

Institut des Sciences  
Département de Sciences de la Matière  
Filière : Chimie

## Mémoire

Pour l'Obtention du Diplôme de Master  
Spécialité Chimie Macromoléculaire

Thème :

---

### Préparation Des Nouveaux Hétérocycles à Six Chainons

---

Présenté par :

- Melle. **KEBAILI Asmaa**
- Mme. **KECHAD Fadia**

Soutenu en : 03 / 09 / 2020

Devant le jury composé de :

*Président : Mme. BAILICHE Zohra*

*(M.C.A) C.U.B.B.A.*

*Examineurs : Mme. RAMDANI Nassima*

*(M.C.B) C.U.B.B.A.*

*Encadrante: Mme. KIBOU Zahira*

*(M.C.A) C.U.B.B.A.*

## ***Dédicace***

*Je dédie ce modeste travail à :*

***Ma très chère mère :*** *affable, honorable, aimable, tu représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi*

***Mon cher père:*** *une dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être*

*« Que dieu les gardes et les protèges »*

***Mes très chères sœurs :*** *Aicha, Amel, Fatima et mes nièces : Meriem, Fatima, Amina et mes neveux Abdelkader et Mouaad*

***Mes très chères amies :*** *les étoiles de ma vie avec qui j'ai passé un très bon moment : Selima, Saadia, Chahrazed, Sarra, Chaimaa ; les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous, je vous souhaite du succès, de la santé et du bonheur*

***Mes très chères amies et collègues :*** *qui j'ai passé avec vous les bons et les mauvais moments d'études de la chimie durant toutes ces années : Siham et Fadia ; je vous souhaite du succès et de bonheur, je n'oublierai jamais les jours les plus incroyables que nous avons passés ensemble*

*Et à tous ceux qui m'ont aidé et encouragé par amour et sincérité*

*Et à tous mes amis de la promotion de Master chimie Macromoléculaire*

***(Asmaa)***

## ***Dédicace***

*Je dédie ce mémoire :*

*A mon cher papa(Mohammed)*

*A ma chère maman (Fouzia)*

*Qui étaient toujours à mes côtés et qui n'ont jamais cessé de me soutenir de m'encourager :  
simples mots ne me permettront de vous exprimer mes remerciements.*

*A mon cher mari (Benamer) qui m'a également soutenu.*

*A mes frères Amine et Abdelkader qui je souhaite un avenir plein de réussite.*

*A ma famille, grande et petite.*

*A mes chères amies Asmaa et Siham qui me tient beaucoup.*

*A mes chères copines d'enfance.*

*A tous mes amis de la promotion durant mes années universitaires de 2015 à maintenant.*

***(Fadia)***

## REMERCIEMENT

*Nous remercions le bon dieu tout puissant, de nous avoir donnés la force pour survivre, ainsi que l'audace pour dépasser toutes les difficultés. Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire du Centre Universitaire d'Ain Temouchent.*

*Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à notre respectueuse encadrante **Mme « KIBOU Zahira »** maitre de conférence « A » au Centre Universitaire de Ain Temouchent pour son aide, sa disponibilité immédiate à tous moment , pour ces précieuse conseils, ses encouragements et la grande bienveillance avec la quelle à dirigée ce travail , sa compétence , sa rigueur scientifique et sa clairvoyance , nous espérons ne pas avoir déçue sa confiance.*

*Nous exprimons aussi nos remerciements à **Mme « BAILICHE Zohra »** maitre de conférences « A » au Centre Universitaire d'Ain Temouchent pour avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire de master.*

*Nos sincères remerciements vont aussi à **Mme « RAMDANI Nassima »** maitre de conférence « B » au Centre Universitaire de Ain Temouchent pour avoir voulue examiner ce travail.*

*N'oublions pas de remercier les ingénieurs de Laboratoire de Chimie de Centre Universitaire d'Ain Temouchent « **Bahria** » et « **Wahiba** » pour leurs aides et encouragements. Nos remerciements s'adressent également à **Melle « MOKRI Fatima Zohra »** ingénieur du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique à l'université de Tlemcen pour les analyses IR.*

*Enfin, nous remerciant chaleureusement, tous les personne, de prés ou de loin qui nous apporté leurs sollicitudes pour terminer ce travail.*

---



---

## Sommaire

Abréviation.....	1
------------------	---

### Introduction générale

I. Introduction générale.....	3
II. Présentation de sujet.....	3

### Chapitre 1 : Etude bibliographique

I. Introduction.....	4
II. Caractérisation physico-chimique de 2- pyridone.....	4
III. Quelques exemples de composés naturels comportant le noyau 2- pyridone possédant des activités biologiques et thérapeutiques.....	5
IV. Quelques synthèses des 2-pyridone décrites dans la littérature.....	9
V. Réactivités de 2-pyridone.....	17
VI. Conclusion.....	20
VII. Référence bibliographique.....	21

### Chapitre 2 : Résultats et discussions

I. Introduction.....	23
II. Synthèse de 2-pyridone.....	23
II.1. <u>Etape 1</u> : Préparations des alcènes.....	23
II.2. <u>Etape 2</u> : Préparation des cyanoacétamides.....	24
II.3. <u>Etape 3</u> : Cyclisation en 2-Pyridone.....	25
II.3.1. Synthèse de 2-Pyridone à partir des alcènes et des cyanoacétamides.....	25
II.3.2. Mécanisme générale de la cyclisation de 2-Pyridone.....	27
II.3.3. Synthèse de 2-Pyridone par la méthode one pot.....	28
III. Conclusion.....	29

### Chapitre 3 : partie expérimentale

Matérielles et méthodes.....	30
<u>Etape1</u> : Synthèse des alcènes.....	31
• Préparation d'éthoxyméthylene malononitrile.....	31
• Préparation d'éthoxyméthylene cyanoacétate d'éthyle.....	31
<u>Etape 2</u> : Synthèse des cyanoacétamides.....	32
• Mode opératoire générale 1.....	32
• N-benzyl- 2- cyanoacétamides.....	32

• N-butyle -2-cyanoacétamides.....	33
• N-phényle -2-cyanoacétamides.....	33
<u>Etape 3</u> : cyclisation en 2-pyridone.....	34
I. Synthèse de 2-pyridone à partir des alcènes et des cyanoacétamides.....	34
• Mode opératoire générale 2.....	34
I.1. Pour l'éthoxyméthylène malononitrile synthétique.....	34
• 6-Amino-1-benzyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile.....	34
• 6-amino-1-butyle-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile.....	36
I.2. Pour les alcènes commerciaux.....	37
• 6-Amino-1-benzyle-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile.....	37
• Ethyle 2-amino-1-benzyle-5-cyano-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate.....	37
II. Synthèse de 2-Pyridone par la méthode one pot.....	38
• Mode opératoire générale 3.....	38
• 6-Amino-1-benzyle-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile.....	38
<b>Conclusion générale</b>	
Conclusion générale.....	40

## Annexe

## **Abréviation**

### **Unités :**

g: gramme  
mol : mole  
°C : degré Celsius  
ml : millilitre  
cm : centimètre  
min : minute  
h : heure

### **Chimique :**

Cat : catalyseur  
Alun : Aluminium sulfate de potassium dodécahydraté  
P-BEMP : Phosphazène  
THF : Tétrahydrofurane  
MnO<sub>2</sub> : Dioxyde de manganèse  
H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> : Acide phosphotungstique  
i-PrOH : Alcool isopropylique  
Fe(acac)<sub>3</sub> : Tris (acétylacétonato) de Fer  
Dppen : Bis (diphénylphosphino) éthylène  
ZnBr<sub>2</sub> : Bromure de Zinc  
TMEDA : Tétraméthyléthylène diamine  
Me<sub>3</sub>SiCH<sub>2</sub>MgCl : Chlorure de triméthylsilylméthyl magnésium  
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : Carbonate de potassium  
EtOH : éthanol  
H<sub>2</sub>O : l'eau  
CsCO<sub>3</sub> : Carbonate de césium  
DMF : N, N- Diméthylformamide  
MeOH : Méthanol  
MeCN : Acétonitrile  
Et<sub>3</sub>N : Triéthylamine  
CsCO<sub>3</sub> : Carbonate de césium  
DMSO : Diméthylsulfoxyde  
[CP\*RhCl<sub>2</sub>]<sub>2</sub> : le dichlorure de pentaméthylcyclopentaédiényl Rhodium  
NaOAc : l'acétate de sodium  
DDQ : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

DCM : Dichlorométhane

H(Me)N-NH<sub>2</sub> : 1-méthylhydrazine

BuOH : Butanol

AcOH : acide acétique

Ni (Cod)<sub>2</sub> : Bis (1,5-cyclooctadiène) Nickel

K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> : Phosphate de tripotassium

KOH : l'hydroxyde de potassium

Si(OH)<sub>4</sub> : oxyde de Silice (silica gel)

CH<sub>3</sub>NaO: méthanolate de sodium

C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>NO: morpholine

**Techniques :**

S.S : sans solvant

T<sub>ab</sub>: Température ambiante

Δ : chauffage

M.O : micro onde

Rd : rendement

R<sub>f</sub>: rapport frontale

T<sub>f</sub> : Température de fusion

IR : Infrarouge

CCM : chromatographie sur couche mince

# *Introduction Générale*

## **I. Introduction générale :**

Au sein de la chimie, la chimie organique occupe une place prépondérante, du fait de la grande variété de composées à base de carbone.

Les composées organique contenant des hétérocycles sont des composées extrêmement utiles en pharmacie, plus de la moitié des médicaments utilisés actuellement contient des hétérocycles.

La chimie des hétérocycles est un élément central de la chimie organique et de la biochimie, elle est à la fois intéressante pour ces implications théoriques, la diversité dans ces méthodes de synthèse ainsi que pour l'intérêt industrielle des composées hétérocycliques.

D'un point vu chimique, ces composées repose sur un ensemble de structure cyclique contenant au moins un hétéroatome (le plus souvent c'est l'azote, l'oxygène, le soufre), ont comportés un système conjugué ou aromatique qui est l'origine de leur stabilité.

De notre part, notre travail est s'intéresse sur les hétérocycles azotés qui contiennent l'azote comme un hétéroatome.

## **II. Présentation de sujet :**

Notre travail se déroule en deux étapes, la première étape est consacrée a la synthèse des 2-pyridones et la deuxième étape s'intéresse sur l'étude de leur réactivités, le manuscrit proposé se divise en trois chapitres, comme suit :

**Chapitre 1 :** Ce chapitre consiste un aperçut bibliographique sur la synthèse des 2-pyridones avec leur activités biologiques et leur réactivité décrites dans les littératures.

**Chapitre 2 :** Au cours de ce chapitre, nous présentons une voie de synthèse conduisant au motif 2-pyridones puis nous étudierons leurs réactivités.

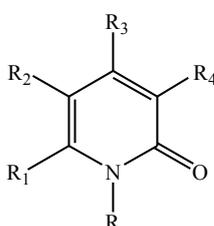
**Chapitre 3 :** Ce chapitre contienne une étude expérimentale de tous les produits préparés au cours de ce travail avec des analyses spectroscopique.

***Chapitre 1 :***  
***Etude Bibliographique***

## I. Introduction :

Les hétérocycles constituent plus que la moitié des composés organique connus, ce qui le rend d'une très grande importance dans les recherches scientifique vis-à-vis leur activité biologique et leur application dans divers domaine, pour ce la leur synthèse est devenue le souci principale des scientifiques et des chercheurs.

En particulier la synthèse d'un groupe de cétone hétérocyclique azoté a six chinons dérivé de la pyridine c'est : **le 2 pyridone** (Figure 1).



**Figure 1** : Structure générale de 2-pyridone

## II. Caractérisations physico-chimiques de 2- pyridone :

Les principales caractérisations de 2-pyridone est résumé dans le tableau 1

**Tableau 1** : caractérisation physico-chimique de la 2-pyridone

<b>Formule brute</b>	C <sub>5</sub> H <sub>5</sub> NO
<b>Nom chimique</b>	1-R-Pyridine-2-one ou 2(1R)- Pyridinone
<b>Synonyme</b>	2-hydroxy pyridine Pyridine-2-ol 2-oxopyridone
<b>La masse moléculaire</b>	95.1 g/mol
<b>Température de fusion</b>	107.8°C
<b>Température d'ébullition</b>	280°C
<b>L'aspect</b>	Un solide cristallin coloré (jaune pale)
<b>La solubilité</b>	L'eau

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

Le noyau de 2-pyridone est un motif structural important que l'on trouve dans de nombreux produits naturels biologiquement actifs ayant de puissantes activités biologiques et thérapeutiques

- **Propriétés pulmonaire**

Le **procaterol** appartient à la classe de médicament appelés « Bronchodilatateur » et plus précisément à celle des agonistes  $\beta_2$  –adrénergiques, ce médicament est utilisé pour les gents qui on une inflammation chronique des voie respiratoires à cause de l’asthme ou une bronchite chronique ou dans le cas d’un emphysème pulmonaire. Doit être prise soit par voie orale ou par inhalation d’aérosol <sup>[1]</sup>(Figure 2).

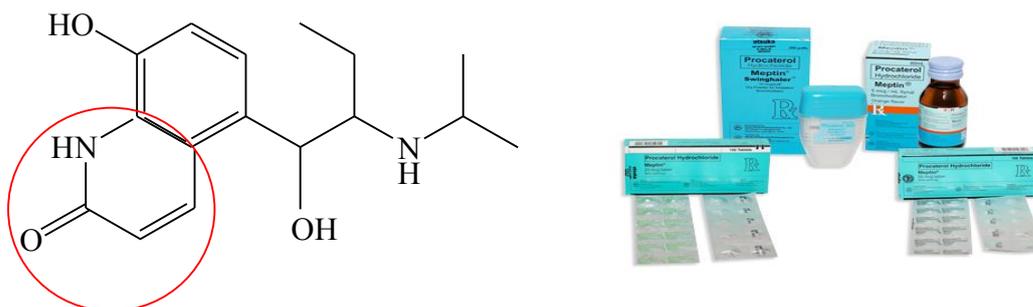


Figure 2 : Structure de Procaterol <sup>[1]</sup>

Le **pirfenidone** est un nouveau type de pyridine cétones (5-méthyle-1-phényle-2(1H) pyridone) est un médicamente de type immunosuppresseur avec des propriétés anti-fibrotique et anti-inflammatoire et anti-convulsant pour traité la maladie de fibrose pulmonaire idiopathique <sup>[2]</sup> (Figure 3).



Figure 3 : Structure de Pirfenidone <sup>[2]</sup>

• **Propriétés oncologiques**

**Irinotecan** est un produit d'origine végétale possède une activité anticancéreuse dérivé de la **campotothécine**, alcaloïde penta cyclique indolizino-quinoléique à fonction lactone isolé d'un arbre de la Chine et du Tibet « **Camptotheca acuminata** ».

L'**Irinotecan** est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal avancé [3-5] (Figure 4).

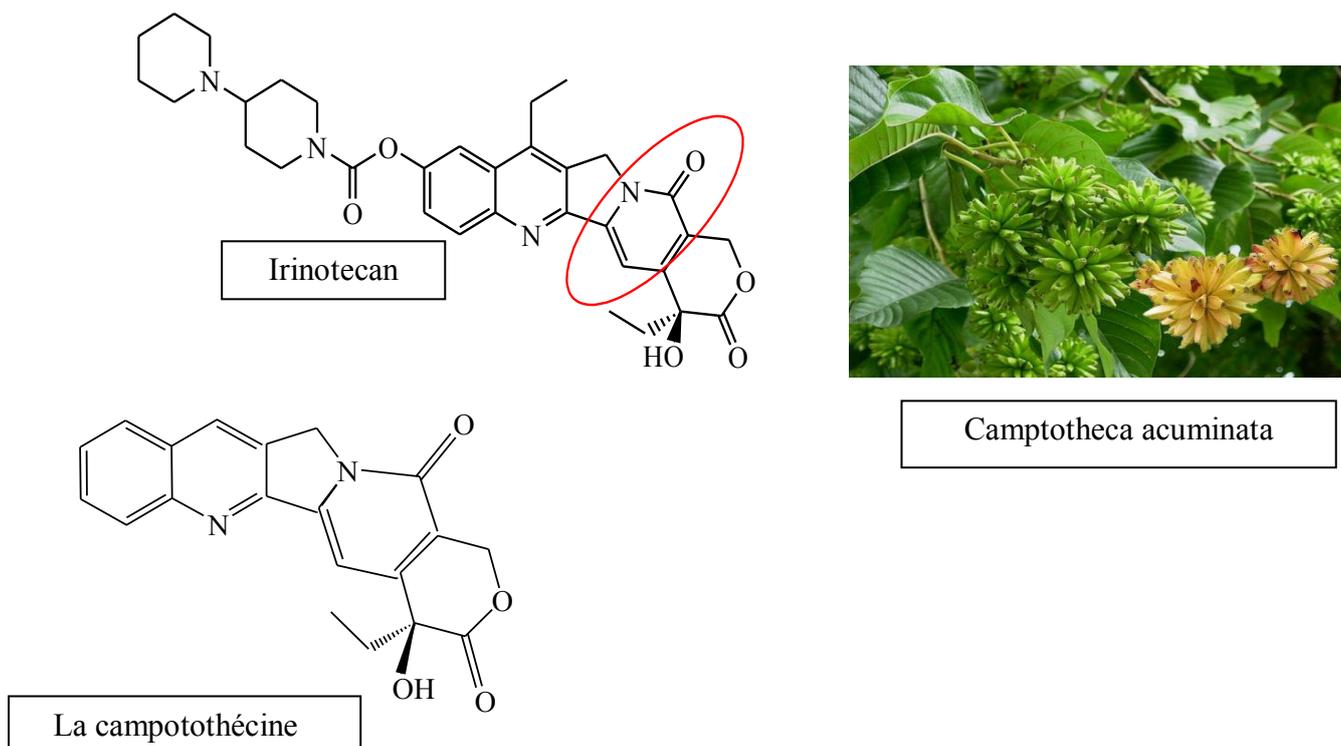


Figure 4 : L'Irinotecan, Campotothécine, Camptotheca acuminata [3,5]

Le **Trametinib** est un pyridopyridinidine appartient à la classe de médicaments antinéoplasique ; est un agent anticancéreux utilisé dans la prise en charge d'un mélanome non désécables ou métastatique porteurs d'une mutation « **cancer cutané** » [6] (Figure 5).

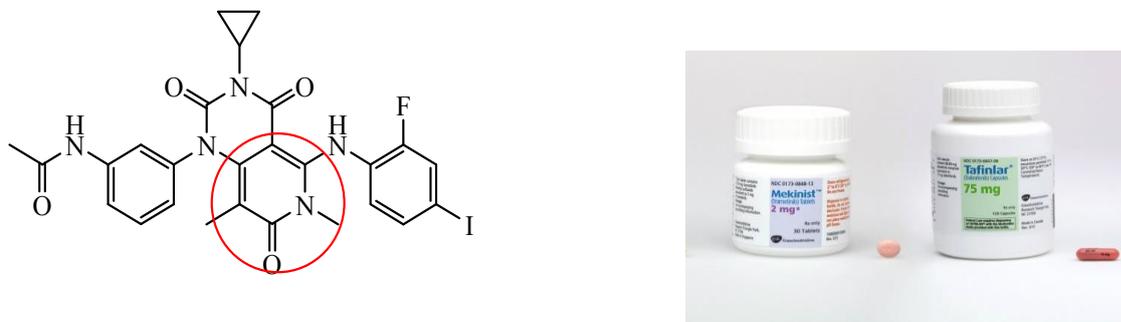


Figure 5 : Structure de Trametinib [6]

- **Autres propriétés :**

La **doravirine (pyridinone)** est un nouvel antiviral de la classe des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (**INNTI**) utilisé comme un traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine « **VIH** » [7] (Figure 6).

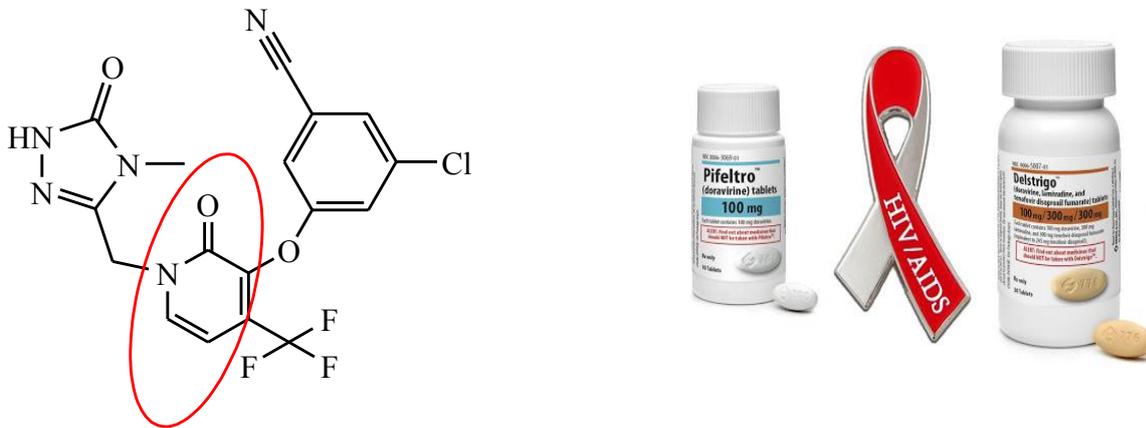


Figure 6 : Structure de la Doravirine [7]

L'**apixaban** est un inhibiteur du facteur Xa à action rapide et une pharmacocinétique prévisible, qui permet un régime à dose fixe. Grâce à ces caractéristiques l'apixaban peut simplifier le traitement de la thromboembolie veineuse en éliminant la nécessité d'une thérapie anticoagulante parentérale initial et d'un suivi en laboratoire, un concept soutenu par des études récentes [8](Figure 7).

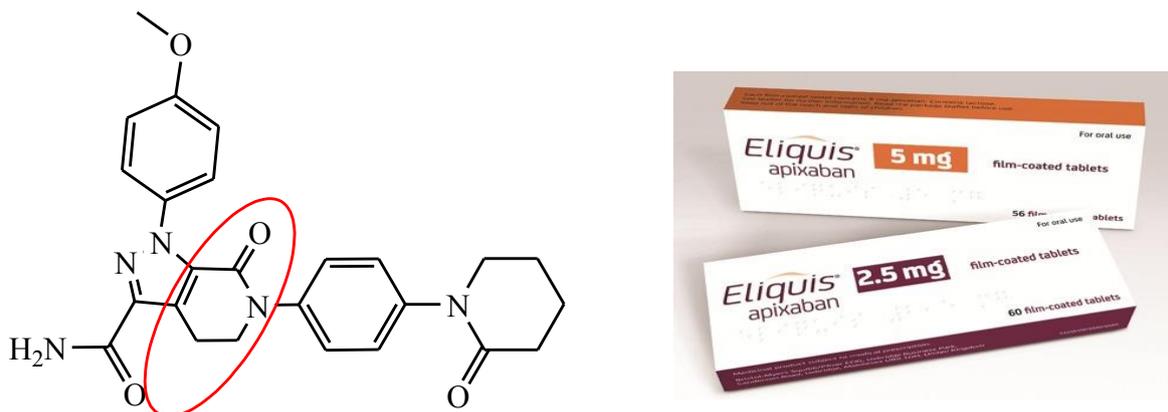


Figure 7 : Structure de L'apixaban [8]

La **cytisine** est un alcaloïde qui l'on trouve dans toute les parties de la plante **cytissus laburnum**, et notamment dans ses graines. D'ailleurs, pendant la seconde guerre mondiale les feuilles de cytissus laburnum étaient utilisées comme substituant au tabac.

Des 1978, l'industrie du tabac a identifié la cytisine comme étant la substance ayant l'action pharmacologique la plus proche de la nicotine en raison de son affinité avec la nicotine les récepteurs et leurs similitudes pharmacologique à la nicotine, est alors la cytisine est utilisée comme un traitement anti-tabac est commercialisée sous le nom de « **Tabex** » et de « **Desmoxan** »<sup>[9]</sup> (Figure 8).



Figure 8 : Structure de la Cytisine<sup>[9]</sup>

**Acalypha indica** L de la famille des Euphorbiacées est une herbe annuelle que l'on trouve à l'état sauvage dans tout le sud de l'Europe, la plante a été utilisée comme médicaments en la médecine traditionnelle depuis l'antiquité comme la gale et d'autres maladies cutanées grâce a leur activité antimicrobienne

Il contient une substance active appelée « **acalyphine** » (cyanopyridone) représente un nouveau type biogénétique de cyanogène glucoside qui dériverait de l'acide nicotinique qui utilisé dans le traitement des gencives douloureuses<sup>[10, 11]</sup> (Figure 9).

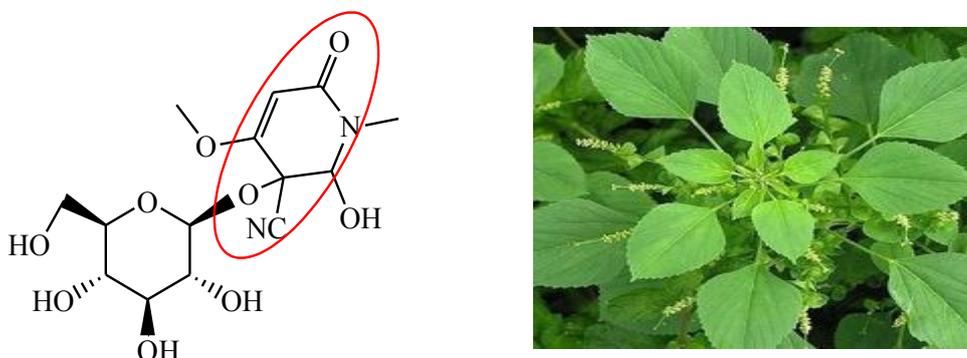


Figure 9 : Structure de L'acalyphine<sup>[10,11]</sup>

#### IV. Quelques synthèses des 2-pyridones décrites dans la littérature :

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

En 2007, Thomas Boisse et ses collaborateurs ont décrit une nouvelle synthèse d'un dérivé de 2-pyridone à partir d'un allène réagit avec 2 équivalent de l'aniline substitué dans le méthanol à reflux pendant 3 à 48h selon l'aniline et à été formées par un excellent rendement<sup>[12]</sup> (Schéma 1).

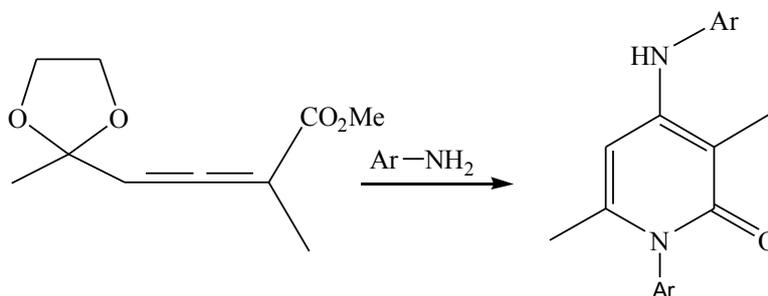


Schéma 1 : Synthèse de Thomas Boisse et coll <sup>[12]</sup>

En 2011, Majid M. Heravi et ses collaborateurs ont réalisé une autre synthèse efficace de 2-pyridone 3,4,6-substituée utilisant une réaction de condensation de cyanoacétamide et l'acétylacétone en présence d'Alun de potassium de sulfate dodécahydraté comme catalyseur dans l'eau, cette méthode présente les avantages d'un temps courts et d'un excellent rendement <sup>[13]</sup>(Schéma 2).

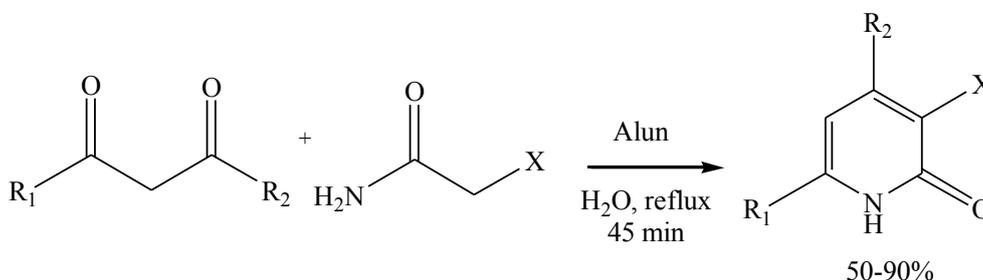


Schéma 2 : Synthèse de Majid M. Heravi et coll <sup>[13]</sup>

En 2012, Christophe Allais et son équipe ont synthétisé de 2-pyridone N-alkyle et N-aryle substituées en deux méthodes différentes à partir de  $\beta$ -cétoamide et alcools propargyliques ou des aldéhydes, des cétones propargyliques. Ces méthodes initiées par l'addition de Michael organocatalysés [3+3] à partir d'un 1,3 -dicarbonyles, la première méthode constitue une fonctionnalisation conceptuelle nouvelle de la liaison CH/NH sans métal, produisant de l'eau comme seul sous-produit, et impliquant des ynals ou des ynones en tant que 1,3-didiélectrophiles.

Pour la deuxième méthode ils ont proposées l'utilisation directe de précurseurs d'alcool propargyliques plus facilement accessibles dans des conditions d'oxydation et pour les deux méthodes ils ont obtenus des bons rendements <sup>[14]</sup> (Schéma 3).

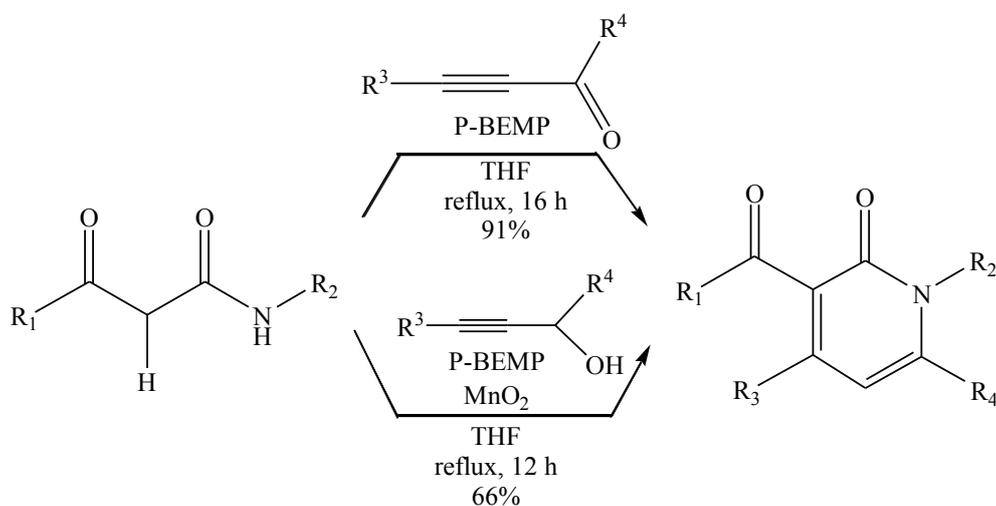
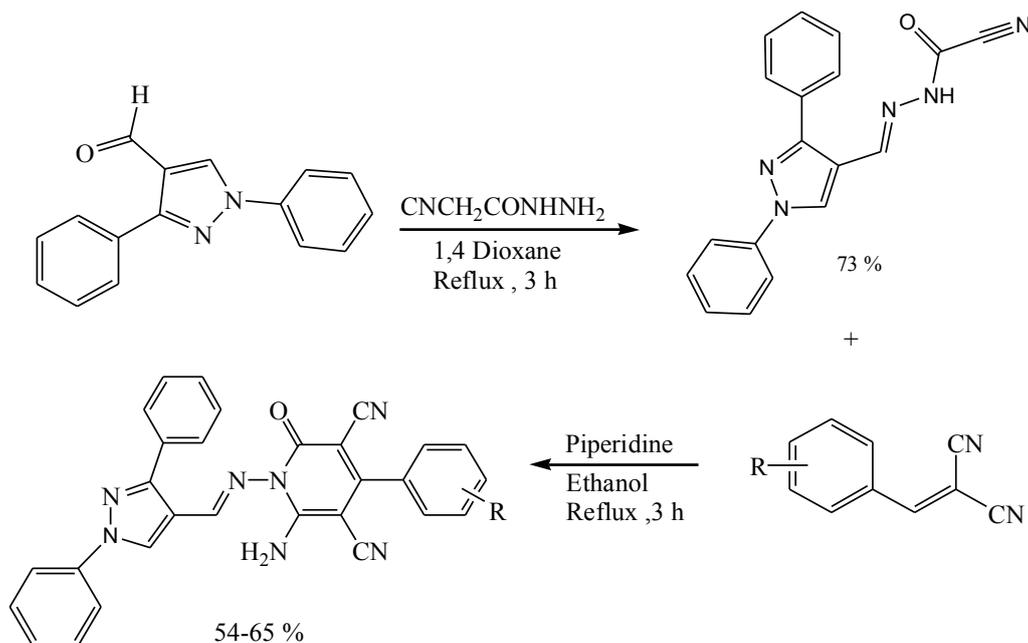
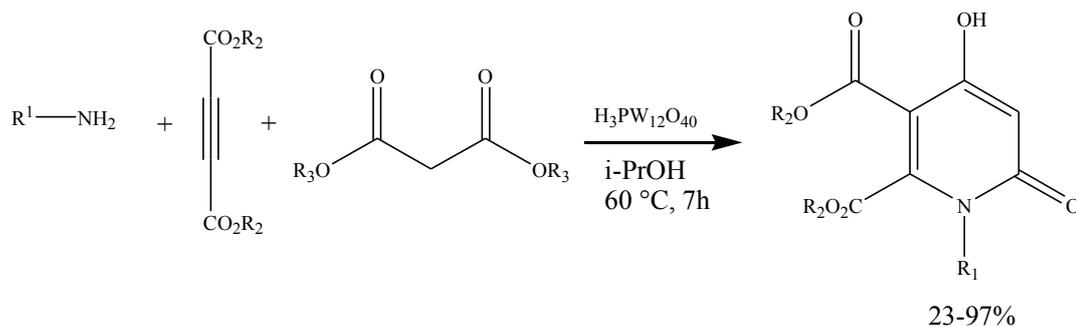


Schéma 3 : Synthèse de Christophe Allais et coll <sup>[14]</sup>

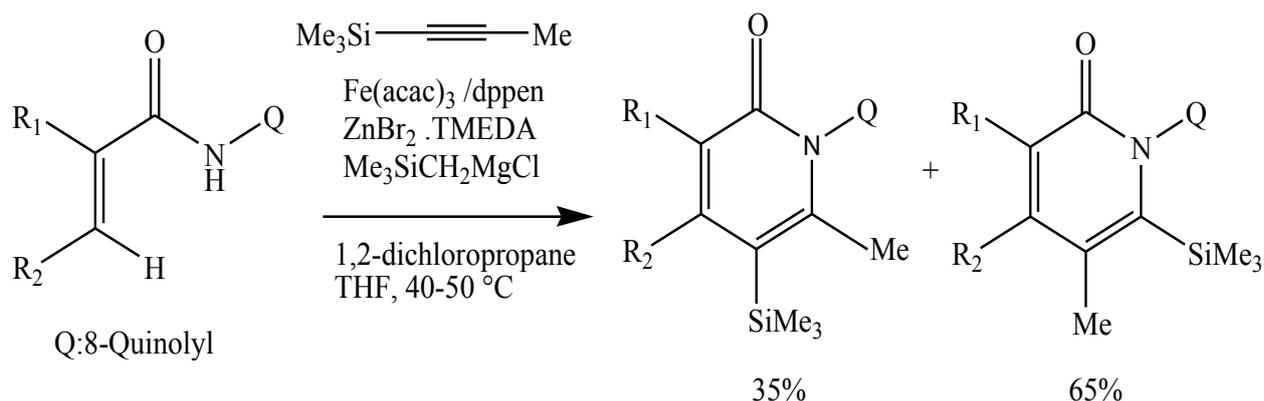
En 2013, une nouvelle série du dérivé de 2 pyridone a été synthétisé par Nisheeth C.Desai et ses collègues en deux étapes. La première étape est la condensation d'un dérivé de pyrazole avec l'hydrazide d'acide cyanoacétique en présence de 1,4-dioxane comme solvant pour donner un intermédiaire. Dans la deuxième étape cet intermédiaire a ensuite été mise à réagir avec (2-arylidène) malononitriles en présence de catalyseur et de l'éthanol comme solvant, est alors le produit a été obtenu avec un bon rendement <sup>[15]</sup> (Schéma 4).

Schéma 4 : Synthèse de Nisheeth C. Desai et coll <sup>[15]</sup>

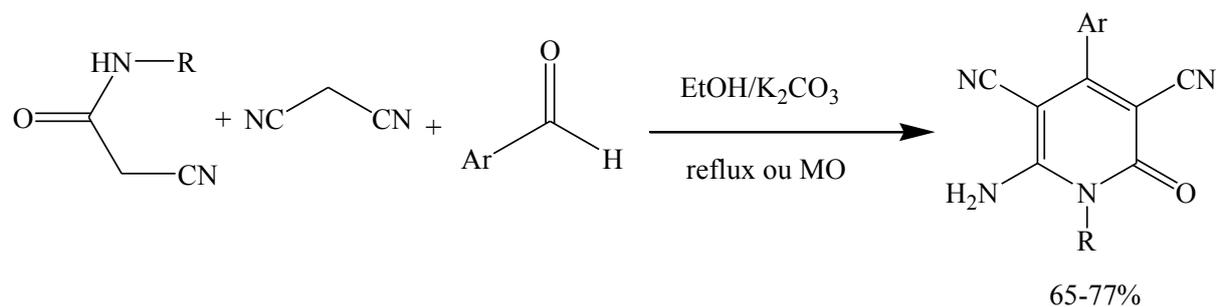
En 2015, une nouvelle synthèse de dérivés de 2-pyridones a été élaborée par A. Samzadeh-Kermani et ses collègues à partir d'une réaction multi composante (one pot) catalysé par un hétéropolyacide de type Keggin, à l'acide d'amines, d'esters acétyléniques, et des esters maloniques. Les conditions optimales étaient développées dans l'alcool isopropylique à 60-100°C, le rendement de la synthèse varie entre 23-97% <sup>[16]</sup> (Schéma 5).

Schéma 5 : Synthèse d'A. Samzadeh-Kermani et coll <sup>[16]</sup>

Dans la même année, Tatsuaki Matsubara et coll ont décrit une réaction d'annélation régiosélective oxydative catalysée par le Fer d'un amide  $\alpha, \beta$  insaturé avec des alcynes pour produire le 2-pyridone avec un niveau régiosélective synthétiquement utile pour des alcynes asymétriques <sup>[17]</sup> (Schéma 6).

Schéma 6 : Synthèse de Tatsuaki Matsubara et coll <sup>[17]</sup>

En 2018, Ramadan Ahmed Mekheimer et ses collègues ont découvert une méthode pratique, rapide et respectueuse d'une nouvelle série de 2-pyridone N-alkyles via une réaction multi-composante, ou ils ont réagi un aldéhyde avec le cyanoacétamide et le malononitrile dans l'éthanol en présence de  $K_2CO_3$  comme base sous irradiation M.O, le produit désiré a été obtenu avec un bon rendement <sup>[18]</sup> (Schéma 7).

Schéma 7 : Synthèse de Mekheimer et coll <sup>[18]</sup>

Dans la même année, une solution simple et efficace a été développée par Archana B.Pnadi et son groupe pour synthétiser un dérivé de 2-pyridone via une réaction multi-composante comme la synthèse décrite précédemment ou ils ont changé un des réactifs et utilisé la pipéridine comme un catalyseur et à la fin ils ont obtenu un excellent rendement <sup>[19]</sup> (Schéma 8).

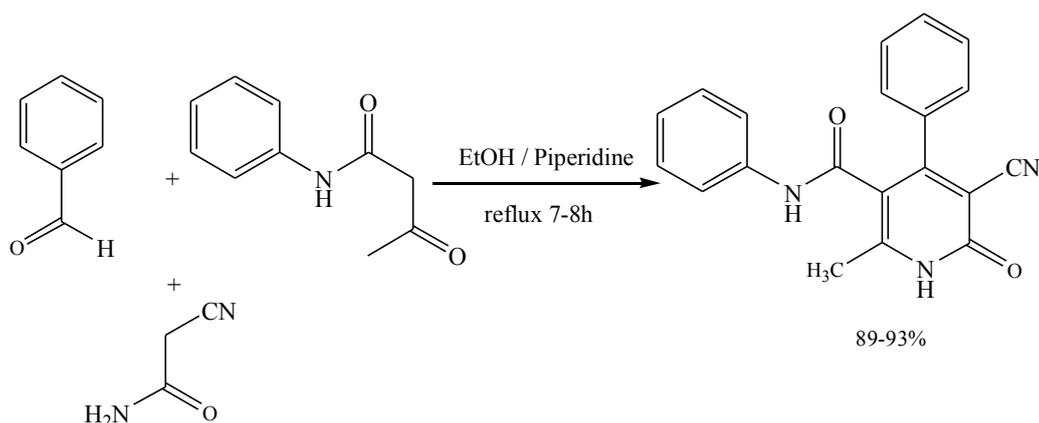


Schéma 8 : Synthèse d'Archana B. Pandit et coll [19]

Dans la même année, Hajar Hosseini et Mohammad Bayat ont développé une synthèse de N-amino-3-cyano-2-pyridone dérivés par réaction one pote de cyanoacétohydrazide, substrats en nitrile activé et aldéhydes aromatiques en présence de piperidine dans l'eau. Les rendements de cette réaction sont excellents [20] ( Schéma 9).

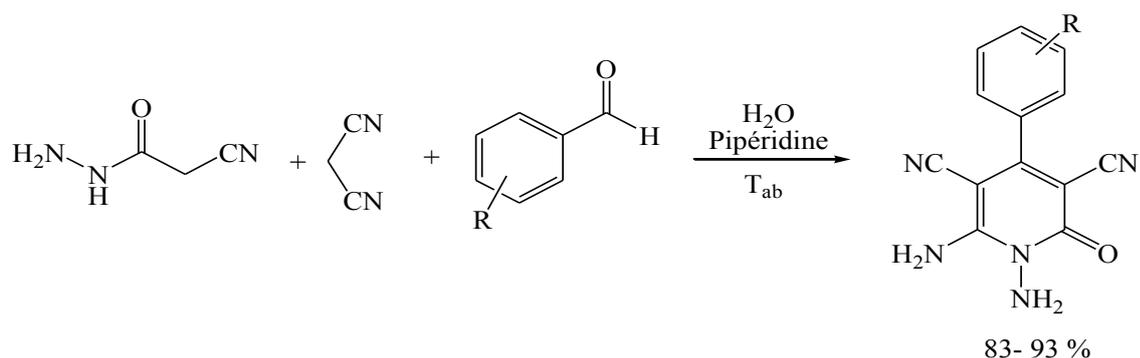
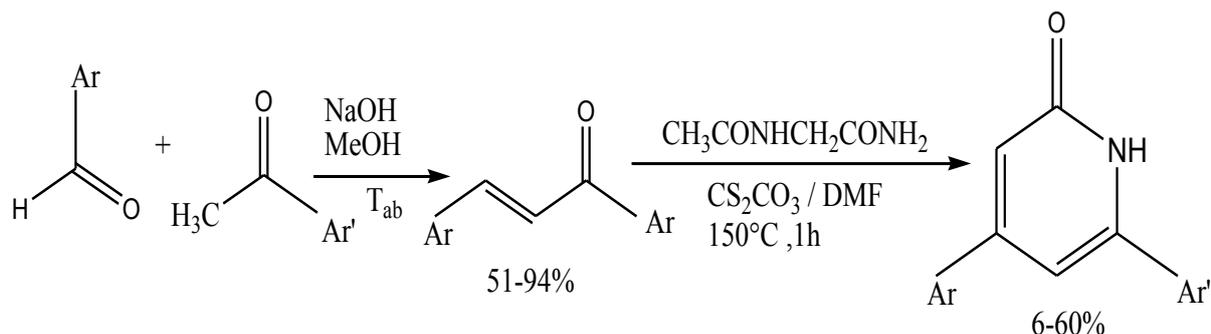


Schéma 9 : Synthèse de H. Hosseini et coll [20]

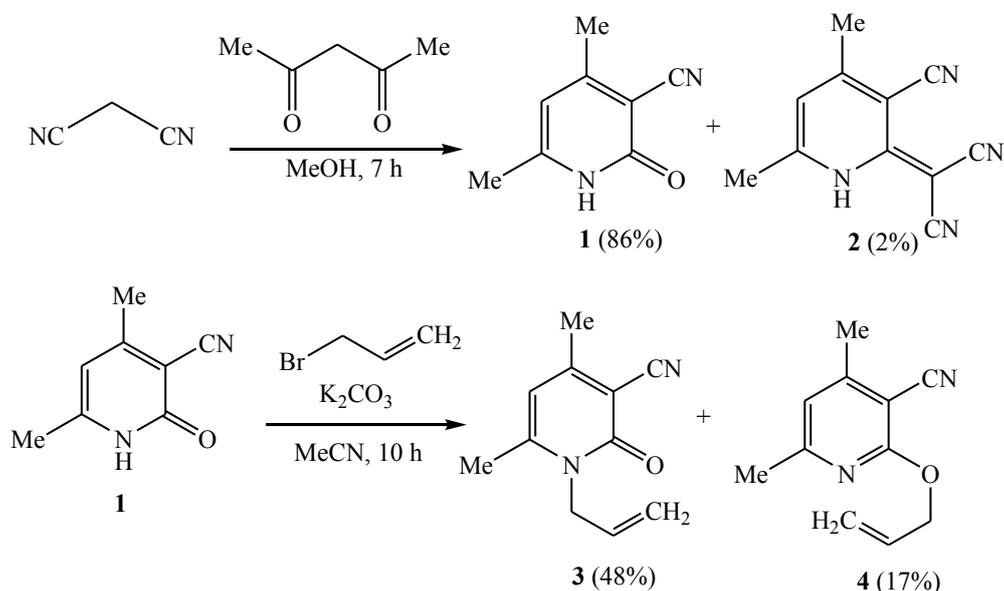
En 2019, Ketan C.Ruparelia et coll ils ont synthétisé le 4,6-diaryl-2-pyridone à partir du chalcone ou ils ont réagit le benzaldéhyde et l'acétophénone avec une solution aqueuse de NaOH dans le méthanol, ensuite la cyclisation de chalcone dans le 4,6-diaryl-2-pyridone correspondante a été obtenue par un mélange de chalcone et de 2-acétamidoacétamide en présence de carbonate de césium dans le DMF [21] (Schéma 10).

Schéma 10 : Synthèse de Ketan C. Ruparelia et coll <sup>[21]</sup>

Dans la même année, Dmitry G. Kim et coll ont consacré à l'étude de la réaction d'allylation de 3-cyano-4,6-diméthyle-2-pyridone avec le Bromure d'allyle ; cette synthèse implique deux étapes :

La première étape est un mélange de l'acétylacétone avec le malononitrile dans un milieu basique, ils sont obtenu deux produit ou le 2-pyridone est le produit majeur.

Ensuite la deuxième étape et l'allylation de 2-pyridone a partir de Bromure d'allyle dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium, le produit a été obtenu avec un rendement médiocre <sup>[22]</sup> (Schéma 11).

Schéma 11 : Synthèse de Dmitry G. Kim et coll <sup>[22]</sup>

Dans la même année, R. Jayarjan et coll ont synthétisé les 2-pyridones par réaction à trois composants entre N<sub>1</sub>, N<sub>3</sub>-di(pyridin-2-yl)-malonamide, aldéhyde et malononitril en présence d'eau à la pièce température en utilisant de la triéthylamine comme catalyseur de base. Ils ont obtenu un bon rendement <sup>[23]</sup> (Schéma 12).

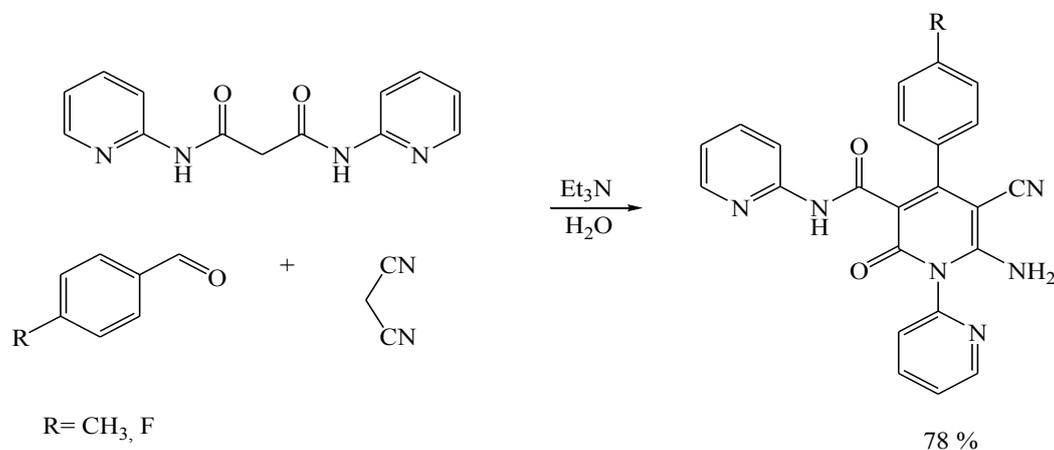


Schéma 12 : Synthèse de R. Jayarjan et coll <sup>[23]</sup>

En 2020, Saeed Babae et coll ils sont réussi à développer et utilisés des cadres métallo-organiques basés sur la MIL-101(Cr)-NH<sub>2</sub> avec les groupes fonctionnels acide phosphoreux MIL-101(Cr)-N(CH<sub>2</sub>PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)<sub>2</sub> comme catalyseur hétérogène et nanoporeux multifonctionnels pour la synthèse de dérivés de N-amino-2-pyridone par réaction de cyanoacétate d'éthyle, d'hydrate d'hydrazine, de malononitrile et de divers aldéhydes en présence de différents solvants organique (H<sub>2</sub>O, n-Hexane, ETOH, CH<sub>3</sub>CN, toluène), le rendement de la synthèse est varié entre 30 -90% <sup>[24]</sup> (Schéma 13).

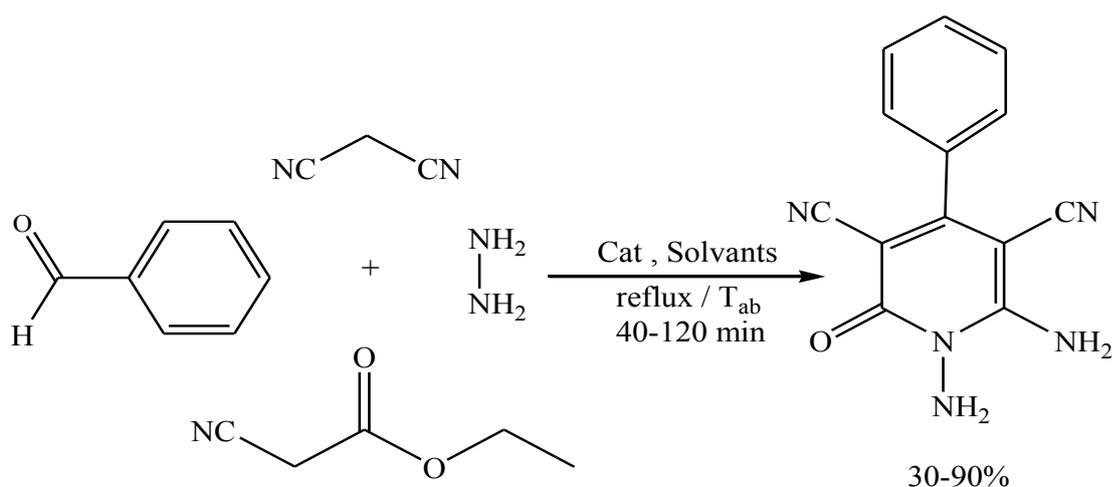


Schéma 13 : Synthèse de Saeed Babae et coll <sup>[24]</sup>

Dans la même année, Shitao Liu et coll ils ont réalisé un autre modèle de 2-pyridone on one pote utilisons l'aniline avec le diéthyl acétylène dicarboxylate et le diéthyl éthoxy méthylène malonate catalysé par le  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  dans des conditions sans solvant et à  $T_{\text{ab}}$ , la réaction est déroulée doucement fournissant du 2-pyridone dans 70% de rendement <sup>[25]</sup> (Schéma 14).

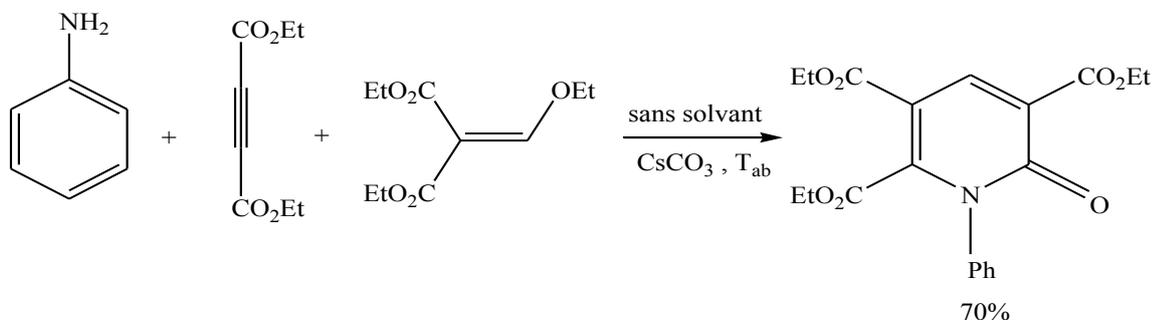


Schéma 14 : Synthèse de Shitao Liu et coll <sup>[25]</sup>

Dans la même année, une autre synthèse des dérivés de pyridone a été réalisée par Chunshu Liao et ces collaborateurs à partir de 2-fluoropyridine, ont utilisé le DMSO comme solvant et  $\text{CsCO}_3$  comme base, ils ont obtenu un bon rendement <sup>[26]</sup> (Schéma 15).

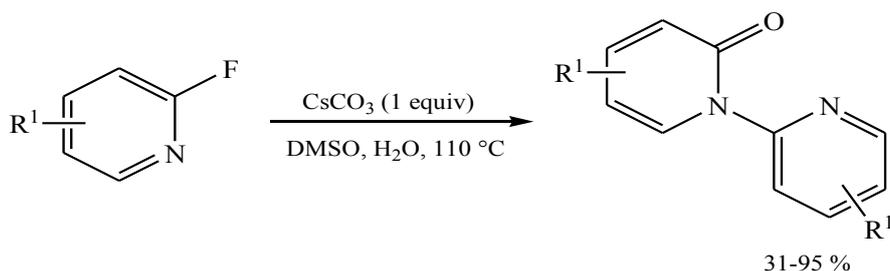


Schéma 15 : Synthèse de Chunshu Liao et coll <sup>[26]</sup>

Dans la même année, Jin-Fay Tan et son groupe ont faits état d'une synthèse alcényle avec des triazène 1-alcynyle suivi d'un traitement à la HF-pyridine qui délivre en douceur une large gamme de 4-fluoro -2-pyridone dans un seul pote <sup>[27]</sup> (Schéma 16).

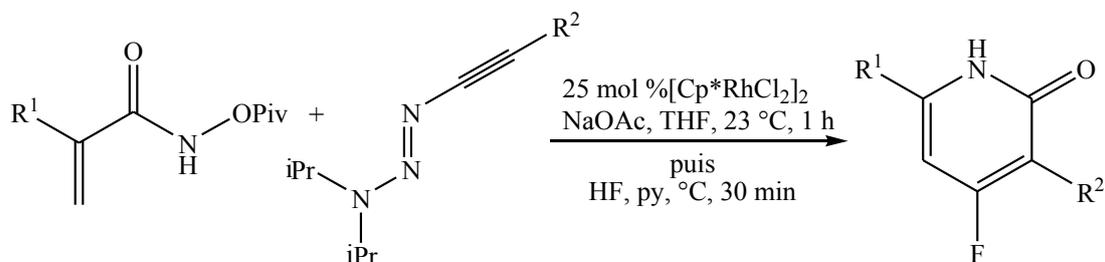


Schéma 16 : Synthèse de Jin-Fay et coll <sup>[27]</sup>

Dans la même année, une nouvelle synthèse de pyridones décrite par Jaice Ravindran et coll à partir des 1,2-dihydropyridines et 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon.

Les pyridones rapportés avec de bon rendements <sup>[28]</sup> (Schéma 17) .

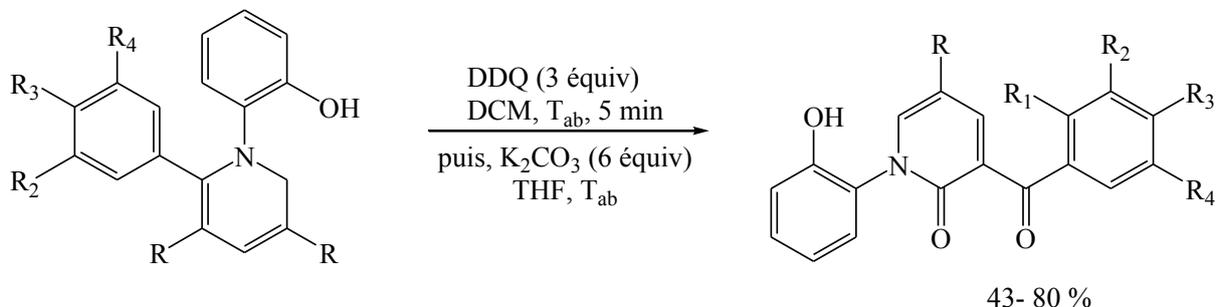


Schéma 17 : Synthèse de J. Ravindran et coll <sup>[28]</sup>

## V. Réactivités de 2-pyridone :

Le 2-pyridone possède des positions réactives intéressantes pour faire des réactions et générer d'autre nouvelle molécule hétérocyclique, pour ce la en présente quelque réactivités décrite dans la littérature.

En 2010, Lynette A.Smyth et coll ont utilisé le 4-méthylthio-3-cyano-2pyridone pour la synthèse de N-méthylpyrazole, la réaction se fait avec l'hydrazine substitué et le triéthylamine dans l'alcool t-butylique le mélange chauffé au MO à T plus élevée, les rendements de cette réaction sont bons <sup>[29]</sup> (Schéma 18).

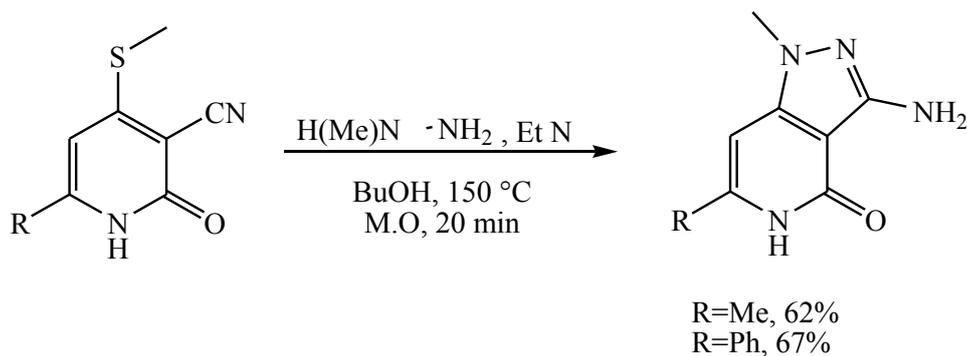


Schéma 18 : Synthèse de Tynette A.Smyth et coll <sup>[29]</sup>

En 2014, A.N.Khrustaleva et coll ils ont synthétisé le 6-oxo-1, 3, 4,6 tétrahydro-2-pyridotriazine-7-carbonitrile par réaction d'un pyridinone avec les amines en présence d'un excès de formaldéhyde.

Vrai semblablement, le produit d'aminométhylation (intermédiaire A) reprend la deuxième molécule de formaldéhyde ce qui donne le produit final avec un rendement médiocre <sup>[30]</sup> (Schéma 19).

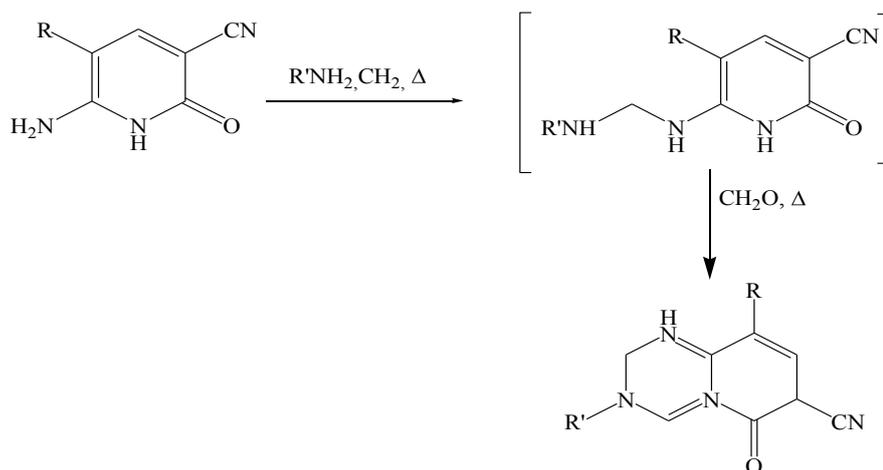


Schéma 19 : Synthèse d'A.N.Khrustaleva et coll <sup>[30]</sup>

En 2017, John A. Gurak jr et coll ont découverts une réaction de *N*-alkylation sélective de 2pyridone et d'hétérocycles apparentés par l'intermédiaire d'un alcène intermoléculaire en présence de l'acétate de palladium (II) comme catalyseur, le produit été obtenu avec différent rendement selon le R <sup>[31]</sup> (Schéma 20).

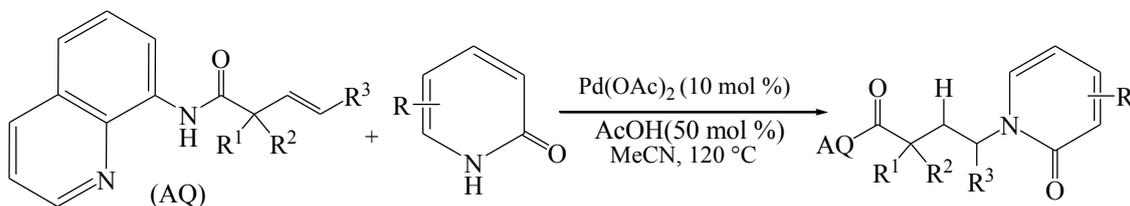


Schéma 20 : Synthèse de John A. Gurakjr Jr et coll <sup>[31]</sup>

Dans la même année, Wataru Miura et coll ont fait une réaction d'alkylation en C-H de 2-pyridone catalysé par le Ni, sélective en C<sub>6</sub> avec le 1.5-cyclo octadiène, La synthèse est accélérée par le phosphate tricalcique <sup>[32]</sup> (Schéma 21).

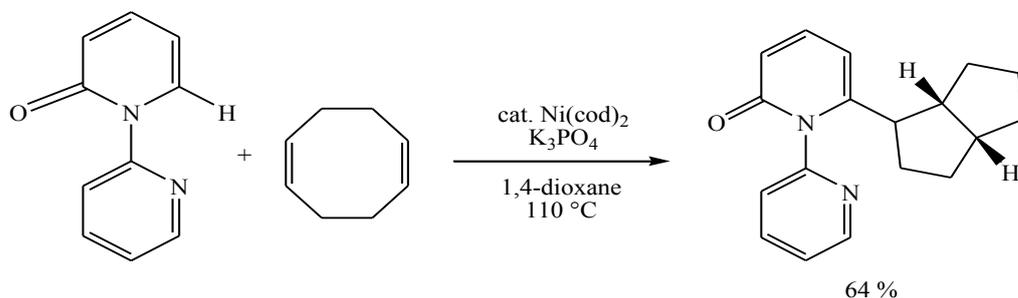


Schéma 21 : Synthèse de Wataru Miura et coll <sup>[32]</sup>

En 2019, Pardeep Singh et coll ils ont étudié la réactivité de 2-pyridone par la synthèse de 6-arylthio-substitués N-alcényl 2-pyridone par ouverture du cycle du bicyclique thiazolino-2-pyridone avec arynes à chaque fois avec un substitué différent, et alors les produits étaient obtenus avec de bons rendements <sup>[33]</sup> (Schéma 22).

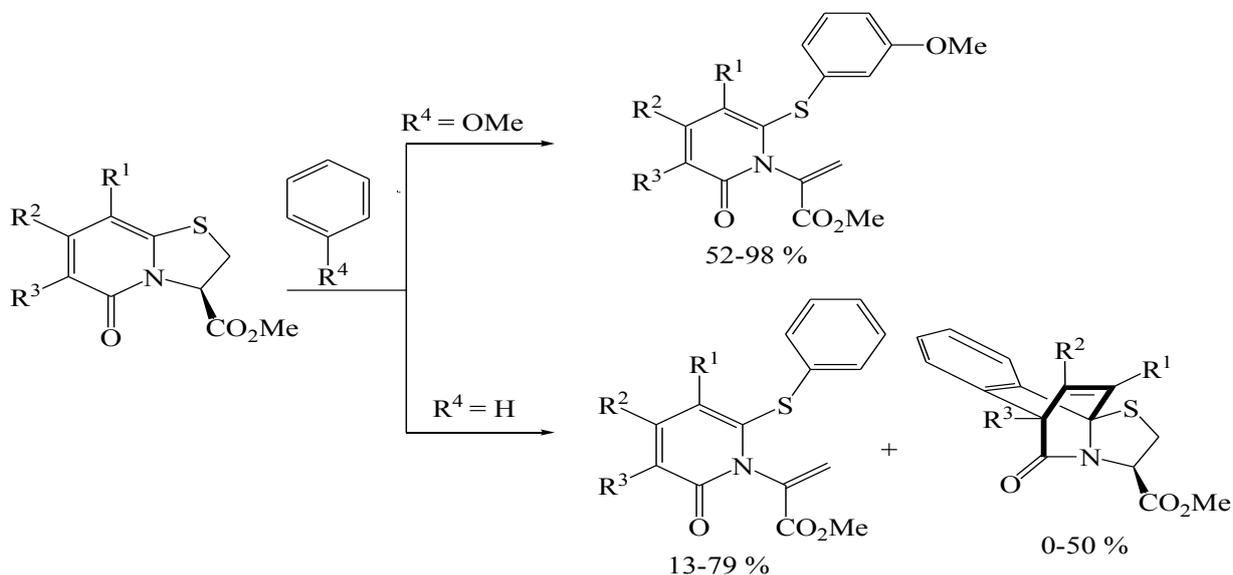


Schéma 22 : Synthèse de Pardeep Singh et coll <sup>[33]</sup>

En 2020, Mahmoud Kamali et coll ont décrit une synthèse verte de 4-hydroxy-2-pyridone via la réaction de Mannich dans des conditions sans solvant et sans catalyseur à  $T_{ab}$ , ils ont obtenu un excellent rendement <sup>[34]</sup> (Schéma 23).

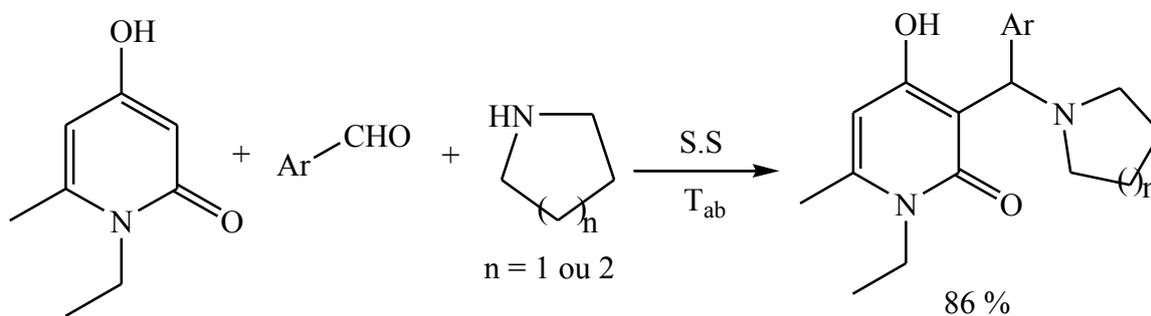


Schéma 23 : Synthèse de Mahmoud Kamali et coll <sup>[34]</sup>

Dans la même année, une nouvelle voie de réactivité de pyridone élaborée par F. Hao et N. Nishiwaki à partir de la réaction Diels-Alder de 5-nitro-2-pyridone avec le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène pour la formation de quinolone <sup>[35]</sup> (Schéma 24).

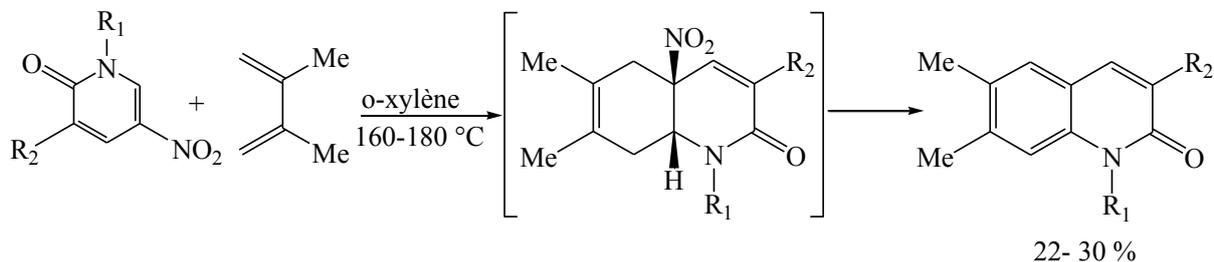


Schéma 24 : Synthèse de F. Hao et coll <sup>[35]</sup>

## **VI. Conclusion :**

Dans cette étude bibliographique nous avons présentés un composé très intéressant dans la chimie hétérocyclique c'est le 2-pyridone avec leur principaux caractéristiques physico-chimiques.

Le 2-pyridone est synthétisé par plusieurs méthodes, qui nous les mentionné certains les plus récents et les plus efficaces par des conditions opératoires spéciaux telle que, les catalyseurs, les bases et les solvants organiques, ainsi que il joue un rôle actif dans tous les domaines, notamment les domaines médicales et pharmaceutique, en raison de ses grandes propriétés biologique et thérapeutique.

## VII. Références bibliographiques :

1. Tashimo, H., et al., *Effect of procaterol, a  $\beta_2$  selective adrenergic receptor agonist, on airway inflammation and hyperresponsiveness*. Allergology International, 2007. **56**(3): p. 241-247.
2. Jung, S.-H., et al., *Copper-Catalyzed N-Arylation of 2-Pyridones Employing Diaryliodonium Salts at Room Temperature*. The Journal of Organic Chemistry, 2016. **81**(17): p. 7717-7724.
3. Bailly, C., *Irinotecan: 25 years of cancer treatment*. Pharmacological research, 2019. **148**: p. 104398.
4. Kusari, S., S. Zühlke, and M. Spiteller, *An endophytic fungus from *Camptotheca acuminata* that produces camptothecin and analogues*. Journal of Natural Products, 2009. **72**(1): p. 2-7.
5. Lorence, A., F. Medina-Bolivar, and C.L. Nessler, *Camptothecin and 10-hydroxycamptothecin from *Camptotheca acuminata* hairy roots*. Plant Cell Reports, 2004. **22**(6): p. 437-441.
6. Robert, C., et al., *Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(1): p. 30-39.
7. Campeau, L.-C., et al., *A robust kilo-scale synthesis of doravirine*. Organic Process Research & Development, 2016. **20**(8): p. 1476-1481.
8. Agnelli, G., et al., *Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism*. N engl j med, 2013. **369**: p. 799-808.
9. Etter, J.-F., *Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis*. Archives of internal medicine, 2006. **166**(15): p. 1553-1559.
10. Saikia, M., *In vitro propagation of *Acalypha indica* linn.: A medicinally important plant*. International Journal of Life sciences Biotechnology and Pharma Research, 2014. **3**(2): p. 85.
11. Hungeling, M., et al., *Cyanogenic and non-cyanogenic pyridone glucosides from *Acalypha indica* (Euphorbiaceae)*. Phytochemistry, 2009. **70**(2): p. 270-277.
12. Boisse, T., et al., *From dicarbonyllallene to 1-aryl-3, 6-dimethyl-4-aminoaryl-2-pyridones: a one-pot versatile and uncatalyzed synthesis*. Tetrahedron, 2007. **63**(42): p. 10511-10520.
13. Heravi, M.M., et al., *KAl (SO<sub>4</sub>) 2· 12H<sub>2</sub>O catalyzed efficient synthesis of 3, 4, 6-trisubstituted 2-pyridone in water*. Chinese Chemical Letters, 2011. **22**(9): p. 1059-1062.
14. Allais, C., et al., *Cooperative Heterogeneous Organocatalysis and Homogeneous Metal Catalysis for the One-Pot Regioselective Synthesis of 2-Pyridones*. Advanced Synthesis & Catalysis, 2012. **354**(11-12): p. 2084-2088.
15. Desai, N.C., K.M. Rajpara, and V.V. Joshi, *Synthesis of pyrazole encompassing 2-pyridone derivatives as antibacterial agents*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013. **23**(9): p. 2714-2717.
16. Samzadeh-Kermani, A., *Heteropolyacid-Catalyzed One-Pot Synthesis of 2-Pyridone Derivatives*. Synlett, 2016. **27**(03): p. 461-464.
17. Matsubara, T., L. Ilies, and E. Nakamura, *Oxidative C–H Activation Approach to Pyridone and Isoquinolone through an Iron-Catalyzed Coupling of Amides with Alkynes*. Chemistry–An Asian Journal, 2016. **11**(3): p. 380-384.
18. Mekheimer, R.A., et al., *A Novel Synthesis of Highly Functionalized Pyridines by a One-Pot, Three-Component Tandem Reaction of Aldehydes, Malononitrile and N-Alkyl-2-cyanoacetamides under Microwave Irradiation*. Molecules, 2018. **23**(3): p. 619.
19. Pandit, A.B., M.M. Savant, and K.D. Ladva, *An Efficient One-Pot Synthesis of Highly Substituted Pyridone Derivatives and Their Antimicrobial and Antifungal Activity*. Journal of Heterocyclic Chemistry, 2018. **55**(4): p. 983-987.
20. Hosseini, H. and M. Bayat, *An efficient and ecofriendly synthesis of highly functionalized pyridones: Via a one-pot three-component reaction*. RSC Advances, 2018. **8**: p. 27131-27143.
21. Ruparelia, K.C., et al., *The synthesis of 4, 6-diaryl-2-pyridones and their bioactivation in CYP1 expressing breast cancer cells*. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2019. **29**(11): p. 1403-1406.
22. Kim, D.G., et al., *Synthesis and halocyclization of 3-cyano-4, 6-dimethyl-2-pyridone allyl derivatives*. Chemistry of Heterocyclic Compounds, 2019. **55**(6): p. 566-572.

23. Jayarajan, R., et al., *Water mediated synthesis of 6-amino-5-cyano-2-oxo-N-(pyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)-2H-[1, 2'-bipyridine]-3-carboxamide and 6-amino-5-cyano-4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-N-(pyridin-2-yl)-2H-[1, 2'-bipyridine]-3-carboxamide—An experimental and computational studies with non-linear optical (NLO) and molecular docking analyses.* Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 2020. **229**: p. 117861.
24. Babae, S., et al., *Synthesis of Metal–Organic Frameworks MIL-101 (Cr)-NH<sub>2</sub> Containing Phosphorous Acid Functional Groups: Application for the Synthesis of N-Amino-2-pyridone and Pyrano [2, 3-c] pyrazole Derivatives via a Cooperative Vinylogous Anomeric-Based Oxidation.* ACS omega, 2020. **5**(12): p. 6240-6249.
25. Liu, S., et al., *Substituent-controlled chemoselective synthesis of multi-substituted pyridones via a one-pot three-component cascade reaction.* Organic & Biomolecular Chemistry, 2020. **18**(6): p. 1130-1134.
26. Liao, C., et al., *Selective synthesis of pyridyl pyridones and oxydipyridines by transition-metal-free hydroxylation and arylation of 2-fluoropyridine derivatives.* Organic & Biomolecular Chemistry, 2020. **18**(6): p. 1185-1193.
27. Tan, J.-F., et al., *Alkynyl Triazenes as Fluoroalkyne Surrogates: Regioselective Access to 4-Fluoro-2-pyridones by a Rh (III)-Catalyzed C–H Activation–Lossen Rearrangement–Wallach Reaction.* ACS Catalysis, 2020. **10**(6): p. 3790-3796.
28. Ravindran, J., et al., *Dienaminodioate based multicomponent reactions with post-benzylic oxidative transformations mediated by DDQ.* Organic & Biomolecular Chemistry, 2020. **18**(20): p. 3927-3937.
29. Smyth, L.A., et al., *Synthesis and reactivity of 3-amino-1H-pyrazolo [4, 3-c] pyridin-4 (5H)-ones: development of a novel kinase-focussed library.* Tetrahedron, 2010. **66**(15): p. 2843-2854.
30. Khrustaleva, A., et al., *Aminomethylation of 5-substituted 6-amino-2-oxo-1, 2-dihydropyridine-3-carbonitriles.* Russian Journal of Organic Chemistry, 2014. **50**(12): p. 1804-1808.
31. Gurak Jr, J.A., et al., *N-alkylation of 2-pyridone derivatives via palladium (II)-catalyzed directed alkene hydroamination.* Tetrahedron, 2017. **73**(26): p. 3636-3642.
32. Miura, W., K. Hirano, and M. Miura, *Nickel-catalyzed directed C6-selective C–H alkylation of 2-pyridones with dienes and activated alkenes.* The Journal of Organic Chemistry, 2017. **82**(10): p. 5337-5344.
33. Singh, P., et al., *Synthesis of Densely Functionalized N-Alkenyl 2-Pyridones via Benzyne-Induced Ring Opening of Thiazolino-Fused 2-Pyridones.* Organic letters, 2019. **21**(17): p. 6946-6950.
34. Kamali, M., S. Shahi, and M.M.A. Bujar, *Temperature-Dependent Green Synthesis of New Series of Mannich Bases from 4-Hydroxy-pyridine-2-one and Their Antioxidant Activity Evaluation.* ChemistrySelect, 2020. **5**(5): p. 1709-1712.
35. Hao, F. and N. Nishiwaki, *Recent progress in nitro-promoted direct functionalization of pyridones and quinolones.* Molecules, 2020. **25**(3): p. 673.

***Chapitre 2 :***  
***Résultat et Discussion***

## I. Introduction :

Après une brève description des différentes propriétés biologiques des 2-pyridones et leur différente voie de synthèse décrite dans la littérature, nous présenterons dans ce chapitre une nouvelle série de 2-pyridone selon deux voies de synthèse, la première inclut deux étapes et la Deuxième c'est une synthèse en one pote.

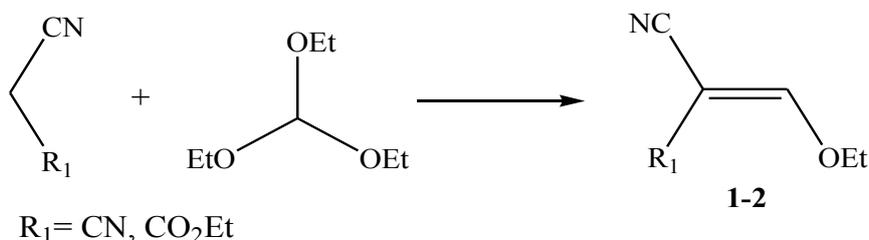
## II. Synthèse de 2-pyridone :

La préparation de 2-pyridone ce déroule en trois étapes les suivants :

- Etape 1 : préparation des alcènes
- Etape 2 : préparations des cyanoacétamides
- Etape 3 : cyclisation en 2-pyridone

### II.1. Etape 1 : Préparations des alcènes (1-2)

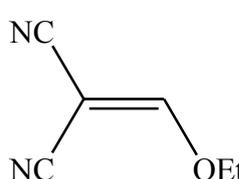
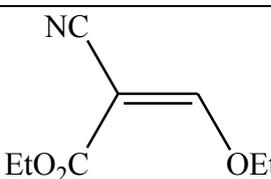
On a préparé les alcènes (**1-2**) en utilisons comme réactifs une fois le malononitrile et autre fois le cyanoacétate d'éthyle respectivement avec l'orthoformiate selon le schéma réactionnels suivant (Schéma 1).



**Schéma 1** : Synthèse des alcènes (**1-2**)

- ✚ Les conditions opératoires et les résultats de la synthèse des alcènes (**1-2**) sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 1) :

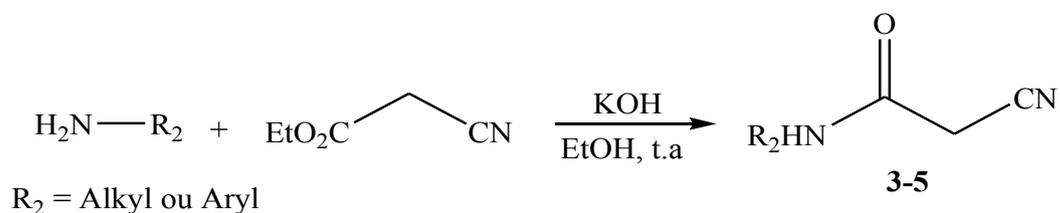
Tableau 1 : Structures des composés (1-2)

Produits	Bases	solvants	T (°C)	Rd (%)	P <sub>f</sub> (°C)
 <p style="text-align: center;"><b>1</b></p>	-	S.S	t.a	-	-
	-	S.S	50	-	-
	Si(OH) <sub>4</sub>	DCM	50	-	-
	-	Anhydride acétique	50	-	-
	KOH	EtOH	t.a	89	266
 <p style="text-align: center;"><b>2</b></p>	CH <sub>3</sub> NaO	EtOH	reflux	-	-

N.B : D'après la littérature P<sub>f</sub> des alcènes (1-2) sont respectivement : 66-67°C / 52°C <sup>[1]</sup>

## II.2. Etape 2 : Préparation des cyanoacétamides (3-5)

Nous avons préparé les cyanoacétamides par réaction entre le cyanoacétate d'éthyle et des amines primaires selon le schéma réactionnels suivants (Schéma 2) :

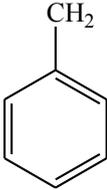
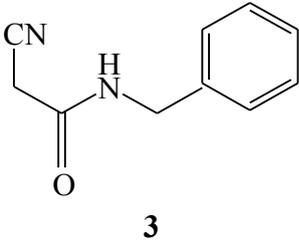
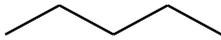
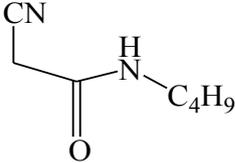
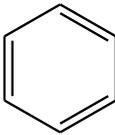
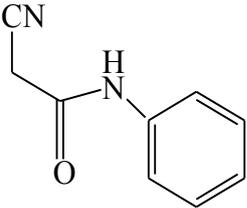


**Schéma 2**: Synthèse des cyanoacétamides (3-5)

1. Heravi, M.M., et al., *Microwave-assisted synthesis of substituted pyrazoles and pyrazolo [3, 4-d] thiopyrimidines*. Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 2006. **181**(3): p. 591-599.

Les résultats obtenus pour la synthèse des cyanoacétamides sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 2):

**Tableau 2 : Structure des composés (3-5)**

R <sub>2</sub>	Produit	Rdt (%)	P <sub>f</sub> (°C)
	 3	82	126
	 4	21	188
	 5	16	212

### II.3. Etape 3 : Cyclisation en 2-Pyridone (6-8)

#### II.3.1. Synthèse de 2-Pyridone à partir des alcènes et des cyanoacétamides :

Nous avons préparé une nouvelle série de 2-Pyridone en utilisant plusieurs voies de synthèses à partir des alcènes (1-2) que nous avons adopté synthétiquement et commercialement avec les cyanoacétamides (3-4) selon le schéma réactionnels suivants (Schéma 3).

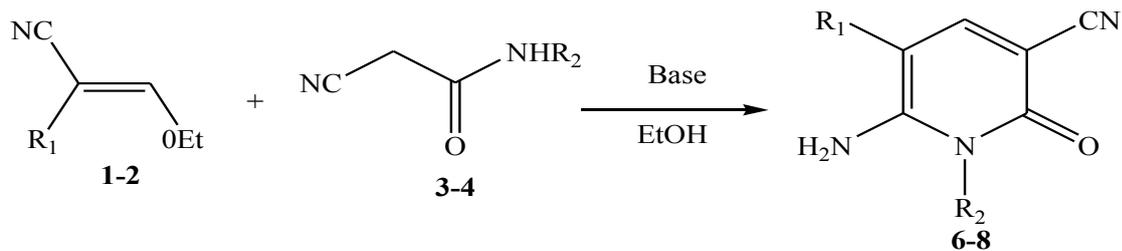


Schéma 3 : Synthèse des composés (6-8)

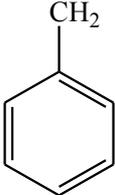
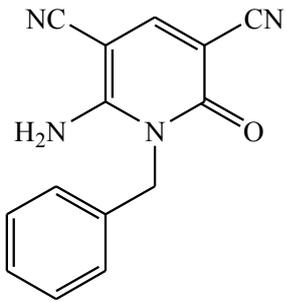
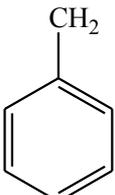
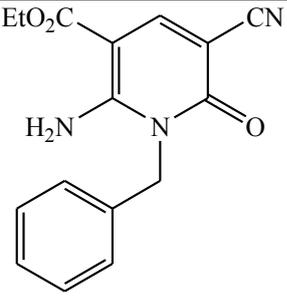
- Les conditions opératoires et les résultats obtenus de la synthèse des composés (6-7) pour les alcènes synthétiques (1-2) sont regroupée dans le tableau ci-dessous (Tableau 3) :

Tableau 3 : Structure des composés (6-7)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produits	Bases	T (°C)	Rd (%)	P <sub>f</sub> (°C)
CN		<p style="text-align: center;"><b>6</b></p>	KOH	t.a	18	-
			KOH	50	-	-
			NaOMe	t.a	41	216
			C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO	Δ (50°C)	6	136
CN		<p style="text-align: center;"><b>7</b></p>	KOH	t.a	-	-

- Les conditions opératoires et les résultats obtenus de la synthèse des composés (6-8) pour les alcènes commerciaux (1-2) sont regroupée dans le tableau ci-dessous (Tableau 4) :

**Tableau 4:** Structure des composés (6-8)

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Produits	Bases	T (°C)	Rd (%)
CN		 <b>6</b>	CH <sub>3</sub> NaO	t.a	-
CO <sub>2</sub> Et		 <b>8</b>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> NO	t.a	-

### II.3.2. Mécanisme générale de la cyclisation de 2-Pyridone (6-8) :

Le mécanisme réactionnelle commence par une déprotonation de cyanoacétamides (3-5) qui sera suivie par une addition de l'alcène (1-2) pour former l'intermédiaire (I) , puis une cyclisation qui nous donne (II) , terminerais par une élimination de H<sub>2</sub> pour obtenue le produit ciblé (6-8) selon le schéma suivant (Schéma 4) :

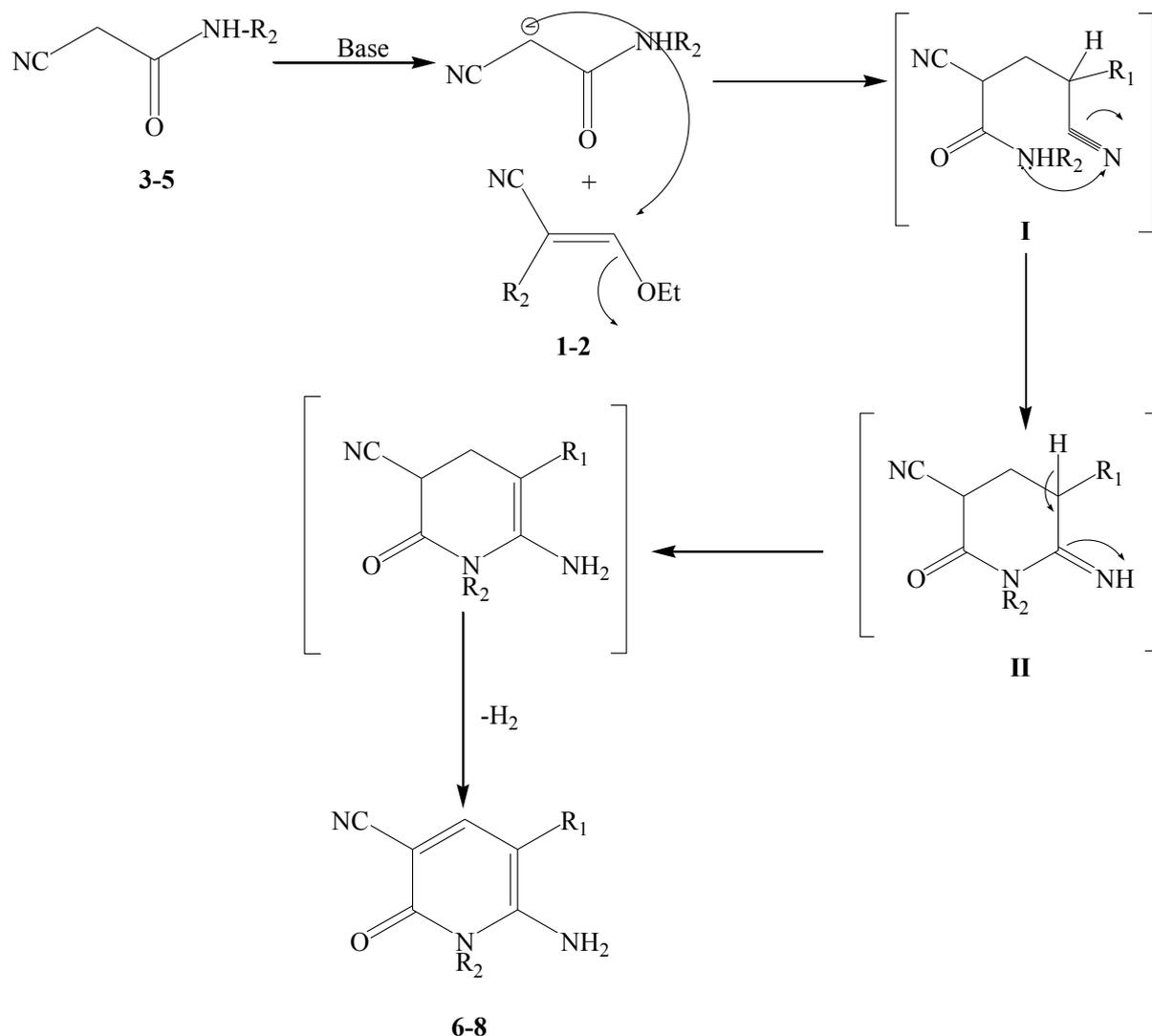
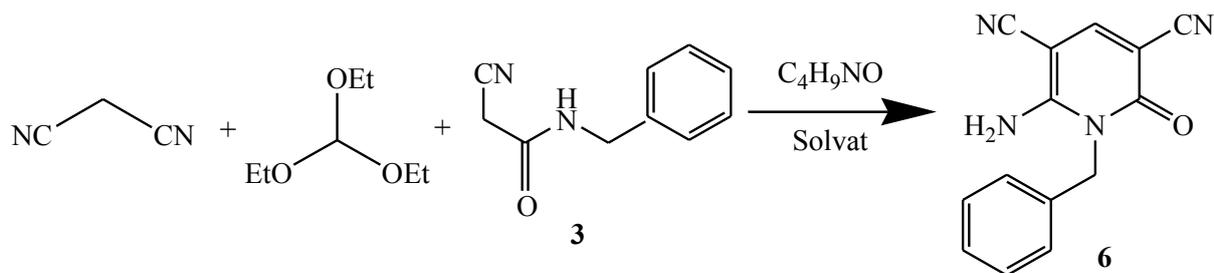


Schéma 4 : Mécanisme générale de la cyclisation de 2-Pyridone (6-8)

### II.3.3. Synthèse de 2-Pyridone par la méthode one pot :

Nous avons réalisé une méthode de synthèse de 2-Pyridone par réaction en « one pot » a trois composants en faisant réagir le malononitrile avec l'orthoformate et le cyanoacétamides selon le schéma réactionnels suivants (Schéma 4) .



Les conditions opératoires et les résultats obtenus de la synthèse de 2-Pyridone (**6**) sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5) :

**Tableau 5** : Synthèse de 2-Pyridone en one pot.

Solvants	T (°C)	Rd (%)
S.S	t.a	-
EtOH	reflux	14

### III. Conclusion :

A partir des cyanoacétamides et des alcènes synthétiques ou commerciaux qui interagissent les uns avec les autres soit directement ou en « one pote » pour synthétiser la 2-pyridone. On a utilisé plusieurs méthodes telles que des bases et des solvants organiques avec un changement de mode opératoire, à la fin nous découvrons que quelques méthodes sont efficaces ou nous avons pu obtenir le produit avec un rendement médiocre.

***Chapitre 3 :***  
***Partie Expérimentale***

- **Matériels et techniques utilisés :**

- **Les chromatographies sur couches mince :**

La chromatographie sur couche mince c'est une technique qui permet d'identifier les constituants d'un mélange homogène sont séparés par entraînement au moyen d'un solvant nommé (éluant ou phase mobile) sur un support nommé (phase fixe ou stationnaire)

Nos produits Ont été effectuées sur des plaques de Silice Merck 60 F 254.

- **Les températures de fusions :**

C'est la température à laquelle une substance passe de l'état solide à l'état liquide sous la pression atmosphérique.

Diverse techniques permettent de mesurer cette valeur nos produits Ont été mesurées sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-250°C ; cette appareil est constitué d'une plaque chauffante avec un gradient de température est d'une échelle de température. La mesure est rapide et précise à plus ou moins un degré Celsius mais ne convient que pour des substances dont la  $T_f$  est  $< 250^\circ\text{C}$ .

- **Les spectres d'absorption Infrarouge :**

Le principe de la spectroscopie infrarouge (IR) repose sur l'absorption de la lumière par la plupart des molécules dans la région de l'infrarouge de spectre électromagnétique et en convertissant cette absorption en vibration moléculaire. Cette absorption correspond spécifiquement aux liaisons présentes dans la molécule et mesuré en fonction de la longueur d'onde, le résultat est un spectre qui donne les longueurs d'ondes des bandes caractéristiques Nos produits Ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one équipé d'un accessoire ATR.

Les bandes d'adsorption( $\nu$ ) sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$  seuls les pics significatifs sont listés.

- **Les solvants et réactifs utilisés :**

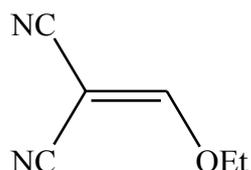
Les solvants utilisés sont généralement étaient : l'éthanol, l'acétate d'éthyle, l'hexane, anhydride acétique, l'éther diéthylique, soit pour le lavage et la recristallisation ou pour l'éluion de la plaque CCM.

Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

**Etape 1 : Synthèse des alcènes (1-2)**

- **Préparation d'éthoxyméthylène malononitrile (1) :**

Dans un arlenmayer de 100ml muni d'un barreau aimanté on introduit un mélange contient de malononitrile (0.03mol, 0.2g) avec le triéthoxyméthane (0.03 mol, 0.44g) sont additionné à une solution de KOH (0.015mol, 0.2g) dans 2 ml d'éthanol (la réaction et suivie par CCM). Après 2h d'agitation a  $T_{ab}$  le précipité obtenu et filtré et lavé par diéthyléther.

**Composé 1**

**Formule brute :**  $C_6H_6N_2O$

**Masse molaire :**  $122.12 \text{ g.mol}^{-1}$

**Aspect :** solide beige

**Pf:**  $266^\circ\text{C}$

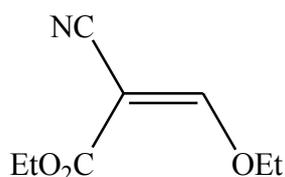
**Rf:** 0.3

**Rd:** 89%

**IR v max  $\text{cm}^{-1}$  :** (C=C) 1083; (CN) 2204; (C-O) 1083

- **Préparation d'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle (2) :**

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique on introduit un mélange contient de cyanoacétate d'éthyle (0.006mol, 0.7g) avec le triéthoxyméthane (0.006 mol, 1g) et 1g de  $\text{CH}_3\text{NaO}$  dans 2 ml d'éthanol, le mélange réactionnel est chauffé a  $70^\circ\text{C}$  (la réaction et suivie par CCM).

**Composé 2**

**Formule brute :**  $C_8H_{11}NO_3$

**Masse molaire :**  $169.18 \text{ g.mol}^{-1}$

### **Etape 2 : Synthèse des cyanoacétamides (3-5)**

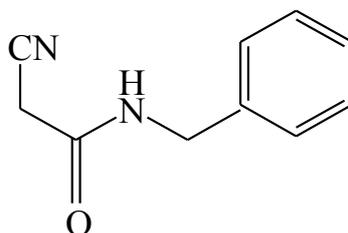
- **Mode opératoire générale 1 :**

Dans un arlenmayer de 100 ml muni d'un barreau aimanté on introduit en quantité équimolaire de cyanoacétate d'éthyle avec des amines primaire suivie d'une solution de KOH dans l'éthanol (l'avancement de la réaction est suivi par CCM).

Le mélange est agité pendant 2-3h, en suite le précipité est recristallisé par l'éthanol et Diéthyle éther puis filtré et lavé plusieurs fois par diéthyle éther.

- **N-benzyl- 2- cyanoacetamide (3)**

Préparé selon le mode opératoire générale en faisant réagir le cyanoacétate d'éthyle (0.03 mol, 3.4g) avec le benzylamine (0.03 mol, 3g) et KOH (0.015 mol, 0.8g) dans 4 ml d'EtOH, le mélange est agité à  $T_{ab}$  pendant 2h.



### **Composé 3**

**Formule brute :**  $C_{10}H_{10}ON_2$

**Masse molaire :**  $174 \text{ g.mol}^{-1}$

**Aspect :** solide blanc

**Pf:**  $126^{\circ}C$

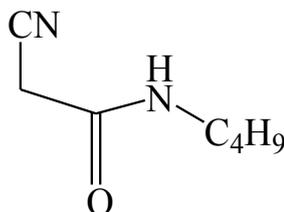
**Rf:** 0.8

**Rd:** 82%

**IR v max  $cm^{-1}$ :** (N-H) 3296; (C=O) 1671; (CN) 2256; (C-N) 1212

- **N-butyle -2-cyanoacetamide (4)**

Préparé selon le mode opératoire générale en faisant réagir le cyanoacétate d'éthyle (0.06 mol, 6.8g) avec la sec-butyle amine (0.06 mol, 5 g) et KOH (0.03 mol, 1.68g) dans 3ml d'EtOH, le mélange est agité à  $T_{ab}$  pendant 3h.



**Composé 4**

**Formule brute :**  $C_7H_{12}ON_2$

**Masse molaire :**  $140 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect :** solide blanc

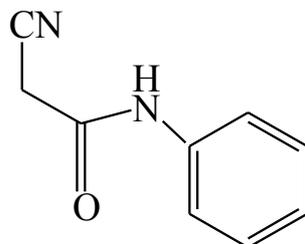
**Pf:**  $188^\circ\text{C}$

**Rd:** 21%

**IR v max  $\text{cm}^{-1}$ :** (N-H) 2980; (C=O) 1600; (CN) 2256; (C-N) 1042

- **N-phényle -2-cyanoacetamide (5)**

Préparé selon le mode opératoire générale en faisant réagir le cyanoacétate d'éthyle (0.03 mol, 4g) avec l'aniline (0.03 mol, 3.7g) et KOH (0.015 mol, 0.8/g) dans 4ml d'EtOH, le mélange est agité à  $T_{ab}$  pendant 3h.



**Composé 5**

**Formule brute :** C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>ON<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 160 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** solide blanc

**Pf:** 212°C

**Rf:** 0.9

**Rd:** 17%

**IR v max cm<sup>-1</sup>:** (N-H) 2982; (C=O) 1582; (CN) 2255

### **Etape 3: Cyclisation en 2-pyridone (6-8)**

#### **I. Synthèse de 2-pyridone à partir des alcènes et des cyanoacétamides :**

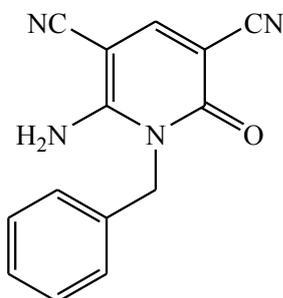
- **Mode opératoire générale 2:**

Dans un arlenmayer de 100 ml placé dans un agitateur magnétique muni d'un barreau aimanté ou dans une plaque chauffante muni d'un réfrigérant (reflux) on introduit un mélange réactionnel contient les alcènes synthétique ou commerciales avec les cyanoacétamides en quantité équimolaires sont additionné a une solution d'une base avec l'éthanol.

L'avancement de la réaction est suivi par CCM, puis le précipité obtenu est filtré et lavé plusieurs fois par l'éther diéthylique.

#### **I.1.Pour l'éthoxyméthylène malonitrile synthétique (1) :**

- Dans ce cas nous avons réalisé quatre manips pour obtenir :
  - **6-Amino-1-benzyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile (6)**



**Composé 6**

**Manip 1 :**

Préparé selon le mode opératoire générale 2 en faisant réagir l'éthoxyméthylène malononitrile ( $5.6 \cdot 10^{-4}$  mol, 0.07g) avec le N-benzyle-2-cyanoacetamide ( $5.6 \cdot 10^{-4}$  mol, 0.08g) et en ajoute une solution de KOH ( $2.9 \cdot 10^{-4}$  mol, 0.03g) dans 2 ml d'éthanol, le mélange est agité pendant 3h.

Les propriétés obtenues sont les suivants :

**Formule brute :**  $C_{14}H_{10}ON_4$

**Masse molaire :**  $250 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

**Aspect :** solide marron claire

**Rf:** 0.4

**Rd:** 18 %

**Manip 2 :**

Préparé selon le mode opératoire générale 2 en faisant réagir l'éthoxyméthylène malononitrile (0.005mol, 0.73g) avec le N-benzyle-2-cyanoacetamide (0.005mol, 1.04g) et en ajoute une solution de KOH (0.0025mol, 0.33g) dans 3 ml d'éthanol.

Le mélange réactionnelle est chauffé à  $50^\circ\text{C}$  et agité pendant 48h sans rendement.

**Manip 3 :**

Préparé selon le mode opératoire générale 2 ou le méthanolate de sodium (0.005 mol, 0.27g) est dissous dans 2 ml d'éthanol absolu, en suite en ajoute le N-benzyle-2-cyanoacetamide (0.005 mol, 0.87g) et en place le mélange dans agitateur magnétique et agité à l'aide d'un barreau aimanté pendants 5min, après en ajoute l'éthoxyméthylène malononitrile (0.005mol, 0.61g) et en agite le mélange pendants 3h à  $T_{ab}$ .

Les propriétés obtenues sont les suivants :

**Formule brute :**  $C_{14}H_{10}ON_4$

**Masse molaire :**  $250 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

**Aspect :** solide beige

**Pf:**  $216^\circ\text{C}$

**Rd:** 41%

**IR v max  $\text{cm}^{-1}$ :** (C=O) 1637; (C=C) 1422 ;(CN) 2199 ; (N-H) 3419

**Manip 4 :**

Préparé selon le mode opératoire générale 2 en faisant réagir l'éthoxyméthylène malononitrile (0.004mol, 0.5g) avec le N-benzyle-2-cyanoacetamide (0.004mol, 0.7g) puis en ajoute 4 gouttes de la morpholine et 6 ml d'éthanol, en lance la réaction a reflux à température 50°C.

Les propriétés obtenues sont les suivants :

**Formule brute :** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>4</sub>

**Masse molaire :** 250 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** solide marron

**Rf :** 0.9

**Pf :** 136°C

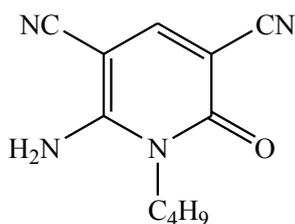
**Rd :** 6%

- Dans le même cas nous avons synthétisé :

- **6-amino-1-butyle-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile (7)**

Préparé selon le mode opératoire générale 2 en faisant réagir l'éthoxyméthylène malononitrile (0.002mol, 0.3g) avec le N-butyle -2-cyanoacetamide (0.002mol, 0.34g) et en ajoute une solution de KOH (0.001mol, 0.1g) dans 5 ml d'éthanol.

Le mélange réactionnel est agité pendant 3h à T<sub>ab</sub> sans rendement.



**Composé 7**

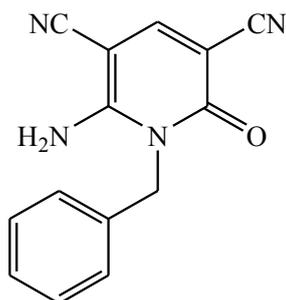
**Formule brute :** C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>ON<sub>4</sub>

**Masse molaire :** 203 g.mol<sup>-1</sup>

## I.2. Pour les alcènes commerciaux (1-2) :

- **6-Amino-1-benzyl-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile (6)**

Préparé selon le mode opératoire générale 2 en faisant réagir l'éthoxyméthylène malononitrile (0.001mol, 0.2g) avec le N-benzyle-2-cyanoacetamide (0.001mol, 0.3g) et en ajoute le méthanolate de sodium (0.001mol, 0.08g) dans 4 ml d'éthanol, le mélange réactionnel est agité à température 30°C pendant 2h.



**Composé 6**

**Formule brute :** C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>ON<sub>4</sub>

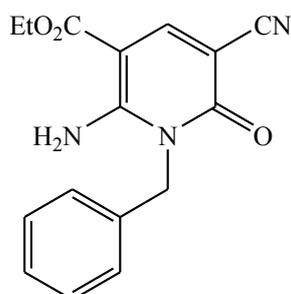
**Masse molaire :** 250 g.mol<sup>-1</sup>

**Rf :** 0.6

**IR v max cm<sup>-1</sup>:** (C=O) 1652; (C=C) 1549 ;( CN) 2259; (N-H) 3296

- **Ethyl 2-amino-1-benzyle-5-cyano-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate (8)**

Préparé selon le mode opératoire générale 2 en faisant réagir l'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle (0.005mol, 1g) avec le N-benzyle-2-cyanoacetamide (0.005mol, 1.02g) et en ajoute 6 gouttes de la morpholine dans 6 ml d'éthanol, le mélange réactionnel est agité à température 30°C pendant 2h.



**Composé 8**

**Formule brute :**  $C_{16}H_{15}O_3N_3$

**Masse molaire :**  $297 \text{ g.mol}^{-1}$

**Rf :** 0.7

**IR v max  $\text{cm}^{-1}$ :** (C=O) 1636; (C=C) 1548 ;( CN) 2263; (N-H) 3741

## II. Synthèse de 2-Pyridone par la méthode one pot:

- **Mode opératoire générale 3 :**

Dans un arlenmayer de 100 ml placé dans un agitateur magnétique muni d'un barreau aimanté ou dans une plaque chauffante muni d'un réfrigérant (reflux) on introduit un mélange réactionnel contient l'orthoformiate avec le malononitrile et le cyanoacetamide en quantité équimolaire puis en ajoute quelques gouttes de la morpholine, le précipité obtenu est filtré et lavé plusieurs fois par le diéthyle éther.

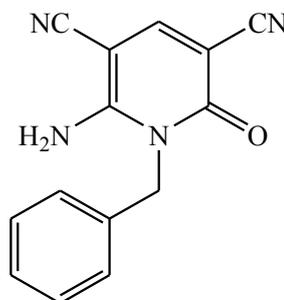
- **6-Amino-1-benzyle-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile (6)**

- **Manip 1 :**

Préparé selon le mode opératoire générale 3 en faisant réagir l'orthoformiate (0.003 mol, 0.5g) avec le malononitrile (0.003mol, 0.2g) et le N-benzyle-2-cyanoacetamide (0.003mol, 0.5g) puis en ajoute 4 goutte de la morpholine, le mélange est agité à t.a pendant 48h sans rendement.

- **Manip 2 :**

Préparé selon le mode opératoire générale 3 en faisant réagir l'orthoformiate (0.005 mol, 0.84g) avec le malononitrile (0.005mol, 0.37g) et le N-benzyle-2-cyanoacetamide (0.005mol, 0.99g) puis en ajoute 4 goutte de la morpholine dans 2 ml d'éthanol, le mélange est agité à reflux à température  $70^\circ\text{C}$  pendant 48h.



**Composé 6**

**Formule brute :**  $C_{14}H_{10}ON_4$

**Masse molaire :**  $250 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

**Aspect :** solide marron

**Rf:** 0.3

**Rd :** 14%

## *Conclusion Générale*

L'objectif de notre travail était la synthèse d'un motif hétérocyclique très important dans la chimie organique possédant des activités biologiques ainsi que thérapeutiques c'est le 2-pyridone.

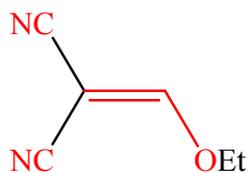
Au cours de notre travail nous avons pu mettre deux voies différentes de synthèse ; en deux étapes et en réaction multi composante « one pot ».

- La première méthode est réalisée avec la préparation des alcènes et des cyanoacétamides
- La deuxième méthode est basée sur les cyanoacétamides et deux réactifs différents

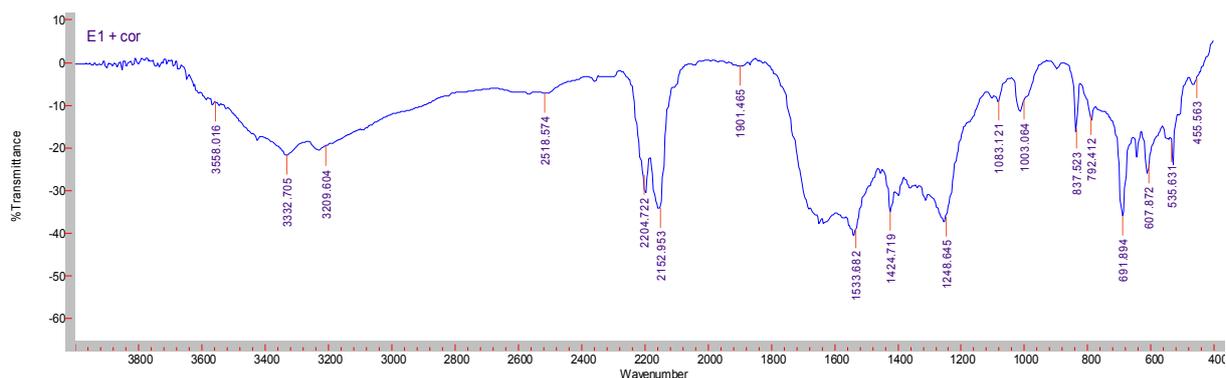
Pour les deux méthodes nous avons appliqué plusieurs modes opératoire certains d'entre eux nous ont donné un rendement et d'autre n'ont pas réagit.

*Annexe*

## Annexe : 1

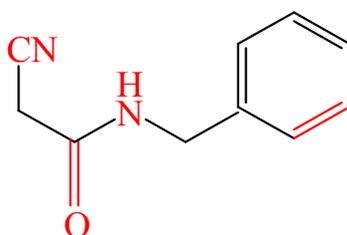


IR v max  $\text{cm}^{-1}$ : (C=C) 1083; (CN) 2204; (CN) 2152 ; (C-O) 1083

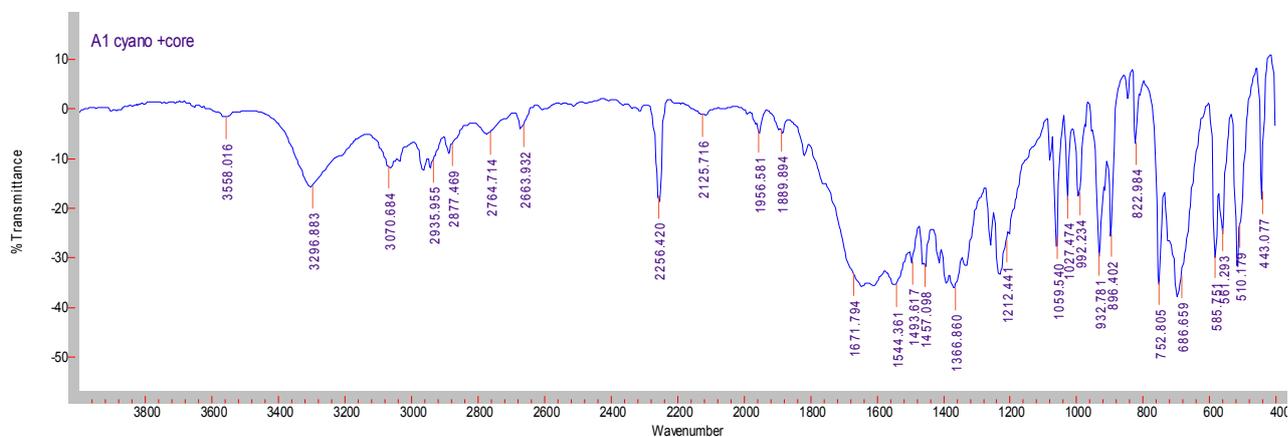


Spectre IR du composé 1

## Annexe : 2

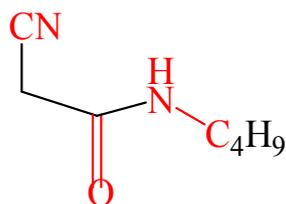


IR v max  $\text{cm}^{-1}$ : (N-H) 3296; (C=O) 1671; (CN) 2256; (C=C) 1212

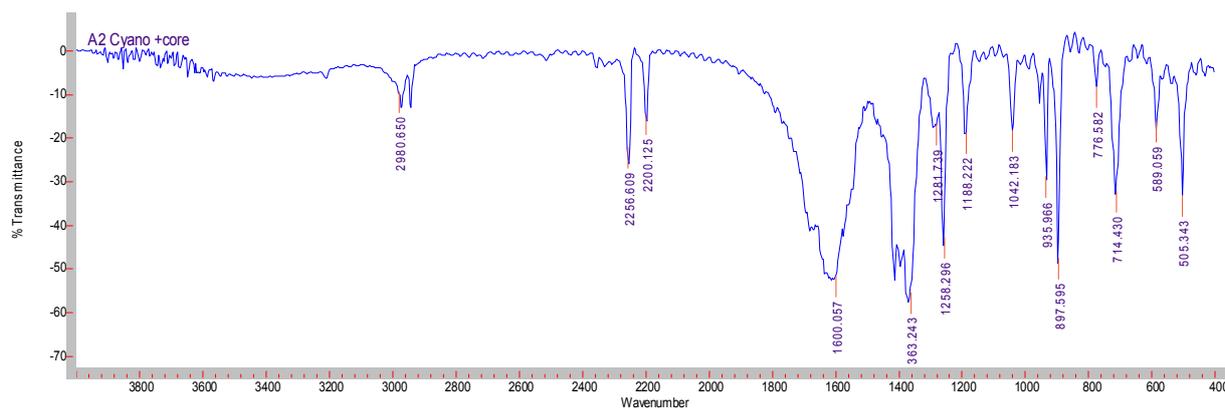


Spectre IR du composé 3

## Annexe : 3

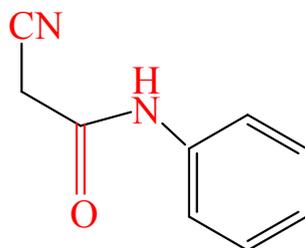


IR v max  $\text{cm}^{-1}$ : (N-H) 2980; (C=O) 1600; (CN) 2256; (C-N) 1042

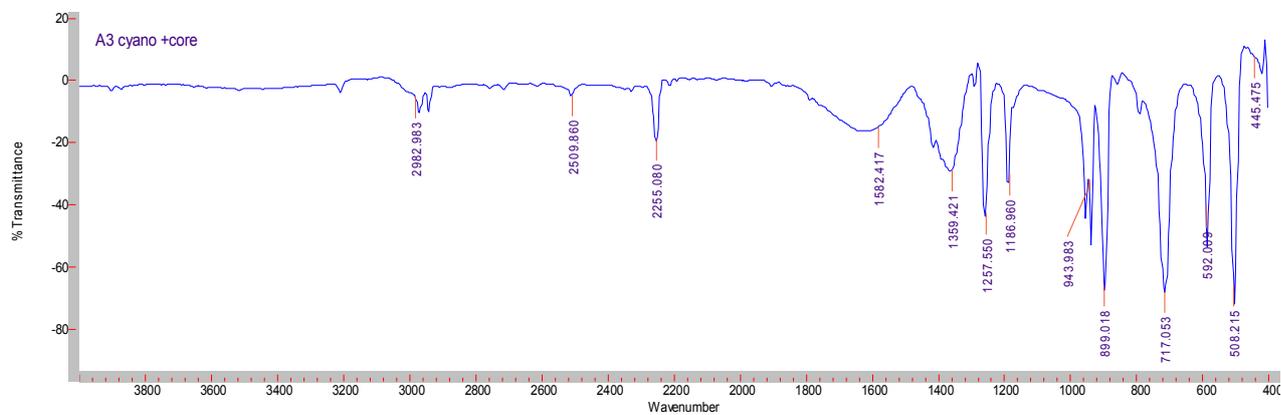


Spectre IR du composé 4

## Annexe : 4

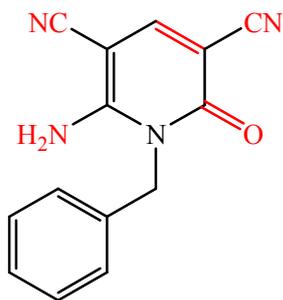


IR v max  $\text{cm}^{-1}$ : (N-H) 2982; (C=O) 1582; (CN) 2255

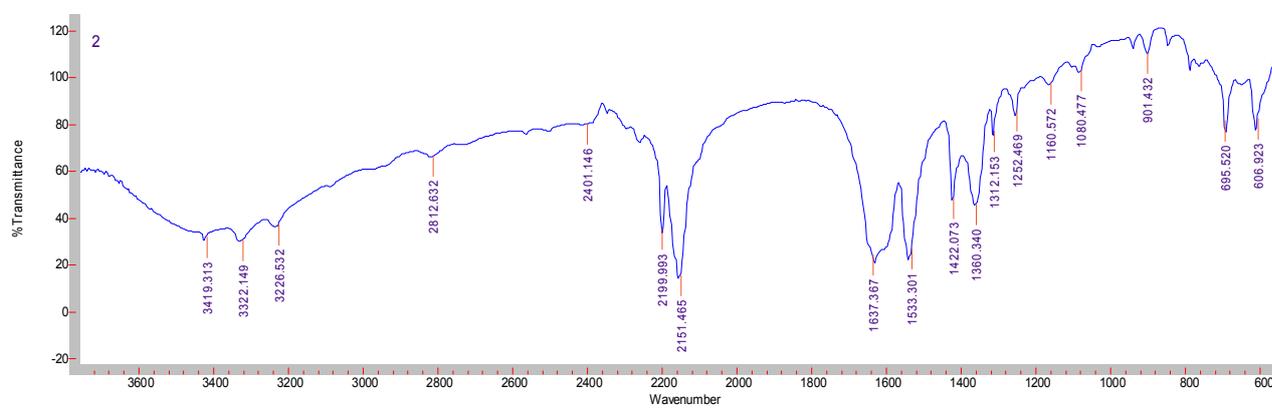


Spectre IR du composé 5

## Annexe : 5

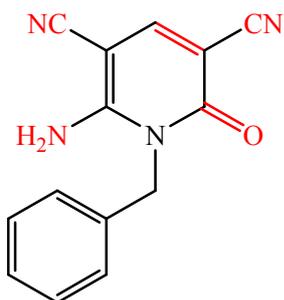


IR v max  $\text{cm}^{-1}$ : (C=O) 1637; (C=C) 1422 ;(CN) 2199 ; (CN) 2151 ; (N-H) 3419

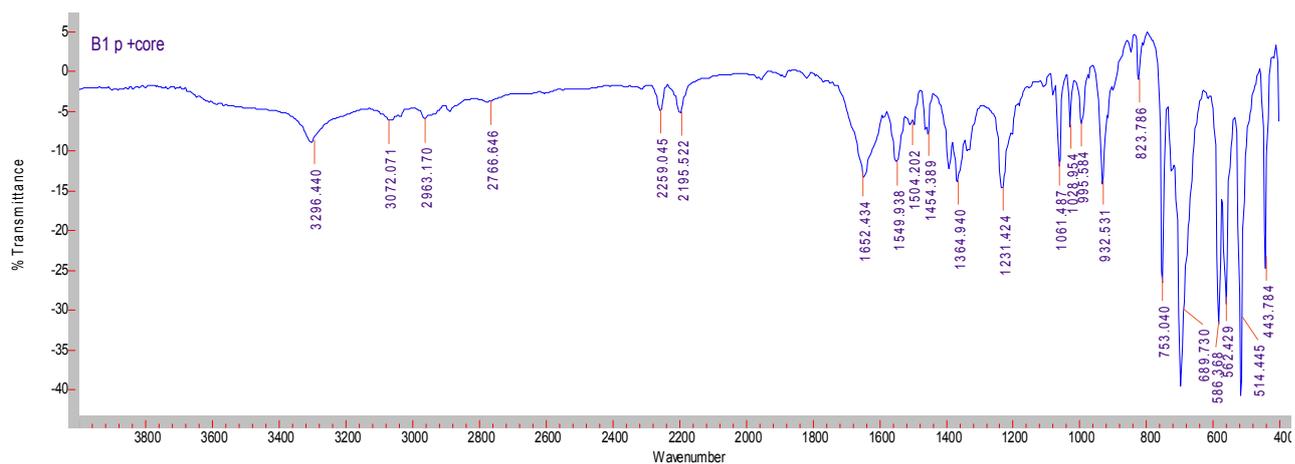


Spectre IR du composé 6

## Annexe : 6

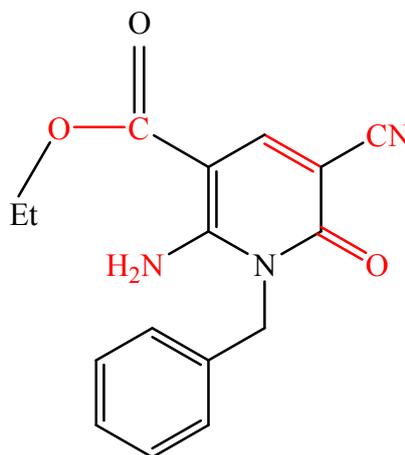


IR v max  $\text{cm}^{-1}$ : (C=O) 1652; (C=C) 1549 ;(CN) 2259; (CN) 2159 ; (N-H) 3296

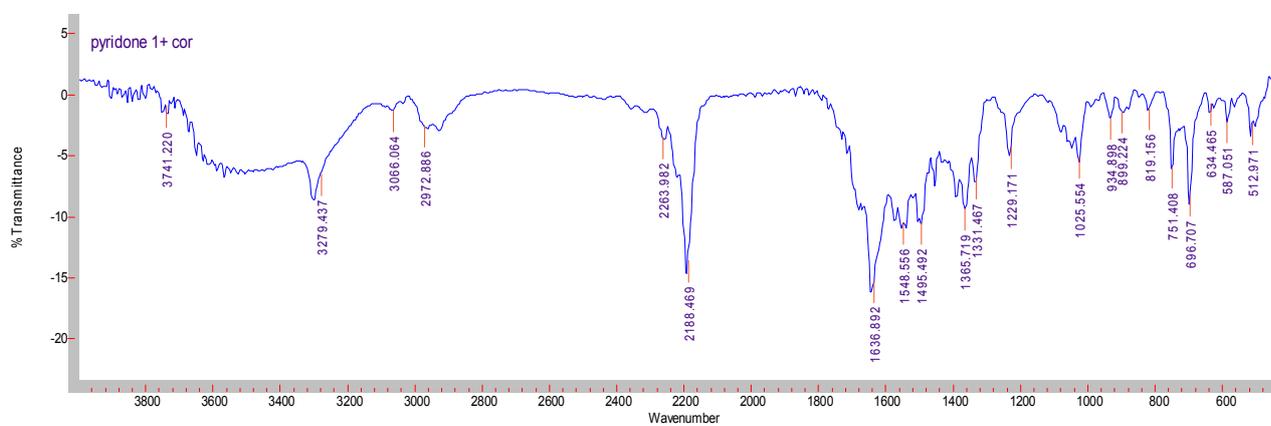


Spectre IR du composé 6

## Annexe : 7



IR v max  $\text{cm}^{-1}$ : (C=O) 1636; (C=C) 1548 ;( CN) 2263; (N-H) 3741



Spectre IR du composé 8

## المخلص :

تعتبر الحلقات الغير متجانسة ذات اهمية خاصة في العديد من مجالات الكيمياء العضوية ,من ناحية لأنماطها المختلفة في التركيب ومن ناحية اخرى لخصائصها الشائعة

من بين مجموعة متنوعة من الحلقات الغير متجانسة التي تم استكشافها لتطوير الجزيئات الصيدلانية هي الحلقات النيتروجينية الغير متجانسة على وجه التحديد البيريديون التي جذبت اهتماما كبيرا بسبب مجموعة انشطتها الدوائية والعلاجية

في هذا السياق ,الهدف من دراستنا هو انتاج 2-بيريديون وفقا لمسارين

- المسار الاول يتعلق بإنتاج 2-بيريديون في ثلاث خطوات الخطوة الاولى هي انتاج الالكانات والخطوة الثانية هي انتاج السيانواسيتاميدات والخطوة الاخيرة وهي التدوير الى 2-بيريديون
- المسار الثاني وهو انتاج 2-بيريديون بمرحلة واحدة مكونة من ثلاث مركبات مختلفة.

الكلمات المفتاحية : 2-بيريديون , الكانات , سيانواسيتاميدات , تفاعل وعاء واحد

---

## Résumé :

Les hétérocycles constituent un intérêt particulier dans plusieurs domaines de la chimie organique, d'une part pour leurs divers modes de synthèse et d'autre part pour leurs propriétés remarquables.

Parmi la grande variété d'hétérocycles qui a été exploré pour développer des molécules pharmaceutiques c'est les hétérocycles azotés précisément ; les pyridones qui ont attiré une attention considérable en raison de leur éventail d'activités pharmacologiques et thérapeutique.

Dans ce cadre, l'objectif de notre étude est la synthèse de 2-pyridone selon deux voies:

- La première voie concerne la synthèse des 2-pyridone en trois étapes ; la première étape c'est la synthèse des alcènes, la deuxième étape c'est la préparation des cyanoacétamides et la dernière étape c'est la cyclisation en 2- pyridone.
- La deuxième voie c'est une synthèse en one pote à trois composants.

Les mots clés : 2-pyridone, alcènes, cyanoacétamides, réaction en one pote

---

## Abstracts:

Heterocycles are of particular interest in several fields of organic chemistry, on the one hand for their various modes of synthesis and on the other hand for their remarkable properties.

Among the wide variety of heterocycles that have been explored to develop pharmaceutical molecules, it is precisely nitrogen heterocycles; pyridones have attracted considerable attention because of their range of pharmacological and therapeutic activities.

In this context, the objective of our study is the synthesis of 2-pyridone along two pathways:

- The first pathway is the three-step synthesis of 2-pyridone; the first step is the synthesis of alkenes, the second step is the preparation of cyanoacetamides and the last step is the cyclization to 2-pyridone.
- The second pathway is a one-pyridone three-component synthesis.

Keywords: 2-pyridone, alkenes, cyanoacetamides.one pote réaction