



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

جامعة العقيد الحاج لخضر – باتنة

كلية العلوم

قسم علوم المادة

فرع: كيمياء

مذكرة التخرج لنيل شهادة الماجستير في الكيمياء

تخصص: كيمياء عضوية

إعداد الطالبة: زوشون صورية

تحت عنوان:

ETUDE DES REACTIONS A TROIS COMPOSES DE TYPE BIGINELLI ET HANTZSCH
APPLICATION A LA SYNTHÈSE DES DERIVÉS DE LA 3,4-DIHYDROPYRIMIDINONE ET LA
1,4-DIHYDROPYRIDINE

لجنة المناقشة:

محمد بن خالد	أستاذ التعليم العالي	رئيسا	جامعة باتنة
حسينة حركات	أستاذة محاضرة	مشرفة	جامعة باتنة
بلقاسم لقصير	أستاذ التعليم العالي	ممتحن	جامعة عنابة
سلوى دريدي	أستاذة محاضرة	ممتحنة	جامعة باتنة
عبد الحميد بن قويدر	أستاذ محاضر	ممتحن	جامعة باتنة

تاريخ المناقشة: 2013 / 12 / 19

تشكرات

الحمد لله رب العالمين، والصلاة والسلام على سيدنا محمد الصادق الوعد الأمين، اللهم لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت العليم الحكيم، اللهم علمنا ما ينفعنا وانفعنا بما علمتنا وزدنا علماً، وأرنا الحق حقاً وارزقنا اتباعه، وأرنا الباطل باطلاً وارزقنا اجتنابه، واجعلنا ممن يستمعون القول فيتبعون أحسنه، وأدخلنا برحمتك في عبادك الصالحين.

أولاً وقبل كل شيء أشكر الله العليّ القدير فعليه توكلت وبفضله وفقّت.

تم انجاز هذا العمل بمخبر الكيمياء العضوية بجامعة باتنة تحت إشراف الأستاذة الفاضلة حركات حسينة أستاذة محاضرة بجامعة باتنة التي أتقدم لها بالشكر الوافر والامتنان غير المنقطع التي كانت النبراس الذي أضاء لي طريقي بفضل توجيهاتها والنصائح القيمة لإنجاز هذا العمل.

كما أتقدم بالشكر الموصول لكل من بن خالد محمد أستاذ التعليم العالي بجامعة باتنة على تقبله رئاسة لجنة المناقشة، لقصير بلقاسم أستاذ التعليم العالي جامعة عنابة، دريدي سلوى أستاذة محاضرة بجامعة باتنة و بن قويدر عبد المجيد أستاذ محاضر جامعة باتنة على قبولهم مناقشة وإثراء هذا العمل.

وكل التقدير والإمتنان إلى الأستاذ Patrick Pale بكلية الكيمياء جامعة ستراسبورغ فرنسا لمساعداته القيمة خاصة التحليل RMN وتزويدنا بالمتفاعلات لإنجاز هذا العمل.

كما أتقدم بتشكراتي الخالصة لجميع الأستاذة في مشواري الدراسي وأخص بالذكر ديببي عمار، أبركان محمد الشريف، حابة حمادة، يحي مولود، دقيش مبروك ، بوتامجه مبروكة، الطيب فوزية، بن حمادة الصالح، السيدة حمون عبلّة، الأنسة ربيعة مرواني وحسينة بوتايّدة.

شكراً لكل من ساعدني ولو بالكلمة الطيبة

إهداء

إلى والدي الكريمين رمزا التضحية والعطاء.....عرفانا بالجميل

إلى أخواتي وأخواي خاصة..... صليحة، صباح، نادية، فاروق، أحمد

إلى أبناء أخواتي وأخواي خاصة.....إبراهيم، أسامة

إلى زوجياعترافا بدوره وصبره أثناء هذا العمل

إلى إبني العزيز..... محمد أنس

فلكم مني جزيل الشكر وجميل العرفان

المختصرات

AcOH	acide acétique	حمض أستيك
Ar	aryl	أريل
BF₄⁻	tétrafluorure de bore	رباعي فليورور البور
BMI_m	1- <i>n</i> -butyl-3-méthylimidazolium	1- بوتيل-3-مثيل إמידازوليوم
BPH	hyperplasie prostatique bénigne	تضخم البروستاتا الحميد
cmmim	1-carboxyméthyl-3-méthylimidazolium	1-كربوكسي مثيل -3-مثيل إמידازوليوم
Cat.	catalyseur	محفز
CAN	nitrate d'ammonium cérique	نترات الأمونيوم سيريك
CCM	chromatographie sur couche mince	كروماتوغرافي الطبقة الرقيقة
DBSA	<i>p</i> -dodécylbenzènesulfonique	بارا حلقة عشارية بنزان سولفونيك
DFT	théorie fonctionnelle de densité	حسابات الكيمياء النظرية
DHP	dihydropyridine	ثنائي هيدروبيريدين
DHPEE	dihydropyridine éthyl ester	إيثيل أستر ثنائي هيدروبيريدين
DHPM	dihydropyrimidinone	ثنائي هيدروبيريميدينون
DMF	N, N- diméthylformamide	N,N-ثنائي مثيل فورماميد
Et	éthyl	إيثيل
EtOH	éthanol	إيثانول
h	heure	ساعة
HBV	virus de l'hépatite b	الكبد الفيروسي بي
Hmim	1-méthylimidazolium	1-مثيل إמידازوليوم
IR	infrarouge	أشعة تحت الحمراء
Me	méthyl	مثيل
MW	microonde	إشعاع الميكروويف
min	minute	دقيقة
PF₆⁻	hexafluorure de phosphore	سداسي فليورور الفوسفور
Ph	phényl	فينيل
PPA	acide phényl phosphonique	حمض فينيل فوسفونيك
ppm	parties par million	جزء من المليون
RMC	réaction multicomposant	تفاعل متعدد المتفاعلات

Rdt	rendement	المردود
RMN	résonnance magnétique nucléaire	الرنين النووي المغناطيسي
T.a.	température ambiante	درجة حرارة الغرفة
TBAB	tétrabutylammoniumbromide	بروميد رباعي بيوتيل أمونيوم
TFA	acide trifluoroacétique	حمض ثلاثي فليورأسيتيك
T.fus.	point de fusion	درجة الإنصهار
THF	tetrahydrofurane	رباعي هيدروفوران
Tfa	trifluoroacetate	ثلاثي فليوروأسيتات
TMSCl	chlorure de triméthylsilane	كلوريد ثلاثي ميثيل سيلان
Ts	tosyl	توزيل

أجهزة التحليل:

أثناء العمل المنجز استعملت الأجهزة التالية:

الرنين النووي المغناطيسي للبروتون RMN:

أطياف الرنين النووي المغناطيسي ^1H RMN و ^{13}C من النوع BRUCKER 300 MHz بكلية الكيمياء جامعة ستراسبورغ فرنسا.

الإنزياح الكيميائي معطى بالجزء من المليون (ppm) . الرباعي مثيل السيلان (TMS) كمرجع داخلي، كما استعمل (CDCl_3) كمذيب لكل مركباتنا المحضرة. قيست ثوابت التزاوج بالهارتز (Hz) .

*استعملت المختصرات التالية في الـ ^1H -RMN:

s: إشارة احادية s.l: إشارة احادية عريضة

dd: إشارة ثنائية - ثنائية q: إشارة رباعية

t: إشارة ثلاثية m: إشارة مضاعفة

td : إشارة ثلاثية- ثنائية

الاطياف الاشعة تحت الحمراء IR :

الجهاز المستعمل من نوع Shimadzu IR-470 بمخبر الكيمياء بجامعة باتنة، مستعملا أقراص الـ KBr في حالة المركبات المحضرة صلبة. إهتزاز الامتصاص بالـ cm^{-1} .

درجة الانصهار:

قيست درجة الانصهار في الانابيب الشعرية بواسطة جهاز BUCHI B-545

الطريقة التقنية:

تتم فصل المركبات أو تنقيتها إما عن طريق إعادة البلورة أو استعمال عمود الكروماتوغرافيا مستعملا هلام السيليس Merck 60 (gel de silice) 230- 400 (Mesh).

الفهرس

1.....المقدمة العامة

الفصل الأول: تفاعل Biginelli

3.....I - 1- مقدمة

3.....I - 2- تفاعل Biginelli

4.....I - 3- آلية تفاعل Biginelli

4.....I - 3- 1- فرضية Folkers و Johnson (1933)

5.....I - 3- 2- فرضية Sweet و Fissekis (1973)

6.....I - 3- 3- فرضية O. Kappe (1997)

7.....I - 4- النشاط البيولوجي لمركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون ومشتقاتها

14.....I - 5- تحسين شروط تفاعل Biginelli

15.....I - 5- 1- المحفزات المستعملة لتحضير المركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون

15.....I - 5- 1- 1- أحماض برونشيتد

18.....I - 5- 1- 2- أحماض لويس

18.....I - 5- 1- 2- 1- هالوجينات المعادن

22.....I - 5- 1- 2- 2- تريفلات المعادن

23.....I - 5- 1- 2- 3- أملاح أخرى

26.....I - 5- 2- إشعاع الميكرو ويف (الموجات المتناهية القصر)

28.....I - 5- 3- التحضير على سطح صلب

I- 5- 4- السوائل الأيونية 31

الفصل الثاني: تفاعل Hantzsch

II- 1- مقدمة 33

II- 2- تفاعل Hantzsch 33

II- 3- آلية تفاعل Hantzsch 34

II- 4- النشاط البيولوجي لمركبات 1، 4- ثنائي هيدروبيريدين ومشتقاتها 35

II- 5- تحسين شروط تفاعل Hantzsch 41

الفصل الثالث: النتائج و المناقشة

III- 1- المركبات 3، 4- ثنائي هيدروبيريميدينون 43

III- 1- 1- دراسة شروط التفاعل 43

III- 1- 2- تعميم شروط التفاعل 44

III- 1- 3- آلية التفاعل 46

III- 1- 4- التحليل الطيفي 47

III- 1- 4- 1- طيف الامتصاص لأشعة تحت الحمراء IR 48

III- 1- 4- 2- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN 48

III- 1- 4- 3- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN 49

III- 1- 5- خلاصة 54

III- 2- المركبات 1، 4- ثنائي هيدروبيريدين 55

III- 2- 1- آلية التفاعل 56

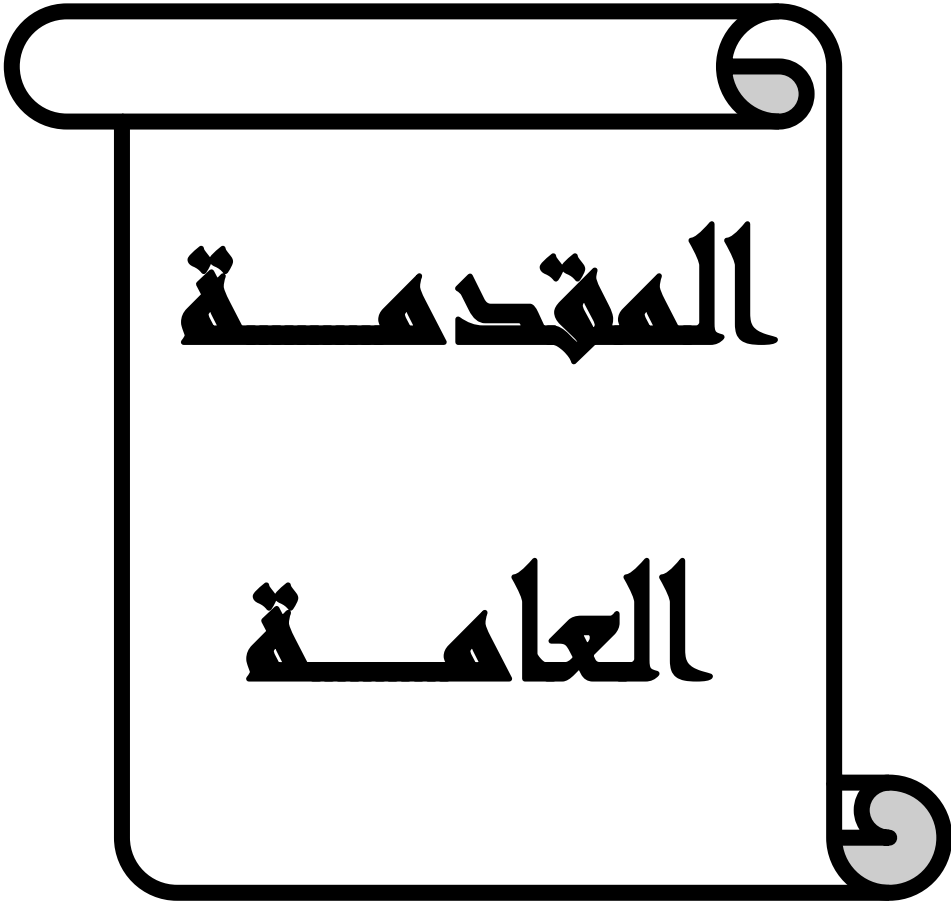
58.....	III- 2- 2- التحليل الطيفي
58.....	III- 2- 2- 1- طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء IR
58.....	III- 2- 2- 2- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتين ^1H RMN
59.....	III- 2- 2- 3- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ^{13}C RMN
62.....	III- 2- 3- خلاصة

الفصل الرابع: الجانب العملي

63.....	IV- 1- تحضير المحفز توزيعات النحاس
63.....	IV- 2- تحضير مشتقات 3،4- ثنائي هيدروبيروبيدينون
78	IV- 3- تحضير مشتقات 1،4- ثنائي هيدروبيريدين
87	المراجع
95.....	الخلاصة العامة

الملخص

الملحق



المقدمة

العامّة

المقدمة العامة

منذ أن تحددت معالم الكيمياء العضوية ورسخت قواعدها جرت محاولات كثيرة لتحضير مركبات عضوية، حيث أصبح فهم التفاعلات والتخطيط لتطبيقها من اهتمامات الكيميائيين للحصول على مركبات مطابقة لمواصفات معينة، تستعمل في مجالات متعددة. ولتحضيرها يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار السهولة والبساطة وكذا المردود الجيد بأقل تكلفة وضررا بالبيئة و الصحة.

ومن أهم هذه التفاعلات التي تطبق هذه الأولويات التفاعلات متعددة المركبات (RMC) التي تتم في خطوة واحدة (*one-pot*) وتسمح بالحصول على مركبات ذات انتقائية وفعالية بيولوجية عالية، ومن بين هذه التفاعلات نجد تكاثف Biginelli الذي يتم من خلاله تحضير المركبات الحلقية الآزوتية 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون والتي تستعمل كمضادات مسارات الكالسيوم، مضادات البكتيريا والفطريات، مضادات السرطان وكذا كمضادات للالتهاب الكبد الفيروسي B.

كما نجد أيضا تكاثف Hantzsch لتصنيع المركبات 1،4- ثنائي هيدروبيريدين التي تستخدم لعلاج الداء السكري، القلق، الأرق، ولعلاج ارتفاع ضغط الدم.

فنظرا للأهمية البيولوجية لهذه الحلقات الآزوتية ومن خلال هذا العمل قمنا بدراسة وضبط الشروط التجريبية لتحضير هذه المركبات عن طريق تكاثف Biginelli و Hantzsch باستعمال محفز جديد توزيلات النحاس $\text{Cu}(\text{OTs})_2$. وقد اخترنا هذا المحفز لعدم استعماله من قبل في هذين التفاعلين كما أنه غير ملوث للبيئة وغير مكلف.

قسمت هذه الأطروحة إلى مقدمة عامة وأربعة فصول وخلاصة عامة. يتضمن الفصل الأول، الدراسة البيبليوغرافية لتفاعل Biginelli حيث نعرض أهم النشاطات البيولوجية للمركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون وأبرز المحفزات المستعملة لهذا التكاثر.

أما الفصل الثاني: فيشمل الجانب النظري لتفاعل Hantzsch وبعض النشاطات البيولوجية للمركبات 1،4- ثنائي هيدروبيريدين وأهم المحفزات المستعملة في هذا التفاعل.

بينما في الفصل الثالث تطرقنا إلى دراسة الشروط التفاعلية لتكاثف Biginelli وكذا مناقشة النتائج المتحصل عليها لتحضير مركبات 1،3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون، كما عرضنا النتائج المتحصل عليها بتطبيق الشروط التجريبية السابقة لتكاثف Hantzsch لتصنيع المركبات 1،4- ثنائي هيدروبيريدين، مع شرح كيفية التعرف على البنية الكيميائية بالاعتماد على معطيات الأطياف IR، ^{13}C و ^1H RMN.

أخيرا الفصل الرابع يتضمن الجانب العملي حيث نشرح مختلف الطرق التجريبية المستعملة لتحضير هذه المركبات من الحلقات غير المتجانسة الأزوتية.

الفصل الأول

تفاعل Biginelli

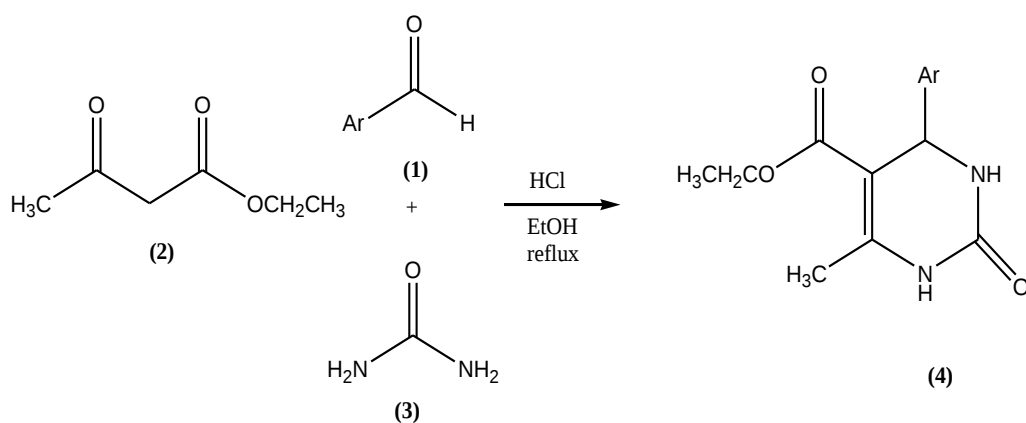
I-1- مقدمة

منذ القدم استغل الإنسان ما يوجد في الطبيعة واستفاد كثيرا من المواد المستخلصة خاصة من النباتات. حيث كان يعتقد لفترة طويلة ان المركبات العضوية لا يمكن الحصول عليها إلا من الطبيعة ولا تصنع إلا داخل الكائن الحي. لكن عندما قام العالم السويدي Scheele سنة 1776 بمعالجة السكر بحامض النتريك وحصل على حامض عضوي برهن على إمكانية إنتاج المواد العضوية مخبريا دون الاعتماد على الكائن الحي .

ان هذا التطور المهم أتاح للعلماء فرص البحث عن تفاعلات جديدة من بينها تفاعل Biginelli متعدد المركبات.

I-2- تفاعل Biginelli

في عام 1893 اقترح العالم الإيطالي Pietro Biginelli تكاثف لتحضير مركبات حلقة أزوتية غير المتجانسة المحفزة بحمض هيدروكلوريك، حيث يتم هذا التكاثف بين ثلاث مركبات ألدهيد (1) و أسيتو أسيتات الإيثيل (2) و اليوريا (3)، في محلول الإيثانول. يسخن الخليط حتى الغليان للحصول على مركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون (4) ¹ (مخطط 1).



المخطط 1

I-3- آلية تفاعل Biginelli

للتعرف على آلية تفاعل Biginelli أنجزت عدة دراسات وبحوث كثيرة توصلت إلى عدة افتراضات من أهمها:

I-3-1- فرضية Folkers و Johnson (1933)

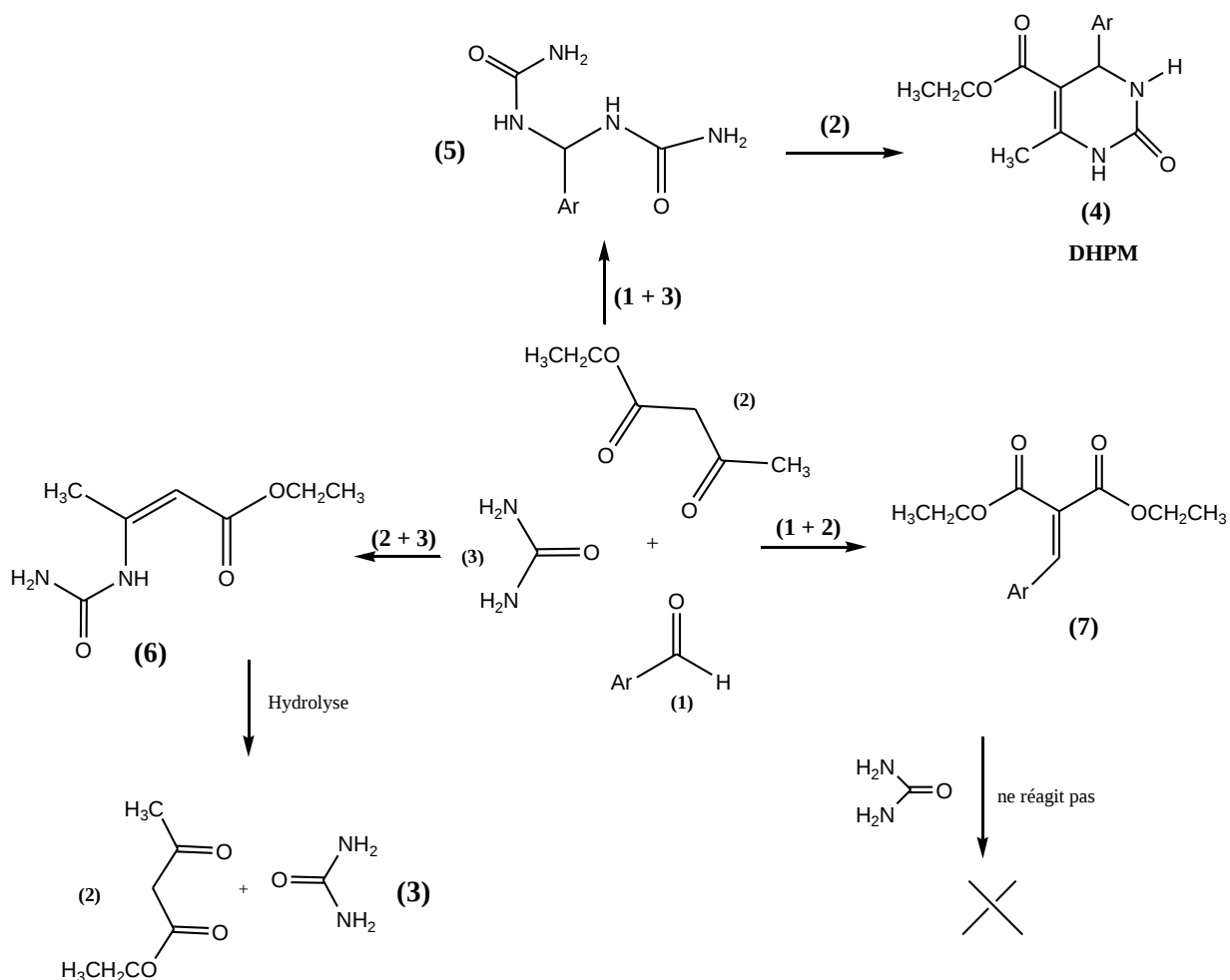
في سنة 1933، قام Folkers و Johnson² بأول محاولة لفهم الطريقة الصحيحة للوصول إلى 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون. حيث تمت دراسة مفصلة لتحديد الوسيط الذي يؤدي إلى تشكل مركبات DHPM. فقاموا بإجراء عدة تفاعلات في وسط حمضي بين:

- الألدهيد (1) و α ، β - سيتو أستر (2).

- الألدهيد (1) مع اليوريا (3).

- اليوريا (3) مع α ، β - سيتو أستر (2).

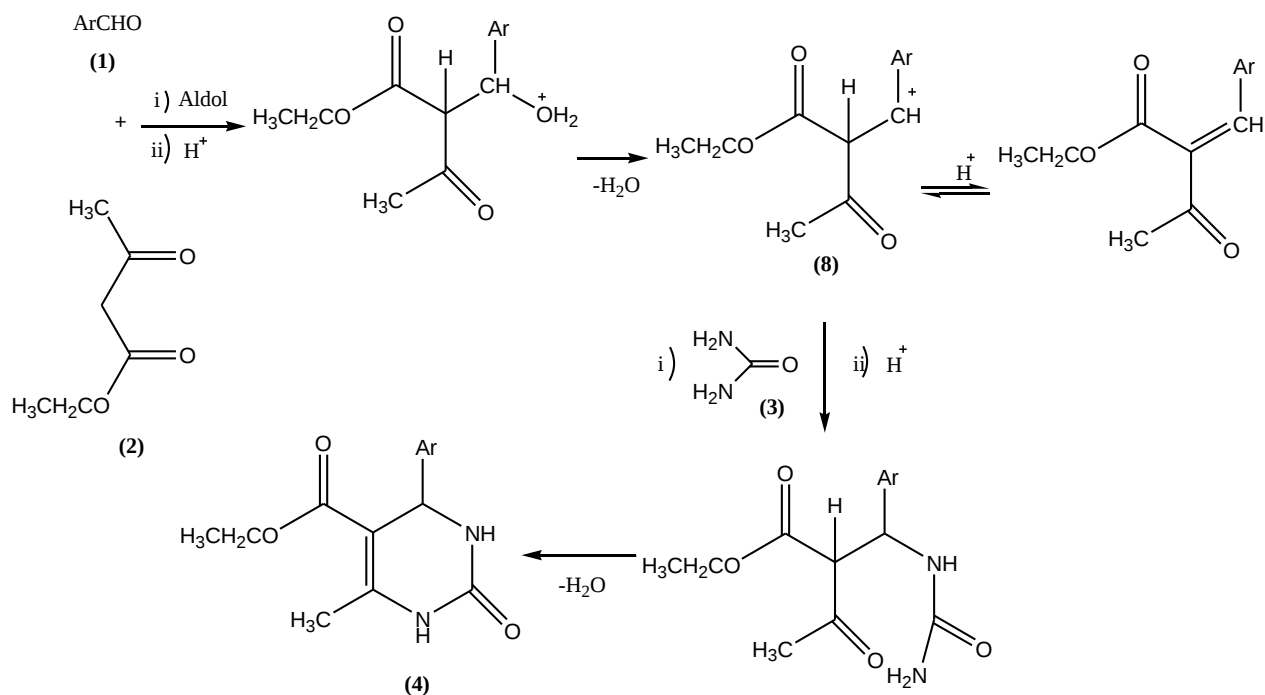
ولقد لاحظوا أن الوسيط (5) الناتج عن تفاعل (3+1) هو الوسيط الوحيد الذي يؤدي إلى تشكل DHPM، أما الوسيطين الآخرين (6) و (7) المتشكّلين من تفاعل (3+2) و (2+1) على التوالي لا يمكنان من الوصول إلى تشكل مركبات DHPM وهذا لأن الوسيط (6) يتميز بسهولة إلى مركبات الانطلاق، أما الوسيط (7) لا يتفاعل مع اليوريا لأنه مستقر جدا في ظل ظروف هذا التفاعل. (المخطط 2)



المخطط 2

I-3-2- فرضية Sweet و Fissekis (1973)

في سنة 1973، اقترح Sweet و Fissekis³ آلية مختلفة عن السابقة حيث افترضوا أن تصنيع مركبات DHPM تمر بتشكيل الوسيط الكربوكاتيوني (8)، الناتج عن تفاعل الألدheid (1) و α ، β -سييتو أستر (2) انطلاقاً من الدول في وسط حمضي. (المخطط 3)



المخطط 3

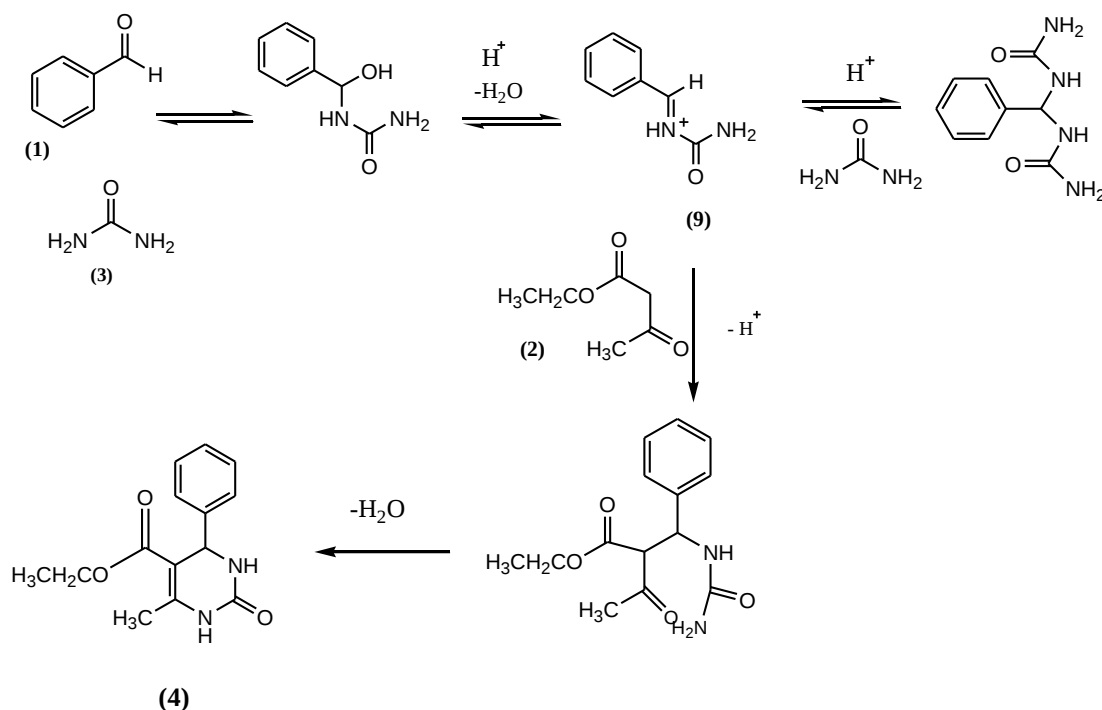
I-3-3- فرضية O. Kappe (1997)

إعتمد Kappe⁴ على تقنية مطيافية الرنين النووي المغناطيسي $\text{RMN } \text{H}^1 / \text{C}^{13}$

من أجل دراسة آلية تفاعل Biginelli .

حيث أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها في هذه الدراسة أن الخطوة الرئيسية لهذا

التفاعل هو تشكل الوسيط الأيوني N-أسيلمينيوم (9) بين الألدريد واليوريا. (المخطط 4)



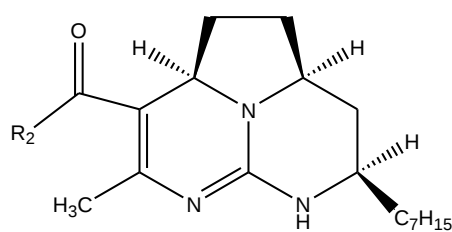
المخطط 4

وخلال السنوات الأخيرة تم تأكيد النتائج المتحصل عليها من طرف Kappe و ذلك باستعمال حسابات الكيمياء النظرية ⁵ (DFT).

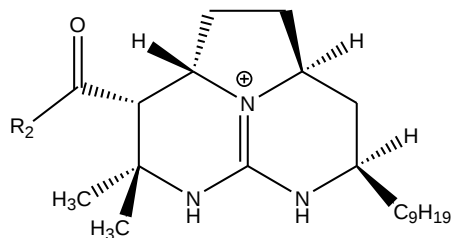
I-4- النشاط البيولوجي لمركبات 3،4-ثنائي هيدروبيريميدينون ومشتقاتها

تشكل المركبات 3،4-ثنائي هيدروبيريميدينون ومشتقاتها قسما هاما من المركبات العضوية. التي أثبت العديد منها أهمية علاجية وفعالية بيولوجية ولاقت استعمالا واسعا في المجال الطبي والصيدلاني ^{6،7،8} سواء كانت هذه المركبات اصطناعية أو طبيعية. منها على سبيل المثال:

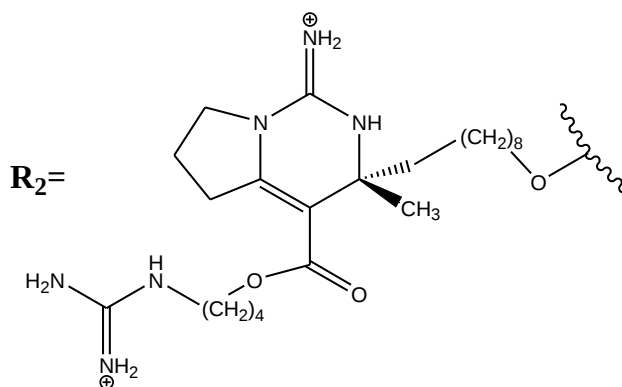
المركبات المستخلصة من الحيوانات البحرية البتريلادين A (10) و B (11) ^{9،10} والمستعملة في المجال العلاجي الذي يثبط رابطة فيروس نقص المناعة gp-20 بالخلايا CD₄ وهذا بفضل الوزن الجزيئي المنخفض لهذه المركبات. ¹¹



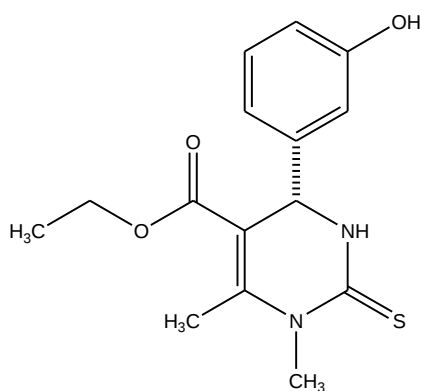
Batzelladine B
(11)



Batzelladine A
(10)



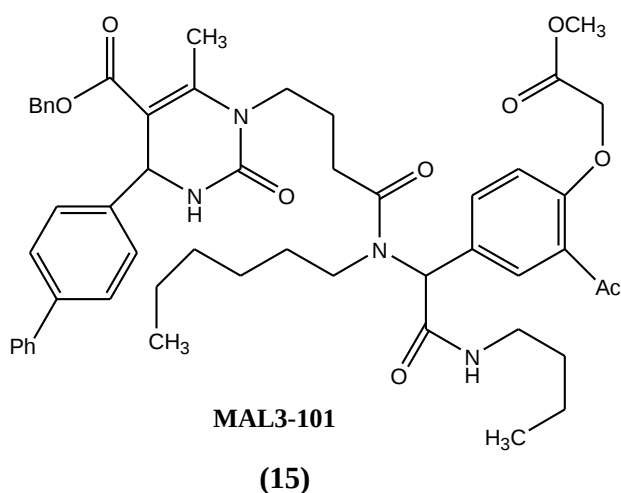
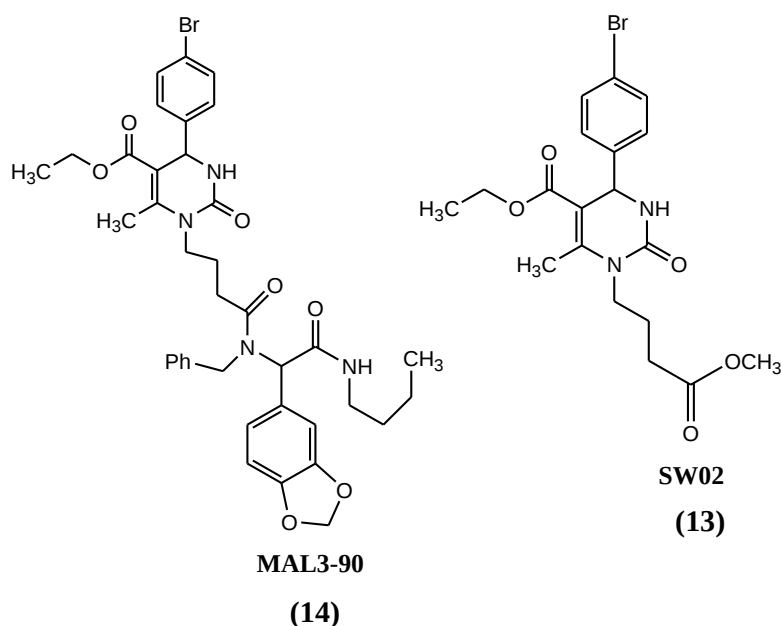
أما المركب 5-(إيتوكسي كاربونيل)-6-ميثيل-4-(3-هيدروكسي فينيل)-4,3-ثنائي هيدروبيريميدين-2(H1)-تيون، المعروف بالموناسترول (12) فهو دواء متداول عالمياً، و يعتبر من بين المركبات التي حققت فعالية كبيرة في علاج السرطان¹²، حيث تكمن فعاليته في تثبيط إنزيم الكينيزين المسؤول عن حدوث عملية الإنقسام الخيطي للخلية.



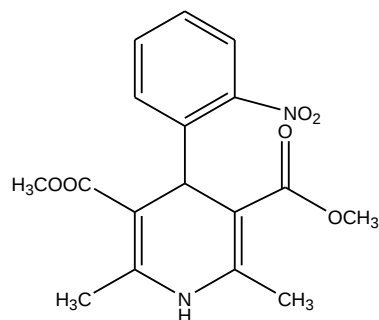
(S)-Monastrol

(12)

كما أن المركبات SW02 (13) و MAL3-90 (14) و MAL3-101 (15) من بين المركبات الديهيدروبيريميدينونية (DHPM) المصنعة التي أثبتت هي الأخرى فعاليتها ضد السرطان.¹³⁻¹⁶



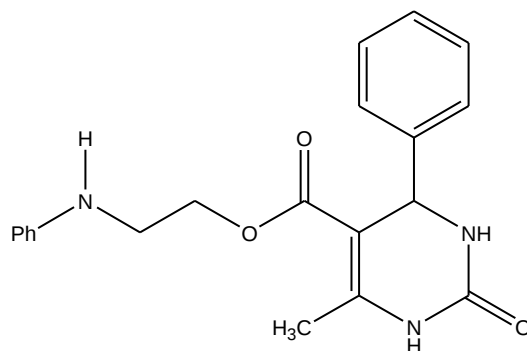
أما بالنسبة للمركبات 1،4-ثنائي هيدروبيريدين مثل نيفيديين (16) المعروفة بمضادات مسارات الكالسيوم تعتبر تقريبا أساسية في علاج ارتفاع ضغط الدم، اضطراب نظم نبض القلب والذبحة الصدرية وهذا منذ بدأ استعمالها سنة 1975.¹⁷



nifedipine

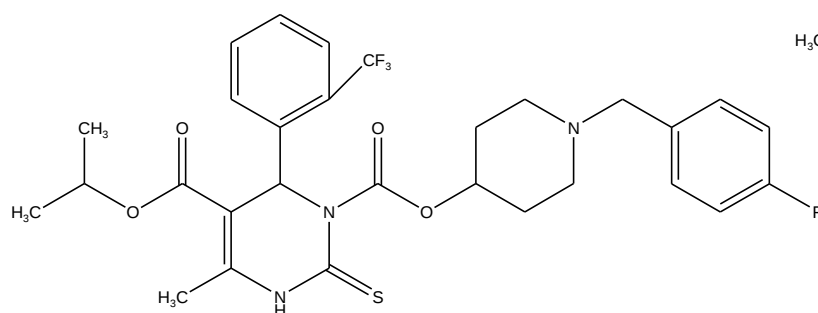
(16)

وقد تمكن الباحث Khanina ومساعدوه¹⁸ سنة 1978 من تحضير المركب (17) ذو الفعالية الجيدة ضد أمراض القلب والأوعية الدموية.



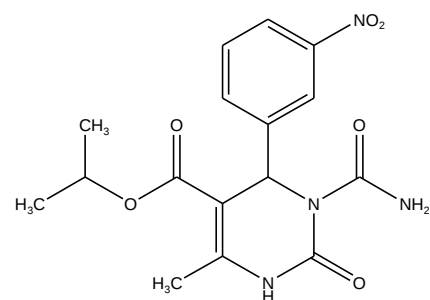
(17)

ومن بين مماثلات الأزا لثنائي هيدروبيريدين نجد SQ-32926 (18)، SQ-32547 (19) التي تستعمل لعلاج أمراض القلب وارتفاع ضغط الدم أفضل من مماثلاتها الهيدروبيريدينية (DHP).¹⁹⁻²¹



SQ 32547

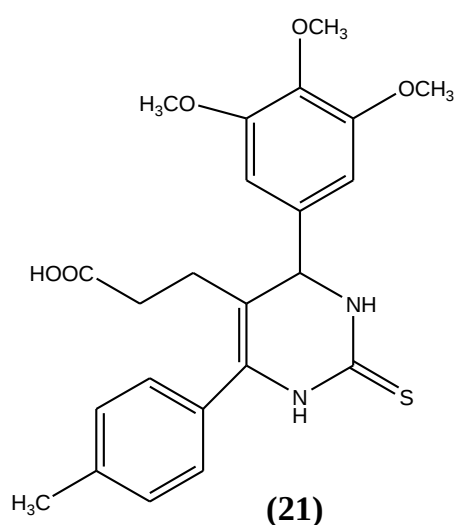
(19)



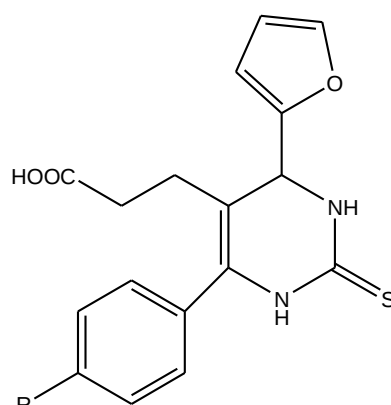
SQ 32 926

(18)

أما N. Mokale ومساعدوه^{11، 20، 22} قاموا بتحضير سلسلة من المركبات من نوع حمض 3-(4،6)-ثنائي الإستبدال-2- ثيوأوكسو-1،2،3،4- رباعي هيدروبيريميدين -5- إيل) بروبانونيك التي تم اختبار فعاليتها ضد الالتهاب، فأظهرت المركبات (20- 22) أنها أكثر فعالية.

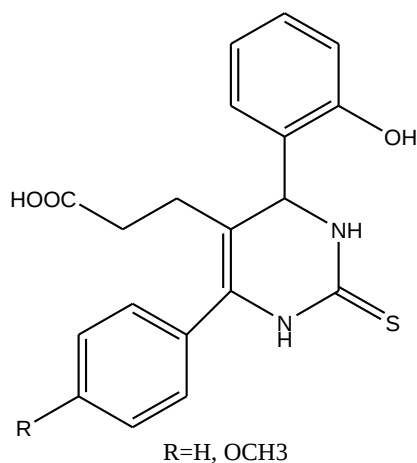


(21)



R=H, CH₃

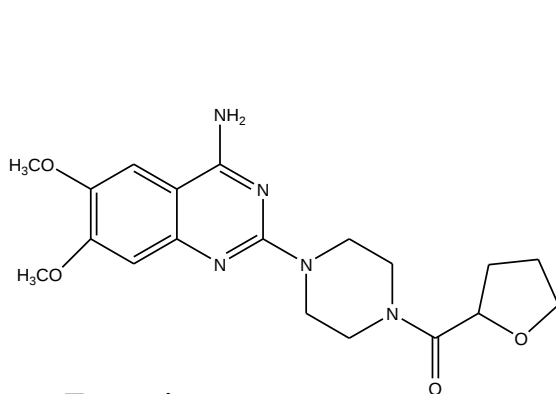
(20)



(22)

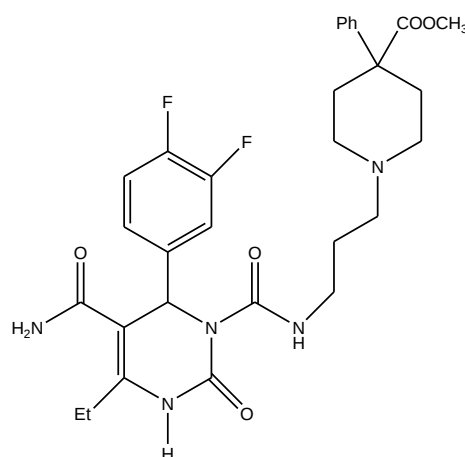
كما يمكن استعمال المركبات DHPM كمضادات مستقبلات ألفا-1 الأدرينالية لعلاج تضخم البروستاتا الحميد²³ (BPH) ، وهو مرض شائع عند الرجال.²⁴ ومن أكثر أعراضه انسداد المثانة.²⁵

وهناك دراسة تمت خارج الكائن الحي (*in vitro*) ؛ أثبتت أن المركب SNAP6201 (23) ذو انتقائية عالية كمضاد مستقبلات ألفا-1 وبدون آثار جانبية حاليا على عضلات القلب، عكس التيرازوزين (24) دواء غير انتقائي يستعمل لعلاج هذا التضخم.^{26، 27}



Terazosine

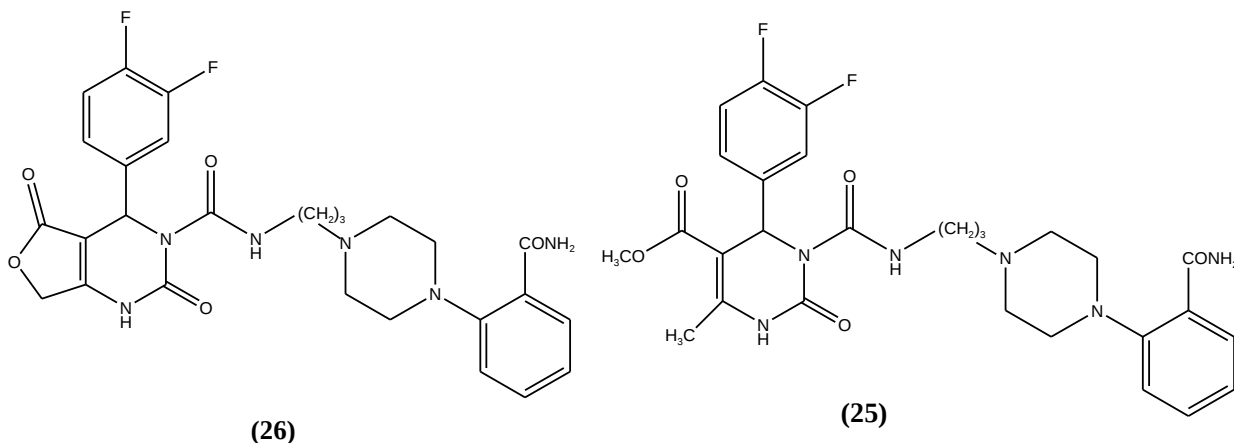
(24)



SNAP6201

(23)

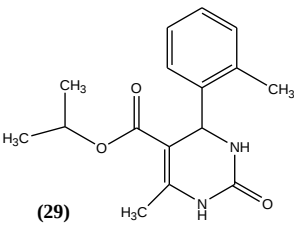
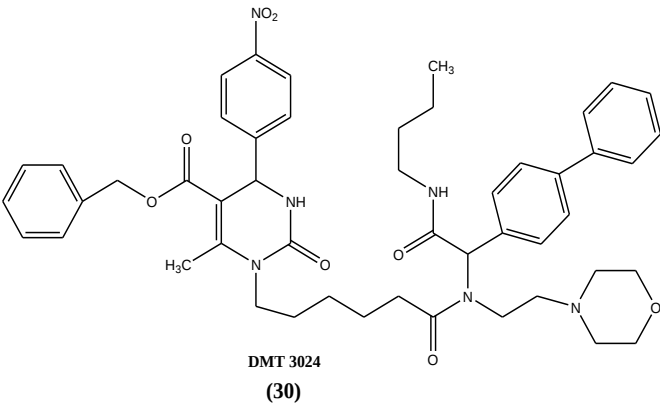
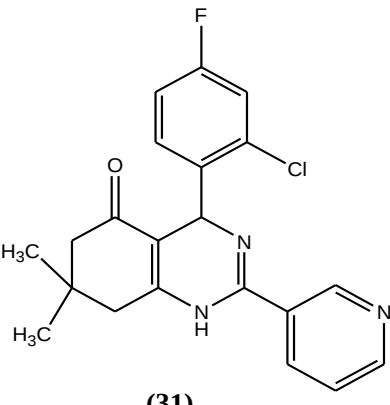
وكذا المركبين (25)²⁸ ، (26)²⁹ لهما نفس التشابه والانتقائية للمركب (23).



كما توجد فعاليات بيولوجية أخرى لـ 3،4-ثنائي هيدروبيريميدينون لا تقل أهمية عن الفعاليات البيولوجية سالفة الذكر ملخصة في الجدول التالي:

الجدول 1

المرجع	المركب	النشاط البيولوجي
30	(27)	مضادات الأكسدة
31	(28)	مضادات الفيلاريا

32	 (29)	مضادات البكتيريا
33	 DMT 3024 (30)	مضادات الملاريا
34	 (31)	مضادات الالتهاب الكبد الفيروسي B

I-5- تحسين شروط تفاعل Biginelli

نظرا للفعاليات البيولوجية لمركبات DHPM وكذا سهولة تحضيرها في خطوة واحدة (*one-pot*) ازداد اهتمام الباحثين بتصنيعها.

فقد أجريت عدة بحوث³⁵ لدراسة تكاثف Biginelli من أجل تحسين شروط التفاعل والمردود من بينها تغيير المحفز حيث أن استعمال حمض هيدروكلوريك المركز في

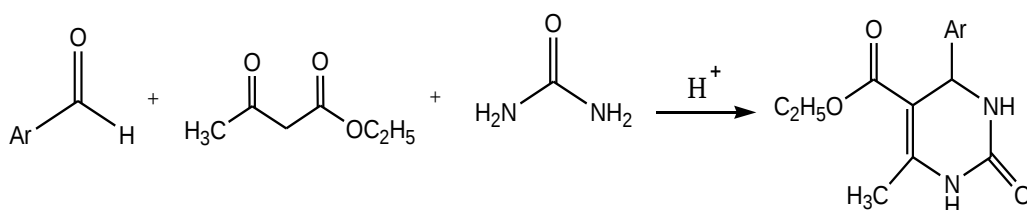
الشروط الكلاسيكية أدت إلى مردود ضعيف، من بين المحفزات المستعملة نجد أحماض برونشتد، لويس، السوائل الأيونية والمحفزات غير المتجانسة.

ومن خلال هذه الفقرة التالية سوف نتطرق إلى أهم المحفزات.

I- 5- 1- المحفزات المستعملة لتحضير المركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون

I- 5- 1- 1- أحماض برونشتد

استعملت أحماض برونشتد في القرن الأول من اكتشاف تفاعل Biginelli لتحضير DHPM، حيث استبدل Folkers ومساعدوه ² حمض هيدروكلوريك المركز بحمض سلفوريك المخفف حيث تمكنوا من الحصول على DHPM بمردود أفضل، وتلتها منشورات كثيرة استعملت فيها أحماض برونشتد مختلفة. (المخطط 5) ونلخص أهمها في الجدول التالي.



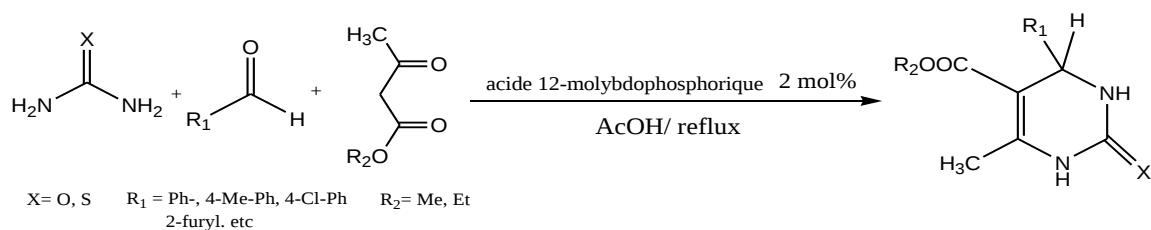
المخطط 5

الجدول 2

المرجع	المردود / %	الشروط	التركيز / مول %	الحمض
36	98 - 70	غياب المذيب، Δ	10	- حمض أميدو سلفونيك ($\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}$)

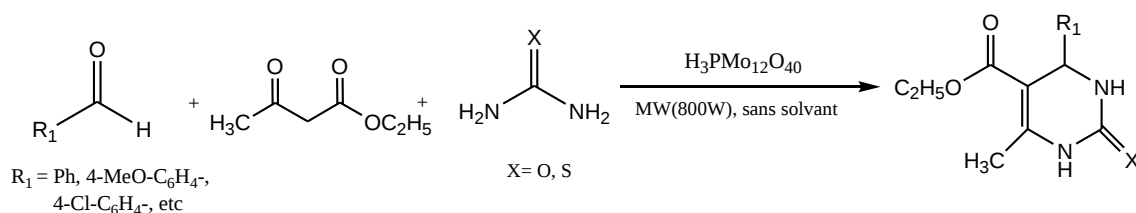
37	96 -84	الإيثانول، Δ	6	- حمض سليكا سلفوريك ($H_2SO_4-SiO_2$)
38	98 -51	غياب المذيب و C^{45}	10	- حمض فليوروبوريك (HBF_4)
39	98 -47	غياب المذيب و C^{90}	10	- حمض الكلوروأستيتيك ($ClCH_2CO_2H$)
40	91 -80	غياب المذيب، Δ	5	- حمض ثلاثي فليوروبوريك (CF_3-CO_2H)
41	97 -69	Δ ، THF	5	- حمض إيتيدرونيك ($C_2H_8O_7P_2$)
42	97 -65	الأسيتونتريل	10	- حمض الفنيل الفوسفونيك (PPA)

وتم كذلك استخدام بعض الأحماض غير المتجانسة لتكاثف Biginelli على سبيل المثال الحمض 12- موليبدوفوسفوريك ($H_3PMo_{12}O_{40}$) الذي لاق اهتماما من طرف فريق Heravi⁴³ لتحضير مشتقات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون. (المخطط 6)



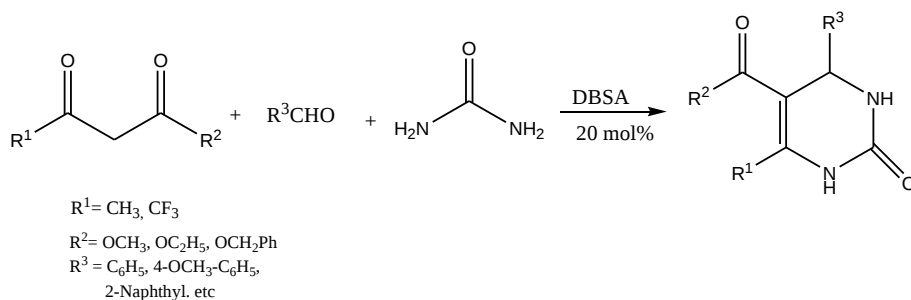
المخطط 6

وقد طورت هذه الطريقة من طرف فريق بحث إيراني⁴⁴ باستعمال اشعاع الميكرو ويف في غياب المذيب بمرود يتراوح بين [76 – 96]%. (المخطط 7)



المخطط 7

واستعمل أيضا حمض *p*-dodécylbenzènesulfonique (DBSA) من طرف Bigdeli ومساعدوه⁴⁵ لتحضير مشتقات 4،3-ثنائي هيدروبيريميدينون في الماء أو غياب المذيب ويلعب هذا المحفز في الوقت نفسه حمض برونشتد ومخفض للتوتر السطحي (Surfactant). (المخطط 8)



المخطط 8

في كلتي الحالتين كان المرود جيدا خاصة في غياب المذيب. الجدول التالي يبين المقارنة لبعض المركبات المحضرة.

R ¹	R ²	R ³	الماء		غياب المذيب	
			الزمن h	المردود %	الزمن min	المردود %
CH ₃	OCH ₃	C ₆ H ₅	7	90	30	96
CH ₃	OC ₂ H ₅	C ₆ H ₅	7	89	30	92
CH ₃	OC ₂ H ₅	4-MeO-C ₆ H ₅	8	78	20	80
CH ₃	OC ₂ H ₅	2-Naphthyl	7	69	20	72

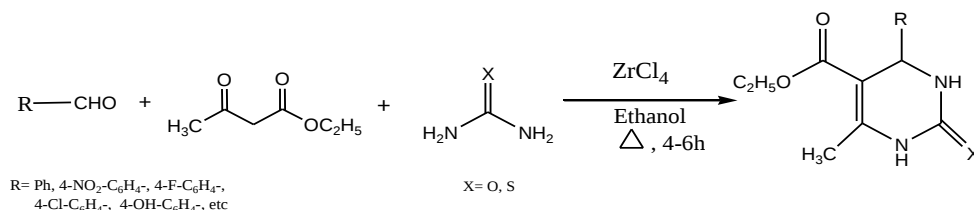
I-5-1-2- أحماض لويس

منذ بداية القرن الواحد والعشرون، ظهر عدد كبير من المنشورات التي استخدمت بشكل واسع أحماض لويس كمحفزات على شكل هالوجينات، تريفلات أو أملاح أخرى لتحضير DHPM بمردود جيد في زمن قصير. ومن أهم الأعمال المنشورة نجد:

I-5-1-2-1- هالوجينات المعادن

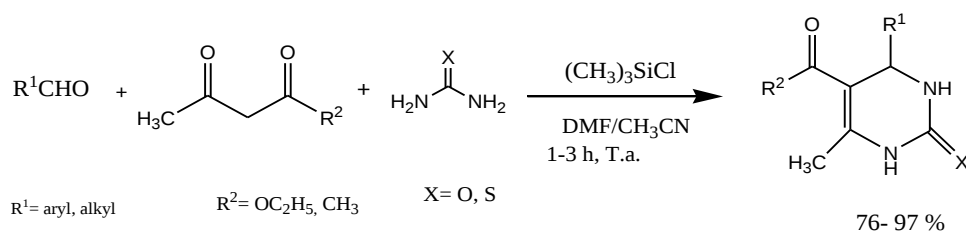
من أبرز هالوجينات المعادن استعمالا لتحفيز تكاثف Biginelli نجد كلوريدات: Si⁵⁶, Ti⁵⁶, La⁵⁵, Sb⁵⁴, Mg⁵³, Ru⁵², Zn⁵¹, Cd⁵⁰, Ca⁴⁹, V⁴⁸, In⁴⁷, Ni⁴⁶, Yb⁵⁷, Ce⁵⁹, Cu⁶⁰, Fe⁶¹,... إلخ.

فقد استعمل Reddy ومساعدوه⁶² رباعي الكلورير الزيركونيوم (ZrCl₄) بتركيز 10 مول% و تحصل على مركبات DHPM بمردود يتراوح بين [83 - 97]%. (المخطط 9)



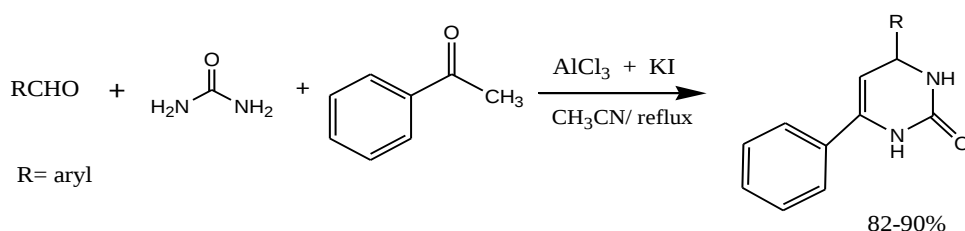
المخطط 9

كما استخدم Pan ومساعدوه⁶³ كلوريد ثلاثي ميثيل السيليل (TMSCl) لإصطناع مشتقات DHPM بمردود جيد يتراوح بين [76 - 97]%. (المخطط 10)



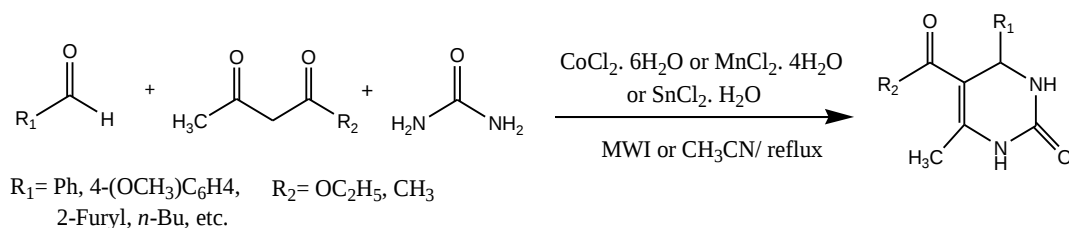
المخطط 10

وتمكن Sandhu و معاونوه⁶⁴ من تحضير مركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون غير المستبدلة في الوضع 5 وبمردود مرتفع باستعمال خليط يتكون من كلوريد الألومنيوم (AlCl_3) و إيوديد البوتاسيوم (KI) كمحفز والأسيتونتريل (CH_3CN) كمذيب لتفاعل Biginelli بين الألدهيدات العطرية واليوريا والكتونات. (المخطط 11)



المخطط 11

وقد استعمل نفس الفريق السابق⁶⁵ كمحفز كل من ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) أو ($\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) أو ($\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)، وهذا بالتسخين الكلاسيكي أو تحت تأثير إشعاع الميكرو ويف. وقد حصلوا على مردود مرتفع في حين أن زمن التفاعل لم يتعد 4 دقائق عند التسخين بالميكروويف. (المخطط 12)



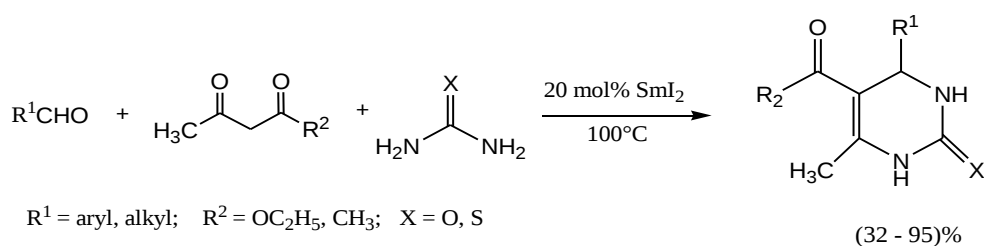
المخطط 12

والجدول التالي يلخص النتائج المتحصل عليها من قبل هذا الفريق.

الجدول 4

المحفز	MWI		الغلان/CH ₃ CN	
	المردود %	الزمن (min)	المردود %	الزمن (h)
CoCl ₂ · 6H ₂ O	75 – 99	2 – 3.5	72 – 92	3 – 4
MnCl ₂ · 4H ₂ O	73 – 88	2 – 3.5	67 – 82	3 – 4
SnCl ₂ · 2H ₂ O	80 - 96	3 - 4	72 - 90	5.5 - 7

بالإضافة إلى كلوريدات المعادن أستخدمت أيضا محفزات أخرى للهالوجينات حيث استعمل Shen ومساعدوه⁶⁶ إيوديد السماريوم (SmI₂) بتركيز 20 مول %، وتمكنوا من الحصول على مشتقات DHPM بمردود يتراوح بين [32 - 95] % . (المخطط 13)

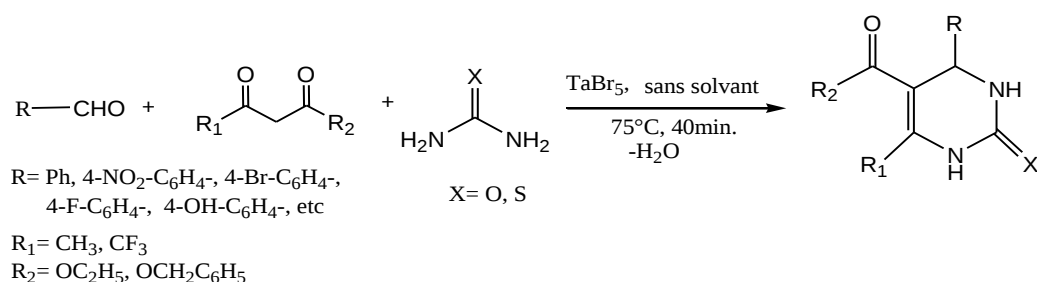


المخطط 13

تفاعل Biginelli

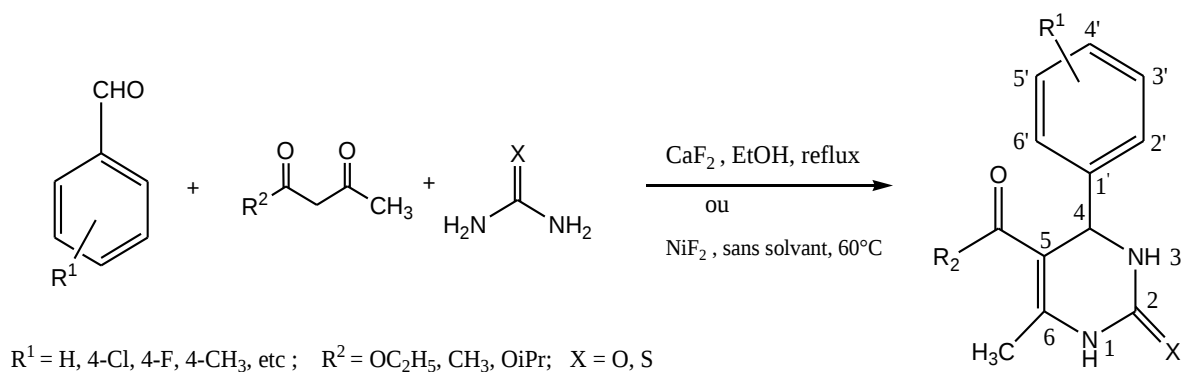
كذلك تم الحصول على هذه المركبات من قبل Van Lier ومعاونوه⁶⁷ بمردود يتراوح بين [80 – 98] % باستخدام المحفز بروميد التنتاليوم (V) (TaBr_5) في غياب المذيب.

(المخطط 14)



المخطط 14

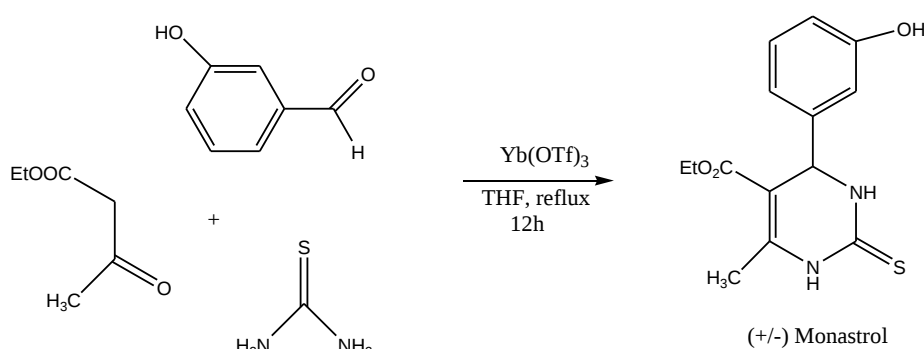
وقد أثبتت فلوريدات المعادن فعاليتها في تحفيز تفاعل Biginelli حيث تمكن Pandiarajan⁶⁸ و Chitra⁶⁹ من الحصول على DHPM بمردود جد مرتفع يتراوح بين [90 - 99] % باستخدام 10 مول % لكل من فلوريد الكالسيوم (CaF_2) أو فلوريد النيكل (NiF_2). (المخطط 15)



المخطط 15

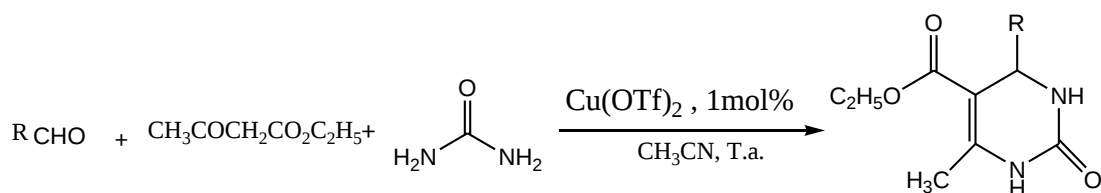
I-5-1-2-2- تريفلات المعادن

تعتبر التريفلات المعدنية $M(\text{CF}_3\text{SO}_3)_n$ أحماض لويس قوية لأن القاعدة المرفقة $(\text{CF}_3\text{SO}_3^-)$ جد مستقرة وقد استعملت عدة تريفلات لتحفيز تكاثف Biginelli من بينها:
تريفلات إيتاريبيوم $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ التي تم استخدامها من طرف Dondoni وفريقه⁷⁰ في وجود THF كمذيب، حيث تمكنوا من تحضير الموناسترول ذو الفعالية البيولوجية كمضاد للسرطان. (المخطط 16)



المخطط 16

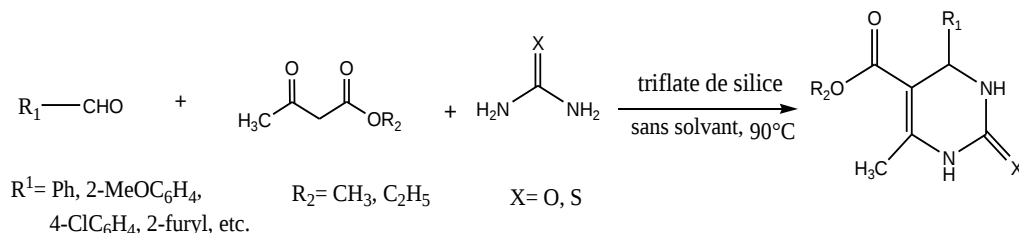
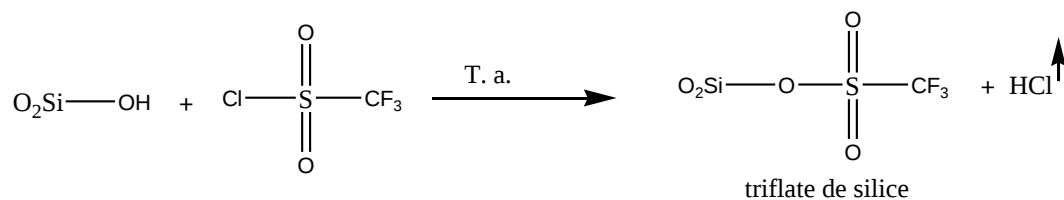
كما أثبتت تريفلات النحاس $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ فعاليتها لتحضير مركبات DHPM بتركيز 1 مول % وكان مردود جد مرتفع.⁷¹ (المخطط 17)



المخطط 17

ومن جهة أخرى حضر Shirini ومساعدوه⁷² المركبات 3،4-ثنائي هيدروبيريميدينون بمردود يتراوح بين [70 - 95] % باستعمال تريفلات السيليس $(\text{SiO}_2(\text{OTf}))$. (المخطط

(18)



المخطط 18

I- 1- 2- 3- أملاح أخرى

إضافة إلى أملاح الهالوجينات و التريفلات استعملت عدة أملاح لويس على شكل:

- هيدروجينو سلفات (HSO_4^-) .

- نترات (NO_3^-) .

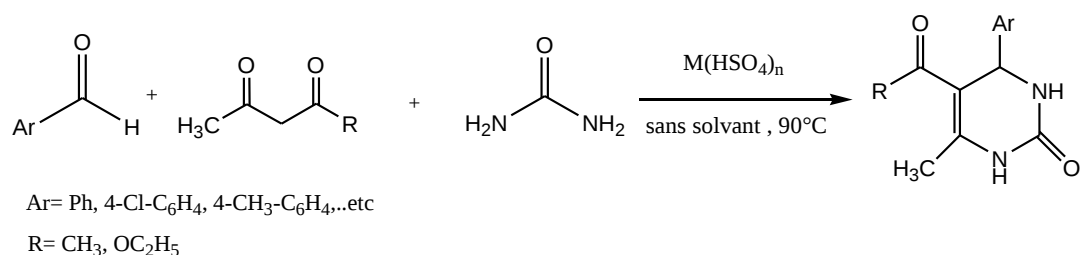
- سلفمات $(\text{NH}_2\text{SO}_3^{2-})$.

- بركلورات (ClO_4^-) .

- أسيتات $(\text{CH}_3\text{COO}^-)$.

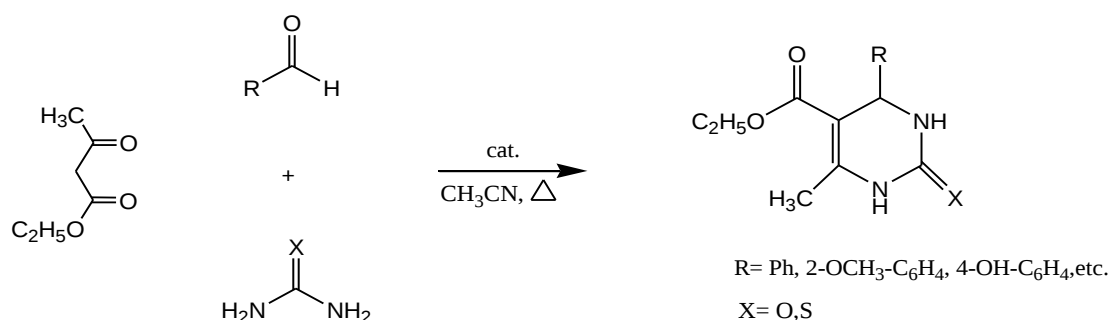
نذكر أهمها من حيث المردود وزمن التفاعل.

هيدروجينو سلفات $(\text{HSO}_4)_n$ لكل من Ca ، Zn ، K ، المستخدمة من طرف Niknam ومعاونوه⁷³ بتركيز 0.5 مول% في غياب المذيب و حرارة 90 درجة مئوية، حيث تمكنوا من الحصول على مشتقات DHPM بمردود يتراوح بين [60-93]% في زمن لا يتعدى 3 ساعات. (المخطط 19)



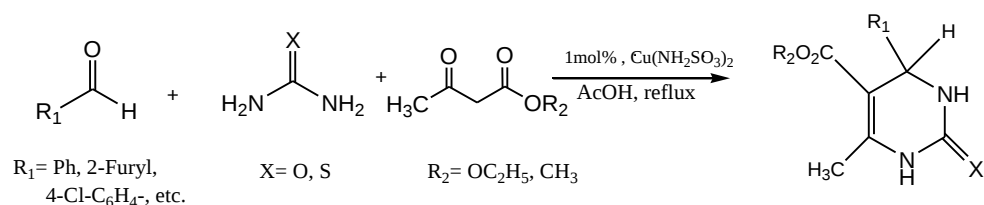
المخطط 19

كما استخدم Debache ومعاونوه ⁷⁴ نترات النيكل Ni(NO₃)₃ بتركيز 10 مول % وكذا نترات الرصاص Pb(NO₃)₃ بتركيز 5 مول % وقد كان المردود جيد يتراوح بين [60 - 96] % (المخطط 20)



المخطط 20

كذلك تم تحضير مشتقات DHPM بمردود جيد يتراوح بين [59-91] % باستخدام 1مول% من سلفمات النحاس (Cu(NH₂SO₃)₂) في وجود حمض الأسيتيك كمذيب. ⁷⁵ (المخطط 21)

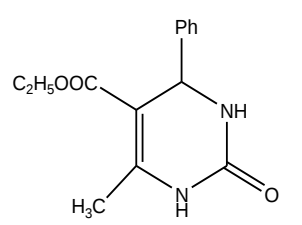


المخطط 21

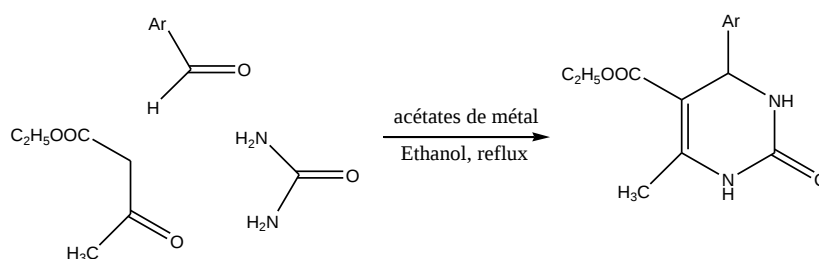
سنة 2001 تم تحفيز تفاعل Biginelli باستعمال بركلورات الليثيوم (LiClO_4) من قبل Yadav ومساعدوه⁷⁶ بوجود أسيتونتريل كمذيب ضروري وعند درجة حرارة الغليان وكان المردود يتراوح بين [75 - 90] %، في حين تمكن Jing وفريقه⁷⁷ من تفادي استعمال المذيب والتسخين باستخدام المحفز بريودات الصوديوم (NaIO_4) دون التسخين لتحضير المركبات DHPM وتمكنوا من الحصول على مردود أفضل يتراوح بين [86-96] %.

الجدول التالي يبين مقارنة بين هذه الشروط.

الجدول 6

DHPM	المحفز	شروط التفاعل		زمن التفاعل (h)	المردود (%)
		الحرارة	المذيب		
	LiClO_4	الغليان	CH_3CN	6	89
	NaIO_4	T.a.	غياب المذيب	6	96
	LiClO_4	الغليان	CH_3CN	6	90
	NaIO_4	T.a.	غياب المذيب	6	94

أعطى تحفيز تفاعل Biginelli باستعمال أملاح الأسيتات نتائج جيدة من حيث المردود والزمن. فقد تمكن Karamat ومعاونوه⁷⁸ من الحصول على المردود يتجاوز 83 % في زمن 3 ساعات. (المخطط 22).



المخطط 22

النتائج المتحصل عليها ملخصة في الجدول التالي:

الجدول 5

أسيئات المعدن	المردود (%)	زمن التفاعل (h)
Pb(OAc) ₄	85	3.5
Cr(OAc) ₃	84	3.5
Ca(OAc) ₂	85	3.5
Sr(OAc) ₂	85	3.5
Ni(OAc) ₂	83	3.5
Zn(OAc) ₂	85	3.5
Cu(OAc) ₂	85	3.5

I-5-2- إشعاع الميكرو ويف (الموجات المتناهية القصر)

تمثل الميكرو ويف طريقة بديلة للنظام المسخن التقليدي (الحرارة)، فمن خلال تسخين العازل، تسخن مخاليط التفاعلات بشكل متجانس دون ملامستها الجدران. حيث ينخفض زمن التفاعل بشكل ملحوظ مع بقاء الإنتقائية مقبولة.

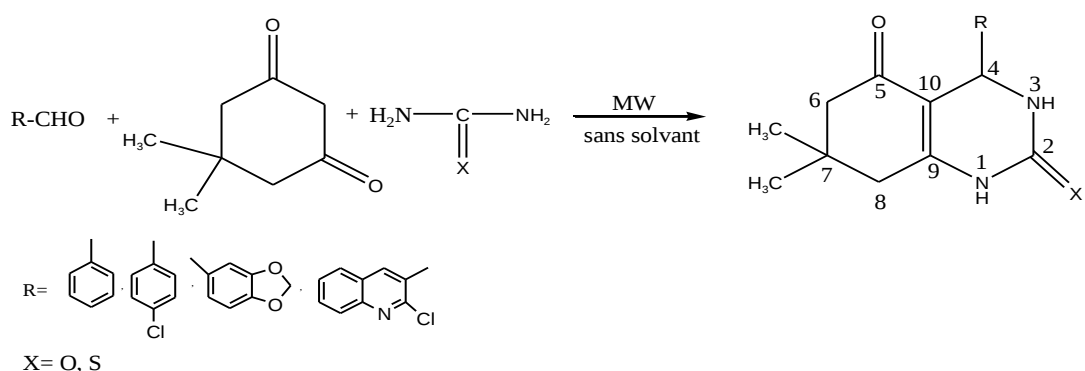
يرجع تأسيس تكنولوجيا الميكرو ويف إلى ما قبل الحرب العالمية الثانية بقليل، فمنذ 1970، استعمل الميكرو ويف في الصناعات الغذائية. وفي الثمانينات من القرن الماضي

تفاعل Biginelli

بدأت الأبحاث في المجالات المخبرية والصناعية تظهر. حيث نشر أول تفاعل كيميائي في مجال التصنيع العضوي في عام 1986 من قبل Gedye.^{79، 80}

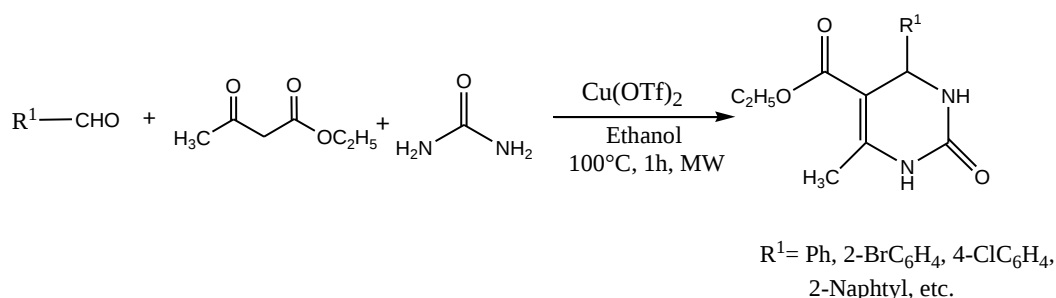
و قد استخدمت هذه التقنية بشكل ملحوظ في تفاعل Biginelli بعدة طرق في وجود أو غياب المذيب.

فقد تم تصنيع مشتقات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون بفعالية بيولوجية كمضادات البكتيريا من طرف Kidwai⁸¹ باستعمال هذه التقنية في غياب المذيب بمردود يتراوح بين [85 – 92]%. (المخطط 23)



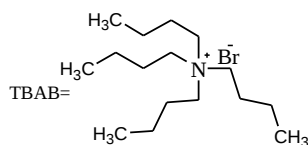
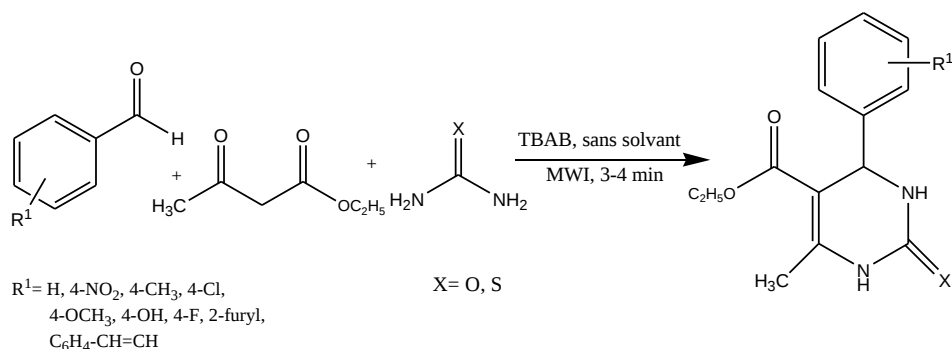
المخطط 23

كما تمكن Liu ومساعدوه⁸² من اصطناع مركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون للمتفاعلات الثلاثة لتفاعل Biginelli تحت إشعاع الميكروويف باستعمال المحفز $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ في وجود الإيثانول كمذيب. (المخطط 24)



المخطط 24

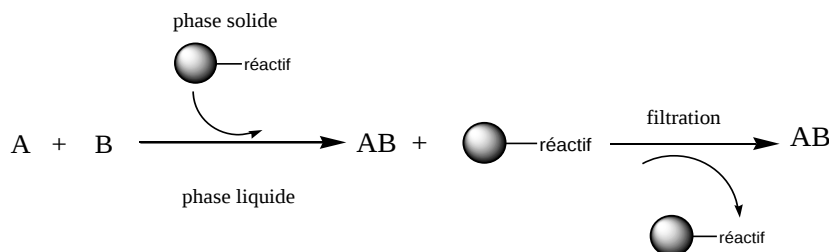
تم الحصول على مشتقات DHPM بمرود مرتفع يتراوح [90-95] % من طرف Jain ومساعدوه⁸³ باستعمال المحفز بروميد رباعي بوتيل أمونيوم (TBAB) لتكاثف ثنائي β -كيتون، الألدهيدات الأروماتية المستبدلة، اليوريا /الثيوريا؛ تحت أشعة الميكرو ويف كمصدر للحرارة في وقت زمني قصير لا يتعدى 3-4 دقائق وهذا في غياب المذيبات العضوية. (المخطط 25)



المخطط 25

I- 5-3- التحضير على سطح صلب

عموما التفاعل على سطح صلب يتم في خطوة واحدة، حيث يرتبط أحد المتفاعلات ببوليمر ثم يضاف هذا الأخير إلى خليط التفاعل. (المخطط 26)



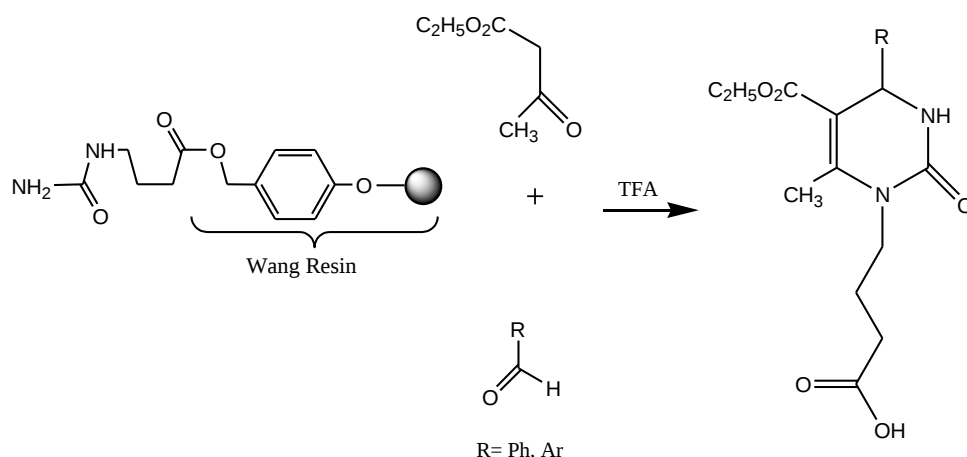
المخطط 26

تفاعل Biginelli

من ميزات هذه الطريقة الحد من استعمال المذيبات وسهولة فصل المركب بالترشيح (صلب/ سائل) وكما تمكن من استرجاع البوليمر وإعادة استعماله مرة أخرى.

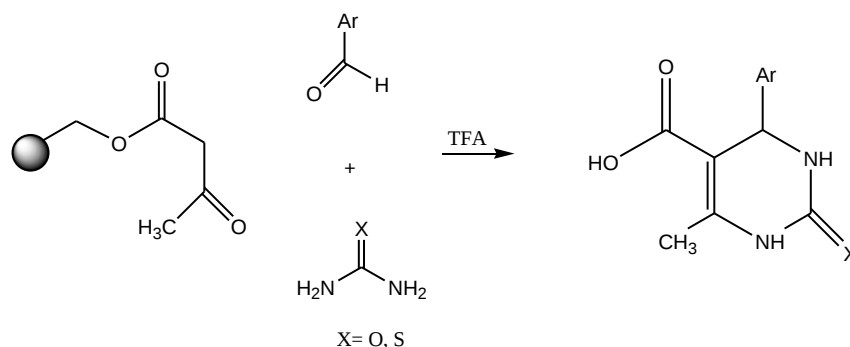
وفي الآونة الأخيرة أصبحت هذه التقنية تستعمل بشكل متزايد خاصة في الكيمياء الخضراء (chimie verte)⁸⁴

فأول من قام بإجراء تفاعل Biginelli على سطح صلب هو Wipt و Cunningham⁸⁵ باستعمال بوليمر مرتبط باليوريا. وتوصلا إلى تحضير مركبات DHPM مستبدلة عند 1N بمردود مرتفع. (المخطط 27)



المخطط 27

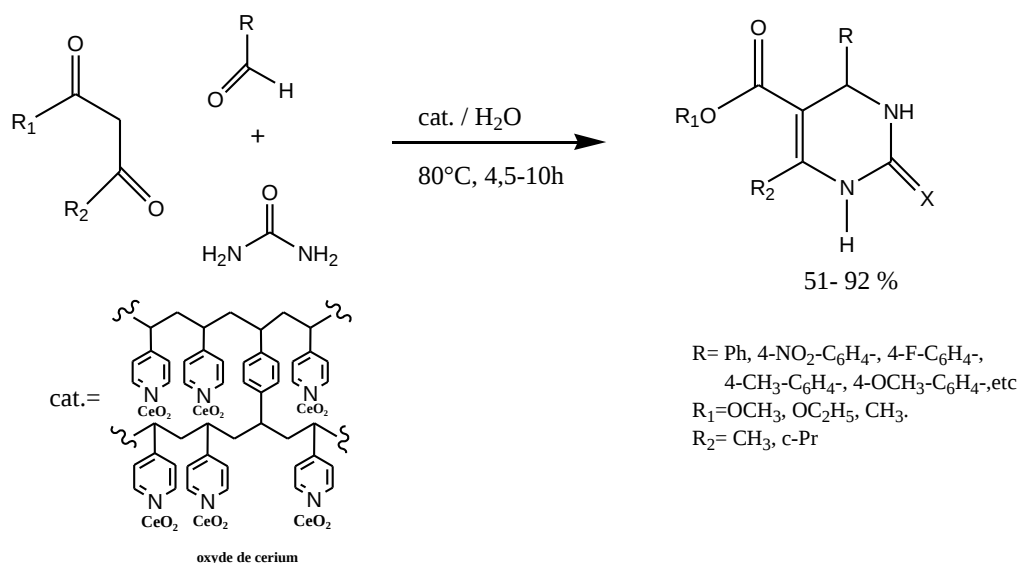
وقد تمكن Kappe وفريقه⁸⁶ أيضا من تطبيق تفاعل Biginelli على سطح صلب بنجاح. وذلك باستخدام بوليمر مرتبط بأسيثوأسيتات الإيثيل. (المخطط 28)



المخطط 28

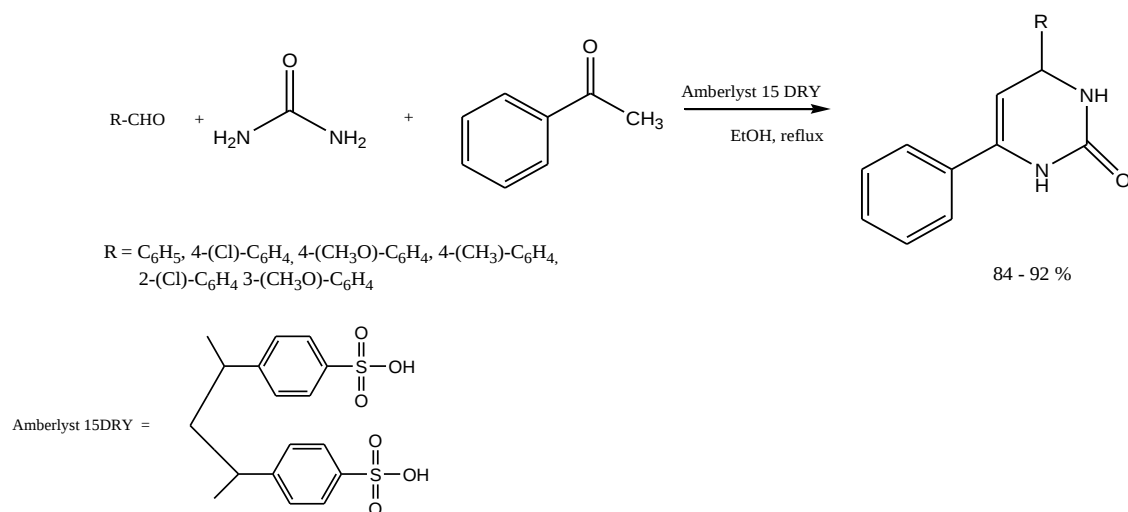
تفاعل Biginelli

بدوره قام Sabitha و مساعدوه⁸⁷ باستخدام اوكسيد السيريوم (CeO_2) على سطح بوليمر الفينيل بيريدين والذي أثبت فعاليته لتكاثف Biginelli في وجود الماء كمنظف عند حرارة 80 درجة مئوية. (المخطط 29)



المخطط 29

في حين استخدم Jeti و معاونوه⁸⁸ حمض سلفونيك على سطح بوليمر Amberlyst 15 DRY كمحفز لتفاعل Biginelli وكان مردود المركبات المتحصل عليها ممتاز يتراوح بين [84 – 92]%. (المخطط 30)

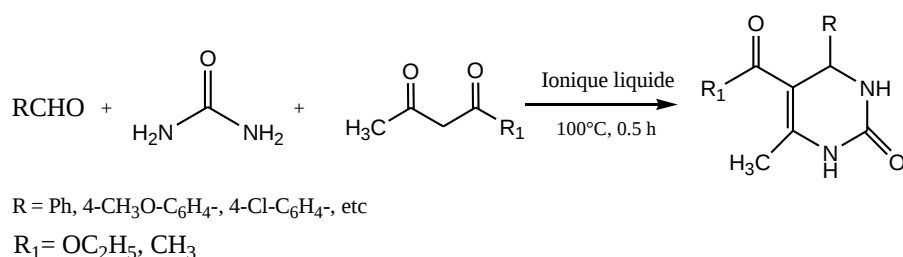


المخطط 30

I- 5-4- السوائل الأيونية

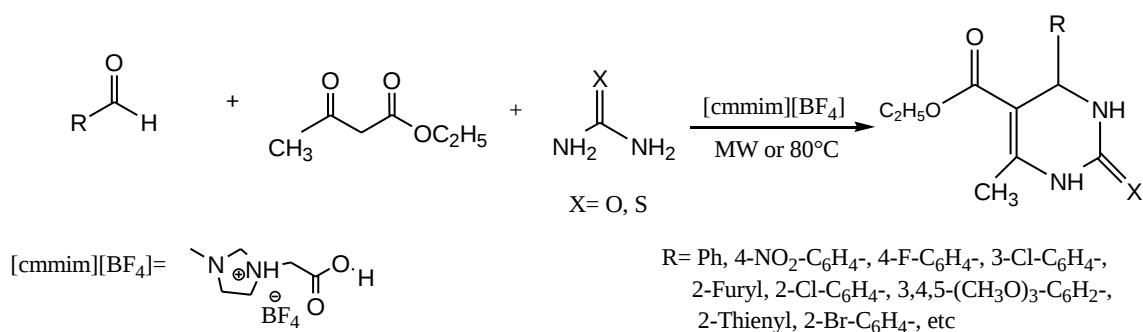
السوائل الأيونية هي قسم جديد من المذيبات الواعدة في مجال التصنيع الكيميائي غير الضارة بالبيئة، وهذا بسبب ضغط بخارها المنخفض جدا.^{89، 90}

فقد حضر Deng و Peng⁹¹ مركبات DHPM باستخدام السوائل الأيونية [BMImBF₄] و [BMImPF₆] عند 100°C وكان المردود في كلتا الحالتين مرتفع يتراوح بين [90 - 98] % . (المخطط 31)



المخطط 31

سنة 2012، قام Dadhanian وفريقه⁹² بدراسة مقارنة التسخين التقليدي والتسخين بإشعاع الميكروويف وتأثيره على تحضير مركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون الحلقية غير المتجانسة باستعمال السوائل الأيونية [cmim][BF₄] وكانت النتائج المتحصل عليها باستخدام التسخين بإشعاع الميكروويف أفضل من التسخين التقليدي من حيث الزمن والمردود. والنتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول التالي. (المخطط 32)



المخطط 32

المحفز	MWI		80°C	
	المردود %	الزمن (min)	المردود %	الزمن (min)
[cmmim][BF ₄]	89 - 97	1.5 - 3	79 - 94	90 - 270

الفصل الثاني

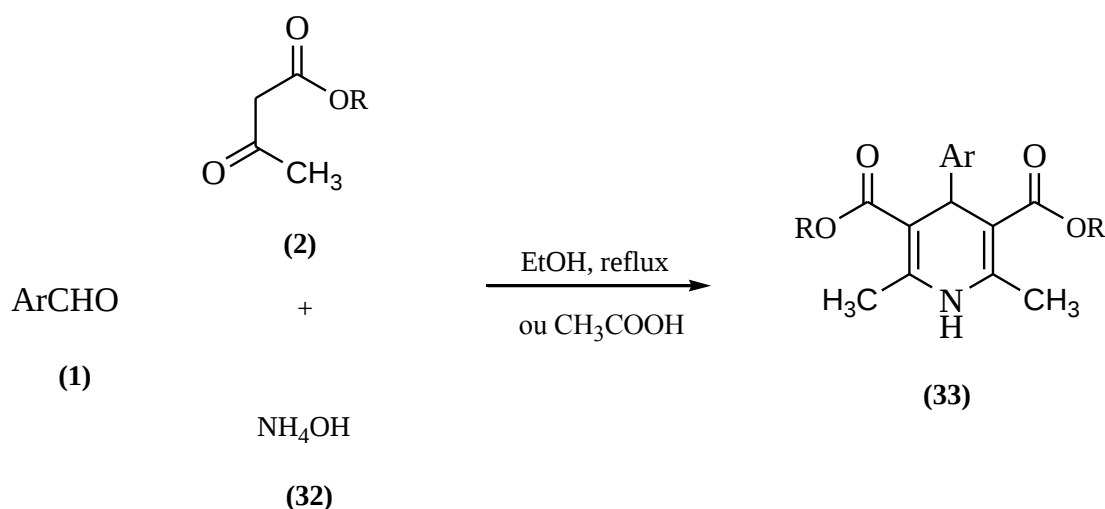
Hantzsch تفاعل

II-1- مقدمة

زاد في السنوات الأخيرة الاهتمام باصطناع مركبات فعالة بيولوجيا في مجال الكيمياء الحلقية غير المتجانسة، ومن بين هذه المركبات نجد الحلقية الآزوتية 1،4- ثنائي هيدروبيريدين، التي تتميز بنشاطها الكيميائي و خواصها البيولوجية المهمة. ولقد اكتسبت المركبات الهيدروبيريدينية هذه الأهمية الكبيرة في الكيمياء الطبية بسبب تعدد استخداماتها في الصناعات الدوائية. وإلى يومنا هذا يبقى تفاعل Hantzsch من أهم التفاعلات متعددة المركبات لتحضير هذه الحلقات.

II-2- تفاعل Hantzsch

في عام 1882، حضر العالم Arthur Rudolf Hantzsch⁹³ لأول مرة 1،4- ثنائي هيدرو-2،6- ثنائي مثيل بيريدين-3،5- ثنائي كربوكسيلات الإيثيل (33) وفق تكاثف بنزaldehid (1) وجزيئين من أسيتو أسيتات الإيثيل (2) و الأمونياك (32)، يسخن الخليط حتى الغليان في وجود الإيثانول أو حمض الأسيتك، إلا أن هذا التفاعل عموما مردوده ضعيف. (المخطط 33)

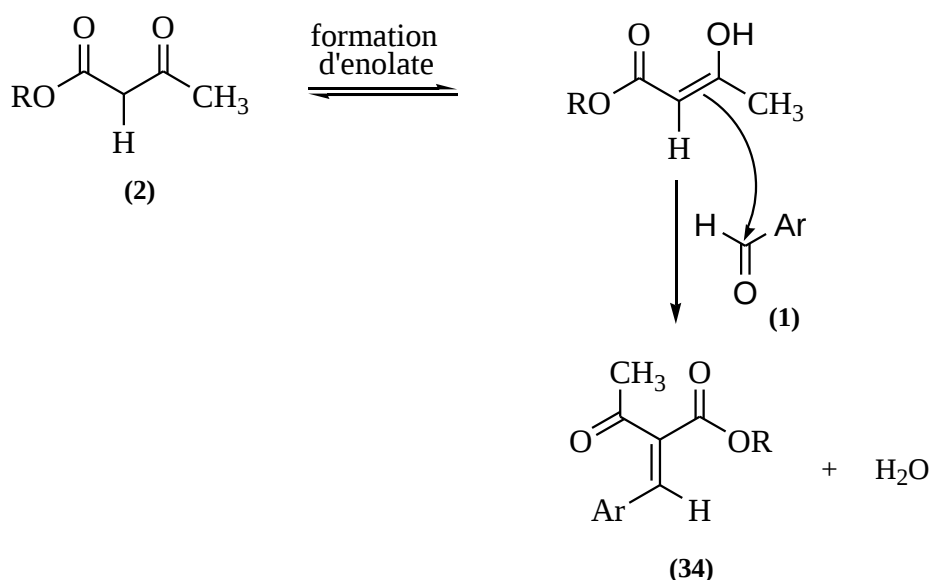


المخطط 33

II-3- آلية تفاعل Hantzsch

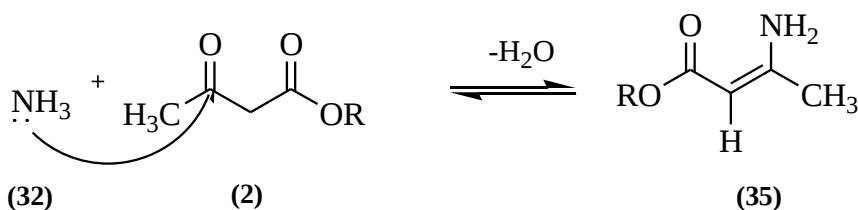
يمر تكاثف Hantzsch بـ:

- تشكل الإينولات انطلاقاً من أسيتو أسيتات الإيثيل (2) وجزئية الأمونياك (32) يليه تكاثف ألدولي وذلك من خلال هجوم الرابطة الثنائية لإينولات أسيتو أسيتات الإيثيل المتشكلة على كربونيل الأدهيد (1) للحصول على الوسيط (34).



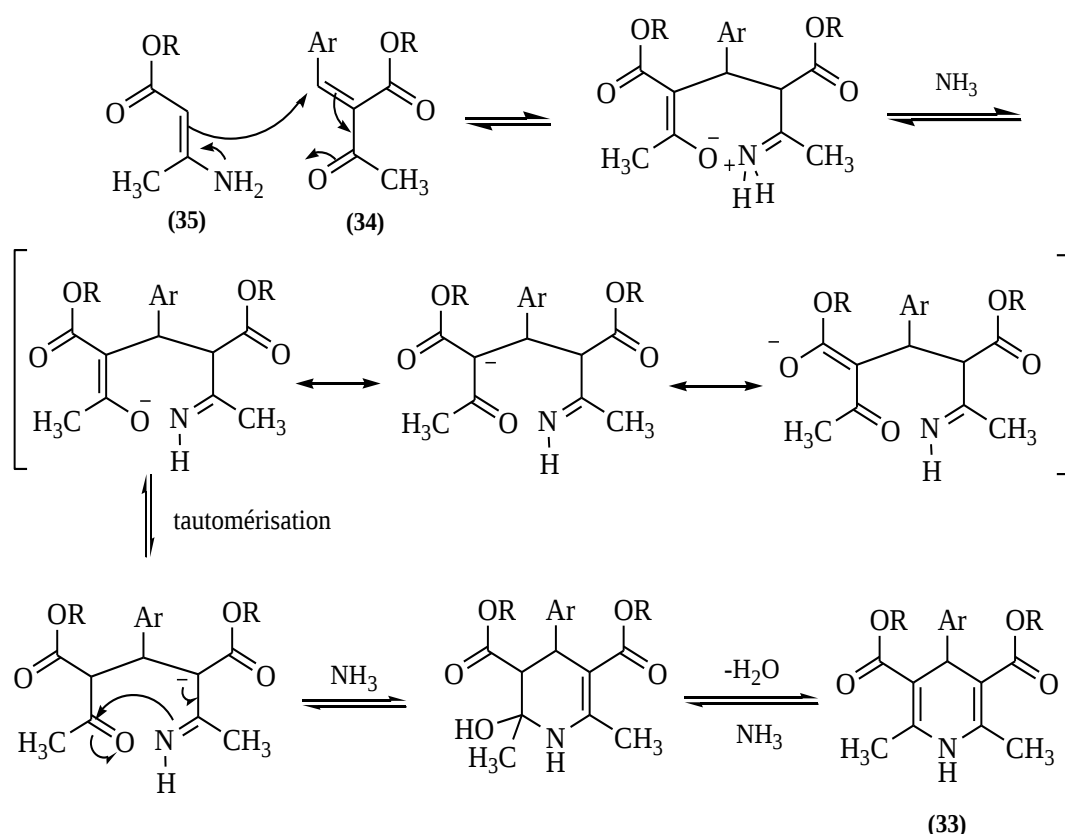
المخطط 34

- تشكل الإينامين (الوسيط 35) عن طريق تفاعل الجزئية الثانية لأسيتو أسيتات الإيثيل (2) مع الأمونياك (32). (المخطط 35)



المخطط 35

- تشكل حلقة 4،1- ثنائي هيدروبيريدين بتكاثف الوسيطين (34) و(35) عن طريق إضافة Micheal. (المخطط 36)



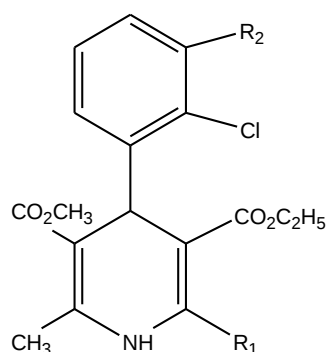
المخطط 36

II- 4- النشاط البيولوجي لمركبات 4،1- ثنائي هيدروبيريدين ومشتقاتها

أظهرت مركبات 4،1- ثنائي هيدروبيريدين ومشتقاتها فعاليتها البيولوجية المؤكدة، حيث استعمل العديد من هذه المركبات لمعالجة عدة أمراض مثل: الداء السكري، القلق، الأرق، الإلتهاب، الإكتئاب، الآلام، الأورام، ارتفاع ضغط الدم، السل، الإختلاج (التشنج)، القرحة... إلخ. خلال مايلي نذكر بعض هذه المركبات وبعض استعمالاتها الطبية.

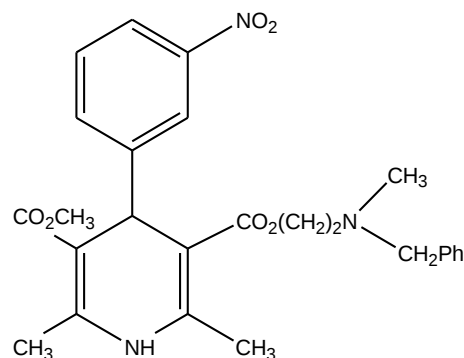
يعتبر الفيلودييين (36 a) و أملوديين (36 b)، النيكاردييين (37)، النيفيديين (16)،^{94، 95} من مشتقات 4،1- ثنائي هيدروبيريدين المستعملة كمثبطات لقنوات الكالسيوم حيث تمنع دخول الكالسيوم لخلايا عضلة القلب والأوعية الدموية مما يؤدي إلى استرخاء و

توسيع الأوعية الدموية و إبطاء نبضات القلب وبالتالي انخفاض الضغط.⁹⁶ تستعمل هذه الأدوية بصورة رئيسية في علاج ضغط الدم، الذبحة الصدرية وأمراض الشرايين المحيطية.⁹⁷



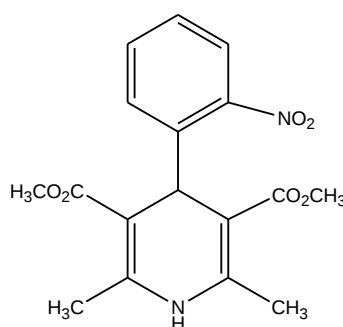
(36)

(36 a) $R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Cl}$



(37)

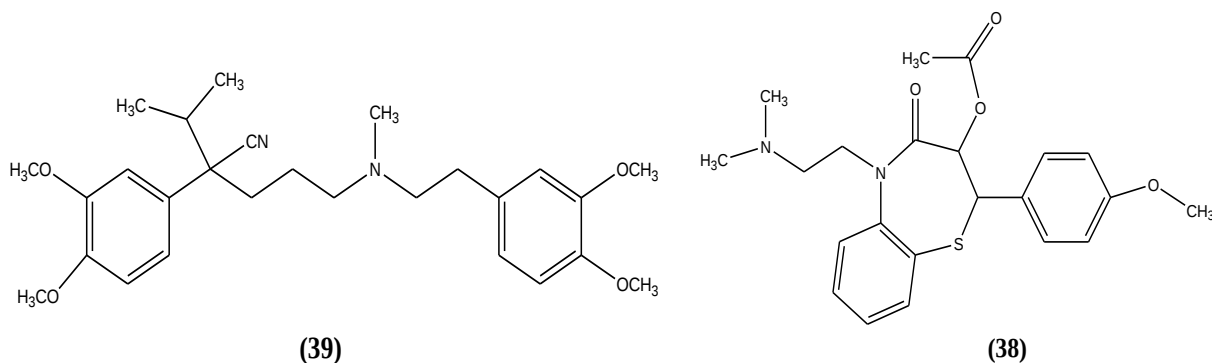
(36 b) $R_1 = \text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{NH}_2$, $R_2 = \text{H}$



(16)

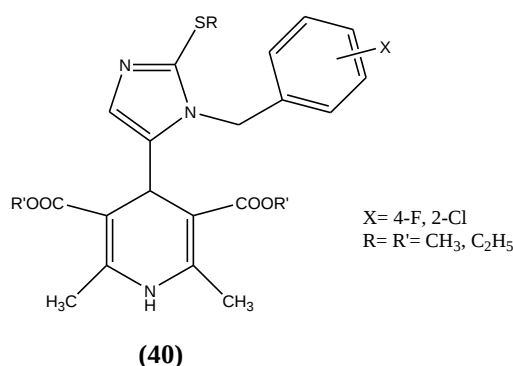
أما النوع الثاني من مثبطات قنوات الكالسيوم التي تعرف بـ **ثنائي هيدروبيريدين** مثل: **ديلتيازام (38)** و**الفيراباميل (39)**⁹⁸ يعملان أيضا على خفض ضغط الدم المرتفع بكيفية ملحوظة وذلك من خلال تأثيرهما الموسع للشرايين الطرفية و لها تأثير مشابه لتأثير مضادات مستقبلات β الأدرينالية على القلب وتتميز هذه المجموعة من الأدوية بنسبة نجاح عالية في السيطرة وضبط ضغط الدم المرتفع. وإذ لزم استخدام أحد هذين الدوائين - ديلتيازام أو فيراباميل - بمصاحبة أحد مضادات مستقبلات β فإنه من

الواجب استخدام جرعات مناسبة مع المراقبة الدقيقة لمعدل نبض القلب وللقدرة الانقباضية لعضلة القلب.



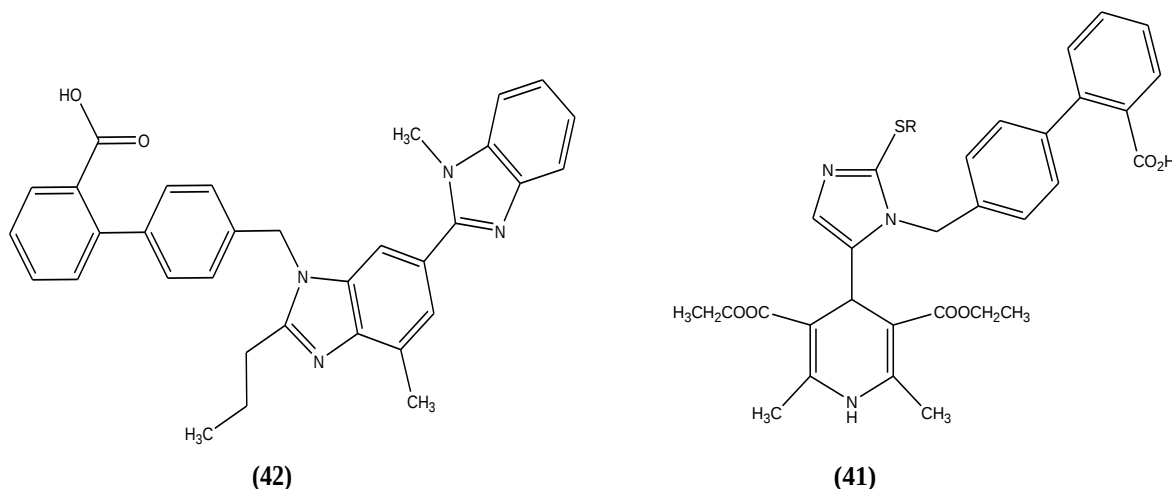
وقد استعمل النيفيديبين في علاج ظاهرة رينود (phénomène de Raynaud) وهي عبارة عن انقباض متناوب و متذبذب للأطراف وخاصة الأصابع والأذن والأنف ومؤخرا تم استعمال النيفيديبين لعلاج النزيف الدماغي الحديث الناتج من انفجار شرايين دماغية دقيقة. وهناك أبحاث حول هذا النوع من الأدوية في محاولة لعلاج مرض الزهايمر.^{99، 100}

تمكن Hadizadeh و مساعدوه¹⁰¹ من تحضير 7 مشتقات للنيفيديبين (40) حيث تم استبدال مجموعة أورثو نيتروفينيل في الوضع 4 بمستبدلات 2-ألكيل -1-ثيو-5-هالوبنزلايميدازوليل. وتم تقييمها كمضادات لقنوات الكالسيوم ذات فعالية جيدة.

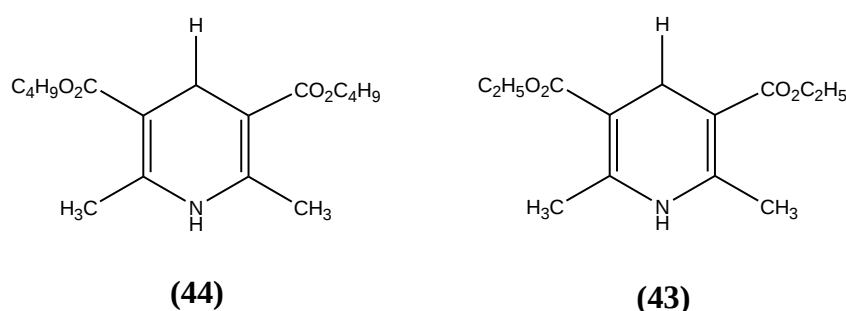


وفي الآونة الأخيرة، تم تحضير مركب جديد¹⁰² (41) من نوع DHPEE (ثنائي هيدروبيريدين إيثيل أستر) والذي أظهر فعالية عالية كمضاد لقنوات الكالسيوم ومثبط مستقبل

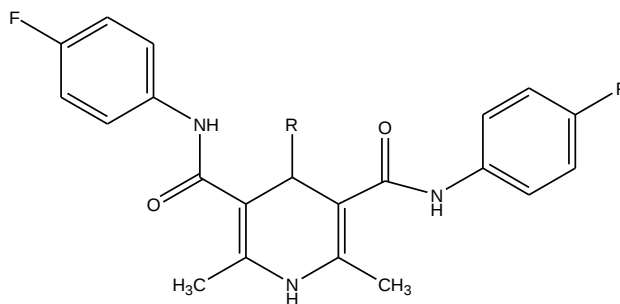
الأنجيوتنسين 2، الذي تم التوصل إليه عن طريق دمج المتفاعلات الرئيسية لكل من التالميزارتان (42) و النيفيديبين.



كما يمتاز المركبان 6،2- ثنائي مثيل-3،5- ثنائي إيثيل أوكسي كاربونيل -1،4- ثنائي هيدروبيريدين (43) و 6،2- ثنائي مثيل-3،5- ثنائي بوتيل أوكسي كاربونيل -1،4- ثنائي هيدروبيريدين (44) بفعالية عالية كمضادات للأكسدة مقارنة مع فعالية ترولوكس و بروبوكل المضادين للأكسدة الأكثر إستعمالاً.¹⁰³



وقد تم اصطناع مشتقات جديدة لمركبات 1,4-DHP (45- 47) والتي تم دراسة فعاليتها البيولوجية خارج الكائن الحي (*in vitro*) باستعمال خلايا فيرو (vero)، فأثبتت أنها تتميز بسمية الخلايا.¹⁰⁴

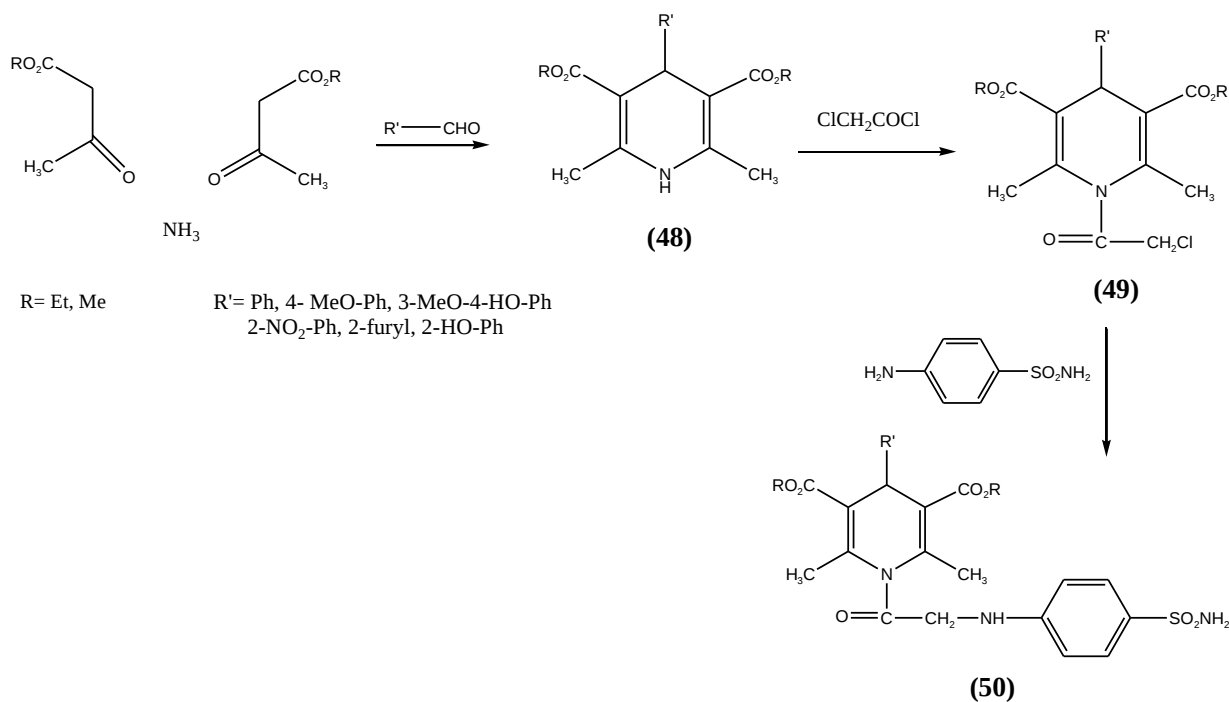


(45) R= 4-pyridyl

(46) R= 2-hydroxyphenyl

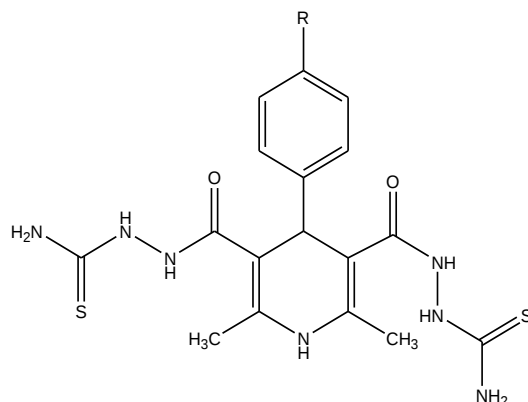
(47) R= 3-nitrophenyl

كما تمكن Subudhi و مساعدوه¹⁰⁵ من تحضير ثلاث مجموعات (48، 49، 50) من مشتقات 1،4- ثنائي هيدروبيريدين عن طريق تفاعل Hantzsch والتي تميزت بفعالية جيدة ضد التشنج . (المخطط 37) وقد أظهرت هذه الدراسة أن المشتقات (50) التي تحتوي على المستبدل سلفانيلاميد وكذا النواة الأروماتية المستبدلة بمجموعة النيترو أو الميتوكسي أنها أكثر فعالية.



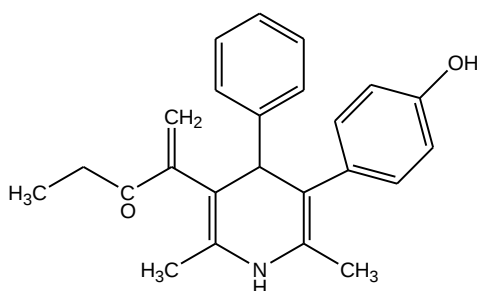
المخطط 37

وهناك دراسة أخرى ¹⁰⁶ توصلت إلى اصطناع سلسلة جديدة من مشتقات 1,4-DHP وفق تفاعل Hantzsch. وتم تقييمها كمضادات للبكتيريا والفطريات وأثبتت هذه الدراسة أن المركب (51 a) ذو فعالية أكبر من ciprofloxacin ضد *S. aureus* organism. وأن المركب (51 b) أكثر فعالية من clotrimazole ضد *c. albicans*.

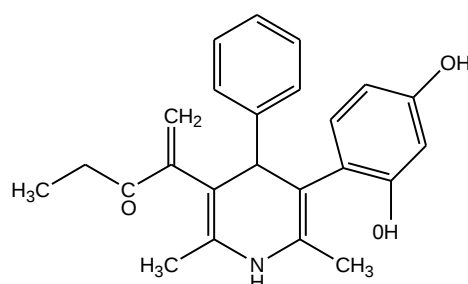


(51) a R= OH
b R= Cl

ومن بين مشتقات 1،4-ثنائي هيدروبيريدين، التي أثبتت فعاليتها البيولوجية كمسكنات و مضادات للإلتهاب، المركبان (52) و (53)، اللذان أظهرتا فعالية مرتفعة مقارنة مع بيروكسيكام proxicam (بجرعة 70 kg/mg من وزن الجسم).¹⁰⁷

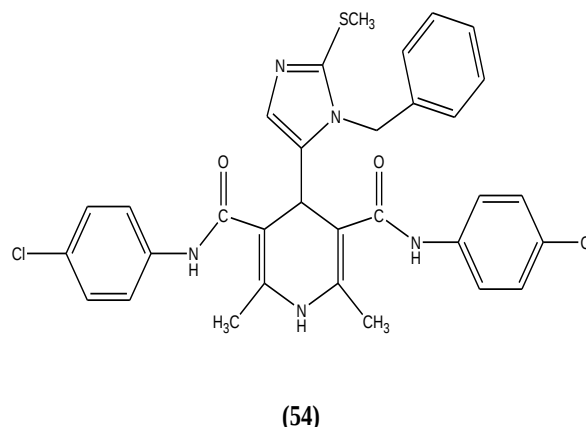
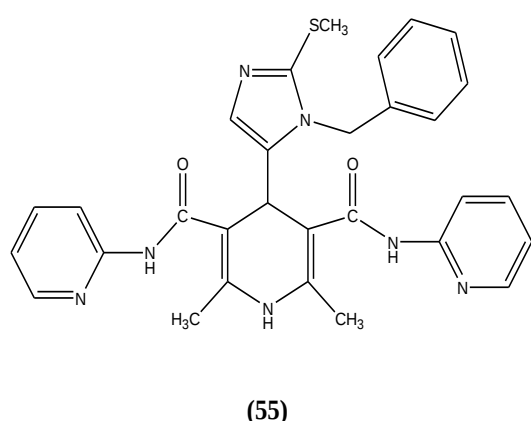


(53)



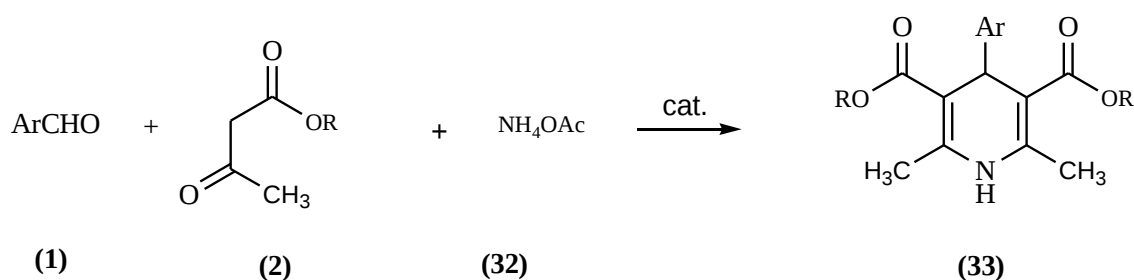
(52)

وقد اهتم Fassihi و مساعدوه ¹⁰⁸ بدراسة الفعالية البيولوجية ضد السل للمركبات 1،4-ثنائي هيدروبيريدين باستخدام الفطر ميكوبكتيريوم المسؤول عن مرض السل (H37Rv). حيث أثبت المركبان (54) و (55) فعالية جيدة.



II-5- تحسين شروط تفاعل Hantzsch

يعتبر تكاثف Hantzsch من أكثر التفاعلات استعمالاً لتحضير مشتقات 1،4-ثنائي هيدروبيريدين الحلقية غير المتجانسة التي لها أهمية علاجية كبيرة، إلا أن قلة المردود وطول زمن التفاعل في الشروط الكلاسيكية (المخطط 38)، حث الكيميائيين على إيجاد شروط أفضل.

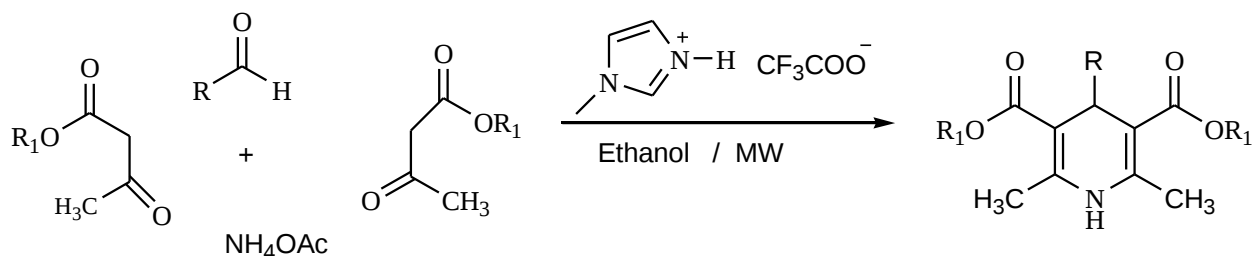


المخطط 38

من بين هذه الشروط البحث عن محفزات أخرى، كأحماض برونشتد (حمض 3- نيتروفييل بورونيك (3- NBBA) ¹⁰⁹ ، أحماض لويس (LiBr) ¹¹⁰ ، ¹¹¹ CdCl₂ ، ¹¹¹ Sc(OTf)₃ ، ¹¹² Fe(CF₃CO₂)₃ ، ¹¹³ نيترات الأمونيوم سيريك (CAN) ¹¹⁴ ، ¹¹⁵ Mg(ClO₄)₂ ، هيدروجين سلفات رباعي بتيل الأمونيوم (N-(Bu)₄HSO₄) ¹¹⁶ .

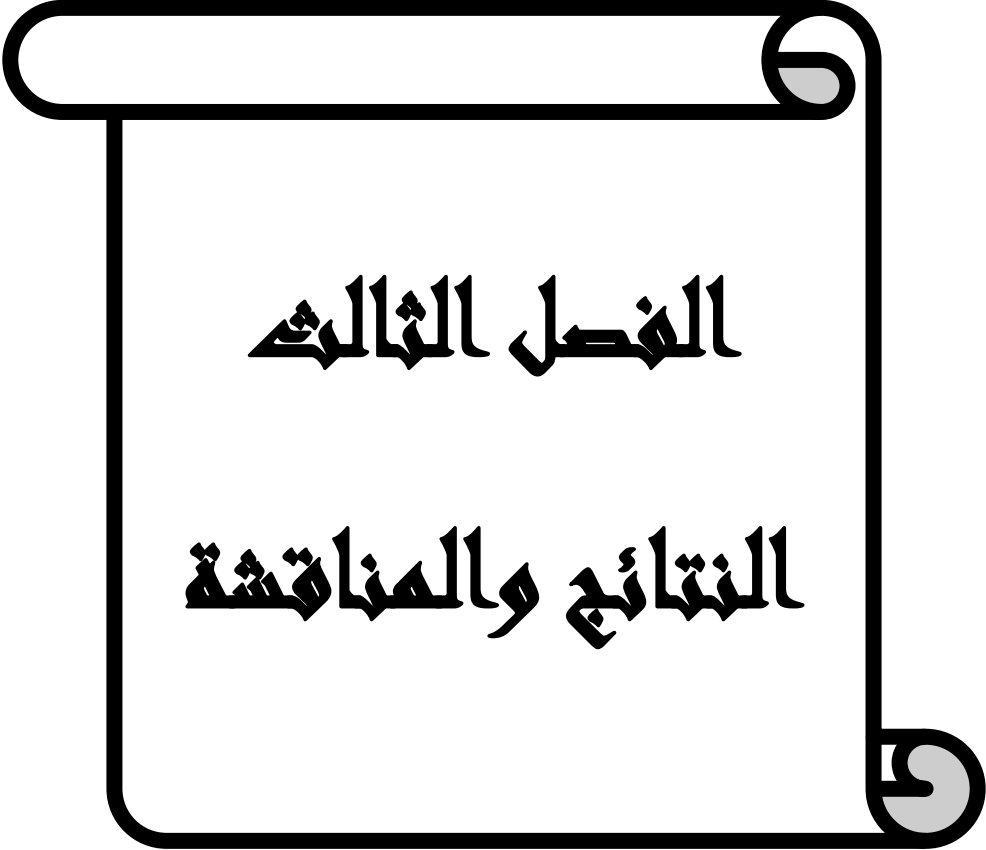
بالإضافة إلى ¹¹⁷ PhB(OH)₂ ، جزيئة اليود (I₂) ¹¹⁸ ، تقنية الميكروويف بديلة التسخين الكلاسيكي ¹¹⁹ ، التحضير على سطح صلب ¹²⁰ ، السوائل الأيونية. ¹²¹

كما يمكن الجمع بين بعض هذه المحفزات مثل ما قام به Raval ومعاونوه¹²² سنة 2012 باستخدام حمض برونشتد والسائل الأيوني [Hmim]Tfa والتسخين تحت تأثير إشعاع الميكروويف. (المخطط 39)



R= C₆H₅, 4-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄, etc
R₁= CH₃, CH₃CH₂, (CH₃)₂CHCH₂.

المخطط 39



الفصل الثالث

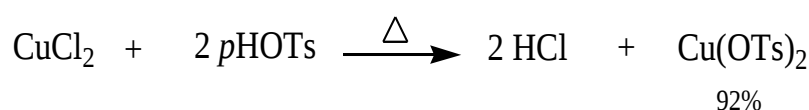
النتائج والمناقشة

III-1- المركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون

III-1-1- دراسة شروط التفاعل

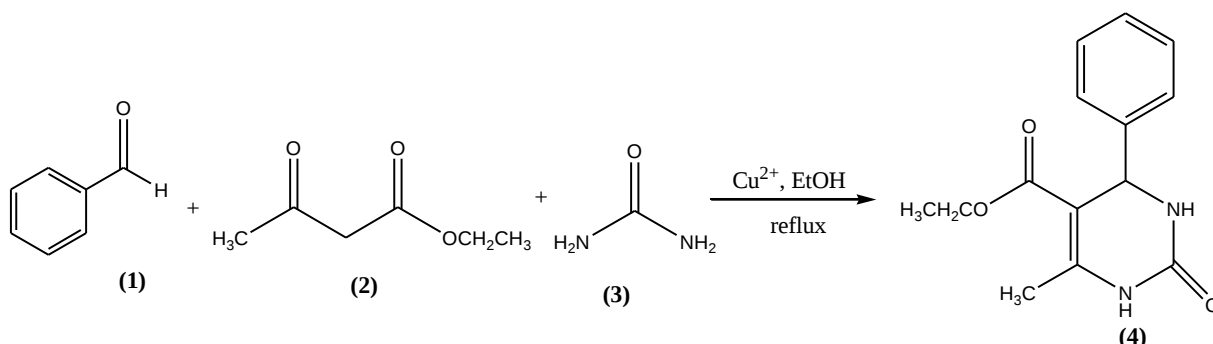
الهدف من هذه الدراسة هو اختبار فعالية المحفز توزيعات النحاس $\text{Cu}(\text{OTs})_2$ على تكاثف Biginelli وهذا نظرا لعدم استعماله من قبل في هذا النوع من التفاعلات وكذا لعدم سميته وامكانية استرجاعه واستخدامه مرة أخرى.

بداية قمنا بتحضير هذا المحفز وفق طريقة Girolami ¹²³ بأخذ 1 مكافئ من CuCl_2 و 2 مكافئ من حمض $p\text{HOTs}$. (المخطط 40)



المخطط 40

حيث حصلنا على راسب أخضر رمادي بعد تنقيته باستخدام Et_2O ، ثم إعادة بلورته باستعمال مزيج من الماء والميثانول وأستونتريل بالنسب التالية (1:2:7) على التوالي. بعد تحضير توزيعات النحاس تم استعمالها في تفاعل Biginelli بمزج 1 مكافئ من بنزالدهيد (1)، 1.5 مكافئ من أسيتو أسيتات الإيثيل (2)، 1 مكافئ من اليوريا (3) و 0.1 مكافئ من هذا المحفز؛ يسخن المزيج حتى الغليان في وجود الإيثانول كمذيب. فكان مردود 3،4- ثنائي هيدرو بيريميدين (4) المحضر 72% في زمن تفاعل 4 ساعات. (المخطط 41)



المخطط 41

لتحديد شروط التفاعل الأفضل من مذيب وتركيز للمحفز قمنا بإجراء دراسة معمقة لهذا التكاثر. حيث قمنا بانجاز عدة تجارب في وجود مذيبات متنوعة وتركيزات مختلفة لتوزيعات النحاس.

النتائج المتحصل عليها ملخصة في الجدول (8).

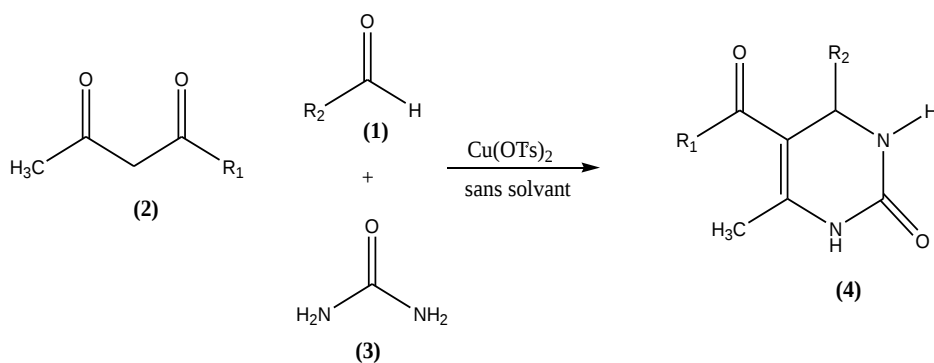
الجدول (8): تحضير DHPM : تأثير تركيز المحفز والمذيب

Entrée	Catalyseur (eq)	Solvant	Temps (h)	R _{dt} (%)
1	0.1	Toluène	24	traces
2	0.1	CH ₂ Cl ₂	24	41
3	0.1	THF	5	70
4	0.1	CH ₃ CN	4	75
5	0.1	Sans	3	86
6	0.05	//	5	65

من خلال هذه النتائج نلاحظ أن المذيبات القطبية تعطي مردودات جيدة ولكن في غياب المذيب كان المردود أفضل وعليه فالشروط المناسبة هي: 0.1 مكافئ من محفز التوزيعات في غياب أي مذيب.

III- 1- 2- تعميم شروط التفاعل

للتأكد من فعالية الشروط المتحصل عليها سابقا قمنا بتحضير عدة مركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون وذلك باستعمال ألدهيدات مختلفة عطرية وأليفاتية (1) وكذا اسيتو استات الايثيل أو 2،4- ثنائي بنتاديون كثنائي كربونيل (2) و اليوريا (3) في وجود Cu(OTs)₂ كمحفز (المخطط 42).



المخطط 42

النتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (9).

الجدول (9): تحضير مشتقات DHPM محفزة بـ $\text{Cu}(\text{OTs})_2$

Produit	R_2	R_1	Temps (h)	*Rdt (%)	$T_{\text{fus}}(\text{C}^\circ)$	
					mesurée	rapportée
ZS 1	C_6H_5	OC_2H_5	3	86	201-203	205-206 ¹²⁴
ZS 2	4-Cl- C_6H_4	OC_2H_5	2	95	213-215	213-215 ⁴
ZS 3	4-F- C_6H_4	OC_2H_5	2	90	176-178	175-177 ⁷⁵
ZS 4	3,4-Dibenzyl- OC_6H_3	OC_2H_5	3	88	162-164	-
ZS 5	2-F- C_6H_4	OC_2H_5	3	83	237-239	235-236 ¹²⁵
ZS 6	2-Br- C_6H_4	OC_2H_5	3	90	207-209	207-208 ¹²⁶
ZS 7	2-Cl- C_6H_4	OC_2H_5	4	85	221-223	227-228 ¹²⁷
ZS 8	C_6H_{11}	OC_2H_5	4	65	232-234	237-238 ^{128,129}
ZS 9	$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	OC_2H_5	4	58	187-189	195-197 ¹³⁰
ZS 10	$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	OC_2H_5	3	51	240-242	240-242 ¹³¹
ZS 11	C_6H_5	CH_3	4	72	231-233	233-236 ¹³²
ZS 12	2- $\text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$	CH_3	4	74	254-256	252-254 ⁷⁴
ZS 13	3- $\text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_4$	CH_3	4	83	244-246	245-246 ¹³³
ZS 14	3-Br-4- $\text{OCH}_3-\text{C}_6\text{H}_3$	CH_3	3	79	228-230	-

* المردود معطى بعد الفصل الكروماتوغرافي

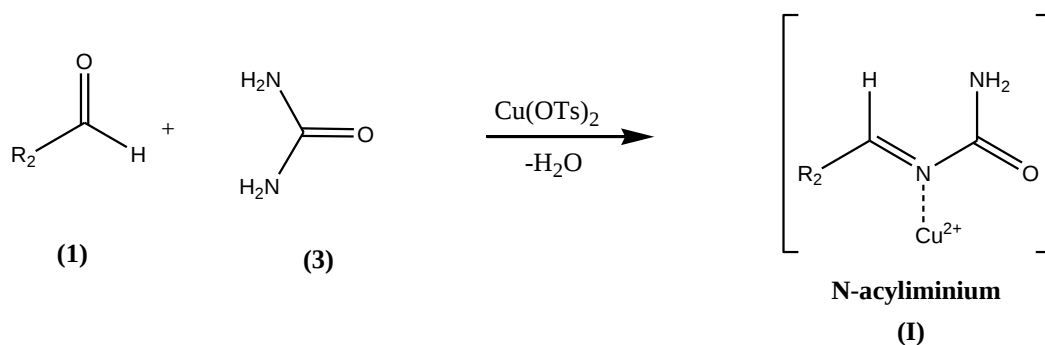
من خلال هذا الجدول نلاحظ مايلي:

- المركبات DHPM تم الحصول عليها عموما بمردودات جيدة في زمن تفاعل قصير.
- استعمال اسيتو استات الايثيل لتحضير مركبات DHPM تعطي مردود أفضل نظرا لفعاليتها مقارنة مع 2،4- ثنائي بنتاديون.
- الألهيدات الأروماتية أكثر فعالية وتعطي مردودا أعلى من الألهيدات الأليفاتية.
- نظرا لوجود الإعاقة الفراغية عند الألهيدات الأروماتية المستبدلة في الوضع 2 فهي أقل فعالية مقارنة مع نظيراتها المستبدلة في الوضع 4.

III-1-3- آلية التفاعل

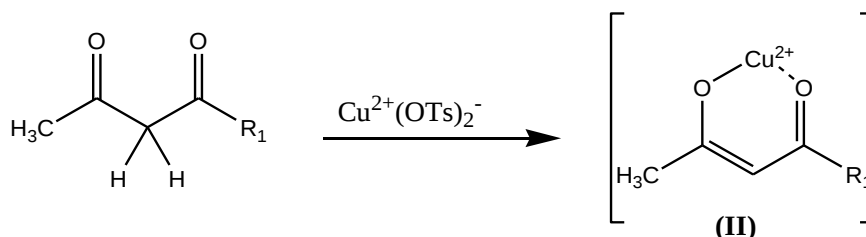
من خلال الدراسات السابقة^{4،11،65} والنتائج المتحصل عليها يمكننا اقتراح آلية التفاعل التالية.

- تشكل الوسيط N-أسيلمينيوم (I) نتيجة تكاثف الألهيد (1) مع اليوريا (3) مع نزع جزيئة ماء. (المخطط 43)



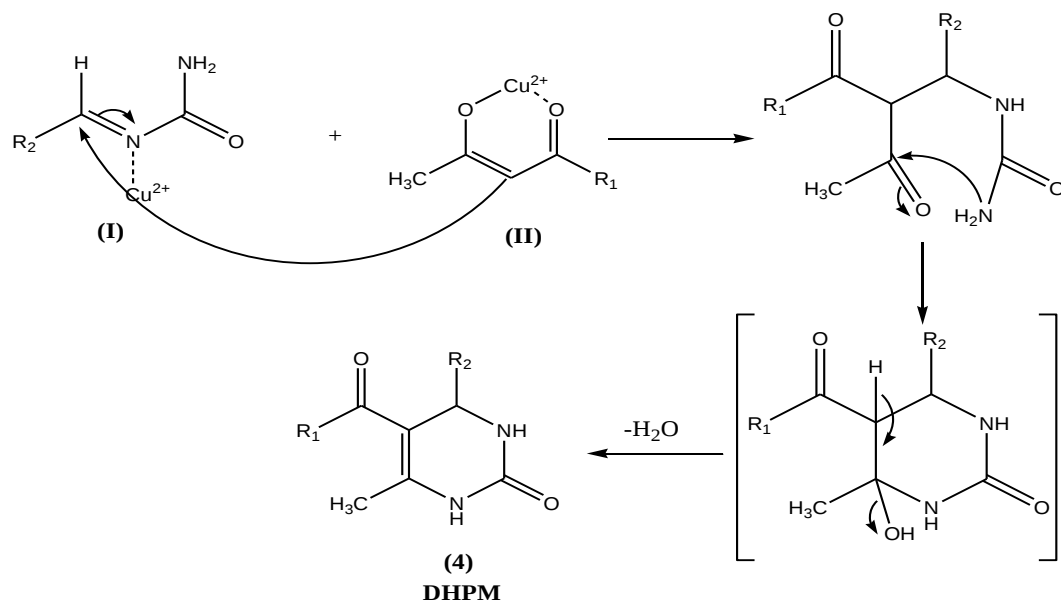
المخطط 43

- تشكل الوسيط (II) عن طريق تفاعل جزيئة β- ثنائي كربونيل مع النحاس. (المخطط 44)



المخطط 44

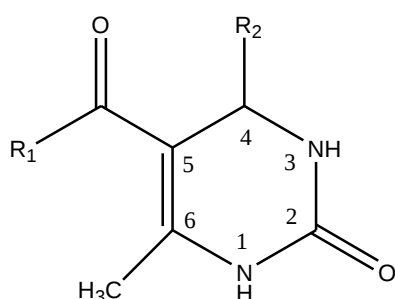
- تكاثف الوسيط (I) و الوسيط (II) للحصول على DHPM. (المخطط 45)



المخطط 45

III-1-4- التحليل الطيفي

تم التعرف على البنية الكيميائية للمركبات التي قمنا بتحضيرها بطرق التحليل الطيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN و IR وبالمقارنة مع المعطيات الواردة في المنشورات.



ZS 1	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$
ZS 2	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
ZS 3	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = 4\text{-F-C}_6\text{H}_4$
ZS 4	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = 3, 4\text{-Benzyl-OC}_6\text{H}_3$
ZS 5	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = 2\text{-F-C}_6\text{H}_4$
ZS 6	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = 2\text{-Br-C}_6\text{H}_4$
ZS 7	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
ZS 8	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_{11}$
ZS 9	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$
ZS 10	$\text{R}_1 = \text{OC}_2\text{H}_5$,	$\text{R}_2 = \text{CH}=\text{CH-C}_6\text{H}_5$
ZS 11	$\text{R}_1 = \text{CH}_3$,	$\text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$
ZS 12	$\text{R}_1 = \text{CH}_3$,	$\text{R}_2 = 2\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$
ZS 13	$\text{R}_1 = \text{CH}_3$,	$\text{R}_2 = 3\text{-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$
ZS 14	$\text{R}_1 = \text{CH}_3$,	$\text{R}_2 = 3\text{-Br, 4-OCH}_3\text{-C}_6\text{H}_3$

III-1-4-1- طيف الامتصاص لأشعة تحت الحمراء IR

تتميز كل الأطياف لأشعة تحت الحمراء بحزمتين متتاليتين خاصة بالرابطين NH لنواة ثنائي هيدروبيريميدينون اللتان تظهران بين $[3228 - 3352] \text{ cm}^{-1}$ و $[3105 - 3277] \text{ cm}^{-1}$ على التوالي. وعصابة خاصة بكربونيل الأستر ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) أو الكتون (COCH_3) التي تظهر عند المجال $[1681 - 1707] \text{ cm}^{-1}$. تليها حزمة امتصاص لمجموعة $\text{C}=\text{O}$ خاصة بالوظيفة الأميدية في المجال $[1598 - 1647] \text{ cm}^{-1}$. بينما العصابة الخاصة بالرابطة الثنائية كاربون - كاربون ($\text{C}=\text{C}$) للحلقة الأروماتية و النواة DHPM مسجلة عند $[1447 - 1510] \text{ cm}^{-1}$.

III-1-4-2- طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN

أهم ما يميز أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركبات 3،4- ثنائي هيدرو بيريميدينون ماييلي:

- إشارتين أحاديتين عريضتين خاصة ببروتونات مجموعة الأمين في الوضع 1 و 3 تتراوح بين $[8.86 - 9.25] \text{ ppm}$ وبين $[7.3 - 7.81] \text{ ppm}$ على التوالي.

- البروتون H4 يظهر على شكل أحادية تتراوح بين $[4.95 - 5.62] \text{ ppm}$ عند وجود مستبدل عطري في الوضع 4 للنواة ثنائي هيدروبيريميدينون أما بالنسبة للمركبات **ZS 8**، **ZS 9** يظهر على شكل أحادية عريضة عند 3.9 ppm ، 3.94 ppm على التوالي، وعند 4.71 ppm على شكل متعددة بالنسبة للمركب **ZS 10**.

- مجموعة المثل المرتبطة بالنواة ثنائي هيدروبيريميدينون في الوضع 6 تظهر على شكل أحادية عند المجال $[2.04 - 2.32] \text{ ppm}$.

- إضافة للإشارات السابقة فإن المركبات المحضرة انطلاقاً من اسيتو استات ايثيل تظهر إشارتين منسوبة لبروتونات مجموعة الايثيل لوظيفة الاستر ($\text{COOCH}_2\text{CH}_3$) احدهما رباعية خاصة بـ CH_2 تظهر عند المجال

[3.75 - 4.06] ppm ، والأخرى فهي عبارة عن ثلاثية خاصة ببروتونات المثل CH₃ عند الإزاحة [0.85 - 1.18] ppm. أما بالنسبة للمركبات المحضرة انطلاقاً من 4،2- ثنائي بنتاديون فتُظهر إشارة أحادية توافق بروتونات مجموعة المثل لوظيفة الكتون (COCH₃) في المجال [2.03 - 2.13] ppm.

- إشارات البروتونات الخاصة بالنواة الأروماتية تظهر في المجال [6.72 - 7.55] ppm على شكل إشارات مختلفة حسب إستبدال الألدريد الأروماتي.

III-1-4-3- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ¹³C RMN

تمتاز أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمركبات التي تم تصنيعها بمايلي:

- إشارة عند 194 ppm خاصة بكاربونيل الوظيفة الكيتونية (COCH₃) أو إشارة تتراوح بين [164.9 - 165.8] ppm، توافق مجموعة الكاربونيل للوظيفة الأستيرية (COOCH₂CH₃).
- إشارة خاصة بالكاربونيل C=O للوظيفة ثنائي أميد يظهر في المجال [151.2 - 153.2] ppm.
- أما كربون C6 وكربونات النواة الأروماتية فتظهر في المجال [110.4 - 160.8] ppm. تليها إشارة تخص كربون C5 تظهر بين [97.8 - 110.12] ppm.
- إشارة الكربون C4 تظهر عند المجال [52.6 - 59.5] ppm.
- إشارة كربون الميثيلان والمثل المرتبطان بالوظيفة الأستيرية (COOCH₂CH₃) فتظهرا عند [51.9-55.5] ppm ، [13.9-14.3] ppm على التوالي، بينما كربون المثل المرتبط بالوظيفة الكيتونية (COCH₃) يظهر في المجال [30.2 - 30.7] ppm.
- إشارة تتراوح بين [15.9-18.9] ppm خاصة بكربون مجموعة المثل المرتبط بـ C6.

الجدول (10) : طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^1H RMN) للمركبات 4،3- ثنائي هيدرو بيريميدين (δ ppm و J Hz)

Produit	R_2	R_1		N1-H	N3-H	H_4	CH_3
		OCH ₂	CH ₃				
ZS 1	7.16 - 7.29 (m, 5H)	3.93 (q, 2H) $J= 7.2$	1.03 (t, 3H) $J= 7.2$	9.15 (s, 1H)	7.69 (s, 1H)	5.1 (s, 1H)	2.2 (s, 3H)
ZS 2	7.02 - 7.16 (m, 4H)	3.75 (q, 2H) $J= 7.2$	0.85 (t, 3H) $J= 7.2$	9.01 (s, 1H)	7.55 (s, 1H)	4.95 (s, 1H)	2.04 (s, 3H)
ZS 3	7.1 - 7.3 (m, 4H)	3.97 (q, 2H) $J= 6.0$	1.07 (t, 3H) $J= 6.0$	9.2 (s, 1H)	7.72 (s, 1H)	5.14 (s, 1H)	2.24 (s, 3H)
ZS 4	7.34 -7.42 (m, 10H), 6.95 - 7.01 (m, 2H) 6.72 - 6.75 (m, 1H)	3.96 (q, 2H) $J= 6.9$	1.08 (t, 3H) $J= 6.9$	9.13 (s, 1H)	7.65 (s, 1H)	5.08 (s, 1H)	2.23 (s, 3H)
ZS 5	7.13 – 7.29 (m, 4H)	3.91 (q, 2H) $J= 7.0$	1.02 (t, 3H) $J= 7.0$	9.22 (s, 1H)	7.68 (s, 1H)	5.41 (s, 1H)	2.22 (s, 3H)
ZS 6	7.55 (d, $J=7.8$, 1H), 7.15 - 7.37 (m, 3H)	3.88 (q, 2H) $J= 6.0$	0.98 (t, 3H) $J= 6.0$	9.25 (s, 1H)	7.67 (s, 1H)	5.6 (s, 1H)	2.3 (s, 3H)
ZS 7	7.21- 7.44 (m, 4H)	3.85 (q, 2H) $J= 7.1$	0.97 (t, 3H) $J= 7.1$	9.24 (s, 1H)	7.66 (s, 1H)	5.62 (s, 1H)	2.32 (s, 3H)
ZS 8	1.6 - 1.7 (m, 7H), 1.13- 1.38 (m, 4H)	4.03 (q, 2H) $J= 7.0$	1.18 (t, 3H) $J= 7.0$	8.86 (s, 1H)	7.3 (s, 1H)	3.9 (s.l, 1H)	2.16 (s, 3H)

ZS 9	1.66 (m, 1H), 0.81 (d, $J=7.0$, 3H), 0.73 (d, $J=7.0$, 3H)	4.05 (q, 2H) $J= 7.0$	1.17 (t, 3H) $J= 7.0$	8.9 (s, 1H)	7.3 (s, 1H)	3.94 (s.l, 1H)	2.16 (s, 3H)
ZS 10	7.17 - 7.38 (m, 5H _{arom.}), 6.34 (d, $J=16.2$, 1H), 6.17 (dd, $J=5.7$, $J=15.9$, 1H)	4.06 (q, 2H) $J= 7.2$	1.17 (t, 3H) $J= 7.2$	9.13 (s, 1H)	7.54 (s, 1H)	4.71 (m, 1H)	2.2 (s, 3H)
ZS 11	7.23 - 7.33 (m, 5H)	-	2.09 (s, 3H)	9.18 (s, 1H)	7.81 (s, 1H)	5.26 (s, 1H)	2.27 (s, 3H)
ZS 12	7.24(t d, $J=1.5$, 7.8, 1H), 7.01 - 7.07 (m, 2H), 6.9(t, $J=7.5$, 1H), 3.83(s, 3H, OCH ₃)	-	2.03 (s, 3H)	9.12 (s, 1H)	7.34 (s, 1H)	5.6 (s, 1H)	2.3 (s, 3H)
ZS 13	7.25 (t, $J=9.0$, 1H), 6.8 - 6.85 (m, 3H) 3.73 (s, 3H, OCH ₃)	-	2.11 (s, 3H)	9.16 (s, 1H)	7.8 (s, 1H)	5.24 (s, 1H)	2.3 (s, 3H)
ZS 14	7.43 (s, 1H), 7.2 (d, $J=8.4$, 1H), 7.07 (d, $J=8.4$, 1H), 3.82 (s, 3H, OCH ₃)	-	2.13 (s, 3H)	9.21 (s, 1H)	7.81 (s, 1H)	5.23 (s, 1H)	2.3 (s, 3H)

الجدول (11) : طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون (^{13}C RMN) للمركبات 4,3- ثنائي هيدرو بيريميدين (δ ppm)

Produit	R ₂ et C ₆	R ₁		C ₅	C ₄	CO	COR ₂	CH ₃	Substituants sur Ar
		OCH ₂	CH ₃						
ZS 1	148.4, 144.9, 128.4, 127.3, 126.3	53.9	14.1	99.3	59.2	152.2	165.3	17.8	-
ZS 2	148.8, 143.7, 132.0, 128.4, 128.0	53.6	14.2	99.1	59.5	152.0	165.4	18.0	-
ZS 3	159.7, 148.5, 141.1, 128.2, 115.1	53.3	14.0	99.1	59.2	151.9	165.2	17.7	-
ZS 4	148.2, 147.9, 147.5, 137.8, 137.2, 128.3, 127.7, 127.5, 118.7, 114.2, 113.1	53.4	14.1	99.2	59.1	152.1	165.3	17.7	-
ZS 5	160.8, 157.9, 149.1, 132.0, 129.9, 125.3, 116.1	52.0	14.3	97.9	59.4	152.0	165.6	18.1	-
ZS 6	149.2, 143.3, 132.5, 129.3, 128.7, 128.4, 122.2	53.9	13.9	98.2	59.0	151.2	164.9	17.6	-
ZS 7	149.3, 142.7, 132.6, 129.6, 129.5, 129.2, 128.1	51.9	14.1	98.3	59.1	151.3	165.2	17.8	
ZS 8	148.3, 44.9, 28.5, 26.3, 26.0, 25.9, 25.7	55.0	14.2	98.5	59.1	153.2	165.8	17.8	-
ZS 9	148.5, 34.6, 18.5, 17.8	55.5	14.2	98.1	59.1	153.2	165.8	15.9	-
ZS 10	148.5, 136.2, 129.9, 128.7, 128.1, 127.6, 126.3	51.9	14.3	97.8	59.2	152.6	165.2	17.8	-
ZS 11	148.6, 144.4, 128.9, 127.7, 126.6	-	30.7	110.1	54.1	152.5	194.9	18.9	-

النتائج والمناقشة

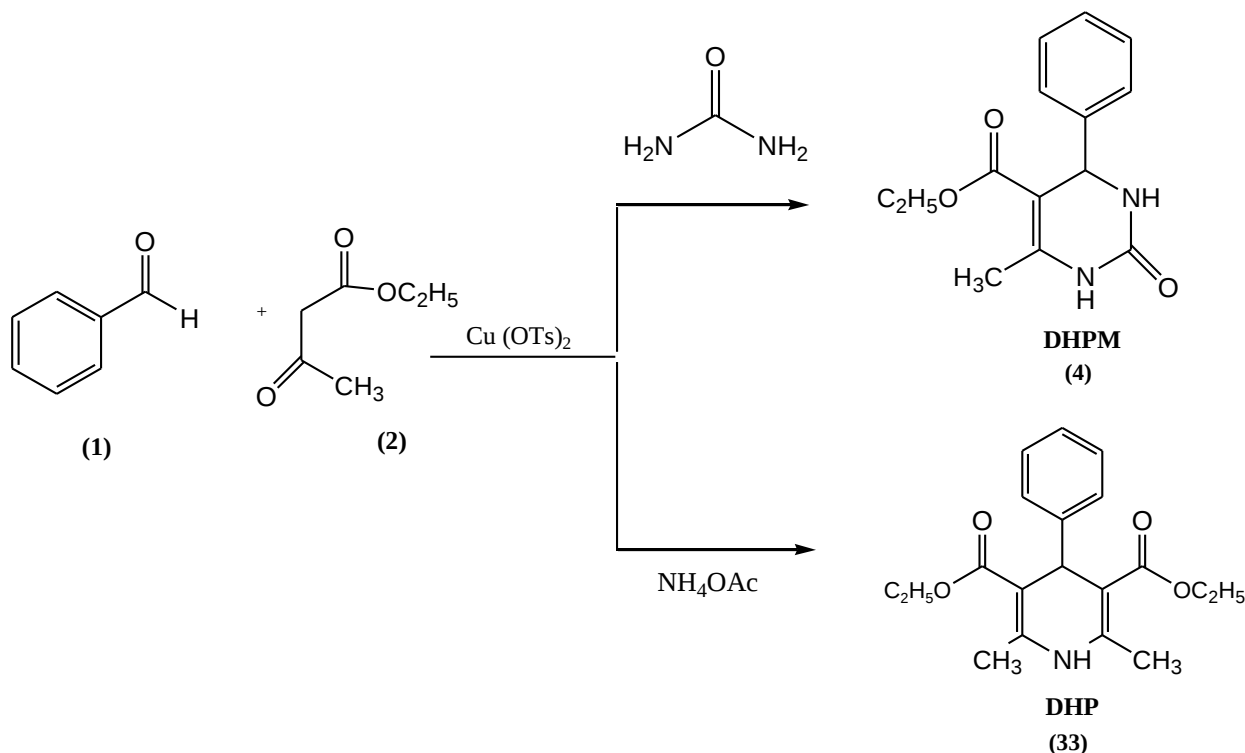
ZS 12	156.2, 148.1, 130.9, 128.8, 126.7, 120.3, 111.2	-	30.6	107.7	55.4	152.1	194.4	18.6	48.6 (OCH ₃)
ZS 13	159.3, 148.1, 145.6, 129.6, 118.3, 112.6, 112.1,	-	30.2	109.3	53.6	152.1	194.2	18.8	54.9 (OCH ₃)
ZS 14	154.5, 148.2, 137.9, 130.9, 126.8, 112.6, 110.4	-	30.3	109.4	52.6	151.9	194.1	18.9	56.2 (OCH ₃)

III-1-5- خلاصة

يتضمن هذا الجزء، تحضير عدد من المركبات الحلقية غير المتجانسة الأزوتية من نوع 3،4- ثنائي هيدروبييريدينون بمردودات تتراوح بين [51 - 95] % وفق تكاثف Biginelli بطريقة بسيطة وسهلة غير مكلفة، محفزة بتوزيلات النحاس الغير سام الذي يمكن استرجاعه واستعماله مرة أخرى دون أن يفقد من فعاليته.

ونظرا لهذه النتائج الجيدة ارتأينا تطبيقها على تفاعل Hantzsch في نفس الشروط من أجل تصنيع مشتقات 1،4- ثنائي هيدروبييريدين.

ويأتي هذا الاهتمام بهذا النوع من المركبات (DHP و DHPM) نظرا لما عرف عنها من نشاطات حيوية هامة على جسم الإنسان وغيره من الكائنات الحية وكذا التشابه الكبير لشروط التفاعل بين التفاعلين Biginelli و Hantzsch . (المخطط 46)

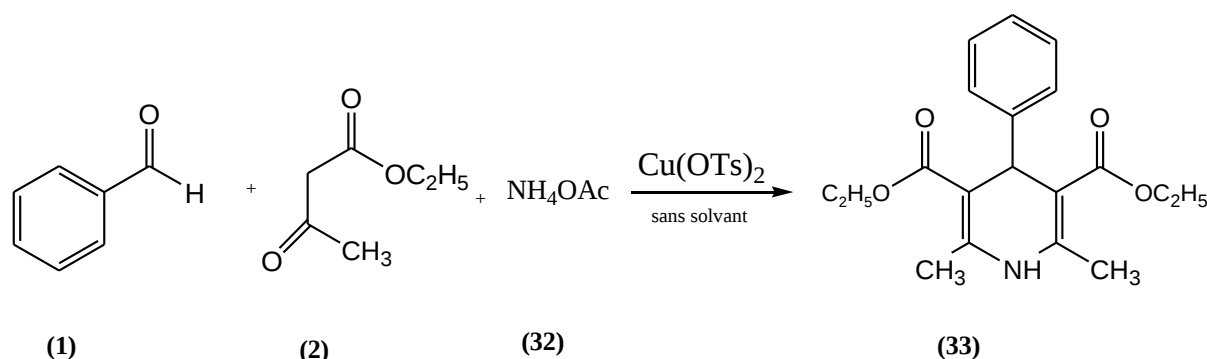


المخطط 46

III- 2- المركبات 1،4- ثنائي هيدروبيريدين

نظرا للفعالية الجيدة للمحفز $\text{Cu}(\text{OTs})_2$ من حيث المردود والزمن القصير في تحضير المركبات الهيدروبيريميدينونية إرتأينا دراسة فعالية هذا المحفز لتحضير مشتقات 1،4- ثنائي هيدروبيريدين (6) حسب تفاعل Hantzsch.

ولهذا استعملنا نفس الشروط المتحصل عليها سابقا لتفاعل Biginelli حيث يسخن المزيج حتى الغليان في غياب المذيب للمتفاعلات التالية: ألدهيد (1)، أسيتوأسيتات الإيثيل (2) وأسيتات الأمونيوم (32) و $\text{Cu}(\text{OTs})_2$ كمحفز. حيث تحصلنا على المركب (33) بمردود جيد 90%. (المخطط 47).



المخطط 47

ومن خلال هذه النتيجة المتحصل عليها الجد مشجعة، قمنا بتحضير عدة مركبات من نوع DHP باستخدام ألدهيدات مختلفة والنتائج المتحصل عليها مبينة في الجدول (12).

الجدول (12): تحضير مشتقات DHP محفزة بـ $\text{Cu}(\text{OTs})_2$

Produit	R	Temps (h)	*Rdt (%)	$T_{\text{fus}}(\text{C}^\circ)$	
				mesurée	rapportée
ZS 15	C_6H_5	6	90	159-161	158-160 ¹³⁴
ZS 16	4-F- C_6H_4	5	83	147-149	149-150.5 ¹³⁵
ZS 17	3-OCH ₃ - C_6H_4	6	82	118-120	124-125 ¹³⁶
ZS 18	2-Cl- C_6H_4	6	80	125-127	126-128 ¹³⁷
ZS 19	4-OH- C_6H_4	5	76	228-230	230-232 ¹¹⁷
ZS 20	4-Cl- C_6H_4	6	85	151-153	149.5-151 ¹³⁸
ZS 21	4-OCH ₃ - C_6H_4	5	88	155-157	157-159 ¹¹⁷
ZS 22	C_6H_{11}	6	56	122-124	-
ZS 23	$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$	7	64	147-149	148-150 ¹¹¹

* المردود معطى بعد الفصل الكروماتوغرافي أو إعادة البلورة.

ما يمكن استنتاجه من هذه النتائج أن:

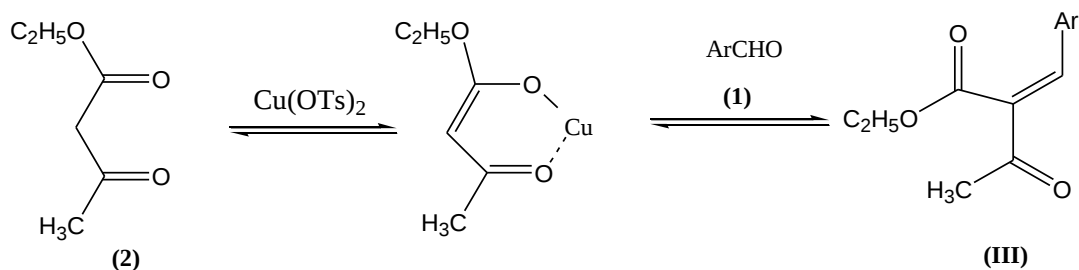
- الألهيدات الأروماتية تعطي مردودا اعلى من الألهيد الأليفاتي (ZS 22).
- الألهيدات الأروماتية المستبدلة في الوضع 4 عموما أكثر فعالية من حيث المردود مقارنة مع باقي الألهيدات الأروماتية المستبدلة في الوضع 2 أو 3.

III- 2- 1- آلية التفاعل

من خلال الدراسات السابقة والنتائج المتحصل عليها يمكن أن نقترح آلية التفاعل التالية:

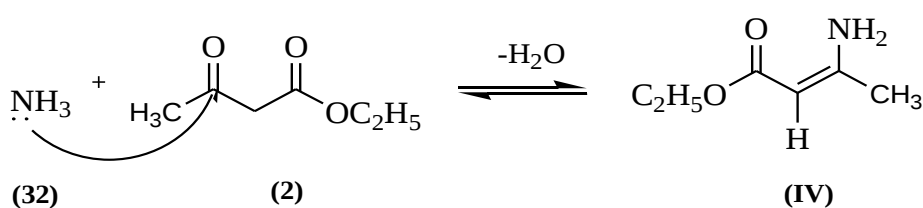
- تشكل الوسيط (III) عن طريق تفاعل Knoevenagel المحفز بتوزيلات النحاس.

(المخطط 48)



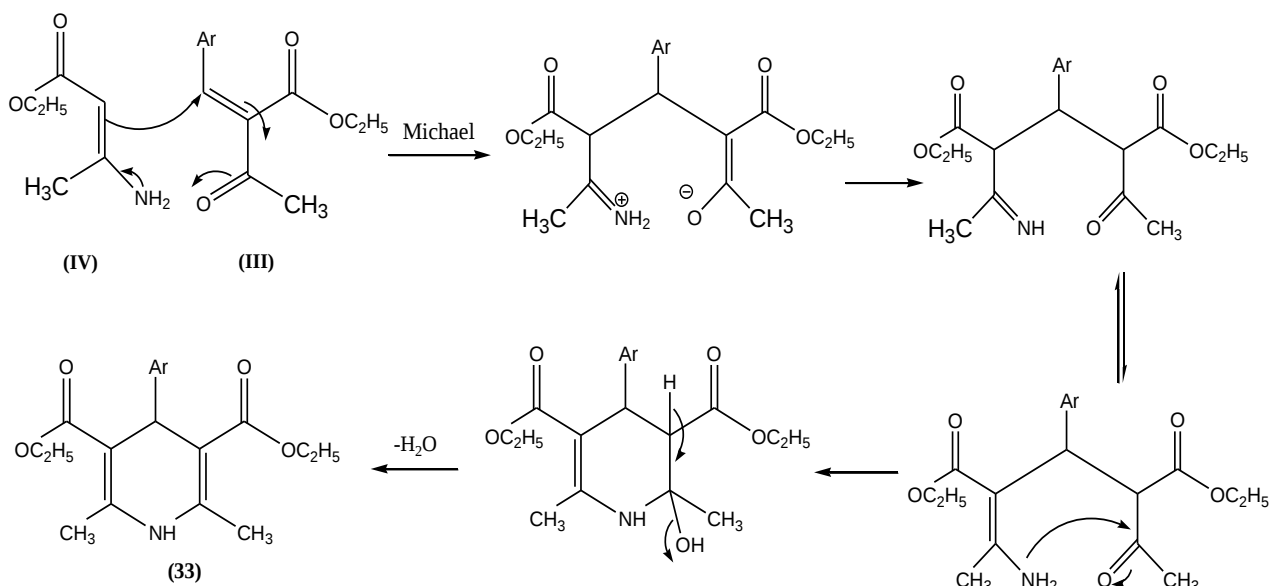
المخطط 48

- تشكل الوسيط (IV) عن طريق تكاثف الجزيئة الثانية لأسييتو أسيتات الإيثيل مع الأمونياك. (المخطط 49)



المخطط 49

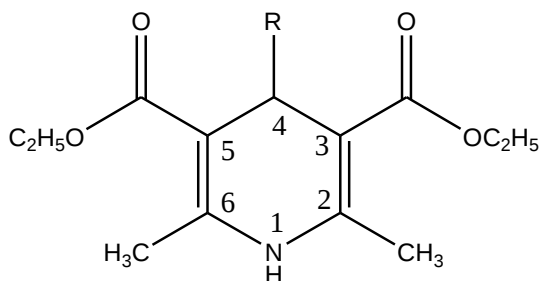
- تكاثف الوسيطين (III) و (IV) عن طريق إضافة Micheal التي تعطي سلسلة مفتوحة التي تغلق لتشكل DHP مع نزع جزيئة ماء. (المخطط 50)



المخطط 50

III-2-2 - التحليل الطيفي

تم التأكد من البنية الكيميائية للمركبات 1،4-ثنائي هيدروبيريدين المحضرة بواسطة طرق التحليل الطيفي ^1H RMN و ^{13}C RMN و IR ومقارنة النتائج المحصل عليها مع المعطيات الواردة في المنشورات.



ZS 15	R= C ₆ H ₅
ZS 16	R= 4-F-C ₆ H ₄
ZS 17	R= 3-O-CH ₃ -C ₆ H ₄
ZS 18	R= 2-Cl-C ₆ H ₄
ZS 19	R= 4-OH-C ₆ H ₄
ZS 20	R= 4-Cl-C ₆ H ₄
ZS 21	R= 4-O-CH ₃ -C ₆ H ₄
ZS 22	R= C ₆ H ₁₁
ZS 23	R= CH=CH-C ₆ H ₅

III-2-2-1 - طيف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء IR

تظهر أطياف الامتصاص للأشعة تحت الحمراء تواجد حزمة امتصاص في المجال [1221-1207] cm^{-1} تظهر تواجد الرابطة C-O للأستر. كما توجد حزمة امتصاص بين [1704-1682] cm^{-1} لمجموعة الكربونيل الموافقة للرابطة الثنائية، وحزمة امتصاص أخرى خاصة بوظيفة NH في المجال [3360-3322] cm^{-1} .

III-2-2-2 - طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون ^1H RMN

أهم ما يميز أطياف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون للمركبات المصطنعة هو:

ظهور إشارة أحادية بين [6.87-5.59] ppm خاصة بالبروتون NH للنواة 1،4-ثنائي هيدروبيريدين، تليها إشارة أحادية تتراوح بين [5.47-4.9] ppm لبروتون H₄. أما بروتونات المثل (O-CH₂-CH₃) المرتبطة بالوظيفة الأسترية تظهر على شكل

ثلاثية عند الإزاحة [1.3-1.02] ppm بثابت تزاوج $J=7.2$ Hz ، أما الميثيلان (O-CH₂-CH₃) فيظهر على شكل رباعية عند الإزاحة [4.17-4.06] ppm . أما مجموعتي الميثيل المرتبطة بالنواة 4،1- ثنائي هيدروبييريدين تظهر على شكل أحادية بتكامل ستة بروتونات في المجال [2.51-2.25] ppm. بينما بروتونات النواة الأروماتية تظهر عند المجال [7.46-6.79] ppm على شكل متعددة تختلف من مركب لآخر حسب المستبدل على النواة الأروماتية.

III- 2- 2- 3- طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون ¹³C RMN

ما تمتاز به أطياف الرنين النووي المغناطيسي للكربون للمركبات التي تم تحضيرها هو:

إشارة تتراوح بين [169.2-167.2] ppm توافق مجموعة الكربونيل للوظيفة الأسترية (COOCH₂CH₃). أما بالنسبة للكربونات الأروماتية والأوليفنية C₂ و C₆ فتظهر في المجال [160.3-112.1] ppm. بينما الإشارة الخاصة الكربونين الأوليفين المتكافئين C₃ و C₅ تظهر عند المجال [108.8-101.1] ppm. تليها إشارة تتراوح بين [40.8-30.2] ppm خاصة بالكربون C₄. أما كربون الميثيلان المرتبط بالوظيفة الأسترية (COOCH₂CH₃) فيظهر عند [61.1-59.3] ppm وكربون مجموعة الميثيل (COOCH₂CH₃) لنفس الوظيفة فيظهر عند المجال [15.5-13.9] ppm. أما كربون الميثيل المرتبط بـ C₂ و C₆ يظهر عند [23.1-18.8] ppm.

الجدول (13) : طيف الرنين النووي المغناطيسي للبروتون (^1H RMN) للمركبات 4،1- ثنائي هيدروبيريدين (δ ppm و J Hz)

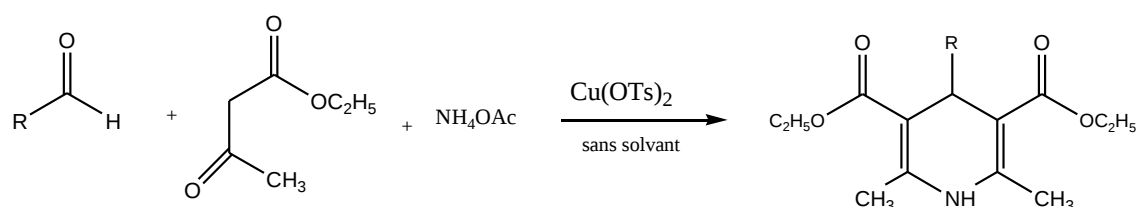
Produit	R	NH	O-CH ₂ -CH ₃		CH ₃	H ₄
			CH ₂	CH ₃		
ZS 15	7.11 - 7.32 (m, 5H)	6.03 (s, 1H)	4.11 (q, 4H) $J = 7.2$	1.25 (t, 6H) $J = 7.2$	2.32 (s, 6H)	5.01 (s, 1H)
ZS 16	7.24 - 7.3 (m, 4H)	5.92 (s, 1H)	4.12 (q, 4H) $J = 7.2$	1.24 (t, 6H) $J = 7.2$	2.34 (s, 6H)	5.0 (s, 1H)
ZS 17	7.12 (t, $J = 8.0$, 1H), 6.84 - 6.9 (m, 3H), 3.75 (s, 3H, OCH ₃)	5.81 (s, 1H)	4.09 (q, 4H) $J = 7.2$	1.22 (t, 6H) $J = 7.2$	2.3 (s, 6H)	4.98 (s, 1H)
ZS 18	7.1 - 7.46 (m, 4H)	6.87 (s, 1H)	4.12 (q, 4H) $J = 7.2$	1.24 (t, 6H) $J = 7.2$	2.27 (s, 6H)	5.47 (s, 1H)
ZS 19	7.12 (d, $J = 8.5$, 2H), 6.79 (d, $J = 8.5$, 2H)	5.59 (s, 1H)	4.06 (q, 4H) $J = 7.2$	1.02 (t, 6H) $J = 7.2$	2.51 (s, 6H)	4.9 (s, 1H)
ZS 20	7.2 - 7.29 (m, 4H)	6.27 (s, 1H)	4.15 (q, 4H) $J = 7.2$	1.27 (t, 6H) $J = 7.2$	2.35 (s, 6H)	5.02 (s, 1H)
ZS 21	7.27 (d, $J = 8.7$, 2H), 6.82 (d, $J = 8.7$, 2H), 3.82 (s, 3H, OCH ₃)	6.06 (s, 1H)	4.17 (q, 4H) $J = 7.2$	1.3 (t, 6H) $J = 7.2$	2.38 (s, 6H)	5.01 (s, 1H)
ZS 22	1.58 - 1.60 (m, 2H), 1.48- 1.51 (m, 3H), 1.35- 1.37 (m, 1H), 1.02 - 1.23 (m, 3H), 0.84- 0.99 (m, 2H)	6.06 (s, 1H)	4.12 (q, 4H) $J = 7.0$	1.24 (t, 6H) $J = 7.0$	2.25 (s, 6H)	3.87 (d, $J = 6.0$, 1H)
ZS 23	7.11 - 7.29 (m, 5H), 6.11 - 6.22 (m, 2H, 2CH éthyléniques)	5.77 (s, 1H)	4.15 (q, 4H) $J = 7.2$	1.25 (t, 6H) $J = 7.2$	2.28 (s, 6H)	4.58 (d, $J = 6.0$, 1H)

الجدول (14) : طيف الرنين النووي المغناطيسي للكربون (^{13}C RMN) للمركبات 1،4-ثنائي هيدروبيريدين (δ ppm)

Produit	Substituants sur Ar	R, C ₂ et C ₆	C ₃ et C ₅	C ₄	CO	O-CH ₂ -CH ₃		CH ₃
						CH ₂	CH ₃	
ZS 15	-	147.8, 144.1, 129.2, 128.6, 127.9, 126.2	103.9	39.6	167.8	59.7	14.2	19.5
ZS 16	-	144.4 129.9, 129.8, 129.4, 128.4	104.4	39.5	167.9	60.1	14.7	19.9
ZS 17	55.8	160.3, 149.9, 144.6, 129.2, 121.4, 114.9, 112.1	104.9	40.8	169.2	60.8	15.5	20.8
ZS 18	-	145.6, 144.5, 132.1, 131.3, 129.0, 127.1, 126.5	103.1	37.4	167.7	59.5	13.95	18.8
ZS 19	-	156.7, 155.6, 129.8, 127.8, 115.9, 114.2	108.8	30.2	168.5	61.1	14.2	23.1
ZS 20	-	146.3, 144.3, 131.6, 129.2, 127.9, 126.7	103.5	39.2	167.5	59.8	14.2	19.3
ZS 21	55.1	157.8, 143.8, 140.4, 133.7, 128.8, 113.0	104.2	38.7	167.8	59.7	14.2	19.4
ZS 22	-	144.8, 45.8, 28.8, 26.7, 24.9	101.6	38.3	168.8	59.6	14.3	19.3
ZS 23	-	144.5, 137.4, 131.4, 127.9, 127.6, 126.4, 125.8	101.1	36.1	167.2	59.3	14.0	19.1

III-2-3 خلاصة

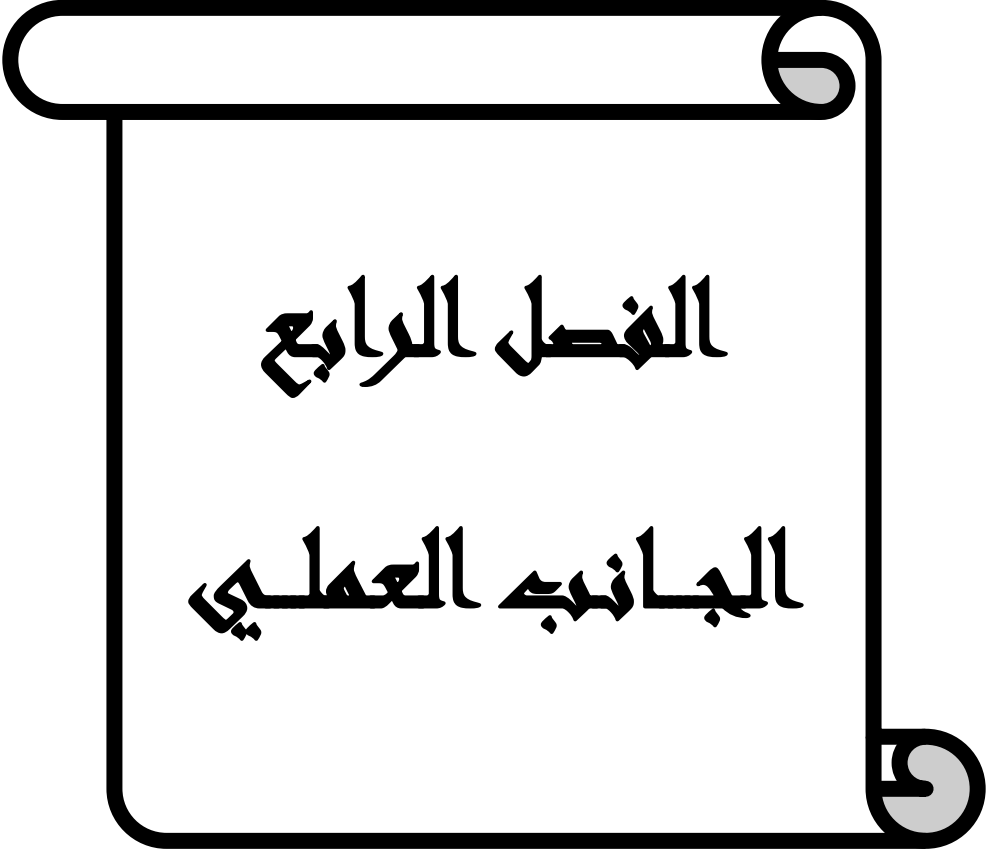
من خلال هذا الجزء من العمل تمكنا من تحضير 9 مركبات من مشتقات 4،1-ثنائي هيدروبيريدين باستعمال تكاثف Hantzsch المحفز لأول مرة بتوزيلات النحاس $\text{Cu}(\text{OTs})_2$ المحضرة مخبريا، وقد أظهر هذا الأخير فعالية جيدة من حيث المردود والزمن.



$\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5, 4\text{-F-C}_6\text{H}_4, 3\text{-O-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, 2\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-OH-C}_6\text{H}_4, 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4, 4\text{-O-CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_{11}, \text{CH=CH-C}_6\text{H}_5$

[56-90]%

المخطط 51



الفصل الرابع

الجانبة العملي

IV-1- تحضير المحفز توزيعات النحاس

في ثنائي عنق مزود بمكثف يسخن عند درجة حرارة 150-160 °C 1 مكافئ من CuCl_2 و 2 مكافئ من حمض pHOTs ، يرج هذا الخليط مدة ساعة؛ يغسل الراسب المتحصل عليه جيدا باستعمال الإيثر EtO_2 ، ثم يعاد بلورته في مزيج من الماء والميثانول وأسيتونتريل بالنسب التالية (1:2:7) على التوالي. نتحصل على راسب أخضر رمادي بمردود 92 % .

$$T_{\text{fus}} = 297-300\text{ }^{\circ}\text{C}$$

IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 1540 (C=C), 1290 (SO_2), 685 (SO), 570 (CS).

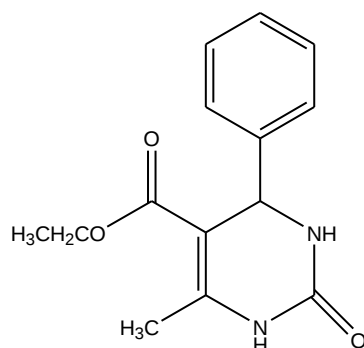
IV-2- تحضير مشتقات 3،4- ثنائي هيدروبير يميدينون

الطريقة العامة

في دورق كروي الشكل يسخن حتى الغليان مزيج من 10 مول % الألدريد، 15 مول % من أسيتو أسيتات الإيثيل أو 1،2- ثنائي بنتانديون و 10 مول % اليوريا محفزة بـ 0.1 مول % من توزيعات النحاس $\text{Cu}(\text{OTs})_2$ في غياب المذيب، يرج الخليط مغناطسيا مدة زمنية محددة تتراوح بين [2-4] ساعات. تتم متابعة التفاعل عن طريق CCM، عند نهاية التفاعل يضاف الماء البارد للخليط التفاعلي من أجل ترسيب DHPM. بعد فصله بالترشيح يتم تنقيته ببلورته في الإيثانول.

ZS 1: 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

5-(إيتوكسي كاربونيل)-6-مثيل-4-فينيل-4،3-ثنائي هيدروبير يميدين-2(1H)-أون.



ZS 1

تم تحضير المركب **ZS 1** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.23 g البنزالدهيد بمردود 86 %.

$T_{\text{fus}} = 201 - 203 \text{ }^{\circ}\text{C}$

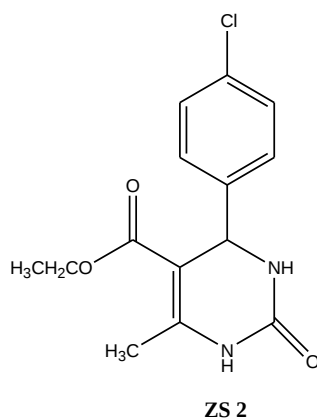
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3246, 3107, 2980, 1701, 1647, 1455, 1221, 1092, 784.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.15 (s, 1H, NH); 7.69 (s, 1H, NH); 7.16 -7.29 (m, 5H); 5.1 (s, 1H); 3.93 (q, $J = 7.2$, 2H); 2.2 (s, 3H); 1.03 (t, $J = 7.2$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 165.3, 152.2, 148.4, 144.9, 128.4, 127.3, 126.3, 99.3, 59.2, 53.9, 17.8, 14.1.

ZS 2: 4-(4-Chlorophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

4-(4-كلوروفينيل)-5-(إيثوكسيكاربونيل)-6-مثيل-3,4-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون.



تم تحضير المركب ZS 2 باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.79 g بارا كلوروبنزaldehid بمردود 95 % .

$T_{\text{fus}} = 213 - 215 \text{ }^{\circ}\text{C}$

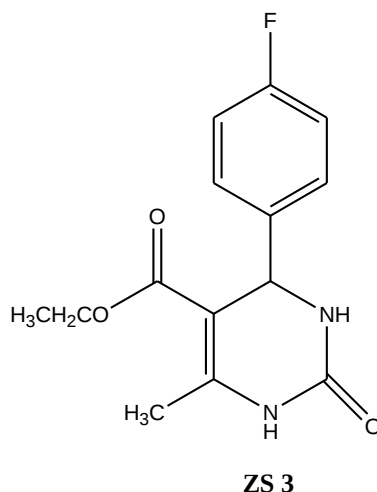
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3244, 3117, 2980, 1707, 1647, 1457, 1290, 1221, 1090, 781.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.01 (s, 1H, NH); 7.55 (s, 1H, NH); 7.02 -7.16 (m, 4H); 4.95 (s, 1H); 3.75 (q, $J = 7.2$, 2H); 2.04 (s, 3H); 0.85 (t, $J = 7.2$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 165.4, 152.0, 148.8, 143.7, 132.0, 128.4, 128.0, 99.1, 59.5, 53.6, 18.0, 14.2.

ZS 3: 4-(4-florophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

4-(4-فلوروفينيل)-5-(إيثوكسيكاربونيل)-6-مثيل-3،4-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون.



تم تحضير المركب **ZS 3** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.5 g بارا فلوروبنزaldehid بمردود 90 % .

$T_{\text{fus}} = 176 - 178 \text{ }^{\circ}\text{C}$

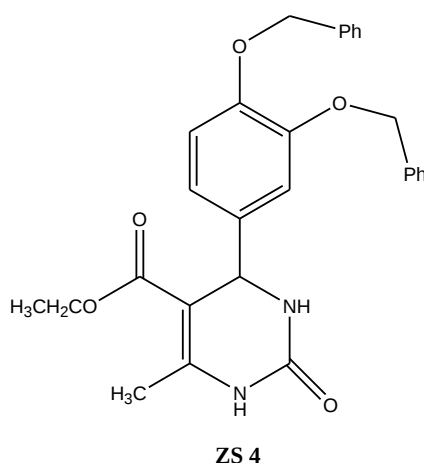
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3238, 3117, 2980, 1703, 1647, 1495, 1455, 1221, 1084, 795.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.2 (s, 1H, NH); 7.72 (s, 1H, NH); 7.1 -7.3 (m, 4H); 5.14 (s, 1H); 3.97 (q, $J = 6.0$, 2H); 2.24 (s, 3H); 1.07 (t, $J = 6.0$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 165.2, 159.7, 151.9, 148.5, 141.1, 128.2, 115.1, 99.1, 59.2, 53.3, 17.7, 14.0.

ZS 4: 4-(4,3- Dibenzyl-oxy-phényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

4-(4,3- ثنائي بنزيل أوكسي فينيل)-5-(إيثوكسي كاربونيل)-6- ميثيل -3,4- ثنائي هيدروبيريميدين-2(H1)-أون.



تم تحضير المركب **ZS 4** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 4.15 g ثنائي بنزيل أوكسي بنزالدهيد بمردود 88 % .

$T_{\text{fus}} = 162 - 164 \text{ }^{\circ}\text{C}$

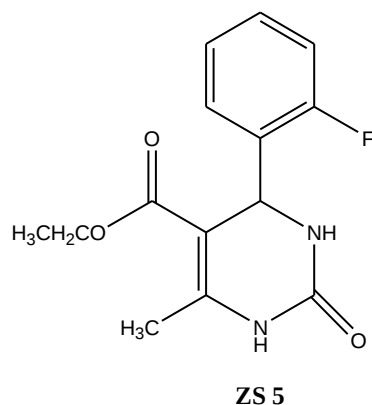
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3238, 3109, 2926, 1701, 1647, 1510, 1457, 1221, 1131, 1024, 734, 697.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.13 (s, 1H, NH); 7.65 (s, 1H, NH); 7.34 -7.42 (m, 10H); 6.95 -7.01 (m, 2H); 6.72 -6.75 (m, 1H); 5.08 (s, 1H); 3.96 (q, $J = 6.9$, 2H); 2.23 (s, 3H); 1.08 (t, $J = 6.9$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 165.3, 152.1, 148.2, 147.9, 147.5, 137.8, 137.2, 128.3, 127.7, 127.5, 118.7, 114.2, 113.1, 99.2, 59.1, 53.4, 17.7, 14.1.

ZS 5: 4-(2-florophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

4-(2-فلوروفينيل)-5-(إيثوكسيكاربونيل)-6-مethyl-3,4-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون.



تم تحضير المركب ZS 5 باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.31 g أرتو فلوروبنزaldehid بمردود 83%.

$T_{\text{fus}} = 237 - 239\text{ }^{\circ}\text{C}$

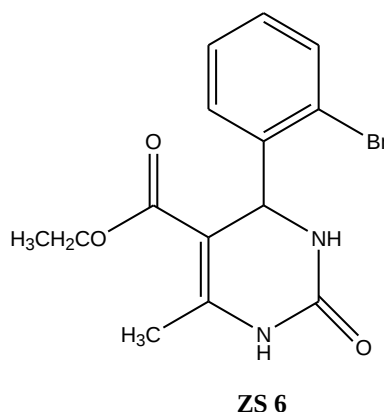
IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3352, 3105, 2972, 1696, 1637, 1457, 1229, 1103, 757.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$, $J\text{ Hz}$): 9.22 (s, 1H, NH); 7.68 (s, 1H, NH); 7.13 -7.29 (m, 4H); 5.41 (s, 1H); 3.91 (q, $J = 7.0$, 2H); 2.22 (s, 3H); 1.02 (t, $J = 7.0$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J\text{ Hz}$): 165.6, 160.8, 157.9, 152.0, 149.1, 132.0, 129.9, 125.3, 116.1, 97.9, 59.4, 52.0, 18.1, 14.3.

ZS 6: 4-(2-Bromophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

4-(2-بروموفينيل)-5-(إيثوكسيكاربونيل)-6-مethyl-3,4-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون.



تم تحضير المركب **ZS 6** باستعمال الطريقة العامة انطلاقاً من 3.05 g أرتوبروموبنزaldehid بمردود 90 %.

$T_{\text{fus}} = 207 - 209 \text{ }^{\circ}\text{C}$

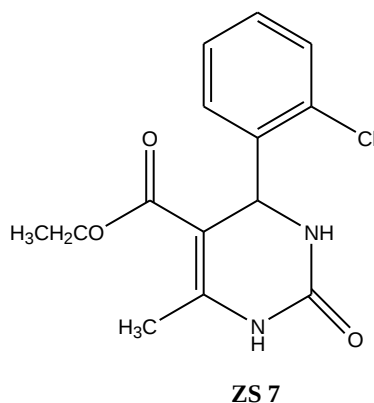
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3345, 3109, 2980, 1698, 1640, 1455, 1229, 1100, 753.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.25 (s, 1H, NH); 7.67 (s, 1H, NH); 7.55 (d, $J = 7.8$, 1H); 7.15-7.37 (m, 3H); 5.6 (s, 1H); 3.88 (q, $J = 6.0$, 2H); 2.3 (s, 3H); 0.98 (t, $J = 6.0$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 164.9, 151.2, 149.2, 143.3, 132.5, 129.3, 128.7, 128.4, 122.2, 98.2, 59.0, 53.9, 17.6, 13.9.

ZS 7: 4-(2-Chlorophényl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

4-(2-كلوروفينيل)-5-(إيثوكسيكاربونيل)-6-مثيل-3,4-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون.



تم تحضير المركب **ZS 7** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.5 g أرتو كلوروبنزaldehid بمردود 85 % .

$T_{\text{fus}} = 221 - 223 \text{ }^{\circ}\text{C}$

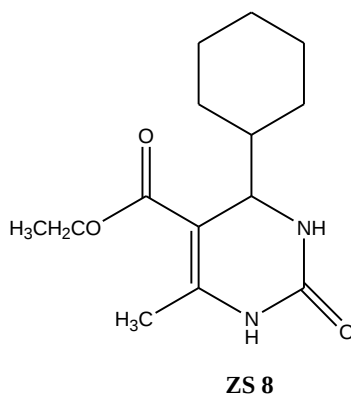
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3349, 3111, 2980, 1697, 1640, 1450, 1221, 1092, 739.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.24 (s, 1H, NH); 7.66 (s, 1H, NH); 7.21-7.44 (m, 4H); 5.62 (s, 1H); 3.85 (q, $J = 7.1$, 2H); 2.32 (s, 3H); 0.97 (t, $J = 7.1$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 165.2, 151.3, 149.3, 142.7, 132.6, 129.6, 129.5, 129.2, 128.1, 98.3, 59.1, 51.9, 17.8, 14.1.

ZS 8: 4-(Cyclohexyl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

4-(حلقة الهكسيل)-5-(إيتوكسي كاربونيل)-6-مثيل-4،3-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون



تم تحضير المركب **ZS 8** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 1.73 g حلقة الهكسان كربالدهيد بمردود 65 %.

$T_{\text{fus}} = 232 - 234^{\circ}\text{C}$

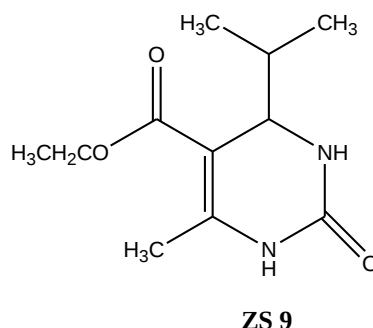
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3241, 3117, 2919, 1701, 1647, 1447, 1229, 1084, 781.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 8.86 (s, 1H, NH); 7.3 (s, 1H, NH); 4.03 (q, $J = 7.0$, 2H); 3.9 (s.l, 1H); 2.16 (s, 3H); 1.6- 1.7 (m, 7H); 1.13- 1.38 (m, 4H); 1.18 (t, $J = 7.0$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 165.8, 153.2, 148.3, 98.5, 59.1, 55.0, 44.9, 28.5, 26.3, 26.0, 25.9, 25.7, 17.8, 14.2.

ZS 9: 4-(Isopropyl)-5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

4-(إيزوبروبيل)-5-(إيتوكسي كاربونيل)-6-مثيل-3,4-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون



تم تحضير المركب **ZS 9** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 1.54 g من 2-مثيل بروبينال بمردود 58 % .

$T_{\text{fus}} = 187 - 189\text{ }^{\circ}\text{C}$

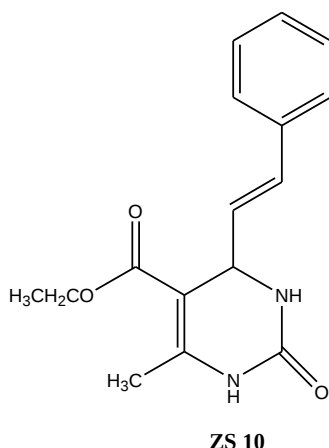
IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3246, 3117, 2957, 1701, 1647, 1455, 1229, 1067, 795.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$, $J\text{ Hz}$): 8.9 (s, 1H, NH); 7.3 (s, 1H, NH); 4.05 (q, $J = 7.0$, 2H); 3.94 (s.l, 1H); 2.16 (s, 3H); 1.66 (m, 1H); 1.17 (t, $J = 7.0$, 3H) ; 0.81 (d, $J = 7.0$, 3H); 0.73 (d, $J = 7.0$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J\text{ Hz}$): 165.8, 153.2, 148.5, 98.1, 59.1, 55.5, 34.6, 18.5, 17.8, 15.9, 14.2.

ZS 10: 5-(Ethoxycarbonyl)-6-methyl-4-styryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

5-(إيتوكسي كاربونيل)-6-مثيل-4-ستيريل-3،4-ثنائي هيدروبير يميدين-2(1H)-أون.



تم تحضير المركب **ZS 10** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 1.46 g سينامالدهيد بمردود 51 %.

$T_{\text{fus}} = 240 - 242 \text{ }^{\circ}\text{C}$

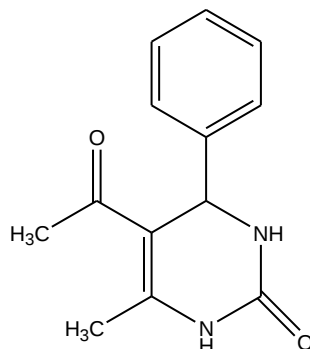
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3242, 3117, 2972, 1704, 1647, 1466, 1221, 1092, 757.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.13 (s, 1H, NH); 7.54 (s, 1H, NH); 7.17 - 7.38 (m, 5H), 6.34 (d, $J=16.2$, 1H), 6.17 (dd, $J=5.7$, $J=15.9$, 1H); 4.71 (m, 1H); 4.06 (q, $J=7.2$, 2H); 2.2 (s, 3H); 1.17 (t, $J=7.2$, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 165.2, 152.6, 148.5, 136.2, 129.9, 128.7, 128.1, 127.6, 126.3, 97.8, 59.2, 51.9, 17.8, 14.3.

ZS 11: 5-Acétyl-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

5-أسيتيل-6-مثيل-4-فينيل-3،4-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون.



ZS 11

تم تحضير المركب ZS 11 باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 1.66 g البنزالدهيد
بمردود 72 %.

$T_{\text{fus}} = 231 - 233 \text{ }^{\circ}\text{C}$

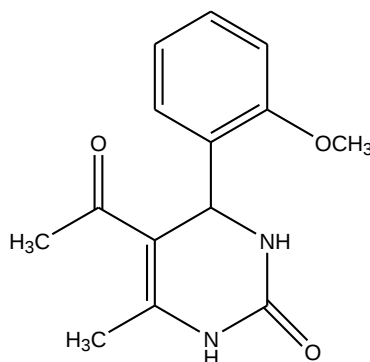
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3296, 3119, 2933, 1703, 1614, 1449, 1221, 1092, 780.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.18 (s, 1H, NH) ; 7.81 (s, 1H, NH); 7.23-7.33 (m, 5H); 5.26 (s, 1H); 2.27 (s, 3H) ; 2.09 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 194.9, 152.5, 148.6, 144.4, 128.9, 127.7, 126.6, 110.1, 54.1, 30.7, 18.9.

ZS 12: 5-Acétyl-4-(2-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

5-أسيتيل -4-(2-ميثوكسي فينيل)-6-مethyl -3,4-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون.



ZS 12

تم تحضير المركب **ZS 12** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 1.92 g أرتومثيل بنزالدهيد بمردود 74%.

$T_{\text{fus}} = 254 - 256 \text{ }^{\circ}\text{C}$

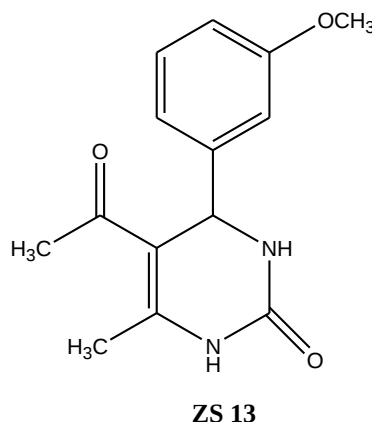
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3277, 3111, 2941, 1698, 1644, 1457, 1237, 1013, 757.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.12 (s, 1H, NH); 7.34 (s, 1H, NH); 7.24 (td, $J = 1.5, 7.8$, 1H); 7.01 - 7.07 (m, 2H); 6.9 (t, $J = 7.5$, 1H); 5.6 (s, 1H); 3.83 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 2.03 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 194.4, 156.2, 152.1, 148.1, 130.9, 128.8, 126.7, 120.3, 111.2, 107.7, 55.4, 48.6, 30.6, 18.6.

ZS 13: 5-Acétyl-4-(3-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

5-أسيتيل -4-(3-ميثوكسي فينيل)-6-مثيل -ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون.



تم تحضير المركب **ZS 13** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.29 g 3-ميثوكسي بنزالدهيد بمردود 83 % .

$T_{\text{fus}} = 244 - 246\text{ }^{\circ}\text{C}$

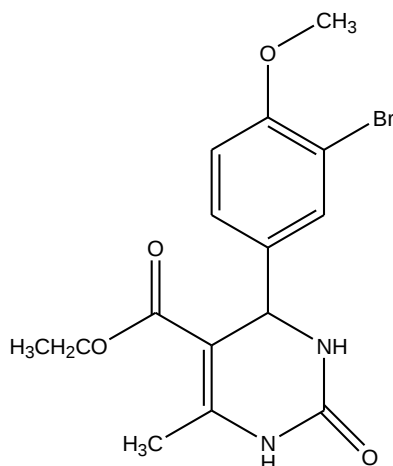
IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3338, 3277, 2838, 1681, 1598, 1460, 1237, 1047, 760.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$, $J\text{ Hz}$): 9.16 (s, 1H, NH); 7.8 (s, 1H, NH); 7.25 (t, $J = 9.0$, 1H); 6.8 - 6.85 (m, 3H); 5.24 (s, 1H); 3.73 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 2.11 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J\text{ Hz}$): 194.2, 159.3, 152.1, 148.1, 145.6, 129.6, 118.3, 112.6, 112.1, 109.3, 54.9, 53.6, 30.2, 18.8.

ZS 14: 5-Acetyl-4-(3-bromo-4-méthoxyphényl)-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one.

5-أسيتيل-4-(3-برومو-4-ميثوكسي فينيل)-6-ميثيل-3،4-ثنائي هيدروبيريميدين-2(1H)-أون.



ZS 14

تم تحضير المركب **ZS 14** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.68 g 3-برومو-4-ميثوكسي بنزالدهيد بمردود 79%.

$T_{\text{fus}} = 228 - 230 \text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3311, 3117, 2934, 1701, 1610, 1495, 1237, 1051, 815.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 9.21 (s, 1H, NH); 7.81 (s, 1H, NH); 7.43 (s, 1H); 7.2 (d, $J = 8.4$, 1H); 7.07 (d, $J = 8.4$, 1H); 5.23 (s, 1H); 3.82 (s, 3H); 2.3 (s, 3H); 2.13 (s, 3H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 194.1, 154.5, 151.9, 148.2, 137.9, 130.9, 126.8, 112.6, 110.4, 109.4, 56.2, 52.6, 30.3, 18.9.

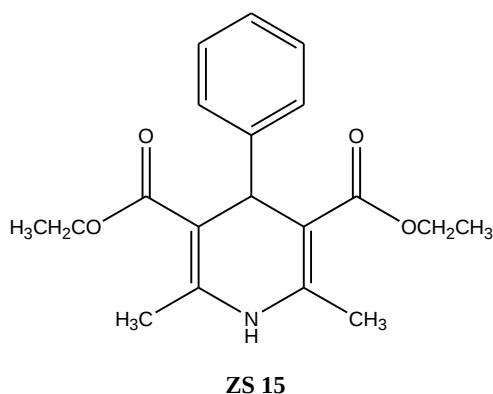
IV-3- تحضير مشتقات 1،4- ثنائي هيدروبيريدين

الطريقة العامة

في دورق كروي الشكل يسخن حتى الغليان مزيج من 10 مول % الألدهيد، 15 مول % أسيتو أسيتات الإيثيل و 20 مول % أسيتات الأمونيوم محفزة بـ 0.1 مول % توزيعات النحاس $\text{Cu}(\text{OTs})_2$ في غياب المذيب، يرج الخليط مغناطسيا مدة زمنية محددة تتراوح بين [5-7] ساعة. تتم متابعة التفاعل عن طريق CCM ، عند نهاية التفاعل يضاف الماء البارد للخليط التفاعلي من أجل ترسيب DHP بعد فصله بالترشيح يتم تنقيته ببلورته في الايثانول أو بواسطة كروماتوغرافيا العمود.

ZS 15: 4-(phényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

4-(فينيل)-2،6-ثنائي مثيل-1،4- ثنائي هيدروبيريدين-3،5- ثنائي كربوكسيلات ثنائي إيثيل.



تم تحضير المركب ZS 15 باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.96 g بنزالدهيد بمردود 90 %.

$$T_{\text{fus}} = 159 - 161 \text{ }^{\circ}\text{C}$$

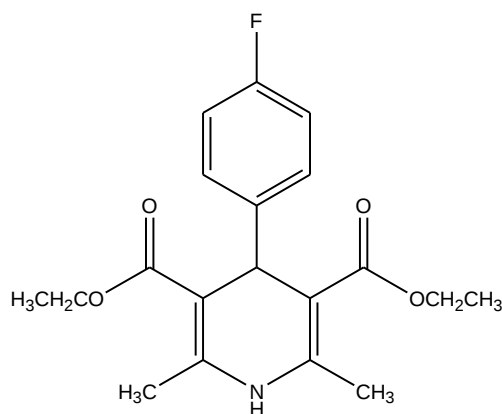
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3338, 1686, 1647, 1484, 1207, 1123, 767.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.11-7.32 (m, 5H); 6.03 (s, 1H, NH); 5.01 (s, 1H); 4.11 (q, $J=7.2$, 4H); 2.32 (s, 6H); 1.25 (t, $J=7.2$, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 167.8, 147.8, 144.1, 129.2, 128.6, 127.9, 126.2, 103.9, 59.7, 39.6, 19.5, 14.2.

ZS 16 : 4-(4-florophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

4-(4-فلوروفينيل)-2,6-ثنائي مثيل-1,4-ثنائي هيدروبييريدين-3,5-ثنائي كربوكسيلات ثنائي إيثيل.



ZS 16

تم تحضير المركب **ZS 16** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.88 g برا فلوروبنزaldehid بمردود 83 % .

$T_{\text{fus}} = 147 - 149\text{ }^{\circ}\text{C}$

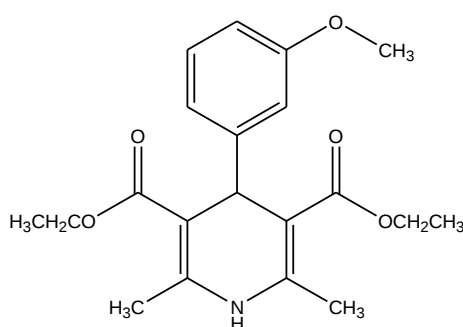
IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3345, 1689, 1647, 1488, 1209, 1092, 757.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.24-7.3 (m, 4H); 5.92 (s, 1H, NH); 5.0 (s, 1H); 4.12 (q, $J=7.2$, 4H); 2.34 (s, 6H); 1.24 (t, $J=7.2$, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 167.9, 144.4 129.9, 129.8, 129.4, 128.4, 104.4, 60.1, 39.5, 19.9, 14.7.

ZS 17: 4-(3-méthoxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

4-(3-ميتوكسي فينيل)-2,6-(ثنائي مثيل-1,4-ثنائي هيدروبييريدين-3,5-ثنائي كربوكسيلات ثنائي إيثيل.



ZS 17

تم تحضير المركب **ZS 17** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.81 g 3- ميتوكسي بنزالدهيد بمردود 82 % .

T_{fus} = 118 - 120 °C

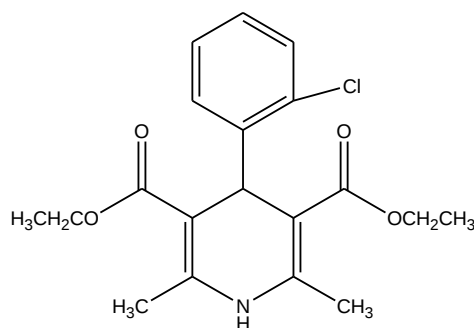
IR (KBr, ν cm $^{-1}$): 3348, 1704, 1644, 1488, 1211, 1047, 776.

RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm, J Hz): 7.12 (t, J = 8.0, 1H); 6.84 – 6.9 (m, 3H); 5.81 (s, 1H, NH); 4.98 (s, 1H); 4.09 (q, J =7.2, 4H); 3.75 (s, 3H); 2.3 (s, 6H); 1.22 (t, J =7.2, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , δ ppm): 169.2, 160.3, 149.9, 144.6, 129.2, 121.4, 114.9, 112.1, 104.9, 60.8, 55.8, 40.8, 20.8, 15.5.

ZS 18: 4-(2-chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

4-(2-كلورو فينيل)-2،6-(ثنائي ميثيل-1،4-ثنائي هيدروبييريدين-3،5-ثنائي كربوكسيلات ثنائي إيثيل).



ZS 18

تم تحضير المركب **ZS 18** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.9 g اورتو كلورو بنزالدهيد بمردود 80%.

$T_{\text{fus}} = 125 - 127\text{ }^{\circ}\text{C}$

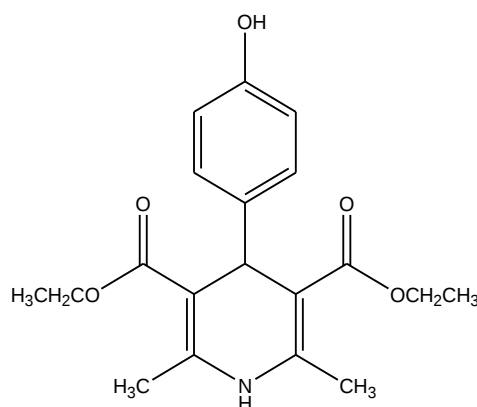
IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3330, 1699, 1617, 1484, 1211, 1097, 757.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$, $J\text{ Hz}$): 7.1- 7.46 (m, 4H); 6.87 (s, 1H, NH); 5.47 (s, 1H); 4.12 (q, $J=7.2$, 4H); 2.27 (s, 6H); 1.24 (t, $J=7.2$, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$): 167.7, 145.6, 144.5, 132.1, 131.3, 129.0, 127.1, 126.5, 103.1, 59.5, 37.4, 18.8, 13.9.

ZS 19: 4-(4-hydroxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

4-(4-هيدروكسي فينيل)-2,6-(ثنائي مثيل-1,4-ثنائي هيدروبييريدين-3,5-ثنائي كربوكسيلات ثنائي إيثيل.



ZS 19

تم تحضير المركب **ZS 19** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.62 g برا هيدروكسي بنزالدهيد بمردود 76 %.

$T_{\text{fus}} = 228 - 230 \text{ }^{\circ}\text{C}$

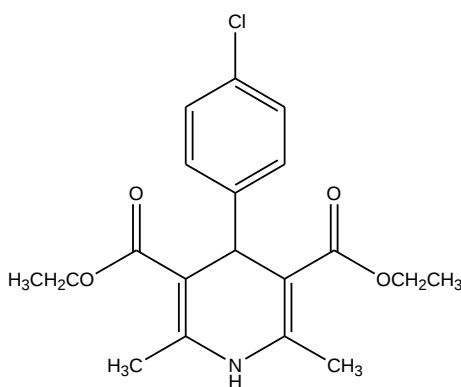
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3345, 1683, 1660, 1488, 1221, 1131, 760.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 7.12 (d, $J=8.5$, 2H), 6.79 (d, $J= 8.5$, 2H); 5.59 (s, 1H, NH); 4.9 (s, 1H); 4.06 (q, $J=7.2$, 4H); 2.51 (s, 6H); 1.02 (t, $J=7.2$, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 168.5, 156.7, 155.6, 129.8, 127.8, 115.9, 114.2, 108.8, 61.1, 30.2, 23.1, 14.2.

ZS 20: 4-(4-chlorophényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

4-(4-كلورو فينيل)-2،6-(ثنائي مثيل-1،4-ثنائي هيدروبييريدين-3،5-ثنائي كربوكسيلات ثنائي إيثيل.



ZS 20

تم تحضير المركب **ZS 20** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 3.1 g برا كلورو بنزالدهيد بمردود 85 % .

$T_{\text{fus}} = 151 - 153 \text{ }^{\circ}\text{C}$

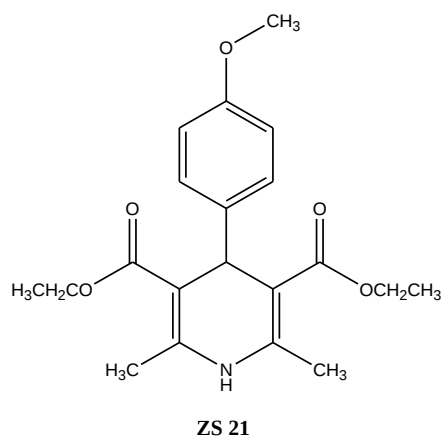
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3360, 1694, 1647, 1488, 1213, 1089, 830.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 7.2-7.29 (m, 4H); 6.27 (s, 1H, NH); 5.02 (s, 1H); 4.15 (q, $J=7.2$, 4H); 2.35 (s, 6H); 1.27 (t, $J=7.2$, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 167.5, 146.3, 144.3, 131.6, 129.2, 127.9, 126.7, 103.5, 59.8, 39.2, 19.3, 14.2.

ZS 21: 4-(4-méthoxyphényl)-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

4-(4-ميتوكسي فينيل)-2,6-(ثنائي مثيل-1,4-ثنائي هيدروبيريدين-3,5-ثنائي كربوكسيلات ثنائي إيثيل.



تم تحضير المركب **ZS 21** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 3.16 g 4- ميتوكسي بنزالدهيد بمردود 88 %.

$T_{\text{fus}} = 155 - 157 \text{ }^{\circ}\text{C}$

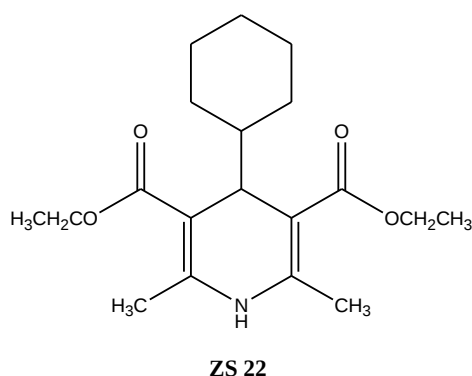
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3345, 1682, 1645, 1481, 1217, 1123, 750.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 7.27 (d, $J = 8.7$, 2H); 6.82 (d, $J = 8.7$, 2H); 6.06 (s, 1H, NH); 5.01 (s, 1H); 4.17 (q, $J = 7.2$, 4H); 3.82 (s, 3H); 2.38 (s, 6H); 1.3 (t, $J = 7.2$, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$): 167.8, 157.8, 143.8, 140.4, 133.7, 128.8, 113.0, 104.2, 59.7, 55.1, 38.7, 19.4, 14.2.

ZS 22: 4-cyclohexyl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

4- حلقة الهكسيل-2،6-(ثنائي مثيل-1،4- ثنائي هيدروبيريدين-3،5- ثنائي كربوكسيلات ثنائي إيثيل).



تم تحضير المركب ZS 22 باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 1.88 g حلقة الهكسان كربالدهيد بمردود 56 %.

$$T_{\text{fus}} = 122 - 124^{\circ}\text{C}$$

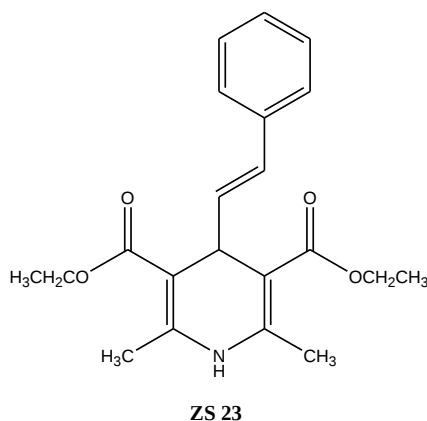
IR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$): 3345, 1694, 1647, 1488, 1211, 1092, 742.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta \text{ ppm}$, $J \text{ Hz}$): 6.06 (s, 1H, NH); 4.12 (q, $J=7.0$, 4H); 3.87 (d, $J=6.0$, 1H); 2.25 (s, 6H); 0.84 - 0.99 (m, 2H), 1.02 - 1.23 (m, 3H), 1.24 (t, $J=7.0$, 6H), 1.35 - 1.37 (m, 1H), 1.48 - 1.51 (m, 3H), 1.58 - 1.60 (m, 2H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J \text{ Hz}$): 168.8, 144.8, 101.6, 59.6, 45.8, 38.3, 28.8, 26.7, 24.9, 19.3, 14.3.

ZS 23 : 4-styryl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle.

4- ستيريل- 2، 6- ثنائي مثيل- 1، 4- ثنائي هيدروبييريدين-3،5- ثنائي كربوكسيلات ثنائي إيثيل.



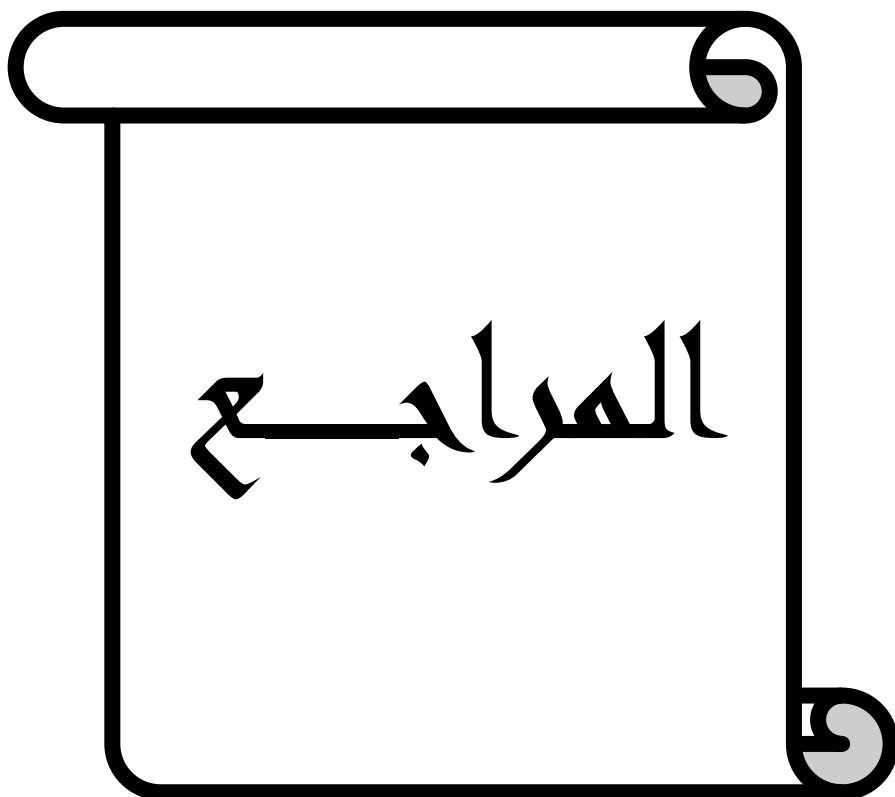
تم تحضير المركب **ZS 23** باستعمال الطريقة العامة انطلاقا من 2.27 g سينامالدهيد بمردود 64 %.

$T_{\text{fus}} = 147 - 149\text{ }^{\circ}\text{C}$

IR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$): 3338, 1686, 1647, 1491, 1221, 1123, 719.

RMN ^1H (CDCl_3 , $\delta\text{ ppm}$, $J\text{ Hz}$): 7.11 - 7.29 (m, 5H); 6.11 - 6.22 (m, 2H, 2CH éthyléniques); 5.77 (s, 1H, NH); 4.58 (d, $J=6.0$, 1H); 4.15 (q, $J=7.2$, 4H); 2.28 (s, 6H); 1.25 (t, $J=7.2$, 6H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , $J\text{ Hz}$): 167.2, 144.5, 137.4, 131.4, 127.9, 127.6, 126.4, 125.8, 101.1, 59.3, 36.1, 19.1, 14.0.



1. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360.
2. Sweet, F.; Fissekis, J.D. *J. Amer. Chem. Soc.* **1973**, 95, 8741.
3. Folker, K.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 3784.
4. Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7201.
5. Ma, J. G.; Zhang, J. M.; Jiang, H. H.; Ma, W. Y.; Zhou, J. H. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 375.
6. kappe, C.O. *Tetrahedron* **1993**, 49, 6937.
7. Fabian, W. M. F.; Semones, M. A.; Kappe, C. O. *J. Mol. Struct. (Theochem.)* **1998**, 432, 219
8. Kappe, G. O. *Eur. J. Med. Ghem.* **2000**, 35, 1043
9. Ohtani, K.; Kusumi, T.; T, Kakisawa. H.; Kashman, Y.; Hirsh, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 8472
10. Patil, A. D.; Kumar, N. V.; Kokke, W. C.; Bean, M. F.; Freyer, A. J.; Debrosse, C.; Mai.; Truneh, A.; Faulkner, D. J.; Carte, B.; Breen, A. L. Hertzberg, R. P.; Johnson, R. K.; Westly, J. W.; Brts, B. C. M. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1182
11. Sandhu, J. S.; Suresh; *Reviews and Accounts.* **2012**, 66- 133
12. Mayer, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Schreiber, S. L.; Mitchison, T. EL-Subbagh, H.I.; Abu-Zaid, S. M.; Mahran, Badria, F. An.; Al-Obaid, A. M. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2915.
13. Huang, Y. Yang, F. Zhu, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 16386.
14. Ma, Y. Qian, C. Wang, L. Yang, M. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3864.
15. Wang, L. Qian, C. Tian, H. Yun, M.A. *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 1459.
16. Dondoni, A. Massi, A. Sabatini, S. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 5913.
17. Janis R. A., Silver P.J., Trigg D.J. *Adv. Drug. Res.* **1987**, 16, 309
18. Khanina E.L., Siliniecia G., Ozols J., Duburs G., Kimenis A. *Khim-Farm.Zh*, **1978**, 12, 72
19. a) Atwal, K.S. Swanson, B.N. Unger, S.E. Floyd, D.M. Moreland, S. Hedberg, A. O'Reilly, B.C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806.
(b) Rovnyak, G.C. Atwal, K.S. Hedberg, A. Kimball, S.D. Moreland, S. Gougoutas, J.Z. O'Reilly, B.C. Schwartz, J. Malley, M.F. *J. Med. Chem.*, **1992**, 35, 3254.
20. Jadhav, V. B.; Holla, H. V.; Tekale, S. U.; Pawar, R. P., *Der Chemica Sinica.* **2012**, 3, 1213.

21. (a) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1510.
 (b) Zorkun, I. S.; Sarac, S.; Celebib, S.; Erolb, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 8582.
 (c) Chikhale, R. V.; Bhole, R. P.; Khedekar, P. B.; Bhusari, K. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3645. (d) Alam, O.; Khan, S. A.; Siddiqui, N.; Ahsan, W.; Verma, S. P.; Gilani, S. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5113. (e) Sehon, C. A.; Wang, G. Z.; Viet, A. Q.; Goodman, K. B.; Dowdell, S. E.; Elkins, P. A.; Semus, S. F.; Evans, C.; Jolivet, L. J.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T. Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 6631.
22. Mokale, S. N, Shinde, S. S, Elgire, R. D, Sangshetti, J. N, Shinde, D. B, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, 20, 4424–4426.
23. Kenny, B.; Ballard, S.; Blagg, J.; Fox, D. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1293.
24. Berry, S. J.; Coffey, D. S.; Walsh, P. C.; Ewing, L. L. *J. Urol.* **1984**, 132, 474.
25. Kirby, R. S.; Christmas, T. J. *Benign Prostatic Hyperplasia*. Gower Medical Publishing: London, **1993**. p 1.
26. Nagarathnam, D.; Miao, S.W.; Chiu, G.; Fang, J.; Lagu, B.; Murali, D.T.G.; Zhang, J.; Tyagarajan, S.; Marzabadi, M.R.; Zhang, F.; Wong, W.C.; Sun, W.; Tian, D.; Wetzel, J.M.; Forray, C.; Chang, R.S.L.; Broten, T.; Schorn, T.; Chen, T.B.; O'Malley, S.; Ransom, R.; Schneck, K.; Bendesky, R.; Harrel, C.M.; Gluchowski C., *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4764.
27. Roehrborn C.G., Oesterling J.E., Auerbach S., Kaplan S.A., Lloyd L.K., Milam D.F., Padley R.J. *Urology* **1996**, 47, 159.
28. Lagu, B.; Tian, D.; Nagarathnam, D.; Marzabadi, M.R.; Wong, W.C.; Miao, S.W.; Zhang, F.; Sun, W.; Chiu, G.; Fang, J.; Forray, C.; Chang, R.S.L.; Ransom, R.; Chen, T.B.; O'Malley, S.; Zhang, K.; Vyas, K.P.; Gluchowski, C. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4794.
29. Lagu, B.; Tian, D.; Chiu, G.; Nagarathnam, D.; Fang, J.; Shen, Q.; Forray, C.; Ransom, R.; Chang, R.S.L.; Vyas, K.P.; Zhang, K.; Gluchowski, C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 175.
30. (a) Stefani, H. A.; Oliveira, C. B.; Almeida, R. B.; Pereira, C. M. P.; Braga, R. C.; Cella, R.; Borges, V. C.; Savegnago, L.; Nogueira, C. W. *Eur. J. Med. Chem.* **2006**, 41, 513.
 (b) Ismaili, L.; Nadaradjane, A.; Nicod, L.; Guyon, C.; Xicluna, A.; Robert, J-F.; Refouvelet, B. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 43, 1270.

31. Singh, B. K.; Mishra, M.; Saxena, N.; Yadav, G. P.; Maulik, P. R.; Sahoo, M. K.; Gaur, R. L.; Murthy, P. K.; Tripathi, R. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2717.
32. Chitra, S.; Devanathan, D.; Pandiarajan, K. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 367. (b) Deshmukh, M. B.; Salunkhe, S. M.; Patil, D. R.; Anbhule, P. V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 2651 (c) Kidwai, M.; Saxena, S.; Khan, M. K. R.; Thukral, S. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2005**, *40*, 816. (d) Ashok, M.; Holla, B. S.; Kumari, N. S. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 380.
33. Chiang, A. N.; Valderramos, J-C.; Balachandran, R.; Chovatiya, R. J.; Mead, B. P.; chneider, C.; Bell, S. L.; Klein, M. G.; Huryn, D. M.; Chen, X. S.; Day, B. W.; Fidock, D. A.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1527.
34. Zhu X, Zhao G, Zhou X, Xu X, Xia G, Zheng Z, Wang L, Yang X, Li S, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **2010**, *20*, 299.
35. Syamala, M.; *Org. Prep. Proced. Int.*, **2005**, *37*, 103.
36. Jin, T. S.; Zhang, S. L.; Guo, J. J.; Li, T. S. *J. Chem. Res.*, (S), **2002**, 37.
37. Peyman, S.; Minoo, D.; Mohammad Ali Z. and Mohammad Ali B. F. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 2889.
38. Chen, W. Y.; Quin, S. D.; Jin, J. R. *Catalysis commun.* **2007**, *8*, 123.
39. Yu, Y.; Liu, D.; Liu, C. and Luo, G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 3508.
40. Shobha, D.; Adharvana Chari, M.; Ahn, K.H. *Chinese Chemical Letters*, **2009**, *20*, 1059.
41. Akshay, M. P.; Mahesh, M. S.; Chirag, V. B.; Jyoti, S. and Yogesh, T. N. *General Papers ARKIVOC*, **2009**, vii, 79.
42. Sagar, A. D.; Reddy, S. M.; Pulle, J. S.; Yadav, M. V. *J. Chem. Pharm.* **2011**, *6*, 649.
43. Heravi, M. M.; Bakhtiari, K.; Bamoharram, F. F. *Catalysis Communications*, **2006**, *7*, 373.
44. Salehi, H.; S. Kakaei¹, S.; Ahmadi, S.J.; Firooz Zareh, M.A.; Sadat Kiai, S.M.; Pakoyan, H. R. and Tajik Ahmadi, H. *Journal of Applied Chemical Researches*, **2010**, *4*, 14.
45. Bigdeli, M. A.; Gholami, G.; Sheikhhosseini, E. *Chinese Chemical Letters*, **2011**, *22*, 903.
46. Lu, J.; Bai, Y. *Synthesis*, **2002**, 466.
47. Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Pang, M. L.; Wang, J. T.; Peppe, C. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *672*, 52.
48. Sabitha, G.; Reddy, G. S. K. K.; Reddy, K. B.; Yadav, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6497.
49. Misra, A. K.; Agnihotri, G.; Madhusudan, S. K. *Indian J. Chem.* **2004**, *43B*, 2018.

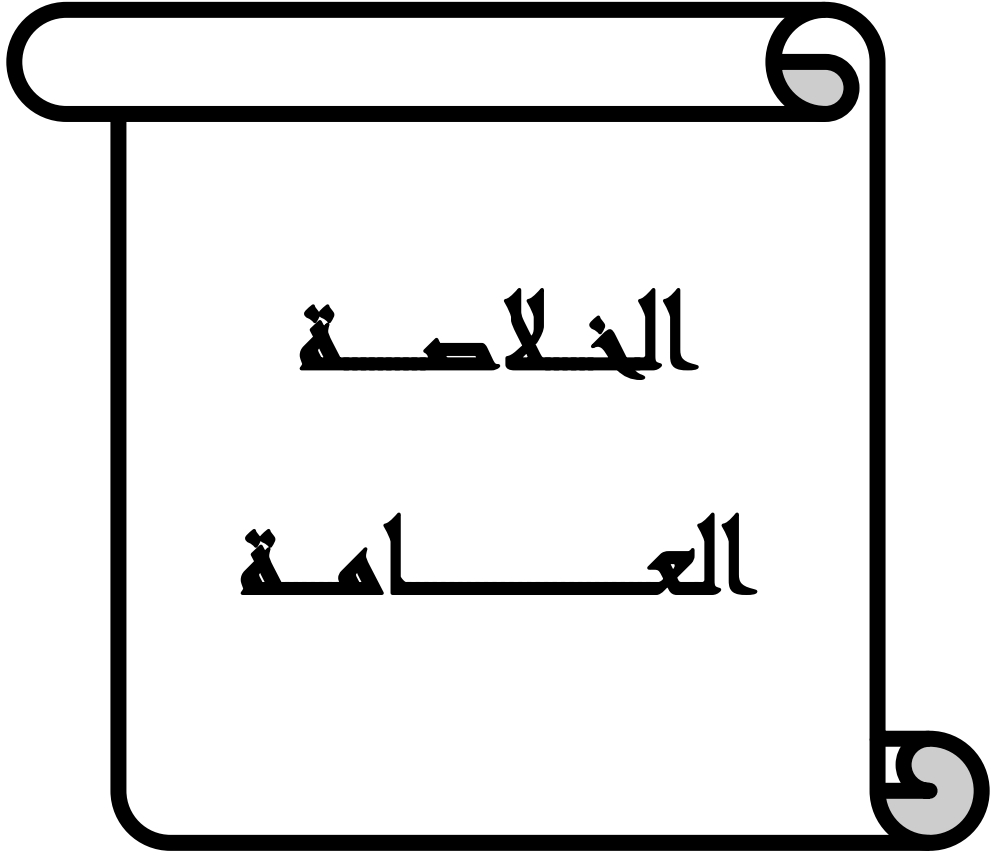
50. Venkat Narsaiah, A.; Basak, A. K.; Nagaiah, K. *Synthesis*, **2004**, 1253.
51. Sun, Q.; Wang, Y.; Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Synthesis*, **2004**, 1047.
52. De, S. K.; Gibbs, R. A. *Synthesis*, **2005**, 1748.
53. Zhang, G. L.; Cai, X. H. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 829.
54. Cepanec, I.; Litvic, M.; Filipan-Litvic, M.; Grüngold, I. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 11822.
55. Glasnov T.N.; Tye, H.; Kappe, C. O. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 2035.
56. Valizadeh, H.; Gholipur, H.; Zarrebin, R.; Amiri, M.; Sabzi, M. R. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2008**, 183, 1552.
57. Ramalingan, C.; Kwak, Y. W. *Tetrahedron*, **2008**, 64, 5023.
58. Zhang, H.; Zhou, Z.; Yao, Z.; Xu, F.; Shen, Q. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1622.
59. Zych, A. J.; Wang, H. J.; Sakwa, S. A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5103.
60. Aghayan, M. M.; Moradi, A.; Bolourtchian, M. *J. Iran. Chem. Soc.* **2010**, 7, 269.
61. Majd, M. M.; Saidi, K.; Khabazzadeh, H. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2010**, 185, 325.
62. Venkateshwar Reddy, Ch. Mahesh, M. Raju, P. V. K. Ramesh Babu, T. Narayana Reddy, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2658.
63. Zhu, Y.; Pan, Y. and Huang, S. *Synth. Commun.*, **2004**, 34, 3167.
64. Saini, A.; Kumar S. and Sandhu, J. S.; *Indian. J. Chem.*, **2006**, 45B, 684.
65. Kumar, S.; Saini, A.; Sandhu, J. S. *Indian J. Chem.* **2005**, 44B, 762.
66. Han, X.; Xu, F.; Luo, Y.; Shen Q., *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1500.
67. Ahmed, N.; Van Lier, J. E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5407.
68. Chitra, S.; Pandiarajan, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 2222.
69. Chitra, S. and Durairaj Devanathan, D. *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2012**, 4, 1716.
70. Dondoni, A., et. al. *Tet. Lett.* **2001**, 43, 5913.
71. Paraskar, A.S.; Dewkar, G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 3305.
72. Shirini, F.; Marjani, K.; Nahzomi, H. T. *Arkivoc* **2007**, (i), 51.
73. Niknam, K.; Zolfigol, M. A.; Hossieninejad, Z.; Daneshvar, N. *Chinese Journal of Catalysis*, **2007**, 7, 591.
74. Boumoud, T.; Boumoud, B.; Rhouati, S.; Belfaitah, A.; Debache, A.; Mosset, P.E. *J. Chem.*, **2008**, 5, 688.
75. Liu, Ch. J. and Wang, J. D. *J. Molecules*, **2009**, 14, 763.
76. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Srinivas, R.; C. Venugopal, T. *Ramalingam Synthesis*, **2001**, 9, 1341.
77. Jing, X.; Li, Z.; Pan, X.; Shi, Y.; Yan, C. *J. Iran. Chem. Soc.* **2009**, 6, 514.

78. Karamat, A.; Khan, M. A. and Sharif, A. *J. Chin. Chem. Soc.*, **2010**, 57,1099.
79. Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 279.
80. Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4945.
81. Kidwai, M.; Saxena, S.; Khan, M. K. R.; Thukral, S.S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **2005**, 40, 816.
82. Pasunooti, K. K.; Chai, H.; Jensen, C. N.; Gorityala, B. K.; Wang, S.; Liu, X.W. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 80.
83. Jain, S.; Paliwal, P.; Bhatewara, A.; Jetti, R. S.; Kadre, T. *Scholars Research Library*, **2012**, 2, 988.
84. (a) Ranu, B.C.; Hajra, A.; Dey, S.S. *Organic Process Research & Development* **2002**, 6(6), 817; (b) Kidwai, M.; Saxena, S.; Mohan, R.; Venkataramanan, R. *J. Chem Soc., Perkin Transactions 1*, **2002**, 16, 1845 ; (d) Ma, Y.; Qian, Ch.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65(12), 3864; (e) Subhas Bose, D.; Madapa Sudharshan, Sanjay W. Chavhan. *ARKIVOC*, **2005** (iii) 228; (f) Deyanira Angeles-Beltrán 1, Leticia Lomas-Romero 2, Victor H. Lara-Corona 2, Eduardo González-Zamora 2 and Guillermo Negrón-Silva 1, *Molecules* **2006**, 11, 731.
85. Wipf, P.; Cunningham, a. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7819.
86. Valverde, M. G.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Synlett.* **2001**, 6, 741.
87. Sabitha, G.; Reddy, K.B.; Yadav, J.S.; Shailaja, D.; Sivudu, K.S. *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46, 8221.
88. Jetti, S. R.; Verma, D. and Jain, S. *ISRN Organic Chemistry*, **2012**, 10, 480989.
89. Polshettiwar, V.; Varma, R.S. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 7343.
90. Wassercheid, P.; Keim, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 3772.
91. Peng, J.; Deng, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5917.
92. Dadhania, N. A.; Patel, K. V.; Raval, K. D. *J. Chem. Sci.* **2012**, 4, 921.
93. Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1.
94. Bossert, F.; Vater, W. *Naturwissenschaften* **1971**, 58, 578.
95. Dorosz, P. “*guide pratique des médicaments*”, 23e Edition, Ed Maloine, Paris, **2003**, 390.
96. Triggle, D. J. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2003**, 23, 293-303. Pour revoir une étude de structure-activité, voir: Goldmann, S.; Stoltefuss, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1991**, 30, 1559.

97. Schleifer, K. J. *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 2204.
98. (a) Campiani, G.; Garofalo, A.; Fiorini, I.; Botta, M.; Nacci, V.; Tafi, A.; Chiarini, A.; Budriesi, R.; Bruni, G.; Romeo, M. R. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4393. (b) R. Budriesi, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3423.
99. Marco-Contelles, J.; Leon, R.; de los Ríos, C.; Guglietta, A.; Terencio, J.; López, M. G.; García, A. G.; Villarroja, M. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 7607.
100. León, R.; Marco-Contelles, J.; García, A. G.; Villarroja, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1167.
101. Hadizadeh, F.; Hassanabad, M. F.; Golabadi, B. B.; Mohammadi, M. *bol-chim-pharm*, **2005**, 144, 1.
102. Babaei, H.; Ebrahimi, F.; Mojarrad, J. S.; Azarmi, Y.; Gharehbagheri, A. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, **2011**, 1, 10.
103. Tirzitis, G.; Tirzitis, D. and Hyonen, Z. *Czech.J.Food Sci*, **2001**, 19(3), 81.
104. Elumalai K.; Ali, M. A.; Elumalai, M.; Eluri, K.; Sivanesvari; Rajeshwer,V.; Mohanthi, S. K. Kaleru, P.; Murthy V. and Durraivel. S. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, **2012**, 4, 3139.
105. Subudhi, B. B.; Panda, P. K.; Swain, S. P. and Sarangi, P. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, **2009**, 66, 147.
106. Kumar, R.S.; Idhayadhulla, A.; Nasser A. J. A. And Selvin, J. J. *Serb. Chem. Soc.*, **2011**, 76, 1.
107. Mishra, B. and Mishra, R. *The Pharmacist*, **2007**, 2, 13.
108. Fassihi, A.; Azadpour, Z.; Delbari, N.; Saghaie, L.; Memarian, H. R.; Sabet, R.; Alborzi, A.; Miri, R.; Pourabbas, B.; Mardaneh, J.; Mousavi, P.; Moeinifard, B.; Sadeghi-aliabadi, H.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3253.
109. Adude, R. N.; Tigote, R. M.; Goswami S. V. and Bhusare, S. R. *Advances in Difference Equations*, **2012**, 3, 6.
110. Yadav, D. K.; Patel, R.; Srivastava, V. P.; Watal, G.; Yadav, L. D. S. *Chin. J. Chem.* **2011**, 29, 118.
111. Venkateswarlu, Y.; Ramesh Kumar, S.; Leelavathi, P. *International Journal of Industrial Chemistry*, **2012**, 3, 18
112. Donelson, J.L; Gibbs, R.A; De,S.K.J. *Mol. Catalysis A: Chem.*, **2006**, 256, 309.
113. Adibi, H.; Samimi, H.A; Beygzadeh,M. *Cata. Commun.*, **2007**, 8, 2119.
114. (a) Ko, S.; Yao, C.F. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 7293. (b) Kidwani, M.; Mohan, R. *Can. J. Chem.*, **2004**, 82, 427. (c) Eynde, J.J.V.; Mayence, A. *Molecules*, **2003**, 8, 381.

115. Bartoli, G.; Babiuch, K.; Bosco, M.; Carlone, A.; Galzerano, P.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Synlett*, **2007**, 2897.
116. Tewari, N.; Dwivedi, N.; Tripathi, R. P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 9011.
117. Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Syn. Lett.* **2008**, 4, 509.
118. Akbari, J. D.; Tala, S. D.; Daduk, M. F.; Joshi, H. S. *Arkivoc*, **2008**, XII, 126.
119. (a) Balalae, S.; Kowsari, E. *Monatsh. Chem.* **2001**, 12, 1551. (b) Agarwal, A.; Chauhan, P. M. S. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1345. (c) Kotharkar, S. A.; Shinde, D. B. *Ukr. Bioorg. Acta* **2006**, 1, 3.
120. Adharvana Chari, M.; Syamasundar, K. *Cata. Commun.* **2005**, 6, 624.
121. Li, M.; Guo, W. S.; Wen, L. R.; Li, Y. F.; Yang, H. Z. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 258, 133.
122. Avalani, J. R.; Patel, D. S. and Raval, D. K. *J. Chem. Sci.* **2012**, 124, 1091.
123. Holmes, S. M.; Mckinley, S. G. and G. S. Girolami. *Inorganic Syntheses*, **2002**, 33, 91.
124. Hu, E.H; Silder, D.R.; Dolling, U.H. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3454.
125. Chandran, R.; Uma, R.; Kalai priya, M.; Radhakrishnan, S. and Seeram, R. *ISRN Organic Chemistry*, **2011**, 2011, 273136.
126. Gopalakrishnan, A. and Yeon, T. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 863.
127. Kalita, H.R.; Pukhan, P. *Cat. Comm.* **2007**, 8, 179.
128. Slimi, H.; Moussaoui, Y.; ben Salem, R. *Arabian Journal of Chemistry*, **2011**.
129. Adharvana Chari, M.; Shobha, D.; Kiran Kumar, T. and Dubey, P. K. *ARKIVOC*, **2005**, xv, 74.
130. Wang, M.; Jiang, H.; Wang, Z. *J. Chem. Res., Synop.* **2005**, 691.
131. Salehi, H.H.; Guo, Q.-X.; *Synth Commun.* **2004**, 34, 171.
132. Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Bodaghi Fard, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 2889.
133. Yarim, M.; Sarac, S.; Ertan, M.; Babu, O. *Il Farmaco*, **1999**, 54, 359.
134. Eynde, J. J. V.; Delfosse, F.; Mayence, A.; Haverbeke, Y. V. *Tetrahedron* **1995**, 51, 6511.
135. Sabitha, G.; Arundhathi, K.; Sudhakar, K.; Sastry, B. S.; Yadav, J. S.; *Synth. Commun.* **2009**, 39, 2843.
136. Zonouz, A. M. and Sahranavard, N. *E-Journal of Chemistry*, **2010**, 7(S1), S372.

137. Alizadeh, A.; Rostamnia, S. *Paper Synthesis*, **2010**, 23, 4057.
138. Rafiee, E.; Eavani, S.; Rashidzadeh, S.; Joshaghani, M.; *Inorg. Chim. Acta* **2009**, 362, 3555.



الخلاصة العامة

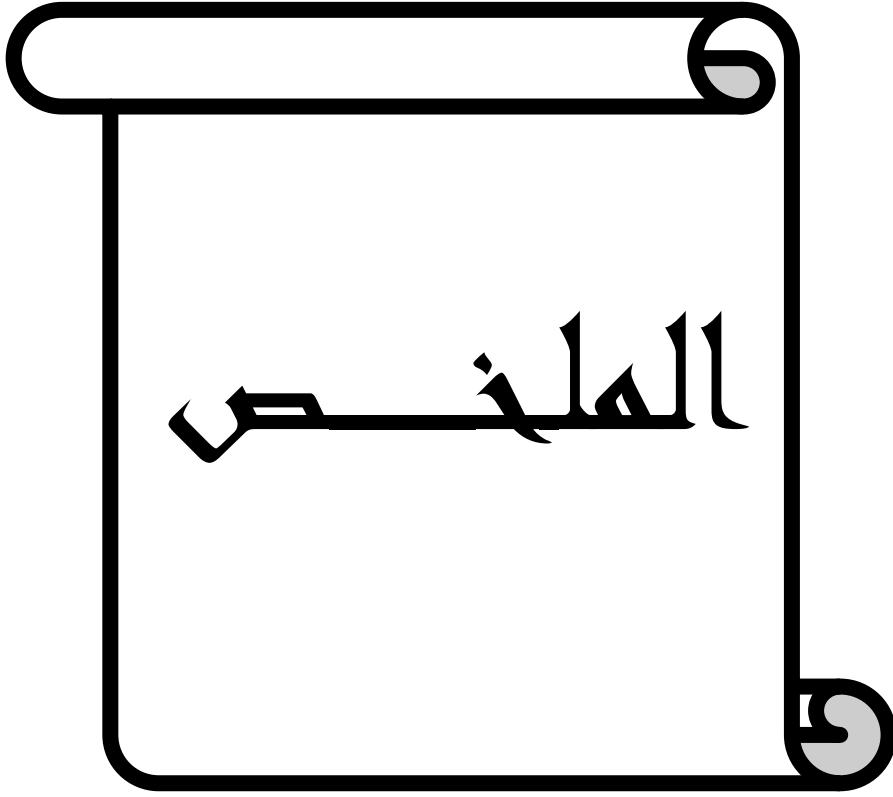
إن العمل المقدم في هذه الأطروحة يندرج ضمن المساهمة في دراسة تفاعلات متعددة المركبات التي عرفت تطورا سريعا في السنوات الأخيرة. حيث تسمح هذه التفاعلات بالحصول في خطوة واحدة على مركبات ذات تنوع جزيئي وفعالية بيولوجية عالية.

فقد تمكنا من خلال هذه الأطروحة من تطوير طريقة بسيطة، سهلة وغير مكلفة وغير ملوثة للبيئة لتفاعل Biginelli وهذا باستخدام توزيعات النحاس $\text{Cu}(\text{OTs})_2$ كمحفز جديد لتصنيع مركبات 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون وقد توصلنا لتحضير 14 مركب بمردود جيد في زمن تفاعل قصير.

ونظرا لهذه النتائج الجيدة والتشابه الكبير بين تفاعل Biginelli و Hantzsch قمنا باختبار فعالية $\text{Cu}(\text{OTs})_2$ على هذا الأخير. حيث كانت هذه النتائج جد محفزة من حيث المردود وزمن التفاعل، وقد تمكنا من تحضير 9 مركبات من مشتقات 1،4- ثنائي هيدروبيريدن.

تم التأكد من البنية الكيميائية للمركبات المحضرة وإثبات بنيتها بواسطة وسائل التحليل الطيفي المعروفة RMN^1H ، RMN^{13}C ، IR.

واستكمالا لعملنا هذا، سنحاول دراسة الفعالية البيولوجية لبعض المركبات المحضرة DHPM و DHP.



الملخص

تعد التفاعلات متعددة المركبات إحدى أهم الطرق المستعملة في التصنيع العضوي كونها تسمح بالتحضير السريع لبنيات جزيئية معقدة انطلاقاً من تفاعلات أولية بسيطة.

- ونجد من بين هذه التفاعلات كل من تكاثف Biginelli و Hantzsch اللذان يسمحان بالحصول على حلقات غير متجانسة آزوتية من نوع 3،4 ثنائي هيدروبيريميدينون و 1،4- ثنائي هيدروبيريميدين المعروف بتعدد نشاطاتها البيولوجية.

خلال هذا العمل، قمنا بتطوير طريقة بسيطة وفعالة لتفاعلات Biginelli و Hantzsch حيث تعتمد هذه الطريقة على استعمال توزيعات النحاس كمحفز غير ملوث وغير مكلف في ظروف معتدلة نسبياً دون احتياطات خاصة.

تم التعرف على بنية المركبات المحضرة بواسطة وسائل التحليل الطيفي (^{13}C RMN، ^1H RMN و IR).

الكلمات المفتاحية:

تفاعل Biginelli، تفاعل Hantzsch، 3،4- ثنائي هيدروبيريميدينون، 1،4- ثنائي هيدروبيريميدين، توزيعات النحاس.

Résumé

Les réactions multicomposant constituent l'un des outils les plus importants de la synthèse organique car des structures complexes sont rapidement obtenues à partir de substrats très simples. Parmi ces réactions on trouve les condensations de Biginelli et Hantzsch qui permettent l'accès à des hétérocycles azotés de type 3,4-dihydropyrimidone et 1,4-dihydropyridine connus pour leurs diverses activités biologiques.

Au cours de ce travail nous avons développé, une méthode simple et efficace pour les réactions de Biginelli et Hantzsch. Notre approche de synthèse est basée sur l'utilisation du tosylate de cuivre comme catalyseur non polluant et peu coûteux dans des conditions relativement douces et sans précautions particulières. Les produits sont obtenus avec de bons rendements.

Tous les hétérocycles synthétisés ont été identifiés par analyse spectroscopiques (RMN1H, RMN13C et IR).

Mots clé : Réaction de Biginelli, Réaction de Hantzsch, 3,4-Dihydropyrimidones, 1,4-Dihydropyridine, Tosylate de cuivre.

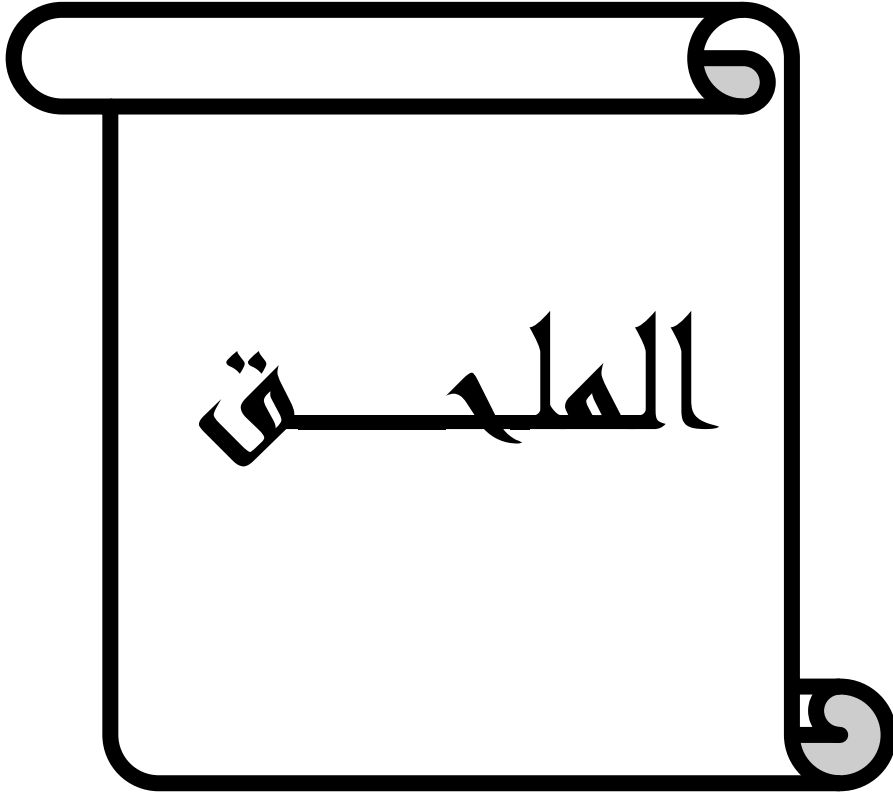
Abstract

The multicomponent reactions are one of the most important organic synthesis tools because complex structures are readily obtained from simple substrates. Among these reactions we find the Biginelli and Hantzsch condensations that allow access to nitrogen heterocycles like 3,4-dihydropyrimidinone and 1,4-dihydropyridine types known for their various biological activities.

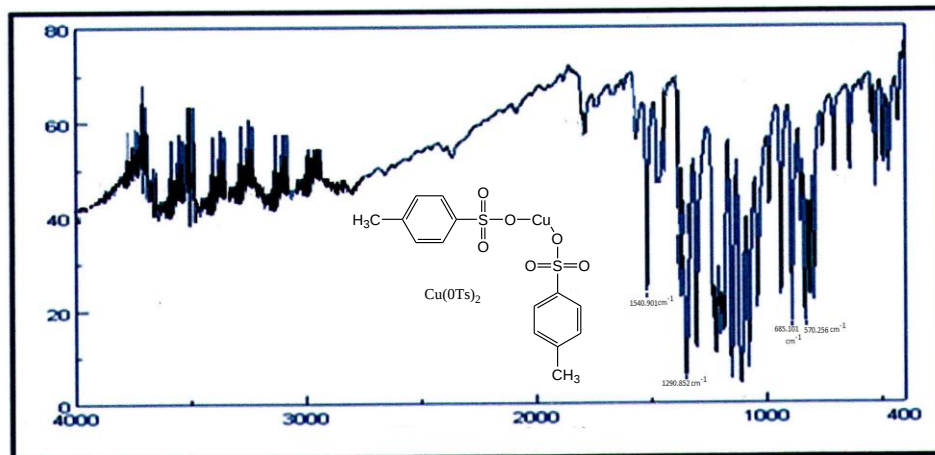
In this work we have developed a simple and efficient method of Biginelli and Hantzsch reactions. Our approach is based on the use of copper tosylate as a non-polluting, and inexpensive catalyst under relatively mild conditions and without special precautions. The products are generally obtained in good yields.

All synthesized heterocycles are identified by the spectroscopic analysis (**NMR** ^1H , **NMR** ^{13}C and **IR**).

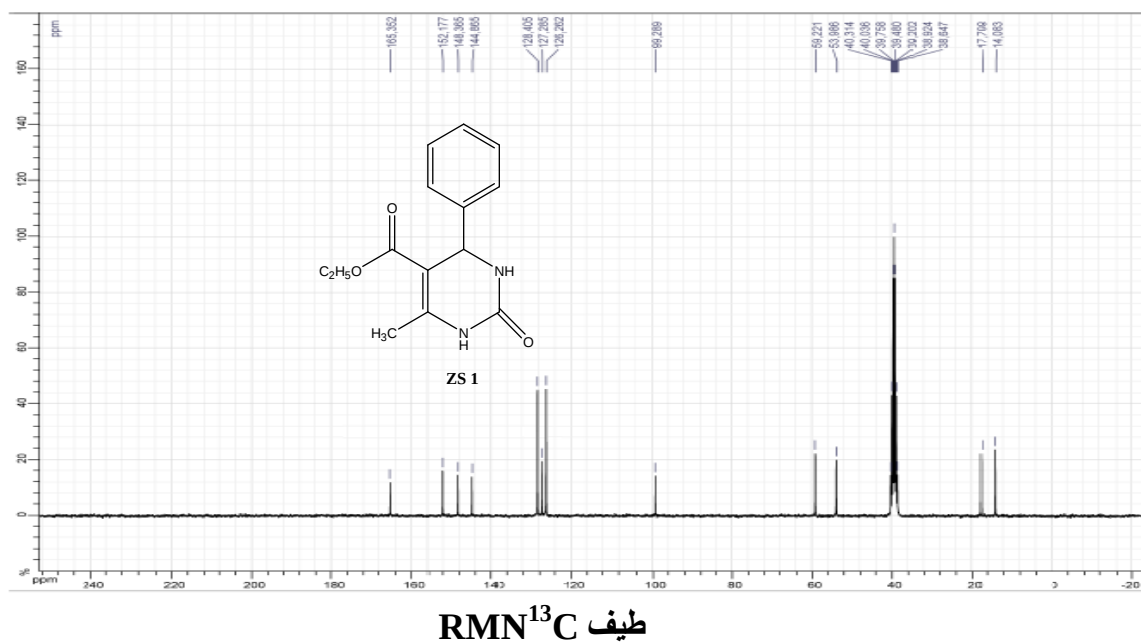
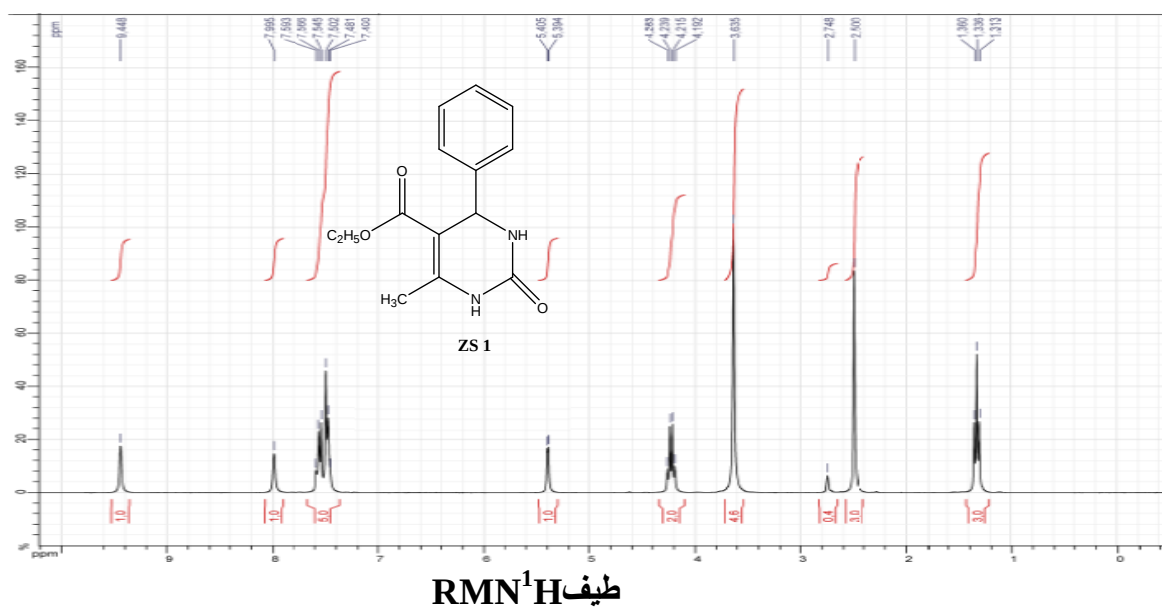
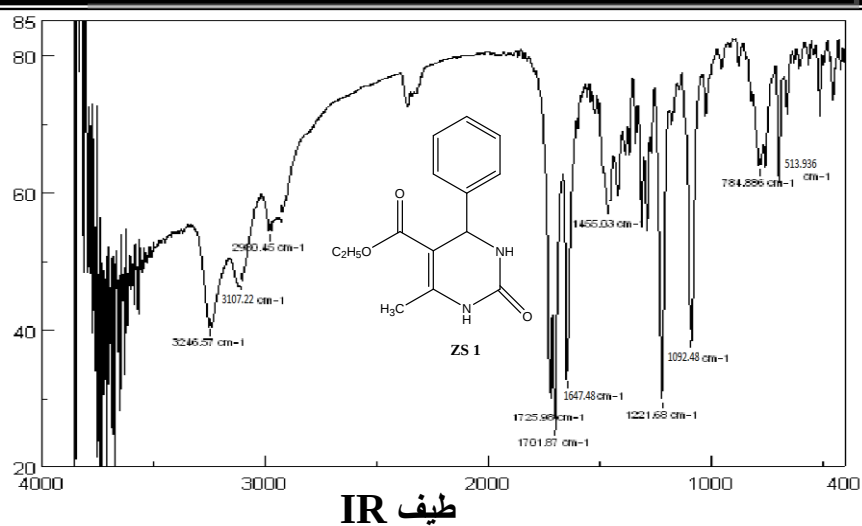
Keywords: Biginelli reaction; Hantzsch reaction; 3,4-Dihydropyrimidones; 1,4-Dihydropyridine; copper Tosylate.



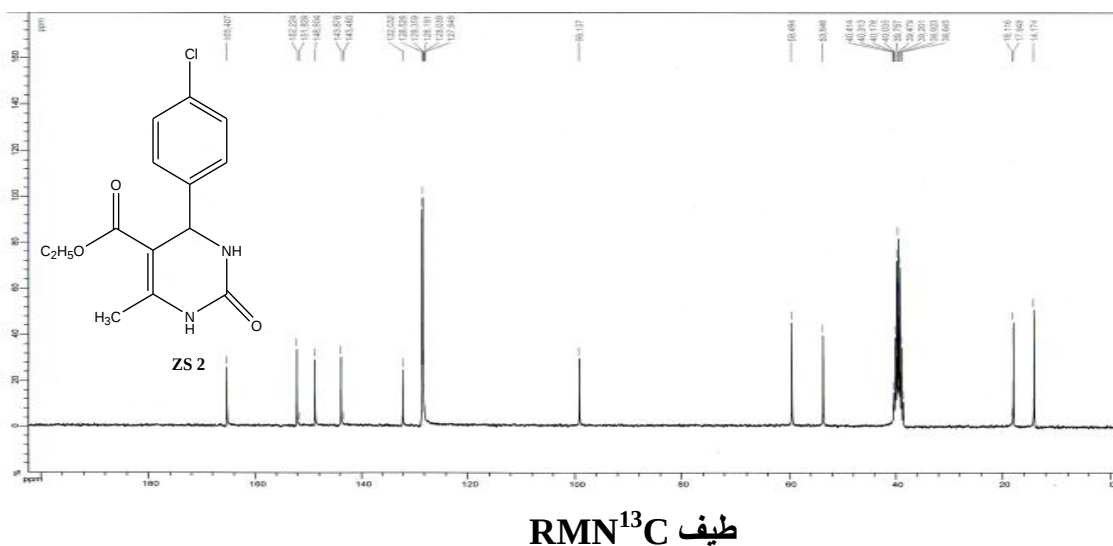
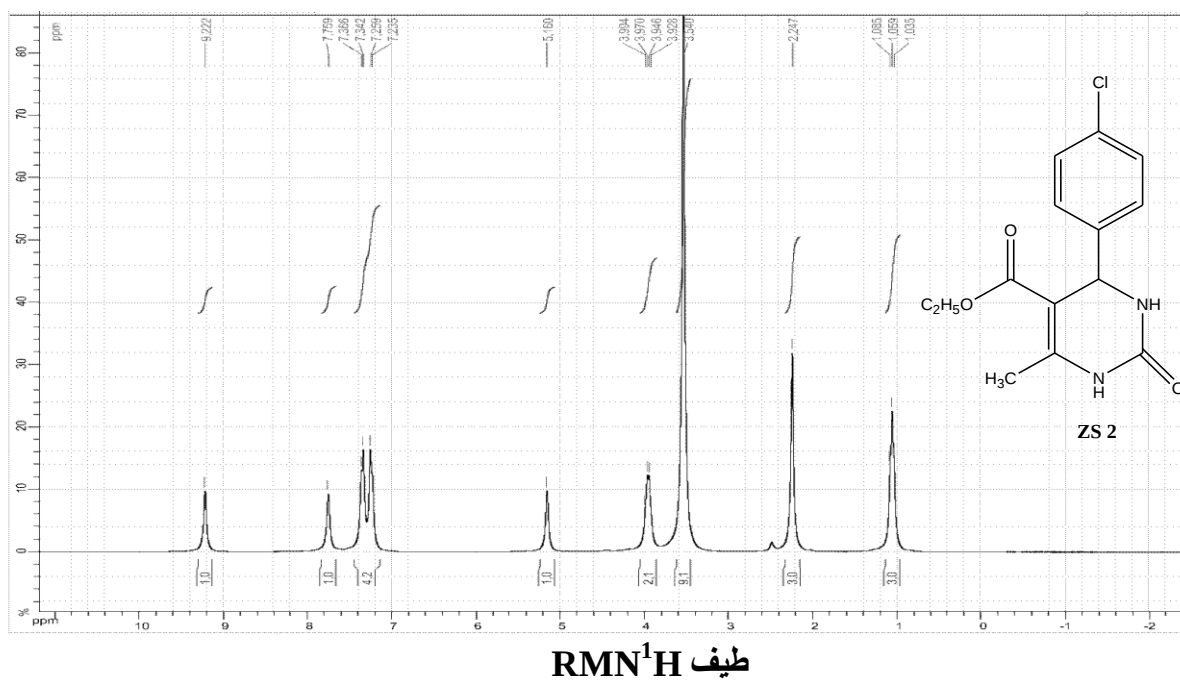
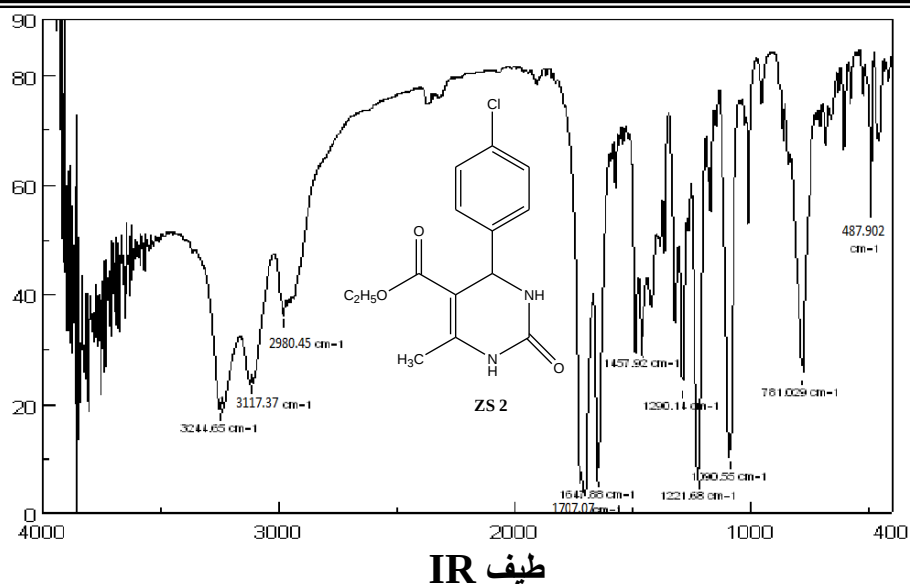
طيف IR للمحفز توزيعات النحاس



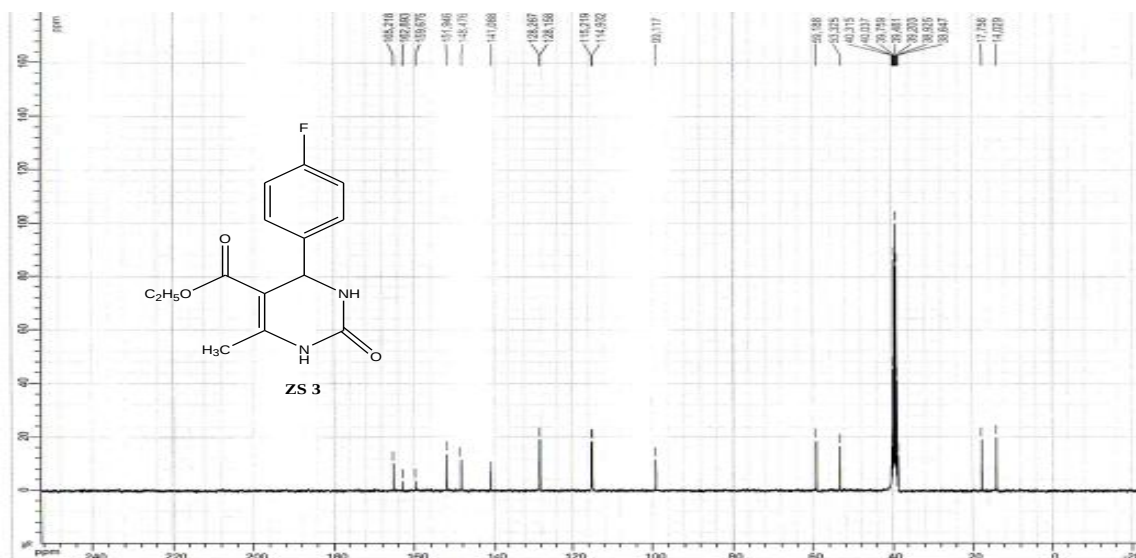
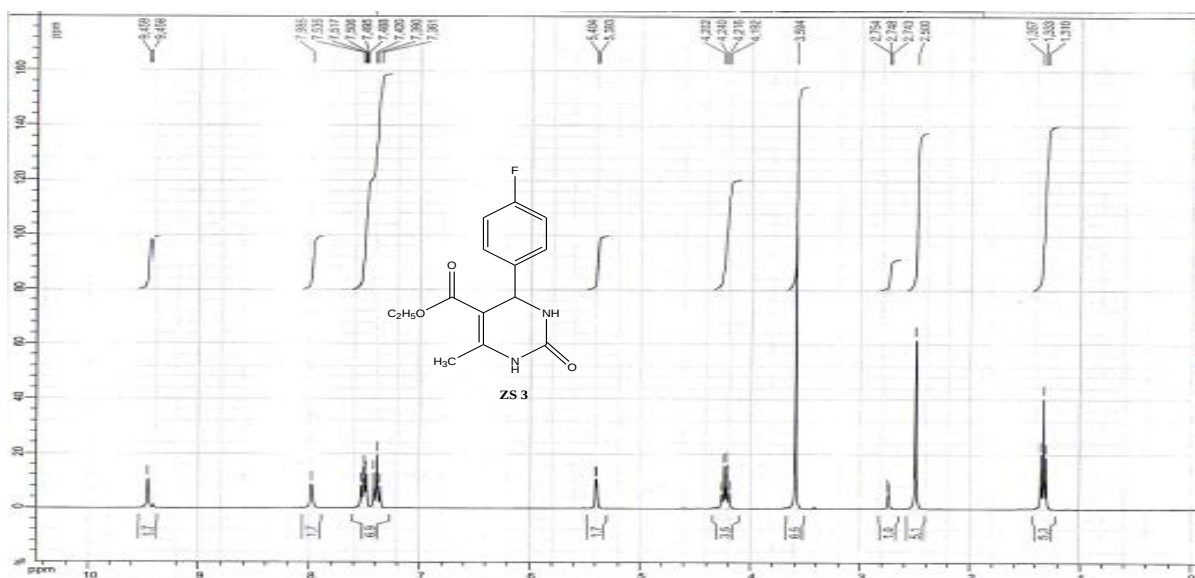
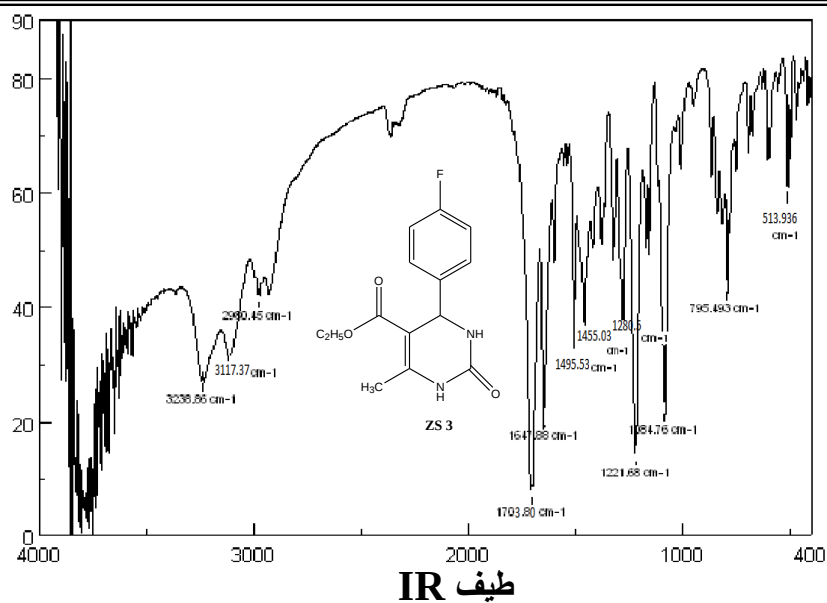
أطياف IR، ^{13}C RMN، ^1H RMN للمركب ZS 1



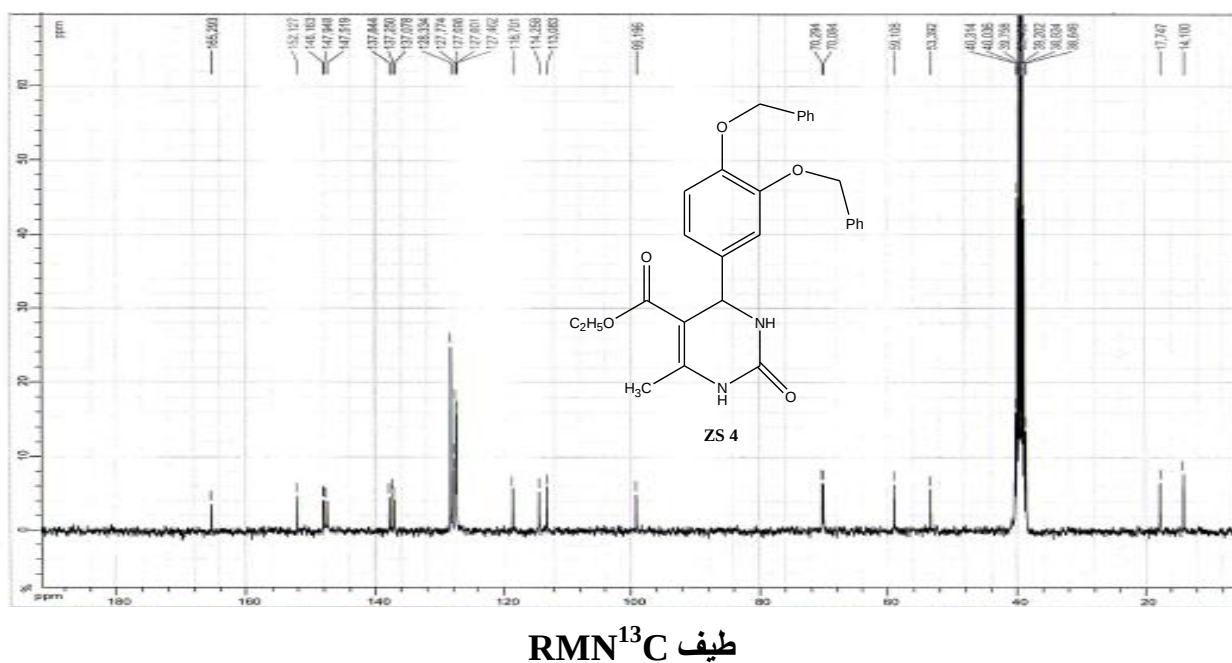
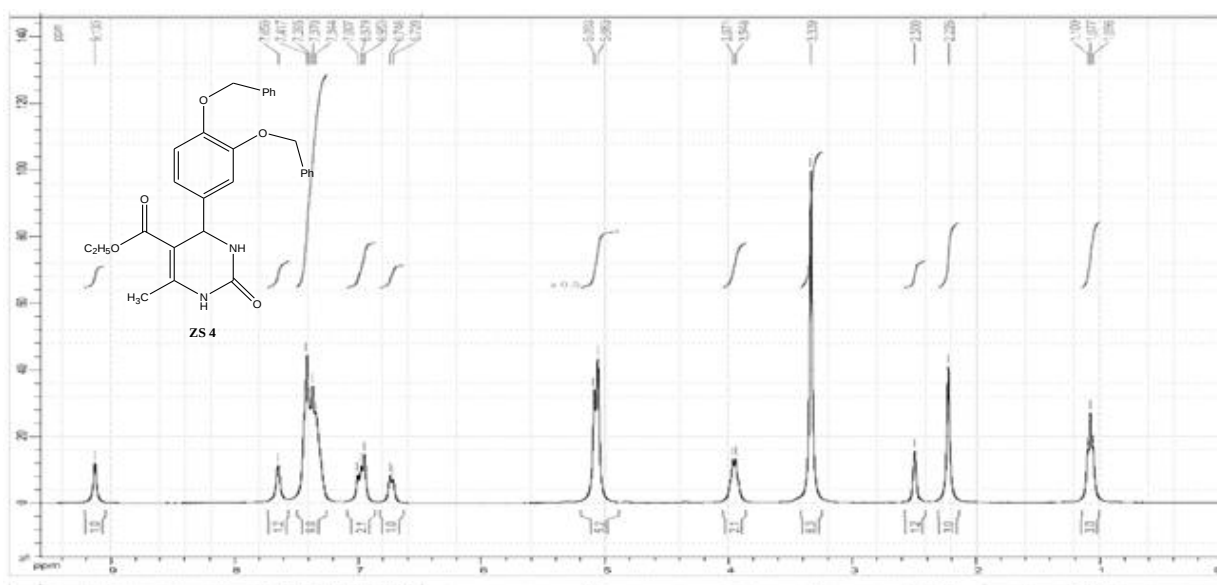
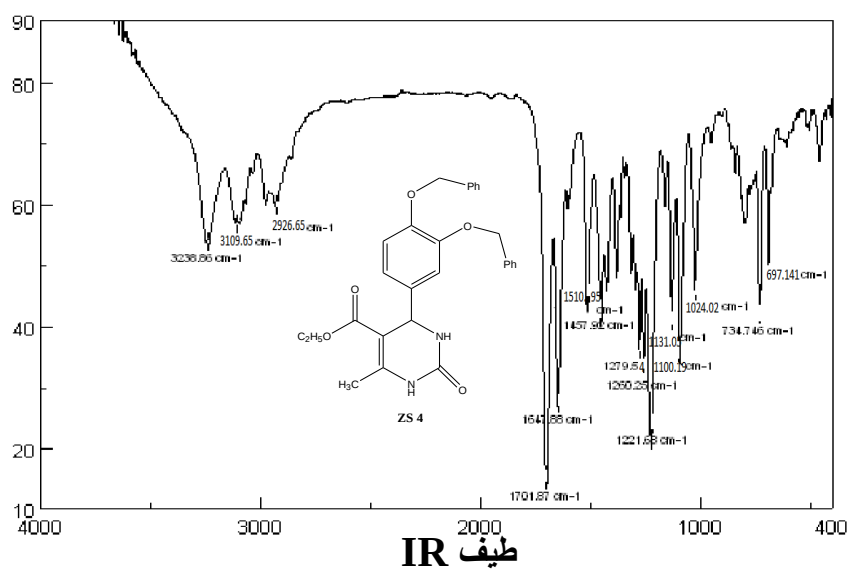
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 2



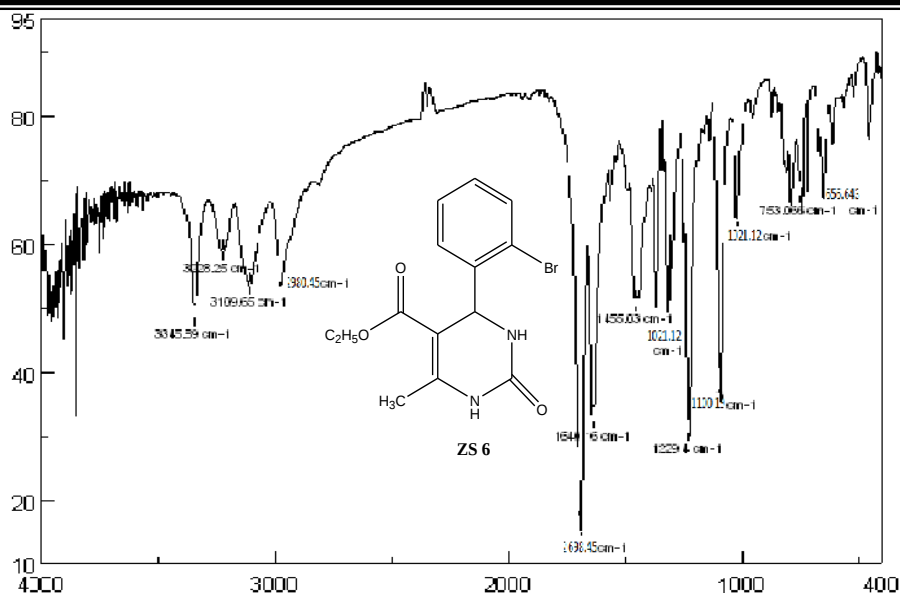
أطياف IR، ^{13}C RMN، ^1H RMN للمركب ZS 3



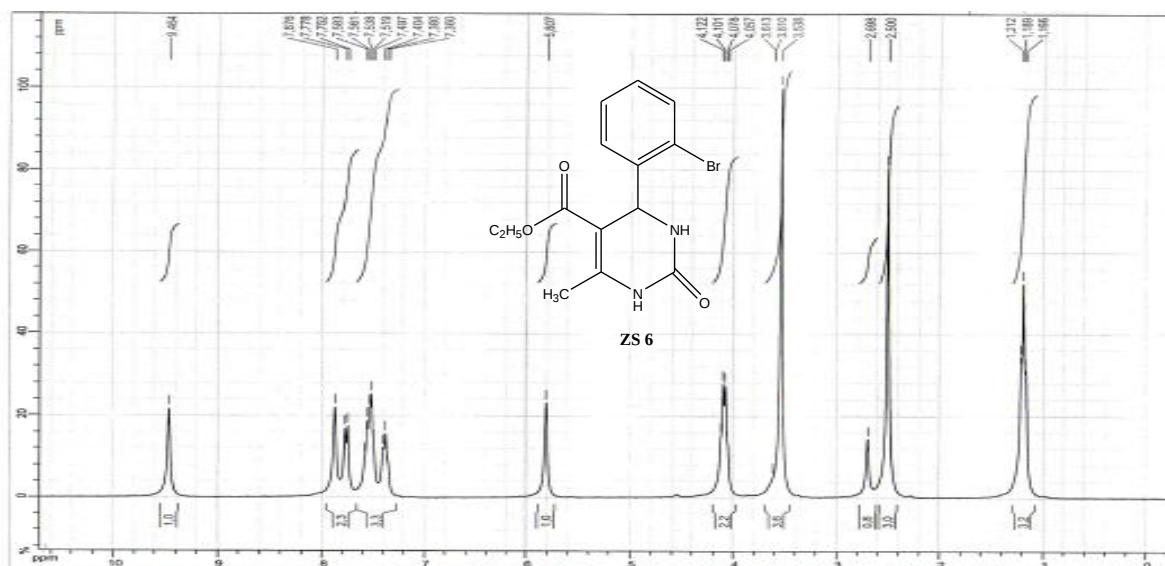
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 4



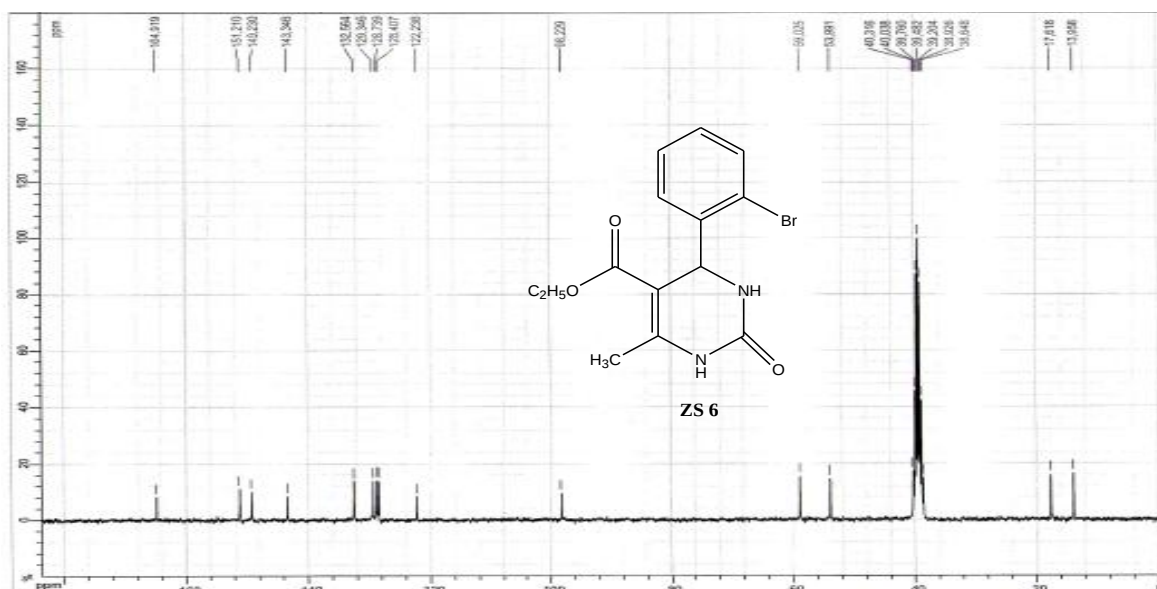
أطياف IR، ^{13}C RMN، ^1H RMN للمركب ZS 6



طيف IR

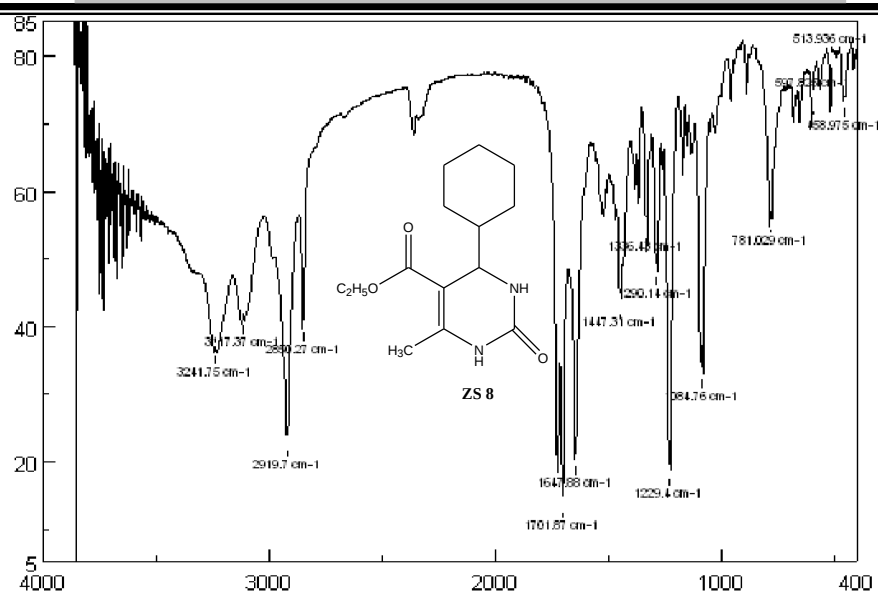


طيف ^1H RMN

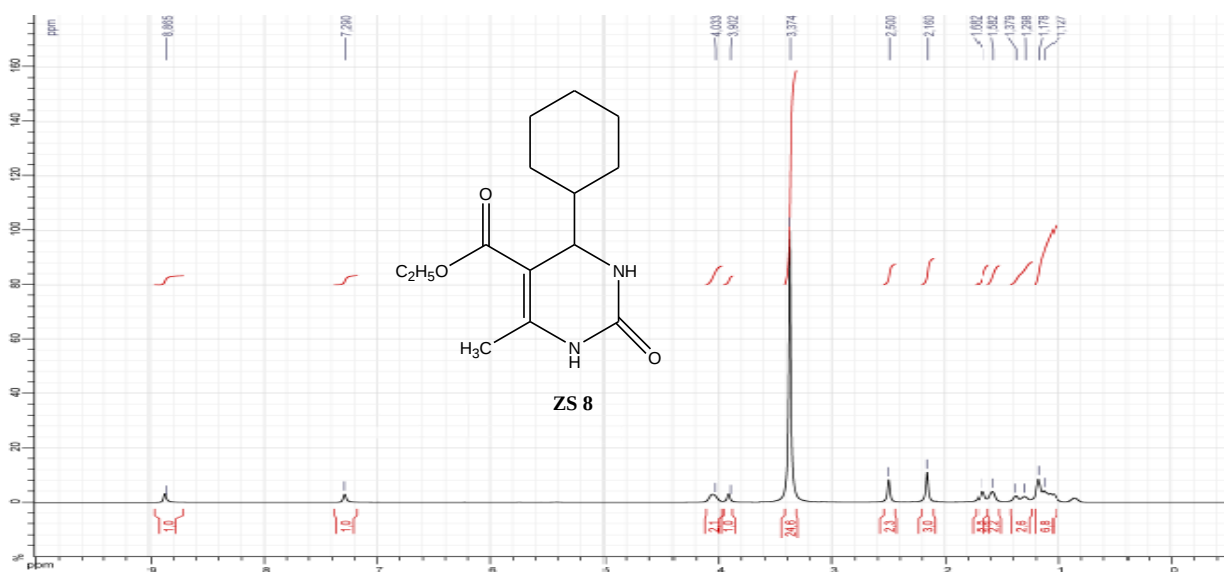


طيف ^{13}C RMN

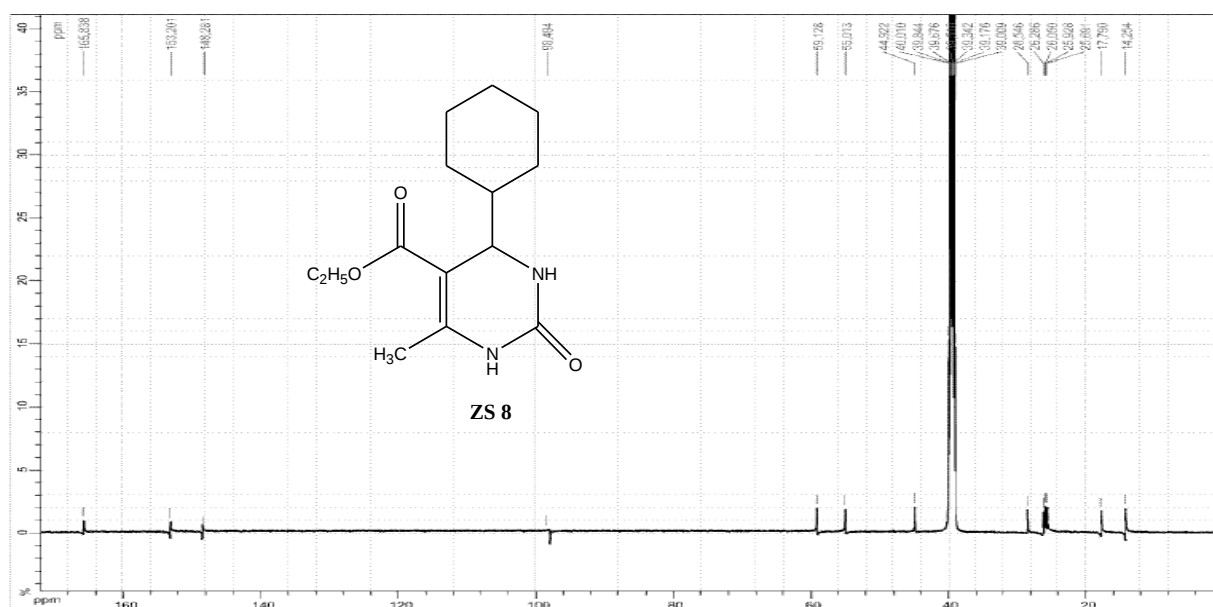
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 8



طيف IR

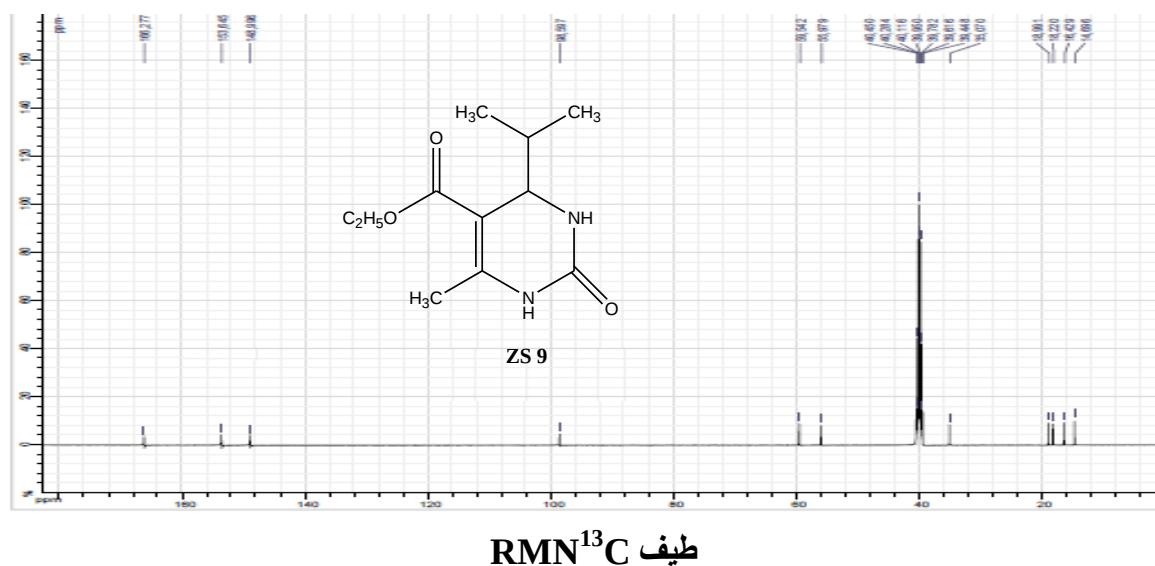
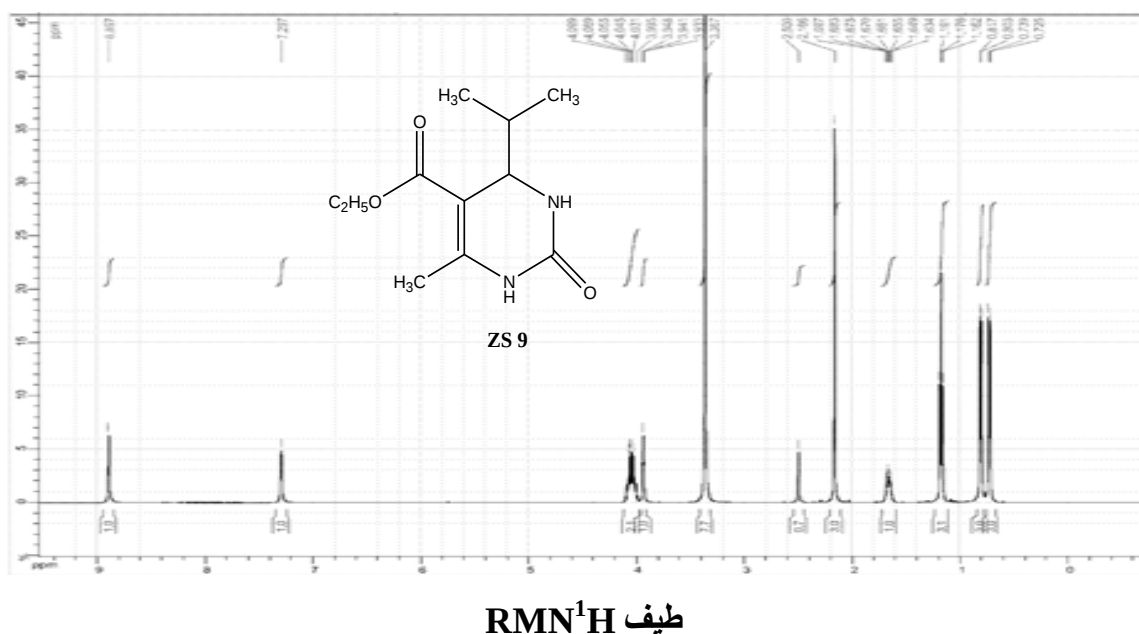
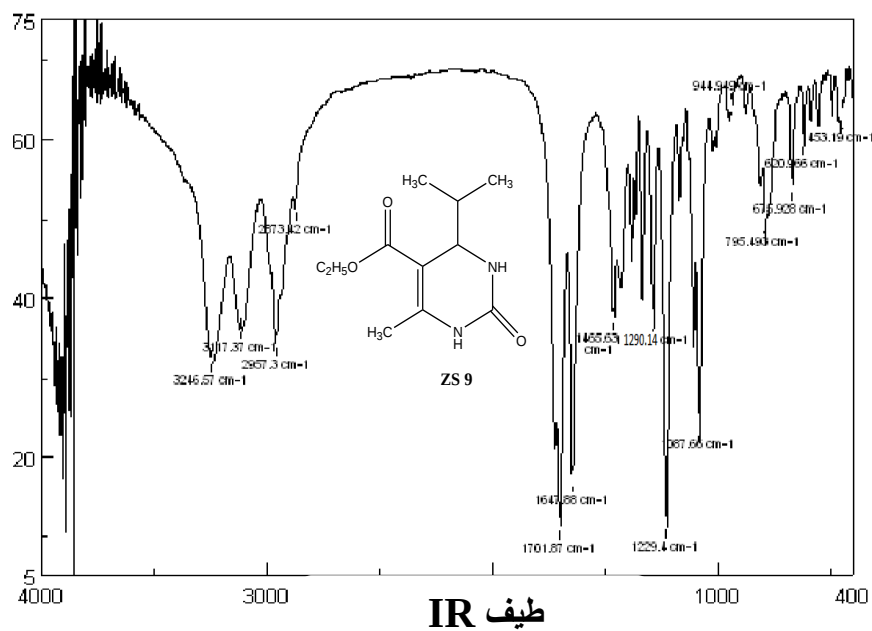


طيف RMN^1H

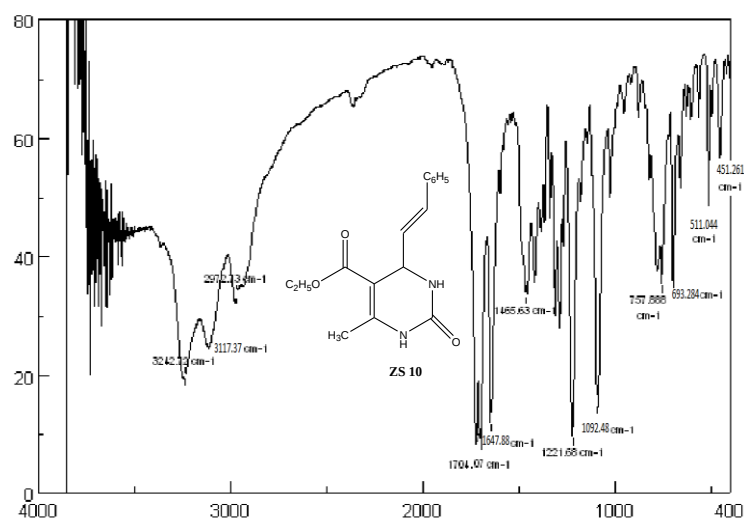


طيف RMN^{13}C

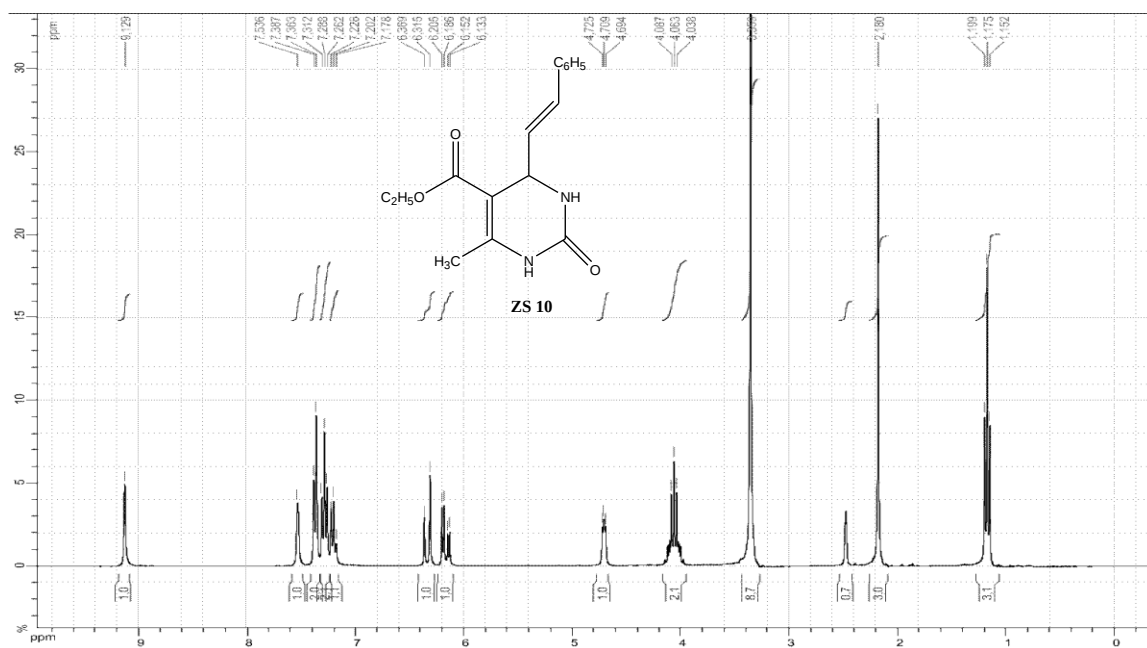
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 9



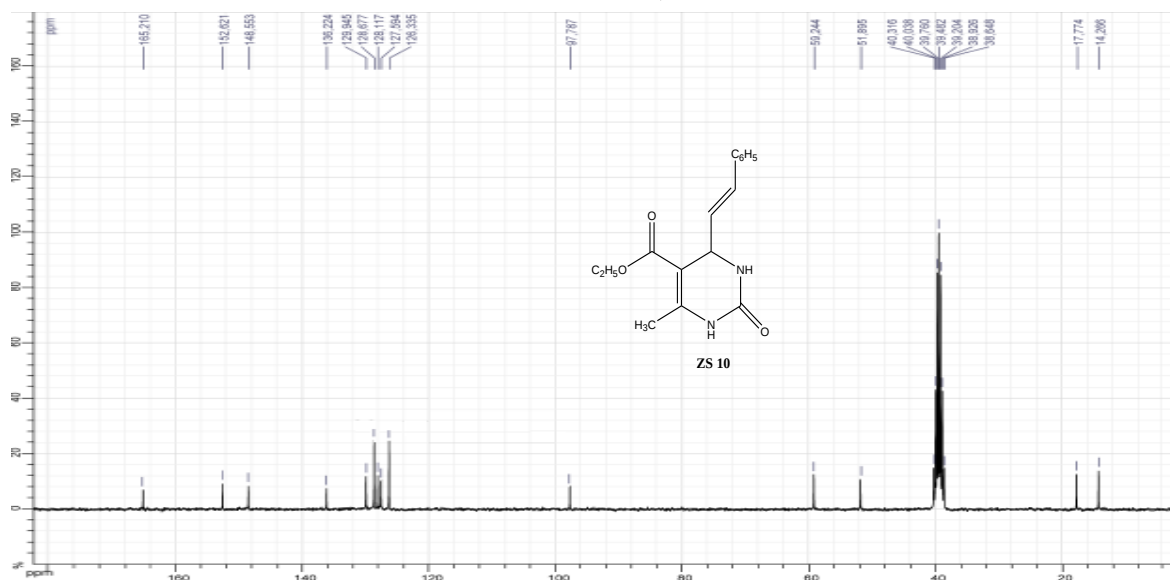
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 10



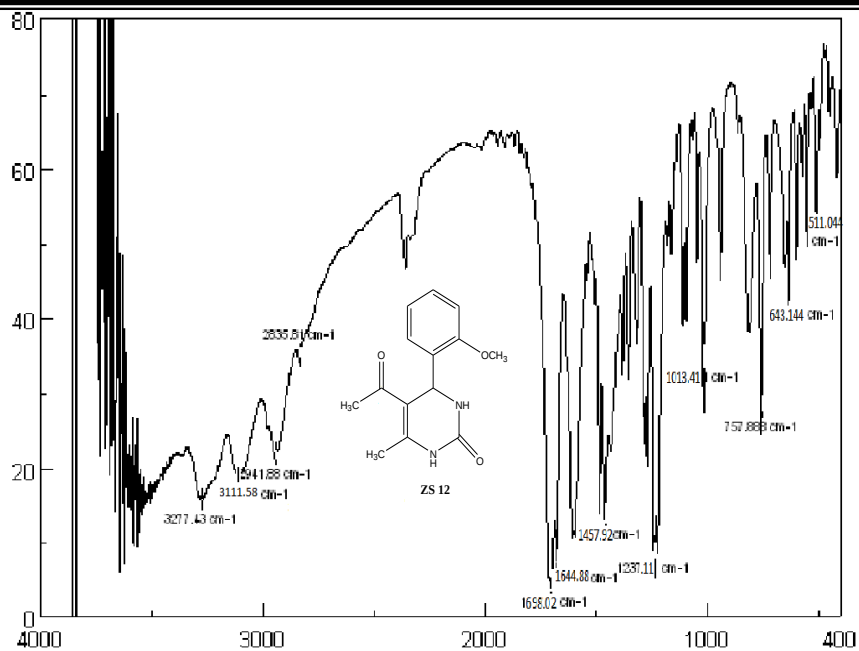
طيف IR



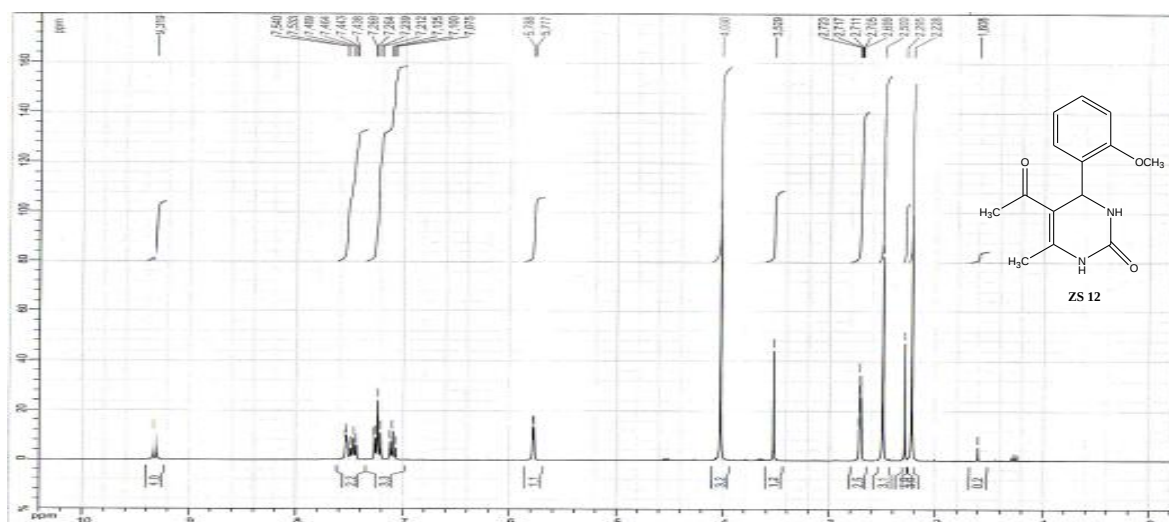
طيف RMN^1H



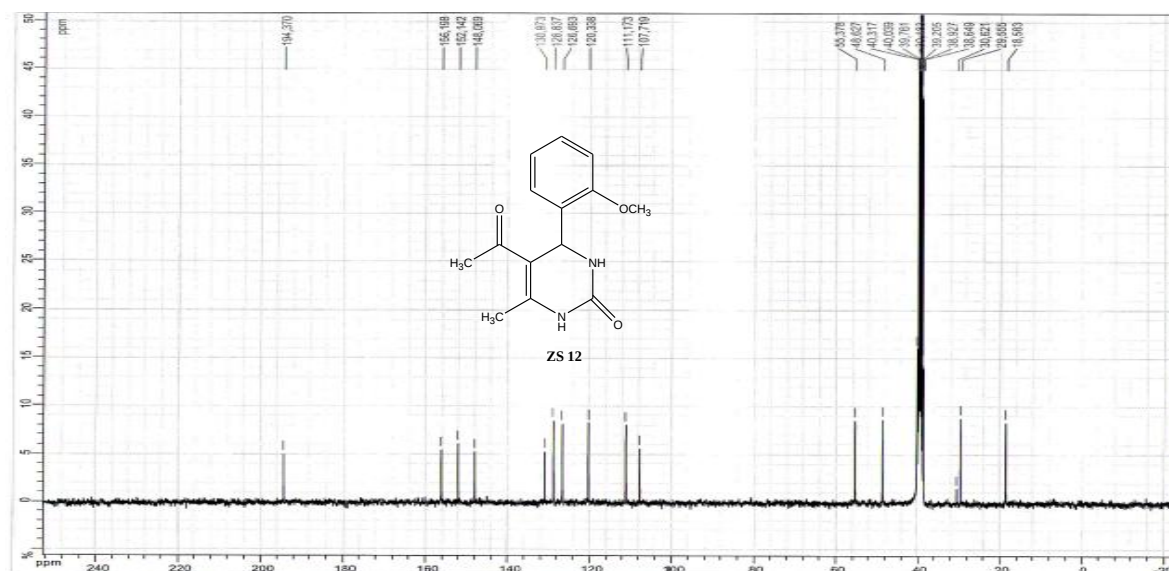
طيف $RMN^{13}C$



طيف IR

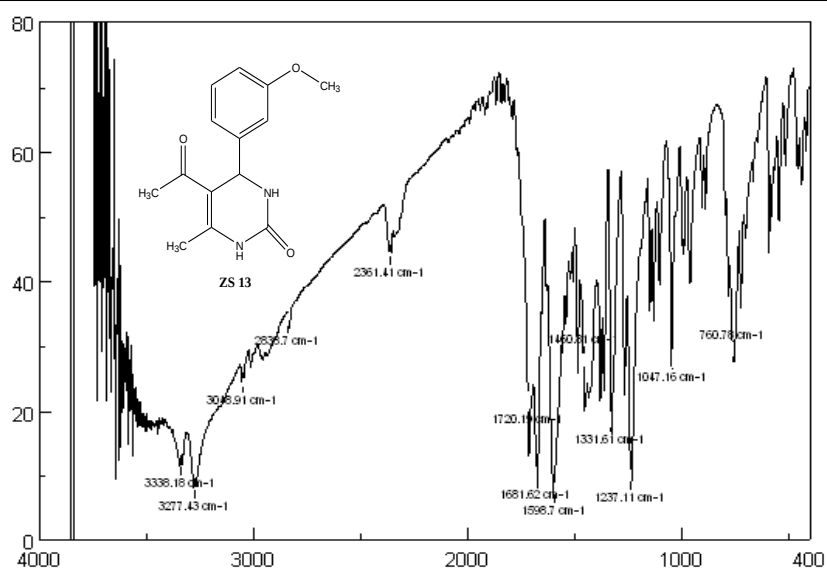


طيف RMN^1H

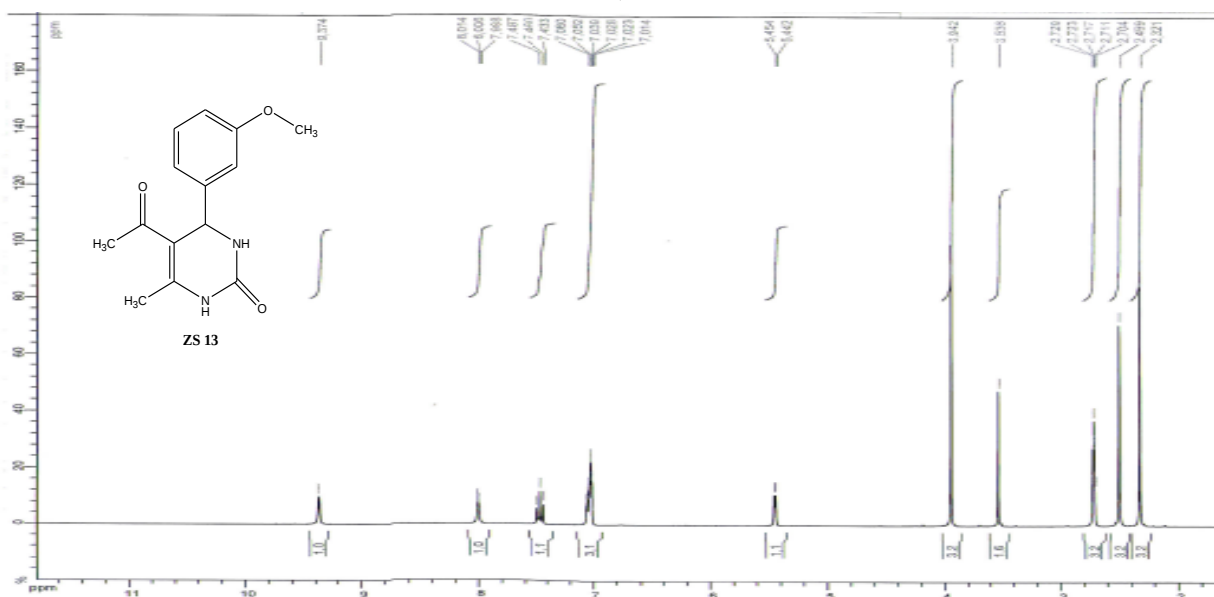


طيف RMN^{13}C

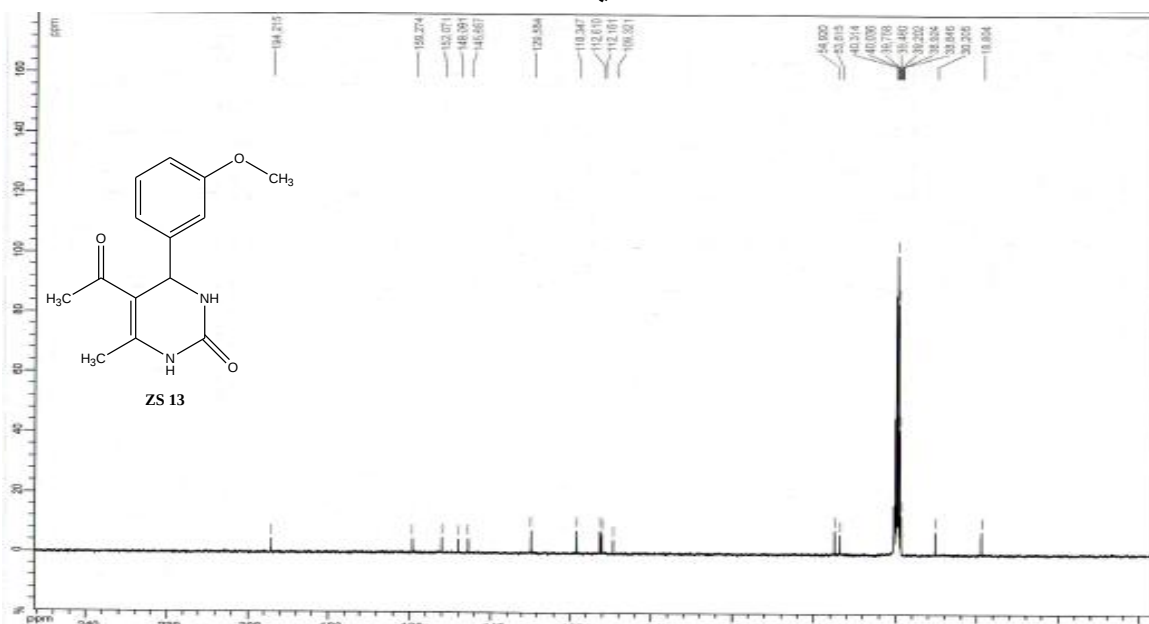
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 13



طيف IR



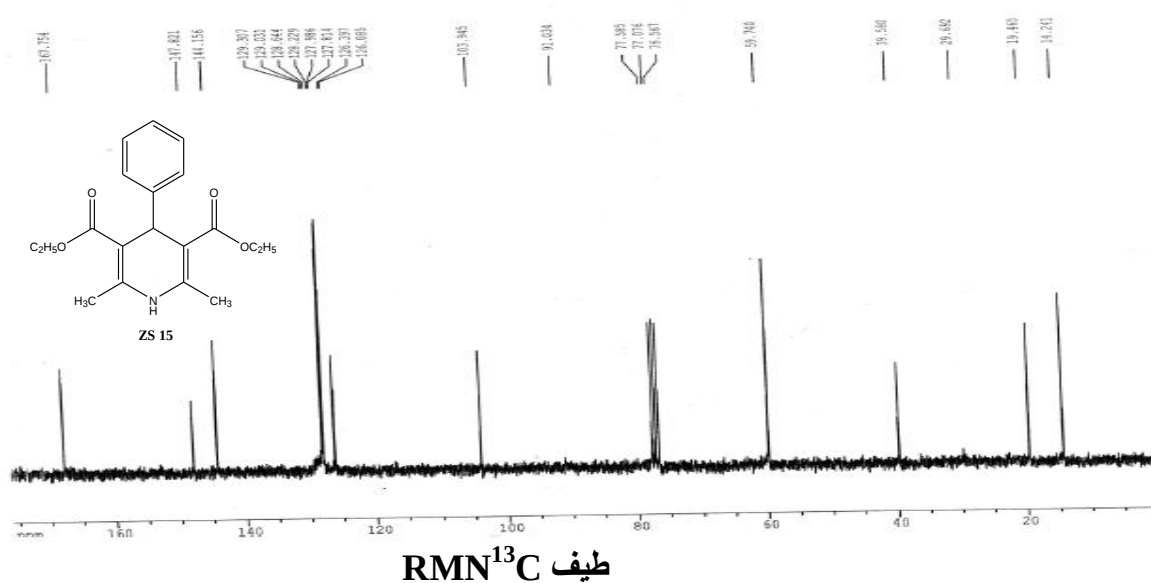
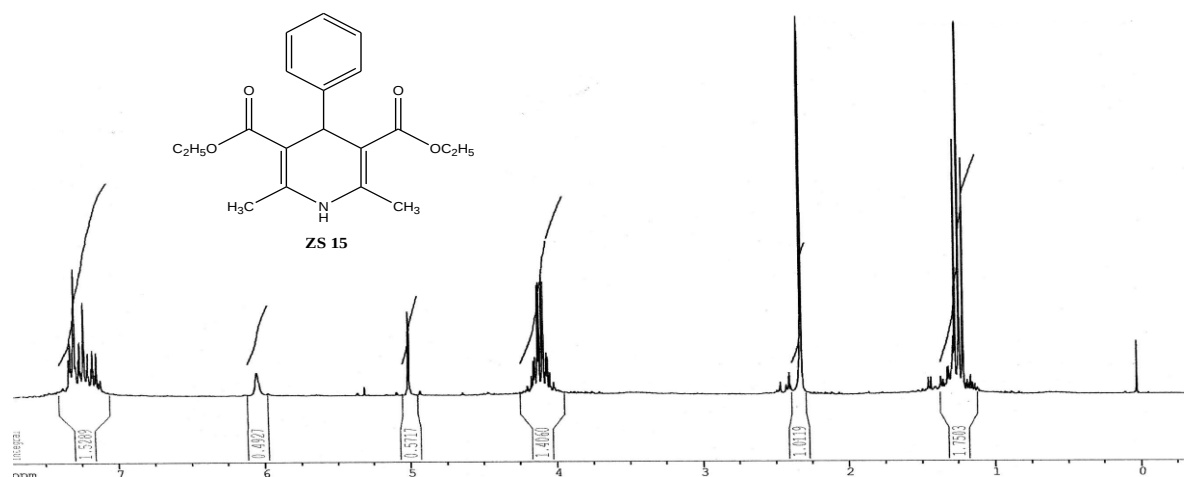
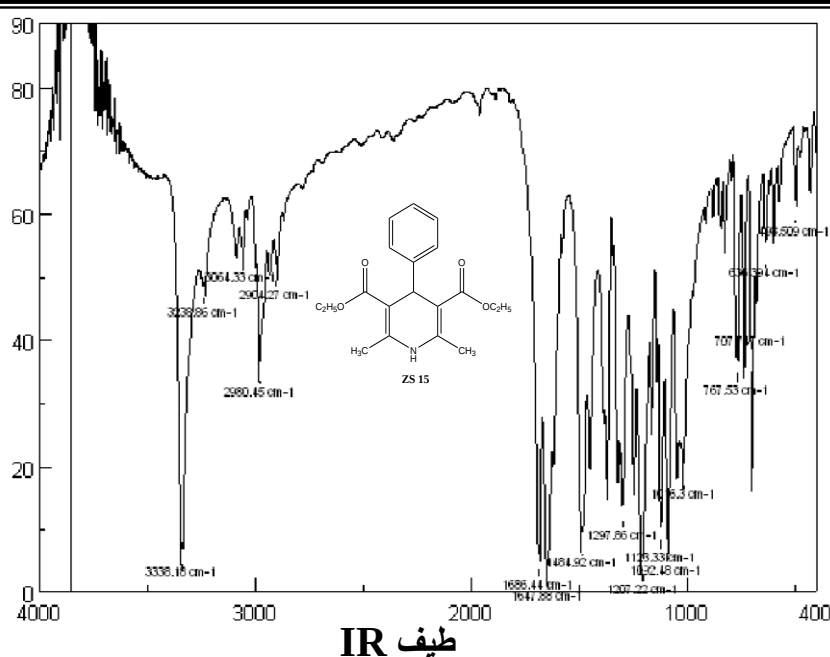
طيف RMN^1H



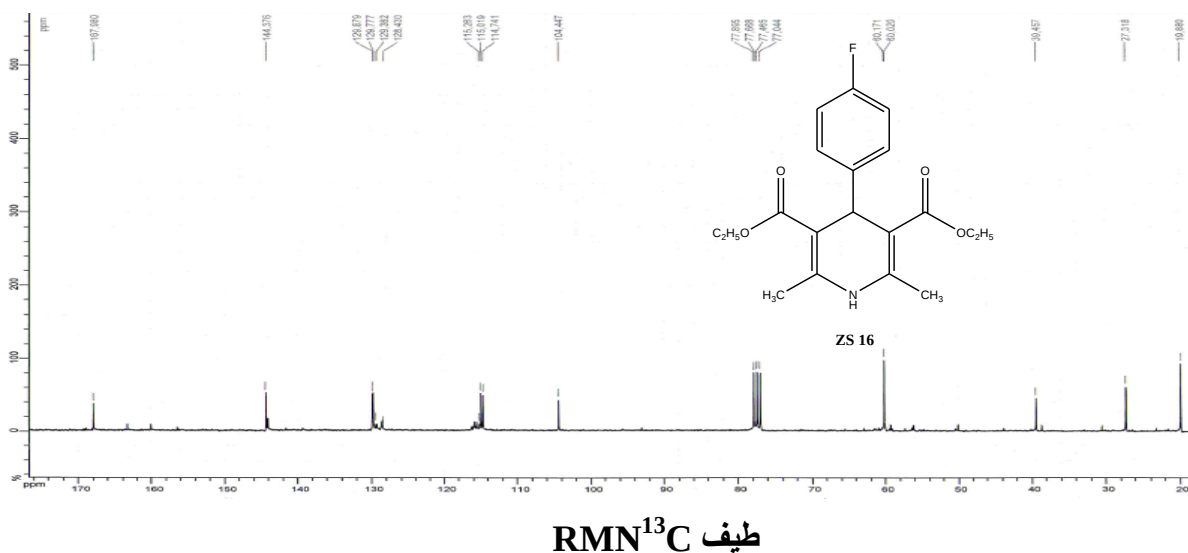
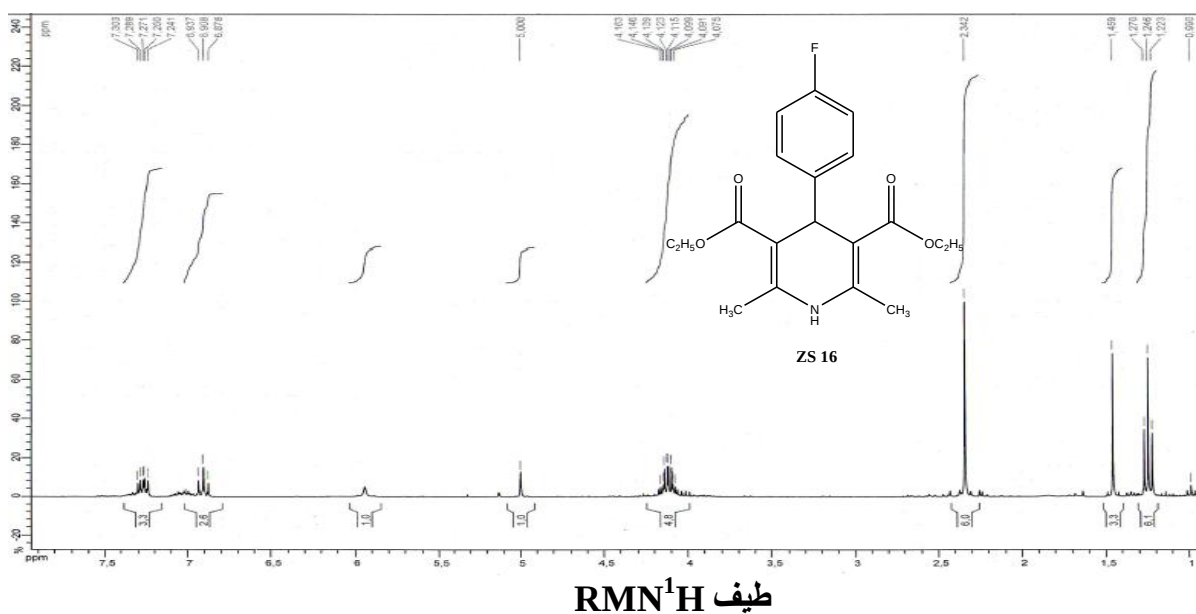
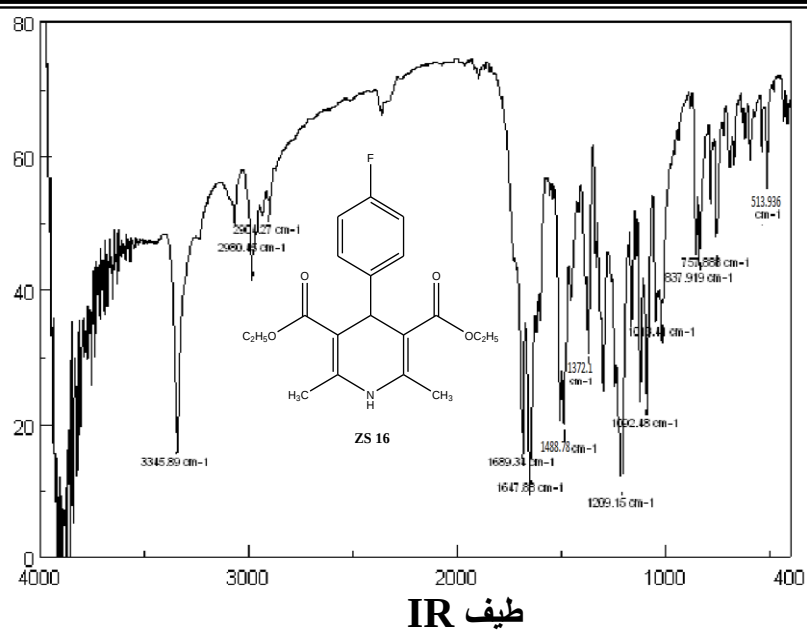
طيف $RMN^{13}C$

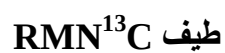


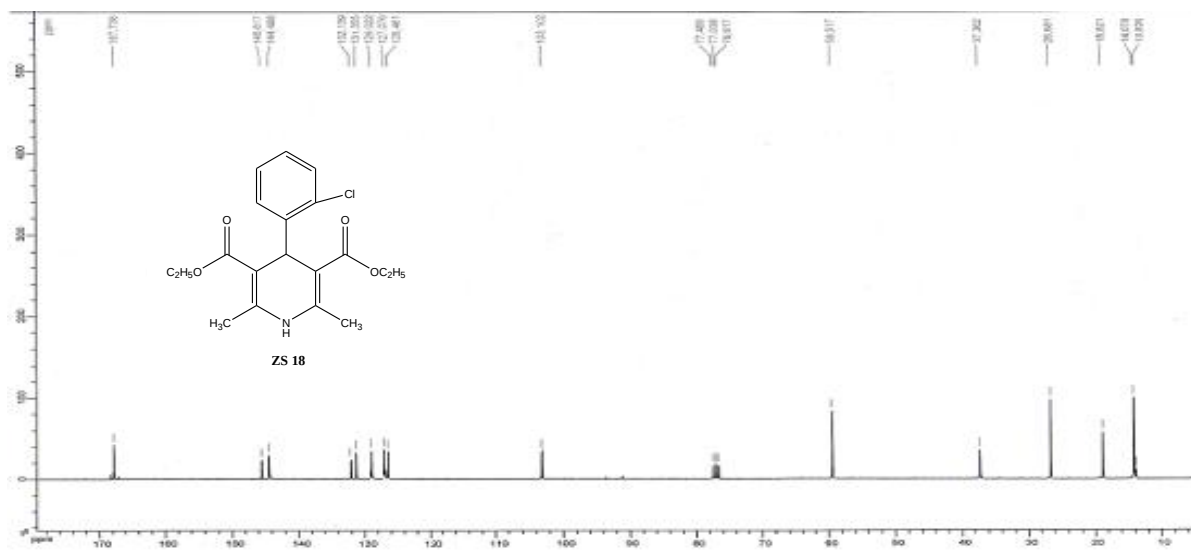
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 15



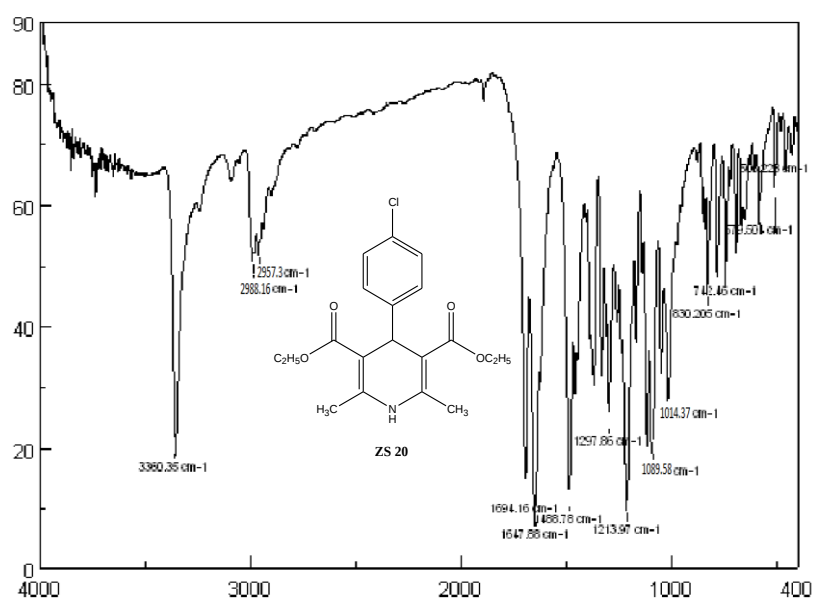
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 16



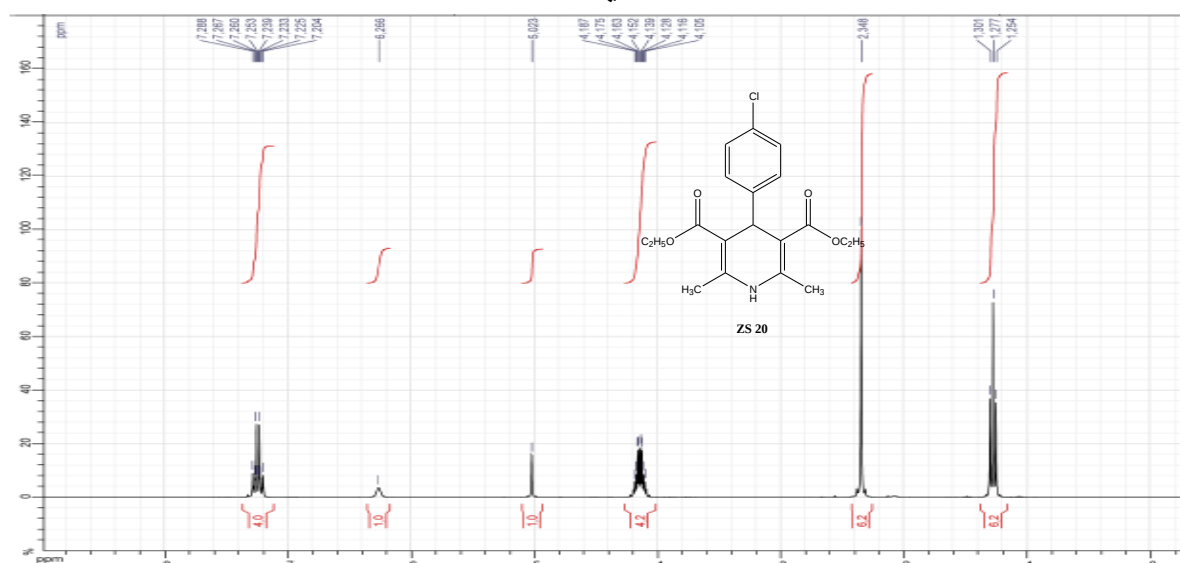




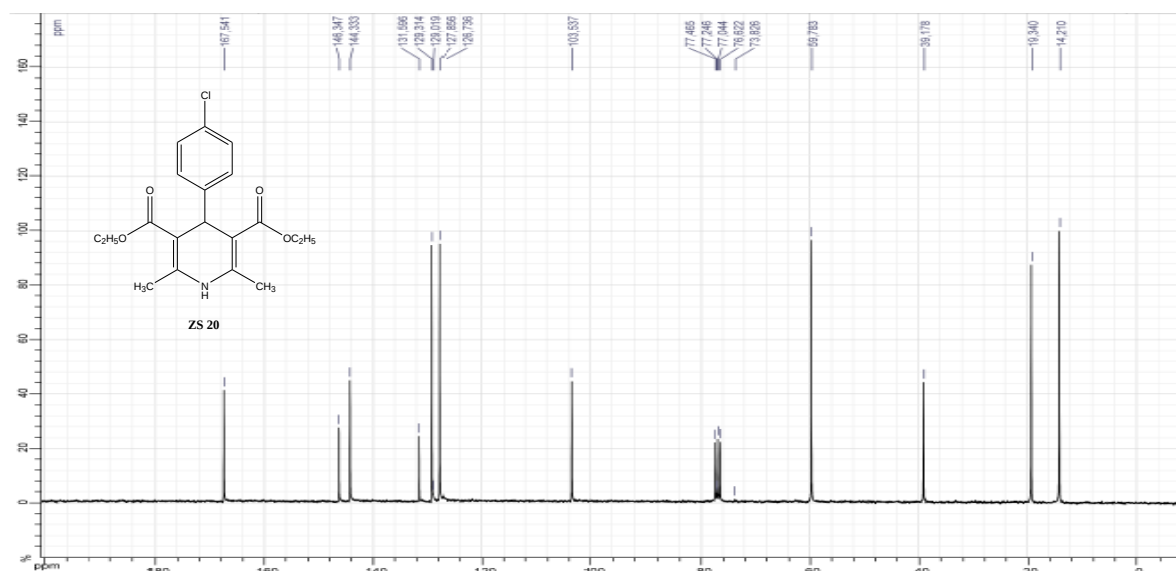
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 20



طيف IR

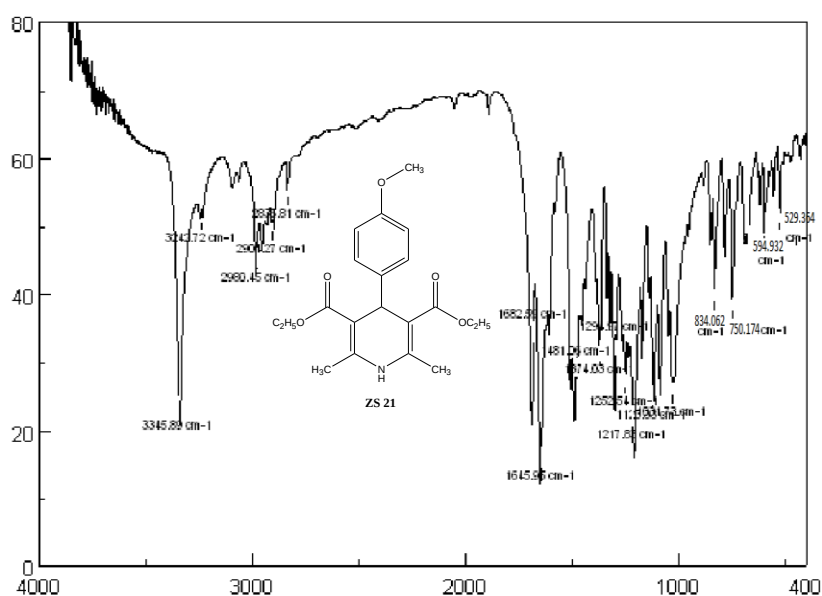


طيف RMN^1H

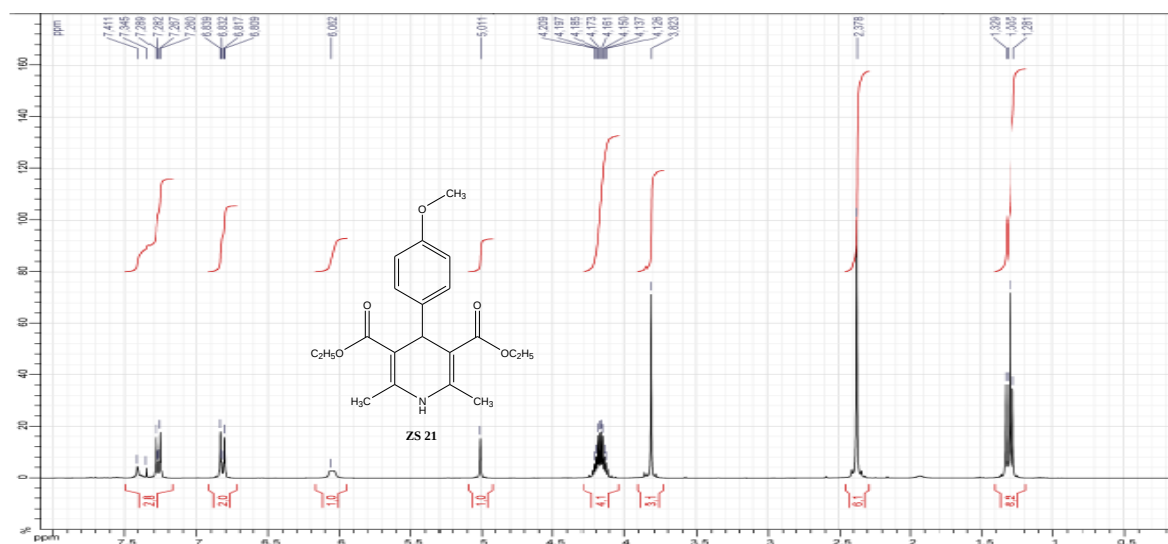


طيف $RMN^{13}C$

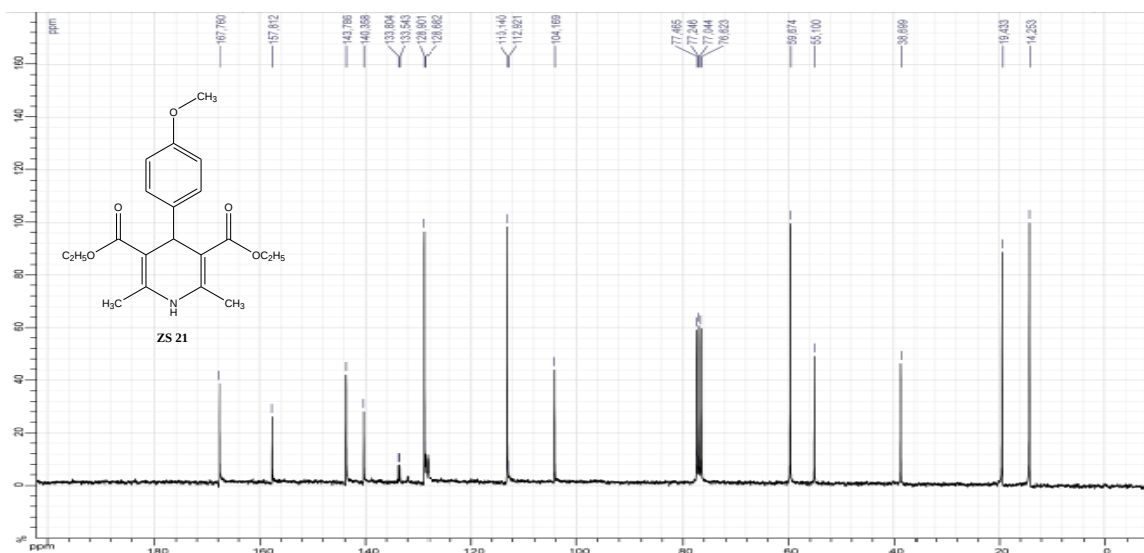
أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 21



طيف IR

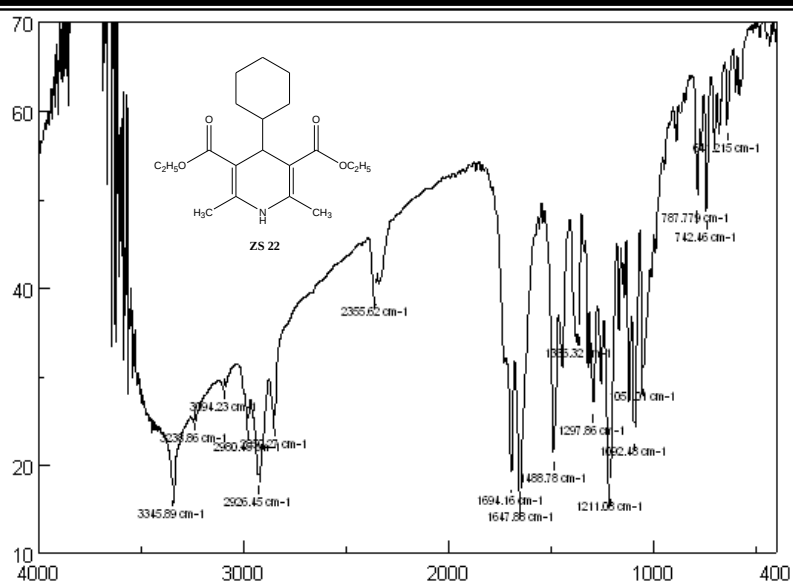


طيف RMN^1H

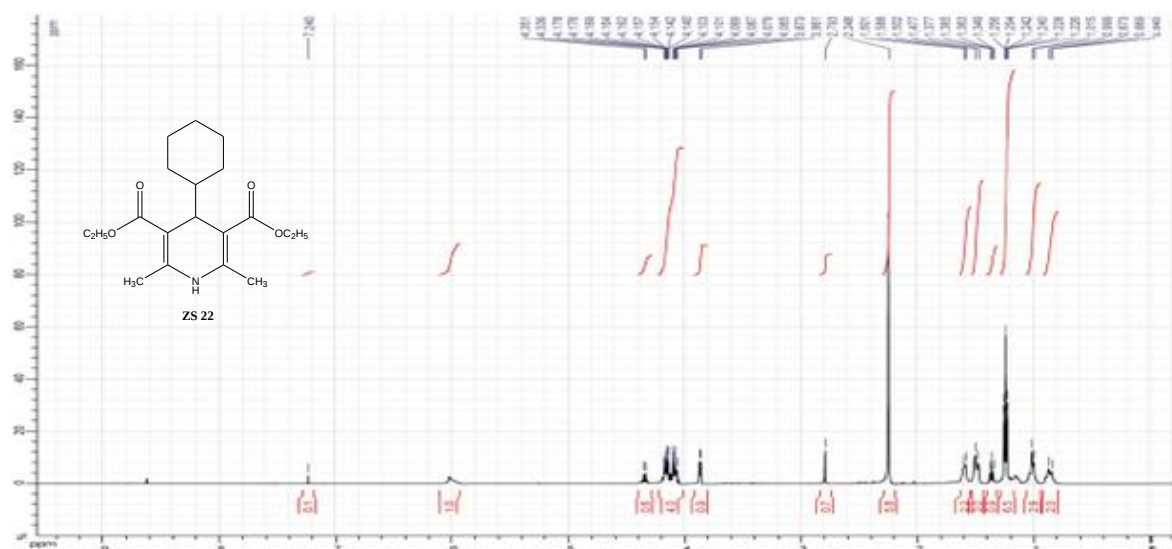


طيف $RMN^{13}C$

أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 22



طيف IR



أطياف IR، RMN^1H ، $RMN^{13}C$ للمركب ZS 23

