

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN



MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité: Chimie Des Produits Naturels (CPN)

Par :

Mlle. MOHAMMEDI Hidayat

Sur le thème

Synthèse et caractérisation des dérivés des pyridones et de leurs complexes de métaux de transition. Evaluation de leur activité antioxydante

Soutenu publiquement le 26 juin 2018 à Tlemcen devant le jury composé de :

M^{me} MERAD NOURIA
Mr DIB Mohammed elamine
M^{me} AINSEBAE Nabila

Docteur Université de Tlemcen
Professeur Université de Tlemcen
MCB Centre universitaire de Meghnia

Directeur de thèse
Président
Examineur

REMERCIEMENTS

Dieu, je te remercie

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire des substances naturelles et bioactives « LASNABIO » de l'Université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma gratitude au directeur de mémoire Mme. MERAD Nouria, Professeur à l'université de Tlemcen pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Mes plus vifs remerciements à Monsieur le directeur du laboratoire GHALEM Said, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir accueillie au Laboratoire de substances naturelles et bioactives « LASNABIO » pour ses encouragements et son soutien qui m'ont permis de mener à terme ce travail.

J'exprime également, toute ma reconnaissance à Monsieur DIB Mohammed El-amine, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour son aide durant ces deux années de master et pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Je tiens à exprimer tous mes remerciements à Mme AIN SEBAA Nabila, maître de conférence classe B à l'Université de Tlemcen et pour son soutien durant mes années de formation en master et pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant d'examiner ce travail.

Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont assurés ma formation de master et je remercie également notre équipe de laboratoire.

Je tiens à exprimer mes vifs remerciements à Mr CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine, Professeur à l'Université de Tlemcen, directeur du Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) pour son aide inconditionnel, et son support. Je tiens à

remercier particulièrement Melle MEHIAOUI Nawel, doctorante au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen, pour son aide, sa disponibilité, sa patience et surtout ses conseils qui m'ont facilité le travail et m'ont permis de mener à terme ce travail.

Je tiens à remercier tous mes collègues du laboratoire pour leur bonne humeur, leur gentillesse et l'ambiance joyeuse mise au laboratoire.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes du laboratoire de substances naturelles et bioactives, particulièrement, madame Mehiaoui Khaira, madame RAMDANI Soumia, et monsieur Benmansour Boumediene pour leurs aides et leur patience.

Un grand merci à ma mère, mon père, ma grand-mère et mon grand-père pour leur amour, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.

Introduction Générale

La large présence des hétérocycles dans les produits bioactifs naturels et pharmaceutiques a fait de ces composés une cible synthétique importante. En particulier, les pyridones et les pyridones substituées ont attiré un intérêt significatif des chimistes, en raison de leur large spectre d'activités biologiques : anti-inflammatoire, anticancéreux [26] antibactérienne, [3-5]. La présence de deux hétéroatomes donneurs différents dans la structure des dérivés de la 2-pyridone, a fait de ces derniers de très bons ligands de complexation. Ils sont souvent utilisés en tant que ligands de pontage dans des assemblages hétérométalliques. Dans ce sens, ces molécules font l'objet de plusieurs travaux de recherche qui vise à développer de nouveaux complexes de coordination. Certains de ces complexes ont montré une activité antitumorale [39-42], antidiabétique [44] ; et ils ont aussi trouvé leur application dans la chimie biomimétique [43].

À ce jour, plusieurs méthodes de synthèse ont été développées pour mettre au point les 2-pyridones et leurs dérivés en raison de leur importance et de leur utilité.

L'intérêt de ces structures nous a encouragé à investir dans le développement des dérivés de la 2-pyridone pour les complexer avec les métaux de transition et évaluer leur activité antioxydante.

Pour cela l'organisation de ce travail est comme suit :

Chapitre I : regroupe les travaux antérieurs de synthèse des dérivés de la 2-pyridone et de leurs complexes de métaux de transition.

Chapitre II : décrit la stratégie de synthèse des ligands et des complexes.

Chapitre III : est consacré à l'évaluation de l'activité antioxydante de nos ligands.

Nous terminerons par une conclusion générale et nos perspectives.

I. INTRODUCTION

Une panoplie d'hétérocycles a été explorée pour développer des molécules pharmaceutiques. Parmi ces hétérocycles, les 2-pyridones ont attiré une attention particulière en raison de leur grand éventail d'activités biologique et thérapeutique. Ces dernières, considérées comme des dérivés de la pyridine, se trouvent dans la structure de très nombreuses biomolécules et de nombreux produits naturels.

II. LES 2-PYRIDONES

Les 2-pyridones sont des cétones hétérocycliques qui dérivent de la pyridine. Elles constituent une classe importante de composés hétérocycliques azotés, issue de plusieurs composés naturels [1]. Ce composé chimique, diversement substitué, constitue le noyau de base de nombreuses substances thérapeutiques [2].

De nombreuses méthodes de synthèse de cette classe de molécules ont été rapportées dans la littérature.

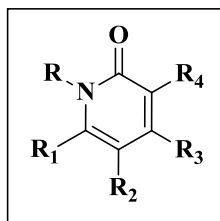


Figure 1 : Structure générale des 2-pyridones

II.1. Quelques exemples de composés naturels comportant le noyau 2-pyridone possédant des activités biologiques et thérapeutiques :

- *Propriétés Neurologiques*

La parempanel (Fig.2) (5'-(2-cyanophényl) -1'-phényl-2,3'-bipyridinyl-6'(1'H) -one) appartient à la classe de médicaments appelés agents antiépileptiques. Il est aussi prescrit comme médicament pour le traitement de la maladie de parkinson et l'épilepsie

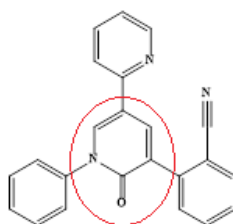


Figure 2 : Le Parempanel

Selon Finke et coll. les triazolethiones, les thiazolotriazoles, les imidazolotriazoles et les pyrazoles, dérivés de pyridones, sont utilisés comme médicaments dans les maladies liées à la déficience de la mémoire.

L'Huperzine A (HA) (fig.3) est un alcaloïde naturel extrait d'une plante chinoise (*Huperzia serrata*), C'est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase (AChE). Il est considéré comme un agent psychothérapeutique prometteur pour le traitement de la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles de la mémoire liés au vieillissement.

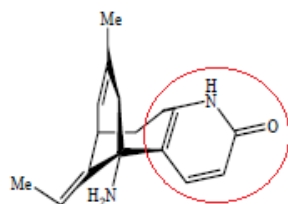


Figure 3 : L'Huperzine

- **Propriétés Inhibitrices des Enzymes**

Certaines pyridones stimulent les activités de glucokinase, une enzyme qui phosphoryle le glucose en glucose-6-phosphate et diminue le taux du glucose dans le sang. Le ciclopirox (fig.4) est une molécule antifongique synthétique dérivée de la pyridone et faisant partie de la famille des hydroxypyridones. Il présente une activité contre un large spectre de dermatophytes et pathogènes fongiques communs. Il est utilisé depuis le milieu des années 1980 dans le traitement des maladies de la peau et des muqueuses .

Le ciclopirox empêche la pénétration des ions métalliques (tels que les ions phosphates et potassium) dans la cellule. Il inhibe les peroxydes toxiques dans la cellule et agit donc sur la chaîne respiratoire de la cellule.

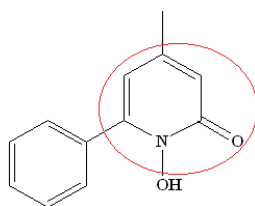


Figure 4 : Le ciclopirox

- **Propriétés Cardiovasculaires**

Les pyridones sont employées comme médicaments pour l'angine de poitrine et dans le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique. L'amrinone et milrinone (fig.5) sont des agents cardiotoniques qui inhibent la phosphodiesterase ^{III} (Catalyseur de la transformation du 3'5'AMP cyclique (forme active) en 5'AMP (forme inactive), ces molécules sont le principe actif des médicaments cardiotoniques.

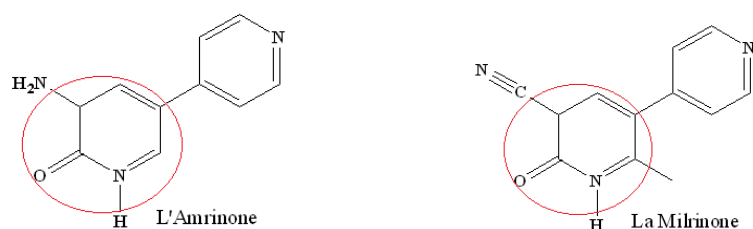


Figure 5 : l'amrinone et la milirinone

La camptothécine (fig.6) est utilisée comme médicament dans le traitement du cancer. Son action réside dans l'inhibition de la topoisomérase. Les **topoisomérases** sont des enzymes qui régulent l'enroulement des molécules d'ADN. La Frédéricamycine A est un agent qui est utilisé en chimiothérapie.

Isolée à partir d'*Acremonium sp*, la Pyridoxatine (fig.6) joue le rôle de capteur de radicaux libres. Il a été démontrée que son pouvoir antioxydant est 20 fois plus important que celui de la vitamine E.

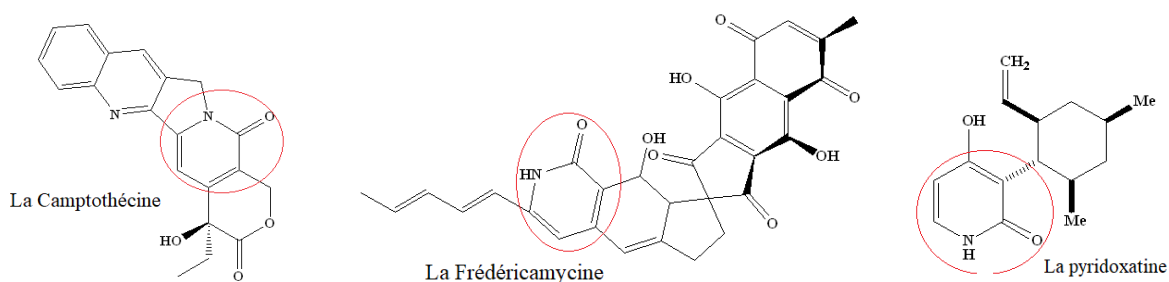


Figure 6 : La camptothécine, la Frédéricamycine et la Pyridoxatine

• *Autres Propriétés*

Plusieurs dérivés des 2-pyridones présentent des activités antibactériennes telles que l'Iromicyne et isothiazolopyridone. La cerpégine est un composé connu pour ses activités antimicrobiennes tranquillisantes, anti-inflammatoires, analgésiques, hépato-protectrices et antipyrétique (fig.7). [3-5]

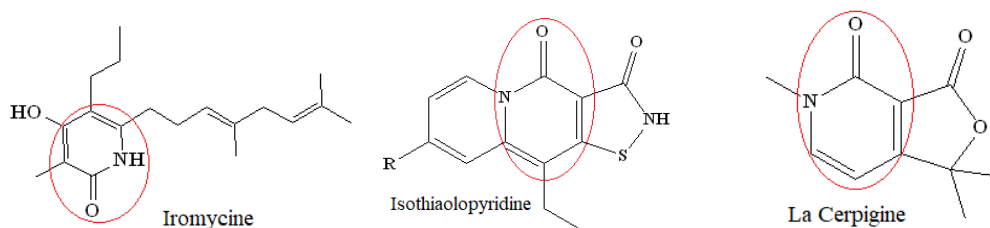


Figure 7 : l'Iromicyne, isothiazolopyridone et antipyrétique.

II. 2. Propriétés Structurales des 2-Pyridones

Les 2-Pyridones sont les principales formes tautomères des 2-hydroxypyridines et elles possèdent différentes réactivités (Schéma 1).

La tautomérie entre les 2-pyridinols neutres et les 2-pyridones (Schéma 1) est l'un des exemples les plus simples de la tautomérie hétérocyclique et a été connu et étudié depuis 1907 [6]. En phase gazeuse, les deux formes tautomères sont en équilibre. En solution, la polarité du solvant est cruciale, dans les solvants polaires la forme pyridone est très favorisée, tandis que dans les solvants non polaires les deux tautomères peuvent exister. A l'état solide, la forme pyridone est souvent favorisée [7,8] ; cependant, l'auto-association en dimères est importante. Les substituants affectent la position de l'équilibre tautomérique, et pour les dérivés monosubstitués, il a été démontré que la plus forte influence vient des substituants en position 6. La présence de groupes attracteurs d'électrons, par ex. F, Cl ou OCH₃, favorise la forme pyridonale. Ceci peut être expliqué par le changement dans la basicité relative des atomes d'azote et d'oxygène; la présence du groupe fortement électronégatif diminue suffisamment la basicité de l'azote de telle sorte que la forme énol prédomine. La plupart des autres dérivés montrent une préférence pour la forme pyridone.

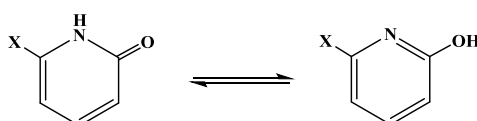


Schéma 1 : équilibre tautomère

En écrivant les formes limites de résonance de la 2-hydroxypyridine, forme tautomère de la 2-pyridine, nous constatons que les positions 3 et 5 de la 2-pyridone sont nucléophiles et les positions 4 et 6 sont plutôt électrophiles.

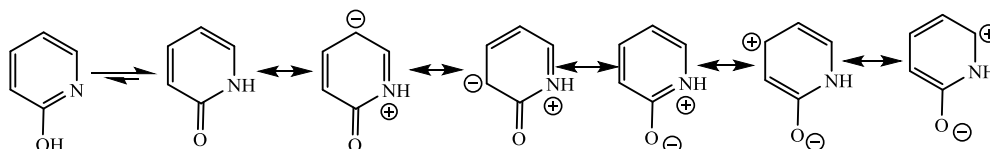


Schéma 2 : Formes tautomères de 2-Hydroxypyridine

Ces molécules peuvent subir des réactions de substitution nucléophile aromatique si les positions 3 et 5 sont halogénés [9-10].

Le groupement carbonyle de la 2-pyridone active également les groupements méthyliques en positions 4 et 6. Des bases de type MeONa peuvent être suffisantes pour permettre l'acylation de ces positions [11]. Par contre l'alkylation nécessite généralement des plus fortes [12].

III. QUELQUES SYNTHÈSES DES 2-PYRIDONES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE.

Plusieurs méthodes de synthèse des dérivés des 2-pyridones ont été décrites dans la littérature. Pour notre part, nous allons décrire les synthèses les plus récentes et celles qui sont directement liées à notre travail de mémoire de master.

En tenant compte des concepts de la chimie verte, Z. Kibou et Coll. [13,14] ont synthétisé une série de dérivés des 2-pyridones. Ils ont réussi à développer trois méthodologies simples et efficaces dans la synthèse de ces hétérocycles azotés.

La première voie de synthèse implique trois étapes et utilise des énamionitriles comme précurseurs principaux pour la synthèse des 2-pyridones. Leur stratégie de synthèse repose sur trois étapes.

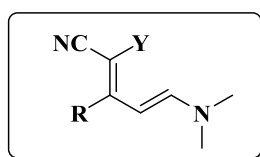


Figure 8 : Les énamionitriles

La première étape est une condensation de Knoevenagel. Elle est définie comme la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur un méthylène actif par la présence de groupements attracteurs, tels que le CN, le CO₂R, le COH et le groupement nitro [15].

Les composés α , β -insaturés préparés par la condensation de Knoevenagel sont largement utilisés comme intermédiaires clés en synthèse organique, et ils ont trouvé une application majeure en médecine, biologie, et agriculture [16-19].

En faisant réagir l'acétophénone et ses dérivés avec le cyanoacétate d'éthyle ou bien le malononitrile et en présence de l'acétate d'ammonium ou le carbonate d'ammonium en quantité équimolaire, une série d'alcènes a été synthétisée. La réaction a été réalisée sans solvant par chauffage classique ou sous irradiations micro-ondes.

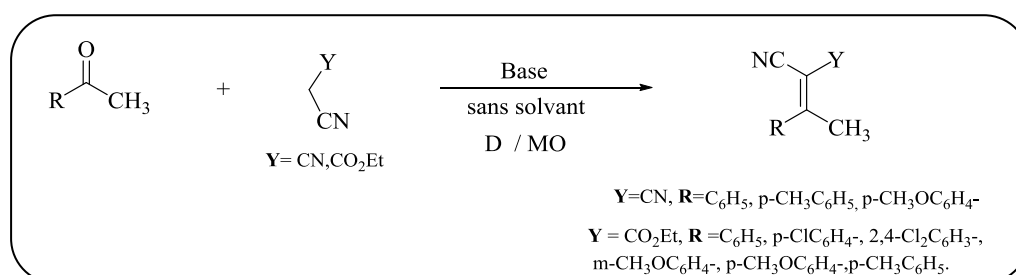


Schéma 3 : Synthèse des composés α , β -insaturés par condensation de Knoevenagel

La deuxième étape consiste en la préparation de l'énaminonitrile clé. Les énamionitriles sont des diènes « push-pull » et des synthons potentiels en synthèse organique. Ils peuvent réagir avec des nucléophiles et des électrophiles et contribue dans les cycloadditions. Ils sont

préparés à partir d'une réaction de condensation entre les alcènes et le diméthylformamide diméthylacétal (DMFDMA) en quantités stœchiométriques. La réaction s'effectue sans solvant à température ambiante pendant 2 heures. Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements 75-90 % après cristallisation dans l'éthanol.

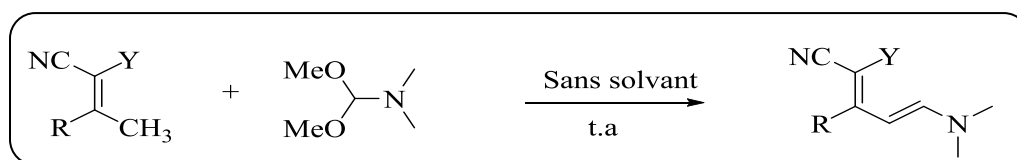


Schéma 4 : Méthode générale pour la synthèse des énaminonitriles

La dernière étape est la cyclisation en 2-pyridones. Différentes 3-cyano 2-pyridones ont été synthétisés. Les réactions ont été effectuées sans solvant par chauffage classique ou sous irradiations micro-ondes. Les résultats expérimentaux ont montré que la méthode utilisant le chauffage au micro-onde est plus efficace (meilleurs rendements et temps réduit).

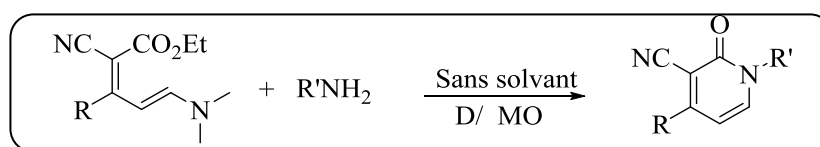


Schéma 5 : Cyclisation en 2-pyridones

La deuxième voie repose sur l'utilisation des **énaminones** dans un procédé à trois composants en « one pot ». Cette méthode comporte deux étapes pour la synthèse des 2-pyridones. La première étape comprend la préparation de l'énaminone clé.

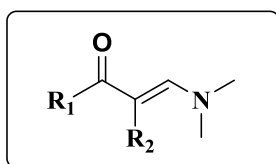


Figure 9 : Les énaminones

Les énaminones sont des intermédiaires synthétiques ambivalents souples, qui agencent la nucléophilie des énamines et l'électrophilie des énonnes [20,21].

Deux types d'énaminones ont été synthétisés. La première synthèse se déroule sans solvant et en faisant réagir un équivalent de dérivés de l'acétophénone avec un équivalent du DMFDMA sous irradiations micro-ondes pendant 5 minutes (schéma 6) et la deuxième a été effectuée dans les mêmes conditions en remplaçant l'acétophénone par un composé dicarboxylé (l'éthyl 3-oxobutanoate) (schéma 7).

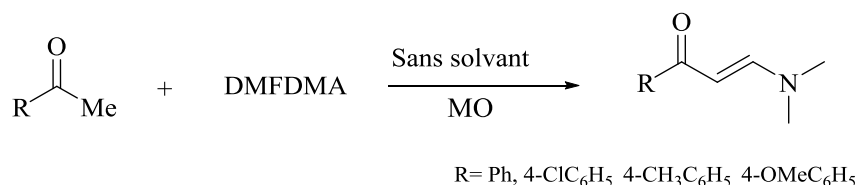


Schéma 6 : Synthèse des énamines

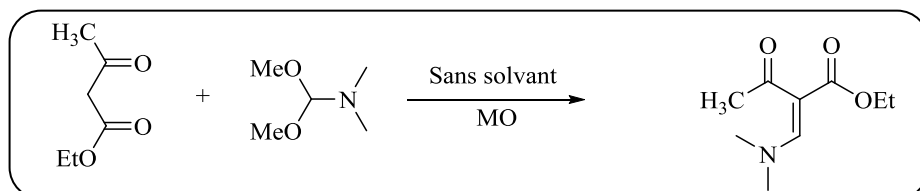


Schéma 7 : Synthèse d'énamine

La deuxième étape est une cyclisation en 2-pyridone. Cette dernière se réalise en mélangeant trois composants dans le même contenant, sans solvant. Elle peut se faire en absence ou présence du catalyseur (Al₂O₃) [22].

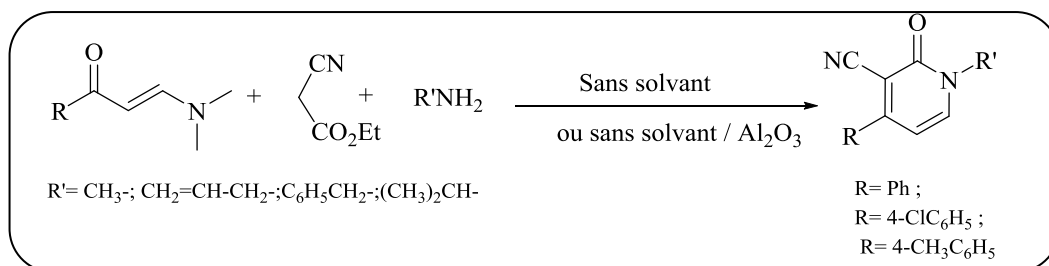


Schéma 8 : cyclisation en 2-pyridones

- La troisième méthode est réalisée en une seule étape. Elle utilise les alcènes hautement fonctionnalisés, dans une réaction multi-composants à trois réactifs.

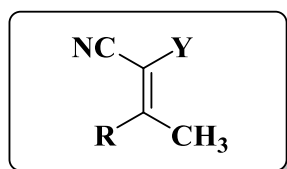
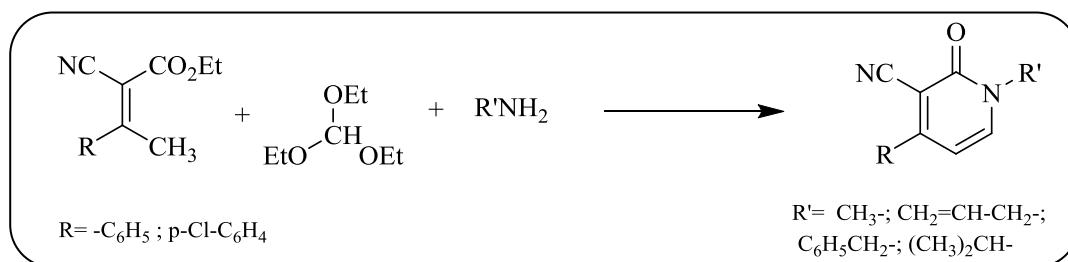


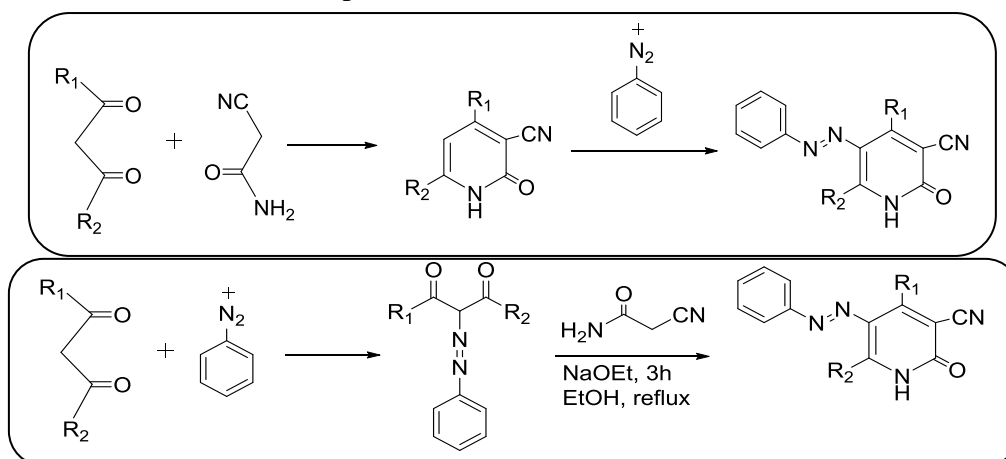
Figure 10 : Alcènes hautement fonctionnalisés

Les alcènes fonctionnalisés constituent une classe importante en synthèse hétérocyclique [23,24]. Ces molécules aux structures relativement simples ont l'avantage d'avoir plusieurs sites réactifs susceptibles de réagir selon la nature du substrat et les conditions opératoires. Une stratégie de synthèse à trois composants sans solvant a permis l'obtention des 2-pyridones avec de très bons rendements. Cette méthode de synthèse s'organise en deux étapes ; on prépare les alcènes fonctionnalisés via la condensation de Knoevenagel (décrite précédemment). Ensuite, ces derniers réagissent vis-à-vis de l'orthoformiate d'éthyle et les amines primaires sans solvant en chauffant à 80 ° C pendant deux heures. Les 3-cyano-2-

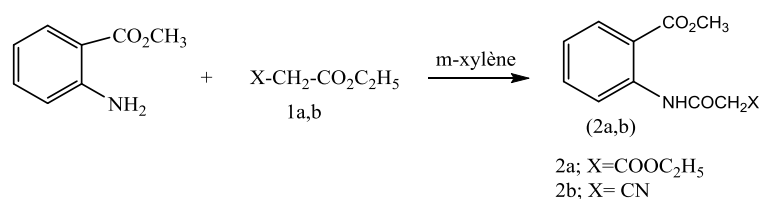
pyridones sont obtenus avec de très bons rendements. C'est une méthode simple, rapide et économique.



En 2010, Dusan Z. Mijin et Coll. [25] ont développé une procédure de synthèse des colorants à base de dérivés de 2-pyridone. Le 5-arylazo-4,6-disubstitués-3-cyano-2-pyridone a été obtenu à partir de β-dicétones et divers sels de diazonium suivi par une condensation avec le cyanoacétamide assistée par la microonde. Les colorants arylazoïques sont obtenus avec de très bons rendements et en un temps très court.



En 2015, M.H. Helal et Coll. [26] ont synthétisé des dérivés des 2-pyridones par addition de Michael de 2-méthoxycarbonylacétanilide substitué (2a, b) sur les cinnamonnitriles α-substitués (3a-d). Une évaluation des activités anticancéreuse, antiinflammatoire et analgésique a été réalisée sur les composés synthétisés. Il a été remarqué que les activités biologiques diffèrent en fonction de la structure des molécules. Les meilleures activités antiinflammatoire et anticancéreuse ont été observées dans le cas des composés possédant un groupement $-N(CH_3)_2$ en position para du phényle (7 et 10).



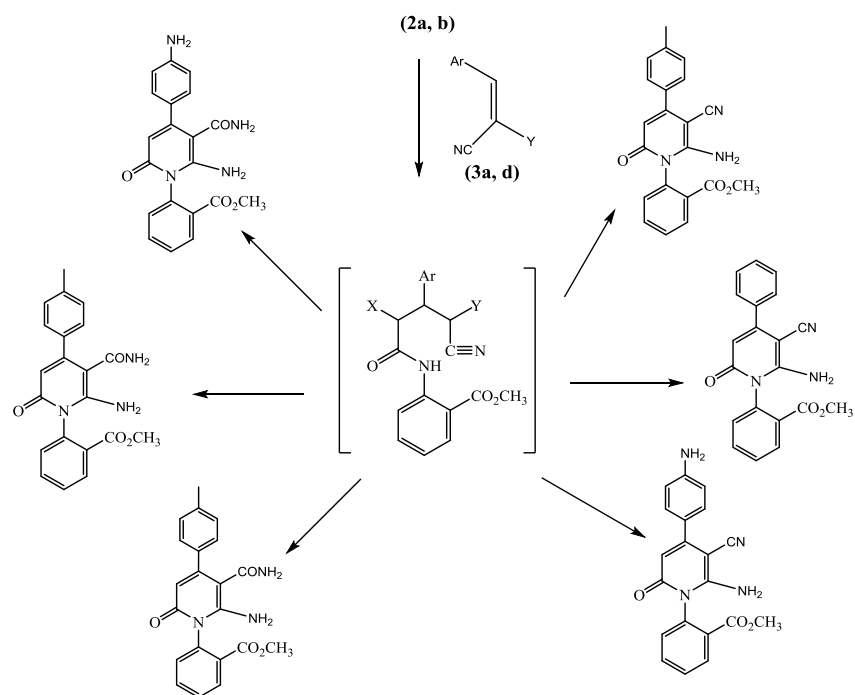


Schéma 11 : Synthèse des dérivés des 2-pyridones par addition de Michael

En 2015, O. V. Ershov et Coll. [27] ont synthétisé le 4-cyano-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carboxamides et 2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,4 dicarbonitriles en proportion équivalentes à partir de 4-oxoalkane-1,1,2,2-tetracarbonitriles en une seule étape et dans l'eau et une mixture de solvants organiques.

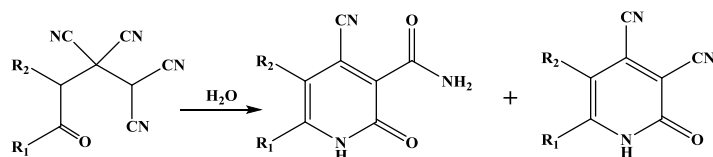


Schéma 12 : Synthèse des dérivés des 2-pyridones en « one-pot »

L'étude des propriétés fluorescentes de ces structures montrent que la majorité des 2-pyridines ont une faible fluorescence dans la plupart des solvants, de plus, la plus grande partie de son intensité appartient à la forme amide prédominante NH.

En 2016, Javad Safaei-Ghomi et Coll. [28] ont fait une étude comparative de l'activité catalytique des céramiques nanocristallines $M^{II}Zr_4(PO_4)_6$ ($M=Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Cd$) dans la synthèse « one-pot » de 1,6-diamino-4-aryl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile.

Une réaction à quatre composants de l'hydrate d'hydrazine, le cyanoacétate d'éthyle, le malononitrile et les aldéhydes aromatiques catalysée par les métaux décrits précédemment pour produire la N-amino-2-pyridones.

Les résultats expérimentaux ont montré que le $\text{CdZr}_4(\text{PO}_4)_6$ nanocristalline est le meilleur catalyseur.

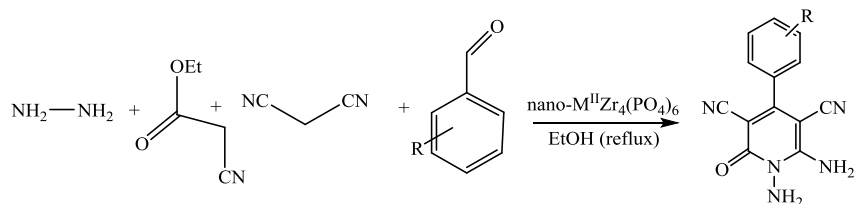


Schéma 13 : Synthèse de N-amino-2-pyridone par une réaction à quatre composants et en présence d'un catalyseur

L'économie atomique, les excellents rendements, le temps court, l'activité catalytique élevée, le recyclage du catalyseur et le respect de l'environnement sont les critères de ce protocole de synthèse.

En 2017, Dorothée S. Ziegler et Coll. [29] ont développé une métallation régiosélective des 2-pyridones et de la 2,7-naphthyridone dans le but d'activer le site 6 de la 2-pyridone et 3 de la 2,7-naphthyridone car les dérivées substitués ont montré une activité pharmacologique très importante (antibiotique, antifongique, anticancer et antiviral).

Après avoir protégé l'azote de la molécule par la MEM (méthoxyéthoxyéméthyle), une zincation a été faite suivi par une réaction électrophile avec le $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$ (TMP = 2,2,6,6-tetraméthylpiperidyl) provoquant l'activation des sites désirés. L'échange I / Mg de 2-pyridone iodée et de 2,7-naphthyridone en $\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ a fourni des intermédiaires magnésiens qui réagissent facilement avec différents électrophiles. Les rendements varient entre 52 et 93%.

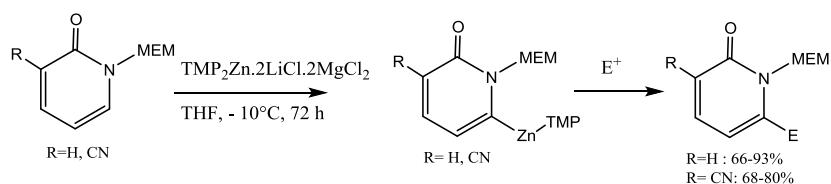


Schéma 14 : Synthèse régiosélective de dérivés de la 6-cyano-2-aminopyridine

La même année, une méthode simple et efficace en « one-pot » a été développée par N. Poomathi et Coll. [30] pour la synthèse des 2-pyridones fonctionnalisés en utilisant le triflate d'indium comme catalyseur respectueux de l'environnement et réutilisable.

La réaction a été réalisée en faisant réagir le 3-formylchromone (1a) avec (Z)-N-méthyl-1-(méthylthio)-2-nitroéthénamine (2a) en présence d'un acide de Bronsted ou un acide de Lewis dans le reflux de toluène, éthanol, acétonitrile... Les meilleurs résultats ont été obtenus quand ils ont utilisé le $\text{In}(\text{OTf})_3$ comme catalyseur (schéma 15).

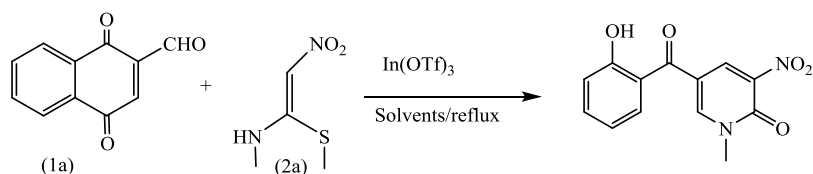


Schéma 15 : Synthèse des 2-pyridones fonctionnalisés en « one-pot ».

IV. LES COMPLEXES DE COORDINATION

IV.1. Introduction

Les applications pratiques des composés de coordination sont nombreuses. En plus de leurs applications traditionnelles en chimie analytique, ils contribuent en catalyse homogène et en chimie bio-inorganique. Certains complexes de métaux de transition ont révolutionné des secteurs de l'industrie chimique, notamment dans la production de molécules organiques de grande importance industrielle. Leur utilisation a permis d'obtenir une meilleure efficacité, une meilleure sélectivité ainsi que des conditions de réaction plus douces que celles réalisées en catalyse hétérogène.

Certains processus biologiques fondamentaux pour le maintien de la vie font intervenir des complexes. Par exemple, l'hémoglobine qui assure le transport et le stockage de l'oxygène pour les organismes vivants. La fixation de l'oxygène s'effectue au niveau de complexes de fer nommés groupement hème. Ce complexe est constitué par un atome de fer situé au centre d'un ligand cyclique plan appelé porphyrine (**figure11**).

Certains médicaments sont des complexes naturels ou synthétiques ; le cisplatine est l'un des premiers complexes de coordination utilisés dans la chimiothérapie. La chimie du cisplatine a donné naissance à une série de composés à base de platine, en fournissant des médicaments anticancéreux de plus en plus spécifiques et efficaces. La chimie des complexes anticancéreux s'est étendue à d'autres éléments comme : Ru, Os, Ti, Au, Sn, Ga, As, Cu, Zn, Bi, Mo

[37] (figure11).

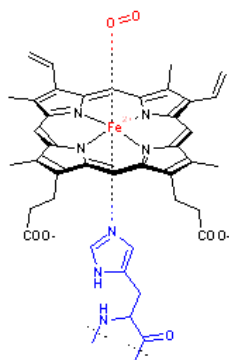


Figure11 : Le groupement hème de l'hémoglobine. Le complexe Fe(II)-hème est montré sous forme liée à l'histidine et au dioxygène

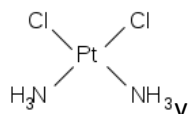


Figure12 : Cisplatine (cisdiaminodichloroplatine (II))

IV.2. La 2-Pyridone en tant que ligand dans les Complexes de Coordination

L'anion de la 2-pyridone (ou 2-hydroxypyridine) et ses dérivés substitués ont trouvé leur utilisation principale dans la chimie de coordination en tant que ligands de pontage en position 1,3 quand ils se comportent de manière similaire aux carboxylates. Des complexes polynucléaires intéressants de ces ligands ont également été rapporté dans la littérature, l'un des plus importants étant un complexe dodécanucléaire de cobalt [31]. La présence de deux atomes donneurs différents a conduit à l'utilisation de ces ligands pour synthétiser des complexes polynucléaires hétérométalliques contenant des métaux des blocs d et f [32-35] et les blocs des métaux d et s [36,37].

Plusieurs dérivés de la 2-pyridone sont disponibles dans le commerce ou obtenues par différentes voies de synthèse. La chimie de coordination des 2-pyridones implique généralement des anions soit du ligand parent soit des dérivés substitués en position 6 du cycle.

Dans les ligands pyridone, l'un des deux atomes donneurs se trouve dans le cycle et ceci restreint la direction des liaisons de cet atome, de sorte que les angles formés par l'azote préfèrent être proche de 120 ° et l'atome de métal auquel l'azote est lié est dans le plan du cycle. Cela signifie que le nombre de modes de liaison des 2-pyridones sont restreints, et agissent rarement comme ligands chélatants [38].

Les pyridones sont peu flexibles, ils pourraient potentiellement être tetranucléaire avec l'oxygène exocyclique lié à trois métaux et l'azote à un autre métal. Les modes de liaison connus des pyridones sont montrés sur le schéma suivant.

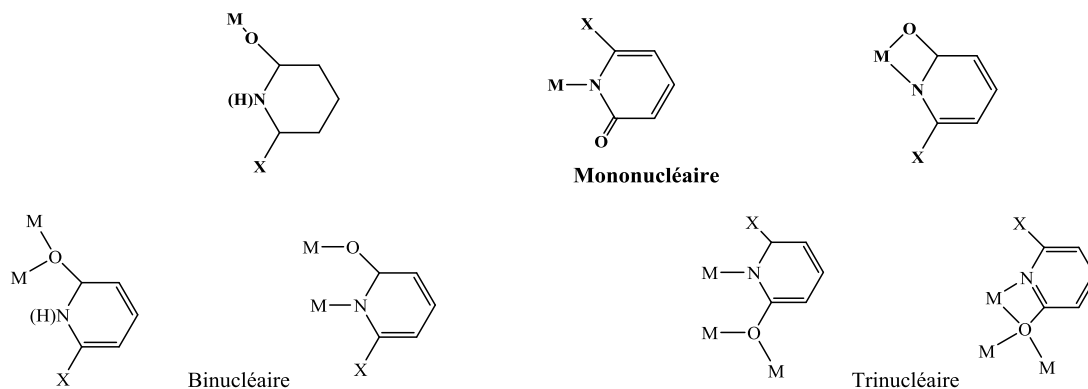


Schéma 16 : Différents modes de coordination des 2-pyridones

IV.3. Quelques synthèses des complexes à base des 2- pyridones décrites dans la littérature

En 2010, M.Hanif et Coll. [37] ont synthétisé une série de complexes de Ruthénium (II) et d'Osmium (II) d'arène et d'alkoxycarbonylméthyl-3-hydroxy-2-pyridones. Parmi les complexes de la 3-hydroxy-2-pyridone, les complexes de ruthénium ont montré une activité antitumorale très importante [39-42].

Trois ligands ont été synthétisés. Le ligand (a) a été obtenu par une N-alkylation de la 2,3-dihydroxypyridine en présence du bromoacétate d'éthyle. L'ester méthylique **b** a été obtenu avec un excellent rendement (99%) dans une procédure en une étape via une transestérification catalysé par un acide de 1 - [(éthoxycarbonyl) -méthyl] -3-hydroxy-2-pyridone (a). Le ligand (c) est obtenu par une réaction de Mannich pour avoir la régiosélectivité, en catalyse de palladium. La base de Mannich a été transformée en N-[(éthoxycarbonyl)méthyl] -3-hydroxy-4-méthyl-2-(1H)-pyridone substitué par le méthyle comme il est indiqué sur le schéma suivant.

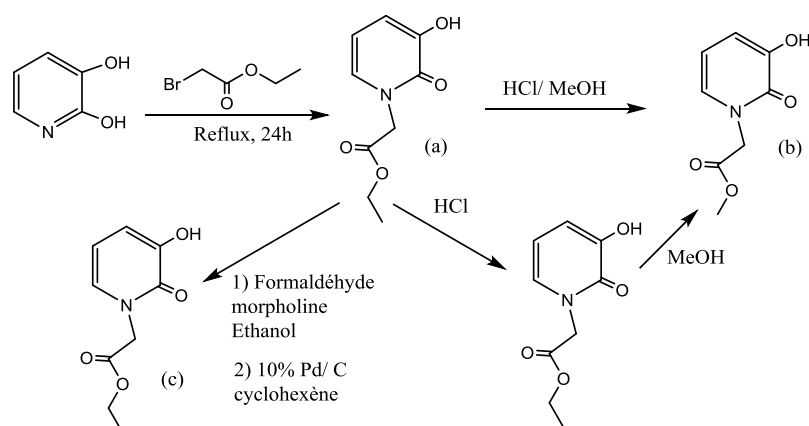


Schéma 17 : Synthèse des ligands

Des complexes dérivés des ligands (a), (b) et (c) ont été préparés dans le méthanol en activant l'alkoxycarbonylméthyl-3-hydroxy-2-pyridone avec le méthoxyde de sodium pour déprotoner le groupement OH. Ensuite, ils ont ajouté le dimère $[(\eta^6\text{-p-cymene}) \text{MX}(\mu\text{-X})_2]$, à température et pression ambiante, ils ont obtenu le complexe **a** (57-93%) après une recristallisation avec la diffusion de l'éther diéthylique dans une solution concentrée de dichlorométhane. Ces molécules ont montré in vitro une activité antitumorale très importante.

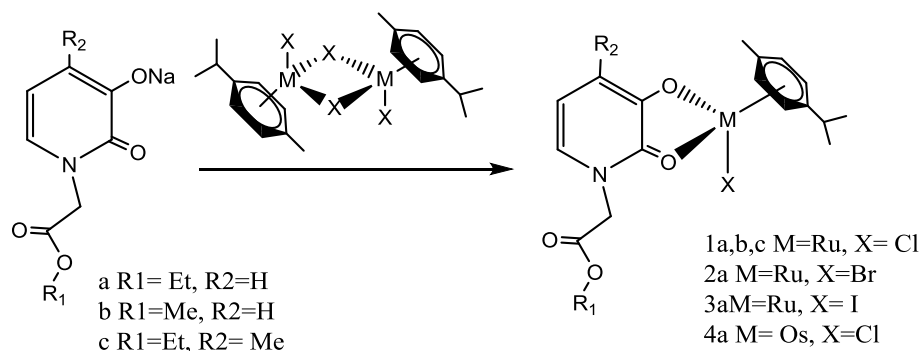


Schéma 18 : synthèse de complexe de ruthénium et d'osmium

En 2009, Blaise V. Obrist et Coll. [43] ont préparé un complexe monomère bis (carbonyl)pyridonate de fer comme modèle synthétique du site actif de la [Fe] –hydrogénase. La 6-méthyl-2-pyridone a été utilisée pour imiter le cofacteur pyridone trouvé dans l'enzyme. L'utilisation d'une triphénylphosphine comme coligand était crucial pour la stabilité du complexe obtenu. Ainsi, la réaction de $\text{Fe}(\text{CO})_3(\text{PPh}_3)_2$ avec le 6-méthyl-2-pyridonate de sodium (L) a donné un solide cristallisé (schéma suivant). Le fer a une coordination de six et la géométrie du complexe est une pseudo-octaédrique.

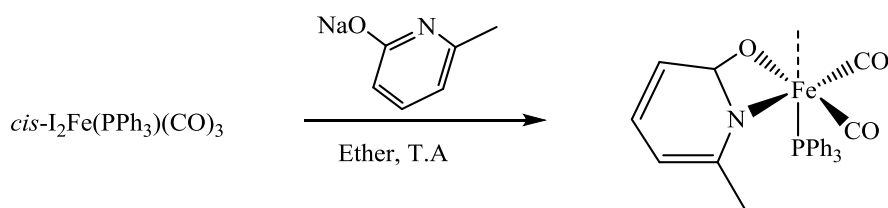


Schéma 19 :complexation de Blaise V. Obrist et Coll

En 2003, Hiromu Sakurai et Coll. [44] ont passé en revue les progrès dans le développement de complexes de vanadyl pyridone dans le but de mimer l'insuline et en faire des antidiabétiques. Ils ont synthétisé le complexe bis(1-oxy-2-pyridinethiolato)oxovanadium(IV) et le (1-oxy-2-pyridonato)oxovanadium(IV). Ce dernier a montré une haute activité antidiabétique.

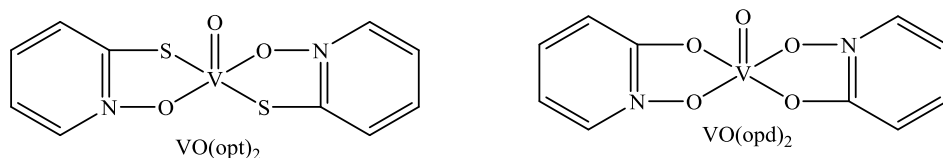


Schéma 20 : complexes antidiabétiques à base de valadium

En 1997 [45], une série de colorants azoïques pyridoniques résultants du couplage de la 3-cyano-6-hydroxy- 4-méthyl 2 (1H) pyridone avec des anilines diazotées para et méta substituées, et leur complexe de Cu (II) des colorants ont été synthétisés.

Tous les complexes ont été préparés à partir des colorants et l'acétate de cuivre (II) en ajoutant goutte à goutte une solution méthanolique (2.5 mmol dans 20 mL) d'acétate de cuivre (II) à 5 mmol du colorant dans 250 mL de méthanol. Le mélange est chauffé au reflux pendant 8h. Un précipité jaune foncé apparaît, lavé à l'eau puis avec un mélange ether méthanol.

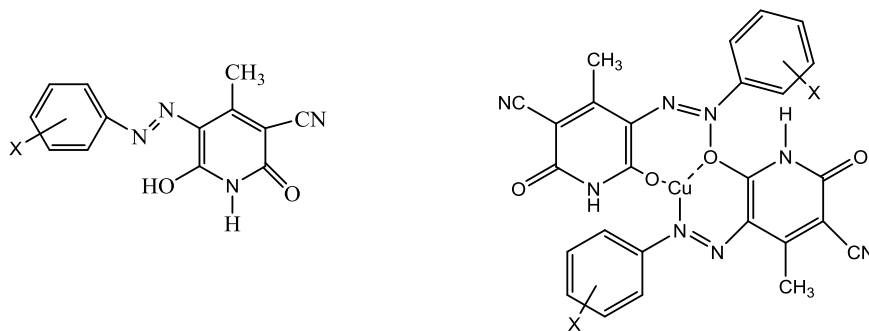


Schéma 21 :complexes des colorants

CONCLUSION

On résume dans ce chapitre notre recherche bibliographique concernant la synthèse des 2-pyridones et de leurs complexes de coordination. Nous nous sommes particulièrement intéressés aux stratégies de synthèse simple, efficace et respectueuses à l'environnement.

I. SYNTHÈSE DES 3-CYANO-2-PYRIDONES

Les 2-pyridones et leurs dérivés ont occupé une partie importante dans la synthèse organique, comme nous l'avons mentionné auparavant, grâce à leurs diverses activités biologiques.

Dans le concept de la chimie verte qui est fondé sur l'obtention du produit souhaité, en un minimum de temps et d'étapes, à partir de réactifs peu coûteux et sans danger pour le manipulateur ainsi que pour l'environnement et en fonction des moyens disponibles dans notre laboratoire, nous avons choisi parmi les différentes stratégies de synthèse décrites dans la littérature pour l'obtention des dérivés de la 2-pyridone, la méthode utilisant des synthons α, β -insaturés.

Pour cela nous avons utilisé deux méthodologies différentes :

- La première méthode consiste en l'utilisation des alcènes fonctionnalisés synthétisés comme motifs principaux qui vont se cycliser pour donner les 2-pyridones.
- La deuxième méthode est la cyclisation en « one pot », les cyanoacétamides réagissent vis-à-vis des dérivés de benzaldéhyde et d'acétophénone en présence d'acétate d'ammonium comme base.

I.1. Synthèse des 3-Cyano-2-Pyridones en deux Etapes.

Pour la préparation de ce type de molécules nous avons envisagé le schéma rétro-synthétique suivante (**Schéma 1**) :

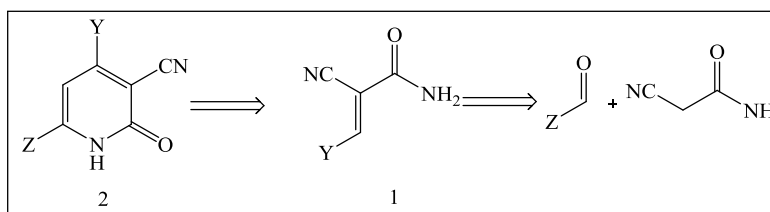


Schéma 1 : Schéma rétro synthétique pour la formation des 3-cyano-2-pyridones

Ce schéma rétro synthétique implique deux étapes :

- La première étape : Consiste en la préparation des alcènes fonctionnalisés à partir de 2-cyanoacétamide et les dérivés de benzaldéhyde.
- La deuxième étape : cyclisation en 2-pyridone (molécule cible).

I.1.1. Synthèse des alcènes

Ces composés multifonctionnels (accepteur de Michael), jouent un rôle fondamental dans la synthèse d'un très grand nombre de composés organiques.

Nous avons préparé ce type d'alcènes par une réaction entre le 2-cyanoacétamide et des dérivés du benzaldéhyde en quantité équimolaire. La réaction se fait sans solvant avec chauffage classique (**Schéma 2**).

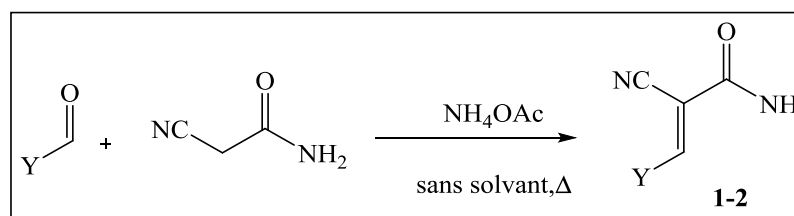
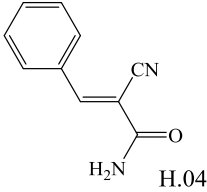
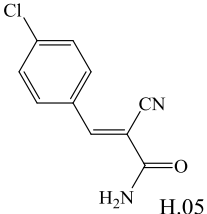
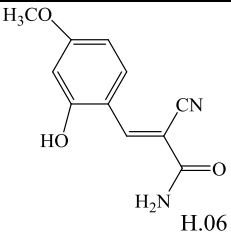


Schéma 2 : Préparation des alcènes **H.04**, **H.05** et **H.06**.

Les résultats de cette étape sont regroupés dans le tableau suivant (**Tableau 1**) :

Tableau 1 : Résultats de synthèse des alcènes **H.04**, **H.05** et **H.06**.

Y	Produits	Rdt (%)	R _f (d/D)	P _f (°C)
C ₆ H ₅		75,5	0,45	128
4-ClC ₆ H ₄		78	0,55	210
4-CH ₃ O-C ₆ H ₃ -OH		75	0.60	219

I.1.2. Cyclisation en 2-pyridones

Nous avons fait réagir les alcènes synthétisés dans la première étape avec quelques dérivés d'acétophénone en présence d'acétate d'ammonium. La réaction a été réalisée sans solvant sous chauffage classique pendant 4 à 5 heures (Schéma 3).

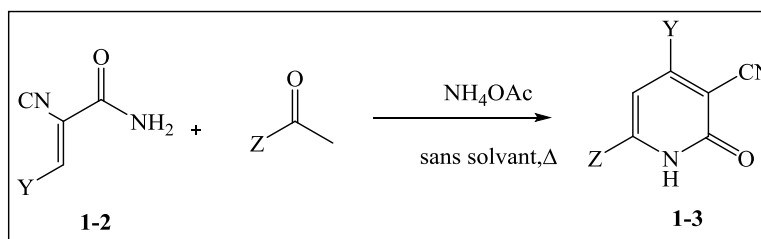
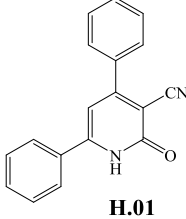
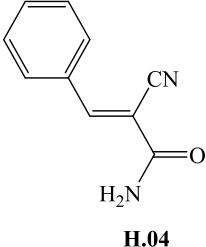
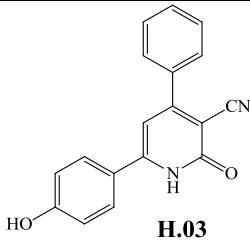
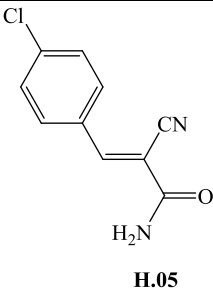
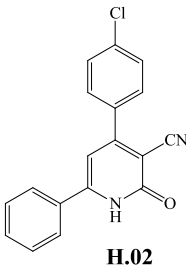


Schéma 3 : Préparation des 2-pyridones **1-3**

Les résultats obtenus dans cette étape sont regroupés dans le tableau 2 suivant :

Tableau 2 : Résultats de synthèse des 2-pyridones

Alcènes	Z	Produits	Rdt %	R _f (D)	P _f (C)
---------	---	----------	-------	--------------------	--------------------

	C_6H_5	 H.01	65	0.70	> 260
 H.04					
	4-HO- C_6H_4	 H.03	73	0.38	> 260
 H.05	C_6H_5	 H.02	70	0.65	> 260

I.1.3. Mécanisme de formation des 2-pyridones proposé

Les hydrogènes situés entre le groupement nitrile et l'amide possèdent un caractère acide et ils peuvent être facilement arrachés. Le doublet libre résultant de départ de ces derniers attaque le site électrophile du benzaldéhyde suivie d'une déshydratation pour donner l'alcène attendu (B) selon la condensation de Knoevenagel. Les hydrogènes en α de groupement carbonyle de l'acétophénone possèdent un caractère acide et sont facilement arrachés en présence d'acétate d'ammonium. Le doublet libre formé attaque le site électrophile de la double liaison selon l'addition 1.4- de Michael pour donner l'intermédiaire (C) qui subit une cyclisation intramoléculaire suivi d'isomérisation, aromatisation pour former la 2-pyridone désirée (D).

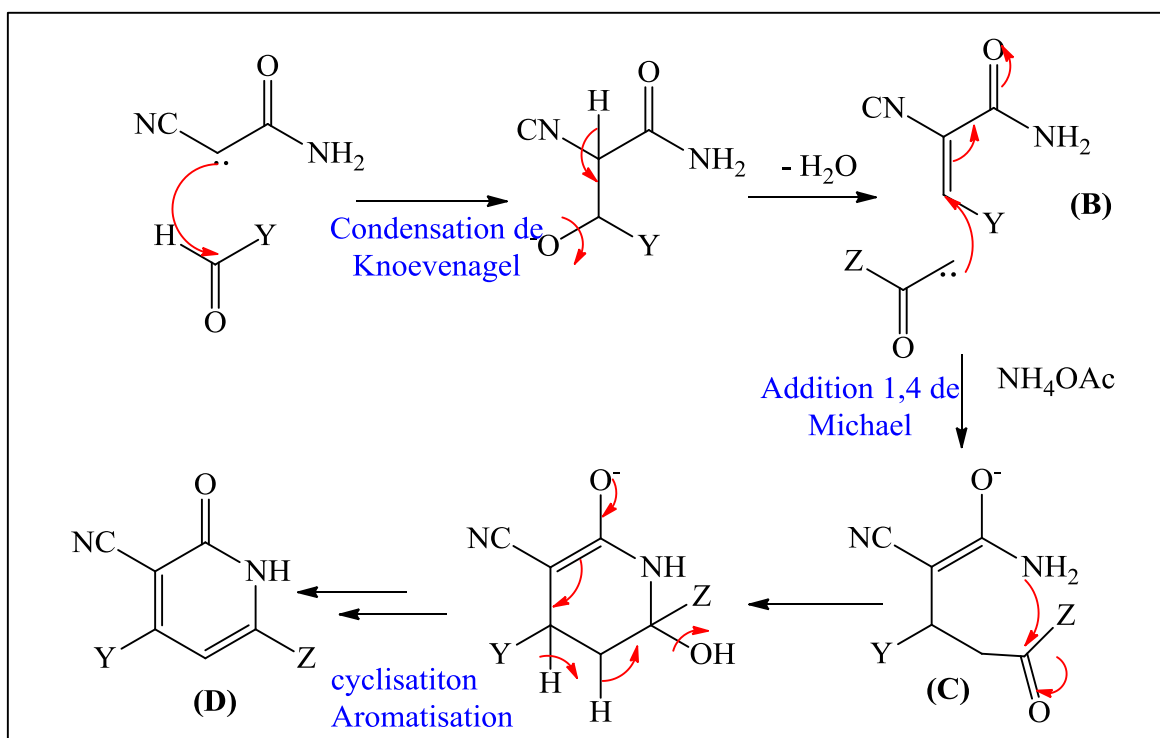


Schéma 4: Mécanisme de formation des 2-pyridones

I.2. Synthèse des 3-Cyano-2-Pyridones en « one-pot »

Dans cette méthode, nous avons préparé les molécules cibles en « one pot ». Pour cela nous nous sommes inspiré du schéma rétro synthétique suivant :

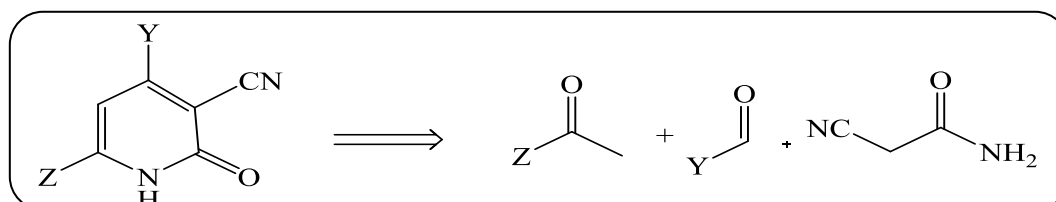


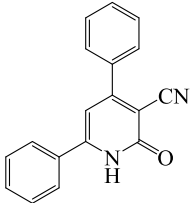
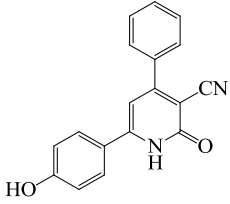
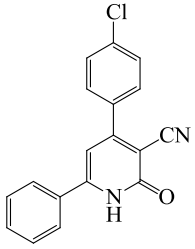
Schéma 5 : Schéma rétro synthétique pour la formation des 3-cyano-2-pyridones

Pour arriver au 2-pyridone nous avons fait réagir un dérivé d'acétophénone avec le cyano acétamide et un dérivé de benzaldéhyde, en présence d'acétate d'ammonium comme base pendant 4 à 5 h.

Cette deuxième méthode en « one-pot » a donné de meilleurs rendements en comparaison avec la méthode en deux étapes.

Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 3 : caractéristiques des produits synthétisés

Produits	Rdt	R _f (D)	P _f (C)
 <p>H.01</p>	85	0.70	> 260
 <p>H.03</p>	92	0.38	> 260
 <p>H.02</p>	90	0.65	> 260

I.3. Caractérisation des Produits Synthésés

Les trois composés élaborés, à savoir le 2-oxo-4,6-diphényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (H.01), 4-(4-chlorophényl) -2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (H.02) et 6-(4-hydroxyphényl) -2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (H.03) ont été caractérisés par les spectroscopies infrarouge (IR) et RMN H.

Les spectres IR des trois composés H.01, H.02 et H.03 ainsi que ceux des alcènes de départ correspondants, à savoir le 2-cyano-3-phénylacrylamide (H.04), 3-(4-chlorophényl) -2-cyanoacrylamide (H.05) et 2-cyano-3-(2-hydroxy-4-méthoxyphényl) acrylamide (H.06) ont été réalisés à l'état solide, dans une matrice de type KBr, entre 400 et 4000 cm⁻¹.

I.3.1. Par spectroscopie infrarouge (IR)

Les spectres IR des trois alcènes H.04, H.05 et H.06 montrent des bandes intenses à 2210-2212 cm⁻¹ attribuées au groupement CN, des bandes fortes à 1681-1697 cm⁻¹ indique la présence des groupements C=O de l'amide, des doublées faibles vers 3314.28-3369.73 cm⁻¹ correspondent au groupement NH₂, et les groupements C=C sont caractérisés par une bande intense à 1567.75-1573.02. Le spectre de l'alcène substitué par des groupements OH et OMe

présente une bande large à 3367 cm^{-1} caractéristique au groupement OH, et une bande moyenne vers 1286 cm^{-1} caractéristique de la liaison C-O du groupement OMe.

Pour les trois composés dérivés de la 2-pyridone synthétisés (tableau 2), il s'agit principalement des trois bandes principales des groupements carbonyles (C=O), Nitrile (C=N) et la bande (N-H). Les bandes (C=O) sont situées vers 1642 cm^{-1} , 1643 cm^{-1} et 1611 cm^{-1} pour H.01, H.02 et H.03 respectivement caractéristiques de l'amide cyclique. Les bandes (C=N) vers 2218 cm^{-1} , 2219 cm^{-1} et 2229 cm^{-1} et une bande moyennement intense de vibration (N-H) se situe entre $3363\text{-}3441\text{ cm}^{-1}$.

L'absence de la deuxième bande caractéristique de l'absorption des NH_2 de la fonction amide primaire du réactif de départ, justifie en partie, la formation des ligands.

Les trois dérivés de la 2-pyridone présentent en plus, d'autres absorptions caractéristiques dont :

- Une bande relativement large aux alentours de 3436 cm^{-1} correspondante au groupement hydroxyle de H.03.
- Une bande intense pour chaque ligand à 1607 , 1606 , 1580 cm^{-1} correspondantes aux C=C du cycle aromatique.

Tableau 4 : Fréquences d'absorption infrarouge caractéristiques des alcènes et des 3-cyano-2pyridones.

		ν en cm^{-1}					
Groupement caractéristique		C=O	C=C	CN	NH ₂	NH	OH
Alcènes	H.04	1686	1573	2210	3314 3399	/	/
	H.05	1697	1571	2212	3324 3400	/	/
	H.06	1681	1567	2211	3369 3474	/	3184
3-cyano-2-pyridone	H.01	1642	1607	2218	/	3441	/
	H.02	1643	1606	2219	/	3392	
	H.03	1611	1580	2229	/	3624	3436

I.3.2. Par Spectroscopie RMN-H

Les spectres RMN-H : vue le caractère aromatique des protons de nos molécules, leurs déplacements sont supérieurs à 6 ppm. Le proton de la pyridone est le moins déblindé il apparait entre 6.72-6.83 ppm, puis dans la zone de 6.90-7.91 ppm on trouve les H des groupements phényles aromatiques. Le H de l'azote de la pyridone est le plus déblindé, on le trouve dans la zone de 12.55-12.87 ppm. Le groupement hydroxyle est caractérisé par un singulet à 10.25 ppm.

- Les spectres RMN ^1H : **Produit 1 (code : H.01)**

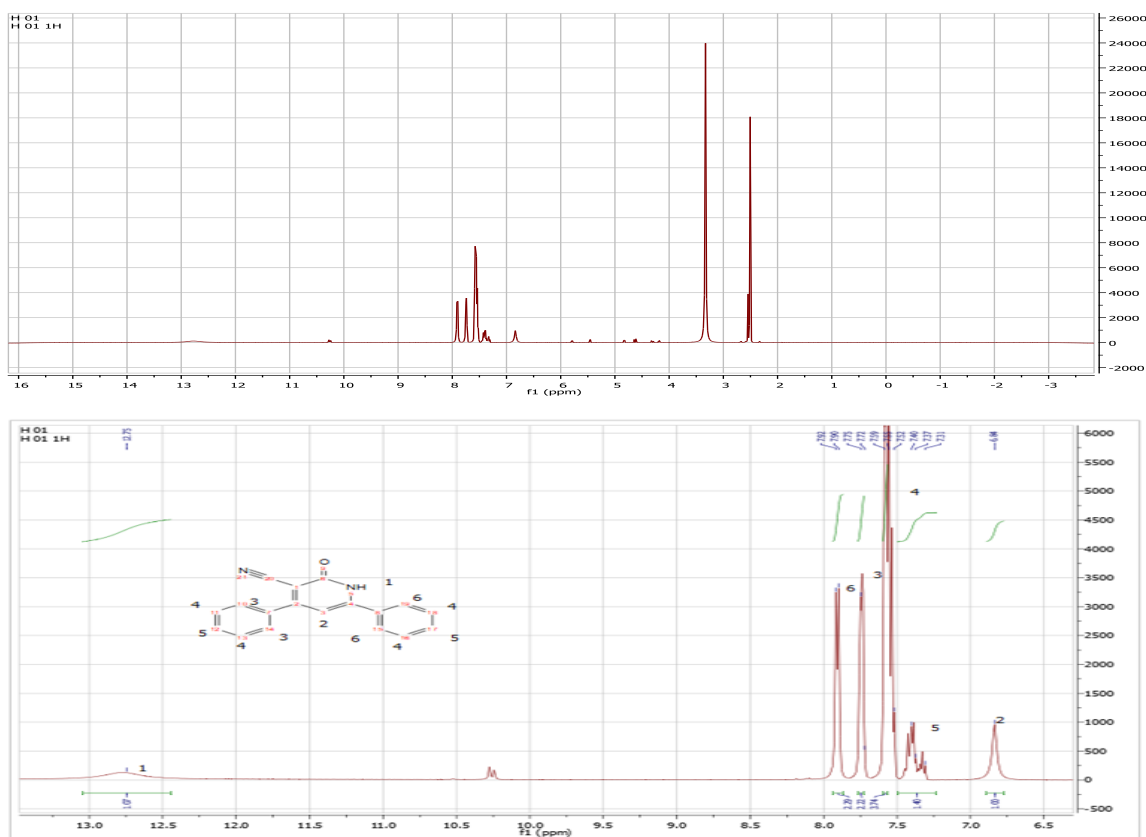
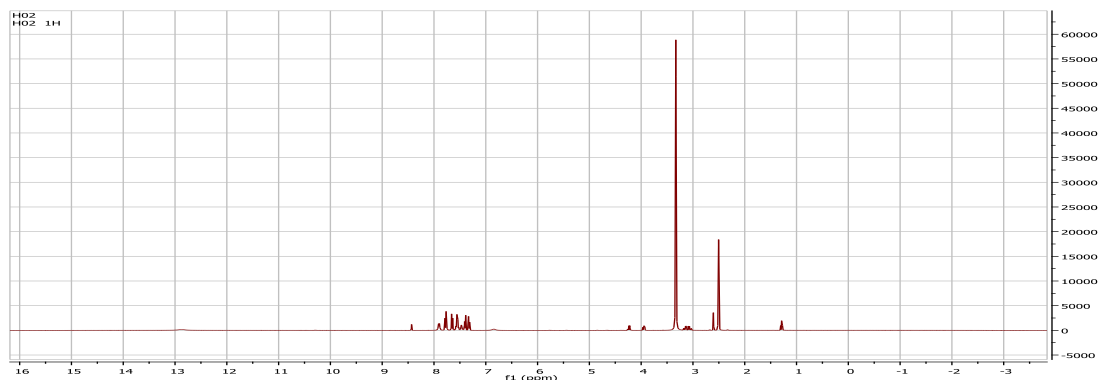


Figure 1 : Spectre RMN ^1H (400 MHz, DMSO) du produit H.01

- **Produit 2 (code : H.02)**



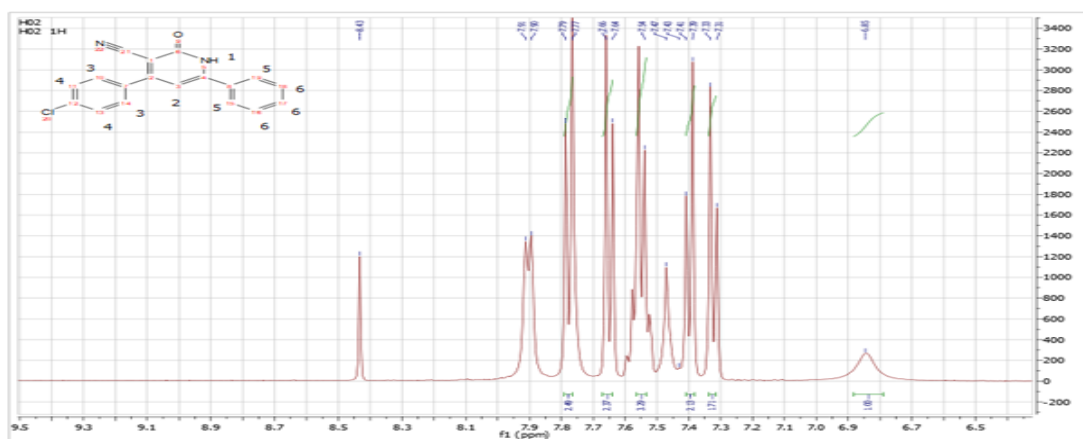


Figure 2 : Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO) du produit H.02

- **Produit 3 (code : H.03)**

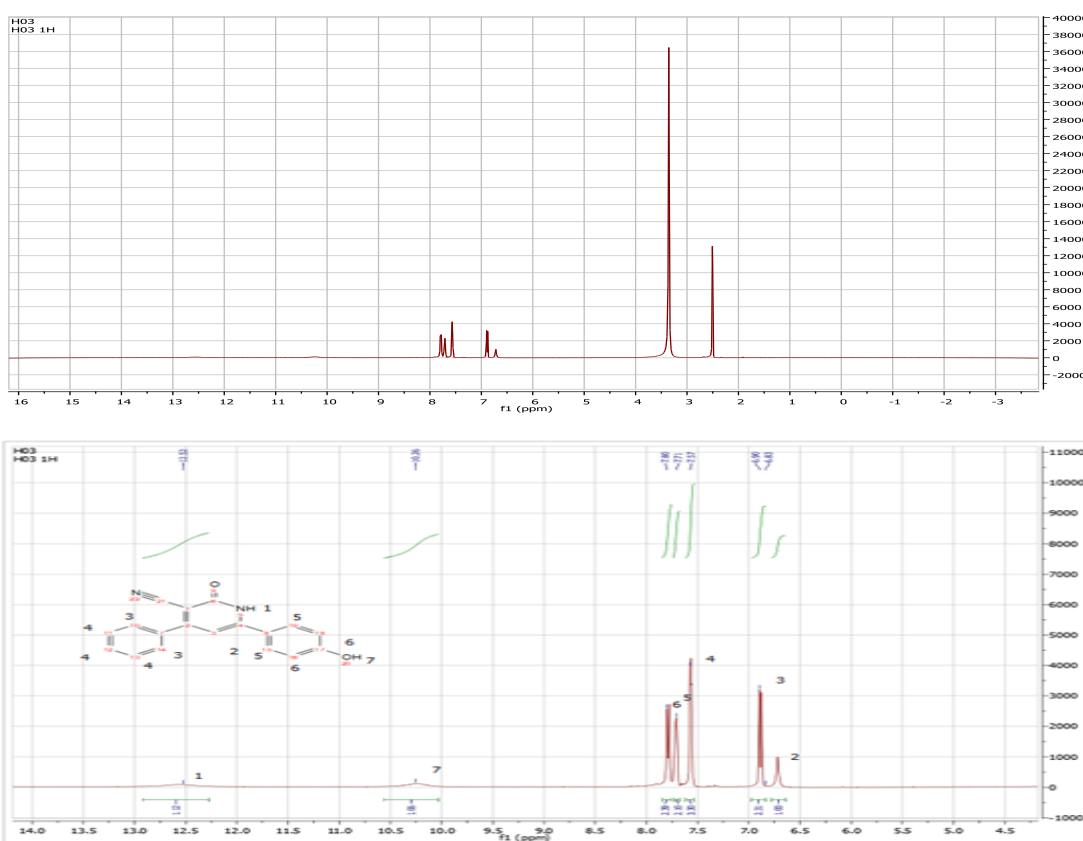


Figure 3 : Spectre RMN 1H (400 MHz, DMSO) du produit H.03

Au cours de ce travail, d'autres tentatives de synthèse ont été effectuées en faisant varier les dérivés du benzaldéhyde pour la synthèse des alcènes et les dérivés d'acétophénone pour la cyclisation en dérivés de la 2-pyridone.

Pour cela, nous avons fait réagir le 2-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde (la vanilline) et le 4-(diméthylamino)benzaldéhyde avec le cyanoacétamide en suivant les deux méthodes de

synthèse décrites précédemment. Dans les deux cas, la cyclisation en 2-pyridone ne s'est pas réalisée. Ceci a été confirmé par spectroscopie IR.

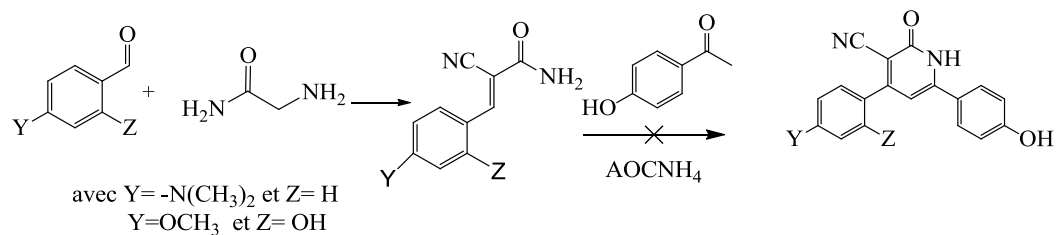


Schéma 6 : synthèse de 2-pyridone

Aussi, nous avons essayé de réaliser la cyclisation de nos alcènes isolés avec la 4-nitroacétophénone. Dans les mêmes conditions opératoires, en présence d'acétate d'ammonium, le produit désiré n'a pas été isolé.

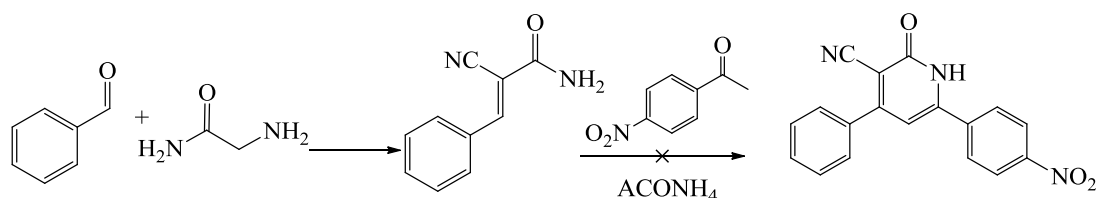


Schéma 7 : synthèse de 2-pyridone

II. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES COMPLEXES À BASE DES 3-CYANO-2-PYRIDONES, DU CUIVRE ET DU COBALT.

II.1 Résultats de la Synthèse

Cinq complexes dont trois de cuivre (II) et deux de cobalt (II) ont été isolés et caractérisés. La synthèse de ces derniers a été réalisée sous chauffage classique à partir d'un mélange de deux équivalents des ligands et un équivalent de chlorure de cuivre bihydraté Cu(Cl)₂ ou le chlorure de cobalt bihydraté en milieu basique. Les complexes précipitaient à chaud.

Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau 5 : couleur et rendement des complexes synthétisés

Complexe	Couleur	Rendement
H.01+CuCl ₂	Vert foncé	40%
H.01+CoCl ₂	Marron	34%
H.02+CuCl ₂	Vert foncé	41%
H.02+CoCl ₂	Marron	38%
H.03+CuCl ₂	Rouge brique	50%

II.2. Propriétés des Complexes

II.2.1. Stabilité

Tous les complexes de cuivre et de cobalt sont stables à l'air et possèdent un point de fusion élevé supérieure à 260°C.

II.2.2. Solubilité

Les complexes synthétisés sont caractérisés par une insolubilité dans la majorité des solvants organiques. Ce qui traduit l'existence de liaisons covalentes fortes entre le métal et le ligand [45].

Tableau 6: résultats des tests de solubilités des complexes

Complexe	DMSO		acétone		EtOH		MeOH		Et ₂ O		CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂	
	ch	f	ch	f	ch	f	ch	f	ch	f	ch	f	ch	f
H.01+CuCl ₂	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H.01+CoCl ₂	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H.02+CuCl ₂	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H.02+CoCl ₂	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
H.03+CuCl ₂	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- insoluble, + faiblement soluble, ++ moyennement soluble, +++ soluble, ch chaud, f froid

II.3. Caractérisation des complexes par méthodes spectroscopiques

II.3.1. Spectrométrie Infrarouge :

L'examen des spectres IR des complexes en comparaison avec ceux des ligands correspondants a permis de relever les points suivants :

Tableau 7 : Bandes principales d'absorption IR des ligands et des complexes.

ν En cm ⁻¹									
ligand	νC=O	νCN	νNH	νOH	complexe	νC=O	νCN	νNH	νOH
H.01	1642	2218	3441	/	H.01+ CuCl ₂	1643	2218	3448	/
				/	H.01+CoCl ₂	1643	2197	3446	/
H.02	1643	2219	3392	/	H.02+CuCl ₂	1656	2195	3450	/
				/	H.02+CoCl ₂	1642	2127	3458	/
H.03	1611	2229	3625	3436	H.03+CoCl ₂	1633	2211	/	/

L'étude du spectre IR des complexes dérivés des ligands 2-pyridones montre un déplacement positif ou négatif des liaisons CN, NH et C=O, ce qui laisse à supposer que le ligand est lié au métal par ces groupements et que le ligand est intervenu dans la complexation.

La coordination de la fonction nitrile au cobalt et au cuivre est mise en évidence par un abaissement des valeurs de fréquences ν_{CN} (Tableau 7) dans le spectre des complexes avec une différence de fréquence $\Delta\nu_{CN}$ (18– 74) cm^{-1} par rapport à celles des spectres des ligands libres. L'augmentation des valeurs de fréquence $\nu_{C=O}$ (amide) de 13– 22 cm^{-1} , sur le spectre des complexes confirme bien l'intervention de l'oxygène de la fonction amide dans la complexation.

Tous les complexes contiennent des molécules de solvant à l'extérieure de la sphère de coordination, ceci est traduit par la présence d'une bande d'absorption de valence ν_{OH} de l'éthanol et de H_2O dans le domaine 3400–3450 cm^{-1} .

II.3.2. Spectrométrie UV-visible :

Le nombre de bandes et leur position dépendent du nombre de ligands autour de l'ion métallique de la nature des ligands. et de la géométrie du complexe [45].

Les spectres électroniques des complexes de cuivre(II) et de Co(II) dérivés des ligands synthétisés à l'état liquide dans le DMSO, présentent un ensemble des bandes rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau 8 : Bandes principales des spectres électroniques des complexes isolés

ligand	Bandes (n- π^* , π - π^*)		complexe	Bandes (n- π^* , π - π^*)		Bandes (d-d)	
H.01	287nm	366nm	H.01+CuCl ₂	265nm	287nm	460nm	
			H.01+CoCl ₂	270nm	378nm	463nm	
H.02	285nm	377nm	H.02+CuCl ₂	268nm	378nm	464nm	
			H.02+CoCl ₂	268nm	366nm	464nm	
H.03	285nm	378	H.03+CoCl ₂	273nm	387nm	470nm	670nm

Ces spectres présentent chacun deux bandes à des longueurs d'onde inférieures à 400 nm attribuées au transfert de charge entre les doublets du ligand et les cases vides du métal et une bande vers 460-470 nm caractéristique d'une géométrie octaédrique autour de l'ion métallique (Cu ou Co) [46, 47]. Le complexe de cuivre (II) dérivé du ligand H.03 présente une deuxième bande à 670 nm caractéristique d'une géométrie plan carré. Ceci peut être attribué à un

mélange de deux complexes mononucléaires un de géométrie octaédrique et l'autre plan carré, ou un complexe binucléaire dont la géométrie d'un métal est octaédrique et celle du deuxième métal est plan carré [48].

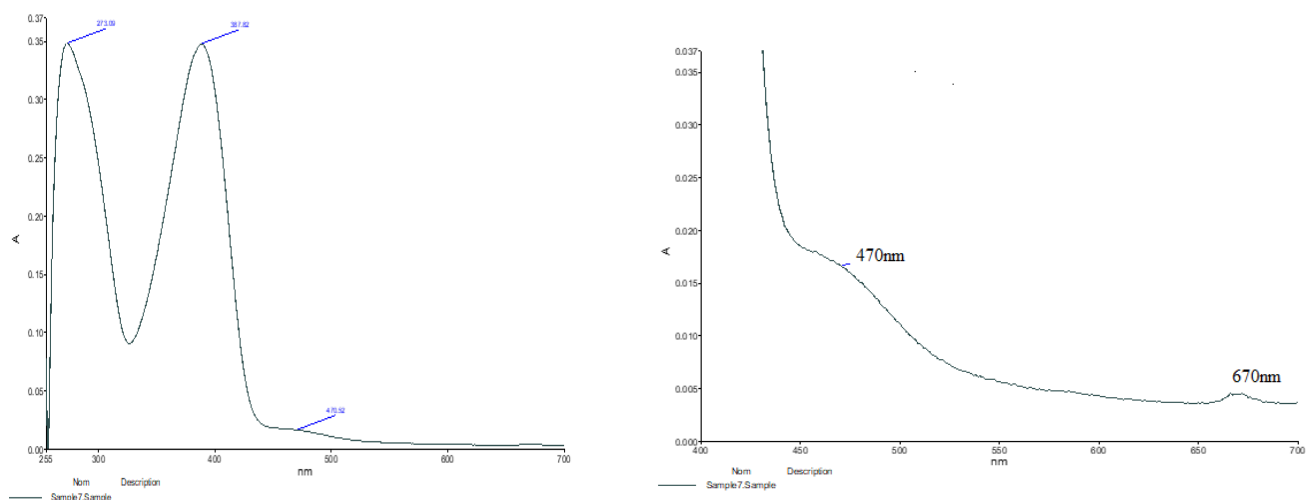


Figure 4 : Spectre UV-Visible du complexe H.03+CuCl₂

II.4. Conclusion

Les résultats des analyses des spectres IR et UV-visible nous ont montré qu'on a obtenu de nouveaux complexes à base de cuivre et de cobalt, mais d'autres analyses sont indispensables pour attester la formation et la structure de ces complexes (DRX).

III. PARTIE EXPERIMENTALE

I. MATERIELS ET METHODES :

Les spectres RMN ¹H ont été enregistrés à 400 MHz sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le diméthylsulfoxyde (DMSO), avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les signaux sont désignés par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ; m, multiplet.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum Parkin-Elimer FT-IR. Les bandes d'absorption ν sont exprimées en cm⁻¹. Seuls les pics significatifs sont listés.

Les spectres d'absorption UV ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum. Les bandes d'absorption sont données en nm.

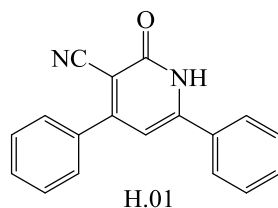
Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F254.

Les températures de fusions ont été mesurées sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C et ne sont pas corrigées.

II. SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE LA 3-CYANO-2-PYRIDONE

II.1. SYNTHÈSE EN « ONE POT »

II.1.1. Synthèse du 2-oxo-4,6-diphényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile_H.01.



Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit 0.01mol (1.40 g) de benzaldéhyde et 0.01mol (0.84g) de 2-cyanoacétamide, 0.01mol (1.20g) d'acétophénone et 0.01mol (0.66g) d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel a été chauffé pendant 5 heures à 100 C. on ajoute un peu d'eau, on sépare les deux phases. Puis Le brut est extrait avec du dichlorométhane (3 x 20 mL), évaporé sous pression réduite. Le solide blanc formé est filtré, lavé à l'éther puis recristallisé dans l'éthanol/ dichlorométhane.

Aspect : poudre blanche (cristaux)

Masse molaire : 272 g/mol

Rf : 0.70 (hexane/acétate d'éthyle (30-70)).

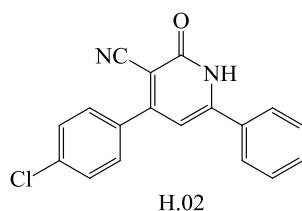
Rdt : 85%

Pf >260°C

RMN ¹H (DMSO) δ_H : 6.84 (1H, s, 1H_{pyridone}), 7.31-7.45 (2H, m, H_{arom}), 7.52-7.59 (4H, m, H_{arom}), 7.73-7.75 (2H, m, H_{arom}), 7.91 (2H, d, $J_{H-H}=7.1$ Hz, H_{arom}), 12.81 (1H, s, NH) .

IR ν_{max} cm⁻¹: 1642.83(C=O), 2218.95 (CN), 3441.85 (NH)

II.1.2. Synthèse du 4-(4-chlorophényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile_H.02



Ce produit a été préparé selon le même mode opératoire décrit précédemment, en mélangeant dans le ballon : (0.01mol ; 1.40g de 4-chlorobenzaldéhyde), (0.01mol ; 0.84g de 2-cyanoacétamide), (0.01mol ; 1.20g d'acétophénone) et (0.01mol ; 0.66g de l'acétate d'ammonium). Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol/ dichlorométhane.

Aspect : solide jaune (cristaux)

Masse molaire : 306.06 g/mol

Rf : 0.65 (hexane/acétate d'éthyle (30-70))

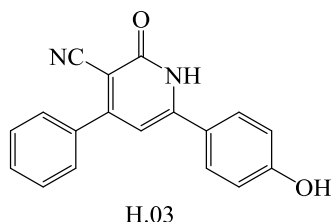
Rendement : 92%

Pf >260°C

RMN 1H : **RMN ¹H (DMSO)** δ_{H} : 7.32 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40$ Hz, H_{arom}), 7.40 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40$ Hz, H_{arom}), 6.83 (1H, s, $\text{H}_{\text{pyridone}}$); 7.52-7.66 (3H, m, H_{arom}); 7.78 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40$ Hz, H_{arom}), 12.87 (1H, s, NH).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1611 (C=O), 2229 (CN), 3362 (NH)

II.1.3. Synthèse du 6-(4-hydroxyphényl) -2-oxo-4-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile H.03



Ce composé a été préparé dans les mêmes conditions opératoires que le précédent, en faisant réagir dans ce cas le 1-(4-hydroxyphényl) éthanone (0.01mol ; 1.36g) avec le benzaldéhyde, le 2-cyanoacétamide et l'acétate d'ammonium. Le produit obtenu est recristallisé dans éthanol/acétone.

Aspect : Solide jaune

Masse molaire : 288 g/mol

Rf : 0.38 (hexane/acétate d'éthyle (30-70)).

Rendement : 87%

Pf > 260°C

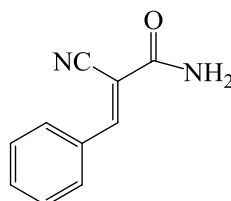
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 6.72 (1H, s, **H**_{pyridone}), 6.89 (2H, d, $J_{H-H} = 8,40$ Hz, **H**_{arom}), 7.50-7.57 (3H, m, **H**_{arom}), 7.70-7.72 (2H, m, **H**_{arom}), 7.79 (2H, d, $J_{H-H} = 8,40$ Hz, **H**_{arom}), 10.25 (1H, s, **OH**), 12.55 (1H, s, **NH**).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1643 (C=O), 2219 (CN), 3625 (NH)

II.2. SYNTHÈSE EN DEUX ÉTAPES :

II.2.1. PREMIÈRE ÉTAPE : SYNTHÈSE DES ALCÈNES

a) Synthèse de 2-cyano-3-phénylacrylamide H.04



Dans un ballon de 25 mL munit d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, on mélange les quantités de réactifs suivantes : (0.01 mol ; 1.06 g de benzaldéhyde) et (0.01 mol ; 0.84 g de 2-cyanoacétamide). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 5 heures. Le solide formé est filtré, lavé à l'éther puis recristallisé dans l'éthanol.

Aspect : solide blanc (cristaux blancs)

Masse molaire : 172.06 g/mol

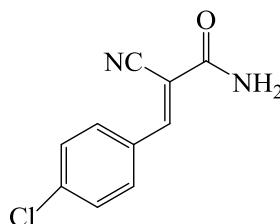
Rendement : 75.5%

Rf : 0.45 (hexane/acétate d'éthyle (20-80))

Pf : 128°C

IR ν_{max} cm⁻¹: 1573 (C=C), 1686 (C=O), 2210 (CN), (3314, 3399) (NH₂)

b) Synthèse de 3-(4-chlorophényl)-2-cyanoacrylamide



Dans les mêmes conditions décrites précédemment, on fait réagir (0.01 mol ; 1.40 g de 4-chlorobenzaldéhyde) et (0.01 mol ; 0.84 g de cyanoacétamide).

Aspect : solide blanc

Masse molaire : 206.06 g/mol

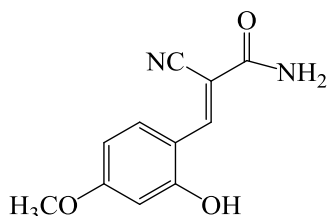
Rf : 0.55 (hexane/acétate d'éthyle (20/80))

Rendement : 78%

Pf : 210°C

IR ν_{\max} cm⁻¹: 1571(C=C), 1697 (C=O), 2212 (CN), (3369,3474) NH₂)

c) Synthèse de 2-cyano-3-(2-hydroxy-4-méthoxyphényl)acrylamide



On mélange (0.01mol ; 1.40g de de 2-hydroxy-4-méthoxybenzaldéhyde) et (0.01mol ; 084 g de cyanoacétamide). Le mélange réactionnel est portée 6 heures à 100°C. Le brut est lavé plusieurs fois à l'éther avant et après recristallisation dans l'éthanol.

Aspect : solide jaune

Masse molaire : 232.08 g/mol

Rendement : 75%

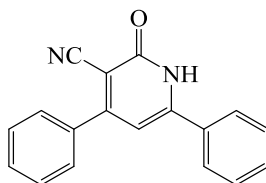
Rf = 0.60 (hexane/ acétate d'éthyle (20/80))

Pf : 219°C

IR ν_{\max} cm⁻¹: 1567(C=C), 1683(C=O), 2211 (CN), (3369, 3474) NH₂, C-O (1286), OH (3369)

II.2.2. Deuxième Etape : Cyclisation en 2-pyridone

a) Synthèse de 2-oxo-4,6-diphényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile_H.01



Dans un petit ballon muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté on introduit (0.01 mol ; 1.72g) de cyano-3-phénylacrylamide) avec (0.1 mol ; 1.20g) d'acétophénone et (0.01 mol ; 0.77g) d'acétate d'ammonium. La réaction est effectuée sans solvant et sous chauffage classique pendant 6h. Le produit est extrait du mélange réactionnel par l'éther, lavé par l'eau, séché sous MgSO₄ puis évaporé sous pression réduite. Le produit résultant a été recristallisé dans l'éthanol.

Aspect: Solide blanc

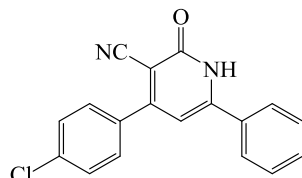
Masse molaire : 272.09 g/mol

Rendement : 65%

Rf = 0.70 (hexane/ acétate d'éthyle (30-70))

Pf > 260°C

b) Synthèse de 4-(4-chlorophényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile _H.02



En suivant le même mode opératoire décrit auparavant, on introduit dans un ballon muni d'un réfrigérant et un barreau magnétique, (0.01 mol ; 1.06g) d'acétophénone), (0.01 mol ; 1.36g de 3-(4-chlorophényl)-2-cyanoacrylamide), (0.01 mol ; 0.76g d'acétate d'ammonium)

Aspect : solide jaune

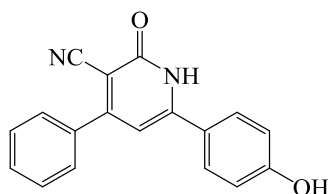
Masse molaire : 306.06 g/mol

Rendement : 87%

Rf : 0.65 (hexane/ acétate d'éthyle (30/70))

Pf : > 260°C

c) Synthèse de 6-(4-hydroxyphényl)-2-oxo-4-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile _H.03



En suivant le mode opératoire décrit précédemment, on met dans un ballon de 25mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique : (0.01mol ; 1.36g de 1-(4-hydroxyphényl) éthanone (0.01mol ; 1.73g de 2-cyano-3-phénylacrylamide), (0.01mol ; 0.76g de l'acétate d'ammonium)

Le produit obtenu est recristallisé dans éthanol/dichlorométhane.

Aspect : solide jaune

Masse molaire : 288.09 g/mol

Rendement : 73%

Rf : 0.38 (hexane/ acétate d'éthyle (30/70))

Pf >260°C

III. SYNTHÈSE DES COMPLEXES

III.1. Synthèse de complexe à base de 2-oxo-4,6-diphényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile_H.01:

a) Avec le chlorure de cuivre (CuCl₂)

1^{ère} essai : Ce complexe est préparé en versant goutte à goutte $2 \times 3.5 \times 10^{-4}$ mol (0.01 g) de 2-oxo-4,6-diphényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile) dissout dans le dichlorométhane à 3.5×10^{-4} mol ; 0.06g de CuCl₂ et 0.05 g de NaOH dans l'éthanol. Le mélange est porté à reflux pendant 6h. Un solide se forme. On filtre un précipité vert.

2^{ème} essai : Les mêmes réactifs sont mélangés et chauffés à l'état solide dans un bêcher sans solvant avec agitation manuel pendant 8 h. Après changement de couleur (vert foncé), le produit est lavé avec le méthanol à chaud plusieurs fois, puis filtré. On obtient un solide vert.

b) Avec le chlorure de cobalt (CoCl₂)

Dans un ballon de 250 mL, on ajoute (3.5×10^{-4} mol ; 0.05g de NaOH) dans le minimum d'éthanol à (7.0×10^{-4} mol ; 0.02g de 2-oxo-4,6-diphényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile) dans 50 mL de dichlorométhane. Après 5 min d'agitation, on ajoute goutte à goutte (3.5×10^{-4} mol ; 0.033g de CoCl₂) dans l'éthanol. On récupère un solide marron après 6h de chauffage à 60°C.

III.2. Synthèse de complexe à base de 4-(4-chlorophényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile_H.02

a) Avec le chlorure de cuivre (CuCl₂)

Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant et un barreau aimanté on mélange (7.0×10^{-4} mol ; 0.02g de 4-(4-chlorophényl)-2-oxo-6-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile) dans 50 ml le dichlorométhane avec (3.5×10^{-4} mol ; 0.05g de NaOH) après 5 minutes d'agitation on ajoute goutte à goutte (3.5×10^{-4} mol ; 0.06g de CuCl₂) dans le minimum d'éthanol. Nous avons chauffé pendant 6h à 60°C, un solide vert foncé est apparu. Ce solide a été filtré à chaud puis à froid.

b) Avec le chlorure de cobalt(CoCl₂)

Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigèrent (7.0×10^{-4} mol ; 0.02g de 4-(4-chlorophényl)-2-oxo-6-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile) solubilisé dans 50 mL de dichlorométhane est mélangé avec (3.5×10^{-4} mol ; 0.05g de NaOH) dans le minimum

d'éthanol, après 5 minutes d'agitation on ajoute (3.5×10^{-4} mol ; 0.033g de CoCl_2) dans l'éthanol goutte à goutte. Après 6h de chauffage à 60°C , un solide marron est apparu. Ce solide est filtré à chaud.

III.3. Synthèse de complexe à base 6-(4-hydroxyphényl)-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile_H.03 avec le chlorure de cuivre (CuCl_2)

Dans un ballon de 250 mL muni d'un réfrigérant et un barreau aimanté on introduit (3.5×10^{-4} mol ; 0.05g de NaOH) dans le minimum et (7.0×10^{-4} mol ; 0.02g de 6-(4-hydroxyphenyl)-2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile) solubilisé dans 50 mL d'acétone après 5 minutes d'agitation, on ajoute (3.5×10^{-4} mol ; 0.06g de CuCl_2) dans l'éthanol goutte à goutte. Nous avons chauffé pendant 6h à 60°C . Après 6h on a filtré à chaud puis à froid, un solide rouge brique est récupéré.

I. INTRODUCTION

Les termes radicaux libres, espèces oxygénées activées (EOA), stress oxydant et antioxydants sont devenus familiers tant dans le monde médical que dans le grand public. Toutefois, ces concepts ne sont pas nouveaux puisque dans le milieu des années 50, Gerschman puis Hartman montrent que l'oxygène, molécule pourtant indispensable à la vie, présente également une toxicité pour l'organisme et propose la « free radical theory » pour expliquer le processus du vieillissement. En 1969, les Américains McCord et Fridovich démontrent pour la première fois que notre organisme produit des espèces réactives d'oxygène « ERO » dont il doit se protéger. En effet des dérivés hautement réactifs de l'oxygène peuvent apparaître au cours des réactions enzymatiques sous l'effet des rayons ultraviolet, des radiations ionisantes et de métaux de transition. Les conséquences au niveau de l'organisme se font ressentir sur l'ADN, les lipides et les protéines. [49,50]

II. RADICAUX LIBRES, ANTIOXYDANTS ET ACTIVITE ANTIOXYDANTE

II.1. Radicaux Libres

Un radical libre est un fragment obtenu par scission d'une molécule et qui possède un électron célibataire, non apparié, ce qui lui confère une grande réactivité chimique. C'est donc une molécule instable, très réactive avec les molécules environnantes. Un radical libre tente de céder ou de gagner un électron et transmet ses propriétés à une autre molécule, d'où des réactions en chaîne.

Des radicaux libres se forment lors de différents processus biologiques : respiration, stress, inflammation... Ils sont associés au vieillissement et sont à l'origine

d'un stress oxydatif qui joue un rôle dans différents troubles ou maladies liées à l'âge : rides de la peau, cataracte, cancers...

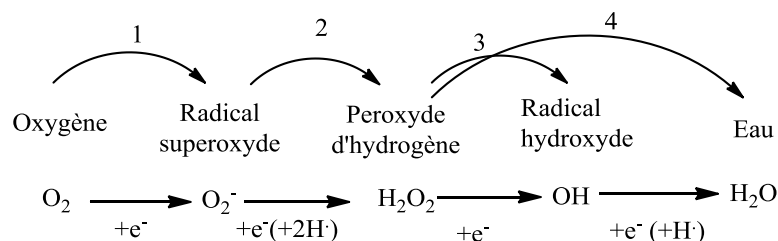
Bien que le terme de radical libre ait souvent été assimilé à une espèce réactive ou à un oxydant, il est important de signaler que tous les radicaux libres ne sont pas forcément des oxydants. De même que, tous les oxydants ne sont pas des radicaux libres. [51]

II.2. Stress Oxydant et Espèces Oxygénées Activées.

II.2.1. Espèces oxygénées activées

Lors du métabolisme normal, la réduction tétravalente de l'oxygène en eau se fait en plusieurs étapes successives qui donnent naissance à des intermédiaires potentiellement réduits, appelés radicaux primaires ou « espèces réactives de l'oxygène » (ERO), car ces entités radicalaires et moléculaires sont beaucoup plus réactives que l'oxygène qui leur a donné naissance. Ainsi, environ 2 % de l'oxygène consommé au niveau mitochondrial sont transformés en radicaux superoxydes $O_2^{\cdot-}$ lors de la première réduction électronique de l'oxygène. La dégradation de ces radicaux est contrôlée par des systèmes de défense, les antioxydants, qui s'adaptent au taux de radicaux présents. Ainsi, la production des radicaux superoxydes est régulée par des métalloenzymes, les superoxydes dismutases (SOD), qui catalysent leur dismutation en peroxyde d'hydrogène, H_2O_2 . Bien que le peroxyde d'hydrogène ne soit pas en soi un radical mais une molécule, il est lui-même toxique et capable de donner naissance, *via* des réactions de type « réaction de Fenton », à la plus néfaste des espèces radicalaires du stress oxydant, le radical hydroxyle $\cdot OH$. La quantité de peroxyde d'hydrogène est régulée par l'enzyme héminique catalase (CAT) qui accélère sa dismutation, et par la glutathion peroxydase (GPx) qui catalyse sa réduction par le glutathion. Toutefois, il existe également d'autres ERO, dit secondaires, comme les radicaux peroxydes RO_2^{\cdot} , les hydroperoxydes RO_2H et les radicaux alkoxydes RO^{\cdot} . [52]

Tableau 1 : Différentes étapes de la réduction de l'oxygène lors du métabolisme normal



Reduction tétravalente de l'oxygène		$O_2 + 4e^- + 4H^+ \longrightarrow H_2O$
$O_2^{\cdot-}$	Anion superoxyde	$O_2 + 1e^- + \longrightarrow O_2^{\cdot-}$

H_2O_2	Peroxyde d'hydrogène	$\text{O}_2^- + \text{O}_2^- + 4\text{H}^+ \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2$
$\dot{\text{O}}\text{H}$	Radical hydroxyle	$\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Fe}^{2+} \longrightarrow \dot{\text{O}}\text{H} + \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$ $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{H}_2\text{O}_2 + \text{O}_2$
$\text{R}\dot{\text{O}}_2$	Radical peroxyde	$\text{R}\cdot + \text{O}_2 \longrightarrow \text{R}\dot{\text{O}}_2$
RO_2H	hydroperoxyde	$\text{R}\dot{\text{O}}_2 + \text{RH} \longrightarrow \text{RO}_2\text{H} + \text{R}\cdot$
$\text{RO}\cdot$	Radical alkoxyde	$\text{RO}_2\text{H} + \text{Fe}^{2+} \longrightarrow \text{RO}\cdot + \text{Fe}^{3+} + \text{OH}^-$

II.2.2. Stress oxydant

En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydant comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées activées, suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue d'EOA, soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante [53]. La pollution, le tabagisme, une consommation excessive d'alcool, la prise de pilule contraceptive, l'exposition immodérée au soleil ou à des radiations sans protection suffisante, la pratique du sport de haut niveau et l'inflammation chronique sont, par exemple, autant de sources de production d'EOA. Une alimentation pauvre en fruits et légumes où se trouve la majeure partie des antioxydants nécessaires (vitamines C et E, caroténoïdes, polyphénols) favorise une baisse de la capacité antioxydante. Si un stress oxydant n'est pas une maladie en soi, il constitue un terrain favorable au développement de pathologies diverses. Un stress oxydant « pathologique » est ainsi potentiellement impliqué dans de nombreuses affections ou dans le développement de complications associées à celles-ci. A titre d'exemple, l'oxydation des lipides est un facteur favorisant la survenue de maladies cardiovasculaires tandis que celle de l'ADN se retrouve dans diverses étapes qui conduisent au développement de cancers [54].

II.2.3. Les Antioxydants

On appelle antioxydant n'importe quelle substance qui à faible concentration prévient ou ralentit le processus d'oxydation d'un substrat. Les antioxydants sont essentiels pour le bon fonctionnement du système immunitaire. Ceci est dû en partie parce que les cellules immunitaires produisent des radicaux libres pour les fonctions normales de défense. Cependant, si le niveau de radicaux libres dans les cellules immunitaires dépasse le seuil normal, ils influencent négativement le système immunitaire. De l'autre côté, les antioxydants neutralisent les radicaux libres dans les cellules et par conséquent favorisent notre immunité et notre santé globale.

Les antioxydants sont classés suivant la nature chimique : les antioxydants enzymatiques ; il s'agit principalement de trois enzymes ; la superoxyde dimutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx), et les antioxydants naturels comme la vitamine A,C ou E[54].

III. METHODES ANALYTIQUES D'ETUDE D'ACTIVITE DES ANTIOXYDANTS

L'activité antioxydante d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation. Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques. Les propriétés antioxydantes des antioxydants de synthèse ou d'origine naturelle sont attribuées en partie, à la capacité de ces composés naturels à piéger les radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles et superoxydes.

Plusieurs méthodes sont utilisées pour la détermination de l'activité antioxydant, nommées d'après le nom de la substance utilisée comme source de radicaux libres, par exemple : FRAP (Ferric reducing antioxidant power), ORAC (oxygen radical absorbance capacity), TEAC (Trolox équivalent antioxidant capacity) ou ABTS (2,2-azinobis 3-ethyl-benzothiazoline 6-sulphonate) et DPPH⁺ (2,2- diphenyl-1-picrylhydrazyl) etc. Il est à indiquer que les différentes méthodes donnent des résultats assez différents et devraient être appliquées pour la comparaison de produits similaires.

Dans cette partie de notre travail, nous nous sommes intéressés à l'évaluation de l'activité antioxydant de nos échantillons synthétisés (chapitre II) par deux méthodes, la méthode du piégeage du radical libre DPPH[•] et la méthode de FRAP.

III.1. Méthode du Piégeage du Radical Libre DPPH[•]

Le composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (α,α -diphényl- β -picrylhydrazyle) fut l'un des premiers radicaux libres utilisé pour étudier la relation structure-activité antioxydante. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote (Figure 1). Du fait de cette délocalisation, les molécules du radical ne forment pas des dimères, i.e. DPPH[•] reste dans sa forme monomère relativement stable à température ordinaire. La délocalisation provoque aussi la couleur violé bien caractéristique de la solution de DPPH[•]. La mesure de l'efficacité d'un antioxydant se fait en mesurant la diminution de la coloration bleue, due à une recombinaison des radicaux DPPH[•], mesurable par spectrophotométrie à 515-518 nm.

Le piégeage des radicaux libres par des antioxydants (Figure 1) est tributaire de deux types de mécanisme : (i) la libération de l'atome hydrogène de groupement hydroxyle ; (ii) la libération d'un électron. [55, 56]

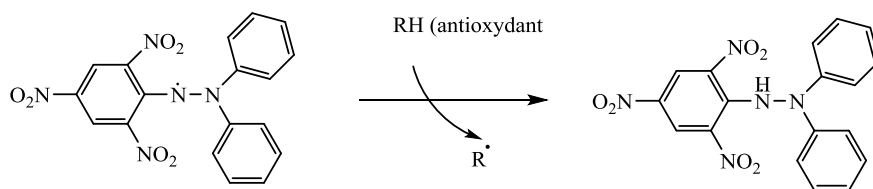


Figure 1 : Mécanisme réactionnel du test DPPH[•] entre l'espèce radicalaire DPPH[•] et un antioxydant (RH)

III.2. Méthode de FRAP :

La méthode de FRAP (Ferric Reducing Ability of Plasma), a été initialement développée pour mesurer la capacité antioxydante du plasma sanguin, ensuite le test a été généralisé aux études des pouvoirs antioxydants des produits naturels et des produits de synthèse. [60-61] Le dosage consiste à réduire le complexe tripyridyltriazine ferrique [(Fe(III)-TPTZ)] de couleur jaune en complexe ferreux [(Fe(II)-TPTZ)] de couleur bleu, sous l'action d'un antioxydant par un transfert d'électron (Figure 2). La variation de la coloration est mesurée par spectrophotométrie à 593 nm. [57] Le pouvoir réducteur d'un composé est associé à son pouvoir antioxydant, une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur. [58]

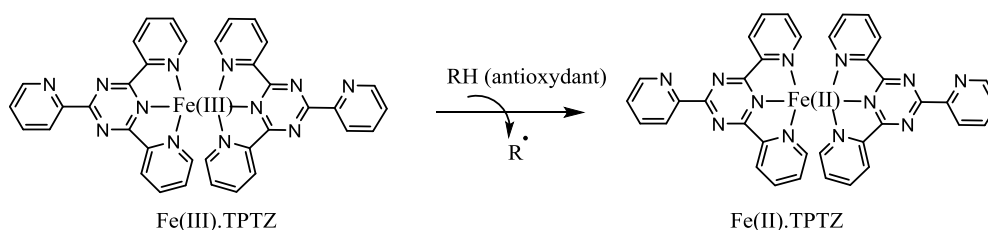


Figure 2 : Mécanisme réactionnel du test FRAP entre le complexe tripyridyltriazine ferrique Fe(III)-TPTZ et un antioxydant (RH)

IV. RESULTATS ET DISCUSSION

Les propriétés anti oxydantes de nos dérivés de la 2-pyridone, ont été évaluées par le test DPPH[•] et la réduction du ferrocyanure de potassium (FRAP).

IV.1 Test de Piégeage du Radical Libre DPPH[•]

L'activité du piégeage du radical DPPH[•] a été mesurée selon le protocole décrit par ATHAMENA S.et Coll. [59]. A chaque 1 ml de solution des ligands à différentes concentrations préparés dans le DMSO, on ajoute 1 ml de la solution du DPPH[•] (0,003g/l). Parallèlement, un témoin négatif est préparé en mélangeant 1 ml de DMSO avec 1 ml de la solution de DPPH[•]. On met nos échantillons à l'incubation à l'abri de la lumière et à température ambiante, pendant 30 min. L'activité antioxydante des différents ligands se traduit par le passage de la couleur violette vers une couleur jaune pâle mesurable à 517 nm. L'acide ascorbique et le BHT sont nos contrôles positifs qui représentent la solution d'un

antioxydant standard ; dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons et pour chaque concentration. [60]

Les résultats sont exprimés en tant qu'activité anti-radicalaire ou l'inhibition des radicaux libres est en pourcentages (RSA %) en utilisant la formule suivante (équation 1):

$$\% \text{ RSA} = \frac{(\text{Abs}_{\text{contrôle}} - \text{Abs}_{\text{st}})}{\text{Abs}_{\text{contrôle}}} \times 100\%$$

% RSA: Pourcentage de l'activité anti-radicalaire.

Abs_{st} : Absorbance de l'échantillon.

Abs Contrôle : Absorbance du contrôle négatif. [62]

Les résultats du pouvoir antioxydant des échantillons testés montrent que le pourcentage d'inhibition des solutions dans le DMSO est supérieur à 58%.

La solution mère est de concentration 50mg/ml ; ensuite une gamme de dilution a été préparée à partir de cette dernière.

Pour calculer l'IC50, on détermine l'équation de la droite de régression linéaire pour chaque courbe (figures 3-5) et on calcule pour une inhibition de 50% de la concentration correspondante. Les valeurs IC50 déterminées en mmol/L exprimant la concentration efficace de l'antioxydant nécessaire pour le piégeage et la réduction de 50% de moles de DPPH[•] en solution dans le DMSO sont résumés dans le tableau 2.

D'après les graphes (figs 3-5), on note que l'indice de régression est de 0.93, 0.97 et 0.99 pour les échantillons H.03, H.02 et H.01 respectivement ce qui témoigne de l'affinité que possèdent nos structures vis-à-vis de la réduction du radical libre DPPH[•].

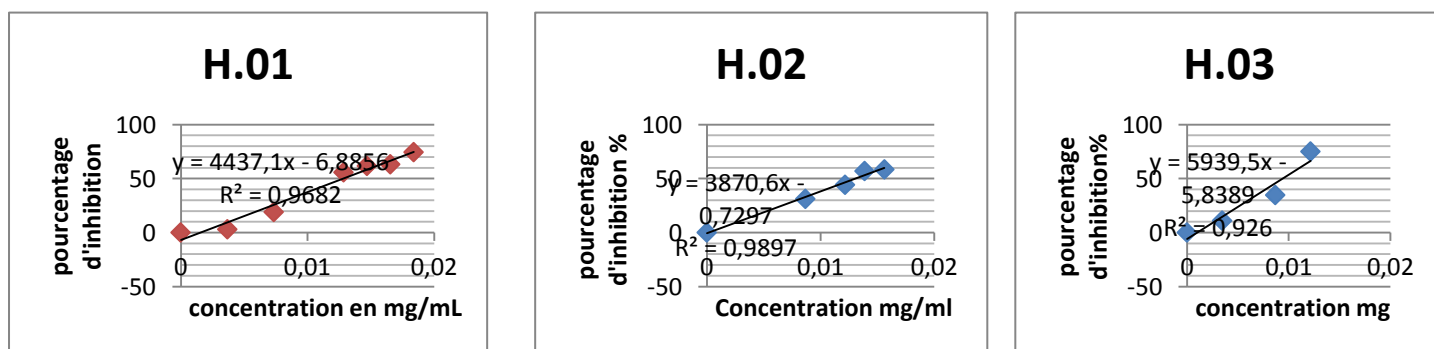


Figure 3,4, 5 : courbes de régression linéaire de l'activité antioxydante du H.01, H.02 et H.03 respectivement

Nos résultats ont été comparé à des antioxydants de référence ; l'acide ascorbique et le BHT. D'après les résultats réunis dans le tableau 1, on constate que les ligands H.01, H.02 et H.03 ont montré une similitude dans leur capacité de piégeage du radical libre. Cependant, le composé H.03 le 6-(4-hydroxyphényl)-2-oxo-4-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile se montre le plus actif et a pu réduire le radical libre stable DPPH^{*} en DPPH avec on IC₅₀ de 9.4.10⁻³mmol/l. En le comparant avec le BHT (IC₅₀= 6.8.10⁻³mmol/L), on peut dire qu'il présente une bonne activité antioxydante. Ces molécules sont semblables, elles possèdent dans leurs structures des groupements aromatiques (phényle et pyridone) riches en électrons. Toutefois, la meilleure activité observée dans le cas du composé H.03 est due à la présence de groupement OH.

Tableau 2 : Le pourcentage (%) d'inhibition du DDPH^{*} en fonction des concentrations des échantillons et de l'acide ascorbique et le BHT à différentes concentrations après 30 min d'incubation

Echantillons	Concentration x 10 ⁻³ (mmol/L)	Taux de réduction DPPH	IC ₅₀ .10 ⁻³ (mmol/L)	Echantillons	Concentration x 10 ⁻³ (mmol/L)	Taux de réduction DPPH	IC ₅₀ .10 ⁻³ (mmol/L)
H.01	0.0	0.00	12,8	Acide ascorbique	0,1	57,04	1,9
	3,7	03,12			0,2	59,50	
	7,3	19,15			0,6	62,60	
	1,29	55,90			1,1	69,36	
	1,47	61,91			2,8	89,08	
	1,65	63,25			0,9	24,90	
H.02	0.0	0.00	12,3	BHT	1,8	30,30	6,8
	8,7	31,16			2,2	30,60	
	12,1	44,42			3,6	33,91	
	13.9	56,98			4,5	36,69	
	15,6	58,60			9,0	47,65	
					13,6	56,52	
H.03	0.0	0.00	9,4				
	3,4	10,96					
	8,7	34,80					
	12,1	75,19					

VI.II. Test de la réduction du fer FRAP (ferric reducing-antioxidant power)

La méthode FRAP est une méthode simple, reproductible et pas chère, ce qui la rend une méthode universelle. Elle est basée sur le pouvoir réducteur du fer. Pour évaluer la capacité de nos composés à donner des électrons pour réduire le Fe^{3+} en Fe^{2+} , nous avons utilisé la méthode décrite par BOUGANDOURA, N. et Coll. [63]. Cette méthode de la réduction du fer est basée sur la réduction de fer ferrique en sel de fer par les antioxydants qui donnent la couleur bleue. [64]

Pour cela, nous avons pris 0.5 ml de la solution des composés à différentes concentrations (de 0.5 à 50mg/ml) que nous avons mélangé avec 0.5 ml d'une solution tampon de phosphate 0,2 M (pH 6,6) et 0.5 ml d'une solution de ferricyanure de potassium $K_3Fe(CN)_6$ à 1%. L'ensemble est incubé au bain-marie à 50°C pendant 20 min. Après les 20 min la réaction est stoppée par 0.5 ml d'acide trichloracétique à 10%. Les tubes sont centrifugés à 3000 tour pendant 12min. Les solutions sont mélangées avec 2 ml d'eau distillée et 0,5ml d'une solution aqueuse de $FeCl_3$ (Chlorure ferrique) à 0,1%. La lecture de l'absorbance du milieu réactionnel se fait à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-VIS. Le contrôle positif est représenté par d'un standard d'un antioxydant ; l'acide ascorbique et le BHT dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons. Une augmentation de l'absorbance jusqu'à qu'il soit constant, correspond à l'augmentation de l'activité antioxydante. [65-68]

Les résultats du test réalisé sur nos composés sont reportés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Résultats du pouvoir antioxydant par la méthode FRAP.

Echantillon	Concentration $\cdot 10^{-3}$ (mmol/L)	Absorbance (Cm^{-1})	Echantillon	Concentration $\cdot 10^{-3}$ (mmol/L)	Absorbance (Cm^{-1})
H.01	7,3	0,568	Acide ascorbique	0.0	0.000
	9,2	0,581		1,7	0,289
	11,0	0,597		2,8	0,472
	12,9	0,780		4,5	0,868
	14,7	1,137		5,7	1,249
	16,5	1,275		8,5	1,862
	18,4	1,77		11,3	2,151
	36,7	2,043		14,1	2,290
	73,5	2,667		17,0	2,390

	110,2	3.000		0.0	0.000
	147,0	3.000		2,3	0,900
H.02	4,9	0,998	BHT	4,5	1,565
	6,5	1,222		9,1	2,415
	8,2	1,388		15,9	2,960
	9,8	1,558		17,2	3.000
	11,4	1,693		18,2	3.000
	13,0	1,725		22,7	3.000
	16,3	2,043		27,2	3.000
	32,7	2,667			
	65,3	3.000			
	98,0	3.000			
163,0	3.000				
H.03	5,2	0,129	H.03	17,4	1,925
	6,9	0,198		34,7	2,297
	8,7	0,330		69,4	2,726
	10,4	0,650		104,1	3.000
	12,1	0,905		173,6	3.000
	13,9	1,025			

La décoloration des solutions confirme la réduction des ions ferriques en ions ferreux. La lecture des absorbances se fait contre un blanc à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

On constate l'augmentation de l'absorbance qui est proportionnel à la concentration, ce qui implique l'augmentation du pouvoir réducteur. Ceci témoigne de l'activité anti oxydante de nos composés. Dans le cas du H.03, l'absorbance atteint 0.905 cm^{-1}

Le graphe regroupant les concentrations de l'évaluation du pouvoir antioxydant de nos composés est le suivant :

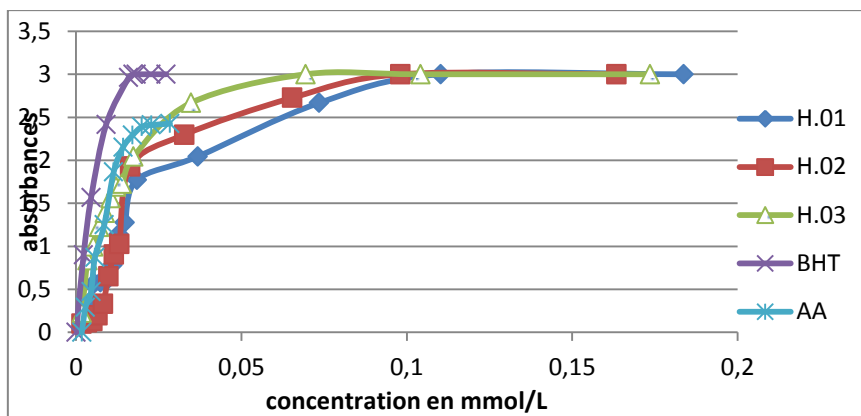


Figure 9 : Courbes d'évaluation du pouvoir antioxydant des composés synthétisés par la méthode de FRAP

En traçant la courbe on observe que les résultats obtenus par la méthode de FRAP confirment ceux de la méthode DPPH^{*}. Le composé H.03 possède l'activité la plus intéressante.

CONCLUSION

Nos composés qui sont des dérivés de la 2-pyridone ont montré une activité à des faibles concentrations comprises entre 9.4×10^{-3} et 12.8×10^{-3} mmol/L. Cette évaluation nous donne une approche sur la zone d'activité de nos composés.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Dans ce travail, nous avons synthétisé trois nouvelles molécules de 3-cyano-2-pyridone par deux méthodologies différentes ; en « one pot » et en deux étapes, dans des conditions douces et respectueuses de l'environnement. Les réactions ont été réalisées sans solvant, sans catalyseur et sous chauffage modéré. Les produits ont été synthétisés à partir des dérivés de benzaldéhyde, de cyanoacétamide et de dérivés d'acétophénone en présence de l'acétate d'ammonium. Les rendements des réactions ont été très intéressants. Les composés isolés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques IR et RMN ¹H.

D'une autre part, nous avons évalué l'activité antioxydante de nos produits par deux méthodes d'analyses ; le piégeage des radicaux libres DPPH[•] et la méthode FRAP. Les résultats des activités montrent que nos molécules possèdent une activité antioxydante intéressante. Ces résultats nous encouragent à s'investir plus dans ce domaine avec d'autres procédés.

Les complexes de coordination de cuivre et de cobalt dérivés des 2-pyridones synthétisés ont été préparés en mélangeant le chlorure de cuivre ou le chlorure de cobalt avec nos ligands dans le dichlorométhane ou l'acétone. Les complexes isolés sont des solides stables à l'air et possèdent des points de fusion supérieurs à 260°C. Les résultats de l'étude des spectres IR, montrent bien que les ligands sont coordonnés au métal. L'étude des spectres électroniques des complexes nous laisse proposer une structure autour du métal.

Les résultats obtenus dans ce travail sont encourageants, et nous poussent à s'investir plus dans ce domaine dans le but de :

- ✓ Développer de nouvelles structures des dérivés de 2-pyridone dans le cadre de la chimie verte.
- ✓ Synthétiser et caractériser les complexes de ces ligands avec d'autres métaux de transitions.
- ✓ Approfondir l'étude biologique de nos ligands et leurs complexes.

Résumé :

Les hétérocycles azotés présentent une activité biologique très importante, et un pouvoir complexant remarquable. Les complexes préparés à base de cette famille présente une classe très importante dans la chimie de coordination et présentent une activité biologique très intéressante.

Dans ce mémoire nous avons développé trois nouvelles structures des dérivés de 3-cyano-2-pyridone dans le but d'évaluer leur activité antioxydante et synthétiser leurs complexes de cuivre et cobalt. Les structures de nos ligands ont été confirmées par spectroscopie RMN¹H et infrarouge or l'UV-visible et l'infrarouge nous a confirmé la structure octaédriques des complexes et l'activité antioxydante a été évaluée par les deux méthodes le piégeage de radical libre 'DPPH' et la réduction des ferrocyanures 'FRAP'.

المخلص

تظهر الحلقات غير المتجانسة النيتروجينية نشاطاً بيولوجياً مهماً للغاية ، وقوة تعقيد ملحوظة. إن المركبات التي تم إعدادها على أساس هذه العائلة لديها فئة مهمة جداً في كيمياء التنسيق وتظهر نشاطاً بيولوجياً مثيراً للاهتمام.

. تم في هذه الأطروحة قمنا بتطوير ثلاثة بنى جديدة لمشتقات من أجل تقييم نشاطها المضاد للأكسدة وصنع معقداتها من النحاس و الكوبالت . و لقد تم تأكيد هيكل هذه البنى بواسطة التردد و تأكيد تراكيب الترابطات لدينا بواسطة مطيافية الرنين المغناطيسي النووي المغناطيسي النووي والأشعة تحت الحمراء. اما بنية المركبات فقد اكدت بفضل الأشعة تحت الحمراء و فوق البنفسجية. وتم تقييم النشاط المضاد للأكسدة بواسطة طريقتين اصطياد الجذور الحرة و الحد من المتفاعل فيروسيات البوتاسيوم.

Abstract

Nitrogenous heterocycles exhibit a very important biological activity, and a remarkable complexing power. The complexes prepared based on this family have a very important class in coordination chemistry and exhibit a very interesting biological activity.

In this thesis we have developed three new structures of 3-cyano-2-pyridone derivatives in order to evaluate their antioxidant activity and synthesize their copper and cobalt complexes. The structures of our ligands were confirmed by ¹H NMR spectroscopy and infrared when UV-visible and infrared confirmed the octahedral structure of the complexes and the antioxidant activity was evaluated by the two methods 'free radical scavenging' DPPH and the reduction of ferrocyanides 'FRAP'.