

## Synthèse de nouveaux dérivés pyridazinones assistée par Micro-ondes en milieu sec en le comparant au chauffage classique (chauffage à reflux)

### [ Synthesis of new derivatives pyridazinones assisted by Microwave on dry medium comparing it to conventional heating (refluxing) ]

*Ahmad Oubair and Rachid Fihri*

Département de chimie, Université My Smail Meknes, Faculté des Sciences et Technique, Errachidia, Maroc

Copyright © 2016 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the *Creative Commons Attribution License*, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

**ABSTRACT:** In this work, we report an efficient protocol containing the technique of microwave oven and its comparison with the conventional method (refluxing) for the synthesis of new derivatives pyridazinones namely 4-(p-alkylbenzylidène)pyridazin-3(2H)-ones. These are obtained by condensation of  $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactones precursors and hydrazines in the presence of p-toluene sulfonic acid (PTSA). The structures of these new compounds were identified by spectral methods ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR and IR).

**KEYWORDS:**  $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone, hydrazine, pyridazinones, microwave, silice.

**RESUME:** Dans ce travail, nous rapportons un protocole efficace contenant la technique du four à micro-ondes et sa comparaison à la méthode classique (chauffage à reflux) pour la synthèse de nouveaux dérivés pyridazinones à savoir 4-(p-alkylbenzylidène)pyridazin-3(2H)-ones. Ces derniers sont obtenus par condensation des précurseurs  $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactones et les hydrazines en présence de l'acide p-toluène sulfonique (APTS). Les structures des produits synthétisés ont été établies à l'aide des analyses spectroscopiques, RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et IR.

**MOTS-CLEFS:**  $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -lactones, hydrazines, pyridazinones, micro-ondes, silice.

## 1 INTRODUCTION

Les dérivés pyridazinones constituent un thème de recherche important en synthèse organique. Ces composés ont attiré l'attention des chimistes en raison de leurs activités biologique [1- 19], pharmacologique [20] et bactériologique [21, 22]. La littérature repose un grand nombre de méthodes de synthèses des composés hétérocycliques à base de noyau pyridazinone [23- 33]. L'intérêt de ces hétérocycles nous a incités à mettre en place un itinéraire court et efficace vers le noyau pyridazinone.

Poursuivant les travaux réalisés dans notre laboratoire sur la synthétisé des pyridazinones [34] et afin de perfectionner cette étude par l'amélioration des rendements et la contribution dans la protection de l'environnement par élimination des solvants, nous avons envisagé d'adapter la technique de four à micro-ondes domestique à notre protocole opératoire qui va remplacer le chauffage classique (chauffage à reflux)

L'utilisation des micro-ondes comme mode d'activation est une alternative valable aux autres méthodes de chauffage classique (reflux, bain d'huile ou de sable), de plus en plus utilisée, et qui peut se révéler particulièrement efficace, rapide,

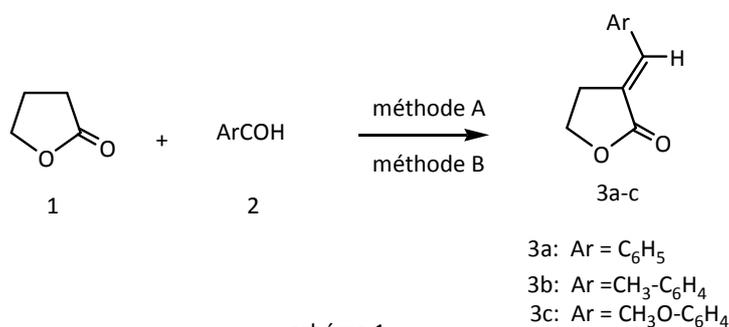
sélective là où les procédés conventionnels sont limités ou inopérants [35, 36]. Ainsi l'emploi du support minéral couplé aux micro-ondes pour effectuer des réactions organiques s'est largement développée depuis quelques années [37- 44].

Cette approche synthétique repose en premier lieu à la préparation de synthon l' $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone par condensation de  $\gamma$ -butyrolactone avec l'arylaldehyde (schéma 1), en deuxième étape le synthon intermédiaire va réagir avec les hydrazines en formant les dérivés pyridazinones (schéma 2 et 3). Deux types d'activation ont été utilisés dans le protocole de synthèse à savoir le chauffage classique (méthode A) et l'assistance par micro-ondes (méthode B). Les résultats expérimentaux obtenus par les deux méthodes sont établis dans le tableau 1.

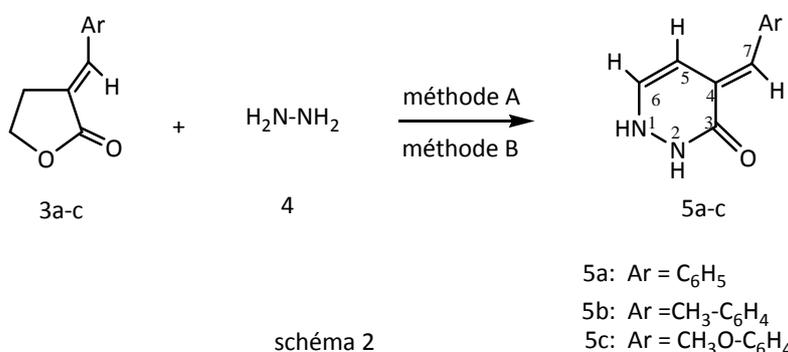
## 2 RÉSULTATS ET DISCUSSION

Dans ce travail nous avons synthétisé deux nouvelles séries des pyridazinones par une suscriptions de réactions qui comporte en premier lieu la préparation de synthon  $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone par condensation de  $\gamma$ -butyrolactone saturée avec l'arylaldehyde en présence de l'hydrure de sodium. En suite le synthon formé va réagir avec les hydrazines en présence de l'acide p-toluène sulfonique (APTS). Deux modes d'activation sont testés dans les protocoles opératoires. La méthode A se base sur le chauffage à reflux dans le toluène. Les pyridazinones désirés sont obtenus avec des rendements variant entre 65 et 75% pendant 24h. Tandis que dans la méthode B, les mélanges réactionnels sont activés sous l'irradiation micro-ondes de puissance 300W en milieu sec ( $\text{SiO}_2$ ), les nouveaux produits sont récupérés avec des rendements très remarquables allant de 98 jusqu'à 100% dans un temps qui ne dépasse pas 6 mn.

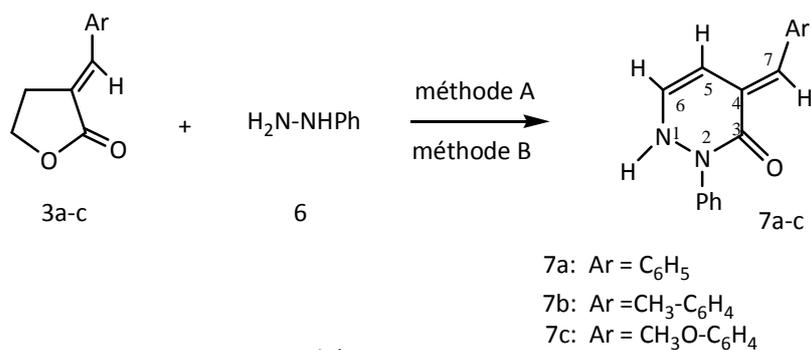
Compte tenu des résultats obtenus, la technique de four à micro-ondes en milieu sec se révèle être d'une efficacité impressionnante tout en constituant un procédé, sûr pour la synthèse des pyridazinones. La force de ce protocole par rapport à la méthode classique (chauffage à reflux), ce caractérise par sa facilité de le mettre en œuvre dans des conditions douce et propres, avec un gain en énergie et sa contribution dans la protection de l'environnement par élimination du solvant qui est l'un des principes de la chimie verte [45, 46]. Il en résulte aussi des réductions notables des temps de réaction, des puretés accrues des produits finaux et des augmentations des rendements. Mais, il faut mettre en évidence que le contrôle de la température et la puissance des micro-ondes émises sont indispensables pour assurer une bonne fiabilité et reproductibilité des réactions.



**Schéma 1: préparation de précurseur  $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone. méthode A: NaH, toluène reflux 72h; méthode B: M.O,  $\text{SiO}_2$ , NaH, 350w, 12mn.**



**Schéma 2: Condensation de l'hydrazine avec  $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone: Méthode A: toluène, APTS, reflux 24h; Méthode B: M.O,  $\text{SiO}_2$ , APTS, 300w, 6mn.**



**Schéma 2: Condensation de la phénylhydrazine avec  $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone: Méthode A: toluène, APTS, reflux 24h; Méthode B: M.O, SiO<sub>2</sub>, APTS, 300w, 6mn**

**Tableau 1: Résultats des produits synthétisés par la méthode classique et par la technique de four à micro-ondes**

produit	Ar	chauffage à reflux (méthode A)		micro-ondes (M.O) (méthode B)			F°C
		Temps (h)	Rendement (Rdt)	Temps (mn)	Puissance (w)	Rendement (Rdt)	
3a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	72	75	12mn	350	98	112
3b	CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	73	"	"	97	110
3c	CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	73	"	"	97	110
5a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	24	82	6mn	300	100	150
5b	CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	79	"	"	98	160
5c	CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	79	"	"	97	170
7a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	"	80	"	"	98	152
7b	CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	76	"	"	98	150
7c	CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	"	75	"	"	96	160

Les structures des composés synthétisés ont été établies sur la bases des donnés spectrales RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et IR.

L'analyse des spectres RMN du proton des composés obtenus **5a-c** et **7a-c** montre les signaux des noyaux aromatique qui processionnent dans l'intervalle (6.79 - 7.96 ppm) sous différents massives suivant la substitution sur le noyau aromatique. Les deux protons des deux carbones C<sub>5</sub> et C<sub>6</sub> apparaissent sous forme de deux doublés respectivement à (5.33 - 5.81 ppm), (5.28 - 5.7 ppm) et (5.28 - 5.91 ppm). Le proton du motif arylidène résonne sous forme d'un singulet à 8.69, 8.6 et 8.61 ppm pour la série **5a-c** et à 8.75, 8.59 et 8.54 ppm pour les composés **7a-c** respectivement. Le proton attendu du groupes NH sort sous forme d'un singulet large de faible intensité dans la zone du champ fort pour la série **7a-c** respectivement à 2.48, 2.48 et 2.48, tandis que pour les composés **5a-c** ces groupes NH (<sup>1</sup>NH et <sup>2</sup>NH), apparait chacun d'eux toujours sous forme d'un singulet respectivement à 2.48, 2.48.2.48 ppm et 8.98, 8.92, 8.98 ppm, dont le groupe <sup>1</sup>NH sort dans la zone du champ fort et <sup>2</sup>NH dans la zone du champ fait cela est du aux effets de blindage et deblindage. Les protons du groupe méthoxy des produits **5c** et **7c** apparaissent sous forme d'un singulet à 3.81 et 3.76 ppm respectivement. Ainsi les protons de groupe méthyle des deux produit **5b** et **7b** s'observent sous forme d'un singulet respectivement à 3.19 et 2.34 ppm.

Par ailleurs, les spectres RMN du <sup>13</sup>C montrent que les structures des produits **5a-c** et **7a-c** sont caractérisées par la présence de groupement carbonyle (C=O) dont son carbone résonne respectivement à 169.33, 162.13, 162.13 ppm et 167.84, 167.87 167.49 ppm dans la zone du champ magnétique faible. Les pics des groupements méthyles des composés **5b** et **7b** apparaissent à 21.54 et 21.53 ppm. Les groupements méthoxy des composés **5c** et **7c** résonnent respectivement à 55.84 et 55.85 ppm. Ces spectres confirment la disparition des deux méthynes (-CH<sub>2</sub>) du précurseur de départ.

Les spectres IR des produits 5a-c et 7a-c permettent de relever en particulier une bande d'absorption intense caractéristique de groupement carbonyle qui apparait respectivement à 1697, 1741, x, 1664, 1769, et y cm<sup>-1</sup> et une autre bande d'absorption correspondant à la vibration du groupement NH vers 3322, 3370, x, 3416, 3346 et y cm<sup>-1</sup>.

### **3 CONCLUSION**

La synthèse des nouveaux dérivés pyridazinones par la technique du four à micro-ondes en milieu sec se révèle être d'une efficacité impressionnante tout en contribuant dans la protection de l'environnement et ainsi constituant un procédé propre, sûr et économique. Des améliorations considérables et des simplifications dans le mode opératoire sont apportées par rapport à la méthode classique (chauffage à reflux). Les tests biologique de ces deux nouvelles séries de composés sera bientôt réalisées.

### **4 PARTIE EXPÉRIMENTALE**

#### **4.1 GÉNÉRALITÉS**

Les points de fusion ont été mesurés sur banc de kofler. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un appareil Bruker (300Mhz pour le RMN  $^1\text{H}$  et 75 Mhz pour RMN  $^{13}\text{C}$ ). Les spectres IR ont été réalisés sur un spectromètre FT/ IR-4100 type A. Toutes les réactions ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince en silice (CCM gel de silice 60 F254)

#### **4.2 PREPARATION DE A-ARYLIDENE- $\gamma$ -BUTYROLACTONE 3A-C**

##### **4.2.1 MÉTHODE A**

Dans un ballon de 100ml équipé d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 3g (0.03mol) de  $\gamma$ -butyrolactone **1**, 4.12g (0.03mol) d'arylaldéhyde **2**, 0,82g (0.03mol) d'hydrure de sodium et 40ml du toluène. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 72h. Après évaporation du solvant sous vide, le produit solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (80 / 20).

##### **4.2.2 MÉTHODE B**

Dans un erlènemeyer de 250ml, on mélange 3g (0.03mol) de  $\gamma$ -butyrolactone **1**, 4.12g (0.03mol) d'arylaldéhyde **2**, 0.82g (0.03mol) d'hydrure de sodium dissous dans 10ml de l'éthanol et 5g de la silice ( $\text{SiO}_2$ ). Après, le mélange est activé sous l'irradiation micro-ondes avec une puissance de 350w pendant 12mn. La matière organique est récupérée par l'éther diéthylique, la silice est éliminée par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit solide obtenu est purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

#### **4.3 SYNTHÈSE DES COMPOSÉS 5A-C**

##### **4.3.1 MÉTHODE A**

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 1g (5.7mmol) de l' $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone **3**, 0.17g (5.7mmol) de l'hydrazine **4**, 0.98g de l'acide p-toluène sulfonique, et 40ml du toluène. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 72h. Après évaporation du solvant sous vide, le produit solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (80 / 20).

##### **4.3.2 MÉTHODE B**

Dans un erlènemeyer de 250ml, on mélange 1g (5.7mmol) de l' $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone **3**, 0.17g (5.7mmol) de l'hydrazine **4**, 0.98g de l'acide p-toluène sulfonique dissous dans 5ml de l'éthanol et 5g de la silice ( $\text{SiO}_2$ ). Le mélange est activé sous l'irradiation micro-ondes avec une puissance de 350w pendant 6mn. La matière organique est récupérée par l'éther diéthylique, la silice est éliminée par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit solide obtenu est purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

#### 4.4 SYNTHÈSE DES COMPOSÉS 7A-C

##### 4.4.1 MÉTHODE A

Dans un ballon de 100 ml équipé d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 1g (5.7mmol) de l' $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone 3, 0.62g (5.7mmol) de la phénylhydrazine 6, 0.98g de l'acide p-toluène sulfonique, et 40ml du toluène. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 72h. Après évaporation du solvant sous vide, le produit solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'hexane et d'acétate d'éthyle (80 / 20).

##### 4.4.2 MÉTHODE B

Dans un erlenmeyer de 250ml, on mélange 1g (5.7mmol) de l' $\alpha$ -arylidène- $\gamma$ -butyrolactone 3, 0.62g (5.7mmol) de la phénylhydrazine 6, 0.98g de l'acide p-toluène sulfonique dissous dans 5ml de l'éthanol et 5g de la silice (SiO<sub>2</sub>). Le mélange est activé sous l'irradiation micro-ondes sous une puissance de 350w pendant 6mn. La matière organique est récupérée par l'éther diéthylique, la silice est éliminée par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit solide obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

#### 4.5 IDENTIFICATION DU PRODUIT 4-BENZYLIDÈNE PYRIDAZIN-3(2H)-ONE 5A

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO),  $\delta$  (en ppm): 2.48 (s, 1H, <sup>1</sup>NH); 5.33 (d, 1H, <sup>5</sup>CH); 5.81 (d, 1H, <sup>6</sup>CH); 7.42 -7.69 (m, 5H, CH<sub>aromatique</sub>); 8.69 (s, 1H, <sup>7</sup>CH); 8.98 (s, 1H, <sup>2</sup>NH);

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO),  $\delta$  (en ppm) : 128.85 - 128.96 - 129.32 - 129.76 - 131.77 - 133.25 - 130.99 - (C<sub>insaturés</sub>); 169.33 (C<sub>3</sub>);

IR (KBr), ( $\nu$  en cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{(N-H)}$ =3322;  $\nu_{(C=O)}$ =1697;  $\nu_{(C=C)}$ =1624.

#### 4.6 IDENTIFICATION DU PRODUIT 4-(P-MÉTHYLBENZYLIDÈNE) PYRIDAZIN-3(2H)-ONE 5B

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO),  $\delta$  (en ppm): 2.48 (s, 1H, <sup>1</sup>NH); 3.19 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 5.28 (d, 1H, <sup>5</sup>CH); 5.7 (d, 1H, <sup>6</sup>CH); 7.27 -7.75 (m, 5H, CH<sub>aromatique</sub>); 8.6 (s, 1H, <sup>7</sup>CH); 8.92 (s, 1H, <sup>2</sup>NH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO),  $\delta$  (en ppm) : 21.54 (CH<sub>3</sub>); 117.5 - 128.73 - 129.91 - 131.78- 141.69 - 142.9- 151.56 -161.20 (C<sub>insaturés</sub>); 162.13 (C<sub>3</sub>).

IR (KBr), ( $\nu$  en cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{(N-H)}$ =3370;  $\nu_{(C=O)}$ =1741;  $\nu_{(C=C)}$ =1644.

#### 4.7 IDENTIFICATION DU PRODUIT 4-(P-MÉTHOXYBENZYLIDÈNE) PYRIDAZIN-3(2H)-ONE 5C

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO),  $\delta$  (en ppm): 2.48 (s, 1H, <sup>1</sup>NH); 3.81 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 5.28 (d, 1H, <sup>5</sup>CH); 5.91 (d, 1H, <sup>6</sup>CH); 7.01 -7.81 (4H, CH<sub>aromatique</sub>); 8.61 (s, 1H, <sup>7</sup>CH); 8.98 (s, 1H, <sup>2</sup>NH).

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO),  $\delta$  (en ppm) : 55.85 (O-CH<sub>3</sub>); 112.09 - 114.87.- 127.01 - 130.46 - 139.01 - 147.02 - 160.98 (C<sub>insaturés</sub>); 162.14 (C<sub>3</sub>).

IR (KBr), ( $\nu$  en cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{(N-H)}$ =3370;  $\nu_{(C=O)}$ =1685;  $\nu_{(C=C)}$ =1635

#### 4.8 IDENTIFICATION DU PRODUIT 4-BENZYLIDÈNE-2-PHENYLPYRIDAZIN-3(2H)-ONE 7A

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO),  $\delta$  (en ppm): 2.48 (s, 1H, <sup>1</sup>NH); 5.3 (d, 1H, <sup>5</sup>CH); 5.8 (d, 1H, <sup>6</sup>CH); 7.42 -7.96 (m, 10H, CH<sub>aromatique</sub>); 8.76 (s, 1H, <sup>7</sup>CH);

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO),  $\delta$  (en ppm) : 113.5 - 119.5 - 121. - 124 - 126.5 - 128.0 - 129.96 -129.73 - 131.23 - 133.25 - 139.95 - 146 (C<sub>insaturés</sub>); 167.84 (C<sub>3</sub>).

IR (KBr), ( $\nu$  en cm<sup>-1</sup>):  $\nu_{(N-H)}$ =3416;  $\nu_{(C=O)}$ =1674;  $\nu_{(C=C)}$ =1627.

#### 4.9 IDENTIFICATION DU PRODUIT 4-(P-MÉTHYLBENZYLIDÈNE)-2-PHÉNYLPYRIDAZIN-3(2H)-ONE 7B

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO), δ (en ppm): 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 1H, <sup>1</sup>NH); 5.29 (d, 1H, <sup>5</sup>CH); 5.75 (d, 1H, <sup>6</sup>CH); 7.26 -7.85 (m, 9H, CH<sub>aromatique</sub>); 8.59 (s, 1H, <sup>7</sup>CH);

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO), δ (en ppm) : 21.53 (CH<sub>3</sub>); 117 - 114.5 - 128.73 - 129.45 - 129.76 - 129.89 - 146.66 -143.24 - 161.20 (C<sub>insaturés</sub>); 167.87 (C<sub>3</sub>).

IR (KBr), (ν en cm<sup>-1</sup>): ν<sub>(N-H)</sub>=3346; ν<sub>(C=O)</sub>=1769; ν<sub>(C=C)</sub>=1623.

#### 4.10 IDENTIFICATION DU PRODUIT 4-(P-METHOXYBENZYLIDÈNE)-2-PHENYLPYRIDAZIN-3(2H)-ONE 7C

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO), δ (en ppm): 2.48 (s, 1H, <sup>1</sup>NH); 3.76 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>); 5.7 (d, 1H, <sup>5</sup>CH); 6 (d, 1H, <sup>6</sup>CH); 6.97 -7.89 (m, 9H, CH<sub>aromatique</sub>); 8.54 (s, 1H, <sup>7</sup>CH);

RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO), δ (en ppm) : 55.85 (O-CH<sub>3</sub>); 114.24 - 118.5 - 120.05 - 123.40 - 131.81 - 137.02 - 139.8.66 -141.05 - 143.5 -146 - 163.29 (C<sub>insaturés</sub>); 167.49 (C<sub>3</sub>).

IR (KBr), (ν en cm<sup>-1</sup>): ν<sub>(N-H)</sub>=3346; ν<sub>(C=O)</sub>=1698; ν<sub>(C=C)</sub>=1623.

#### REFERENCES

- [1] A. Carotti, M. Catto, F. Leonetri, F. Campagna, R. Soto-Otero, E. Mendez-Avarez, U. Thull, C. Altomare, *J. Med. Chem.*, 11, 2143, 2003.
- [2] C. Moldoveanu, I. I. Mangalagiu, G. Drochioiu, M. Caprosu, M. Petrovanu, I. I. Mangalagiu, *An. Stiint. Chem. Abstr.*, 142., 13, 2004.
- [3] S. Demirayak, A. C. Karaburun, I. Kayagil, B. Simagul, *Arch. Pham. Res.*, 27, 13, 2004.
- [4] M. Gokçe, D. Dogruer, M. Fethi Sahim, *Il. Famaco.*, 56, 223, 2001.
- [5] A. Kurup, R. Garg, D.J. Carini, C. Hansch, *Chem., Rev.*, 101,(9), 2727, 2001.
- [6] R. Butnariu, M. Caprosu, V. Bejan, M. Ungureanu, A. Poiata, C. Tuchilus M. Florescu, I.I. Mangalagiu, *J. Het. Chem.*, 44, 1149, 2007.
- [7] M. Caprosu, R. Butnariu, I.I. Mangalagiu, *Hétérocycles*, 65, 223, 2001.
- [8] M. Ungureanu, I. I. Mangalagiu, G. Grosu, M. Petrovanu, *Ann.Pharm., Fr.*, 55, 69, 1997.
- [9] F. Ruebsam, Z. Sun, B. K. Ayida, S. E. Webber, Y. Zhou, Q. Zhao, C. R. Kissinger, R. E. Showalter, A. M. Shah, M. Tsan, R. Patel, L. A. LeBrun, R. Kamran, M. V. Sergeeva, D. M. Bartkowski, T. G. Nolan, D. A. Norris, L. Kirkovsky, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 5002-5005, 2008.
- [10] D. A. Ellis, J. K. Blazel, S. E. Webber, C. V. Tran, P. S. Dragovich, Z. Sun, F. Ruebsam, H. M. McGuire, A. X. Xiang, J. Zhao, L. S. Li, Y. Zhou, Q. Han, C. R. Kissinger, R. E. Showalter, M. Lardy, A. M. Shah, M. Tsan, R. Patel, L. A. LeBrun, R. Kamran, D. M. Bartkowski, T. G. Nolan, D. A. Norris, M. V. Sergeeva, L. Kirkovsky, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 18, 4628-4632, 2008.
- [11] M. Eckhardt, N. Hael, F. Himmelsbach, E. Langkopf, H. Nar, M. Mark, M. Tadayyon, L. Thomas, B. Guth, R. Lotz, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 3158-3162, 2008.
- [12] P. S. Dragovich, J. K. Blazel, D. A. Ellis, Q. Han, R. Kamran, C. R. Kissinger, L.A. Lebrun, L. S. Li, D. E. Marphy, M. Noble, r. a. Patel, F. Ruebsam, M. V. Sergeeva, A. M. Shah, R. E. Showalter, C. V. Tran, M. Tsan, S. E. Webber, L. Kirkovsky, Y. Zhou, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 5635-5639, 2008.
- [13] T. Yamada, H. Shimamura, Y. Tsukamoto, A. Yamaguchi, M. Ohki, *J. Med. Chem.*, 26, 1144, 1983.
- [14] I. Ciocoiu, S. Cilianu, A. Cirstea, M. Caprosu, E. Stefanescu, M. Petrovanu, *Rev. Med. Chem.*, 91, 1987, 137, *Chem Abstr.*, 108, 167405, 1988.
- [15] I. Nitelea, M. petrovanu, E. Rucinski, M. Caprosu, I. Ciocoiu, E. Stefanescu, A. Cristea, A. Mihalcea, *Chem Abstr.*, 99, 139959, 1983.
- [16] A. R. Egan, E. L. Micheletti, R. J. Ross, W. J. Willson, *Chem Abstr.*, 117, 131213, 1992.
- [17] N. Hael, F. Himmelsbach, E. Longkopf, M. Eckhardt, R. Maier, M. Tadayyon, I. Kauffmann-hefner, *WO*, 2004050658, 2004.
- [18] M. Eckhardt, N. Hael, F. Himmelsbach, E. Langkopf, H. Nar, M. Mark, M. Tadayyon, L. Thomas, B. Guth, R. Lotz, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 3158-3162, 2008.
- [19] O. Fadel, T. Chelfi, S. Abouricha, Z. Lamzira, N-E. Benchat, A. Asehraou, *Rev. Microbiol. Ind. San et Environn.*, Vol 4, N°1, 114-128, 2010.
- [20] M. Asif, *Open Journal of Organic Chemistry*; 1(2), 11-21, 2013.

- [21] E. Sotelo, E. Ravinal. I. Estevez, *J. Het. Chem.*, 36, 985-990, 1999.
- [22] J. Taoufik, J. M. Couquelet, J. D. Couqult, P. Tropuche, *J. Het. Chem.*, 22, 1615-1619, 1985.
- [23] C. G. Wermuth, J.J. Bourguignon, R. Hoffmann, R. Boigergrain, R. Brodin, J. P. Kan, P. Soubrie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2, 833-838, 1992.
- [24] Y. Rival, R. Hoffmann, B. Didier, V. Rybaltchenko, J. J. Bourguignon, C. G. Wermuth, *J. Med. Chem.*, 41, 311-317, 1999.
- [25] V. Dinoiu, B. Tinant, J. M. Nuzillard, J. P. Bouillon, *Journal of Fluorine Chemistry*, 127, 101-107, 2006.
- [26] M. Elagawany, M. A. Ibrahima, H. E. Ali Ahmed, A. Sh. El-Etrawy, Adel Ghiaty, Z. K. Abdel-Samii, S. A. El-Feky, J. Bajorath, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23, 2007-2013, 2013.
- [27] M. D. Ghate, V. B. Jadhav, L. A. Shastri, M. V. Kulkarni, G. M. Kulkarni, C. H. Chem, C. M. Sun, *Tetrahedron Letters*, 49, 4394-4396, 2008.
- [28] H. S. Alonazy, H. M. A. Al Hazimi and M. M. S. Korrau, *Arabian. J. Chem.*, 2 N° 2, 173-185, 2009.
- [29] J. G. Taylor and C. R. D. Correia; *Quim. Nova*, Vol. 33, No. 10, 2070-2074, 2010.
- [30] A. Bnmoussa, P. M. Kanyouga, M. Anssar, A. Zilou, J. Harti, J. Lamsaouri, *Cameroon Journal of Experimental Biology*, Vol 07 N° 01, 2011, 28-34, 2011.
- [31] R. Bashir, Sh. Yaseen, S. Ovais, Sh. Ahmad, H. Hamid, M.S. Alam, M. Samim, K. Javed; *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 1-5, 2011.
- [32] W. Xing, Y. Fu, Z. Shi, D. Lu, H. Zhang, Y. Hu, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 63, 95-103, 2013.
- [33] S. Zhou, H. Liao, C. He, Y. Dou, M. Jiang, L. Ren, Y. Zhao, P. Gong, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 83, 581-593, 2014.
- [34] A. Oubair, J. C. Daran, R. Fih, L. Majidi, M. Azrou, *Act Cryst.*, E65, o1350, 2009.
- [35] K. Bougrin, A. Loupy, M. Soufiaoui, *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews*, 6, 139-167, 2005.
- [36] C. Oliver Kappe, D. Dallinger, *Mol Divers*, 13, 71-193, 2009.
- [37] E. Keinan, Y. I. Mazur, *Am. Chem. Soc.*, 99, 3861, 1977.
- [38] E. Keinan, Y. Mazur, *J. Org. Chem.*, 43, 1020, 1978.
- [39] G. H. Posner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 17, 487-496, 1978
- [40] D. Villemin, M. Ricard, *Tetrahedron Lett.*, 25, 1059, 1984.
- [41] A. Foucaud, G. Bram, A. Loupy, *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*, 17, 317-388, 1987.
- [42] K. Smith, *Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis*, Ed. Allis Horwood PTR Prentice Hall, 1992.
- [43] M. P. Lidstro, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, *Tetrahedron*, 57, 9225, 2001.
- [44] B. E. Blass, *Tetrahedron*, 58, 9301, 2002.
- [45] P. Anastas and J. Warner, *J. C. Green Chemistry*, p.30, 1998.
- [46] P. Anastas and J. Zimmerman, *Env. Sci. and Tech.*, 37, 5, 94A-101A, 2003.