

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohamed Khider-Biskra



Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Matière

THESE

Présentée en vue de l'obtention
Du diplôme de Doctorat en Sciences
Option : chimie organique
Filière : Chimie

Présentée Par
M. Salah-Eddine RAHMANI

Thème

*Synthèse et activité de quelques composés hétérocycliques
par les réactions de Biginelli, Hantzsch et Schiff*

Soutenue le 20/12/2020
Devant le jury composé de :

Président	Mahmoud OMARI	Pr	Université de Biskra
Rapporteur	Mokhtar Boualem LAHRECH	Pr	Université de Djelfa
Examineur	Ahmed MEGHEZZI	Pr	Université de Biskra
Examineur	Djamel BARKAT	Pr	Université de Biskra
Examineur	Mohamad Ridha OUAHRANI	Pr	Université d'El-oued
Examineur	Salah-Eddine LAOUINI	MC	Université d'El-oued

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mohamed Khider-Biskra



Faculté des Sciences Exactes et Sciences de la Nature et de la Vie
Département des Sciences de la Matière

THESE

Présentée en vue de l'obtention
Du diplôme de Doctorat en Sciences
Option : chimie organique
Filière : Chimie

Présentée Par
M. Salah-Eddine RAHMANI

Thème

*Synthèse et activité de quelques composés hétérocycliques
par les réactions de Biginelli, Hantzsch et Schiff*

Soutenue le 20/12/2020
Devant le jury composé de :

Président	Mahmoud OMARI	Pr	Université de Biskra
Rapporteur	Mokhtar Boualem LAHRECH	Pr	Université de Djelfa
Examineur	Ahmed MEGHEZZI	Pr	Université de Biskra
Examineur	Djamel BARKAT	Pr	Université de Biskra
Examineur	Mohamad Ridha OUAHRANI	Pr	Université d'El-oued
Examineur	Salah-Eddine LAOUINI	MC	Université d'El-oued

Remerciements

Ce travail a été réalisé sous la direction de monsieur le Professeur **Mokhtar Boualem LAHRECH**. Je tiens d'abord à le remercier sincèrement pour m'avoir apporté son soutien afin que je fasse ma thèse dans de bonnes conditions, et fait partager une partie de son savoir. Je tiens à lui témoigner ma reconnaissance pour la qualité de ses conseils et tout ce que j'ai pu apprendre en travaillant avec lui, et plus particulièrement pour ça patience, son aide scientifique et pour ses grandes qualités humaines.

Mes meilleurs remerciements s'adressent à monsieur **Mahmoud Omari** Professeur à l'Université de Biskra pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je remercie vivement monsieur **Djamel BARKAT** Professeur à l'Université de Biskra qui m'a fait l'honneur d'examiner ce travail et de faire partie du jury de cette thèse.

Je remercie également monsieur **Ahmed Meghazi** Professeur à l'Université de Biskra pour avoir accepté de faire partie de mon jury de ce travail.

Ma gratitude va aussi à monsieur le professeur **Mohamed Reda OUAHRANI** Professeur à l'Université d'El-oued pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail.

J'exprime aussi mes profonds remerciements à monsieur **Salah-Eddine LAOUINI** Docteur à l'Université d'El-oued d'avoir accepté l'évaluation de mon travail.

Mes remerciements vont également à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, et qui m'ont témoigné leur intérêt et leur soutien.

Dédicace

Je dédie ce travail à toute ma famille...

Salah-Eddine

Sommaire

	Page
Liste des abréviations.....	
Liste des figures.....	
Liste des schémas.....	
Liste des tableaux.....	
Introduction générale.....	2
Bibliographie.....	5
Chapitre I : 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones (DHPMs)	
I.1. Introduction.....	7
I.2. Synthèse originale.....	8
I.3. Les différents réactifs engagés dans la réaction de Biginelli	8
I.4. Mécanisme de la réaction.....	11
I.5. Intérêts biologiques des 3, 4-dihydropyrimidin-2-ones	14
I.5.1. Activité antibactérienne.....	14
I.5.2. Activité antifongique.....	15
I.5.3. Activité antivirale.....	16
I.5.4. Activité antitumorale.....	16
I.5.5. Activité antihypertensive.....	17
I.5.6. Activité inhibitrice des canaux de calcium.....	18
I.5.7. Activité antiinflammatoire.....	19
I.5.8. Activité antiparasitique.....	20
I.5.9. Activité antidiabétique.....	21
I.5.10. Activité antioxydante.....	21
I.5.11. Activité antithyroïdienne.....	22
I.6. Différentes méthodes de préparation.....	23
I.6.1. Par acides de Brønsted.....	23
I.6.2. Acides Lewis.....	26
I.6.3. Bases de Lewis.....	33
I.6.4. Liquids ioniques.....	34
I.6.5. Biocatalyse	34
I.6.6. Organocatalyse.....	35

I.6.7. Sonification	35
I.6.8. Microondes.....	36
I.6.9. Nanoparticules.....	36
I.6.10. Iode	38
I.6.11. Autres catalyseurs.....	38
I.7. Résultats et discussion	41
I.8. Conclusion.....	45
I.9. Partie expérimentale.....	46
I.10. Bibliographie.....	48
Chapitre II : 1,4-dihydropyridines (DHPs)	
II.1. Introduction	55
II.2. Importance médicale des 1,4-dihydropyridines.....	55
II.3. Méthodes de préparation des 1,4-DHP.....	59
II.4. Résultats et discussion	69
II.5. Conclusion.....	74
II.6. Partie expérimentale.....	75
II.7. Bibliographie.....	77
Chapitre III : Benzotriazoles (Btz)	
III.1. Introduction	81
III.2. Intérêt pharmacologique	82
III.3. Synthèse et dérivés du benzotriazole.....	85
III.3.1. Préparation de l'auxiliaire benzotriazole	85
III.3.2. Dérivés de benzotriazole.....	85
III.4. Le stress oxydant.....	97
III.4.1. Radicaux libres	97
III.4.2. Espèces réactives oxygénées	97
III.4.3. Les antioxydants.....	97
III.4.4. Classification des antioxydants.....	98
III.4.4.1. Les antioxydants endogènes.....	98
III.4.4.2. Les antioxydants exogènes.....	99
III.4.5. Méthodes d'études de l'activité antioxydante	99
III.4.5.1. Le piégeage du radical libre DPPH.....	100
III.4.5.2. FRAP.....	100

III.5. Résultats et discussion.....	101
III.5.1. Synthèse.....	101
III.5.3. Activité antioxydante.....	103
III.5.4. Conclusion.....	105
III.6. Partie expérimentale.....	106
III.6.1. Synthèse.....	106
III.6.2. Activité antioxydante.....	108
III.7. Bibliographie.....	109
Conclusion générale.....	
Annexes.....	

Liste des abréviations

°C degré Celsius

CAN Ceric Ammonium Nitrate

Cat. catalyseur

CSA l'acide sulfurique de cellulose

DBSA p-dodecylbenzensulfonique

DBSA p-dodecylbenzensulfonic acid

DHP 1,4-dihydropyridines

DHPMs 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones

DMF N,N-Diméthylformamide

DMSO Diméthylsulfoxyde

Eq Equivalent

h heure

HPLC high performane chromatographie

h ν energie photonique

IR infrarouge

MCR multicomponent reactions

mg milligramme

MHz megaHertz

min minute

ml millilitre

MW radiation microondes

OPD orthophenyldiamine

OSA acide o-sulfanilique

OSA l'acide o-sulfanilique

Pf point de fusion

PPA polyphosphoric acid

ppm partie par million

p-TSA p-toluene sulfonic acid

Rdt rendement

RMN ¹³C Résonance Magnétique Nucléaire Du Carbone 13

RMN ¹H Résonance Magnétique Nucléaire Du Proton

Temp temperature

THF tetrahydrofurane

TMSCl trimethylsilylchloride

Ts Tosylate

Liste des abréviations (suite)

TsOH acide tosylique

VIH-1 antivirale

v nombre d'onde

δ déplacement chimique

Liste figures

Fig I.1 (*S*)-monastrol

Fig I.2 4-(4-ethoxyphenyl)-5-(3,4,5-trimethoxybenzoyl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-one

Fig I.3 aldéhydes dans la réaction de Biginelli

Fig I.4 Dicétone dans la réaction de Biginelli

Fig I.5 urées et thiourées dans la réaction de Biginelli

Fig I.6 structure de DHPMs

Fig I.7 DHPM antibactériens

Fig I.8 DHPMs antibactériens

Fig: I.9 DHPMs antibactériens

Fig: I.10 DHPM antibactérien

Fig: I.11 DHPM antifongique

Fig I.12 DHPM antiviral

Fig I.13 DHPMs antiviraux

Fig I.14 DHPM antitumoral

Fig I.15 DHPM antitumoral

Fig I.16 DHPM antihypertensif

Fig I.17 DHPM antihypertensif

Fig I.18 DHPM inhibiteur des canaux de calcium

Fig I.19 DHPM inhibiteur des canaux de calcium

Fig I.20 DHPMs inhibiteurs des canaux de calcium

Fig I.21 DHPM inhibiteur des canaux calcium

Fig I.22 DHPMs antiinflammatoires

Fig I.23 DHPMs antiinflammatoires

Fig I.24 DHPM antiinflammatoire

Fig I.25 DHPM antiparasitique

Fig I.26 DHPM antiparasitique

Fig I.27 DHPM antidiabétique

Fig I.28 DHPM antioxydant

Fig I.29 DHPMs antioxydants

Fig I.30 DHPM antioxydant

Fig I.31 DHPMs antithyroïdiens

Fig I.32 Spectre RMN 1H du produit *ethyl 6-methyl-2-oxo-4-phenyl-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-5-carboxylate* **3a**

Fig II.1 Structure des bloqueurs des canaux calciques à base de dihydropyridines

Fig II.2 première générations des médicaments à base d'acridine

Fig II.3 deuxième générations des médicaments à base d'acridine

Fig II.4 troisième générations des médicaments à base d'acridine

Fig II.5 (suite) troisième générations des médicaments à base d'acridine

Fig II.6 Structure de l'Acridinedione

Fig II.7 Structure de 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*)-dione **4c**

Fig II.8 spectre RMN ¹H du composé 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**

Fig II.9 spectre RMN ¹³C du composé 9-(4-methoxyphenyl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**

Fig III.1 *Benzotriazoles à activité antibacterienne*

Fig III.2 *Benzotriazoles à activité antivirale*

Fig III.3 *Benzotriazoles à activité antiinflammatoire*

Fig III.4 *Benzotriazoles à activité analgésique*

Fig III.5 *Benzotriazoles à activité anticancereuse*

Fig III.6 *Benzotriazoles à activité antifongique*

Fig III.7 *Benzotriazoles à activité antiparasitique*

Fig III.8 *Benzotriazoles à activité antioxidative*

Fig III.9 *Benzotriazoles à activité anthelminthique*

Fig III.10 dérivés de l'acétohydrazide 1H-Benzotriazole

Fig III.11 azetidines dérivés de benzotriazole

Fig III.12 dérivés de l'acide [(1H-benzotriazol-1-ylacetyl)amino]acétique

Fig III.13 dérivés du benzotriazole

Fig III.14 dérivés de 5- [2- (1,2,3-benzotriazole) -2-yl-méthyl] -arylidène hydrazine-1,3,4-thiadiazoles

Fig III.15 dérivés de 5-(Benzotriazole-1-yl-méthyle)-2-phényle-1,3,4-oxadiazole

Fig III.16 1-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)méthyl)naphthalen-2-ol

Fig III.17 dérivés halogénés de 2(2- Hydroxyphenyl)-2H-Benzotriazole

Fig III.18 dérivés de benzotriazole

Fig III.19 9-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-yl)acridine

Fig III.20 trifluoroacetylbenzotriazole

Fig III.21 dérivés de piperidinonebenzotriazole

Fig III.22 dérivés de benzotriazole avec motif thiazole

Fig III.23 thiophenes et thiazoles benzotriazoles

Fig III.24 benzotriazoloxazolidinone

Fig III.25 1,3,4- oxadiazole-benzotriazole

Fig III.26 Benzotriazol-hydroxy-phenyldiazenyl-methanone

Fig III.27 dérivés alkylés de benzotriazole

Fig III.28 dérivés de benzotriazol-1-yl 3,4,5-trimethoxybenzoate

Fig III.29 2-(2-hydroxyphenyl)-5-amino-2H-benzotriazole

Fig III.30 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-N'-acetohydrazide

Fig III.31 dérivés de N-benzotriazol-oxo-iminoazetidine

Fig III.32 1,3,4-oxadiazole avec motif benzotriazole

Fig III.33 diazonium benzotriazoles

Fig III.34 benzotriazole N-alkylé

Fig III.35 synthèse de 1,2,4-triazole-3-thion-5-yl)méthyl-1H-benzotriazoles

Fig III.36 spectre RMN ¹H du composé **C2**

Fig III.37 variation du pourcentage de piégeage en fonction de la concentration des produits

Fig III.35 évaluation du pouvoir antioxydant par FRAP

Liste schémas

- Schéma I.1 Biginelli classique
- Schéma I.2 synthèse de 2-amino-5-carboxy-3,4-dihydropyrimidine
- Schéma I.3 mécanisme de Folkers et Johnson
- Schéma I.4 mécanisme de Sweet et Fissekis
- Schéma I.5 mécanisme de Kappe
- Schéma I.6 mécanisme de Capanec
- Schéma I.7 mécanisme de Harikrishan
- Schéma I.8 DHPMs catalysés par CF_3COOH
- Schéma I.9 DHPMs catalysés par AcOH
- Schéma I.10 DHPMs catalysés par AcOH
- Schéma I.11 DHPMs catalysés par DBSA
- Schéma I.12 DHPMs catalysés par Cl_3COOH
- Schéma I.13 DHPMs catalysés par $p\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_3\text{H}$
- Schéma I.14 DHPMs catalysés par acide sulfamique N-alkylé
- Schéma I.15 DHPMs catalysés par l'acide sulfamique
- Schéma I.16 DHPMs catalysés par l'acide borique
- Schéma I.17 DHPMs catalysés par ZnCl_2
- Schéma I.18 DHPMs catalysés par CuI
- Schéma I.19 DHPMs catalysés par CaF_2
- Schéma I.20 DHPMs catalysés par $\text{Zn}(\text{OTf})_3$
- Schéma I.21 DHPMs catalysés par TMSCl
- Schéma I.22 DHPMs catalysés par CaCl_2
- Schéma I.23 DHPMs catalysés par CeCl_3
- Schéma I.24 DHPMs catalysés par $\text{Yb}(\text{OTf})_3$
- Schéma I.25 DHPMs catalysés par $\text{Yb}(\text{OTf})_3$
- Schéma I.26 DHPMs catalysés par $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O} / \text{TMSBr}$
- Schéma I.27 DHPMs catalysés par ZrCl_4
- Schéma I.28 DHPMs catalysés par $\text{LaCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$
- Schéma I.29 DHPMs catalysés par GaCl_3
- Schéma I.30 DHPMs catalysés par CaBr_2
- Schéma I.31 DHPMs catalysés par $\text{PhB}(\text{OH})_2$
- Schéma I.32 DHPMs catalysés par CuCl_2
- Schéma I.33 DHPMs catalysés par $\text{Co}(\text{NO}_3)_2$
- Schéma I.34 DHPMs catalysés par $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$
- Schéma I.35 DHPMs catalysés par $\text{Cu}(\text{OAc})_2$
- Schéma I.36 DHPMs catalysés par PPh_3
- Schéma I.37 DHPMs catalysés par liquides ioniques
- Schéma I.38 DHPMs biocatalysés
- Schéma I.39 DHPMs catalysés par l'acide lactique
- Schéma I.40 DHPMs catalysés par jus de citron
- Schéma I.41 DHPMs préparés par sonication
- Schéma I.42 DHPMs préparés par microondes
- Schéma I.43 DHPMs préparés par microondes
- Schéma I.44 DHPMs catalysés par nano- ZnO
- Schéma I.45 DHPMs catalysés par nano- $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3\text{-SO}_3\text{H}$

Schéma I.46 DHPMs catalysés par NiO
Schéma I.47 DHPMs catalysés par I₂
Schéma I.48 DHPMs catalysés par I₂
Schéma I.49 DHPMs catalysés par Mg/Fe hydrotalcite
Schéma I.50 DHPMs préparés sans catalyseur
Schéma I.51 Préparation des DHPMs par l'acide o-sulfanilique
Schéma I.52 Mécanisme de la réaction de préparation des DHPMs
Schéma II.1 réaction de Hantzsch
Schéma II.2 Synthèse classique de Hantzsch.
Schéma II.3 Synthèse de la 1,4-dihydropyridine en lumière visible.
Schéma II.4 Réaction de Hantzsch sur nano-Fe₂O₃.
Schéma II.5 La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par un liquide ionique de nitrate de glycine.
Schéma II.6 Réaction de Hantzsch sans solvant.
Schéma II.7 Réaction de Hantzsch catalysée par Yb(OTf)₃.
Schéma II.8. Mg₃N₂ comme source d'azote pour la synthèse des 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.9. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.10. Synthèse de 1,4-dihydropyridines en présence d'acide sulfurique de cellulose.
Schéma II.11. La synthèse de 1,4-dihydropyridines par MW.
Schéma II.12. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par RuCl₃.
Schéma II.13. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par nano-Co.
Schéma II.14. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.15. La synthèse catalysée de pyridines
Schéma II.16. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par Mg.
Schéma II.17. Synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.18. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par Al₂O₃.
Schéma II.19. Synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.20. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.21. La synthèse de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.22. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par MnFe₂O₄.
Schéma II.23. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par [HMIIm] HSO₄.
Schéma II.24. La synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par (CF₃SO₂)₂O.
Schéma II.25. Synthèse catalysée de 1,4-dihydropyridines par Ti(OiPr)₄.
Schéma II.26. Synthèse des dérivés de 1,4-dihydropyridines.
Schéma II.27. Synthèse des acridines utilisant l'acide o-sulfanilique
Schéma II.28. Synthèse de 9-(4-méthoxyphényl)-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2H,5H)-dione **4c**
Schéma II.29. Mécanisme de synthèse des acridines
Schéma III.1. Structure chimique de 1H-benzo[d][1,2,3]triazole (BT)
Schéma III.2. Préparation du benzotriazole
Schéma III.3. Mécanisme de préparation du benzotriazole
Schéma III.4. Benzotriazole comme intermédiaire pour les éthers et les esters
Schéma III.5. Préparation des dérivés thio à l'aide du benzotriazole
Schéma III.6. Acétohydrazides dérivés du 1H-Benzotriazole.
Schéma III.7. Préparation de 4,5,6,7-tétabromo-1H-1,2,3-benzotriazole (TBBt)
Schéma III.8. Synthèse de 1-acylbenzotriazoles
Schéma III.9. Benzotriazoles alkylés
Schéma III.10. Benzotriazoles alkylés
Schéma III.11. Benzotriazole portant le motif dimedone
Schéma III.12. Synthèse de ribofuranosides de benzotriazole
Schéma III.13. Dérivés de benzotriazole
Schéma III.14. Dérivés de benzotriazole
Schéma III.15. Schéma de synthèse des produits **C1-C10**

Liste des tableaux

Tableau I.1 effet du solvant

Tableau I.2 quantité du catalyseur à utiliser

Tableau I.3 effet du température

Tableau I.4 série des DHPMs synthétisés

Tableau I.5 Données RMN ^1H (déplacements chimiques en ppm) des DHPMs

Tableau II.1: synthèse du composé **4a** dans différents solvants.

Tableau II.2 quantité du catalyseur à utiliser

Tableau II.3 Synthèse des produits **4a-g** par la réaction d'aldéhyde aromatique avec la 1,3-cyclohexanedione et l'acétate d'ammonium.

Tableau III.1 Synthèse des dérivés de benzotriazole

Tableau III.2 Analyse RMN ^1H du produit **c2**

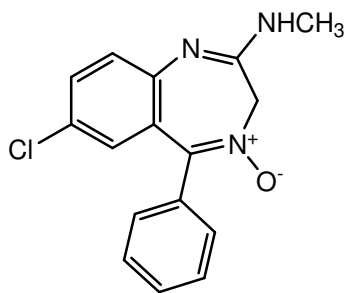
Tableau III.3 Pourcentage d'activité de piégeage par DPPH en fonction de la concentration

Tableau III.4 Absorption molaire des produits préparés

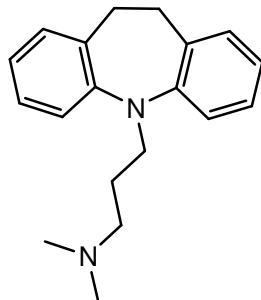
Introduction générale

Introduction générale

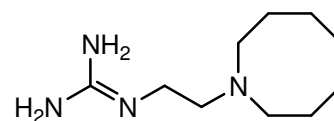
Les composés hétérocycliques azotés jouent un rôle important en chimie médicinale. Vue leur rôle dans le processus biochimique, ils ont été largement utilisés comme unité constructive dans le développement des médicaments. On trouve la majorité des médicaments introduits dans la pharmacopée, durant les dernières années, sont des composés hétérocycliques de ce type. Une grande variété des médicaments, tels que le chlordiazepoxide¹ (tranquillisant), l'imipramine² (antidépresseur), le guanéthidine³ (antihypertensif), le ketoprofen⁴, Pénicilline⁵, cephalosporin⁶, norfloxacine⁷, etc, contiennent des noyaux hétérocycliques.



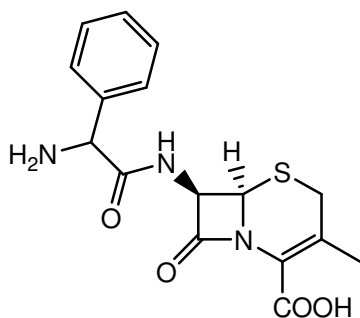
Chlordiazepoxide (Librium)



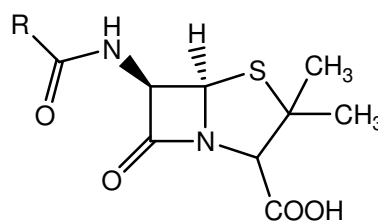
Imipramine (Tofranil)



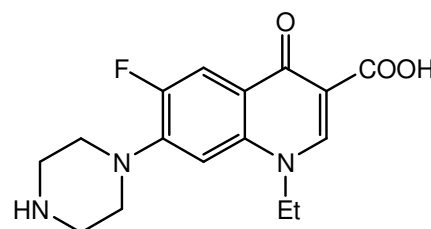
guanethidine



Cefalexin



Pénicilline



Norfloxacine (Noroxin)

Dans la littérature de la synthèse organique, on trouve plusieurs protocoles et voies de synthèse qui peuvent mener à la préparation de ces composés hétérocycliques, par des réactions chimiques en une, deux ou plusieurs étapes.

Les réactions à multicomposés (MCR), qui remontent aux années 1838 et 1850, ont été établies comme un protocole de synthèse efficace, et sa première utilisation se trouve dans la réaction de Strecker en 1850 où il a préparé des nitriles α -aminés⁸.

Ce protocole commençait à attirer l'attention des chercheurs académiciens et industriels, et être développé pour synthétiser un grand nombre de produits ayant un intérêt pharmacologique⁹.

¹ Skerritt, J. H., Johnston, G. A. *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 89(3-4), 193-198.,

² Mayo, C. P. "Pharmacology of Antidepressants" **2001**, 76.

³ Joyce, P. I., Rizzi, D., Calo, G., Rowbotham, D. J., Lambert D. G. *Anesth. Analg.*, **2002**, 95(5), 1339-1343.

⁴ Kantor, T. G. *Pharmacotherapy*, **1986**, 6(3), 93-103.

⁵ Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.*, **1929**, 10(31), 226-236.

⁶ Dash, C. H. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1975**, 1(3), 107-118.

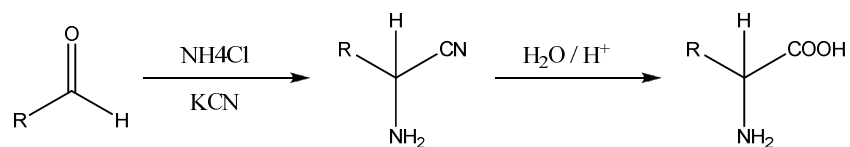
⁷ Goldstein, E. *Am. J. Med.*, **1987**, 82(6B), 3-17.

⁸ Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chem. et Physique* **1838**, 66, 181; *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, 28, 265. 2. Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27

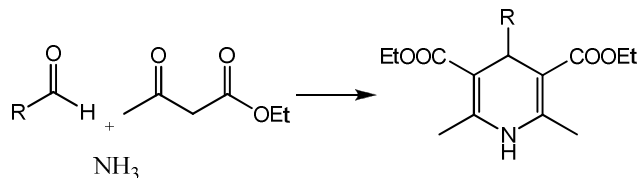
Ces réactions (MCR) permettent l'obtention de monomolécule cible à partir de 03 composants ou plus¹⁰.

Parmi les réactions évoquant le principe de plusieurs composants dans un seul pot « *one-pot* », on cite :

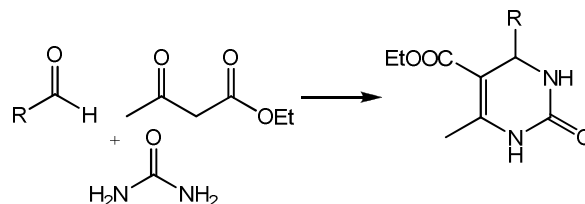
Strecker (1950):



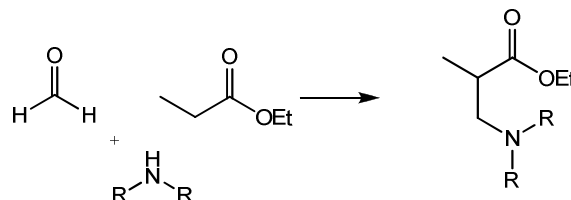
Hantzsch (1882):



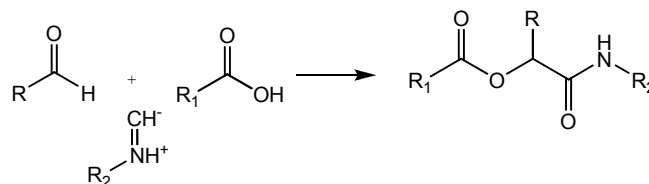
Biginelli (1891) :



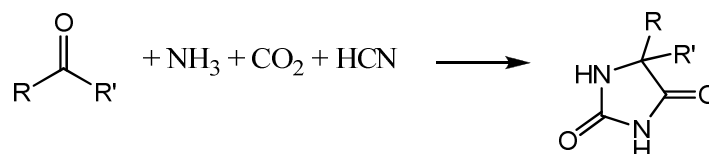
Mannich (1912) :



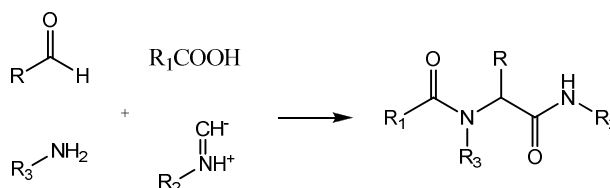
Passerini (1921) :



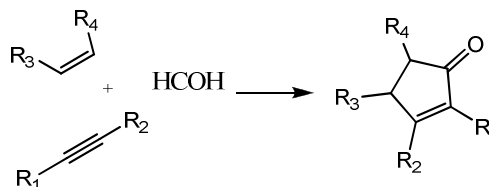
Bucherer (1934):



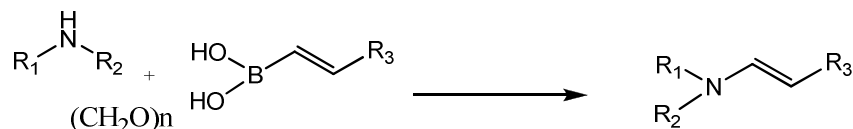
Ugi (1959):



Pauson (1973):



Petasis (1993):



⁹ T. Zarganes-Tzitzikas, A. L. Chandgude, and A. Dömling, *Chem. Rec.*, **2015**, 15(5), 981–996. E. M. M. Abdelraheem, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tluścik, and A. Dömling, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81(19), 8789–8795. E. M. M. Abdelraheem, S. Shaabani, and A. Dömling, *Drug Discov. Today Technol.*, **2018**, 29(20), 11–17.

¹⁰ a) Dömling, I. Ugi *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168–3210. b) Multicomponent Reactions, J. Zhu, H. Bienaymé, Eds. ; Wiley-VCH : Weinheim, **2005**.

Les réactions de Hantzsch et Biginelli ont prouvé, durant des années, leur importance et grande utilisation. Les dihydropyridines et dihydropyrimidinones représentent la classe des produits issus de ces deux réactions, et qui rentrent dans le travail de recherche réalisé dans le cadre de cette thèse, dont on a utilisé un nouveau catalyseur qui est l'acide *o*-sulfanilique pour valoriser ces réactions.

Autres composés à structures hétérocycliques substitués sont les benzotriazoles, qui ont prouvé d'être efficace dans plusieurs activités biologiques. Pour notre part, on a aussi essayé d'évaluer le pouvoir antioxydant de quelques dérivés de benzotriazole.¹¹

Notre travail se devise en trois chapitres :

Après une introduction, nous entamons le premier chapitre qui traite la partie bibliographique sur la réaction de Biginelli, ainsi que la préparation de quelques dihydropyrimidinones par cette réaction tout en utilisant l'acide *o*-sulfanilique comme catalyseur.

Dans le chapitre suivant, on a aussi préparé des dérivés acridines (dihydropyridines) par la réaction de Hantzsch catalysée par l'acide *o*-sulfanilique.

Le dernier chapitre est consacré à l'évaluation de l'activité antioxydante de quelques dérivés des acétohydrazides portant le motif benzotriazole dans leurs structures.

Une conclusion générale sera donnée à la fin du manuscrit qui englobe les différents résultats obtenus ainsi que les perspectives attendues.

¹¹ Nihad Ismail Taha, *Int. J. Org. Chem.*, **2017**, 7, 219-228. Patel JS, Garg CS, Sen DJ. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, **2012**, 4 (2): 322-329. Praveen Kumar, Laxmi Tripathi, *Medicinal Chemistry*, **2012**, 8, 337-34. Shuai Zhang et coll. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3723-3729. SM, Elkhawass, N.S. Habib, *J. heterocyclic chem.* **1989**, 26, 177. Kumar PB, Kini SG, Mubeen M. *Int. J. pharma biosciences*, 5(2); **2014**: 35-42.

Bibliographie

- 1) Skerritt, J. H., Johnston, G. A. *Eur. J. Pharmacol.*, **1983**, 89(3-4), 193-198.,
- 2) Mayo, C. P. “*Pharmacology of Antidepressants*” **2001**, 76.
- 3) Joyce, P. I., Rizzi, D., Calo, G., Rowbotham, D. J., Lambert D. G. *Anesth. Analg.*, **2002**, 95(5), 1339-1343.
- 4) Kantor, T. G. *Pharmacotherapy*, **1986**, 6(3), 93-103.
- 5) Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.*, **1929**, 10(31), 226-236.
- 6) Dash, C. H. *J. Antimicrob. Chemother.*, **1975**, 1(3), 107-118.
- 7) Goldstein, E. *Am. J. Med.*, **1987**, 82(6B), 3-17.
- 8) Laurent, A.; Gerhardt, C. F. *Ann. Chem. et Physique* **1838**, 66, 181; *Liebigs Ann. Chem.* **1838**, 28, 265. 2. Strecker, A. *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27
- 9) T. Zarganes-Tzitzikas, A. L. Chandgude, and A. Damling, *Chem. Rec.*, **2015**, 15(5), 981–996., E. M. M. Abdelraheem, K. Kurpiewska, J. Kalinowska-Tluścik, and A. Dömling, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81(19), 8789–8795., E. M. M. Abdelraheem, S. Shaabani, and A. Dömling, *Drug Discov. Today Technol.*, **2018**, 29(20), 11–17.
- 10) a) Dömling, I. *Ugi Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210. b) Multicomponent Reactions, J. Zhu, H. Bienaymé, Eds. ; Wiley-VCH : Weinheim, **2005**.
- 11) Nihad Ismail Taha, *Int. J. Org. Chem.*, **2017**, 7, 219-228. Patel JS, Garg CS, Sen DJ. *Int. J. Drug Dev. & Res.*, **2012**, 4 (2): 322-329. Praveen Kumar, Laxmi Tripathi, *Medicinal Chemistry*, **2012**, 8, 337-34. Shuai Zhang et coll. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, 21, 3723–3729. SM, Elkhawass, N.S. Habib, *J. heterocyclic chem.* **1989**, 26, 177. Kumar PB, Kini SG, Mubeen M. *Int. J. pharma biosciences*, 5(2); **2014**: 35-42.