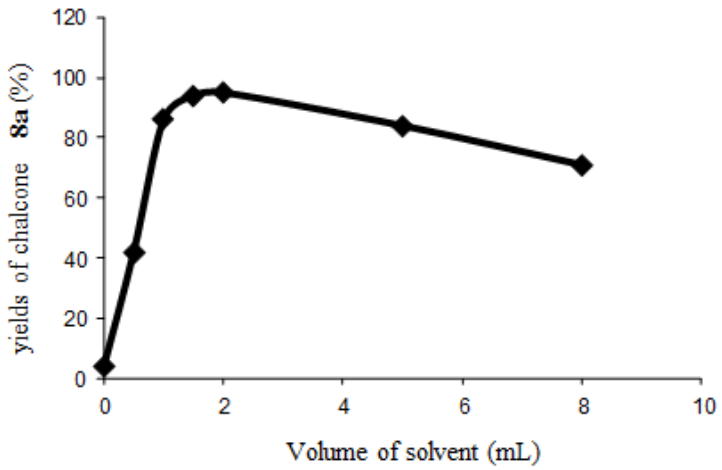


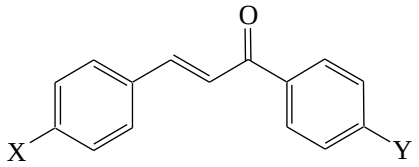
Figure 14. Effet du volume de méthanol lors de la synthèse de chalcone **8a**

b). Résultats et discussion

Une variété de chalcones différemment substituées **8** a ensuite été préparée par condensation d'aldéhydes aromatiques **4** avec diverses acétophénones **7** dans le méthanol à température ambiante en présence des différents catalyseurs que nous avons développés (ABM, KF/ABM et $NaNO_3$/ABM, Tableau7). Il est à noter que dans, des conditions similaires mais en absence de catalyseur, seule la matière première est récupérée, ce qui montre le rôle primordial joué par ces catalyseurs.

En présence d'ABM seul, les rendements n'ont jamais dépassé 17%. Par contre l'utilisation d'ABM dopé (KF/ABM ou $NaNO_3$/ABM) à température ambiante a permis d'obtenir les chalcones **8a-r** avec de bons rendements pour des temps de réaction généralement courts. A noter que les couples KF/ABM et $NaNO_3$/ABM sont plus actifs que l'ABM.

Tableau 7. Synthèse de chalcones **8** en présence d'ABM, KF/ABM ou $NaNO_3$/ABM.



8

Entrée	Produits			Rendements[a] (%) / Temps (h)		
	N° réf	X	Y	ABM	KF/ABM	$NaNO_3$/ABM
1	**8a**[37]	H	H	15 / 24	97 / 12	96 / 12
2	**8b**[38]	NO_2	H	13 / 12	93 / 6	91 / 5
3	**8c**[35]	OCH_3	H	5 / 12	94 / 9	91 / 6
4	**8d**[35]	Cl	H	10 / 12	90 / 6	93 / 6
5	**8e**[35]	CH_3	H	5 / 12	91 / 9	86 /9
6	**8f**[39]	F	H	17 / 12	90 / 6	92 / 6
7	**8g**[40]	H	NO_2	6 / 12	97 / 6	95 / 6
8	**8h**[36]	OCH_3	NO_2	4 / 12	94 / 6	92 / 6
9	**8i**[38]	Cl	NO_2	8 / 12	93 / 6	89 / 8
10	**8j**[41]	NO_2	NO_2	11 / 12	94 / 6	97 / 6
11	**8k**[42]	CH_3	NO_2	5 / 12	96 / 9	92 / 9
12	**8l**[43]	F	NO_2	17 / 12	90 / 16	87 / 12
13	**8m**[35]	H	OCH_3	9 / 12	85 / 12	88 / 12
14	**8n**[44]	NO_2	OCH_3	17 / 12	88 / 12	82 / 12
15	**8o**[35]	Cl	OCH_3	2 / 12	89 / 12	91 / 12
16	**8p**[42]	CH_3	OCH_3	6 / 12	79 / 16	87 / 16

[37] Reddy, G. V.; Maitraie, D.; Narsaiah, B.; Rambabu, Y.; Rao, S. P. *Synth. Commun.* **2001**, *18*, 2881-2884..
[38] Szell, T.; Sohar, I. *Can. J. Chem.* 1969, 47, 1254-1258.
[39] Kanagarajan, V.; Thanusu, J.; Gopalakrishnan, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1583-1589.
[40] Chtourou, M.; Abdelhédi, R.; Frikha M. H.; Trabelsi M. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 246.
[41] Wei, W.; Qunrong, W.; Liqin, D.; Aiqing, Z.; Duoyuan, W. *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 411-414.
[42] Mirjalili, B. F.; Bamoniri, A.; Zarchi Karimi, M. A.; Emtiazi, H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, *7*, 95-99.
[43] Yulin, Z.; Yuanjiang, P. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 668-672.
[44] Montes-Avila, J.; Díaz-Camacho S. P.; Sicairos-Félix, J.; Delgado-Vargas, F.; Rivero, I. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6780-6785.

17	**8q**[35]	OCH_3	OCH_3	4 / 12	86 / 16	79 / 16
18	**8r**[45]	F	OCH_3	14 / 12	92 / 12	94 / 12

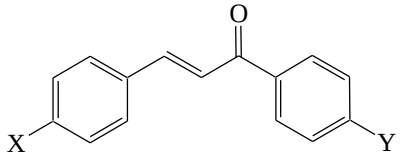
[a]Rendements en produits isolés par recristallisation.

c). Synthèse des chalcones sous irradiation micro-ondes

Nous avons ensuite opéré quelques changements des conditions opératoires (température, solvant, temps de réaction). Ainsi le chauffage par irradiation micro-ondes des aldéhydes **4** en présence des acétophénones **7** et d'une quantité catalytique d'ABM dopé ($NaNO_3$/ABM ou KF/ABM) permet d'accéder, après 20 minutes de réaction, aux produits recherchés avec de bons rendements (Tableau 8).

Lorsque la réaction se déroule sous irradiation micro-ondes, les produits sont isolés avec de bons rendements et une grande pureté, pour un temps de réaction considérablement réduit puisque de seulement quelques minutes. Il nous est également paru important de comparer l'activité de nos catalyseurs à celle d'autres systèmes parmi les plus actifs connus pour ce type de réaction de Claisen-Schmidt.

Tableau 8. Synthèse des chalcones **8** dans l'eau en présence de KF/ABM ou $NaNO_3$/ABM sous irradiation micro-ondes à 160°C.



8

Entrée	Produit			Rendements[a] (%) / Temps (min)	
	N°	**X**	**Y**	**KF/ABM**	**$NaNO_3$/ABM**
1	**8a**	H	H	88 / 20	83 / 20
2	**8b**	NO_2	H	82 / 20	84 / 20
3	**8c**	OCH_3	H	82 / 30	89 / 20
4	**8d**	Cl	H	93 / 20	93 / 20
5	**8g**	H	NO_2	91 / 20	96 / 20
6	**8h**	OCH_3	NO_2	85 / 20	81 / 20

[45] Mariappan, G.; Chandra, D. B.; Bhuyan, N. R.; Priya, M. J. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 6827-6832.

7	**8i**	Cl	NO_2	94 / 20	97 / 20
8	**8j**	NO_2	NO_2	91 / 25	93 / 20
9	**8m**	H	OCH_3	79 / 30	82 / 20
10	**8n**	NO_2	OCH_3	84 / 30	84 / 30
11	**8o**	Cl	OCH_3	78 / 30	86 / 30
12	**8q**	OCH_3	OCH_3	72 / 35	83 / 35

[a]Rendements en produits isolés par recristallisation.

Comme décrit, toutes les réactions ont été menées dans le méthanol, à température ambiante, au départ d'un rapport équimolaire d'acétophénone et de benzaldéhyde et ce, en présence de catalyseur. Tous les résultats de cette étude sont présentés ci-dessous (Tableau 9).

Tableau 9. Comparaison entre nos catalyseurs et différents systèmes catalytiques lors de la réaction de Claisen-Schmidt.

Entrée	Catalyseur	Temps	Rendement (%)
1	Zéolite	3h	46
2	Phosphate naturel	24h	77
3	Hydroxyapatite (irradiation micro-ondes)	60min	80
4	$NaNO_3$/ hydroxyapatite	12h	98
5	KF/ABM	12h	97
6	KF/ABM (irradiation micro-ondes)	20min	88

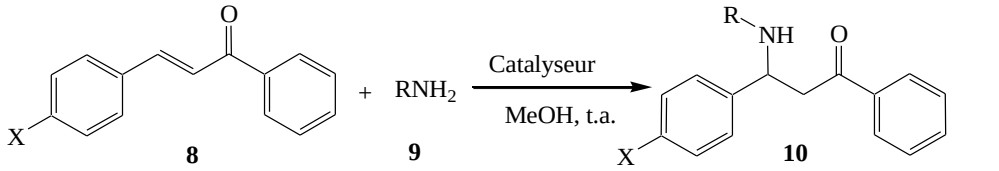
Parmi l'ensemble de tous ces catalyseurs, notre système s'avère le plus intéressant possédant une efficacité catalytique équivalente à celle de $NaNO_3$/hydroxyapatite.

II.4. Addition d'aza-Michael

Nous avons par la suite envisagé l'addition de Michael d'une amine aromatique sur une chalcone en vue de préparer des composés β-amino-carbonylés et ce, en utilisant l'ABM comme catalyseur (Schéma 4). Auparavant, des réactions similaires entre des amines et des

cétones α, β-insaturés ont été réalisées en absence de catalyseurs,[46] ces méthodes s'avèrant toutefois inefficaces pour les réactions effectuées au départ de chalcones conjuguées et encombrantes.

A noter que la plupart des procédures déjà mises en œuvre nécessitait la présence d'un acide de Lewis[47] et des conditions de réaction plus dures[48] pour espérer l'addition des amines sur les composés α, β-carbonylés insaturés.[49]



X = H, NO_2, Cl, CH_3, CH_3O

R = C_6H_5, p-$CH_3OC_6H_4$, $C_6H_5CH_2$

Schéma 4. Addition d'aza-Michael catalysée par l'ABM, KF/ABM ou $NaNO_3$/ABM

Comme indiqué précédemment, beaucoup des procédures mises en œuvre pour la réaction d'addition d'aza-Michael nécessitent la plupart de temps un excès de réactifs, des temps de réaction relativement longs, ainsi que l'utilisation de sels métalliques lourds coûteux avec, de surcroît, l'obligation d'utiliser des conditions de réaction drastiques.

II.4.1. Résultats et discussion

Le catalyseur (ABM, KF/ABM ou $NaNO_3$/ABM, 100 mg) a été ajouté à un mélange équimolaire d'amine (aniline, de *p*-méthoxyaniline ou de benzylamine (1,5 mmol) et de chalcones (**8a-d**) au sein du méthanol.

Le mélange est agité à température ambiante jusqu'à l'achèvement de la réaction (l'avancement de la réaction étant suivi par CCM). Après filtration, le catalyseur est lavé avec du dichlorométhane. Une fois purifiés par passage sur colonne de silice (*n*-hexane/EtOAc: 2/1), les adduits de Michael **10** sont obtenus par évaporation du solvant.

---

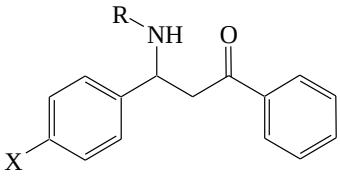
[46] (a) Ranu, B. C.; Banerjee,S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141-143. (b) Pfau, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1117-1125.

[47] (a) Cheng, M. S.; Li, R. S.; Kenyon, G. *Chin. Chem. Lett.* **2000**, *11*, 851-854. (b) Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3891-3894. (c) Azizi, N.; Saidi, M. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 383-387.

[48] (a) Furukawa, M.; Okawara, T.; Terawaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 1319-1325. (b) Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 233-236.

[49] Yang, L.; Xu, L.W.; Zhou, W.; Li, L.; Chun-Gu, X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7723-7726.

Tableau 10. Addition d'aza-Michael en présence d'ABM, de KF/ABM ou de $NaNO_3$/ABM.



10

Entrée	Produits			Rendements[a] (%) / Temps (h)		
	N° réf	**R**	**X**	**ABM**	**KF/ABM**	**$NaNO_3$/ABM**
1	**10a**[50]	C_6H_5	H	95 / 6	96 / 0,5	93 / 1
2	**10b**[51]	C_6H_5	NO_2	86 / 12	93 / 1	94 / 1
3	**10c**[48]	C_6H_5	OCH_3	75 / 12	93 / 3	91 / 3
4	**10d**[48]	C_6H_5	Cl	89 / 12	90 / 1	94 / 1
5	**10e**[49]	*p*-$CH_3OC_6H_4$	H	86 / 12	97 / 2	94 / 1
6	**10f**[52]	*p*-$CH_3OC_6H_4$	NO_2	74 / 12	90 / 4	93 / 4
7	**10g**[53]	*p*-$CH_3OC_6H_4$	OCH_3	68 / 12	94 / 3	93 / 3
8	**10h**[54]	*p*-$CH_3OC_6H_4$	Cl	78 / 12	92 / 3	91 / 2
9	**10i**[50]	$C_6H_5CH_2$	H	59 / 12	95 / 12	91 / 12
10	**10j**[55]	$C_6H_5CH_2$	NO_2	67 / 12	92 / 6	93 / 6
11	**10k**[50]	$C_6H_5CH_2$	OCH_3	62 / 12	91 / 6	89 / 6
12	**10l**[50]	$C_6H_5CH_2$	Cl	48 / 12	84 / 16	81 / 16

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice.

L'utilisation de l'ABM dopé avec KF ou $NaNO_3$ a augmenté l'activité catalytique de façon remarquable. Les rendements en produits obtenus (84-95% pour le couple KF/ABM et 81-94% pour le couple $NaNO_3$/ABM) sont rapportés dans le Tableau 10.

[50] Lu, G.; Cai, C. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 745-748.
[51] Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima. H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 338-347.
[52] Zahouily, M. Mounir, B.; Charki, H.; Mezdar, a.; Bahlaouan, B.; Ouammou, M. *Arkivoc* **2006** (*xiii*) 178-186.
[53] Kozlov, N. G.; Basalaeva, L. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 926-932.
[54] Dong, F.; Zhenghao, F.; Zuliang, L. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1267-1270.
[55] Zahouily, M.; Charki, H.; Abrouki, Y.; Mounir, B.; Bahlaouan, B.; Rayadh, A.; Sebti, S. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 354-359.

La rapidité de la réaction au départ d'aniline et de *p*-methoxyaniline ainsi que les rendements obtenus prouvent l'efficacité de ces nouveaux systèmes catalytiques.[56]

Les seules limitations observées concernent l'utilisation de la benzylamine. Dans ce cas, les rendements sont équivalents, mais le temps de réaction a grandement augmenté puisque de 6 heures pour les chalcones (X = nitro et méthoxy) (Entrées 10, 11) et jusqu'à 16 heures pour la chlorochalcone **8d**.

II.5. Synthèse de chromènes

II.5.1. Introduction

Les 2-amino-chromènes[57] représentent une classe importante en synthèse organique. Ils sont, en effet, les principaux composants de nombreux produits naturels, cosmétiques, pigments et sont présents dans plusieurs produits agrochimiques biodégradables.[58]

La préparation des amino-chromènes implique un malononitrile, un aldéhyde, un phénol, une quantité stœchiométrique de base organique et un solvant organique (i.e. CH_3CN, EtOH).

L'étude bibliographique a révélé plusieurs procédures récemment publiées qui utilisent des halogénures d'ammoniums (le chlorure d'hexadécyltriméthylammonium, le bromure de tétrabutylammonium, le bromure d'hexadécyltriméthylammonium, le chlorure de triéthylbenzylammonium),[59] la γ-alumine,[60] le carbonate de potassium,[61] l'oxyde de magnésium de taille nanométrique,[62] du diphosphate de sodium et de calcium ($Na_2CaP_2O_7$),[63] des hétéropolyacides[64] et du tétrachlorure de titane.[65] Cependant, certaines de ces méthodes

---

[56] Riadi, Y.; Abrouki, Y.; Mamouni, R.; El Haddad, M.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar S. *Chem. Cent. J.* **2012**, 6, 60-71.
[57] Gong, K.; Wang, H. L.; Fang, D.; Liu, Z. L. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 650-653.
[58] Paul, S.; Bhattacharyya, P.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4636-4641.
[59] (a) Ballini, R.; Bosica, G.; Conforti, M. L.; Maggi, R.; Mazzacanni, A.; Righi, P.; Sartori, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*,1395-1398. (b) Jin, T. S.; Xiao, J. C.; Wang, S. J.; Li, T. S.; Song, X. R. *Synlett*. **2003**, 2001-2004. (c) Jin, T. S.; Xiao, J. C.; Wang, S. J.; Li, T. S. *Ultrason. Sonochem*. **2004**, *11*, 393-397. (d) Jin, T. S.; Zhang, J. S.; Liu, L. B.; Wang, A. Q.; Li, T. S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2009-2015. (e) Shi, D. Q.; Zhang, S.; Zhuang, Q. Y.; Wang, X. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 1419-1421.
[60] Maggi, R.; Ballini, R.; Sartori, G.; Sartorio, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2297-2299.
[61] Kidwai, M.; Saxena, S.; Rahman Khan, M. K.; Thukral, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4295-4298.
[62] Kumar, D.; Reddy, V. B.; Mishra, G. B.; Rana, R. K.; Nadagouda, M. N.; Varma, R. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3093-3097.
[63] Solhy, A.; Elmakssoudi, A.; Tahir, R.; Karkouri, M.; Larzek, M. Bousmina, M.; Zahouily, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2261-2267
[64] Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Zadsirjan, V.; Bamoharram, F. F.; Heravi, O. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4262-4265.

requièrent un temps de réaction prolongé, des réactifs en quantités stœchiométriques, l'utilisation de solvants toxiques sachant que des rendements modestes sont généralement observés.

Pour notre part, nous nous sommes concentrés sur l'utilisation de l'ABM et du couple $NaNO_3$/ABM en tant que catalyseurs pour une synthèse à trois composants. Nous avons développé une procédure simple et respectueuse de l'environnement permettant d'accéder à des dérivés du 2-amino-chromène à partir de malononitrile **14**, d'aldéhyde aromatique **4** et d'un phénol **A** (Schéma 5).

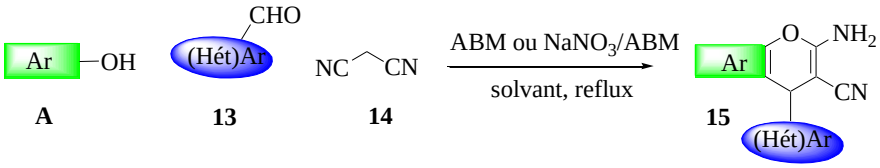


Schéma 5. Synthèse de 2-amino-chromènes en présence d'ABM et du couple $NaNO_3$/ABM

II.5.2. Résultats et discussion

a). Condensation au départ d'*α*-naphtol

Au cours de ce travail, nous avons cherché à mettre au point une procédure générale permettant la synthèse de chromènes (Schéma 6). Nous avons d'abord utilisé l'*α*-naphtol **12** (1,0 mmol) avec une quantité stoechiométrique de malonitrile **13** et d'aldéhydes **4** et ce, en présence d'ABM. Différents solvants ont été testés pour mener à bien cette séquence. De faibles rendements ont été observés dans l'isopropanol, l'acétate d'éthyle et le tetrahydrofurane.

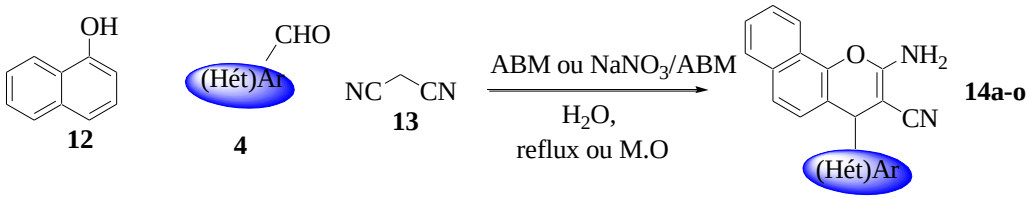


Schéma 6. Synthèse des chromènes **14** en présence d'*α*-naphtol **12**, d'aldéhydes **4**, de malonitrile **13**, d'ABM ou du couple $NaNO_3$/ABM

Il est rapidement apparu que les alcools aliphatiques (méthanol, éthanol), l'eau s'avèrent constituer les meilleurs et les plus intéressants solvants, l'eau se révèlant toutefois le

[65] Kumar, B. S.; Srinivasulu, N.; Udupi, R. H.; Rajitha, B.; Reddy, Y. T.; Reddy, P. N.; Kumar, P. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1691-1693.

solvant le plus approprié. Par la suite, nous avons examiné l'effet de la quantité d'ABM. Le rendement en produit **14** a augmenté de manière effective lorsque cette quotité est porté à 200 mg par mmol de réactif. Ainsi, avons-nous choisi cette quantité pour l'ensemble des études conduites.

Chaque essai a été réalisé aussi bien en conditions thermiques classiques que sous irradiation micro-ondes (Tableau 11). En fin de réactions, le catalyseur est éliminé par simple filtration, lavé trois fois avec du méthanol, le solvant étant ensuite évaporé sous pression réduite.

Dans des conditions de chauffage classique, les conversions sont complètes après 1,50 heure et les produits isolés avec des rendements relativement bons. Au départ d'ABM dopé avec $NaNO_3$ les rendements sont une fois encore améliorés et la moyenne des temps des réactions diminue d'une demi-heure.

Par la suite, nous avons exploré cette séquence sous irradiation micro-ondes (600 W) dans l'eau. Avec l'ABM seul, toutes les réactions sont achevées après seulement 45 minutes. Les meilleurs rendements sont obtenus avec le benzaldéhyde, les halogéno- et le 4-hydroxybenzaldéhydes (Entrées 1, 9-11) tandis que la présence de groupements tels que Me, OMe, NO_2, CN comme des substituants du benzaldéhyde (Entrées 2-9, 12) s'avère préjudiciable à l'efficacité de la réaction. En outre, le passage de la substitution *para* à *ortho* entraine une diminution de rendement (Entrées 2-4, 5-7), ce qui indique que la position de la substitution sur le noyau aromatique a un effet direct sur l'avancement de la réaction. Avec les aldéhydes porteurs de motifs furyle, pyridinyle ou thiényle de bons rendements ont été constatés (Entrées 13-15).

Dans des conditions similaires, l'utilisation du couple $NaNO_3$/ABM comme catalyseur a diminué de façon remarquable les temps de réaction, les produits étant isolés avec de bons rendements après seulement quelques minutes. La réactivité a sensiblement diminué lorsque les réactions sont réalisées avec les benzaldéhydes substitués par des groupements fortement donneurs d'électrons comme le méthoxy mais elle est conservée avec les aldéhydes porteurs de motifs accepteurs tels que le nitro (Entrées 2-4 *versus* 5-7).

Tableau 11. Synthèse des chromènes **14a-o** dans l'eau en utilisant les catalyseurs ABM et $NaNO_3$/ABM en chauffage classique ou sous irradiation micro-ondes.

Entrée	(hét)Ar	Produits	Conditions thermiques classiques, Rendements[a] (Temps, min)		Irradiation Micro-ondes, Rendements[a] (Temps, min)		pf (°C)[Réf]
			ABM	$NaNO_3$/ABM	ABM	$NaNO_3$/ABM	
1	C_6H_5	**14a**	94% (90)	97% (20)	94% (45)	93% (10)	212-214 (210-211)[66]
2	4-$CH_3OC_6H_4$	**14b**	79% (90)	84% (30)	75% (45)	85% (20)	237-239 (235-236)[67]
3	3-$CH_3OC_6H_4$	**14c**	73% (90)	82% (30)	72% (45)	81% (20)	191-193 (188-189)[67]
4	2-$CH_3OC_6H_4$	**14d**	70% (90)	79% (35)	70% (45)	81% (20)	224-226
5	4-$NO_2C_6H_4$	**14e**	96% (90)	96% (20)	85% (45)	91% (10)	239-241 (239-241)[67]
6	3-$NO_2C_6H_4$	**14f**	90% (90)	92% (20)	79% (45)	84% (10)	207-208 (205-206)[66]
7	2-$NO_2C_6H_4$	**14g**	89% (90)	87% (20)	72% (45)	80% (10)	240-242 (241-242)[68]
8	4-$CH_3C_6H_4$	**14h**	82% (90)	84% (35)	79% (45)	83% (20)	209-211 (210-211)[67]
9	4-HOC_6H_4	**14i**	94% (90)	93% (20)	92% (45)	94% (10)	239-241 (237-239)[68]
10	4-FC_6H_4	**14j**	82% (90)	92% (20)	96% (45)	94% (15)	235-237 (236-237) [69]
11	4-ClC_6H_4	**14k**	86% (90)	93% (20)	93% (45)	96% (10)	258-260 (255-257)[69]
12	4-CNC_6H_4	**14l**	78% (90)	85% (30)	78% (45)	81% (20)	256-258 (258-260)[68]
13	2-furyle	**14m**	91% (90)	94% (30)	91% (45)	94% (20)	170-172 (170-171)[70]
14	2-thiényle	**14n**	89% (90)	96% (30)	93% (45)	96% (20)	187-189

[66] Tong-Shou, J.; Hong, X.; Yu-Peng, X.; Tong-Shuang L. *Asian J. Chem.* **2008**, *7*, 5145-5153.
[67] Sheldon, R. A. *J. Mol. Catal.* **1996**, *107*, 75-83.
[68] Khurana , J. M.; Nand, B.; Saluja P.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5637-5641.
[69] Balalaie, S.; Ramezanpour, S.; Bararjanian, M.; Gross, J. H. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1078-1089.
[70] Zhang, A. Q.; Zhang, M.; Chen, H. H.; Chen, J.; Chen, H. Y. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 231-235.

15	4-pyridyle	**14o**	76% (90)	80% (45)	87% (45)	84% (25)	200-202 (200-202)[71]

[a]Rendements en produits isolés par recristallisation

b). Condensation au départ de différents phénols et naphtols

Nous avons ensuite utilisé divers phénols et naphtols du type **12'** en présence de 4-chlorobenzaldéhyde **4k**, de malononitrile **13**, d'ABM voire du couple $NaNO_3$/ABM comme catalyseurs (Schéma 7). Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le Tableau 12.

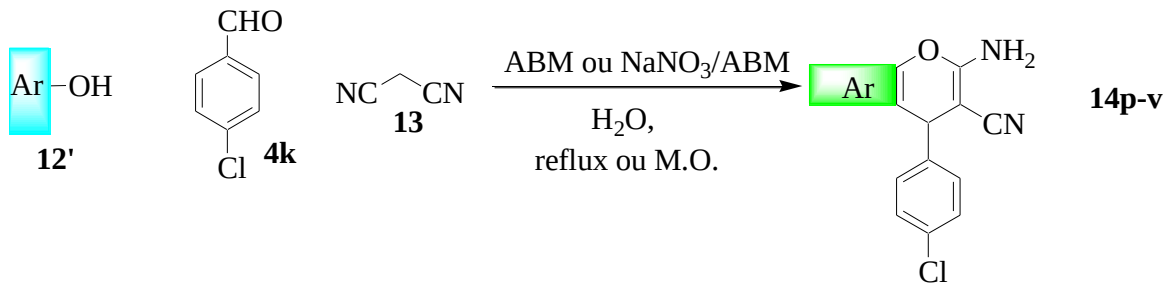


Schéma 7. Synthèse des chromènes en utilisant plusieurs phénols et naphtols en présence d'ABM ou du couple $NaNO_3$/ABM

Les réactions ont d'abord été réalisées sous chauffage classique dans l'eau, ce qui a permis de montrer que l'efficacité était supérieure pour le couple $NaNO_3$/ABM par rapport à l'ABM seul. Les chromènes attendus ont été isolés avec de bons rendements après des temps de condensation raisonnables (Tableau 12). L'utilisation de 1,5-dihydroxynaphtalène (0,5 éq.) conduit au dérivé chromènique **14p** avec un rendement de 83%, l'emploi de 2-naphtol permettant d'accéder au chromène **14q** avec un rendement similaire.

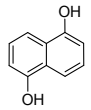
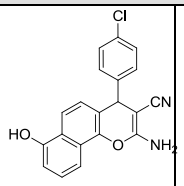
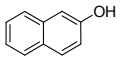
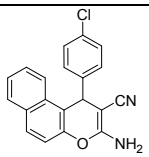
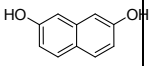
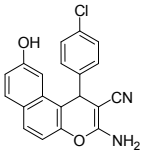
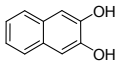
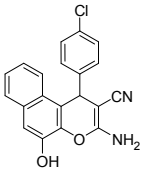
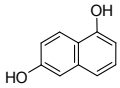
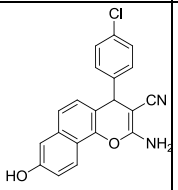
Le même comportement a été observé à partir des 2,7- ou 2,3-dihydroxynaphthalènes (Entrées 3, 4). Cette séquence a également conduit à une condensation régiosélective au départ de 1,6-dihydroxynaphtalène, un seul régioisomère (**14t** ; 87% avec l'ABM dopé) étant formé. Les chromènes désirés **14u** et **14v** ont également été générés avec de très bons rendements à partir du résorcinol et du 1,3,5-trihydroxybenzène (0,33 éq.) après 30 minutes en utilisant $NaNO_3$/ABM (Entrées 6, 7).

Dans le cas de l'irradiation micro-ondes, les rendements n'ont pas été significativement affectés en utilisant l'ABM seul ou le couple $NaNO_3$/ABM comme catalyseurs, l'avantage majeur de cette activation résidant dans une diminution des temps de cette réaction. Quel que soit le catalyseur utilisé, les condensations sont achevés après

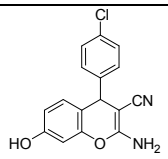
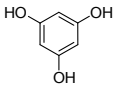
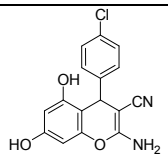
[71] Mekheimer, R. A.; Sadek, K. U. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 149-151 .

seulement quelques minutes; 15 minutes dans le cas de l'ABM et, parfois moins, dans le cas de $NaNO_3$/ABM.

Tableau 12. Synthèse des chromènes **15p-v** dans l'eau en utilisant l'ABM et le couple $NaNO_3$/ABM en chauffage classique ou sous irradiation micro-ondes.

Entrée	Phénol ou naphtol	Produits		chauffage classique, Rendements[a] (Temps, min)		Irradiation micro-onde, Rendements[a] (Temps, min)		pf (°C)[Réf]
				ABM	$NaNO_3$/ ABM	ABM	$NaNO_3$/ ABM	
1			**14p**	59% (90)	83% (30)	55% (90)	86% (30)	227-229
2			**14q**	75% (120)	81% (45)	76% (120)	84% (45)	222-224 (224-226)[66]
3			**14r**	67% (90)	79% (60)	70% (90)	83% (60)	267-269 (263-267)[72]
4			**14s**	63% (90)	79% (30)	61% (90)	82% (30)	236-238
5			**14t**	59% (120)	87% (40)	66% (120)	89% (40)	226-228

[72] Shestopalov, A. M. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 2238-2243.

6			**14u**	78% (90)	86% (30)	77% (90)	88% (30)	230-232 (230-231)[73]
7			**14v**	79% (90)	91% (30)	81% (90)	93% (30)	240-242

[a]Rendements en produits isolés par recristallisation

Il nous a également paru important de comparer l'activité des catalyseurs que nous avons mis au point avec celle d'autres catalyseurs connus pour être parmi les plus actifs dans cette réaction. Comme décrit, toutes les séquences ont été réalisées dans l'eau, à reflux, au départ d'un rapport équimolaire d'α-naphtol, de benzaldéhyde, de malononitrile (1 mmol) en présence de 200 mg de catalyseur. Les résultats de cette étude sont présentés ci-dessous (Tableau 13).

Tableau 13. Comparaison entre ABM, $NaNO_3$/ABM et différents catalyseurs utilisés dans cette réaction.

Entrée	Catalyseur	Temps	Rendement (%)
1	Alumine	3h	96
2	Bromure de cétyltriméthylammonium	2,5h	92
3	MgO	1h	80
4	Diphosphate de sodium et de calcium	5h	81
5	ABM	90min	94
6	$NaNO_3$/ABM	20min	97

Parmi l'ensemble de tous ces catalyseurs, le couple $NaNO_3$/ABM présente l'activité catalytique la plus efficace. De plus, la purification facile des produits par simple recristallisation, l'utilisation de l'eau comme solvant combinée avec l'utilisation d'une stratégie multi-composant offre une alternative plus simple et plus efficace que les procédures précédemment mises en œuvre.

[73] Alaa, A. S.; El-Agrody, A. M.; Bedair, A. H.; Corkery, T. C.; Ata, A. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1793-1812.

II.6. Synthèse de 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-sulfanylpyridines

II.6.1. Introduction

En raison de l'intérêt médicinal du noyau pyridinique, diverses méthodes ont été adoptées pour la préparation de différentes pyridines substituées, à savoir, la réaction d'hétéro-Diels-Alder du 3-siloxy-1-aza-1,3-butadiène voire 2*H*-1,4-oxazinones avec des dérivés acétyléniques,[74] la réaction de cycloisomérisation de 3-azadiènynes catalysée par le ruthénium,[75] la réaction de Mannich entre aldéhydes et sels d'iminium,[76] la réaction de Vilsmeier-Haack à partir d'α-hydroxy-cétènedithioacétals,[77] la 6π-aza-électrocyclisation d'azatriènes,[78] l'oxydation catalytique de 1,4-dihydropyridines par le couple trichlorure de ruthénium-oxygène,[79] les cycloadditions [4+2] des oximinosulfonates,[80] la conversion d'oximes conjuguées dans les conditions de Vilsmeier, [81] la réaction de la *N*-méthylène-*tert*-butylamine avec les énamines,[82] les réactions multi-composantes utilisant le triéthylamine/1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane,[83] l'hydroxyde de 1-butyl-3-méthyl-imidazolium,[84] et le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène[85] en présence de chlorure de zinc.[86]

Cependant, beaucoup de ces méthodes exigent une température élevée et nécessitent des conditions dures ce qui entraine la formation de quantités considérables de produits secondaires doublée de faibles rendements en produits désirés.

Nous rapportons dans ce travail une approche rapide permettant d'obtenir des pyridines substituées avec d'excellents rendements en utilisant une quantité catalytique de KF/ABM comme catalyseur hétérogène sous irradiation micro-ondes ou sous chauffage

---

[74] (a) Fletcher, M. D.; Hurst, T. E.; Miles, T. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5454-5463. (b) Van Aken, K. J.; Lux, G. M.; Deroover, G. G.; Meerpoel, L.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5211-5224.
[75] Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 4592-4593.
[76] Winter, A.; Risch, N. *Synthesis* **2003**, 2667-2670.
[77] Thomas, A. D.; Asokan, C. V. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 2273-2275.
[78] Tanaka, K.; Mori, H.; Yamamoto, M.; Katsumara, S. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 3099-3110.
[79] Mashraqui, S. H.; Karnik, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4895-4898.
[80] Renslo, A. R.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 7840-7850.
[81] (a) Vijn, R. J.; Arts, H. J.; Green, R.; Castelijns, A. M. *Synthesis* **1994**, 573-578. (b) Ahmed, S.; Baruah, R. C. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 8231-8232.
[82] Komatsu, M.; Ohgishi, H.; Takamatsu, S.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 213-214.
[83] (a) Evdokimov, N. M.; Magedov, I. V.; Kireev, A. S.; Kornienko, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 899-902. (b) Evdokimov, N. M.; Kireev, A. S.; Yakovenko, A. A.; Antipin, M. Y.; Magedov, I. V.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3443-3453.
[84] Ranu, B. C.; Jana, R.; Sowmiah, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3152-3154.
[85] Mamgain, R.; Singh, R.; Rawat, D. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 69-73.
[86] Sridhar, M.; Ramanaiah, B. C.; Narsaiah, C.; Mahesh, B.; Kumarswamy, M.; Mallu, K. K. R.; Ankathi, V. M.; Rao, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3897-3900.

classique et ce, *via* la condensation de trois réactifs un aldéhyde, le malononitrile et un thiophénol (rapport molaire 1:2:1) dans l'eau (Schéma 8).

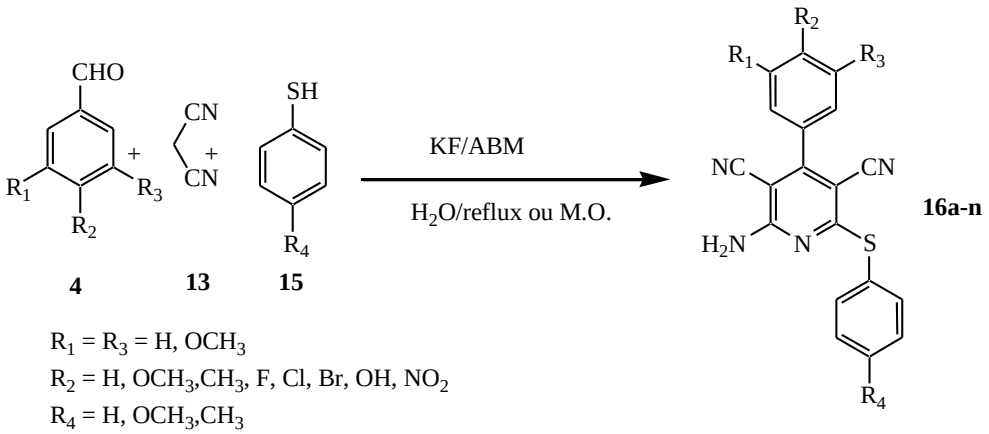


Schéma 8. Synthèse d'arylsulfanylpyridines en chauffage classique ou sous irradiation micro-ondes en présence de KF/ABM

II.6.2. Résultats et discussion

La synthèse des pyridines substituées fonctionne aussi bien pour les aldéhydes aromatiques non substitués que pour les aldéhydes aromatiques riches ou déficients en électrons.

Afin d'optimiser les conditions opératoires, une réaction modèle entre le benzaldéhyde (**4a**, 1 mmol), le malononitrile (2 mmol) et le thiophénol (1 mmol) a été réalisée en présence d'ABM comme catalyseur en chauffage classique ainsi que sous irradiation micro-ondes au sein de l'eau prise comme solvant.

Une fois l'ensemble de ces conditions de réaction optimisées, un certain nombre d'aldéhydes aromatiques **4** ont été utilisées, pour réaliser une réaction multicomposant avec le malononitrile **13** et les thiophénols **15** dans un rapport molaire de 1:2:1 avec le couple KF/ABM (0,2 g) dans l'eau à reflux tant par chauffage classique que sous irradiation micro-ondes.

Après achèvement de la réaction, le précipité obtenu est filtré puis recristallisé dans un mélange acétonitrile/méthanol, ce qui permet obtenir les pyridines substituées pures **16a-n**. Les résultats des réactions regroupés dans le Tableau 14 montrent que les aldéhydes substitués par des groupes attracteurs d'électrons donnent lieu à une réaction plus lente avec des rendements en produits plus faibles que ceux enregistrés dans les autres cas.

Tableau 14. Synthèse des 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-arylsulfanylpyridines.

Entrée	Produits	R_1	R_2	R_3	R_4	Irradiation Micro-onde		Chauffage Classique	
						Temps (min)	Rendements[a] (%)	Temps (min)	Rendements[a] (%)
1	**16a**	H	H	H	H	5	89	30	81
2	**16b**	H	H	H	CH_3O	5	94	30	89
3	**16c**	H	H	H	CH_3	5	92	30	89
4	**16d**	H	CH_3O	H	H	5	91	30	86
5	**16e**	H	CH_3O	H	CH_3O	5	96	30	84
6	**16f**	H	NO_2	H	H	15	72	80	67
7	**16g**	H	Cl	H	H	10	83	60	78
8	**16h**	Cl	H	H	H	10	80	60	74
9	**16i**	H	F	H	H	10	75	70	62
10	**16j**	H	Br	H	H	10	86	60	79
11	**16k**	Br	H	H	H	10	82	60	69
12	**16l**	H	CH_3	H	H	5	90	30	82
13	**16m**	CH_3O	OH	H	H	10	84	45	70
14	**16n**	CH_3O	CH_3O	CH_3O	H	10	89	60	73

[a]Rendement en produits isolés par recristallisation.

Le présent travail décrit un système efficace pour la synthèse multicomposant des 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-arylsulfanylpyridines *via* la condensation d'aldéhydes, de malononitrile et de thiols dans l'eau tant sous irradiation micro-ondes qu'en chauffage classique et ce, en utilisant le couple KF/ABM comme catalyseur hétérogène.

II.7. Synthèse de pyrano[2,3-*d*]pyrimidinones

II.7.1. Introduction

En raison de la diversité des propriétés biologiques de cette classe de composés, il existe un véritable intérêt pour leur synthèse.

Ces composés possèdent des activités anti-tumorales,[87a-c] antibactériennes,[87d] antihypertensives, vasodilatatrices, cardiotoniques,[87e] bronchodilatatrices,[87f] hépato-

protectrices et anti-allergiques.[87g] Certains d'entre eux présentent, pour leur part, des propriétés antipaludiques, antalgiques, antifongiques voire herbicides.[87i]

Parmi les méthodes connues pour la synthèse de 7-amino-6-cyano-5-aryl-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidin-(1*H*,3*H*)-2,4-diones, nous citerons la réaction entre l'arylidène malononitrile et l'acide barbiturique réalisée dans des conditions thermiques dures.[88] En outre, une cyclocondensation des acides barbituriques avec le benzaldéhyde et des nitriles en présence de triéthylamine sous irradiation micro-ondes a également été décrite.[89] Ces méthodes présentent des inconvénients tels que des conditions dures, des temps de réaction longs avec, de surcroît, de faibles rendements.

Nous avons essayé de développer une méthode alternative pour la synthèse de ces produits en appliquant le biocatalyseur naturel qu'est l'ABM (Schéma 9).

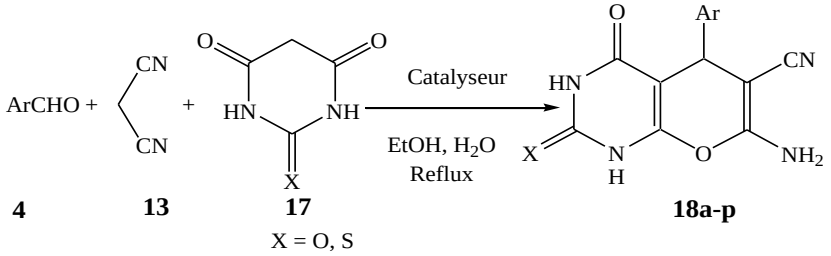


Schéma 9. Synthèse de pyranopyrimidinones catalysée par l'ABM

II.7.2. Résultats et discussion

La méthode que nous présentons ici fait appel à la réaction d'aldéhydes aromatiques, du malononitrile et d'acide barbiturique ou thiobarbiturique, en présence d'une quantité catalytique d'ABM dans l'éthanol aqueux (H_2O/EtOH : 1/1) à température ambiante et ce, pendant 2 heures. Cette séquence permet de générer les produits correspondants avec de bons rendements (Tableau 15).

[87] (a) Fenn, D. Heber, D.; Heers, C.; Ravens, U. Pharmazie 1993, 48, 537–541.*Pharmazie* **1994**, *48*, 537–541. (b) Grivsky, E. M.; Lee, S.; Siyal, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327-329. (c) Anderson, G. L.; Shim, J. L.; Broom, A. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1095–1099. (d) Ghorab, M. M.; Hassan, A. Y. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *141*, 251-261. (e) Furuya, S.; Ohtaki, T. *Eur. Patent 608565* **1994**, *Chem. Abst*. **1994**, *121*, 205395. (f) Coates, W. J. *Eur. Patent 351058* **1990**, *Chem. Abst*. **1990**, *113*, 40711. (g) Kitamura, N.; Onishi, A. *Eur. Patent 163599* **1984**, *Chem. Abst*. **1984**, *104*, 186439. (h) Davoll, J.; Clarke, J.; Elslager, E. F. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 837–839. (i) Levitt, G. *US Patent 4339267* **1982**, *chem. Abst*. **1983**, *98*, 215602

[88] Gao, Y.; Tu, S. J.; Li, T.; Zhang, X.; Zhu, S.; Fang, F.; Shi, D. *Synth. Commu.* **2004**, *34*, 1295–1299.

[89] Devi, I.; Kumar, B. S. D.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8307–8310.

Tableau 15. Synthèse des pyranopyrimidinones catalysée par l'ABM dans l'éthanol aqueux.

Entrée	Produits	Ar	X	Rendement[a] (%)
1	**18a**	4-$CF_3C_6H_4$	O	76
2	**18b**	4-$NO_2C_6H_4$	O	72
3	**18c**	3-$NO_2C_6H_4$	O	77
4	**18d**	3-OHC_6H_4	O	82
5	**18e**	2,4-diClC_6H_3	O	79
6	**18f**	2,3-diClC_6H_3	O	82
7	**18g**	4-CNC_6H_4	O	86
8	**18h**	3-ClC_6H_4	O	68
9	**18i**	4-BrC_6H_4	O	82
10	**18j**	4-$CF_3C_6H_4$	S	85
11	**18k**	4-$NO_2C_6H_4$	S	89
12	**18l**	3-$NO_2C_6H_4$	S	93
13	**18m**	2,4-diClC_6H_3	S	73
14	**18n**	2,3-diClC_6H_3	S	78
15	**18o**	3-ClC_6H_4	S	68
16	**18p**	4-BrC_6H_4	S	74

[a]Rendements en produits isolés par recristallisation.

Le Tableau 15 présente les résultats obtenus lors de la réaction d'une série d'aldéhydes avec le malononitrile et l'acide barbiturique ou thiobarbiturique en présence d'ABM. L'utilisation de cette entité comme catalyseur a non seulement donné des rendements élevés mais également a permis l'emploi d'une procédure qui n'utilise pas de solvants organiques nuisibles.

II.8. Synthèse de cyanopyridines

II.8.1. Introduction

Les cyanopyridines constituent une classe très intéressante de composés en raison de leurs nombreuses activités biologiques et pharmacologiques.[90] De surcroît, Les

[90] Pedro, O. M.; José, M. P.; Juan, I. P.; Jesús, V.; Víctor, S. M. *Chem. Med. Chem.* **2006**, *1*, 323-329.

cyanopyridines s'avèrent des intermédiaires très importants dans l'industrie pharmaceutique pour la synthèse du nicotinamide et des acides nicotinique et isonicotinique.[91]

Récemment, plusieurs méthodes de synthèse de pyridines substituées ont été développées *via* une réaction multi-composant (MCR) et ce, en présence de soude,[92] de perfluorooctanoate d'ytterbium,[93] d'acétate d'ammonium,[94] des nanoparticules de silice,[95] d'oxychlorure zirconium octahydraté,[96] et d'alumine dopée par le fluorure de potassium.[97] Suite à ces travaux, nous avons, pour notre part, décidé de préparer diverses cyanopyridines substituées par condensation de quatre réactifs, un *β*-cétoester, un arylaldéhyde, un malononitrile et un alcool en présence d'ABM dopé ($NaNO_3$/ABM et $LiNO_3$/ABM) comme catalyseur naturel et réutilisable sous irradiation micro-ondes et sans solvant voire sous chauffage classique (Schéma 10).

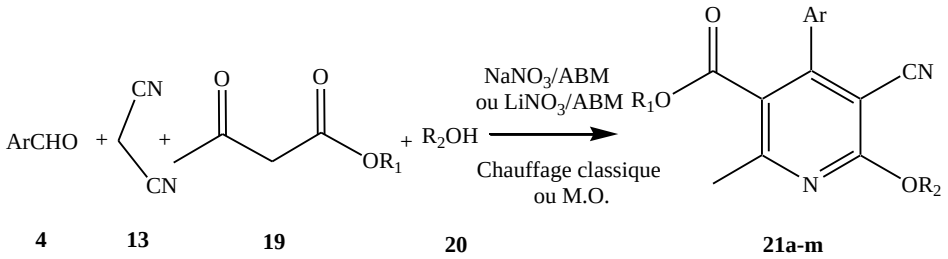


Schéma 10. Synthèse des cyanopyridines catalysée par le couple $NaNO_3$/ABM ou $LiNO_3$/ABM

II.8.2. Résultats et discussion

Toutes les réactions ont été effectuées en utilisant 2,0 mmol d'aldéhyde, 2,0 mmol de malononitrile, 2,0 mmol de *β*-cétoester, 500 mg de catalyseur et 5 ml d'un alcool à reflux ou sous irradiation micro-onde à 300 W. La réaction s'est, dans tous les cas, déroulée aisément pour donner avec de bons rendements une grande variété de cyanopyridines. Le tableau 16 regroupe les résultats obtenus.

---

[91] (a) Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Bhadti, V. S.; Ananthan, S.; Ullas, G. V. *Tetrahedron Lett*. **1983**, *24*, 4611-4612. (b) Doe, K.; Avasthi, K.; Pratap, R.; Bakuni, D. S.; Joshi, M. N. *Indian J. Chem. Sect B*. **1990**, *29*, 459-463.
[92] Xin, X.; Yan, W.; Santosh, K.; Xu, L.; Yingjie, L.; Dewen, D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3078-3082.
[93] Tang, J.; Wang, L.; Yao, Y.; Zhang, L.; Wanga, W. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 509-511
[94] Banerjee, S.; Sereda, G. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 6959-6962.
[95] Mungra, D. C.; Patel, M. P.; Patel, R. G. *Arkivoc* **2009**, (*xiv*), 64-74.
[96] Heravi, M. R. P.; Fakhr, F. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 6779–6782
[97] Singh, K. N.; Singh, S. K. *Arkivoc* **2009**, (*xiii*), 153-160.

Tableau 16. Synthèse de cyanopyridines catalysée par l'ABM

Entrée	Ar	R_1	R_2	Produits	Rendements[a] (temps, min) Chauffage classique		Rendements[a] (temps, min) Irradiations M.O.	
					$NaNO_3$/ ABM	$LiNO_3$/ ABM	$NaNO_3$/ ABM	$LiNO_3$/ ABM
1	C_6H_5	Me	Me	**21a**	84% (45)	79% (45)	89% (10)	91% (10)
2	C_6H_5	Et	Et	**21b**	79% (45)	75% (45)	82% (10)	87% (10)
3	C_6H_5	Et	Me	**21c**	81% (45)	82% (45)	89% (10)	91% (10)
4	4-ClC_6H_4	Et	Et	**21d**	74% (45)	71% (45)	83% (10)	86% (10)
5	4-FC_6H_4	Et	Et	**21e**	75% (45)	72% (45)	81% (10)	83% (10)
6	4-FC_6H_4	Me	Me	**21f**	76% (45)	72% (45)	86% (10)	84% (10)
7	4-FC_6H_4	Et	Me	**21g**	77% (45)	72% (45)	83% (10)	86% (10)
8	4-$CH_3OC_6H_4$	Et	Et	**21h**	78% (60)	70% (60)	82% (15)	84% (15)
9	4-$CH_3OC_6H_4$	Me	Me	**21i**	71% (60)	70% (60)	80% (15)	81% (15)
10	4-$CF_3C_6H_4$	Et	Et	**21j**	78% (60)	70% (60)	85% (15)	81% (15)
11	4-BrC_6H_4	Et	Et	**21k**	85% (30)	80% (30)	91% (10)	88% (10)
12	4-BrC_6H_4	Me	Me	**21l**	82% (45)	78% (45)	89% (10)	93% (10)
13	4-BrC_6H_4	Et	Me	**21m**	88% (45)	81% (45)	92% (10)	92% (10)

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice.

Tous les aldéhydes aromatiques mis en jeu ont bien réagi ce qui permet d'accéder aux produits correspondants recherchés. Nous avons également constaté que cette réaction est achevée après seulement 60 minutes maximum sous chauffage classique. Lorsque la réaction se déroule sous irradiation micro-ondes, les produits sont isolés avec de bons rendements et une grande pureté, pour un temps de réaction considérablement réduit (10-15 min), cette méthode s'avérant plus rapide que celles déjà décrites.

La procédure mise en œuvre pour la synthèse des cyanopyridines, pratique, efficace, très simple d'utilisation, conduit aux produits désirés avec de très bons voire d'excellents rendements.

II.9. Synthèse de 2-amino-6-benzothiazole-2-ylsulfanyl-chromènes

II.9.1. Introduction

Les composés hétéroaromatiques ont grandement attiré l'attention pour la conception de molécules biologiquement actives.[98] Parmi la famille des composés hétérocycliques ainsi utilisés, nous pouvons citer les 4*H*-chromènes qui constituent une classe importante de dérivés hétérocycliques oxygénés.[99]

Récemment, la synthèse de 4*H*-chromènes a connu un intérêt accru et ce, depuis la découverte de produits naturels bioactifs contenant un noyau chromènique, ces composés possédant un large éventail d'activités, notamment comme antidépresseurs, antihypertenseurs, agents anti-tubuline, antiviraux, anti-oxydants, activateurs des canaux potassiques et inhibiteurs de la phosphodiestérase IV ou de la dihydrofolate réductase.[100]

Le 2-mercaptobenzothiazole joue un rôle important en chimie médicinale,[101] spécialement dans le développement de médicaments pour le traitement des allergies, de l'hypertension, de l'inflammation, de la schizophrénie, des infections bactériennes et du VIH.[102]

La synthèse des chromènes substituées par un motif mercaptobenzothiazole a été réalisée à partir de 2-mercaptobenzothiazole, de *p*-bromophénol, d'un aldéhyde, et du malononitrile en utilisant l'ABM comme catalyseur et l'eau comme solvant (Schéma 11).

---

[98] (a) Ahmed, M. S. M.; Kobayashi, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4487-4489. (b) Kidwai, M.; Poddar, R.; Diwaniyan, S.; Kuhad, R. C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 589-595.
[99] Abdolmohammadia, S.; Balalaieb, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3299-3303.
[100] (a) Andreani, L. L.; Lapi, E. *Bull. Chim. Farm.* **1960**, *99*, 583-586. (b) Zhang, Y. L.; Chen, B. Z.; Zheng, K. Q.; Xu, M. L.; Lei, X. H. *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 135383. (c) Bonsignore, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 517-520. (d) Witte, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A.; *Ger. Offen DE* 3427985 **1986**, *Chem. Abstr.* **1986**, *104*, 224915.
[101] Rao, V. R.; Kumar, P. V. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2157-2161.
[102] Patt, W. C.; Hamilton, H. W.; Taylor, M. D.; Ryan, M. J.; Taylor Jr., D. G.; Connoly, C. J. C.; Doherty, A. M.; Klutchko, S. R.; Sircar, I.; Steinbaugh, B. A.; Batley, B. L.; Painchaud, C. A.; Rapundalo, S. T.; Michniewiez, B. M.; Olson, S. C. J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2562-2571.

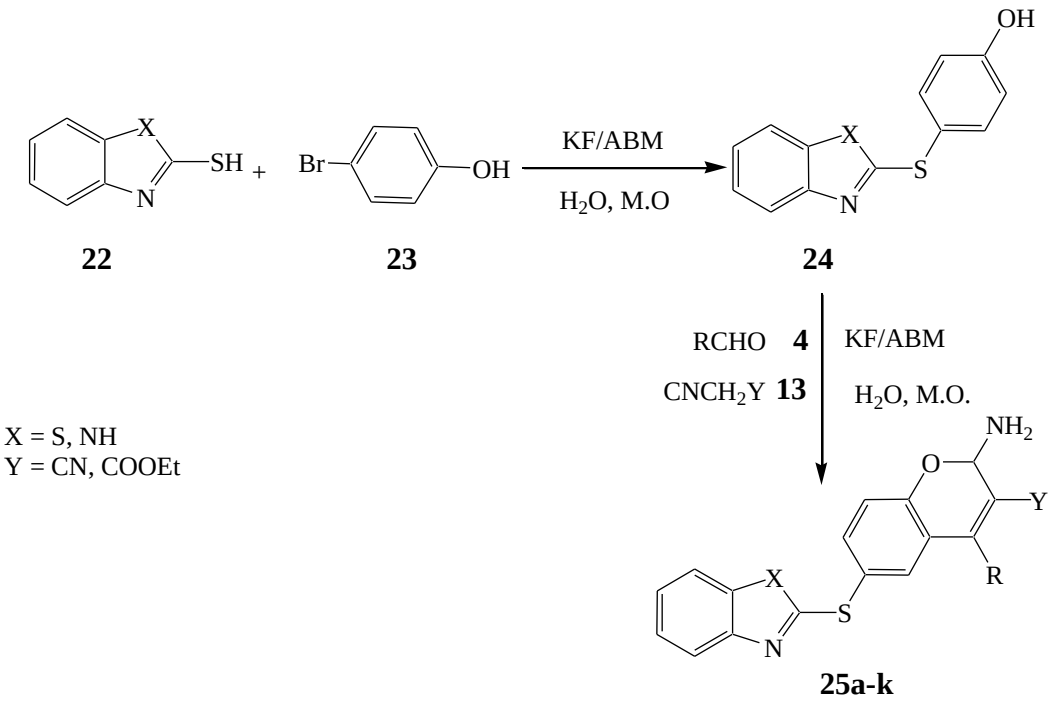


Schéma 11. Synthèse des 2-amino-6-benzothiazole- et 2-amino-6-benzimidazole-2-ylsulfanyl-chromènes

II.9.2. Résultats et discussion

Une solution de *p*-bromophénol (2 mmol) et de 2-mercaptobenzothiazole ou 2-mercaptobenzimidazolethiole (2 mmol) est irradiée sous micro-ondes en présence de KF/ABM en milieu aqueux (5 mL) pendant un temps déterminé à faible puissance (600 W). Une fois formé le 4-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-phénol **24**, l'aldéhyde (2 mmol) et le malononitrile (2 mmol) sont ajoutés et à nouveau irradiés. À la fin, le mélange réactionnel est refroidi puis filtré. Les résultats sont présentés dans le Tableau 17.

Les meilleurs rendements sont obtenus avec le benzaldéhyde, le 4-chloro-, le 2-thiénylaldéhyde, le *β*-naphtaldéhyde et le pipéronal (Entrées 1,2, 3, 4, 10, 11) tandis que la présence de groupements méthoxy et nitro comme substituants du benzaldéhyde (Entrées 5-7) s'avère préjudiciable pour l'efficacité de la réaction. Dans les cas les plus favorables, les produits ont été isolés avec de bons rendements après seulement quelques minutes.

Les 2-amino-6-benzothiazole-2-ylsulfanyl-chromènes ont été synthétisés à partir de quatre réactifs, en l'occurrence le *p*-bromophénol, le 2-mercaptobenzothiazole, le malononitrile et divers aldéhydes substitués en présence d'ABM dans un milieu aqueux et sous irradiation micro-ondes.

Tableau 17. Synthèse des 2-amino-3-cyano-6-benzothiazole-2-ylsulfanyl-chromènes.

Entrée	Produits	R	X	Y	Temps (min)	Rendement[a] (%)
1	**25a**	C_6H_5	S	CN	20	69
2	**25b**	4-ClC_6H_4	S	CN	20	70
3	**25c**	4-ClC_6H_4	NH	CN	10	79
4	**25d**	4-ClC_6H_4	NH	COOEt	10	86
5	**25e**	4-$NO_2C_6H_4$	SH	CN	30	41
6	**25f**	4-$NO_2C_6H_4$	NH	COOEt	15	72
7	**25g**	4-$CH_3OC_6H_4$	SH	CN	30	59
8	**25h**	2-thiényle	SH	CN	20	68
9	**25i**	2-thiényle	NH	COOEt	10	84
10	**25j**	*β*-naphtyle	S	CN	25	79
11	**25k**	2-pipéronyle	S	CN	15	86

[a]Rendements en produits isolés après filtration.

La voie de synthèse présentée s'avère une méthode facile pour l'obtention de 2-amino-6-benzothiazole-2-ylsulfanyl chromènes à partir de substrats largement disponibles, cette séquence pouvant s'appliquer à la synthèse de molécules biologiquement actives.

II.10. Synthèse d'*α*-aminophosphonates

II.10.1. Introduction

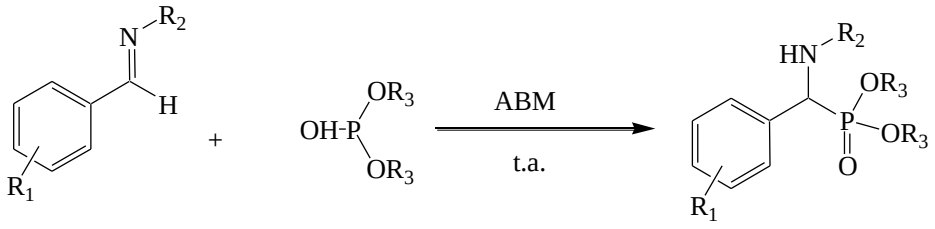
Les *α*-aminophosphonates constituent une classe importante de composés en chimie pharmaceutique moderne. [103]

Les peptidomimétiques[104] font partie de cette classe de dérivés qui ont montré des propriétés pharmacologiques.[105] Ils peuvent également jouer un rôle important dans la synthèse de molécules bioactives[106] voire comme inhibiteurs d'enzymes.[107]

[103] Huang, J.; Chen, R. *Heteroatom. Chem.* **2000**, *11*, 480-492.
[104] Kafarski, P.; Lejezak, B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193-215.
[105] (a) Baylis, E. K.; Campell, C. D.; Dingwall, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, *1*, 2845-2853. (b) Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R.W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29-40.
[106] Hirschmann, R.; Smith, A. B.; Taylor, C. M.; Benkovic, P. A.; Taylor, S. D.; Yager, K. M.; Sprengler, P. A.; Venkovic, S. J. *Science*, 1994, *265*, 234-237.

Une grande variété d'approches synthétiques ont été développés pour la synthèse des amino-phosphonates. Parmi ces méthodes, s'avère l'addition nucléophile de phosphites sur les imines,[108] catalysée par un acide ou une base se révèle l'une des procédures les plus pratiques. Les acides de Lewis sont les plus connus pour catalyser ces réactions permettant aussi l'emploi de conditions douces.[109] Des applications intéressantes de ce type de séquences ont été rapportées par Simoni qui a développé une voie d'accès pour la synthèse des amino-phosphonates utilisant la tétraméthylguanidine comme un catalyseur.[110] Récemment, l'iodure de cadmium est également utilisé pour la synthèse de ces molécules au sein du benzène comme solvant à 40-45°C.[111]

Au vu des résultats antérieurs nous avons essayé une nouvelle méthode pour la synthèse des amino-phosphonates en faisant appel à une séquence sur surface solide. Les amino-phosphonates sont ainsi préparés à partir des imines et de phosphites de dialkyle en présence d'ABM sans solvant à température ambiante en quelques minutes (Schéma 12).



26 **27** **28a-j**

Schéma 12. Synthèse d'amino-phosphonates en présence d'ABM comme catalyseur

II.10.2. Résultats et discussion

Le phosphite de dialkyle **27** (1,1 mmol) est ajouté à un mélange d'ABM (0,3 g) et d'imine **26** (1 mmol). Le milieu réactionnel est agité sans solvant à température ambiante. La progression de la réaction est suivie par CCM. Le milieu est ensuite dilué avec du dichlorométhane. Après filtration, le catalyseur est lavé avec du dichlorométhane. Une fois le filtrat concentré sous pression réduite, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice à l'aide du couple *n*-hexane/acétate d'éthyle (70:30) comme éluant.

---

[107] (a) Allen, M.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652-1661. (b) Giannousis, P.P.; Bartlett, P.A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603-1609.

[108] (a) Yuan, C.; Cui, S. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *55*, 159-164. (b) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Imai, N.; Kobayashi, K. *Synthesis* **1994**, 763-764.

[109] Atmani, A.; Combret, J.-C.; Malhiac, C.; Kajima Mulengi, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6045-6048.

[110] Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manferdini, M.; Lampronti, I.; Rondanin, R.; Roberti, M.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7615-7618.

[111] Kabachnik, M. M.; Ternovskaya, T. N.; Zobnina, E.V.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 484-486.

L'imine, possédant un substituant phényle (R_1 = H, R_2 = Ph) a réagi aisément avec le phosphite de diéthyle pour donner l'*α*-aminophosphonate **28a** avec excellent rendement (Tableau 18). A noter que les noyaux aromatiques portant un substituant donneur d'électrons (R_1 = *p*-MeO, *p*-Me) (Entrées 3, 4, 8) augmentent la vitesse de réaction tandis que les noyaux aromatiques dotés d'un substituant attracteur d'électrons (R_1 = *p*-Cl, *p*-NO_2) (Entrée 2, 5) diminuent cette vitesse de réaction. L'encombrement stérique en position *ortho* du noyau aromatique semble défavoriser à la fois la cinétique et le rendement de la réaction (Entrées 1/9 et 4/10).

Tableau 18. Synthèse des *α*-aminophosphonates.

Entrée	Produits	R1	R2	R3	Rendements[a](%)/Temps (min)
1	**28a**	H	C_6H_5	Et	92 / 15
2	**28b**	*p*-Cl	C_6H_5	Et	79 / 10
3	**28c**	*p*-Me	C_6H_5	Et	90 / 20
4	**28d**	*p*-OMe	C_6H_5	Et	91 / 15
5	**28e**	*p*-NO_2	C_6H_5	Et	84 / 20
6	**28f**	*p*-OH	C_6H_5	Et	82 / 20
7	**28g**	H	C_6H_5	Me	90 / 15
8	**28h**	*p*-OMe	C_6H_5	Me	84 / 15
9	**28i**	H	4-$CH_3OC_6H_4$	Et	80 / 60
10	**28j**	H	4-$CH_3C_6H_4$	Et	82 / 60

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice

Nous avons développé une voie simple et efficace permettant la synthèse d'*α*-aminophophonates *via* la réaction d'addition des phosphites de dialkyle sur les imines en utilisant l'ABM comme catalyseur. Ce catalyseur apporte des avantages tels l'emploi des conditions douces évitant les solvants toxiques tout en favorisant la séparation du catalyseur puisque réalisée par une simple filtration.

II.11. Synthèse de benzimidazoles, benzoxazoles et benzothiazoles

II.11.1. Introduction

Les squelettes benzimidazoles, benzoxazoles et le benzothiazoles possèdent des propriétés biologiques avérées.[112]

Bien qu'un large éventail de méthodes soit disponible pour accéder aux benzimidazoles,[113] benzoxazoles[114] et benzothiazoles,[115] un réel besoin existe pour trouver de nouvelles procédures simples pour les préparer.

Récemment, certaines méthodes assistées par micro-onde ont été mentionnées pour la synthèse de benzothiazoles ou de benzoxazoles.[116]

Les méthodes utilisant des oxydants forts[117] ou des voies de synthèse catalytiques impliquant l'oxygène comme oxydant[118] ont également attiré l'attention.[119]

Pour notre part, nous avons développé une nouvelle voie efficace en vue d'élaborer les benzimidazoles, les benzoxazoles et les benzothiazoles *via* des réactions de condensation

---

[112] (a) Chen, C.; Chen, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 113-115. (b) Siddiqui, N.; Rana, A.; Khan; S. A.; Bhat M. A.; Haque, S. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4178-4182. (c) Lion, C. J.; Matthews, C. S.; Wells, G.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5005-5008. (d) Huang, S. T.; Hsei, I. J.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6106-6119.

[113] (a) Girardet, J.-.L.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4169-4172. (b) Yeh, C.-M.; Tung, C.-L.; Sun, C.-.M. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 341-348. (c) Chen, J. J.; Wei, Y.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2449-2456. (d) Tumelty, D.; Cao, K.; Holmes, C. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 83-86. (e) Mann, J.; Baron, A.; Opoku-Boahen, Y.; Johansson, E.; Parkinson, G.; Kelland, L. R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 138-144. (f) Raju, B.; Nguyen, N.; Holland, G. W. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 320-328. (g) Akamatsu, H.; Fukase, K.; Kusumoto, S. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 475-483. (h) Hoesl, C. E.; Nefzi, A.; Houghten, R. A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 155-160. (i) Vourloumis, D.; Takahashi, M.; Simonsen, K. B.; Ayida, B. K.; Barluenga, S.; Winters, G. C.; Hermann, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2807-2811. (j) Shi, D.-F.; Bradshaw, T. D.; Wrigley, S.; McCall, C. J.; Lelieveld, P.; Fichtner, I.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3375-3384.

[114] (a) Beebe, X.; Wodka, D.; Sowin, T. J. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 360-366. (b) Hari, A.; Karan, C.; Rodrigues, W. C.; Miller, B. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 991-996. (c) Pottorf, R. S.; Chadha, N. K.; Katkevics, M.; Ozola, V.; Suna, E.; Ghane, H.; Regberg, T.; Player, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 175-178.

[115] (a) Chua, M.-S.; Shi, D.-F.; Wrigley, S.; Bradshaw, T. D.; Hutchinson, I.; Shaw, P. N.; Barrett, D. A.; Stanley, L. A.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 381-392. (b) Kashiyama, E.; Hutchinson, I.; Chua, M.-S.; Stinson, S. F.; Phillips, L. R.; Kaur, G.; Sausville, E. A.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4172-4184. (c) Hutchinson, I.; Chua, M.-S.; Browne, H. L.; Trapani, V.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1446-1455. (d) Leng, W.; Zhou, Y.; Xu, Q.; Liu, J. *Macromolecules* **2001**, *34*, 4774-4779. (e) Hutchinson, I.; Jennings, S. A.; Vishnuvajjala, B. R.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 744-747.

[116] Moghaddam, F. M.; Bardajee, G. R.; Ismaili, H.; Dokht Taimoory, S. M. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2543-2548.

[117] (a) Park, K. H.; Jun, K.; Shin, S. R.; Oh, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8869-8870. (b) Varma, R. S.; Saini, R. K.; Prakash, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2621-2622. (c) Chang, J.; Zhao, K.; Pan, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 951-954. (d) Praveen, C.; Kumar, K. H.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2369-2374.

[118] (a) Brink, G. J.; Arends I. W. C. E; Sheldon, R. A.; *Chem. Rev.* **2004**,*104*, 4105-4123. (b) Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 107-108.

[119] (a) Kawashita, Y.; Nakamichi, N.; Kawabata, H.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3713-3715. (b) Chen, Y. X.; Qian, L. F.; Zhang, W.; Han, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9330-9333. (c) Songnian, L.; Lihu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4315-4319.

entre les aldéhydes aromatiques **4** et l'*o*-phénylènediamine **29a**, l'*o*-aminophénol **29b** ou l'*o*-aminothiophénol **29c** en utilisant l'ABM ou l'ABM dopé par un acide de Lewis comme catalyseurs (Schéma13).

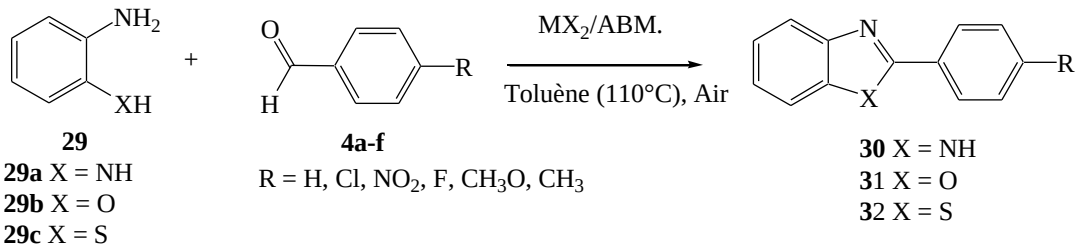


Schéma 13. Synthèse des 2-arylbenzimidazoles, -benzoxazoles et -benzothiazoles catalysée par l'ABM, ou les couples $ZnCl_2$/ABM, $ZnBr_2$/ABM et $CuCl_2$/ABM

II.11.2. Résultats et discussion

a) Optimisation des conditions de la réaction

La séquence a été optimisée en utilisant un léger excès de benzaldéhyde **4a** par rapport à l'*o*-phénylènediamine, l'*o*-aminophénol, ou l'*o*-aminothiophénol mis en réaction et ce, en présence de $ZnBr_2$/ABM, catalyseur peu coûteux et facilement accessible (Tableau 19).

Sans catalyseur au sein du toluène ou du dioxane à reflux comme solvant, la condensation du benzaldéhyde **4a** avec de l'*o*-phénylènediamine **29a** s'avère cinétiquement très lente (Entrées 1 et 3). Avec l'*o*-aminophénol **29b** et l'*o*-aminothiophénol **29c** (Entrées 6, 8, 11, 13) la réaction n'a pas lieu quel que soit le temps de réaction. L'absence d'air empêche la formation de benzimidazole, de benzoxazole ou de benzothiazole même en présence du couple $ZnBr_2$/ABM (Entrées 5, 10, 15), prouvant ainsi la nécessité d'opérer en milieu aérobie.

Menée en présence d'air, la réaction entre l'*o*-aminophénol ou l'*o*-aminothiophénol, le benzaldéhyde et le couple $ZnBr_2$/ABM en tant que catalyseur génère les produits attendus **31a** et **32a** en quelques minutes (Entrées 2, 7, 12) mais avec des rendements relativement moyens (59-79%). Par contre l'utilisation du toluène permet d'accéder aux composés désirés tout aussi rapidement avec, de surcroît, d'excellents rendements (Entrées 4, 9, 14) (95-96%).

Tableau 19. Optimisation des conditions pour la synthèse des benzimidazole **30a**, benzoxazole **31a** et benzothiazole **32a.**

Entrée	Réactif	Solvant	Catalyseur	Air	Temps	Rendements[a] (%)
1	**29a**	Dioxane	Absence	Présence	16h	84
2		Dioxane	$ZnBr_2$/ABM	Présence	15min	79
3		Toluène	Absence	Présence	24h	46
4		Toluène	$ZnBr_2$ /ABM	Présence	15min	96
5		Toluène	$ZnBr_2$ /ABM	Absence	24h	AR[b]
6	**29b**	Dioxane	Absence	Présence	24h	AR[b]
7		Dioxane	$ZnBr_2$ /ABM	Présence	15min	69
8		Toluène	Absence	Présence	24h	AR[b]
9		Toluène	$ZnBr_2$ /ABM	Présence	15min	96
10		Toluène	$ZnBr_2$ /ABM	Absence	24h	AR[b]
11	**29c**	Dioxane	Absence	Présence	24h	AR[b]
12		Dioxane	$ZnBr_2$ /ABM	Présence	15min	59
13		Toluène	Absence	Présence	24h	AR[b]
14		Toluène	$ZnBr_2$ /ABM	Présence	20min	95
15		Toluène	$ZnBr_2$ /ABM	Absence	24h	AR[b]

[a]Rendements des produits isolés après purification sur colonne de silice. [b]AR: Absence de réaction.

b) Etude de l'effet de solvant

Les effets de solvant ont été examinés en faisant réagir une quantité stœchiométrique d'*o*-aminophénol **29b** et de benzaldéhyde **4a** dans différents solvants en présence d'air et du couple $ZnBr_2$/ABM (Tableau 20). Après chaque test mené pendant 15 minutes à reflux, la réaction s'avère inachevée dans le tétrahydrofurane, le chloroforme, l'acétonitrile, le dioxane et l'eau. Seul un mélange de la matière première et du produit final est observé. Le meilleur solvant reste une nouvelle fois le toluène.

Tableau 20. Effets de solvant sur la synthèse de **31a** catalysée par $ZnBr_2$/ABM.

Entrée	Solvant	Temps de la Réaction (min)	Rendement[a] (%)
1	Chloroforme	15	28
2	Méthanol	15	12
3	Acétonitrile	15	45
4	Tétrahydrofurane	15	76
5	Eau	15	48
6	Dioxane	15	69
7	Toluène	15	96

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice.

En milieu aérobie, différents aldéhydes **4a-f** (1,1 éq.) ont été condensés à 110°C, sur divers dérivés aminés **29a-c** en présence de catalyseurs à base d'ABM (Tableau 21). La réaction est suivie par CCM (*n*-hexane/EtOAc 2/1). Le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice ou par recristallisation ce qui permet d'accéder aux benzimidazoles **30**, benzoxazoles **31** et benzothiazoles **32** attendus. Les données physiques et spectrales (IR, Pf, RMN ^{1}H, ^{13}C) des produits élaborés sont confirmées par comparaison avec celles de la littérature.

En présence d'ABM comme catalyseur, la réaction se déroule lentement. De surcroit, la présence d'un groupe électro-donneur sur l'aldéhyde **4a** diminue l'efficacité de la formation de l'hétérocycle, les rendements de la réaction oscillant entre 15 et 76%. A noter que la synthèse des benzimidazoles semble plus facile que celle des benzoxazoles et des benzothiazoles.

Dans des conditions similaires, l'utilisation d'ABM dopé avec des acides de Lewis MX_2 a remarquablement diminué le temps de la réaction et permis l'obtention des produits avec d'excellents rendements (71-96%). Après quelques minutes, les hétérocycles **30-32** ont été obtenus après une facile étape de purification. L'utilisation de *p*-méthoxy- ou de *p*-méthyl-benzaldéhyde comme réactif de départ se traduit par une diminution des rendements et de la vitesse de réaction (Entrées 4-5, 10-11 et 16-17).

La comparaison des rendements obtenus lors de l'utilisation de l'ABM et des couples $ZnBr_2$/ABM, $ZnCl_2$/ABM et $CuBr_2$/ABM comme catalyseurs ont clairement montré l'effet positif du processus d'imprégnation.

Tableau 21. Synthèse des benzimidazoles **30**, benzoxazoles **31** et benzothiazoles **32** en présence d'ABM et des couples $ZnBr_2$/ABM, $ZnCl_2$/ABM, $CuBr_2$/ABM comme catalyseurs.

Entrée	Produits	X	R	Catalyseur, rendement[a] (Temps de la réaction)				Pf (°C) (pf_{Lit})[réf]
				ABM	$ZnBr_2$/ABM	$ZnCl_2$/ABM	$CuBr_2$/ ABM	
1	**30a**	NH	H	76% (35min)	96% (15min)	86% (20min)	94% (10min)	302-304 (301-303)[120]
2	**30b**		Cl	62% (45min)	93% (10min)	84% (10min)	95% (15min)	292-294 (290-292)[120]
3	**30c**		NO_2	67% (35min)	92% (10min)	85% (10min)	92% (20min)	324-326 (326-327)[120]
4	**30d**		OCH_3	36% (45min)	83% (15min)	78% (15min)	86% (20min)	235-237 (234-235)[120]
5	**30e**		CH_3	46% (75min)	84% (15min)	79% (20min)	83% (30min)	264-266 (263-265)[120]
6	**30f**		F	49% (45min)	95% (10min)	82% (10min)	96% (20min)	249-251 (250-252)[121]
7	**31a**	O	H	46% (75min)	96% (15min)	86% (20min)	94% (15min)	102-104 (102-103)[121]
8	**31b**		Cl	76% (75min)	93% (15min)	84% (10min)	95% (15min)	147-149 (148-150)[120]
9	**31c**		NO_2	62% (75min)	92% (20min)	85% (10min)	92% (20min)	274-277 (270-272)[120]
10	**31d**		OCH_3	36% (75min)	83% (25min)	78% (25min)	86% (25min)	102-104 (102-104)[120]
11	**31e**		CH_3	15% (90min)	84% (25min)	79% (20min)	83% (30min)	113-114 (115-116)[120]
12	**31f**		F	68% (75min)	95% (15min)	87% (10min)	96% (15min)	99-102 (98-99)[122]
13	**32a**	S	H	69% (75min)	95% (20min)	81% (10min)	96% (20min)	112-114 (114-115)[123]

[120] Devalla, V. R.; Ethirajulu, K. *J. Chem. Soc.* **1995**, 1497-1450.
[121] Bougrin, K.; Loupy A.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8055-8064.
[122] Naidu, A. B.; Sekar, G. *Synthesis* **2010**, 579-586.
[123] Balaji, S. L.; Umesh, R. P.; Jyotirling, R. M.; Ramrao, A. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2329-2332.

14	**32b**		Cl	72% (75min)	90% (15min)	82% (10min)	93% (15min)	116-117 (116-118)[123]
15	**32c**		NO_2	65% (75min)	91% (15min)	82% (10min)	92% (15min)	226-228 (226-227)[123]
16	**32d**		OCH_3	36% (90min)	84% (25min)	75% (25min)	84% (20min)	122-123 (122-124)[123]
17	**32e**		CH_3	22% (75min)	81% (25min)	71% (30min)	87% (35min)	85-87 (85-86)[123]
18	**32f**		F	53% (75min)	91% (15min)	78% (10min)	90% (20min)	102-103 (101-103)[123]

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice.

Systématiquement, l'ABM dopé avec du chlorure de zinc s'avère moins efficace (4-10%) par rapport aux deux autres systèmes catalytiques conduisant aux mêmes hétérocycles.

Le catalyseur a été entièrement récupéré après la première réaction, la récupération est restée constante jusqu'à la cinquième réaction sachant, toutefois, que la quantité de promoteur a graduellement diminué après chaque essai (Tableau 22).

Tableau 22. Les études sur la réutilisation des $ZnBr_2$/ABM.

Tour	Rendement de 31a (%)[a]	$ZnBr_2$/ABM récupéré (%)
1	96	99
2	95	97
3	91	93
4	88	93
5	85	91
6	79	86

La présente méthodologie s'avère, au vu des résultats obtenus une procédure efficace et sélective pour la synthèse des benzimidazoles, des benzoxazoles et des benzothiazoles et ce, par condensation de l'*o*-phénylènediamine, de l'*o*-aminophénol et de l'*o*-aminothiophénol sur différents aldéhydes aromatiques au sein du toluène à reflux.[124]

[124] Riadi, Y.; Mamouni, R.; Azzalou, R.; El Haddad, M.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 3492-3495.

Conclusions

Nous avons réussi à synthétiser un nouveau matériau l'ABM riche en ions de type phosphate et calcium à partir d'os d'animaux. De nouveaux catalyseurs basiques ont été préparés *via* le traitement de l'ABM par une solution de fluorure de potassium ou nitrate de sodium, sachant que le traitement de cette entité par des acides de Lewis permet d'obtenir des catalyseurs acides. La caractéristique importante de ces nouveaux catalyseurs réside dans le fait qu'ils peuvent être utilisés, séparés et récupérés facilement et rapidement.

Nous avons testé l'efficacité de ces catalyseurs vis-à-vis de plusieurs types de réactions. L'addition Michael des thiols aliphatiques et aromatiques sur les chalcones a été réalisée avec une grande efficacité en présence d'ABM, les produits attendus étant isolés avec de bons rendements.

Les α,α'-bis(benzylidène substitué)cycloalcanones ont été obtenues avec d'excellents rendements dans l'eau à reflux en utilisant des cétones cycliques et des aldéhydes aromatiques en présence d'ABM ou d'ABM dopé avec du nitrate de sodium.

L'ABM et l'ABM dopé par le fluorure de potassium (KF) ou par le nitrate de sodium ($NaNO_3$) ont été utilisés pour mener à bien la condensation de Claisen-Schmidt et l'addition d'aza-Michael et ce, dans des conditions douces.

Les 2-amino-2-chromènes ont été efficacement synthétisés dans l'eau comme solvant sous chauffage classique ou sous irradiation micro-onde en utilisant l'ABM ou le couple $NaNO_3$/ABM comme catalyseurs hétérogènes non toxiques.

Les 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-sulfanylpyridines ont été générés par condensation d'aldéhydes, de malononitrile et de thiols dans l'eau tant sous irradiation micro-onde que dans des conditions de chauffage classique en utilisant le couple KF/ABM comme catalyseur hétérogène.

Par la suite nous avons développé une méthode, facile de mise en œuvre, pour la synthèse de pyrano[2,3-*d*] pyrimidinones . L'utilisation de l'ABM comme catalyseur s'est traduit par l'obtention de rendements élevés.

Nous avons aussi décrit une méthode efficace pour la synthèse de cyanopyridines par condensation de l'aldéhyde aromatique, de β-cétoesters, de malononitrile et d'un alcool en présence d'ABM dopé sous conditions de chauffage classique ou sous irradiation micro-ondes.

Les 2-amino-6-benzothiazole-2-ylsulfanyl-chromènes ont été synthétisés à partir de *p*-bromophénol, de 2-benzothiazolethiol, de malononitrile et de différents aldéhydes en présence d'ABM dans un milieu aqueux sous irradiation micro-ondes.

Une voie efficace a été développée pour la synthèse d'*α*-aminophophonates *via* la réaction d'addition de phosphite de dialkyle sur les imines en utilisant l'ABM comme catalyseur.

Enfin, nous avons proposé une procédure efficace et sélective pour la synthèse de benzimidazoles, benzoxazoles et benzothiazoles à partir d'*o*-phénylènediamine, d'*o*-aminophénol ou d'*o*-aminothiophénol, avec différents aldéhydes aromatiques dans le toluène à reflux en utilisant l'ABM dopé par des acides de Lewis.

En conclusion, nous avons développé un nouveau catalyseur efficace obtenu à partir d'os d'animaux. Ce catalyseur apporte beaucoup d'avantages tels qu'une activité catalytique élevée, une haute sélectivité, une séparation facile du catalyseur par simple filtration, avec, de surcroît, la possibilité de le réutiliser plusieurs fois.

Partie II

Synthèse de 2,4-di(hét)aryl[pyrido[2,3-d]pyrimidines et 2,4,6-tri(hét)aryl[pyrido[2,3-d]pyrimidines

Introduction

Aujourd'hui, l'industrie pharmaceutique dans son ensemble est confrontée au défi de l'accroissement de la productivité et de l'innovation. Les principaux obstacles sont l'augmentation des coûts de recherche et de développement pour synthétiser de nouvelles entités chimiques (NEC).

La cause de ce déficit d'innovation n'est pas liée à la biologie puisque le décodage du génome humain a conduit à une multitude de cibles de médicaments. Avec plus de 30000 gènes humains, l'hypothèse est qu'au moins 1000 sont fortement impliqués dans l'émergence et l'évolution des maladies. En outre, la relation entre ces gènes et la fonction de cinq à dix protéines laisse penser qu'il pourrait y avoir entre 5000 et 10000 cibles pour de nouveaux médicaments.[125] Or, malgré l'introduction réussie de protéines thérapeutiques, les grandes compagnies pharmaceutiques sont toujours axées sur la découverte et le développement de composés à faible poids moléculaire. Le défi consiste donc à sélectionner les cibles les plus intéressantes au niveau thérapeutique et de trouver les drogues correspondantes. Ces drogues sont des molécules ou des substances qui peuvent non seulement interagir spécifiquement avec la cible, mais qui possèdent également des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques.

La chimie médicinale en tant que discipline scientifique a introduit plusieurs nouvelles techniques au cours des dernières années, telles que la chimie combinatoire, la synthèse organique par micro-ondes et à haut débit de purification, afin d'accélérer le processus de découverte de médicaments.[126]

Il semble clair que la sélection des molécules appropriées à synthétiser est l'une des questions les plus gênantes. Il a été estimé que le nombre de molécules possibles avec un poids moléculaire inférieur à 500 Da est de 10^{200}, dont seulement 10^{60} peuvent posséder des propriétés similaires à la drogue.

Le défi est donc de sélectionner des nouvelles molécules, à partir de ce vaste univers, ayant le potentiel d'être biologiquement actives.[127] Dans ce cadre, les composés hétérocycliques et bicycliques contenant un ou plusieurs atome d'azote, tels que les purines,

---

[125] a) Drews, J. *Science* **2000**, *287*, 1960-1963. b) Wess, G.; Urmann, M.; Sickenberger, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3341-3350.
[126] Lombardino, J. G.; Lowe, J. A. III, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 853-862.
[127] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

les quinazolines, les ptéridines et les pyridopyrimidines, pharmacophores très connus dans la découverte de médicaments, semblent être très prometteurs.

En effet, plusieurs structures possédant un noyau bicyclique (Tableau 1) sont aujourd'hui commercialisées sous forme de médicament. Nous citerons, pour exemple :

- Le gefitinib, qui possède une structure quinazolinique, est un inhibiteur des récepteurs de la tyrosine kinase utilisé pour le traitement du cancer du poumon.[128]
- La prazosine et l'alfuzosine qui sont des antagonistes α_1, également dotés d'une charpente quinazoline, sont utilisées comme antihypertenseurs voire pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate.[129]
- Le triamtérène, dérivé de la ptéridine, largement utilisé pour le traitement de l'hypertension.
- Le méthotrexate, initialement développé comme anti-cancereux, est un inhibiteur de dihydrofolate réductase chez l'homme (DHFR) employé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.[130]
- La théophylline, analogue de la purine est prescrite pour le traitement de l'asthme.[131]
- Les purines constituent également le motif basique des nucléosides antiviraux, tels que la didanosine et l'abacavir, qui sont tous deux des médicaments antirétroviraux.[132]

---

[128] Chang, S. C.; Chang, C. Y.; Chang, S. J.; Yuan, M. K.; Lai, Y. C.; Liu, Y. C.; Chen, Y. C.; Kuo, L. C.; Yu, C. J. *Clin. Lung Cancer, 2013, 14, 55-61*.

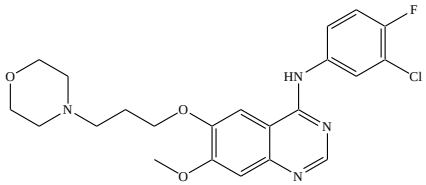
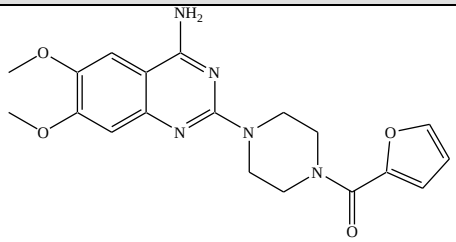
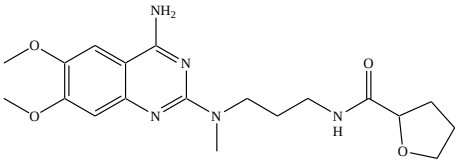
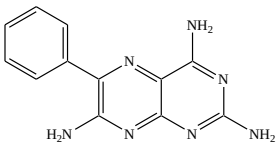
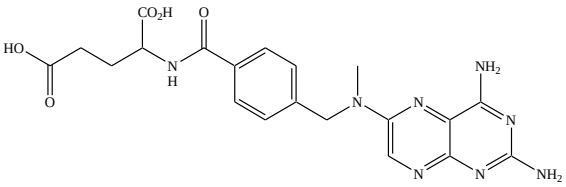
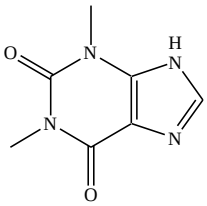
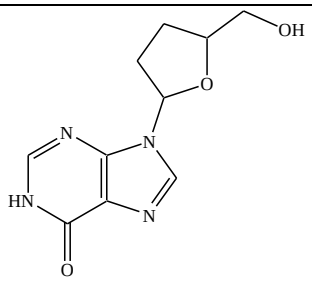
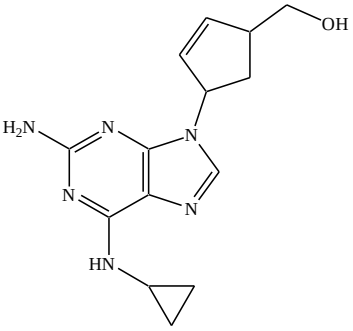
[129] a) Katsouri, L.; Vizcaychipi, M. P.; McArthur, S.; Harrison, I.; Suárez-Calvet, M.; Lleo, A.; Lloyd, D. G.; Ma, D.; Sastre, M. *Neurobiol. Aging* **2013**, *34*, 1105-1115. b) Roehrborn, C. G.; Schwinn, D. A. *American Urological. Association.* **2004**, *171*, 1029-1035.

[130] (a) Dengra, S.; Betharia, A.; Borle, R.M.; Jajoo, S.; Pathak, P. *Indian J. Dent.*, **2013**, *4*, 5-11 (b) Thillet, J.; Pictet, R. *FEBS Letters* **1990**, *269*, 450-453.

[131] Nie, H.; Zhang, G.; Liu, M.; Ding, X.; Huang, Y.; Hu, S. *Respir. Med.*, *107*, **2013**, 347-354.

[132] (a) Callens, S.; Schacht, C. D.; Huyst, V.; Colebunders, R. *J. Infect.* ***2003***, *47*, 188-189. (b) Bisset, L. R.; Lutz, H.;Böni, J.; Hofmann-Lehmann, R.; Lüthy, R.; Schüpbach, J. *Antiviral Res.* **2002**, *53*, 35-45.

Tableau 1. Exemples de médicaments possédant une structure bicyclique hétéroatomique.

La famille des molécules	**Exemple de drogues**
Quinazoline	 Gefitinib  Prazosine  Alfuzosine
Ptéridine	 Triamtérène  Méthotrexate
Purine	 Théophylline  Didanosine  Abacavir

Dans la mesure où l'acide nalidixique a été développé comme agent antibactérien[133] cliniquement utile pour lutter contre les micro-organismes à Gram-négatif, l'attention a été portée sur les composés constitués du squelette pyrido[*d*]pyrimidine contenant un atome d'azote en plus de ceux présents dans le système 1,8-naphtyridine de l'acide nalidixique (Figure 1).

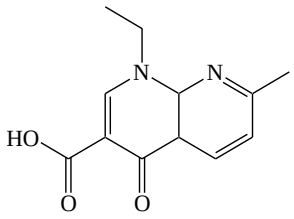


Figure 1. Structure de l'acide nalidixique

Les pyridopyrimidines sont également largement décrites comme des hétérocycles de choix dans différents programmes de découverte de médicaments. Il existe quatre structures isomères possibles pour les pyrido[*d*]pyrimidines (Figure 2), en fonction de la position de l'atome d'azote existant au sein du noyau pyridine.

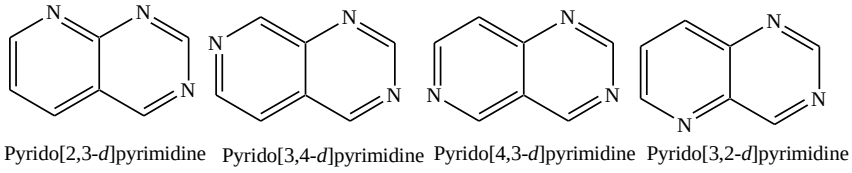


Figure 2. Structures isomères possibles pour les pyrido[*d*]pyrimidines

La plupart des pyrido[*d*]pyrimidines est utilisée pour l'élaboration de nouvelles drogues contre différentes types de kinases, telles que l'adénosine kinase (AK),[134] la tyrosine kinase (TK),[135] la p38 MAP kinase,[136] la PI3 kinase[137] et les kinases dépendantes des cyclines (CDKs).[138]

---

[133] a) Lesher, G. Y.; Eroelish, E. J.; Gruett, M. D.; Bailey J. H.; Brundage, R. P. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *2*, 1063-1065. b) Crumplin, G. C.; Smith, J. T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1975**, *8*, 251–261.

[134] a) Cowart, M.; Lee, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 83-86. b) Matulenko, M. A.; Lee, C.-H.; Jiang, M.; Frey, R. R.; Cowart, M. D.; Bayburt, E. K.; DiDomenico, S.; Gfesser, G. A.; Gomtsyan, A.; Zheng, G. Z.; McKie, J. A.; Stewart, A. O.; Yu, H.; Kohlhaas, K. L.; Alexander, K. M.; McGaraughty, S.; Wismer, C. T.; Mikusa, J.; Marsh, K. C.; Snyder, R. D.; Diehl, M. S.; Kowaluk, E. A.; Jarvis, M. F.; Bhagwat, S. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3705-3720. d) Perner, R. J.; Lee, C.-H.; Jiang, M.; Gu, Y.-G.; DiDomenico, S.; Bayburt, E. K.; Alexander, K. M.; Kohlhaas, K. L.; Jarvis, M. F.; Kowaluk, E. L.; Bhagwat, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2803-2807.

[135] Klutchko, S. R.; Zhou, H.; Winters, R. T.; Tran, T. P.; Bridges, A. J.; Althaus, I. W.; Amato, D. M.; Elliott, W. L.; Ellis, P. A.; Meade, M. A.; Roberts, B. J.; Fry, D. W.; Gonzales, A. J.; Harvey, P. J.; Nelson, J. M.; Sherwood, V.; Han, H.-K.; Pace, G.; Smaill, J. B.; Denny, W. A.; Hollis Showalter, H. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1475-1485.

Les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines ont été étudiées plus largement que les autres systèmes cycliques, d'où par conséquent, un large éventail d'activités biologiques attaché à cette structure. La famille des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines (Figure 3) constituant une classe de composés intéressants tant sur le plan chimique que biologique, elles présentent de nombreuses applications dans plusieurs domaines.

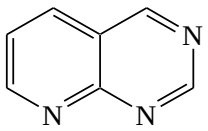


Figure 3. Isomère pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Les molécules sont ainsi utilisées comme agents antibactériens,[139] antiallergiques,[140] antipyrétiques,[141] antitumoraux,[142] analgésiques,[143] anti-inflammatoires,[144] inhibiteurs de DHFR (dihydrofolatereductase),[145] de EGFR (EpidermalGrowth Factor Receptor),[146] de PDGFR (Platelet-derived growth factor receptor),[147] ou encore FGFR (Fibroblast growth factor receptor),[23] cardiotoniques,[148] hépatoprotecteurs, [142a] antihypertenseurs,[142a] antifongiques,[149] antipaludiques,[150] antidépresseurs.[151] Elles possèdent également des

---

[136] Natarajan, S. R.; Wisnoski, D. D.; Singh, S. B.; Stelmach, J. E.; O'Neill, E. A.; Schwartz, C. D.; Thompson, C. M.; Fitzgerald, C. E.; O'Keefe, S. J.; Kumar, S.; Hop, C. E. C. A.; Zaller, D. M.; Schmatz, D. M.; Doherty, J. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 273-276.
[137] Hayakawa, M.; Kaizawa, H.; Moritomo, H.; Koizumi, T.; Ohishi, T.; Okada, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S.-i.; Parker, P.; Workman, P.; Waterfield, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6847-6858.
[138] VanderWel, S. N.; Harvey, P. J.; McNamara, D. J.; Repine, J. T.; Keller, P. R.; Quin, J. III; Booth, R. J.; Elliott, W. L.; Dobrusin, E. M.; Fry, D. W.; Toogood, P. L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2371-2387.
[139] Panneerselvam, P.; Rather, B.A.; Reddy, D. R. S.; Kumar, N. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2328-2333.
[140] Bennett, L. R.; Blankley, C. J.; Fleming, R. W.; Smith, R. D.; Tessonam, D. K. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 382-389.
[141] Piper, J. R.; McCalab, G. S.; Montgomery, J. A.; Kishiuk, R. L.; Gamount, Y.; Sirotnak, F. M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1080-1087.
[142] (a) Broom, A. D.; Shim, J. L.; Anderson, G. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1095-1099. (b) Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.;Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327-329.
[143] (a) Shigo, S.; Hiroshi, I. *Yakugaku Zasshi.* **1969**, *89*, 266-271. (b) Kretzschmer, E. *Pharmazie* **1980**, *35*, 253-257.
[144] Alagarsamy, V.; Solomon, V. R.; Sheorey, R. V.; Jayakumar, R. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2009**, *73*, 471-479.
[145] (a) Gangjee, A.; Adair, O. O.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5074-5082. (b) Iwamura, H.; Murakami, S.; Koshimizu, K.; Matsabura, S. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 577-583.
[146] Wu, C. H.; Coumar, M. S.; Chu, C. Y.; Lin, W. H.; Chen, Y. R.; Chen, C. T.; Shiao, H. Y.; Rafi, S.; Wang, S. Y.; Hsu, H.; Chen, C. H.; Chang, C. Y.; Chang, T. Y.; Lien, T. W.; Fang, M. Y.; Yeh, K. C.; Chen, C. P.; Yeh, T. K.; Hsieh, S.H.; Hsu, J. T. A.; Liao, C. C.; Chao, Y. S. Hsieh, H. P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7316-7326.
[147] Boschelli, D. H.; Wu, Z.; Klutchko, S. R.; Showalter, H. D.; Hamby, J. M.; Lu, G. H.; Major, T. C.; Dahring, T. K.; Batley, B.; Panek, R. L.; Keiser, J.; Hartl, B. G.; Kraker, A. J.; Klohs, W. D.; Roberts, B. J.; Patmore, S.; Elliott, W. L.; Steinkampf, R.; Bradford, L. A.; Hallak, H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4365-4377.
[148] (a) Furuya, S.; Ohtaki, T. *Eur. Pat. Appl. EP. 608565, Chem. Abstr.* **1994,** *121*, 205395. (b) Heber, D.; Heers, C.; Ravens, U. *Pharmazie* **1993,** *48*, 537-541.
[149] (a) Ahluwalia, V. K.; Bhatla, R.; Khurana, A.; Kumar, R. *Indian J. Chem. Sect. B.* **1990**, *29*, 1141-1142. (b) Hanafy, F. I. *Chem. Eur. J.* **2011**, *2*, 65-69.

propriétés bronchodilatatrices[152] et vasodilatatrices.[153] Récemment, certaines pyrido[2,3-*d*]pyrimidines ont révélées une puissante activité contre l'hépatite C.[154]

L'activité antifolate est la principale application des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines. En effet ces structures présentant un noyau très proche du folate, un grand nombre d'antagonistes de la DHFR ont donc été développées. Ainsi la piritrexim (PTX), 2,4-diamino-5,10-dideaza antifolate, certe puissant inhibiteur de la DHFR, présente une très faible sélectivité entre la DHFR de mammifère et celle des microorganismes tels que les plasmodiums ou les toxoplasmes. Il est donc nécessaire de coadministrer de la leucovorine ou acide folinique (acide 5-formyl-tetrahydrofolique, Lederfoline®) qui protège spécifiquement les cellules de mammifères.[155] La PTX présente aussi une activité cytotoxique sur certaines cellules tumorales ce qui a suscité des études cliniques sur le traitement de mélanomes, du cancer du colon et du poumon.[156] Par ailleurs, des analogues des acides 5-déazafolique et 5-10-didéazafolique se sont révélés actifs lors de tests sur les leucémies.[157]

Contrairement à l'acide 5-déazafolique, l'acide 5-propyl-5-déazafolique est un bon candidat pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.[158]

Une activité diurétique proche du furosémide (Lasilix®) est rapportée pour des pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-ones, la plus active étant la forme réduite 1,2-dihydro-2-(3-pyridyl)-3*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-one (Figure 4).[159]

---

[150] Davoll, J.; Clarke, J.; Elslager, E. F. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 837-839.
[151]. Madkour, H. M. F.; Saleem, M. A. I.; Abdel-Rahman, T. M.; Azab, M. E. *Heterocycles* **1994**, *38*, 57-69.
[152] Sakuma, Y.; Hasegawa, M.; Kataoka, K.; Hoshina, K.; Yamazaki, N.; Kadota, T.; Yamaguchi, H. *PCT Int. Appl. WO 9105785* **1989**; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 71646.
[153] Coates, W. *J. European Patent 351058* **1990**; *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 40711.
[154] Krueger, A. C.; Madigan, D. L.; Beno, D. W.; Betebenner, D. A.; Carrick, R.; Green, B. E.; He, W.; Liu, D.; Maring, C. J.; McDaniel, K. F.; Mo, H.; Molla, A.; Motter, C. E.; Pilot-Matias, T. J.; Tufano, M. D.; Kempf, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2212-2215.
[155] (a) Rosowsky, A.; Chen, H.; Fu, H.; Queener, S.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 59-67. (b) Nelson, R. G.; Rosowsky, A. *Antimicrob. Agents. Ch.* **2001**, *45*, 3293-3303. (c) Graffner-Nordberg, M.; Kolmodin, K.; Aqvist, J.; Queener, S. F.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2391-2402. (d) Piper, J.R.; Johnson, C.A.; Krauth, C.A.; Carter, R. L.; Hosmer, C. A.; Queener, S. F.; Borotz, S. E.; Pfefferkorn, E. R. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1271-1280.
[156] Zink, M.; Lanig, H.; Troschutz, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 1079-1088.
[157] (a) Su, T. L.; Huang, J. T.; Chou, T. C.; Otter, G. M.; Sirotnak, F. M.; Watanabe, K. A. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1209-1215. (b) Baldwin, S. W.; Tse, A.; Gossett, L. S.; Taylor, E. C.; Rosowsky, A.; Shih, C.; Moran, R. G. *Biochemistry* **1991**, *30*, 1997-2006. (c) Taylor, E. C.; Harrington, P. J.; Fletcher, S. R.; Beardsley, G. P.; Moran, R. G. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 914-21. (d) Singh, S. K.; Dev, I. K.; Duch, D. S.; Ferone, R.; Smith, G. K.; Freisheim, J. H.; Hynes, J. B.. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 606-610.
[158] Piper, J. R.; DeGraw, J. I.; Colwell, W. T.; Johnson, C. A.; Smith, R. L.; Waud, W. R.; Sirotnak, F. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 377-384.
[159] Parish, H. A.; Gilliom, R. D.; Purcell, W. P.; Browne, R. K.; Spirk, R. F.; White, H. D. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 98-102.

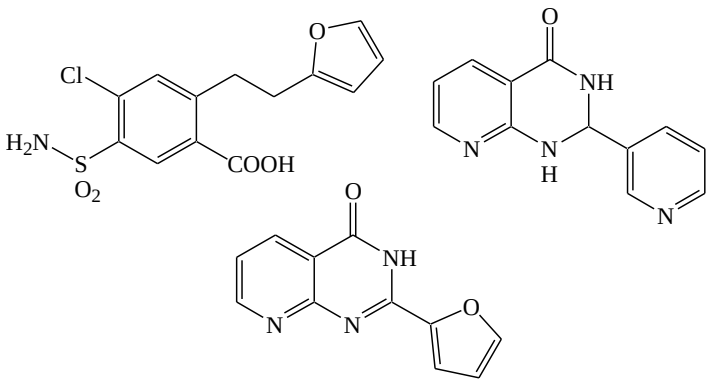


Figure 4. Furosémide et pyrido[2,3-*d*]pyrimidines diurétiques

Les séries [3,4-*d*] et [4,3-*d*] génèrent les meilleurs antagonistes, suivis des [3,2-*d*] et [2,3-*d*] qui sont les moins actifs.[160]

Compte tenu de l'ensemble des résultats décrits dans la littérature, et vu l'intérêt que présente la famille des pyrido[*d*]pyrimidines, il nous a paru intéressant d'orienter nos recherches dans ce domaine afin de développer de nouvelles stratégies de synthèse efficaces, moins coûteuses, faciles de mise en œuvre, permettant de préparer des composés renfermant le squelette pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique. Pour notre part, nous nous sommes donc intéressés au noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique.

Avant d'exposer nos propres stratégies de synthèse, il nous a semblé judicieux de citer les différentes méthodes d'accès aux pyrido[2,3-*d*]pyrimidines déjà décrites dans la littérature.

[160] Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Thompson, A. M.; Bridges, A. J.; Cody, D. R.; Zhou, H.; Fry, D. W.; McMichael, A.; Denny, W.A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1823-1835.

Chapitre I

Rappels bibliographiques sur la synthèse des pyrido[2,3-d]pyrimidines

Beaucoup de systèmes pyridopyrimidiniques ont été synthétisés pour étudier leurs activités biologiques ou leurs propriétés physiques en raison de la relation structurelle étroite de ce système avec les quinazolines et les ptéridines (Tableau 1).

Grâce aux travaux de Hitchings de nombreuses pyrido[2,3-*d*]pyrimidines sont aujourd'hui connues[161] et une variété de voies de synthèse, à partir des pyrimidines et des pyridines, a été étudiée.

La synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines peut donc effectuée soit par fusion du noyau pyridinique sur le cycle pyrimidine préformée soit par fusion du motif pyrimidinique sur une pyridine déjà existante (Schéma 1).

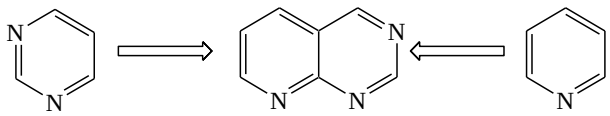


Schéma 1. Analyse rétrosynthétique pour accéder aux pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

I.1. Synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de la pyrimidine

Plusieurs approches générales de la synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de pyrimidines sont disponibles, toutes utilisant de manière appropriée la 4-aminopyrimidine substituée comme substrat de départ.

Le cycle pyridine peut être formé par l'addition de trois (voie 1) ou deux (voie 2) atomes de carbone, ou par la cyclisation intramoléculaire d'un dérivé possédant trois carbones adjacents sur le noyau pyrimidinique initial (voie 3).

I.1.1. Synthèse par introduction de trois atomes de carbone

Pour la route 1 la synthèse implique la réaction de la 4-aminopyrimidine avec des composés 1,3-dicarbonylés (Schéma 2).

[161] (a) Elion, G. B.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3877-3882. (b) Robins, R. K.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2256-2260

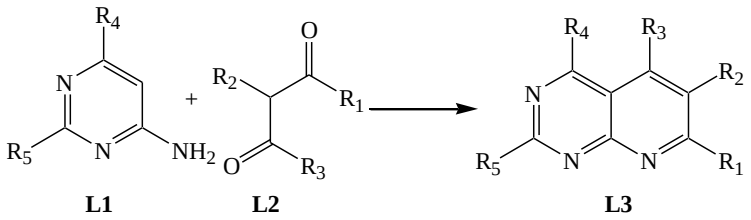


Schéma 2. Synthèse de la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir de composés 1,3-dicarbonylés

La réaction consiste en une attaque électrophile sur la position 5 du cycle pyrimidine **L1**. De ce fait, seules les pyrimidines qui sont activées vis-à-vis de la substitution électrophile par la présence de substituants donneurs d'électrons peuvent subir une annélation.

Ainsi, la 2,4,6-triaminopyrimidine, le 6-aminouracile, le 6-amino-2-thiouracile, la 6-amino-2,4-dimercaptopyrimidine, la 2,4-diaminopyrimidin-6(1*H*)-one, et diverses 4-amino-*N*-alkyle et aryle pyrimidones ont toutes été converties en pyrido[2,3-*d*]pyrimidines en présence de composés carbonylés tels des dialdéhydes, des cétoaldéhydes, des dicétones, des cétoésters, des malonates, des esters allyliques et des énaminocétones.

a) Utilisation de dialdéhydes

La 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L6** a été préparée à partir du bromomalondialdéhyde **L5** en présence d'acide chlorhydrique dans l'éthanol suivie d'un traitement avec l'anhydride triméthylacétique (Schéma 3).[162]

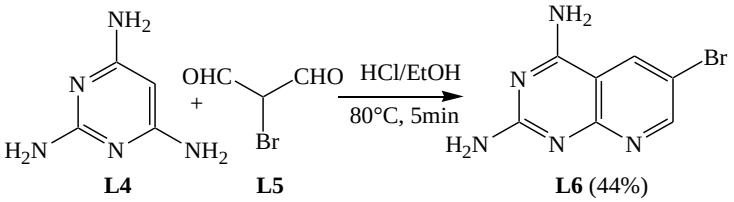


Schéma 3. Synthèse de diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de bromomalondialdéhyde

Bernetti et *al* ont décrit la synthèse des 2-amino-4-hydroxy-6-nitropyrido[2,3-*d*]pyrimidines **L9** à partir du nitromalondialdéhyde **L8** (Schéma 4)[163].

[162] Rosowsky, A.; Chen, H.; Fu, H.; Queener, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 59–67.
[163] Bernetti, R.; Mancini, F.; Price, C. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *12*, 2863-2865.

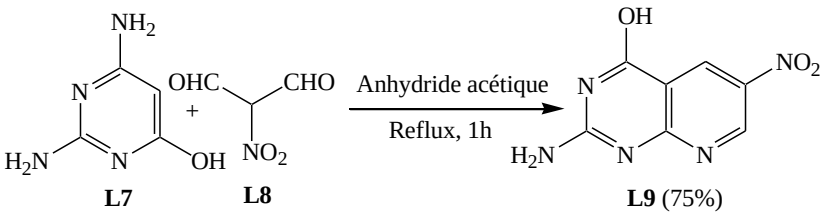


Schéma 4. Synthèse de diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir du nitromalondialdéhyde

b) Utilisation de cétoaldéhydes

La réaction de la 2,4-diaminopyrimidine-6(1*H*)-one **L10** avec un oxopentanal **L11** a donné la 2-amino-7-éthyl-6-méthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-(3*H*)-one **L12** comme seul produit isolé (Schéma 5).[164]

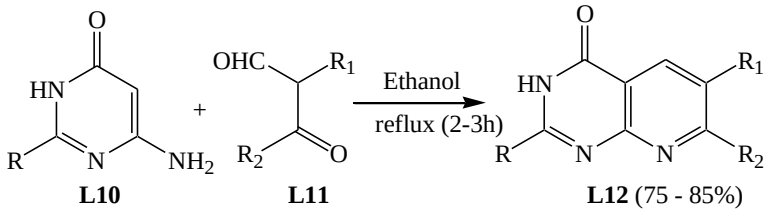


Schéma 5. Synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-(3*H*)-ones à partir d'un 3-oxopentanal

c) Utilisation d'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle

La condensation de la 4-aminopyrimidine **L13** avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle **L14** a conduit au diéthyl-*N*-(4-pyrimidinyl)aminométhylènemalonate. La cyclisation thermique au reflux d'oxyde de diphényle permet d'obtenir le 5-oxopyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate d'éthyle **L15** avec un bon rendement (Schéma 6).[165]

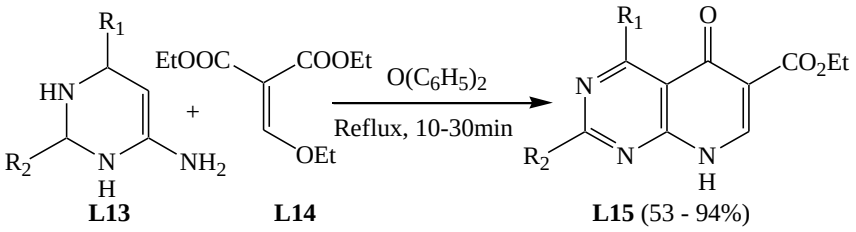


Schéma 6. Synthèse de 5-oxopyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylates d' éthyle à partir d'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle

[164] (a) Quiroga, J.; Rengifo, A.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Sánchez, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9061-9063. (b) Hitchings, G. H.; Robins, R. K. *U. S. Patent 3,021,332*, **1962**; *Chem. Abstr.* **1962**, *57*, 839.
[165] Minami, S.; Shono, T.; Matsumoto, J. I. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1482-1486.

La condensation entre la 4-aminopyrimidine **L16** et l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle **L17** a facilement donné le *N*-(4-pyrimidinyl)-aminométhylènemalonate d'éthyle. Les 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylates d'éthyle **L18** ont été obtenus par cyclisation thermique des intermédiaires formés en présence d'oxyde de diphényle ou d'eau à reflux (Schéma 7).[166]

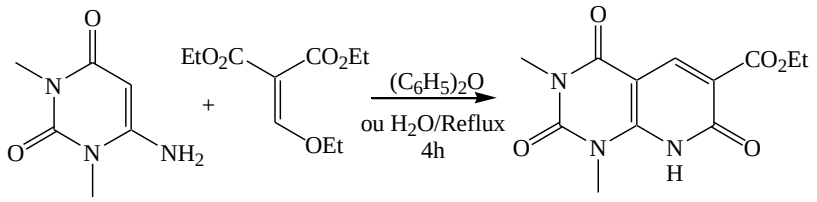


Schéma 7. Synthèse du 2,4,7-trioxo-1,2,3,4,7,8-hexahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidine-6-carboxylate d'éthyle à partir d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle

d) Utilisation de dicétones

Les 2,4-diméthyl-2*H*,4*H*-pyrimido[4,5-*c*]-isoquinoline-1,3,7,10-tétraones **L21** sont synthétisées à partir de la 2-acétyl-1,4-benzoquinone **L20** et du 4-aminouracile en présence d'oxyde d'argent (I) dans le dichlorométhane (Schéma 8).[167]

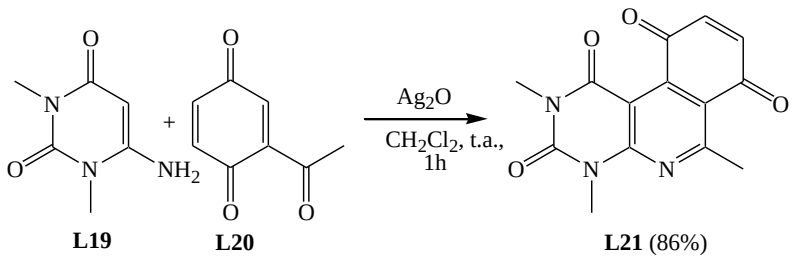


Schéma 8. Synthèse de la 2,4-diméthyl-2*H*,4*H*-pyrimido[4,5-*c*]-isoquinoline-1,3,7,10-tétraone à partir de la 2-acétyl-1,4-benzoquinone

Les 4-aminopyrimidines réagissent aussi facilement avec les 1,3-dicétones pour donner diverses pyrido[2,3-*d*]pyrimidines substituées en 5, 6 et 7.

A titre d'exemple, la réaction entre l'acétylacétone **L22** et le 6-aminouracile **L23** au reflux d'acide acétique en présence d'acide phosphorique conduit à la 5,7-diméthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione **L24** (Schéma 9).[168]

---

[166] (a) Baharfar, R.; Azimi, R. *Chinese Chem. Lett.* **2011**, *22*, 1183-1186. (b) Heber, D.; Ravens, U.; Schulze, T. *Pharmazie* **1993**, *48*, 509-513.
[167] Valderrama, J. A.; Vásquez, D. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 703-706.

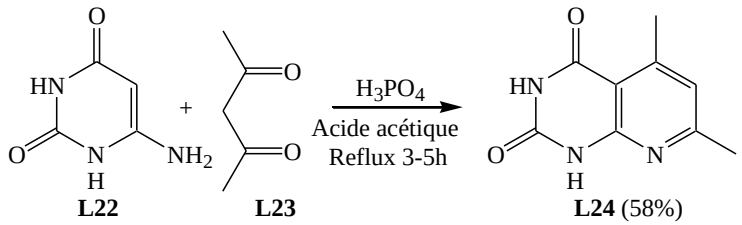


Schéma 9. Synthèse de la 5,7-diméthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4(1*H*,3*H*)-dione à partir d'acétylacétone

e) Utilisation de *β*-cétoesters

Les *β*-cétoesters ont été utilisés pour la préparation de pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones portant des substituants alkyle et aryle en positions C-5 et 6. La réaction se déroule de telle sorte que le groupe carbonyle le plus réactif (de la cétone) se condense sur le NH_2 de la pyrimidine. Ainsi, la réaction entre le benzoylpropionate d'éthyle **L25** et la 2,4,6-triaminopyrimidine **L4** en présence d'oxyde de diphényle donne la 2,4-diamino-5-phényl-6-méthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one **L26** (Schéma 10).[169]

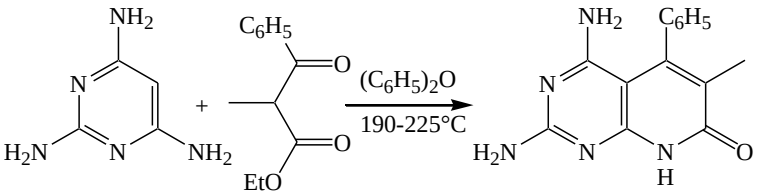


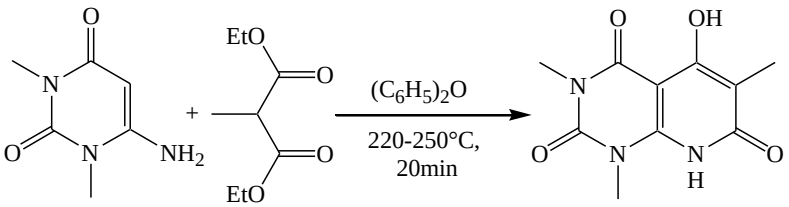
Schéma 10. Synthèse de la pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one à partir de benzoylpropionate d'éthyle

f) Utilisation de malonates

Le 2-méthylmalonate de diéthyle **L28** et le 6-amino-1,3-diméthyluracile **L27** se condensent l'un sur l'autre au sein de l'acide acétique pour générer la 5-hydroxypyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one **L29** (Schéma 11).[170]

---

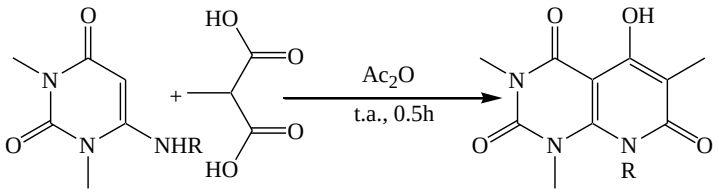
[168] Robins, R. K.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3449-3457.
[169] Hurlbert, B. S.; Ledig, K. W.; Stenbuck, P.; Valenti, B. F.; Hitchings, G. H. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 703-707.
[170] Khattab, A. F.; Kappe. T. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 917-925.



L27 **L28** **L29** (64%)

Schéma 11. Synthèse de la 5-hydroxypyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one à partir du 2-méthylmalonate de diéthyle

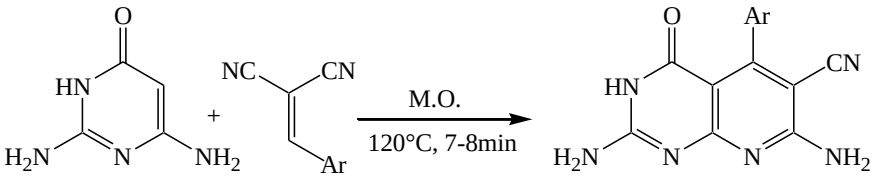
Les pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones **L32** sont aussi obtenues par condensation de l'acide 2-méthylmalonique **L31** avec les 6-(arylamino)-1,3-dimethyl-2,4(1*H*,3*H*)-pyrimidinediones **L30** en présence d'anhydride acétique (Schéma 12).[171]



L30 **L31** **L32** (90%)

Schéma 12. Synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones à partir d'acide 2-méthylmalonique

Les hydropyrido[2,3-*d*]pyrimidines **L35** sont synthétisées à partir de la 2,6-diaminopyrimidin-4-one **L33** et d'un arylidènemalononitrile **L34** sous irradiation micro-onde (Schéma 13).[172]



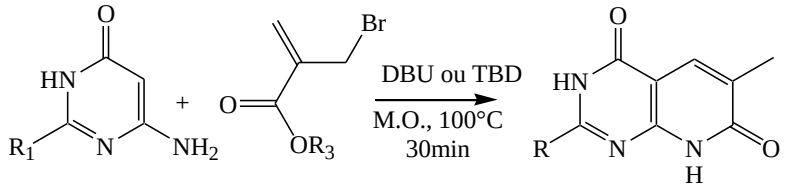
L33 **L34** **L35** (74 - 94%)

Schéma 13. Synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-7-ones à partir d'arylidènemalononitrile

[171] Scarborough, H. C *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 219–221.
[172] Tu, S.; Zhang, J.; Zhu, X.; Xu, J.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Jia, R.; Jiang, B.; Zhang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3578–3581.

g) Utilisation d'esters allyliques

La synthèse de 6-alkylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones **L38** a été réalisée sous irradiation micro-ondes à partir des ésters allyliques **L37** et l'amine **L36** en présence de la 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ène (DBU) ou de la 1,5,7-triazabicyclo[4,4,0]déc-5-ène (TBD) comme catalyseur de cyclisation (Schéma 14).[173]

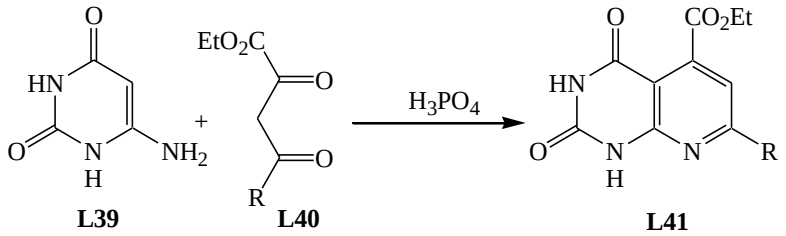


L36 **L37** **L38** (81 - 98%)

Schéma 14. Synthèse de la 6-alkylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-ones à partir d'esters allyliques

h) Utilisation d'alpha-cétoesters

L'alpha-cétoesters **L40** et le 6-amino-3-méthyl-1-phényluracile **L39** conduisent à la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L41** lorsqu'ils sont traités avec de l'acide phosphorique (Schéma 15).[174]



L39 **L40** **L41**

Schéma 15. Synthèse de la pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione **L41** à partir d'alpha-cétoesters

i) Utilisation d'énaminocétones

Les énaminocétones comme les aryl- et alkylaminopropénones sont utilisés pour la synthèse de 1,2,3,4-tétrahydropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diones par réaction avec le 6-aminouracile (Schéma 16).[175]

[173] Adcock, J.; Gibson, C. L.; Huggan, J. K.; Suckling, C. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3226-3237.
[174] Fatutta, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 576-584.
[175] Junek, H.; Wrtilek, I. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 1130-1135.

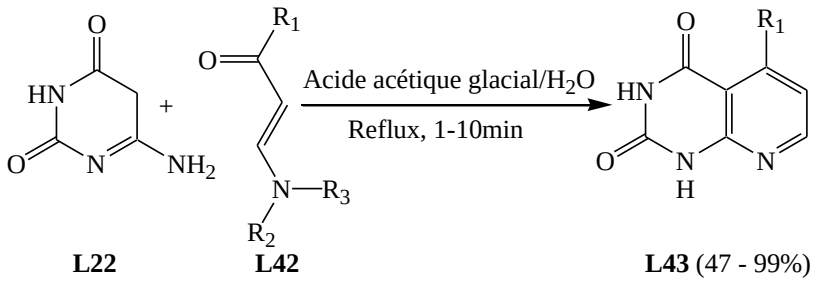


Schéma 16. Synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diones à partir d'énaminocétones

I.1.2. Synthèse par introduction de deux carbones

Ce type de synthèse concerne normalement la réaction d'un composé contenant un méthylène actif et un groupe fonctionnel adjacent capable de cycliser avec la 5-acyle ou la 5-éthoxycarbonyl-4-aminopyrimidine. Ainsi, la 4-amino-5-éthoxycarbonylpyrimidine peut subir une réaction avec les α-méthylène esters, cétones et nitriles pour donner les 5-hydroxypyrido[2,3-*d*]pyrimidines substituées en positions 6.[176] A titre d'exemple, la 4-amino-5- éthoxycarbonylpyrimidine **L44** et le propionate d'éthyle **L45** permettent, l'obtention de la 5-hydroxy-6-méthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one **L46** en présence de sodium métallique (Schéma 17).

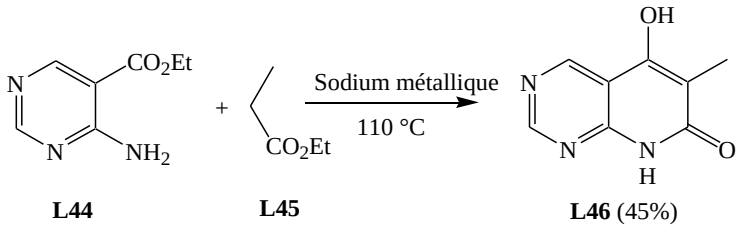
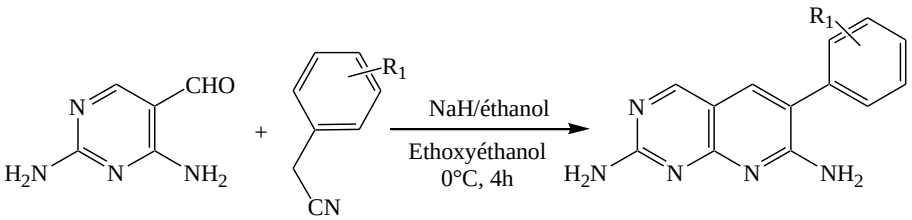


Schéma 17. Synthèse de la 5-hydroxy-6-méthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one à partir du propionate d'éthyle

Les 2,7-diamino-6-arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines **L49** qui présentent une activité diurétique ont été préparées par réaction du 2,4-diamino-5-pyrimidinocarboxaldéhyde **L47** avec l'arylacétonitrile **L48** en présence d'une base (Schéma 18).[177]

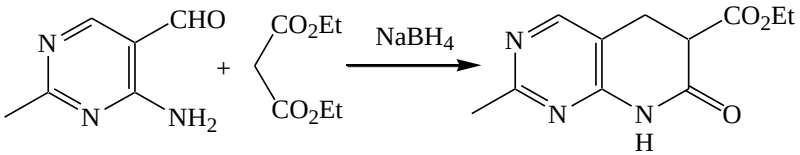
[176] Bredereck, H.; Effenberger, F.; Henseleit, E.; Schweizer, E. H. *Chem. Ber*. **1963**, *96*, 1868-1872.
[177] Hamby, J. M.; Connolly, C. J. C.; Schroeder, M. C.; Winters, R. T.; Showalter, H. D. H.; Panek, R. L.; Major, T. C.; Olsewski, B.; Ryan, M. J.; Dahring, T.; Lu, G. H.; Keiser, J.; Amar, A.; Shen, C.; Kraker, A. J.; Slintak, V.; Nelson, J. M.; Fry, D. W.; Bradford, L.; Hallak, H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2296-2303.



L47 **L48** **L49** (32 - 97%)

Schéma 18. Synthèse de 2,7-diamino-6-arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir d'arylacétonitrile

Par ailleurs, en présence de malonate de diéthyle **L51**, la même voie de synthèse permet la formation de la 6-carbéthoxy-7-oxopyrido[2,3-*d*]pyrimidine (Schéma 19).[178]



L50 **L51** **L52**

Schéma 19. Synthèse de la 6-carbéthoxy-7-oxopyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir de malonate de diéthyle

La réaction de l'iodouracile **L53** possédant un groupement formamidine ou acétamidine avec différents dérivés acétyléniques symétrique **L54** dans le DMF à reflux en présence de carbonate de potassium et d'une quantité catalytique d'acétate de palladium donne un mélange des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines **L55a** et **L55b** pour X = H, et seulement **L56** pour X = CH_3 (Schéma 20).[179]

[178] Nishino, T.; Kiyokawa, M.; Tokuyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1825-1828.
[179] Bae, J. W.; Lee, S. H.; Cho, Y. J.; Jung, Y. J.; Hwang, H. J.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5899-5902.

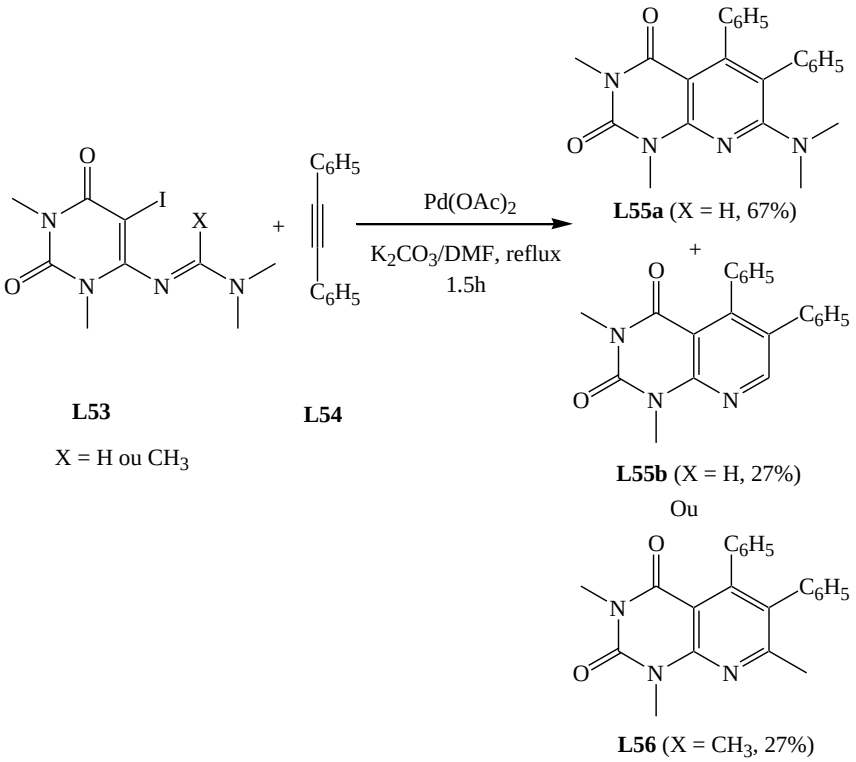


Schéma 20. Synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diones à partir de dérivés acétyléniques

I.1.3 Synthèse par cyclisation

Contrairement aux synthèses précédentes, les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines préparées par cette voie ne sont pas des composés véritablement «aromatiques». La 6-acétamido-6-éthoxycarbonyl-5,6-dihydro-2-methylthiopyrido-[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one **L60** est générée à partir d'acétamidomalonate de diéthyle **L58** et de la 2-méthylthio-4-amino-5-bromométhylpyrimidine **L57** par cyclisation de l'ester intermédiaire **L59** (Schéma 21).[180]

[180] Blank, B.; Caldwell, W. T. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1137-1138.

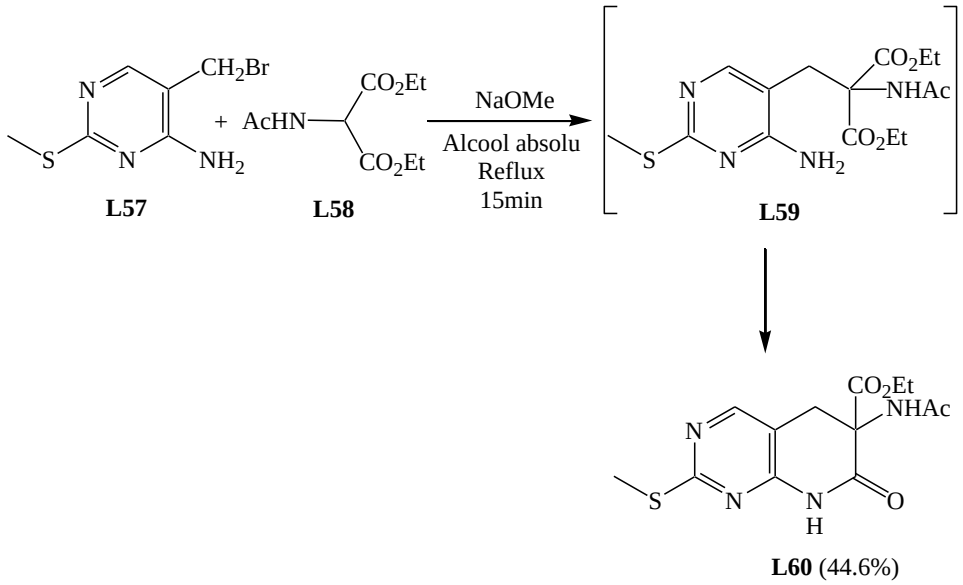


Schéma 21. Synthèse de la 6-acétamido-6-éthoxycarbonyl-5,6-dihydro-2-methylthiopyrido-[2,3-*d*]pyrimidin-7(8*H*)-one à partir d'acétamidomalonate de diéthyle

Les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines peuvent également être préparées *via* le traitement des composés pyrimidiniques type **L61** par l'ammoniac ou la méthylamine (Schéma 22).[181]

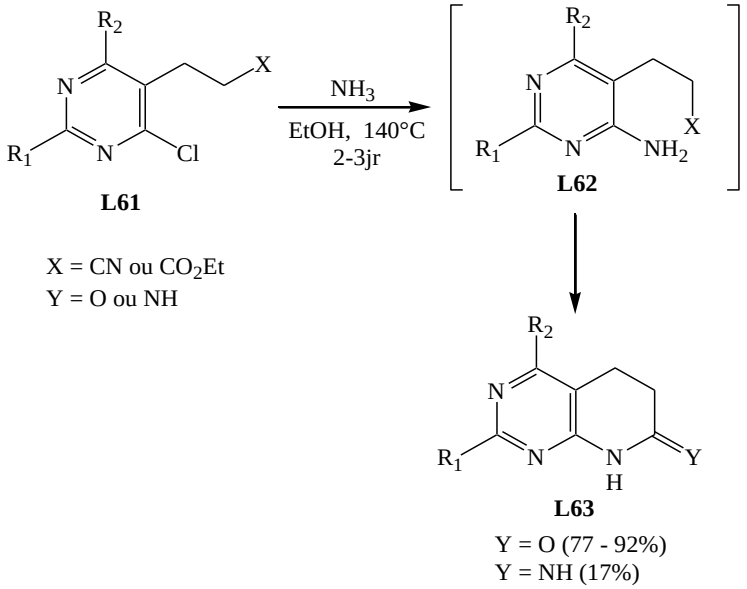


Schéma 22. Synthèse de 7-oxopyrido[2 ,3-*d*]pyrimidines à partir de la 4-chloropyrimidine **L61**

[181] (a) Hullar, T. L.; French, W. C. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 424-426. (b) Baker, B. R.; Almaula, P. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 263-270.

I.2. Synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de pyridines substituées

Une autre approche pour la synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines implique l'utilisation de dérivés de la pyridine substitués de manière idoine comme matière de départ. Ainsi, une grande variété de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines ont été préparée à partir de :

a) Acide 2-aminonicotinique

L'acide 2-aminonicotinique **L64** a été couplé avec la 4-chloroaniline **L65** en utilisant le chlorhydrate de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDCI-HCl) ce qui permet d'accéder à l'amide **L66**. Le traitement de cet amide par un mélange d'acide acétique et d'orthopropionate de triéthyle donne la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine correspondante **L67** (Schéma 23).[182]

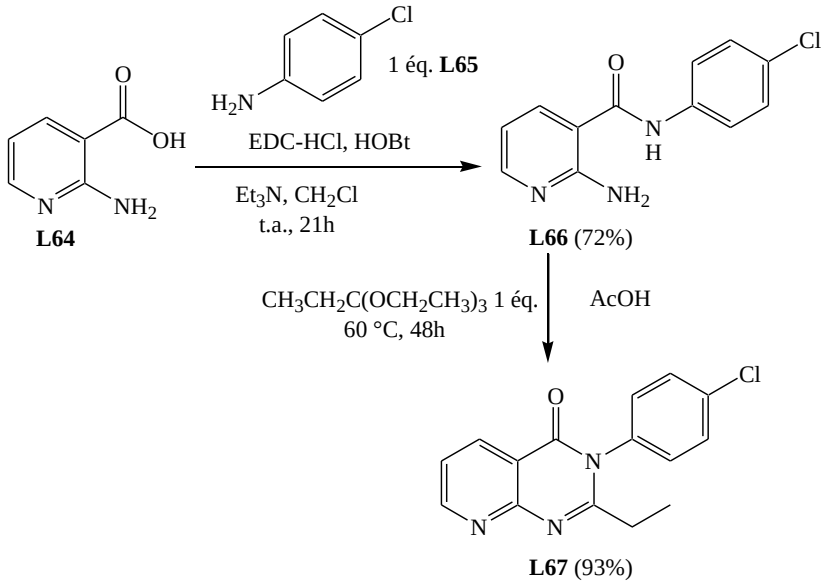
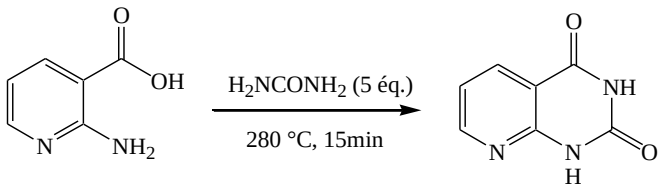


Schéma 23. Synthèse de la 3-(4-chlorophényl)-2-éthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one à partir de l'acide 2-aminonicotinique

La fusion de l'acide 2-aminonicotinique **L64** avec l'urée a donné la 2,4-dihydroxypyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L68** (Schéma 24).[183]

[182] Chan, J.; Burke, B. J.; Baucom, K.; Hansen, K.; Bio, M. M.; DiVirgilio, E.; Faul, M.; Murry, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1767-1774.
[183] (a) Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5851-5855. (b) Robins, R. K.; Hitchings, G. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2256-2260.

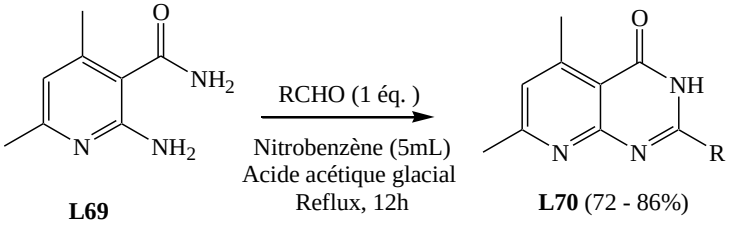


L61 **L68** (97%)

Schéma 24. Synthèse de la 2,4-dihydroxypyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L68** à partir d'acide 2-aminonicotinique

b) 2-Aminonicotinamide

En 2009, Narayana et *al* ont rapporté la synthèse d'une bibliothèque de pyridopyromidines en faisant réagir le 2-amino-4,6-diméthylnicotinamide **L69** avec différents aldéhydes en présence d'acide acétique glacial au reflux du nitrobenzène (Schéma 25).[184]

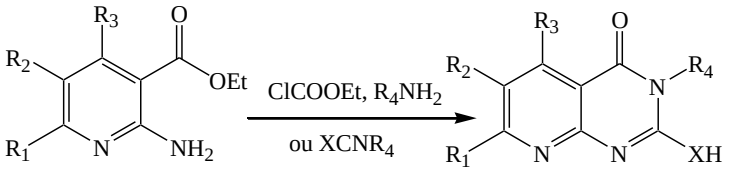


L69 **L70** (72 - 86%)

Schéma 25. Synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-ones à partir du 2-aminonicotinamide

c) 2-Aminonicotinates de méthyle ou d'éthyle

A. Dornow et D. Wille ont obtenu des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines par réaction du 2-aminonicotinate d'éthyle **L71** avec soit un isocyanate, soit un isothiocyanate, soit un chloroformiate d'éthyle (Schéma 26).[185]



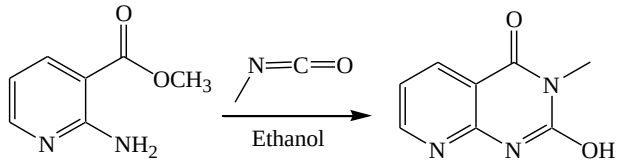
L71 **L72** (33 - 91%)

X = S, O

Schéma 26. Synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-ones à partir du 2-aminonicotinate d'éthyle

[184] Narayana, B. L.; Rao, A. R. R.; Rao, P. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1369-1376.
[185] Dornow, A.; Wille, D. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1505-1510.

Capuano a utilisé la même approche pour préparer la 2,4-dioxo-3-méthylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L74** par réaction du 2-aminonicotinate de méthyle **L73** avec l'isocyanate de méthyle dans l'éthanol (Schéma 27).[186]

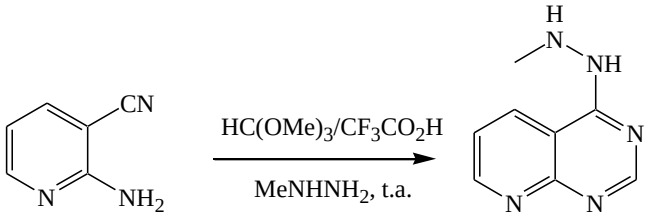


L73 **L74** (51%)

Schéma 27. Synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(1*H*)-ones à partir du 2-aminonicotinate de méthyle

d) 2-Aminonicotinonitrile

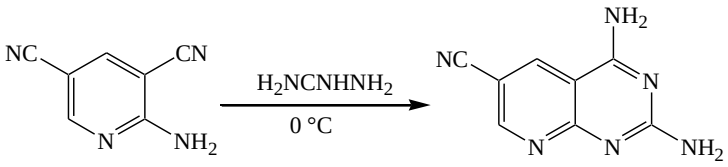
La pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L76** a été préparée à partir du 2-aminonicotinonitrile **L75**, d'orthoformiate d'éthyle et de méthylhydrazine en présence d'acide trifluoroacétique (Schéma 28).[187]



L75 **L76** (46%)

Schéma 28. Synthèse de la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L76** à partir du 2-aminonicotinonitrile

La pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L78** a également été obtenue par fusion de la 2-amino-3,5-dicyanopyridine **L77** avec la guanidine (Schéma 29).[188,141]



L77 **L78** (95%)

Schéma 29. Synthèse de la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L78** à partir de la 2-amino-3,5-dicyanopyridine **L77**

[186] Capuano, L.; Welterand, M.; Zander, R. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3698-3706.
[187] Hosmane, R. S.; Lim, B. B.; Summers, M. F.; Siriwardane, U.; Hosmane, N. S.; Chu, S. S. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5309-5315.
[188] Gangjee , A. *U. S. Patent 5508281* **1996.** *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 33667.

e) Acide 2-oxopipéridine-3-carboxylique

Dans ce cas, la pyrido[2,3-*d*]pyrimidine de type **L80** est préparé par action du chlohydrate de guanidine sur l'acide 2-oxopipéridine-3-carboxylique **L79** en présence du méthoxyde de sodium dans l'éthanol à 150°C (Schéma 30).[189]

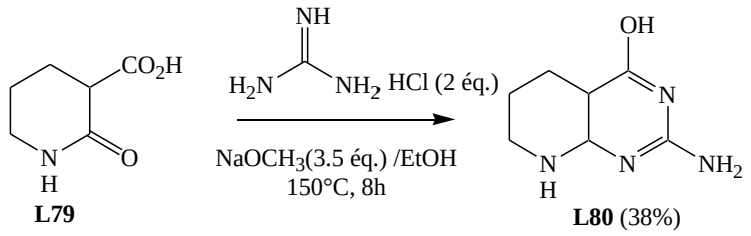


Schéma 30. Synthèse de la pyrimidopipéridine **L80** à partir de l'acide 2-oxopipéridine-3-carboxylique

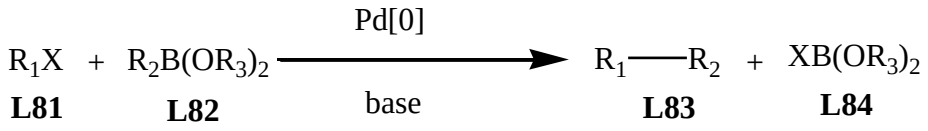
[189] DeGraw, J.; Goodman, L. *Can. J. Chem*. **1963**, *41*, 3137-3139.

Chapitre II

Synthèse et réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2,3-d]pyrimidine vis-à-vis des couplages de Suzuki-Miyaura

II.1. Couplages de Suzuki

La réaction de Suzuki-Miyaura catalysée par du palladium est devenue un outil synthétique de premier ordre permettant le couplage entre deux carbones sp_2. Le schéma 31 montre le premier couplage de Suzuki publié, qui est un couplage croisé d'un halogénure d'aryle **L81** avec un dérivé organoboré **L82** en utilisant le palladium comme catalyseur.[190]



R_1 = aryle, alcényle, vinyle.
R_2 = aryle, alcényle, vinyle, allyle.
$B(OR_3)_2$ = esters ou acides boroniques.
X = I, Br, Cl, OTf.
Base = Na_2CO_3, NaOEt, Et_3N, K_3PO_4.

Schéma 31. Réaction de Suzuki-Miyaura catalysée par le palladium

Le cycle catalytique du couplage de Suzuki comporte trois étapes distinctes: (i) l'addition oxydante, (ii) la transmétallation du réactif organométallique, (iii) l'élimination réductrice. Le cycle catalytique peut être classiquement représenté de la façon suivante (Schéma 32) :

[190] (a) Suzuki, A. *J. Organometallic Chem.* **1999**, *576*, 147-168. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

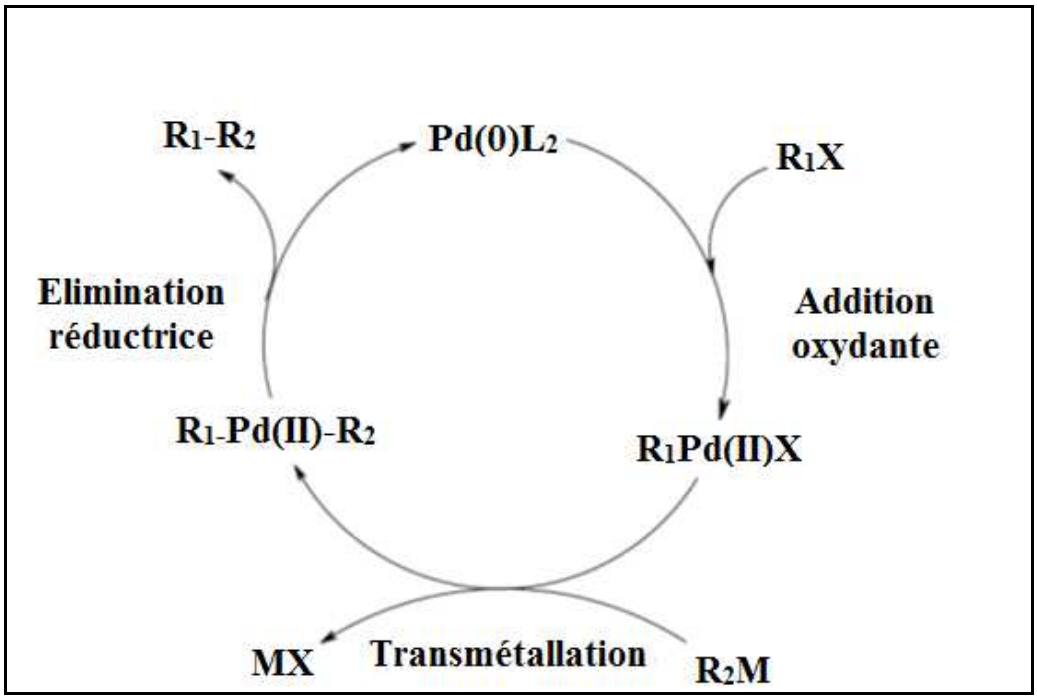


Schéma 32. Cycle catalytique du couplage de Suzuki mené avec du palladium (0)[191]

II.2. Synthèse de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Parmi l'ensemble des fonctionnalisations envisagées sur le motif pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique, notre premier objectif réside dans l'élaboration de nouvelles pyrido[2,3-*d*]pyrimidines différemment disubstituées en positions *C*-2 et 4 **42-51** et ce, à partir de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** que nous devons au préalable préparer. Pour ce faire, nous avons, dans un premier temps, synthétisé le composé dichloré à partir de l'acide 2-aminopicolinique **33**, puis, dans un second temps, examiné sa réactivité chimique vis-à-vis des couplages pallado-catalysés. Comme le montre le schéma rétrosynthétique ci-dessous l'intermédiaire clé pour cette synthèse est la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (Schéma 33).

[191] Suzuki, A. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749-1758.

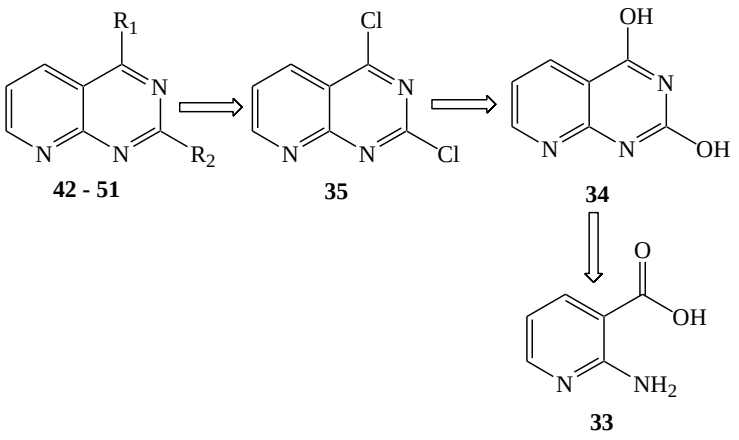


Schéma 33. Rétrosynthèse de la 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine

La synthèse de la 2,4-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine a déjà été décrite dans la littérature par Robins et Hitchings à partir de l'acide 2-aminopicolinique (Schéma 34).[183] Selon cette stratégie, une réaction de l'aminoacide **33** en présence d'urée à 280°C suivie d'une double chloration par du $POCl_3$ de la 1*H*,3*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-dione **34** préalablement générée permet d'élaborer le dérivé recherché **35** avec un rendement global de 86%. A noter que cette stratégie est la seule utilisée dans la littérature pour accéder au composé dichloré (Schéma 34). Comme le montre le schéma 34, cette molécule est facilement obtenue à partir de l'acide 2-aminonicotinique *via* la 2,4-dihydroxypyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

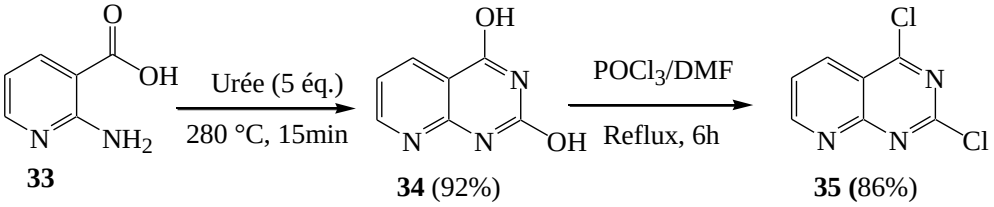


Schéma 34. Synthèse de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Nous nous sommes fixés comme objectif la réalisation de séquences de type Suzuki pour accéder à de nouvelles 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines et ce, au départ des composés **35** ou **52** (Schéma 35).

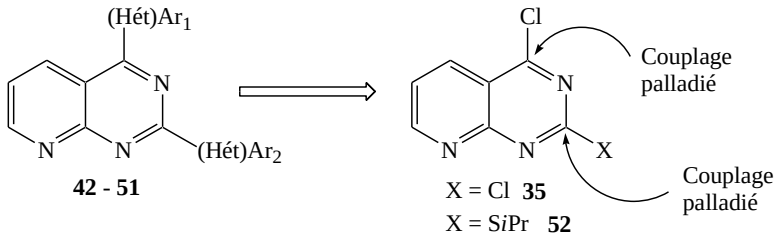


Schéma 35. Rétrosynthèse des 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

II.3. Réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis du couplage de Suzuki

II.3.1. Rappels bibliographiques

À partir de la 9-benzyl-2,6-dichloropurine **L85**, Hocek *et al.* ont observé une grande différence de réactivité entre les deux atomes de chlore puisque le couplage de Suzuki avec l'acide phénylboronique **L86** engendre sélectivement le composé résultant d'une mono-insertion en position 6 (Schéma 36).[192]

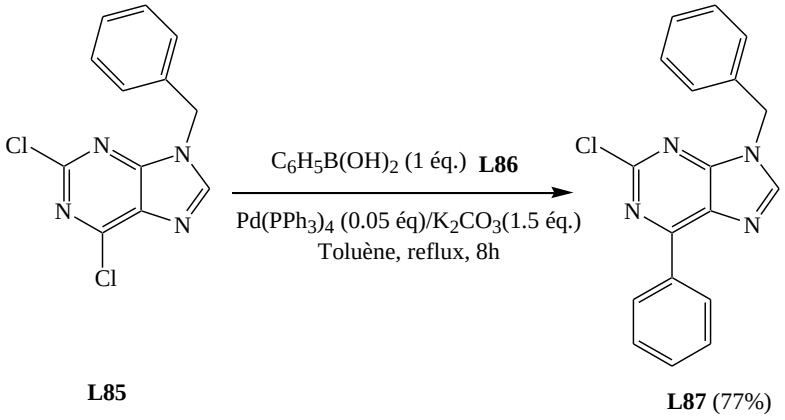
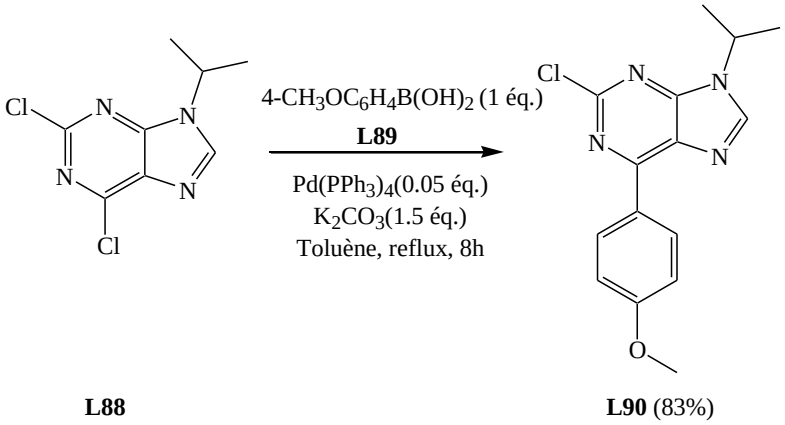


Schéma 36. Couplage régiosélectif de type Suzuki en position 6 de la 9-benzyl-2,6-dichloropurine

La même équipe a réussi un couplage régiosélectif de type Suzuki en position 2 de la 2,6-dichloro-9-isopropylpurine **L88** par l'acide *p*-méthoxyphényl boronique **L89** en présence de K_2CO_3 et d'une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$ dans le toluène à reflux. Le produit **L90** est isolé avec un bon rendement de 83% (Schéma 37).[193]

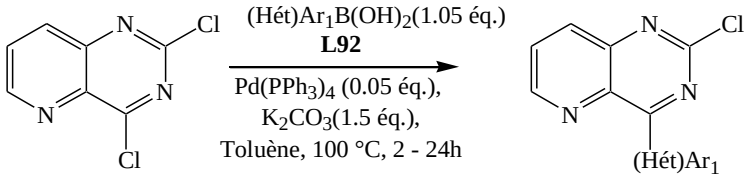
[192] Havelková, M.; Dvořák, D.; Hocek, M. *Synthesis* **2001**, 1704-1710.
[193] Hocek, M.; Votruba, I.; Dvorakova, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 607-611.



L88 **L90** (83%)

Schéma 37. Couplage régiosélectif de type Suzuki en position 6 de la 2,6-dichloro-9-isopropylpurine

Plus récemment, notre équipe a étudié la réactivité de la 2,4-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L91** avec un équivalent d'acides (hét)arylboroniques **L92** dans le toluène à 100°C en présence de carbonate de potassium et de $Pd(PPh_3)_4$. Seuls les composés **L93** sont obtenus régiosélectivement avec de bons rendements à l'exception d'un essai où ce rendement ne dépasse pas 34%. (Schéma 38).[194]



L91 **L93** (34 - 89%)

Schéma 38. Couplage régiosélectif de type Suzuki en position 4 de la 2,4-dichloro-pyrido[3,2-*d*]pyrimidine

II.3.2. Synthèse de 2-chloro-4-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

La réaction du composé **35** avec un équivalent d'acide *p*-méthoxyphénylboronique dans les conditions déjà utilisées au sein de notre laboratoire[189] a permis d'obtenir le composé monocouplé **36** avec un rendement de 83% (Tableau 2, entrée 1). A noter qu'avec deux équivalents d'acide *p*-méthoxyphényl-boronique et, après 24 heures de réaction, nous n'avons isolé que le produit monocouplé **36** (Schéma 39).

[194] Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2007**, *23*, 4673-4676.

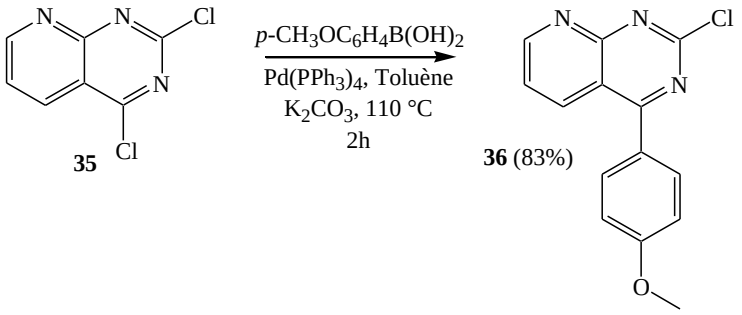


Schéma 39. Couplage régiosélectif de type Suzuki en position *C*-4 de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Suite à ce résultat, nous avons généralisé la réaction au départ du composé **35** avec différents acides boroniques commerciaux aromatiques et hétéroaromatiques (Schéma 40). Les résultats obtenus sont reportés dans le tableau 2.

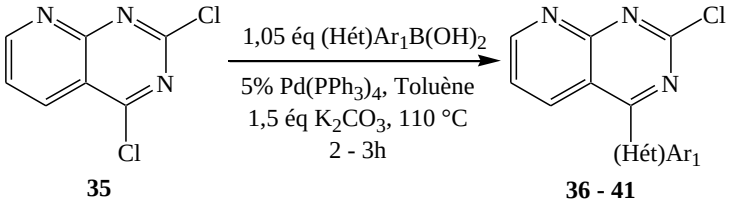
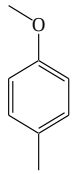
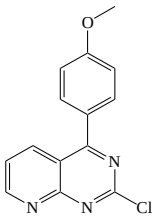
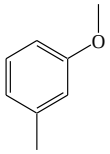
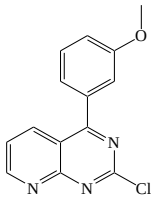
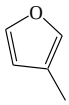
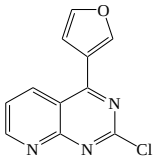
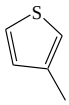
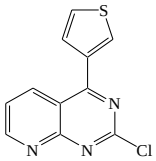
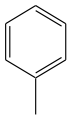
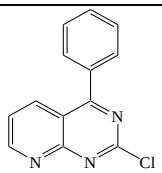
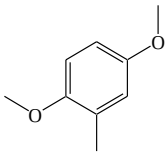
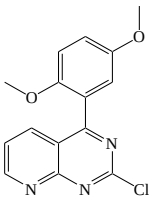
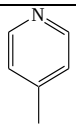
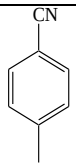
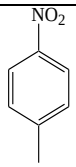


Schéma 40. Couplage de type Suzuki en position *C*-4 de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

D'après le tableau 2, les *C*-4 arylations *via* la réaction de Suzuki ont été réalisées à partir des acides phényl- ou hétarylboroniques aromatiques substitués par des groupes donneurs d'électrons (Tableau 2, entrées 1-6). Les produits **36-41** sont ainsi obtenus avec de bons voire très bons rendements (69-83%). Toutefois, lors de l'utilisation de l'acide pyridinylboronique ou d'acides boroniques substitués par des groupes électroattracteurs (NO_2, CN), seul le substrat de départ a été récupéré.

Tableau 2. Synthèse de 2-chloro-4-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines par couplage de Suzuki.

Entrée	**(hét)Ar$_1$**	**Produits**	**Rendements[a] (temps)**
1		 **36**	83% (2h)
2		 **37**	80% (3h)
3		 **38**	81% (2h)
4		 **39**	83% (2h)
5		 **40**	81% (2h)

6		 **41**	69% (4h)
7		-	AR
8		-	AR
9		-	AR

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice. AR : absence de réaction, seul le substrat de départ a été récupéré (52 – 64%).

Pour prouver la régiosélectivité du couplage de Suzuki en position *C*-4 du noyau pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique, nous avons préparé des monocristaux du produit **36** puis réalisé son étude par diffraction de rayons X. D'après la représentation ORTEP de ce dernier, le groupement *p*-méthoxyphényle est clairement positionné sur le carbone *C*-4 (Figure 5).

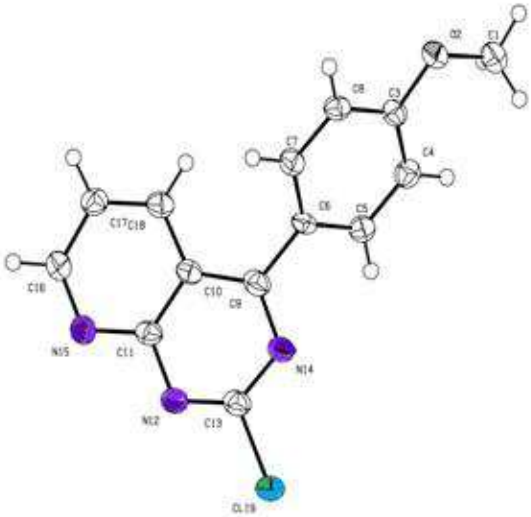


Figure 5. Représentation ORTEP du composé **36**

II.3.3. Couplages de Suzuki sur les 2-chloro-4-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Dans une seconde étape, nous avons exploré la réactivité des composés **36-41** vis-à-vis du couplage de type Suzuki-Miyaura. Toutes les réactions sont réalisées en présence de 1,2 équivalents d'acides boroniques, de deux équivalents de carbonate de sodium et d'une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$ dans un mélange toluène/EtOH (2/1) à 110°C (Schéma 41).[194] Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 3.

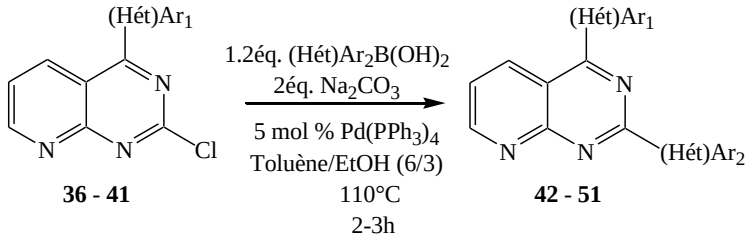


Schéma 41. Synthèse de 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines par couplage de Suzuki

Les réactions sont arrêtées lorsque la matière de départ a totalement disparu. Le deuxième motif aryle ou hétéroaryle a été introduit avec succès et les produits **42-51** attendus ont été isolés, après purification par chromatographie sur gel de silice. Les rendements en produits isolés oscillent entre 61 et 86% pour un temps de réaction compris entre 2 et 4h (Tableau 3).

Toutefois, comme déjà observé, au départ de l'acide pyridinylboronique ou d'acides boroniques substitués par des groupes électroattracteurs (NO_2, CN), seul le substrat de départ a été récupéré (Entrées 11-13).

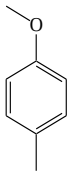
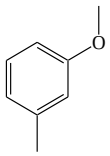
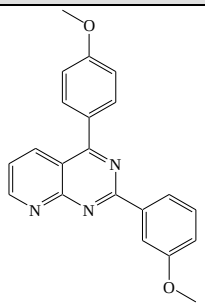
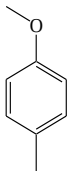
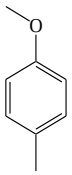
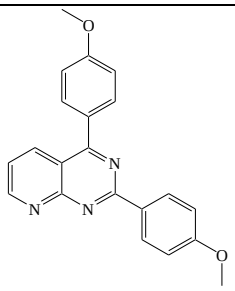
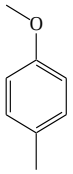
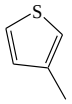
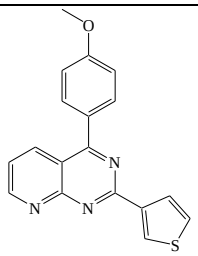
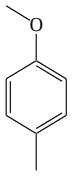
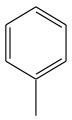
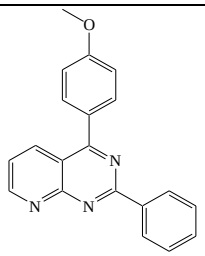
L'influence du cosolvant sur la réaction de couplage croisé de Suzuki-Miyaura a déjà été signalée dans la littérature.[195] Ici, la haute efficacité du cosolvant EtOH peut être due à l'augmentation de la solubilité des réactifs de départ.[196]

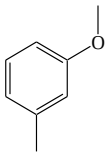
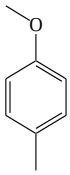
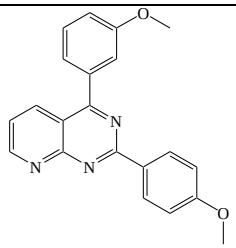
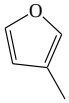
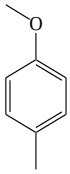
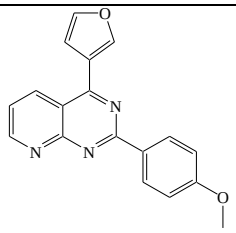
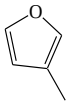
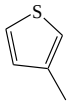
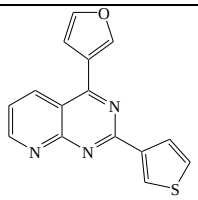
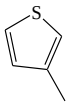
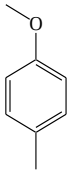
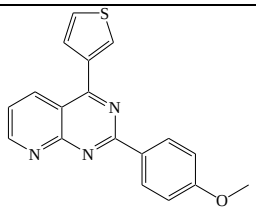
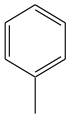
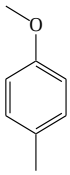
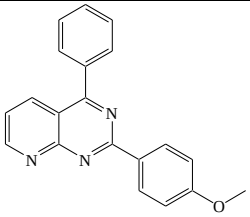
---

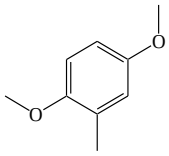
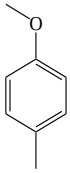
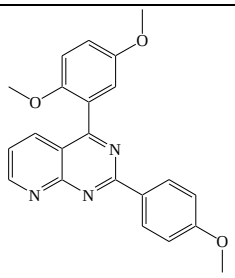
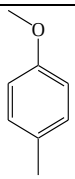
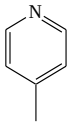
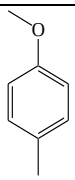
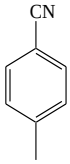
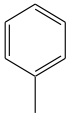
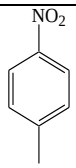
[195] (a) Liu, L.F.; Zhang, Y.H.; Xin, B.W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3994-3997. (b) Li, Y.; Hong, X. M.; Collard, D. M.; El-Sayed, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2385-2388.

[196] (a) Kim, S.W.; Park, J.N.; Jang, Y.J.; Chung, Y.H.; Hwang, S. J.; Hyeon, T. *Nano Lett.* **2003**, *3*, 1289-1291. (b) Artuso, F.; D'Archivio, A. A.; Lora, S.; Jerabek, K.; Králik, M.; Corain, B. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5292-5296. (c) Teranishi, T.; Miyake, M. *Chem. Mater*. **1998**, *10*, 594-600.

Tableau 3. Synthèse de 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines par couplage de Suzuki.

Entrée	(hét)Ar_1	(hét)Ar_2	Produits	Rendement (Temps)
1			 **42**	83% (2h)
2			 **43**	80% (2h)
3			 **44**	71% (2h)
4			 **45**	73% (3h)

5			 **46**	76% (2h)
6			 **47**	73% (3h)
7			 **48**	61% (3h)
8			 **49**	86% (2h)
9			 **50**	70% (2h)

10			 **51**	71% (2h)
11			-	AR
12			-	AR
13			-	AR

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice. AR : absence de réaction, seul le substrat de départ a été récupéré (77 – 82%).

Pour prouver l'insertion en position *C*-2, nous avons préparé des monocristaux du produit **50** puis réalisé son étude par diffraction de rayons X. D'après la représentation ORTEP de ce dernier, le groupement phényle est clairement positionné sur le carbone *C-2* et le groupement *p*-méthoxyphényle sur le carbone *C*-4 (Figure 6).

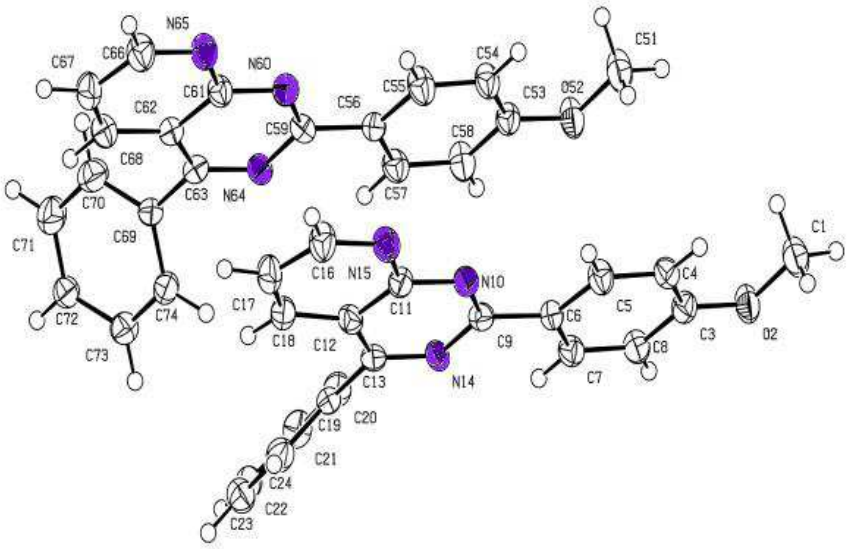


Figure 6. Représentation ORTEP du composé **50**

II.3.4. Double couplage de Suzuki sur le compose 35 selon la méthodologie «one-pot»

Vus les bons résultats obtenus lors des couplages de Suzuki, nous avons décidé de synthétiser les 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines en une seule fois selon la méthodologie dite "one-pot".

a) Rappels bibliographiques

La méthodologie "one-pot" permet un accès rapide aux molécules cibles, par la réalisation de plusieurs réactions dans le même réacteur sans isoler les intermédiaires. Cette stratégie est activement recherchée par les chimistes, car évitant le processus de séparation mise en œuvre pour purifier les intermédiaires. Elle permet également d'économiser la durée de la réaction tout en augmentant sensiblement la plupart du temps les rendements en produits finaux.

Handy et Muthont ont synthétisé des pyridines disubstituées par divers aryles en position *C*-2 et *C*-5 avec des rendements qui varient entre 33 et 70%, à partir de la 2,5-dibromopyridine **L92** *via* deux couplages de Suzuki selon la méthodologie "one-pot" (Schéma 42).[197] Dans ce cas, seule la nature de l'acide boronique est changée, les rendements s'avérant extrêmement variables entre les différents essais.

[197] Handy, S. T.; Wilson, T.; Muth, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8496-8500.

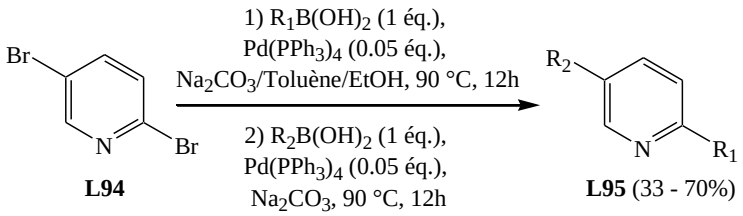


Schéma 42. Synthèse de pyridines disubstituées selon la méthodologie "one-pot"

La même équipe a synthétisé des pyrimidines disubstituées par divers aryles en position *C*-2 et 4 avec des rendements qui varient entre 60 et 90%, à partir de la 2,4-dichloropyrimidine **L96** *via* la réaction de Suzuki menée "one-pot " (Schéma 43).[198]

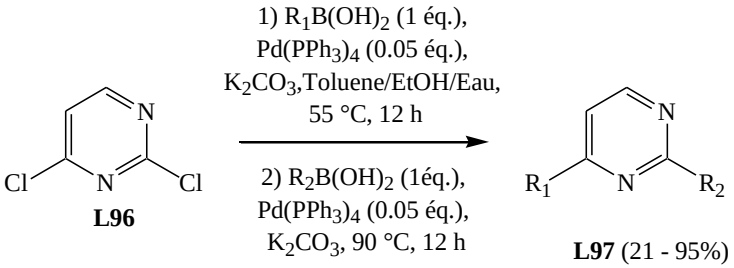


Schéma 43. Synthèse de pyrimidines disubstituées selon la méthodologie "one-pot"

Notre équipe a également mis en évidence une nouvelle méthode de synthèse de pyrido[3,2-*d*]pyrimidines bifonctionnalisées **L98**, en partant du composé dichloré **L91**, *via* un double couplage de Suzuki (Schéma 44).[199]

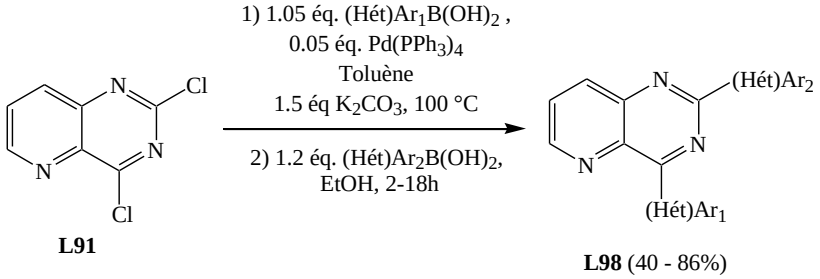


Schéma 44. Couplage de Suzuki-Miyaura "one-pot" sur les 2,4-dichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidines

Toujours au sein de notre Unité, a été réalisé un double couplage de Suzuki-Miyaura «one-pot» au départ des 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*]pyridines **L99**. La première séquence est accomplie avec 1,2 équivalents d'acide *p*-méthoxyphénylboronique, sélectivement en

[198] Anderson, S. C.; Handy, S. T. *Synthesis* **2010**, 2721-2724.
[199] Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Guillaumet, G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5113-5118.

position 6, dans le DMF à 120°C.[200] La température est ensuite augmentée à 140°C pour permettre le deuxième couplage (Schéma 45) et ce, avec un bon rendement global.

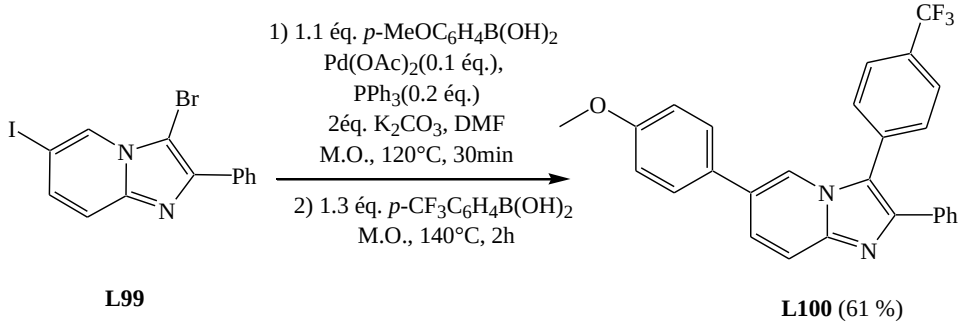


Schéma 45. Couplage de Suzuki-Miyaura "one-pot" au départ des 3,6-dihalogénoimidazo[1,2-*a*] pyridines

b) Synthèse de 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines selon la méthodologie "one-pot"

Les 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines ont été synthétisées selon cette méthode originale, efficace et surtout relativement plus rapide (Schéma 46, Tableau 4).

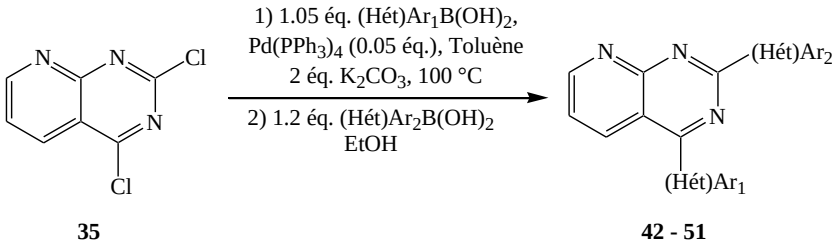
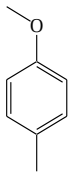
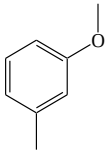
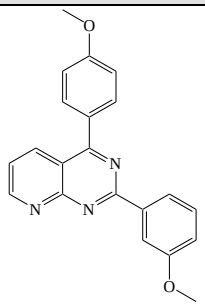
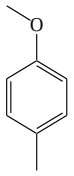
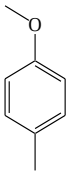
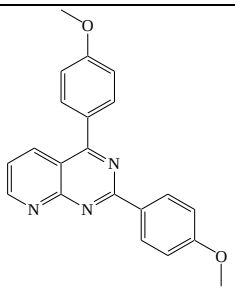
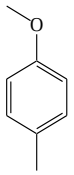
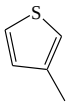
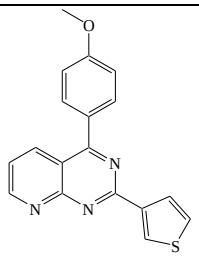
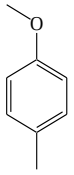
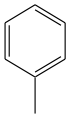
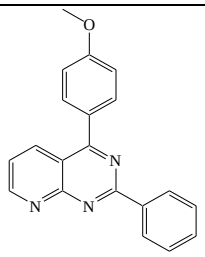


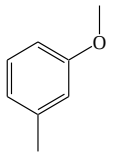
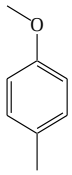
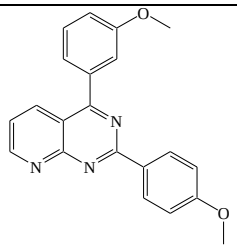
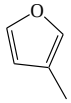
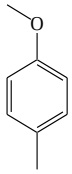
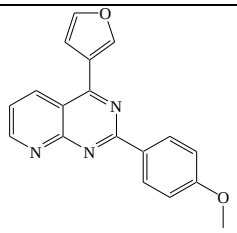
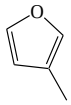
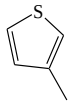
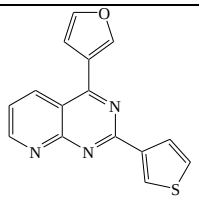
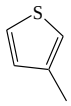
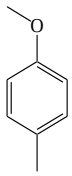
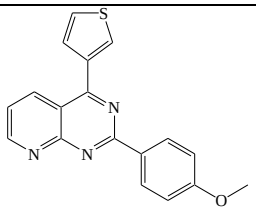
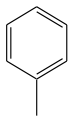
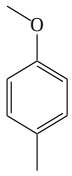
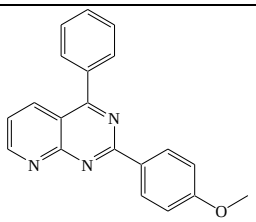
Schéma 46. Couplage de Suzuki-Miyaura "one-pot" sur la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*] pyrimidine

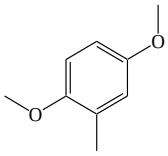
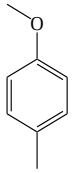
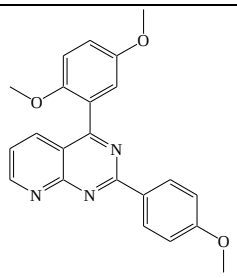
Par comparaison des résultats obtenus lors du couplage de Suzuki sur la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine, soit en deux étapes successives, soit selon la méthodologie «one-pot», nous observons plusieurs avantages en faveur de la deuxième stratégie. En effet, nous constatons une diminution significative du temps de réaction et, dans certains cas, une augmentation des rendements globaux.

[200] El Akkaoui, A.; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7128-7138.

Tableau 4. Synthèse de 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines selon la méthodologie "one-pot".

Entrée	**(hét)Ar$_1$**	**(hét)Ar$_2$**	**Produits**	**Rendement[a] (Temps) Deux étapes T_1/T_2**	**Rendement[a] (Temps) "One-pot" T_1/T_2**
1			 **42**	83% (2h/2h)	81% (2h/10min)
2			 **43**	80% (2h/2h)	79% (2h/10min)
3			 **44**	71% (2h/2h)	76% (2h/10min)
4			 **45**	73% (2h/3h)	74% (2h/15min)

5			 **46**	76% (3h/2h)	79% (3h/10min)
6			 **47**	73% (2h/3h)	74% (2h/20min)
7			 **48**	61% (2h/3h)	63% (2h/15min)
8			 **49**	86% (2h/2h)	81% (2h/15min)
9			 **50**	70% (2h/2h)	73% (2h/15min)

10			 **51**	71% (4h/2h)	70% (4h/20min)

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice. T1 : Temps du premier couplage, T2 : Temps du deuxième couplage.

La structure du composé **44** synthétisé selon la méthodologie «one-pot» a été confirmée par diffraction des rayons X. La représentation ORTEP montre clairement l'insertion régiosélective du groupement phényle en position *C*-4 et du motif 3-méthoxyphényle en position *C*-2 (Figure 7).

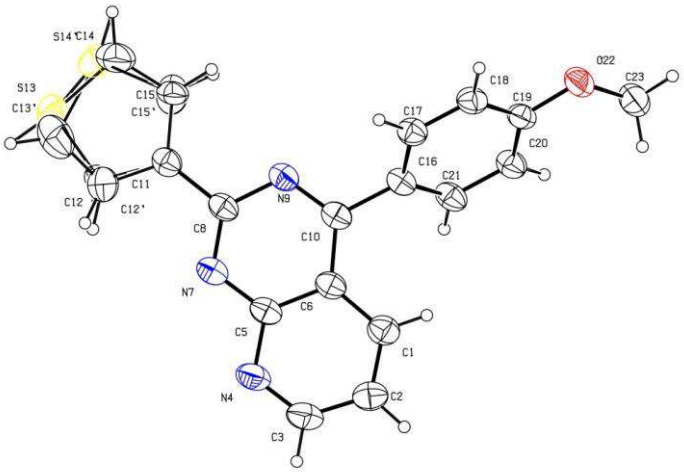


Figure 7. Représentation ORTEP du composé **44**

II.4. Réactivité de la 2-chloro-4-isopropylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis du couplage de Suzuki

Nous avons ensuite envisagé d'inverser l'ordre de réactivité des deux positions *C*-2 et *C*-4. Pour ce faire, nous avons protégé la position *C*-4 par un groupement isopropylsulfanyle *via* une substitution nucléophile SN_{Ar} sélective, ce qui devrait permettre un premier couplage de Suzuki en position *C*-2 du dérivé soufré **52** et ce, dans des conditions standards. Par la

suite, un second couplage en position *C*-4 des composés 4-isopropylsulfanyl-2-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines devrait donner accès aux composés pyrido[2,3-*d*]pyrimidines disubstituées (Schéma 47, Voie **B**).

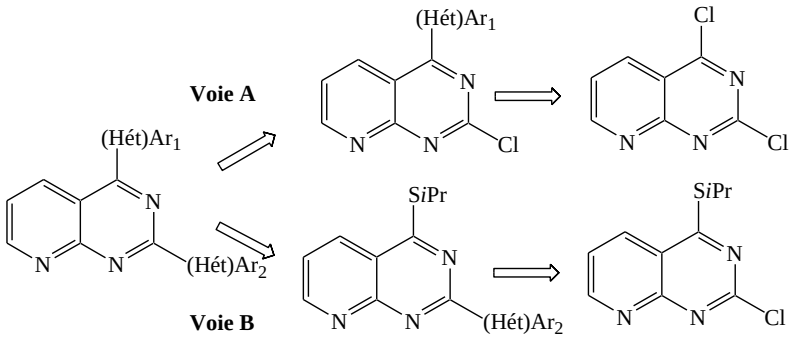


Schéma 47. Alternative pour la synthèse des 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

II.4.1. Synthèse des 4-isopropylsulfanyl-2-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Nous avons réalisé une série de couplages palladiés de type Suzuki-Miyaura sur l'intermédiaire monochloré **52**, dans le but d'inverser l'ordre de la réaction (Schéma 48).

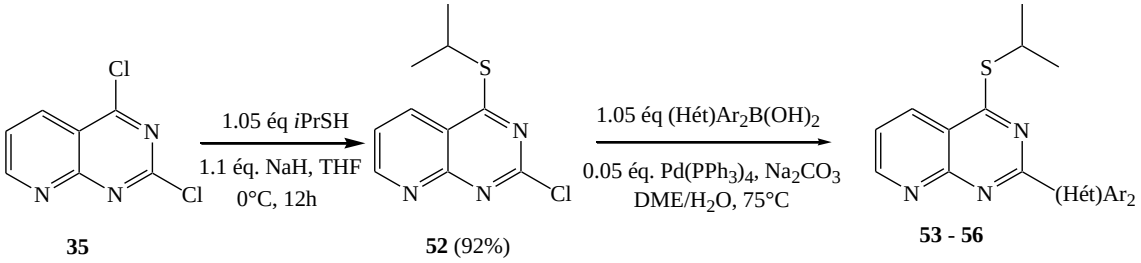
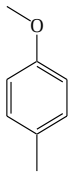
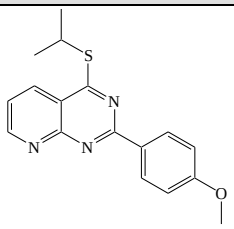
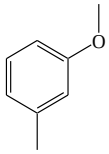
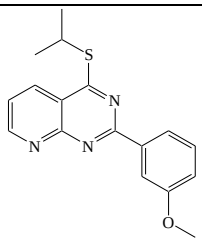
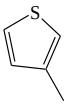
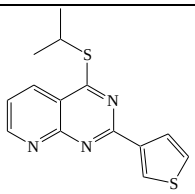
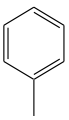
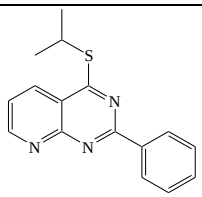


Schéma 48. Synthèse des 4-isopropylsulfanyl-2-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

La 2-chloro-4-isopropylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **52** est obtenue par réaction du produit dichloré **35** avec le 2-propanethiol en présence d'hydrure de sodium au sein du THF.

La 2-chloro-4-isopropylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **52** est ensuite engagée dans un couplage de type Suzuki avec différents acides aryl- et hétéro-arylboroniques. La réaction est menée en présence de carbonate de sodium, d'une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$ dans un mélange DME/H_2O (2/1) à 75°C. Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau 5. Les rendements en produits isolés varient entre 79 et 83%.

Tableau 5. Synthèse des 4-isopropylsulfanyl-2-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

Entrée	(hét)Ar_2	Produits	Rendements[a](temps)
1		 **53**	83% (2h)
2		 **54**	79% (3h)
3		 **55**	81% (3h)
4		 **56**	81% (3h)

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice.

II.4.2. Réactivité du groupement isopropylsulfanyle vis-à-vis des couplages pallado-catalysés

a) Rappels bibliographiques sur l'utilisation d'un alkyl- ou arylsulfanyle comme groupement partant dans le couplage de Suzuki

Notre équipe et celle de Liebeskind ont découvert, en même temps, la réaction de couplage des acides boroniques ou des tri-*n*-butylstannanes avec des thioéthers

hétéroaromatiques **L101** en présence de 5 mol % de $Pd(PPh_3)_4$, et de 2,2 équivalents d'un cofacteur, en l'occurrence CuMeSaI ou CuBr**.**Me_2S (Schéma 49).[201,202,203]

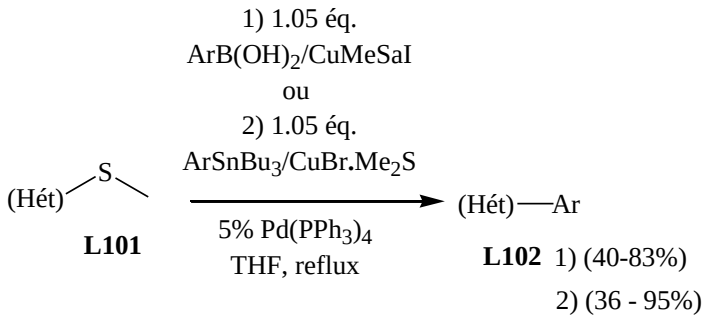


Schéma 49.Couplage de thioéthers hétéroaromatiques avec des acides boroniques ou des tri-*n*-butylstannanes

En 2007, notre équipe a rapporté des réactions de couplage entre diverses 3-méthylthio-6-(morpholin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazines **L103** et des acides boroniques en présence de $Pd(PPh_3)_4$, et de 2,2 équivalents du cofacteur CuTC [2-thiophènecarboxylate de cuivre (I)][204] (Schéma 50).[205]

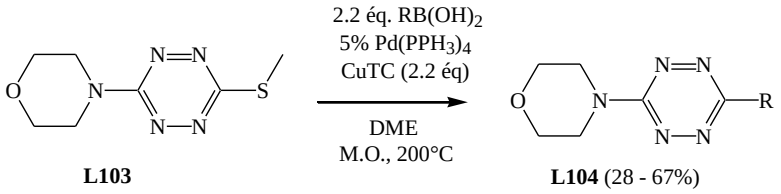


Schéma 50. Couplage de la 3-méthylthio-6-(morpholin-4-yl)-1,2,4,5-tétrazine avec des acides boroniques

Notre groupe a essayé d'utiliser la même méthodologie avec l'isomère 4-isopropylsulfanyl-2-hét(aryl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine **L105**. Toutes les arylations par réaction de Suzuki ont ainsi été réalisées avec succès conduisant aux adduits attendus avec d'excellents rendements (Schéma 51).[194]

[201] Alphonse, F.-A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Synlett.* **2002**, 447-450.
[202] Alphonse, F-A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-805.
[203] Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Org. Lett.* **2002**, *6*, 979-981.
[204] Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748-2749.
[205] Leconte, N.; Keromnes-Wuillaume, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Synlett*. **2007**, 204-210.

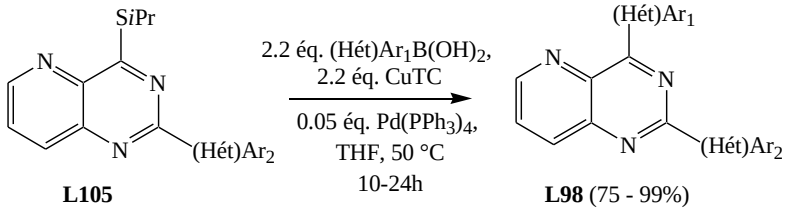


Schéma 51. Couplages de l'isomère 4-isopropylsulfanyl-2-hét(aryl)pyrido[3,2-*d*]pyrimidine avec des acides boroniques

Notre équipe a également développé des réactions de couplages entre des dérivés du 2-thiouracile **L106** et des organostannanes en présence de 5% de $Pd(PPh_3)_4$, et de 2,2 équivalents du cofacteur CuBr**.**Me_2S, cofacteur indispensable pour mener à bien cette réaction (Schéma 52).[206]

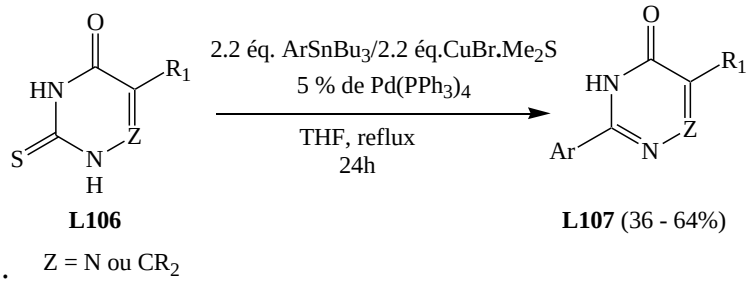


Schéma 52. Couplage entre des dérivés du 2-thiouracile et des tri-*n*-butylstannanes

Plus récemment, notre équipe a utilisé la même méthodologie avec la 7-hét(aryl)-2-méthyl-sulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **L108**, toutes les arylations conduisant aux adduits attendus avec d'excellents rendements (Schéma 53).[207]

[206] Sun, Q.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473–3476.
[207] Maingot, L.; Dehbi, O.; Buron, F.; Aadil, M.; Akssira, M.; Routier, S.; Guillaumet, G. *Synlett*. **2012**, *23*, 2449-2452.

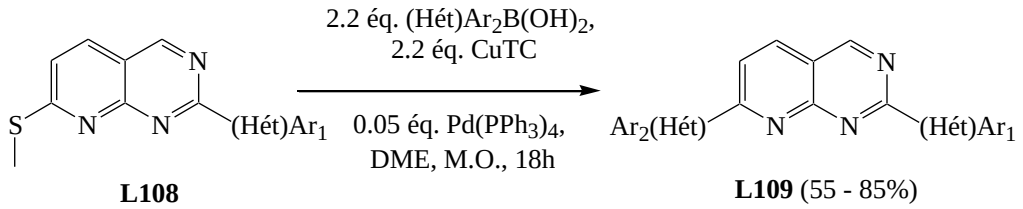


Schéma 53. Couplage des 7-hét(aryl)-2-méthylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines avec des acides boroniques

b) Couplage de Suzuki sur les composés 53-56

Pour accéder à des 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de composés 4-isopropylsulfanyl-2-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidiniques, la seconde réaction de couplage palladié exige la présence d'un cofacteur de cuivre (I). Sur la base tant des conditions de couplage rapportées par Liebeskind et que sur nos propres connaissances, nous avons appliqué cette stratégie aux composés **53-56** (Schéma 54). Les temps de réactions et les rendements en produits isolés sont consignés dans le tableau 6.

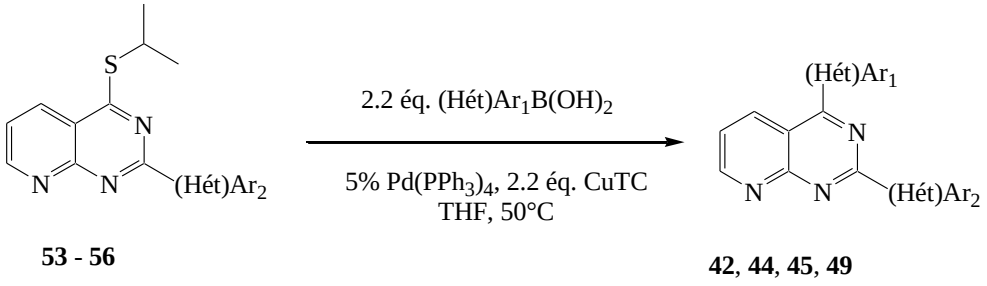
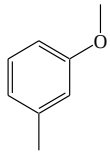
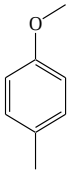
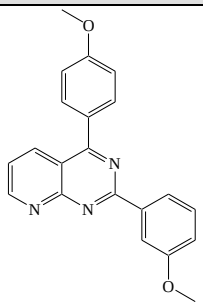
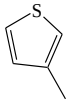
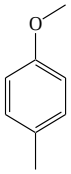
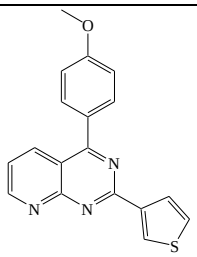
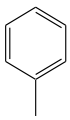
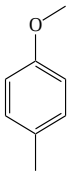
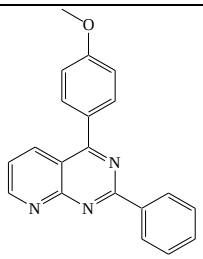
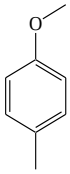
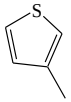
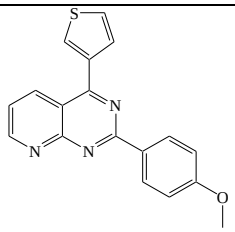


Schéma 54. Synthèse des 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de dérivés 4-isopropylsulfanyl-2-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidiniques

Il est intéressant de noter que la réaction de couplage croisé à l'aide de cuivre (I) en tant que cofacteur a lieu rapidement et que tous les produits sont isolés avec de bons rendements (71-86%) (Tableau 6, entrées 1-4). Ces résultats montrent l'efficacité de la séquence mise en œuvre.

Tableau 6. Synthèse des 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de composés 4-isopropylsulfanyl-2-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidiniques.

Entrée	(hét)Ar_2	(hét)Ar_1	Produits	Rendements[a] (Temps)
1			 **42**	75% (1h)
2			 **44**	71% (1h)
3			 **45**	75% (2h)
4			 **49**	86% (1h)

[a]Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice.

Chapitre III

Réactivité de la 2,4,6-trihalogénopyrido[2,3-d]pyrimidine vis-à-vis du couplage de Suzuki

III.1. Introduction

Compte tenu des excellents résultats obtenus lors de l'étude de la réactivité de la dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** vis-à-vis des couplages pallado-catalysés, nous avons décidé de synthétiser des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines trisubstituées, à partir de la 2,4,6-trichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine voire au départ de la 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

Espérant déceler une réactivité suffisamment différente entre ces trois atomes, nous envisageons de fonctionnaliser séquentiellement le motif pyrido[2,3-*d*]pyrimidinique par trois groupements différents. Pour ce faire, nous avons développé une stratégie de synthèse pour préparer les composés bromodichlorés **61** et trichlorés **62** puis étudié leur réactivité vis-à-vis des couplages pallado-catalysés. Ce travail a permis d'accéder à une nouvelle famille de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines trisubstituées en positions *C*-2, 4 et 6 et ce, par discrimination des trois atomes de chlore.

III.2. Rappels bibliographiques

Wipf a rapporté la préparation des quinazolines trisubstituées **L115** à partir de la 2,4,7-trichloroquinazoline **L110** *via* des réactions de couplage de Suzuki en présence d'une quantité catalytique de $Pd(PPh_3)_4$ et de K_2CO_3 ou de Na_2CO_3 comme base (Schéma 55).[208]

[208] Wipf, P.; George, K. M. *Synlett.* **2010**, 644-648.

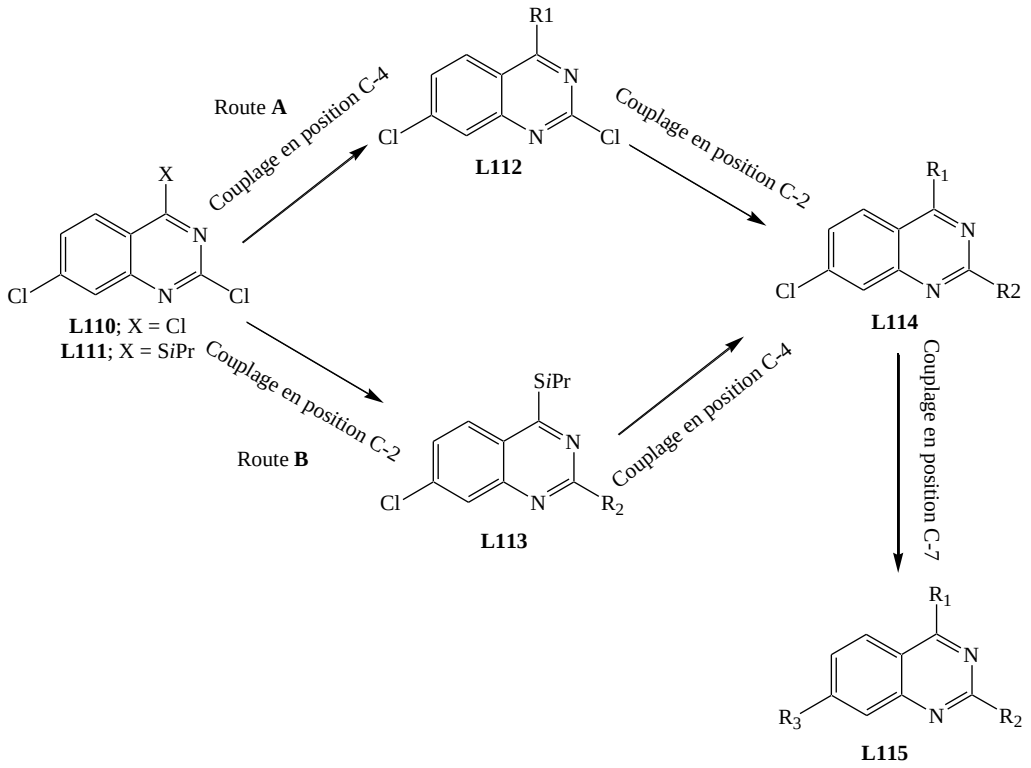


Schéma 55. Couplages sélectifs en série 2,4,7-trichloroquinazoline

A.G. du Bellay a réalisé, pour sa part, une substitution nucléophile sélective de type SN_{Ar} en position *C*-2 pour obtenir le produit monosubstitué **L116** (Schéma 56).[209]

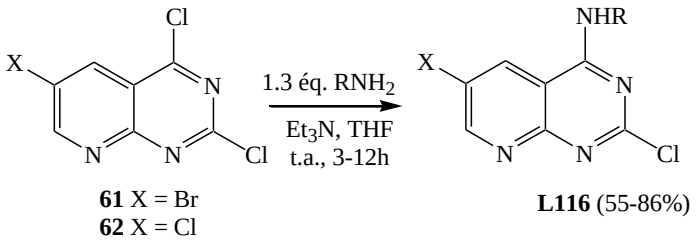


Schéma 56. Substitution nucléophile aromatique sélective SN en position *C*-4 des 2,4,6-trichloro- et 6-bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Le produit monosubstitué **L114** est ensuite utilisé pour mener à bien une deuxième substitution nucléophile ou un couplage de Suzuki en position *C*-2 et un couplage de Heck en position *C*-6 voire un double couplage de Sonogashira en positions *C*-4 et 6 (Schéma 57).[209]

[209] Du Bellay, A. G.; « Thèse de doctorat »; *Université d'Orléans (France)*, **2008**.

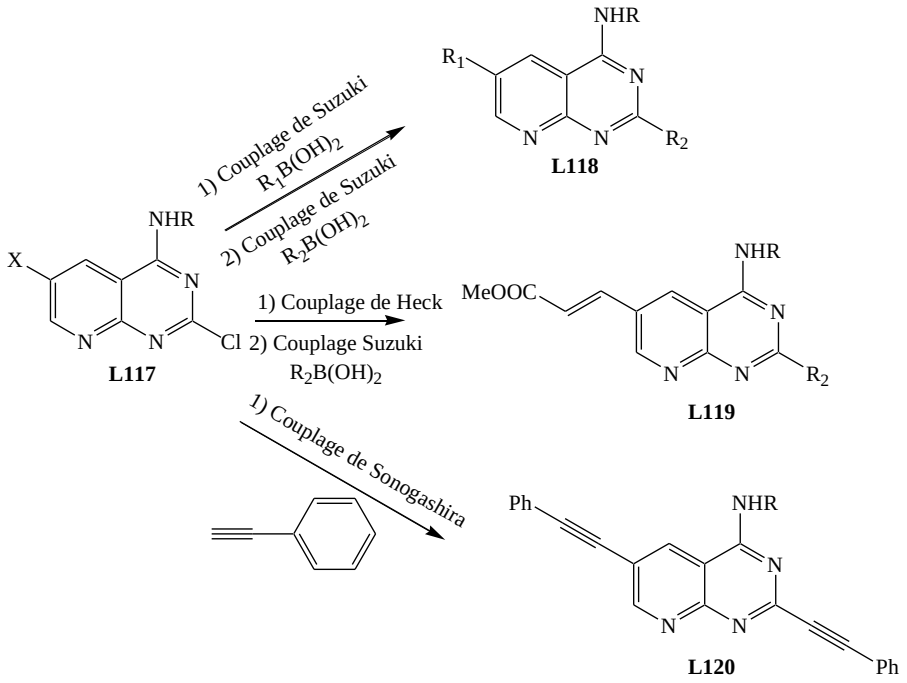


Schéma 57. Travaux de couplage sur les 6-bromo-2,4-dichloro- et 2,4,6-trichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Récemment, notre équipe a également mis en évidence une nouvelle méthode de synthèse de pyrido[3,2-*d*]pyrimidines trifonctionnalisées **L122**, en partant du composé trichloré **L121**, *via* un triple couplage de Suzuki ou des substitutions nucléophiles (Schéma 58).[210]

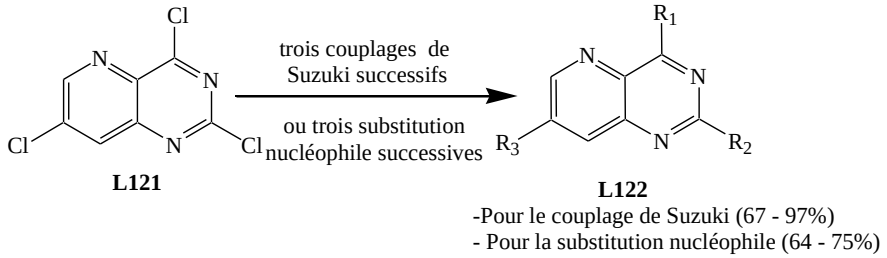


Schéma 58. Couplages sélectifs en série 2,4,7-trichloropyrido[3,2-*d*]pyrimidine

Au regard des résultats obtenus par les Drs Du Bellay, Tikad et Wipf nous avons décidé d'étudier la sélectivité de la 2,4,6-trichloro- et 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis des couplages de Suzuki (Schéma 59).

[210] Tikad, A.; Akssira, M.; Massip, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G.; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4523-4532.

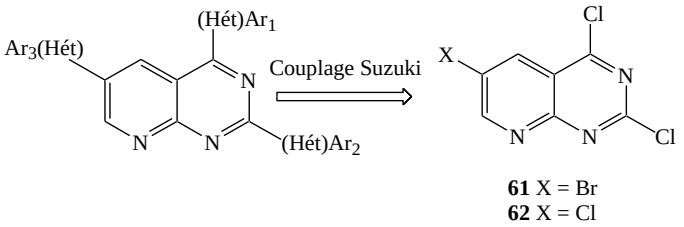


Schéma 59. Rétrosynthèse pour préparer les 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

III.3. Synthèse des 2,4,6-trichloro- et 6-bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Nous nous sommes orientés vers l'halogénation de l'acide nicotinique avant cyclisation afin d'obtenir au final l'intermédiaire clé (Schéma 60).

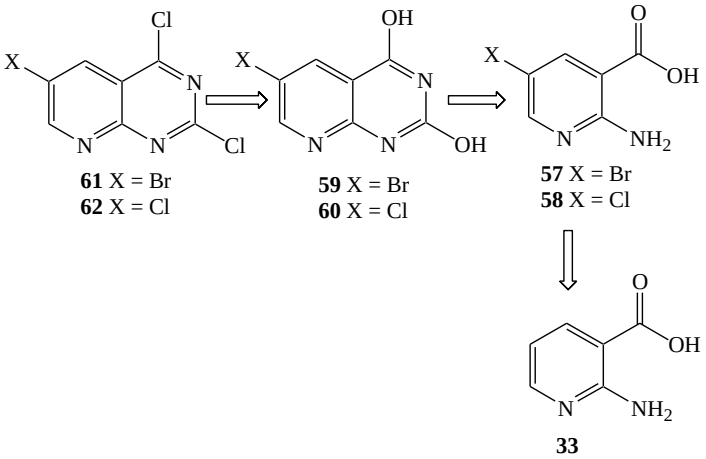


Schéma 60. Rétrosynthèse pour accéder aux 2,4,6-trichloro- et 6-bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

L'halogénation de l'acide 2-aminonicotinique est bien connue.[183] Elle fait appel à la réaction de l'halogène (brome ou chlore) en milieu acétique (Schéma 61, Tableau7). La présence d'eau n'est pas indispensable mais permet une meilleure solubilisation lors de la réaction.

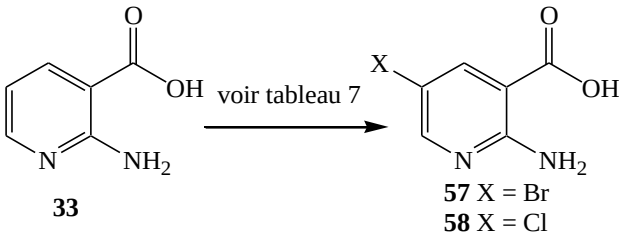


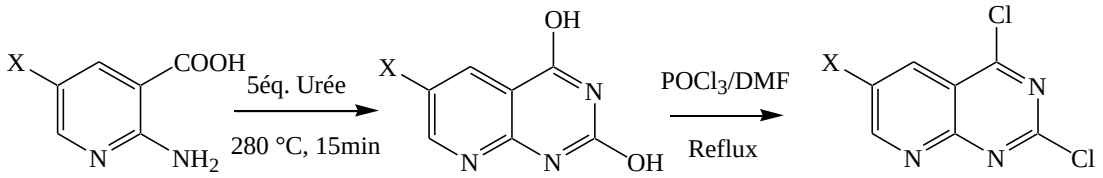
Schéma 61. Halogénation de l'acide 2-aminonicotinique

Tableau 7. Conditions pour l'halogénation de l'acide 2-aminonicotinique.

X	Produits	Conditions	Temps	Rendement[a]
Br	**57**	Br_2, AcOH / H_2O (T. A)	8h	89%
Cl	**58**	HCl, $KMNO_4$, AcOH / H_2O (T. A)	8h	81%

[a] Rendement en produits isolés par extraction suivie d'une évaporation.

Pour la cyclisation, nous avons choisi de reprendre les conditions utilisant l'urée, décrites précédemment pour le produit dihalogéné (Schéma 62, Tableau 8).



57 X = Br
58 X = Cl

59 X = Br
60 X = Cl

61 X = Br
62 X = Cl

Schéma 62. Synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines trihalogénées

Tableau 8. Synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines trihalogénés.

X	Cyclisation	Produits	Chloration	Produits
Br	86%	**59**	80%	**61**
Cl	64%	**60**	72%	**62**

Le produit **57** est chauffé à 280°C en présence d'urée pour conduire au composé **59** avec un rendement de 86%. La fonctionnalisation des positions *C*-2 et 4 est ensuite réalisée au moyen d'oxychlorure de phosphore porté au reflux avec un rendement de 80%. Cette même méthode est aussi appliquée en série chlorée.

III.4. Réactivité des composés trihalogénés

III.4.1. Réactivité de la 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Dans un premier temps, il nous a semblé nécessaire de vérifier la réactivité des halogènes vis-à-vis des couplages de type Suzuki (Schéma 63).

Le traitement du composé **64** avec un équivalent d'acide boronique conduit aux deux produits monosubstitués et disubstitués **66** et **67**, le produit disubstitué s'avérant prépondérant.

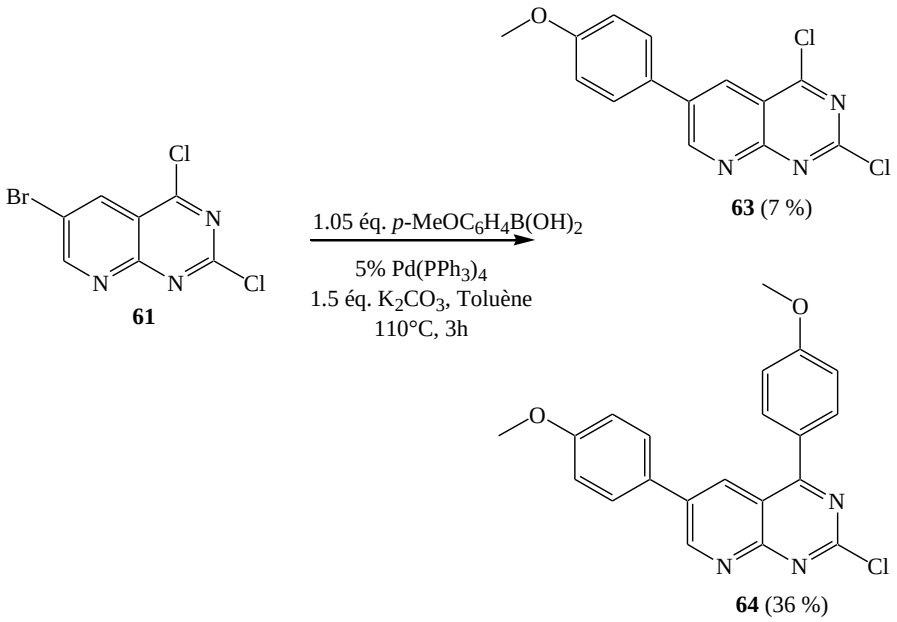


Schéma 63. Réactivité de la 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

La réaction du composé **61** avec un équivalent d'acide 4-méthoxyphénylboronique dans les conditions déjà révélées a permis d'obtenir le composé monocouplé **63** avec un rendement de 7% et le composé dicouplé avec un rendement de 36% (Schéma 63). Vu ce résultat acquis, la réactivité d'attaque en positions *C*-4 et 6 du composé **61** est équivalente ce qui explique l'obtention très majoritaire du composé dicouplé.

Suite à ce résultat, nous avons traité la 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **64** avec 2,05 équivalents d'acide boronique (Schéma 64) ce qui permet d'accéder aux dérivés doublements substitués avec de bons rendements (Tableau 9).

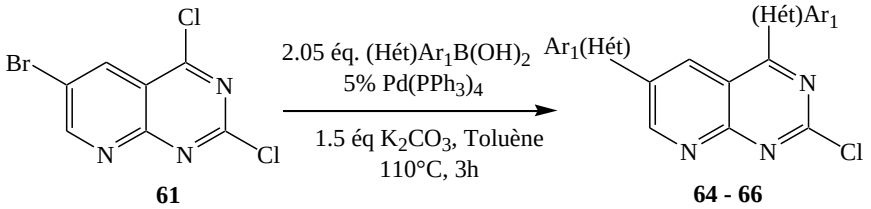
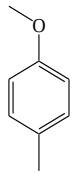
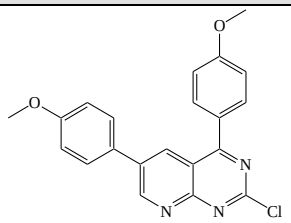
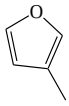
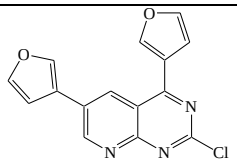
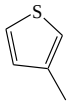
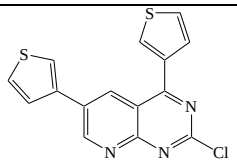


Schéma 64. Synthèse de 4-chloro-2,6-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Tableau 9. Synthèse de 4-chloro-2,6-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

Entrée	(hét)Ar_1	Produits	Rendements[a](temps)
1		 **64**	76% (3h)
2		 **65**	71% (3h)
3		 **66**	75% (3h)

[a] Rendements en produits isolés après purification sur colonne de silice.

Les réactions sont arrêtées lorsque la matière de départ a totalement disparu. Le motif aryle ou hétéroaryle étant introduit avec succès, les produits **64-66** attendus sont obtenus après purification par chromatographie sur gel de silice. Les rendements en produits isolés oscillent entre 76 et 71% pour un temps de réaction égal à 3 heures (Tableau 9).

III.4.2. Réactivité des 2-chloro-4,6-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Le chlore en position *C*-4 est alors engagé dans un couplage de Suzuki (Schéma 65). Selon les conditions habituelles, les réactions conduisent aux produits attendus avec des rendements de 67 à 72%. Les résultats sont montrés dans le tableau 10.

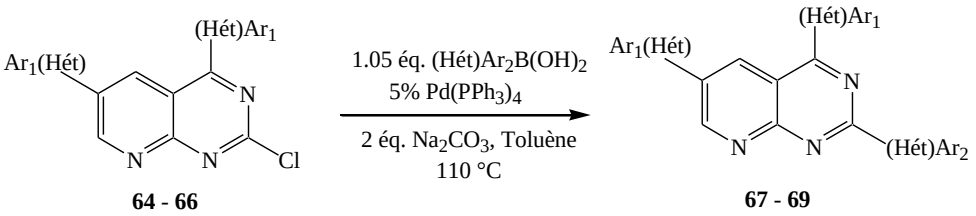
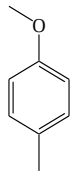
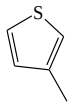
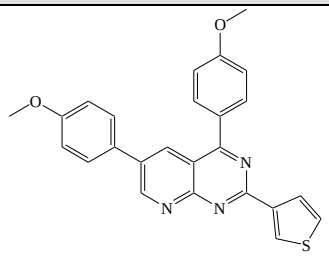
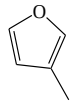
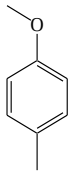
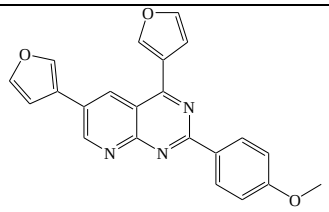
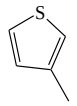
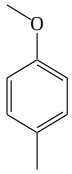
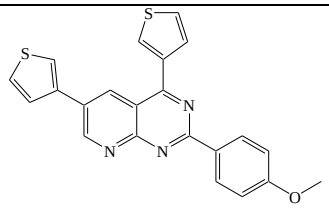


Schéma 65. Synthèse de 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de 2-chloro-2,6-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Tableau 10. Synthèse de 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de 2-chloro-4,6-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

Entrée	(hét)Ar_1	(hét)Ar_2	Produits	Rendements[a] (temps)
1			 **67**	71% (3h)
2			 **68**	67% (2h)
3			 **69**	72% (2h)

[a] Rendement en produits isolés après purification sur colonne de silice.

Après 2 à 3 heures de réaction, les composés **67**, **68** et **69** sont obtenus avec des rendements respectifs de 71, 67 et 72%.

III.4.3. Réactivité de la 2,4,6-trichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Après avoir introduit sélectivement des acides boroniques en position *C*-4 de la 2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35**, nous avons réitéré cette étude sur la 2,4,6-trichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **62**. La réaction du composé trichloré avec un équivalent d'acide 4-méthoxyphénylboronique, 1,5 équivalents de K_2CO_3 et 5 mol % de $Pd(PPh_3)_4$ dans le toluène à 110°C permet l'obtention très majoritaire du composé monocouplé **70** en position *C*-4 (83%) accompagné de seulement 3% du composé dicouplé **71** en positions *C*-2 et 4.

Le composé **70** est ensuite engagé dans un deuxième couplage de type Suzuki avec un équivalent d'acide 3-thiénylboronique, deux équivalents de Na_2CO_3 et 5 mol % de $Pd(PPh_3)_4$,

dans un mélange toluène/éthanol (2/1) à 110°C pour accéder au produit disubstitué **71** avec un rendement de 70% (Schéma 66).

La troisième réaction de couplage est effectuée en position *C*-6 du composé **71** en utilisant 1,05 équivalents d'acide 3-furylboronique, deux équivalents de K_2CO_3 et 5 mol % de $Pd(PPh_3)_4$ dans un mélange toluène/éthanol (2/1) à 110°C. Après 12 heures de réaction le composé **72** est obtenu avec un rendement de 67% (Schéma 66).

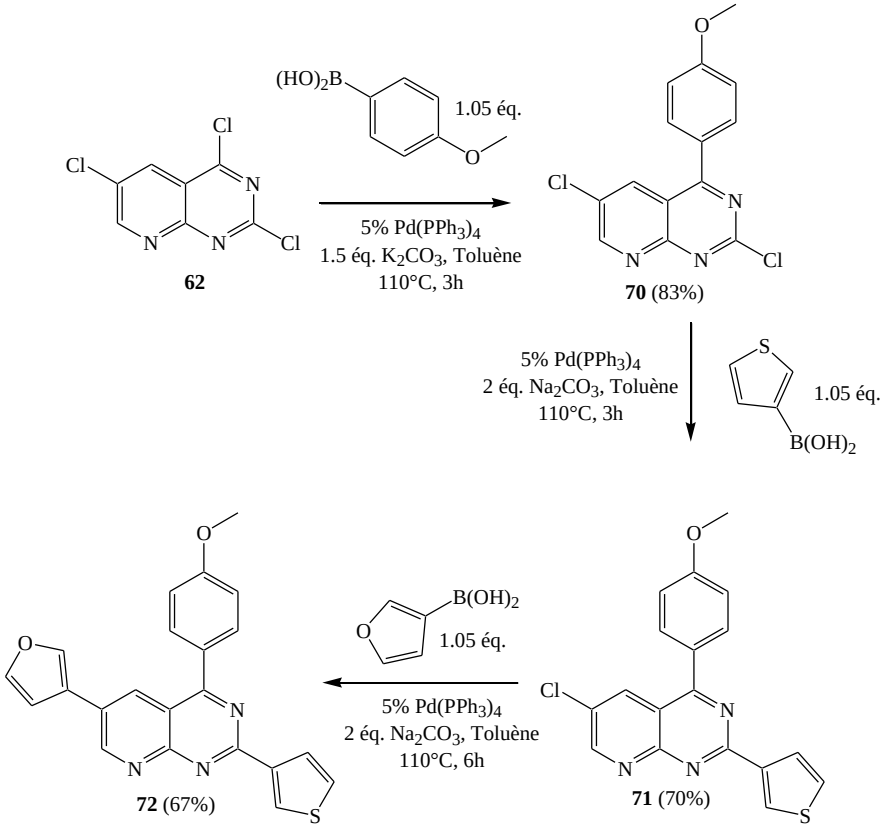


Schéma 66. Réactivité de 2,4,6-chloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis des couplages Suzuki-Miyaura

Compte tenu des résultats enregistrés, nous pouvons définir que l'ordre de réactivité des trois atomes de chlore sur la 2,4,6-trichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **62** vis-à-vis le couplage de Suzuki est le suivant : Cl(4)>Cl(2)>Cl(6).

Conclusions

Dans ce chapitre, la réactivité de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** vis-à-vis des couplages pallado-catalysés de type Suzuki a été étudiée.

L'étude cristallographique a permis de prouver avec certitude la régiosélectivité des couplages de Suzuki en position *C*-4 du composé **35**.

Par ailleurs, de nouvelles 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines ont été synthétisées *via* trois méthodologies originales :

La première à partir du composé **35**, en effectuant deux couplages successifs de même type (Suzuki) (Schéma 67) : le premier sélectivement en position *C*-4 et le deuxième en position *C*-2.

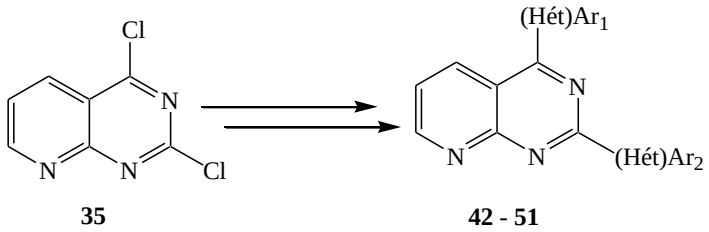


Schéma 67. Synthèse de 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines *via* deux couplages successifs de Suzuki

La deuxième en réalisant deux couplages séquentiels de Suzuki sur le composé **35** selon la méthodologie "one-pot" (Schéma 68).

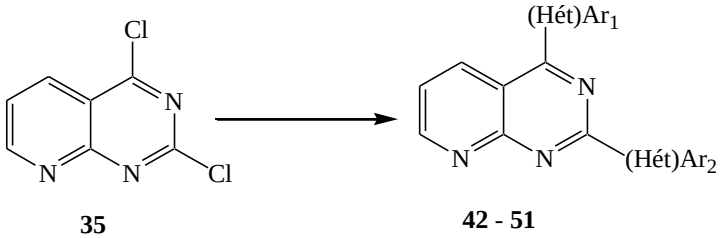
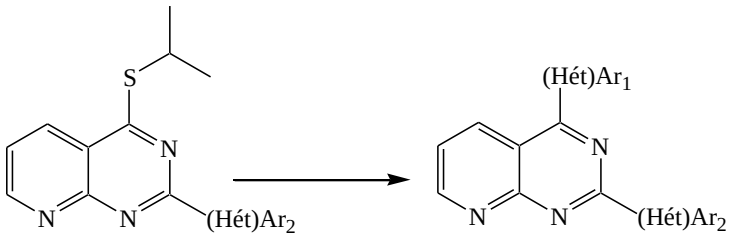


Schéma 68. Synthèse de 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines *via* la méthodologie "one-pot"

La troisième à partir des composés **53- 56** par des couplages croisés de type Suzuki, en déplaçant le motif isopropylsulfanyle en présence de CuTC comme cofacteur (Schéma 69). Cette troisième stratégie est apparue plus efficace et surtout plus rapide pour introduire des hétéroaryles encombrés ou peu réactifs en position *C*-4.[211]

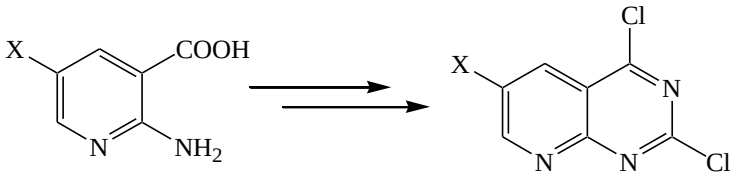
[211] Riadi, Y.; Massip, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Lazar, S.; Guillaumet, G.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4523-4532.



53 - 56 **42**, **44**, **45**, **49**

Schéma 69. Synthèse des 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de dérivés 4-isopropylsulfanyl-2-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidiniques

Dans un deuxième temps, nous avons développé une stratégie de synthèse simple, efficace et originale de la 2,4,6-trihalogènoropyrido[2,3-*d*]pyrimidine et ce, à partir de l'acide 2-amino-5-halogénonicotinic (Schéma 70).

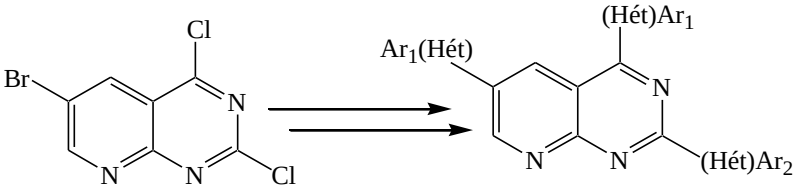


57 - 58 **61 - 62**

Schéma 70. Synthèse de la 2,4,6-trihalogénoropyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir de l'acide 2-amino-5-halogènonicotinic

Ensuite, nous avons étudié la réactivité de ces composés trihalogénés **61** et **62** vis-à-vis des couplages de Suzuki.

La première à partir du composé 6-bromo-2,4-dichloré **61**, le couplage Suzuki se fait sur les 2 halogènes en positions *C*-6 et 4 en même temps, le composé trisubstitué est obtenu par un troisième couplage Suzuki en position *C*-2 des produits disubstitués en positions *C*-4 et 6 (**64-66)** (Schéma 71).



61 **64 - 66**

Schéma 71. Synthèse de 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines au départ de la 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

L'ordre de réactivité des trois atomes de chlore sur la 2,4,6-trichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **62** est le suivant : Cl(4)>Cl(2)>Cl(6). Les couplages en position *C*-2, 4 et 6 ont été réalisés globalement dans les mêmes conditions que celles appliquées sur le composé dichloré **35**. Cette étude a mené à de nouvelles 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines (Schéma 72).

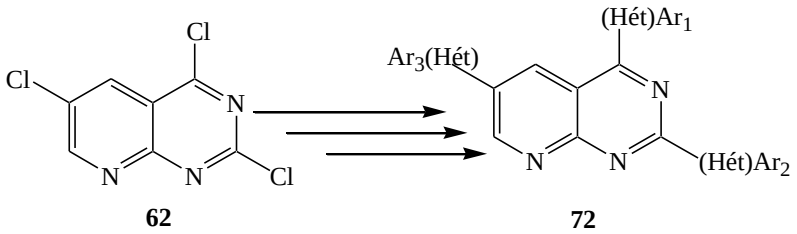


Schéma 72. Synthèse de la 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir de la 2,4,6-trichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine

Conclusion Générale

Et

Perspectives

Les objectifs de ce travail s'attachaient à la valorisation d'un biocatalyseur original l'ABM (Animal Bone Meal) et à la synthèse pallado-catalysée de nouveaux dérivés pyridopyrimidiniques.

Dans **la première partie** de ce travail, nous avons réussi de préparer un nouveau support biocatalytique à partir d'os animal (ABM) en utilisant un chauffage à haute température et après traitement de l'ABM soit par une solution de $NaNO_3$ ou KF qui permet d'obtenir des catalyseurs basiques ou soit par une solution d'acide de Lewis ($ZnCl_2$…) qui permet d'accéder à des supports acides.

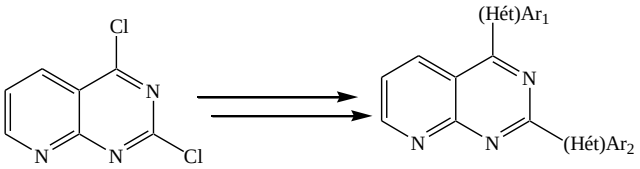
Ensuite, nous avons testé ce support biocatalytique à base d'ABM seul ou dopé dans différentes réactions catalytiques. Les produits de ces différentes réactions sont obtenus avec des très bons rendements :

- Addition de Michael des thiols aliphatiques et aromatiques sur les chalcones.
- Synthèse des α,α'-bis(benzylidène substitué)cycloalcanones en présence des cétones cycliques et des aldéhydes aromatiques.
- Condensation de Claisen-Schimidt et l'addition d'aza-Michael.
- Réaction de préparation des 2-amino-2-chromènes sous irradiation micro-onde en utilisant l'eau comme solvant.
- Préparation des 2-amino-3,5-dicarbonitrile-6-sulfanylpyridine à partir des aldéhydes, de malonitrile et de thiols dans l'eau et sous irradiation micro ondes.
- Synthèse de pyrano[2,3-*d*]pyrimidinones et de cyanopyridines.
- Préparation de cyanopyridines par condensation de l'aldéhyde aromatique, de β-cétoester, de malonitrile et d'un alcool sous irradiation de micro-onde ou chauffage classique.
- Préparation des 2-amino-6-benzothiazole-2-ylsulfanyl-chromènes à partir de *p*-bromophénol, de 2-benzothiazolethiol, de malonitrile et de différents aldéhydes sous irradiation micro-ondes.
- Synthèse de benzimidazoles, de benzoxazoles et de benzothiazoles à partir des d'*o*-phénylènediamine, d'*o*-aminophénol ou d'*o*-aminothiophénol avec différents aldéhydes aromatiques. Il est important de signaler que cette étude publiée dans le journal ''Tetrahedron Letters'' (Edition Elsevier) a été classée sur la liste des **10 articles les plus cités en 2011-2012 (Top-10)**.[124] Ce classement a été généré par le moteur SCOPUS sur les contributions en **Chimie Organique.**

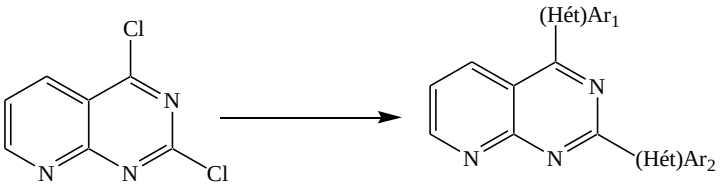
Ce nouveau support biocatalytique à base d'ABM peut être recyclé plusieurs fois ceci sans perte ni d'activité ni de sélectivité. Rendements excellents, vitesse de réactions accrues et simplicité de mises en œuvre caractérisent donc ces travaux.

Dans **la deuxième partie**, nous avons étudié la réactivité de la 2,4-dichloropyrdo[2,3-*d*]pyrimidine en catalyse homogène et en utilisant les complexes organométalliques du palladium dans la réaction de couplage de type Suzuki. Ainsi, nous avons abordé la synthèse et la réactivité de la 2,4-dichloropyrdo[2,3-*d*]pyrimidine vis-à-vis des couplages de Suzuki-Miyaura. Ces nouveaux dérivés 2,4-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines ont été préparés par trois méthodes originales :

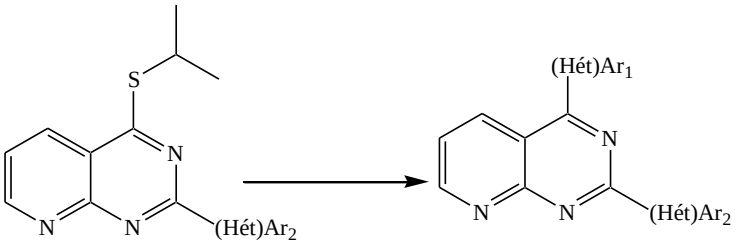
La première méthode à partir de 2,4-dichloropyrdo[2,3-*d*]pyrimidine en effectuant deux couplage simultanées de même type Suzuki : le premier sélectivement en position *C*-4 et le deuxième en *C*-2



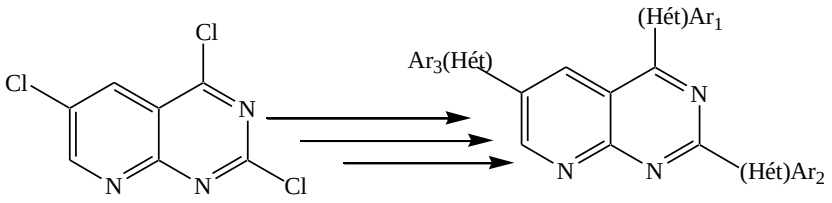
La deuxième méthode en faisant deux couplages séquentiels de type Suzuki sur la 2,4-dichloropyrdo[2,3-*d*]pyrimidine via la méthodologie « one-pot ».



La troisième méthode à partir des 4-isopropylsulfanyl-2-(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidiniques par des couplages croisés de types Suzuki en présence de CuTc comme cofacteur. Cette dernière méthodologie est plus efficace surtout pour inclure des hétéro-aryles encombrés ou peu réactifs en position *C*-4.



Ensuite, nous avons développé une nouvelle stratégie de synthèse simple et efficace de la 2,4,6-trihalogénoropyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir de l'acide 2-amino-5-hlogénonicotinic. Le composé trihalogéné issu de cette réaction a été étudié dans la réaction de couplage de Suzuki. Pour le composé 6-bromo-2,4-dichloro, le couplage se fait sur les 2 halogènes en position six et quatre en même temps, le composé trisubstitué est obtenu par un troisième couplage Suzuki en position deux des produits disubstitués en position quatre et six. L'ordre de réactivité des trois atomes de chlore sur la 2,4,6-trichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine est le suivant C1(4)>C1(2)>C1(6). Ces couplages ont été effectués dans les mêmes conditions appliquées sur le composé dihalogéné.

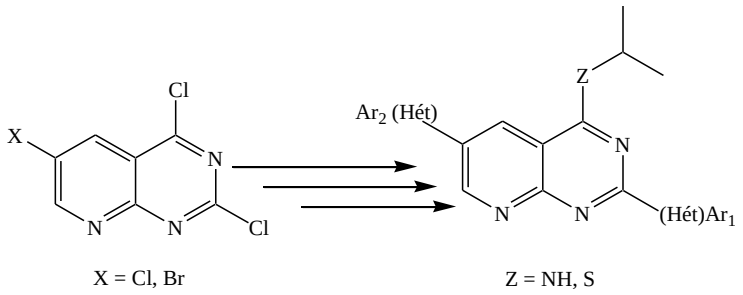


Cette étude a été étendue à la synthèse de nouvelles 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

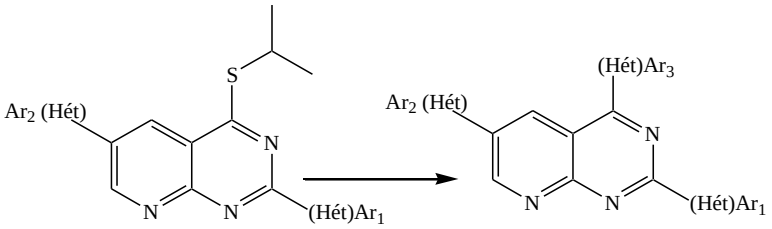
En perspective, nous envisageons d'une part d'utiliser l'ABM modifié au vanadium comme un nouveau catalyseur pour l'oxydation des cycloalcanones et des α-cétols en présence de l'oxygène moléculaire.

D'autre part, nous étendons cette approche à d'autres catalyseurs à base des déchets naturels et élargir ainsi leurs champs d'application, d'entreprendre l'étude de la modification de la structure de ces nouveaux catalyseurs par différents sels et les utiliser en tant que catalyseurs dans diverses réactions en chimie organique. Ces biocatalyseurs vont présenter, en outre, l'avantage d'être en adéquation avec les exigences de la chimie verte.

Dans le cas des pyridopyrimidines, nous proposons d'étudier la réactivité des composés 2,4,6-trihalogènopyrido[2,3-*d*]pyrimidines vis-à-vis d'une quantité équimolaire d'isopropylamine ou isopropanthiol pour protéger la position *C*-4 et appliquer des couplages Suzuki sur les deux positions *C*-2 et *C*-6.



Ainsi, cette stratégie nous permettra d'accéder aux dérivés 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de composés 4-isopropylsulfanyl-2,6-di(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidiniques, suivi d'une réaction de couplage palladié en présence d'un cofacteur de cuivre (I).



Ces nouvelles compétences dans la chimie des pyridopyrimidines permettent d'envisager de façon sereine l'utilisation de ces méthodologies extrêmement efficaces dans des programmes de chimie médicinale afin de créer de nouvelles substances interagissant avec les sites actifs d'enzymes comme les kinases, un thème majeur de l'ICOA.

Partie

Expérimentale

Conditions générales

I. Réactifs et solvants

- Le tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0)[212] et le CuTC[213] sont préparés d'après les méthodes décrites dans la littérature. Les autres produits sont commerciaux.
- Les solvants utilisés sont de qualité HPLC sauf indication contraire. Ceux qui doivent être anhydres sont distillés selon les procédés[214] ci-dessous :

- le toluène, le 1,2-diméthoxyéthane et le tétrahydrofurane sur sodium et benzophénone
- le *N*,*N*-diméthylformamide sous pression réduite sur oxyde de baryum.

II. Appareillage et outils d'analyses

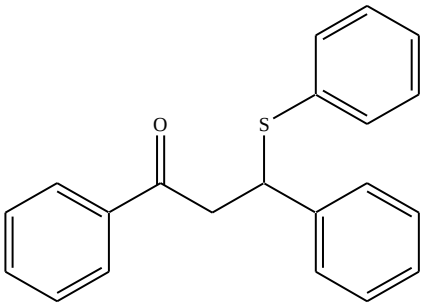
Les réactions sous micro-ondes sont effectuées grâce à un appareil Biotage Initiator.
Le suivi des réactions est réalisé par chromatographie sur couche mince (CCM) sur des feuilles d'aluminium couvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous lampe ultra-violet à 254 nm.
Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck40-70 mM (230-400 mesh).
Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (^{1}H-RMN, 250 MHz ou 400 MHz) et du carbone (^{13}C-RMN, 62,5 MHz ou 100 MHz) sont enregistrés en solution sur un appareil Bruker Avance DPX250 (250,131 MHz) ou sur un appareil Bruker Avance II (400 MHz).
- Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par millions (ppm) par rapport : au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutéré ($CDCl_3$) et au signal résiduel du diméthylsulfoxyde deutéré (DMSO-d_6).
- La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), doublet dédoublé (dd), doublet dédoublé dédoublé (ddd), triplet (t), triplet dédoublé (dt), quadruplet (q), multiplet (m). Les constantes de couplages (*J*) sont exprimées en Hertz (Hz).
- Les spectres infra-rouge (IR) sont enregistrés sur un spectromètre Thermo-Nicolet AVATAR 320 AEK0200713. Il s'agit d'un ATR (Réflexion Totale Atténuée) doté d'un

[212] Coulson, D. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.
[213] Zhang, S.; Zhang, D.; Liebeskind, L.S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313.
[214] Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. in *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Sydney **1988**, 391.

cristal en germanium. L’échantillon est directement déposé sur le germanium et compriméavant l’enregistrement du spectre.

- Les spectres de masse (MS) sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer Sciex de type API 300. Les échantillons préalablement solubilisés dans une solution MeOH/H_2O (95/5), en présence ou non d'acide acétique ou d'ammoniaque, sont ionisés par la technique du spray ionique.
- Les points de fusion (Pf) sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil Büchi et ne sont pas corrigés.
- Les spectres de masse haute résolution (HRMS) sont réalisés au Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest, à l'université Rennes I, avec un spectromètre haute résolution Varian MAT 311 (EI) ou un spectromètre MS/MS haute résolution ZabSpec TOF Micromass (ESI).
- Les ORTEP des produits **36**, **44** et **50** ont été réalisés avec des diffractomètres de type CAD4 Enraf Nonius et R-axis Rapid de Rigaku MSC par le Laboratoire de Pharmacochimie (CNRS FRE 3396) de l'Université Victor Segalen de Bordeaux.

3-(Phénylsulfanyl)-3,1-diphényl-propan-1-one



MM = 318,44 g/mol ($C_{21}H_{18}OS$)

3a

Mode opératoire :

Un mélange équimolaire de la chalcone **1a** (208 mg, 1,0 mmol), du thiol **2a** (110 mg, 1,0 mmol) et du catalyseur ABM (0,1 g) dans du méthanol (1,5 mL) est agité à température ambiante pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite filtré puis le catalyseur est lavé avec du dichlorométhane (2 x 3 mL). Après réduction du filtrat sous pression réduite, le résidu est recristallisé ($AcOEt/CH_2Cl_2$: 80/20) pour conduire au produit **3a**.

Rendement : 76% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 115-117°C (116-118)[215]

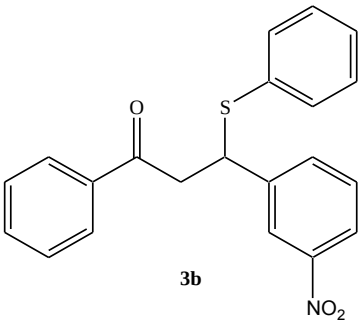
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1255, 1448, 1678

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.54–3.50 (m, 2H, CH_2), 4.92 (dd, 1H, *J* = 8.0, 6.2 Hz, CH), 7.21-7.08 (m, 6H, H_{Ar}), 7.30-7.23 (m, 4H, H_{Ar}), 7.34 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.46 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 45.2 (CH), 48.5(CH), 117.8 (CH), 125.1 (CH), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 127.9 (CH), 128.2 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 132.8 (CH), 133.4 (CH), 134.4 (Cq), 136.9 (Cq), 141.4 (Cq), 197.14 (Cq).

[215] Zahouily, M.; Mounir, B.; Charki, H.; Mezdar, A.; Bahlaouan, B.; Ouammou, M. *Arkivoc* **2006**, (*xiii*), 178-186.

3-(3-Nitrophényl)-1-phényl-3-(phénylthio)-1-propanone



3b

MM = 363,44 g/mol ($C_{21}H_{17}NO_3S$)

Mode opératoire :

Le composé **3b** est obtenu à partir de la chalcone **1b** (253 mg, 1,0 mmol), du thiol **2a** (110 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 5 minutes de réaction.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide marron

Point de fusion : 108-110°C (108-110)[216]

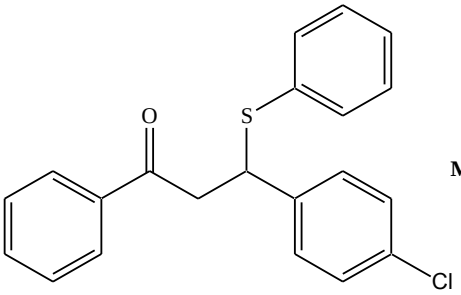
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1259, 1476, 1708

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.56-3.60 (m, 2H, CH_2), 4.92 (dd, 1H, *J* = 6.2, 8.0 Hz, CH), 7.38-7.48 (m, 5H, H_{Ar}), 7.56-7.6 (m, 4H, H_{Ar}), 7.65 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.73 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 46.1 (CH), 49.0 (CH), 116.8 (CH), 124.9 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 129.8 (CH x 2), 132.9 (CH), 133.6 (CH), 134.7 (Cq), 137.3 (Cq), 142.7 (Cq), 160.2 (Cq), 197.8 (Cq).

[216] Chayan, G.; Rammohan, P.; Asok K. M. *Arkivoc* **2012**, (*ix*), 85-94.

3-(4-Chlorophényl)-1-phényl-3-(phénylthio)-1-propanone



MM = 352,89 g/mol ($C_{21}H_{17}ClOS$)

3c

Mode opératoire :

Le composé **3c** est obtenu à partir de la chalcone **1c** (242 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2a** (110 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide blanc

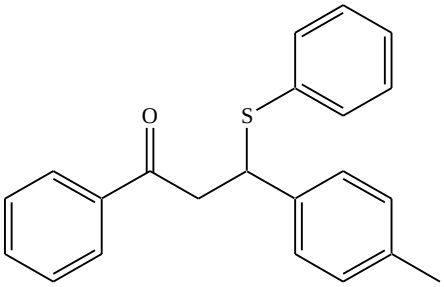
Point de fusion : 64-66°C (64-67)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1259, 1476, 1708

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.57–3.62 (m, 2H, CH_2), 4.91 (dd, 1H, *J* = 6.2, 8.0 Hz, CH), 7.42-7.48 (m, 5H, H_{Ar}), 7.55-7.58 (m, 4H, H_{Ar}), 7.64 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.72 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 45.4 (CH), 48.9(CH), 117.1 (CH), 125.2 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.7 (CH x 2), 133.0 (CH), 133.8 (CH), 134.9 (Cq), 137.1 (Cq), 142.1 (Cq), 160,4 (Cq), 197.18 (Cq).

3-(4-Méthylphényl)-1-phényl-3-(phénylthio)-1-propanone



MM = 332,47 g/mol ($C_{22}H_{20}OS$)

3d

Mode opératoire :

Le composé **3d** est obtenu à partir de la chalcone **1d** (222 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2a** (110 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 65-67°C (65-67)[217]

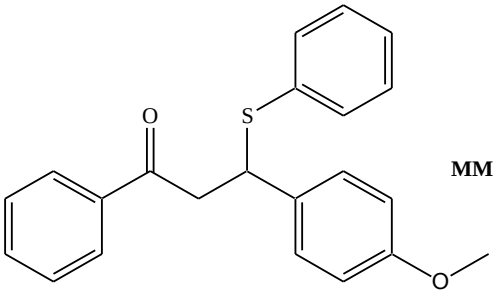
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1250, 1452, 1689

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37(s, 3H, CH_3), 3.51–3.56 (m, 2H, CH_2), 4.93 (dd, 1H, *J* = 6.2, 8.0 Hz, CH), 7.45-7.49 (m, 5H, H_{Ar}), 7.56-7.59 (m, 4H, H_{Ar}), 7.66 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.81 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 44.6 (CH), 47.5 (CH), 49.1(CH_3), 116.9 (CH), 127.0 (CH), 127.9 (CH), 128.6 (CH), 128.7 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 130.0 (CH x 2), 132.8 (CH), 133.9 (CH), 135.0 (Cq), 136.9 (Cq), 142.6 (Cq), 161.2 (Cq), 197.9 (Cq).

[217] Abaee, M. S.; Cheraghi, S.; Navidipoor, S.; Mojtahedi, M. M.; Forghani, S. *Tetrahedron Lett*. 2012, *53*, 4405-4408

3-(4-Méthoxyphényl)-1-phényl-3-(phénylthio)-1-propanone



MM = 348,47 g/mol ($C_{22}H_{20}O_2S$)

3e

Mode opératoire :

Le composé **3e** est obtenu à partir de la chalcone **1e** (238 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2a** (110 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 1 heure de réaction.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide blanc

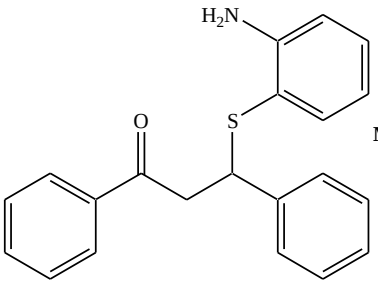
Point de fusion : 84-86°C (83-85)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1252, 1472, 1684

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.15 (s, 3H, CH_3), 3.52–3.58 (m, 2H, CH_2), 4.88 (dd, 1H, *J* = 6.2, 8.0, Hz, CH), 7.48-7.52 (m, 5H, H_{Ar}), 7.55-7.58 (m, 4H, H_{Ar}), 7.59 (t, 2H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar}), 7.79 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 43.8 (CH), 46.6 (CH), 49.3 (CH_3), 117.1 (CH), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 128.6 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 130.1 (CH x 2), 132.6 (CH), 133.6 (CH), 135.1 (Cq), 136.7 (Cq), 142.7 (Cq), 159.2 (Cq), 198.0 (Cq).

3-(2-Amino-phénylsulfanyl)-3,1-diphényl-propan-1-one



MM = 333,46 g/mol ($C_{21}H_{19}NOS$)

3f

Mode opératoire :

Le composé **3f** est obtenu à partir de la chalcone **1a** (208 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2b** (125 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 5 minutes de réaction.

Rendement : 76% **Aspect** : Solide blanc

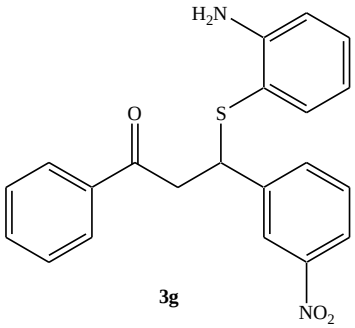
Point de fusion : 125-127°C (126-128)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1269, 1459, 1696

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.69–3.53 (m, 2H, CH_2), 4.44 (br s, 2H, NH_2), 4.73 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, CH), 6.52 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.67 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.10-7.05 (m, 2H, H_{Ar}), 7.24-7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 7.43 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.54 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 44.1 (CH), 47.1 (CH), 114.9 (CH), 115.7 (CH), 118.0 (CH), 127.3 (Cq), 127.6 (CH), 128.1 (CH x 2), 128.4 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 130.7 (CH x 2), 133.3 (CH), 136.8 (CH), 137.7 (Cq), 141.7 (Cq), 149.5 (Cq), 197.2 (Cq).

3-(2-Amino-phénylsulfanyl)-3-(3-nitrophényl)-1-phényl-propan-1-one



3g

MM = 378,45 g/mol ($C_{21}H_{18}N_2O_3S$)

Mode opératoire :

Le composé **3g** est obtenu à partir de la chalcone **1b** (253 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2b** (125 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 5 minutes de réaction.

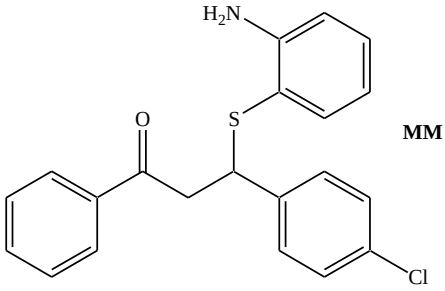
Rendement : 94% **Aspect** : Huile marron

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1281, 1476, 1698

^{1}**H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.54-3.62 (m, 2H, CH_2), 4.46 (br s, 2H, NH_2), 4.79 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 6.61 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.14-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.51 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.66 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 44.6 (CH), 47.8 (CH), 115.0 (CH), 115.8 (CH), 118.8 (CH), 128.4 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 130.9 (CH x 2), 133.5 (CH), 136.4 (CH), 137.8 (Cq), 141.5 (Cq), 149.4 (Cq), 159.7 (Cq), 161.1 (Cq), 197.6 (Cq).

3-(2-Amino-phénylsulfanyl)-3-(4-chlorophényl)-1-phényl-propan-1-one



MM = 367,90 g/mol ($C_{21}H_{18}ClNOS$)

3h

Mode opératoire :

Le composé **3h** est obtenu à partir de la chalcone **1a** (242 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2b** (125 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 5 minutes de réaction.

Rendement : 94% **Aspect** : Solide blanc

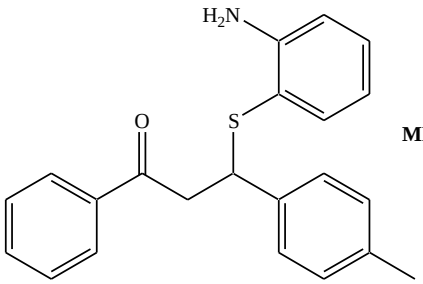
Point de fusion : 82-84°C (78-81)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1281, 1476, 1698

^{1}**H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.54-3.62 (m, 2H, CH_2), 4.46 (br s, 2H, NH_2), 4.79 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 6.61 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.14-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.51 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.66 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 MHz, $CDCl_3$) δ 44.6 (CH), 47.8 (CH), 115.0 (CH), 115.8 (CH), 118.8 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 130.9 (CH x 2), 133.5 (CH), 136.4 (CH), 137.8 (Cq), 141.5 (Cq), 149.4 (Cq), 161.1 (Cq), 197.6 (Cq).

3-(2-Amino-phénylsulfanyl)-3-(4-méthylphényl)-1-phényl-propan-1-one



MM = 347,48 g/mol ($C_{22}H_{21}NOS$)

3i

Mode opératoire :

Le composé **3i** est obtenu à partir de la chalcone **1a** (222 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2b** (125 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 5 minutes de réaction.

Rendement : 97% **Aspect** : Solide marron

Point de fusion : 147-149°C (149-150)[218]

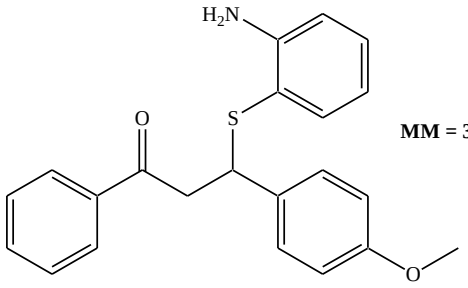
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1281, 1476, 1698

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37(s, 3H), 3.54-3.62 (m, 2H, CH_2), 4.46 (br s, 2H, NH_2), 4.79 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 6.61 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.14-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.51 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.66 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 43.7 (CH), 48.1 (CH), 49.6 (CH_3), 115.2 (CH), 116.1 (CH), 118.6 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 131.0 (CH x 2), 133.2 (CH), 135.9 (CH), 137.6 (Cq), 141.2 (Cq), 149.3 (Cq), 161.3 (Cq), 197.4 (Cq).

[218] Weiyi, C.; Ling, S. *Catal. Commun*. **2008**, *9*, 1079-1081.

3-(2-Amino-phénylsulfanyl)-3-(4-méthoxyphényl)-1-phényl-propan-1-one



MM = 347,48 g/mol ($C_{22}H_{21}NO_2S$)

3j

Mode opératoire :

Le composé **3h** est obtenu à partir de la chalcone **1a** (238 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2b** (125 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 5 minutes de réacrion.

Rendement : 97% **Aspect** : Solide blanc

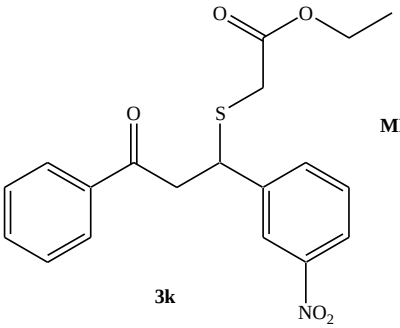
Point de fusion : 124-126°C (126-129)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1281, 1476, 1698

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.37(s, 3H), 3.54-3.62 (m, 2H, CH_2), 4.46 (br s, 2H, NH_2), 4.79 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 6.61 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.14-7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 7.21-7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 7.51 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.66 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 43.7 (CH), 48.1 (CH), 49.6 (CH_3), 115.2 (CH), 116.1 (CH), 118.6 (CH), 127.4 (CH), 128.7 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 131.0 (CH x 2), 133.2 (CH), 135.9 (CH), 137.6 (Cq), 141.2 (Cq), 149.3 (Cq), 161.3 (Cq), 197.4 (Cq).

3-(4-Nitrophényl)-3-(2-mercaptoacétate d'éthyl)--1-phényl-propan-1-one



MM = 347,48 g/mol ($C_{19}H_{19}NO_5S$)

3k

Mode opératoire :

Le composé **3k** est obtenu au départ de la chalcone **1b** (253 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 75% **Aspect** : Solide marron

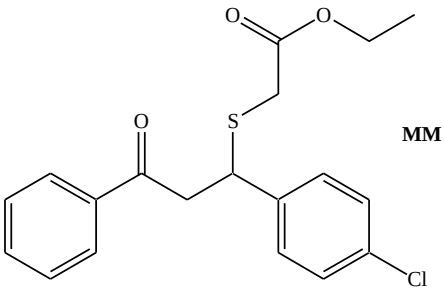
Point de fusion : 67-69°C (70)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1263, 1476, 1687

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 3.22-3.32 (m, 2H, CH_2), 3.44-3.69 (m, 4H, CH_2), 4.72 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 6.63 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.11-7.17 (m, 2H, H_{Ar}), 7.26-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.78 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 22.5 (CH_3), 43.3 (CH), 48.2 (CH), 52.2 (CH), 52.9 (CH), 115.7 (CH), 116.8 (CH), 118.9 (CH), 128.9 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 129.4 (CH), 131.1 (CH), 137.8 (Cq), 141.6 (Cq), 149.5 (Cq), 161.7 (Cq), 197.9 (Cq).

3-(4-Chlorophényl)-3-(2-mercaptoacétate d'éthyl)-1-phényl-propan-1-one



MM = 347,48 g/mol ($C_{19}H_{19}ClO_3S$)

3l

Mode opératoire :

Le composé **3l** est obtenu à partir de la chalcone **1c** (242 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 30 minutes de réaction.

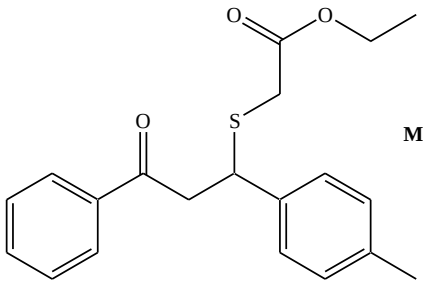
Rendement : 92% **Aspect** : Huile incolore

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1263, 1488, 1657

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H, CH_3), 3.23-3.32 (m, 2H, CH_2), 3.41-3.66 (m, 4H, CH_2), 4.76 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 6.64 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.13-7.19 (m, 2H, H_{Ar}), 7.28-7.34 (m, 5H, H_{Ar}), 7.79 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 21.7 (CH_3), 43.6 (CH), 48.5 (CH), 52.1 (CH), 52.6 (CH), 115.8 (CH), 116.6 (CH), 118.9 (CH), 128.9 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 129.4 (CH), 131.1 (CH), 136.9 (Cq), 142.1 (Cq), 149.2 (Cq), 161.4 (Cq), 197.1 (Cq).

3-(2-Mercaptoacétate d'éthyl)-3-(4-méthoxyphényl)-1-phényl-propan-1-one



MM = 347,48 g/mol ($C_{20}H_{22}O_3S$)

3m

Mode opératoire :

Le composé **3m** est obtenu à partir de la chalcone **1d** (222 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 30 minutes de réaction.

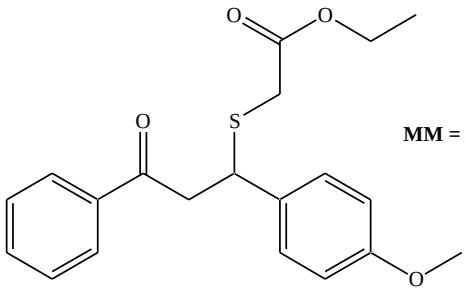
Rendement : 86% **Aspect** : Huile blanche

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1266, 1489, 1661

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.39 (s, 3H), 3.26-3.36 (m, 2H, CH_2), 3.45-3.69 (m, 4H, CH_2), 4.72 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 6.61 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.21-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.29-7.36 (m, 5H, H_{Ar}), 7.83 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 21.6 (CH_3), 22.8 (CH_3), 43.9 (CH), 48.8 (CH), 52.3 (CH), 52.9 (CH), 114.8 (CH), 116.2 (CH), 118.8 (CH), 129.0 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 129.8 (CH), 131.2 (CH), 136.9 (Cq), 142.6 (Cq), 149.2 (Cq), 161.7 (Cq), 197.8 (Cq).

3-(2-Mercaptoacétate d'éthyl)-3-(4-méthoxyphényl)-1-phényl-propan-1-one



MM = 347,48 g/mol ($C_{20}H_{22}O_4S$)

3n

Mode opératoire :

Le composé **3n** est obtenu à partir de la chalcone **1e** (242 mg, 1,0 mmol) et du thiol **2c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **3a**, en 1 heure de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide incolore

Point de fusion : 96-98°C (95)[219]

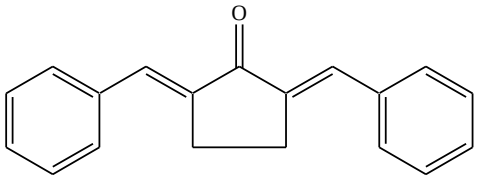
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1255, 1477, 1684

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.36 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 3.24-3.34 (m, 2H, CH_2), 3.47-3.70 (m, 4H, CH_2), 4.38 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 6.34 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.25–7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42–7.51 (m, 5H, H_{Ar}), 7.82 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 23.6 (CH_3), 34.8 (CH_3), 42.9 (CH), 48.8 (CH), 52.5 (CH), 52.9 (CH), 115.1 (CH), 116.6 (CH), 118.9 (CH), 129.4 (CH x 2), 129.9 (CH x 2), 130.3 (CH), 131.4 (CH), 136.8 (Cq), 142.2 (Cq), 149.3 (Cq), 161.8 (Cq), 197.9 (Cq).

[219] Robert, J. F.; Xicluna, A.; Ombetta, J. E.; Alhassan, M.; Mercier, M. F.; Dankar, A.; Guinchard, C.; Laude, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 478-485.

2,6-Dibenzylidène-cyclopentanone



MM = 274,37 g/mol ($C_{19}H_{16}O$)

6a

Mode opératoire :

Un mélange contenant de la cyclopentanone **5a** (84 mg, 1,0 mmol), du benzaldéhyde **4a** (212 mg, 2,0 mmol) et du catalyseur $NaNO_3$/ABM (0,1 g) dans du méthanol (5 mL) est agité au reflux pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite filtré puis le catalyseur lavé avec du dichlorométhane (2 x 5 mL). Après concentration du filtrat sous pression réduite, le résidu est recristallisé (AcOEt) pour conduire au produit **6a**.

Rendement : 98% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 187-189°C (188-191)[220]

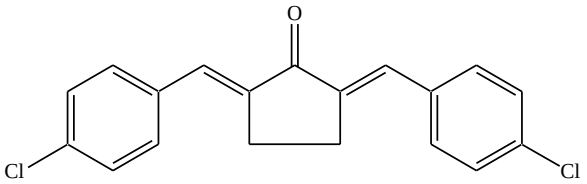
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 778, 1148, 1273, 1455, 1485, 1589, 1668, 3044, 3102

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.18 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 3.22 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 7.33-7.50 (m, 10H, 2H + $8H_{Ar}$), 7.82 (s, 2H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 26.4 (CH_2 x 2), 126.3 (CH x 2), 126.9 (CH x 2), 128.5 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 130.3 (Cq x 2), 134.3 (CH x 2), 135.1 (CH x 2), 136.9 (Cq x 2), 190.4 (Cq).

[220] Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.; Reddy, K.B.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2004**, 263-266.

2,6-Di(4-chlorobenzylidène)-cyclopentanone



MM = 229,23 g/mol
($C_{19}H_{14}Cl_2O$)

6b

Mode opératoire :

Le composé **6b** est obtenu à partir de la cyclopentanone **5a** (84 mg, 1,0 mmol) et du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (280 mg, 2,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **6a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 91% **Aspect** : Solide jaune

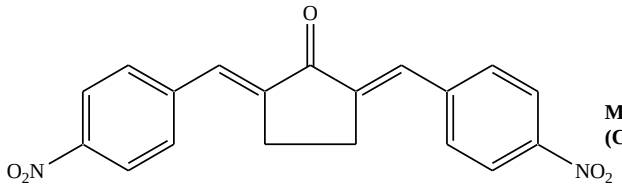
Point de fusion : 228-230°C (228-229)[220]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1576, 1601, 1616, 1686, 2966

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 3.24 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 7.25-7.33 (m, 4H, 2H + $2H_{Ar}$), 7.64-7.68 (m, 6H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 28.4 (CH_2 x 2), 128.3 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 130.3 (Cq x 2), 136.3 (CH x 2), 137.2 (CH x 2), 137.9 (Cq x 2), 189.2 (Cq).

2,6-Di(4-nitrobenzylidène)-cyclopentanone



MM = 350,33 g/mol
($C_{19}H_{14}N_2O_5$)

6c

Mode opératoire :

Le composé **6c** est obtenu à partir de la cyclopentanone **5a** (84 mg, 1,0 mmol) et du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (302 mg, 2,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **6a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide jaune

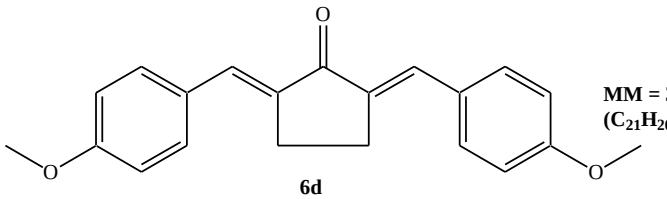
Point de fusion : 230-232°C (229-231)[220]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1581, 1612, 1624, 1696, 2976

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.17 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 3.23 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 7.32-7.37 (m, 4H, 2H + $2H_{Ar}$), 7.66-7.71 (m, 6H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 28.2 (CH_2 x 2), 127.9 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 131.4 (Cq x 2), 136.6 (CH x 2), 137.4 (CH x 2), 138.0 (Cq x 2), 189.1 (Cq).

2,6-Di(4-méthoxybenzylidène)-cyclopentanone



MM = 320,93 g/mol
($C_{21}H_{20}O_3$)

6d

Mode opératoire :

Le composé **6d** est obtenu à partir de la cyclopentanone **5a** (84 mg, 1,0 mmol) et du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (272 mg, 2,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **6a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 97% **Aspect** : Solide marron

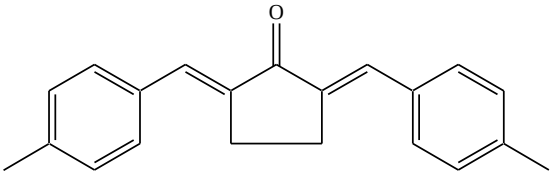
Point de fusion : 210-212°C (211-212)[220]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1571, 1628, 1636, 1702, 2946

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.19 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 3.24 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 3.26 (s, 6H, CH_3), 7.12 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.32 (s, 2H, CH), 7.72 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 27.8 (CH_2 x 2), 34.5 (CH_3 x 2), 128.0 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 129.8 (CH x 2), 131.8 (Cq x 2), 136.1 (CH x 2), 136.5 (CH x 2), 138.7 (Cq x 2), 189.6 (Cq).

2,6-Di(4-méthylbenzylidène)-cyclopentanone



MM = 288,39 g/mol ($C_{21}H_{20}O$)

6e

Mode opératoire :

Le composé **6e** est obtenu à partir de la cyclopentanone **5a** (84 mg, 1,0 mmol) et du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (240 mg, 2,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **6a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 93% **Aspect** : Solide jaune

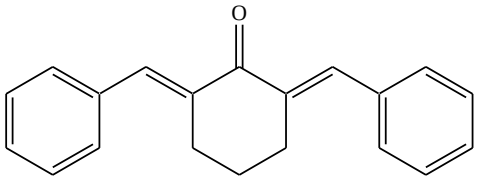
Point de fusion : 243-245°C (243-244)[220]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1581, 1612, 1624, 1696, 2976

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.84 (s, 6H, CH_3), 3.17 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 3.21 (dd, 2H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 7.02 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, HAr), 7.46 (s, 2H, CH), 7.69 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, HAr)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 22.6 (CH_3 x 2), 27.9 (CH_2 x 2), 128.4 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 131.5 (Cq x 2), 136.4 (CH x 2), 136.9 (CH x 2), 138.6 (Cq x 2), 189.1 (Cq).

2,6-Dibenzylidène-cyclohexanone



MM = 274,37 g/mol ($C_{20}H_{18}O$)

6f

Mode opératoire :

Le composé **6f** est obtenu à partir de la cyclohexanone **5b** (98 mg, 1,0 mmol) et du benzaldéhyde **4a** (212 mg, 2,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **6a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide jaune

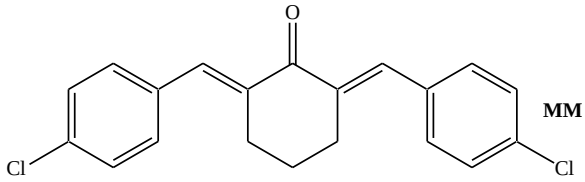
Point de fusion : 116-117°C (117-118)[220]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 778, 1148, 1273, 1455, 1485, 1589, 1668, 3044, 3102

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.74-1.85 (m, 2H, CH_2), 2.90 (t, 4H, *J* = 3.5 Hz, CH_2), 7.25 (s, 2H, CH), 7.33-7.50 (m, 10H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 28.4 (CH_2 x 3), 128.3 (CH x 4), 128.5 (CH x 4), 130.3 (Cq x 2), 136.3 (CH x 4), 136.9 (Cq x 2), 190.4 (Cq).

2,6-Di(4-chlorobenzylidène)-cyclohexanone



MM = 274,37 g/mol ($C_{20}H_{16}Cl_2O$)

6g

Mode opératoire :

Le composé **6g** est obtenu à partir de la cyclohexanone **5b** (98 mg, 1,0 mmol) et du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (280 mg, 2,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **6a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 94% **Aspect** : Solide jaune

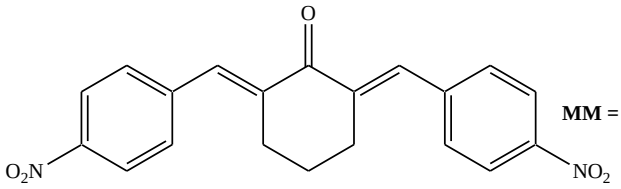
Point de fusion : 149-151°C (147-148)[220]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 878, 1270, 1579, 1608, 1664, 2927

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.83-1.79 (m, 2H, CH_2), 2.90 (t, 4H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 7.41-7.46 (m, 8H, H_{Ar}), 7.25 (s, 2H, CH)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 27.8 (CH_2 x 3), 128.2 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.8 (CH x 4), 130.3 (Cq x 2), 136.1 (CH x 2), 136.4 (CH x 2), 136.9 (Cq x 2), 190.7 (Cq).

2,6-Di(4-nitrobenzylidène)-cyclohexanone



MM = 364,36 g/mol ($C_{20}H_{16}N_2O_5$)

6h

Mode opératoire :

Le composé **6h** est obtenu à partir de la cyclohexanone **5b** (98 mg, 1,0 mmol) et du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (302 mg, 2,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **6a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 91% **Aspect** : Solide marron

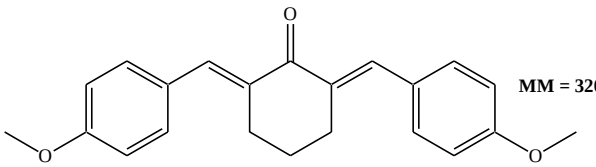
Point de fusion : 162-164°C (161-162)[220]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 866, 1234, 1589, 1634, 1682, 2931

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.83-1.79 (m, 2H, CH_2), 2.96 (t, 4H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 7.41-7.66 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.65 (s, 2H, CH), 8.25 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 27.8 (CH_2 x 3), 128.2 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.8 (CH x 4), 130.3 (Cq x 2), 136.1 (CH x 2), 136.4 (CH x 2), 136.9 (Cq x 2), 190.7 (Cq).

2,6-Di(4-méthoxybenzylidène)-cyclohexanone



MM = 320,93 g/mol ($C_{22}H_{22}O_3$)

6i

Mode opératoire :

Le composé **6i** est obtenu à partir de la cyclohexanone **5b** (98 mg, 1,0 mmol) et du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (272 mg, 2,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **6a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 90% **Aspect** : Solide marron

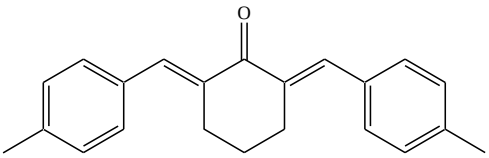
Point de fusion : 161-163°C (161-163)[220]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1571, 1628, 1636, 1702, 2946

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.83-1.79 (m, 2H, CH_2), 2.96 (t, 4H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 3.26 (s, 6H, OCH_3), 6.92 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.32 (s, 2H, CH), 7.46 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 27.8 (CH_2 x 2), 34.5 (CH_3 x 2), 128.0 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 129.8 (CH x 2), 131.8 (Cq x 2), 136.1 (CH x 2), 136.5 (CH x 2), 138.7 (Cq x 2), 189.6 (Cq).

2,6-Di(4-méthylbenzylidène)-cyclohexanone



MM = 302,42 g/mol ($C_{22}H_{22}O$)

6j

Mode opératoire :

Le composé **6j** est obtenu à partir de la cyclohexanone **5b** (98 mg, 1,0 mmol) et du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (240 mg, 2,0 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **6a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide jaune

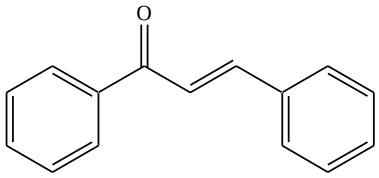
Point de fusion : 164-166°C (164-165)[220]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1582, 1622, 1676, 1754, 2977

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.82-1.86 (m, 2H, CH_2), 2.96 (t, 4H, *J* = 4.0 Hz, CH_2), 3.26 (s, 6H, CH_3), 6.92 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.32 (s, 2H, CH), 7.46 (d, 4H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 22.5 (CH_3 x 2), 27.8 (CH_2 x 2), 127.6 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 131.6 (Cq x 2), 136.4 (CH x 2), 136.8 (CH x 2), 138.9 (Cq x 2), 190.1 (Cq).

1,3-Bis-phényl-propénone



MM = 208,26 g/mol ($C_{15}H_{12}O$)

8a

Mode opératoire :

La chalcone **8a** est préparée en faisant réagir du benzaldéhyde **4a** (265 mg, 2,5 mmol), de l'acétophénone **7a** (300 mg, 2,5 mmol) en présence du catalyseur KF/ABM (100 mg) ou d'ABM (50 mg) dans du méthanol (2,5 mL) à température ambiante pendant 12 heures. Le mélange réactionnel est ensuite filtré puis le catalyseur lavé avec du dichlorométhane (2 x 20 mL). La solution est concentrée et le produit **8a** est obtenu par recristallisation (EtOH).

Rendement : 97% **Aspect** : Solide jaune pâle

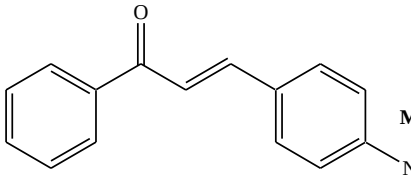
Point de fusion : 59-60°C (56-58)[37]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1000, 1575, 1600, 1655

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.32 (t, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.46-7.64 (m, 6H, H_{Ar}), 7.45 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.63 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 122.4 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.0 (CH x 2), 129.3 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 131.0 (CH), 133.24 (CH), 135.2 (Cq), 138.5 (Cq), 145.3 (CH), 191.0 (Cq).

3-(4-Nitrophényl)-1-phénylpropénone



MM = 253,26 g/mol ($C_{15}H_{11}NO_3$)

8b

Mode opératoire :

Le composé **8b** est obtenu à partir de l'acétophénone **7a** (300 mg, 2,5 mmol) et du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (377 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 5 heures de réaction.

Rendement : 91% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 155-157°C (155-157)[221]

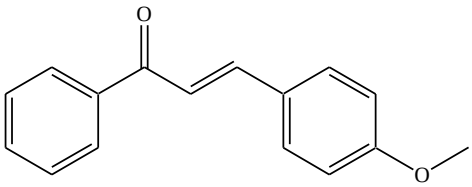
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1525, 1609, 1661, 2932, 3072

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.56 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.63 (m, 5H, H_{Ar}), 7.79 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 122.3 (CH), 124.4 (CH x 2), 126.7 (CH), 129.8 (CH x 2), 131.1 (CH x 2), 133.8 (CH x 2), 133.9 (Cq), 142.4 (CH), 148.9 (Cq), 151.6 (Cq), 188.7 (Cq).

[221] Montes-Avila, J.; Diaz-Camacho, S. P.; Sicairos-Felix, J.; Delgado-Vargas, F.; Rivero, I. A. *Bioorg. Med. Chem*. **2009**, *17*, 6780-6785.

3-(4-Méthoxyphényl)-1-phénylpropénone



MM = 238,29 g/mol ($C_{16}H_{14}O_2$)

8c

Mode opératoire :

Le composé **8c** est obtenu à partir de l'acétophénone **7a** (300 mg, 2,5 mmol) et du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (340 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 6 heures de réaction.

Rendement : 91% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 68-70°C (72-74)[222]

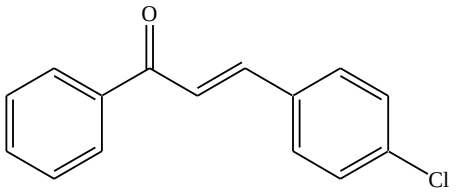
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1546, 1644, 1662, 2933, 3091

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.14 (s, 3H, CH_3), 7.41 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.56 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.69 (m, 5H, H_{Ar}), 7.82 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 8.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 44.6 (CH_3), 121.6 (CH), 123.4 (CH x 2), 126.8 (CH), 129.6 (CH x 2), 131.6 (CH x 2), 131.9 (CH), 132.8 (CH), 133.9 (Cq), 142.6 (CH), 147.9 (Cq), 152.6 (Cq), 189.6 (Cq).

[222] Sharma, N.; Joshi Y. C. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 436-439.

3-(4-Chlorophényl)-1-phénylpropénone



MM = 242,71 g/mol ($C_{15}H_{11}ClO$)

8d

Mode opératoire :

Le composé **8d** est obtenu à partir de l'acétophénone **7a** (300 mg, 2,5 mmol) et du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (350 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 6 heures de réaction.

Rendement : 93% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 155-157°C (155-156)[223]

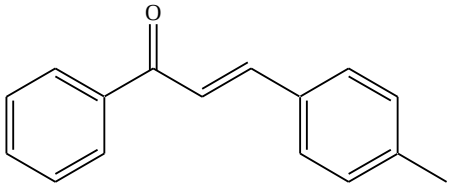
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1576, 1629, 1682, 2954, 3082

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.45 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.61 (m, 5H, H_{Ar}), 7.74 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 8.21 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 121.7 (CH), 123.1 (CH x 2), 126.3 (CH), 129.2 (CH x 2), 130.9 (CH x 2), 131.4 (CH), 132.6 (CH), 133.8 (Cq), 142.2 (CH), 147.1 (Cq), 152.5 (Cq), 189.5 (Cq).

[223] Bhuiyan1, M. M. H.; Hossain, M. I.; Mahmud, M. M.; Al-Amin, M. *Chem. J.* **2011**, *1*, 21-28

3-(4-Méthylphényl)-1-phénylpropénone



MM = 222,29 g/mol ($C_{16}H_{14}O$)

8e

Mode opératoire :

Le composé **8e** est obtenu à partir de l'acétophénone **7a** (300 mg, 2,5 mmol) et du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (300 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 9 heures de réaction.

Rendement : 91% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 97-99°C (96-98)[224]

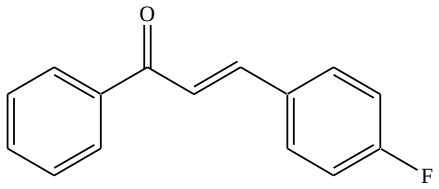
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1576, 1629, 1682, 2954, 3082

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.23 (s, 3H, CH_3), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.48 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.64 (m, 5H, H_{Ar}), 7.78 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 8.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 22.8 (CH_3), 120.9 (CH), 123.8 (CH x 2), 126.8 (CH), 129.9 (CH x 2), 131.0 (CH x 2), 131.6 (CH), 132.4 (CH), 133.7 (Cq), 142.4 (CH), 146.8 (Cq), 152.7 (Cq), 189.1 (Cq).

[224] Wang, Y.; Yuan, W.; Zheng, H. F.; Shi, D. Q. *Synthesis* **2013**, *3*, 382-388

3-(4-Fluorophényl)-1-phénylpropénone



MM = 226,25 g/mol ($C_{15}H_{11}FO$)

8f

Mode opératoire :

Le composé **8f** est obtenu à partir de l'acétophénone **7a** (300 mg, 2,5 mmol) et du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (310 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 6 heures de réaction.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 84-86°C (78-79)[225]

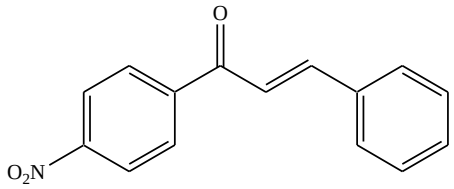
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1586, 1644, 1687, 2964, 3071

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.33 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.69 (m, 5H, H_{Ar}), 7.71 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 121.4 (CH), 123.3 (CH x 2), 126.9 (CH), 129.8 (CH x 2), 131.0 (CH x 2), 131.6 (CH), 132.8 (CH), 134.0 (Cq), 142.4 (CH), 147.6 (Cq), 152.8 (Cq), 189.8 (Cq).

[225] Weast, R. C.; Grasselli. J. G. *Handbook of Data on Organic Compounds*, 2nd Ed., Vol. VI, CRC Press Inc, Boca Raton, Fla. **1991**.

1-(4-Nitrophényl)-3-phénylpropénone



MM = 253,26 g/mol ($C_{15}H_{11}NO_3$)

8g

Mode opératoire :

Le composé **8g** est obtenu à partir de la 4-nitroacétophénone **7b** (412 mg, 2,5 mmol) et du benzaldéhyde **4a** (265 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 6 heures de réaction.

Rendement : 97% **Aspect** : Solide blanc

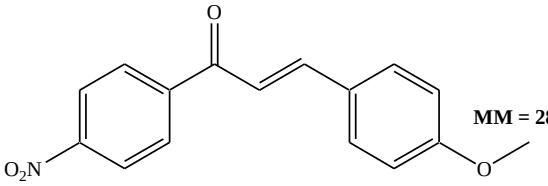
Point de fusion : 165-167°C (164)[221]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1545, 1669, 1679, 2952, 3083

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.52 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.58 (m, 5H, H_{Ar}), 7.76 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 122.4 (CH), 124.6 (CH x 2), 126.1 (CH), 129.2 (CH x 2), 131.0 (CH x 2), 133.6 (CH x 2), 133.7 (Cq), 142.6 (CH), 148.5 (Cq), 151.2 (Cq), 188.9 (Cq).

3-(4-Méthoxyphényl)-1-(4-nitrophényl)-propénone



MM = 283,29 g/mol ($C_{16}H_{13}NO_4$)

8h

Mode opératoire :

Le composé **8h** est obtenu à partir de la 4-nitroacétophénone **7b** (412 mg, 2,5 mmol) et du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (340 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 6 heures de réaction.

Rendement : 93% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 188-190°C (191-192)[226]

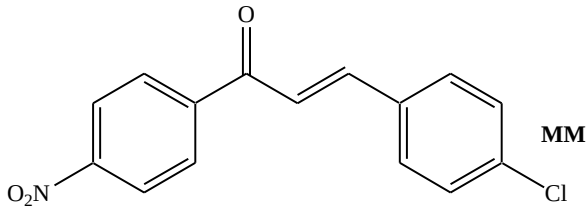
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1524, 1644, 1681, 2975, 3063

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.14 (s, 3H, CH_3), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.52 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.76 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 49.3 (CH_3), 121.6 (CH), 124.7 (CH x 2), 126.4 (Cq), 129.6 (CH x 2), 131.2 (CH x 2), 133.8 (CH x 2), 133.9 (Cq), 142.2 (CH), 147.7 (Cq), 151.6 (Cq), 189.4 (Cq).

[226] Gupta, R. A.; Kaskhedikar, S. G. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3907-3919.

3-(4-Chlorophényl)-1-(4-nitrophényl)-propénone



MM = 287,70 g/mol ($C_{15}H_{10}ClNO_3$)

8i

Mode opératoire :

Le composé **8i** est obtenu à partir de la 4-nitroacétophénone **7b** (412 mg, 2,5 mmol) et du4-chlorobenzaldéhyde **4b** (350 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 6 heures de réaction.

Rendement : 93% **Aspect** : Solide marron

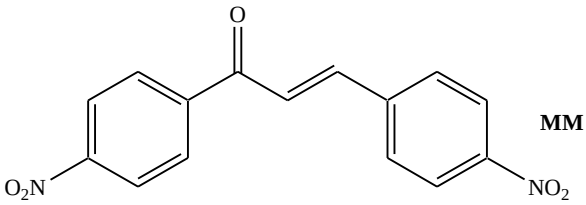
Point de fusion : 171-172°C(174)[225]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1515, 1599, 1658, 2928, 3067

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$,) δ 7.36 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.42 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, CH), 7.59 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.74 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, CH), 8.11 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.32 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 121.2 (CH), 124.2 (CH x 2), 129.8 (CH x 2), 130.1 (CH x 2), 133.1 (CH x 2), 133.7 (Cq x 2), 142.0 (CH), 148.9 (Cq), 150.6 (Cq), 187.9 (Cq).

1,3-Bis(4-nitrophényl)-propénone



MM = 298,26 g/mol ($C_{15}H_{10}N_2O_5$)

8j

Mode opératoire :

Procédure générale pour la condensation de Claisen-Schmidt sous irradiation micro-ondes : La chalcone **8j** est préparée en faisant réagir du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (378 mg, 2,5 mmol) et de la 4-nitroacétophénone **7b** (412 mg, 2,5 mmol) en présence du catalyseur $NaNO_3$/ABM (100 mg) dans de l'eau (300 µL). Le mélange est agité à température ambiante pendant 5 minutes puis chauffé aux micro-ondes à 160°C pendant 20 minutes. Après filtration, le catalyseur est lavé avec du dichlorométhane (2 x 20 mL). La solution est concentrée et le produit pur est obtenu après recristallisation (EtOH).

Rendement : 97% **Aspect** : Solide orange

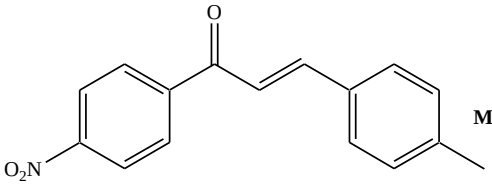
Point de fusion : 207-219°C (208-210°C)[41]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1536, 1605, 1691, 2956, 3127

^{1}**H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.79 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.81-8.06 (m, 8H, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, $CDCl_3$) δ 113.5 (CH), 125.1 (CH x 2), 128.5 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 132.6 (Cq), 133.3 (Cq), 137.6 (CH), 139.2 (Cq), 142.0 (Cq), 189.7 (Cq).

3-(4-Méthylphényl)-1-(4-nitrophényl)--propénone



MM = 267,29 g/mol ($C_{16}H_{13}NO_3$)

8k

Mode opératoire :

Le composé **8k** est obtenu à partir de la 4-nitroacétophénone **7b** (412 mg, 2,5 mmol) et du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (300 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 9 heures de réaction.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide marron

Point de fusion : 122-124°C (121-126°C)[227]

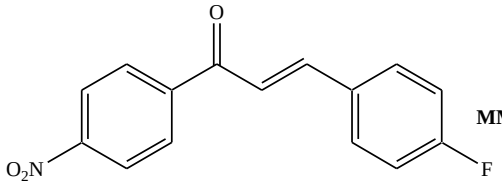
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1530, 1549, 1668, 2922, 3052

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$,) δ 2.46 (s, 3H, CH_3), 7.28 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.38 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, CH), 7.49 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.68 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, CH), 8.22 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 23.4 (CH_3), 121.4 (CH), 124.6 (CH x 2), 129.7 (CH x 2), 130.4 (CH x 2), 133.4 (CH x 2), 133.9 (Cq x 2), 142.0 (CH), 148.9 (Cq), 150.6 (Cq), 187.9 (Cq).

[227] Meng, F.; Zheng, C.; Li, Y.; Sun, L.; Liu, X.; Zhang, T.; Piao, H. *Youji Huaxue* **2012**, *1*, 183-188.

3-(4-Fluorophényl)-1-(4-nitrophényl)-propénone



MM = 287,70 g/mol ($C_{15}H_{10}FNO_3$)

8l

Mode opératoire :

Le composé **8l** est obtenu à partir de la 4-nitroacétophénone **7b** (412 mg, 2,5 mmol) et du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (310 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 16 heures de réaction.

Rendement : 90% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 203-205°C (203-206)[228]

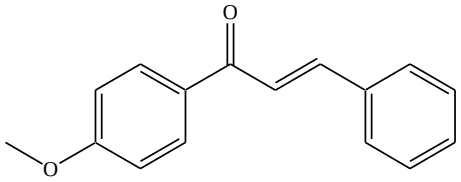
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1534, 1556, 1672, 2942, 3072

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$,) δ 7.29 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.36 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, CH), 7.49 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.69 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, CH), 8.24 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 8.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 122.4 (CH), 124.7 (CH x 2), 129.7 (CH x 2), 130.1 (CH x 2), 133.1 (CH x 2), 133.7 (Cq x 2), 142.2 (CH), 148.8 (Cq), 150.5 (Cq), 187.7 (Cq).

[228] Watanabe, S.; Kusumoto, T.; Yoshida, C.; Kataoka, T. *Chem. Commun*. **2001**, 839-840.

1-(4-Méthoxyphényl)-3-phénylpropénone



MM = 238,29 g/mol ($C_{16}H_{14}O_2$)

8m

Mode opératoire :

Le composé **8m** est obtenu à partir de la 4-méthoxyacétophénone **7c** (375 mg, 2,5 mmol) et du benzaldéhyde **4a** (265 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 12 heures de réaction.

Rendement : 88% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 104-106°C (104-106)[229]

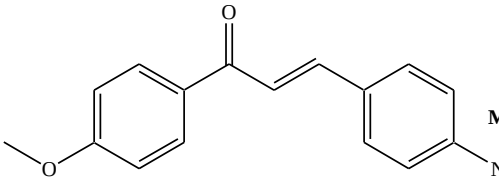
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1546, 1644, 1662, 2933, 3091

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.18 (s, 3H, CH_3), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.56 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.73 (m, 5H, H_{Ar}), 7.82 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 8.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 44.2 (CH_3), 121.2 (CH), 123.4 (CH x 2), 126.5 (CH), 129.8 (CH x 2), 131.9 (CH x 2), 132.0 (CH), 132.6 (CH), 133.8 (Cq), 142.7 (CH), 147.0 (Cq), 152.7 (Cq), 189.8 (Cq).

[229] Han, L. B.; Kambe, N.; Ryu, I.; Sonoda, N. *Chem. Lett.* **1993**, 561-564.

1-(4-Méthoxyphényl)-3-(4-nitrophényl)-propénone



MM = 283,29 g/mol ($C_{16}H_{13}NO_4$)

8n

Mode opératoire :

Le composé **8n** est obtenu à partir de la 4-méthoxyacétophénone **7c** (375 mg, 2,5 mmol) et du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (378 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 12 heures de réaction.

Rendement : 88% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 162-164°C (161)[230]

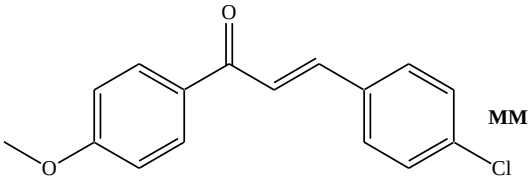
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1524, 1642, 1686, 2976, 3083

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.14 (s, 3H, CH_3), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.52 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.76 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 49.3 (CH_3), 121.6 (CH), 124.7 (CH x 2), 126.4 (Cq), 129.6 (CH x 2), 131.2 (CH x 2), 133.8 (CH x 2), 133.9 (Cq), 142.2 (CH), 147.7 (Cq), 151.6 (Cq), 189.4 (Cq).

[230] Safaei-Ghomi, J.; Ghasemzadeh, M. A. *J. Serb. Chem. Soc.* **2012**, *6*, 733-739

3-(4-Chlorophényl)-1-(4-méthoxyphényl)-propénone



MM = 272,73 g/mol ($C_{16}H_{13}ClO_2$)

8o

Mode opératoire :

Le composé **8o** est obtenu à partir de la 4-méthoxyacétophénone **7c** (375 mg, 2,5 mmol) et du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (350 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 12 heures de réaction.

Rendement : 91% **Aspect** : Solide blanc

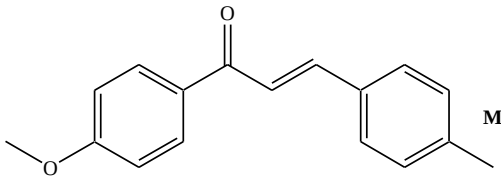
Point de fusion : 132-134°C (135-137)[225]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1524, 1642, 1686, 2976, 3083

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.14 (s, 3H, CH_3), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.54 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.74 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.23 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 49.4 (CH_3), 121.7 (CH), 124.2 (CH x 2), 126.6 (Cq), 129.7 (CH x 2), 131.4 (CH x 2), 133.8 (CH x 2), 133.9 (Cq), 142.2 (CH), 147.7 (Cq), 151.6 (Cq), 189.4 (Cq).

3-(4-Méthylphényl)-1-(4-méthoxyphényl)-propénone



MM = 252,32 g/mol ($C_{17}H_{16}O_2$)

8p

Mode opératoire :

Le composé **8p** est obtenu à partir de la 4-méthoxyacétophénone **7c** (375 mg, 2,5 mmol) et du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (300 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 16 heures de réaction.

Rendement : 87% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 125-127°C (126)[231]

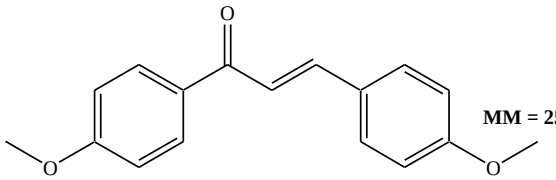
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1539, 1686, 1698, 2982, 3023

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.24 (s, 3H, CH_3), 3.14 (s, 3H, CH_3), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.51 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.76 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.88 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.26 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 22.4 (CH_3), 49.4 (CH_3), 122.3 (CH), 124.5 (CH x 2), 126.8 (Cq), 129.9 (CH x 2), 131.6 (CH x 2), 133.5 (CH x 2), 133.7 (Cq), 142.6 (CH), 148.2 (Cq), 151.8 (Cq), 189.6 (Cq).

[231] Sharifzadeh, B.; Mahmoodi, N. O.; Mamaghani, M.; Tabatabaeian, K.; Chirani, A. S.; Nikokar, I. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2013**, *2*, 548-551

1,3-Bis(4-méthoxyphényl)-propénone



MM = 252,32 g/mol ($C_{17}H_{16}O_3$)

8q

Mode opératoire :

Le composé **8q** est obtenu à partir de la 4-méthoxyacétophénone **7c** (375 mg, 2,5 mmol) et du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (340 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 16 heures de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide blanc

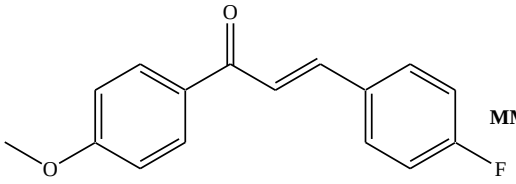
Point de fusion : 100-102°C (101)[225]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1536, 1666, 1688, 2988, 3053

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.14 (s, 2H, 2 x CH_3), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.52 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.63 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.73 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.21 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 49.4 (CH_3), 50.1 (CH_3), 122.4 (CH), 124.6 (CH x 2), 126.9 (Cq), 129.6 (CH x 2), 129.9 (CH x 2), 133.5 (CH x 2), 133.7 (Cq), 143.6 (CH), 148.3 (Cq), 151.8 (Cq), 189.6 (Cq).

3-(4-Fluorophényl)-1-(4-méthoxyphényl)-propénone



MM = 256,28 g/mol ($C_{16}H_{13}FO_2$)

8r

Mode opératoire :

Le composé **8r** est obtenu à partir de la 4-méthoxyacétophénone **7c** (375 mg, 2,5 mmol) et du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (310 mg, 2,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **8a**, en 12 heures de réaction.

Rendement : 94% **Aspect** : Solide blanc

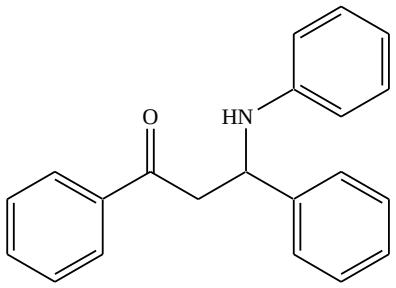
Point de fusion : 103-105°C (103-105)[225]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1526, 1636, 1696, 2974, 3071

^{1}**H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.13 (s, 3H, CH_3), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.56 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.77 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.21 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, $CDCl_3$) δ 49.5 (CH_3), 121.9 (CH), 124.4 (CH x 2), 126.8 (Cq), 129.9 (CH x 2), 131.1 (CH x 2), 133.6 (CH x 2), 133.8 (Cq), 142.4 (CH), 147.5 (Cq), 151.2 (Cq), 189.1 (Cq).

1,3-Diphényl-3-phénylamino-propan-1-one



MM = 301,39 g/mol ($C_{21}H_{19}NO$)

10a

Mode opératoire :

Dans un flacon contenant un mélange équimolaire d'aniline **9a** (140 mg, 1,5 mmol), de chalcone **8a** (312 mg, 1,5 mmol), 100 mg du catalyseur KF/ABM sont additionnés. Le mélange réactionnel est agité dans du méthanol (1,5 mL) à température ambiante pendant 30 minutes. Après filtration, le catalyseur est lavé avec du dichlorométhane (2 x 20 mL). Après concentration du filtrat sous pression réduite, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (*n*-Hexane/AcOEt : 20 /10) pour conduire au produit pur **10a**.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide incolore

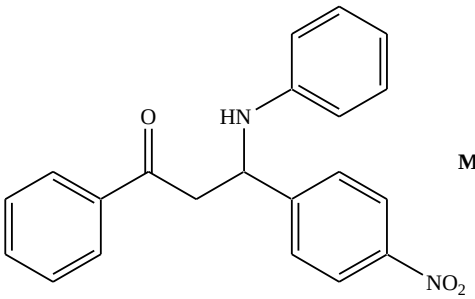
Point de fusion : 167-169°C (167-169)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1670, 1640, 1342, 3392

^{1}**H-RMN** (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.43 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 4.55 (br s, 1H, NH), 4.98 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH), 6.58 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.67 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.79–6.77 (m, 3H, H_{Ar}), 7.12–7.01 (m, 5H, H_{Ar}), 7.25 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.57 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, $CDCl_3$) δ 40.9 (CH), 54.3 (CH), 114.0 (CH x 2), 118.7 (CH), 128.1 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 133.6 (CH x 2), 135.0 (CH x 2), 136.4 (Cq), 146.2 (Cq x 2), 197.8 (Cq).

3-(4-Nitrophényl)-1-phényl-3-phénylamino-propan-1-one



MM = 346,39 g/mol ($C_{21}H_{18}N_2O_3$)

10b

Mode opératoire :

Le composé **10b** est obtenu à partir de l'aniline **9a** (140 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8b** (379 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 1 heure de réaction.

Rendement : 94% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 178-180°C (175-177)[232]

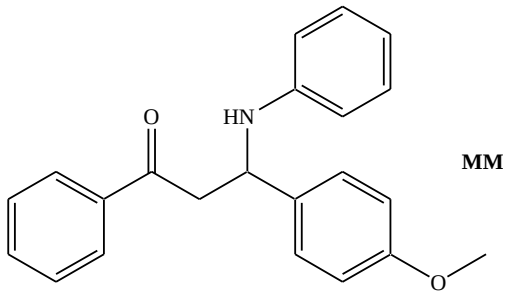
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1229, 1348, 1670, 1640, 3017, 3392

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.51 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 4.55 (br s, 1H, NH), 4.98 (t, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH), 6.58 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.79 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.14 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.44-7.66 (m, 5H, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.02 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 42.2 (CH), 54.6 (CH), 114.1 (CH x 2), 118.7 (CH), 128.7 (CH x 2), 128.3 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 133.1 (CH x 2), 135.1 (CH x 2), 136.4 (Cq), 146.0 (Cq), 150.7 (Cq), 197.1 (Cq).

[232] Movassagh, B.; Khosousi, S. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1503-1506

3-(4-Méthoxyphényl)-1-phényl-3-phénylamino-propan-1-one



MM = 331,42 g/mol ($C_{22}H_{21}NO_2$)

10c

Mode opératoire :

Le composé **10c** est obtenu à partir de l'aniline **9a** (140 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8c** (357 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 3 heures de réaction.

Rendement : 93% **Aspect** : Solide blanc

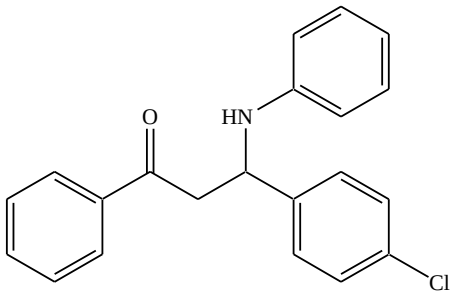
Point de fusion : 136-138°C (135-137)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1241, 1356, 1670, 1640, 2844, 3011, 3392

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.42 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 3.68 (s, 3H, CH_3), 4.57 (br s, 1H, NH), 4.91 (t, 1H, *J* = 4.0, 8.0Hz, CH), 6.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.69 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.64 (m, 4H, H_{Ar}), 7.51 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 46.2 (CH), 49.1 (CH), 54.6 (CH_3), 114.6 (CH x 2), 118.1 (CH), 128.5 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 133.2 (CH x 2), 134.8 (CH x 2), 136.7 (Cq), 146.2 (Cq), 150.8 (Cq), 198.1 (Cq).

3-(4-Chlorophényl)-1-phényl-3-phénylamino-propan-1-one



MM = 335,84 g/mol ($C_{21}H_{18}ClNO$)

10d

Mode opératoire :

Le composé **10d** est obtenu à partir de l'aniline **9a** (140 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8d** (363 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 1 heure de réaction.

Rendement : 94% **Aspect** : Solide blanc

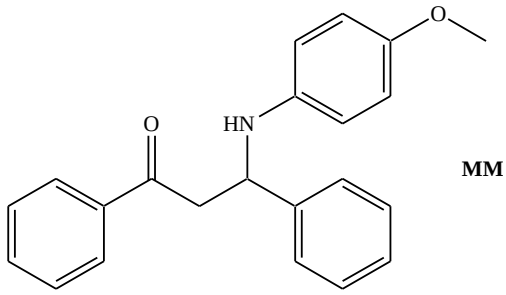
Point de fusion : 100-102°C (98-100)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1222, 1332, 1656, 1672, 3023, 3389

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.50 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 4.52 (br s, 1H, NH), 4.96 (t, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH), 6.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.76 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.41-7.63 (m, 5H, H_{Ar}), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.97 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 42.1 (CH), 54.3 (CH), 114.0 (CH x 2), 118.4 (CH), 128.5 (CH x 2), 128.2 (CH x 2), 128.5 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 133.3 (CH x 2), 135.0 (CH x 2), 136.1 (Cq), 146.2 (Cq), 150.8 (Cq), 197.5 (Cq).

3-(4-Méthoxyphénylamino)-1,3-diphénylpropan-1-one



MM = 331,42 g/mol ($C_{22}H_{21}NO_2$)

10e

Mode opératoire :

Le composé **10e** est obtenu à partir de la 4-méthoxyaniline **9b** (184 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8a** (312 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 2 heures de réaction.

Rendement : 97% **Aspect** : Solide blanc

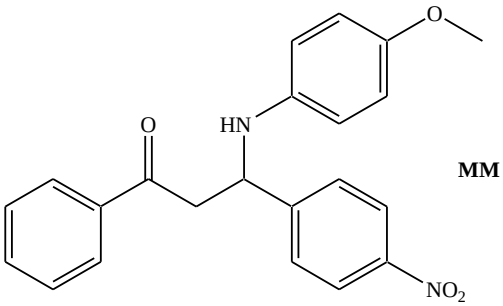
Point de fusion : 164-166°C (164-165)[225]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1236, 1369, 1674, 1689, 2856, 3021, 3388

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.42 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 3.68 (s, 3H, CH_3), 4.57 (br s, 1H, NH), 4.91 (t, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH), 6.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.69 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.64 (m, 4H, H_{Ar}), 7.51 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 46.2 (CH), 49.1 (CH), 54.6 (CH_3), 114.6 (CH x 2), 118.1 (CH), 128.5 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 133.2 (CH x 2), 134.8 (CH x 2), 136.7 (Cq), 146.2 (Cq), 150.8 (Cq), 198.1 (Cq).

3-(4-Méthoxyphénylamino)-3-(4-nitrophényl)-1-phénylpropan-1-one



MM = 376,42 g/mol ($C_{22}H_{20}N_2O_4$)

10f

Mode opératoire :

Le composé **10f** est obtenu à partir de la 4-méthoxyaniline **9b** (184 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8b** (379 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 4 heures de réaction.

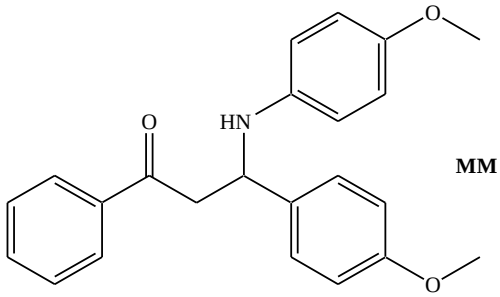
Rendement : 93% **Aspect** : Huile marron

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1241, 1354, 1681, 1692, 2854, 3042, 3362

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.40 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 3.48 (s, 3H, CH_3), 4.51 (br s, 1H, NH), 4.92 (t, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH), 6.52 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.69 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.40 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.59 (m, 3H, H_{Ar}), 7.56 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 42.4 (CH), 49.5 (CH), 54.2 (CH_3), 114.5 (CH), 118.1 (Cq), 128.5 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 128.7 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 133.1 (CH x 2), 134.4 (CH x 2), 136.7 (Cq), 138.6 (Cq), 146.3 (Cq), 150.6 (Cq), 198.8 (Cq).

3-(4-Méthoxyphénylamino)-3-(4-méthoxyphényl)-1-phénylpropan-1-one



MM = 361,44 g/mol ($C_{23}H_{23}NO_2$)

10g

Mode opératoire :

Le composé **10g** est obtenu à partir de la 4-méthoxyaniline **9b** (184 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8c** (357 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 4 heures de réaction.

Rendement : 94% **Aspect** : Solide blanc

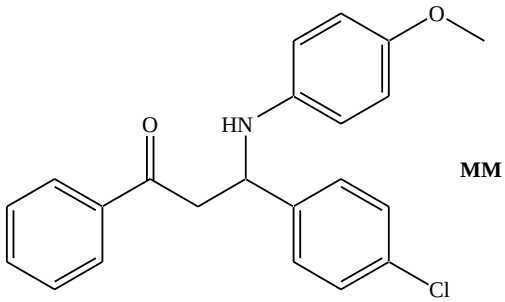
Point de fusion : 182-184°C (180-182)[225]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1241, 1354, 1681, 1692, 2854, 3042, 3362

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.33 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 3.49 (s, 3H, CH_3), 3.54 (s, 3H, CH_3), 4.52 (br s, 1H, NH), 4.88 (t, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH), 6.29 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.58 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.46 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.54 (m, 3H, H_{Ar}), 7.58 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.91 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 42.2 (CH), 49.1 (CH), 54.8 (CH_3), 56.1 (CH_3), 114.6 (CH), 118.8 (Cq), 128.9 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 129.8 (CH x 2), 133.4 (CH x 2), 134.6 (CH x 2), 136.8 (Cq), 138.9 (Cq), 146.5 (Cq), 150.1 (Cq), 198.2 (Cq).

3-(4-Chlorophényl)-3-(4-méthoxyphénylamino)-1-phénylpropan-1-one



MM = 365,86 g/mol ($C_{22}H_{20}ClNO$)

10h

Mode opératoire :

Le composé **10h** est obtenu à partir de la 4-méthoxyaniline **9b** (184 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8d** (363 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 3 heures de réaction.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide blanc

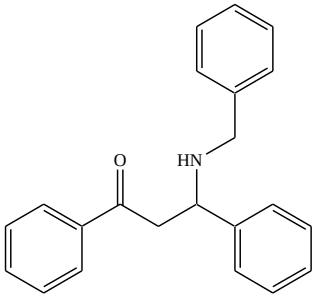
Point de fusion : 169-171°C (170-171)[225]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1241, 1354, 1681, 1692, 2854, 3042, 3362

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 3.52 (s, 3H, CH_3), 4.52 (br s, 1H, NH), 4.86 (t, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH), 6.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.54 (m, 1H, *J* = 8.0, 4.0 Hz, H_{Ar}), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.26 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.34 (m, 3H, H_{Ar}), 7.42 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.93 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 42.1 (CH), 49.6 (CH), 54.2 (CH_3), 114.3 (CH), 118.2 (Cq), 128.7 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 129.7 (CH x 2), 133.1 (CH x 2), 134.5 (CH x 2), 136.7 (Cq), 138.9 (Cq), 146.8 (Cq), 150.6 (Cq), 198.8 (Cq).

3-Benzylamino-1,3-diphénylpropan-1-one



MM = 315,42 g/mol ($C_{22}H_{21}NO$)

10i

Mode opératoire :

Le composé **10i** est obtenu à partir du benzylamine **9c** (160 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8a** (312 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 12 heures de réaction.

Rendement : 95% **Aspect** : Solide blanc

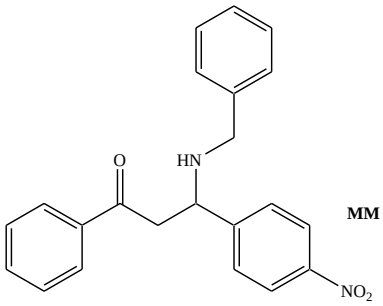
Point de fusion : 75-77°C (75-76)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1037, 1626, 1648, 3344

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.32 (dd, 2H, *J* = 8.0, 16.0 Hz, CH_2), 3.45-3.55 (m, 2H, CH_2), 4.39 (br s, 1H, NH), 4.5 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 7.46 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}) 7.51-7.12 (m, 12H, H_{Ar}), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 42.1 (CH), 46.1 (CH), 51.2 (CH), 122.4 (CH), 12.2 (CH), 126.6 (CH), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.4 (CH), 130.6 (CH), 132.2 (CH), 133.1 (CH), 140.1 (Cq), 142.5 (Cq), 144.2 (Cq), 198.4 (Cq).

3-Benzylamino-3-(4-nitrophényl)-1-phénylpropan-1-one



MM = 360,42 g/mol ($C_{23}H_{20}N_2O_3$)

10j

Mode opératoire :

Le composé **10j** est obtenu à partir du benzylamine **9c** (160 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8b** (379 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 6 heures de réaction.

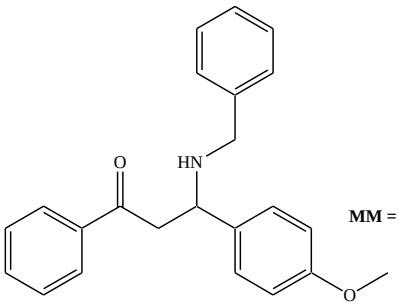
Rendement : 93% **Aspect** : Huile orange

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1049, 1678, 1689, 3346

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.24 (dd, 2H, *J* = 8.0, 16.0 Hz, CH_2), 3.45-3.55 (m, 2H, CH_2), 4.52 (br s, 1H, NH), 4.5 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}) 7.51-7.12 (10H, m, H_{Ar}), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 45.4 (CH), 47.6 (CH), 51.2 (CH), 122.7 (CH), 126.2 (CH), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.2 (CH x 2), 128.4 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.8 (Cq), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 130.1 (CH), 132.2 (CH), 133.2 (CH), 140.1 (Cq), 143.0 (Cq), 144.8 (Cq), 198.7 (Cq).

3-Benzylamino-3-(4-méthoxyphényl)-1-phénylpropan-1-one



MM = 345,45 g/mol ($C_{23}H_{23}NO_2$)

10k

Mode opératoire :

Le composé **10k** est obtenu à partir du benzylamine **9c** (160 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8c** (357 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 6 heures de réaction.

Rendement : 91% **Aspect** : Solide blanc

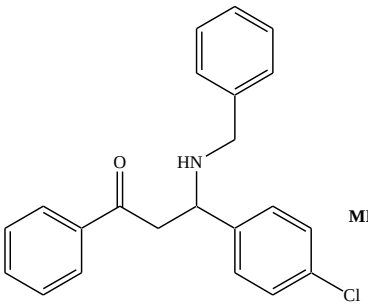
Point de fusion : 80-82°C (80-81)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1037, 1666, 3372

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.3 (s, 3H, CH_3), 3.2 (dd, 2H, *J* = 8.0, 16.0 Hz, CH_2), 3.45-3.55 (m, 2H, CH_2), 4.48 (br s, 1H, NH), 4.50 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 7.51-7.12 (12H, m, H_{Ar}), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 46.5 (CH), 47.3 (CH), 51.6 (CH), 58.5 (CH_3), 122.1 (CH), 126.8 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH), 128.1 (CH x 2), 128.3 (CH x 2), 128.6 (CH x 2), 128.7 (Cq), 129.0 (CH), 130.5 (CH), 132.8 (CH), 133.2 (CH), 140.4 (Cq), 143.2 (Cq), 144.8 (Cq), 198.9 (Cq).

3-Benzylamino-3-(4-chlorophenyl)-1-phénylpropan-1-one



MM = 349,86 g/mol ($C_{22}H_{20}ClNO$)

10l

Mode opératoire :

Le composé **10l** est obtenu à partir du benzylamine **9c** (160 mg, 1,5 mmol) et de chalcone **8d** (363 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **10a**, en 16 heures de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide blanc

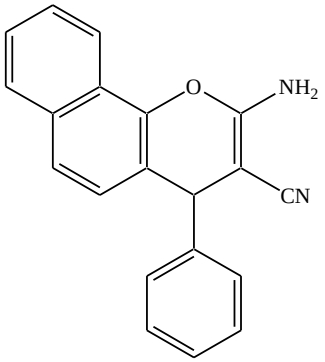
Point de fusion : 99-101°C (98-100)[215]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1066, 1646, 1685, 3326

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.26 (dd, 2H, *J* = 8.0, 16.0 Hz, CH_2), 3.45-3.55 (m, 2H, CH_2), 4.46 (br s, 1H, NH), 4.52 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH), 7.51 -7.12 (12H, m, H_{Ar}), 7.81 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 46.3 (CH), 47.4 (CH), 51.8 (CH), 122.1 (CH), 126.8 (CH), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 128.0 (CH x 2), 128.2 (CH x 2), 128.4 (CH x 2), 128.6 (Cq), 129.1 (CH), 130.7 (CH), 132.6 (CH), 133.2 (CH), 140.2 (Cq), 142.8 (Cq), 151.2 (Cq), 198.6 (Cq).

2-Amino-4-phényl-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14a

MM = 298,35 g/mol ($C_{20}H_{14}N_2O$)

Mode opératoire :

Dans un ballon, un mélange du benzaldéhyde **4a** (106 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol), du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) et du catalyseur $NaNO_3$/ABM (0,3 g) dans 10 mL d'eau est porté au reflux pendant 20 minutes. Le catalyseur est éliminé par filtration et lavé avec de l'acétate d'éthyle (2 x 10 mL). Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par recristallisation (EtOH/H_2O : 90/ 10) menant au produit **14a**.

Rendement : 97% **Aspect** : Solide jaune

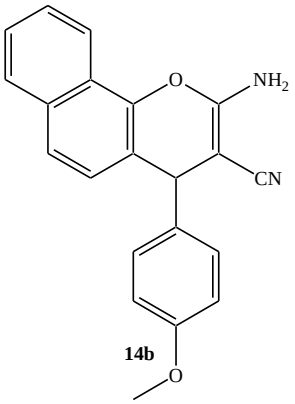
Point de fusion : 212-214°C (210-211)[66]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1120, 1432, 1664, 2186, 3221-3356

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.88 (s, 1H, CH), 6.56 (s, 2H, NH_2), 7.07 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 7.21-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.42 -7.58 (m, 3H, H_{Ar}), 7.76 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.86 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 41.6 (CH), 62.1 (Cq), 117.8 (CH), 120.8 (Cq), 121.4 (Cq), 123.8 (CH), 124.9 (CH), 126.4 (CH), 126.8 (Cq), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.4 (CH), 128.5 (CH), 129.6 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (CH), 133.2 (Cq), 142.4 (Cq), 144.6 (Cq), 159.7 (Cq).

2-Amino-4-(4-méthoxyphényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14b

MM = 328,37 g/mol ($C_{21}H_{16}N_2O_2$)

Mode opératoire :

Le composé **14b** est obtenu à partir du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (136 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide blanc

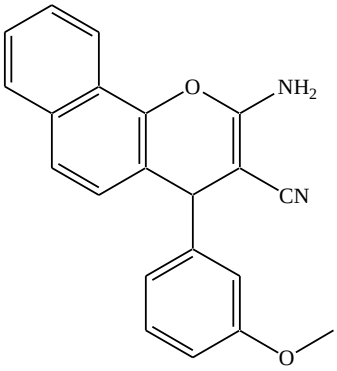
Point de fusion : 237-239°C (235-236)[67]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1105, 1427, 1621, 2177, 3226-3364

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.48 (s, 3H, CH_3), 4.86 (s, 1H, CH), 6.80 (s, 2H, NH_2), 7.13 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.28 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.70-7.79 (m, 3H, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.80 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.90 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 41.2 (CH), 55.3 (CH_3), 61.6 (Cq), 117.6 (CH), 120.2 (Cq), 121.1 (Cq), 123.8 (CH), 124.6 (CH), 126.1 (CH), 126.6 (Cq), 127.2 (CH), 127.5 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 133.4 (Cq), 142.8 (Cq), 144.4 (Cq), 151.2 (Cq), 161.9 (Cq).

2-Amino-4-(3-méthoxyphényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14c

MM = 328,37 g/mol ($C_{21}H_{16}N_2O_2$)

Mode opératoire :

Le composé **14c** est obtenu à partir du 3-méthoxybenzaldéhyde **4g** (136 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide blanc

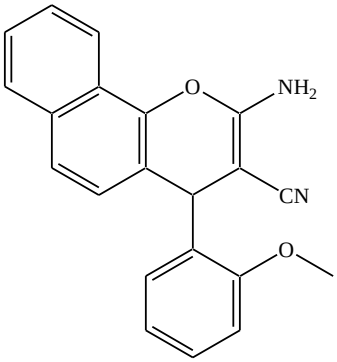
Point de fusion : 191-193°C (188-189)[67]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1141, 1456, 1621, 2172, 3236-3388

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.42 (s, 3H, CH_3), 4.76 (s, 1H, CH), 6.23 (s, 1H, H_{Ar}), 6.78 (s, 2H, NH_2), 7.03 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.14 (m, 3H, J = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.71-7.81 (m, 3H, H_{Ar}), 7.82 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.93 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 41.5 (CH), 56.2 (CH_3), 61.3 (Cq), 117.4 (CH), 120.1 (Cq), 121.6 (Cq), 123.4 (CH), 124.8 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (Cq), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 133.1 (Cq), 142.7 (Cq), 144.2 (Cq), 151.4 (Cq), 161.2 (Cq).

2-Amino-4-(2-méthoxyphényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



MM = 328,37 g/mol ($C_{21}H_{16}N_2O_2$)

14d

Mode opératoire :

Le composé **14d** est obtenu à partir du 2-méthoxybenzaldéhyde **4h** (136 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 224-226°C

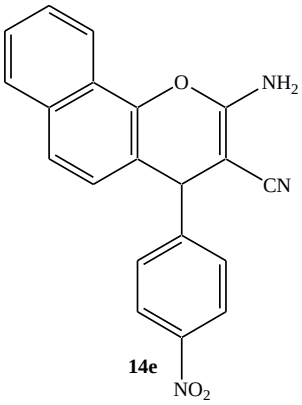
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1100, 1400, 1660, 2180, 3270-3400

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d_6*) δ 3.50 (s, 3H, CH_3), 4.88 (s, 1H, CH), 6.81 (s, 2H, NH_2), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}). 7.23-7.35 (m, 4H, H_{Ar}), 7.5-7.59 (m, 3H, H_{Ar}), 7.8 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.9 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-*d_6*) δ 41.7 (CH), 55.3 (CH_3), 61.8 (Cq), 117.5 (CH), 120.0 (Cq), 121.1 (Cq), 123.5 (CH), 124.9 (CH), 126.5 (CH), 126.9 (Cq), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.1 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 129.9 (CH), 133.6 (Cq), 142.6 (Cq), 144.7 (Cq), 151.1 (Cq), 159.5 (Cq)

HRMS (EI-MS) : m/z calculé pour $C_{21}H_{16}N_2O_2$ 328.1212 [M^+], trouvé 328.1214.

2-Amino-4-(2-nitrophényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14e

MM = 343,34 g/mol ($C_{20}H_{13}N_3O_3$)

Mode opératoire :

Le composé **14e** est obtenu à partir du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (151 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide jaune

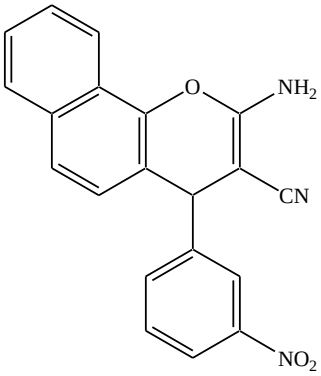
Point de fusion : 239-241°C (239-241)[67]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1144, 1411, 1677, 2152, 3244-3376

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.88 (s, 1H, CH), 6.81 (s, 2H, NH_2), 7.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}). 7.22 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.44 -7.52 (m, 3H, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.81 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.86 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 42.4 (CH), 61.4 (Cq), 117.2 (CH), 120.6 (Cq), 121.4 (Cq), 123.7 (CH), 124.2 (CH), 126.2 (CH), 126.3 (Cq), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.6 (CH), 129.8 (CH), 133.6 (Cq), 142.7 (Cq), 144.8 (Cq), 151.6 (Cq), 159.8 (Cq).

2-Amino-4-(3-nitrophényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14f

MM = 343,34 g/mol ($C_{20}H_{13}N_3O_3$)

Mode opératoire :

Le composé **14f** est obtenu à partir du 3-nitrobenzaldéhyde **4i** (151 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide orange

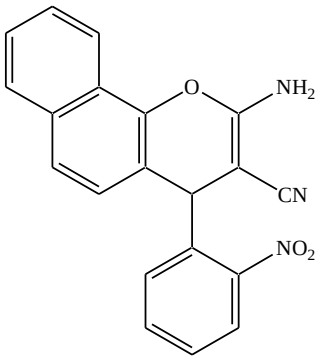
Point de fusion : 207-208°C (205-206)[66]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1146, 1458, 1624, 2176, 3224-3378

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 4.77 (s, 1H, CH), 6.13 (s, 1H, H_{Ar}), 6.65 (s, 2H, NH_2), 7.03 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.23 (m, 3H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.61-7.72 (m, 3H, H_{Ar}), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.79 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-*d*$_6$) δ 40.9 (CH), 60.2 (Cq), 117.3 (CH), 120.4 (Cq), 121.5 (Cq), 123.2 (CH), 124.6 (CH), 126.3 (CH), 126.6 (Cq), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (CH), 133.2 (Cq), 142.4 (Cq), 144.6 (Cq), 151.3 (Cq), 161.6 (Cq).

2-Amino-4-(2-nitrophényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



MM = 343,34 g/mol ($C_{20}H_{13}N_3O_3$)

14g

Mode opératoire :

Le composé **14g** est obtenu à partir du 2-nitrobenzaldéhyde **4j** (151 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 87% **Aspect** : Solide jaune

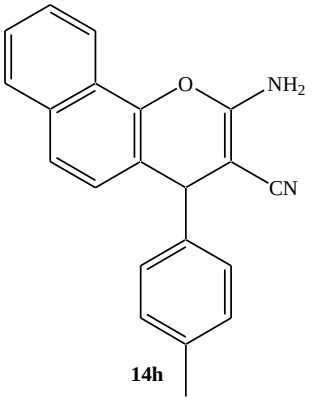
Point de fusion : 240-242°C (241-242)[68]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1202, 1421, 1671, 2178, 3252-3383

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.62 (s, 1H, CH), 6.61 (s, 2H, NH_2), 7.01 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}). 7.13-7.24 (m, 4H, H_{Ar}), 7.5-7.59 (m, 3H, H_{Ar}), 7.76 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.84 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 41.2 (CH), 61.2 (Cq), 117.4 (CH), 120.3 (Cq), 121.2 (Cq), 123.4 (CH), 124.8 (CH), 126.4 (CH), 126.8 (Cq), 127.3 (CH), 127.5 (CH), 128.2 (CH), 128.4 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 133.5 (Cq), 142.4 (Cq), 144.7 (Cq), 151.2 (Cq), 159.8 (Cq).

2-Amino-4-(4-méthylphényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14h

MM = 328,37 g/mol ($C_{21}H_{16}N_2O$)

Mode opératoire :

Le composé **14h** est obtenu à partir du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (120 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 35 minutes de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide jaune

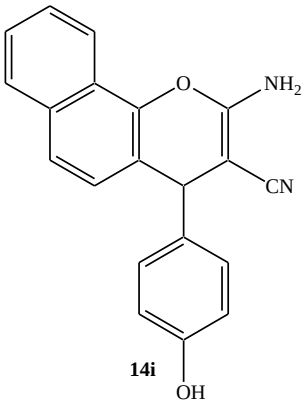
Point de fusion : 209-211°C (210-211)[68]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1105, 1427, 1621, 2177, 3226-3364

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.38 (s, 3H, CH_3), 4.82 (s, 1H, CH), 6.81 (s, 2H, NH_2), 7.03 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.12 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.69-7.79 (m, 3H, H_{Ar}), 7.81 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.94 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 38.3 (CH_3), 41.2 (CH), 61.2 (Cq), 117.5 (CH), 120.1 (Cq), 121.4 (Cq), 123.8 (CH), 124.2 (CH), 126.2 (CH), 126.7 (Cq), 127.2 (CH), 127.4 (CH), 128.6 (CH), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 129.9 (CH), 133.4 (Cq), 142.8 (Cq), 147.4 (Cq), 151.5 (Cq), 161.8 (Cq).

2-Amino-4-(4-hydroxyphényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14i

MM = 314,35 g/mol ($C_{20}H_{14}N_2O_2$)

Mode opératoire :

Le composé **14i** est obtenu à partir 4-hydroxybenzaldéhyde **4k** (122 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 93% **Aspect** : Solide blanc

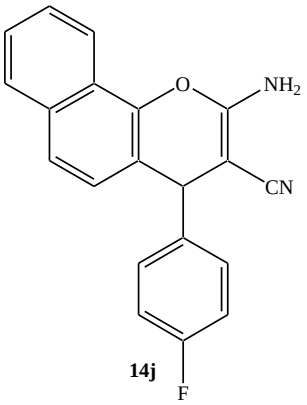
Point de fusion : 239-241°C (237-239)[68]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1125, 1417, 1624, 2178, 3276-3404

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.68 (s, 1H, CH), 6.69 (s, 2H, NH_2), 7.10 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.11 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.65-7.76 (m, 3H, H_{Ar}), 7.84 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.89 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.90 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar}), 9.64 (s, 1H, OH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 41.6 (CH), 61.5 (Cq), 117.2 (CH), 120.8 (Cq), 121.7 (Cq), 123.6 (CH), 124.1 (CH), 126.4 (CH), 126.9 (Cq), 127.0 (CH), 127.4 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (CH), 129.2 (CH), 129.6 (CH), 132.9 (Cq), 142.8 (Cq), 147.7 (Cq), 151.8 (Cq), 161.8 (Cq).

2-Amino-4-(4-fluorophényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14j

MM = 316,34 g/mol ($C_{20}H_{13}FN_2O$)

Mode opératoire :

Le composé **14j** est obtenu à partir 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (124 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide blanc

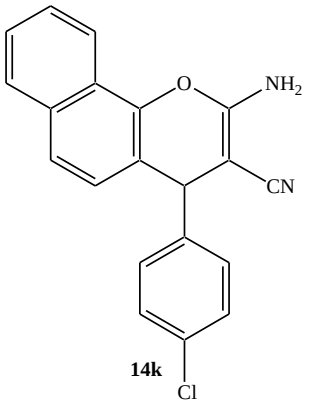
Point de fusion : 235-237°C (236-237)[69]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1125, 1437, 1627, 2157, 3236-3388

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.62 (s, 1H, CH), 6.72 (s, 2H, NH_2), 7.06 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.01 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.68-7.78 (m, 3H, H_{Ar}), 7.86 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.91 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.96 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 40.9 (CH), 61.7 (Cq), 117.5 (CH), 120.6 (Cq), 121.4 (Cq), 123.3 (CH), 124.3 (CH), 126.2 (CH), 126.9 (Cq), 127.4 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 132.5 (Cq), 142.7 (Cq), 147.6 (Cq), 151.7 (Cq), 161.2 (Cq).

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14k

MM = 332,79 g/mol ($C_{20}H_{13}ClN_2O$)

Mode opératoire :

Le composé **14k** est obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 93% **Aspect** : Solide blanc

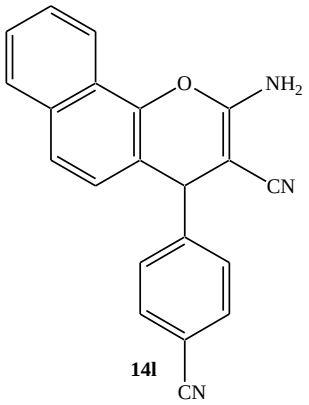
Point de fusion : 258-260°C (255-257)[69]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1132, 1431, 1644, 2227, 3272-3401

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.59 (s, 1H, CH), 6.68 (s, 2H, NH_2), 7.02 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.11 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.61-7.70 (m, 3H, H_{Ar}), 7.82 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.89 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.88 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 41.4 (CH), 61.2 (Cq), 117.3 (CH), 121.1 (Cq), 121.3 (Cq), 123.5 (CH), 124.2 (CH), 126.2 (CH), 126.6 (Cq), 127.5 (CH), 127.7 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.0 (CH), 129.6 (CH), 131.9 (Cq), 143.0 (Cq), 147.6 (Cq), 151.4 (Cq), 162.0 (Cq).

2-Amino-4-(4-cyanophényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14l

MM = 323,36 g/mol ($C_{21}H_{13}N_3O$)

Mode opératoire :

Le composé **14l** est obtenu à partir du 4-cyanobenzaldéhyde **4l** (131 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 85% **Aspect** : Solide orange

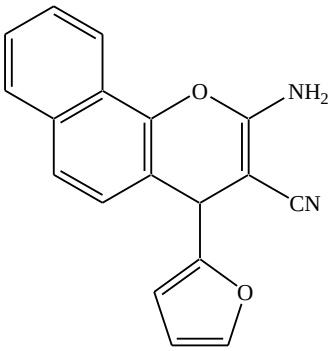
Point de fusion : 256-258°C (258-260)[68]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1098, 1433, 1646, 2238, 3288-3411

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.36 (s, 1H, CH), 6.69 (s, 2H, NH_2), 7.12 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.22 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.62-7.73 (m, 3H, H_{Ar}), 7.86 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.94 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.91 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 42.2 (CH), 61.6 (Cq), 62.0 (Cq), 117.1 (CH), 121.3 (Cq), 121.6 (Cq), 123.6 (CH), 124.8 (CH), 126.6 (CH), 126.9 (Cq), 127.6 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (CH), 128.7 (CH), 129.1 (CH), 129.6 (CH), 131.8 (Cq), 143.1 (Cq), 147.4 (Cq), 151.6 (Cq), 162.1 (Cq).

2-Amino-4-(fur-2-yl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



MM = 288,33 g/mol ($C_{18}H_{12}N_2O_2$)

14m

Mode opératoire :

Le composé **14m** est obtenu à partir du 2-furaldéhyde **4m** (96 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 94% **Aspect** : Solide blanc

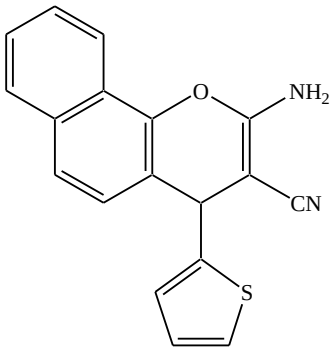
Point de fusion : 170-172°C (170-171)[70]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1596, 1661, 2188, 3426

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.66 (s, 1H, CH), 6.86 (s, 2H, NH_2), 6.02-7.68 (m, 6H, H_{Ar}), 7.22 (dd, 1H, J = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.66 (dd, 1H, J = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.17 (dd, 1H, J = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 42.6 (CH), 62.1 (Cq), 117.2 (Cq), 118.8 (Cq), 120.4 (CH), 122.3 (CH), 123.1 (CH), 125.2 (Cq), 126.3 (CH), 127.1 (CH), 127.7 (CH), 128.8 (CH), 129.6 (CH), 134.1 (CH), 142.8 (Cq), 144.8 (Cq), 154.7 (Cq), 160.9 (Cq).

2-Amino-4-(thiophén-2-yl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



MM = 304,37 g/mol ($C_{18}H_{12}N_2OS$)

14n

Mode opératoire :

Le composé **14n** est obtenu à partir du 2-thiénylaldéhyde **4n** (112 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide marron

Point de fusion : 187-189°C

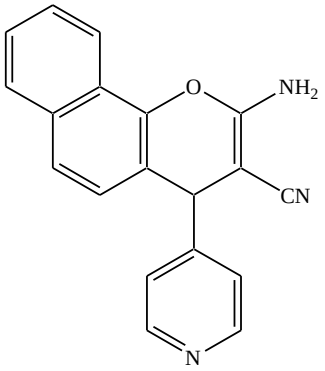
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1589, 1654, 2193, 3420

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.69 (s, 1H, CH), 6.82 (s, 2H, NH_2), 6.77-7.10 (m, 6H, H_{Ar}), 7.28 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.82 (dd, 1H, *J* = 8.0, 4.0 Hz, H_{Ar}), 8.07 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 43.7 (CH), 62.6 (Cq), 117.6 (Cq), 118.9 (Cq), 120.6 (CH), 122.1 (CH), 123.7 (CH), 125.6 (Cq), 126.4 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 133.8 (CH), 142.6 (Cq), 145.6 (Cq), 154.6 (Cq), 160.2 (Cq)

HRMS (EI-MS) : m/z calculé pour $C_{18}H_{12}N_2OS$ 304.0670 [M+], trouvé 304.0673.

2-Amino-4-(4-pyridinyl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



14o

MM = 299,33 g/mol ($C_{19}H_{13}N_3O$)

Mode opératoire :

Le composé **14o** est obtenu à partir du 4-pyridincarboxaldéhyde **4o** (107 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1-naphtol **12** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 80% **Aspect** : Solide blanc

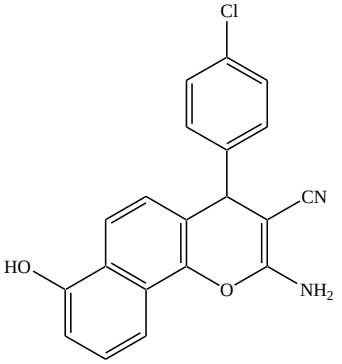
Point de fusion : 200-202°C (200-202)[71]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1133, 1427, 1614, 2288, 2468, 3286-3414

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.58 (s, 1H, CH), 6.65 (s, 2H, NH_2), 7.14 (d, 1H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.62-7.72 (m, 3H, H_{Ar}), 7.82 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.88 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 8.91 (d, 1H, J = 7.8 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 41.1 (CH), 61.4 (Cq), 117.7 (CH), 120.0 (Cq), 123.1 (CH), 124.2 (CH), 125.9 (CH), 126.2 (Cq), 127.3 (CH), 127.7 (CH), 128.5 (CH), 128.9 (CH), 129.7 (CH), 130.0 (CH), 132.9 (Cq), 142.8 (Cq), 147.7 (Cq), 152.1 (Cq), 161.9 (Cq).

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-7-hydroxy-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



MM = 348,79 g/mol ($C_{20}H_{13}ClN_2O_2$)

14p

Mode opératoire :

Le composé **14p** est obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1,5-naphthalènediol **12p** (160 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 83% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 227-229°C

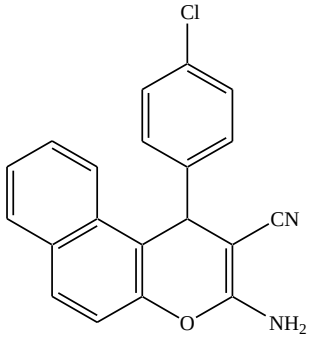
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1600, 1669, 2192, 3335, 3454

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.57 (s, 1H, CH), 6.76 (s, 2H, NH_2), 7.30 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.44 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.58–7.71 (m, 3H, H_{Ar}), 7.94 (d, 1H, J =8.1 Hz, H_{Ar}), 8.26 (d, 1H, J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 9.61 (s, 1H, OH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 40.3 (CH), 56.1 (Cq), 117.5 (CH), 120.4 (CH), 120.8 (CH), 122.9 (Cq), 124.1 (Cq), 126.1 (Cq), 126.8 (Cq), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH x 2), 129.7 (CH x 2), 131.7 (Cq), 132.9 (Cq), 142.9 (Cq), 144.7 (Cq), 160.3 (Cq)

HRMS (EI-MS) : m/z calculé pour $C_{20}H_{13}ClN_2O_2$ 349.0739 [M+], trouvé 349.0741.

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



MM = 332,79 g/mol ($C_{20}H_{13}ClN_2O$)

14q

Mode opératoire :

Le composé **14q** est obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du napht-2-ol **12q** (144 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 81% **Aspect** : Solide jaune

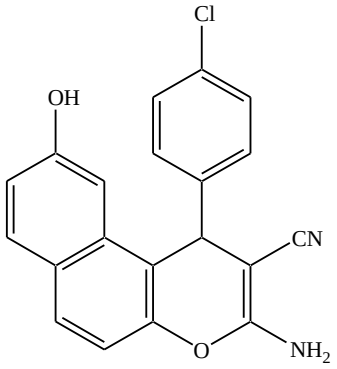
Point de fusion : 222-224°C (224-226)[66]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1610, 1642, 2192, 3323, 3466

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.54 (s, 1H, CH), 6.68 (s, 2H, NH_2), 7.30 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.44 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.58–7.71 (m, 4H, H_{Ar}), 7.94 (d, 1H, J =8.0 Hz, H_{Ar}), 8.26 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 40.2 (CH), 56.6(Cq), 117.5 (CH), 120.4 (CH), 120.8 (CH), 121.9 (CH), 124.1 (Cq), 126.0 (Cq), 126.7 (Cq), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.5 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 131.4 (Cq), 132.7 (Cq), 142.8 (Cq), 144.8 (Cq), 160.1 (Cq).

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-6-hydroxy-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



MM = 348,79 g/mol ($C_{20}H_{13}ClN_2O_2$)

14r

Mode opératoire :

Le composé **14r** est obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 2,7-naphthalènediol **12r** (160 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide jaune

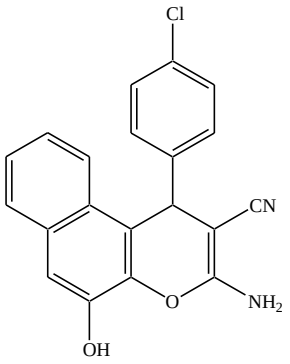
Point de fusion : 267-269°C (263-267)[72]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1626, 1669, 2012, 3385, 3474

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.52 (s, 1H, CH), 6.74 (s, 2H, NH_2), 7.30 (d, 2H, J = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.42 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, J =8.0 Hz, H_{Ar}), 7.94 (d, 2H, J =8.1 Hz, H_{Ar}), 8.26 (s, 1H, H_{Ar}), 9.61 (s, 1H, OH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 40.3 (CH), 56.1 (Cq), 117.5 (CH), 120.4 (CH), 120.8 (CH), 122.9 (Cq), 124.1 (Cq), 126.1 (Cq), 126.8 (Cq), 126.9 (CH), 127.8 (CH), 128.8 (CH x 2), 129.7 (CH x 2), 131.7 (Cq), 132.9 (Cq), 142.9 (Cq), 144.7 (Cq), 160.3 (Cq).

3-Amino-1-(4-chlorophényl)-5-hydroxy-1*H*-benzo[*f*]chromène-2-carbonitrile



14s

MM = 348,79 g/mol ($C_{20}H_{13}ClN_2O_2$)

Mode opératoire :

Le composé **14s** est obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 2,3-naphthalènediol **12s** (160 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 236-238°C

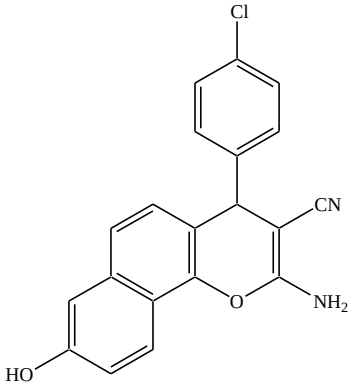
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1611, 1674, 2194, 3341, 3463

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.00 (s, 1H, CH), 6.70 (s, 2H, NH_2), 6.90 (s, 1H, H_{Ar}), 7.42–7.54 (m, 4H, H_{Ar}), 7.66 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H_{Ar}), 9.59 (s, 1H, OH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 42.1 (CH), 55.6 (Cq), 117.2 (CH), 121.5 (Cq x 2), 121.8 (CH), 123.2 (CH), 124.7 (CH), 127.3 (CH), 127.9 (CH), 128.1 (Cq), 128.8 (CH x 2), 129.8 (CH x 2), 132.3 (Cq), 133.1(Cq), 143.5(Cq), 145.6(Cq), 161.1(Cq)

HRMS (EI-MS) : m/z calculé pour $C_{20}H_{13}ClN_2O_2$ 349.0739 [M+], trouvé 349.0742.

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile



MM = 348,79 g/mol ($C_{20}H_{13}ClN_2O_2$)

14t

Mode opératoire :

Le composé **14t** est obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du 1,6-naphthalènediol **12t** (160 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 40 minutes de réaction.

Rendement : 87% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 226-228°C

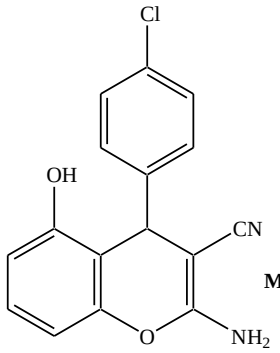
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1615, 1686, 2174, 3316, 3397

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.65 (s, 1H, CH), 6.41 (d, J = 3.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.47 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 6.89 (s, 2H, NH_2) 7.09–7.22 (m, 4H, H_{Ar}), 7.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 9.76 (s, 1H, OH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 41.2 (CH), 61.5 (Cq), 117.7 (CH), 120.8 (Cq), 121.1 (Cq), 122.7 (CH), 124.8 (CH), 126.7 (Cq), 127.3 (CH), 127.8 (CH), 128.2 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 129.9 (Cq), 132.7 (Cq), 133.0 (Cq), 142.7 (Cq), 145.2 (Cq), 160.9 (Cq)

HRMS (EI-MS): m/z calculé pour $C_{20}H_{13}ClN_2O_2$ 349.0739 [M+], trouvé 349.0741.

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-5-hydroxy-4*H*-chromène-3-carbonitrile



MM = 298,73 g/mol ($C_{16}H_{11}ClN_2O_2$)

14u

Mode opératoire :

Le composé **14u** est obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du phloroglucinol **12u** (160 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide Jaune

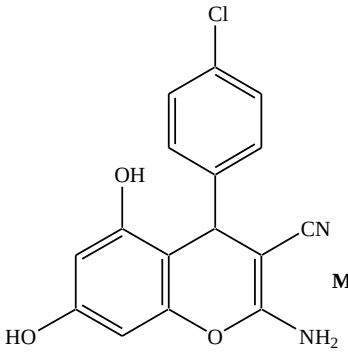
Point de fusion : 230-232°C (230-231)[73]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1577, 1684, 2179, 3236, 3444

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.42 (s, 1H, CH), 5.94 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.04 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.81 (s, 2H, NH_2), 6.64 (dd, 1H, J = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.12 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.26 (d, 2H, J =8.5 Hz, H_{Ar}), 9.62 (s, 1H, OH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 39.2 (CH), 56.1 (Cq), 102.4 (CH), 112.8 (CH), 113.8 (Cq), 122.4 (CH), 128.1 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 130.2 (Cq), 143.8 (Cq), 149.1 (Cq), 157.4 (Cq), 159.4 (Cq), 160.2 (Cq).

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-7,5-dihydroxy-4*H*-chromène-3-carbonitrile



MM = 314,73 g/mol ($C_{16}H_{11}ClN_2O_3$)

14v

Mode opératoire :

Le composé **14v** est obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (66 mg, 1 mmol) et du phloroglucinol **12v** (160 mg, 1 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **14a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 91% **Aspect** : Solide Jaune

Point de fusion : 240-242°C

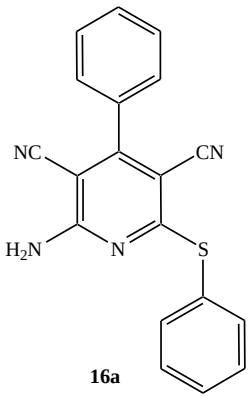
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1560, 1651, 2192, 3222, 3426

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ H 4.45 (s, 1H, CH), 5.94 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H_{Ar}), 6.04 (d, 1H, J = 6.0 Hz, H_{Ar}), 6.81 (s, 2H, NH_2) 7.07 (d, 2H, J =8.5 Hz, H_{Ar}), 7.29 (d, 2H, J =8.5 Hz, H_{Ar}), 9.53 (s, 1H, OH), 9.65 (s, 1H, OH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 39.3 (CH), 56.6 (Cq), 102.6 (CH), 112.9 (CH), 113.9 (Cq), 121.0 (Cq), 128.4 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 130.3 (Cq), 143.0 (Cq), 149.2 (Cq), 157.6 (Cq), 159.8 (Cq), 160.6 (Cq)

HRMS (EI-MS) : m/z calculé pour $C_{16}H_{11}ClN_2O_3$ 314.0458 [M+], trouvé 314.0456.

2-Amino-4,6-diphényl-pyridine-3,5-dicarbonitrile



MM = 328,40 g/mol ($C_{19}H_{12}N_4S$)

16a

Mode opératoire :

Dans un ballon, un mélange du benzaldéhyde **4a** (159 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et du catalyseur $NaNO_3$/ABM (0,2 g) dans 3 mL de l'éthanol anhydre est agité à température ambiante pendant 5 minutes jusqu'à la formation d'un précipité, après du thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) est ajouté, tout en continuant l'agitation. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 30 minutes puis laissé refroidir à température ambiante. Le précipité obtenu est filtré et le résidu est purifié par recristallisation (CH_3CN/EtOH : 8/2) menant au produit **16a** pur.

Rendement : 81% **Aspect** : Solide incolore

Point de fusion : 216-218ºC (215-217)[233]

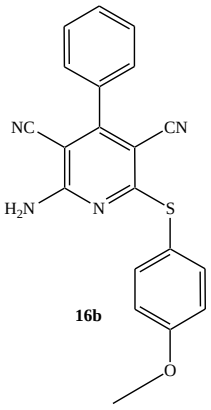
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 721, 1058, 1152, 1277, 1437, 1525, 1634, 2254, 2674, 3037, 3287, 3364, 3444

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.51-7.59 (m, 10H, Ar-H), 7.78 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 88.7 (Cq), 91.9 (Cq), 116.0 (Cq), 127.2 (Cq), 128.6 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 130.9 (CH), 131.7 (CH x 2), 134.2 (CH x 2), 135.6 (Cq), 159.4 (Cq), 160.5 (Cq), 162.7 (Cq).

[233] Singh, K. N.; Singh, S. K. *Arkivoc*, **2009**, (*xiii*), 153-160.

2-Amino-6-(4-méthoxyphénylsulfanyl)-4-phényl-pyridine-3,5-dicarbonitrile



MM = 358,42 g/mol ($C_{20}H_{14}N_4OS$)

16b

Mode opératoire :

Le composé **16b** est obtenu à partir du benzaldéhyde **4a** (159 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et 4-méthoxythiophénol **15b** (210 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 89% **Aspect** : Solide incolore

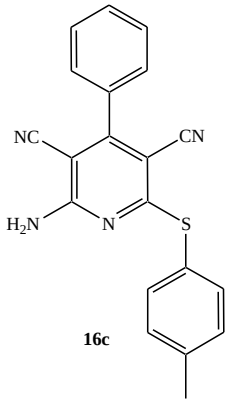
Point de fusion : 228-230ºC (228-229)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 711, 766, 803, 1058, 1199, 1296, 1447, 1524, 1633, 2217, 2688, 3035, 3273, 3361, 3421

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.79 (s, 3H, OCH_3), 7.11-7.14 (m, 3H, H_{Ar}), 7.46-7.54 (m, 6H, H_{Ar}), 7.79 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 54.4 (CH_3), 88.7 (Cq), 91.9 (Cq), 113.9 (CH x 2), 116.0 (Cq x 2), 127.2 (Cq), 128.6 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 130.9 (CH), 131.7 (CH x 2), 135.6 (Cq), 159.4 (Cq), 160.5 (Cq), 162.7 (Cq), 166.4 (Cq).

2-Amino-6-(4-méthylphénylsulfanyl)-4-phényl-pyridine-3,5-dicarbonitrile



MM = 342,43 g/mol ($C_{20}H_{14}N_4S$)

16c

Mode opératoire :

Le composé **16c** est obtenu à partir du benzaldéhyde **4a** (159 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et 4-méthylthiophénol **15c** (186 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 89% **Aspect** : Solide jaune

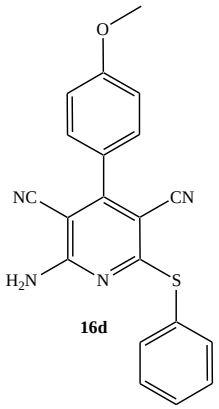
Point de fusion : 219-221ºC (218-220)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 723, 852, 1062, 1201, 1294, 1423, 1546, 1633, 2217, 2688, 3038, 3273, 3325, 3463

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 3H, OCH_3), 7.16-7.20 (m, 3H, H_{Ar}), 7.52-7.61 (m, 6H, H_{Ar}), 7.74 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 24.2 (CH_3), 88.1 (Cq), 91.2 (Cq), 114.2 (CH x 2), 116.4 (Cq x 2), 127.3 (Cq), 128.2 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 139.9 (CH), 131.4 (CH x 2), 135.3 (Cq), 159.7 (Cq), 160.8 (Cq), 162.8 (Cq), 166.1 (Cq).

2-Amino-4-(4-méthoxyphényl)-6-phénylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



16d

MM = 358,42 g/mol ($C_{20}H_{14}N_4OS$)

Mode opératoire :

Le composé **16d** est obtenu à partir du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (204 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide incolore

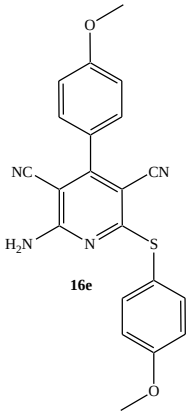
Point de fusion : 240-242ºC (239-241)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 711, 766, 803, 1058, 1199, 1296, 1447, 1524, 1633, 2217, 2688, 3035, 3273, 3361, 3421

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d_6*) δ 3.82 (s, 3H, OCH_3), 7.02-7.07 (m, 3H, H_{Ar}), 7.47-7.58 (m, 6H, H_{Ar}), 7.74 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-*d_6*) δ 55.2 (CH_3), 88.7 (Cq), 91.9 (Cq), 114.0 (CH x 2), 115.0 (Cq), 116.2 (Cq), 127.2 (Cq), 128.6 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 130.6 (CH), 131.8 (CH x 2), 135.4 (Cq), 159.2 (Cq), 160.3 (Cq), 162.8 (Cq), 166.2 (Cq).

2-Amino-4-(4-méthoxyphényl)-6-(4-méthoxphénylsulfanyl)-pyridine-3,5-dicarbonitrile



16e

MM = 388,45 g/mol ($C_{22}H_{16}N_4O_2S$)

Mode opératoire :

Le composé **16e** est obtenu à partir du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (204 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et 4-méthoxythiophénol **15b** (210 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide blanc

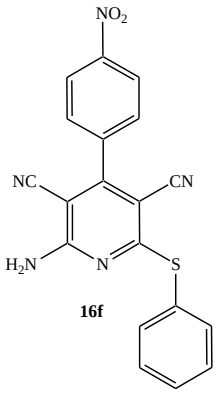
Point de fusion : 219-221ºC (218-220)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 706, 762, 821, 1058, 1188, 1284, 1467, 1522, 1641, 2227, 2695, 3038, 3264, 3381, 3436

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.81 (s, 3H, OCH_3), 3.84 (s, 3H, OCH_3), 7.07-7.16 (m, 4H, H_{Ar}), 7.44-7.52 (m, 4H, H_{Ar}), 7.74 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 55.3 (CH_3), 55.6 (CH_3), 86.2 (Cq), 91.4 (Cq), 114.2 (CH x 2), 115.1 (Cq), 116.2 (Cq), 127.4 (Cq), 128.4 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 130.1 (CH), 132.0 (CH x 2), 135.2 (Cq), 159.4 (Cq), 160.5 (Cq), 160.9 (Cq), 162.6 (Cq), 166.7 (Cq).

2-Amino-4-(4-nitrophényl)-6-phénylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



16f

MM = 373,40 g/mol ($C_{19}H_{11}N_5O_2S$)

Mode opératoire :

Le composé **16b** est obtenu à partir du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (226 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 80 minutes de réaction.

Rendement : 67% **Aspect** : Solide jaune

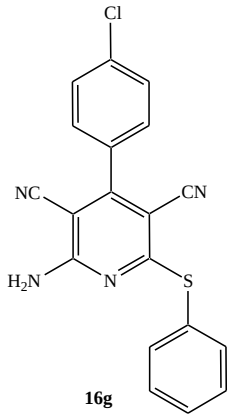
Point de fusion : 285-287ºC (286-288)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 742, 788, 823, 1051, 1192, 1289, 1474, 1512, 1622, 2223, 2674, 3023, 3243, 3352, 3415

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.02-7.07 (m, 3H, H_{Ar}), 7.32 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.89 (br s, 2H, NH_2), 8.12 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 87.8 (Cq), 91.6 (Cq), 114.4 (CH x 2), 115.6 (Cq), 116.1 (Cq), 127.3 (Cq), 128.4 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 130.1 (CH), 131.4 (CH x 2), 135.7 (Cq), 159.1 (Cq), 160.0 (Cq), 162.2 (Cq), 166.1 (Cq).

2-Amino-4-(4-chlorophényl)-6-phénylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



MM = 362,84 g/mol ($C_{19}H_{11}ClN_4S$)

16g

Mode opératoire :

Un mélange du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol), du catalyseur $NaNO_3$/ABM (0.2 mg) et du thiophénol **15a** (1 mmol) dans l'éthanol anhydre (1,5 mL) est placé dans un flacon pressurisé de 10 mL et irradié sous micro-ondes à la puissance 120W et 80ºC de température pendant 10 minutes. Le mélange est laissé refroidir à température ambiante. Le précipité obtenu est ensuite filtré puis le résidu est purifié par recristallisation (CH_3CN/EtOH) menant au produit **16g** pur.

Rendement : 83% **Aspect** : Solide incolore

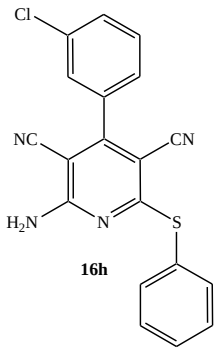
Point de fusion : 223-225°C (223-225)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 791, 1122, 1262, 1497, 1574, 1642, 2276, 2933, 3301, 3351, 3492

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.42-7.46 (m, 3H, H_{Ar}), 7.63-7.71 (m, 6H, H_{Ar}), 7.82 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 86.2 (Cq), 96.1 (Cq), 115.6 (Cq), 115.9 (Cq), 125.9 (CH), 128.6 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 129.8 (CH x 2), 130.2 (CH x 2), 133.9 (Cq), 134.9 (Cq), 136.64 (Cq), 158.4 (Cq), 160.8 (Cq), 166.7 (Cq).

2-Amino-4-(3-chlorophényl)-6-phénylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



16h

MM = 362,84 g/mol ($C_{19}H_{11}ClN_4S$)

Mode opératoire :

Le composé **16h** est obtenu à partir du 3-chlorobenzaldéhyde **4p** (210 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 74% **Aspect** : Solide incolore

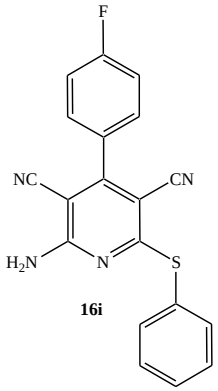
Point de fusion : 244-246ºC (247-249)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 714, 756, 825, 1052, 1188, 1256, 1464, 1522, 1641, 2232, 2621, 3042, 3262, 3333, 3421

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32-7.46 (m, 6H, H_{Ar}), 7.62 (s, 1H, H_{Ar}), 7.68-7.70 (m, 2H, J = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.89 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 87.6 (Cq), 91.0 (Cq), 113.9 (CH x 2), 115.1 (Cq), 116.5 (Cq), 127.2 (Cq), 128.6 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 130.3 (CH), 131.6 (CH x 2), 135.8 (Cq), 159.3 (Cq), 160.1 (Cq), 162.4 (Cq), 166.9 (Cq).

2-Amino-4-(4-fluorophényl)-6-phénylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



16i

MM = 346,39 g/mol ($C_{19}H_{11}FN_4S$)

Mode opératoire :

Le composé **16i** est obtenu à partir du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (186 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 70 minutes de réaction.

Rendement : 62% **Aspect** : Solide incolore

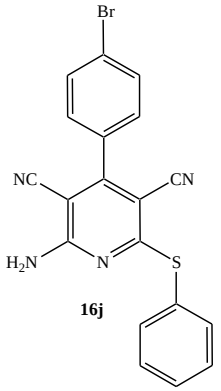
Point de fusion : 220-222ºC (218-220)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 746, 827, 1033, 1188, 1242, 1474, 1542, 1623, 2262, 2634, 3055, 3223, 3336, 3421

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.98-7.06 (m, 3H, H_{Ar}), 7.30 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.64 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.84 (br s, 2H, NH_2), 8.02 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 87.2 (Cq), 91.4 (Cq), 114.6 (CH x 2), 115.5 (Cq), 116.2 (Cq), 126.2 (Cq), 127.3 (CH x 2), 128.1 (CH x 2), 129.4 (CH), 130.2 (CH x 2), 135.8 (Cq), 159.2 (Cq), 160.2 (Cq), 162.1 (Cq), 166.4 (Cq).

2-Amino-4-(4-bromophényl)-6-phénylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



16j

MM = 407,29 g/mol ($C_{19}H_{11}BrN_4S$)

Mode opératoire :

Le composé **16j** est obtenu à partir du 4-bromobenzaldéhyde **4q** (277 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide jaune

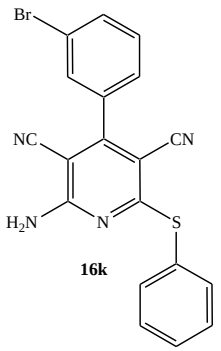
Point de fusion : 230-232ºC (232-234)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 704, 766, 862, 1026, 1162, 1284, 1464, 1542, 1621, 2256, 2654, 3052, 3243, 3352, 3415

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.04-7.09 (m, 3H, H_{Ar}), 7.36 (m, 4H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (br s, 2H, NH_2), 8.04 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 87.2 (Cq), 91.4 (Cq), 114.2 (CH x 2), 115.4 (Cq), 116.2 (Cq), 127.1 (Cq), 128.1 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 129.6 (CH), 130.6 (CH x 2), 135.6 (Cq), 159.2 (Cq), 160.2 (Cq), 162.4 (Cq), 166.4 (Cq).

2-Amino-4-(3-bromoorophényl)-6-phénylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



16k

MM = 407,29 g/mol ($C_{19}H_{11}BrN_4S$)

Mode opératoire :

Le composé **16k** est obtenu à partir du 3-bromobenzaldéhyde **4r** (210 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 69% **Aspect** : Solide incolore

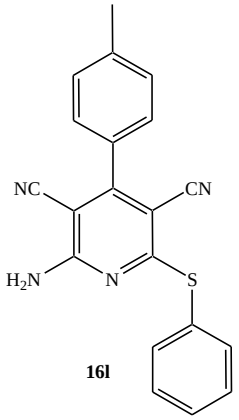
Point de fusion : 254-256ºC (255-257)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 726, 846, 1042, 1184, 1227, 1446, 1542, 1645, 2252, 2642, 3022, 3234, 3286, 3411

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.43 (m, 6H, H_{Ar}), 7.59 (s, 1H, H_{Ar}), 7.66-7.69 (m, 2H, J = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.84 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 87.2 (Cq), 90.1 (Cq), 114.1 (CH x 2), 115.2 (Cq), 116.2 (Cq), 127.4 (Cq), 128.6 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 130.1 (CH), 131.1 (CH x 2), 135.6 (Cq), 159.4 (Cq), 160.2 (Cq), 162.1 (Cq), 166.8 (Cq).

2-Amino-4-(4-méthylphényl)-6-phénylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



MM = 342,43 g/mol ($C_{20}H_{14}N_4S$)

16l

Mode opératoire :

Le composé **16l** est obtenu à partir du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (180 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide incolore

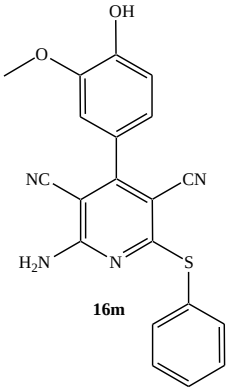
Point de fusion : 210-212ºC (209-211)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 726, 848, 1066, 1202, 1288, 1444, 1566, 1632, 2216, 2681, 3032, 3271, 3324, 3448

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.46 (s, 3H, OCH_3), 7.18-7.23 (m, 3H, H_{Ar}), 7.56-7.67 (m, 6H, H_{Ar}), 7.76 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 24.2 (CH_3), 89.2 (Cq), 91.8 (Cq), 114.3 (CH x 2), 116.1 (Cq x 2), 127.1 (Cq), 128.4 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 139.6 (CH), 131.5 (CH x 2), 135.6 (Cq), 159.8 (Cq), 160.4 (Cq), 162.1 (Cq), 166.4 (Cq).

2-Amino-4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-6-phénylsulfanylpyridine-3,5-dicarbonitrile



16m

MM = 374,42 g/mol ($C_{20}H_{14}N_4O_2S$)

Mode opératoire :

Le composé **16m** est obtenu à partir du 3-méthoxy-4-hydroxybenzaldéhyde **4s** (228 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 70% **Aspect** : Solide incolore

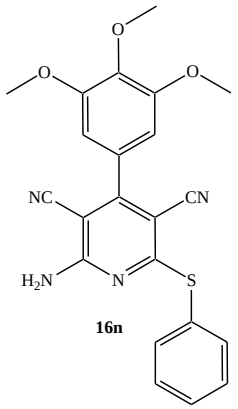
Point de fusion : 218-220ºC (217-219)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 711, 766, 803, 1058, 1199, 1296, 1447, 1524, 1633, 2217, 2688, 3035, 3273, 3361, 3421

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-*d_6*) δ 3.79 (s, 3H, OCH_3), 6.92-7.97 (m, 5H, H_{Ar}), 7.16 (s, 1H, H_{Ar}), 7.47-7.58 (m, 5H, H_{Ar}), 7.64 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.74 (br s, 2H, NH_2), 9.68 (s, 1H, OH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-*d_6*) δ 55.1 (CH_3), 88.2 (Cq), 91.4 (Cq), 114.2 (CH x 2), 115.1 (Cq), 116.4 (Cq), 127.2 (Cq), 128.2 (CH), 129.3 (CH x 2), 130.4 (CH), 131.0 (CH x 2), 135.4 (Cq), 158.8 (Cq), 159.1 (Cq), 160.2 (Cq), 162.7 (Cq), 166.5 (Cq).

2-Amino-6-phénylsulfanyl-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-pyridine-3,5-dicarbonitrile



16n

MM = 418,18 g/mol ($C_{22}H_{18}N_4O_3S$)

Mode opératoire :

Le composé **16n** est obtenu à partir du 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde **4t** (294 mg, 1,5 mmol), du malononitrile **13** (198 mg, 3 mmol) et thiophénol **15a** (165 mg, 1,5 mmol) selon le mode opératoire décrit pour le composé **16a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 73% **Aspect** : Solide incolore

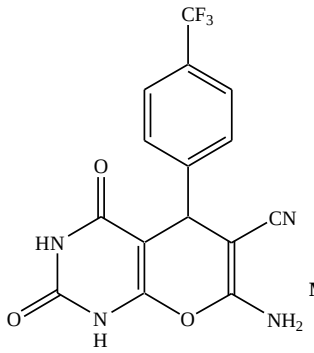
Point de fusion : 237-239ºC (238-239)[233]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 706, 762, 821, 1058, 1188, 1284, 1467, 1522, 1641, 2227, 2695, 3038, 3264, 3381, 3436

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.79 (s, 6H, OCH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 6.92 (s, 2H, H_{Ar}), 7.44-7.52 (m, 5H, H_{Ar}), 7.74 (br s, 2H, NH_2)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 55.2 (CH_3), 55.7 (2 x CH_3), 86.5 (Cq), 91.6 (Cq), 114.1 (CH x 2), 115.2 (Cq), 116.1 (Cq), 127.1 (Cq), 128.3 (CH), 129.4 (CH), 130.4 (CH), 132.2 (CH x 2), 135.1 (Cq), 159.0 (Cq), 160.5 (2 x Cq), 160.9 (Cq), 162.6 (Cq), 166.7 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(4-trifluorométhylphényl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 350,26 g/mol ($C_{15}H_9F_3N_4O_3$)

18a

Mode opératoire :

Dans un ballon, un mélange du 4-trifluorométhylbenzaldéhyde **4u** (174 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol), de l'acide barbiturique **17a** (128 mg, 1 mmol) et du catalyseur ABM (0,1 g) dans l'eau (10 mL) et l'éthanol (10 mL) est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le catalyseur est éliminé par filtration et lavé avec de l'acétate d'éthyle (2 x 10 mL). Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par recristallisation (EtOH) menant au produit **18a**.

Rendement : 76% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 250-252°C (250-251)[234]

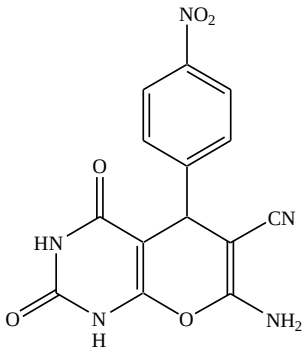
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1651, 1691, 2201, 2245, 3199, 3391

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.31 (s, 1H, CH), 7.06 (br s, 2H, NH_2), 7.52 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.88 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 11.14 (br s, 1H, NH), 11.76 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 31.4 (CH), 59.8 (Cq), 111.3 (Cq), 118.1 (Cq), 118.6 (Cq), 119.3 (Cq), 129. 6 (CH x 2), 130.7 (CH x 2), 150.2 (Cq), 150.8 (Cq), 154.1 (Cq), 159.6 (Cq), 162.0 (Cq).

[234] Balalaie, S.; Abdolmohammadi, S.; Bijanzadeh, H. R.; Amani, A. M. *Mol. Divers*. **2008**, *12*, 85-91.

7-Amino-6-cyano-5-(4-nitrophényl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 327,26 g/mol ($C_{14}H_9N_5O_5$)

18b

Mode opératoire :

Le composé **18b** est préparé au départ du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (151 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide barbiturique **17a** (128 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 72% **Aspect** : Solide blanc

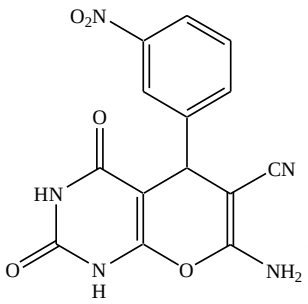
Point de fusion : 248-240°C (239-240)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1666, 1689, 2222, 2241, 3102, 3386

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.26 (s, 1H, CH), 7.26 (br s, 2H, NH_2), 7.41 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 11.11 (br s, 1H, NH), 11.72 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 30.8 (CH), 58.9 (Cq), 111.4 (Cq), 118.4 (Cq), 118.8 (Cq), 129.2 (CH x 2), 129.8 (CH x 2), 146.4 (Cq), 150.9 (Cq), 154.2 (Cq), 159.7 (Cq), 162.2 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(3-nitrophényl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 327,26 g/mol ($C_{14}H_9N_5O_5$)

18c

Mode opératoire :

Le composé **18c** est préparé au départ du 3-nitrobenzaldéhyde **4i** (151 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide barbiturique **17a** (128 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 77% **Aspect** : Solide orange

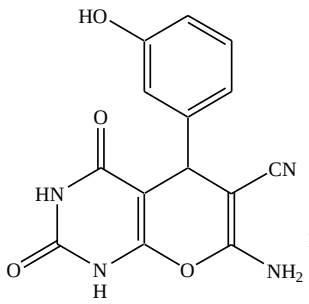
Point de fusion : 266-268°C (268-270)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1678, 1689, 2236, 2238, 3128, 3398

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.16 (s, 1H, CH), 7.26 (br s, 2H, NH_2), 7.36 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.56 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92-8.00 (m, 2H, H_{Ar}), 11.13 (br s, 1H, NH), 11.68 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 31.2 (CH), 51.1 (Cq), 112.1 (Cq), 118.2 (Cq), 118.7 (Cq), 129.4 (CH x 2), 129.6 (CH), 130.2 (CH), 144.1 (Cq), 150.6 (Cq), 154.4 (Cq), 159.8 (Cq), 162.4 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(3-hydroxyphényl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 298,26 g/mol ($C_{14}H_{10}N_4O_4$)

18d

Mode opératoire :

Le composé **18d** est préparé au départ du 3-hydroxybenzaldéhyde **4v** (122 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide barbiturique **17a** (128 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide blanc

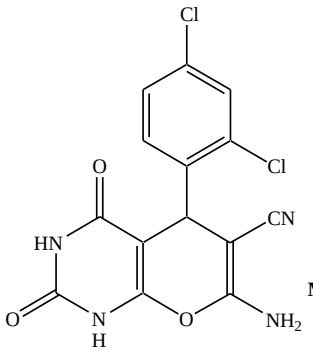
Point de fusion : 160-162°C (158-160)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1622, 1689, 2236, 2283, 3128, 3398, 3432

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.11 (s, 1H, CH), 6.86 (br s, 2H, NH_2), 7.06 (m, 1H, H_{Ar}), 7.44-7.50 (m, 3H, H_{Ar}), 9.21 (s, 1H, OH), 11.21 (br s, 1H, NH), 11.84 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 31.2 (CH), 51.1 (Cq), 112.1 (CH), 118.2 (Cq), 118.7 (Cq), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 130.3 (CH), 144.2 (Cq), 150.1 (Cq), 154.3 (Cq), 158.3 (Cq), 159.8 (Cq), 162.0 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(2,4-dichlorophényl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 351,15 g/mol ($C_{14}H_8Cl_2N_4O_3$)

18e

Mode opératoire :

Le composé **18e** est préparé au départ du 2,4-dichlorobenzaldéhyde **4w** (175 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide barbiturique **17a** (128 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide blanc

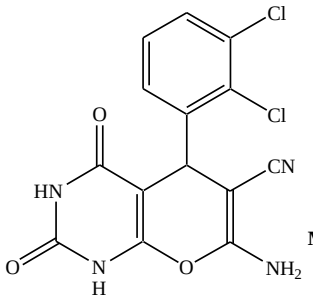
Point de fusion : 240-242°C (241-242)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1654, 1684, 2187, 2242, 3113, 3373

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.14 (s, 1H, CH), 7.21 (br s, 2H, NH_2), 7.41 (s, 2H, H_{Ar}), 7.56 (s, 1H, H_{Ar}), 11.17 (br s, 1H, NH), 11.68 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 31.2 (CH), 57.8 (Cq), 111.4 (Cq), 118.4 (Cq), 127.1 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 133.7 (Cq), 146.4 (Cq), 149.3 (Cq), 150.9 (Cq), 154.2 (Cq), 159.7 (Cq), 162.2 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(2,3-dichlorophényl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 351,15 g/mol ($C_{14}H_8Cl_2N_4O_3$)

18f

Mode opératoire :

Le composé **18f** est préparé au départ du 2,3-dichlorobenzaldéhyde **4x** (175 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide barbiturique **17a** (128 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide blanc

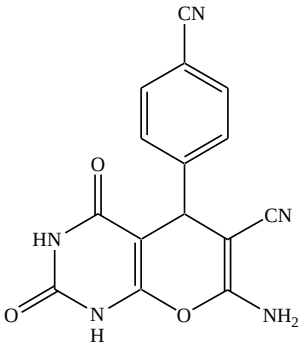
Point de fusion : 241-243°C (240-242)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1668, 1689, 2144, 2248, 3126, 3398

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.48 (s, 1H, CH), 7.32 (br s, 2H, NH_2), 7.49 (d, 2H, J = 4.0 Hz, H_{Ar}), 7.78 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 11.07 (br s, 1H, NH), 11.86 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 32.1 (CH), 59.2 (Cq), 110.6 (Cq), 118.1 (Cq), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 129.4 (CH), 133.8 (Cq), 146.2 (Cq), 149.1 (Cq), 151.2 (Cq), 154.5 (Cq), 159.8 (Cq), 162.8 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(4-cyanophényl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 307,27 g/mol ($C_{15}H_9N_5O_3$)

18g

Mode opératoire :

Le composé **18g** est préparé au départ du 4-cyanobenzaldéhyde **4l** (131 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide barbiturique **17a** (128 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide jaune pâle

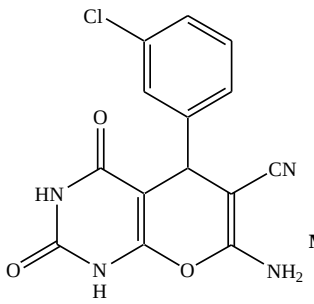
Point de fusion : 254-256°C (254-256)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1651, 1691, 2201, 2245, 3199, 3391

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.31 (s, 1H, CH), 7.06 (br s, 2H, NH_2), 7.52 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.88 (d, 2H, J = 7.6Hz, H_{Ar}), 11.09 (br s, 1H, NH), 11.94 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 31.2 (CH), 59.6 (Cq), 86.7 (Cq), 111.0 (Cq), 118.3 (Cq), 118.7 (Cq), 129.3 (CH x 2), 131.7 (CH x 2), 150.7 (Cq), 150.9 (Cq), 154.0 (Cq), 159.1 (Cq), 161.9 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(3-chlorophényl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 316,71 g/mol ($C_{14}H_9ClN_4O_3$)

18h

Mode opératoire :

Le composé **18h** est au départ du 3-chlorobenzaldéhyde **4p** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide barbiturique **17a** (128 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 68% **Aspect** : Solide jaune

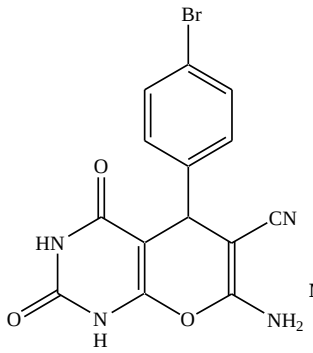
Point de fusion : 266-268°C (268-270)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1678, 1689, 2236, 2238, 3128, 3398

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.06 (s, 1H, CH), 7.27 (br s, 2H, NH_2), 7.32 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.54 (s, 1H, H_{Ar}), 7.78-8.86 (m, 2H, H_{Ar}), 11.22 (br s, 1H, NH), 11.98 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 31.6 (CH), 52.0 (Cq), 111.4 (Cq), 118.6 (Cq), 118.8 (Cq), 129.6 (CH x 2), 129.9 (CH), 130.4 (CH), 144.6 (Cq), 150.8 (Cq), 154.2 (Cq), 159.5 (Cq), 162.2 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(4-bromophényl)-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 361,16 g/mol ($C_{14}H_9BrN_4O_3$)

18i

Mode opératoire :

Le composé **18i** est préparé au départ du 4-bromobenzaldéhyde **4q** (185 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide barbiturique **17a** (128 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide blanc

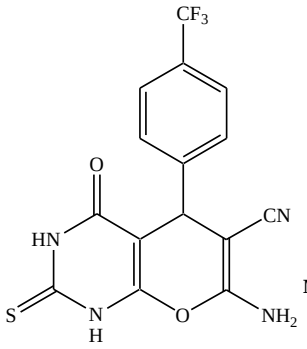
Point de fusion : 226-228°C (227-229)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1664, 1701, 2224, 2286, 3178, 3379

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.23 (s, 1H, CH), 7.27 (br s, 2H, NH_2), 7.42 (d, 2H, J = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.86 (d, 2H, J = 7.6Hz, H_{Ar}), 11.22 (br s, 1H, NH), 11.88 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 31.2 (CH), 59.6 (Cq), 112.2 (Cq), 118.4 (Cq), 118.9 (Cq), 129.7 (CH x 2), 131.5 (CH x 2), 150.9 (Cq), 151.2 (Cq), 153.8 (Cq), 159.4 (Cq), 162.2 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(4-trifluorométhylphényl)-4-oxo-2-thioxo-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 366,32 g/mol ($C_{15}H_9F_3N_4O_2S$)

18j

Mode opératoire :

Le composé **18j** est préparé au départ du 4-trifluorométhylbenzaldéhyde **4u** (174 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide thiobarbiturique **17b** (144 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 85% **Aspect** : Solide blanc

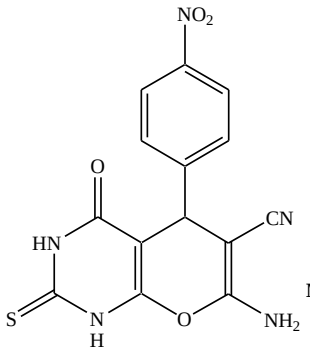
Point de fusion : 238-240°C (239-240)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1667, 1696, 2241, 2285, 3179, 3399

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.32 (s, 1H, CH), 7.26 (br s, 2H, NH_2), 7.42 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 12.14 (br s, 1H, NH), 12.86 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 34.3 (CH), 59.7 (Cq), 111.1 (Cq), 118.2 (Cq), 119.5 (Cq), 129.7 (CH x 2), 130.9 (CH x 2), 151.3 (Cq), 151.9 (Cq), 154.4 (Cq), 159.6 (Cq), 162.0 (Cq) 174.2 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(4-nitrophényl)-4-oxo-2-thioxo-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 343,83 g/mol ($C_{14}H_9N_5SO_2$)

18k

Mode opératoire :

Le composé **18k** est préparé au départ du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (151 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide thiobarbiturique **17b** (144 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 89% **Aspect** : Solide blanc

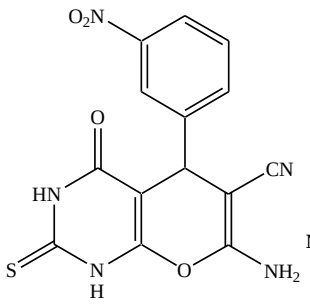
Point de fusion : 236-238°C (237-238)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1678, 1707, 2234, 2276, 3121, 3374

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.32 (s, 1H, CH), 7.36 (br s, 2H, NH_2), 7.43 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.78 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 11.76 (br s, 1H, NH), 12.04 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 30.8 (CH), 58.6 (Cq), 111.2 (Cq), 118.4 (Cq), 129.2 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 146.3 (Cq), 150.9 (Cq), 154.2 (Cq), 159.7 (Cq), 162.1 (Cq), 174.8 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(3-nitrophényl)-4-oxo-2-thioxo-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 343,32 g/mol ($C_{14}H_9N_5O_4S$)

18l

Mode opératoire :

Le composé **18l** est préparé au départ du 3-nitrobenzaldéhyde **4i** (151 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide thiobarbiturique **17b** (144 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 93% **Aspect** : Solide blanc

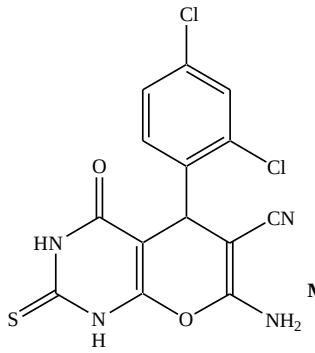
Point de fusion : 235-237°C (233-234)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1668, 1686, 2263, 2288, 3118, 3377

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.26 (s, 1H, CH), 7.36 (br s, 2H, NH_2), 7.56 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.91-8.02 (m, 2H, H_{Ar}), 11.73 (br s, 1H, NH), 12.28 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 32.6 (CH), 51.6 (Cq), 111.3 (Cq), 118.1 (Cq), 129.3 (CH x 2), 129.6 (CH), 130.1 (CH), 144.5 (Cq), 150.7 (Cq), 154.1 (Cq), 159.5 (Cq), 162.2 (Cq), 174.1 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(2,4-dichlorophényl)-4-oxo-2-thioxo-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 367,22 g/mol ($C_{14}H_8Cl_2N_4O_2S$)

18m

Mode opératoire :

Le composé **18m** est préparé au départ du 2,4-dichlorobenzaldéhyde **4w** (175 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide thiobarbiturique **17b** (144 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 73% **Aspect** : Solide blanc

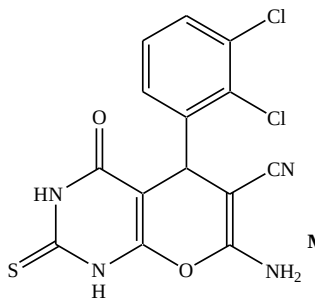
Point de fusion : 239-241°C (238-239)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1647, 1698, 2225, 2265, 3228, 3398, 3441

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.22 (s, 1H, CH), 7.36 (br s, 2H, NH_2), 7.44 (s, 2H, H_{Ar}), 7.57 (s, 1H, H_{Ar}), 11.142 (br s, 1H, NH), 11.98 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 32.4 (CH), 58.2 (Cq), 111.2 (Cq), 127.1 (CH), 128.6 (CH), 129.2 (CH), 133.7 (Cq), 146.4 (Cq), 149.3 (Cq), 150.9 (Cq), 154.2 (Cq), 159.7 (Cq), 162.2 (Cq), 174.3 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(2,3-dichlorophényl)-4-oxo-2-thioxo-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 367,22 g/mol ($C_{14}H_8Cl_2N_4O_2S$)

18n

Mode opératoire :

Le composé **18n** est préparé au départ du 2,3-dichlorobenzaldéhyde **4x** (175 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide thiobarbiturique **17b** (144 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 78% **Aspect** : Solide blanc

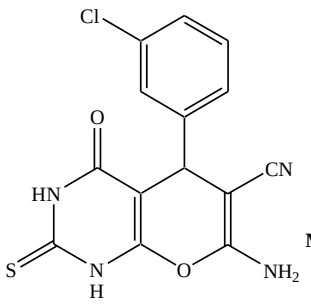
Point de fusion : 258-260°C (257-258)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1625, 1685, 2161, 2271, 3128, 3408

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.56 (s, 1H, CH), 7.42 (br s, 2H, NH_2), 7.53 (d, 2H, J = 4.0 Hz, H_{Ar}), 7.82 (t, 1H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 11.37 (br s, 1H, NH), 12.06 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 Hz, DMSO-d_6) δ 32.4 (CH), 59.1 (Cq), 110.9 (Cq), 127.8 (CH), 128.6 (CH), 129.1 (CH), 133.2 (Cq), 146.1 (Cq), 149.4 (Cq), 151.7 (Cq), 154.2 (Cq), 159.7 (Cq), 162.9 (Cq), 174.1 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(3-chlorophényl)-4-oxo-2-thioxo-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 332,77 g/mol ($C_{14}H_9ClN_4O_2S$)

18o

Mode opératoire :

Le composé **18o** est préparé au départ du 3-chlorobenzaldéhyde **4p** (140 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide thiobarbiturique **17b** (144 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 68% **Aspect** : Solide blanc

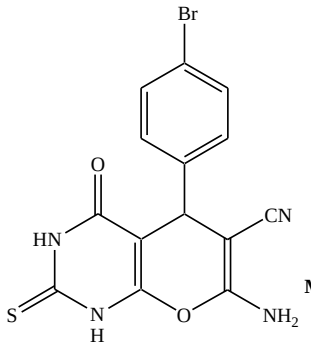
Point de fusion : 234-236°C (237-238)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1651, 1691, 2201, 2238, 3128, 3398

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.36 (s, 1H, CH), 7.38 (br s, 2H, NH_2), 7.37-7.54 (m, 4H, H_{Ar}), 11.32 (br s, 1H, NH), 12.08 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 31.8 (CH), 52.6 (Cq), 111.4 (Cq), 118.6 (Cq), 129.5 (CH x 2), 129.8 (CH), 130.5 (CH), 144.7 (Cq), 151.2 (Cq), 154.2 (Cq), 159.5 (Cq), 162.2 (Cq), 174.2 (Cq).

7-Amino-6-cyano-5-(4-bromophényl)-4-oxo-2-thioxo-5*H*-pyrano[2,3-*d*]pyrimidinone



MM = 377,22 g/mol ($C_{14}H_9BrN_4O_2S$)

18p

Mode opératoire :

Le composé **18p** est préparé au départ du 4-bromobenzaldéhyde **4q** (185 mg, 1 mmol), du malononitrile **13** (79 mg, 1,2 mmol) et de l'acide thiobarbiturique **17b** (144 mg, 1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **18a**.

Rendement : 74% **Aspect** : Solide blanc

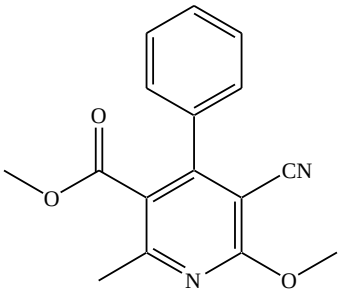
Point de fusion : 236-238°C (236)[234]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1664, 1701, 2224, 2286, 3178, 3379

^{1}**H-RMN** (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.23 (s, 1H, CH), 7.27 (br s, 2H, NH_2), 7.42 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.86 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 11.22 (br s, 1H, NH), 11.88 (br s, 1H, NH)

^{13}**C-RMN** (101 Hz, DMSO-d_6) δ 33.1 (CH), 58.6 (Cq), 112.1 (Cq), 118.1 (Cq), 129.7 (CH x 2), 131.4 (CH x 2), 150.8 (Cq), 151.7 (Cq), 153.7 (Cq), 159.6 (Cq), 161.9 (Cq), 174.9 (Cq).

5-Cyano-6-méthoxy-2-méthyl-4-phénylnicotinate de méthyle



MM = 282,30 g/mol ($C_{16}H_{14}N_2O_3$)

21a

Mode opératoire :

Dans un ballon, un mélange du benzaldéhyde **4a** (212 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol), d'acétoacétate de méthyle **19a** (232 mg, 2 mmol) et du catalyseur $NaNO_3$/ABM (500 mg) en présence du méthanol (5 mL) est porté à reflux pendant 45 minutes. Le catalyseur est éliminé par filtration et lavé avec du dichlorométhane (2 x 10 mL). Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (*n*-Hexane/AcOEt : 80/20) menant au produit **21a**.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 122-124°C (122-123)[235]

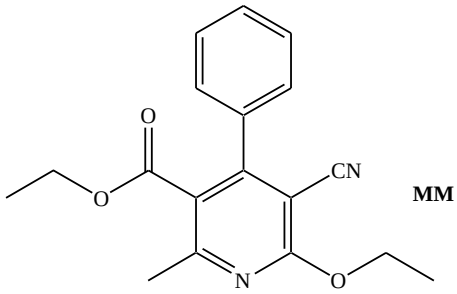
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1078, 1152, 1276, 1391, 1458, 1607, 1732, 2226, 2949

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.58 (s, 3H, CH_3), 3.51 (s, 3H, OCH_3), 4.10 (s, 3H, OCH_3), 7.31-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41-7.46 (m, 3H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 23.6 (CH_3), 52.2(CH_3), 54.7 (CH_3), 94.9 (Cq), 114.3 (Cq), 123.1 (Cq), 128.1 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 129.8 (CH), 134.8 (Cq), 155.2 (Cq), 159.2 (Cq), 163.9 (Cq), 167.6 (Cq).

[235] Reddy, T. R.; Reddy, G. R.; Reddy, L. S.; Jammula, S.;, Lingappa, Y.; Kapavarapu, R.; Meda, C. L. T.; Parsa, K. V. L.; Pal, M. *Euro. J. Med. Chem*. **2012**, *48*, 265-274.

5-Cyano-6-éthoxy-2-méthyl-4-phénylnicotinate d'éthyle



MM = 310,36 g/mol ($C_{18}H_{18}N_2O_3$)

21b

Mode opératoire :

Le composé **21b** est préparé au départ du benzaldéhyde **4a** (212 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle **19b** (260 mg, 2 mmol) en présence d'éthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide jaune

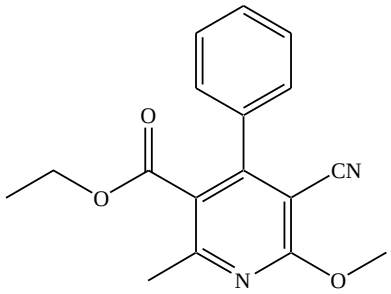
Point de fusion : 138-140°C (137-139)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1046, 1176, 1292, 1391, 1452, 1607, 1742, 2233, 2927

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.21 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.59 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.52 (s, 3H, CH_3), 3.92 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 4.62 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 7.32-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44-7.48 (m, 3H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 18.2 (CH_3), 18.8 (CH_3), 23.6 (CH_3), 58.1 (CH_2), 59.8 (CH_2), 94.9 (Cq), 114.3 (Cq), 123.1 (Cq), 128.1 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 129.8 (CH), 134.8 (Cq), 155.2 (Cq), 159.2 (Cq), 163.9 (Cq), 167.6 (Cq).

5-Cyano-6-éthoxy-2-méthyl-4-phénylnicotinate de méthyle



MM = 296,33 g/mol ($C_{17}H_{16}N_2O_3$)

21c

Mode opératoire :

Le composé **21c** est préparé au départ du benzaldéhyde **4a** (212 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle **19b** (260 mg, 2 mmol) en présence du méthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide blanc

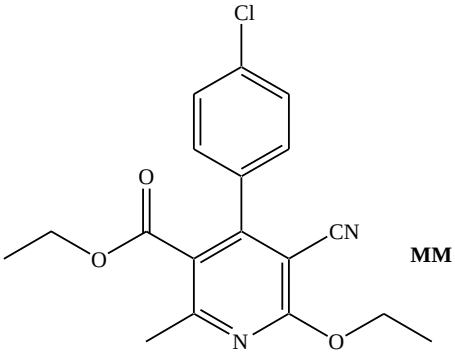
Point de fusion : 116-118°C (117-118)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1055, 1158, 1286, 1388, 1456, 1685, 1756, 2244, 2934

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3), 3.46 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 3.53 (s, 3H, OCH_3), 7.34-7.40 (m, 2H, H_{Ar}), 7.41-7.45 (m, 3H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 18.1 (CH_3), 23.4 (CH_3), 54.3 (CH_3), 59.9 (CH_2), 94.8 (Cq), 114.1 (Cq), 123.7 (Cq), 128.5 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 129.7 (CH), 134.8 (Cq), 155.5 (Cq), 159.4 (Cq), 163.8 (Cq), 167.8 (Cq).

4-(4-Chlorophényl)-5-cyano-6-éthoxy-2-méthylnicotinate d'éthyle



MM = 344,80 g/mol ($C_{18}H_{17}ClN_2O_3$)

21d

Mode opératoire :

Le composé **21d** est préparé au départ du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (280 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle **19b** (260 mg, 2 mmol) en présence d'éthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 74% **Aspect** : Solide blanc

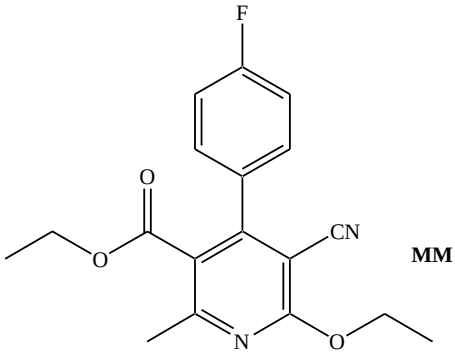
Point de fusion : 128-130°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1031, 1138, 1254, 1334, 1392, 1588, 1766, 2233, 2941

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.92 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.22 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 3.86 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 4.42 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 7.28 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.86 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 18.3 (CH_3), 18.5 (CH_3), 23.8 (CH_3), 58.8 (CH_2), 59.6 (CH_2), 94.7 (Cq), 114.4 (Cq), 123.3 (Cq), 128.8 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 133.7 (Cq), 134.5 (Cq), 155.7 (Cq), 159.3 (Cq), 163.8 (Cq), 167.8 (Cq).

5-Cyano-6-éthoxy- 4-(4-fluorophényl)-2-méthylnicotinate d'éthyle



MM = 328,50 g/mol ($C_{18}H_{17}FN_2O_3$)

21e

Mode opératoire :

Le composé **21e** est préparé au départ du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (248 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle **19b** (260 mg, 2 mmol) en présence d'éthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 75% **Aspect** : Solide jaune

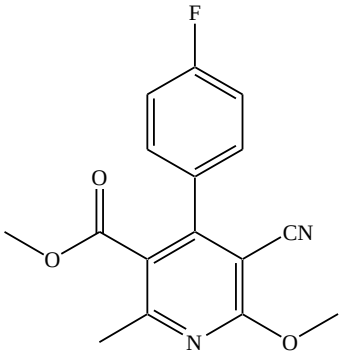
Point de fusion : 126-128°C (127-129)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1021, 1126, 1272, 1343, 1396, 1582, 1764, 2232, 2945

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.34 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 3.81 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 4.24 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.92 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 16.8 (CH_3), 18.4 (CH_3), 24.2 (CH_3), 58.1 (CH_2), 59.8 (CH_2), 95.9 (Cq), 114.3 (Cq), 122.7 (Cq), 128.5 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 133.8 (Cq), 134.5 (Cq), 155.4 (Cq), 160.0 (Cq), 163.9 (Cq), 167.7 (Cq).

5-Cyano-4-(4-fluorophényl)-6-méthoxy-2-méthylnicotinate de méthyle



MM = 300,29 g/mol ($C_{16}H_{13}FN_2O_3$)

21f

Mode opératoire :

Le composé **21f** est préparé au départ du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (248 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate de méthyle **19a** (232 mg, 2 mmol) en présence du méthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 76% **Aspect** : Solide blanc

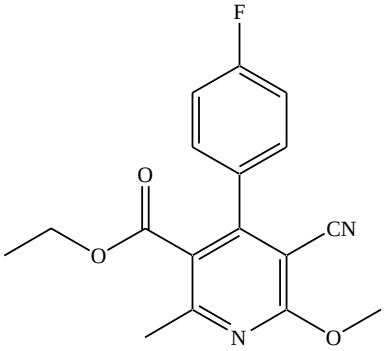
Point de fusion : 132-134°C (131-132)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1026, 1134, 1278, 1347, 1381, 1526, 1774, 2256, 2975

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.56 (s, 3H, CH_3), 3.51 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 3H, CH_3), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.76 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 24.2 (CH_3), 52.2 (CH_3), 54.1 (CH_3), 96.2 (Cq), 114.1 (Cq), 122.4 (Cq), 128.7 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 133.7 (Cq), 133.8 (Cq), 155.6 (Cq), 162.4 (Cq), 163.9 (Cq), 167.2 (Cq).

5-Cyano-4-(4-fluorophényl)-6-méthoxy-2-méthylnicotinate d'éthyle



MM = 314,32 g/mol ($C_{17}H_{15}FN_2O_3$)

21g

Mode opératoire :

Le composé **21g** est préparé au départ du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (248 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle **19b** (260 mg, 2 mmol) en présence du méthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 77% **Aspect** : Solide jaune

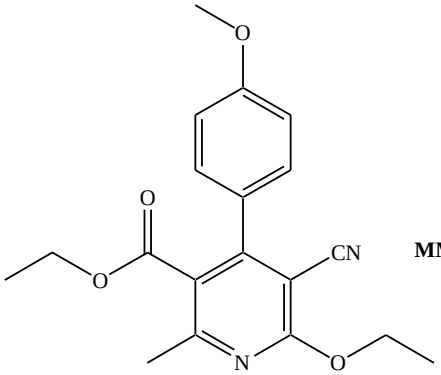
Point de fusion : 111-113°C (110-111)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1076, 1154, 1255, 1364, 1381, 1518, 1768, 2285, 2981

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.01 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.56 (s, 3H, CH_3), 3.86 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 7.27 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.74 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 23.6 (CH_3), 24.2 (CH_3), 52.2 (CH_3), 61.7 (CH_2), 96.4 (Cq), 114.3 (Cq), 122.1 (Cq), 128.8 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 133.5 (Cq), 133.9 (Cq), 155.5 (Cq), 162.4 (Cq), 163.8 (Cq), 167.4 (Cq).

5-Cyano-6-éthoxy- 4-(4-éthoxyphényl)-2-méthylnicotinate d'éthyle



MM = 340,38 g/mol ($C_{19}H_{20}N_2O_4$)

21h

Mode opératoire :

Le composé **21h** est préparé au départ du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (272 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle **19b** (260 mg, 2 mmol) en présence d'éthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 78% **Aspect** : Solide blanc

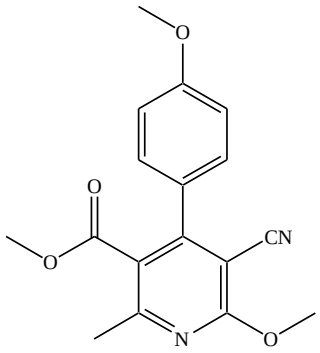
Point de fusion : 124-126°C (125-127)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1086, 1146, 1258, 1344, 1371, 1562, 1784, 2258, 2968

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.06 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.34 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.51 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, CH_3), 3.84 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 4.24 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 16.8 (CH_3), 18.2 (CH_3), 24.3 (CH_3), 54.7 (CH_3), 58.1 (CH_2), 59.8 (CH_2), 95.9 (Cq), 114.6 (Cq), 122.4 (Cq), 128.2 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 133.6 (Cq), 134.2 (Cq), 155.1 (Cq), 159.7 (Cq), 163.6 (Cq), 167.2 (Cq).

5-Cyano-4-(4-méthoxyphényl)-6-méthoxy-2-méthylnicotinate de méthyle



MM = 312,33 g/mol ($C_{17}H_{16}N_2O_4$)

21i

Mode opératoire :

Le composé **21i** est préparé au départ du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (272 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate de méthyle **19a** (232 mg, 2 mmol) en présence du méthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 71% **Aspect** : Solide blanc

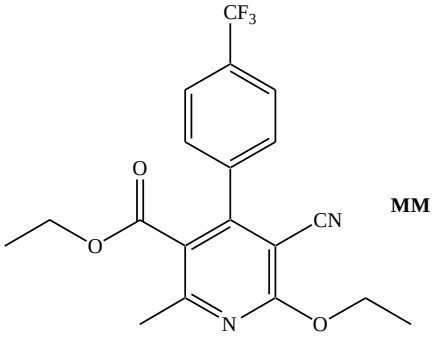
Point de fusion : 137-139°C (137-138)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1034, 1143, 1264, 1375, 1376, 1562, 1726, 2263, 2987

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.56 (s, 3H, CH_3), 3.51 (s, 3H, CH_3), 382 (s, 3H, CH_3), 3.94 (s, 3H, CH_3), 6.98 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 23.2 (CH_3), 52.1 (CH_3), 53.2 (CH_3), 54.1 (CH_3), 96.7 (Cq), 114.2 (Cq), 122.3 (Cq), 128.4 (CH x 2), 129.3 (CH x 2), 133.4 (Cq), 133.5 (Cq), 155.3 (Cq), 161.9 (Cq), 163.4 (Cq), 167.1 (Cq).

5-Cyano-6-éthoxy-2-méthyl-4-(4-trifluorométhylphényl)-nicotinate d'éthyle



MM = 378,85 g/mol ($C_{19}H_{17}F_3N_2O_3$)

21j

Mode opératoire :

Le composé **21j** est préparé au départ du 4-trifluorométhylbenzaldéhyde **4u** (348 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle **19b** (260 mg, 2 mmol) en présence de l'éthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 78% **Aspect** : Solide blanc

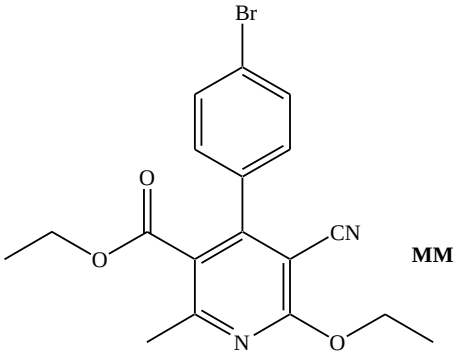
Point de fusion : 124-126°C (126-128)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1072, 1186, 1258, 1362, 1383, 1521, 1742, 2244, 2962

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.09 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.64 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.46 (s, 3H, CH_3), 3.82 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 4.21 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 16.8 (CH_3), 18.2 (CH_3), 24.3 (CH_3), 57.6 (CH_2), 59.7 (CH_2), 95.9 (Cq), 114.6 (Cq), 122.8 (Cq), 124.9 (Cq), 128.3 (CH x 2), 129.7 (CH x 2), 133.4 (Cq), 134.2 (Cq), 155.2 (Cq), 159.5 (Cq), 163.2 (Cq), 167.6 (Cq).

4-(4-Bromophényl)-5-cyano-6-éthoxy-2-méthylnicotinate d'éthyle



MM = 389,25 g/mol ($C_{18}H_{17}BrN_2O_3$)

21k

Mode opératoire :

Le composé **21k** est préparé au départ du 4-bromobenzaldéhyde **4q** (370 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle **19b** (260 mg, 2 mmol) en présence d'éthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 75% **Aspect** : Solide jaune

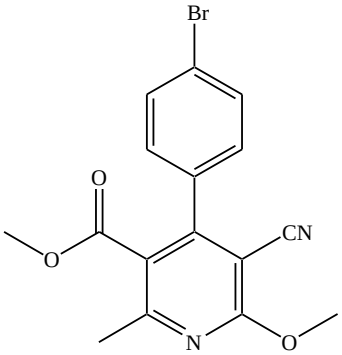
Point de fusion : 137-139°C (136-137)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1012, 1116, 1252, 1322, 1386, 1563, 1746, 2241, 2965

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.96 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.45 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.58 (s, 3H, CH_3), 3.86 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 4. 40 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 16.4 (CH_3), 18.8 (CH_3), 24.1 (CH_3), 58.6 (CH_2), 59.4 (CH_2), 95.7 (Cq), 114.6 (Cq), 122.2 (Cq), 128.4 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 133.2 (Cq), 134.1 (Cq), 155.8 (Cq), 159.6 (Cq), 163.8 (Cq), 167.6 (Cq).

4-(4-Bromophényl)-5-cyano-6-méthoxy-2-méthylnicotinate de méthyle



MM = 361,20 g/mol ($C_{16}H_{13}BrN_2O_3$)

21l

Mode opératoire :

Le composé **21l** est préparé au départ du 4-bromobenzaldéhyde **4q** (370 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate de méthyle **19a** (232 mg, 2 mmol) en présence du méthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide jaune

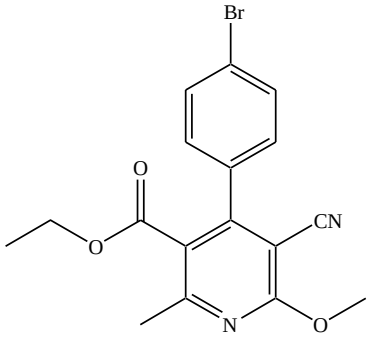
Point de fusion : 113-115°C (112-113)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1064, 1178, 1257, 1332, 1341, 1531, 1765, 2265, 2935

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.46 (s, 3H, CH_3), 3.41 (s, 3H, CH_3), 3.93 (s, 3H, CH_3), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 24.1 (CH_3), 52.1 (CH_3), 54.6 (CH_3), 96.6 (Cq), 114.3 (Cq), 122.3 (Cq), 128.3 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 133.2 (Cq), 133.4 (Cq), 155.4 (Cq), 162.2 (Cq), 163.7 (Cq), 167.3 (Cq).

4-(4-Bromophényl)-5-cyano-6-méthoxy-2-méthylnicotinate d'éthyle



MM = 375,22 g/mol ($C_{17}H_{15}BrN_2O_3$)

21m

Mode opératoire :

Le composé **21g** est préparé au départ du 4-fluorobenzaldéhyde **4q** (248 mg, 2 mmol), du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) et d'acétoacétate d'éthyle **19b** (260 mg, 2 mmol) en présence du méthanol (5 mL) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **21a**, en 45 minutes de réaction.

Rendement : 88% **Aspect** : Solide jaune

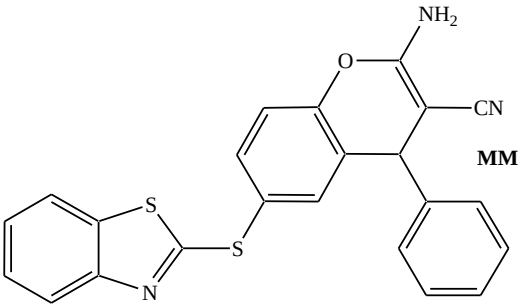
Point de fusion : 125-127°C (125-127)[235]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1062, 1156, 1286, 1384, 1408, 1518, 1742, 2282, 2979

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.03 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.53 (s, 3H, CH_3), 3.84 (q, 2H, *J* = 8.0 Hz, CH_2), 3.88 (s, 3H, OCH_3), 7.18 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 Hz, $CDCl_3$) δ 23.8 (CH_3), 24.4 (CH_3), 52.1 (CH_3), 62.0 (CH_2), 96.2 (Cq), 114.1 (Cq), 122.3 (Cq), 128.6 (CH x 2), 129.3 (CH x 2), 133.2 (Cq), 133.7 (Cq), 155.3 (Cq), 162.2 (Cq), 163.2 (Cq), 167.6 (Cq).

2-Amino-6-(1*H*-benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-phènyl-4*H*-chromèn-3-carbonitrile



MM = 460,58 g/mol ($C_{23}H_{15}N_3OS_2$)

25a

Mode opératoire :

Un mélange du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzothiazole **22a** (334 mg, 2 mmol) et du catalyseur KF/ABM (0,3g) dans l'eau (5 mL) est irradié sous micro-ondes à faible puissance (600 W). Après la formation du 4-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-phénol **24**, un mélange du 2-benzaldéhyde **4a** (212 mg, 2 mmol) et du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) est additionné et à nouveau irradiée pendant 20 minutes. Le mélange réactionnel est laissé refroidir et le catalyseur est éliminé par filtration et lavé avec du méthanol (2 x 10 mL). Le produit **25a** est obtenu après concentration du filtrat.

Rendement : 69% **Aspect** : Solide blanc

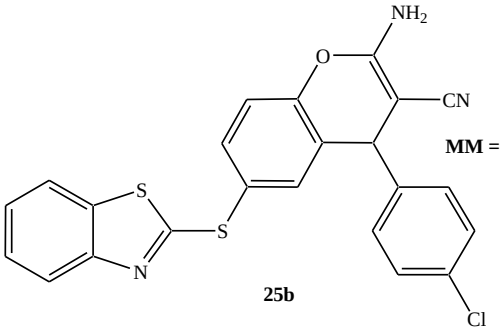
Point de fusion : 222-224°C (220-222)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1603, 1652, 2149, 3433

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.26 (s, 1H, CH), 6.48 (s, 2H, NH_2), 6.52 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24-7.28 (m, 5H, H_{Ar}), 7.29-7.32 (m, 4H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 29.8 (CH), 96.4 (Cq), 108.7 (Cq), 118.7 (CH), 120.3 (CH), 121.6 (CH), 122.3 (CH), 122.5 (CH), 123.1 (CH), 124.1 (CH), 125.1 (CH), 125.6 (CH), 127.6 (Cq), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 131.2 (Cq), 133.5 (Cq), 141.2 (Cq), 156.2 (Cq), 157.6 (Cq), 159.8 (Cq), 179.5 (Cq).

2-Amino-6-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-(4-chlorophényl)-2-yl-4*H*-chromène-3-carbonitrile



MM = 447,97 g/mol ($C_{23}H_{14}ClN_3OS_2$)

25b

Mode opératoire :

Le composé **25b** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzothiazole **22a** (334 mg, 2 mmol), du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (280 mg, 2 mmol) et du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 70% **Aspect** : Solide blanc

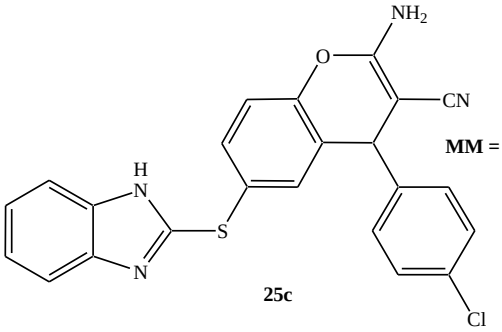
Point de fusion : 229-231°C (228-230)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1548, 1686, 2176, 3436

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.68 (s, 1H, CH), 6.42 (s, 2H, NH_2), 6.61 (m, 3H, H_{Ar}), 7.24-6.28 (m, 6H, H_{Ar}), 7.68 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 28.9 (CH), 96.7 (Cq), 108.9 (Cq), 118.8 (CH), 120.1 (CH), 121.4 (CH), 122.2 (CH), 122.3 (CH), 123.2 (CH), 124.7 (CH), 127.8 (Cq), 128.8 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 131.2 (Cq), 132.4 (Cq), 133.1 (Cq), 141.7 (Cq), 156.1 (Cq), 157.4 (Cq), 159.8 (Cq), 179.5 (Cq).

2-Amino-6-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-(4-chlorophényl)-2-yl-4*H*-chromène-3-carbonitrile



MM = 430,92 g/mol ($C_{23}H_{15}ClN_4OS$)

25c

Mode opératoire :

Le composé **25c** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzimidazole **22b** (300 mg, 2 mmol), du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (280 mg, 2 mmol) et du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide blanc

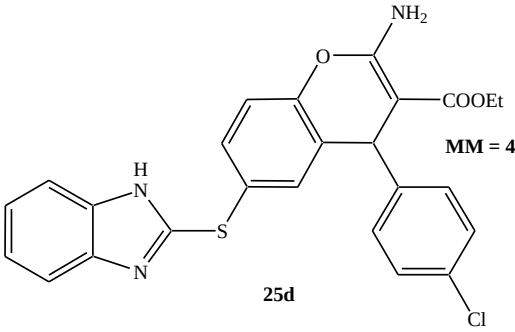
Point de fusion : 157-159°C (156-158)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1586, 1662, 2152, 3464

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.78 (s, 1H, CH), 7.14 (s, 1H, H_{Ar}), 7.18 (s, 2H, NH_2), 7.51-7.58 (m, 6H, H_{Ar}), 7.64-6.69 (m, 6H, H_{Ar}), 12.32 (s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 29.1 (CH), 96.8 (Cq), 107.4 (Cq), 118.6 (CH), 120.4 (CH), 121.1 (CH), 122.0 (CH), 122.4 (CH), 123.3 (CH), 124.3 (CH), 127.5 (Cq), 128.5 (CH x 2), 129.7 (CH x 2), 131.1 (Cq), 132.1 (Cq), 133.4 (Cq), 141.6 (Cq), 156.6 (Cq), 157.5 (Cq), 159.6 (Cq), 179.1 (Cq).

2-Amino-6-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-(4-chlorophényl)-2-yl-4*H*-chromène-3-carboxylate d'éthyle



MM = 477,97 g/mol ($C_{25}H_{20}ClN_3O_3S$)

25d

Mode opératoire :

Le composé **25d** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzimidazole **22b** (300 mg, 2 mmol), du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (280 mg, 2 mmol) et de cyanoacétate d'éthyle **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide blanc

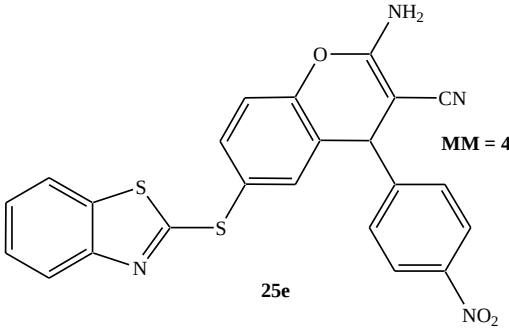
Point de fusion : 79-81°C (80-82)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1577, 1648, 2188, 3456

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41 (t, 3H, J = 8.0, CH_3), 4.38 (q, 2H, J = 8.0, CH_2), 4.62 (s, 1H, CH), 7.18 (s, 2H, NH_2), 7.48 (d, 2H, J = 8.0, H_{Ar}), 7.51-7.58 (m, 3H, H_{Ar}), 7.86-7.96 (m, 6H, H_{Ar}), 12.02 (s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 14.5 (CH_3), 29.5 (CH), 29.5 (CH_2), 96.3 (Cq), 118.6 (CH), 120.8 (CH), 121.6 (CH), 122.4 (CH), 122.7 (CH), 123.5 (CH), 124.1 (CH), 127.3 (Cq), 128.3 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 131.5 (Cq), 132.3 (Cq), 133.1 (Cq), 141.1 (Cq), 156.2 (Cq), 157.4 (Cq), 159.7 (Cq), 163.6 (Cq), 179.5 (Cq).

2-Amino-6-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-(4-nitrophényl)-2-yl-4*H*-chromène-3-carbonitrile



MM = 458,52 g/mol ($C_{23}H_{14}N_4O_3S_2$)

25e

Mode opératoire :

Le composé **25e** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzothiazole **22a** (334 mg, 2 mmol), du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (302 mg, 2 mmol) et du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 41% **Aspect** : Solide jaune

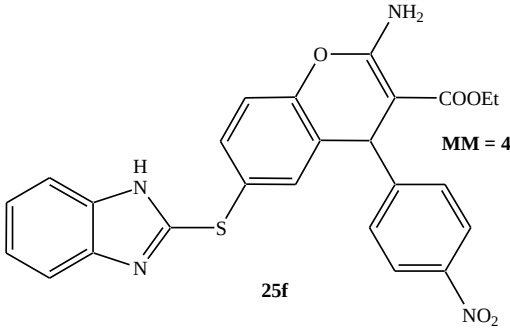
Point de fusion : 138-140°C (140-142)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1576, 1646, 2148, 3462

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.71 (s, 1H, CH), 6.38 (s, 2H, NH_2), 6.68 (m, 3H, H_{Ar}), 7.42-6.48 (m, 6H, H_{Ar}), 7.76 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 29.0 (CH), 97.5 (Cq), 108.6 (Cq), 118.5 (CH), 120.2 (CH), 121.3 (CH), 122.4 (CH), 122.7 (CH), 123.1 (CH), 124.5 (CH), 127.6 (Cq), 128.7 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 131.3 (Cq), 132.5 (Cq), 133.5 (Cq), 141.7 (Cq), 156.4 (Cq), 157.1 (Cq), 159.4 (Cq), 179.2 (Cq).

2-Amino-6-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-(4-nitrorophényl)-2-yl-4*H*-chromène-3-carboxylate d'éthyle



MM = 488,53 g/mol ($C_{25}H_{20}N_4O_5S$)

25f

Mode opératoire :

Le composé **25c** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzimidazole **22b** (300 mg, 2 mmol), du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (302 mg, 2 mmol) et de cyanoacétate d'éthyle **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 72% **Aspect** : Solide jaune

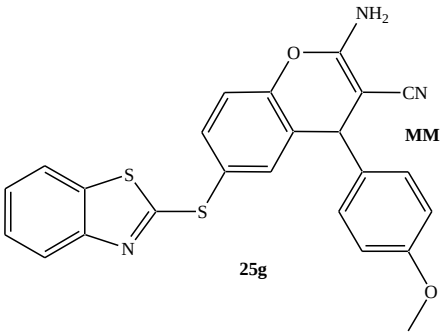
Point de fusion : 179-181°C (181-182)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1562, 1664, 2186, 3472

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 (t, 3H, J = 8.0, CH_3), 4.41 (q, 2H, J = 8.0, CH_2), 4.64 (s, 1H, CH), 7.17 (s, 2H, NH_2), 7.51 (d, 2H, J = 8.0, H_{Ar}), 7.62-7.66 (m, 3H, H_{Ar}), 7.87-7.94 (m, 6H, H_{Ar}), 12.05 (s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 13.9 (CH_3), 29.6 (CH), 29.9 (CH_2), 96.4 (Cq), 118.2 (CH), 120.4 (CH), 121.5 (CH), 122.7 (CH), 122.9 (CH), 123.6 (CH), 124.2 (CH), 127.4 (Cq), 128.1 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 131.3 (Cq), 132.2 (Cq), 133.3 (Cq), 141.5 (Cq), 156.3 (Cq), 157.2 (Cq), 159.3 (Cq), 163.1 (Cq), 179.7 (Cq).

2-Amino-6-(benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-(4-méthoxyphényl)-2-yl-4*H*-chromène-3-carbonitrile



MM = 443,55 g/mol ($C_{24}H_{17}N_3O_2S_2$)

25g

Mode opératoire :

Le composé **25g** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzothiazole **22a** (334 mg, 2 mmol), du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (272 mg, 2 mmol) et du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 59% **Aspect** : Solide blanc

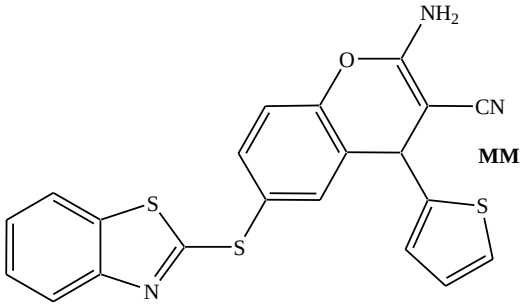
Point de fusion : 238-240°C (240-242)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1536, 1658, 2189, 3483

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.54 (s, 3H, CH_3), 4.48 (s, 1H, CH), 6.52 (s, 2H, NH_2), 6.71 (m, 3H, H_{Ar}), 7.34-6.39 (m, 6H, H_{Ar}), 7.87 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 28.9 (CH), 62.5 (CH_3), 96.1 (Cq), 108.6 (Cq), 119.0 (CH), 120.4 (CH), 121.5 (CH), 122.6 (CH), 122.9 (CH), 123.1 (CH), 124.3 (CH), 127.5 (Cq), 128.9 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 131.4 (Cq), 132.3 (Cq), 133.8 (Cq), 141.3 (Cq), 156.6 (Cq), 157.6 (Cq), 159.2 (Cq), 179.8 (Cq).

2-Amino-6-(1*H*-benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-thiophèn-2-yl-4*H*-chromèn-3-carboxylate d'éthyle



MM = 419,55 g/mol ($C_{21}H_{13}N_3OS_3$)

25h

Mode opératoire :

Le composé **25h** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzothiazole **22a** (334 mg, 2 mmol), du 2-thiénylaldéhyde **4n** (224 mg, 2 mmol) et du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 68% **Aspect** : Solide marron

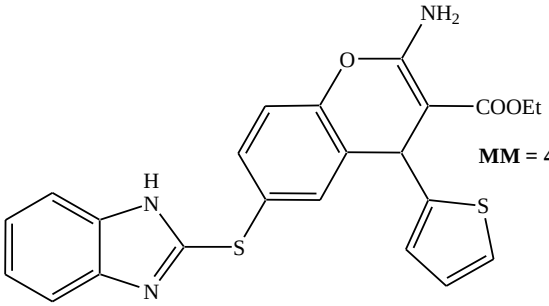
Point de fusion : 160-162°C (160-163)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1602, 1696, 2236, 3133

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.98 (s, 1H, CH), 6.58 (2H, NH_2), 6.62-6.65 (m, 3H, H_{Ar}), 6.82-6.85 (m, 2H, H_{Ar}), 7.36-7.41 (m, 5H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 28.3 (CH), 96.4 (Cq), 108.7 (Cq), 118.7 (CH), 120.3 (CH), 121.6 (CH), 122.3 (CH), 123.1 (CH), 125.1 (CH), 125.6 (CH), 127.6 (Cq), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 129.3 (CH), 131.2 (Cq), 133.5 (Cq), 141.2 (Cq), 156.2 (Cq), 157.6 (Cq), 159.8 (Cq), 179.5 (Cq).

2-Amino-6-(1*H*-benzimidazol-2-ylsulfanyl)-4-thiophèn-2-yl-4*H*-chromèn-3-carboxylate d'éthyle



MM = 449,55 g/mol ($C_{23}H_{19}N_3O_3S_2$)

25i

Mode opératoire :

Le composé **25i** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzimidazole **22b** (300 mg, 2 mmol), du 2-thiénylaldéhyde **4n** (224 mg, 1 mmol), et de cyanoacétate d'éthyle **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide jaune

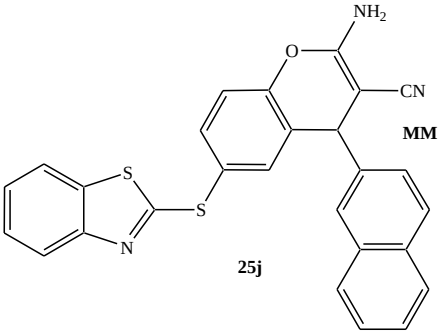
Point de fusion : 181-183°C (182-184)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1279, 1603, 1644, 1742, 3109, 3133

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.42 (t, 3H, CH_3), 3.97 (q, 2H, CH_2), 5.55 (s, 1H, CH), 6.88 (2H, NH_2), 6.62-6.65 (m, 5H, H_{Ar}), 7.21-7.24 (m, 5H, H_{Ar}), 11.89 (s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 13.6 (CH_3), 29.8 (CH), 55.8 (CH_2), 96.54 (Cq), 108.7 (CH), 120.3 (CH), 121.6 (CH), 122.3 (CH), 123.1 (CH), 124.6 (CH), 125.1 (CH), 126.8 (Cq), 126.9 (CH), 128.4 (CH x 2), 132.4 (Cq), 132.4 (Cq), 137.1 (Cq x 2), 144.8 (Cq), 156.8 (Cq), 165.7 (Cq), 168.8 (Cq).

2-Amino-6-(1*H*-benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-naphthalèn-2yl-4*H*-chromèn-3-carbonitrile



MM = 460,58 g/mol ($C_{27}H_{17}N_3OS_2$)

25j

Mode opératoire :

Le composé **25j** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzimidazole **22b** (300 mg, 2 mmol), du 2-naphtaldéhyde **4z** (302 mg, 1 mmol) et du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 30 minutes de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide blanc

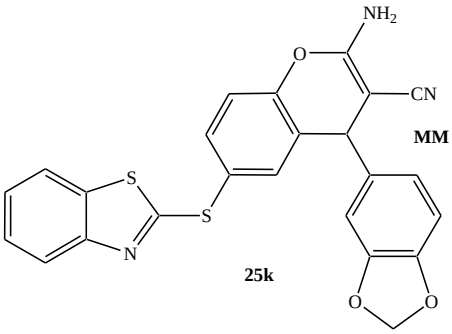
Point de fusion : 170-172°C (168-170)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1623, 1656, 2186, 3463

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.24 (s, 1H, CH), 6.44 (s, 2H, NH_2), 6.52-6.62 (m, 5H, H_{Ar}), 7.26-7.32 (m, 5H, H_{Ar}), 7.63-7.72 (m, 4H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 29.8 (CH), 96.4 (Cq), 108.7 (Cq), 118.7 (CH), 120.3 (CH), 121.6 (CH), 122.3 (CH), 122.5 (CH), 123.1 (CH), 124.1 (CH), 125.1 (CH x 2), 125.6 (CH), 127.2 (Cq), 127.9 (Cq x 2), 128.4 (CH), 129.0 (CH x 2), 129.3 (CH), 131.2 (Cq), 133.5 (Cq), 141.2 (Cq), 156.2 (Cq), 157.6 (Cq), 159.8 (Cq), 179.5 (Cq).

2-Amino-6-(1*H*-benzothiazol-2-ylsulfanyl)-4-(benzo[1,3]dioxolphenyl)-2yl-4*H*-chromèn-3-carbo nitrile



MM = 457,53 g/mol ($C_{24}H_{15}N_3O_3S_2$)

25k

Mode opératoire :

Le composé **25j** est préparé au départ du *p*-bromophénol **23** (364 mg, 2 mmol), du 2-mercaptobenzimidazole **22b** (300 mg, 2 mmol), du 2-pipéronale **4y** (350 mg, 1 mmol) et du malononitrile **13** (132 mg, 2 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **25a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide blanc

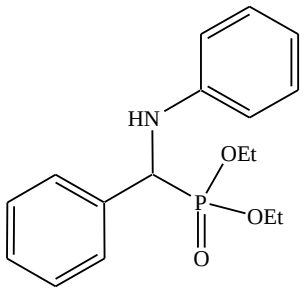
Point de fusion : 190-192°C (188-190)[98b]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1623, 1656, 2186, 3463

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.24 (s, 1H, CH), 5.46 (s, 2H, CH_2), 6.44 (s, 2H, NH_2), 6.56-6.67 (m, 4H, H_{Ar}), 7.26-7.34 (m, 3H, H_{Ar}), 7.64-7.70 (m, 3H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 29.4 (CH), 65.8 (CH_2), 96.3 (Cq), 108.7 (Cq), 118.8 (CH), 120.2 (CH), 121.5 (CH), 122.3 (CH), 123.2 (CH), 124.1 (CH), 125.6 (CH), 127.1 (Cq), 128.4 (CH), 129.0 (CH), 129.0 (CH), 131.3 (Cq), 133.4 (Cq), 141.1 (Cq), 144.1 (Cq), 146.1 (Cq), 156.3 (Cq), 157.4 (Cq), 159.6 (Cq), 179.2 (Cq).

Phénylamino-phénylphosphonate de diéthyle



MM = 319,34 g/mol ($C_{17}H_{22}NO_3P$)

28a

Mode opératoire :

Dans un ballon, un mélange d'imine **26a** (181 mg, 1 mmol), du phosphite de diéthyle **27a** (152 mg, 1,1 mmol) et du catalyseur ABM (0,3 g) est agité sous conditions sans solvant à température ambiante pendant 15 minutes. Le catalyseur est éliminé par filtration et lavé avec du dichlorométhane (2 x 10 mL). Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (*n*-Hexane/AcOEt : 80/20) menant au produit **28a**.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 90-92°C (90-91)[236]

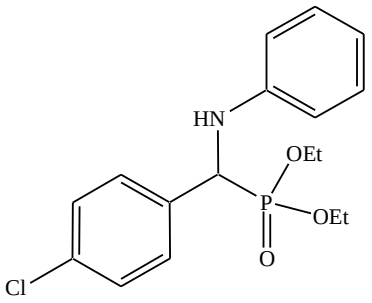
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 863, 1043, 1243, 1527, 1616, 2961, 3084, 3264

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (t,3H, *J* = 8.0 Hz, OCH_3), 1.33 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, OCH_3), 3.84-3.89 (m, 2H, CH_2), 4.18-4.26 (m, 2H, CH_2), 4.72 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 6.05 (br s, 1H, NH), 6.64 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.76 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.98 (m, 3H, H_{Ar}), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}) 7.48 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 16.7 (CH_3), 16.9 (CH_3), 53.6 (CH), 63.4 (CH_2), 64.7 (CH_2), 112.4 (CH x 2), 114.6 (CH), 120.1 (CH), 122.3 (CH x 2), 126.6 (CH), 127.5 (CH), 128.3 (CH), 129.3 (CH), 147.2 (Cq), 159.1 (Cq).

[236] Sun, G. Y.; Hou , J. T.; Dou , J. J.; Lu , J.; Hou, Y. J.; Xue, T.; Zhang, Z. H. *J. Chin. Chem. Soc.* **2010**, *57*, 1315-1320.

(4-Chlorobenzyl)-phénylaminophosphonate de diéthyle



MM = 353,79 g/mol ($C_{17}H_{21}ClNO_3P$)

28b

Mode opératoire :

Le composé **28b** est préparé au départ d'imine **26b** (215 mg, 1 mmol) et du phosphite de diéthyle **27a** (152 mg, 1,1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **28a**, en 10 minutes de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide blanc

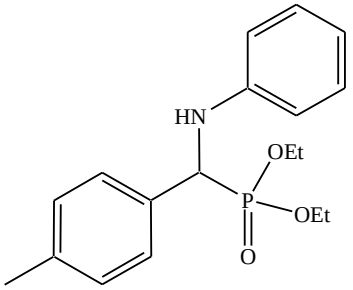
Point de fusion : 58-60°C (59-60)[236]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 864, 1049, 1243, 1509, 1611, 2966, 3092, 3281

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.38 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 3.81-3.87 (m, 2H, CH_2), 4.09-4.17 (m, 2H, CH_2), 4.77 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 6.24 (m, 3H, NH+H_{Ar}), 6.76 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.16 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (dd, 2H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.56 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101MHz, $CDCl_3$) δ 16.2 (CH_3), 16.5 (CH_3), 54.9 (CH), 63.2 (CH_2), 64.4 (CH_2), 112.1 (CH x 2), 114.0 (CH), 120.7 (CH x 2), 122.9 (CH x 2), 129.0 (CH x 2), 130.3 (Cq), 147.9 (Cq), 159.3 (Cq).

(4-Méthylbenzyl)-phénylaminophosphonate de diéthyle



MM = 333,37 g/mol ($C_{18}H_{24}NO_3P$)

28c

Mode opératoire :

Le composé **28c** est préparé au départ d'imine **26c** (195 mg, 1 mmol) et du phosphite de diéthyle **27a** (152 mg, 1,1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **28a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 90% **Aspect** : Solide blanc

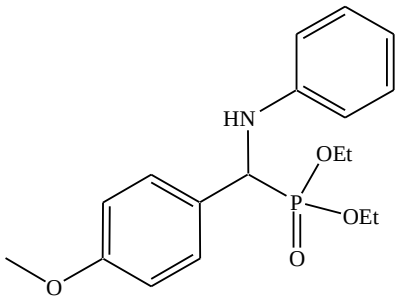
Point de fusion : 65-67°C (64-65)[236]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 859, 1047, 1258, 1546, 1632, 2921, 3068, 3256

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.36 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 3.76-3.83 (m, 2H, CH_2), 4.06-4.14 (m, 2H, CH_2), 4.74 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 6.28 (m, 3H, NH+H_{Ar}), 6.72 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.14 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.38 (dd, 2H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 16.4 (CH_3), 16.8 (CH_3), 20.2 (CH_3), 55.2 (CH), 63.3 (CH_2), 64.3 (CH_2), 112.2 (CH), 112.5 (CH), 114.1 (CH), 120.3 (CH x 2), 122.2 (CH), 123.7 (CH), 129.2 (CH x 2), 131.3 (Cq), 147.7 (Cq), 159.1 (Cq).

(4-Méthoxybenzyl)-phénylaminophosphonate de diéthyle



MM = 349,37 g/mol ($C_{18}H_{24}NO_4P$)

28d

Mode opératoire :

Le composé **28d** est préparé au départ d'imine **26d** (211 mg, 1 mmol) et du phosphite de diéthyle **27a** (152 mg, 1,1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **28a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 91% **Aspect** : Solide blanc

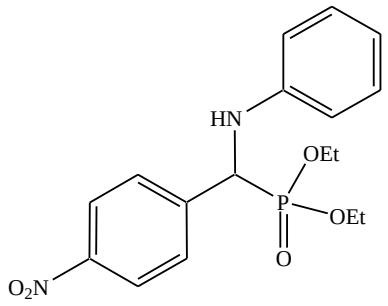
Point de fusion : 102-104°C (102-103)[236]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 861, 1067, 1259, 1572, 1623, 2971, 3044, 3264

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.24 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.33 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 3.19 (s, 3H, OCH_3), 3.79-3.86 (m, 2H, CH_2), 4.16-4.23 (m, 2H, CH_2), 4.71 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 6.32 (m, 3H, NH+H_{Ar}), 6.71 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.12 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.32 (dd, 2H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 16.3 (CH_3), 16.7 (CH_3), 54.6 (CH_3), 55.6 (CH), 63.2 (CH_2), 64.5 (CH_2), 112.3 (CH), 112.7 (CH), 114.3 (CH), 120.1 (CH x 2), 122.3 (CH), 123.6 (CH), 129.3 (CH x 2), 131.1 (Cq), 147.5 (Cq), 158.9 (Cq).

(4-Nitrobenzyl)-phénylaminophosphonate de diéthyle



MM = 364,34 g/mol ($C_{17}H_{21}N_2O_5P$)

28e

Mode opératoire :

Le composé **28e** est préparé au départ d'imine **26e** (226 mg, 1 mmol) et du phosphite de diéthyle **27a** (152 mg, 1,1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **28a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide jaune

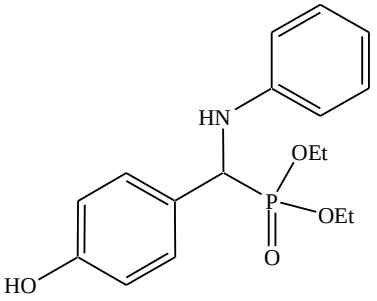
Point de fusion : 120-122°C (120-121)[236]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 856, 1051, 1272, 1561, 1632, 2922, 3054, 3272

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.31 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.39 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 3.69-3.77 (m, 2H, CH_2), 4.16-4.21 (m, 2H, CH_2), 4.64 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 5.96 (br s, 1H, NH) 6.23 (d, 2H, H_{Ar}), 6.74 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.31 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (dd, 2H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.51 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101MHz, $CDCl_3$) δ 16.1 (CH_3), 16.7 (CH_3), 54.6 (CH), 63.2 (CH_2), 64.7 (CH_2), 112.5 (CH x 2), 114.2 (CH), 120.4 (CH), 121.6 (CH), 122.3 (CH), 122.5 (CH), 129.1 (CH x 2), 131.1 (Cq), 148.3 (Cq), 159.5 (Cq).

(4-Hydroxybenzyl)-phénylaminophosphonate de diéthyle



MM = 335,34 g/mol ($C_{17}H_{22}NO_4P$)

28f

Mode opératoire :

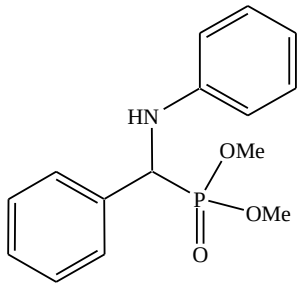
Le composé **28f** est préparé au départ d'imine **26f** (197 mg, 1 mmol) et du phosphite de diéthyle **27a** (152 mg, 1,1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **28a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Huile blanche

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.28 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.41 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 3.72-3.78 (m, 2H, CH_2), 4.04-4.12 (m, 2H, CH_2), 4.72 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 6.28 (m, 3H, NH+H_{Ar}), 6.71 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.22 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.33 (dd, 2H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.49 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 9.08 (s, 1H, OH)

^{13}C-RMN (101MHz, $CDCl_3$) δ 16.6 (CH_3), 16.9 (CH_3), 54.7 (CH), 63.1 (CH_2), 64.3 (CH_2), 112.9 (CH x 2), 114.4 (CH), 120.3 (CH), 121.5 (CH), 122.1 (CH), 122.7 (CH), 129.0 (CH x 2), 131.2 (Cq), 148.2 (Cq), 159.1 (Cq).

Benzyl-phénylaminophosphonate de diméthyle



MM = 291,21 g/mol ($C_{15}H_{18}NO_3P$)

28g

Mode opératoire :

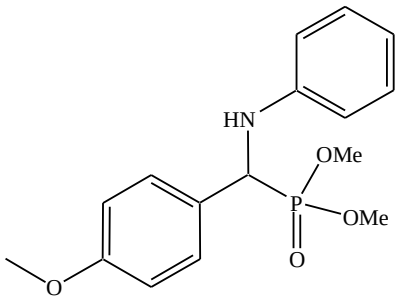
Le composé **28g** est préparé au départ d'imine **26a** (181 mg, 1 mmol) et du phosphite de diméthyle **27b** (121 mg, 1,1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **28a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 90% **Aspect** : Huile verte

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.38 (s, 6H, OCH_3), 4.56 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 6.42-6.48 (m, 3H, NH+H_{Ar}), 6.61-6.72 (m, 3H, H_{Ar}), 7.33 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.48 (dd, 2H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.58 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101MHz, $CDCl_3$) δ 16.6 (CH_3), 16.9 (CH_3), 54.7 (CH), 63.1 (CH_2), 64.3 (CH_2), 112.9 (CH x 2), 114.4 (CH), 120.3 (CH), 121.5 (CH), 122.1 (CH), 122.7 (CH), 129.0 (CH x 2), 131.2 (Cq), 148.2 (Cq), 159.1 (Cq).

(4-Méthoxybenzyl)-phénylaminophosphonate de diméthyle



MM = 321,32 g/mol ($C_{16}H_{20}NO_4P$)

28h

Mode opératoire :

Le composé **28h** est préparé au départ d'imine **26d** (211 mg, 1 mmol) et du phosphite de diméthyle **27b** (121 mg, 1,1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **28a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 122-124°C (123)[237]

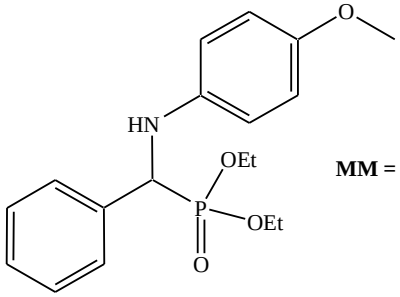
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 861, 1067, 1259, 1572, 1623, 2971, 3044, 3264

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.29 (s, 3H, OCH_3), 3.32 (s, 3H, OCH_3), 3.49 (s, 3H, OCH_3), 4.71 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 6.32 (m, 3H, NH+H_{Ar}), 6.61-6.92 (m, 4H, H_{Ar}), 7.33 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 54.6 (CH_3), 56.3 (CH_3), 56.7 (CH_3), 55.6 (CH), 112.3 (CH), 112.7 (CH), 120.1 (CH), 121.4 (CH), 122.3 (CH), 122.6 (CH), 124.3 (CH), 129.3 (CH x 2), 132.4 (Cq), 147.8 (Cq), 158.8 (Cq).

[237] Kudrimoti, S.; Bommena, V. R. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 1209-1210.

(4-Méthoxyphénylamino)-phénylphosphonate de diéthyle



MM = 349,37 g/mol ($C_{18}H_{24}NO_4P$)

28i

Mode opératoire :

Le composé **28i** est préparé au départ d'imine **26g** (211 mg, 1 mmol) et du phosphite de diéthyle **27a** (152 mg, 1,1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **28a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 80% **Aspect** : Solide blanc

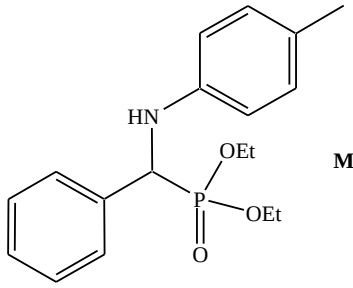
Point de fusion : 72-74°C (72-73)[236]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 862, 1069, 1271, 1582, 1643, 2921, 3024, 3262

^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.22 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.31 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 3.16 (s, 3H, OCH_3), 3.78-3.84 (m, 2H, CH_2), 4.15-4.21 (m, 2H, CH_2), 4.72 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 6.29 (m, 3H, NH+H_{Ar}), 6.69 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.08 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.28 (dd, 2H, *J* = 8.0, 2.0 Hz, H_{Ar}), 7.48 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 16.6 (CH_3), 16.5 (CH_3), 54.4 (CH_3), 55.3 (CH), 62.3 (CH_2), 64.4 (CH_2), 112.2 (CH), 112.9 (CH), 114.5 (CH), 120.2 (CH x 2), 122.4 (CH), 123.7 (CH), 129.4 (CH x 2), 131.3 (Cq), 147.3 (Cq), 157.8 (Cq).

(4-Méthylphénylamino)-phénylphosphonate de diéthyle



MM = 333,37 g/mol ($C_{18}H_{24}NO_3P$)

28j

Mode opératoire :

Le composé **28i** est préparé au départ d'imine **26h** (195 mg, 1 mmol) et du phosphite de diéthyle **27a** (152 mg, 1,1 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **28a**, en 60 minutes de réaction.

Rendement : 82% **Aspect** : Solide blanc

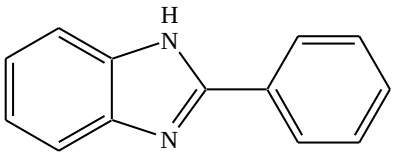
Point de fusion : 116-118°C (116-118)[236]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 858, 1062, 1274, 1543, 1646, 2926, 3026, 3264

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.26 (t, 3H, *J* = 8.0 Hz, CH_3), 1.36 (t, 3H, *J* = 8. Hz, CH_3), 2.18 (s, 3H, CH_3), 3.89-3.97 (m, 2H, CH_2), 4.26-4.30 (m, 2H, CH_2), 4.76 (d, 1H, *J* = 16.0 Hz, CH), 6.28-6.39 (m, 3H, NH+H_{Ar}), 7.18-7.26 (m, 3H, H_{Ar}), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.46 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 16.7 (CH_3), 16.1 (CH_3), 23.8 (CH_3), 55.4 (CH), 62.3 (CH_2), 64.2 (CH_2), 112.1 (CH), 112.6 (CH), 114.2 (CH), 120.1 (CH x 2), 122.4 (CH), 124.7 (CH), 129.4 (CH x 2), 131.2 (Cq), 147.4 (Cq), 158.2 (Cq).

2-phénylbenzimidazole



MM = 194,24 g/mol ($C_{13}H_{10}N_2$)

30a

Mode opératoire :

Dans un ballon, un mélange du benzaldéhyde **4a** (116 mg, 1,1 mmol), de l'*o*-phénylènediamine **29a** (108 mg, 1,0 mmol) et du catalyseur $CuBr_2$/ ABM (100 mg) dans le toluène (5 mL) est agité à 110°C pendant 15 minutes. Le catalyseur est éliminé par filtration et lavé avec de méthanol (2 x 10 mL). Après concentration du filtrat, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (*n*-Hexane/AcOEt : 80/20) menant au produit **30a**.

Rendement : 94% **Aspect** : Solide blanc

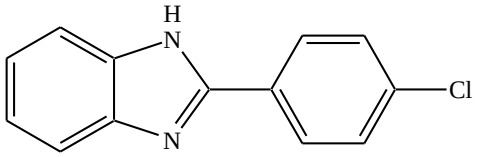
Point de fusion : 302-304°C (301-303)[120]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1431, 1456, 1662, 2948, 3361

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52-7.55 (m, 1H, H_{Ar}), 7.76-7.81 (m, 2H, H_{Ar}), 8.22 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 12.02 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 111.6 (CH), 120.9 (CH), 123.8 (CH), 125.7 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (CH), 129.6 (CH x 2), 134.1 (Cq), 137.8 (Cq), 141.9 (Cq), 151.7 (Cq).

2-(4-Chlorophényl)benzimidazole



MM = 228,68 g/mol ($C_{13}H_9ClN_2$)

30b

Mode opératoire :

Le composé **30b** est préparé au départ du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (154 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-phénylènediamine **29a** (108 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 95% **Aspect** : Solide jaune

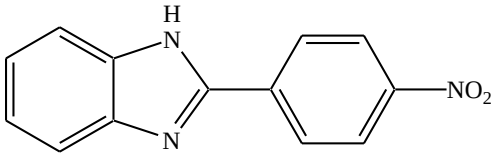
Point de fusion : 292-294°C (290-292)[120]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1457, 1468, 1664, 2973, 3342

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.53-7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.76-7.81 (m, 1H, H_{Ar}), 8.14 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 12.32 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 111.5 (CH), 120.8 (CH), 123.6 (CH), 126.2 (CH), 128.9 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 133.2 (Cq), 134.1 (Cq), 137.8 (Cq), 141.9 (Cq), 151.7 (Cq).

2-(4-Nitrophényl)benzimidazole



MM = 239,24 g/mol ($C_{13}H_9N_3O_2$)

30c

Mode opératoire :

Le composé **30c** est préparé au départ du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (166 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-phénylènediamine **29a** (108 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **29a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide rouge

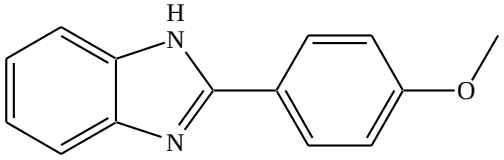
Point de fusion : 324-326°C (326-327)[120]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1461, 1486, 1675, 2968, 3354

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.26-7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.54-7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74-7.80 (m, 1H, H_{Ar}), 8.16 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 12.36 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 112.3 (CH), 120.5 (CH), 123.4 (CH), 126.3 (CH), 128.6 (CH x 2), 129.7 (CH x 2), 133.3 (Cq), 134.5 (Cq), 137.3 (Cq), 141.5 (Cq), 151.2 (Cq).

2-(4-Méthoxyphényl)benzimidazole



MM = 224,26 g/mol ($C_{14}H_{12}N_2O$)

30d

Mode opératoire :

Le composé **30d** est préparé au départ du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (149 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-phénylènediamine **29a** (108 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide jaune

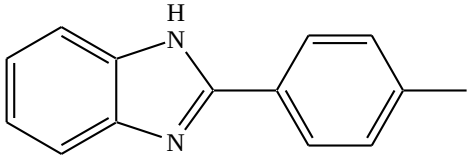
Point de fusion : 235-237°C (234-235)[120]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1442, 1496, 1676, 2982, 3324

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.76 (s, 3H, OCH_3), 7.31-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.54 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.56-7.61 (m, 1H, H_{Ar}), 7.72-7.78 (m, 1H, H_{Ar}), 8.12 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 12.34 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 56.4 (CH_3), 112.5 (CH), 120.2 (CH), 122.9 (CH), 126.2 (CH), 128.2 (CH x 2), 128.9 (CH x 2), 133.1 (Cq), 134.3 (Cq), 137.6 (Cq), 141.2 (Cq), 151.4 (Cq).

2-(4-Méthylphényl)benzimidazole



MM = 208,27 g/mol ($C_{14}H_{12}N_2$)

30e

Mode opératoire :

Le composé **30e** est préparé au départ du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (132 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-phénylènediamine **29a** (108 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide jaune

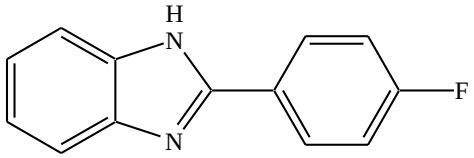
Point de fusion : 264-266°C (263-265)[120]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1456, 1488, 1669, 2968, 3365

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.24 (s, 3H, CH_3), 7.32-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.61-7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.71-7.76 (m, 1H, H_{Ar}), 8.09 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 12.46 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 21.4 (CH_3), 112.2 (CH), 120.5 (CH), 122.6 (CH), 126.1 (CH), 128.3 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 133.3 (Cq), 134.1 (Cq), 137.5 (Cq), 141.3 (Cq), 151.5 (Cq).

2-(4-Fluorophényl)benzimidazole



MM = 213,23 g/mol ($C_{13}H_9FN_2$)

30e

Mode opératoire :

Le composé **30e** est préparé au départ du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (136 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-phénylènediamine **29a** (108 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide blanc

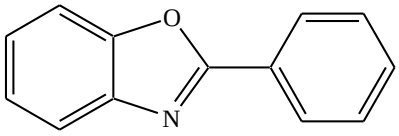
Point de fusion : 249-251°C (250-252)[121]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1436, 1461, 1642, 2976, 3362

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29-7.34 (m, 2H, H_{Ar}), 7.43 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.51-7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.68-7.72 (m, 1H, H_{Ar}), 8.11 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 12.36 (br s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 111.3 (CH), 120.5 (CH), 123.4 (CH), 126.3 (CH), 128.6 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 133.1 (Cq), 134.3 (Cq), 137.5 (Cq), 141.7 (Cq), 151.4 (Cq).

2-phénylbenzoxazole



MM = 195,22 g/mol ($C_{13}H_9NO$)

31a

Mode opératoire :

Le composé **31a** est préparé au départ du benzaldéhyde **4f** (116 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminophénol **29b** (109 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 94% **Aspect** : Solide gris

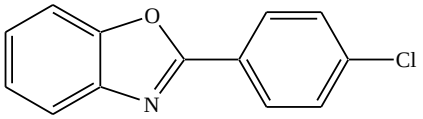
Point de fusion : 102-104°C (101-103)[121]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1431, 1456, 1662, 2948, 3361

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32-7.35 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.51 (m, 3H, H_{Ar}), 7.57-7.59 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77-7.79 (m, 1H, H_{Ar}), 8.22-8.27 (m, 2H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 111.5 (CH), 120.6 (CH), 123.6 (CH), 125.5 (CH), 127.1 (CH), 128.3 (CH), 128.8 (CH), 129.5 (CH x 2), 134.2 (Cq), 137.7 (Cq), 141.9 (Cq), 151.2 (Cq).

2-(4-Chlorophényl)benzoxazole



MM = 229,67 g/mol ($C_{13}H_8ClNO$)

31b

Mode opératoire :

Le composé **31b** est préparé au départ du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (154 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminophénol **29b** (109 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 95% **Aspect** : Solide jaune

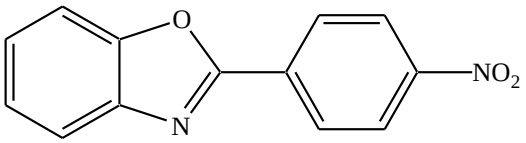
Point de fusion : 147–149°C (148-150)[120]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1452, 1486, 1671, 2952, 3372

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.46-7.50 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51-7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73-7.78 (m, 1H, H_{Ar}), 8.17-8.14 (m, 2H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 111.5 (CH), 120.8 (CH), 123.6 (CH), 125.4 (CH), 128.9 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 134.1 (Cq), 137.8 (Cq), 141.9 (Cq), 151.7 (Cq), 159.9 (Cq).

2-(4-Nitrophényl)benzoxazole



MM = 240,22 g/mol ($C_{13}H_8N_2O_3$)

31c

Mode opératoire :

Le composé **31c** est préparé au départ du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (166 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminophénol **29b** (109 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide jaune

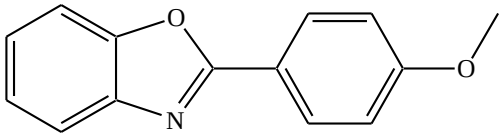
Point de fusion : 274-277°C (270-272)[120]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1423, 1478, 1679, 2958, 3334

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.24-7.31 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.53-7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.73-7.78 (m, 1H, H_{Ar}), 8.18 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 112.5 (CH), 120.6 (CH), 123.3 (CH), 126.2 (CH), 128.4 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 133.1 (Cq), 134.3 (Cq), 137.4 (Cq), 141.8 (Cq), 151.1 (Cq).

2-(4-Méthoxyphényl)benzoxazole



MM = 225,22 g/mol ($C_{14}H_{11}NO$)

31d

Mode opératoire :

Le composé **29d** est préparé au départ du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (149 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminophénol **29b** (109 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 25 minutes de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide jaune

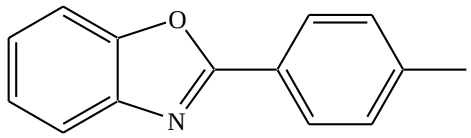
Point de fusion : 102-104°C (102-104)[120]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1458, 1498, 1668, 2969, 3342

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.73 (s, 3H, OCH_3), 7.32-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.58 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.62-7.68 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74-7.78 (m, 1H, H_{Ar}), 8.13 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 56.4 (CH_3), 112.2 (CH), 120.4 (CH), 122.7 (CH), 126.5 (CH), 128.4 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 133.3 (Cq), 134.2 (Cq), 137.5 (Cq), 141.7 (Cq), 151.5 (Cq).

2-(4-Méthylphényl)benzoxazole



MM = 209,25 g/mol ($C_{14}H_{12}NO$)

31e

Mode opératoire :

Le composé **31e** est préparé au départ du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (132 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-phénylènediamine **29a** (108 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide blanc

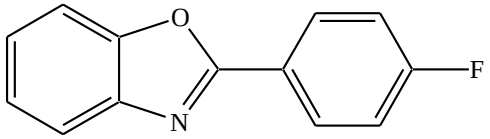
Point de fusion : 113-114°C (115-116)[120]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1442, 1491, 1652, 2964, 3366

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.22 (s, 3H, OCH_3), 7.33-7.38 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.60-7.64 (m, 1H, H_{Ar}), 7.70-7.75 (m, 1H, H_{Ar}), 8.06 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 21.4 (CH_3), 112.2 (CH), 120.5 (CH), 122.6 (CH), 126.1 (CH), 128.3 (CH x 2), 128.8 (CH x 2), 133.3 (Cq), 134.1 (Cq), 137.5 (Cq), 141.3 (Cq), 151.5 (Cq).

2-(4-Fluorophényl)benzoxazole



MM = 213,21 g/mol ($C_{13}H_9FNO$)

31e

Mode opératoire :

Le composé **31e** est préparé au départ du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (136 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-phénylènediamine **29a** (108 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide blanc

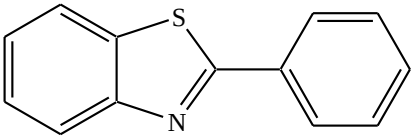
Point de fusion : 99-102°C (98-99)[122]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1441, 1458, 1652, 2966, 3381

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.52-7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.66-7.70 (m, 1H, H_{Ar}), 8.13 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 111.4 (CH), 120.6 (CH), 123.1 (CH), 126.1 (CH), 128.5 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 133.3 (Cq), 134.5 (Cq), 137.6 (Cq), 141.4 (Cq), 151.1 (Cq).

2-phénylbenzothiazole



MM = 211,29 g/mol ($C_{13}H_9NS$)

32a

Mode opératoire :

Le composé **32a** est préparé au départ du benzaldéhyde **4f** (116 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminothiophénol **29c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 96% **Aspect** : Solide jaune

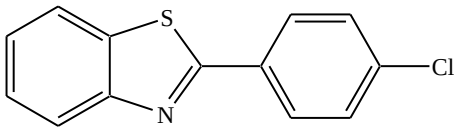
Point de fusion : 112-114°C (114-115)[123]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1436, 1487, 1661, 2981, 3372

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.48-7.53 (m, 3H, H_{Ar}), 7.62-7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.77-7.80 (m, 1H, H_{Ar}), 8.23-8.28 (m, 2H, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 111.5 (CH), 120.3 (CH), 123.2 (CH), 125.3 (CH), 127.6 (CH), 128.4 (CH), 128.9 (CH), 129.4 (CH x 2), 134.3 (Cq), 137.1 (Cq), 141.5 (Cq), 151.1 (Cq).

2-(4-Chlorophényl)benzothiazole



MM = 229,67 g/mol ($C_{13}H_8ClNO$)

32b

Mode opératoire :

Le composé **32b** est préparé au départ du 4-chlorobenzaldéhyde **4b** (154 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminothiophénol **29c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 93% **Aspect** : Solide blanc

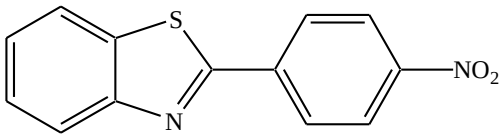
Point de fusion : 116–118°C (116-117)[123]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1448, 1489, 1675, 2957, 3377

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.36-7.41 (m, 2H, H_{Ar}), 7.51 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.56-7.62 (m, 1H, H_{Ar}), 7.79-7.82 (m, 1H, H_{Ar}), 8.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 111.2 (CH), 120.4 (CH), 123.3 (CH), 125.1 (CH), 128.5 (CH x 2), 129.2 (CH x 2), 134.2 (Cq), 137.3 (Cq), 141.5 (Cq), 151.6 (Cq), 159.8 (Cq).

2-(4-Nitrophényl)benzothiazole



MM = 256,28 g/mol ($C_{13}H_8N_2O_2S$)

32c

Mode opératoire :

Le composé **32c** est préparé au départ du 4-nitrobenzaldéhyde **4c** (166 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminothiophénol **29c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 15 minutes de réaction.

Rendement : 92% **Aspect** : Solide jaune

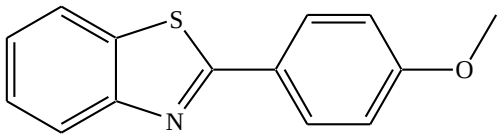
Point de fusion : 226-228°C (226-227)[123]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1430, 1475, 1673, 2955, 3332

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28-7.39 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.57-7.62 (m, 1H, H_{Ar}), 7.76-7.80 (m, 1H, H_{Ar}), 8.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 112.1 (CH), 120.6 (CH), 123.3 (CH), 126.4 (CH), 128.4 (CH x 2), 129.6 (CH x 2), 133.7 (Cq), 134.3 (Cq), 137.4 (Cq), 141.7 (Cq), 151.5 (Cq).

2-(4-Méthoxyphényl)benzothiazole



MM = 225,22 g/mol ($C_{14}H_{11}NS$)

32d

Mode opératoire :

Le composé **32d** est préparé au départ du 4-méthoxybenzaldéhyde **4d** (149 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminothiophénol **29c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 84% **Aspect** : Solide jaune

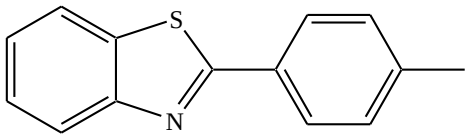
Point de fusion : 122-104°C (122-124)[123]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1458, 1498, 1668, 2969, 3342

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.64 (s, 3H, OCH_3), 7.30-7.36 (m, 2H, H_{Ar}), 7.52 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.59-7.64 (m, 1H, H_{Ar}), 7.74-7.79 (m, 1H, H_{Ar}), 8.11 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 56.7 (CH_3), 112.1 (CH), 120.2 (CH), 122.5 (CH), 126.4 (CH), 128.4 (CH x 2), 129.5 (CH x 2), 133.2 (Cq), 134.2 (Cq), 137.3 (Cq), 141.7 (Cq), 151.5 (Cq).

2-(4-Méthylphényl)benzothiazole



MM = 225,31 g/mol ($C_{14}H_{12}NS$)

32e

Mode opératoire :

Le composé **32e** est préparé au départ du 4-méthylbenzaldéhyde **4e** (132 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminothiophénol **29c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 35 minutes de réaction.

Rendement : 87% **Aspect** : Solide blanc

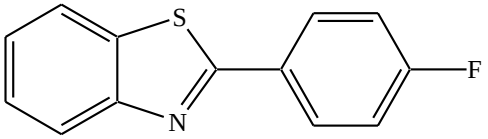
Point de fusion : 85-87°C (85-86)[123]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1441, 1491, 1642, 2968, 3386

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.21 (s, 3H, CH_3), 7.31-7.37 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.62-7.66 (m, 1H, H_{Ar}), 7.70-7.76 (m, 1H, H_{Ar}), 8.11 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 21.1 (CH_3), 112.2 (CH), 120.3 (CH), 122.2 (CH), 126.4 (CH), 128.7 (CH x 2), 129.1 (CH x 2), 133.1 (Cq), 134.1 (Cq), 136.9 (Cq), 142.1 (Cq), 151.5 (Cq).

2-(4-Fluorophényl)benzothiazole



MM = 229,28 g/mol ($C_{13}H_9FNS$)

32e

Mode opératoire :

Le composé **32e** est préparé au départ du 4-fluorobenzaldéhyde **4f** (136 mg, 1,1 mmol) et de l'*o*-aminothiophénol **29c** (125 mg, 1,0 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **30a**, en 20 minutes de réaction.

Rendement : 90% **Aspect** : Solide jaune

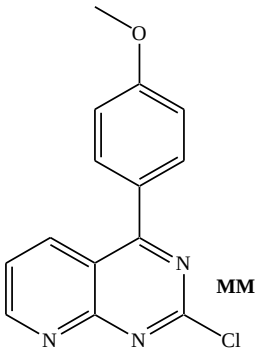
Point de fusion : 102-103°C (101-103)[123]

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) 1436, 1484, 1641, 2961, 3387

^{1}H-RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28-7.25 (m, 2H, H_{Ar}), 7.32 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.49-7.53 (m, 1H, H_{Ar}), 7.65-7.70 (m, 1H, H_{Ar}), 8.15 (d, 2H, J = 8.0 Hz, H_{Ar})

^{13}C-RMN (101 MHz, DMSO-d_6) δ 111.2 (CH), 120.1 (CH), 123.7 (CH), 126.5 (CH), 128.6 (CH x 2), 129.4 (CH x 2), 133.2 (Cq), 133.9 (Cq), 137.6 (Cq), 141.5 (Cq), 151.6 (Cq).

2-Chloro-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 271,71 g/mol ($C_{14}H_{10}ClN_3O$)

36

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (100 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 6 mL de toluène anhydre, puis l'acide 4-méthoxyphénylboronique (80 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.), le carbonate de potassium (104 mg, 0,750 mmol, 1,5 équiv.) et la tétrakis(triphényl-phosphino)palladium(0) (29 mg, 25 µmol, 0,05 équiv.) sont additionnées. Le tout est porté à 110°C pendant 2 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur $MgSO_4$ puis concentrés sous pression réduite. Le composé **36** est obtenu, après purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2).

Rendement : 83% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 116-118°C

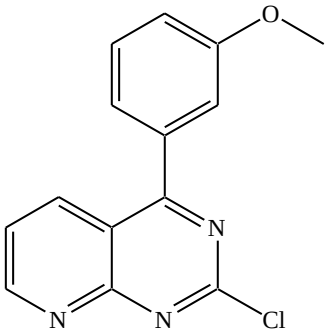
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 689, 769, 895, 1019, 1262, 1452, 1478, 1536

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.92 (s, 3H, OCH_3), 7.11 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.58 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.79 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.55 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 9.25 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 55.7 (CH_3), 114.6 (2 x CH), 116.5 (Cq), 123.2 (CH), 127.6 (Cq), 132.3 (2 x CH), 137.1 (CH), 158.4 (CH), 160.5 (Cq), 162.5 (2 x Cq), 172.5 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{14}H_{10}N_3OCl$: 271.0514, trouvé: 271.0512.

2-Chloro-4-(3-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 271,71 g/mol ($C_{14}H_{10}ClN_3O$)

37

Mode opératoire :

Le composé **37** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** et de l'acide 3-méthoxyphényl-boronique (104 mg, 0,750 mmol, 1,5 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **36**, en 3 heures de réaction.

Rendement : 80% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 121-122°C

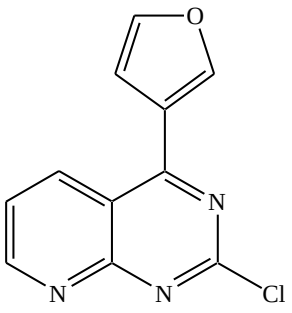
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 663, 769, 895, 1042, 1259, 1432, 1488, 1554

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz , H_{Ar}), 7.28 (m, , 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.49 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.59 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.53 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 9.25 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 55.5 (OCH_3), 115.4 (CH), 116.5 (Cq), 117.0 (CH), 122.6 (CH), 123.3 (CH), 130.0 (CH), 136.1 (Cq), 136.9 (CH), 158.6 (CH), 160.0 (Cq), 160.1 (Cq), 160.3 (Cq) 172.9 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{14}H_{10}N_3OCl$: 271.0514, trouvé : 271.0511.

2-Chloro-4-(3-furyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



38

MM = 231,64 g/mol ($C_{11}H_6ClN_3O$)

Mode opératoire :

Le composé **38** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** et de l'acide 3-furylboronique (58 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **36**, en 2 heures de réaction.

Rendement : 81% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 146-147°C

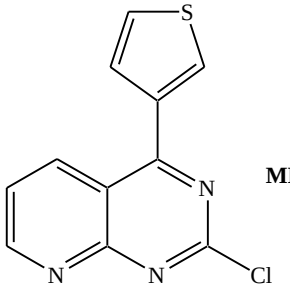
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 696, 834, 991, 1046, 1162, 1278, 1444, 1475, 1523, 1567

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.06 (s, 1H, $H_{Hét}$), 7.62 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.65 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.19 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.68 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 9.26 (d, 1H, *J* = 4.0, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 111.0 (2 x CH), 122.9 (Cq), 123.6 (Cq), 135.6 (CH), 144.7 (CH), 145.7 (CH), 158.7 (CH), 160.1 (Cq), 160.7 (Cq) 165.3 (Cq)

HRMS (EI-MS) : m/z calculé pour $C_{11}H_6N_3OCl$: 231.0199, trouvé : 231.0209.

2-Chloro-4-(3-thiényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 247,71 g/mol ($C_{11}H_6ClN_3S$)

39

Mode opératoire :

Le composé **39** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** et de l'acide 3-thiènylboronique (64 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **36**, en 2 heures de réaction.

Rendement : 83% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 158-159°C

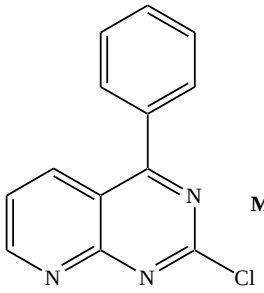
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 798, 866, 926, 1096, 1275, 1320, 1463, 1582, 2963, 3376

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.62 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.66 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.03 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.69 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 9.27 (d, 1H, *J* = 4.0, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 116.5 (Cq), 123.6 (CH), 127.5 (CH), 128.8 (CH), 130.9 (CH), 136.5 (CH), 136.9 (Cq), 158.6 (CH), 160.46 (Cq), 160.6 (Cq), 167.4 (Cq)

HRMS (EI-MS) : m/z calculé pour $C_{11}H_6N_3ClS$: 246.9971, trouvé : 246.9978.

2-Chloro-4-phényl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 241,68 g/mol ($C_{13}H_8ClN_3$)

40

Mode opératoire :

Le composé **40** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** et de l'acide phénylboronique (62 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **36**, en 3 heures de réaction.

Rendement : 81% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 143-144°C

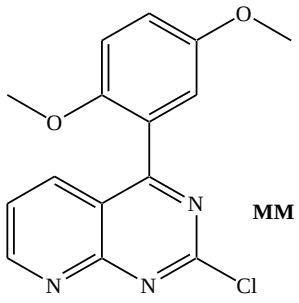
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 682, 761, 811, 884, 1135, 1279, 1465, 1523

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (m, 4H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}, H_6), 7.77 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.52 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 9.26 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101MHz, $CDCl_3$) δ 116.6 (Cq), 123.5 (CH), 129.1 (2 x CH), 130.3 (2 x CH), 131.4 (CH), 135.0 (CH), 137.0 (Cq), 158.7 (CH), 160.3 (Cq), 160.5 (Cq) 173.2 (Cq)

HRMS (EI-MS) : m/z calculé pour $C_{13}H_8N_3Cl$: 241.0407, trouvé : 241.0413.

2-Chloro-4-(2,5-diméthoxyphénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 301,73 g/mol ($C_{15}H_{12}ClN_3O_2$)

41

Mode opératoire :

Le composé **41** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** et de l'acide 2,5-diméthoxyphényl-boronique (96 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **36**, en 4 heures de réaction.

Rendement : 69% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 127-128°C

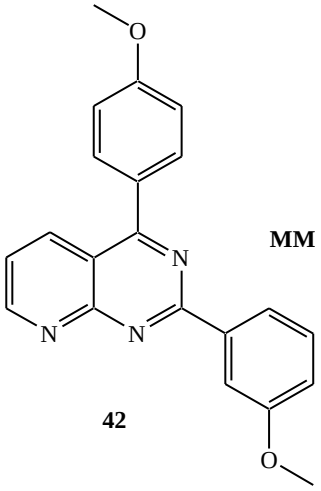
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 692, 776, 889, 1043, 1273, 1464, 1489, 1576

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.91 (s, 3H, OCH_3), 6.62 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_{Ar}), 6.72 (dd, 1H, *J* = 2.5,7.5 Hz, H_{Ar}), 7.52 (dd, 2H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, H_{Ar},H_6), 8.17 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_5), 9.21 (d, 1H, *J* = 2.5, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 55.5 (CH_3), 55.5 (CH_3), 114.5 (CH), 116.3 (Cq), 118.1 (CH), 123.1 (Cq), 129.1 (Cq), 129.4 (CH), 132.2 (CH), 136.3 (CH), 138.9 (Cq), 158.2 (CH), 160.3 (Cq), 162.4 (Cq) 172.1 (Cq)

HRMS (EI-MS) : m/z calculé pour $C_{13}H_8N_3Cl$: 303.0408, trouvé : 303.0415.

2-(3-Méthoxyphényl)-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 343,93 g/mol ($C_{21}H_{17}N_3O_2$)

42

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, la 2-chloro-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **36** (50 mg, 0,184 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol pour analyse, puis l'acide 3-méthoxyphénylboronique (32 mg, 0,22 mmol, 1,2 équiv.), le carbonate de potassium (40 mg, 0,37 mmol, 2 équiv.) et la tétrakis(triphényl-phosphino)palladium(0) (11 mg, 9 µmol, 0,05 équiv.) sont additionnées. Le tout est porté à 110°C pendant 2 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur $MgSO_4$ puis concentrés sous pression réduite. Le composé **42** est obtenu, après purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/Ether de pétrole : 90/10) (Rendement : 83%).

Mode opératoire : Couplage de pseudo Suzuki

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, la 4-isopropylsulfanyl-2-(3-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **57** (100 mg, 0,321 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 7 mL de THF anhydre, puis l'acide 4-méthoxy-phénylboronique (105 mg, 0,706 mmol, 2,2 équiv.), la tétrakis(triphénylphosphino)palladium(0) (19 mg, 16 µmol, 0,05 équiv.) et le CuTC (134 mg, 0,706 mmol, 2,2 équiv.) sont additionnées. Le tout est porté à 50°C pendant 1 heure. Le solvant est évaporé puis la réaction est hydrolysée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 2N. Le mélange est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur $MgSO_4$ et évaporées sous pression réduite. Le solide brut obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/Ether de pétrole, 90/10) (Rendement : 75%).

Mode opératoire : one-pot

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (100 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 6 mL de toluène anhydre, puis l'acide 4-

méthoxyphénylboronique (80 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.), le carbonate de potassium (138 mg, 1 mmol, 2 équiv.) et la tétrakis(triphényl-phosphino)palladium(0) (29 mg, 25 µmol, 0,05 équiv.) sont additionnées. Le tout est porté à 110°C pendant 2 heures. Ensuite, une solution de 3 mL d'éthanol contenant l'acide 3-méthoxyphènylboronique (91 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) est ajoutée. Après 10 minutes, les solvants sont évaporés puis le résidu obtenu est repris avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur $MgSO_4$ puis concentrés sous pression réduite. Le composé **45** est obtenu, après purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/Ether de pétrole : 90/10).

Rendement : 81% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 119-120°C

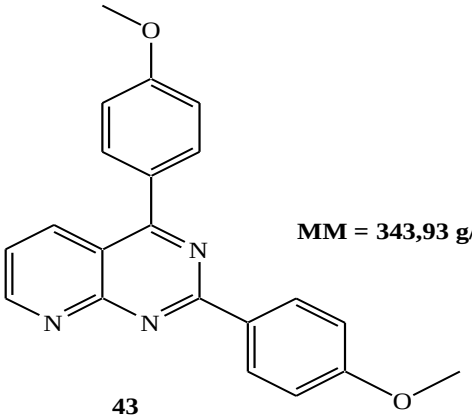
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 692, 747, 821, 1038, 1255, 1361, 1457, 1469, 1552, 1611

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (s, 6H, CH_3), 7.13 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.44 (t, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.44 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.37 (s, 1H, H_{Ar}), 8.42 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.53 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 9.23 (d, 1H, *J* = 4.0, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 55.5 (2 x CH_3), 113.2 (CH), 114.3 (2 x CH), 116.3 (Cq), 118.1 (CH), 121.9 (CH), 122.2 (CH), 129.1 (Cq), 129.4 (CH), 132.0 (2 x CH), 136.5 (CH), 138.9 (Cq), 157.4 (CH), 159.9 (2 x Cq), 161.7 (Cq), 163.1 (Cq), 169.3 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{21}H_{17}N_3O_2$: 344.1399, trouvé : 344.1402.

2-(3-Méthoxyphényl)-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 343,93 g/mol ($C_{21}H_{17}N_3O_2$)

43

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Le composé **43** est préparé au départ de la 2-chloro-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **36** (50 mg, 0,184 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (32 mg, 0,22 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures de réaction (Rendement : 80%).

Mode opératoire : one-pot

Le composé **43** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** en utilisant, dans un premier temps, l'acide 4-méthoxyphénylboronique (80 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) puis, dans un deuxième temps, l'acide 4-méthoxyphénylboronique (91 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures puis 10 minutes de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 127-128°C

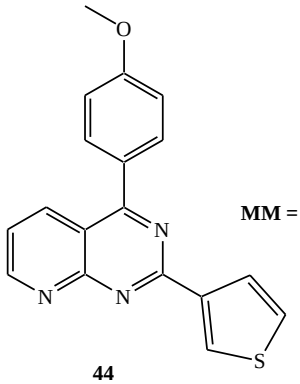
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 798, 866, 926, 1096, 1275, 1320, 1463, 1582

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 7.09 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.43 (t, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.49 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.87 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.37 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_{Ar}), 8.42 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 8.52 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 9.23 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 55.6 (CH_3), 55.7 (CH_3), 113.4 (CH), 114.4 (2 x CH), 116.4 (Cq), 118.2 (CH), 122.0 (CH), 122.3 (CH), 129.3 (Cq), 129.6 (CH), 132.1 (2 x CH), 136.6 (CH), 139.0 (Cq), 157.5 (CH), 160.0 (Cq), 160.1 (Cq), 161.8 (Cq), 163.2 (Cq), 169.4 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{21}H_{17}N_3O_2$: 344.1399, trouvé : 344.1396.

4-(4-Méthoxyphényl)-2-(3-thiényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 319,39 g/mol ($C_{18}H_{13}N_3OS$)

44

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Le composé **44** est préparé au départ de la 2-chloro-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **36** (50 mg, 0,184 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 3-thiénylboronique (32 mg, 0,22 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures de réaction (Rendement : 71%).

Mode opératoire : Couplage de pseudo Suzuki

Le composé **44** est préparé au départ de la 4-isopropylsulfanyl-2-(3-thiényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **54** (100 mg, 0,321 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (19 mg, 16 µmol, 0,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures de réaction (Rendement : 75%).

Mode opératoire : one-pot

Le composé **44** est préparé au départ en utilisant, dans un premier temps, l'acide 4-méthoxyphénylboronique (80 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) puis, dans un deuxième temps, l'acide 3-thiénylboronique (77 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures puis 10 minutes de réaction.

Rendement : 76% **Aspect** : Solide blanc

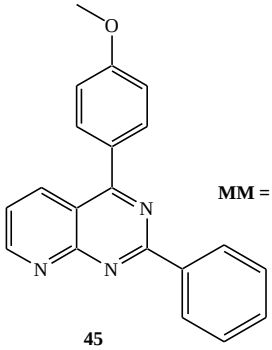
Point de fusion : 179-180°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 752, 950, 1214, 1322, 1371, 1423, 1525, 1600

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.10 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.39 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.44 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.82 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.18 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.46 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 8.60 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 9.17 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 55.6 (CH_3), 114.3 (2 x CH), 116.1 (Cq), 122.0 (CH), 126.0 (CH), 128.3 (CH), 129.0 (Cq), 130.0 (CH), 132.0 (2 x CH), 136.6 (CH), 141.9 (Cq), 157.4 (CH), 160.0 (Cq), 160.5 (Cq), 161.8 (Cq), 169.6 (Cq)
HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{18}H_{13}N_3OS$: 320.0858, trouvé : 320.0855.

4-(4-Méthoxyphényl)-2-phényl]pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 313,36 g/mol ($C_{20}H_{15}N_3O$)

45

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Le composé **45** est préparé au départ de la 2-chloro-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **36** (50 mg, 0,184 mmol, 1 équiv.) et de l'acide phénylboronique (32 mg, 0,22 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures de réaction (Rendement : 80%).

Mode opératoire : Couplage de pseudo Suzuki

Le composé **45** est préparé au départ de la 4-isopropylsulfanyl-2-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **56** (100 mg, 0,355 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (21 mg, 18 µmol, 0,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures de réaction (Rendement : 75%).

Mode opératoire : one-pot

Le composé **45** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (100 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) en utilisant, dans un premier temps, l'acide 4-méthoxyphénylboronique (80 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) puis, dans un deuxième temps, l'acide phénylboronique (73 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures puist 15 de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 122-123°C

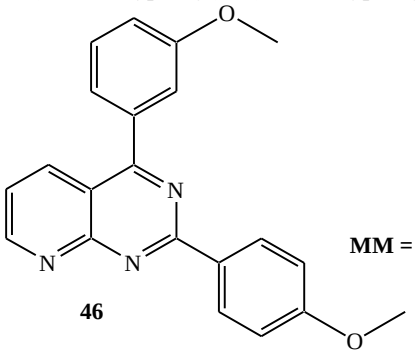
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 798, 866, 926, 1096, 1275, 1320, 1463, 1582

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94 (s, 3H, OCH_3), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.52 (m, 4H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Ar,}$ H_6), 7.88 (dd, 2H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, H_{Ar}), 8.53 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_5), 8.82 (dd, 2H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, H_{Ar}), 9.23 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 55.6 (CH_3), 114.4 (2 x CH), 116.4 (Cq), 122.3 (CH), 128.6 (2 x CH), 129.3 (Cq), 129.4 (2 x CH), 131.4 (CH), 132.1 (2 x CH), 136.6 (CH), 137.6 (Cq), 157.5 (CH), 160.2 (Cq), 161.9 (Cq), 163.5 (Cq), 169.5 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{20}H_{15}N_3O$: 314.1287, trouvé : 314.1288.

4-(3-Méthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 343,93 g/mol ($C_{21}H_{17}N_3O_2$)

46

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Le composé **46** est préparé au départ de la 2-chloro-4-(3-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **37** (50 mg, 0,184 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (34 mg, 0,22 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures de réaction (Rendement : 83%).

Mode opératoire : one-pot

Le composé **46** est préparé au départ de la 2-chloro-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **36** (50 mg, 0,184 mmol, 1 équiv.) en utilisant, dans un premier temps, l'acide 3-méthoxyphénylboronique (80 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) puis, dans un deuxième temps, l'acide 4-méthoxyphénylboronique (91 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 3 heures puis 10 minutes de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 131-132°C

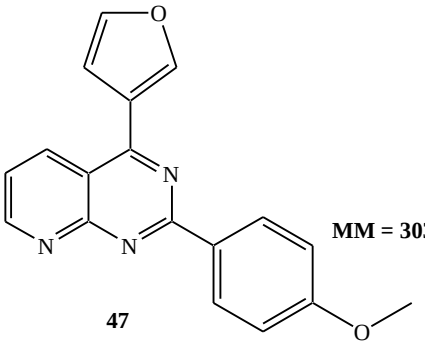
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 779, 834, 942, 1011, 1275, 1352, 1469, 1579

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.87 (s, 3H, OCH_3), 3.88 (s, 3H, OCH_3),7.01 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.11 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.36 (m, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.47 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.42 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 8.75 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 9.09 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 55.4 (CH_3), 55.5 (CH_3), 113.9 (2 x CH), 115.7 (CH), 116.0 (CH), 116.0 (Cq), 122.0 (CH), 122.6 (CH), 129.8 (CH), 130.0 (Cq), 131.1 (2 x CH), 136.4 (CH), 138.0 (Cq), 157.5 (CH), 159.9 (Cq), 159.9 (Cq), 162.5 (Cq), 163.2 (Cq), 169.7 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{21}H_{17}N_3O_2$: 344.1399, trouvé : 314.1403.

4-(3-Furyl)-2-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 303,32 g/mol ($C_{18}H_{13}N_3O_2$)

47

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Le composé **47** est préparé au départ de la 2-chloro-4-(3-furyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **38** (50 mg, 0,215 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (45 mg, 0,43 mmol, 2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 3 heures de réaction (Rendement : 73%).

Mode opératoire : one-pot

Le composé **47** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (100 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) en utilisant, dans un premier temps, l'acide 3-furylboronique (59 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) puis, dans un deuxième temps, l'acide 4-méthoxyphénylboronique (91 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures puis 20 minutes de réaction.

Rendement : 74% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 129-130°C

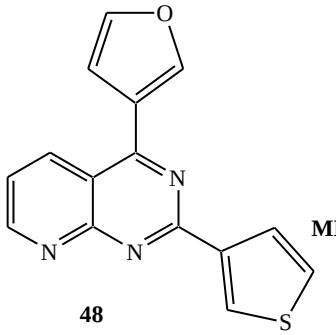
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 771, 862, 922, 1046, 1288, 1334, 1472, 1591

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.91 (s, 3H, OCH_3), 7.01 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.16 (d, 1H, *J* = 2.5Hz, H_{Het}), 7.51 (dd, 1H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, H_6), 7.68 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_{Het}), 8.19 (s, 1H, H_{Het}), 8.63 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_5), 8.76 (d, 2 H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 9.22 (d, 1 H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 55.5 (CH_3), 111.3 (2 x CH), 114.0 (CH), 116.0 (Cq), 122.1 (CH), 124.1 (Cq), 130.0 (2x CH), 131.1 (Cq), 135.2 (CH), 144.2 (CH), 144.7 (CH), 157.7 (CH), 159.9 (Cq), 162.3 (Cq), 162.6 (Cq), 163.6 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{18}H_{13}N_3O_2$: 304.0721, trouvé : 304.0724.

4-(3-Furyl)-2-(3-thiényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 279,32 g/mol ($C_{15}H_9N_3OS$)

48

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Le composé **48** est préparé au départ de la 2-chloro-4-(3-furyl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **38** (50 mg, 0,215 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 3-thiénylboronique (33 mg, 0,26 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 3 heures de réaction (Rendement : 61%).

Mode opératoire : one-pot

Le composé **48** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (100 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) en utilisant, dans un premier temps, l'acide 3-furylboronique (59 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) puis, dans un deuxième temps, l'acide 3-thiénylboronique (67 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures puis 15 minutes de réaction.

Rendement : 63% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 172-173°C

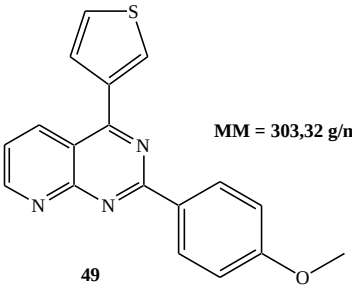
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 796, 882, 962, 1086, 1283, 1337, 1436, 1595

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.42 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.51 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.67 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.18 (d, 2H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.62 (m, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, $H_{Hét}$, H_5), 9.22 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 111.2 (CH), 116.2 (Cq), 122.4 (CH), 123.9 (Cq), 126.1 (CH), 128.2 (CH), 130.1 (CH), 135.2 (CH), 141.7 (Cq), 144.2 (CH), 144.7 (CH), 157.7 (CH), 159.9 (Cq), 160.9 (Cq), 162.6 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{18}H_{13}N_3OS$: 280.0545, trouvé : 280.0549.

2-(4-Méthoxyphényl)-4-(3-thiényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 303,32 g/mol ($C_{18}H_{13}N_3OS$)

49

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Le composé **49** est préparé au départ de la 2-chloro-4-(3-thiényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **39** (50 mg, 0,202 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (37 mg, 0,24 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures de réaction (Rendement : 86%).

Mode opératoire : Couplage de pseudo Suzuki

Le composé **49** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (100 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 3-thiénylboronique (116 mg, 0,765 mmol, 2,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 1 heure de réaction (Rendement : 71%).

Mode opératoire : one-pot

Le composé **49** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (100 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) en utilisant, dans un premier temps, l'acide 3-thiénylboronique (67 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) puis, dans un deuxième temps, l'acide 4-méthoxyphénylboronique (91 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures puis 15 minutes de réaction.

Rendement : 81% **Aspect** : Solide blanc

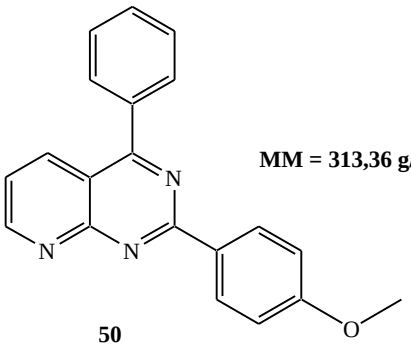
Point de fusion : 133-134°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 799, 878, 962, 1113, 1221, 1332, 1473, 1601

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 (s, 3H, OCH_3), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.47 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.56 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.73 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.99 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.61 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 8.75 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 9.19 (d, 1 H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 55.5 (OCH_3), 114.0 (2 x CH), 116.1 (Cq), 122.1 (CH), 126.8 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 130.0 (Cq), 131.1 (2 x CH), 136.0 (CH), 138.6 (Cq), 157.6 (CH), 160.1 (Cq), 162.5 (Cq), 163.4 (Cq), 164.5 (Cq)
HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{18}H_{13}N_3OS$: 320.0858, trouvé : 320.0867.

4-(4-Méthoxyphényl)-2-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 313,36 g/mol ($C_{20}H_{15}N_3O$)

50

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Le composé **50** est préparé au départ de la 2-chloro-4-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **40** (50 mg, 0,207 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (37 mg, 0,21 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures de réaction (Rendement : 70%).

Mode opératoire : one-pot

Le composé **50** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (100 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) en utilisant, dans un premier temps, l'acide phénylboronique (62 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) puis, dans un deuxième temps, l'acide 4-méthoxyphénylboronique (91 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures puis 15 minutes de réaction.

Rendement : 73% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 120-121°C

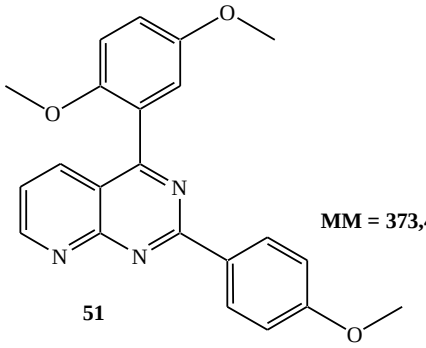
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 792, 832, 934, 1084, 1291, 1349, 1451, 1579

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 (s, 3H, OCH_3), 7.02 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.60 (dd, 3H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.83 (m, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz H_{Ar}), 8.41 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 8.76 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 9.18 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 55.4 (OCH_3), 113.9 (2 x CH), 116.1 (Cq), 122.0 (CH), 128.8 (2 x CH), 130.1 (Cq), 130.2 (2 x CH), 130.5 (CH), 131.1 (2 x CH), 136.4 (CH), 136.8 (Cq), 157.5 (CH), 160.0 (Cq), 162.5 (Cq), 163.3 (Cq), 169.9 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{20}H_{15}N_3O$: 314.1293, trouvé : 314.1294.

4-(2,5-Diméthoxyphényl)-2-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 373,42 g/mol ($C_{22}H_{19}N_3O_3$)

51

Mode opératoire : Couplage de Suzuki

Le composé **51** est préparé au départ de la 2-chloro-4-(2,5-diméthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **41** (50 mg, 0,166 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (35 mg, 0,33 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 2 heures de réaction (Rendement : 70%).

Mode opératoire : one-pot

Le composé **51** est préparé au départ de la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (100 mg, 0,5 mmol, 1 équiv.) en utilisant, dans un premier temps, l'acide 2,5-diméthoxyphénylboronique (96 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) puis, dans un deuxième temps, l'acide 4-méthoxyphénylboronique (91 mg, 0,6 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **42**, en 4 heures puis 20 minutes de réaction.

Rendement : 73% **Aspect** : Solide jaune

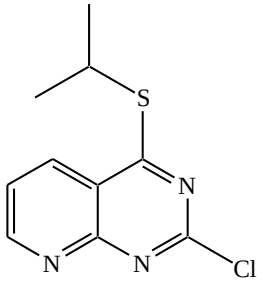
Point de fusion : 144-145°C
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 775, 853, 950, 1082, 1292, 1343, 1477, 1589

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H, OCH_3), 3.85 (s, 3H, OCH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 7.03 (d, 3H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.08 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.12 (s, 1H, H_{Ar}), 7.39 (dd, 1H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, H_6), 8.07 (d, 1H, *J* = 7.5 Hz, H_5), 8.76 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 9.16 (dd, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 55.6 (OCH_3), 55.7 (OCH_3), 56.7 (OCH_3), 113.5 (CH), 114.5 (2 x CH), 116.5 (Cq), 118.3 (CH), 122.4 (CH), 129.3 (Cq), 129.6 (CH), 132.2 (2 x CH), 136.7 (CH), 139.1 (Cq), 157.6 (CH), 160.1 (Cq), 160.2 (2 x Cq), 161.9 (Cq), 163.3 (Cq), 169.5 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{22}H_{19}N_3O_3$: 374.1299, trouvé : 374.1304.

2-Chloro-4-isopropylsulfanyl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 239,73 g/mol ($C_{10}H_{10}N_3S$)

52

Mode opératoire :

Dans un ballon de 25 mL, la 2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **35** (200 mg, 1 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 10 mL de THF anhydre. Le mélange est placé à -20°C. Puis une solution de *n*-BuLi (2,5 M/hexane) (108 mg, 1,05 mmol, 1,05 équiv.) et d'isopropanthiol (77 mg, 1 mmol, 1 équiv.) dans 4 mL de THF est versée goutte à goutte. Le tout est laissé agiter à température ambiante pendant 12 heures. Le THF est évaporé puis le résidu obtenu est repris à l'eau. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Ensuite, La phase organique est séchée sur $MgSO_4$, filtrée, puis concentrée sous pression réduite. Le composé **52** est obtenu, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (AcOEt/Ether de pétrole : 20/80).

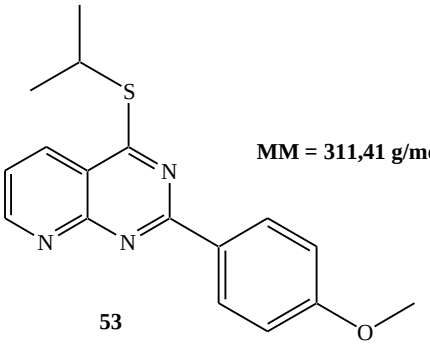
Rendement : 92% **Aspect** : Solide blanc

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 712, 841, 1011, 1244, 1366, 1438, 1475, 1556

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, 6H, *J* = 8.0 Hz, 2 x CH3), 4.33 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH), 7.50 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, HAr), 8.38 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H5), 9.14 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 22.7 (2 x CH3), 36.7 (CH), 117.2 (Cq), 122.6 (CH), 133.5 (CH), 157.6 (Cq), 158.1 (CH), 159.6 (Cq), 176.81 (Cq).

4-Isopropylsulfanyl-2-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 311,41 g/mol ($C_{17}H_{17}N_3OS$)

53

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, la 2-chloro-4-isopropylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **52** (100 mg, 0,417 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans un mélange de DMF/eau (6/2), puis l'acide 4-méthoxyphénylboronique (76 mg, 0,5 mmol, 1,2 équiv.), le carbonate de sodium (88 mg, 0,835 mmol, 1,5 équiv.) et la tétrakis(triphényl-phosphino)palladium(0) (24 mg, 25 µmol, 0,05 équiv.) sont additionnées. Le tout est porté à 75°C pendant 2 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur $MgSO_4$ puis concentrés sous pression réduite. Le composé **53** est obtenu, après purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (AcOEt/Ether de pétrole : 10/90)

Rendement : 83% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 123-124°C

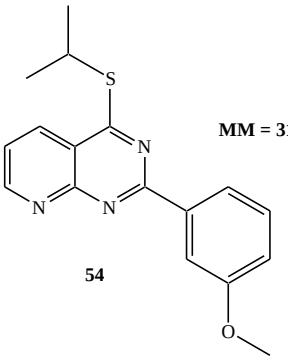
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 749, 867, 1012, 1217, 1326, 1382, 1432, 1539, 1636

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 1.59 (d, 6H, *J* = 8.0 Hz, 2 x CH_3), 3.90 (s, 3H, OCH_3), 4.47 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH), 7.04 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.40 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 8.36 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 8.68 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 9.16 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 22.9 (2 x CH_3), 36.0 (CH), 55.5 (CH_3), 114.0 (2 x CH), 117.1 (Cq), 121.4 (CH), 130.1 (Cq), 131.0 (2 x CH), 133.3 (CH), 157.4 (CH), 157.8 (Cq), 162.1 (Cq), 162.5 (Cq), 173.1 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{17}H_{17}N_3OS$: 311.1108, trouvé : 311.1105.

4-Isopropylsulfanyl-2-(3-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 311,41 g/mol ($C_{17}H_{17}N_3OS$)

54

Mode opératoire :

Le composé **54** est préparé au départ de la 2-chloro-4-isopropylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **52** (100 mg, 0,417 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 3-méthoxyphénylboronique (76 mg, 0,5 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **43**, en 3 heures de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide jaune

Point de fusion : 116-117°C

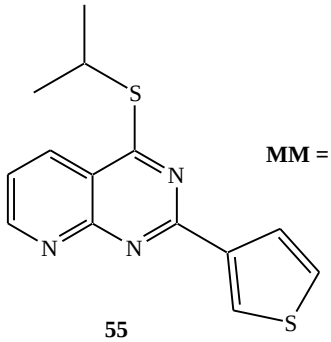
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 742, 821, 1011, 1036, 1254, 1328, 1443, 1533, 1602

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.57 (d, 6H, *J* = 8.0 Hz, 2 x CH_3), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.43 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH),), 7.15 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz , H_{Ar}), 7.28 (m, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.49(dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_6), 7.58 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.52 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 9.25 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 22.7 (2 x CH_3), 35.8 (CH), 55.3 (OCH_3), 113.8 (2 x CH), 116.9 (Cq), 121.2 (CH), 130.0 (Cq), 130.8 (2 x CH), 133.1 (CH), 157.2 (CH), 157.6 (Cq), 161.9 (Cq), 162.3 (Cq), 172.9 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{17}H_{17}N_3OS$: 311.1092, trouvé : 311.1088.

4-Isopropylsulfanyl2-(3-thiényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 287,41 g/mol ($C_{14}H_{13}N_3S_2$)

55

Mode opératoire :

Le composé **55** est préparé au départ de la 2-chloro-4-isopropylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **52** (100 mg, 0,417 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 3-thiénylboronique (64 mg, 0,5 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **43**, en 3 heures de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide beige

Point de fusion : 128-129°C

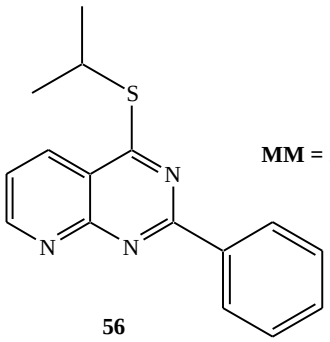
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 749, 867, 1012, 1217, 1326, 1382, 1432, 1539, 1636

^{1}H-RMN (400MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, 6H, *J* = 8.0 Hz, 2 x CH_3), 4.43 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH_{Ar}), 7.41 (m, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, $H_{Hét,}$ H_6), 8.11 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.36 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 8.52 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 9.12 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 23.0 (2 x CH_3), 36.3 (CH), 113.8 (Cq), 117.4 (Cq), 121.8 (CH), 126.2 (CH), 128.3 (CH), 130.0 (CH), 133.4 (CH), 142.0 (Cq), 157.5 (CH), 159.6 (Cq), 173.6 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{14}H_{13}N_3S_2$: 288.0629, trouvé : 288.0632.

4-Isopropylsulfanyl-2-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 281,38 g/mol ($C_{16}H_{15}N_3S$)

56

Mode opératoire :

Le composé **56** est préparé au départ de la 2-chloro-4-isopropylsulfanylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **52** (100 mg, 0,417 mmol, 1 équiv.) et de l'acide phénylboronique (61 mg, 0,5 mmol, 1,2 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **43**, en 3 heures de réaction.

Rendement : 79% **Aspect** : Solide beige

Point de fusion : 113-114°C

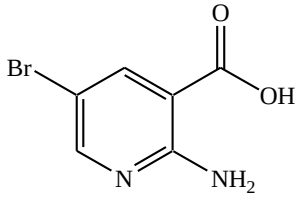
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 714, 851, 1009, 1244, 1322, 1379, 1447, 1465, 1549

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.58 (d, 6H, *J* = 8.0 Hz, 2 x CH_3), 4.51 (m, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, CH),7.66 (m, 4H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, $H_{Ar,}$ H_6), 7.82 (dd, 2H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.56 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, H_5), 9.31 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 23.2 (2 x CH_3), 36.3 (CH), 117.0 (Cq), 123.8 (CH), 129.4 (2 x CH), 130.6 (2 x CH), 131.7 (CH), 135.3 (CH), 137.4 (Cq), 159.0 (CH), 160.6 (Cq), 160.8 (Cq) 173.5 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{16}H_{15}N_3S$: 282.1060, trouvé : 282.1058.

Acide 2-amino-5-bromo-nicotinique



MM = 217,02 g/mol ($C_6H_5BrN_2O_2$)

57

Mode opératoire :

250 mL d'acide acétique puis 10 mL d'eau sont versés sur l'acide 2-aminonicotinique **33 (**10 g, 72,4 mmol). La suspension est placée à 0°C et le Br_2 (4 mL, 79 mmol, 1,1 équiv.) est ajouté goutte à goutte. Après 8 heures d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite puis filtré. Le sel obtenu est lavé par de l'Et_2O pour accéder au produit **57**.

Rendement : 89% **Aspect** : Solide blanc

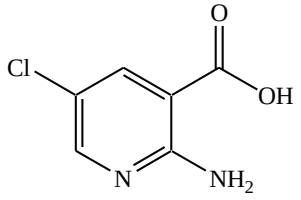
Point de fusion > 250°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1552, 1642, 1728, 2867, 3388

^{1}H-RMN (250 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45 (s, 2H, NH_2), 8.15 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H_5), 8.28 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ 102.4 (Cq), 108.2 (Cq), 144.3 (CH), 155.1 (CH), 159.1 (Cq), 166.3 (Cq).

Acide 2-amino-5-chloro-nicotinique



MM = 172,57 g/mol ($C_6H_5ClN_2O_2$)

58

Mode opératoire :

200 mL d'acide acétique puis 5 mL d'eau sont versés sur l'acide 2-aminonicotinique **33 (**5 g, 36,20 mmol). Du chlore, généré par action de 24 mL d'acide chlorhydrique sur 30 g de $KMnO_4$, est mis à buller dans la suspension. Après 8h d'agitation à température ambiante, le mélange est concentré sous pression réduite puis filtré. Le sel obtenu est lavé par de l'Et_2O puis par du méthanol pour accéder au produit **58**.

Rendement : 81% **Aspect** : Solide blanc

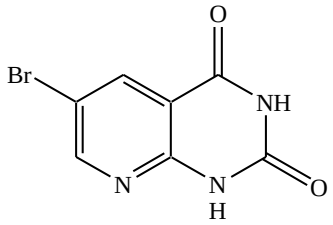
Point de fusion : 250°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1798, 3167, 3306, 3388

^{1}H-RMN (250 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (s, 2H, NH_2)8.26 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H_5), 8.65 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ 110.4 (Cq), 118.2 (Cq), 144.3 (CH), 152.1 (CH), 154.4 (Cq), 165.8 (Cq).

6-Bromo-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione



MM = 242,03 g/mol ($C_7H_4BrN_3O_2$)

59

Mode opératoire :

L'acide 2-amino-5-chloro-nicotinique **58** (3 g, 10,07 mmol) est finement broyé avec l'urée (4,84 g, 80,56 mmol). Le mélange est chauffé au point d'évaporation de l'urée (280°C) au moyen d'un bain de sable jusqu'à sa prise en masse. Après refroidissement, le solide obtenu est dissous dans 80 mL de soude 2N à chaud puis filtrée.
Une solution d'HCl 6N est ajoutée goutte à goutte dans le milieu jusqu'à atteindre un pH de 8. Le précipité obtenu est filtré et lavé avec de l'eau froide. Aucune autre purification n'est nécessaire.

Rendement : 86% **Aspect** : Solide jaune clair

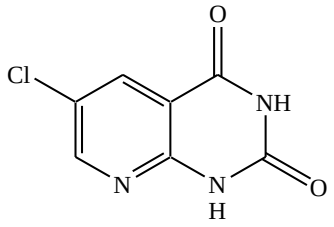
Point de fusion > 250°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1548, 1662, 1769, 2902, 3418

^{1}H-RMN (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8.16 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H_5), 8.29 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H_7), 11.61 (s, 1H, NH), 11.87 (s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ 111.4 (Cq), 113.7 (Cq), 140.1 (CH), 152.7 (CH), 158.8 (Cq), 162.6 (Cq).

6-Chloroo-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione



MM = 197,58 g/mol ($C_7H_4ClN_3O_2$)

60

Mode opératoire :

L'acide 2-amino-5-chloro-nicotinique **58** (5,96 g, 28,51 mol) est finement broyé avec l'urée (13,7 g, 228,1 mmol 8 eq). Le mélange est chauffé au point d'évaporation de l'urée (280°C) au moyen d'un bain de sable jusqu'à sa prise en masse. Après refroidissement, le solide obtenu est dissous dans 500 mL de soude 2N à chaud puis filtré. Le filtrat est neutralisé par une solution d'HCl 6N jusqu'à un pH de 8. Le précipité obtenu est filtré et lavé à l'eau froide.

Rendement : 64% **Aspect** : Solide jaune clair

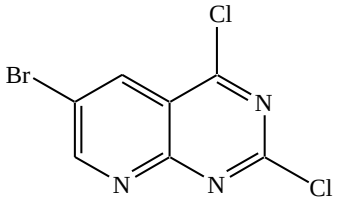
Point de fusion > 250°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1541, 1636, 1722, 2844, 3292

^{1}H-RMN (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8.25 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H_5), 8.64 (d, 1H, J = 2.5 Hz, H_7), 11.52 (s, 1H, NH), 11.77 (s, 1H, NH)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, DMSO-d_6) δ 111.4 (Cq), 113.7 (Cq), 140.1 (CH), 152.7 (CH), 158.8 (Cq), 162.6 (Cq).

6-Bromo-2,4-dichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 278,92 g/mol ($C_7H_2BrCl_2N_3$)

61

Mode opératoire :

50 mL de $POCl_3$ et 2 gouttes de DMF sont versés sur la 6-bromo-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione **59** (5 g, 20,66 mmol) puis portés à reflux. Au bout de 6 heures, le mélange est évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 400 mL de CH_2Cl_2 auxquels sont ajoutés 20 mL d'eau à 0°C. La phase aqueuse est extraite, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur $MgSO_4$, concentrées sous pression réduite puis filtrées sur silice. Ce produit est peu stable en solution mais il peut être conservé plusieurs semaines au congélateur.

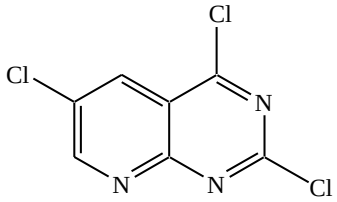
Rendement : 86% **Aspect** : Solide jaune foncé

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1466, 1556

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_5), 9.30 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 118.7 (Cq), 120.8 (Cq), 138.1 (CH), 156.7 (Cq), 157.8 (CH), 159.8 (Cq), 162.6 (Cq).

2,4,6-Trichloro-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 234,47 g/mol ($C_7H_2Cl_3N_3$)

62

Mode opératoire :

Le composé **62** est préparé est obtenu au départ de la 6-chloro-1*H*-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine-2,4-dione **60** (5 g, 25,30 mmol) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **61**, en 3 heures de réaction.

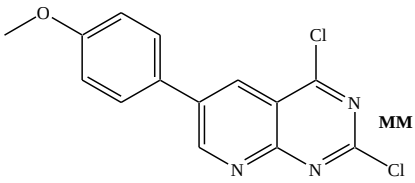
Rendement : 64% **Aspect** : Solide jaune

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 1476, 1572

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.25 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_5), 9.61 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 118.2 (Cq), 131.3 (Cq), 132.2 (CH), 157.4 (Cq), 159.3 (CH), 164.1 (Cq).

2,4-Dichloro-6-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 306,15 g/mol ($C_{14}H_9Cl_2N_3O$)

63

Mode opératoire :

Le composé **63** est préparé au départ de la 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **61** (70 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (40 mg, 0,26 mmol, 1,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **36**, en 3 heures de réaction et purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/Ether de pétrole : 90/10)..

Rendement : 7% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 125-127°C

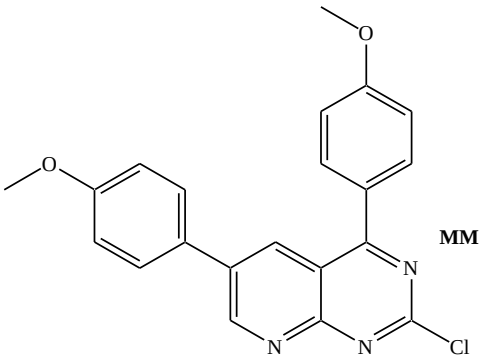
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 654, 761, 885, 1089, 1288, 1471, 1498, 1562

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 (s, 3H, OCH_3), 7.16 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.82 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 8.68 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_5), 9.25 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 56.7 (CH_3), 115.6 (2 x CH), 117.5 (Cq), 124.2 (2 x CH), 128.6 (Cq), 133.3 (CH), 138.1 (Cq), 159.4 (CH), 161.5 (Cq), 163.5 (2 x Cq), 173.5 (Cq)

SM (spray ionique) : m/z = 306.5, 308.5 (M+1, isotopes du chlore).

2-Chloro-4,6-bis-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 377,83 g/mol ($C_{21}H_{16}ClN_3O_2$)

64

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, la 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **61** (70 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 6 mL de toluène anhydre, puis l'acide 4-méthoxyphénylboronique (81 mg, 0,525 mmol, 2,05 équiv.), le carbonate de potassium (52 mg, 0,375 mmol, 1,5 équiv.) et la tétrakis(triphényl-phosphino)palladium(0) (15 mg, 12,5 µmol, 0,05 équiv.) sont additionnées. Le tout est porté à 110°C pendant 3 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur $MgSO_4$ puis concentrés sous pression réduite. Le composé **64** est obtenu, après purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/Ether de pétrole : 90/10).

Rendement : 76% **Aspect** : Solide blanc

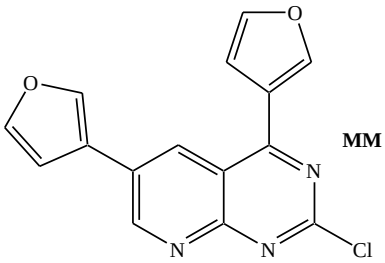
Point de fusion : 129-131°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 662, 747, 891, 1077, 1289, 1491, 1508, 1592

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 7.06 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.13 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.60 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.84 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 8.55 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_5), 9.48 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 56.6 (CH_3), 56.7 (CH_3), 114.5 (Cq), 115.4 (2 x CH), 117.4 (Cq), 119.2 (CH), 123.0 (CH), 123.3 (CH), 130.3 (Cq), 130.6 (CH), 133.15 (2 x CH), 137.6 (CH), 140.0 (Cq), 158.5 (CH), 161.0 (Cq), 161.1 (Cq), 162.8 (Cq), 164.2 (Cq), 170.4 (Cq).

2-Chloro-4,6-difur-3-ylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 297,70 g/mol ($C_{15}H_8ClN_3O_2$)

65

Mode opératoire :

Le composé **65** est préparé au départ de la 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **61** (70 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 3-furylboronique (59 mg, 0,525 mmol, 2.05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **64**, en 3 heures de réaction.

Rendement : 71% **Aspect** : Solide blanc

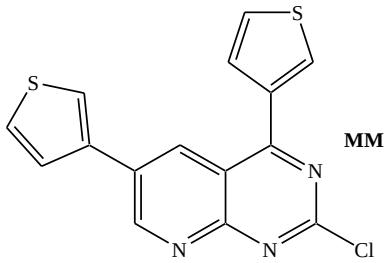
Point de fusion : 162-164°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 812, 882, 977, 1115, 1281, 1392, 1458, 1625

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.52 (dd, 1H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Hét}$), 7.79-7.83 (m, 2H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Hét}$), 8.16 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, $H_{Hét}$), 8.81 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, $H_{Hét}$), 8.82 (d, 1H, *J* = 2.5, H_5), 9.64 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 112.8 (Cq), 117.8 (CH), 124.0 (CH), 125.5 (CH), 127.7 (CH), 129.8 (CH), 131.7 (CH), 136.8 (Cq), 143.3 (CH), 145.8 (Cq), 146.4 (Cq), 159.3 (CH), 161.5 (Cq), 162.5 (Cq), 164.1 (Cq).

2-Chloro-4,6-dithiophén-3-ylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 329,83 g/mol ($C_{15}H_8ClN_3S_2$)

66

Mode opératoire :

Le composé **66** est préparé au départ de la 6-bromo-2,4-dichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **61** (70 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 3-thiénylboronique (64 mg, 0,525 mmol, 1,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **64**, en 3 heures de réaction.

Rendement : 75% **Aspect** : Solide blanc

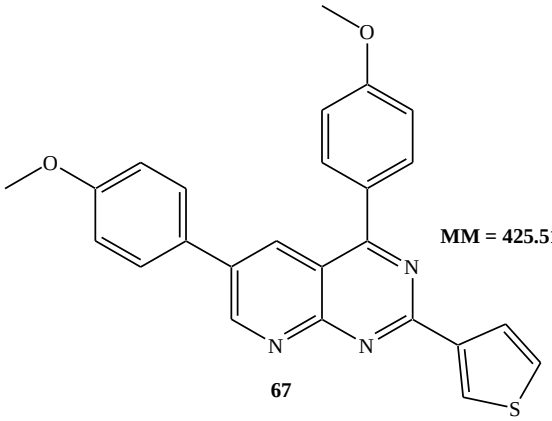
Point de fusion : 176-178°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 801, 862, 977, 1095, 1261, 1372, 1438, 1605

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.42 (dd, 1H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Hét}$), 7.69-7.73 (m, 2H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Hét}$), 8.06 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, $H_{Hét}$), 8.70 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, $H_{Hét}$), 8.72 (d, 1H, *J* = 2.5, H_5), 9.54 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 112.2 (Cq), 117.2 (CH), 123.4 (CH), 124.9 (CH), 127.1 (CH), 129.2 (CH), 131.1 (CH), 136.2 (Cq), 142.7 (CH), 145.2 (Cq), 145.8 (Cq), 158.7 (CH), 160.9 (Cq), 161.9 (Cq), 163.6 (Cq).

4,6-Bis-(4-méthoxyphényl)-2-thiophén-3-ylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 425.51 g/mol ($C_{25}H_{19}N_3O_2S$)

67

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, la 2-chloro-4,6-bis-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **64** (94 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol, puis l'acide 3-thiénylboronique (32 mg, 0,26 mmol, 1,05 équiv.), le carbonate de sodium (52 mg, 0,5 mmol, 2 équiv.) et la tétrakis(triphényl-phosphino)palladium(0) (15 mg, 12,5 µmol, 0,05 équiv.) sont additionnées. Le tout est porté à 110°C pendant 2 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur $MgSO_4$ puis concentrés sous pression réduite. Le composé **67** est obtenu, après purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/Ether de pétrole : 90/10).

Rendement : 71% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 142-144°C

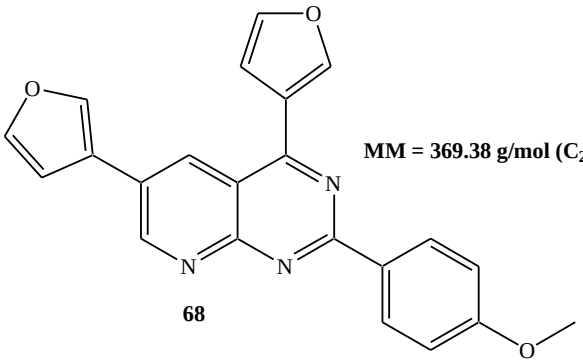
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 632, 788, 862, 1128, 1244, 1466, 1492, 1626

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.88 (s, 3H, OCH_3), 3.94 (s, 3H, OCH_3), 7.03 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.13 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.40 (dd, 1H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Hét}$), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.89 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 8.21 (d, 1H, *J* = 5 Hz, $H_{Hét}$), 8.53 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_5), 8.62 (d, 1H, *J* = 5 Hz, $H_{Hét}$), 9.44 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 56.6 (CH_3), 56.7 (CH_3), 114.5 (Cq), 115.4 (4 x CH), 117.4 (Cq), 119.2 (CH), 123.0 (CH), 123.3 (CH x 2), 130.3 (Cq x 2), 130.6 (CH x 2), 133.15 (CH), 137.6 (CH), 140.0 (Cq), 158.5 (CH), 161.0 (Cq), 161.1 (Cq), 162.8 (Cq), 164.2 (Cq), 170.4 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{25}H_{19}N_3O_2S$: 426.2555, trouvé : 426.2550.

4,6-Difur-3-yl-2-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 369.38 g/mol ($C_{22}H_{15}N_3O_3$)

68

Mode opératoire :

Le composé **68** est préparé au départ de la 2-chloro-4,6-fur-3-ylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **65** (74 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (41 mg, 0,275 mmol, 1,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **67**, en 2 heures de réaction.

Rendement : 67% **Aspect** : Solide blanc

Point de fusion : 176-178°C

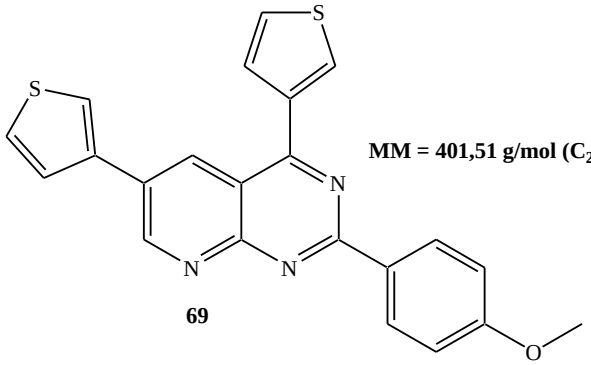
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 834, 891, 954, 1095, 1277, 1385, 1444, 1645

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.89 (s, 3H, OCH_3), 7.01 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.48-7.54 (m, 2H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Hét}$),7.58 (dd, 1H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Hét}$), 7.67 (dd, 1H, *J* = 2.5, 5 Hz, $H_{Hét}$), 7.76 (dd, 1H, *J* = 2.5, 5 Hz, $H_{Hét}$), 8.03 (d, 1H, *J* = 5 Hz, $H_{Hét}$, 8.68 (d, 1H, *J* = 2.5, H_5), 8.73 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 9.47 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 55.54 (CH_3), 114.0 (CH x 2), 115.8 (Cq), 122.6 (CH), 126.0 (CH), 127.0 (CH), 127.7 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 130.0 (Cq), 130.1 (Cq), 131.0 (CH x 2), 131.4 (CH), 137.8 (Cq), 138.8 (Cq), 156.4 (CH), 159.2 (Cq), 162.5 (Cq), 163.0 (Cq), 164.3 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{22}H_{15}N_3O_3$: 369.1114, trouvé : 368.1118.

4,6-Dithiophén-3-yl-2-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 401,51 g/mol ($C_{22}H_{15}N_3OS_2$)

69

Mode opératoire :

Le composé **69** est préparé au départ de la 2-chloro-4,6-di-thiophén-3-ylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **66** (82 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 3-thiénylboronique (52 mg, 0,275 mmol, 1,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **67**, en 2 heures de réaction.

Rendement : 72% **Aspect** : Solide jaune clair

Point de fusion : 182-184°C

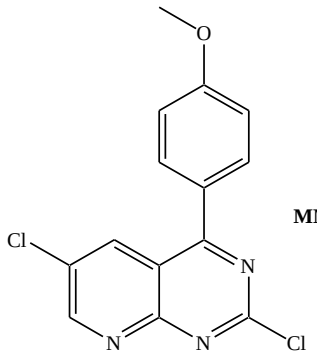
IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 803, 867, 951, 1116, 1286, 1398, 1441, 1662

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.90 (s, 3H, OCH_3), 7.02 (d, 2H, *J* = 10 Hz, H_{Ar}), 7.46-7.52 (m, 2H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Hét}$),7.59 (dd, 1H, *J* = 2.5, 7.5 Hz, $H_{Hét}$), 7.67 (dd, 1H, *J* = 2.5, 5 Hz, $H_{Hét}$), 7.77 (dd, 1H, *J* = 2.5, 5 Hz, $H_{Hét}$), 8.05 (dd, 1H, *J* = 2.5, 5.0 Hz, $H_{Hét}$, 8.67 (d, 1H, *J* = 2.5, H_5), 8.73 (d, 2H, *J* = 10 Hz, H_{Ar}), 9.46 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 55.3 (CH_3), 113.8 (CH x 2), 115.6 (Cq), 122.4 (CH), 125.8 (CH), 126.8 (CH), 127.5 (CH), 128.9 (CH), 129.1 (CH), 129.8 (Cq), 129.9 (Cq), 130.8 (CH x 2), 131.2 (CH), 137.7 (Cq), 138.5 (Cq), 156.2 (CH), 159.0 (Cq), 162.3 (Cq), 162.8 (Cq), 164.1 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{22}H_{15}N_3OS_2$: 401.1936, trouvé : 401.1940.

2,6-Dichloro-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 306,15 g/mol ($C_{14}H_9Cl_2N_3O$)

70

Mode opératoire :

Le composé **70** est préparé au départ de la 2,4,6-trichloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine **62** (58 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) et de l'acide 4-méthoxyphénylboronique (52 mg, 0,375 mmol, 1,05 équiv.) selon le protocole expérimental décrit pour le composé **36**, en 3 heures de réaction et purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/Ether de pétrole : 90/10).

Rendement : 83% **Aspect** : Solide blanc

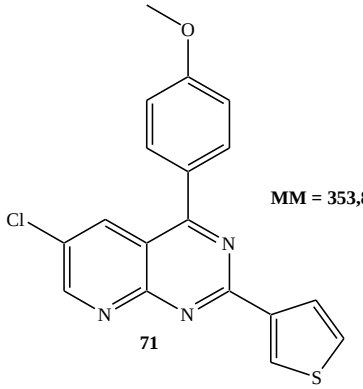
Point de fusion : 121-123°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 660, 760, 881, 1086, 1201, 1421, 1477, 1554

^{1}H-RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.93 (s, 3H, OCH_3), 7.11 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, H_{Ar}), 7.78 (d, 2H, *J* = 5.0 Hz, H_{Ar}), 8.48 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_5), 9.14 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (62.5 MHz, $CDCl_3$) δ 56.0 (CH_3), 115.2 (2 x CH), 116.9 (Cq), 127.4 (2 x CH), 130.9 (Cq), 132.6 (CH), 135.3 (Cq), 158.0 (CH), 158.9 (Cq), 160.9 (Cq), 163.1 (Cq), 172.0 (Cq).

6-Chloro-4-(4-méthoxyphényl)-2-thiophén-3-ylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine



71

MM = 353,83 g/mol ($C_{18}H_{12}ClN_3OS$)

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, la 2,6-dichloro-4-(4-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]pyrimidine **70** (76 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol, puis l'acide 4-méthoxyphénylboronique (40 mg, 0,26 mmol, 1,05 équiv.), le carbonate de sodium (52 mg, 0,5 mmol, 2 équiv.) et la tétrakis(triphényl-phosphino)palladium(0) (15 mg, 12,5 µmol, 0,05 équiv.) sont additionnées. Le tout est porté à 110°C pendant 2 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur $MgSO_4$ puis concentrés sous pression réduite. Le composé **71** est obtenu, après purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/Ether de pétrole : 90/10).

Rendement : 70% **Aspect** : Solide blanc

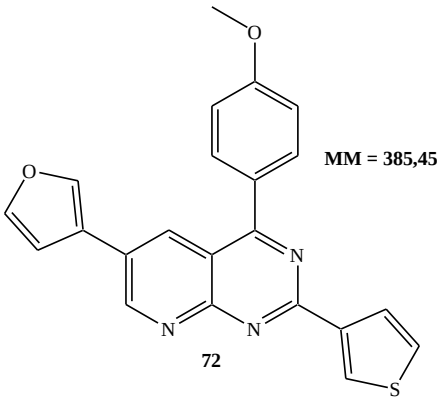
Point de fusion : 145-147°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 782, 888, 969, 1142, 1233, 1357, 1474, 1611

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.94 (s, 3H, OCH_3), 7.07 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.60 (d,1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.77 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.03 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.65 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_5), 8.79 (d, 2 H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 9.19 (d, 1 H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 55.5 (OCH_3), 114.0 (2 x CH), 116.1 (Cq), 122.1 (CH), 126.8 (CH), 129.1 (CH), 129.3 (CH), 130.0 (Cq), 131.1 (2 x CH), 136.0 (Cq), 138.6 (Cq), 157.6 (CH), 160.1 (Cq), 162.5 (Cq), 163.4 (Cq), 164.5 (Cq).

6-Furan-3-yl-2-(4-méthoxyphényl)-4-thiophén-3-ylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine



MM = 385,45 g/mol ($C_{22}H_{15}N_3O_2S$)

72

Mode opératoire :

Sous atmosphère d'argon, dans un ballon de 25 mL, la 6-chloro-4-(4-méthoxyphényl)-2-thiophén-3-ylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine **71** (82 mg, 0,25 mmol, 1 équiv.) est dissoute dans 6 mL de toluène anhydre et 3 mL d'éthanol, puis l'acide 3-furylboronique (30 mg, 0,275 mmol, 1,05 équiv.), le carbonate de sodium (54 mg, 0,55 mmol, 2,2 équiv.) et la tétrakis(triphényl-phosphino)palladium(0) (15 mg, 12,5 µmol, 0,05 équiv.) sont additionnées. Le tout est porté à 110°C pendant 2 heures. Le solvant est évaporé puis le résidu est repris avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. Les extraits organiques sont séchés sur $MgSO_4$ puis concentrés sous pression réduite. Le composé **72** est obtenu, après purification par chromatographique sur colonne de gel de silice (CH_2Cl_2/Ether de pétrole : 90/10).

Rendement : 67% **Aspect** : Solide jaune clair

Point de fusion : 166-168°C

IR (ATR-Ge, cm^{-1}) ν 801, 830, 942, 1110, 1280, 1400, 1421, 1614

^{1}H-RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.95 (s, 3H, OCH_3), 7.15 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 7.42 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.45 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.50 (dd, 1H, *J* = 4.0, 8.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.66 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 7.88 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 8.20 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 8.56 (d, 1H, *J* = 4.0, H_5), 8.62 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, $H_{Hét}$), 9.48 (d, 1H, *J* = 4.0 Hz, H_7)

^{13}C-RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 56.0 (CH_3), 114.8 (CH x 2), 116.3 (Cq), 122.9 (CH), 126.3 (CH), 126.4 (Cq), 128.0 (CH), 128.6 (CH), 129.5 (CH), 130.3 (CH), 130.4 (Cq), 132.3 (CH), 132.4 (CH x 2), 138.2 (Cq), 142.2 (Cq), 156.63 (CH), 159.4 (Cq), 160.6 (Cq), 162.1 (Cq), 170.1 (Cq)

HRMS (EIMS) : m/z calculé pour $C_{22}H_{15}N_3O_2S$: 385.0885, trouvé : 385.0888.

Références

Bibliographiques

[1]. Robertson, A. J. B. *Platinum Metals Rev.* **1975**, *19*, 64-69.

[2]. Purcell, K. F.; Kotz, J. C. *Inorganic Chemistry, Holt-Saunders International Editions, London*, **1985**, pages: 793, 855-953, 1026.

[3]. Chemistry Explained, *Chemistry Encyclopedia*

[4]. *Types of Catalysis From a website provided by Jim Clarke, retired Head of Chemistry and then Head of Science at Truro School in Cornwall, United Kingdom.*

[5]. (a) Angenault, J. La Chimie - *Dictionnaire Encyclopédique - Dunod*, **1995**. (b) Définition de la catalyse, wikipedia.org.

[6]. (a) Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**, Oxford University Press: New York. (b) Anastas, P.; Horvath, I. P. *Chem. Rev*. **2007**, 107, 2169. (c) R. A. Sheldon, *Chem. Commun*. **2008**, 3352.

[7]. Hagen, J. *Industrial Catalysis: A Practical Approach, Viley-VCH **1999***.

[8]. Cuisinier, F. G.; Steuer, P.; Brisson, A.; Voegel, J. C. *J. Crystal Growth.* **1995**, *156*, 443-453.

[9]. (a) Wagner, H. D.; Weiner, S. *J. Biomech*. **1992**, *25*, 1311-1320. (b) Weiner, S.; Wagner, H. D. *Ann. Rev. Mater. Sci*. **1998**, *28*, 271-298.

[10]. Natali, A. N.; Hart, R. T.; Pavon, P. G. *Dental Biomechanics*. **2003**, 1-17.

[11]. Barbotteau, Y. Recherche des modifications de caractéristiques dans des biomatériaux en verres bioactif par des méthodes nucléaire et physico-chimiques. Combinaison de la cartographie PIXE et de l'histopathologie. Essai de modélisation par la théorie de percolation de la résorption de biomatériaux. *Thèse, Universite Blaise Pascal - Clermont-Ferrand II*, **2002**.

[12]. Martin, R.B. *Materials Science Forum.* **1999**, *293*, 5-16.

[13]. Massiot, Ph.; Centeno, M. A.; Carrizosa, I.; Odrizola, J. A. *J. Non-Cryst. Solids.* **2001**, *292*, 158-166.

[14]. (a) Stan, M.; Vasdilescu, A.;Moscu, S.; Zaharescu, M. *Rev. Roum. Chim.* **1998**, *43*, 425. (b) Gaillard, C. Etude de la migration thermique des produits de fission molybdène, technétium et iode dans les apatites. *Thèse, Universite Claude Bernard-Lyon, 1*, **2000**.

[15]. Guillemot, F. Etude métallurgique d'alliages de titane pour applications biomedicales. *Thèse, Institut National des Sciences Appliquées de Rennes*, **2000**.

[16]. (a) Zahouily, M.; Salah, M.; Bahlaouan, B.; Mounir, B.; Rayadh, A.; Sebti S. *Catal. Lett*. **2004**, *96*, 57-61. (b) Zahouily, M.; Salah, M.; Bahlaouane, B.; Rayadh, A.;

Houmam, A.; Hamed, E. A.; Sebti, S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1631-1635. (c) Sebti, S.; Tahir, R.; Nazih, R.; Boulaajaj, S. *Appl Catal A-Gen* **2001**, *218*, 25-30.

[17]. Fujita, E.; Nagao, Y. *Bioorg. Chem*. **1977**, *6*, 287-309.

[18]. (a) Trost, B. M.; Keeley, D. E. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2013-2013. (b) Kumar, A.; Salunkhe, R. V.; Rane, R. A.; Dike, S. Y. *J. Chem. Soc.,Chem. Commun*. **1991**, 485-486.

[19]. Bakuzis, P.; Bakuzis, M. L. F. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 235-239.

[20]. Cherkauskas, J. P.; Cohen, T. J. *J. Org. Chem*. **1992**, *57*, 6-8.

[21]. Khatik, G. L.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Org. Lett*. **2006**, *8*, 2433-2436.

[22]. (a) Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *263*, 143-148. (b) Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4272-4275. (c) Meciarova, M.; Toma, S.; Kotrusz, P. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1420-1424.

[23]. (a) Sebti, S.; Solhy, A.; Boulaajaj, S.; Mayoral, J. A.; Fraile, J. M.; Kossir, A.; Oumimoun, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7953-7955. (b) Abrouki, Y.; Zahouily, M.; Rayadh, A.; Bahlouan, B.; Sebti, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8951-8953.

[24]. Riadi, Y.; Mamouni, R.; Abrouki, Y.; El Haddad, M.; Saffaj, N.; El Antri, S.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 269-271.

[25]. a) Deli, J.; Lorand, T.; Szabo, D.; Foldesi, A. *Pharmazie* **1984**, *39*,539-544. (b) Nielsen, A. T.; Houlihan, W. J. *Org. React.* **1968**, *16*, 1-438. (c) Guilford, W. J.; Shaw, K. J.: Dallas, J. L.; Koovakkat, S.; Lee, W.; Liang, A.; Light, D. R.; McCarrick, M. A.; Whitlow, M.; Ye, B.; Morrissey M. M. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5415-5425.

[26]. (a) Artico, M.; Di Santo, R.; Costi, R.; Novellino, E.; Greco, G.; Massa, S.; Tramintano, E.; Marongiu, M. E.; De Montis, A.; LaColla. P. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 3948-3960. (b) Jia, Z. C.; Quail, J. W.; Arora, V. K.; Dimmock. J. R. *ActaCryst. Sect. C* **1989**, *45*, 1117-1118. (c) Ogawa, M.; Ishi, Y.; Nakano, T.; Irifune, S. *Chem. Abstr*. **1988**, *63*, 238034. (d) Gangadhara, K. K. *Polymer* **1995**, *36*, 1903-1910.

[27]. (a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*. Pergamon Press: *Oxford* **1991**, *3*, parts 1.4-1.7, 1047-1082. (b) Norcross, R. D.; Paterson. I. *Chem. Rev*. **1995**, *95*, 2041-2114. (c) Smith, M. B.; March, J. *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*. John Wiley & Sons: New York, **2001**, 1218-1224

[28]. Hathaway, B. A. *J. Chem. Educ.* **1987**, *64*, 367-368.

[29]. (a) Wang, J.-X.; Kang, L.; Hu, Y.; Wie, B. G. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 1691-1696. (b) Li, J.; Yang, W.; Chen, G.; Li, T. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 2619-2625. (c) Wang, L.; Sheng, J.; Tian, H.; Han, J.; Fan, Z.; Qian, C. *Synthesis* **2004**, 3060-3064. (d) Sabitha, G.; Reddy, K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2004**, 263-266. (e) Iranpoor, N.; Zeynizadeh, B.; Aghapour, A. *J. Chem. Res.* **1999**, 554-555. (f) Iranpoor, N.; Kazemi, E. *Tetrahedron.* **1998**, *54*, 9475-9480. (g) Zhu, Y.; Pan, Y. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 668-669. (h) Hu, X.; Fan, X.; Zhang, X.; Wang, J. *J. Chem. Res.* **2004**, 684-686. (i) Zheng, X.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 161-165. (j) Das, B.; Thirupathi, P.; Mahender, I.; Reddy, K. R. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *247*, 182-185. (k) Bhagat, S.; Sharma, R.; Charaborti, A. K. *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2006**, *260*, 235-240.

[30]. Riadi, Y.; Mamouni, R.; Azzalou, R.; Boulahjar, R.; Abrouki, Y.; El Haddad, M.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6715-6717.

[31]. (a) Dominguez, J. N.; Charris, J. E.; Lobo, G.; Gamboade Dominguez, N.; Moreno, M. M.; Riggione, F.; Sanchez, E.; Olson, J.; Rosenthal, P. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, *36*, 555-560. (b) Chen, M.; Christensen, S. B.; Kharazmi, A. *J. Infect. Dis.* **1997**, *176*, 1327-1333. (c) Hsieh, H. K.; Tsao, L. T.; Lin, C. N. *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 163-171. (d) Herencia, F.; Ferrandiz, M. L.; Alcaraz, M. J. *FEBS Lett.* **1999**, *453*, 129-134. (e) Chen, M.; Zhai, L.; Christensen, S. B.; Theander, T. G.; Kharazmi, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2001**, *45*, 2023-3029. (f) DeVincenzo, R.; Ferlini, C.; Distefano, M.; Gaggini, C.; Riva, A.; Bombardelli, E.; Morazzoni, P.; Valenti, P.; Belluti, F.; Ranelletti, F. O. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *46*, 305-312.

[32]. Varma, R. S.; Kabalka, G. W.; Evans, L. T.; Pagni, R. M. *Synth. Commun.* **1985**, *15*, 279-284.

[33]. (a) Sinisterra, J. V.; Garcia-Raso, A.; Cabello, J. A.; Marinas, J. M. *Synthesis* **1984**, 502-504. (b) Alcantara, A. R.; Marinas, J. M.; Siniseterra, J. V. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1515-1518. (c) Aguilera, A.; Alcantara, A. R.; Marinas, J. M.; Sinisterra, J. V. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 1165-1171. (d) Sathyanarayana, S.; Krishnamurty, H. G. *Curr. Sci.* **1988**, *57*, 1114-1116. (e) Guida, A.; Lhouty, M. H.; Tichit, D.; Figueras, F.; Geneste, P.; *Appl. Catal.* **1997**, *164*, 251-264.

[34]. Climent, M. J.; Garcia, H.; Primo, J.; Corma, A.; *Catal. Lett.* **1990**, *4*, 85-91.

[35]. Sebti, S.; Saber, A.; Rhihil, A.; Nazih, R.; Tahir, R. *Appl. Catal. A* **2001**, *206*, 217-220.

[36]. (a) Solhy, A.; Tahir, R.; Sebti, S.; Skouta, R.; Bousmina, M.; Zahouily, M.; Larzek, M. .; *Appl. Catal. A* **2010**, *374*, 189-193. (b) Sebti, S.; Solhy, A.; Tahir, R.; Smahi, A. *Appl. Catal. A* **2002**, *335*, 273-281.

[37]. Reddy, G. V.; Maitraie, D.; Narsaiah, B.; Rambabu, Y.; Rao, S. P. *Synth. Commun.* **2001**, *18*, 2881-2884.

[38]. Szell, T.; Sohar, I. *Can. J. Chem.* 1969, 47, 1254-1258.

[39]. Kanagarajan, V.; Thanusu, J.; Gopalakrishnan, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 1583-1589.

[40]. Chtourou, M.; Abdelhédi, R.; Frikha M. H.; Trabelsi M. *Ultrason. Sonochem.* **2010**, *17*, 246-249.

[41]. Wei, W.; Qunrong, W.; Liqin, D.; Aiqing, Z.; Duoyuan, W. *Ultrason. Sonochem.* **2005**, *12*, 411-414.

[42]. Mirjalili, B. F.; Bamoniri, A.; Zarchi Karimi, M. A.; Emtiazi, H. *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, *7*, 95-99.

[43]. Yulin, Z.; Yuanjiang, P. *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 668-672.

[44]. Montes-Avila, J.; Díaz-Camacho S. P.; Sicairos-Félix, J.; Delgado-Vargas, F.; Rivero, I. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 6780-6785.

[45]. Mariappan, G.; Chandra, D. B.; Bhuyan, N. R.; Priya, M. J. *Asian J. Chem.* **2009**, *21*, 6827-6832.

[46]. (a) Ranu, B. C.; Banerjee,S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 141-143. (b) Pfau, M. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 1117-1125.

[47]. (a) Cheng, M. S.; Li, R. S.; Kenyon, G. *Chin. Chem. Lett.* **2000**, *11*, 851-854. (b) Wabnitz, T. C.; Spencer, J. B. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3891-3894. (c) Azizi, N.; Saidi, M. R. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 383-387.

[48]. (a) Furukawa, M.; Okawara, T.; Terawaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1977**, *25*, 1319-1325. (b) Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 233-236.

[49]. Yang, L.; Xu, L.W.; Zhou, W.; Li, L.; Chun-Gu, X. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7723-7726.

[50]. Lu, G.; Cai, C. *Catal. Commun.* **2010**, *11*, 745-748.

[51]. Akiyama, T.; Takaya, J.; Kagoshima. H. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, 344, 338-347.

[52]. Zahouily, M. Mounir, B.; Charki, H.; Mezdar, a.; Bahlaouan, B.; Ouammou, M. *Arkivoc* **2006** (*xiii*) 178-186.

[53]. Kozlov, N. G.; Basalaeva, L. I. *Russ. J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 926-932.

[54]. Dong, F.; Zhenghao, F.; Zuliang, L. *Catal. Commun.* **2009**, *10*, 1267-1270.

[55]. Zahouily, M.; Charki, H.; Abrouki, Y.; Mounir, B.; Bahlaouan, B.; Rayadh, A.; Sebti, S. *Lett. Org. Chem.* **2005**, *2*, 354-359.

[56]. Riadi, Y.; Abrouki, Y.; Mamouni, R.; El Haddad, M.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Chem. Cent. J.* **2012**, 6, 60-71.

[57]. Gong, K.; Wang, H. L.; Fang, D.; Liu, Z. L. *Catal. Commun.* **2008**, *9*, 650-653.

[58]. Paul, S.; Bhattacharyya, P.; Das, A. R. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 4636-4641.

[59]. (a) Ballini, R.; Bosica, G.; Conforti, M. L.; Maggi, R.; Mazzacanni, A.; Righi, P.; Sartori, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*,1395-1398. (b) Jin, T. S.; Xiao, J. C.; Wang, S. J.; Li, T. S.; Song, X. R. *Synlett*. **2003**, 2001-2004. (c) Jin, T. S.; Xiao, J. C.; Wang, S. J.; Li, T. S. *Ultrason. Sonochem*. **2004**, *11*, 393-397. (d) Jin, T. S.; Zhang, J. S.; Liu, L. B.; Wang, A. Q.; Li, T. S. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2009-2015. (e) Shi, D. Q.; Zhang, S.; Zhuang, Q. Y.; Wang, X. S. *Chin. J. Org. Chem.* **2003**, *23*, 1419-1421.

[60]. Maggi, R.; Ballini, R.; Sartori, G.; Sartorio, R. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2297-2299.

[61]. Kidwai, M.; Saxena, S.; Rahman Khan, M. K.; Thukral, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4295-4298.

[62]. Kumar, D.; Reddy, V. B.; Mishra, G. B.; Rana, R. K.; Nadagouda, M. N.; Varma, R. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3093-3097.

[63]. Solhy, A.; Elmakssoudi, A.; Tahir, R.; Karkouri, M.; Larzek, M. Bousmina, M.; Zahouily, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 2261-2267

[64]. Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Zadsirjan, V.; Bamoharram, F. F.; Heravi, O. M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4262-4265.

[65]. Kumar, B. S.; Srinivasulu, N.; Udupi, R. H.; Rajitha, B.; Reddy, Y. T.; Reddy, P. N.; Kumar, P. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2006**, *43*, 1691-1693.

[66]. Tong-Shou, J.; Hong, X.; Yu-Peng, X.; Tong-Shuang L. *Asian J. Chem.* **2008**, *7*, 5145-5153.

[67]. Sheldon, R. A. *J. Mol. Catal.* **1996**, *107*, 75-83.

[68]. Khurana , J. M.; Nand, B.; Saluja P.; *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5637-5641.

[69]. Balalaie, S.; Ramezanpour, S.; Bararjanian, M.; Gross, J. H. *Synth. Commun.* **2008**, *38*, 1078-1089.

[70]. Zhang, A. Q.; Zhang, M.; Chen, H. H.; Chen, J.; Chen, H. Y. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 231-235.

[71]. Mekheimer, R. A.; Sadek, K. U. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 149-151 .

[72]. Shestopalov, A. M. *Russ. Chem. Bull.* **2002**, *51*, 2238-2243.

[73]. Alaa, A. S.; El-Agrody, A. M.; Bedair, A. H.; Corkery, T. C.; Ata, A. *Heterocycles* **2004**, *63*, 1793-1812.

[74]. (a) Fletcher, M. D.; Hurst, T. E.; Miles, T. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5454-5463. (b) Van Aken, K. J.; Lux, G. M.; Deroover, G. G.; Meerpoel, L.; Hoornaert, G. J. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 5211-5224.

[75]. Movassaghi, M.; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc*. **2006**, *128*, 4592-4593.

[76]. Winter, A.; Risch, N. *Synthesis* **2003**, 2667-2670.

[77]. Thomas, A. D.; Asokan, C. V. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 2273-2275.

[78]. Tanaka, K.; Mori, H.; Yamamoto, M.; Katsumara, S. *J. Org. Chem*. **2001**, *66*, 3099-3110.

[79]. Mashraqui, S. H.; Karnik, M. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4895-4898.

[80]. Renslo, A. R.; Danheiser, R. L. *J. Org. Chem*. **1998**, *63*, 7840-7850.

[81]. (a) Vijn, R. J.; Arts, H. J.; Green, R.; Castelijns, A. M. *Synthesis* **1994**, 573-578. (b) Ahmed, S.; Baruah, R. C. *Tetrahedron Lett*. **1996**, *37*, 8231-8232.

[82]. Komatsu, M.; Ohgishi, H.; Takamatsu, S.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 213-214.

[83]. (a) Evdokimov, N. M.; Magedov, I. V.; Kireev, A. S.; Kornienko, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 899-902. (b) Evdokimov, N. M.; Kireev, A. S.; Yakovenko, A. A.; Antipin, M. Y.; Magedov, I. V.; Kornienko, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3443-3453.

[84]. Ranu, B. C.; Jana, R.; Sowmiah, S. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3152-3154.

[85]. Mamgain, R.; Singh, R.; Rawat, D. S. *J. Heterocycl. Chem.* **2009**, *46*, 69-73.

[86]. Sridhar, M.; Ramanaiah, B. C.; Narsaiah, C.; Mahesh, B.; Kumarswamy, M.; Mallu, K. K. R.; Ankathi, V. M.; Rao, P. S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3897-3900.

[87]. (a) Fenn, D. Heber, D.; Heers, C.; Ravens, U. Pharmazie 1993, 48, 537-541.*Pharmazie* **1994**, *48*, 537–541. (b) Grivsky, E. M.; Lee, S.; Siyal, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327-329. (c) Anderson, G. L.; Shim, J. L.; Broom, A. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1095–1099. (d) Ghorab, M. M.; Hassan, A. Y. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1998**, *141*, 251-261. (e) Furuya, S.; Ohtaki, T. *Eur. Patent 608565* **1994**, *Chem. Abst*. **1994**, *121*, 205395. (f) Coates, W. J. *Eur. Patent 351058* **1990**, *Chem. Abst*. **1990**, *113*, 40711. (g) Kitamura, N.; Onishi, A. *Eur. Patent 163599* **1984**, *Chem. Abst*. **1984**, *104*, 186439. (h) Davoll, J.; Clarke, J.; Elslager, E. F. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 837–839. (i) Levitt, G. *US Patent 4339267* **1982**, *chem. Abst*. **1983**, *98*, 215602

[88]. Gao, Y.; Tu, S. J.; Li, T.; Zhang, X.; Zhu, S.; Fang, F.; Shi, D. *Synth. Commu.* **2004**, *34*, 1295-1299.

[89]. Devi, I.; Kumar, B. S. D.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8307-8310.

[90]. Pedro, O. M.; José, M. P.; Juan, I. P.; Jesús, V.; Víctor, S. M. *Chem. Med. Chem.* **2006**, *1*, 323-329.

[91]. (a) Shishoo, C. J.; Devani, M. B.; Bhadti, V. S.; Ananthan, S.; Ullas, G. V. *Tetrahedron Lett*. **1983**, *24*, 4611-4612. (b) Doe, K.; Avasthi, K.; Pratap, R.; Bakuni, D. S.; Joshi, M. N. *Indian J. Chem. Sect B*. **1990**, *29*, 459-463.

[92]. Xin, X.; Yan, W.; Santosh, K.; Xu, L.; Yingjie, L.; Dewen, D. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3078-3082.

[93]. Tang, J.; Wang, L.; Yao, Y.; Zhang, L.; Wanga, W. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 509-511

[94]. Banerjee, S.; Sereda, G. *Tetrahedron Lett*. **2009**, *50*, 6959-6962.

[95]. Mungra, D. C.; Patel, M. P.; Patel, R. G. *Arkivoc* **2009**, (*xiv*), 64-74.

[96]. Heravi, M. R. P.; Fakhr, F. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 6779–6782

[97]. Singh, K. N.; Singh, S. K. *Arkivoc* **2009**, (*xiii*), 153-160.

[98]. (a) Ahmed, M. S. M.; Kobayashi, K.; Mori, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4487-4489. (b) Kidwai, M.; Poddar, R.; Diwaniyan, S.; Kuhad, R. C. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 589-595.

[99]. Abdolmohammadia, S.; Balalaieb, S. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3299-3303.

[100]. (a) Andreani, L. L.; Lapi, E. *Bull. Chim. Farm.* **1960**, *99*, 583-586. (b) Zhang, Y. L.; Chen, B. Z.; Zheng, K. Q.; Xu, M. L.; Lei, X. H. *Chem. Abstr.* **1982**, *96*, 135383. (c) Bonsignore, L.; Loy, G.; Secci, D.; Calignano, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, *28*, 517-520. (d) Witte, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A.; *Ger. Offen DE* 3427985 **1986**, *Chem. Abstr*. **1986**, *104*, 224915.

[101]. Rao, V. R.; Kumar, P. V. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2157-2161.

[102]. Patt, W. C.; Hamilton, H. W.; Taylor, M. D.; Ryan, M. J.; Taylor Jr., D. G.; Connoly, C. J. C.; Doherty, A. M.; Klutchko, S. R.; Sircar, I.; Steinbaugh, B. A.; Batley, B. L.; Painchaud, C. A.; Rapundalo, S. T.; Michniewiez, B. M.; Olson, S. C. J. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2562-2571.

[103]. Huang, J.; Chen, R. *Heteroatom. Chem.* **2000**, *11*, 480-492.

[104]. Kafarski, P.; Lejezak, B. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *63*, 193-215.

[105]. (a) Baylis, E. K.; Campell, C. D.; Dingwall, J. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1984**, *1*, 2845-2853. (b) Atherton, F. R.; Hassall, C. H.; Lambert, R.W. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 29-40.

[106]. Hirschmann, R.; Smith, A. B.; Taylor, C. M.; Benkovic, P. A.; Taylor, S. D.; Yager, K. M.; Sprengler, P. A.; Venkovic, S. J. *Science*, 1994, *265*, 234-237.

[107]. (a) Allen, M.; Fuhrer, W.; Tuck, B.; Wade, R.; Wood, J. M. *J. Med. Chem.* **1989**, *32*, 1652-1661. (b) Giannousis, P.P.; Bartlett, P.A. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1603-1609.

[108]. (a) Yuan, C.; Cui, S. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1991**, *55*, 159-164. (b) Takahashi, H.; Yoshioka, M.; Imai, N.; Kobayashi, K. *Synthesis* **1994**, 763-764.

[109]. Atmani, A.; Combret, J.-C.; Malhiac, C.; Kajima Mulengi, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6045-6048.

[110]. Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manferdini, M.; Lampronti, I.; Rondanin, R.; Roberti, M.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7615-7618.

[111]. Kabachnik, M. M.; Ternovskaya, T. N.; Zobnina, E.V.; Beletskaya, I. P. *Russ. J. Org. Chem.* **2002**, *38*, 484-486.

[112]. (a) Chen, C.; Chen, Y. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 113-115. (b) Siddiqui, N.; Rana, A.; Khan; S. A.; Bhat M. A.; Haque, S. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 4178-4182. (c) Lion, C. J.; Matthews, C. S.; Wells, G.; Bradshaw, T. D.; Stevens, M. F. G.; Westwell, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5005-5008. (d) Huang, S. T.; Hsei, I. J.; Chen, C. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6106-6119.

[113]. (a) Girardet, J.-.L.; Townsend, L. B. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4169-4172. (b) Yeh, C.-M.; Tung, C.-L.; Sun, C.-.M. *J. Comb. Chem.* **2000**, *2*, 341-348. (c) Chen, J. J.; Wei, Y.; Drach, J. C.; Townsend, L. B. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2449-2456. (d) Tumelty, D.; Cao, K.; Holmes, C. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 83-86. (e) Mann, J.; Baron, A.; Opoku-Boahen, Y.; Johansson, E.; Parkinson, G.; Kelland, L. R.; Neidle, S. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 138-144. (f) Raju, B.; Nguyen, N.; Holland, G. W. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 320-328. (g) Akamatsu, H.; Fukase, K.; Kusumoto, S. *J. Comb. Chem.* **2002**, *4*, 475-483. (h) Hoesl, C. E.; Nefzi, A.; Houghten, R. A. *J. Comb. Chem.* **2003**, *5*, 155-160. (i) Vourloumis, D.; Takahashi, M.; Simonsen, K. B.; Ayida, B. K.; Barluenga, S.; Winters, G. C.; Hermann, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2807-2811. (j) Shi, D.-F.; Bradshaw, T. D.; Wrigley, S.; McCall, C. J.; Lelieveld, P.; Fichtner, I.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3375-3384.

[114]. (a) Beebe, X.; Wodka, D.; Sowin, T. J. *J. Comb. Chem.* **2001**, *3*, 360-366. (b) Hari, A.; Karan, C.; Rodrigues, W. C.; Miller, B. L. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 991-996. (c) Pottorf, R. S.; Chadha, N. K.; Katkevics, M.; Ozola, V.; Suna, E.; Ghane, H.; Regberg, T.; Player, M. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 175-178.

[115]. (a) Chua, M.-S.; Shi, D.-F.; Wrigley, S.; Bradshaw, T. D.; Hutchinson, I.; Shaw, P. N.; Barrett, D. A.; Stanley, L. A.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 381-392. (b) Kashiyama, E.; Hutchinson, I.; Chua, M.-S.; Stinson, S. F.; Phillips, L. R.; Kaur, G.; Sausville, E. A.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 4172-4184. (c) Hutchinson, I.; Chua, M.-S.; Browne, H. L.; Trapani, V.; Bradshaw, T. D.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1446-1455. (d) Leng, W.; Zhou, Y.; Xu, Q.; Liu, J. *Macromolecules* **2001**, *34*, 4774-4779. (e) Hutchinson, I.; Jennings, S. A.; Vishnuvajjala, B. R.; Westwell, A. D.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 744-747.

[116]. Moghaddam, F. M.; Bardajee, G. R.; Ismaili, H.; Dokht Taimoory, S. M. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 2543-2548.

[117]. (a) Park, K. H.; Jun, K.; Shin, S. R.; Oh, S. W. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8869-8870. (b) Varma, R. S.; Saini, R. K.; Prakash, O. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2621-2622. (c) Chang, J.; Zhao, K.; Pan, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 951-954. (d) Praveen, C.; Kumar, K. H.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2369-2374.

[118]. (a) Brink, G. J.; Arends I. W. C. E; Sheldon, R. A.; *Chem. Rev.* **2004**,*104*, 4105-4123. (b) Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 107-108.

[119]. (a) Kawashita, Y.; Nakamichi, N.; Kawabata, H.; Hayashi, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3713-3715. (b) Chen, Y. X.; Qian, L. F.; Zhang, W.; Han, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9330-9333. (c) Songnian, L.; Lihu, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4315-4319.

[120]. Devalla, V. R.; Ethirajulu, K. *J. Chem. Soc.* **1995**, 1497-1450.

[121]. Bougrin, K.; Loupy A.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8055-8064.

[122]. Naidu, A. B.; Sekar, G. *Synthesis* **2010**, 579-586.

[123]. Balaji, S. L.; Umesh, R. P.; Jyotirling, R. M.; Ramrao, A. M. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 2329-2332.

[124]. Riadi, Y.; Mamouni, R.; Azzalou, R.; El Haddad, M.; Routier, S.; Guillaumet, G.; Lazar, S. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 3492–3495.

[125]. (a) Drews, J. *Science* **2000**, *287*, 1960-1963. (b) Wess, G.; Urmann, M.; Sickenberger, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3341-3350.

[126]. Lombardino, J. G.; Lowe, J. A. III, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 853-862.

[127]. Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004-2021.

[128]. Chang, S. C.; Chang, C. Y.; Chang, S. J.; Yuan, M. K.; Lai, Y. C.; Liu, Y. C.; Chen, Y. C.; Kuo, L. C.; Yu, C. J. *Clin. Lung Cancer, 2013, 14, 55-61*.

[129]. a) Katsouri, L.; Vizcaychipi, M. P.; McArthur, S.; Harrison, I.; Suárez-Calvet, M.; Lleo, A.; Lloyd, D. G.; Ma, D.; Sastre, M. *Neurobiol. Aging* **2013**, *34*, 1105-1115. b) Roehrborn, C. G.; Schwinn, D. A. *American Urological. Association.* **2004**, *171*, 1029-1035.

[130]. (a) Dengra, S.; Betharia, A.; Borle, R.M.; Jajoo, S.; Pathak, P. *Indian J. Dent.*, **2013**, *4*, 5-11 (b) Thillet, J.; Pictet, R. *FEBS Letters* **1990**, *269*, 450-453.

[131]. Nie, H.; Zhang, G.; Liu, M.; Ding, X.; Huang, Y.; Hu, S. *Respir. Med.*, *107*, **2013**, 347-354.

[132]. (a) Callens, S.; Schacht, C. D.; Huyst, V.; Colebunders, R. *J. Infect.* ***2003***, *47*, 188-189. (b) Bisset, L. R.; Lutz, H.;Böni, J.; Hofmann-Lehmann, R.; Lüthy, R.; Schüpbach, J. *Antiviral Res.* **2002**, *53*, 35-45.

[133]. (a) Lesher, G. Y.; Eroelish, E. J.; Gruett, M. D.; Bailey J. H.; Brundage, R. P. *J. Med. Pharm. Chem.* **1962**, *2*, 1063-1065. (b) Crumplin, G. C.; Smith, J. T. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1975**, *8*, 251-261.

[134]. (a) Cowart, M.; Lee, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 83-86. (b) Matulenko, M. A.; Lee, C. H.; Jiang, M.; Frey, R. R.; Cowart, M. D.; Bayburt, E. K.; DiDomenico, S.; Gfesser, G. A.; Gomtsyan, A.; Zheng, G. Z.; McKie, J. A.; Stewart, A. O.; Yu, H.; Kohlhaas, K. L.; Alexander, K. M.; McGaraughty, S.; Wismer, C. T.; Mikusa, J.; Marsh, K. C.; Snyder, R. D.; Diehl, M. S.; Kowaluk, E. A.; Jarvis, M. F.; Bhagwat, S. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3705-3720. (c) Perner, R. J.; Lee, C.-H.; Jiang, M.; Gu, Y.-G.; DiDomenico, S.; Bayburt, E. K.; Alexander, K. M.; Kohlhaas, K. L.; Jarvis, M. F.; Kowaluk, E. L.; Bhagwat, S. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2803-2807.

[135]. Klutchko, S. R.; Zhou, H.; Winters, R. T.; Tran, T. P.; Bridges, A. J.; Althaus, I. W.; Amato, D. M.; Elliott, W. L.; Ellis, P. A.; Meade, M. A.; Roberts, B. J.; Fry, D. W.; Gonzales, A. J.; Harvey, P. J.; Nelson, J. M.; Sherwood, V.; Han, H.-K.; Pace, G.; Smaill, J. B.; Denny, W. A.; Hollis Showalter, H. D. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 1475-1485.

[136]. Natarajan, S. R.; Wisnoski, D. D.; Singh, S. B.; Stelmach, J. E.; O'Neill, E. A.; Schwartz, C. D.; Thompson, C. M.; Fitzgerald, C. E.; O'Keefe, S. J.; Kumar, S.; Hop, C. E. C. A.; Zaller, D. M.; Schmatz, D. M.; Doherty, J. B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 273-276.

[137]. Hayakawa, M.; Kaizawa, H.; Moritomo, H.; Koizumi, T.; Ohishi, T.; Okada, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S.-i.; Parker, P.; Workman, P.; Waterfield, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 6847-6858.

[138]. VanderWel, S. N.; Harvey, P. J.; McNamara, D. J.; Repine, J. T.; Keller, P. R.; Quin, J. III; Booth, R. J.; Elliott, W. L.; Dobrusin, E. M.; Fry, D. W.; Toogood, P. L. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2371-2387.

[139]. Panneerselvam, P.; Rather, B. A.; Reddy, D. R. S.; Kumar, N. R. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2328-2333.

[140]. Bennett, L. R.; Blankley, C. J.; Fleming, R. W.; Smith, R. D.; Tessonam, D. K. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 382-389.

[141]. Piper, J. R.; McCalab, G. S.; Montgomery, J. A.; Kishiuk, R. L.; Gamount, Y.; Sirotnak, F. M. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1080-1087.

[142]. (a) Broom, A. D.; Shim, J. L.; Anderson, G. L. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1095-1099. (b) Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.;Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 327-329.

[143]. (a) Shigo, S.; Hiroshi, I. *Yakugaku Zasshi.* **1969**, *89*, 266-271. (b) Kretzschmer, E. *Pharmazie* **1980**, *35*, 253-257.

[144]. Alagarsamy, V.; Solomon, V. R.; Sheorey, R. V.; Jayakumar, R. *Chem. Biol. Drug. Des.* **2009**, *73*, 471-479.

[145]. (a) Gangjee, A.; Adair, O. O.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 5074-5082. (b) Iwamura, H.; Murakami, S.; Koshimizu, K.; Matsabura, S. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 577-583.

[146]. Wu, C. H.; Coumar, M. S.; Chu, C. Y.; Lin, W. H.; Chen,Y. R.; Chen, C. T.; Shiao, H. Y.; Rafi, S.; Wang, S. Y.; Hsu, H.; Chen, C. H.; Chang, C. Y.; Chang, T. Y.; Lien, T.W.; Fang, M. Y.; Yeh, K. C.; Chen, C. P.; Yeh, T. K.; Hsieh, S. H.; Hsu, J. T. A.; Liao, C. C.; Chao, Y. S. Hsieh, H. P. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7316-7326.

[147]. Boschelli, D. H.; Wu, Z.; Klutchko, S. R.; Showalter, H. D.; Hamby, J. M.; Lu, G. H.; Major, T. C.; Dahring, T. K.; Batley, B.; Panek, R. L.; Keiser, J.; Hartl, B. G.; Kraker, A. J.; Klohs, W. D.; Roberts, B. J.; Patmore, S.; Elliott, W. L.; Steinkampf, R.; Bradford, L. A.; Hallak, H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 4365-4377.

[148]. (a) Furuya, S.; Ohtaki, T. *Eur. Pat. Appl. EP. 608565*, *Chem. Abstr.* **1994**, *121*, 205395. (b) Heber, D.; Heers, C.; Ravens, U. *Pharmazie* **1993,** *48*, 537-541.

[149]. (a) Ahluwalia, V. K.; Bhatla, R.; Khurana, A.; Kumar, R. *Indian J. Chem. Sect. B.* **1990**, *29*, 1141-1142. (b) Hanafy, F. I. *Chem. Eur. J.* **2011**, *2*, 65-69.

[150]. Davoll, J.; Clarke, J.; Elslager, E. F. *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 837-839.

[151]. Madkour, H. M. F.; Saleem, M. A. I.; Abdel-Rahman, T. M.; Azab, M. E. *Heterocycles* **1994**, *38*, 57-69.

[152]. Sakuma, Y.; Hasegawa, M.; Kataoka, K.; Hoshina, K.; Yamazaki, N.; Kadota, T.; Yamaguchi, H. *PCT Int. Appl. WO 9105785* **1989**; *Chem. Abstr.* **1991**, *115*, 71646.

[153]. Coates, W. *J. European Patent 351058* **1990**; *Chem. Abstr.* **1990**, *113*, 40711.

[154]. Krueger, A. C.; Madigan, D. L.; Beno, D. W.; Betebenner, D. A.; Carrick, R.; Green, B. E.; He, W.; Liu, D.; Maring, C. J.; McDaniel, K. F.; Mo, H.; Molla, A.; Motter, C. E.; Pilot-Matias, T. J.; Tufano, M. D.; Kempf, D. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2212-2215.

[155]. (a) Rosowsky, A.; Chen, H.; Fu, H.; Queener, S.F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 59-67. (b) Nelson, R. G.; Rosowsky, A. *Antimicrob. Agents. Ch.* **2001**, *45*, 3293-3303. (c) Graffner-Nordberg, M.; Kolmodin, K.; Aqvist, J.; Queener, S. F.; Hallberg, A. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2391-2402. (d) Piper, J. R.; Johnson, C. A.; Krauth, C. A.; Carter, R. L.; Hosmer, C. A.; Queener, S. F.; Borotz, S. E.; Pfefferkorn, E. R. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1271-1280.

[156]. Zink, M.; Lanig, H.; Troschutz, R. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, *39*, 1079-1088.

[157]. (a) Su, T. L.; Huang, J. T.; Chou, T. C.; Otter, G. M.; Sirotnak, F. M.; Watanabe, K. A. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1209-1215. (b) Baldwin, S. W.; Tse, A.; Gossett, L. S.; Taylor, E. C.; Rosowsky, A.; Shih, C.; Moran, R. G. *Biochemistry* **1991**, *30*, 1997-2006. (c) Taylor, E. C.; Harrington, P. J.; Fletcher, S. R.; Beardsley, G. P.; Moran, R. G. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 914-21. (d) Singh, S. K.; Dev, I. K.; Duch, D. S.; Ferone, R.; Smith, G. K.; Freisheim, J. H.; Hynes, J. B.. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 606-610.

[158]. Piper, J. R.; DeGraw, J. I.; Colwell, W. T.; Johnson, C. A.; Smith, R. L.; Waud, W. R.; Sirotnak, F. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 377-384.

[159]. Parish, H. A.; Gilliom, R. D.; Purcell, W. P.; Browne, R. K.; Spirk, R. F.; White, H. D. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 98-102.

[160]. Rewcastle, G. W.; Palmer, B. D.; Thompson, A. M.; Bridges, A. J.; Cody, D. R.; Zhou, H.; Fry, D. W.; McMichael, A.; Denny, W.A. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 1823-1835.

[161]. (a) Elion, G. B.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 3877-3882. (b) Robins, R. K.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2256-2260.

[162]. Rosowsky, A.; Chen, H.; Fu, H.; Queener, S. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 59–67.

[163]. Bernetti, R.; Mancini, F.; Price, C. C. *J. Org. Chem.* **1962**, *12*, 2863-2865.

[164]. (a) Quiroga, J.; Rengifo, A.; Insuasty, B.; Abonía, R.; Nogueras, M.; Sánchez, A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9061-9063. (b) Hitchings, G. H.; Robins, R. K. *U. S. Patent 3,021,332*, **1962**; *Chem. Abstr.* **1962**, *57*, 839.

[165]. Minami, S.; Shono, T.; Matsumoto, J. I. *Chem. Pharm. Bull.* **1971**, *19*, 1426-1432.

[166]. (a) Baharfar, R.; Azimi, R. *Chinese Chem. Lett.* **2011**, *22*, 1183-1186. (b) Heber, D.; Ravens, U.; Schulze, T. *Pharmazie* **1993**, *48*, 509-513.

[167]. Valderrama, J. A.; Vásquez, D. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 703-706.

[168]. Robins, R. K.; Hitchings, G. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 3449-3457.

[169]. Hurlbert, B. S.; Ledig, K. W.; Stenbuck, P.; Valenti, B. F.; Hitchings, G. H. *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 703-707.

[170]. Khattab, A. F.; Kappe. T. *Monatsh. Chem.* **1996**, *127*, 917-925.

[171]. Scarborough, H. C *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 219–221.

[172]. Tu, S.; Zhang, J.; Zhu, X.; Xu, J.; Zhang, Y.; Wang, Q.; Jia, R.; Jiang, B.; Zhang, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 3578–3581.

[173]. Adcock, J.; Gibson, C. L.; Huggan, J. K.; Suckling, C. J. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3226-3237.

[174]. Fatutta, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1963**, *93*, 576-584.

[175]. Junek, H.; Wrtilek, I. *Monatsh. Chem.* **1970**, *101*, 1130-1135.

[176]. Bredereck, H.; Effenberger, F.; Henseleit, E.; Schweizer, E. H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 1868-1872.

[177]. Hamby, J. M.; Connolly, C. J. C.; Schroeder, M. C.; Winters, R. T.; Showalter, H. D. H.; Panek, R. L.; Major, T. C.; Olsewski, B.; Ryan, M. J.; Dahring, T.; Lu, G. H.; Keiser, J.; Amar, A.; Shen, C.; Kraker, A. J.; Slintak, V.; Nelson, J. M.; Fry, D. W.; Bradford, L.; Hallak, H.; Doherty, A. M. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2296-2303.

[178]. Nishino, T.; Kiyokawa, M.; Tokuyama, K. *Tetrahedron Lett.* **1969**, *10*, 1825-1828.

[179]. Bae, J. W.; Lee, S. H.; Cho, Y. J.; Jung, Y. J.; Hwang, H. J.; Yoon, C. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5899-5902.

[180]. Blank, B.; Caldwell, W. T. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 1137-1138.

[181]. (a) Hullar, T. L.; French, W. C. *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 424-426. (b) Baker, B. R.; Almaula, P. I. *J. Heterocycl. Chem.* **1964**, *1*, 263-270.

[182]. Chan, J.; Burke, B. J.; Baucom, K.; Hansen, K.; Bio, M. M.; DiVirgilio, E.; Faul, M.; Murry, J. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1767-1774.

[183]. (a) Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5851-5855. (b) Robins, R. K.; Hitchings, G. H.; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 2256-2260.

[184]. Narayana, B. L.; Rao, A. R. R.; Rao, P. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 1369-1376.

[185]. Dornow, A.; Wille, D. *Chem. Ber.* **1965**, *98*, 1505-1510.

[186]. Capuano, L.; Welterand, M.; Zander, R. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3698-3706.

[187]. Hosmane, R. S.; Lim, B. B.; Summers, M. F.; Siriwardane, U.; Hosmane, N. S.; Chu, S. S. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5309-5315.

[188]. Gangjee , A. *U. S. Patent 5508281* **1996.** *Chem. Abstr.* **1996**, *125*, 33667.

[189]. DeGraw, J.; Goodman, L. *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 3137-3139.

[190]. (a) Suzuki, A. *J. Organometallic Chem.* **1999**, *576*, 147-168. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483. (c) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 866-867.

[191]. Suzuki, A. *Pure & Appl. Chem.* **1985**, *57*, 1749–1758.

[192]. Havelková, M.; Dvořák, D.; Hocek, M. *Synthesis* **2001**, 1704-1710.

[193]. Hocek, M.; Votruba, I.; Dvorakova, H. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 607-611.

[194]. Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Leger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2007**, *23*, 4673-4676.

[195]. (a) Liu, L.F.; Zhang, Y.H.; Xin, B.W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3994-3997. (b) Li, Y.; Hong, X. M.; Collard, D. M.; El-Sayed, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2385-2388.

[196]. (a) Kim, S.W.; Park, J.N.; Jang, Y.J.; Chung, Y.H.; Hwang, S. J.; Hyeon, T. *Nano Lett.* **2003**, *3*, 1289-1291. (b) Artuso, F.; D'Archivio, A. A.; Lora, S.; Jerabek, K.; Králik, M.; Corain, B. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5292-5296. (c) Teranishi, T.; Miyake, M. *Chem. Mater*. **1998**, *10*, 594-600.

[197]. Handy, S. T.; Wilson, T.; Muth, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8496-8500.

[198]. Anderson, S. C.; Handy, S. T. *Synthesis* **2010**, 2721-2724.

[199]. Tikad, A.; Routier, S.; Akssira, M.; Guillaumet, G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 5113-5118.

[200]. El Akkaoui, A.; Bassoude, I.; Koubachi, J.; Berteina-Raboin, S.; Mouaddib, A.; Guillaumet, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 7128-7138.

[201]. Alphonse, F. A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Synlett.* **2002**, 447-450.

[202]. Alphonse, F-A.; Suzenet, F.; Keromnes, A.; Lebret, B.; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-805.

[203]. Liebeskind, L. S.; Srogl, J. *J. Org. Lett.* **2002**, *6*, 979-981.

[204]. Allred, G. D.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2748-2749.

[205]. Leconte, N.; Keromnes-Wuillaume, A.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *Synlett*. **2007**, 204-210.

[206]. Sun, Q.; Suzenet, F.; Guillaumet, G. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3473–3476.

[207]. Maingot, L.; Dehbi, O.; Buron, F.; Aadil, M.; Akssira, M.; Routier, S.; Guillaumet, G. *Synlett*. **2012**, *23*, 2449-2452.

[208]. Wipf, P.; George, K. M. *Synlett.* **2010**, 644-648.

[209]. Du Bellay, A. G.; « Thèse de doctorat »; *Université d'Orléans (France)*, **2008**.

[210]. Tikad, A.; Akssira, M.; Massip, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Guillaumet, G.; Routier, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 4523-4532.

[211]. Riadi, Y.; Massip, S.; Léger, J. M.; Jarry, C.; Lazar, S.; Guillaumet, G.; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4523-4532.

[212]. Coulson, D. *Inorg. Synth.* **1972**, *13*, 121-124.

[213]. Zhang, S.; Zhang, D.; Liebeskind, L.S. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2312-2313.

[214]. Perrin, D.D.; Armarego, W.L.F. in *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd ed., Pergamon Press, Sydney **1988**, 391.

[215]. Zahouily, M.; Mounir, B.; Charki, H.; Mezdar, A.; Bahlaouan, B.; Ouammou, M. *Arkivoc* **2006**, (*xiii*), 178-186.

[216]. Chayan, G.; Rammohan, P.; Asok K. M. *Arkivoc* **2012**, (*ix*), 85-94.

[217]. Abaee, M. S.; Cheraghi, S.; Navidipoor, S.; Mojtahedi, M. M.; Forghani, S. *Tetrahedron Lett*. 2012, *53*, 4405-4408

[218]. Weiyi, C.; Ling, S. *Catal. Commun*. **2008**, *9*, 1079-1081.

[219]. Robert, J. F.; Xicluna, A.; Ombetta, J. E.; Alhassan, M.; Mercier, M. F.; Dankar, A.; Guinchard, C.; Laude, B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 478-485.

[220]. Sabitha, G.; Reddy, G.S.K.; Reddy, K.B.; Yadav, J. S. *Synthesis* **2004**, 263-266.

[221]. Montes-Avila, J.; Diaz-Camacho, S. P.; Sicairos-Felix, J.; Delgado-Vargas, F.; Rivero, I. A. *Bioorg. Med. Chem*. **2009**, *17*, 6780-6785.

[222]. Sharma, N.; Joshi Y. C. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2012**, *4*, 436-439.

[223]. Bhuiyan1, M. M. H.; Hossain, M. I.; Mahmud, M. M.; Al-Amin, M. *Chem. J*. **2011**, *1*, 21-28

[224]. Wang, Y.; Yuan, W.; Zheng, H. F.; Shi, D. Q. *Synthesis* **2013**, *3*, 382-388

[225]. Weast, R. C.; Grasselli. J. G. *Handbook of Data on Organic Compounds*, 2nd Ed., Vol. VI, CRC Press Inc, Boca Raton, Fla. **1991**.

[226]. Gupta, R. A.; Kaskhedikar, S. G. *Med. Chem. Res.* **2012**, *21*, 3907-3919.

[227]. Meng, F.; Zheng, C.; Li, Y.; Sun, L.; Liu, X.; Zhang, T.; Piao, H. *Youji Huaxue* **2012**, *1*, 183-188.

[228]. Watanabe, S.; Kusumoto, T.; Yoshida, C.; Kataoka, T. *Chem. Commun*. **2001**, 839-840.

[229]. Han, L. B.; Kambe, N.; Ryu, I.; Sonoda, N. *Chem. Lett*. **1993**, 561-564.

[230]. Safaei-Ghomi, J.; Ghasemzadeh, M. A. *J. Serb. Chem. Soc.* **2012**, *6*, 733-739

[231]. Sharifzadeh, B.; Mahmoodi, N. O.; Mamaghani, M.; Tabatabaeian, K.; Chirani, A. S.; Nikokar, I. *Bioorg. Med.Chem. Lett.* **2013**, *2*, 548-551

[232]. Movassagh, B.; Khosousi, S. *Monatsh. Chem.* **2012**, *143*, 1503-1506

[233]. Singh, K. N.; Singh, S. K. *Arkivoc*, **2009**, (*xiii*), 153-160.

[234]. Balalaie, S.; Abdolmohammadi, S.; Bijanzadeh, H. R.; Amani, A. M. *Mol. Divers*. **2008**, *12*, 85-91.

[235]. Reddy, T. R.; Reddy, G. R.; Reddy, L. S.; Jammula, S.;, Lingappa, Y.; Kapavarapu, R.; Meda, C. L. T.; Parsa, K. V. L.; Pal, M. *Euro. J. Med. Chem*. **2012**, *48*, 265-274.

[236]. Sun, G. Y.; Hou , J. T.; Dou , J. J.; Lu , J.; Hou, Y. J.; Xue, T.; Zhang, Z. H. *J. Chin. Chem. Soc.* **2010**, *57*, 1315-1320.

[237]. Kudrimoti, S.; Bommena, V. R. *Tetrahedron Lett*. **2005**, *46*, 1209-1210.

Yassine RIADI

Catalyse en synthèse organique : valorisation d'un biocatalyseur original et synthèse pallado-catalysée de nouveaux dérivés pyridopyrimidiniques

Résumé :

La catalyse représente une thématique incontournable de la chimie moderne. Elle occupe une place stratégique dans la recherche de procédés de synthèse plus écologiques et plus économiques en atomes et en énergie.

Notre travail réside, d'une part, dans la valorisation d'un biocatalyseur original et, d'autre part, dans la synthèse pallado-catalysée de nouveaux dérivés pyridopyrimidiniques.

Dans la première partie, l'utilisation d'un nouveau support naturel préparé à base d'os animal (Animal Bone Meal : ABM) en catalyse hétérogène a été mise en œuvre, ce qui représente une voie nouvelle et originale, permettant de remplacer les différents catalyseurs solides minéraux connus actuellement et ce, dans diverses réactions classiques de la synthèse organique. Outre les excellents rendements obtenus, les aspects positifs de l'ABM résident dans sa grande stabilité, sa facilité de manipulation et de régénération ainsi que dans l'absence de dangers sur l'environnement.

Dans la deuxième partie, une nouvelle stratégie de synthèse simple et efficace de 2,4-di(hét)aryl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidines *via* un couplage de Suzuki-Miyaura catalysée par le palladium a été développée. Nous avons ensuite étudié la réactivité de diverses 2,4,6-trihalogénopyrido[2,3-*d*]pyrimidines vis-à-vis des couplages de Suzuki. Cette étude a été étendue à la synthèse de nouvelles 2,4,6-tri(hét)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

Mots clés :

Animal Bone Meal, Catalyse hétérogène, Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, Suzuki-Miyaura, Palladium.

Catalysis in organic synthesis: development of an original biocatalyst and pallado-catalyzed synthesis of new pyridopyrimidinic derivatives

Abstract:

Catalysis is an essential theme of modern chemistry. It occupies a strategic position in the search process more environmentally friendly and more economical energy to atoms and synthesis.

Our work lies, on one hand, the development of an original biocatalyst and, secondly, in the pallado-catalyzed synthesis of new derivatives pyridopyrimidiniques.

In the first part, the use of a new natural media prepared animal bone (Animal Bone Meal: ABM) based in heterogeneous catalysis has been implemented, which is a new and original way, to replace different solid catalysts currently known minerals and that, in several classical reactions in organic synthesis. In addition to the excellent yields, the positive aspects of ABM lies in its stability, ease of handling and regeneration as well as in the absence of environmental hazards.

In the second part, a new strategy for simple and efficient synthesis of 2,4-di(het)aryl-pyrido[2,3-*d*]pyrimidine *via* a Suzuki-Miyaura coupling catalyzed by palladium has been developed. We then studied the reactivity of various 2,4,6-trihalogénopyrido[2,3-*d*]pyrimidine *via* Suzuki couplings. This study was extended to the synthesis of new 2,4,6-tri(het)arylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine.

Keywords:

Animal Bone Meal, Heterogeneous catalysis, Pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, Suzuki-Miyaura, Palladium .

Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA)
Rue de Chartres, B.P. 6759
45067 Orléans Cedex 2 - France