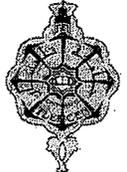




M/547 - 107/02 T

République Algérienne Démocratique & Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur & de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ABOU-BAKR BELKAID - TLEMCCEN

Faculté des Sciences

Département de Chimie

MÉMOIRE DE MAGISTER

Option :

CATALYSE ET CHIMIE FINE

(Chimie Organique)

Présenté par : M^{elle} KIBOU Zahira



Thème

Nouvelles voies de synthèse d'hétérocycles azotés dans des conditions de la "chimie verte" : Application à la synthèse des 2-Aminopyridines et des 2-Pyridones

Soutenu le . 13/10/09 Devant le jury composé de

Président : Mr Ali MANSRI

Professeur à l'U.A.B.B - Tlemcen

Examineurs : Mr Didier VILLEMIN

Professeur à l'Université de Basse Normandie-France

Mr Bachir MOSTEFA-KARA

Maître de Conférences à l'U.A.B.B.-Tlemcen

Mr Chewki ZIANI-CHERIF

Maître de Conférences à l'U.A.B.B.-Tlemcen

Encadreur : Mr Nouredine CHOUKCHOU-BRAHAM

Maître de conférences à l'U.A.B.B.-Tlemcen

Co-encadreur : Mme Naoual DRAOUI-CHEIKH

Maître de conférences à l'Université de Bechar



Dédicace

Inscrit Sous le N°:
Date le: 02.11.2009
Code: 3843

A mes très chers parents pour leur encouragement, tendresse, amour et soutien durant mes études ; vous trouverez ici le fruit de vos sacrifices.

*A mon très cher frère : Sidi Mouhamed
A mes très chers sœurs : Meryem, Ibtissem et la petite
Kawter Nadjlaa
Et Particulièrement à ma sœur Amel, et son mari Melouk
Abdelkader
Pour leur amour et compréhension.*

*A mes très chères tantes et oncles (exclusivement Kibou Fatiha
pour son soutien et encouragement et Doulat Benamar pour son
aide précieuse qu'il m'a offerte de tout cœur).*



Ainsi qu'a tous mes cousins et cousines.

A tous mes amis (es) et à tous ceux qui me sont chers, en témoignage de leur patience et compréhension.

*Je dédie ce travail
MERCI.*

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Baker Belkaid, Tlemcen sous la direction de monsieur Choukhou-Braham Nouredine, Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, et Madame Draoui Naoual née Chiekh, Maître de Conférences à l'université de Béchar. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde reconnaissance, pour m'avoir guidé tout au long de ce travail et l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée pour la réalisation de ce mémoire. Je n'oublie pas la totale confiance qu'ils m'ont accordée et leur disponibilité tout au long de ce travail.

J'exprime également, toute ma reconnaissance à Monsieur Mansri Ali, Professeur à l'Université de Tlemcen, d'avoir accepté de présider ce jury.

Mes sincères remerciements sont adressés à Monsieur Villemin Didier, professeur à l'Université de Caen, pour toute l'aide qu'il m'a apportée, d'avoir effectué les analyses spectroscopiques et d'être membre du jury pour juger ce travail.

Je tiens à remercier également Monsieur Mostefa-Kara Bachir, Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, pour ses conseils fructueux et ses aides ; qu'il trouve ici ma profonde reconnaissance et gratitude pour sa présence au jury.

Je voudrais remercier encore Monsieur Ziani-Cherif Chewki, Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

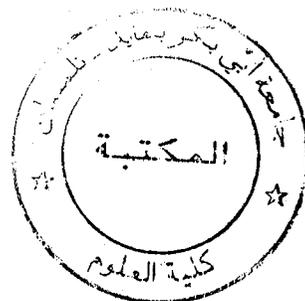
Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont déployé tant d'effort pour assurer ma formation.

Je remercie particulièrement Mr. Benabdallah Mohammed pour l'aide et le soutien qu'il m'a apporté durant mon travail de magister, ainsi que pour le temps qu'il m'a consacré pour faire les analyses spectroscopiques de mes produits en France.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes du laboratoire de catalyse et Synthèse en Chimie Organique, qui m'ont accompagné durant ces années de magister et plus particulièrement à Mina et Naoual pour tous les bons moments passés ensemble ainsi que pour leur soutien et sympathie.

Mes sincères remerciements, de tout cœur vont droit à mes très chers parents, ainsi qu'à, toute ma famille et mes amies pour leur soutien tout au long de ce travail.

Enfin, je remercie tous ceux qui ont collaboré, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail.



SOMMAIRE

ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION GENERALE	4
I. INTRODUCTION	5
II. PRESENTATION DU SUJET	6
CHAPITRE I : GENERALITES SUR LA CHIMIE VERTE	7
I. INTRODUCTION	8
II. REACTIONS SANS SOLVANTS	10
II.1. Intérêt en matière de réactivité	10
II.2. Intérêt en matière de sélectivité	11
II.3. Simplification des modes opératoires	11
II.4. Réactions sans solvant, sans catalyseur	11
III. LA TECHNOLOGIE MICRO-ONDES	15
III.1. Généralités sur les micro-ondes	15
III.1.1. Historique	15
III.1.2. Spécificités de l'activation micro-onde	16
III.2. Les principes de la technologie micro-ondes	16
III.3. Comparaison micro-onde /chauffage classique	17
III.4. Synthèse sous micro-onde	18
IV. LES REACTIONS MULTICOPOSANTS	19
IV. 1. Introduction	19
IV.2. Historique des réactions multicomposant	20
V. CONCLUSION	22
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	23

CHAPITRE II : LES 2-AMINOPYRIDINES	25
I. INTRODUCTION	26
II. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES 2-AMINOPYRIDINES	27
III. SYNTHESSES DECRITES DANS LA LITTERATURE DES 2-AMINOPYRIDINES	28
IV. RESULTATS ET DISCUSSION	31
IV.1. SYNTHESE DES 2-AMINOPYRIDINES EN UTILISANT L'ENAMINONITRILE COMME PRECURSEUR	31
IV.1.1. Introduction	31
IV.1.2. Analyse rétro-synthétique	32
IV.1.3. Synthèse	32
IV.1.3.1. Etape 1 : Synthèse de l'alcène	32
IV.1.3.2. Etape 2 : Synthèse de l'énaminonitrile	34
IV.1.3.1. Etape 3 : Cyclisation	37
IV.2. SYNTHESE DES 2-AMINOPYRIDINES EN UTILISANT L'ENAMINONE COMME PRECURSEUR	39
IV.2.1. Introduction	39
IV.2.2. Analyse rétro-synthétique	39
IV.2.3. Synthèse	40
IV.2.3.1. Etape 1 : Synthèse d'énaminone	40
IV.2.3.2. Etape 2 : Synthèses en one-pot des 2-Aminopyridines	43
V. CONCLUSION	45
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	46
 CHAPITRE III : LES 2-PYRIDONES	 49
I. INTRODUCTION	50
II. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES 2-PYRIDONES	51
III. SYNTHESSES DECRITES DANS LA LITTERATURE DES 2-PYRIDONES	52

IV. RESULTATS ET DISCUSSION	53
IV.1. SYNTHESE DES 2-PYRIDONES EN UTILISANT L'ENAMINONITRILE COMME PRECURSEUR	54
IV.1.1. Introduction	54
IV.1.2. Analyse rétro-synthétique	54
IV.1.3. Synthèse	54
IV.1.3.1. Etape 1 : Synthèse de l'alcène	54
IV.1.3.2. Etape 2 : Synthèse de l'énaminonitrile	55
IV.1.3.1. Etape 3 : Cyclisation	56
IV.2. SYNTHESE DES 2-PYRIDONES EN UTILISANT L'ENAMINONE COMME PRECURSEUR	58
IV.2.1. Introduction	58
IV.2.2. Analyse rétro-synthétique	59
IV.2.3. Synthèse	59
IV.2.3.1. Synthèse d'énaminone	59
IV.2.3.2. Synthèse des 2-Pyridones en one pot	59
V. CONCLUSION	61
VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	62
CONCLUSION GENERALE	63
PARTIE EXPERIMENTALE	66
MATERIEL ET METHODES	67
ANNEXES	84
Récapitulatif des molécules synthétisées	85
Spectres d'analyse	87

ABBREVIATIONS

ABREVIATIONS

- AcOEt : acétate d'éthyle.
Ar : aryle.
Arom: aromatique (RMN ^1H)
 ^{13}C : isotope carbone, $Z=13$.
 $^{\circ}\text{C}$: degré Celsius.
 CDCl_3 : chloroforme deutérié.
 CH_2Cl_2 : dichlorométhane
cm : centimètre.
 δ : déplacement chimique.
 Δ : chauffage.
d : doublet.
DMF : diméthylformamide
DMFDMA : diméthylformamide diméthylacétal.
Et : éthyl.
EtOH : éthanol.
g : gramme.
 ^1H : proton.
h : heure.
hex : hexane.
HRMS : spectre de masse haute résolution.
Hz : hertz.
IR : infrarouge.
J : constante de couplage.
m : multiplet ou mètre.
Me : méthyl.
MeOH : méthanol.
MCR : réactions multi-composants.
min : minute.
mL : millilitre.
mmHg : millimètre de mercure.
mmole : millimole.
MO : micro-ondes.
NO : monoxyde d'azote.
P.E : point d'ébullition.
Pf : point de fusion.
Ph : phényle.
ppm : partie par million.
q : quadruplet.
R : alkyle.
Rdt : rendement.
RMN: résonance magnétique nucléaire.
Rf : rapport frontal.

s : singulet ou seconde.
SN : substitution nucléophile.
t : triplet.
t.a : température ambiante.



INTRODUCTION GENERALE

I. INTRODUCTION

La synthèse d'une nouvelle molécule est le fruit de l'imagination et de l'intuition, du savoir et de l'expérience. Quelque soit la complexité de la molécule, la synthèse fait appel en général à une séquence de réactions judicieusement choisies dans un souci de rentabilité et, si possible, d'originalité.

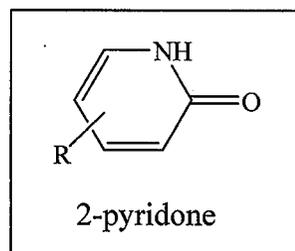
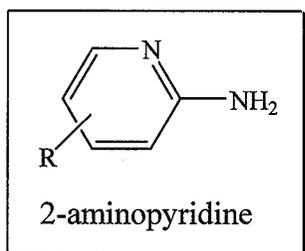
- Dans un premier temps, il est nécessaire d'élaborer un schéma de synthèse en imaginant des réactions successives.
- Ensuite, afin de mieux appréhender les différents paramètres, il faut déterminer les mécanismes réactionnels pour chaque étape.
- Enfin, afin de rendre l'approche réalisable, il s'avère indispensable de trouver les meilleures conditions expérimentales.

De nos jours, pour des raisons écologiques et économiques, la chimie organique est confrontée à l'obligation croissante d'optimiser ces synthèses. Maximiser l'efficacité et minimiser les coûts de production de nouvelles molécules constituent un des grands challenges de la synthèse organique. La voie de synthèse idéale permettrait de produire la molécule désirée avec un rendement quantitatif et une sélectivité totale, dans des conditions opératoires douces, peu toxiques et plus respectueuses de l'environnement. Le développement de ces travaux a concouru à l'émergence d'un nouveau concept : la chimie verte ou *green chemistry*.

Pour cela, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse qui répondent aux préceptes de la chimie verte constitue une des préoccupations majeures dans notre travail.

II. PRESENTATION DU SUJET

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de différents sujets d'étude dans notre laboratoire. L'atome d'azote est présent dans de nombreuses molécules naturelles d'intérêt pharmacologique. De très nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder aux composés azotés, notamment des composés hétérocycliques. Dans notre travail, nous nous sommes intéressés aux hétérocycles 2-Aminopyridines et 2-Pyridones.



Ces dernières années, ces composés ont attiré beaucoup l'attention des chimistes organiciens comme ont été témoin des articles récents traitant leurs synthèses et soulignant leurs activités pharmaceutiques et médicinales.

Dans notre travail, nous avons mis au point de nouvelles voies de synthèse, simples et faciles, permettant d'accéder aux différents 2-Aminopyridines et 2-Pyridones qui ont été développé dans des conditions de la chimie verte.

Ce manuscrit s'articulera autour de trois chapitres. Après une présentation de la chimie verte et ses critères, nous étudierons dans le deuxième et le troisième chapitre respectivement les 2-aminopyridines et les 2-pyridones. Nous parlerons de leurs différentes synthèses décrites dans la littérature puis nous présenterons nos différentes méthodes de synthèses à partir de l'énaminonitrile et l'énaminone utilisés comme des précurseurs principaux.

A la fin du manuscrit, nous présenterons tous les modes opératoires de toutes les molécules synthétisées avec leurs différentes analyses spectroscopiques.

Finalement, nous concluons sur l'efficacité et la simplicité des méthodes développées et sur la diversité des structures obtenues.

CHAPITRE I :
GENERALITES SUR
LA CHIMIE VERTE

I. INTRODUCTION :

Avec la récente prise de conscience de l'étendue et des effets de la pollution, une nouvelle approche de la *chimie* a été développée : la « *chimie verte* (« green chemistry»).

En 1991 [1], l'agence américaine pour la protection de l'environnement « U.S. Environmental Protection Agency » lance la première initiative de recherche en chimie verte en proposant la définition suivante :

« La chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses».

Dans cette définition, le terme « dangereux » est pris au sens le plus large : le danger peut être physique (substance inflammable, explosive...), toxicologique (cancérogène, mutagène...) ou global (destruction de la couche d'ozone, changement climatique...).

Cette définition a été développée en douze principes par Anastas et Warner en 1998 [1], qui ont contribué à faire naître et populariser ce concept .

Les douze principes de la Chimie Verte :

1. La prévention de la pollution à la source en évitant la production de résidus.

2. L'économie d'atomes et d'étapes qui permet de réaliser, à moindre coût, l'incorporation de fonctionnalités dans les produits recherchés tout en limitant les problèmes de séparation et de purification.
3. La conception de synthèses moins dangereuses grâce à l'utilisation de conditions douces et la préparation de produits peu ou pas toxiques pour l'homme et l'environnement.
4. La conception de produits chimiques moins toxiques avec la mise au point de molécules plus sélectives et non toxiques impliquant des progrès dans les domaines de la formulation et de la vectorisation des principes actifs et des études toxicologiques à l'échelle cellulaire et au niveau de l'organisme.
5. La recherche d'alternatives aux solvants polluants et aux auxiliaires de synthèse.
6. La limitation des dépenses énergétiques avec la mise au point de nouveaux matériaux pour le stockage de l'énergie et la recherche de nouvelles sources d'énergie à faible teneur en carbone.
7. L'utilisation de ressources renouvelables à la place des produits fossiles. Les analyses économiques montrent que les produits issus de la biomasse représentent 5 % des ventes globales de produits chimiques et pourraient atteindre 10 à 20 % en 2010. Plus de 75% de l'industrie chimique globale aurait alors pour origine des ressources renouvelables.
8. La réduction du nombre de dérivés en minimisant l'utilisation de groupes protecteurs ou auxiliaires.
9. L'utilisation des procédés catalytiques de préférence aux procédés stœchiométriques avec la recherche de nouveaux réactifs plus efficaces et minimisant les risques en terme de manipulation et de toxicité. La modélisation des mécanismes par les méthodes de la chimie théorique doit permettre d'identifier les systèmes les plus efficaces à mettre en œuvre (incluant de nouveaux catalyseurs chimiques, enzymatiques et/ou microbiologiques).
10. La conception des produits en vue de leur dégradation finale dans des conditions naturelles ou forcées de manière à minimiser l'incidence sur l'environnement.
11. La mise au point des méthodologies d'analyses en temps réel pour prévenir la pollution, en contrôlant le suivi des réactions chimiques. Le maintien de la qualité de l'environnement implique une capacité à détecter et si possible à quantifier, la présence d'agents chimiques et biologiques réputés toxiques à l'état de traces (échantillonnage, traitement et séparation, détection, quantification).
12. Le développement d'une chimie fondamentalement plus sûre pour prévenir les accidents, explosions, incendies et émissions de composés dangereux.

Donc, pour être « propre » ou « verte », la chimie d'aujourd'hui doit limiter la production de polluants et de déchets, économiser les quantités de matière première et d'énergie, tout en réduisant les risques pour la santé.

La partie qui suivra se basera sur la présentation de quelque unes de ces conditions dites vertes qui ont été le fil conducteur pour la majorité de nos synthèses.

II. REACTIONS SANS SOLVANTS :

Les contraintes environnementales font gagner de plus en plus de terrain aux concepts de « Chimie verte ». Parmi ces concepts les réactions sans solvant et l'introduction de la technologie des micro-ondes à ces réactions ont apporté des bouleversements considérables en chimie.

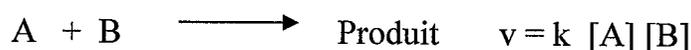
Sachant que l'utilisation des réactions sans solvant est une question de mentalité héritée depuis Aristote qui a dit « No coppersa nisi Fluida » que l'on peut traduire par « pas de réaction sans solvant » ce qui a empêché leur développement [2]. Or l'utilisation des réactions sans solvant présente beaucoup d'avantage, pollution réduite, couts réduits, manipulation plus facile.

Actuellement les synthèses organiques sans solvant sont devenues un secteur de recherche très important et populaire [3]. Beaucoup de travaux ont été décrits dans la littérature ; plus de 573 réactions sans solvant ont été publiées ces dernières années. D'où l'intérêt général d'opérer en absence de solvant [4-5].

II.1. Intérêt en matière de réactivité :

Du fait de la non-utilisation d'agent diluant tel un solvant, les concentrations des réactifs augmentent et la répercussion sur les cinétiques des réactions est considérable.

Par exemple, dans le cas d'une réaction SN_2 , l'influence des concentrations sur la vitesse v de la réaction est évidente :



A moindre dilution, les concentrations des espèces réactives sont optimales et la réactivité est donc accrue. Les conditions sont alors nettement plus douces que celles mettant en jeu un solvant et certaines réactions difficiles (voir impossibles) en présence de solvant peuvent devenir réalisables.

Un autre avantage indéniable réside dans la possibilité de travailler à haute température que classiquement. La température de la réaction n'est plus limitée par celle du reflux du solvant ; elle ne l'est que par les points d'ébullition ou stabilité des produits.

II.2. Intérêt en matière de sélectivité :

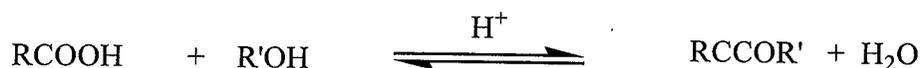
L'organisation des systèmes réactionnels est accrue du fait de l'agrégation des réactifs chargés. Celle-ci reflète l'influence des hautes concentrations et de la faible polarité du milieu dès lors qu'il n'y a pas de solvant. Les mécanismes deviennent alors parfois complètement différents du fait de l'intervention d'agrégats et d'associations accrues entre réactifs.

Il en résulte une diminution de la dynamique moléculaire et par suite des sélectivités particulières peuvent apparaître (en termes de régio-, stéréo et énantio sélectivités).

II.3. Simplification des modes opératoires :

- Les étapes de lavage et d'extraction sont facilitées voire supprimées.
- L'utilisation du matériel est simplifiée.
- Il y a manipulation de moindres volumes.

Dans le cas des réactions donnant lieu à la formation de molécules polaires volatiles (MeOH, EtOH ou H₂O), le déplacement des équilibres est facilement réalisé en absence de solvant par simple chauffage au-delà du point d'ébullition ou en opérant sous vide classiquement, cette réalisation est entravée par la présence du solvant et il convient alors de distiller un azéotrope à l'aide d'un appareil de Dean-Stark (estérification).



Ces techniques constituent alors des technologies propres, économiques et performantes.

- Avantages en termes de coût et de sécurité :
 - Moindre coût (achat du solvant).
 - Economie d'énergie (température et temps de réaction diminués).
 - Moindre pollution (ni phase de lavage ni solvant à éliminer).
- Sécurité accrue (les solvants sont inflammables ; ils possèdent des tensions de vapeur souvent élevées et peuvent être toxiques)
- Utilisation possible des micro-ondes en lieu et place du chauffage classique. Comme cela sera décrit plus loin, cette technique est beaucoup plus efficace mais, pour des raisons évidentes de sécurité, l'emploi de solvants est à éviter.

II.4. Réactions sans solvant, sans catalyseur :

Pour l'intérêt de ces techniques il existe plusieurs types de conditions de réactions sans solvant. les plus importantes sont les réactions sans solvant et sans catalyseur. Ces réactions peuvent donner lieu à des réactivités et sélectivités très intéressantes, propres à ces milieux.

❖ Alkylations d'anions soufrés :

Les dithioacétals sont des synthons importants, car ils sont équivalents à des groupements acyles. La synthèse décrite par Corey et Seebach est opérée en deux temps dont le second, la méthylation du disulfure, nécessite une séparation délicate de produits mono et diméthylés (schéma 1) [6].

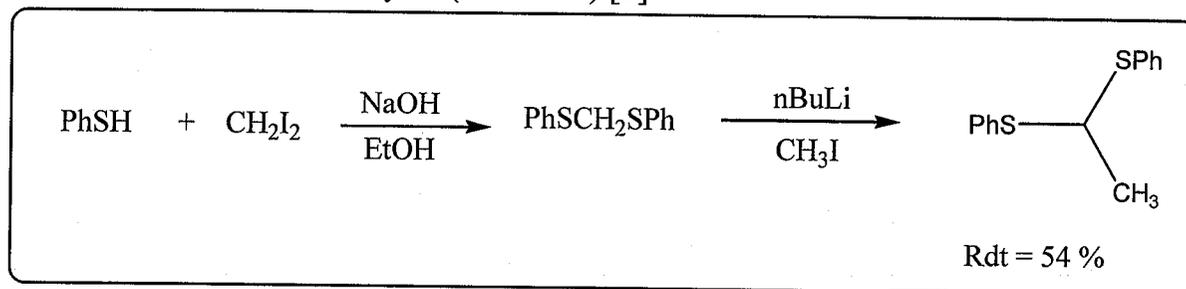


Schéma 1

L'absence de solvant permet maintenant d'utiliser les dérivés chlorés habituellement peu réactifs (dans ce cas le 1,1-dichlorométhane) ce qui n'était pas le cas dans un solvant. La réaction est alors réalisable en une seule étape avec un excellent rendement (81%) d'où une amélioration très sensible de la synthèse (schéma 2) [7].

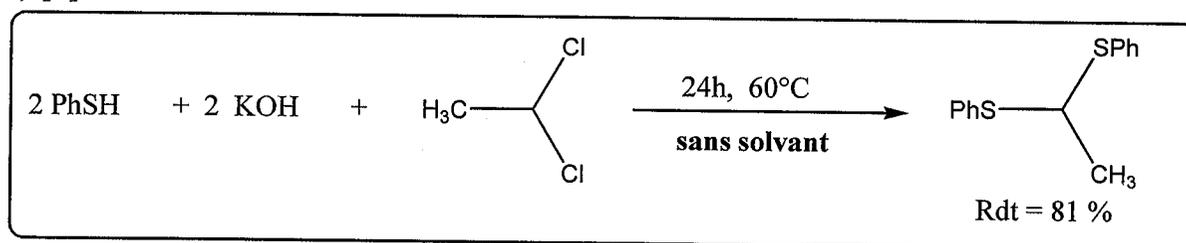


Schéma 2

❖ Synthèse de la dibenzylsulfone :

Ce composé commun, aux multiples applications industrielles, est synthétisé par alkylation (dans des conditions d'activation anionique) du formaldéhyde sulfoxyrate de sodium dans le DMF à 100°C. Le sel de sodium se décomposant à cette température, il est nécessaire d'en rajouter plusieurs fois au cours de réaction. De plus, le rendement final est alors limité à 25% de benzylsulfone (schéma 3) [8].

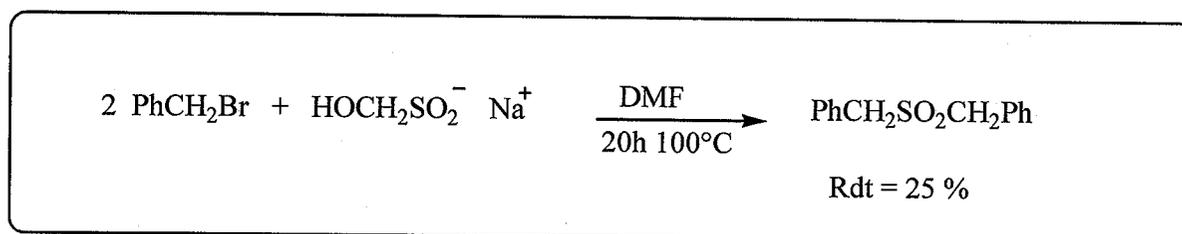


Schéma 3

L'absence de solvant (PhCH₂Br est ici à la fois le réactif et la phase liquide organique) permet de diminuer le niveau thermique de la réaction et ainsi d'opérer à 50°C, température à laquelle le sel reste stable. Le rendement est, ainsi porté à 75 %, soit, la encore, une notable amélioration du procédé (schéma 4).

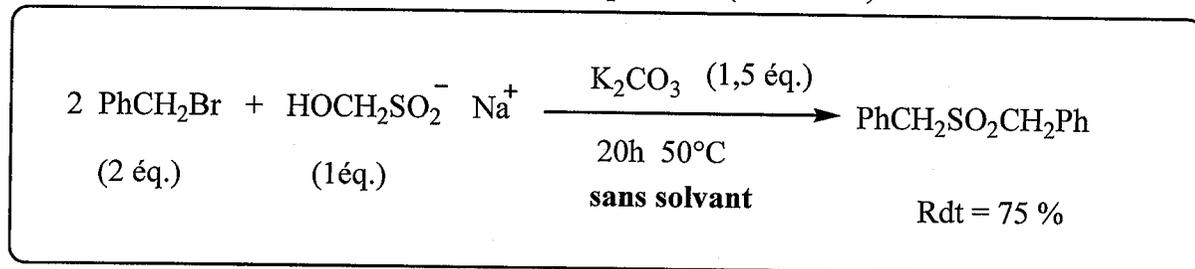


Schéma 4

❖ Condensations aldoliques :

L'acétophénone et ses dérivés para-substitués réagissent avec le 4-méthylbenzaldéhyde pour former l' α -énone correspondante (schéma 5) [9].

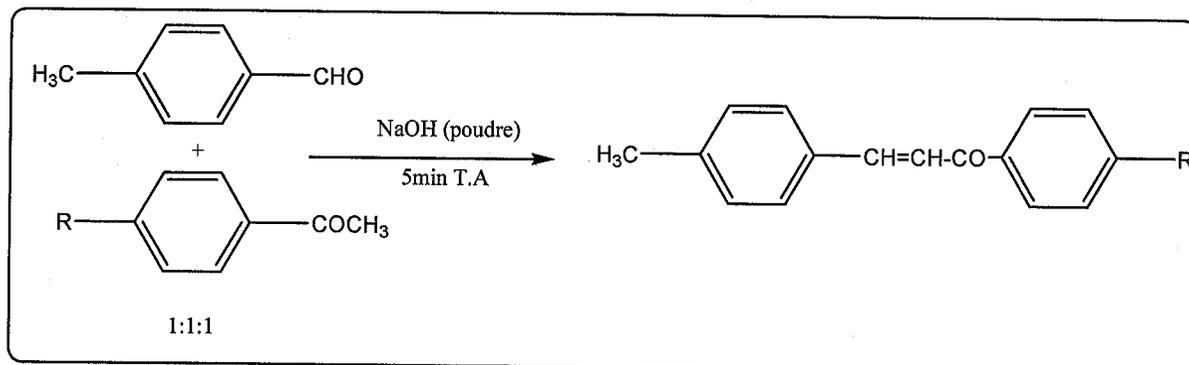


Schéma 5

Le tableau suivant démontre clairement les avantages des techniques sans solvant :

R	Sans solvant	EtOH _{aq} 50%
H	97%	11%
CH ₃	99 %	3%

❖ Oxydation de Bayer-Villegger :

Les cétones sont oxydées par l'acide méta-chlorobenzoïque (MCPBA), offrant ainsi un accès à différents esters (schéma 6) [10].

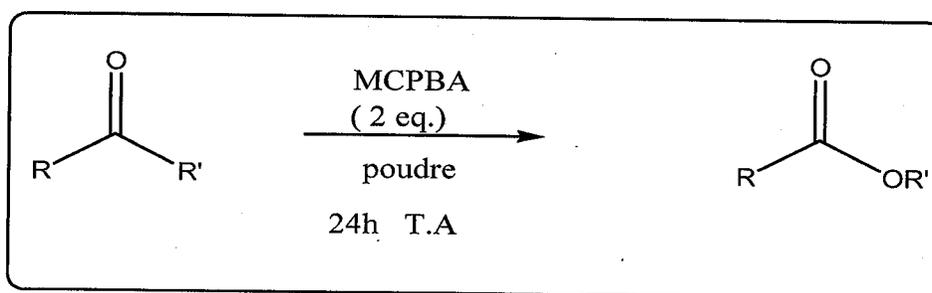


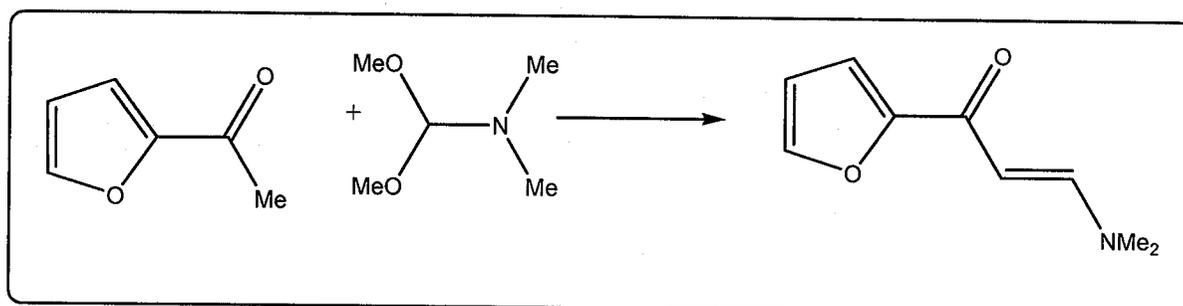
Schéma 6

Les résultats obtenus, avec des réactions, sans solvant améliorent les rendements :

Cétone	Sans solvant	CHCl ₃
PhCOCH ₂ Ph	97%	46%
PhCOPh	85%	13%

❖ Synthèse d'énaminone :

Les méthylcétones réagissent avec le DMFDMA (schéma 7) [11].



Sans solvant	Toluène
80%	74%

Schéma 7

❖ Déshydratation d'alcools :

En présence d'un acide organique, les alcools sont déshydratés en alcènes (schéma 8) [12].

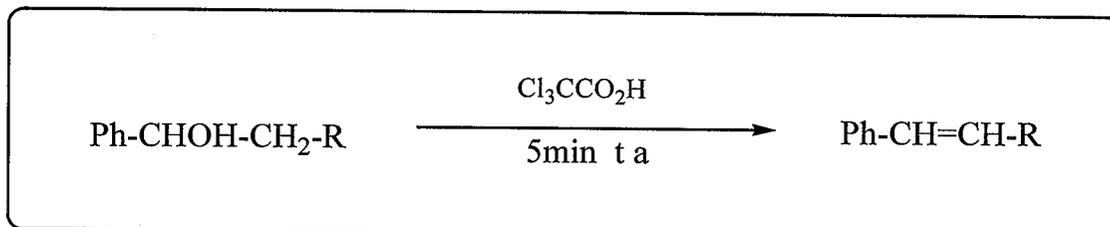


Schéma 8

R	Sans solvant	C ₆ H ₆
H	99%	0%
CH ₃	99%	74%
Ph	97%	65%

Les réactions décrites ci-dessus démontrent à quel point le solvant, plutôt que d'améliorer l'évolution d'une réaction, devient en fait un paramètre limitant et préjudiciable. En plus de ses inconvénients (coût, toxicité, etc.), il convient même de noter un effet négatif.

III. LA TECHNOLOGIE MICRO-ONDES :

III.1. Généralités sur les micro-ondes :

La chimie sous micro-ondes (MO) est une technique de plus en plus utilisée. Elle est simple à mettre en œuvre, rapide et sélective. Le chauffage MO peut être une alternative au chauffage traditionnel. Il présente souvent de grandes améliorations par rapport à ce dernier. La littérature montre que plus de 500 publications à ce jour, sont apparues témoignant à l'intérêt exceptionnel pour cette méthode.

II.1.1. Historique :

C'est au cours des années 1975 que les fours micro-ondes domestiques sont apparus dans les laboratoires [13]. Utilisés initialement pour sécher la verrerie ou réaliser des réactions de minéralisation, ce n'est que depuis le milieu des années 1980 [14] que le four à micro-ondes s'est révélé être un bon équipement pour réaliser des synthèses organiques, remplaçant le célèbre « reflux ». Un chauffage au cœur de la matière assurant un gain de temps considérable (les synthèses se font en quelques minutes !) ainsi que l'augmentation de la sélectivité et du rendement d'un grand nombre de réactions ont fait que l'intérêt pour cette technique s'est très vite développé [15]. Des modes opératoires destinés à l'usage éducatif ont déjà été publiés [16].

Un apport décisif s'est produit lorsqu'en 1989, les équipes de Georges Bram et André Loupy de l'Université d'Orsay Paris-Sud (ICMMO) et de Didier Villemin de l'ISMRA de Caen ont développé les premières synthèses sur supports solides minéraux (alumine, gels de silice ou argiles) [17-18]. Utilisant les travaux déjà réalisés en activation classique, ils ont choisi de conjuguer la synthèse sur support solide et l'activation micro-onde, permettant ainsi d'éviter l'utilisation de solvants durant la réaction. Le pouvoir d'activation important des micro-ondes combiné avec la chimie sur support solide permet donc de s'affranchir de travailler avec des réactifs agressifs, et donc toxiques, et de réaliser les synthèses dans des conditions beaucoup plus douces dans des solvants moins toxiques ou sans solvant du tout quand cela est possible.

Cette nouvelle approche de la synthèse chimique porte le nom de « chimie verte » [19], nouvelle dynamique animant nombre de laboratoires et cherchant à développer

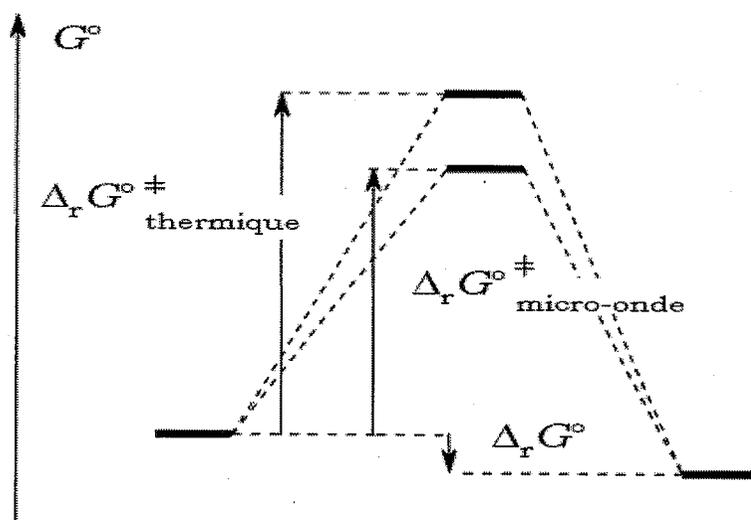
la chimie en respectant au mieux l'environnement. Développée en parallèle avec la sonochimie [20], la synthèse en milieu aqueux [21] ou en liquides ioniques, la chimie sur support solide [22] et la microchimie [23], elle permet d'initier à une nouvelle approche de la synthèse en laboratoire : travailler avec des petites quantités, dans des conditions douces, avec des réactifs peu agressifs, en utilisant le moins de solvants possible.

III.1.2. Spécificités de l'activation micro-onde

L'activation micro-onde résulte de deux contributions :

- une d'origine purement thermique résultant de l'agitation moléculaire causée par l'inversion des dipôles avec les alternances du champ électrique,
- une contribution spécifique, d'origine électrostatique résultant d'interactions de type dipôles-dipôles entre les molécules polaires et le champ électrique : l'apparition de charges dans l'état de transition, comme par exemple la formation d'un intermédiaire tétraédrique dans un mécanisme d'addition-élimination, est stabilisé sous irradiation micro-onde. On a donc un effet direct sur la cinétique par la diminution de l'énergie d'activation [24].

L'importance relative de ces deux types d'effets peut être appréciée en comparant les résultats obtenus sous micro-ondes ou par chauffage classique (dans un bain d'huile thermostaté) toutes conditions égales par ailleurs (temps, température,...).



II.2. Les principes de la technologie micro-ondes :

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques qui résultent de la superposition d'un champ électrique et d'un champ magnétique, se propageant dans l'espace et variant dans le temps. Elles couvrent, dans le spectre électromagnétique, la gamme des ondes décimétriques, centimétriques et millimétriques, avec des longueurs d'ondes de 1 m à 1 mm et des fréquences de 300 MHz à 300 GHz [25] (Figure 1) :

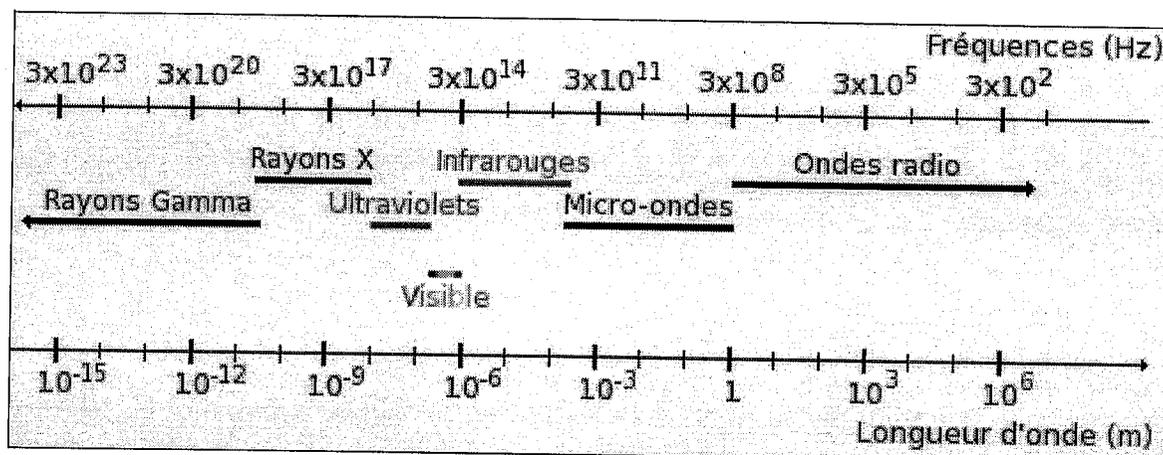


Figure 1: Spectre électromagnétique

L'effet du rayonnement micro-ondes sur la matière se traduit par une orientation des dipôles dans le sens du champ électrique ; elle change cependant à chaque alternance si le champ est alternatif, il est donc à l'origine de l'absorption par les molécules polaires (phénomène de polarisation dipolaire) (Figure 2). En conséquence, les mouvements moléculaires provoquent des frottements, d'autant plus importants que les distances intermoléculaires sont plus faibles, qui transforment sous forme de chaleur une partie de l'énergie micro-onde absorbée par les dipôles (dégradation d'énergie électrique). Il en résulte un échauffement des molécules polaires qui se traduit par un dégagement instantané de chaleur dans la masse.

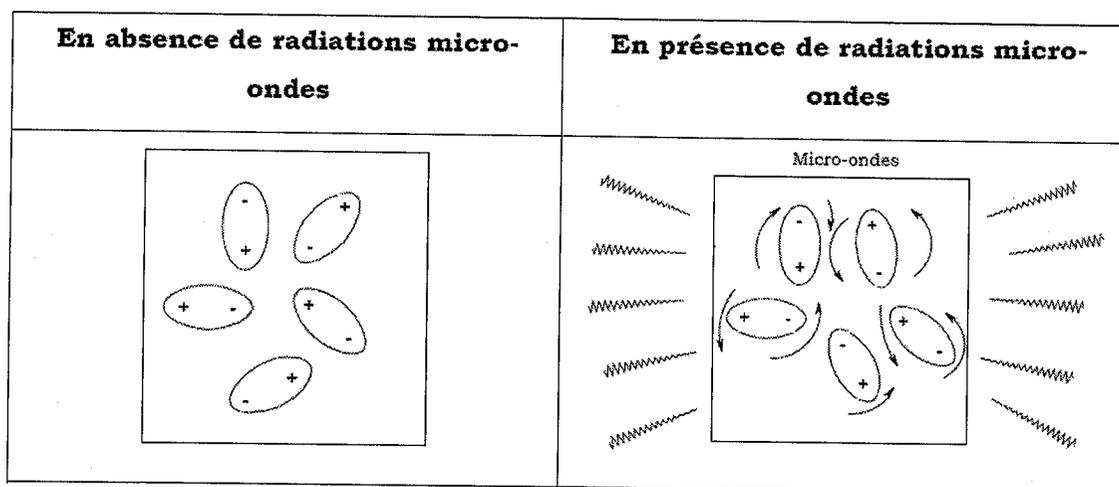


Figure 2 : Influence des irradiations micro-ondes sur un produit diélectrique

III.3. Comparaison micro-onde /chauffage classique : [26]

Les interactions des micros ondes avec la matière se traduisent par un échauffement selon un processus original aux caractéristiques suivantes :

- chauffage à cœur (dans toute la masse).
- chauffage homogène (sans surchauffe superficielle).

- chauffage sélectif (molécules polaires).
- chauffage quasi-instantané (jusqu'à 10°C/seconde..).

III.4. Synthèse sous micro-onde :

L'irradiation des milieux réactionnels par les micro-ondes est une technique de plus en plus utilisée en synthèse organique. Les premières synthèses organiques réalisées dans un four domestique furent décrites en 1986 par Gedye et Giguere. Aujourd'hui le nombre de publications dans ce domaine ne cesse d'augmenter exponentiellement.

Plusieurs auteurs travaillent en absence de solvant. L'intérêt d'opérer sans solvant est connu des chimistes depuis longtemps, il concerne la réactivité et parfois la sélectivité des réactions.

Les recherches des chimistes organiciens dans l'utilisation de l'électrothermie micro-onde s'orientent dans deux directions :

- La réalisation de réactions chimiques difficile ou impossible par d'autres méthodes.
- La mise en évidence d'une activation spécifique par les micro-ondes.

A titre d'exemple, nous citons des cas caractéristiques de synthèse qui montrent bien la différence entre le chauffage classique et le chauffage par micro-ondes.

Les 1,4 dihydropyridines sont oxydées sous micro-ondes dans des temps très courts et mènent aux pyridines correspondantes dans des conditions nettement améliorées ou avec des rendements accrus par rapport aux méthodes classiques (schéma 9).

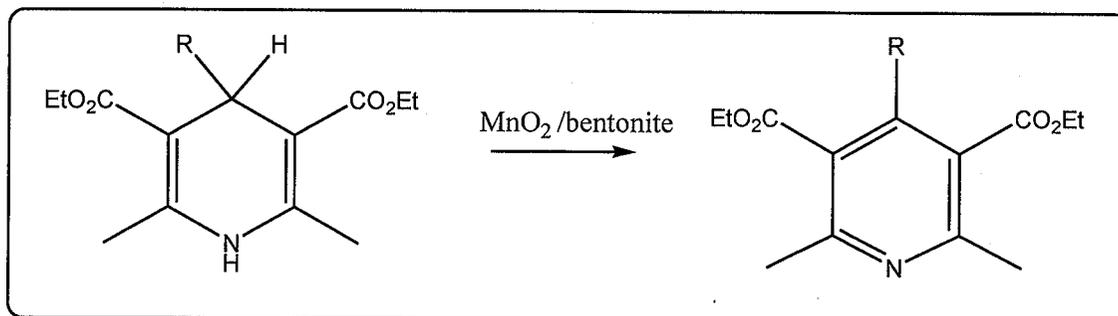
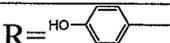
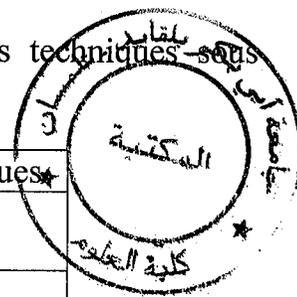


Schéma 9

Le tableau ci-dessous présente les comparaisons entre les techniques sous micro-ondes et les méthodes classiques :

	Micro-ondes	Méthodes classiques*
R=H	6 min 100%	49%
R=Ph	10min 95%	69%
R= 	10min 47%	0%



Les rendements sont excellents. Il est à noter que pour le dernier cas présenté, les méthodes classiques ne permettaient pas auparavant l'oxydation.

Un autre exemple montre l'intérêt des micro-ondes en synthèse organique « la synthèse d'imines sans solvant » (schéma 10).

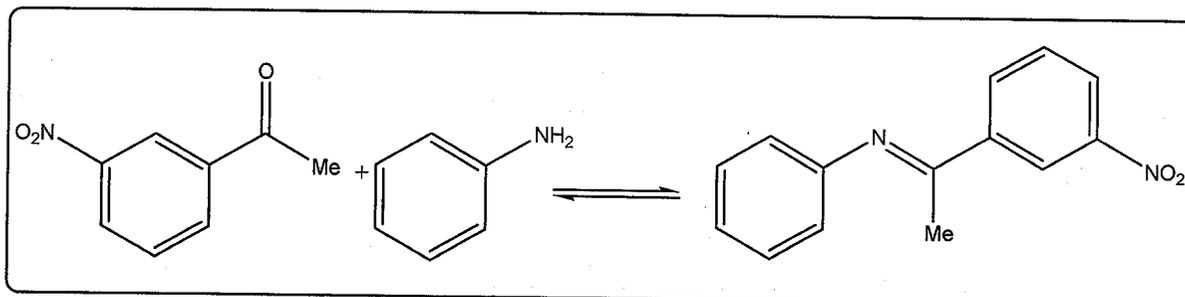


Schéma 10

	Micro-ondes		Méthodes classiques
3min	70%	10h	50%

De toute évidence, la technologie de micro-ondes répond parfaitement bien aux exigences d'aujourd'hui qui sont la rapidité et l'efficacité.

IV. LES REACTIONS MULTICOPOSANTS :

IV. 1. Introduction :

Les réactions multi-composants (MCR) [27] sont définies comme étant des processus permettant d'assembler en one-pot au moins trois produits de départ pour aboutir à la formation d'un seul produit complexe, incorporant la plupart des atomes initiaux (figure 3). Les produits de départ sont en général commerciaux ou aisément préparés. Une grande diversité de structures est donc facilement accessible, après variation d'un des composés. Les différents partenaires réagissent en une séquence d'étapes élémentaires, créant chacune plusieurs liaisons, la réaction étant particulièrement efficace si l'une d'elles est irréversible.

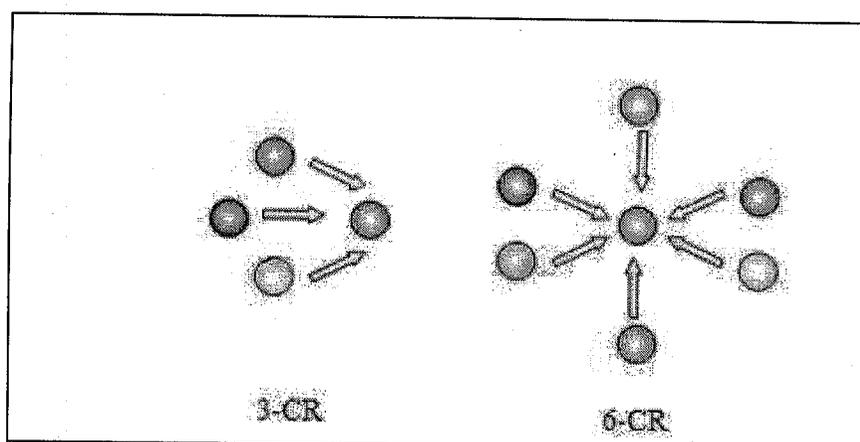


Figure 3

A une époque où la synthèse chimique est de plus en plus exigeante en termes de coût, d'environnement, de simplicité de mise en œuvre mais aussi de complexité et de diversité structurales, on voit immédiatement l'intérêt de ce type de réactions. Ces synthèses sont, en effet, des outils de choix pour la chimie combinatoire. Après une évolution inégale depuis leur découverte il y a plus d'un siècle, elles connaissent aujourd'hui un fort développement.

IV.2. Historique des réactions multicomposants :

La synthèse d' α -aminoacides de Strecker (schéma 11) [28], publiée en 1850, est généralement considérée comme la première réaction multicomposants (Laurent et Gerhardt l'auraient déjà effectuée douze ans plus tôt). Elle consiste en la condensation d'un aldéhyde et de chlorure d'ammonium en présence de cyanure de potassium pour aboutir à un α -aminoacide.

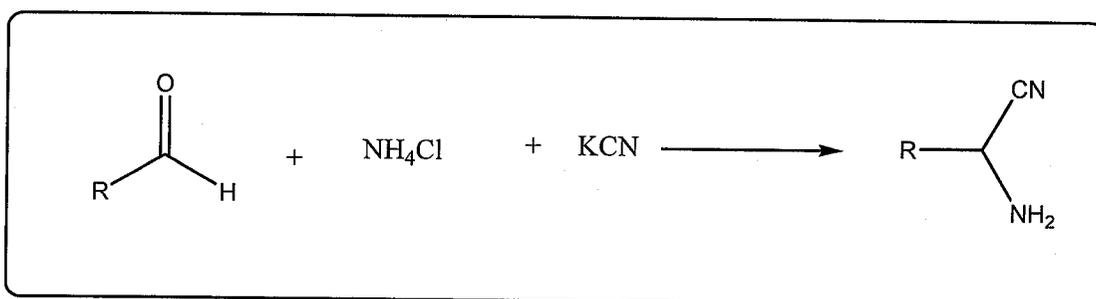


Schéma 11

La formation des dihydropyridines de *Hantzsch* [29] en 1882 est la première synthèse hétérocyclique multicomposants par condensation d'un aldéhyde avec deux équivalents de β -cétocrotonate en présence d'ammoniaque (schéma 12).

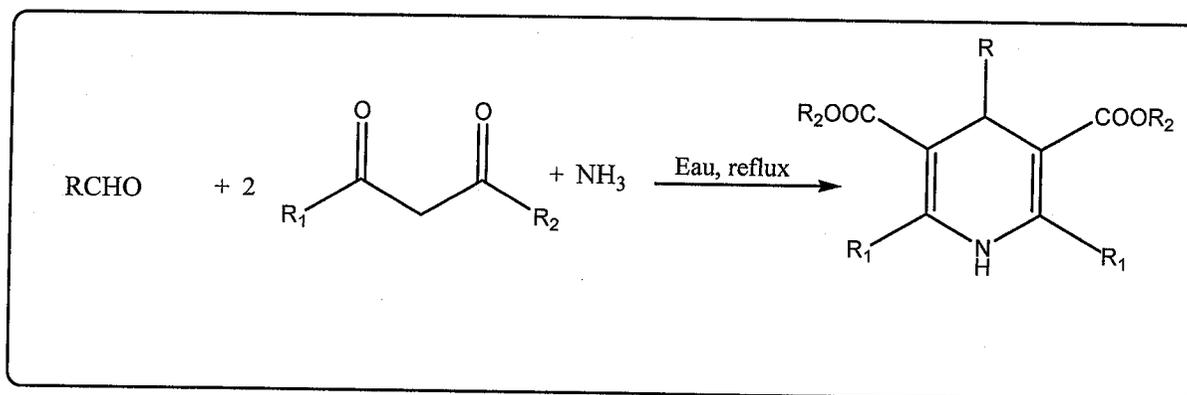


Schéma 12

Quelques années plus tard, en 1891, *Biginelli* [30] a réalisé la synthèse de dihydropyrimidinones, à partir d'acétoacétate d'éthyle, d'un aldéhyde aromatique et d'urée en milieu acide (schéma 13).

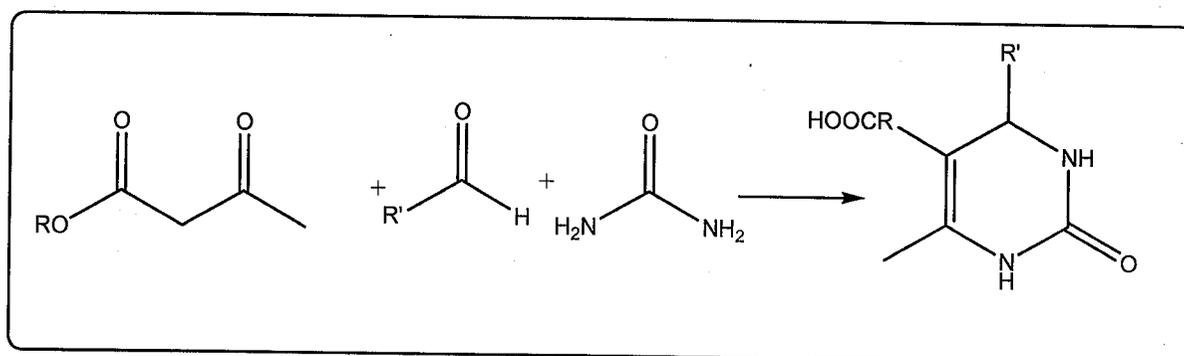


Schéma 13

La réaction de *Mannich* (1912) [31] entre le formaldéhyde, une amine et un composé carbonylé est encore largement d'actualité et a connu de nombreuses applications notamment pour la réparation de produits naturels. Elle est par exemple impliquée dans de nombreux processus aboutissant à des alcaloïdes (schéma 14).

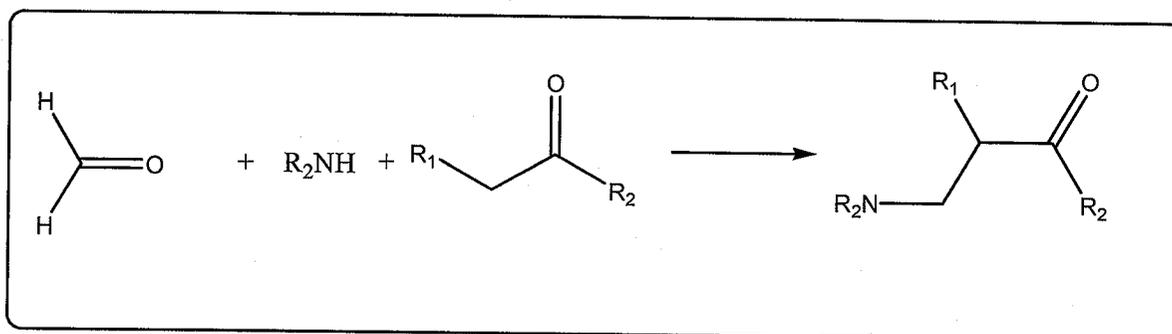


Schéma 14

La première application d'une réaction multicomposants à une synthèse de produit naturel est celle de la tropinone par *Robinson* en 1917[32] (schéma 15), en additionnant le dialdéhyde succinique, la méthylamine et l'acétonedicarboxylate de diméthyle.

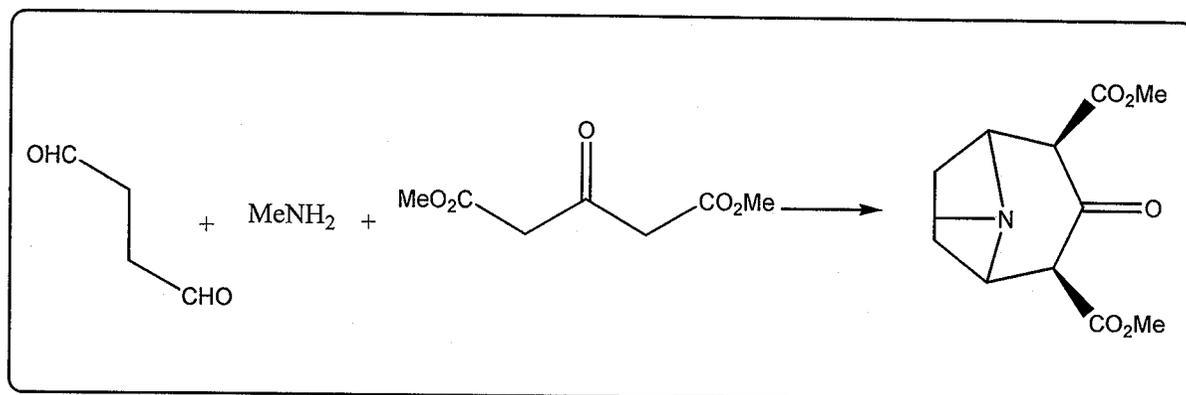


Schéma 15

On peut également mentionner la réaction de Bucherer-Bergs en 1934 [33] qui est la première synthèse à quatre composants permettant l'accès aux hydantoïnes (schéma 16).

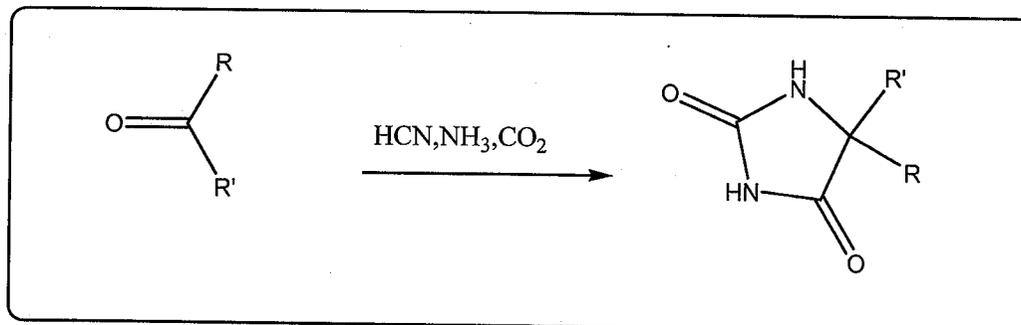


Schéma 16

V. CONCLUSION :

A travers ce chapitre, nous avons passé en revue quelques critères de la chimie verte utilisés en chimie organique tels que : les réactions sans solvants, les micro-ondes et les réactions domino (réactions multicomposants).

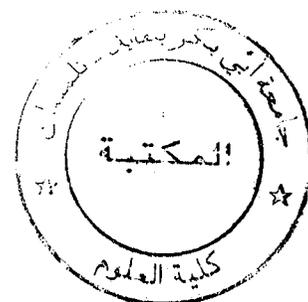
Dans notre travail, nous nous sommes intéressés aux critères : 1, 2, 3, 5 et 6 qui correspondent respectivement à la synthèse organique sans solvant (1 et 3), aux réactions domino (2), aux irradiations sous micro-ondes (5) et aux réactions à température ambiante (6).

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES:

1. Anastas, P.T.; Warner, J. C. *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, UK, **1998**.
2. Tanaka, K.; Toda, H. *Chem. Rev*, **2000**, 100, 1025-1074.
3. Kleber, C.; Anegélica, F. *ARKIVOC*, **2008**, (xii), 226-232.
4. Loupy, A.; Bram, G.; Sansoulet, J. *New J. Chem*, **1992**, 16, 233.
5. Loupy, A. *Topics in Current Chem*, **1999**, 206, 155-207.
6. Corey, E.; Seebach, D. *J.Org. Chem*, **1966**, 31, 4097.
7. Bram, G.; Loupy, A.; Roux-Schmitt, M.; Sansoulet, J. *Synthesis*, **1987**, 56.
8. Loupy, A.; Sansoulet, J.; Harris, A. *Synthetic Comm*, **1989**, 19, 2939.
9. Toda, F.; Tanaka, K.; Hamai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans*, **1990**, I, 3207.
10. Toda, F.; Yagim, M.; Kiyoshigo, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm*, **1988**, 958.
11. Marcos, A.; Clarissa, P.; Dayse, N. *Cataly. Comm*, **2008**, 9, 1375-1378.
12. Toda, F.; Takumi, H.; Akehi, M. *J.Chem.Soc., Chem. Comm*, **1990**, 1270.
13. Cresswell, S.; Haswell, S. *J. Chem. Educ*, **2002**, 78, 900-904.
14. a) Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge, L., et Rousell. *J. Tetrahedron Lett*, **1986**, 26, 279-282. b) Giguere, R.J., Bray, T.L., Duncan S.M.; Majetich, G. *Tetrahedron Lett*, **1986**, 27, 4945- 4948.
15. a) Loupy A. (ed.) - *Microwaves in Organic Synthesis - Wiley-VCH*. (ed.) **2002**. b) Lidström, P., Tierney, J., Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225- 9283. c) Caddick, S. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10403-10432. d) Majetich, G.; Hicks R., *Radiat. Phys. Chem*, **1995**, 45, 567-579.
16. a) Bari, S.S., Bose, A.K., Chaudhary, A.G., Manhas, M.S. *J. Chem. Educ*, **1992**, 69, 938-939. b) Elder, J.W.; Holtz K.M.; *J. Chem. Educ*, **1996**, 73, 104-105. c) Trehan I.R., Brar J.S., Arora A.K.; Kad G.L. *J. Chem. Educ*, **1997**, 74, 324. d) Parquet, E.; Lin, Q. *J. Chem. Edu*, **1997**, 74, 1225. e) Mirafzal, G.A.; Summer, J.M. *J. Chem. Educ*, **2000**, 77, 356.
17. a) Gutierrez, E.; Loupy, A.; Bram, G.; Ruiz-Hitzky, E. *Tetrahedron Lett*, **1989**, 30, 945- 948. b) Bram, G., Loupy, A., Majdoub M.; Gutierrez, E.; Ruiz-Hitzky, E. *Tetrahedron*, **1990**, 46, 5167-5476. c) Ben-Alloum, A., Labiad, B.; Villemin, D. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, **1989**, 386.
18. Varma, R.S. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 1235-1255.
19. a) Loupy, A. *Act. Chim*, **2004**, fév, 18-26. b) Varma, R.S. *Green Chem.*, **1999**, 6, 115-125.
20. Cintas, P.; Luche, J. *Green Chem*, **1998**, 1, 43-55.
21. a) Sherrmann, M-C.; Lubineau, A. *Act. Chim*, **2003**, avril-mai, 72-76 . b) Fringuelli, F.; Piermatti, O.; Pizzo, F. *Chem. Educ*, **2004**, 81, 874-876.
22. Smith, K. *Prentice Hall* (éd) **1992**.
23. Cheymol, N.; Eastes, Hoff, M. *Act. Chim*, **1998**, fév, 10.
24. Perreux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9199-9223.
25. Rajender, S.; Varma, *Pure Appl. Chem*, **2001**, 3, 193-198.
26. Tanaka, K.; Kishigamis.; Toda, F. *J. Org. Chem*, **1991**, 56, 4333.
27. Zhu, J.; Bienaymé, H.; *Wiley-VCH : Weinheim*, **2005**.
28. a) Strecker, A.; Justus, L. *Ann. Chem.* **1850**, 75, 27. b) Strecker, A. *Ann. Chem. Pharm*, **1850**, 91, 349.

29. Hantzch, A.; Justus, L. *Ann. Chem*, **1882**, 1, 215.
30. a) Biginelli, P.; Ber, *Dtsch. Chem. Ges*, **1891**, 24, 2962. b) Biginelli, P. Ber, *Dtsch. Chem. Ges*, **1893**, 26, 447
31. Mannich, C.; Krosche, *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647.
32. Robinso. *J.Chem.Soc.* **1917**, 111, 876.
33. Bucherer, H.T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem*, **1934**, 140, 24.

CHAPITRE II :
LES 2-AMINOPYRIDINES



I. INTRODUCTION :

Compte tenu des multiples applications des composés hétérocycliques, la mise en place de méthodes pour leur synthèse s'avère d'une grande importance en chimie organique. C'est pourquoi, l'hétérochimie organique constitue l'un des principaux axes de recherche de notre équipe. Notre approche consiste à préparer des hétérocycles variés, comme par exemple les 2-Aminopyridines, à partir d'enaminones ou d'enaminonitriles. Ces structures sont utilisées comme « briques moléculaires » pour la construction de molécules originales ou se rapprochant de composés biologiquement actifs.

Les 2-Aminopyridines (Figure 1) sont des hétérocycles aromatiques appartenant à la famille des amidines hétérocycliques [1]. Cette classe de produits est connue depuis longtemps et elle continue toujours de faire l'objet de plusieurs recherches [2].

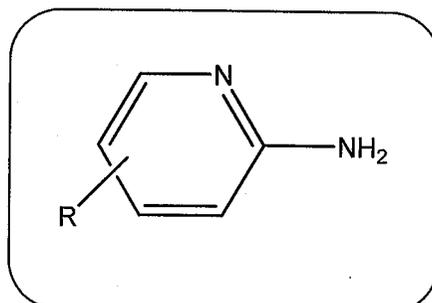


Figure 1 : Les 2-Aminopyridines

Ces 2-Aminopyridines forment une classe de composés intéressants pour les chimistes en raison de leurs différentes activités biologiques. De plus, ils peuvent servir de point de départ pour des réactions d'hétérocyclisation permettant l'accès à des systèmes cycliques, azotés en particulier.

Nous décrivons dans ce chapitre quelques 2-Aminopyridines avec leurs propriétés biologiques associées, puis les différentes méthodes de synthèse les plus récentes de ce type de molécules décrites dans la littérature et enfin nous étudierons deux nouvelles méthodes de synthèse de ces composés. Elles reposent principalement sur l'utilisation de l'énaminonitrile et de l'énaminone comme précurseurs principaux.

II. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES 2-AMINOPYRIDINES :

Les 2-Aminopyridines possèdent des propriétés thérapeutiques variées, une des familles les plus importantes sont les 3-cyano-2-aminopyridines.

Ces produits présentent des activités antibactériennes [3], anti-inflammatoires et analgésiques [4] (figure 2), ainsi qu'une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO [5] (figure 3).

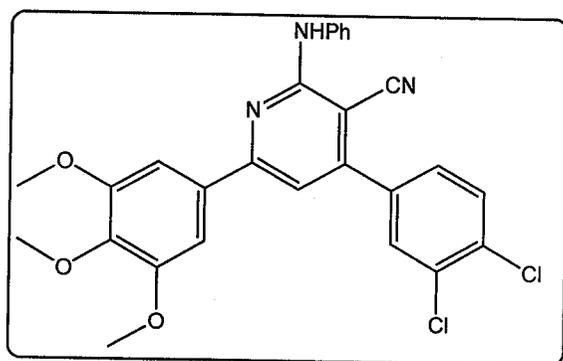


Figure 2a : Agent antibactérien

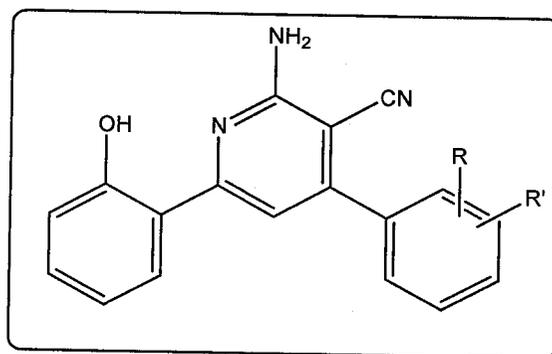


Figure 2b : Agent antiinflammatoire et analgésique

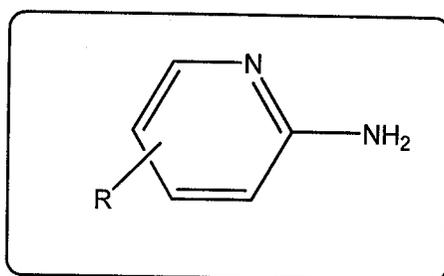


Figure 3 : Inhibiteurs des enzymes NO-Synthases

Récemment, les analogues des 3-cyano-2-amino-5-oxo-4-phényl-5,6,7,8-tétrahydroquinoline [6] (figure 4) ont montré des activités antifongiques très intéressantes.

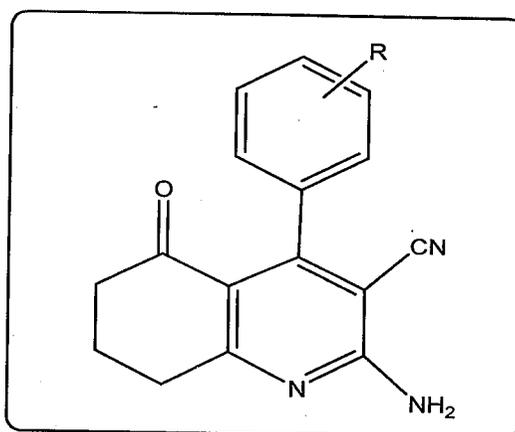


Figure 7 : Agent antifongique

III. SYNTHÈSES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE DES 2-AMINOPYRIDINES :

En raison de l'intérêt pharmacologique des dérivés de ces hétérocycles, il existe un nombre considérable de méthodes de synthèses. Seules les plus importantes, les plus connues et les plus récentes sont rassemblées dans ce chapitre.

En 1993, El-Tawel et *coll.* [7] ont décrit une nouvelle synthèse des 2-Aminopyridines en utilisant les arylméthylènemalononitriles et le malonitrile en présence de sodium métallique à reflux dans le dioxane (schéma 1).

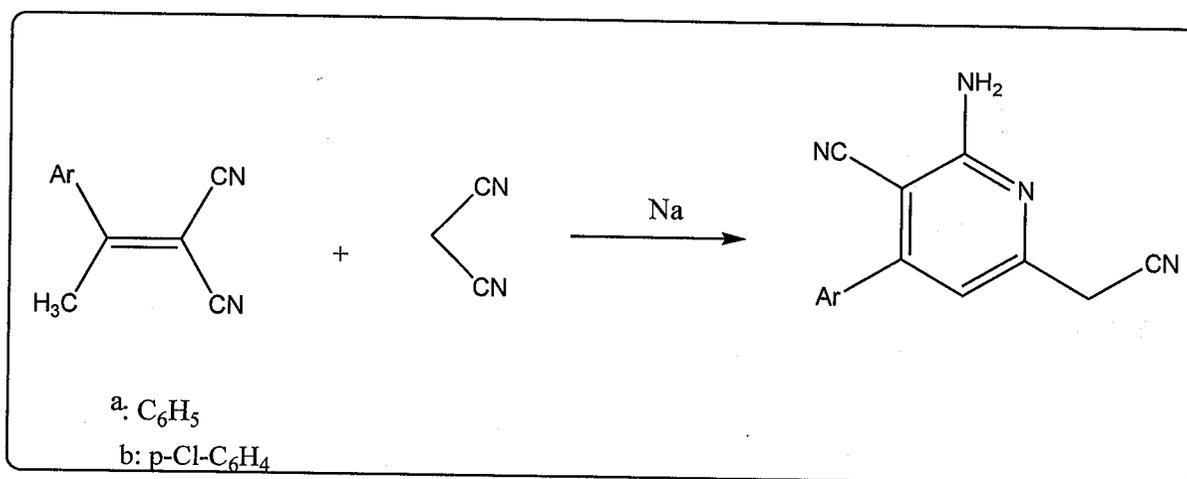
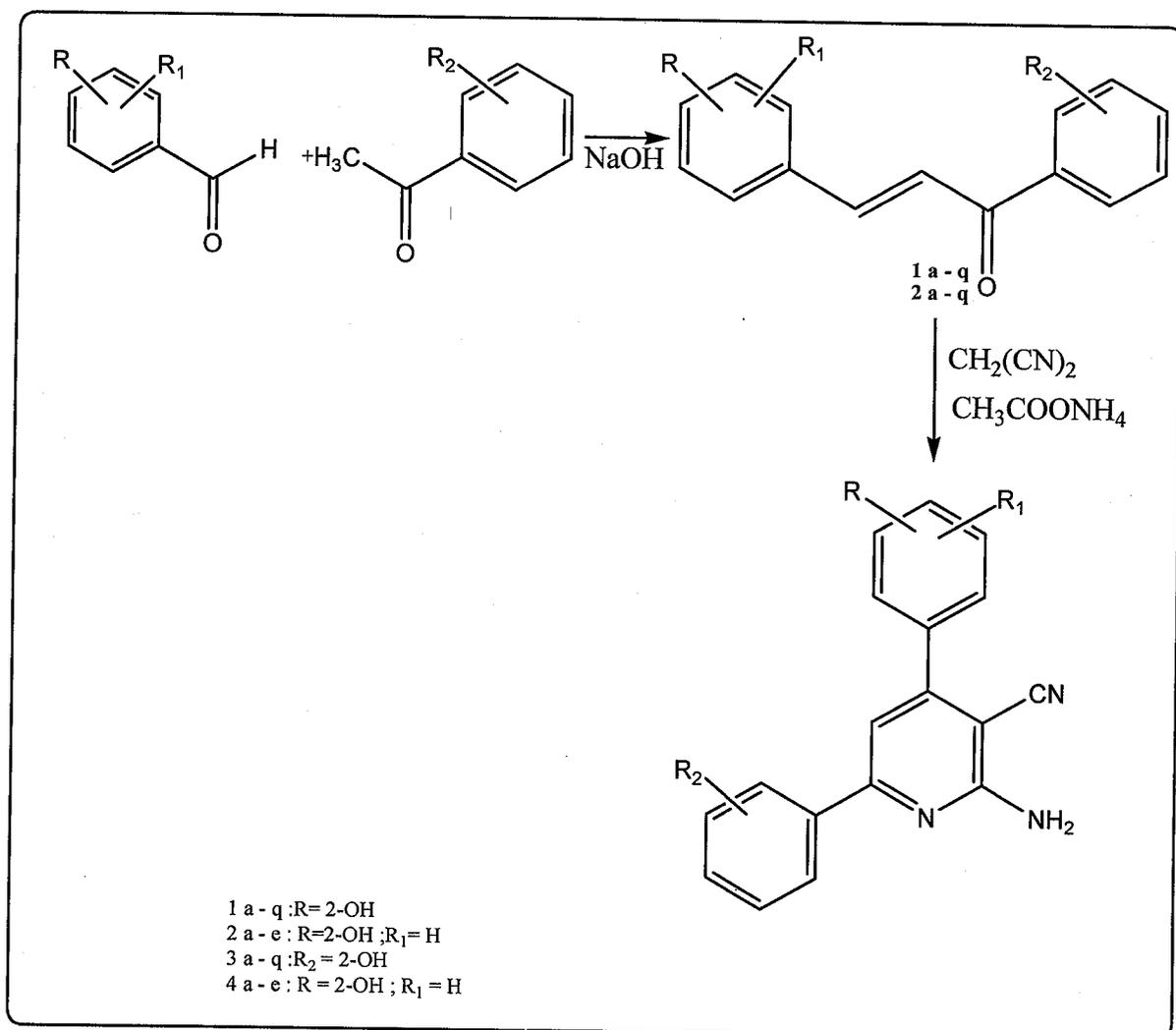


Schéma 1

Les rendements obtenus sont respectivement 65% et 64%.

Une autre synthèse a été proposée par une équipe italienne en 1999 [8] pour synthétiser les dérivés des 2-amino 3-cyano pyridines. Cette synthèse utilise la chalcone comme intermédiaire clé en présence de malonitrile et l'acétate d'ammonium au reflux d'éthanol (schéma 2).

Schéma 2



Une année plus tard, le groupe K. William [9] a synthétisé différents dérivés des 2-Aminopyridines selon la méthode suivante (schéma 3) :

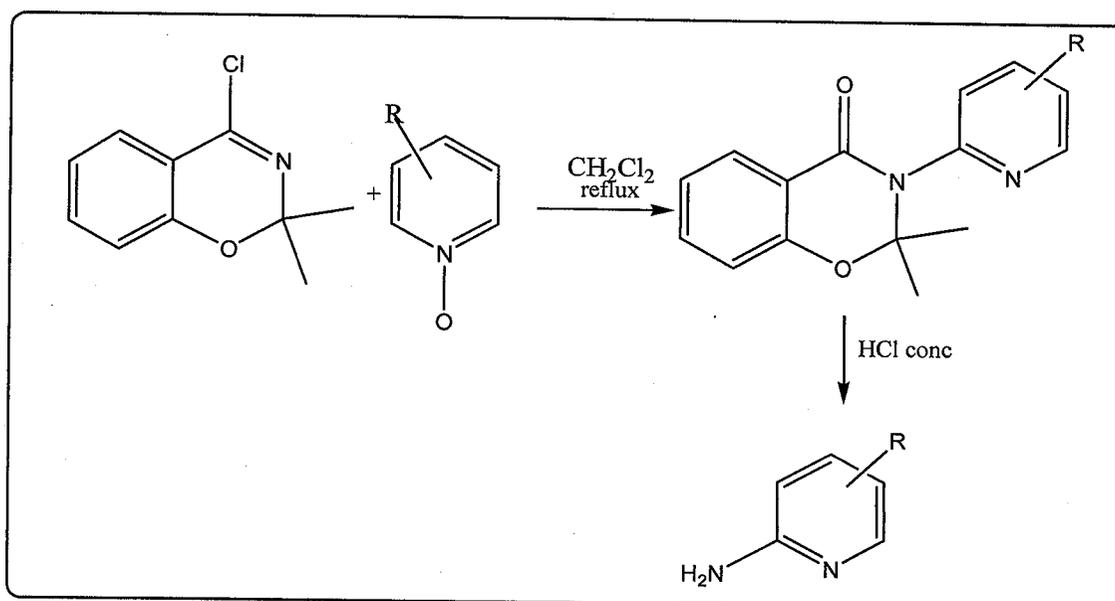


Schéma 3

La méthode décrite dans cette synthèse consiste en l'utilisation des oxydes de pyridines avec le 4-chloro-2,2-diméthyl-1,3(2H)-benzoxazine pour donner le 3-(2-pyridyl)-1,3-benzoxazinone. Le traitement de ce dernier par un acide fort amène aux 2-Aminopyridines.

En 2005, le groupe A. M. Abdel-Aziz [3] a décrit une méthode de synthèse des 2-Aminopyridines en utilisant un acide de Lewis à une température de -30°C (schéma 4).

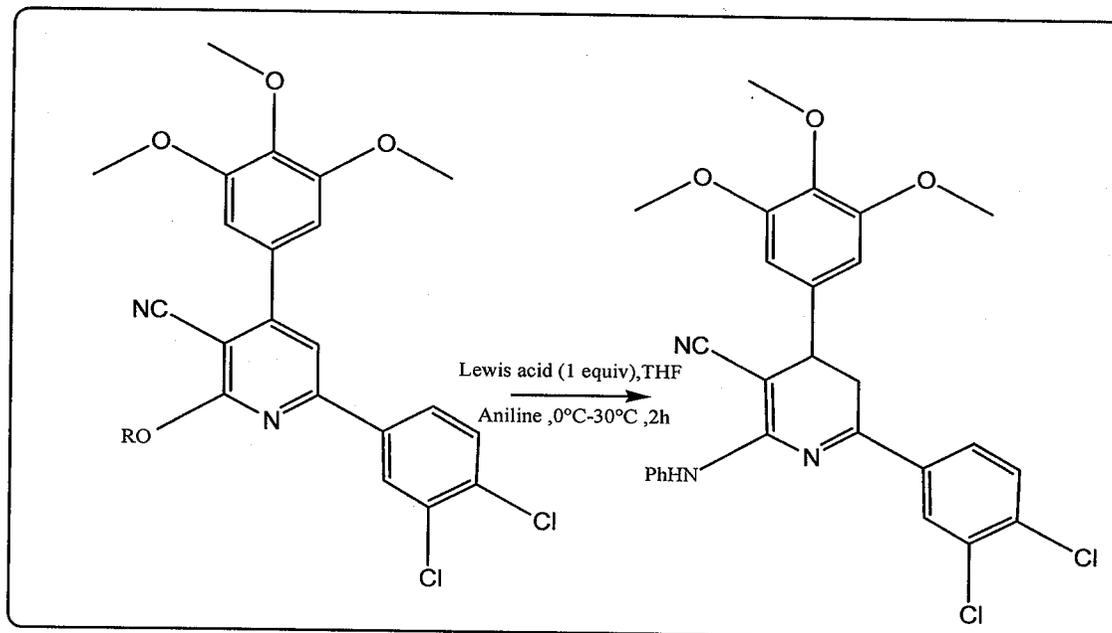


Schéma 4

En 2007, une nouvelle synthèse facile et sélective des 2-Aminopyridines substituées est établie via des réactions multicomposants sous micro-ondes contrôlée par la basicité de l'amine et de la nature du solvant [10] (schéma 5).

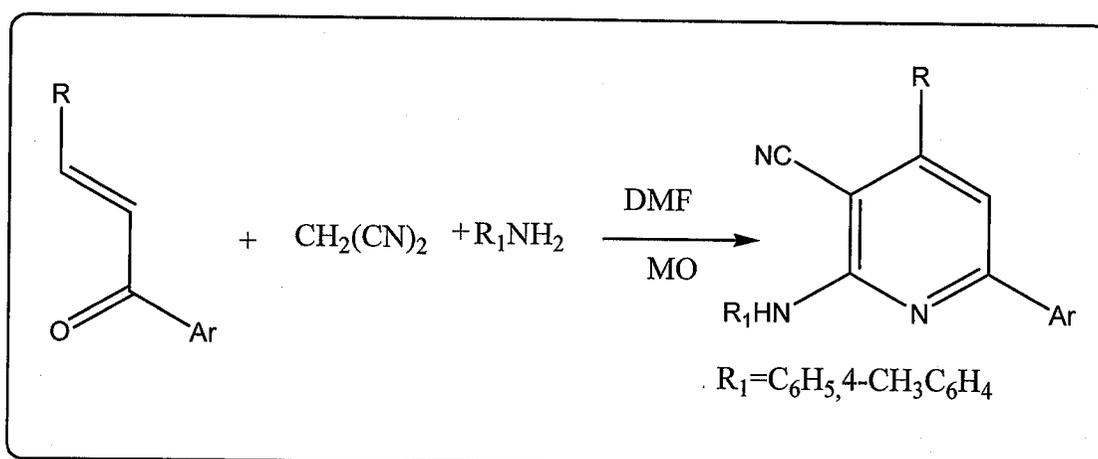


Schéma 5

La même année, Kai Guo et *coll.* [11] ont utilisé une nouvelle méthode de préparation des 2-Aminopyridines par une voie différente de celles des réactions précédentes en utilisant les réactions multicomposants sous micro-ondes (schéma 6).

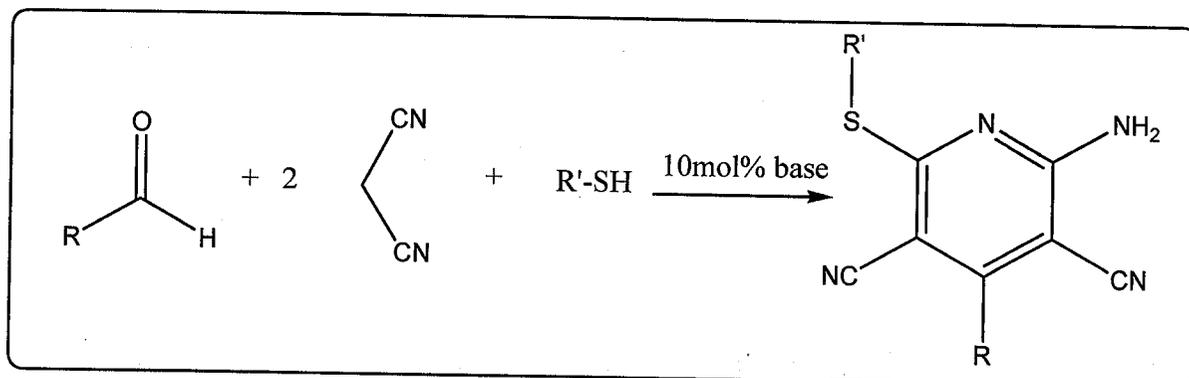


Schéma 6

En 2008, une autre nouvelle méthode a été mise au point pour la préparation des ces 2-Aminopyridines en utilisant le sel de dihydrothiazolopyridinium (schéma 7) [12].

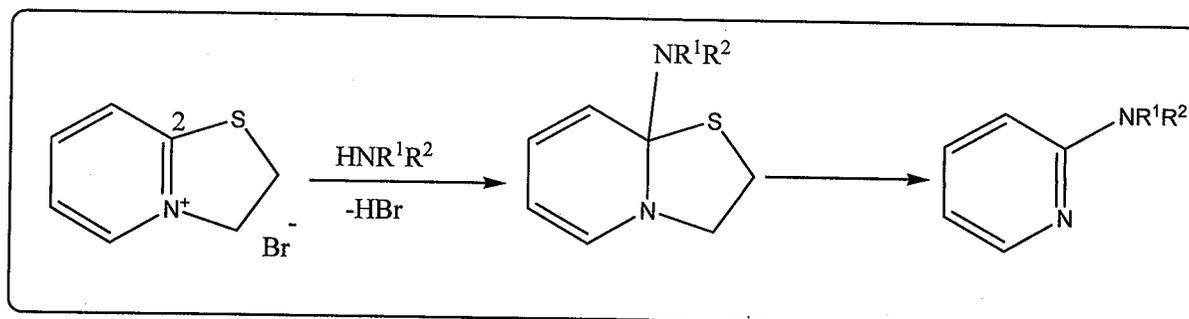


Schéma 7

IV. RESULTATS ET DISCUSSION :

Afin de disposer de suffisamment de substances pour des études biologiques, nous nous sommes efforcés de développer deux voies de synthèse convergentes permettant l'accès facile aux 2-Aminopyridines par l'utilisation :

1. d'un éminonitrile comme précurseur.
2. d'un éminone comme précurseur.

IV.1. SYNTHÈSE DES 2-AMINOPYRIDINES EN UTILISANT L'ENAMINO-NITRILE COMME PRÉCURSEUR :

IV.1.1. Introduction :

Cette partie décrit la première méthode de synthèse que nous avons suivie pour l'obtention des 2-Aminopyridines substituées en position 3 et 4.

IV.1.2. Analyse rétro-synthétique :

Compte tenu des différentes synthèses des 2-Aminopyridines développées dans la littérature, nous avons envisagé le schéma rétro-synthétique suivant pour la préparation de ces produits (schéma 8).

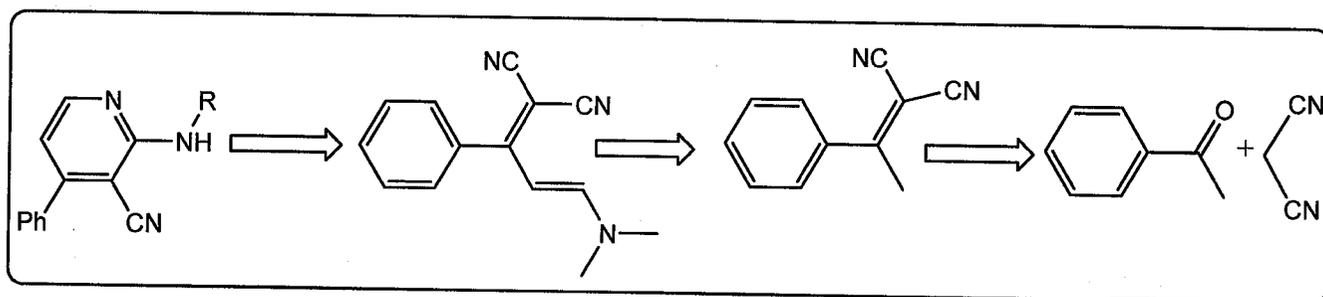


Schéma 8 : schéma rétro-synthétique des 2-Aminopyridines

Le schéma rétro-synthétique implique 3 étapes pour la préparation des 2-Aminopyridines :

- Synthèse de l'alcène par condensation du malononitrile sur l'acétophénone via la réaction de Knoevenagel.
- Préparation de l'énaminonitrile par condensation de l'alcène avec le diméthylformamide diméthylacétal.
- Cyclisation de l'énaminonitrile par addition des amines primaires pour obtenir les 2-Aminopyridines.

IV.1.3. Synthèse :

IV.1.3.1. Etape 1 : Synthèse de l'alcène

Le fondement de la chimie organique repose sur la création de liaisons carbone-carbone [13]. A ce titre, la condensation de Knoevenagel est l'une des méthodes les plus importantes pour la préparation d'alcènes [14]. Elle a fait l'objet de nombreuses applications synthétiques depuis sa découverte. Elle est généralement définie comme la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur un méthylène activé par la présence de groupement attracteur d'électrons comme CN, CO₂R, CO, H, NO... [15].

a/ Synthèses d'alcènes décrites dans la littérature via la condensation de Knoevenagel :

Vu l'importance de cette condensation plusieurs méthodes de synthèses d'oléfines ont été effectuées. Ces oléfines sont des composés α, β-insaturés de type accepteurs de Michael [16].

Comme règle générale, cette réaction est effectuée dans des solvants organiques, comme le benzène, l'éthanol et le DMF. La plupart d'entre eux sont toxiques [17]. La nécessité de réduire les substances toxiques, les déchets et les sous-

produits résultant des processus chimiques nécessite de plus en plus l'accent sur l'utilisation des produits moins toxiques et des matériaux respectueux de l'environnement dans la conception des nouvelles méthodes synthétiques [17]. Dans ce cadre plusieurs catalyseurs ont été signalés comme catalyseurs utiles pour la condensation de Knoevenagel [18, 19] telle que : Al_2O_3 [20], $\text{AlPO}_4\text{-Al}_2\text{O}_3$ [21], $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-KF}$ [22], K10-ZnCl_2 [23], $\text{KF-montmorillonite}$ [24], $\text{NH}_4\text{OAc-alumine basique}$ [25], ainsi que les liquides ioniques comme par exemple $[\text{Bmim}]\text{PF}_6$ [26].

b/ Application à la synthèse :

Les composés α , β -insaturés préparés par la condensation de Knoevenagel sont largement utilisés comme intermédiaires clé en synthèses organiques, et ils ont trouvé une application majeure en médecine, biologie, et agriculture [27- 32].

Nous avons préparé notre alcène par condensation, en milieu basique, de l'acétophénone avec le malonitrile en modifiant deux synthèses décrites en littérature la première est celle de David T. Morway [33] et la deuxième celle de G.W. Wang et B. Cheng [34] (schéma 9).

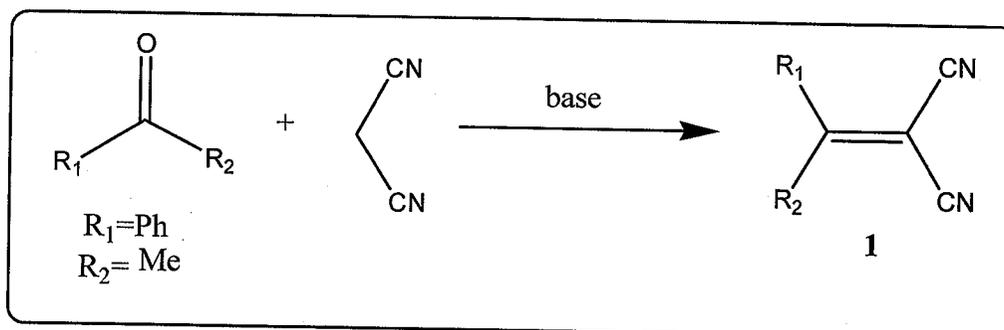


Schéma 9 : synthèse d'alcène 1

Base	conditions	Rendement (Rdt %)
NH_4OAc	Sans solvant MO	60 [9]
$\text{NH}_4\text{OAc/}$ acide acétique glacial	Sans Solvant Δ	70
$\text{NH}_4\text{OAc/}$ acide acétique glacial	Sans solvant MO	78

Tableau 1: Résultats obtenus de différentes conditions

Avec les trois conditions utilisées, nous avons obtenu de bons rendements. Toutefois, les temps de réactions ne sont pas équivalents. Pour la première méthode, la réaction s'effectue en 1,5 min. Avec l'utilisation d'une quantité catalytique de l'acide acétique glacial le temps de réaction est réduit à une minute. Par contre, en utilisant le

chauffage classique le temps de réaction est entre 2 et 3 heures mais le rendement est toujours acceptable.

c/ Mécanisme de la condensation de Knoevenagel :

Le mécanisme de cette condensation (schéma 10) implique tout d'abord une dissociation du malononitrile suivie par la condensation du carbanion formé sur le carbonyle :

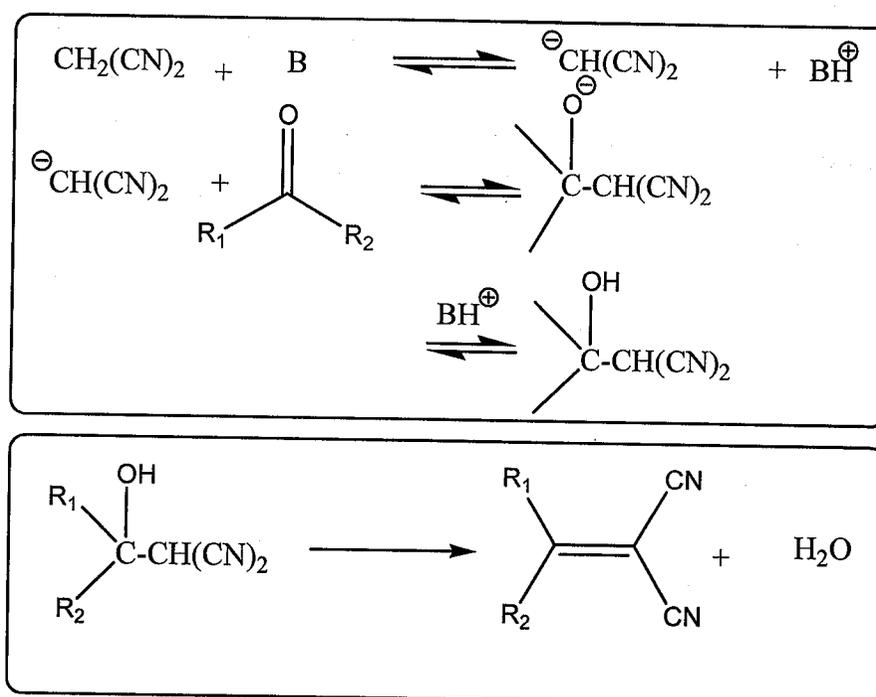


Schéma 10 : Mécanisme de la condensation de Knoevenagel

IV.1.3.2. Etape 2 : Synthèse d'énaminonitrile

Les énamino-nitriles sont de bons synthons pour la synthèse organique. Ils sont utilisés pour la préparation de divers hétérocycles [35, 36].

a/ Synthèse décrite en littérature :

Depuis longtemps de nombreuses stratégies ont été envisagées pour la synthèse des énamino-nitriles. Pour des raisons de clarté, nous présentons dans cette partie celle qui nous a parue la plus importante dans le cadre de notre travail. Les autres ne seront donc volontairement pas abordées dans ce manuscrit.

La synthèse des énamino-nitriles « 1,3-butadiènes » en utilisant les aryl-malononitriles avec le N, N-diméthylforamide diméthyl acétal (DMFDMA), est la synthèse la plus intéressante.

En 1978 le groupe Baldwin [37], a préparé différents énamionitriles selon le schéma suivant dans des conditions douces, sans solvant à température ambiante (Schéma 11).

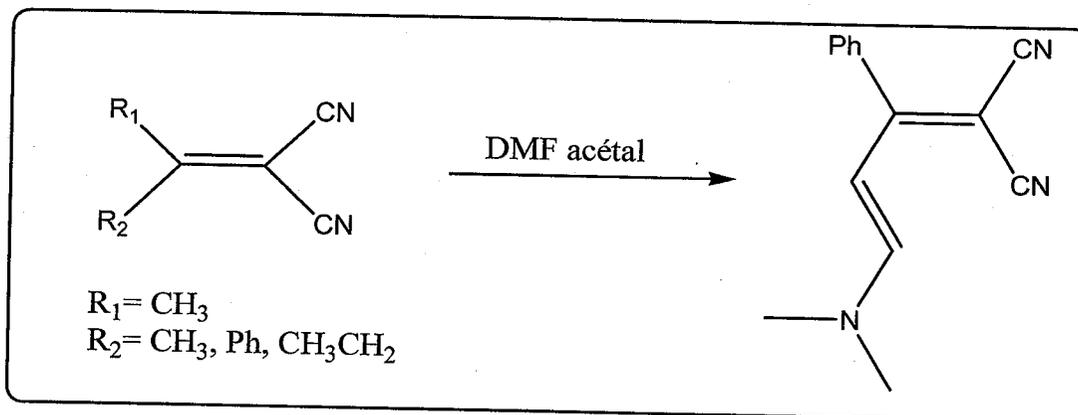


Schéma 11 : Synthèse de Baldwin

b/ Application à la synthèse :

L'énamionitrile **3** est obtenue par condensation de l'alcène **1** avec le diméthylformamide diméthylacétal en quantités stœchiométriques. La réaction se fait sans solvant à température ambiante pendant une nuit (Schéma 12). Le rendement est de 88%.

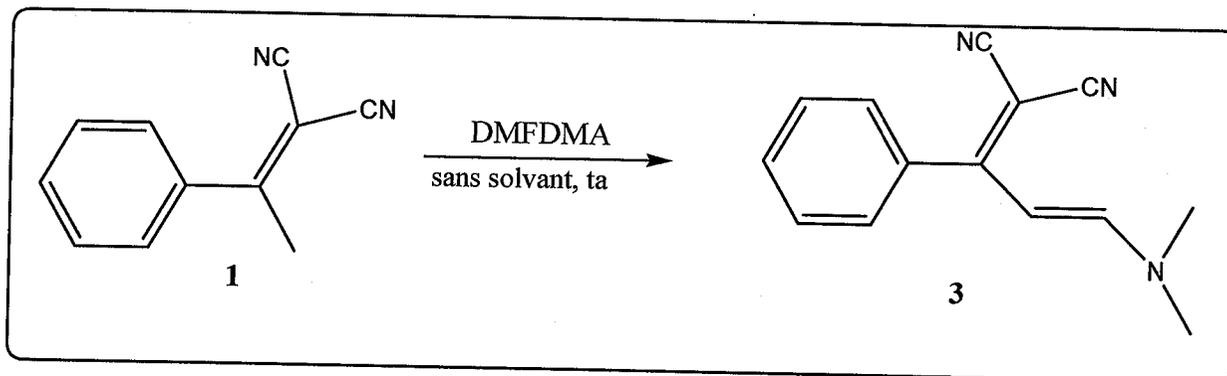


Schéma 12 : Synthèse d'énamionitrile 3

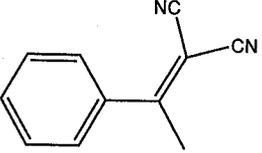
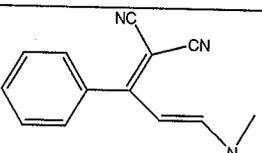
Réactif	Substrat	Temps (h)	Produit	Rdt(%)	δ_{ppm} (J_{HH} , CH=CH)
 1	DMFDMA	24	 3	88	6,62 ($J = 12 \text{ Hz}$) 5,83 ($J = 12 \text{ Hz}$)

Tableau 2 : Résultats de synthèse d'énamionitrile 3

Nous avons reporté dans le Tableau 2, les différents déplacements chimiques ainsi que les valeurs des constantes de couplages.

c/ Mécanisme de formation des énaminoitriles :

Pour toutes les synthèses de nos énaminoitriles, nous postulons que le mécanisme réactionnel s'opère de la façon suivante (schéma 13):

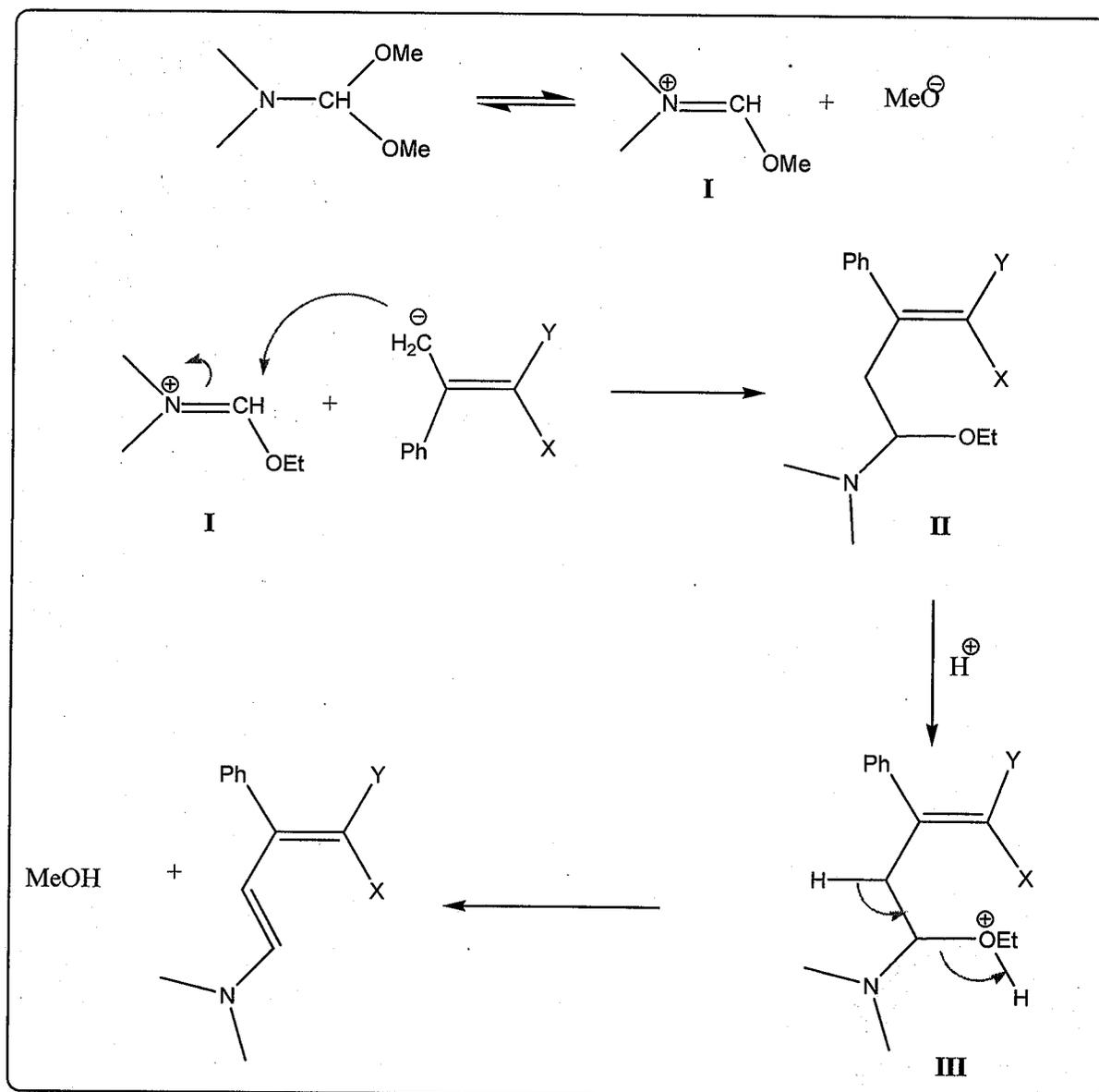


Schéma 13 : Mécanisme de formation d'énaminoitrile.

Nous avons en premier lieu la formation de l'ion iminium **I** suivie par une addition du groupe méthyle de l'arylmalonitrile sur la double liaison pour former l'intermédiaire **II**. Enfin, le départ d'une molécule de méthanol dans **III** donne l'énaminoitrile désiré.

IV.1.3.1. Etape 3 : Cyclisation

a/ Introduction :

Les énamionitriles sont des diènes "push-pull" et des synthons potentiellement utiles parce qu'ils peuvent réagir avec des nucléophiles et des électrophiles. Le travail que nous allons présenter ici explore une réaction d'énamionitrile avec des nucléophiles azotés dans le but de synthétiser les 2-Aminopyridines.

b/ Application à la synthèse :

Dans cette dernière étape dite l'étape de cyclisation et afin d'étudier la réactivité d'énamionitriles, nous avons additionné différents types d'amines nucléophiles primaires sur l'énamionitrile.

Au cours de ce travail nous avons pu préparer différents 2-Aminopyridines dans deux conditions. La première sans solvant avec un chauffage classique et la deuxième sans solvant en utilisant les irradiation micro-ondes (schéma 14). Nous avons fait réagir une quantité stœchiométrique des deux réactifs, et nous avons multiplié les exemples d'amines pour avoir de nouveaux 2-Aminopyridines.

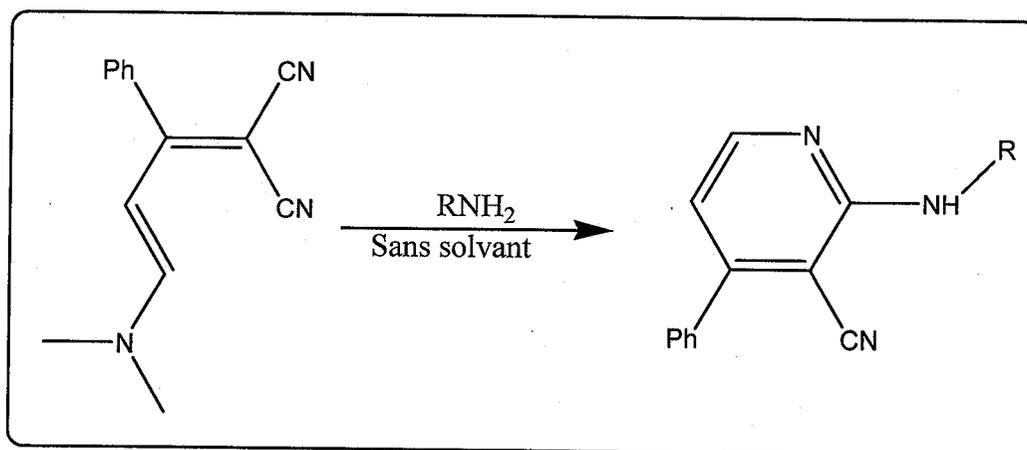


Schéma 14 : Cyclisation en 2-Aminopyridines

Les différents résultats obtenus pour la synthèse des 2-Aminopyridines avec différentes amines sont reportés dans le tableau suivant (Tableau 3).

Les résultats obtenus montrent que la deuxième méthode est plus efficace que la première et les rendements sont meilleurs. Elle se déroule sous micro-ondes et en quelques minutes par contre l'autre utilise le chauffage classique et pendant des heures.

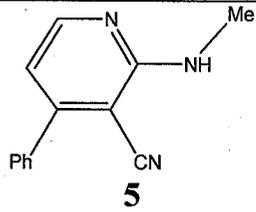
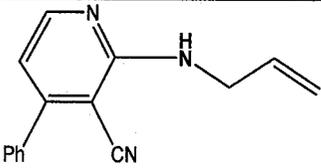
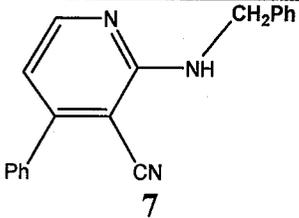
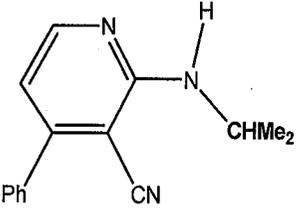
RNH ₂	Produit	Formule brute	Rdt (%)		Pf °C
			Δ	MO	
MeNH ₂	 5	C ₁₃ H ₁₁ N ₃	66	70	110
Allylamine	 6	C ₁₅ H ₁₂ N ₃	70	75	62
benzylamine	 7	C ₁₉ H ₁₅ N ₃	73	80	92-94
Isopropylamine	 8	C ₁₅ H ₁₅ N ₃	48	50	79-80

Tableau 3 : Résultats obtenus pour la synthèse des 2-Aminopyridines

c/ Mécanisme de formation des 2-Aminopyridines :

Pour les 2- Aminopyridines, nous avons proposé le mécanisme suivant (schéma 15) :

Il commence par une attaque nucléophile du doublet libre de l'amine primaire sur la fonction nitrile de l'énaminonitrile (I) pour obtenir l'espèce (II) en suite cette dernière subit une cyclisation intramolécule avec le départ d'une molécule de (diméthylamine), pour former la 2-aminopyridine (VI) désirée.

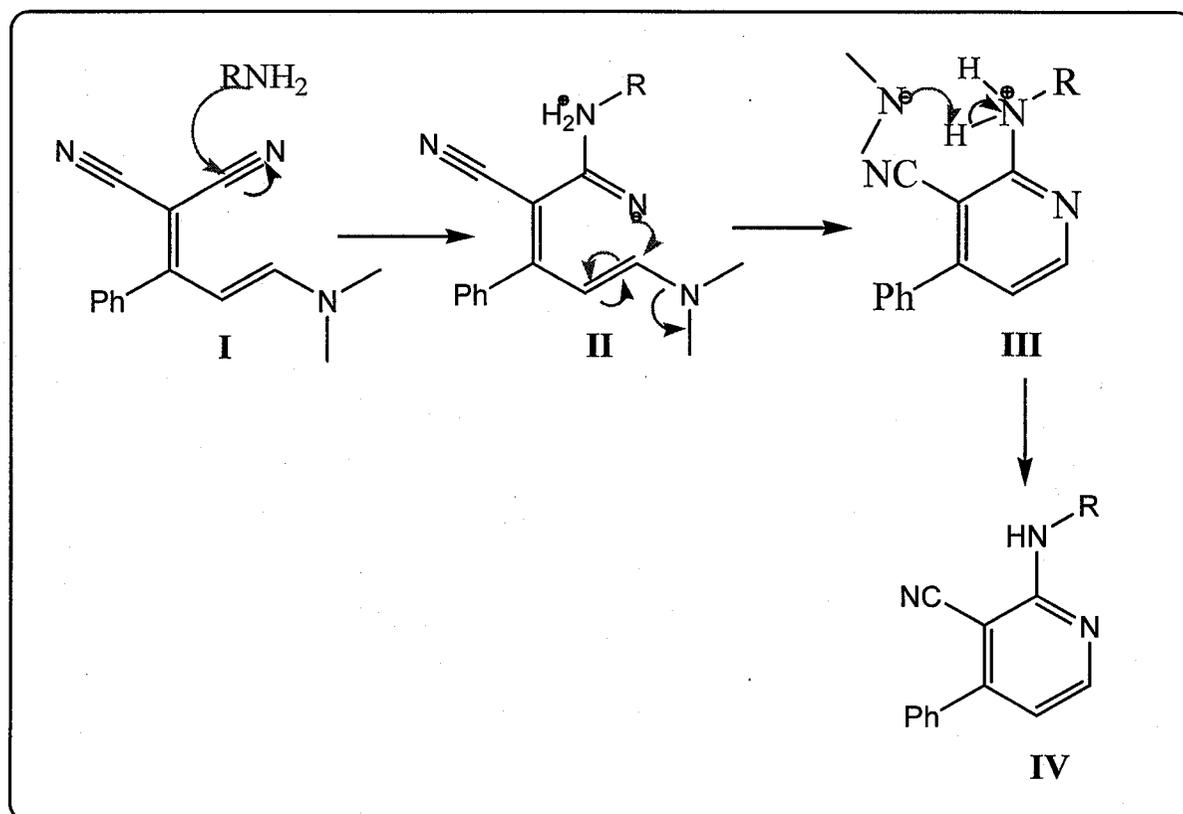


Schéma 15 : Mécanisme de formation des 2-Aminopyridines.

IV.2. SYNTHÈSE DES 2-AMINOPYRIDINES EN UTILISANT L'ENAMINONE COMME PRECURSEUR :

IV.2.1. Introduction :

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces des systèmes hétérocycliques est actuellement un axe de recherche important en chimie organique. Les réactions en cascade ou réactions domino lesquelles incluent les réactions à composants multiples, sont particulièrement prisées car elles minimisent la production de sous-produits indésirables tout en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurale des produits obtenus. Ces réactions sont actuellement très recherchées comme méthodes simples et efficaces d'accès à des hétérocycles.

Dans ce domaine, une partie de nos activités se porte sur le développement de nouvelles réactions pour la synthèse des 2-Aminopyridines.

IV.2.2. Analyse rétro-synthétique :

Nous avons développé une nouvelle méthode d'accès à des 2-Aminopyridines diversement substituées, les quelles mettent en jeu l'énaminone comme précurseur (schéma 16).

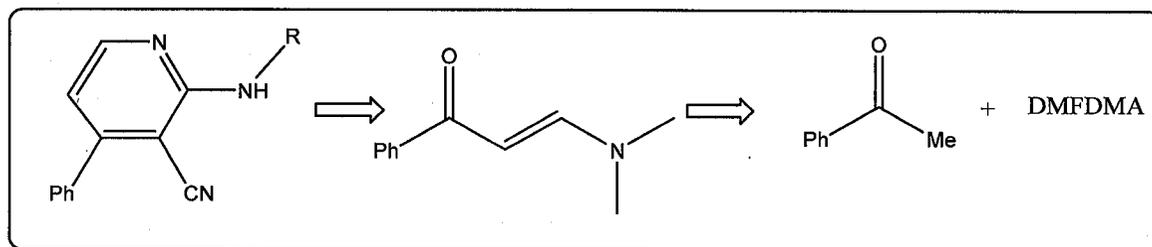


Schéma 16 : schéma rétro-synthétique des 2-Aminopyridines

Le schéma rétro-synthétique montre que la synthèse passe par deux étapes :

- Préparation d'énaminone par condensation de l'acétophénone avec le DMFDMA.
- Réaction en one pot à trois composants nous amène au produit final.

IV.2.3. Synthèse :

L'énaminone est le produit clé pour la préparation des 2-Aminopyridines par cette stratégie de synthèse.

IV.2.3.1. Etape 1 : Synthèse d'énaminone :

Les énamino-cétones sont des composés organiques portant un système conjugué N=C-C=O. Ils sont utilisés comme intermédiaires clés pour la synthèse de différents produits [38- 44].

Les énamino-cétones sont des intermédiaires synthétiques ambivalents souples, qui combinent la nucléophilie des énamines et l'électrophilie des énones [45] (schéma 17).

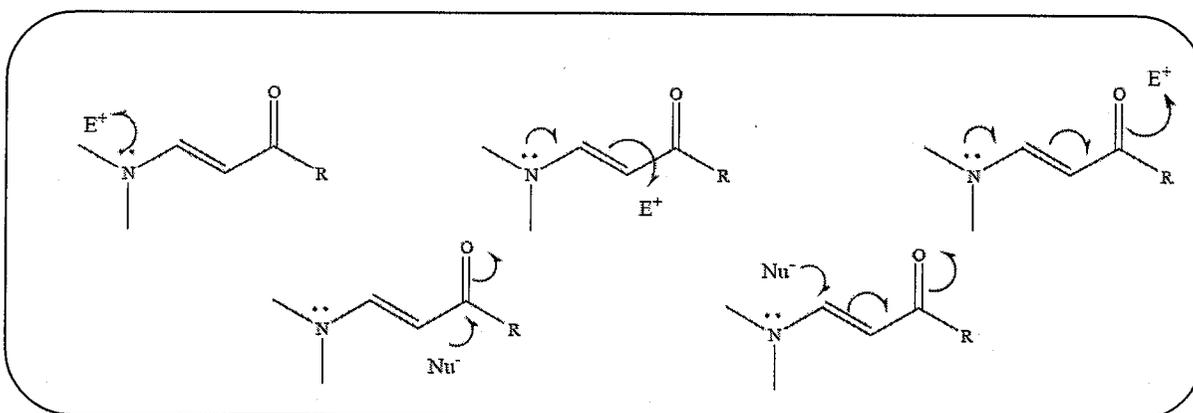


Schéma 17 : Réactivité des énamino-cétones

Plusieurs sites d'attaque sont possibles que ce soit par des électrophiles ou par des nucléophiles.

a/ Synthèses décrites en littérature :

La synthèse et la réactivité des énaminones représentent un domaine de recherche très actif en chimie organique [46]. De nombreuses revues traitent ce type de composés, ils sont de bons synthons pour la synthèse de divers hétérocycles. Certains sont biologiquement actifs comme par exemples anti-inflammatoire et antibactérien [47-51]. Elles sont aussi des intermédiaires pour la synthèse de plusieurs acides aminés, aminols, peptides et alcaloïdes, pyroles, oxazoles, pyridinones, quinolines, dibenzodiazepines, tétrahydrobenzooxazines, 1H-pyridin-2-one [52].

Certains énaminones ont été citées en littérature comme agents antiépileptiques [53] (schéma 18).

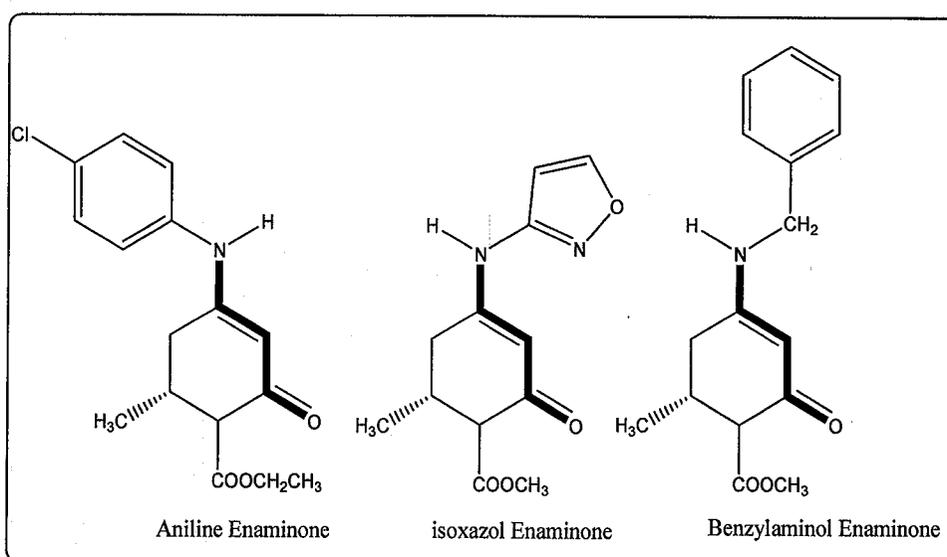


Schéma 18 : Agents antiépileptiques cités en littérature.

En raison de larges applications des énaminones en synthèse organique, nous pouvons citer la réaction des composés 1,3 dicarbone avec diverses amines [54], comme méthode la plus ancienne et la plus utilisée pour préparer des énaminones. Souvent ces réactions se déroulent avec un solvant organique.

Dans ces derniers temps, cette réaction a reçu un développement par l'introduction de plusieurs catalyseurs, ainsi que l'utilisation des liquides ioniques. A titre d'exemple nous pouvons citer quelques synthèses.

En 2007, Z-H. Zhang et coll. [55] (schéma 19) ont élaboré cette synthèse dans des conditions douces.

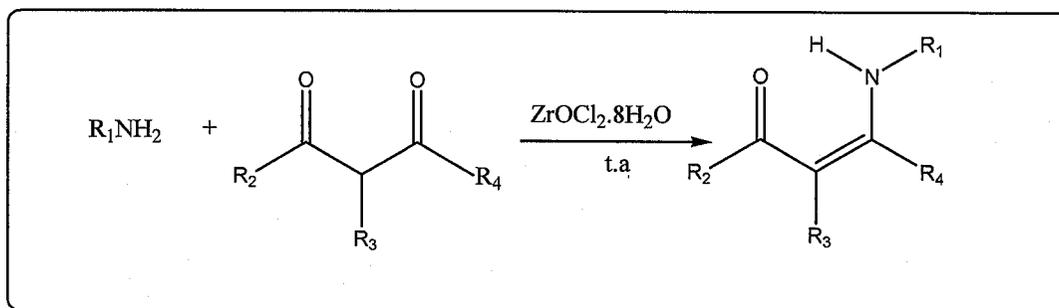


Schéma 19: Synthèse de Z-H. Zhang

D'autres synthèses ont été relatées en littérature utilisant ces différents catalyseurs : $Zn(ClO_4)_2 \cdot 6H_2O$ [56], $Zn(OAc)_2 \cdot 2H_2O$ [57], $InBr_3$ [58], $CoCl_2 \cdot 6H_2O$ [59], $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ [60], $NaAuCl_4$ [61], $Bi(OTf)_3$ [62], I_2 [63], $Sc(OTf)_3$ [64], Montmorillonite K10 [65], gel de silice [66].

En plus, l'utilisation des micro-ondes a été présentée dans ces synthèses, nous avons choisi de donner la synthèse de Carlos Kleber [67] comme exemple. Cette synthèse n'utilise ni solvant, ni catalyseur, ni support et elle donne d'excellents résultats (Schéma 20).

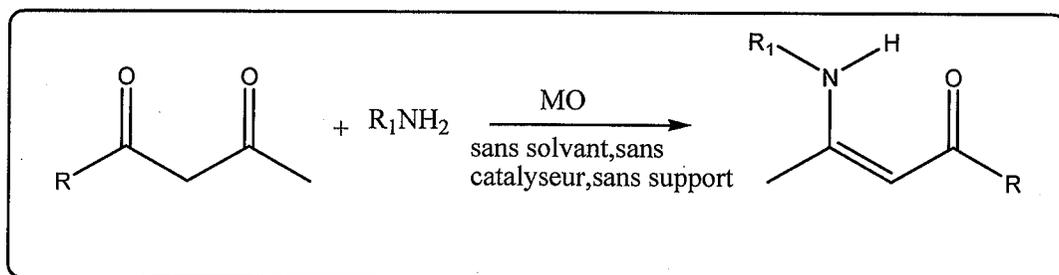


Schéma 20 : Synthèse de Carlos Kleber.

L'autre méthode de préparation des énamines est la condensation des méthylcétones avec le DMFDMA ; plusieurs équipes dans le monde ont utilisé cette méthode [69 - 73].

En 2008, une synthèse d'énamines qui utilise les liquides ioniques a été proposée par A.P. Marcos et Coll. [68] (schéma 21).

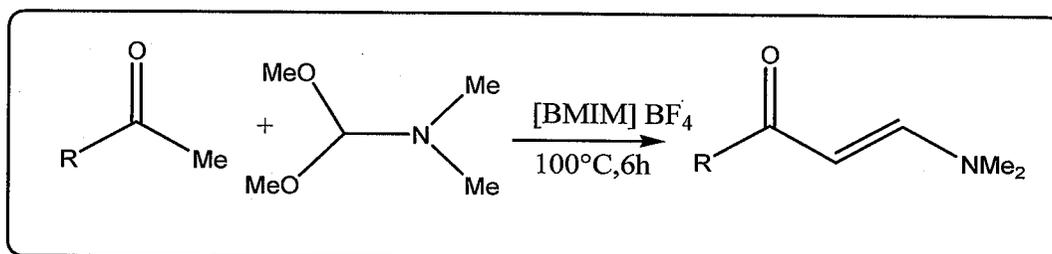


Schéma 21 : Synthèse d'énamines selon Marcos.

b/ Application à la synthèse :

Pour préparer notre énamine nous avons développé le protocole donné par K. M. Al-Zaydi [74] ; ce dernier utilise les irradiations micro-ondes comme source de chauffage (schéma 22).

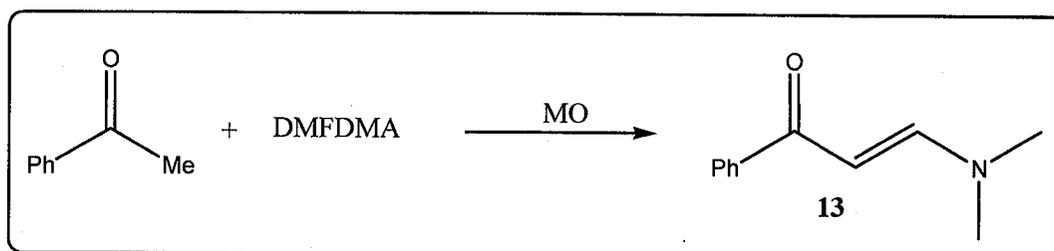


Schéma 22 : Synthèse d'énaminone 13

Les résultats obtenus sont donnés dans le tableau suivant (Tableau 4) :

Réactif	Substrat	Temps(min)	Produit	Rdt(%)	δ ppm ($J_{\text{HH}}, \text{CH}=\text{CH}$)
	DMFDMA	5	 13	86	5,71($J=$ 12,40Hz) 7,80($J=$ 12,40Hz)

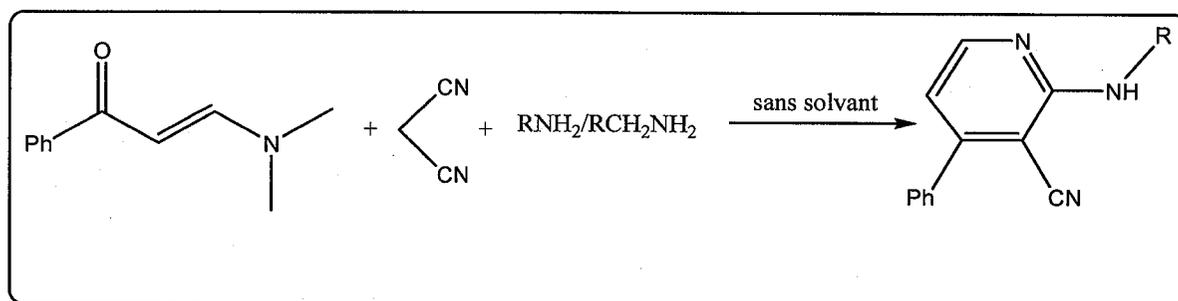
Tableau 4 : Résultat de synthèse d'énaminone 13

Cette méthode est rapide, propre et efficace pour la préparation des énamines.

IV.2.3.2. Etape 2 : Synthèses en one-pot des 2-Aminopyridines :

Au cours de ce travail nous avons mis au point une nouvelle méthode pour la préparation des 2-Aminopyridines qui consiste à l'utilisation des réactions multicomposants.

Nous avons fait réagir les trois réactifs : l'énaminone 13, le malonitrile et les différents amines en quantités stœchiométriques par un chauffage classique pendant 2 heures (Schéma 23).


Schéma 23 : Synthèse des 2-Aminopyridines en one-pot

Les résultats obtenus sont mentionnés dans le tableau suivant (Tableau 5) :

RNH ₂	Produit	Formule brute	Rdt %	Pf °C
MeNH ₂	<p style="text-align: center;">5</p>	C ₃ H ₁₁ N ₃	78	110
Allylamine	<p style="text-align: center;">6</p>	C ₁₅ H ₁₂ N ₃	80	62
benzylamine	<p style="text-align: center;">7</p>	C ₁₉ H ₁₅ N ₃	87	92-94
Isopropylamine	<p style="text-align: center;">8</p>	C ₁₅ H ₁₅ N ₃	60	79-80

Tableau 5 : Résultats de synthèse des 2-Aminopyridines

V. CONCLUSION :

Dans ce chapitre, nous avons mis au point deux méthodes de synthèse des 2-Aminopyridines.

Ces deux méthodes nous permettent d'obtenir ces hétérocycles substitués en position 3 et 4, de manière simple et efficace, la deuxième méthode qui utilise les réactions en one pot est plus rapide, efficace et économique. Les rendements obtenus sont très bons.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

1. Bourotte, M., Thèse Doctorat, Université de Louis Pasteur, Strasbourg **2004**
2. Salimon, J. ; Salih, N. ; Hussein, H. *Eur. J. Scien. Resear*, **2009**, 2, 256-264
3. Alaa, A.-M. ABdel-Aziz; Hussein, I. El-Subbagh; Takehisa, K. *Bioorg. & Med. Chem.* **2005**, 13, 4929-4935
4. Manna, F. ; Chimenti, A. ; Bolasco, A. ; Filippelli, A. ; Palla, W. *Pharmacological Research*, **1992**, 26, Supplement (I)
5. a) Kawasaki, M.; Suzuki, Y.; Terashima, S. *Chem. Lett.* **1984**, 239. b) Kempte, R.; Brenner. A.-S. *Organometallics* **1996**, 15, 1071. c) Fuhrmann, H.; Brenner. A.-S. *Inorg. Chem* **1996**, 35, 6742; (d) Scott, N. M.; Schareina, T.; Tok, O.; Kempe, R. *Eur. J. Inorg. Chem* **2004**, 3297
6. Gholap, A. ; Todi, k. ; Shirazi, F. *Bioorg & Med Chem* , **2007**, 15, 6705-6715.
7. EL-Tawel, F. ; Elagemey, A. ; *Bull. Chem. Soc. Jpn*, **1993**, 66, 464-468.
8. Manna, F.; Chimenti, A.; Bolasco, A.; *Eur. J. Chem*, **1999**, 34, 245-254.
9. William, K.; Hagmann, C.-G.; Caldwell, L.-P. *Bioorg & Med Chem* **2000**, 10, 1975-1978.
10. Tu, S.; Jiang, B.; Zhang, Yan. *Org. Biomol. Chem* , **2007**, 5, 355-359.
11. Guo, K.; Thompson, J. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 5300-5311.
12. Poola, B.; Choung, W. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10798-10801.
13. Bietlot, E. Facultés Universitaires Notre-Dame de la Paix, *Thèse Doctorat*, Belgique, **2006** .
14. Gao, G.H.; LU, L.; Gao, J.b.; Liu, Y. *CHEM. RES. CHINISE U.* **2007**, 23(2), 169- 172.
15. Guyot, J. ; Kergomard, A. *Tetrahedron*, **1983**, 39, 1161-1166.
16. Guerro, M. *C.R.Chime*, **2002**, 5, 171-175.
17. Shi, Q.; Chen, J.; Zhunag, Q.; Wang, X. *Chinnese. Chem. Lett.* **2003**, 14, 1242-1245.
18. Li, C.; Tan, T. *Reaction in Aquous Media*. Willey, New York, **1997**.
19. Grieco, P.A, (Ed.). *Organic Synthesis in Water. Blacki Academic and Professional*. London, **1998**.
20. Cruz, P. ; Diez-Barra, E.; Loupy, A.; Langa, F. *Tetrahedron Letters*. **1996** 37, 1113-1116.
21. Cabello, J.A. ; Campelo , J.M. ; Garsia, A. ; Luda, D. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 5195.
22. Gao, Y.; Shi, D.; Zhou, H. ; Dai, G. Y. ; *Youji Huaxue. (Chin. J. Chem. In Chinese)*, **1996**, 16(6), 548.
23. Villemin, D. ; Martin, B. *J. Chem. So. Perkin Tran.*, **1993**, 1, 739.
24. Shi , D.Q . ; Wang, X.S. ; Yao , L.L. *J. Chem. Rem .Res.(S)*. **2002**, 344.
25. Balalaie, S.; Nemati, N. *Synth. Commun.* **2000**, 30, 869.
26. Fan, X. ; Hu, X.; X. Zhang, X. ; Wang, J. *Aust. J. Chem*, **2004**, 57(11), 1067.
27. Zahouily , M. ; Salah, M. ; Bahlaouane, B. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 1631
28. Bigi, F. ; Chesini, L. ; Maggi, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64 , 1033
29. McCluskey, A.; Robinson, P. J.; Hill T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 3117.
30. Jones, G. R. N. *Nature*. **1992**, 2 35, 257.
31. Kim, K.D., Park, J. S. *Macromolecules*. **1998**, 31, 7267.

32. Freeman, F. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 329.
33. Davis, T.; Morway. *J. Am. Chem. Soc.* **1945**, 67(7), 1050-1051.
34. Wang, G.-W.; & Cheng, B. *Arkivoc.* **2004**, (ix), 4-8.
35. Erian, A. W. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1991.
36. Abdel Hafiz, I.S. ; Mahfouz, M., *R. Chem. Sci.* **2008**, 120, 339-345.
37. Baladwin, R. ; Ponticello. *J. Org. Chem.* **1978**, 43(12), 2529-2535.
38. Schuda, P. F.; Ebner, C. B.; Morgan, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2567.
39. Elassar, A-Z. A; El-khair, A. A.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 8463-8480.
40. Al-Omran, F.; Elassar, A-Z. A; El-khair, A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 10163-10170.
41. Cocco, M. T.; Congiu, C.; Onnis, V.; Bernard, A. M.; Piras, P. P. *J. Heterocyclic. Chem.* **1997**, 34, 1347.
42. Wiberg, K. B.; Snoonian, J. R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1390.
43. Katritzky, A. R.; Fang, Y.; Donkor, A.; Xu, J. *Synthesis* **2000**, 2029.
44. Reidlinger, C.; Dworzak, R.; Junk, H. *Monatsh. Chem.* **1998**, 129, 1207.
45. a) Valla, A.; Valla, B.; Cartier, D.; Guillou, R.; Labia, R.; Potier, P.; *Tetrahedron Lett* **2005**, 46, 6671-6674. b) Michael, J. P.; de Koning, C. B.; Gravestock, D.; Hosken, G. D.; Howard, A. S.; Jungmann, C. M.; Krause, R. W. M.; Parsons, A. S.; Pelly, S. C.; Stanbury, T. V.; *Pure Appl. Chem.* **1999**, 71, 979-988. c) Valla, A. Valla, B.; Cartier, D.; Guillou, R.; Labia, R.; Florent, L.; Charneau, S.; Schrevel, J.; Potier, P. *Eur. J. Med. Chem.*, **2006**, 41, 142-146.
46. Cheikh, N ; Université UABB, *Thèse de Doctorat*, Tlemcen **2008**.
47. Eddington, N. ; Cox, D.; Roberts, R.; Stables, J.; Powell, C.; Scott, K. *Curr. Med. Chem.* **2000**, 7, 417.
48. Scott, K.; Rankin, G. Stables, J.; Alexander, M., Edafiogho, I.; Farrar, V.; Kolen, K.; Moore, J.; Sims, L.; Tonnut, A. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4033.
49. Foster, J.; Nicholson, J.; Butcher, R.; Stables, J.; Edafiogho, I.; Goodwin, A.; Henson, M., Smith, C.; Scott, K. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2415
50. Edafiogho, I.; Ananthalakshmi, K.; Kombian, S. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5266.
51. Ananthalakshmi, K.; Edafiogho, I.; Kombian, S. *Euroscience* **2006**, 141, 345.
52. a) Potin, D.; Dumas, F.; d'Angelo, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3483. b) Bartoli, G.; Cimarelli, C.; Marcantoni, E.; Palmieri, G.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5328. c) Palmieri, G.; Cimmerelli, C. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 5557. d) Beholz, L. G.; Benovsky, R.; Ward, D. L.; Bata, N. S.; Stille, J. R. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1033
53. Garro Martínez, J. C.; Andrada, M. F.; Estrada, M. R.; Zamarbide G. N. *J. Argent. Chem. Soc.* **2006**, 94, 121 - 127.
54. Venkov, A.; Angelov, P. *Synt. Comm.* **2003**, 33, 3025
55. Zhang, Z.H.; Li, T.S.; Li, J. J. *Catalysis Communications* **2007**, 8, 1615-1620
56. Bartoli, G.; Bosco, M.; MLocatelli, E. ; Marcantoni, P.; Melchiorre, L. *Synlett.* **2004**, 239.
57. Vohra, R.K. ; Renaud, J.L. ; Bruneau, C. *Chem. Commun.* **2005**, 70, 1943.
58. Zhang, Z.H.; L.Y, Yin, Wang, Y.M. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 184.
59. Zhang, Z.H.; Hu, J.Y. *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17, 1447.

60. Khodaei, M.M.; Khosropour, A.R.; Kookhazadeh, M. *Synlett* , **2004**, 1980.
61. Arcadi, A. ; Bianchi, G. ; Di Giuseppe, S. ; Marinelli, F. ; *Green Chem.* **2003**, 5, 64.
62. a) Khosropour, A.R. ; Khodaei, M.M. ; Kookhazadeh, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1725. b) Khodaei, M.M. ; Khosropour, A.R. ; Kookhazadeh, M. *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 209.
63. Gogoi, S.; Bhuyan, R.; Barua, N.C. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 2811.
64. Yadav, J.S.; Kumar, V.N. ; Rao, R.S.; Priyadarshini, A.D. ; Rao, P.P.; Reddy. ; Nagaiah, K. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2006**, 256, 234.
65. Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Morel, A.F. ; Costa, C.C. ; Lima, M.G.; *J. Braz. Chem. Soc.* **2006**, 17 , 184.
66. Gao, Y.H.; Zhang, Q.H.; Xu, J.X. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 909.
67. Kleber, C. ; Barreto.; Silva, W. *Arkivoc* (xii) **2008**, 226-232.
68. Clarissa, P.; Dayse, N. *Cataly. Comm*, **2008**, 9, 1375–1378.
69. Hamdi, M.; Hassneen .; Tayseer ,A. ; Abdallah . *Molecules*, **2003**, 8, 333-341.
70. Schuda, P. F.; Ebner, C. B.; Morgan, T. M. *Tetrahedron Lett*, **1986**, 27, 2567.
71. Lowe, W. *Arch. Pharm.* (Weinheim) **1978**, 311, 414.
72. Lowe, W.; Braun, B.; Muller, B. *J. Heterocycl. Chem*, **1994**, 31, 1577.
73. Abdul-aziz, A.; Abdelkhalik, M.M.; Al-Enezi , A. *Molecules*, **2009**, 14, 68-77.
74. Al-Zaydi, K.M.; Borik, M.R., *Molecules*, **2007**, 12, 2061-2079.

CHAPITRE III :
LES 2-PYRIDONES

I. INTRODUCTION :

Les 2-pyridones (figure 1) constituent une classe importante de composés hétérocycliques azotés, issue de plusieurs composés naturels.

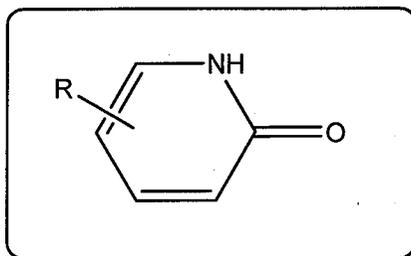


Figure 1 : Les 2-Pyridones

Plusieurs sont douées d'activités biologiques importantes, et nombreuses méthodes de synthèse de cette classe de molécules ont été rapportées dans la littérature.

Dans la partie suivante nous allons donner quelques exemples des produits naturels qui comportent le noyau 2-Pyridone avec leurs propriétés biologiques, ainsi que quelques méthodes permettant l'obtention de ces composés.

II. PROPRIETES BIOLOGIQUES DES 2-PYRIDONES :

L'intérêt élevé des dérivés des 2-Pyridones est lié à la présence du noyau 2-Pyridone ainsi qu'à la nature et la position du substituant sur l'hétérocycle.

Quelques exemples de composés naturels comportant le noyau 2-Pyridone sont présentés dans la Figure 2.

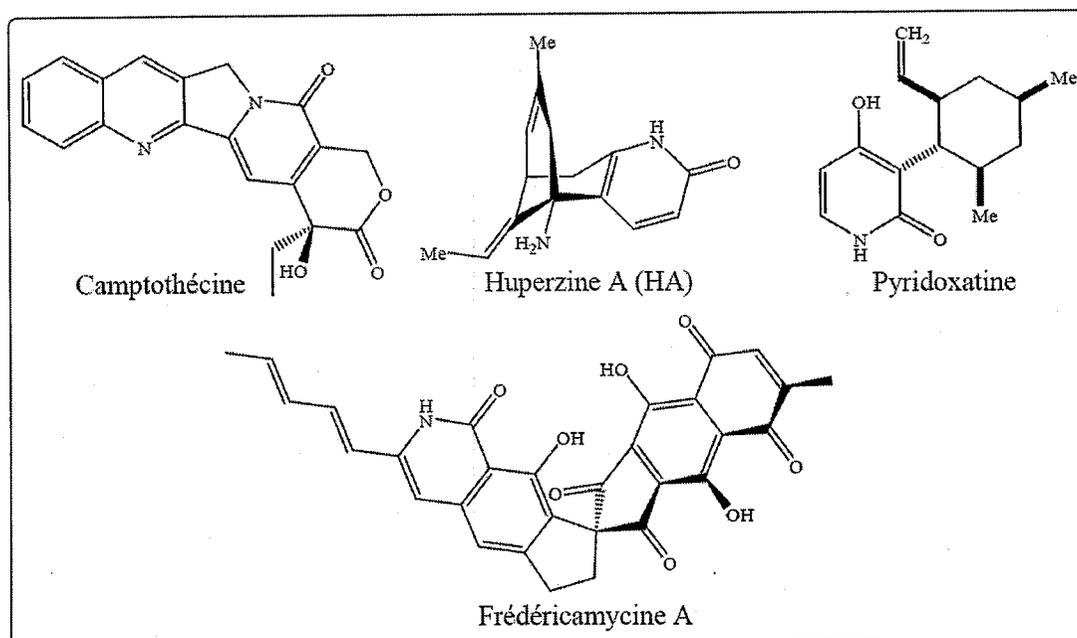


Figure 2 : Structures de quelques molécules naturelles comportant un noyau 2-pyridone

La Camptothécine (CTP) est un produit naturel isolé à partir d'une plante chinoise *Camptotheca acuminata* par Wall et coll. [1, 2]. Elle possède une activité contre la leucémie et d'autres séries de tumeurs [3].

La Frédéricamycine A est un composé important utilisé aussi en chimiothérapie [4, 5].

L'Huperzine A (HA) est un inhibiteur réversible efficace de l'acétylcholinestérase (AChE) ; c'est un agent psychothérapeutique pour le traitement des patients qui sont atteints de la maladie d'Alzheimer [6, 7].

La Pyridoxatine (1-hydroxy-2-pyridone) a été isolée à partir de *Acremonium sp.* BX86. Il a été montré qu'elle est approximativement 20 fois plus active que la vitamine E12.

Nous pouvons citer aussi la Cerpégine (1,1,5-triméthylfuro[3,4-*c*]pyridine-3,4(1*H*, 5*H*)-dione) (figure 3). La Cerpégine est un alcaloïde naturel extrait d'une plante médicinale indienne (*Ceropegia juncea*) en 1991 par Sivakumar et coll. [8] du

collège médical de Madras en Inde. Cette plante est connue pour ses propriétés tranquillisantes, anti-inflammatoires, analgésiques et anti-ulcéraires [9, 10].

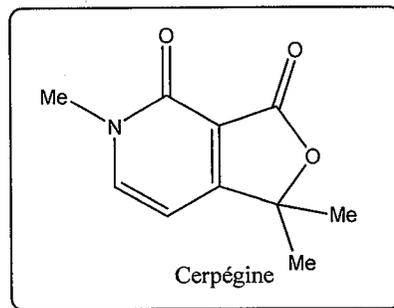


Figure 3

Récemment, dans notre laboratoire une nouvelle synthèse de ce produit a été développée par le docteur Naoual Draoui dans son travail de Doctorat [11].

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

Plusieurs équipes de recherches dans le monde se sont intéressés et s'intéressent toujours à la synthèse des 2-Pyridones.

La méthode la plus intéressante est celle de Balogh et coll. [12] où la 1,6-naphtyridin-5-(6H)-one a été préparée par réaction du 2,6-diméthylpyridine-3,5-dicarboxylate de diéthyle avec la 1,3,5-triazine en présence d'éthanolate de sodium dans l'éthanol à reflux (schéma 1).

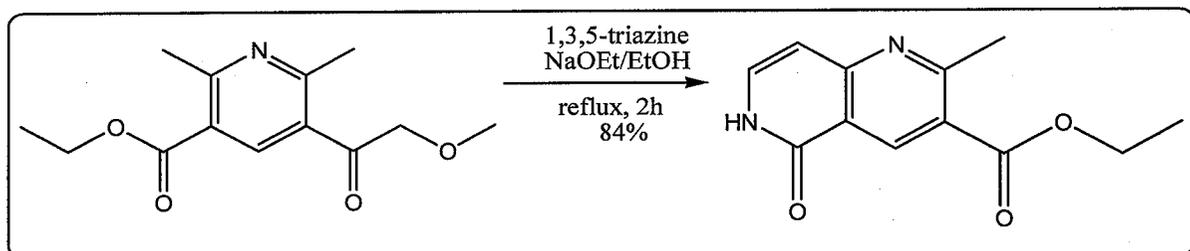


Schéma 1

Une méthode semblable avec des conditions réactionnelles plus dures et des rendements variant de 11 % à 85 % a été décrite par Kleinschron et coll. [13]. L'ester de l'aryl-2,6-diméthyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate réagit avec la 1,3,5-triazine dans le DMF en présence d'hydrure de sodium comme base sous atmosphère d'azote (Schéma 2).

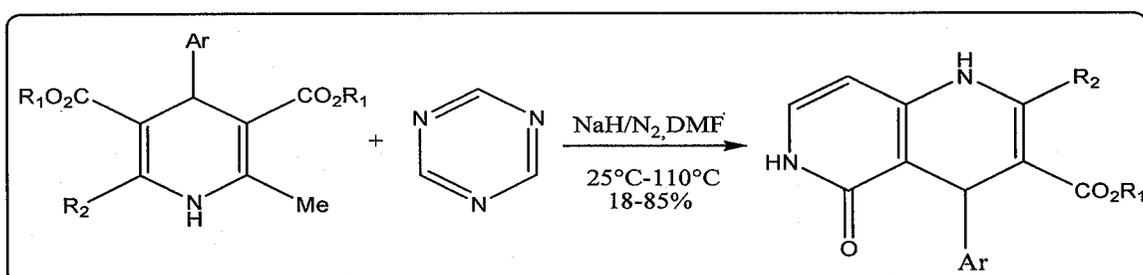


Schéma 2

Ainsi, il existe d'autres méthodes de synthèse ; on peut citer également la synthèse de Nikolay Yu qui utilise le DMFDMA et les méthylènes actifs sous irradiation micro-ondes, cette méthode simple et rapide a donné de bons rendements pour les différents 2-pyridones synthétisées [14] (schéma 3).

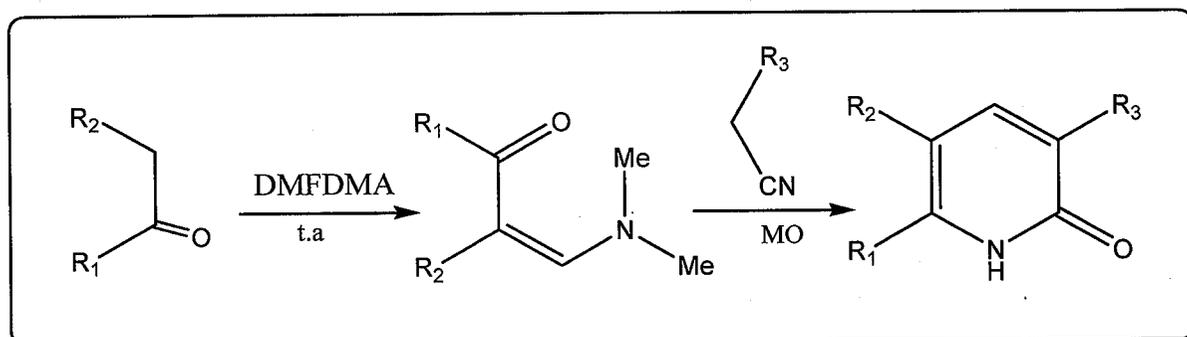


Schéma 3

D'autres synthèses [15-17] ont été lancées par plusieurs chercheurs auparavant, elles sont résumées dans le schéma suivant : (schéma 4).

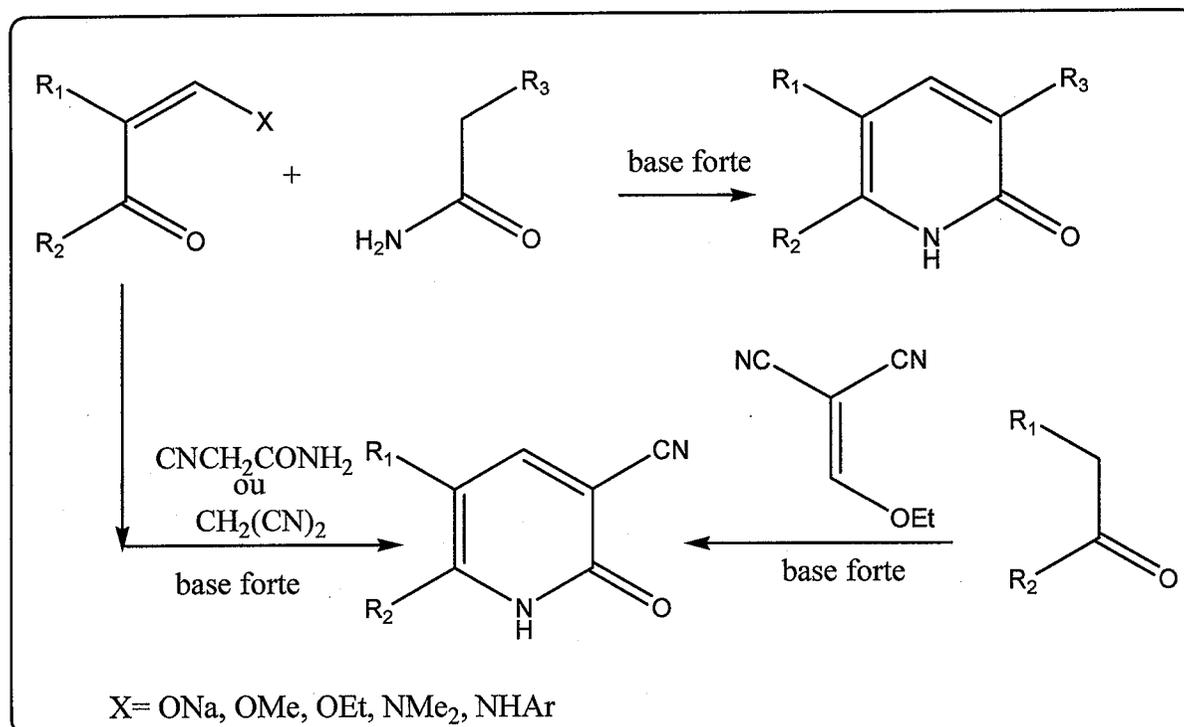


Schéma 4

IV. RESULTATS ET DISCUSSION :

De la même manière que la synthèse des 2-Aminopyridines proposé dans le chapitre 2, nous reprenons dans ce chapitre les deux voies de synthèse convergentes permettant l'accès facile aux 2-pyridones.

1. Utilisation d'un énaminoitrile comme précurseur.

2. Utilisation d'un énaminone comme précurseur.

IV.1. SYNTHÈSE DES 2-PYRIDONES EN UTILISANT L'ENAMINO-NITRILE COMME PRECURSEUR :

IV.1.1. Introduction :

Les travaux menés au laboratoire auparavant ont permis d'élaborer une nouvelle méthode de préparation des noyaux 2-pyridone analogue de la cerpépine. La maîtrise de telles réactions a permis l'émergence de nouvelles stratégies de synthèse. Les travaux présentés dans cette partie ont permis de développer avec succès deux méthodes de synthèse de nouveaux hétérocycles azotés dérivés des 2-pyridones.

IV.1.2. Analyse rétro-synthétique :

Une étude poussée dans la littérature a montré qu'une grande variété de stratégies de synthèses pourrait être envisagée pour préparer ces 2-pyridones.

De notre part nous avons développé une nouvelle voie facile, simple et plus universelle pour la synthèse de ses analogues tout en essayant de respecter les critères de la chimie verte. Pour cela nous proposons le schéma rétro-synthétique suivant (Schéma 5) :

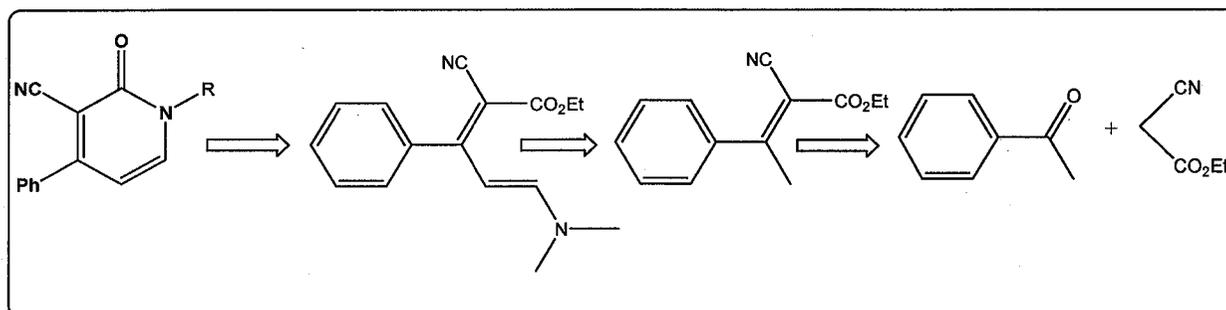


Schéma 5: Rétrosynthèse des 2-Pyridones

La synthèse de ces 2-pyridones implique trois étapes :

- Etape 1 : Préparation d'alcène via la condensation de Knoevenagel
- Etape 2 : Préparation d'énaminonitrile en utilisant le DMFDMA.
- Etape 3 : Cyclisations en 2-pyridones à l'aide de différentes amines.

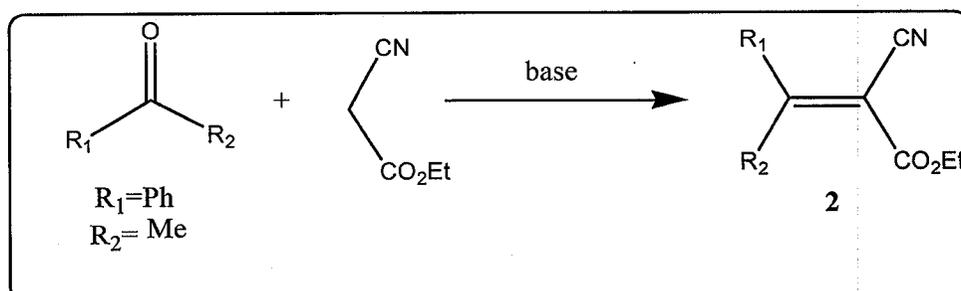
IV.1.3. Synthèse :

On va développer les différentes étapes de synthèse des 2-Pyridones préparées par cette stratégie.

IV.1.3.1. Etape 1 : Synthèse de l'alcène

a/ Préparation d'alcène via la condensation de de Knoevenagel :

Nous avons préparé notre alcène en utilisant les mêmes modes opératoires pour la synthèse de 2-(1-phenylethylidene)malononitrile **1** mais cette fois ci en utilisant le cyanoacétate d'éthyle (schéma 6).

**Schéma 6 : Synthèse de l'alcène 2**

Les résultats de ces synthèses sont donnés dans le tableau suivant (tableau 1) :

Base	conditions	Rendement (Rdt %)
NH ₄ OAc	Sans solvant MO	55
NH ₄ OAc/acide acétique glacial	Sans Solvant Δ	67
NH ₄ OAc/acide acétique glacial	Sans solvant MO	70

Tableau 1: Résultats obtenus de différentes conditions

Nous remarquons d'après le tableau 1 que l'utilisation des micro-ondes donne de meilleurs rendements.

b/ Mécanisme de la condensation de Knoevenagel :

Le mécanisme qui peut être donné est le même que celle de la préparation de 2-(1-phenylethylidene)malononitrile **1** ce mécanisme est général pour tous les méthylènes actifs qui peuvent être utilisés au cours de cette condensation.

IV.1.3.2. Etape 2 : Synthèse d'énaminonitrile

Selon le même protocole utilisé dans le chapitre 2 pour préparer l'énaminonitrile **3**, nous avons préparé le produit **4** (schéma 7).

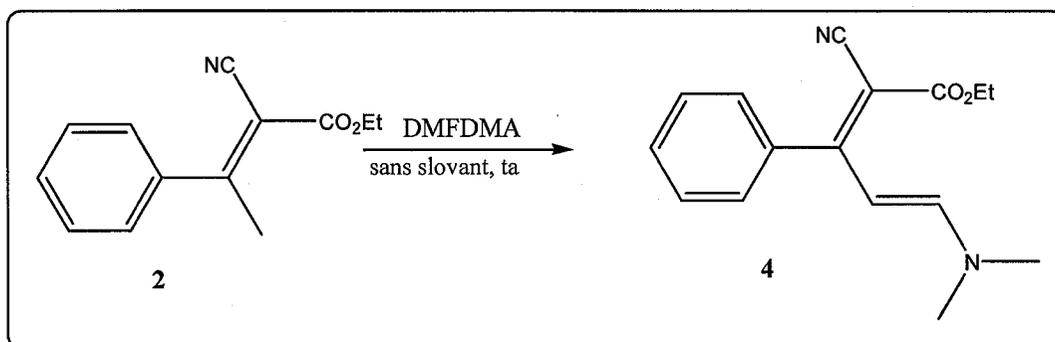


Schéma 7 : Synthèse d'énaminonitrile 4

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous (tableau 2)

Réactif	Substrat	Temps (h)	Produit	Rdt (%)	δ ppm ($J_{\text{HH}}, \text{CH}=\text{CH}$)
 2	DMFDMA	24	 4	85	6,57 ($J=12,80\text{Hz}$) 5,9 ($J=12,80\text{Hz}$)

Tableau 2 : Résultats de synthèse d'énaminonitrile 4

IV.1.3.1. Etape 3 : Cyclisation

Nous avons préparé, sans solvant, nos 2-Pyridones par deux méthodes, la première utilise le chauffage classique et la deuxième utilise les micro-ondes.

Nous avons fait réagir une quantité stœchiométrique des deux réactifs, et nous avons multiplié les exemples d'amines pour avoir de nouveaux 2-Pyridones (Schéma 8).

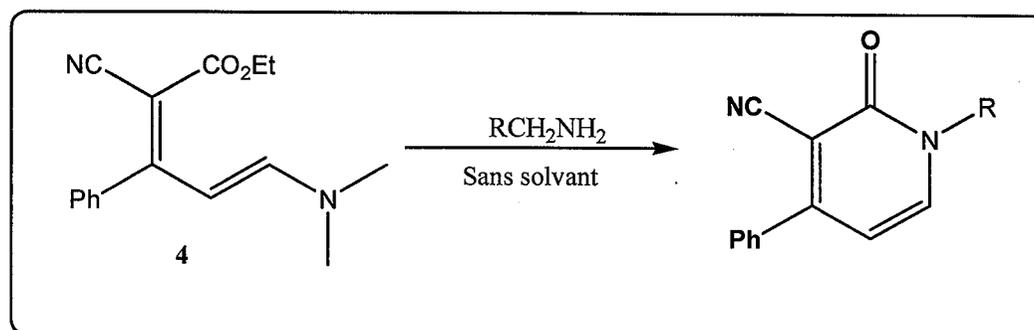


Schéma 8 : Etape de cyclisation.

Les différents résultats obtenus pour la synthèse des 2-Pyridones avec différentes amines sont reportés dans le tableau suivant (tableau 3) :

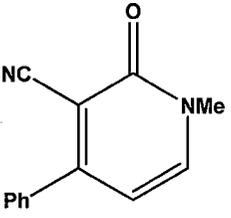
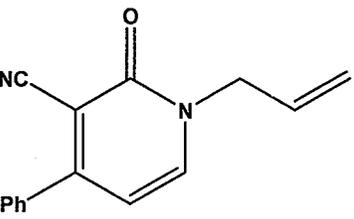
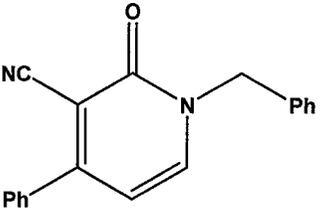
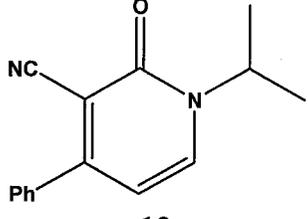
RNH ₂	Produit	Formule brute	Rdt%		Pf °C
			Δ	MO	
MeNH ₂	 9	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	86	90	110
Allylamine	 10	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	76	85	99-100
benzylamine	 11	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O	85	92	134
Isopropylamine	 12	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O	78	87	144

Tableau 3 : Résultats obtenus pour la synthèse des 2-Pyridones.

La deuxième méthode, celle des micro-ondes donne de bons résultats.

Mécanisme de formation des 2-Pyridones :

Nous avons proposé le mécanisme suivant pour la préparation des 2-Pyridones (schéma 9) :

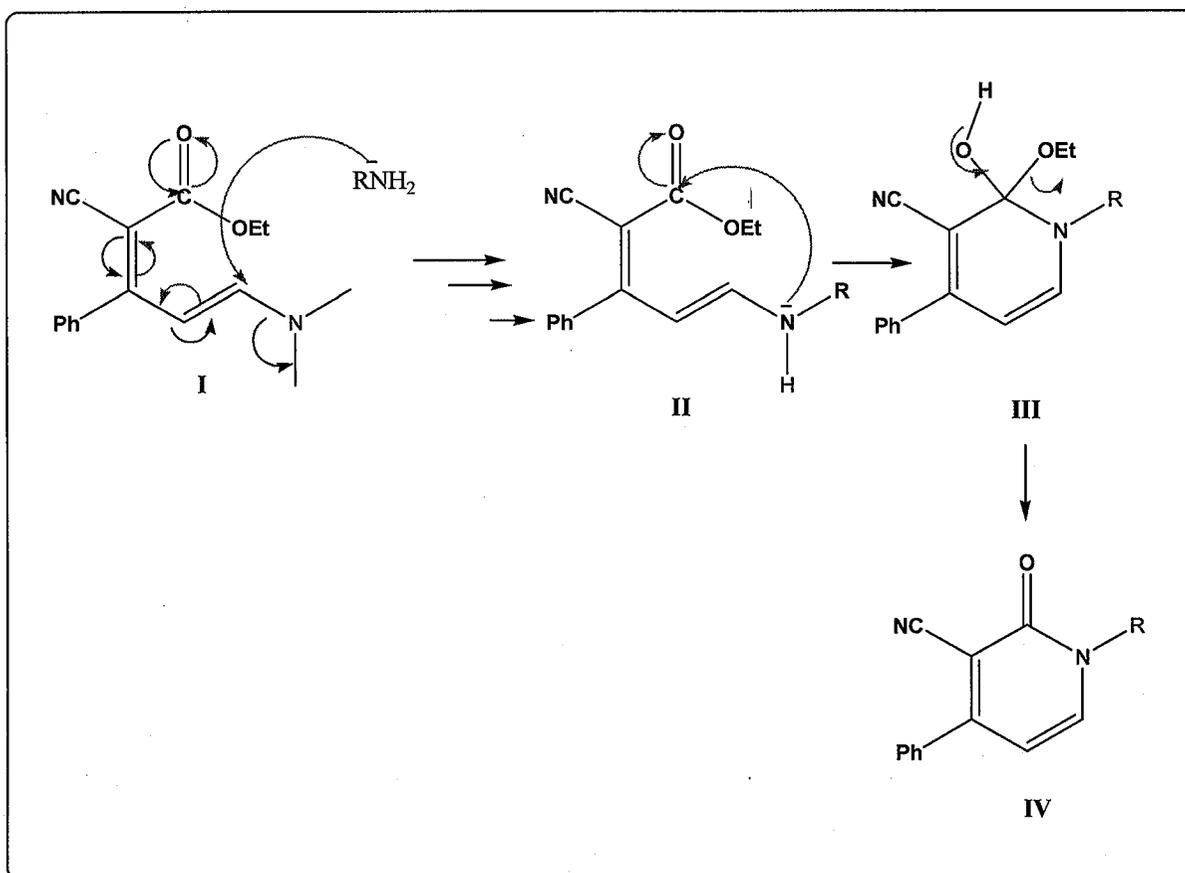


Schéma 9 : Mécanisme de formation des 2-Pyridones.

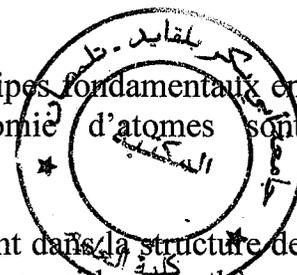
La Synthèse commence par une addition nucléophile de l'amine sur la double liaison de l'énaminonitrile (I) avec départ d'une molécule de diméthylamine ((CH₃)₂NH). Ensuite, le doublet de l'amine secondaire formé (II) s'additionne sur le carbonyle pour former l'espèce (III). Finalement, la réaction s'achève par élimination d'une molécule d'éthanol pour former la 2-Pyridone (IV).

IV.2. SYNTHÈSE DES 2-PYRIDONES EN UTILISANT L'ENAMINONE COMME PRECURSEUR :

IV.2.1. Introduction :

Les réactions multicomposants qui combinent deux principes fondamentaux en synthèse organique, à savoir la convergence et l'économie d'atomes sont particulièrement bien adaptées à la synthèse hétérocyclique.

Les hétérocycles, notamment les 2-Pyridones, se retrouvent dans la structure de très nombreuses biomolécules et de nombreux produits naturels, aussi leur synthèse a toujours été l'un des axes de recherche privilégié de la chimie organique. C'est dans ce contexte que nous avons étudié une nouvelle voie d'accès aux 2-pyridones en one pot.



Les 2-Pyridones peuvent également être préparées par une stratégie de synthèse basée sur l'utilisation d'énaminone. Ces composés sont aisément préparés par cette méthode.

IV.2.2. Analyse rétro-synthétique :

Les 2-Pyridones peuvent également être préparées par une stratégie de synthèse basée sur l'utilisation d'énaminone. Cette synthèse a été optimisée suivant une procédure *one-pot* qui implique deux étapes.

Le schéma rétro-synthétique de cette synthèse est le suivant (schéma 10):

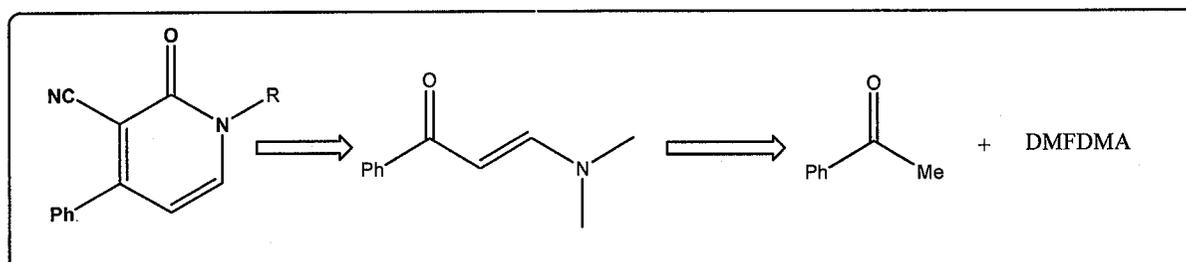


Schéma 10 : Rétrosynthèse des 2-Pyridones.

La première étape consiste en la préparation d'énaminone suivie par une deuxième étape qui applique une réaction en *one pot* à trois réactifs.

IV.2.3. Synthèse :

IV.2.3.1. Synthèse d'énaminone :

Comme nous l'avons mentionné dans le chapitre précédent (le même produit **13** est utilisé).

IV.2.3.2. Synthèse des 2-Pyridones en *one pot* :

Dans cette partie de synthèse, nous avons utilisé un procédé en *one-pot* en mélangeant les trois réactifs à la fois en quantités stœchiométriques (schéma 11).

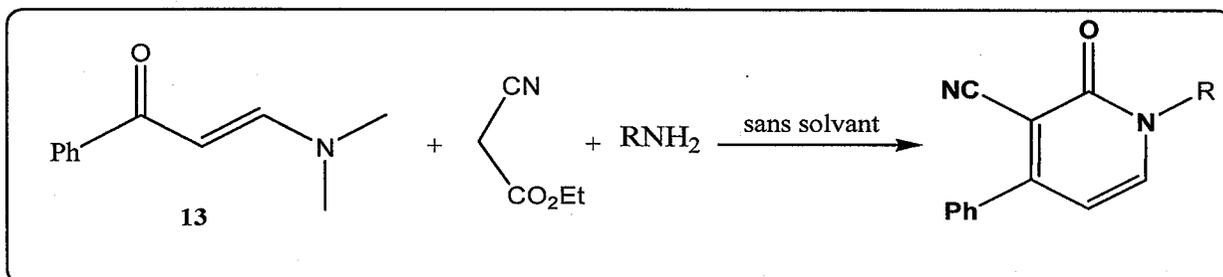
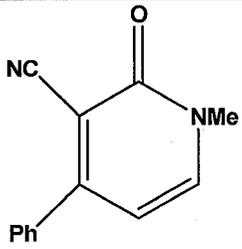
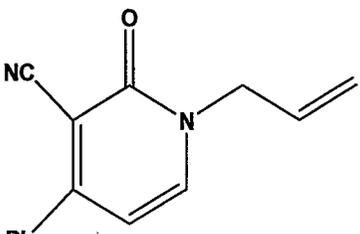
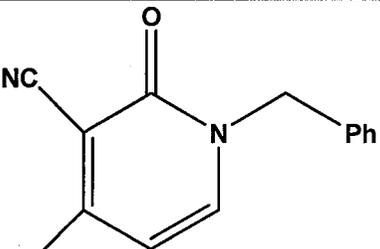
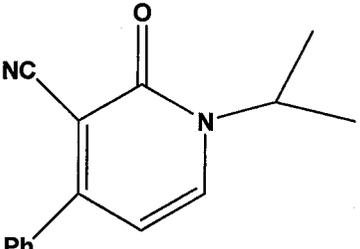


Schéma 11

Les différents résultats obtenus pour la synthèse des 2-Pyridones avec différentes amines sont reportés dans le tableau suivant (tableau 4) :

RNH ₂	Produit	Formule brute	Rdt%	Pf °C
MeNH ₂	 9	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O	93	110
Allylamine	 10	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	89	99
benzylamine	 11	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O	96	134
Isopropylamine	 12	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O	91	144

V. CONCLUSION :

Dans ce chapitre, nous avons exploré deux méthodes de synthèse convergentes des 2-Pyridones portant différentes chaînes sur l'atome d'azote. La deuxième méthode qui utilise les réactions en one-pot est plus rapide, efficace et économique et donnent de bons rendements.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

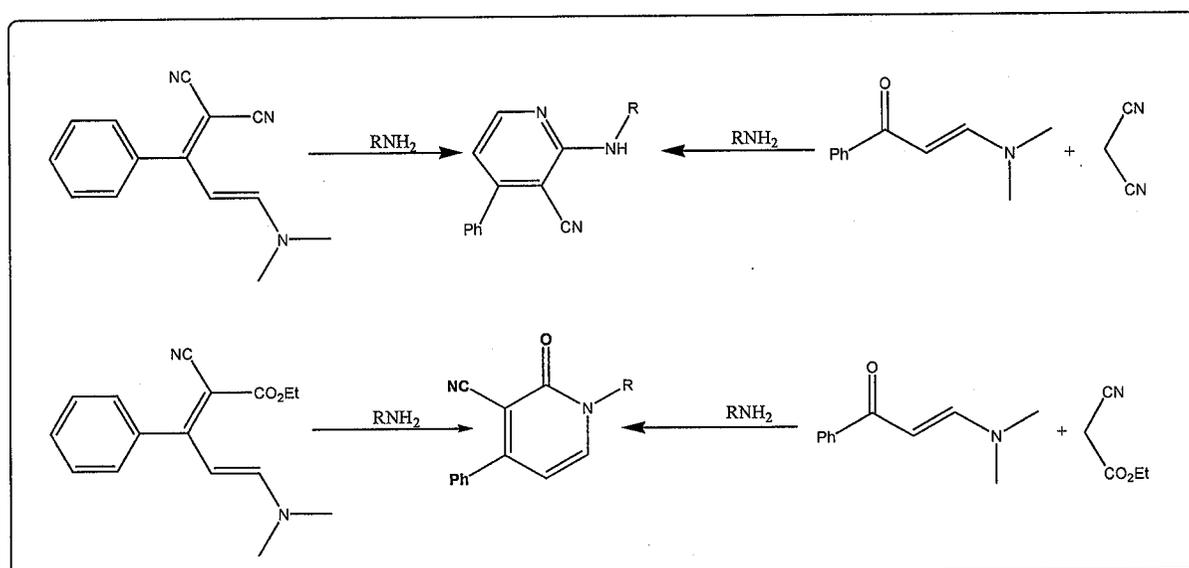
1. Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3888.
2. Wall, M. E. *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 299.
3. Peters, R.; Althaus, M.; Nagy, A.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 498-506.
4. Teshima, Y.; Shin-ya, K.; Shimazu, A.; Furihata, K.; Chul, H. S.; Hayakawa, Y.; Nagai, K.; Seto, H. *J. Antibiot.* **1991**, *44*, 685.
5. Kelly, T. R.; Bell, S. H.; Ohashi, N.; Armstrong-Chong, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6471-6480.
6. Kozikowski, A. P.; Campiani, G.; Sun, L.-Q.; Wang, S.; Saxena, A.; Doctor, B. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11357-11362.
7. Liu, J.-S.; Zhu, Y.-L.; Yu, C.-M.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 837.
8. Snider, B. B.; Lu, Q. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 8065-8070.
9. a) Usman, A. S.; Narayanaswamy, V. *J. Res. Indian Med.* **1970**, *5*, 10. b) Sukumar, E.; Gopal, R. H.; Rao, R.B.; Viswanathan, S.; Thirugnanasambantham, P.; Vijayasekaran, V. *Fitoterapia* **1995**, *66*, 403-406.
10. Jong, Y. -J.; Snell, E. E.; *J. Biol. Chem* **1986**, *261*, 15112.
11. Cheikh, N. Université UABB, Thèse de Doctorat, Tlemcen **2008**.
12. a) Balogh, M.; Hermeicz, I.; Nàbor-Szabo, G.; Simon, K.; Mészàros, Z. *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1986**, 53-57. b) Balogh, M.; Hermeicz, I.; Simon, K.; Pusztay, L. *J. Heterocyclic Chem.*, **1989**, *26*, 1755-1769.
13. Kleinschrohn, J.; Mannhaedt, K.; Hartensten, J.; Satzinger, G. *Synthesis*, **1986**, 859-860.
14. Yu, N.; Behrooz, G.; Belaj, F. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 8633-8644.
15. Sing, B, *Hetrocycles*, **1985**, *23*, 1479-1482.
16. Zacharias, G.; Wolfbeis, O. S. *Monatsh. Chem*, **1974**, *105*, 1283-1291.
17. Fossa, P.; Boggia, R. *Farmaco*, **1997**, *52*, 523-530.

**CONCLUSION
GENERALE**

CONCLUSION GENERALE

Durant ce travail, nous avons pu mettre au point deux nouvelles voies de synthèses des dérivés des 2-Aminopyridines et des 2-Pyridones substituées en position 3 et 4.

Ces deux méthodes constituent de bonnes voies d'accès à ce type d'hétérocycles, puisqu'elles permettent de faire varier la nature des substituants sur le carbone C₂.



La première méthode consiste à préparer les 2-Aminopyridines et les 2-Pyridones par un procédé en trois étapes distinctes (synthèse de l'alcène puis de l'énaminonitrile suivi par une réaction de cyclisation).

La deuxième méthode utilise un procédé en one pot à trois composants ou l'énaminone est le produit clé. Il nous est vite apparu que la deuxième méthode est beaucoup plus intéressante que la première, puisqu'elle permet d'éviter l'étape de purification d'énaminonitrile.

Cela, nous a permis d'aboutir à trois types de résultats :

a) de nouveaux 2-Aminopyridines et 2-Pyridones ont été synthétisées par ces procédés.

b) les rendements de la réaction en *one-pot* sont supérieurs aux rendements globaux de leur synthèse en trois étapes distinctes.

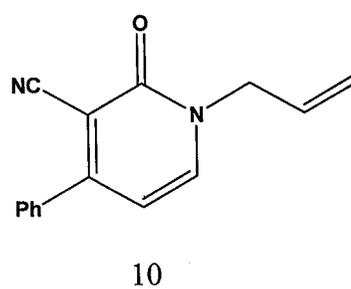
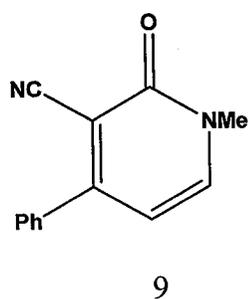
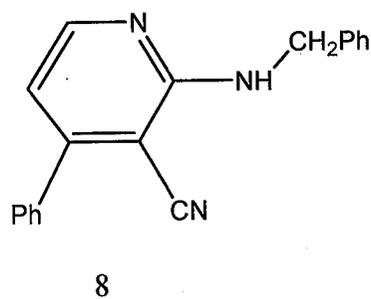
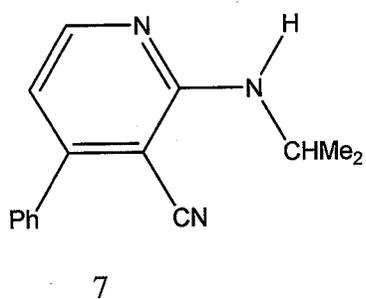
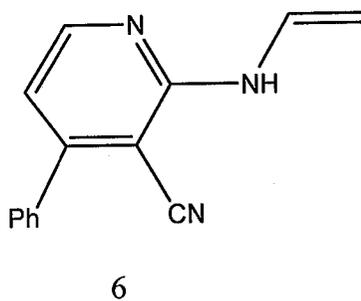
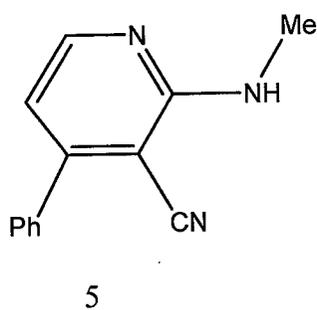
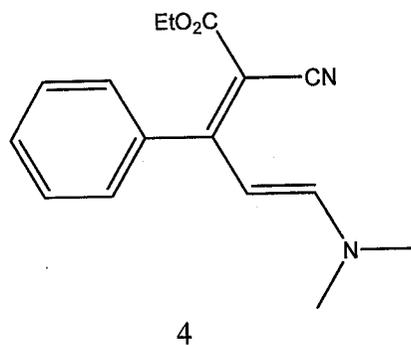
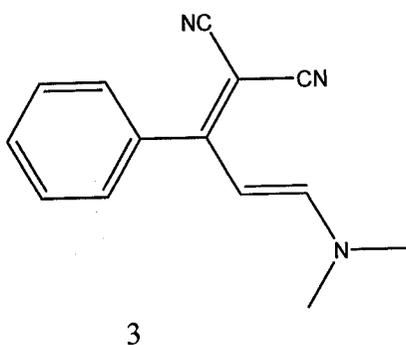
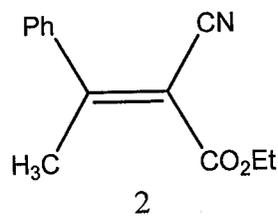
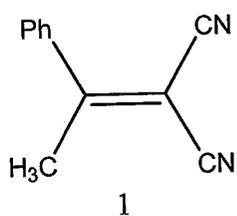
c) notre tentative d'optimisation de ces synthèses à l'aide de micro-ondes ont abouti.

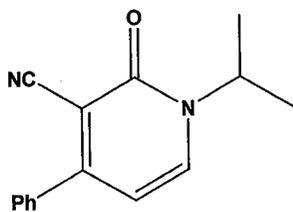
Nous disposons donc actuellement d'une série de molécules qu'il s'agit maintenant de les explorer dans des tests biologiques pour élucider certaines activités qui est notre but pour l'avenir.

En perspective et afin d'approfondir ce travail, pour la synthèse des 2-aminopyridine et des 2-pyridones et leurs dérivées, nous pensons étendre ces méthodes à partir d'autres énamionitriles et énamionones afin de synthétiser de nouveaux hétérocycles importants.

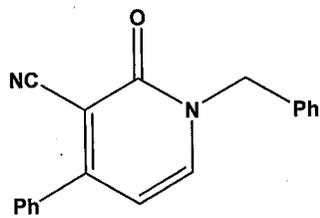
ANNEXES

Récapitulatif des molécules synthétisées

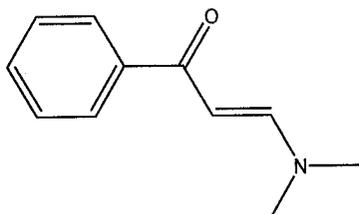




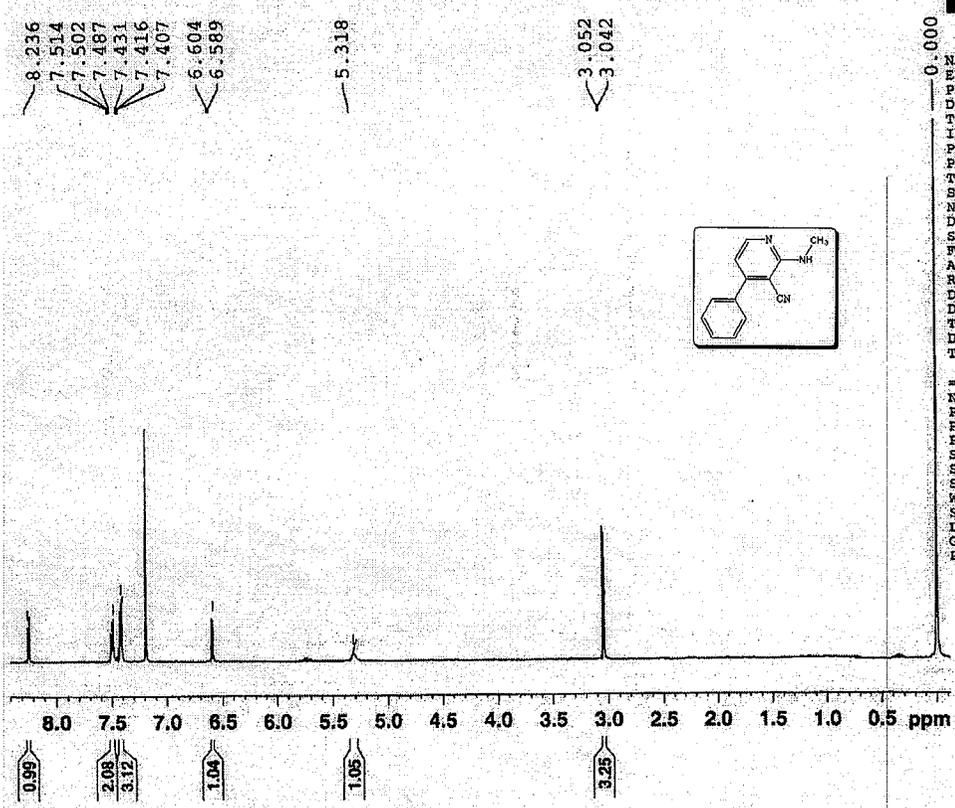
11



12



13



0.000

NAME	ABM23
EXPNO	10
PROCNO	1
Data_	20090605
Time	14.20
INSTRUM	spect
PROBHD	5 mm QNP 1H/13
PULPROG	zg30
TD	65536
SOLVENT	CDCl3
NS	16
DS	2
SWH	8223.685 Hz
FIDRES	0.125483 Hz
AQ	3.9846387 sec
RG	322
DW	60.800 usec
DE	8.00 usec
TE	294.9 K
D1	1.00000000 sec
TDC	1

==== CHANNEL f1 =====

NUC1	1H
P1	12.00 usec
PL1	-1.00 dB
PL12	15.25798988 W
SFO1	400.1324710 MHz
SI	32768
SF	400.1300382 MHz
WDW	EM
SSB	0
LB	0.30 Hz
GB	0
PC	1.00

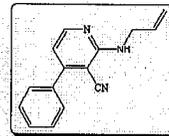
Spectre d'RMN¹H de produit 5



8.299
8.276
7.588
7.565
7.505
7.481
7.260
6.050
5.994
5.948
5.440
5.320
5.274
5.214
5.191
4.221
4.198

```

NAME      Ahm22
EXPNO     10
PROCNO    1
Date_     20090605
Time      14.15
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         2
SWH        8223.685 Hz
FIDRES     0.125483 Hz
AQ         3.9846387 sec
RG         352
DW         60.800 usec
DE         8.00 usec
TE         295.0 K
D1         1.0000000 sec
TDO        1
  
```

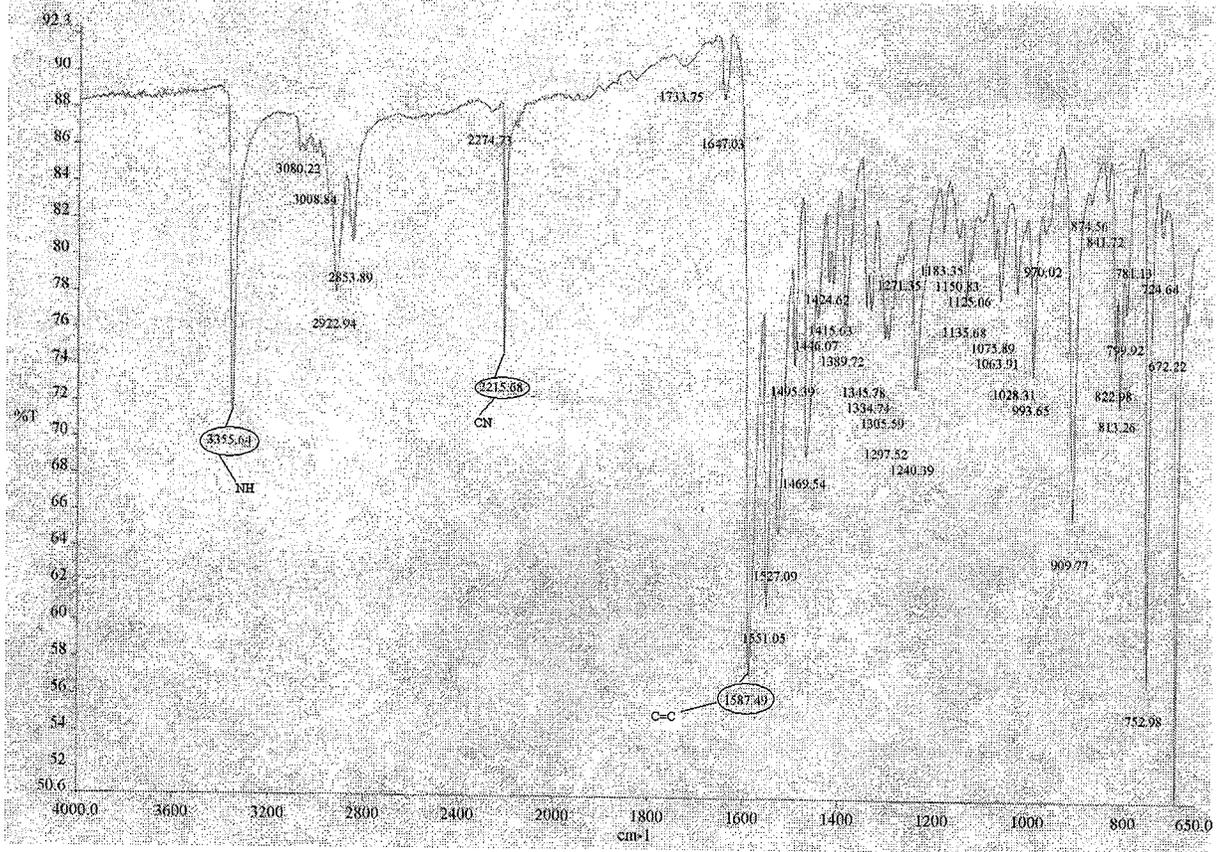


```

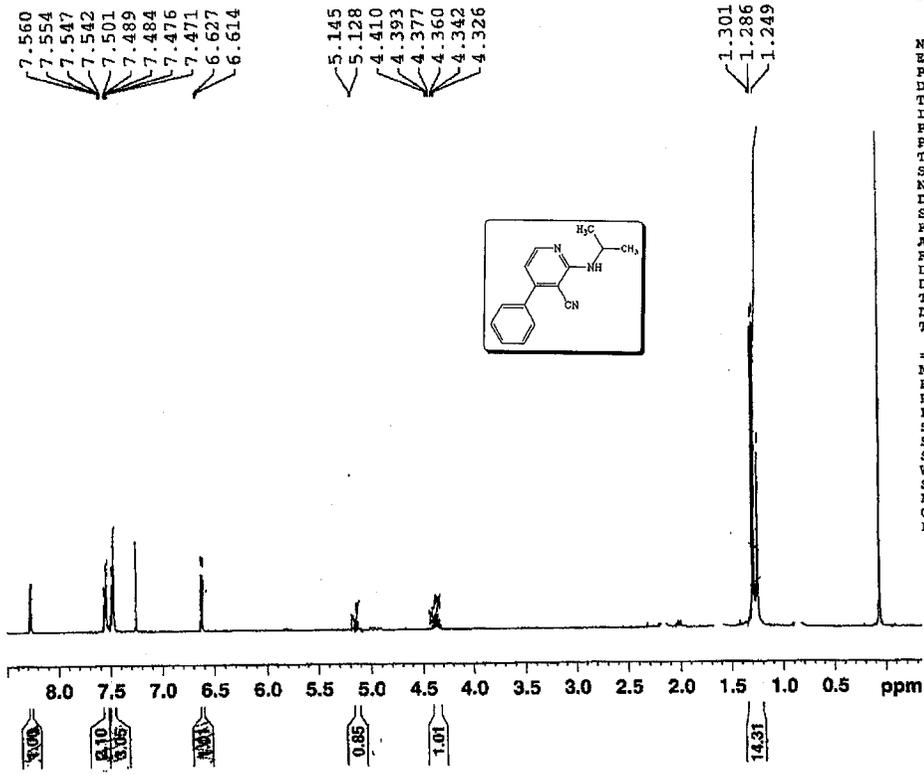
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
F1         12.00 usec
PL1        -1.00 dB
PL1W       15.25798988 W
SFO1       400.1324710 MHz
SI         32768
SF         400.1300103 MHz
WDW        EM
SSB         0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```

8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 ppm

1.00 2.08 3.08 1.01 1.00 0.88 1.05 1.01 2.08



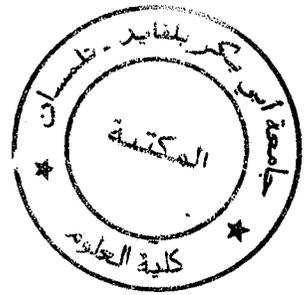
Spectre d'RMN¹H et IR de produit 6

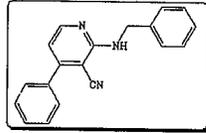
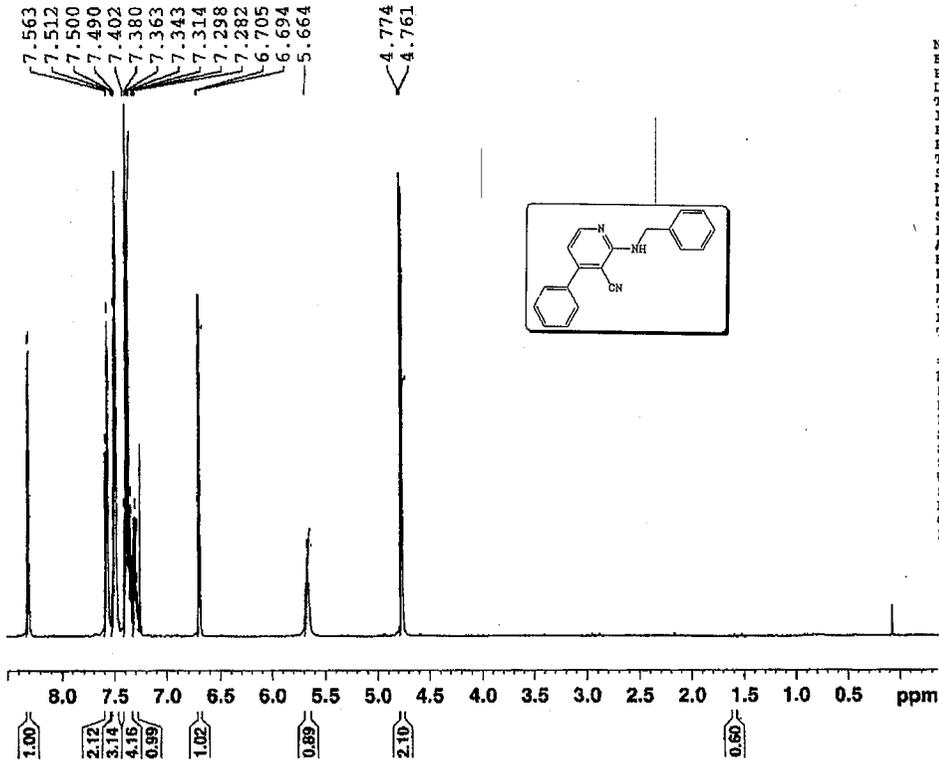


NAME ABM24
EXPNO 10
PROCNO 1
Date_ 20090608
Time 11.39
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8223.685 Hz
FIDRES 0.125483 Hz
AQ 3.9846397 sec
RG 161
DW 60.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.0 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PL1 -1.00 dB
PL1W 15.25798988 W
SFO1 400.1324710 MHz
SI 32768
SP 400.1300107 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

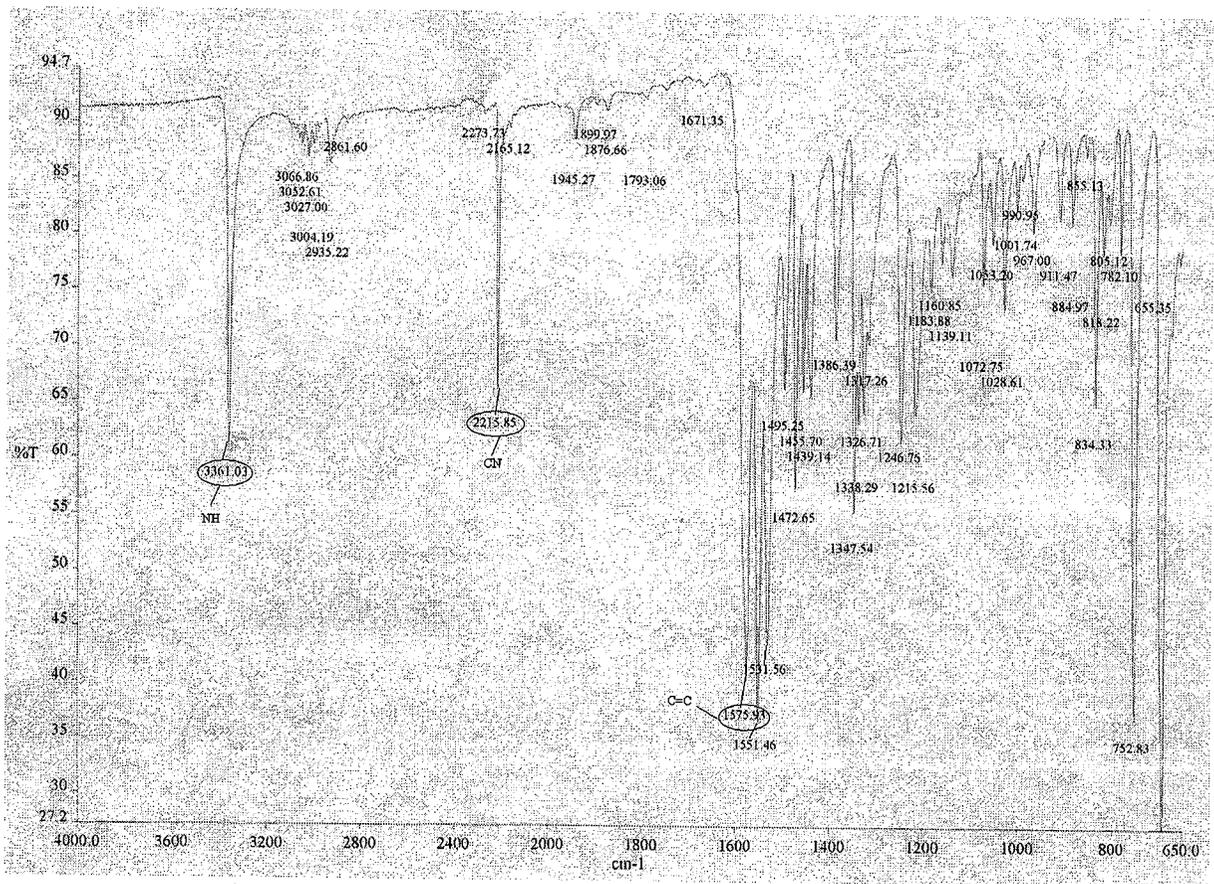
Spectre d'RMN¹H de produit 7





NAME ABm21
EXPNO 10
PROCNO 1
Date_ 20090605
Time 14.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8223.685 Hz
FIDRES 0.125483 Hz
AQ 3.9846387 sec
RG 161
DN 60.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.0 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1

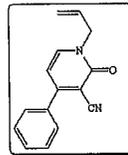
==== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PL1 -1.00 dB
PL1W 15.25798988 W
SFO1 400.1324710 MHz
SI 32768
SF 400.1300121 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



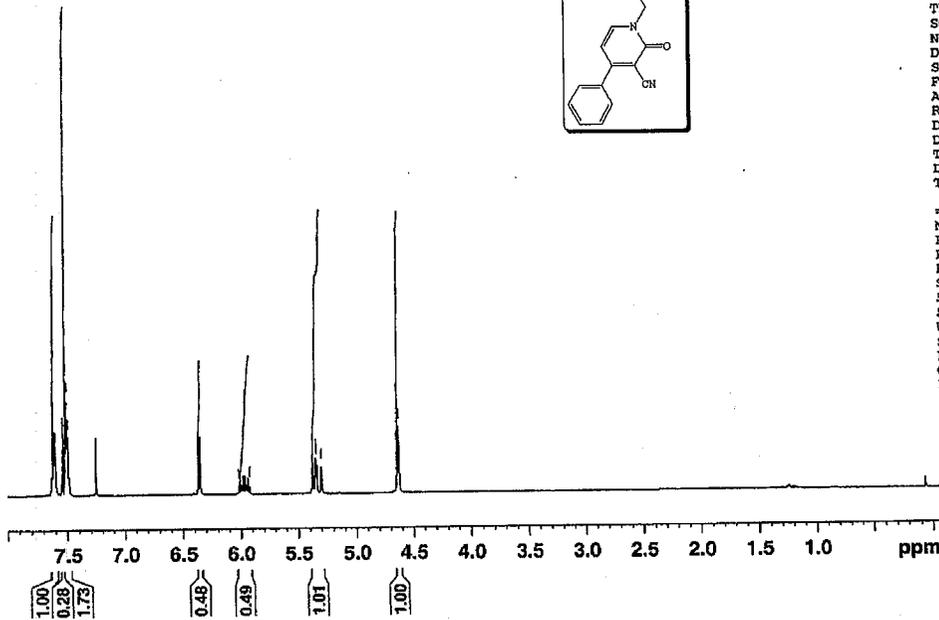
Spectre d'RMN¹H et IR de produit 8



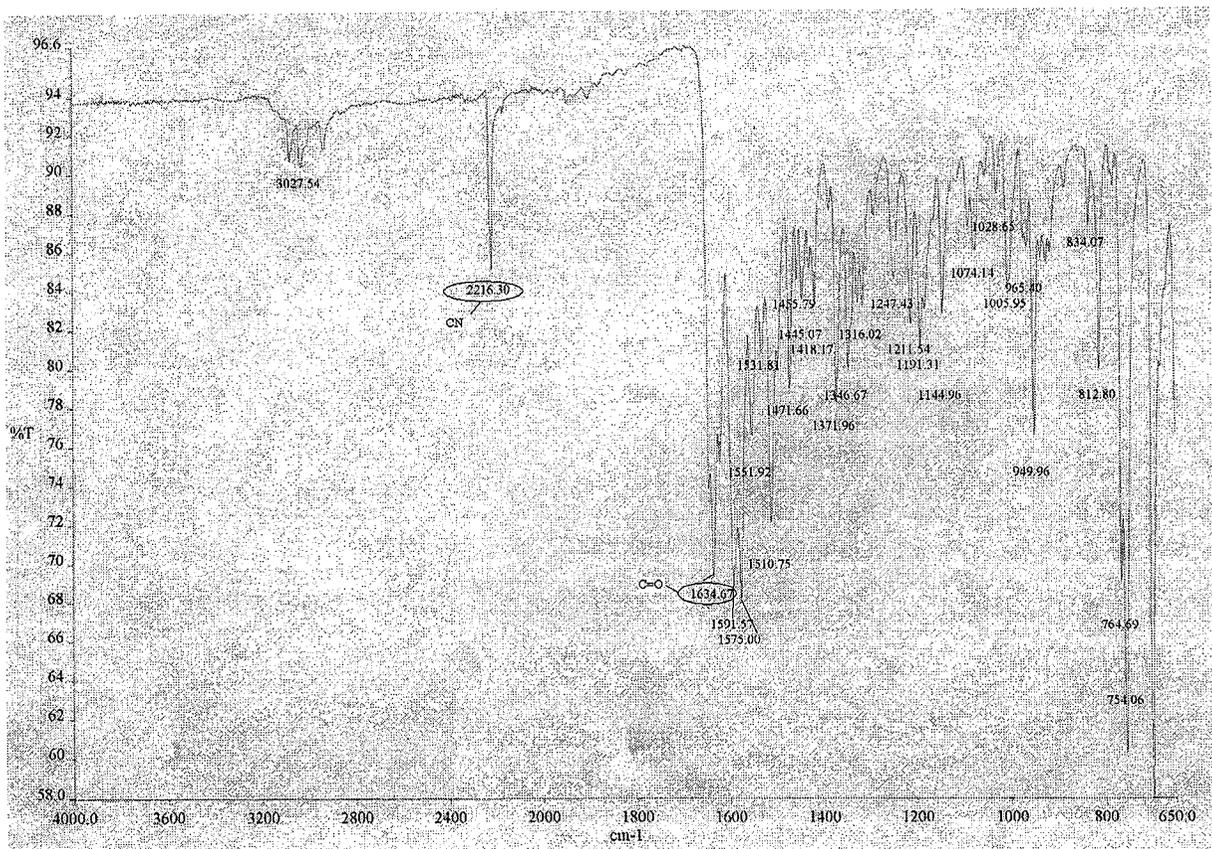
7.601
7.535
7.519
7.510
7.502
7.494
6.369
6.352
6.021
5.921
5.378
5.350
5.342
5.303
4.642
4.628



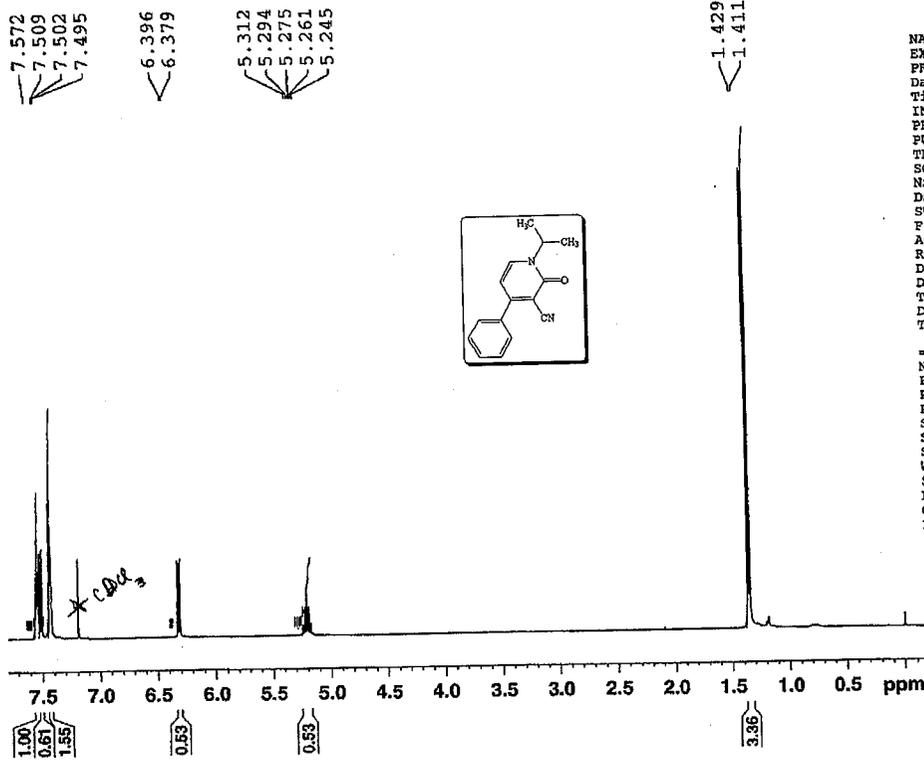
NAME ABM26
EXPNO 10
PROCNO 1
Date_ 20090608
Time 11.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8223.685 Hz
FIDRES 0.125483 Hz
AQ 3.9846387 sec
RG 287
DW 60.800 usec
DE 8.00 usec
TE 295.0 K
D1 1.0000000 sec
TDO 1



===== CHANNEL f1 =====
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PL1 -1.00 dB
PL1W 15.25798988 W
SFOL 400.1324710 MHz
SI 32768
SF 400.1300117 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

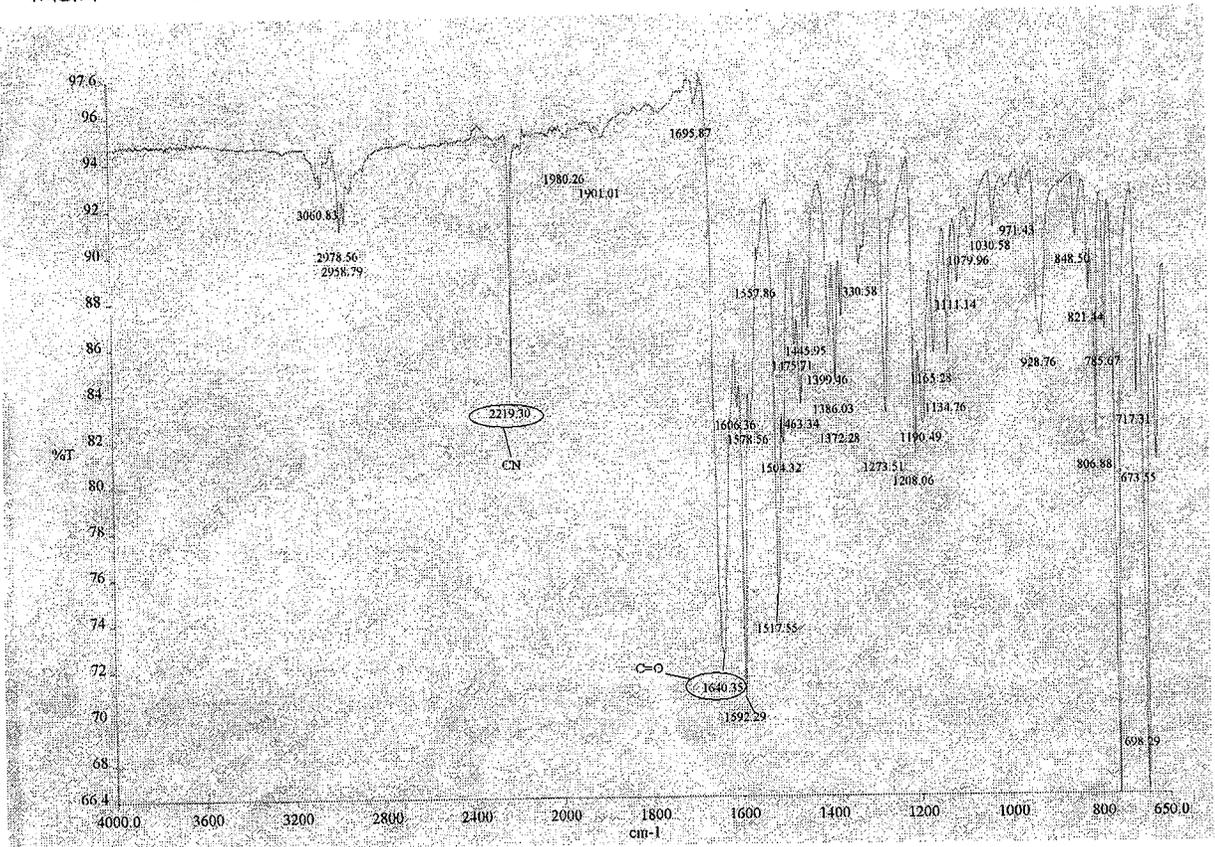


Spectre d'RMN¹H et IR de produit 10

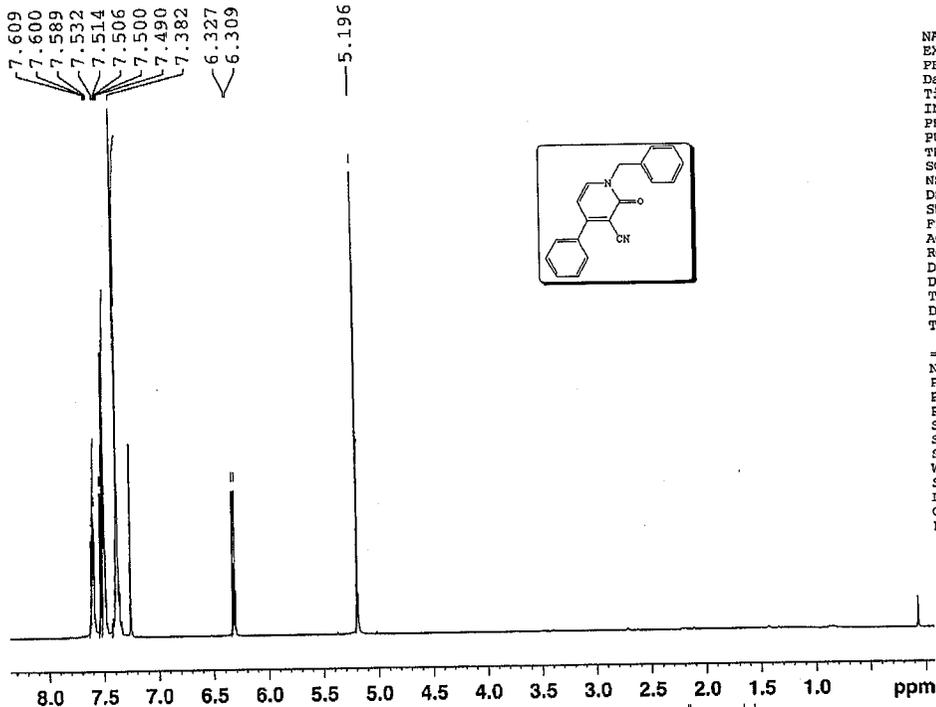


NAME ABM27
 EXPNO 10
 PROCNO 1
 Date_ 20090609
 Time 15.22
 INSTRUM spect
 PROBEHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT CDCl3
 NS 16
 DS 2
 SWH 8223.685 Hz
 FIDRES 0.125483 Hz
 AQ 3.9846387 sec
 RG 287
 DW 60.800 usec
 DE 8.00 usec
 TE 295.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PL1 -1.00 dB
 PL1W 15.25798988 W
 SFO1 400.1324710 MHz
 SI 32768
 SF 400.1300367 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Spectre d'RMN¹H et IR de produit 11

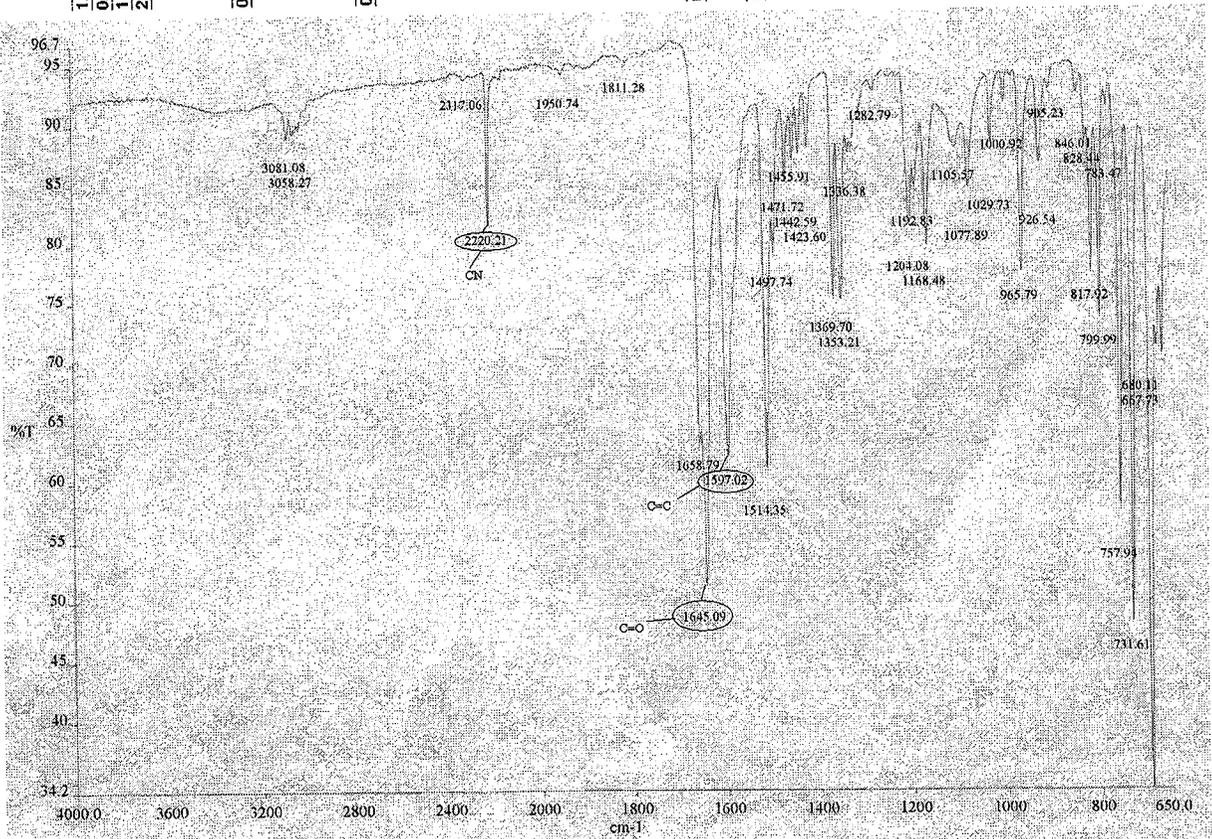
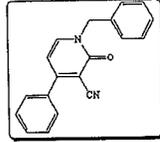


```

NAME      ABM25
EXPNO    10
PROCNO   1
Data_    20090608
Time     11.44
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  CDCl3
NS       16
DS       2
SMH      8223.685 Hz
FIDRES   0.125483 Hz
AQ       3.9846387 sec
RG       322
DW       60.800 usec
DE       8.00 usec
TE       295.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       12.00 usec
PL1      -1.00 dB
PL1W     15.25798988 W
SFO1     400.1324710 MHz
SF       400.1300108 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00
  
```



Spectre d'RMN¹H et IR de produit 12

Résumé :

Les dérivés des 2-Aminopyridines et des 2-Pyridones constituent deux classes de composés appartenant à la famille des hétérocycles azotés, elles sont présentes dans de nombreux produits naturels aux activités biologiques intéressantes et variées.

Les synthèses décrites dans la littérature de ce type de composés sont nombreuses.

Nous avons envisagé deux approches synthétiques pour ces hétérocycles.

La première méthode repose sur l'utilisation d'énaminonitrile comme précurseur et elle implique trois étapes de synthèse.

La deuxième méthode de synthèse est basée sur l'utilisation d'énaminone en réaction multicomposant (en one pot), cette méthode permet un accès direct aux hétérocycles désirés seulement en deux étapes.

Ces deux nouvelles stratégies de synthèses donnent de meilleurs résultats et pourraient permettre l'accès à d'autres types de produits.

Mot clés : 2-Aminopyridines, 2-Pyridones, enaminonitriles, enaminones, chimie verte.

Abstract:

Derivatives of 2-Aminopyridines and 2-Pyridones represent two classes of compounds belonging to the family of heterocycles nitrogen ; they are present in many natural products of various and interesting biological activities.

Syntheses described in the literature of this type of compounds are numerous.

We have considered two synthetic approaches to these heterocycles.

The first method is based on the use of enaminonitrile as precursor and implies three steps of synthesis.

The second synthesis method is based on the use of enaminones in multicomponents reaction (in one pot); this method allows a direct access to the desired heterocycle in two steps only.

These two new synthetic strategies give the best results and could allow access to other types of products.

Key words: 2-Aminopyridines, 2-Pyridones, enaminonitriles, enaminones, green chemistry.

ملخص:

تمثل مشتقات 2-أمينوبريديين و 2-بيريدون نوعين من المركبات التي تنتمي إلى عائلة الحلقيات الأزوتية. توجد هذه المشتقات في العديد من المنتجات الطبيعية ذات النشاط البيولوجي المهم و المتنوع. لتحضير هذه المركبات هنالك عدة طرق.

في بحثنا هذا قمنا باقتراح طريقتين:

الطريقة الأولى تتمثل في استعمال إينامينونتريل و هي في ثلاث مراحل.

الطريقة الثانية تعتمد على استعمال إينامينون في تفاعل متعدد المكونات في (وعاء واحد).

تسمح هذه الطريقة بالحصول المباشر على المركبات المرجوة في مرحلتين فقط.

الإستراتيجيتان الجديدتان أعطيتا نتائج جيدة مما قد يسمح بتحضير أنواع أخرى من المركبات.

الكلمات المفتاحية: 2- أمينوبريديين، 2-بيريدون، إينامينونتريل، إينامينون، كيمياء خضراء.