

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب

Université –Ain Témouchent- Belhadj Bouchaib
Faculté des Sciences et de Technologie
Département de Sciences de la matière



Mémoire de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du diplôme de Master en : Chimie

Domaine : Chimie

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Macromoléculaire

Thème

Préparation et Identification de Nouveaux Hétérocycles

Présenté par :

- 1) Melle. BELKADI Amel
- 2) Melle. BELOUFA Amina Feriel

Soutenue Le 16/06/2022

Devant le jury composé de :

Présidente : Mme. BAILICHE Zohra	(MCA)	UAT.B.B
Examinatrice : Mme. RAMDANI Nassima	(MCB)	UAT.B.B
Encadrante : Mme. KIBOU Zahira	(MCA)	UAT.B.B

Année Universitaire 2021/2022

Remerciements

Dieu je te remercie de m'avoir donné la vie, la santé et d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui . C'est grâce à lui que ce présent travail a vu le jour.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Baker Belkaïd , Tlemcen.

Je tiens avant tout à exprimer ma reconnaissance à Mme KIBOU Zahira Maitre de Conférence «A» à l'Université d'Ain Témouchent , pour avoir accepté de m'encadrer dans cette étude. « Je la remercie pour son implication, son soutien et ses encouragements tout au long de ce travail».

Mes remerciements s'adressent ensuite au Monsieur le directeur du laboratoire LCSCO, le professeur CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine «Merci de m'avoir accepté au sein du laboratoire de Catalyse et synthèse organique pour effectuer le stage de mémoire».

Je remercie également les membres de jury , Mme RAMDANI Nassima et Mme BAILICHE Zohra ,« merci pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail et de participer à la soutenance » .

On exprime aussi nos remerciements à Mr HSSAIN Reda Maitre de recherche (CRAPC) «merci pour les analyses de spectre de fluorescence moléculaire » .

Enfin, je souhaite remercier ma famille tout entière pour son soutien infaillible et plus particulièrement mes parents , ma sœur et mon frère « merci pour vos encouragements, votre soutien et votre confiance durant ces années d'étude».

Dédicace

Je dédie ce travail :

A mes très chers parents,

Qui m'ont soutenu et encouragé durant ces années d'études, Qui n'ont jamais cessé de formuler des prières à mon égard, et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

A ma sœur Khouira et mon frère Mohamed Riad.

Pour leur soutien moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

A mes chères amies , Marwa , Houda , Meriem et Imane,

Pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.

A toute ma famille,

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Amel BELKADI

Dédicace

Je dédie ce travail:

A ceux qui ont consacré leur vie pour mon éducation et ma réussite ,

mes très chers parents ,

Malika et Louafi ,les deux meilleurs mots que j'ai prononcés, vous êtes la source

de l'amour, la tendresse, le courage et l'espoir , pour vous je porte tout mon

amour. Que dieu vous gardes pour moi .

A mon fils Jawad , mon plus beau cadeau .

A mes très chers frères , Mohamed ,Riyad et surtout Ali qui n'a pas cessé de

m'aider.

A mes très chères cousines , Wassila , Manel et Ikram.

A mes chères amis , Zakaria , Houcem , Amina et Ahlem.

A toute ma famille avec tous les sentiments de respect et d'amour.

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

Amina BELOUFA

Table des matières

Liste des abréviations	1
Liste des figures :	3
Liste des schémas :	4
Liste des tableaux :	5
A. Synthèse Bibliographique:	6
I. Introduction Générale	6
II. Présentation du sujet :	7
Chapitre I	4
Etude bibliographique	4
I. Généralité sur les Hétérocycles :	9
II. Les hétérocycles azotés:	10
III. La synthèse des 2-pyridones :	11
III.1 Le 2-pyridone :	11
III.2 les propriétés physico-chimiques des 2-pyridones:	11
III.3 L'intérêt biologiques et l'utilisation des 2-pyridones:	12
III.3.1 La milrinone:	13
III.3.2 Le Ciclopirox:	13
III.3.3 La camptothécine :	13
III.3.4 La fredericamycine :	14
III.3.5 Perampanel :	14
III.4 Synthèses des 2-pyridone décrites dans la littérature :	14
III.5 Les réactivités des 2-pyridones :	18
IV. Cyclisation en pyrazolopyridine :	20
IV.1 Les pyrazolopyridine :	20
IV.2 Les pyrazolo[3,4-b]pyridines:	21
IV.3 Synthèses décrites dans la littérature de pyrazolo[3,4-b]pyridine:	22
IV.4 Les Activités Biologique et thérapeutique de pyrazolo[3,4-b]pyridine:	27
V. Les réactions multicomposants (RMCs):	27
V.1 Historique :	28
VI. Les réactions sans solvant :	29
B. Fluorescence Moléculaire:	29
I. Définition de la fluorescence:	29
II. Historique:	31
III. Principe de la fluorescence:	32

IV. Facteurs influençant sur la fluorescence:	32
IV.1 La polarité:	32
IV.2 Température de l'échantillon:	32
IV.3 Réactions photochimiques:	33
IV.4 pH:	33
IV.5 Concentration de l'échantillon:	33
IV.6 Fluorescence liée aux impuretés:	33
VII. Les fluorophores:	34
VII.1 Définition:	34
VII.2 Les principales caractéristiques des fluorophores :	36
VII.3 Structure et propriétés de quelques fluorophores:	36
VIII. Synthèse décrite dans littérature de fluorescence des pyrazolo[3,4-b]pyridine:	37
Bibliographie	38
I. Introduction:	42
II. Synthèse des 2-pyridones:	42
II.1 Analyse Rétrosynthétique :	42
II.2 Etapes 1 : Synthèse des alcènes (synthèse des arylacrylonitriles) :	42
II.3 Etapes 2 : Cyclisation en 2-pyridones :	43
II.4 Mécanisme de formation des 2-pyridones :	48
II.5 Etapes 3 : Synthèse des pyrazolo[3,4-b]pyridines :	48
II.6 Mécanisme de formation des pyrazolo[3,4-b]pyridines :	50
III. Etude de fluorescence sur nos 2-pyridones et pyrazolo [3,4-b] pyridines :	51
Notre stratégie :	52
III.1 L'effet de concentration sur la fluorescence de nos 2-pyridones et pyrazolo[3,4-	53
b]pyridines :	53
III.2 L'effet de concentration sur la fluorescence du 6-(2,4-dichlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl) 2-oxo-	53
1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile PYF06 :	53
III.3 L'effet de concentration sur la fluorescence du 4-(4-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2-	54
oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile PYF07 :	54
III.4 L'effet de concentration sur la fluorescence du 4-(2-chlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-	55
dihydropyridine-3-carbonitrile PYF08 :	55
III.5 L'effet de concentration sur la fluorescence du 6-(2,4-dichlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-	56
1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine KZ11 :	56
IV. Conclusion :	56
A. Partie A : Matières et appareillages	58
I. Introduction :	58
II. Les réactifs et les solvant utilisés :	58
III. Techniques et Appareillage :	58

III.1 La Chromatographie sur couche mince (CCM) :	58
III.1.1 Définition :	59
III.1.2 Appareillage :	59
III.1.3 Principe :	59
III.1.4 Phénomènes physiques utilisés en chromatographie :	60
III.1.5 Calcul du rapport frontale (Rf) :	61
III.1.6 L'aspect des composés sur la plaque (Spot) :	61
III.2 Spectroscopie Infrarouge (IR) :	61
III.3 Les irradiations micro-ondes :	61
III.4 Les spectres RMN ¹ H :	62
III.5 Le point de fusion (Tf) :	62
III.6 Le Fluorimètre :	62
III.6.1 Définition :	62
III.6.2 Principe et appareillage de Fluorimètre :	63
B. Partie B : Synthèses des Hétérocycles.....	63
I. Synthèse des alcènes :	63
I.1 Mode opératoire générale :	63
▪ (E)-ethyl-2-cyano-3-(4-fluorophenyl) acrylate (1a):	63
▪ (E)-ethyl-3-(2-chlorophenyl)-2-cyanoacrylate (1b):	64
II. Synthèse des 2-pyridones :	64
II.1 Mode opératoire générale :	64
▪ 4,6-bis (4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2a) :	65
▪ 6-(2,4-dichlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3- carbonitrile (2b):	65
▪ 4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2c):	66
▪ 4-(4-fluorophenyl)-6-(naphtalen-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2d):	66
▪ 4-(4-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2 e) :	67
▪ 4-(2-chlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2f):	68
▪ 4-(2-chlorophenyl)-6-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2g):	68
▪ 4-(2-chlorophenyl)-2-oxo-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2k):	69
▪ 4-(2-chlorophenyl)-6-(naphtalen-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2i):	69
▪ 4-(2-chlorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2j):	70
III. Synthèse des pyrazolo[3,4-b]pyridine :	71
III.1 Mode opératoire générale :	71
▪ 6-(2,4-dichlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (3a):	71
▪ 4,6-bis(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b] pyridin-3-amine (3b):	71
▪ 4-(4-fluorophenyl)-6-(naphthalen-2-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b] pyridin-3-amine (3c):	72
C. Partie C : Fluorescence Moléculaire.....	73

I. Effet de concentration sur la fluorescence du 2-pyridone :	73
I.1 Mode opératoire générale :	73
II. Effet de concentration sur la fluorescence du pyrazolo[3,4-b]pyridine:	74
II.1 Mode opératoire générale :	74
Bibliographie	75
Conclusion générale	76
Annexes	78
ملخص	86
Résumé :	86
Abstract:	86

Liste des abréviations

Unités:

°C: degré Celsius

cm: centimètre

éq: nombre d'équivalents

h: heure

Hz: hertz

mg: milligramme

min: minute

mL: millilitre

mol: mole

Mmole: millimole

ppm: partie par million

Réactifs:

DBU: 1,8-diaabicyclo[5,4,0]undèn-7-ène

KOH: hydroxyde de potassium

NH₄OAc: acétate d'ammonium

C₆H₅-NH-NH₂: Phénylhydrazine

Solvants:

ACN: Acétonitrile

Ac₂O: Anhydride acétique

AcOEt: Acétate d'éthyle

AcOH: Acide Acétique

DCM: Dichlorométhane

DMSO: Diméthylsulfoxyde

EtOH: Ethanol

MeOH: Méthanol

Et₂O: Diéthyl éther

Groupements chimiques:

R: allyle

Ar: aryle

Et: éthyle

Me: méthyle

OAc: acétate

Ph: phényle

Chromatographie et spectroscopie:

CCM: chromatographie sur couche mince

d: doublet

IR: infrarouge

m: multiplet

J: constante de couplage

pH: potentiel hydrogène

P_F: point de fusion

RMN ¹³C: résonance magnétique nucléaire du carbone 13

RMN ¹H: résonance magnétique nucléaire du proton

Autres:

aq: Aqueux

cat: catalyseur

coll: collaborateurs

IRM: imagerie par résonance magnétique

M.O: micro-ondes

MCR: réaction multicomposant

S.S: Sans solvant

Rdt: rendement

t.a: température ambiante

TK: tyrosine kinase

ε: le coefficient d'extinction molaire

φ: le rendement quantique

Δ: chauffage

Liste des figures :

Figure 1 : Structure moléculaire du pyrazolo(3-4-b)pyridine.	7
Figure 2: Exemples de composés hétérocycliques organiques.....	9
Figure 3: Exemples des hétérocycles azotés	10
Figure 4: Structure générale de la molécule 2-pyridone.	11
Figure 5: le cycle 2-pyridone dans des produits naturels , molécules bioactives et médicaments.	12
Figure 6 : Camptotheca acuminata	13
Figure 7: Streptomyces griseus	14
Figure 8: Exemples de médicaments à base de pyrazolopyridine commercialisés(Agents anxiolytiques).....	21
Figure 9: Les isomères de position de pyrazolopyridine	21
Figure 10: Structure des 1H et 2H pyrazolo[3,4-b]pyridines (1et 2) et centres de diversité présents sur celles-ci.	22
Figure 11: Exemples d'activités pharmacologiques de certains dérivés de pyrazolopyridine	27
Figure 12: Principe de réactions multicomposant.	28
Figure 13: Première réaction multicomposants	28
Figure 14: Synthèse d'amino-acides par Strecker.....	28
Figure 15: Réaction de Biginelli.....	29
Figure 16: Fluorescence de différentes substances sous lumière UV.....	30
Figure 17: Le diagramme de Jablonski qui permet de définir la fluorescence	30
Figure 18: Les différents types de luminescence.....	31
Figure 19: quelques utilisations de la fluorescence.	34
Figure 20: Exemples des fluorescents naturels.	35
Figure 21: Les fluorophores les plus utilisés.....	35
Figure 22 : Synthèse de Jian Hong Chen	37
Figure 23: Les produits de dérive des 2-pyridones.....	52
Figure 24: Le produit de dérivé de pyrazolo(3,4-b)pyridines.	53
Figure 25 : Spectres d'émissions de fluorescence de PYF06 dans CHCl ₃ et à différentes concentrations 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ et 10 ⁻⁶ M	54
Figure 26 : Spectres d'émissions de fluorescence de PYF07 dans CHCl ₃ et à différentes concentrations 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ et 10 ⁻⁶ M	55
Figure 27: Spectres d'émissions de fluorescence de PYF08 dans CHCl ₃ et à différentes concentrations 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ et 10 ⁻⁶ M.....	55
Figure 28: Spectres d'émissions de fluorescence de KZ11 dans DMSO et à différentes concentrations 10 ⁻⁴ , 10 ⁻⁵ et 10 ⁻⁶ M	56
Figure 29: Un fluorimètre.	62

Liste des schémas :

Schéma 1 : Synthèse des pyrazolo(3-4-b) pyridine à partir des 2-pyridones	7
Schéma 2 : Synthèse de Umesh Daga Patil	14
Schéma 3: Synthèse de Z. Kibou	15
Schéma 4: Synthèse de Masaya Fuji.....	15
Schéma 5: Synthèse d' Alireza Samzadeh-Kermani.....	16
Schéma 6: Synthèse de Xuebing Chen.....	16
Schéma 7: Synthèse de Ramasamy Jayarajan	17
Schéma 8: Synthèse de Maged A. Aziz	17
Schéma 9: Synthèse de de Maged A. Aziz.....	18
Schéma 10: Synthèse d' Alexander. A.....	18
Schéma 11: Synthèse de Yuye Chen	19
Schéma 12: Synthèse de Wataru Miura	19
Schéma 13: Synthèse de John A.....	20
Schéma 14: Synthèse de Mostafa M.K.....	20
Schéma 15: Synthèse de A. Krishnaiah	22
Schéma 16: Synthèse de Yasser S. Abdel-Ghany.....	22
Schéma 17: Synthèse de Leila Zare	23
Schéma 18: Synthèse de Moustafa A. Gouda.....	24
Schéma 19: Synthèse de M.A. El-Borai.....	24
Schéma 20: Synthèse de Ling Fan.....	25
Schéma 21: Synthèse de Fatemeh Majidi Arlan.....	25
Schéma 22: Synthèse de Nagaraju Medishetti	26
Schéma 23: Synthèse de Scott Eagon	26
Schéma 24: Synthèse de Veroniki P. Vidali.....	26
Schéma 25: Rétrosynthétique des 2-pyridones.....	42
Schéma 26: Synthèse des alcènes (1-2)	43
Schéma 27 : Synthèse des nos 2-pyridones.....	44
Schéma 28: Mécanisme proposé de formation des 2-pyridones.....	48
Schéma 29 : Synthèse des pyrazolo[3,4-b]pyridines	49
Schéma 30 : Mécanisme proposé de formation des pyrazolo(3,4-b)pyridines	51

Liste des tableaux :

Tableau 1: les caractéristiques physico-chimiques de la 2-pyridone.....	11
Tableau 2 : Structure des alcènes (1-2)	43
Tableau 3: Structure des 2-pyridones (3-12)	45
Tableau 4 : Structure des 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines (13-15).....	49
Tableau 5: Liste des produits chimiques utilisés	58
Tableau 6 : Les solvants sont classés du plus polaire au moins polaire avec une échelle (approximative) de 1 à 10.....	60

Introduction générale

A. Synthèse Bibliographique:

I. Introduction Générale

La chimie organique et ses applications existent partout dans notre vie quotidienne: matériaux, produits ménagers, cosmétiques, médicaments, carburants, etc...Par Conséquent, durant ces dernières années, la chimie des hétérocycles a retenu l'attention des chimistes organiciciens qui sont concentrés sur la synthèse et l'identification de nouvelles hétérocycles (1).

Les hétérocycles sont des composés chimiques dont la chaîne carbonée, cyclique, comporte un ou plusieurs atomes autres que le carbone qui pouvaient être un azote, un oxygène, un soufre, un phosphore, un phosphore, un arsenic ou un silicium....

Ces hétérocycles naturels jouent un rôle vital dans le métabolisme cellulaire. (2). En effet ,la présence d'une structure hétérocyclique dans le squelette de plusieurs produits naturels ou synthétiques peut être à l'origine de leurs propriétés biologiques ; ce qui justifie le grand nombre de recherches effectuées durant les dernières années pour la synthèse et le développement de nouveaux composés hétérocycliques contenant un ou plusieurs hétéroatomes.

Les hétérocycles synthétiques sont largement utilisés dans l'agriculture comme herbicides, fongicides (3). La chimie des médicaments représente une part importante des hétérocycles de synthèse tant au niveau de l'imagerie médicale, qu'au niveau pharmacologique (4).

Dans ce contexte, préparer et identifier des nouveaux hétérocycles, développer un chemin de synthèse pour une molécule complexe est l'un des défis les plus passionnants pour le chimiste organicien. Ce défi demande beaucoup de temps , d'imagination, mais aussi des longues expériences dans ce domaine.

La chimie des composés azotés est la source privilégiée de nombreux sujets d'études (5). De très nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder à des hétérocycles simples et condensés comportant au moins un atome d'azote (6).

II. Présentation du sujet :

Durant notre stage effectué au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen, nous avons intégré une équipe qui travaille depuis quelques années sur la synthèse des hétérocycles azotés qui sont d'une importance considérable dans le domaine pharmaceutique. En effet leur synthèse nécessite plusieurs étapes.

Par la présente mémoire nous focalisons sur la synthèse de pyrazolo(3,4-b)pyridine et leur application dans le domaine de la fluorescence moléculaire .

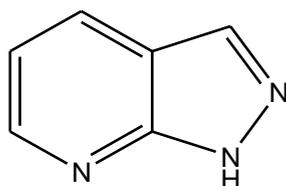


Figure 1 : Structure moléculaire du pyrazolo(3-4-b)pyridine.

Dans notre travail, nous avons écrit une nouvelle voie de synthèse pour la préparation des composés hétérocycliques azotés tels que la pyrazolo[3,4-b]pyridine, à partir de la 2-pyridone.

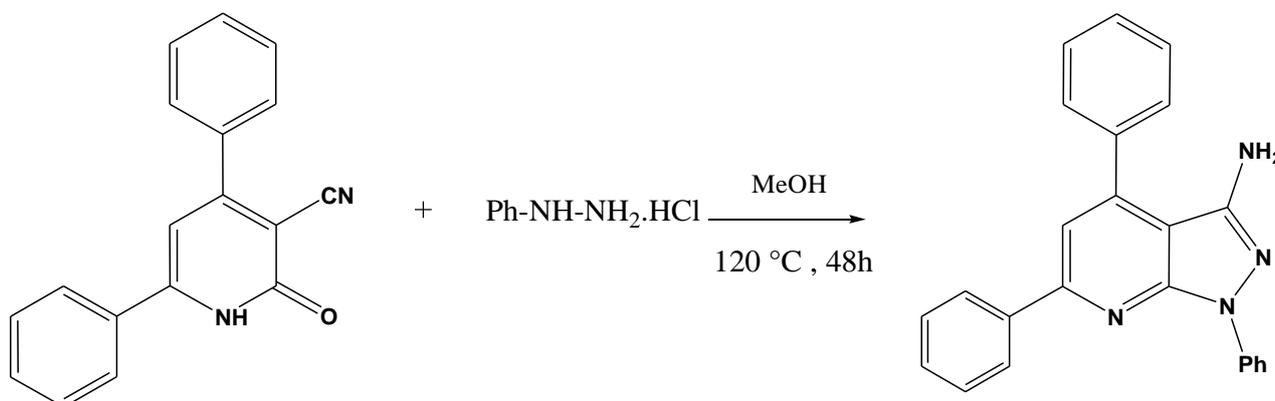


Schéma 1 : Synthèse des pyrazolo(3-4-b)pyridine à partir des 2-pyridones

Le manuscrit proposé se divise en trois chapitres :

- **Chapitre 1 :** il est consacré à la synthèse bibliographique sur les molécules hétérocycliques , notamment les composés azotés , généralité sur les (2-pyridones , pyrazolo(3,4-b)pyridine), ont présentant leurs synthèses décrites dans la littérature, leurs activités biologiques ainsi que les matériels et les méthodes utilisées afin d'atteindre l'objectif finale de notre stage.
- **Chapitre 2 :** Au cours de ce chapitre, nous discuterons la synthèse des pyrazolo(3,4-b)pyridine à partir des 2-pyridones .

- **Chapitre 3** : Dans ce chapitre nous présenterons tous les modes opératoires de toutes les molécules synthétisées au cours de ce travail avec leurs différentes analyses spectroscopiques ainsi l'étude de la fluorescence moléculaire de ces composées.

Chapitre I

Etude bibliographique

I. Généralité sur les Hétérocycles :

En chimie organique, les molécules sont classées selon le nombre et la diversité des atomes qui les composent, mais aussi sur les différents types de liaisons qui constituent leur structure. A cet effet on distingue deux types de composés : acyclique ou les atomes forment une chaîne et cyclique ou l'enchaînement des atomes forme un cycle (7). Si le cycle est constitué d'un seul type d'atome(carbone ou autre), on dit qu'on a un composés iso cycliques. Un cycle qui est constitué d'au moins deux types d'atomes est un hétérocycle (8). Leur chaîne carbonée, cyclique, contient un ou plusieurs atomes différents de carbone.

Les hétérocycles (Figure 2) sont des composés chimiques constituent une classe importante en chimie organique et thérapeutique pour deux raisons principales: leurs variété et disponibilité à l'état naturel; leur importance dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques (9) (10).

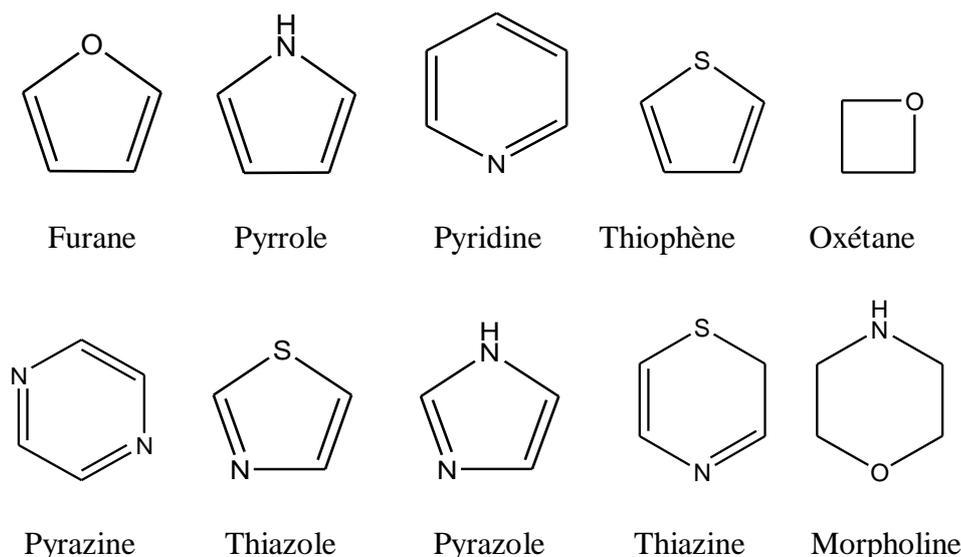


Figure 2: Exemples de composés hétérocycliques organiques

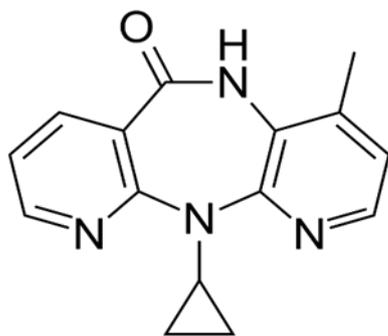
En effet les composés hétérocycliques sont classés selon plusieurs paramètres tel que :

- La nature et le nombre de l'hétéroatome (azote, oxygène, soufre...etc.)
- La taille et le nombre de cycles (hétérocycles à 5 et 6 chaînons)
- Le degré d'insaturation (hétérocycles saturés et hétérocycles partiellement saturés).

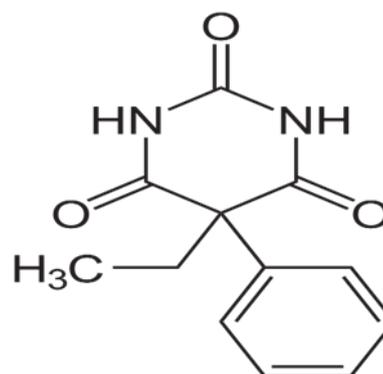
Il existe deux principales méthodes (régies par des conventions internationales définies par la commission de l'IUPAC) de nomenclature des hétérocycles, la méthode de Hantzsch-Widman et la nomenclature de remplacement. Ces deux méthodes conviennent souvent pour les hétérocycles dont le nombre d'atomes est inférieur à 10 (11). Les hétérocycles les plus répandus possèdent comme hétéroatome: l'azote, l'oxygène et/ ou le soufre.

II. Les hétérocycles azotés:

Les hétérocycles azotés contiennent au moins un atome d'azote dans le cycle. Ils peuvent être aromatiques, saturés ou insaturés (12). Ils représentent une classe très importante de composés très répandus en chimie médicinale, qui font l'objet d'une attention particulière dans la découverte de médicaments. Ces hétérocycles sont des unités structurelles courantes dans de nombreux agents naturels ou synthétiques et environ 60 % des médicaments contiennent un hétérocycle azoté dans leur structure. Ils présentent une importante activité biologique en tant qu'agents antibiotiques, antibactériens, antifongiques, anticancéreux, anticonvulsivants, anti-VIH, anti-inflammatoires, analgésiques, antituberculeux et antipaludéens. De plus, ils ont également des applications dans l'agriculture comme fongicides, herbicides, anticorrosifs, agrochimiques, antioxydants et jouent un rôle important dans les processus biochimiques car ils sont des éléments clés de l'ADN, de l'ARN et des coenzymes (13).



Névirapine (anti-VIH)



Phénobarbital (anticonvulsivants)

Figure 3: Exemples des hétérocycles azotés

III. La synthèse des 2-pyridones :

III.1 Le 2-pyridone :

Le 2-pyridone (Figure 4) est un composé organique de formule $C_5H_4NH(O)$. Ce solide cristallin incolore est utilisé dans la synthèse peptidique (14). En raison du nombre de ses dérivés biologiquement actifs, le pyridone est devenu un composé important dans l'industrie pharmaceutiques (15). La synthèse axée sur la diversité de ses dérivés est un besoin urgent en chimie médicinale (16). En effet cet hétérocycle est parmi les composés organiques les plus intégrés dans la synthèse de plusieurs médicaments.

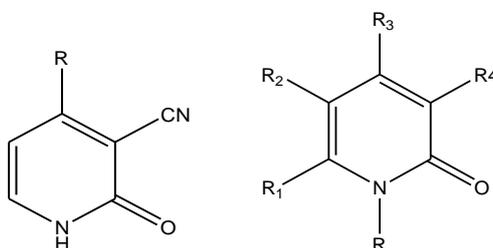


Figure 4: Structure générale de la molécule 2-pyridone.

III.2 les propriétés physico-chimiques des 2-pyridones:

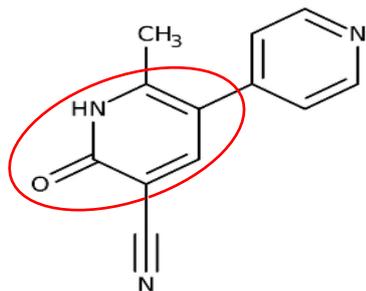
Les caractéristiques physico-chimiques de 2-pyridone est regroupé dans le tableau suivant:

Tableau 1: les caractéristiques physico-chimiques de la 2-pyridone.

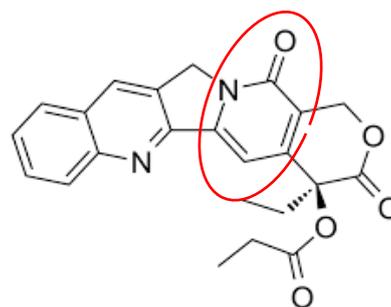
Formule chimique	C_5H_5NO
Masse molaire	$95.101 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
Apparence	Solide cristallin incolore
Densité	$1,39 \text{ g/cm}^3$
Point de fusion	$107,8 \text{ }^\circ\text{C}$ ($226,0 \text{ }^\circ\text{F}$; $380,9 \text{ K}$)
Point d'ébullition	$280 \text{ }^\circ\text{C}$ ($536 \text{ }^\circ\text{F}$; 553 K)
Solubilité dans d'autres solvants	Soluble dans l'eau, méthanol, acétone
Acidité (pK_a)	11.65

III.3 L'intérêt biologiques et l'utilisation des 2-pyridones:

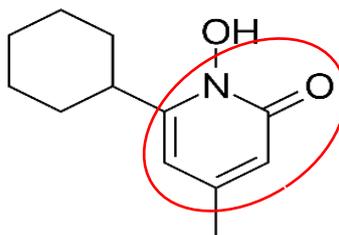
Le cycle 2-pyridone est l'un des hétérocycles privilégiés et fréquemment présents dans beaucoup de produit naturel, des molécules bioactives et des agents pharmaceutiques (17). Nous citons ci-dessous les composés bien connus comme milrinone, ciclopirox, camptothécine, fredericamycine et le perampanel (Figure 5).



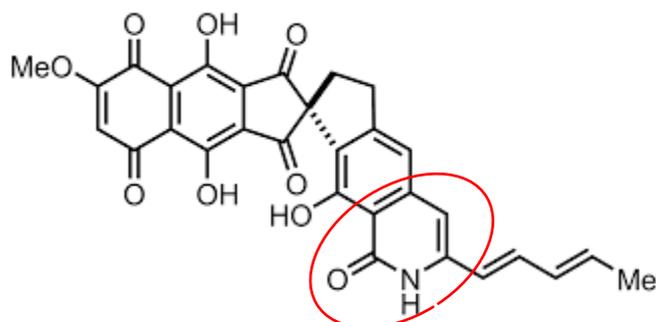
Milrinone



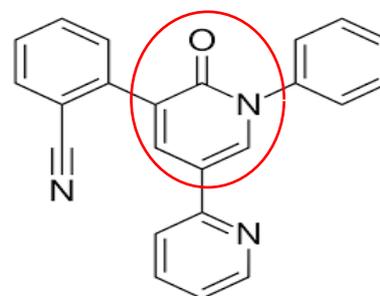
Camptothécine



Ciclopirox



Fredericamycine



Perampanel

Figure 5: le cycle 2-pyridone dans des produits naturels , molécules bioactives et médicaments.

III.3.1 La milrinone:

Est un dérivé à deux noyaux pyridine (dont une 2-pyridone cyanée), inhibiteur des phosphodiesterases de type III. La milrinone est une molécule originale associant des propriétés inotropes positives et une action vasodilatatrice directe (76). Sa structure et son mode d'action diffèrent de ceux des glucosides digitaliques et des catécholamines. Les noms commerciaux de la milrinone sont Primacor, Corotrop, Corotrope et Milrila. Les recherches montrent qu'il peut être bénéfique pour les patients souffrant d'insuffisance cardiaque congestive sévère lorsqu'il est utilisé comme thérapie intraveineuse de courte durée.



III.3.2 Le Ciclopirox:

Est un antifongique de la famille des pyridones (77). C'est un agent antimycosique à large spectre ayant une activité contre les dermatophytes (Trichophyton, Microsporum canis), les levures (Candida, Torulopsis, Trichosporum), les moisissures (Scopulariopsis, Aspergillus) et les actinomycètes, ainsi que sur quelques bactéries gram⁺ et gram⁻. Son activité fongicide repose sur l'inhibition de l'absorption par les cellules fongiques de certaines substances (ions métalliques, ions phosphates et potassium). Le ciclopirox présente également une activité ant-inflammatoire due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes (14).



III.3.3 La camptothécine :

Est un alcaloïde pentacyclique isolé de *Camptotheca acuminata* (Figure 6), un arbre ornemental très répandu en Chine (78). Cette découverte résultait d'un vaste programme de criblage de produits naturels et d'extraits à l'initiative du National Cancer Institute. Cette molécule a une action sur la topoisomérase de type I en formant un complexe stable avec l'enzyme et le brin d'ADN avec lequel cette dernière s'est fixée. Elle présente des propriétés biologiques intéressantes telles que antitumorales, antileucémiques, antivirales et antiparasites.



Figure 6 : *Camptotheca acuminata*

La camptothécine possède une forte activité antinéoplasique contre le mélanome B16, le carcinome Ca-755, et les leucémies K1964 et P388. Elle s'est également attestée active à faible dose contre le carcinosarcome 256 de Walker et présente une cytotoxicité contre les lignées cellulaires KB, L1210 et L5178Y.

III.3.4 La fredericamycine :

Est une molécule naturelle découverte en 1981, isolée à partir de streptomyces griseus (une espèce de bactérie du genre Streptomyces que l'on trouve généralement dans le sol) (Figure 8), elle présente une activité antitumorale, antibactériennes et antifongiques (80). Les dérivés de la fredericamycine, représentent des médicaments puissants.

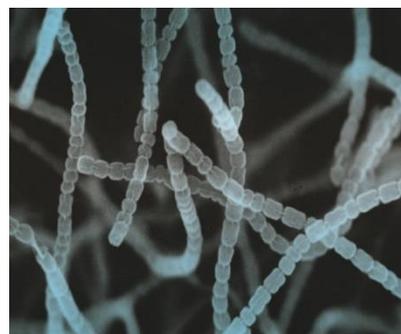


Figure 7: Streptomyces griseus

III.3.5 Perampanel :

Il appartient à un groupe de médicaments appelés antiépileptiques. Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'épilepsie, une maladie dans laquelle le patient présente des crises répétées (81).



III.4 Synthèses des 2-pyridone décrites dans la littérature :

Dans la littérature, on peut trouver plusieurs méthodes de synthèse des dérivés des 2-pyridones. Nous citerons ci-dessous les synthèses les plus récentes et celles qui sont liées à notre travail.

En 2010, Umesh Daga Patil et ses collaborateurs ont proposés un protocole rapide et efficace pour préparer une variété de 2-pyridone substituée. Ils ont mélangé de cétones aromatiques substituées, aldéhydes aromatiques et aliphatiques dans une PEG. Leur réaction s'est bien déroulée mais ils ont obtenu un rendement faible (5 -- 45%). Cependant, une température élevée (110°C) utilisant du PEG-600 a donné de meilleurs résultats en termes de rendement (80 %) (18).

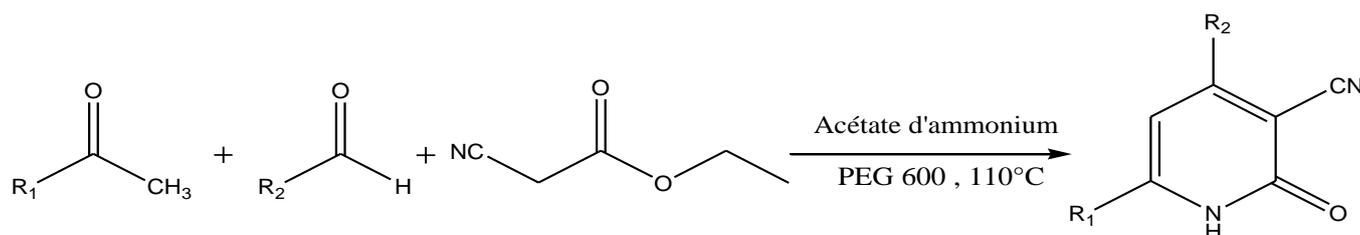


Schéma 2 : Synthèse de Umesh Daga Patil

R₁: 4-OMeC₆H₄, C₆H₅, 4-ClC₆H₄

R₂: 3,4-(OCH₃) C₆H₃, C₆H₅, n-Heptanal

En 2011, Z. Kibou avec son équipe ont utilisés un protocole simple et efficace pour la synthèse de 2-pyridones. Pendant 3h et a 150°C , ils ont mélangé l'énaminone 2a-c, de cyanoacétate d'éthyle et d'amine primaire en présence d'une quantité catalytique d'Al₂O₃ basique. Ils ont obtenu un rendement excellent qui varie entre 81 et 98% (19) .

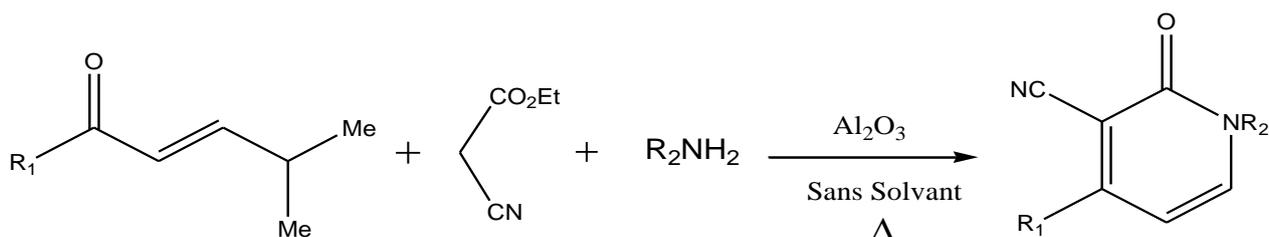


Schéma 3: Synthèse de Z. Kibou

En 2012 , Le groupe de Masaya Fuji ont préparées les 2-pyridones par l'addition de 1,4 de 2-(phénylesulfinyl) acétamide à des cétones α,β-insaturées suivies d'une cyclisation et d'une élimination des sulfoxydes. Leur rendement varie entre 47 et 89% (20).

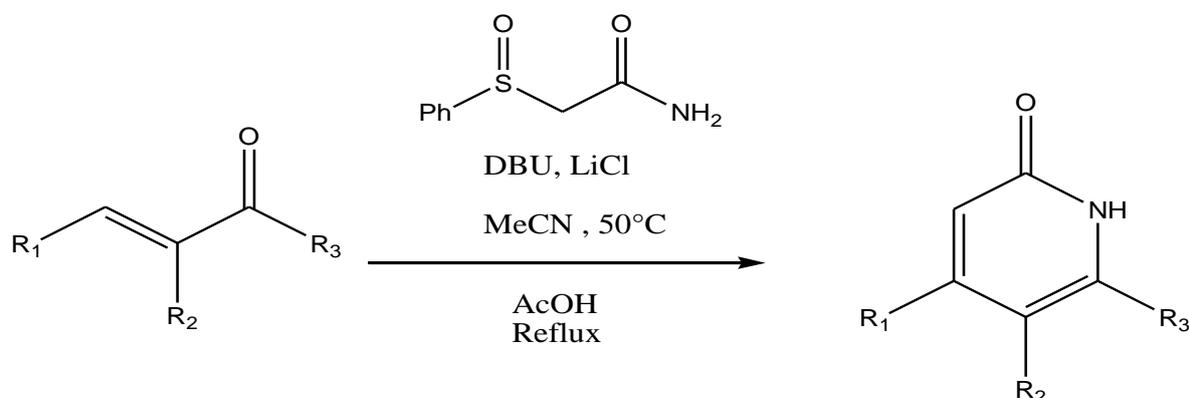


Schéma 4: Synthèse de Masaya Fuji.

R₁ :Ph , n-Pr , ph

R₂: H, H , H

R₃: Me, Me, 4-OMeC₆H₄

DBU: diazabicyclo (5.4.0) undéc-7-ène

En 2015 , Alireza Samzadeh-Kermani a décrit une procédure pour la synthèse de dérivés de 2-pyridone. Il a utilisé des amines, des esters acétyléniques et des malonates de di-alkyle. Il a obtenu des résultats de rendement acceptable qui varie entre 23 et 89% (21).

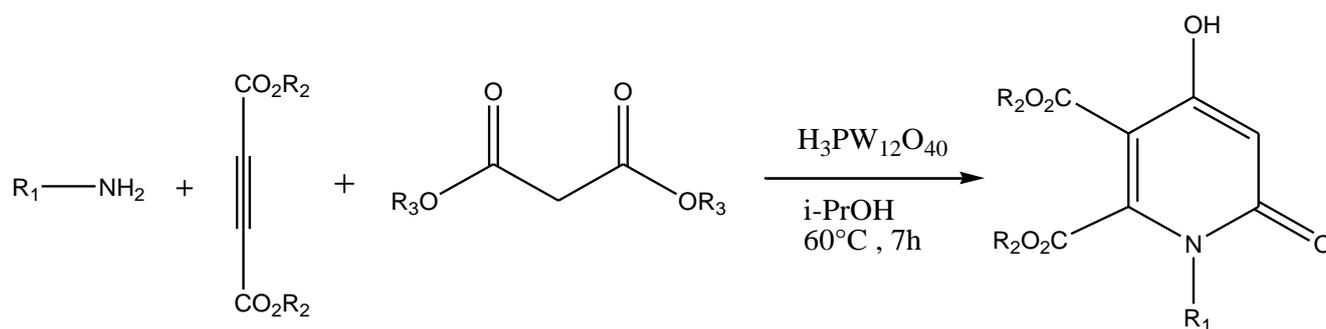


Schéma 5: Synthèse d' Alireza Samzadeh-Kermani

R₁ : Bu, Bn

R₂ : Me, t-Bu

En 2018, Xuebing Chen et ses collaborateurs ont réalisé une synthèse multicomposants assisté par micro-onde, ils ont mélangé de 1,3-dicarbonyle, de némalonate de diéthyléthoxyméthyle et d'amines. Cette synthèse a donné un rendement maximal de 86% (22).

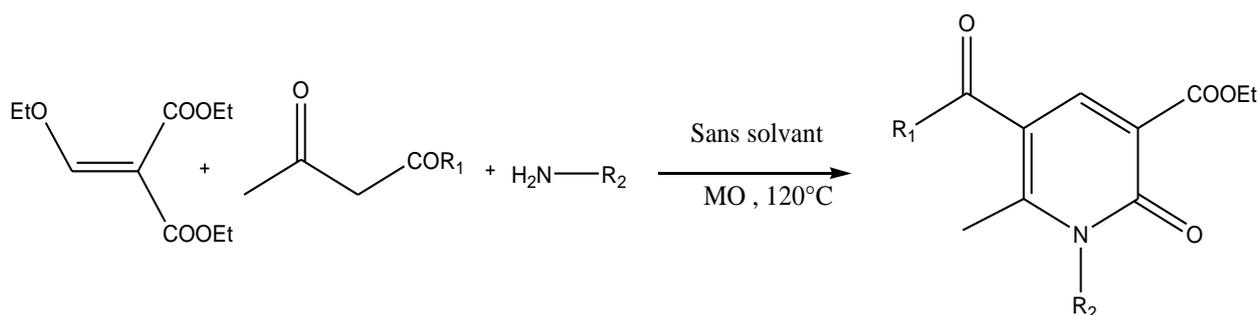


Schéma 6: Synthèse de Xuebing Chen

R₁ : OMe

R₂ : Phényle

En 2019, l'équipe de Ramasamy Jayarajan a effectué une réaction à trois composants le N1,N3-di(pyridin-2-yl), 4 méthyls benzaldéhyde et malononitrile en présence d'eau à température ambiante en utilisant la triéthylamine comme catalyseur de base. La réaction a donné un rendement de 78% (23).

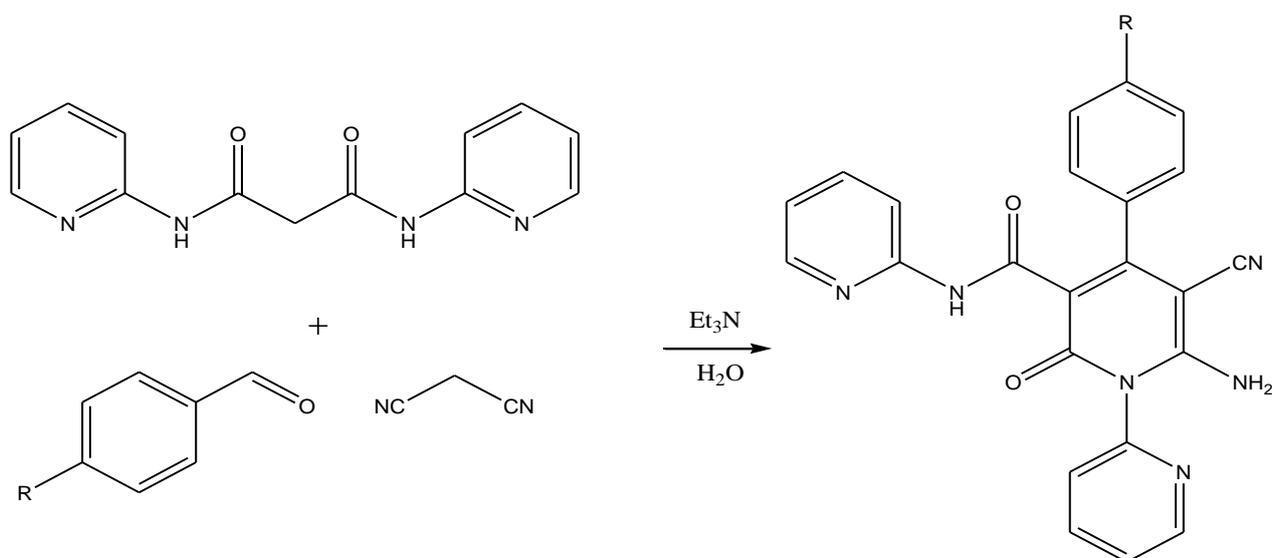


Schéma 7: Synthèse de Ramasamy Jayarajan

R : CH₃ , F

En 2021, Maged A. Aziz et ses collaborateurs ont obtenu les dérivés de 1,6-diamino-4-phényl-3,5-dicyano-2-pyridone via une réaction à trois composants en un seul pot ,d'arylaldéhydes, d'alkyl nitriles et d'hydrazide cyanoacétique à température ambiante en utilisant KF-Al₂O₃ comme matériau catalyseur (24).

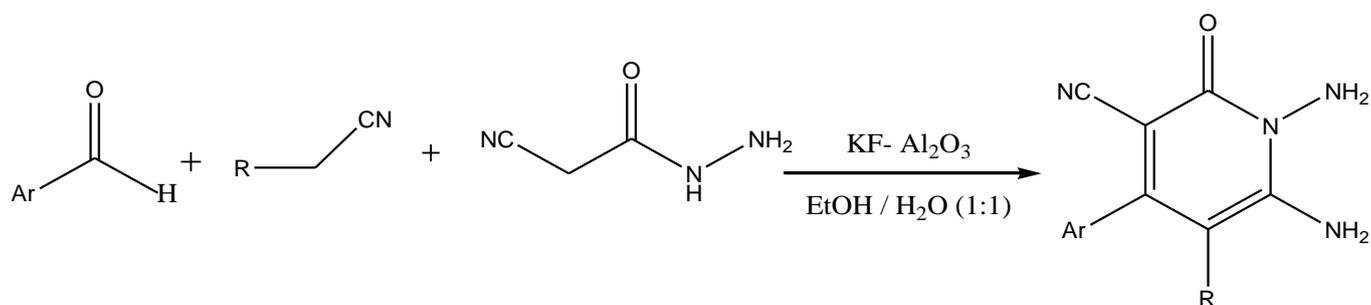


Schéma 8: Synthèse de Maged A. Aziz

R: CN, CN, CN, CN

Ar: 4-Me-C₆H₄, 4-Me-C₆H₄, 4-MeO-C₆H₄, 4-Cl-C₆H₄, 3-F-C₆H₄

La même équipe a réalisé une autre synthèse des 2-pyridones , ils ont préparé un mélange de méthyl pyruvate avec des benzylamines et du propionate de méthyle dans du méthanol à 120°C. Ils ont obtenu un excellent rendement de 95% (24).

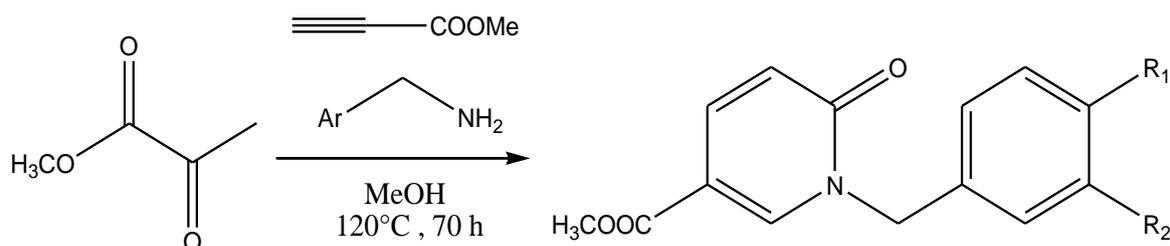


Schéma 9: Synthèse de de Maged A. Aziz

R1: H, OMe, OMe

R2: H, H, OMe

III.5 Les réactivités des 2-pyridones :

La 2-pyridone possède des sites réactifs intéressants pour réaliser la réaction et génère une nouvelle molécule hétérocyclique, nous citerons ci-dessous certaines réactivités décrites dans la littérature.

En 2003, l'équipe d'Alexander. A obtenue des phénacyl pyridones à partir de N-alkylation sélective de sel de sodium de la 5-nitro-2-pyridone dans des réactions avec des phénacylbromures. Leur réaction a duré entre 10-12 heures, et les rendements varient de 40% (X=NO₂) jusqu'à 80% (X=Cl) (25).

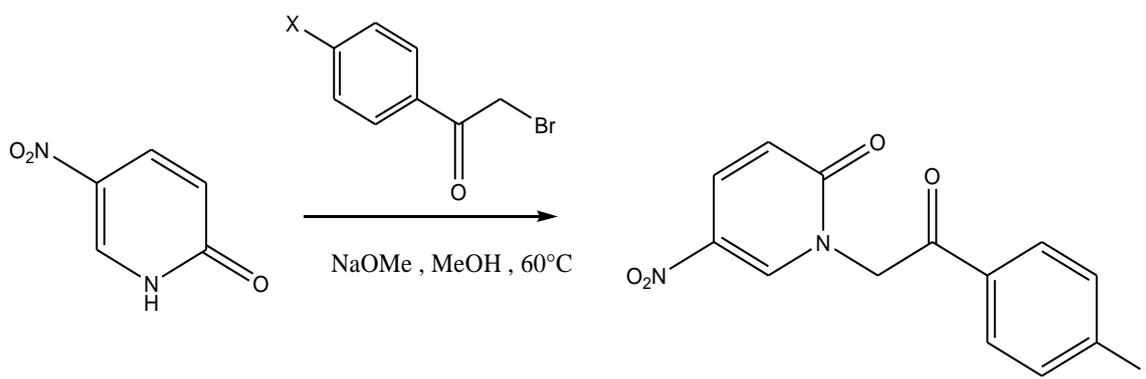


Schéma 10: Synthèse d'Alexander. A

X: Me, Cl, NO₂

En 2012, Yuye Chen et ses collaborateurs ont réalisés une oléfination oxydative sélective et arylation des 2-pyridones. Après plusieurs réactions mono-oléfination, ils ont constaté que le meilleur rendement (81%) pourrait être obtenue en utilisant comme catalyseur Pd(OAc)₂, Cu(OAc)₂.H₂O comme oxydant et a une température de 110°C (26).

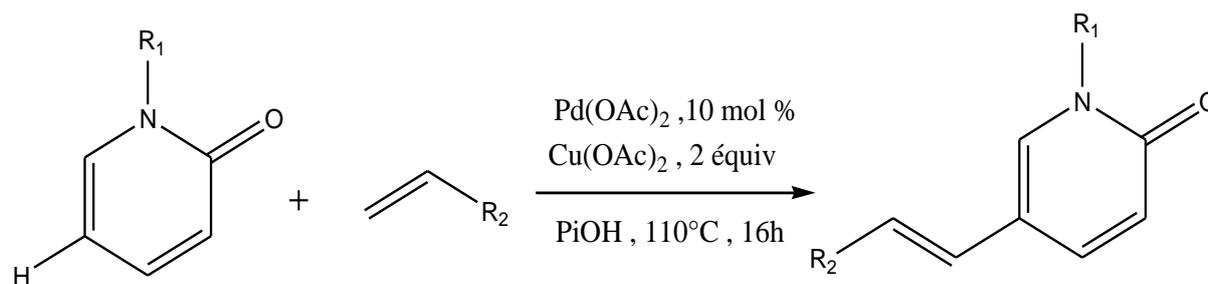


Schéma 11: Synthèse de Yuye Chen

R1: Me, Ph, Me

R2: t-BuCO₂, t-BuCO₂, Ph

En 2017, Wataru Miura, Koji Hirano, and Masahiro Miura ont développé une alkylation C–H sélective en C6, catalysée par Ni, dirigée par la pyridine, de 2-pyridones avec des diènes et des alcènes. La réaction se déroule dans des conditions sans ligand accélérée par l'ajout de K₃PO₄ base (27).

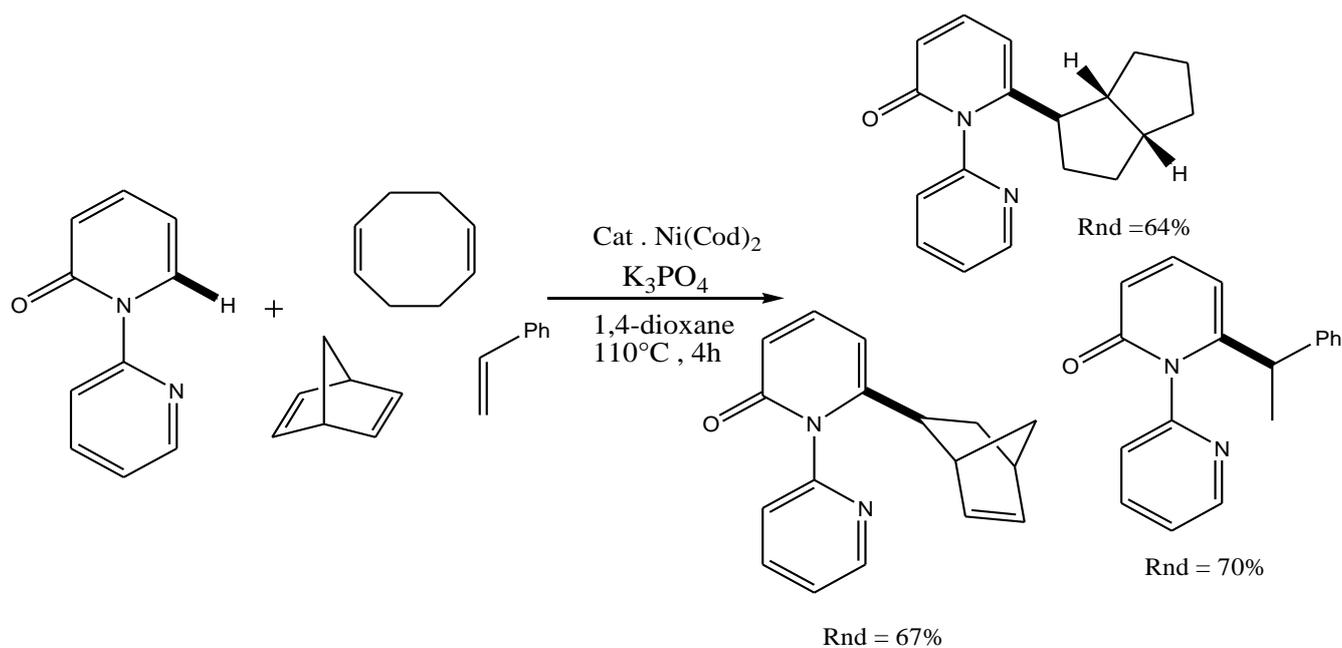


Schéma 12: Synthèse de Wataru Miura

En 2017, John A et son équipe ont examiné la réactivité de l'amide AQ de l'acide 3-buténoïque avec la 2-pyridone. le produit N-alkylé souhaité a été formé à 95 % (28).

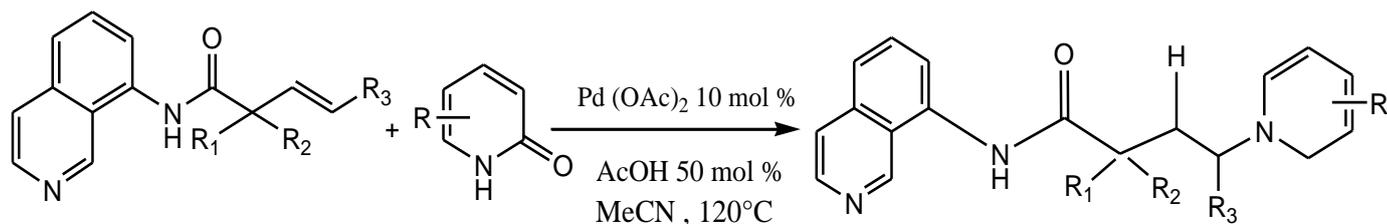


Schéma 13: Synthèse de John A

En 2021, L'équipe de Mostafa M.K. Amer a réalisé une réaction multicomposant simple des 4-hydroxy-6-méthylpyridine-2(1H)-one avec les salicylaldehydes et le 2-aminoprop-1-ène-1,1,3-tricarbonitrile sous reflux dans EtOH–pyridine (3:1). Ils ont obtenu un rendement de 97% de 5-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-1,2 dihydropyridin-3-yl)-5H-chroméno[2,3-b] pyridines à partir de matières premières simples et disponibles (29).

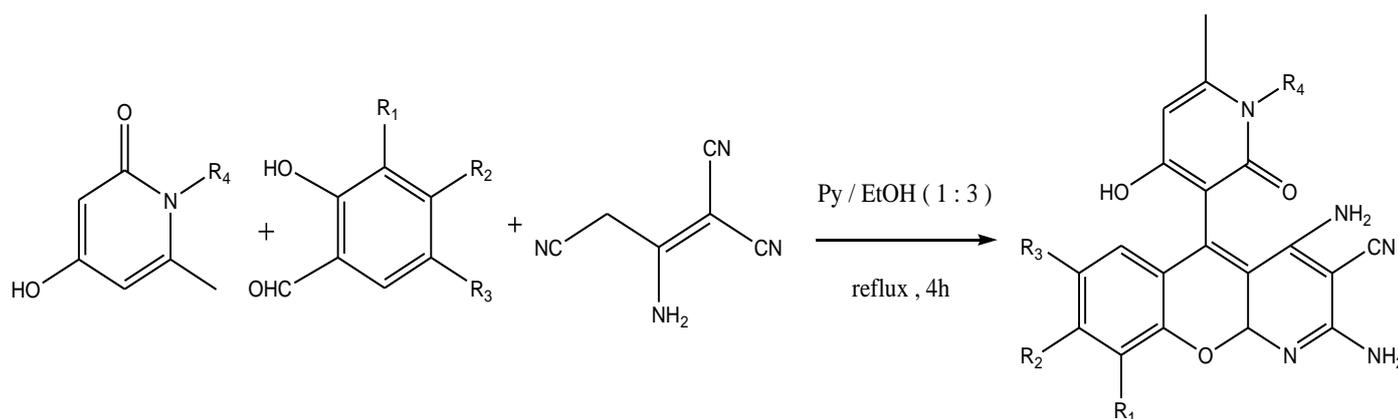


Schéma 14: Synthèse de Mostafa M.K

- R1: -H, -H, -OMe
- R2: -H, -H, -H
- R3: -H, Cl, -H
- R4: -H, -H, (CH₂)₂

IV. Cyclisation en pyrazolopyridine :

IV.1 Les pyrazolopyridine :

Les pyrazoles fusionnés avec la pyridine sont associés avec un large éventail d'activités biologiques (30). Ils sont une famille de médicaments qui ont des propriétés pharmacologiques uniques telles qu'antidépresseur, anti-inflammatoire, antitumoral, antibactérien, anxiolytique (Figure 6) et sont

également utilisées pour le traitement des maladies d'Alzheimer, de la toxicomanie et de l'infertilité (31). En effet, la pyrazolopyridine est aussi un anticoagulant et un inhibiteur direct du facteur Xa qui est utilisé pour diminuer le risque de thromboses veineuses (32) (33).

Ils font partie des membres de la famille des pyrazolopyridines formées par cinq congénères (les [3,4-b], [3,4-c], [4,3-c], [4,3-b] et [1,5-a]), qui sont les fusions possibles d'un cycle pyrazole et pyridine (34).

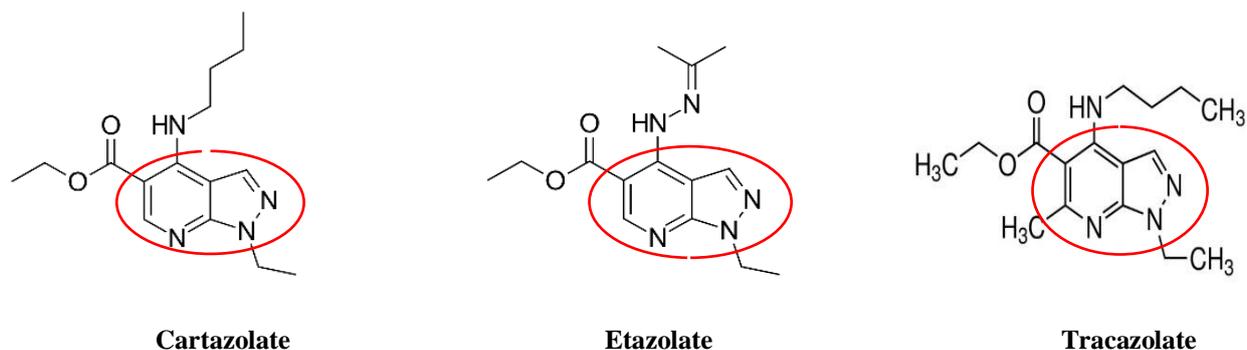


Figure 8: Exemples de médicaments à base de pyrazolopyridine commercialisés (Agents anxiolytiques).

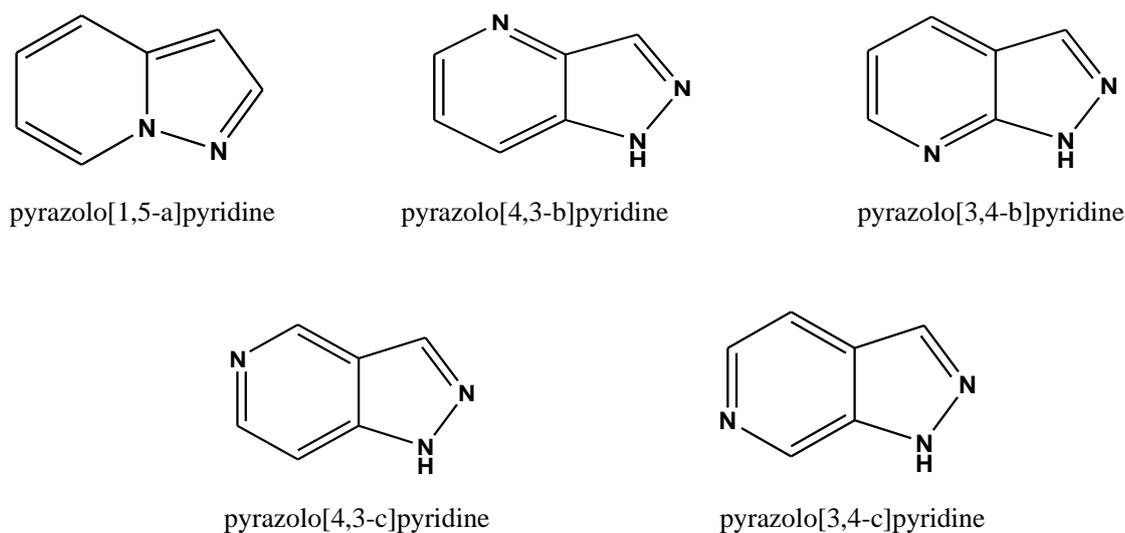


Figure 9: Les isomères de position de pyrazolopyridine

Dans notre travail, nous sommes intéressés à la famille des pyrazolo[3,4-b]pyridine.

IV.2 Les pyrazolo[3,4-b]pyridines:

Le système pyrazolo[3,4-b]pyridine est un squelette fondamental dans divers médicaments (35). Il possède un noyau pyridine accolé à un pyrazole. Les pyrazolo[3,4-b]pyridines sont un groupe de composés hétérocycliques bicycliques présentant deux formes tautomères possibles : les isomères 1H et 2H (Figure 11).

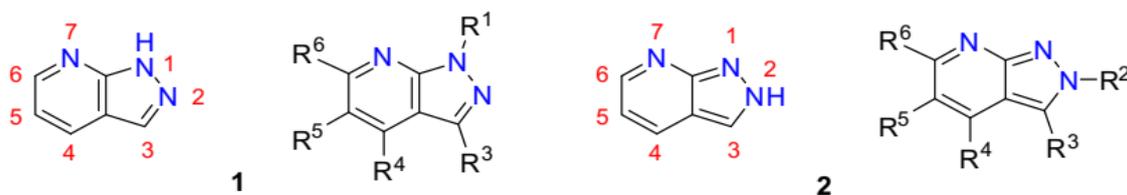


Figure 10: Structure des 1H et 2H pyrazolo[3,4-b]pyridines (1et 2) et centres de diversité présents sur celles-ci.

IV.3 Synthèses décrites dans la littérature de pyrazolo[3,4-b]pyridine:

Plus de 300 000 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines ont été décrites qui figure dans plus de 5500 références (2400 brevets) à ce jour. On présente ci-dessous quelques-unes décrite dans la littérature.

En 2001, A. Krishnaiah, B. Narsaiah ont proposé une nouvelle approche de la synthèse de pyrazoles 5-trifluorométhyl-3-substitués. Leurs réactions du 3-cyano-4-trifluorométhyl-6-phényl avec la méthylhydrazine en présence d'une petite quantité d'eau a conduit sélectivement à la N-méthyl pyrazole pyridine. Le mélange réactionnel a été chauffé à une température de bain de 140°C pendant 6 h (36).

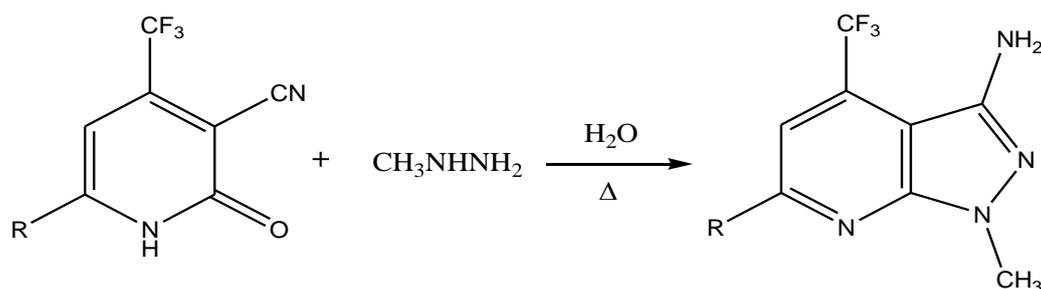


Schéma 15: Synthèse de A. Krishnaiah

R : C₆H₅ , p-ClC₆H₄

En 2008, l'équipe de Yasser S. Abdel-Ghany ont adopté une synthèse simple de pyrazolo[3,4-b]pyridine substituée à partir de la 3-cyano-2(1H)-pyridone substituée. Cette réaction réalisée sous reflux pendant 70 h a fourni un bon rendement (37).

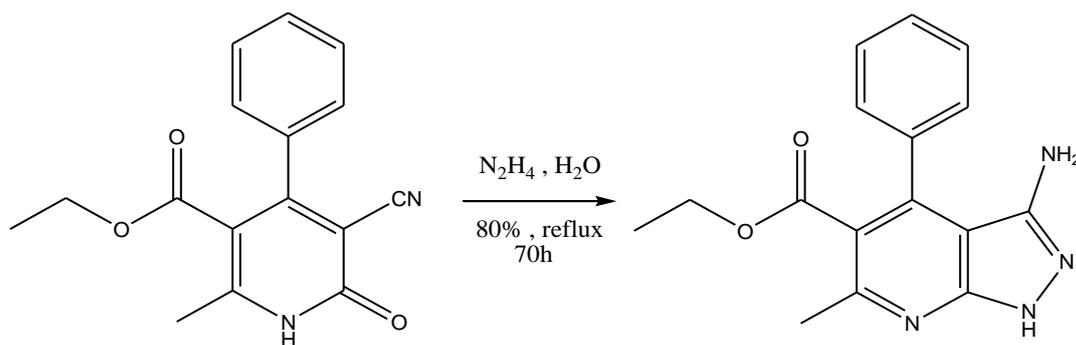


Schéma 16: Synthèse de Yasser S. Abdel-Ghany

En 2010, Leila Zare et ses collaborateurs ont décrit une réaction multicomposant rapide et pratique sans catalyseur pour la synthèse de 6-amino-3-méthyl-4-aryl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carbonitrile condensé à partir de 3-amino-5-méthylpyrazole, malononitrile, et aldéhydes substitués sous irradiation ultrasonique en temps de réaction courts. Le rendement obtenu était rapporté entre 85 et 98% (38).

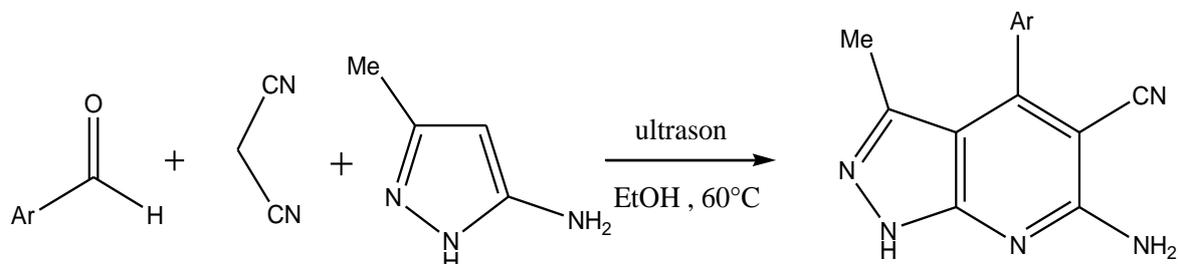


Schéma 17: Synthèse de Leila Zare

Ar: 4-NO₂ C₆H₄, 3-NO₂ C₆H₄, 2-NO₂ C₆H₄, 4-Cl C₆H₄, 4-Br C₆H₄.

En 2010, Moustafa A. Gouda a décrit la synthèse et les réactions de la 3-amino-4,6-diméthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine comme brique de base pour la synthèse de composés hétérocycliques polyfonctionnalisés. Chloration de la 3-cyano-4,6-diméthylpyridine-2(1H)-one avec POCl₃ dans du DMF sec a donné un dérivé 2-chloro 2, qui a été partiellement hydraté avec conc. H₂SO₄ a donné 3. Cyclo condensation de 1 et 3 avec l'hydrazine l'hydrate dans EtOH-DMF a donné la 4,6-diméthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (39).

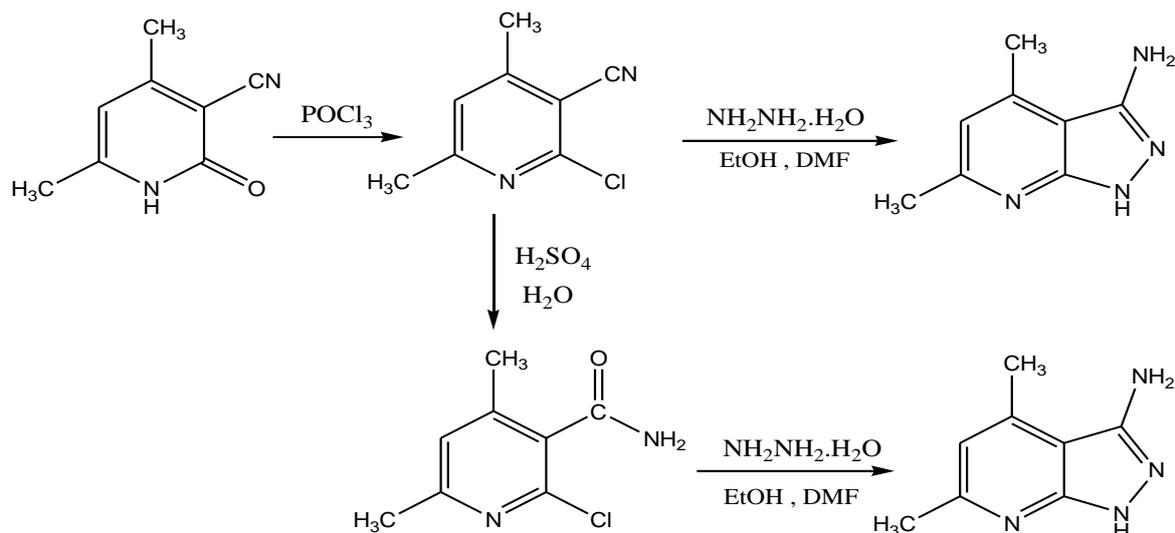


Schéma 18: Synthèse de Moustafa A. Gouda.

En 2011, M.A. El-borai et ses collaborateurs ont préparé des dérivés de pyrazolo[3,4-b]pyridine à partir de la réaction de 5-amino-1-phényl-3-(pyridin-3-yl)-1H-pyrazole avec 4-l'anisaldéhyde et les b-cétonitriles p-substitués ou avec l'acide pyruvique et certains aldéhydes aromatiques en milieu acide acétique. Les réactions ont été réalisées par deux techniques différentes, le chauffage conventionnel et l'irradiation aux micro-ondes. Les réactions réalisées dans des conditions de micro-ondes ont donné des rendements jusqu'à 98% (supérieurs à ceux obtenus par le chauffage conventionnel) (40).

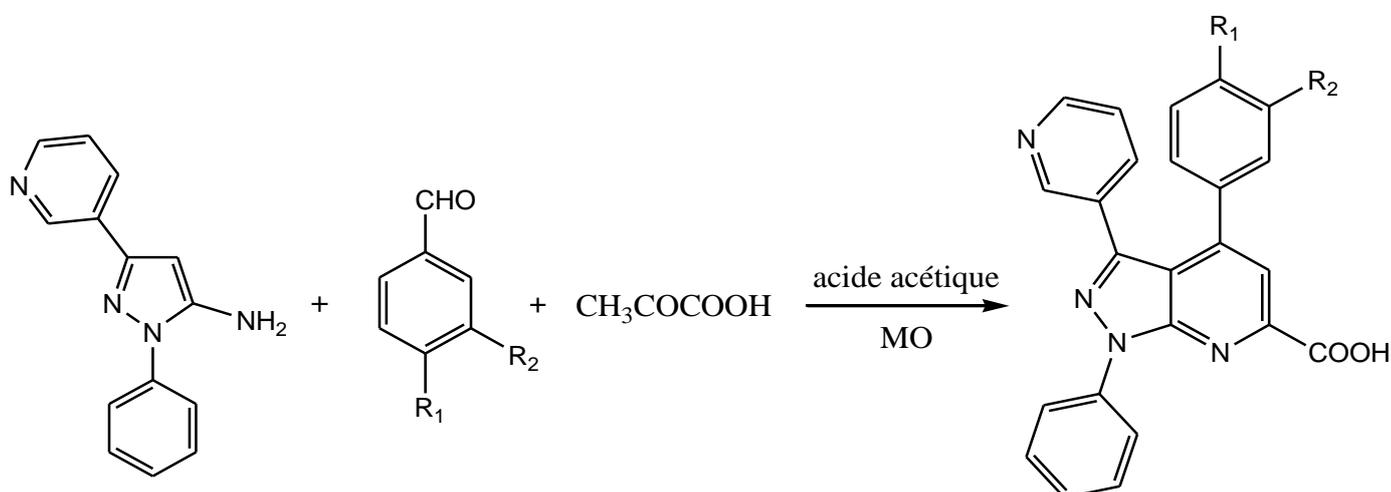


Schéma 19: Synthèse de M.A. El-Borai

R_1 : OCH_3 , H, $\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, OH, Br, OCH_3 , $\text{N}(\text{CH}_3)_2$

R_2 : H, H, H, H, H, OCH_3 , H

En 2016, Une autre réaction paraît-elle efficace a été réalisée par l'équipe de Ling Fan, il s'agit d'une synthèse à trois composants de pyrazolo[3,4-b]pyridines o-hydroxyphényl-substituées à partir

d'aldéhydes salicyliques substitués, d'esters γ -céto et de 5-aminopyrazoles en présence de FeCl_3 . leur expérience a présenté les avantages d'une large gamme de substrat et de bons rendements (41).

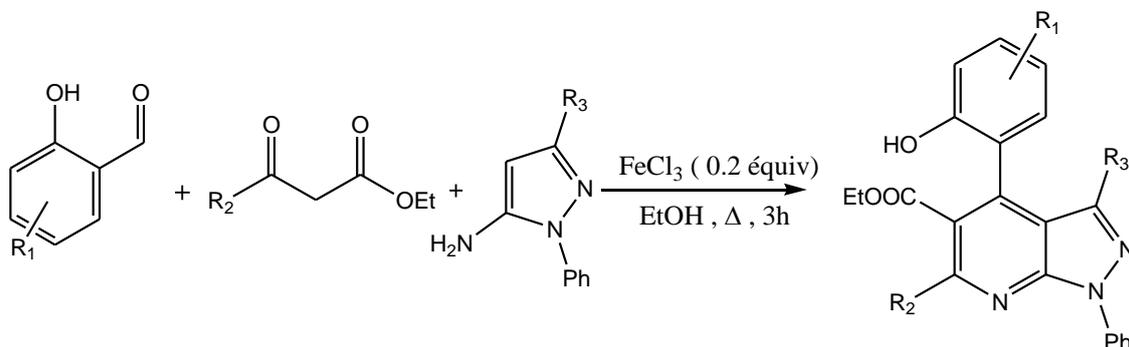


Schéma 20: Synthèse de Ling Fan

$R_1 = \text{H}, 4\text{-OMe}, 5\text{-Br}$

$R_2 = \text{Ph}, \text{Ph}, \text{Ph}$

$R_3 = \text{Me}, \text{Me}, \text{Me}$

En 2018, Fatemeh Majidi Arlan et ses collaborateurs ont obtenu les dérivés 4-aryloxy-1,6-diaryl-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carbonitrile à partir d'une réaction à trois composants (l'arylglyoxals, le 3-aryl-3-oxopropanenitriles et le 5-amino-1-aryl-3-méthylpyrazoles) utilisant divers systèmes de solvants et différents catalyseurs dans des conditions de reflux. Les meilleurs rendements (70 à 91 %) ont été obtenus en utilisant Al_2O_3 comme nanocatalyseur dans H_2O - EtOH , 1:1, dans des conditions de reflux (42).

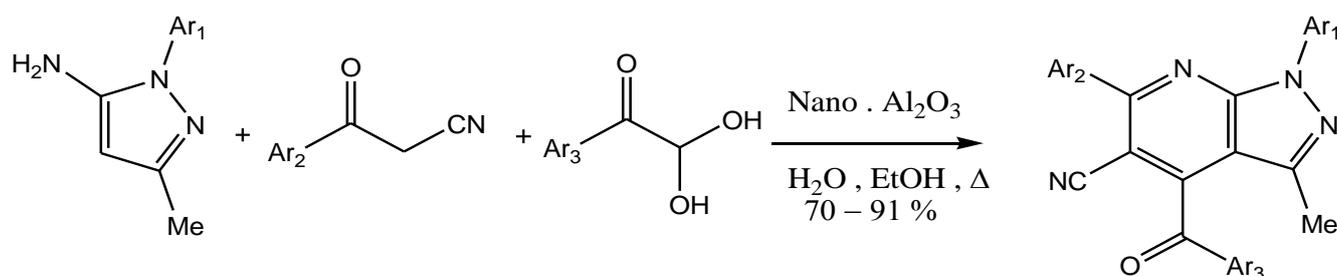


Schéma 21: Synthèse de Fatemeh Majidi Arlan

$\text{Ar}_1: \text{Ph}, 3\text{-ClC}_6\text{H}_4$

$\text{Ar}_2: 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeC}_6\text{H}_4$

$\text{Ar}_3: \text{Ph}, 4\text{-ClC}_6\text{H}_4, 4\text{-FC}_6\text{H}_4, 4\text{-MeOC}_6\text{H}_4$

En 2020, Nagaraju Medishetti et ses collaborateurs aussi ont récemment réalisé un protocole simple et direct pour synthèse de pyrazolo[3,4-b]pyridines par réaction de 5-amino-1-phényl-3-(trifluorométhyl)-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde et de b énamino cétones promues par le chlorure de

fer(III) . avec le même protocole ils ont obtenu des quinoléines (5) par réaction d'O-nitrobenzaldéhydes et de b-énaminocétones (43).

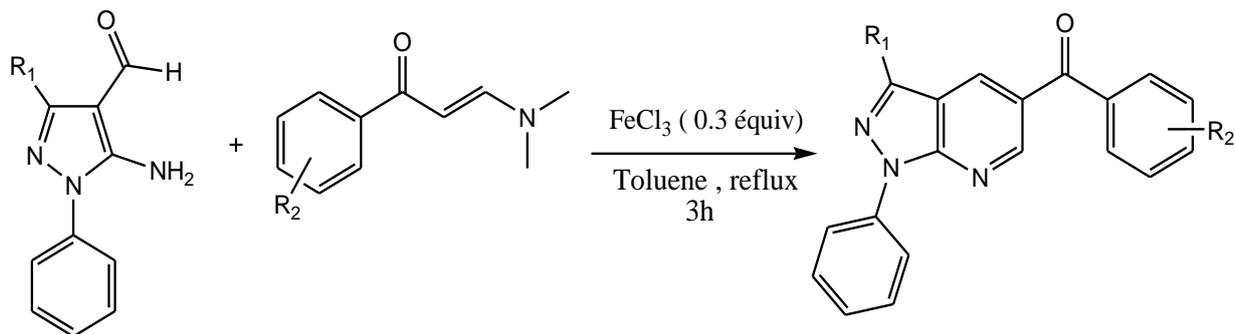


Schéma 22: Synthèse de Nagaraju Medishetti

En 2020, Le groupe de Scott Eagon, et après plusieurs expériences , ils ont décidé de reproduire le pyrazolo[3,4-b]pyridines antipaludiques en utilisant le benzaldéhyde, la 2-cyanoacétophénone et la 3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-5-amine comme substrats modèles (44).

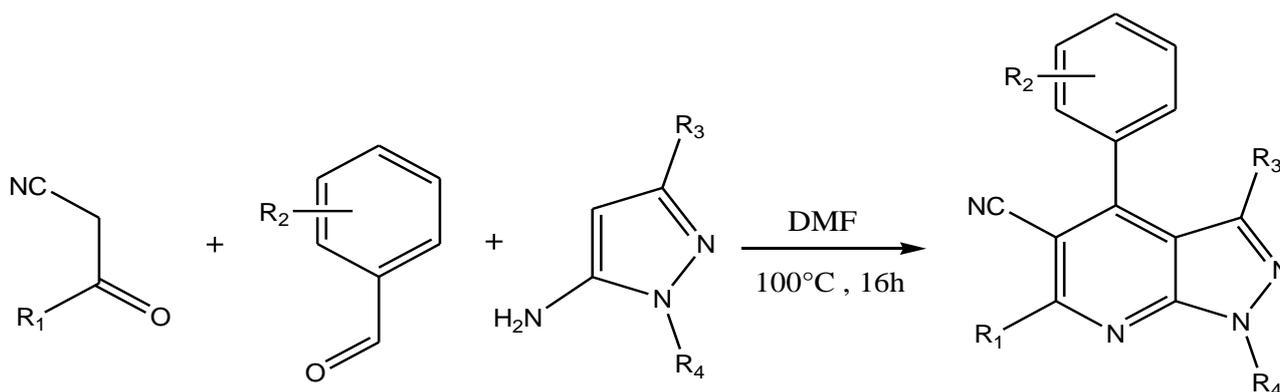


Schéma 23: Synthèse de Scott Eagon

En 2022, Veroniki P. Vidali et ses collaborateurs ont synthétisées trois dérivés de pyrazolo[3,4-b]pyridines via la cyclisation du 5-amino-1-phénylpyrazole avec la cétone insaturée correspondante en présence catalytique de ZrCl₄ (45).

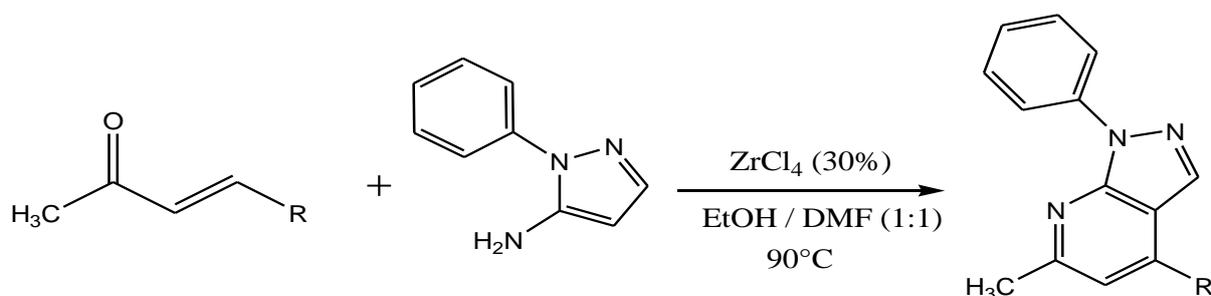


Schéma 24: Synthèse de Veroniki P. Vidali

IV.4 Les Activités Biologique et thérapeutique de pyrazolo[3,4-b]pyridine:

En raison de leurs activités biologiques et pharmacologiques importantes, les pyrazolo[3,4-b]pyridines ont reçu une attention considérable (46). Ils ont été largement utilisés comme échafaudage pour la synthèse de petites molécules à la recherche de propriétés thérapeutiques pour traiter différentes maladies. Il a été démontré que de nombreuses pyrazolopyridines, en particulier les pyrazolo[3,4-b]pyridines, ont des effets antibactériens et antiviraux (47). Certains des dérivés agissent comme des anti-métabolites et ceux-ci sont efficaces dans le contrôle du cancer et autres comme des traitements potentiels de maladies neurodégénératives, ou bien même des traitements contre la grippe. Les pyrazolopyridines se sont avérées être parmi de nombreux systèmes qui affectent le système nerveux central. Diverses pyrazolo[3,4-b]pyridine se sont avérées présenter des activités cardiovasculaires. Certains des dérivés des pyrazolo[3,4-b]pyridines ont été testé pour son action anti-inflammatoire, alors que d'autres se sont révélés être de bons anxiolytiques (30). En 2010, il a été rapporté que de nombreux dérivés de pyrazolo[3,4-b]pyridine avaient un effet inhibiteur puissant et sélectif sur de nombreuses enzymes kinases telles que la glycogène synthase kinase GSK-3, 7-9 kinase dépendante de la cycline CDK10-12 et l'enzyme protéine kinase (Figure 11). Les pyrazolo[3,4-b]pyridines ont été assurés d'avoir une affinité de liaison à l'ADN avec une efficacité antitumorale distinguée (35).

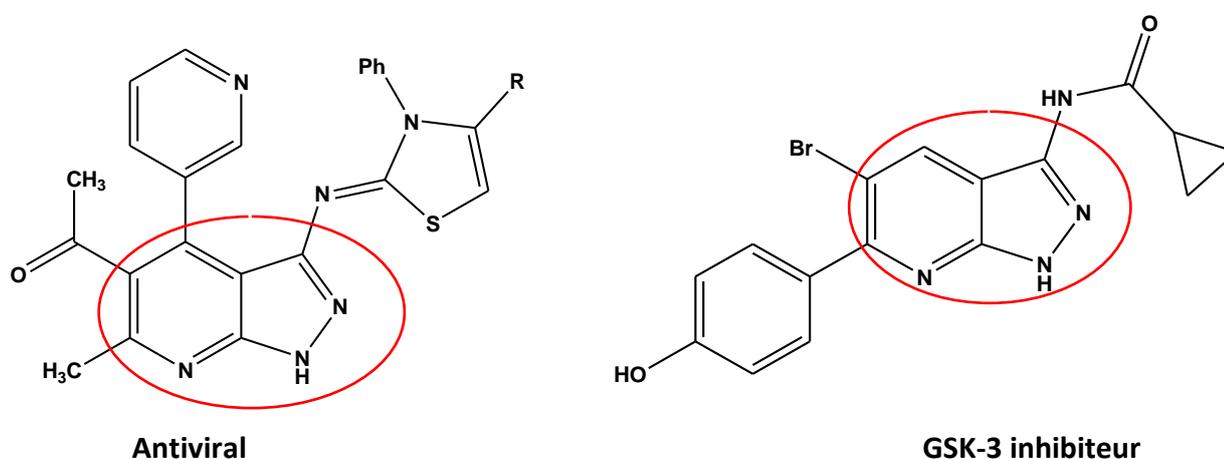


Figure 11: Exemples d'activités pharmacologiques de certains dérivés de pyrazolopyridine

V. Les réactions multicomposants (RMCs):

Les réactions multicomposants (RMC) représentent un axe de recherche important en chimie organique. Ils sont définis comme étant des processus permettant de mélanger en une seule étape et dans le même récipient plus de trois produits de départ pour obtenir un seul produit final réuni la majorité des atomes des différents substrats de départ (Figure 12) (48). Elles permettent d'obtenir, à partir de réactifs aux structures assez simples, un produit à la structure complexe (49). L'intérêt pour ces réactions est

principalement lié à une grande diversité structurale atteinte en très peu d'étapes. Elles font donc partie de la chimie dite durable et constituent une nouvelle voie de synthèse organique idéale à partir de produits de départ facilement disponibles, mettant en jeu des opérations synthétiques simples et des procédés sans risques respectant l'environnement.



Figure 12: Principe de réactions multicomposant.

V.1 Historique :

En effet, la première réaction multicomposants a été découverte en **1838** par Auguste Laurent et Charles Gerhardt. Elle implique l'acide cyanhydrique, l'ammoniac et le benzaldéhyde (Figure 13) (50).

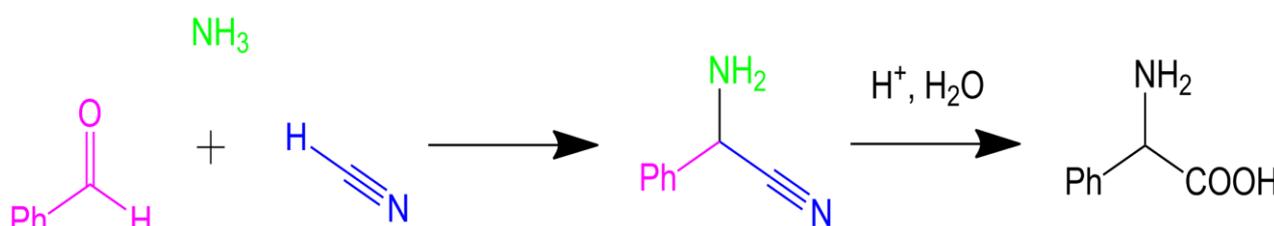


Figure 13: Première réaction multicomposants.

Quelques années plus tard, en **1850**, Strecker synthétise des α -amino-acides à partir d'un aldéhyde, d'acide cyanhydrique et d'ammoniac (Figure 14) (51).

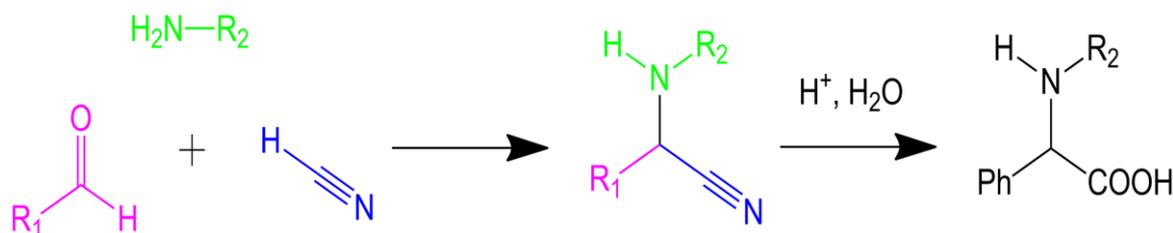


Figure 14: Synthèse d'amino-acides par Strecker.

Au fil des années, on voit la découverte d'autres RMC. Nous citons la réaction de Biginelli (Figure 15), découverte en **1891**, qui met en jeu l'urée, le benzaldéhyde et un β -cétoester. Elle conduit à des dihydropyrimidones, qui ont souvent des propriétés biologiques:

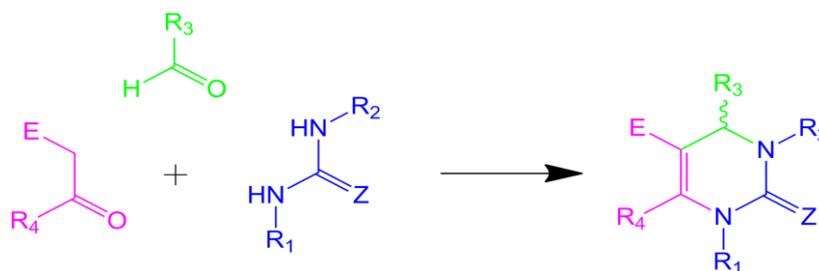


Figure 15: Réaction de Biginelli

VI. Les réactions sans solvant :

Réaliser une réaction sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique. La sécurité est améliorée car on réduit les substances dangereuses et toxiques (52). En effet, les solvants de réactions, généralement utilisés en grande quantité, entrent dans cette catégorie de substances dangereuses. Un des réactifs peut être liquide et servir en fait de solvant aux autres réactifs. Des solvants alternatifs comme l'eau ont été proposés, mais le meilleur solvant d'un point de vue écologique reste l'absence de solvant. Dans un procédé, l'utilisation de solvants intervient à différents stades : synthèse, purification et nettoyage des équipements (53).

Les chercheurs ont développé des procédés de mécanochimie permettant de se passer des solvants et de leur toxicité. Parmi ces méthodes il y a le broyage et l'utilisation de micro-ondes. Le broyage permet de transformer des mélanges comme le sable, argile et autres matériaux en mortier à l'aide de mortier-pilon. Cette action mécanique favorisant ou engendrant en elle-même des réactions chimiques. Le micro-onde en l'absence de solvant permet de préparer des substances chimiques avec de hauts rendements en de courts temps de réactions particulièrement courts et en générant peu de déchets (54).

B. Fluorescence Moléculaire:

I. Définition de la fluorescence:

La fluorescence est un phénomène de luminescence par lequel certains atomes et molécules absorbent l'énergie de la lumière qu'elles reçoivent à certaine longueur d'onde (excitation :Ex) et la restituent (émission :Em) instantanément ou bien dans un temps et ne dépasse pas quelques nanosecondes (55).



Figure 16: Fluorescence de différentes substances sous lumière UV.

Le vert est une fluorescéine, le rouge est la Rhodamine B, le jaune est la Rhodamine 6G, le bleu est la quinine, le violet est un mélange de quinine et de rhodamine 6g. Les solutions ont une concentration d'environ 0,001% dans l'eau (56).

En effet , une fois la substance absorbe l'énergie du photon , elle se trouve dans un état électroniquement excité un état singulet noté S_1 (57). L'émission d'un photon signifie le retour à l'état fondamental noté S_0 et ce phénomène on l'appelle la fluorescence (58). Elle représente une autre forme de photoluminescence que la phosphorescence. C'est une émission lumineuse provoquée par diverses formes d'excitation autres que la chaleur (Lumière froide). Elle peut servir à caractériser un matériau.

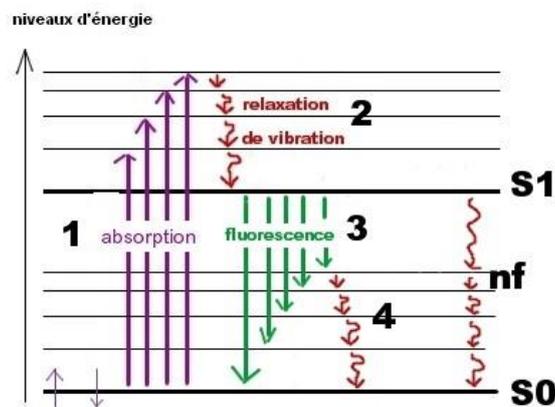


Figure 17: Le diagramme de Jablonski qui permet de définir la fluorescence

Avec S_0 : état électronique fondamental -- S_1 : état électronique excité

1: phénomènes d'absorption ; 2: relaxations vibrationnelles ; 3: la fluorescence ; 4: relaxations vibrationnelles
nf : la fluorescence est en compétition avec les désexcitations non émissives.

Selon la nature de la source d'énergie portant le composé excité , on distingue quatre types de luminescence (Figure 18):

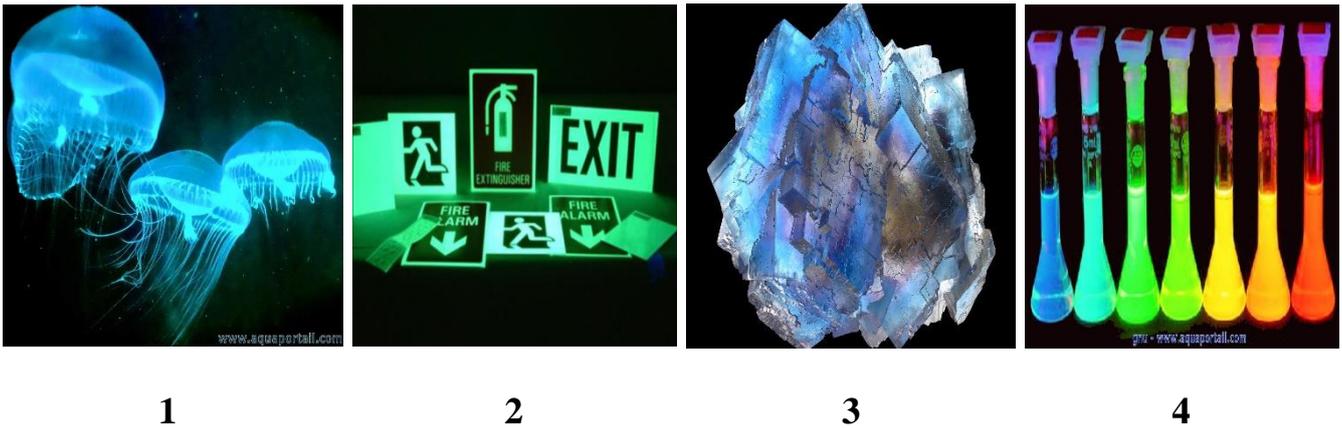


Figure 18: Les différents types de luminescence.

1. **Bioluminescence** : est la production et l'émission de lumière par un organisme via une réaction chimique au cours de laquelle l'énergie chimique est convertie en énergie lumineuse.
2. **Photoluminescence**: (PL) est un processus par lequel une substance absorbe des photons puis réémet des photons.
3. **Thermoluminescence** : est un phénomène physique lié à la capacité de certains cristaux d'accumuler au niveau atomique l'énergie cédée par les radiations ionisantes (issues de la radioactivité naturelle du sol et du rayonnement cosmique) et de restituer cette énergie sous forme de lumière lorsqu'ils sont chauffés (phénomène de luminescence stimulée thermiquement).
4. **Chimiluminescence** : ou chimioluminescence, est la production de lumière à la suite d'une réaction chimique. Une réaction de ce type est l'oxydo-réduction du luminol (3-aminophthalhydrazide) par l'eau oxygénée (H_2O_2) (59).

II. Historique:

- **En 1565**, le médecin italien Nicolo Monardes la première personne qui observe les reflets de certaines solutions d'extraits de plantes utilisées en pharmacie et une lumière bleuâtre à la surface de décoction de copeaux de bois.
- **En 1845**, Sir John Herschel constate un phénomène analogue à celui observé par Monardes avec une solution de sulfate de quinine utilisée pour soigner les affections rénales; cette solution est parfaitement transparente, mais si on change l'angle d'observation, on remarque l'apparition d'une jolie coloration bleu ciel.
- **En 1853**, Georges Gabriel Stokes donne pour la première fois le nom de fluorescence à ce phénomène.
- **Entre 1920 et 1930**, Jablonski développe la fluorescence.

- **En 1962**, Osamu Shimomura, est le premier à avoir isolé la protéine GFP (Green Fluorescent Protéine) chez la méduse *Aequorea victoria*, qui vit sur la côte ouest des États-Unis. Il a obtenu le prix Nobel de chimie de 2008. Cette protéine émet de la lumière verte quand elle est éclairée par lumière UV. Elle peut être couplée à d'autres protéines comme marqueur, très utilisé en biologie (60).

III. Principe de la fluorescence:

La fluorescence implique une source de lumière externe pour exciter l'échantillon à une longueur d'onde particulière. Après l'excitation de la molécule à la longueur d'onde appropriée, elle passe d'un état fondamental à un état excité. Lorsque la molécule retourne à l'état fondamental, on constate une perte d'énergie et de lumière sous différentes formes (radiation, conversion interne,...) avant de retrouver son état de repos en libérant l'énergie restante sous forme d'un photon. Le photon libéré est moins énergétique que le photon incident. D'après la loi de Planck, la longueur d'onde (couleur) est inversement proportionnelle à l'énergie. Le photon émis a ainsi une plus grande longueur d'onde que le photon incident (61).

$$E = hc / \lambda \text{ avec } c = 299\,792\,458 \text{ m/s}$$

$$h = 6,626\,17 \times 10^{-34} \text{ J.s}$$

IV. Facteurs influençant sur la fluorescence:

En effet, les paramètres de fluorescence tels que le spectre, rendement quantique et la durée de vie dépendent fortement de l'environnement de la molécule. Des changements plus ou moins importants peuvent se manifester sous l'effet de divers facteurs. Nous allons aborder les facteurs les plus courants d'entre eux.

IV.1 La polarité:

La polarité modifie la stabilité des formes moléculaires. Le fluorochrome étant davantage polaire à l'état excité qu'à l'état fondamental, la fluorescence aura lieu à des longueurs d'onde d'autant plus grandes qu'il est dans un environnement polaire car l'état excité y est plus stable (62).

IV.2 Température de l'échantillon:

Généralement, le rendement quantique d'un fluorochrome augmente avec une baisse de la température.

IV.3 Réactions photochimiques:

Une modification de l'intensité de fluorescence pourrait être du des réactions photochimiques induite par l'exposition à la lumière d'excitation. On peut minimiser ce problème en soumettant l'échantillon à la lumière d'excitation uniquement pendant la mesure.

IV.4 pH:

Pour des molécules fluorescentes ionisables en solution aqueuse, les variations de pH entraînent des variations de spectre d'émission et de rendement quantique.

IV.5 Concentration de l'échantillon:

Un échantillon trop concentré peut être à l'origine d'erreurs. Par ailleurs, le spectrofluorimètre est conçu pour détecter la fluorescence émise du centre de la cuve. Si l'échantillon est trop concentré, la lumière d'excitation peut être absorbée à proximité de la paroi de la cuve. La lumière d'excitation n'atteint plus entièrement le centre de la cuve et il en résulte une baisse apparente de l'intensité de fluorescence.

IV.6 Fluorescence liée aux impuretés:

En effet, les échantillons étudiés pourront contenir des composés fluorescents. Ces composés sont alors des impuretés. La fluorescence des impuretés est associée à la lumière diffusée et son rayonnement secondaire, la diffraction Raman du solvant et la fluorescence du solvant ou de la cuve. Il existe des solvants spécifiques aux mesures spectrofluorométriques et non fluorescents.

V. Utilisation de la fluorescence:

Ces dernières années, l'utilisation de la fluorescence s'est augmentée de façon exponentielle dans notre vie quotidienne du fait de sa grande sensibilité. Il y a les objets « fluos » comme les marqueurs, le fameux « gilet jaune », les lessives contiennent des azurants optiques, composés organiques qui absorbent dans l'UV et le violet et émettent de la fluorescence bleue, le détergent jaune-vert qui contient de la fluorescéine, les objets en plexiglas, certaines peintures et les billets de banque marqués à l'aide de composés dont la fluorescence peut être provoquée par une petite lampe UV.



Figure 19: quelques utilisations de la fluorescence.

VI. Application de la fluorescence :

Les applications pratiques de la fluorescence moléculaire sont nombreuses et importantes. Grâce à la haute sensibilité des techniques fluorimétriques ainsi que la spécificité de la réponse de certaines molécules fluorescentes à l'environnement où elles se situent, la fluorescence donne lieu à d'importants outils d'investigation en recherche dans de nombreux domaines comme la chimie, la physico-chimie, la biochimie, la biologie et la recherche biomédicale et pharmaceutique. La fluorescence est un outil remarquable d'analyse avec lequel on peut détecter des polluants ou des espèces chimiques telles que des métaux toxiques, l'oxygène, des traces d'explosifs.

Dans le domaine médical, la fluorescence peut être utilisée afin de mesurer la concentration de substances utiles – ou nuisibles – dans le sang ou les urines ou bien comme méthode de diagnostic de certains cancers (vessie, sein). Elle est également utilisée pour visualiser les artères et les veines (angiographie), dans lesquelles on introduit un composé fluorescent. Une des applications les plus répandues est le diagnostic de la rétinopathie chez les diabétiques.

Dans les laboratoires des sciences du vivant, la fluorescence est également très utilisée. Elle est souvent couplée à une méthode de microscopie qui permet d'avoir des images de la fluorescence de cellules ou de tissus.

VII. Les fluorophores:

VII.1 Définition:

En chimie, un composé fluorescent, c'est une molécule qui possède un système conjugué important d'électrons et dont les mouvements de rotation interne ne sont pas possibles (63). Un fluorophore (ou fluorochrome) est un composé chimique qui contient généralement plusieurs groupes aromatiques combinés, ou des molécules planes ou cycliques avec plusieurs liaisons π (64). Il absorbe

l'énergie lumineuse d'une longueur d'onde spécifique et réémet la lumière à une longueur d'onde plus longue. Les longueurs d'onde absorbées, l'efficacité du transfert d'énergie et le temps avant l'émission dépendent de la structure du fluorophore et de son environnement chimique. Les fluorophores peuvent exister naturellement ou sont introduits par des méthodes artificielles. De nombreux poissons et roches maintiennent les niveaux naturels de ce chromophore (Figure 20).

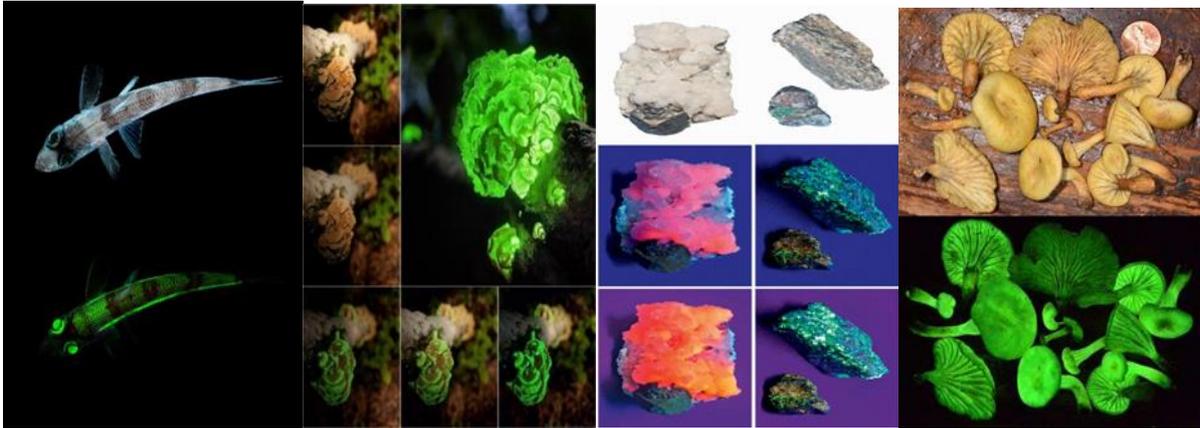
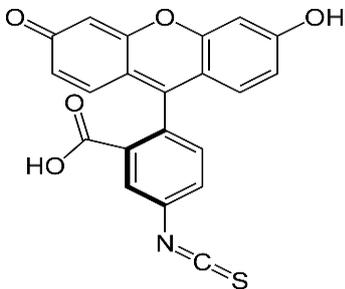
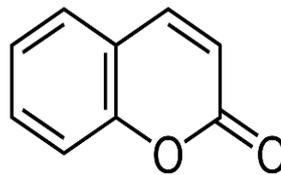


Figure 20: Exemples des fluorescents naturels.

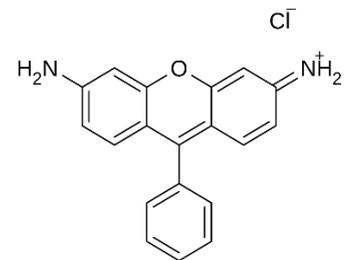
Les fluorophores les plus utilisés en recherche sont l'isothiocyanate de fluorescéine, la coumarine, la cyanine et la rhodamine (Figure 21).



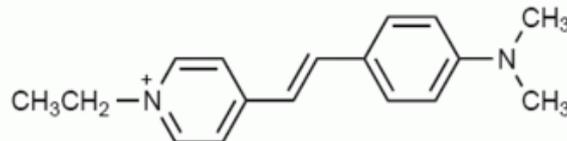
L'isothiocyanate de fluorescéine



La coumarine



La rhodamine



La cyanine

Figure 21: Les fluorophores les plus utilisés.

VII.2 Les principales caractéristiques des fluorophores :

Les fluorophores sont caractérisés par plusieurs paramètres tels :

- Longueur d'onde maximale d'excitation et d'émission (exprimée en nanomètres nm): correspond au pic des spectres d'excitation et d'émission.
- Coefficient d'extinction (ou absorption molaire) (exprimée en $\text{mol}^{-1} \text{cm}^{-1}$): il relie la quantité de lumière absorbée, pour une longueur d'onde donnée, à la concentration du fluorophore en solution.
- Rendement quantique : efficacité de l'énergie transférée de la lumière incidente à la fluorescence émise (= nombre de photons émis / nombre de photons absorbés). μ
- Durée de vie: c'est la durée caractéristique pendant laquelle la molécule reste à l'état excité avant de retourner à son état initial (exprimée en picosecondes psec).

$$I(t) = I_0 \cdot e^{-\frac{t}{\tau}}$$

$I(t)$ = Intensité de fluorescence mesurée au temps.

I_0 = Intensité de fluorescence observée immédiatement après excitation.

τ = Durée de vie du fluorochrome.

- Décalage de Stokes : différence entre les longueurs d'onde d'excitation maximale et d'émission maximale.
- Photoblanchiment (photobleaching) : lorsque la molécule est à l'état excité, il existe une certaine probabilité pour qu'elle participe à des réactions chimiques (on parle alors de réactions photochimiques), en particulier avec l'oxygène sous forme de radicaux libres (65).

D'autres paramètres doivent être pris en compte, comme la polarité de la molécule de fluorophore, la taille et la forme du fluorophore, et d'autres facteurs peuvent modifier le comportement des fluorophores.

VII.3 Structure et propriétés de quelques fluorophores:

Les fluorophores sont parfois utilisés seuls, comme traceur dans les fluides, comme colorant pour la coloration de certaines structures, comme substrat d'enzymes, ou comme sonde. Plus généralement, ils sont liés de manière covalente à une macromolécule, servant de marqueur (ou colorant, ou tag, ou reporter) pour des réactifs affines ou bioactifs (anticorps, peptides, acides nucléiques). Les fluorophores

sont notamment utilisés pour colorer des tissus, des cellules ou des matériaux dans diverses méthodes analytiques, à savoir l'imagerie par fluorescence et la spectroscopie (66).

VIII. Synthèse décrite dans littérature de fluorescence des pyrazolo[3,4-b]pyridine:

En effet, avant de commencer la réalisation de nos synthèses dans le laboratoire, on a commencé par une large recherche bibliographique dans l'espoir de trouver des articles et des études similaires précédemment faites sur la fluorescence de la famille des pyrazolopyridine et plus précisément les pyrazolo[3,4-b]pyridine afin de faire une comparaison avec notre étude, malheureusement notre recherche n'a pas donné des résultats très positives.

Cependant, on a réussi de trouver un exemple d'une étude dans laquelle Jian Hong Chen et ses collaborateurs ont étudié une molécule similaire à la molécule que nous avons étudiée.

En 2012, cette équipe a synthétisé deux séries de nouveaux chromophores coumariniques tétracycliques à base de pyrazolo[3,4-b]pyridine par une réaction entre la 3-aldéhyde-7-diéthylaminocoumarine et le 5-aminopyrazole (67).

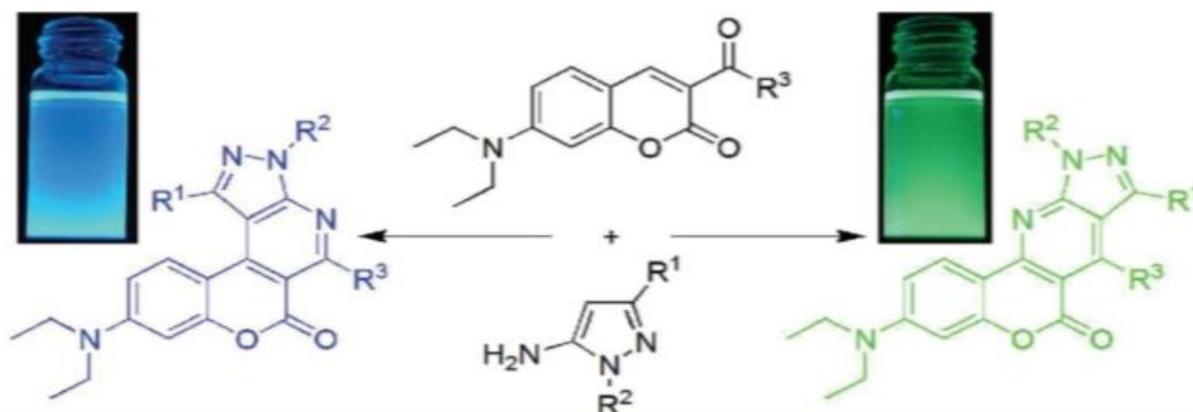


Figure 22 : Synthèse de Jian Hong Chen

Bibliographie

1. Aadil, Mina. Synthèse et réactivité de systèmes hétérocycliques à noyau isosélénazolinique, thieno et sélénopyridinique. 1992.
2. Bahlaouan. Réactivité cupro-catalysée des systèmes mono, di et triodés porteurs d'une fonction acide carboxylique ou dérivée. Applications à la synthèse de nouveaux hétérocycles. 2011.
3. Fournier, J. Actualité Chimique. 2006.
4. Cao, H., et al. 2005.
5. Régnier, Sophie. Synthèse efficace d'hétérocycles azotés par activation d'amides engendrée par l'anhydride trifluorométhanesulfonique. 2016.
6. Azzouni, Safa. Contribution à la synthèse de nouveaux hétérocycles phosphorés. 2021.
7. Bounehas. Approche qualitative de la relation structure activité dans des dérivés bioactives de 1,2,3-triazin. s.l. : Université Med Khider Biskra, 2014.
8. Chimie organique hétérocyclique EDP Sciences. R.Milcent. 2003, pp. 2-4.
9. Martinand-Lurin, Elodie. Hétérocycles et réactions pallado-catalysées : développements méthodologiques, études mécanistiques et application en synthèse totale. 2015.
10. Katritzky, Alan. 2004, American chemical society.
11. Synthèse, réactivité et propriétés biologiques des dérivés de la pyran-2-one synthesis, reactivity and biological properties of pyran-2-one derivatives. Lahmidi Sanae, El Mokhtar Essassi. 2019, Journal Marocain de Chimie Hétérocyclique.
12. Nitrogen Heterocycles. Aesar, Alfa. 2000.
13. "Nitrogen Heterocycles in Medicinal Chemistry". Anna Carbone, Fabio Bertozzi. 2020.
14. Synthetic routes and natural sources of 2-pyridone derivatives and their pharmacological activity. Prem shankar mishra, ravichandiran, vijey aanandhi. 2017.
15. New Synthetic Methods to 2-Pyridone Rings. Torres, Mercedes, Gil, Salvador et Parra, Margarita. 17, 2005, Current Organic Chemistry, Vol. 9, pp. 1757-1779.
16. A new and facile synthesis of 2-Pyridones. Young Kwan, Seung Chul Lee, Dong Wan Koo, . 2001, Bull Korean Che.Soc.
17. A lesson for site-selective C-H functionalization on 2-pyridones: radical, organometallic, directing group and steric controls. Hirano, Kiji et Miura, Masahiro. 2018.
18. One-Pot Four Component Synthesis of 4, 6-Disubstituted 3-Cyano-2-Pyridones in Polyethylene Glycol. Umesh Daga Patil, Dr.Mohan B Kalyankar, Kamlesh Desale. 2010, Letters in Organic Chemistry.
19. New methodology for the synthesis of 2-pyridones using basic Al₂O₃ as catalyst. Z. Kibou a, N. Cheikh a, N. Choukchou-Braham a*, B. Mostefa-kara a M. Benabdellah a, D. Villemin. 2011, JMES.
20. 2-Pyridone Synthesis Using 2-(Phenylsulfinyl)acetamide. Masaya Fujii, † Takuya Nishimura, † Takahiro Koshiba, † Satoshi Yokoshima, ‡ and Tohru Fukuyama. 2012, ORGANIC LETTERS.

21. Synthèse en un seul pot catalysée par un hétéropolyacide de dérivés de 2-pyridone. Samzadeh-Kermani, Alireza. 2015, Organic letter .
22. Assisté par micro-ondes, sans solvant, à trois composants Protocole Dominoÿ: synthèse efficace de Dérivés polysubstitués-2-pyridone. Xuebing Chen, Hairui Bai, Soleil de Ronrong, Lijuan Yang, Chao Huang. 2018, Chemistry select.
23. Synthèse par l'eau de 6-amino-5-cyano-2-oxo-N-(pyridin-2-yl)-4-(p-tolyl)-2H-[1,2ÿ-bipyridine]-3-carboxamide et 6-amino-5-cyano-4-(4-fluorophényl)-2-oxo-N-(pyridin-2-yl)-2H-[1,2ÿ-bipyridine]-3-carboxamide. Ramasamy Jayarajan, Rajendran Satheeskumar, Thirumalaswamy Kottha, Sabarinathan Subbaramanian, Koray Sayin, Gnanasambandam Vasuki. 2019.
24. Recent advances in chemistry and pharmacological aspects of 2-pyridone scaffolds. Mostafa M.K. Amer a, Maged A. Aziz a, Wesam S. Shehab a, Magda H. Abdellatif Samar M. Mouneir c. 2021, Journal of Saudi Chemical Society.
25. Synthesis of 6-Nitroderivatives of Oxazolo[3,2-a]-pyridines and their Reactions with Nucleophiles. Babaev, Alexander A. Bush and Eugene V. 2003.
26. Palladium-catalyzed selective oxidative olefination and arylation of 2-pyridones. uye Chen, ab Fen Wang, a Aiqun Jiab and Xingwei Li. 2012.
27. Nickel-Catalyzed Directed C6-Selective C–H Alkylation of 2-Pyridones with Dienes and Activated Alkenes. Wataru Miura, Koji Hirano, and Masahiro Miura. 2017 : s.n., The journal of organic chemistry.
28. N-alkylation of 2-pyridone derivatives via palladium(II)-catalyzed directed alkene hydroamination. John A. Gurak, Jr., Van T. Tran, Miranda M. Sroda, Keary M. Engle. 2017.
29. Recent advances in chemistry and pharmacological aspects of 2-pyridone scaffolds. Mostafa M.K. Amer a, Maged A. Aziz a, Wesam S. Shehab a, Magda H. Abdellatif Samar M. Mouneir. 2021.
30. Synthesis of pyrazolo[3,4-b]pyridine and pyrido[2p,3p:3,4]pyrazolo [1,5-a]pyrimidine derivatives. Mervat M. El-Enany, Salwa E. M. El-Meligie, Nadia A. Abdou and Hala B. El-Nassan. 2010, Journal of chemical research.
31. Synthesis of pyrazolopyridine and pyrazoloquinoline derivatives by one-pot, three-component reactions of arylglyoxals, 3-methyl-1-aryl-1H-pyrazol-5-amines and cyclic 1,3-dicarbonyl compounds in the presence of tetrapropylammonium bromide. Ahmad Poursattar Marjani, Jabbar Khalafy , Somayeh Akbarzadeh. 2019, Green Processing and Synthesis.
32. Transformation of a pyrazolopyridine system into a cyano-substituted pyrrole is a route to a tricyclic compound. Aparna Das, Bimal Krishna Banik. 2022, Comprehensive Heterocyclic Chemistry IV.
33. Synthesis, molecular docking, antimicrobial, antiquorum-sensing and antiproliferative activities of new series of pyrazolo[3,4- b]pyridine analogs. Nadia El-Gohary, Moustafa Gabr, Mona Shaaban, Mahmoud El-Ashmawy. 2019, Synthetic communications, Vol. 49, pp. 2466–2487.
34. Bicyclic 5-6 Systems: Three Heteroatoms 2:1. Buckley, B.R. Amsterdam : s.n., 2008, Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Elsevier, Vol. 10, pp. 431–491.
35. Synthesis, molecular docking, antimicrobial, antiquorum-sensing and antiproliferative activities of new series of pyrazolo[3,4-b]pyridine analogs Mahmoud B. El-Ashmawy. Samia S. Hawas, Nadia S. El-Gohary, Moustafa T. Gabr, Mona I. Shaaban &. 2019, syntetic communications, pp. 2466–2487.

36. A novel approach to the synthesis of 5-trifluoromethyl-3-substituted pyrazoles. A. Krishnaiah, B. Narsaiah. Hyderabad : s.n., 2001, Journal of Fluorine Chemistry .
37. Efficient One-Step Synthesis of Substituted-pyrazolo[3,4-b]pyridine from Substituted-3-cyano-2(1H)-pyridone. Yasser S. Abdel-Ghany*, a, Aly A. Hazzaaa, Mohamad M. Abdul Ghanib and Zahra A. Kassem. Alexandria : s.n., 2008, Letters in Organic Chemistry.
38. CONVENIENT ULTRASOUND-PROMOTED REGIOSELECTIVE SYNTHESIS OF FUSED 6-AMINO-3- METHYL-4-ARYL-1H-PYRAZOLO[3,4-b]PYRIDINE-5-CARBONITRILE. Leila Zare, Nosrat O. Mahmoodi, Asieh Yahyazadeh, and Manouchehr Mamaghani. Guilan : Taylor & Francis Group, 2010.
39. Utility of 3-Amino-4,6-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in Heterocyclic Synthesis. Gouda. 2010.
40. Synthesis of pyrazolo[3,4-b]pyridines under microwave irradiation in multicomponent reactions and their antitumor and antimicrobial activities e Part 1. M.A. El-borai, H.F. Rizk*, M.F. Abd-Aal, I.Y. El-Deeb. Tanta : s.n., 2011, European Journal of Medicinal Chemistry.
41. Synthèse à trois composants du nouveau pyrazolo[3,4-b] à substitution o-hydroxyphényle pyridines promues par FeCl₃. Ling Fan*, Chaochao Yao et Miaomiao Shu. 2016.
42. One-pot three-component synthesis of a series of 4-aroyl-1,6-diaryl-3-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carbonitriles in the presence of aluminum oxide as a nanocatalyst. Fatemeh Majidi Arlan1 *, Jabbar Khalafy1 , Ramin Maleki2. 2018.
43. Iron(III)chloride induced synthesis of pyrazolopyridines & quinolines. Nagaraju Medishetti, Ashok Kale , Jagadeesh Babu Nanubolu & Krishnaiah Atmakur. 2020.
44. Synthesis and structure-activity relationship of dual-stage antimalarial pyrazolo[3,4-b]pyridines. Scott Eagon, Jared T. Hammill, Martina S. Sigal, Kevin J. Ahn, Julia E. Tryhorn, Grant Koch, Briana Belanger Cory A. Chaplan, Lauren Loop, Anna S. Kashtanova, Kenya Yniguez, Horacio Lazaro, Steven P. Wilkinson, Amy Rice, Mofolusho Falade, Rei Takahashi, K. 2020, Journal of Medicinal Chemistry.
45. Synthesis of Novel Pyrazolo[3,4-b]pyridines with Affinity for β -Amyloid Plaques. Veroniki P. Vidali 1, * , Georgia Nigianni 1,2, Georgia D. Athanassopoulou 1,3, Aleksander Canko Barbara Mavroidi 5, Dimitris Matiadis 5 , Maria Pelecanou 5 and Marina Sagnou. 2022, Molbank.
46. Pyrazolo[3,4-b]pyridine in heterocyclic synthesis: synthesis of new pyrazolo[3,4-b]pyridines, imidazo[1',2':1,5]pyrazolo[3,4-b]pyridines, and pyrido[2',3':3,4]pyrazolo[1,5-a]pyrimi. Mohamed Gad-Elkareem, Mohamed A. A. El-Neairy. 2011, Canadian Journal of Chemistry.
47. Utility of 3-Amino-4,6-dimethyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine in Heterocyclic Synthesis. Gouda, Moustafa A. 2010, Wiley Online Library.
48. Abdessalem, Abdelbari Ben. Réactions multicomposant à base des isonitriles. Paris : Chimie organique. Université Paris Saclay, 2016.
49. Grison, Claude. Ecologie et chimie : une combinaison gagnante. s.l. : CultureSciences-Chimie, 2018.
50. Baker A.J., Ernst W.H., Van der Ent A. et al. the unique biological resource, its ecology and conservational status in Europe, Central Africa and Latin America », Ecology of Industrial Pollution. Cambridge : Cambridge University Press,, 2010.

51. Van der Ent A., Baker A.J.M., Reeves R.D. et al., Hyperaccumulators of metal and metalloid trace elements : facts and fiction ». s.l. : Plant Soil, 2013.
52. Chimie sans solvant. Pierrick Nun, Evelina Colacino, Jean Martinez, Frédéric Lamaty, Max Malacria, Jean-Philippe Goddard, Cyril Ollivier. [éd.] Laboratoire de chimie organique. 2008, L'expertise technique et scientifique.
53. Une chimie sans solvants. Lamaty, Frédéric. Point de vue.
54. Synthèse organique sous micro-ondes en absence de solvant : Un procédé efficace pour la chimie verte. André, Loupy. 272, 2004, l'Actualité Chimique.
55. Les principes de la spectroscopie de fluorescence :de la théorie à la pratique. Locquet, Nathalie. 2010, INRA.
56. Les fluorophores et leurs applications en tant que sondes moléculaires dans les cellules vivantes. Liu, J., Liu, C. et He, W. 2013, Curr. Org. Chem, pp. 564-579.
57. Valeur, B. Invitation à la fluorescence moléculaire. 2001.
58. Juan Carlos Stockert, Alfonso Blázquez-Castro. Chapitre 4 Étiquettes fluorescentes- Microscopie à fluorescence dans les sciences de la vie. s.l. : Éditeurs Bentham Science, 2017.
59. WEIMMERSKIRCH-AUBATIN, Jennifer. Propriétés de luminescence et caractérisation structurale de films minces d'oxydes de silicium dopés au cérium et codopés cérium-ytterbium. 2016.
60. Principles of fluorescence spectroscopy. Lakowicz, J.R. 2006.
61. Orth., Prononc. et. Fluorescence formé sur fluor nom de minéral sur le modèle de l'angl. opalescence. 1852.
62. Spectroscopy Fluorescence Lakowicz. Joseph, Principes de. 2006, ISBN.
63. Fluorophore. Universalis, Encyclopædia. 2022.
64. Juan Carlos Stockert, Alfonso Blázquez-Castro. "Chapitre 3 Colorants et fluorochromes" Microscopie à fluorescence dans les sciences de la vie. s.l. : Éditeurs Bentham Science, 2017.
65. Les études de colocalisation à molécule unique jettent la lumière sur l'idée d'émettre complètement par rapport aux points quantiques uniques sombres. Pons T, Medintz IL, Farrell D, Wang X, Grimes AF, anglais DS, Berti L, Mattoussi H. 2011, Petit, pp. 2101-2108.
66. RY, un b Tsien et A, Wagoner. Fluorophores pour la microscopie confocale, Manuel de microscopie confocale biologique . New York : Dans Pawley JB, 1995.
67. Jianhong Chen, § Weimin Liu,,§ Jingjin Ma,,‡ Haitao Xu, Jiasheng Wu, Xianglin Tang, Zhiyuan Fan,,‡ and Pengfei Wang. Synthesis and Properties of Fluorescence Dyes: Tetracyclic Pyrazolo[3,4-b]Pyridine-Based Coumarin Chromophores with Intramolecular Charge Transfer Character. 2012.

Chapitre II

Résultats et discussions

I. Introduction:

Dans ce chapitre on va présenter et discuter les résultats des synthèses qu'on a réalisés durant notre stage ainsi que les analyses des produits obtenus de la préparation des molécules destinés.

En effet, la partie bibliographique de ce travail a été rédigé précieusement après une longue et profonde recherche sur les différents voies et méthodes de synthèse des 2-pyridones ainsi que sur la synthèse des dérivés de pyrazolo(3-4-b) pyridine. Les différents articles qu'on a trouvés dans les littératures nous ont donné une idée claire sur la stratégie et les protocoles à suivre dans notre travail au laboratoire afin d'atteindre l'objectif finale de notre stage qui consiste à identifier et développer des nouveaux hétérocycles notamment le pyrazolo (3,4,b)pyridine à partir des 2-pyridones .

II. Synthèse des 2-pyridones:

II.1 Analyse Rétrosynthétique :

Nous avons envisagé le schéma Rétrosynthétique suivant pour la préparation de ce type de Composé (Schéma 25) .

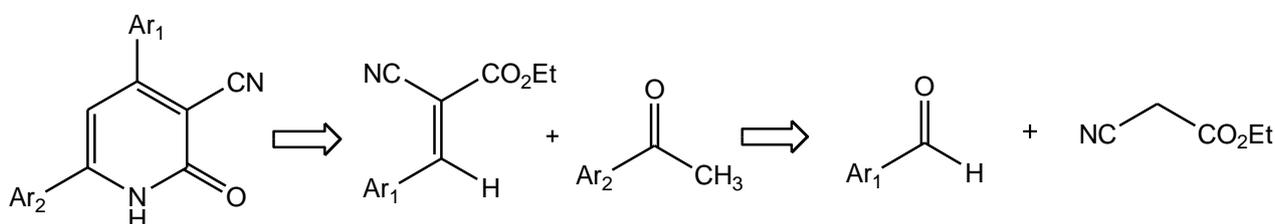


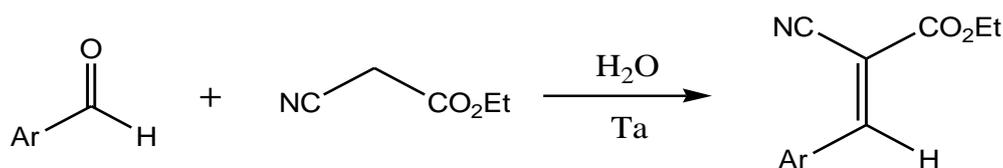
Schéma 25: Rétrosynthétique des 2-pyridones.

Ce schéma Rétrosynthétique pour la préparation des 2-pyridones implique deux étapes :

- ❖ Etape 1 : Synthèse des alcènes.
- ❖ Etape 2 : Cyclisation en 2-pyridone.

II.2 Etapes 1 : Synthèse des alcènes (synthèse des arylacrylonitriles) :

On a préparé les alcènes (1-2) par une réaction de condensation de Knoevenagel toute en suivant une manipulation simple en mélangeant le isocyanoacétate d'éthyle et aldéhyde aromatique Dans l'eau comme solvant selon le schéma réactionnel suivant (Schéma 26).

**Schéma 26:** Synthèse des alcènes (1-2) .

Ar : 2-Cl-C₆H₄, 4-F-C₆H₄ .

Les résultats obtenus pour la synthèse des alcènes est regroupé dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Structure des alcènes (1-2) .

Ar	Produit	Rd %	Pf °C
4-F-C ₆ H ₄ -	<p>(1)</p>	92	102,5
2-Cl-C ₆ H ₄ -	<p>(2)</p>	90	60,5

II.3 Etapes 2 : Cyclisation en 2-pyridones :

Nos 2-pyridones sont obtenues par une réaction en une seule étape . Dans cette étape la synthèse des 2-pyridones repose sur l'utilisation d'une réaction multi composants. En fait réagir les alcènes (1-2) préparé précédemment avec l'acétophénone en présence d'acétate d'ammonium comme base pour faire la cyclisation en motif 2-pyridone (3-12) selon le schéma réactionnel suivant (Schéma 27).

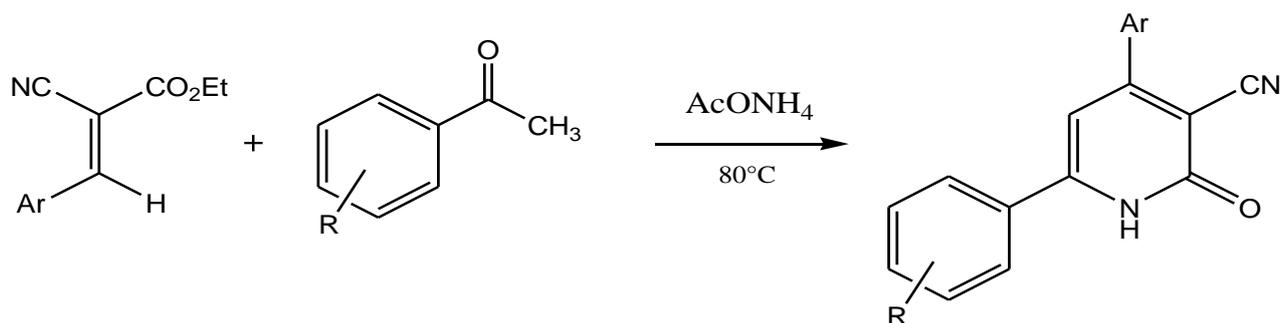


Schéma 27 : Synthèse des nos 2-pyridones.

Les conditions opératoires et les résultats obtenus de la synthèse des 2-pyridones (**3-12**) pour les alcènes synthétiques (**1-2**) sont regroupés dans le tableau ci-dessous (**Tableau 2**) :

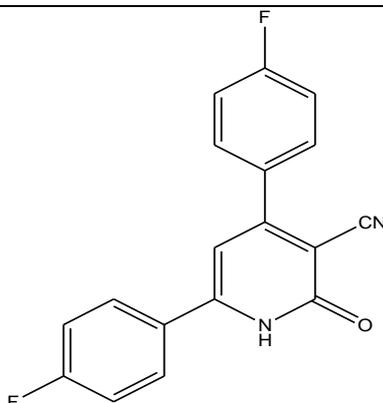
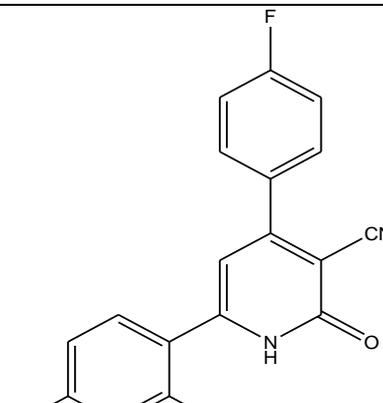
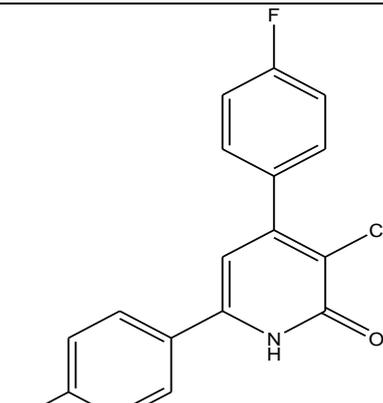
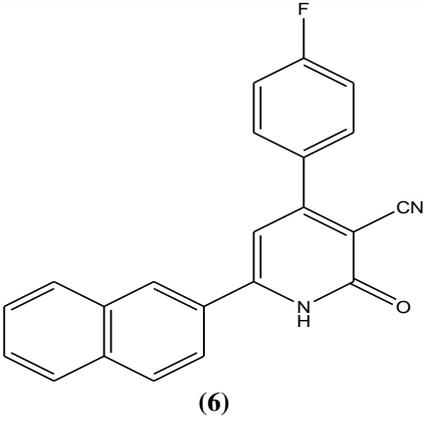
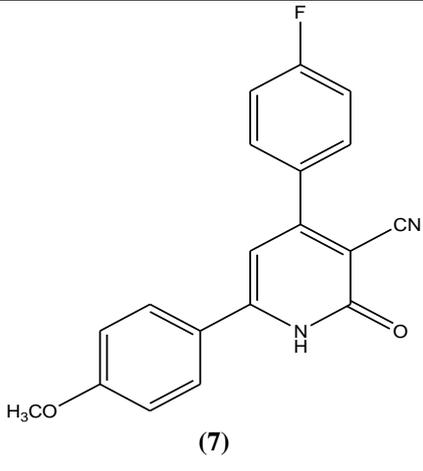
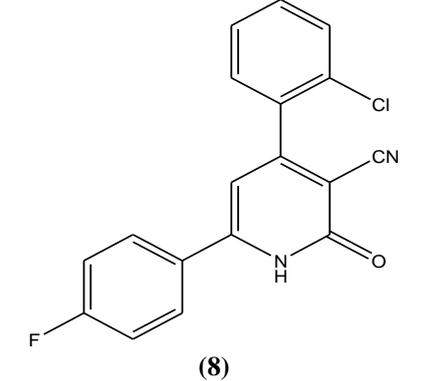
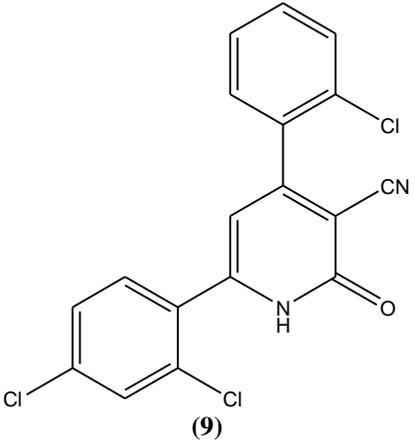
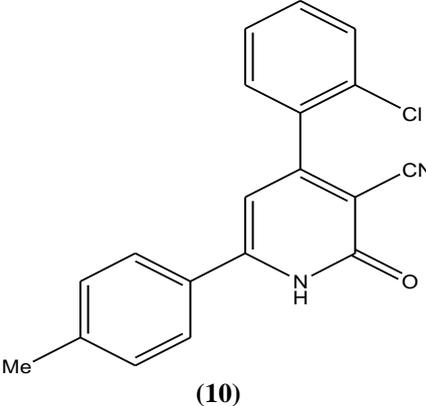
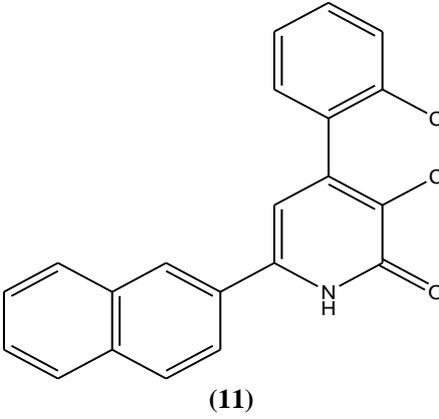
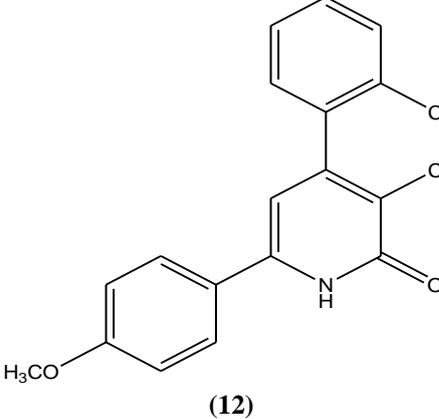
Ar	R	Produit	Solvant	Rd %	Pf °C
4-F-C ₆ H ₄ -	4-F	 <p>(3)</p>	S.S	70	130
4-F-C ₆ H ₄ -	2,4-Cl	 <p>(4)</p>	EtOH	79	>260
4-F-C ₆ H ₄ -	4-Me	 <p>(5)</p>	S.S	22	>260

Tableau 3: Structure des 2-pyridones (3-12) .

4-F-C ₆ H ₄ -	2-acétonaphthone	 (6)	EtOH	80	168
4-F-C ₆ H ₄ -	4-OCH ₃	 (7)	EtOH	12	>260
2-Cl-C ₆ H ₄ -	4-F	 (8)	S.S	30	136

2-Cl-C ₆ H ₄ -	2,4-Cl	 <p style="text-align: center;">(9)</p>	EtOH	48	>260
2-Cl-C ₆ H ₄ -	4-Me	 <p style="text-align: center;">(10)</p>	S.S	17	>260
2-Cl-C ₆ H ₄ -	2-acetonaphthone	 <p style="text-align: center;">(11)</p>	EtOH	20	>260
2-Cl-C ₆ H ₄ -	4-OCH ₃	 <p style="text-align: center;">(12)</p>	EtOH	12	244

II.4 Mécanisme de formation des 2-pyridones :

Le mécanisme proposé pour la préparation des 2-pyridones est décrit ci-dessous :

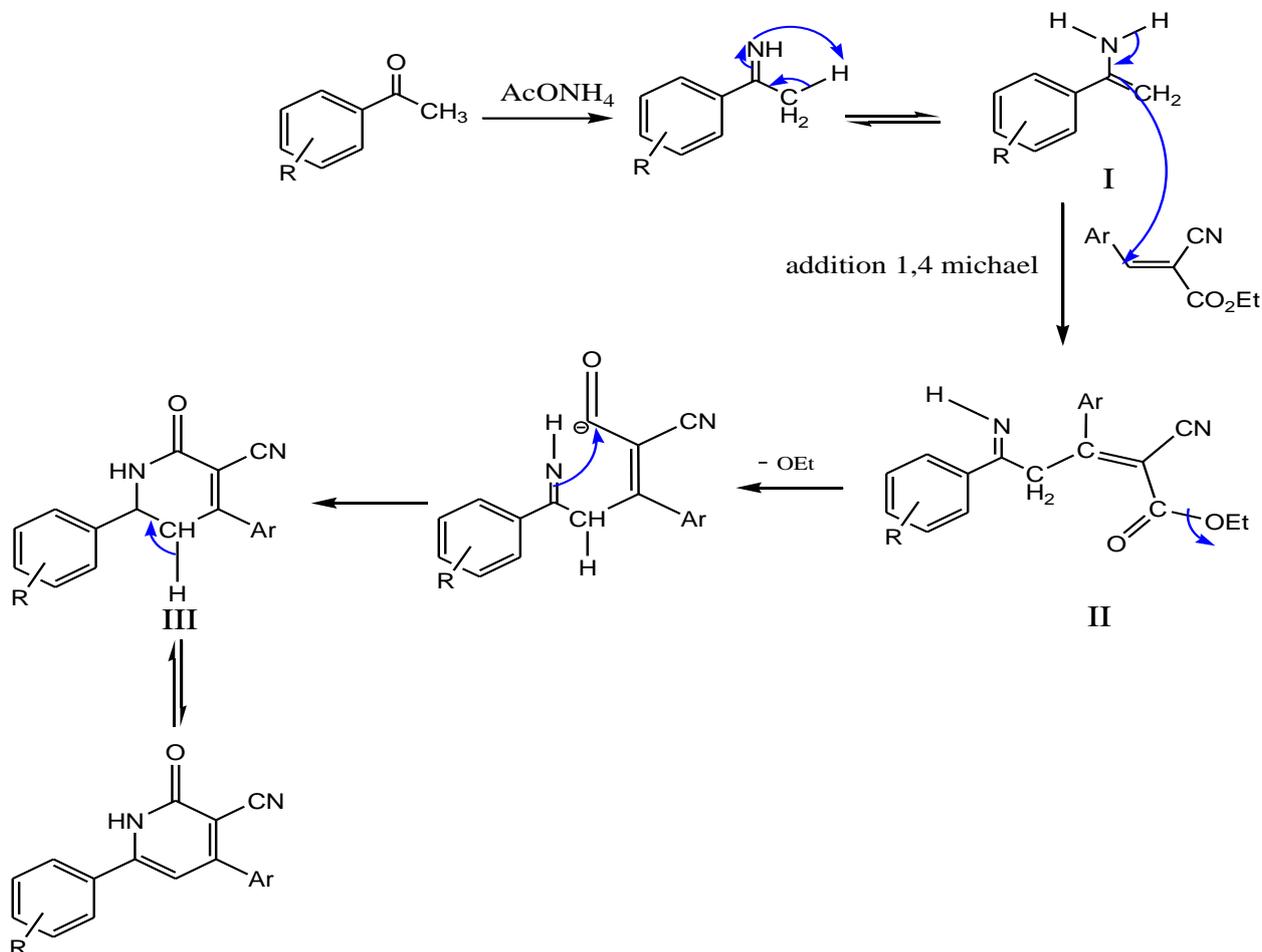


Schéma 28: Mécanisme proposé de formation des 2-pyridones.

Le mécanisme réactionnel commence par une addition en 1,4 de Michael de composé acrylonitrile avec l'intermédiaire (I) pour former l'intermédiaire (II) (produit de Michael) cela est suivie d'une condensation entre l'anion d'imine du deuxième intermédiaire et le départ d'une molécule de NH_3 pour obtenir l'intermédiaire (III).

II.5 Etapes 3 : Synthèse des pyrazolo[3,4-b]pyridines :

Nos recherches incluent la synthèse des 2-pyridones car elles présentent un grand intérêt dans différents domaines et pour la même raison nous nous intéressons de plus en plus à la synthèse des pyrazolo(3,4-b)pyridines .

Nous avons pu synthétiser une nouvelle série de pyrazolo(3,4-b)pyridine en faisant réagir les 2 pyridones synthétisées précédemment avec phénylhydrazine Dans le méthanol comme solvant. En chauffant à 120°C pendant 48h , suivit d'une recristallisation dans un mélange d'éthanol / éther éthylique. (Schéma 4).

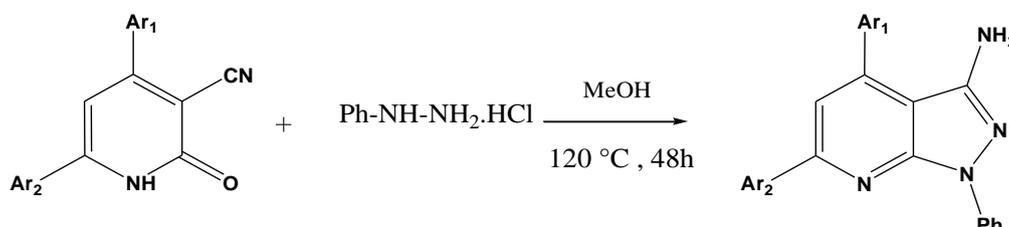
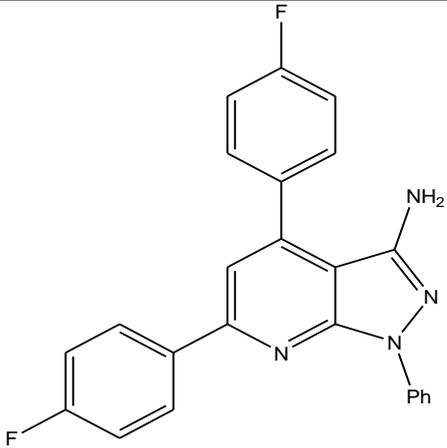
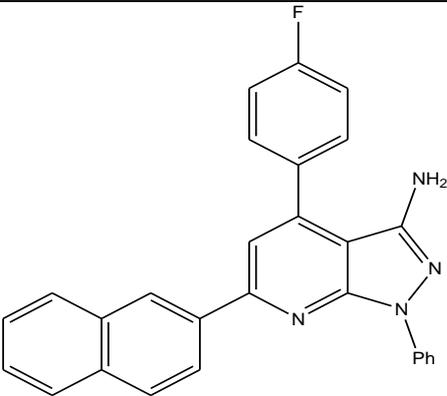


Schéma 29 : Synthèse des pyrazolo[3,4-b]pyridines

Les résultats obtenus pour la synthèse des 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines (13-15) sont regroupés dans le Tableau 4 suivant :

Tableau 4 : Structure des 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines (13-15).

Ar ₁	Ar ₂	Produit	Rd %	Pf °C
4-F-C ₆ H ₄ -	2,4-Cl-C ₆ H ₄	<p>(13)</p>	48	>266

4-F-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄	 (14)	14	>266
4-F-C ₆ H ₄ -	2-acetonaphthone	 (15)	7	250

II.6 Mécanisme de formation des pyrazolo[3,4-b]pyridines :

Nous proposons le mécanisme suivant pour la formation des pyrazolo[3,4-b]pyridine (**Schéma 5**):

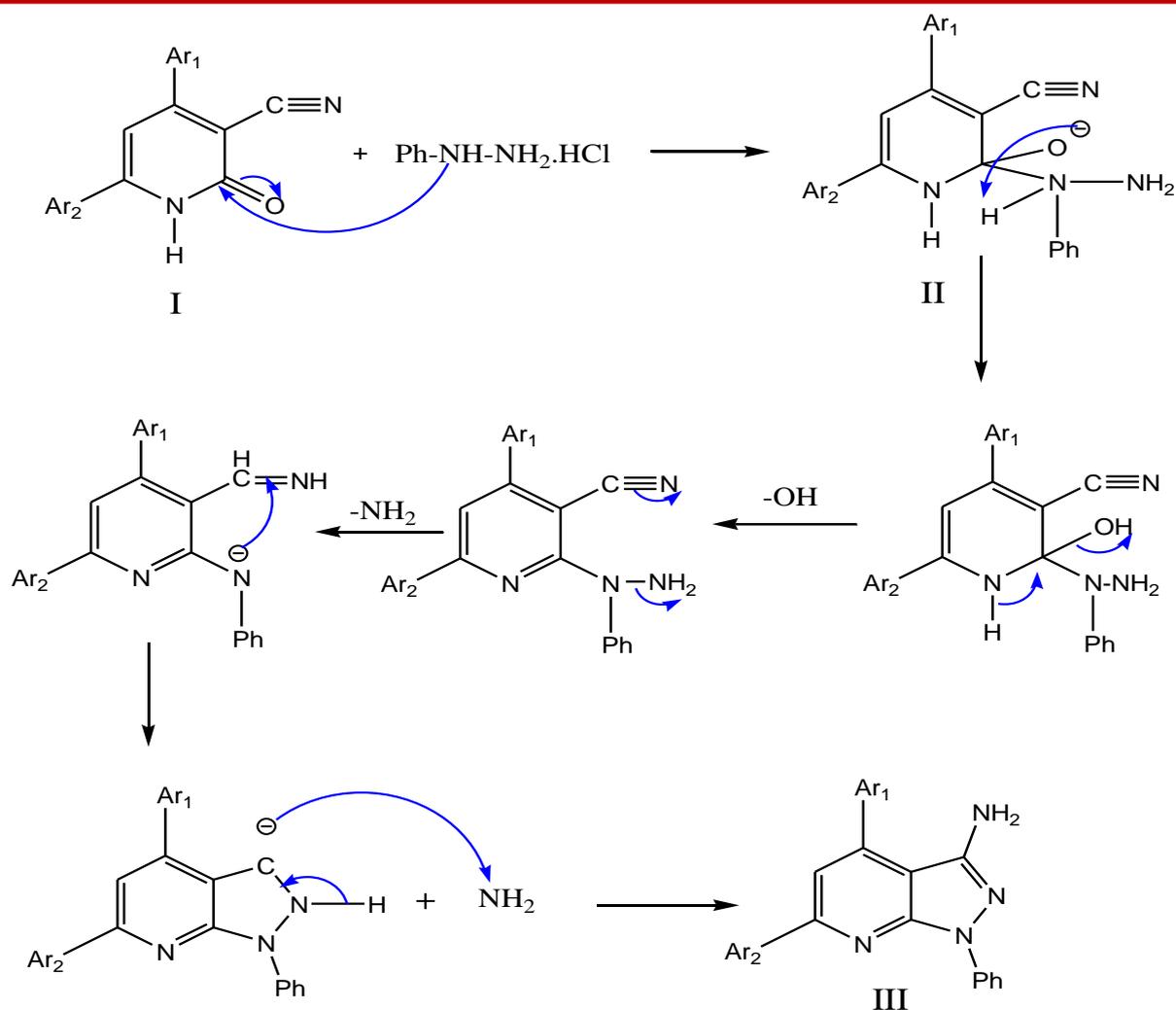


Schéma 30 : Mécanisme proposé de formation des pyrazolo(3,4-b)pyridines .

L'intermédiaire **II** a été obtenu par une réaction entre phénylhydrazine et le groupe « C=O » du produit **I**, ensuite une réaction de cyclisation intramoléculaire entre l'anion imine et la double liaison de l'énamine suivie d'une aromatisation forme les 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines **III**.

III. Etude de fluorescence sur nos 2-pyridones et pyrazolo [3,4-b] pyridines :

On a commencé la partie de la fluorescence par une synthèse bibliographique dans laquelle on a illustré l'importance de la fluorescence dans les l'étude des nouveaux hétérocycles ainsi que l'influence des différents facteurs sur ce phénomène.

En effet , parmi les objectifs principaux de notre travail est étudier des nouveaux fluorophores et mettre en évidence leur intérêt biologiques. Pour ce faire il Ya plusieurs méthodes chimique et analytiques, notre

méthode consiste à développer et de tester la fluorescence sur les dérivés sélectionnés des 2-pyridones et 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines.

La spectrofluorimètre tridimensionnelle a été adopté pour caractériser tous les échantillons, cette technique nous permet d'obtenir l'ensemble des paramètres de fluorescence (intensités, longueurs d'onde d'excitation et d'émission des maximal) relatifs à chaque échantillon sur tout le domaine spectral estimé.

Les différences entre les spectres de fluorescence permettent d'observer les modifications du matériel organique à travers la variation des intensités de fluorescence, des décalages de la position des maximaux et les déplacements de stocks.

Notre stratégie :

Les 2-pyridones sélectionnés afin d'être étudiés sont les suivants : PYF06 , PYF07 , PYF08. Pour les 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines, c'était le KZ11 qui était choisi afin d'être synthétisé dans le laboratoire (LCSCO) à l'université de Tlemcen.

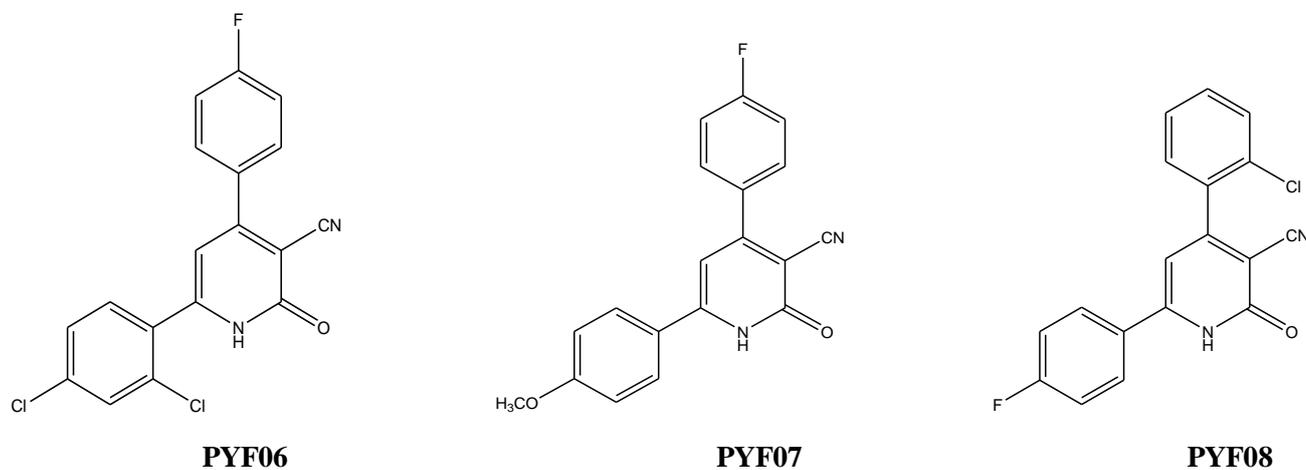
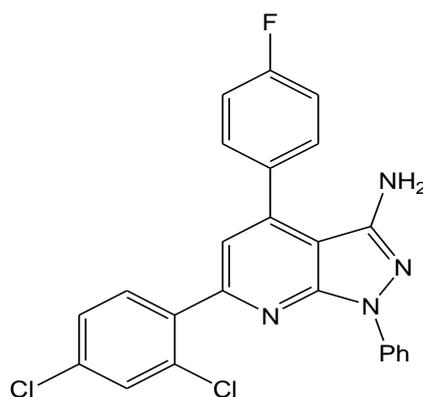


Figure 23: Les produits de dérive des 2-pyridones.

**KZ11****Figure 24:** Le produit de dérivé de pyrazolo(3,4-b)pyridines.

La stratégie suivie afin de tester nos produits n'était pas choisi par hasard mais après avoir expérimenté l'effet de la solubilité de nos composés dans différents solvants organiques. A la fin deux solvants ont été choisis pour cette étude, afin d'étudier l'effet de concentration sur la fluorescence, les spectres des dérivés des 2-pyridones (PYF06, PYF07, PYF08) dans le chloroforme (CHCl_3) à différentes concentrations 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} M. Idem pour le pyrazolo[3,4-b]pyridine dans le diméthylsulfoxyde.

III.1 L'effet de concentration sur la fluorescence de nos 2-pyridones et pyrazolo[3,4-b]pyridines :

La concentration optimale et l'épaisseur sont inversement proportionnels. En effet la concentration montre une diminution lorsque l'épaisseur augmente, de ce fait l'épaisseur de la solution traversée par la radiation excitatrice doit être faible, c'est l'effet de filtre interne. On a remarqué que la fluorescence passe par un maximum pour une concentration optimale, ce qui veut dire qu'il faut réaliser des solutions à faibles concentrations car il y a auto-inhibition de la fluorescence aux fortes concentrations, du fait de l'augmentation du nombre de collisions entre les molécules. Pour les faibles concentrations, la courbe de fluorescence est arrondie.

III.2 L'effet de concentration sur la fluorescence du 6-(2,4-dichlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl) 2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile PYF06 :

On a étudié l'influence de la concentration sur l'intensité de fluorescence de composé PYF06 en utilisant le chloroforme comme solvant.

Un élargissement ordinaire du spectre d'émission et observer à concentration de 10^{-4} M, l'intensité maximale de fluorescence abouti les 790 u.a et à une concentration de 10^{-6} M une faible intensité est enregistrée qui atteint les 44 u.a.

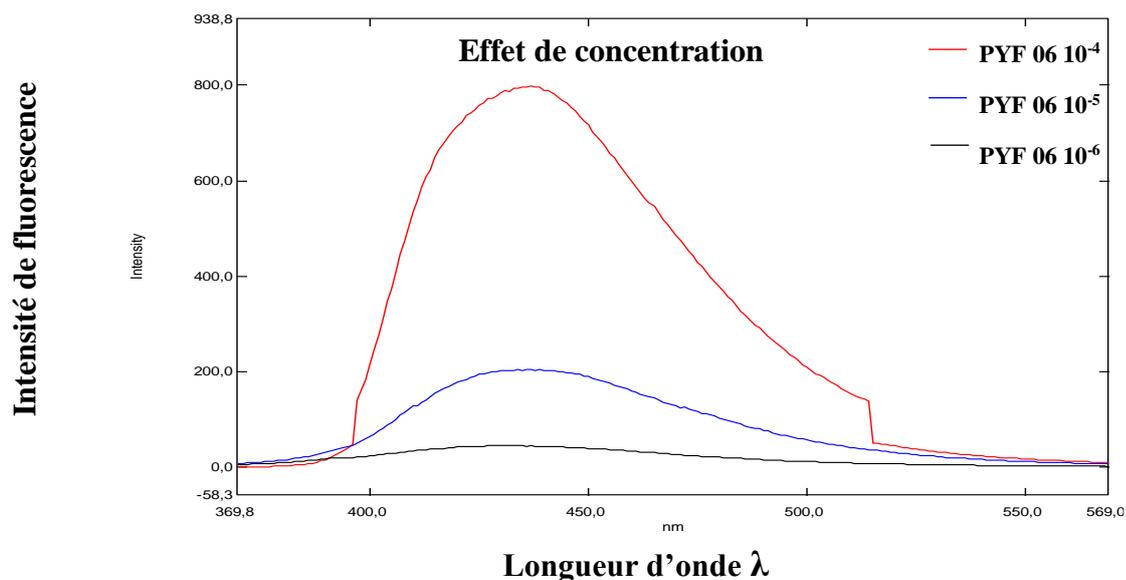


Figure 25 : Spectres d'émissions de fluorescence de PYF06 dans CHCl_3 et à différentes concentrations 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} M .

III.3 L'effet de concentration sur la fluorescence du 4-(4-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile PYF07 :

On a étudié l'influence de la concentration sur la fluorescence de PYF07 dans le CHCl_3 à différentes concentrations 10^{-4} , 10^{-5} et à 10^{-6} M.

La meilleure intensité de fluorescence est associée au produit PYF07 pour une concentration de 10^{-4} M cette dernière aboutit à 2003 u.a, et une intensité minimale qui atteint les 117 u.a pour une concentration de 10^{-6} M .

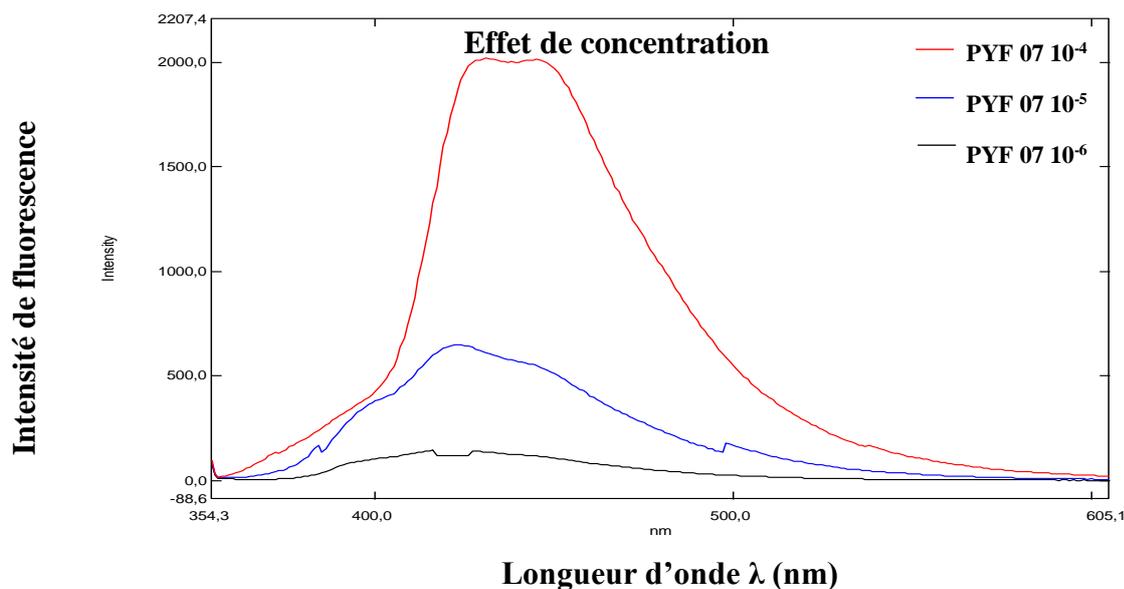


Figure 26 : Spectres d'émissions de fluorescence de PYF07 dans CHCl_3 et à différentes concentrations 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} M.

III.4 L'effet de concentration sur la fluorescence du 4-(2-chlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile PYF08 :

On a étudié l'influence de la concentration sur l'intensité de fluorescence de composé PYF08 en utilisant le chloroforme comme solvant. Nous observons à une concentration de 10^{-5} M, une intensité maximale qui atteint les 1024 u.a et une intensité minimale qui ne dépasse pas les 115 u.a à une concentration de 10^{-6} M.

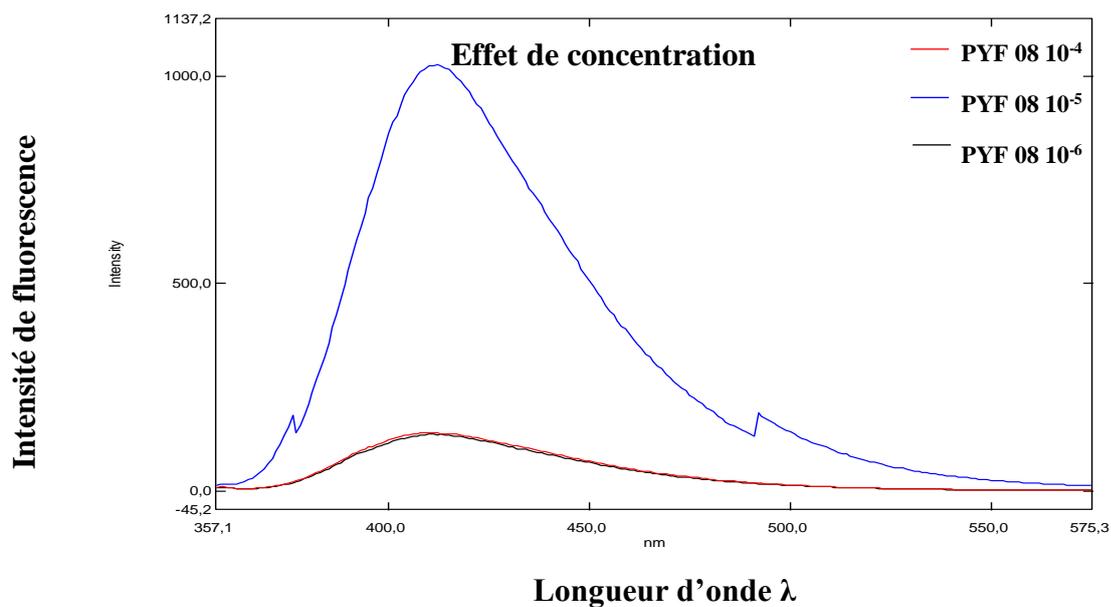


Figure 27: Spectres d'émissions de fluorescence de PYF08 dans CHCl_3 et à différentes concentrations 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} M.

III.5 L'effet de concentration sur la fluorescence du 6-(2,4-dichlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine KZ11 :

On a étudié l'influence de la concentration sur la fluorescence de KZ11 dans le DMSO à différentes concentrations 10^{-4} , 10^{-5} et à 10^{-6} M. Une intensité maximale est observée pour le produit KZ11 à une concentration optimale de 10^{-4} M tend vers 1142 u.a et une intensité faible ne dépasse pas le 178 u.a à 10^{-6} M.

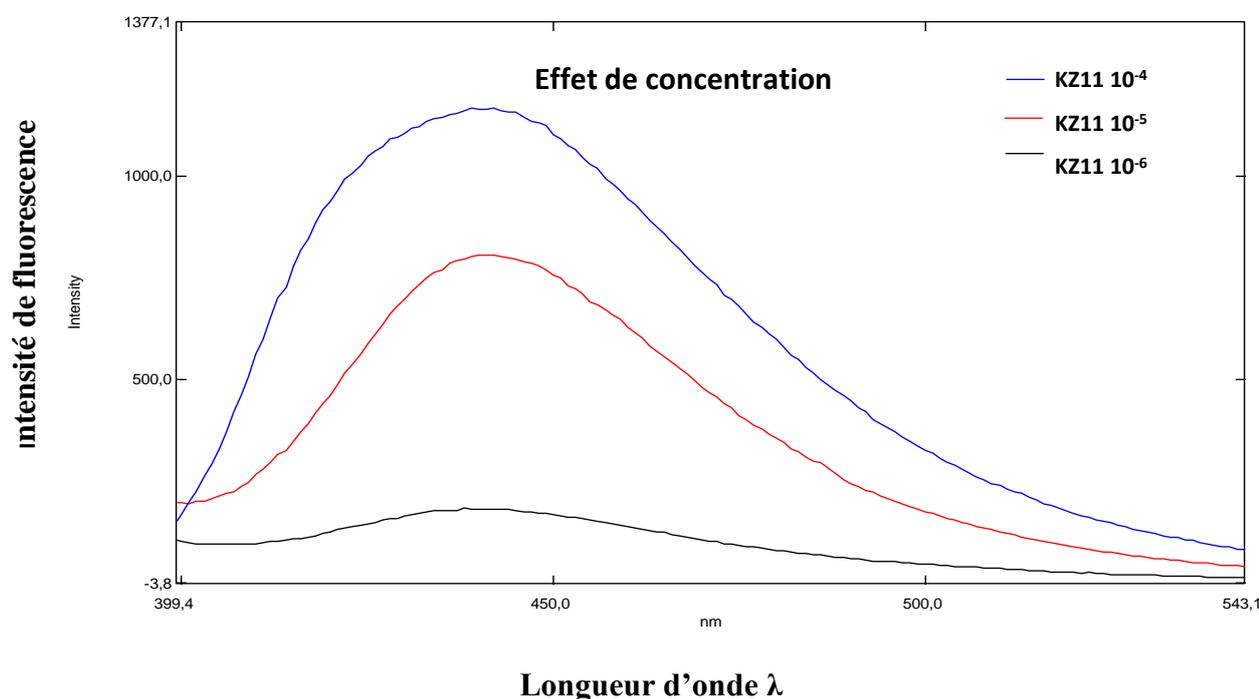


Figure 28: Spectres d'émissions de fluorescence de KZ11 dans DMSO et à différentes concentrations 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} M.

IV. Conclusion :

Dans ce chapitre nous avons réussi à suivre un nouveau chemin de synthèse qui nous a mené à un nouveau hétérocycle azoté (2-pyridones, pyrazolo(3,4-b)pyridines). Ce manuscrit est divisé en deux parties :

La première concerne la synthèse des 2-pyridones reposant sur l'utilisation d'une réaction multi-composants réalisée en deux étapes (une réaction de condensation de Knoevenagel et une réaction de cyclisation en 2-pyridones). Ce produit est un intermédiaire clé dans la synthèse des pyrazolo(3,4-b)pyridines. Notre pyrazolo(3,4-b)pyridine a été obtenu en faisant réagir les 2-pyridones avec phénylhydrazine chlorhydrate en présence de solvant. Le rendement obtenu varie entre 7 – 48 %.

Le second partie présente la fluorescence moléculaire de nos 2-pyridones et nos pyrazolo[3,4 b]pyridines synthétisées. Le dérivé PYP07 a donné l'intensité la plus élevée de fluorescence par rapport à celles des autres dérivés (PYP06, PYP08 et KZ11).

La valeur maximale de cette dernière est attendu à une concentration de 10^{-4} M. En outre, le chloroforme et le Diméthylsulfoxyde donnent une bonne solubilité de nos produits synthétisés et meilleurs résultats de fluorescences ce qui leur qualifie à être de bons solvants. Les pyrazolo(3,4-b)pyridines (KZ11) ne sont pas des composés suffisamment fluorescents par rapport à les 2-pyridones . La diminution de la fluorescence correspond à une diminution de la concentration en Molécules fluorescents, et les spectres de chaque fluorophore sont spécifiques dans des conditions données .

Chapitre III

Partie Expérimentale

A. Partie A : Matières et appareillages

I. Introduction :

À la suite de notre étude bibliographique présentée dans les deux premiers chapitres, nous avons eu des idées sur les différentes synthèses des 2-pyridones et pyrazolo(3,4-b) pyridines ainsi que leurs propriétés biologiques. Nous avons constaté que la plupart de ces synthèses nécessitent des réactifs exceptionnels et aussi des solvants organiques spécifiques.

II. Les réactifs et les solvant utilisés :

Dans le tableau 2 présenté ci-dessous, on a regroupé les réactifs et les solvants utilisés et leurs caractéristiques.

Tableau 5: Liste des produits chimiques utilisés .

Les réactifs et les solvants	La formule chimique	T _{éb} (°C)	T _f (°C)
Méthanol	CH ₃ OH	65	-98
Ethanol	C ₂ H ₅ OH	78-79	-117
Dichlorométhane (DCM)	CH ₂ Cl ₂	40	-95,1
Chloroforme	CHCl ₃	61.2	-63.5
Acétate d'éthyle	CH ₃ COOC ₂ H ₅	77,1	-83,6
l'éther diéthylique	(C ₂ H ₅) ₂ O	34 ,6	-116,3
Diméthylsulfoxyde (DMSO)	C ₂ H ₆ OS	189	19
Phénylhydrazine	C ₆ H ₈ N ₂	243,5	19,5

III. Techniques et Appareillage :

III.1 La Chromatographie sur couche mince (CCM) :

III.1.1 Définition :

La chromatographie sur couche mince (CCM) est la plus simple des méthodes chromatographiques. C'est une méthode de séparation polyvalente qui est largement utilisée dans

l'analyse qualitative et quantitative d'échantillons. Le principal intérêt de la CCM est l'identification rapide des composés d'un mélange. Elle peut servir à analyser quasiment toutes les classes de substances, y compris les pesticides, les stéroïdes, les alcaloïdes, les lipides, les nucléotides, les glycosides, les sucres et les acides gras (68).

Notre chromatographie a été effectuée sur des plaques en aluminium de gel de silice Merck 60 F254, (40-60 μm), les révélateurs utilisés sont : l'UV 250-350.

III.1.2 Appareillage :

La phase stationnaire est une fine couche de matériau adsorbant, généralement du gel de silice ou de l'oxyde d'aluminium, déposée à la surface d'une plaque inerte qui pourrait être du verre, du plastique ou de l'aluminium. Une gouttelette d'échantillon est déposée à une extrémité de la plaque de CCM, puis la plaque est placée à la verticale dans une chambre d'élution close contenant un solvant organique (la phase mobile). Cette phase mobile progresse sur la plaque vers le haut par capillarité et les constituants de l'échantillon migrent sur des distances différentes, en fonction de leurs différentes affinités pour la phase stationnaire et la phase mobile. Lorsque le solvant atteint le haut de la plaque, celle-ci est retirée de la chambre et séchée. Les constituants ainsi séparés apparaissent sur la plaque sous forme de taches, et le facteur de rétention (R_f) de chaque constituant est déterminé (69).

III.1.3 Principe :

Lorsqu'on dépose une quantité de l'échantillon à analyser sur la plaque, cette dernière est directement placée dans la cuve, l'éluant monte à travers la phase stationnaire. En outre, chaque composant de l'échantillon se déplace à sa propre vitesse derrière le front du solvant. En effet, cette vitesse dépend de la solubilité dans la phase mobile et des forces électrostatiques retenant le composant sur la plaque stationnaire. Les molécules se partagent ensuite alternativement entre la phase stationnaire et la phase mobile. L'action de rétention de la phase stationnaire étant principalement contrôlée par des phénomènes d'adsorption. Généralement, en chromatographie sur couche mince, les substances de faible polarité migrent plus rapidement que les composants polaires (70).

III.1.4 Phénomènes physiques utilisés en chromatographie :

La chromatographie sur couche mince (CCM) repose principalement sur quatre types de phénomènes physiques, nous allons étudier le phénomène l'adsorption.

III.1.4.1 Phénomène d'adsorption :

L'adsorption est un phénomène d'interface à la différence de l'absorption. En effet, les molécules de gaz ou de liquides se fixent sur les surfaces solides des adsorbants selon divers processus plus ou moins intenses. Ce phénomène est utilisé pour récupérer des molécules indésirables de fluide (liquides ou gazeuses) dispersées dans un solvant. La phase stationnaire de la chromatographie d'adsorption est à l'état solide. Les phases stationnaires possèdent une variété de sites d'adsorption. Les adsorbants les plus utilisés sont l'alumine, le gel de silice.

III.1.4.1.1 Influence de la polarité des composés :

En chromatographie d'adsorption, les séparations sont basées sur le principe de polarité, c'est-à-dire l'existence de dipôles dans une structure moléculaire. Autrement dit ,plus un composé est polaire, plus fortement il sera adsorbé sur les sites actifs de la phase stationnaire et moins vite il se déplacera.

III.1.4.1.2 Influence de la polarité de la phase mobile :

L'éluant (dite phase liquide ou mobile) est un solvant ou un mélange de solvants qui va entraîner les composés à se séparer le long de la phase stationnaire. Le pouvoir éluant d'un liquide dépend de sa propre polarité. Plus l'éluant est polaire, plus les composés se déplacent rapidement. Ci-dessous (tableau 3) les liquides classés du plus polaire au moins polaire avec une échelle (approximative) de 1 à 10.

Tableau 6 : Les solvants sont classés du plus polaire au moins polaire avec une échelle (approximative) de 1 à 10.

Solvants	Polarité
Chloroéthane	1
Bromoéthane	2
Chlorure de méthylène	3
Ethanol	4
Propanol	4
Méthanol	5
Acétonitrile	6
Acide acétique	6
DMSO	7
Eau	10

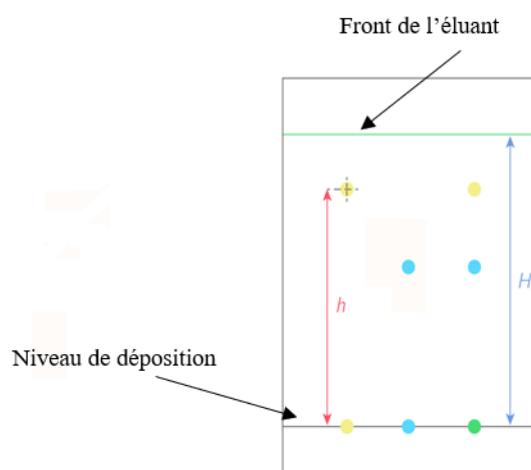
III.1.5 Calcul du rapport frontale (Rf) :

On détermine le rapport frontal $R_f = h(A)/H(A)$ étant le rapport entre la distance parcourue par le soluté divisé par la distance parcourue par le front du solvant. Ce coefficient de proportionnalité ne dépend que des conditions expérimentales et de l'espèce chimique (71).

$$R_f = h / H \text{ avec}$$

$h(A)$: distance entre la ligne de dépôt et le milieu de la tache de l'espèce A .

Et $H(A)$: distance entre la ligne de dépôt et le front de l'éluant.



III.1.6 L'aspect des composés sur la plaque (Spot) :

Dans une chromatographie sur couche mince, les composés apparaissent sous forme de taches rondes ou ovales .

III.2 Spectroscopie Infrarouge (IR) :

La spectroscopie d'infrarouge est une méthode d'analyse structurale. Elle permet de déterminer avec une grande précision la présence de groupements fonctionnels dans les molécules organiques, et les structures dans certaines molécules simples . Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one équipé d'un accessoire ATR. Les bandes d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1} . Seuls les pics significatifs sont listés.

III.3 Les irradiations micro-ondes :

Ont été effectuées dans une micro-onde monomode.

III.4 Les spectres RMN ^1H :

Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 400 MHz. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (CDCl_3) et le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec le tétraméthylsilane (TMS)

comme référence interne. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les signaux sont décrits par les abréviations suivantes : (s) singulet; (d) doublet; (t) triplet; (q) quadruplet; (m) massif/multiplet.

III.5 Le point de fusion (Tf) :

Le point de fusion ou la température de fusion d'un corps représente la température à une pression donnée, à laquelle un élément pur ou un composé chimique passe de l'état solide à l'état liquide. Les points de fusion ont été mesurés dans un appareil du type Bank Kofler HEIZBANK (WME 50-260°C) au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Baker Belkaïd , Tlemcen .

III.6 Le Fluorimètre :

III.6.1 Définition :

Un fluorimètre est un appareil de mesure qui permet de déterminer et de quantifier la fluorescence de certaines molécules (72).



Figure 29: Un fluorimètre.

III.6.2 Principe et appareillage de Fluorimètre :

Le fluorimètre est composé de cinq parties : la source lumineuse constituée par une lampe au xénon, ensuite d'un monochromateur, d'un compartiment dans lequel est inséré l'échantillon à analyser, et d'un second monochromateur . Pour terminer, le fluorimètre dispose d'un détecteur. Une molécule fluorescente possède la propriété d'absorber ou de restituer de la lumière d'excitation, après un délai plus ou moins long, sous forme de lumière de fluorescence ou lumière d'émission. En effet, une fois l'énergie du photon absorbée, la molécule se trouve dans un état électroniquement excité et peut se désexciter vers l'état fondamental en une ou plusieurs étapes successives.

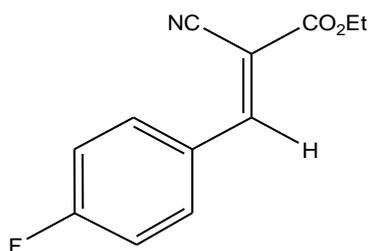
B. Partie B : Synthèses des Hétérocycles

I. Synthèse des alcènes :

I.1 Mode opératoire générale :

Dans un ballon de 50mL muni d'un réfrigérateur avec une agitation, on introduit (10 mmol) de 4-fluorobenzaldéhyde et (10 mmol) de cyanoacétate d'éthyle dans 10 ml d'eau, le système est porté à température ambiante pendant une nuit ,un solide est formé, filtré avec de l'eau, et puis lavé avec de l'éther diéthylique pour obtenir l'alcène (**1a**) désiré avec de bon rendement.

▪ (E)-ethyl-2-cyano-3-(4-fluorophenyl) acrylate (**1a**):



Formule brute : C₁₂H₁₀FNO₂

Masse molaire : 219,11 g.mol⁻¹

Rendement : 92 %.

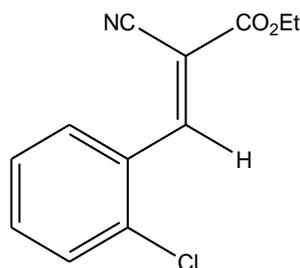
Aspect : solide blanc

Rf = 0,86 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf: 102,5 °C.

▪ **(E)-ethyl-3-(2-chlorophenyl)-2-cyanoacrylate (1b):**

Selon le même protocole appliqué auparavant, on a préparé l'alcène (**1b**), mais cette fois ci à partir des réactifs suivants :(10 mmol) de 2-chlorobenzaldéhyde et (10 mmol) de cyanoacétate d'éthyle .



Formule brute : C₁₂H₁₀ClNO₂

Masse molaire : 235,67 g.mol⁻¹

Rendement : 90 %.

Aspect : solide blanc

Rf = 0,9 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

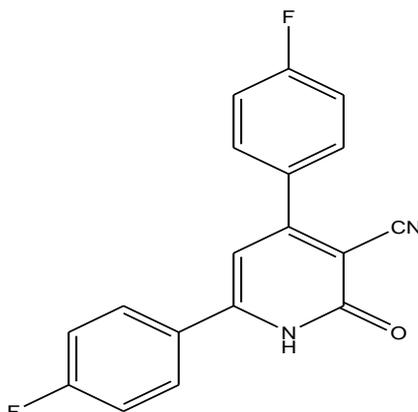
Pf: 60,5°C.

II. Synthèse des 2-pyridones :

II.1 Mode opératoire générale :

Dans un ballon de 100 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit (1,25 g) de (E)-ethyl-2-cyano-3-(4-fluorophenyl) acrylate , (0,43 g) d'acétate d'ammonium et (0,78g) 1-(4-fluorophenyl) éthanone dans 5 ml d'éthanol . Le système est chauffé à 80°C pendant 10 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique et recristallisé dans l'éthanol absolu pour obtenir 4,6-bis(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **2a** avec de bon rendement.

▪ **4,6-bis (4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2a) :**



Formule brute : $C_{18}H_{10}F_2N_2O$

Masse molaire : $308,28 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 70 %.

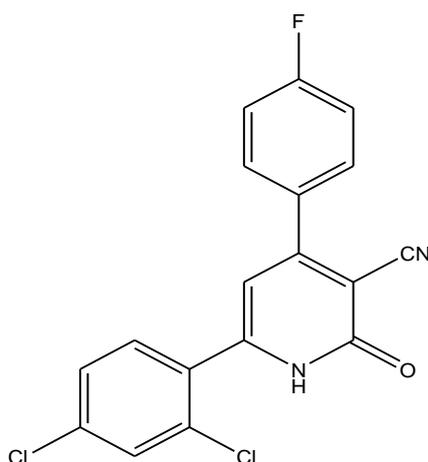
Aspect : solide blanc

Rf = 0,44 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf: 130°C .

▪ **6-(2,4-dichlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3- carbonitrile (2b):**

Selon le même protocole appliqué auparavant, on a préparé le 2-pyridone **2b** , mais cette fois ci à partir des réactifs suivants : (1,25g) de l'alcène (**1a**) et (0,43g) d'acétate d'ammonium et (1,09 g) de 2,4-dichloroacétophenone.



Formule brute : $C_{18}H_9Cl_2N_2O$

Masse molaire : $359,18 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 79 %.

Aspect : solide blanc

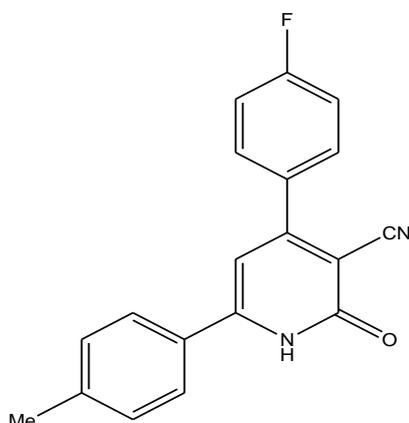
Rf = 0,43 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf > 266°C.

IR ν_{\max} cm^{-1} : 3544(N-H) ; 3544(C-H_{arom}) ; 2220 (CN) ; 1746 (C=O) ; 1651(C=C).

▪ **4-(4-fluorophenyl)-2-oxo-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2c):**

Le 2- pyridone **2c** est préparée à partir de l'alcène **1a** (1,25 g), (0,43 g) d'acétate d'ammonium et (0,78 g) de 4-méthylacétophenone.



Formule brute : C₁₉H₁₃FN₂O

Masse molaire : 304,32 g.mol⁻¹

Rendement : 22 % .

Aspect : solide blanc

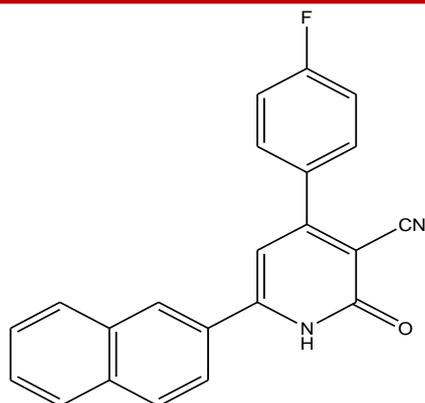
Rf = 0,34 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf > 260°C.

IR ν_{\max} cm^{-1} : 3845(N-H) ; 3393(C-H_{arom}) ; 2212 (CN) ; 1643 (C=O) ; 1513(C=C).

▪ **4-(4-fluorophenyl)-6-(naphtalen-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2d):**

Le 2- pyridone **2d** est préparée à partir de l'alcène **1a** (1,25 g), (0,43 g) d'acétate d'ammonium et (0,97 g) de 2-acétonaphtone .



Formule brute : $C_{22}H_{13}FN_2O$.

Masse molaire : $340,35\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 80 %.

Aspect : solide jaune

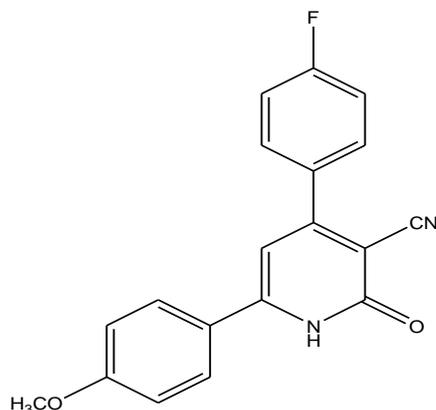
Rf = 0,28 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf: 168°C .

IR $\nu_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$: 3496(N-H) ; 3067(C-H_{arom}) ; 2213(CN); 1737 (C=O); 1619(C=C) .

▪ **4-(4-fluorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2 e) :**

Le 2- pyridone **2e** est préparée à partir de l'alcène **1a** (1,25 g),(0,43 g) d'acétate d'ammonium et (0,85 g) de 4-méthoxyacétophénone.



Formule brute : $C_{19}H_{13}FN_2O_2$.

Masse molaire : $320,32\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 12 %.

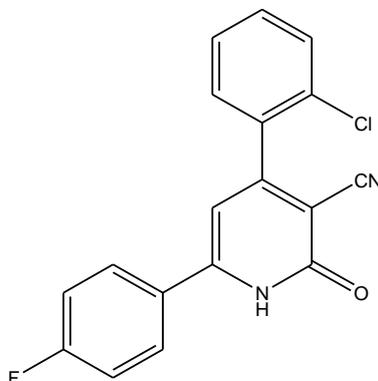
Aspect : solide blanc cassé .

Rf = 0,40 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf > 260°C .

▪ **4-(2-chlorophenyl)-6-(4-fluorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2f):**

Le 2- pyridone **2f** est préparée à partir de l'alcène **1b** (1,25g), (0,40g) d'acétate d'ammonium et (1g) de 1-(4-fluorophenyl) éthanone .



Formule brute : $C_{18}H_{10}ClFN_2O$.

Masse molaire : $324,74 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 30 %.

Aspect : solide blanc .

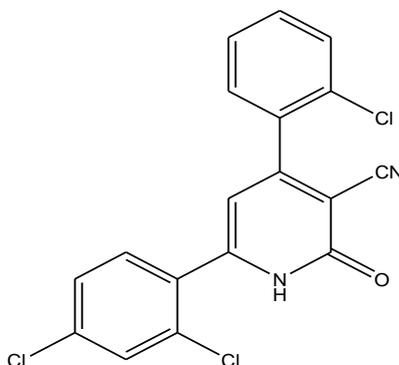
Rf = 0,32 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf : 136°C .

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 3467(N-H) ;2934(C-H_{arom}); 1745(C=O); 1650 (C=C) ;2226(CN) .

▪ **4-(2-chlorophenyl)-6-(2,4-dichlorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2g):**

Le 2- pyridone **2g** est préparée à partir de l'alcène **1b** (1,25 g), (0,40 g) d'acétate d'ammonium et (1g) de 2,4-dichloroacétophenone.



Formule brute : $C_{18}H_9Cl_3N_2O$.

Masse molaire : $375,64 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 48 %.

Aspect : solide blanc .

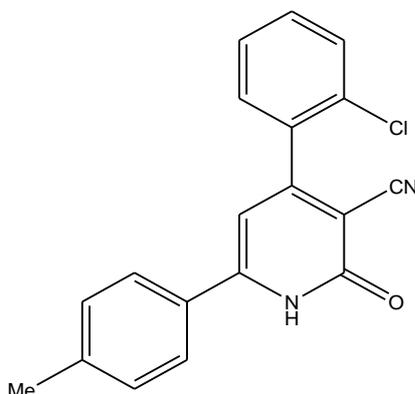
Rf = 0,28 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf > 260°C.

IR ν_{\max} cm^{-1} : 3462(N-H) ;2857(C-H_{arom}); 2215 (CN) ; 1747 (C=O) ; 1660(C=C) .

▪ **4-(2-chlorophenyl)-2-oxo-6-p-tolyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2k):**

Le 2- pyridone **2k** est préparée à partir de l'alcène **1b** (1,25 g), (0,40 g) d'acétate d'ammonium et (0,88 g) de 4-méthylacétophenone.



Formule brute : C₁₉H₁₃ClN₂O.

Masse molaire : 320,77 g.mol⁻¹.

Rendement: 17 % .

Aspect : solide jaune pale .

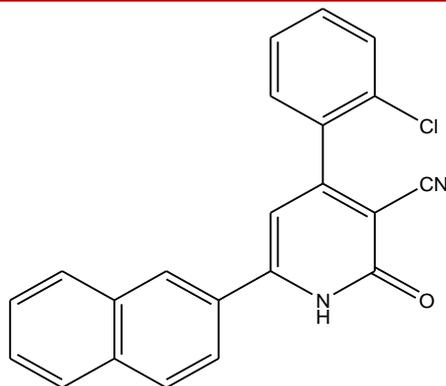
Rf : 0,30 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50) .

Pf >260°C.

IR ν_{\max} cm^{-1} : 3494(N-H) ;3341 (C-H_{arom}); 2221(CN); 1654 (C=O) ;1517(C=C) .

▪ **4-(2-chlorophenyl)-6-(naphtalen-2-yl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2i):**

Le 2- pyridone **2i** est préparée à partir de l'alcène **1b** (1,25 g), (0,40 g) d'acétate d'ammonium et (0,88 g) de 4-méthylacétophenone.



Formule brute : $C_{22}H_{13}ClN_2O$.

Masse molaire : $356,8 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Rendement : 20 %.

Aspect : solide vert pistache .

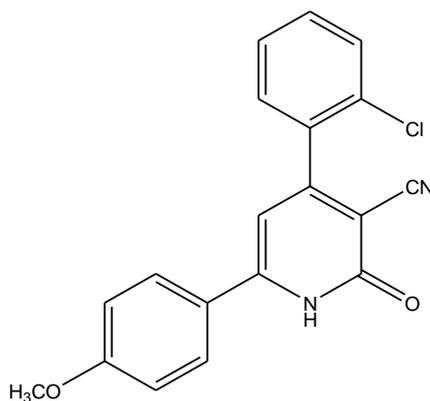
Rf: 0,25 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50) .

Pf $>260^\circ\text{C}$.

IR ν_{max} cm^{-1} : 3405(N-H) ;3238 (C-Harom); 2215(C=O);1745(C=O) ; 1644 (C=C) .

▪ **4-(2-chlorophenyl)-6-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile (2j):**

Le 2- pyridone **2j** est préparée à partir de l'alcène **1b** (1,25 g), (0,40 g) d'acétate d'ammonium et (0,79 g) de 4-méthoxyacétophénone.



Formule brute : $C_{19}H_{13}ClN_2O_2$.

Masse molaire : $336,77 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Rendement : 12 %.

Aspect : solide vert pistache .

Rf: 0,44 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

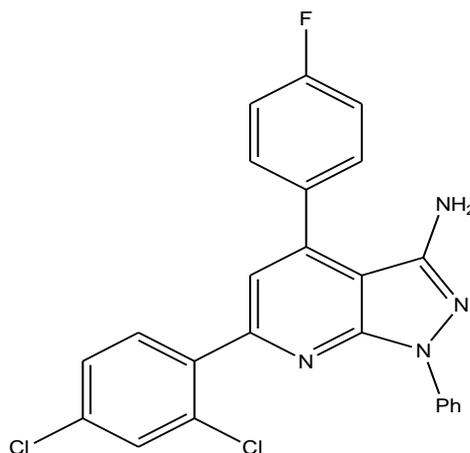
Pf: 244°C .

III. Synthèse des pyrazolo[3,4-b]pyridine :

III.1 Mode opératoire générale :

Dans un ballon de 100 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit (0,53 g) de pyridone (**2b**) , (0,20 g) de phénylhydrazine dans 5 ml de méthanol . Le système a été chauffé à 120°C pendant 48 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique et recristallisé dans l'éthanol absolu pour obtenir **3a** avec de bon rendement.

- **6-(2,4-dichlorophenyl)-4-(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-amine (3a):**



Formule brute : $C_{24}H_{15}Cl_2FN_4$.

Masse molaire : 449,31 g.mol⁻¹.

Rendement : 48 %

Aspect : solide blanc

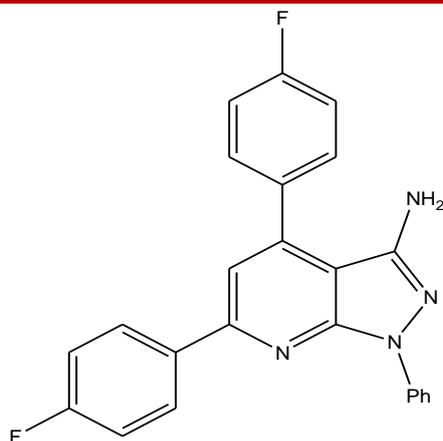
Rf: 0,36 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf: >266°C.

IR ν_{max} cm⁻¹: 3665(NH₂) ;3136 (C-H_{arom});1790(C=N); 1659 (C=C) ;1239(C-N).

- **4,6-bis(4-fluorophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b] pyridin-3-amine (3b):**

Selon le même protocole appliqué auparavant, on a préparé le pyrazolo[3,4-b]pyridine (**3b**), mais cette fois ci à partir des réactifs suivants : (0,53 g) de le 2-pyridone (**2a**) et (0,24 g) de phénylhydrazine.



Formule brute : $C_{24}H_{16}F_2N_4$.

Masse molaire : $398,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Rendement : 14 %

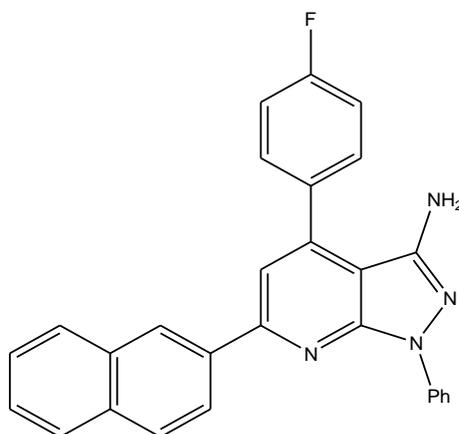
Aspect : solide orange

Rf : 0,17 (Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50) .

Pf: $>266^\circ\text{C}$.

- **4-(4-fluorophenyl)-6-(naphthalen-2-yl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-b] pyridin-3-amine (3c):**

Le pyrazolo[3,4-b]pyridine 3c est préparée à partir de la 2-pyridone (**2d**) (0,37 g), (0,14 g) de phénylhydrazine.



Formule brute : $C_{28}H_{19}FN_4$.

Masse molaire : $432,49 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

Rendement : 7 %

Aspect : solide jaune

Rf : 0,60(Cyclohexane / Acétate d'éthyle : 50/50).

Pf: 250°C .

IR ν_{max} cm^{-1} : 3463(NH₂) ; 3055(C-Harom);1736(C=N) ;1637(C=C) ;1227(C-N).

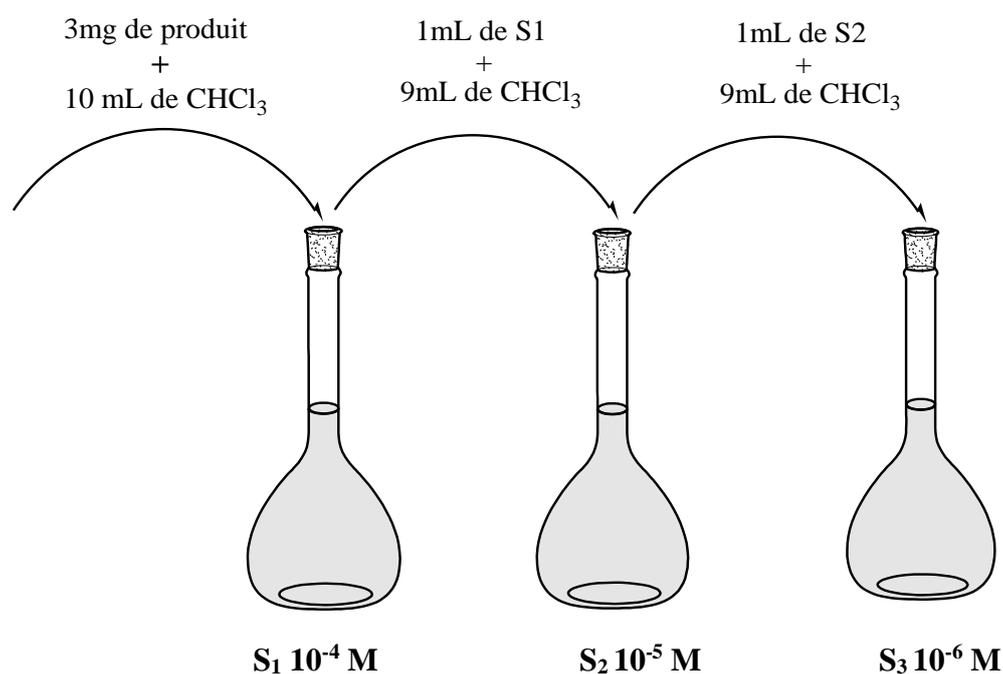
C. Partie C : Fluorescence Moléculaire

I. Effet de concentration sur la fluorescence du 2-pyridone :

I.1 Mode opératoire générale :

Afin d'obtenir des solutions diluées de concentrations de 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} M on a suit le protocole suivant :

Pour les essais des 3 produits des (2-pyridones) (**PYF06-PYF07-PYF08**) on doit avoir 9 tubes à essai, 3 tubes pour chaque produit. Dans les trois premiers tubes à essai, on introduit respectivement 3 mg de (**PYF06,PYF07,PYF08**) dans 10 mL de CHCl_3 comme solvant afin de préparer des solutions mères S_1 de concentration 10^{-4} M. Ensuite on prélève 1 mL de chaque solution S_1 préparé précédemment et on les verse dans 9 mL de CHCl_3 pour préparer des solutions S_2 de 10^{-5} M , Pour préparer des solutions S_3 de concentration 10^{-6} M, on verse 1 mL de S_2 dans 9mL de CHCl_3 .



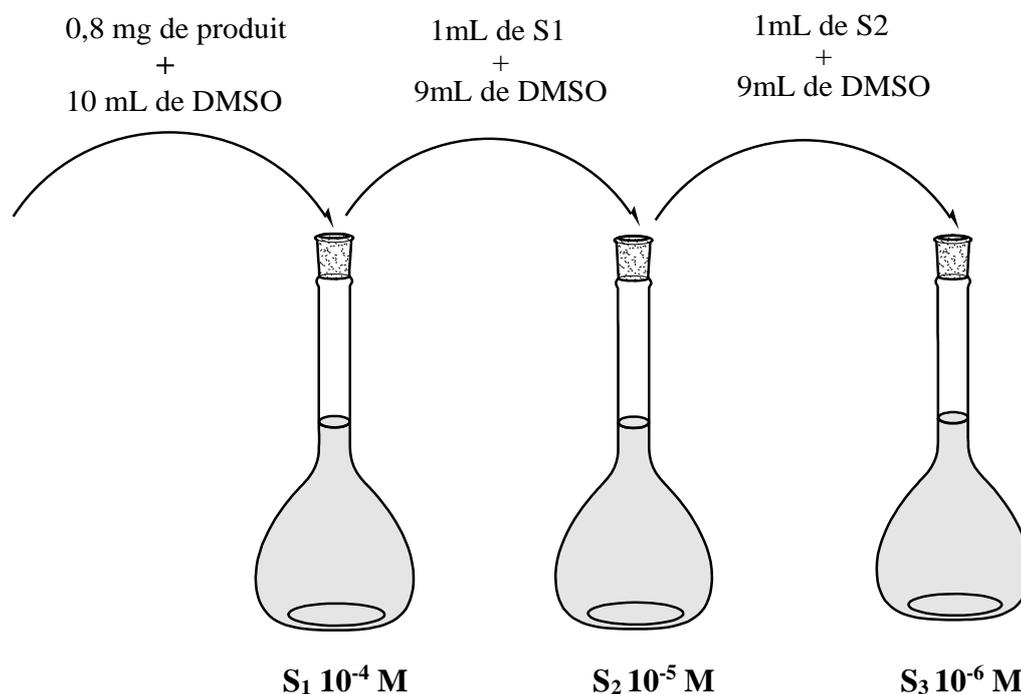
II. Effet de concentration sur la fluorescence du pyrazolo[3,4-b]pyridine:

II.1 Mode opératoire générale :

Afin d'obtenir des solutions diluées de concentrations de 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} M on suit le protocole suivant :

Pour essais un produit de (pyrazolo[3,4-b]pyridine) (**KZ11**) on doit avoir 3 tubes à essai.

1. Dans le premier tube on verse 0,8 mg de produit (KZ11) + 10 mL de DMSO pour obtenir une solution mère **S₁** de concentration 10^{-4} M.
2. Dans le deuxième tube on verse 1mL de S1 + 9 mL de DMSO pour obtenir une solution **S₂** de concentration 10^{-5} M.
3. Dans le troisième tube on verse 1mL de S2+ 9 mL de DMSO pour obtenir une solution **S₃** de concentration 10^{-6} M.



Les échantillons préalablement préparés ont été chargés dans des cuves de quartz et passés à travers Spectrophotomètre pour étudier l'effet de la concentration sur l'intensité spectrale fluorescence .

Bibliographie

68. Publications, Blackwell Scientific. IUPAC, Compendium of Chemical Terminology [« Gold Book ». 1997.
69. Bail, Maxence. La chromatographie sur couche mince et l'électrophorèse. 2012.
70. Bernard A.S, Clède S., Edmond M., Monin-Soyer H., Quénard J. Technique expérimentales en chimie. 2014.
71. Tswett, Mikhail. Adsorption analysis and chromatographic method. Application on the chemistry of the Chlorophylls. 1906.

Conclusion générale

Conclusion générale

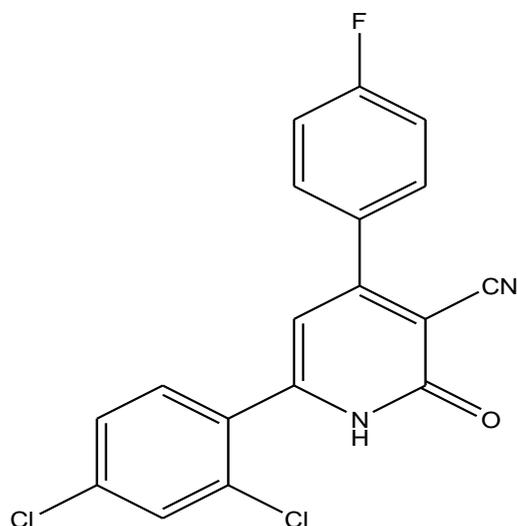
- ❖ Ce travail présente une étude théorique et expérimentale sur le pyrazolo(3,4-b)pyridine et son application dans différents domaines. En effet, l'hétérocycles azotés ont montrés une utilité importante dans la chimie, la biologie ainsi dans l'industrie pharmaceutiques.
- ❖ Dans notre rapport de stage , on a focalisé sur le développement de nouvelles voies de synthèses originales des 2-pyridones et leur application pour l'obtention de nouveaux hétérocycles azotés tel que le pyrazolo(3,4-b)pyridine dans des conditions douces et respectueuses de l'environnement, d'autre part, on a étudié la fluorescence moléculaire de nos produits et l'influence de l'environnement sur l'émission des spectres fluorescents.
- ❖ Avant de commencer les travaux expérimentaux , une nouvelle stratégie d'une synthèse facile et efficace des 2-pyridones à partir de cyanoacrylate via l'exploitation d'une synthèse à deux étapes et en réaction multi composante a été mise en place.
- ❖ Par la suite, nous avons synthétisé notre alcène qui a été utilisés comme produits de départ pour la préparation des 2-pyridones . Dans un second temps la réactivité de la 2-pyridone a permis de préparer une nouvelle famille hétérocyclique qu'est le pyrazolo(3,4-b)pyridine. Ce dernier a été obtenu en faisant réagir les 2-pyridones avec phénylhydrazine chlorhydrate en présence de solvant. Le rendement obtenu varie entre (7 – 48)%.
- ❖ L'un des autres objectifs importants de ce travail a été d'étudier la fluorescence moléculaire sur nos produits synthétisés, les 2-pyridones et le pyrazolo [3,4-b]pyridine en utilisant la technique de la spectrofluorimètre.
- ❖ Des voies de synthèse relativement simples et efficaces ont permis d'accéder à des nouveaux fluorophores, des études ont été menées afin de déterminer leurs propriétés physico-chimiques ainsi que l'effet de concentration sur l'intensité de la fluorescence moléculaire des dérivés des 2-pyridones (PYF06,PYF07,PYF08) dans le chloroforme (CHCl_3) à différentes concentration 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} M.

- ❖ Idem pour le pyrazolo[3,4-b]pyridine (KZ11) dans le diméthylsulfoxyde . les résultats obtenus montrent que la meilleure fluorescence associée à une concentration de $10^{-4}M$. LePYF07 présente de bonnes propriétés optiques avec des intensités maximales élevés autour de 2003 u.a.
- ❖ Les perspectives à l'issue de cet esprit de recherche ciblée, sont la préparation et l'identification de nouveaux composés hétérocycliques fluorescents, dont les propriétés devraient être particulièrement intéressantes. Nous avons donc développé certains des outils nécessaires à ceux-ci qui seront à optimiser au vu de l'évolution des connaissances dans ce domaine.

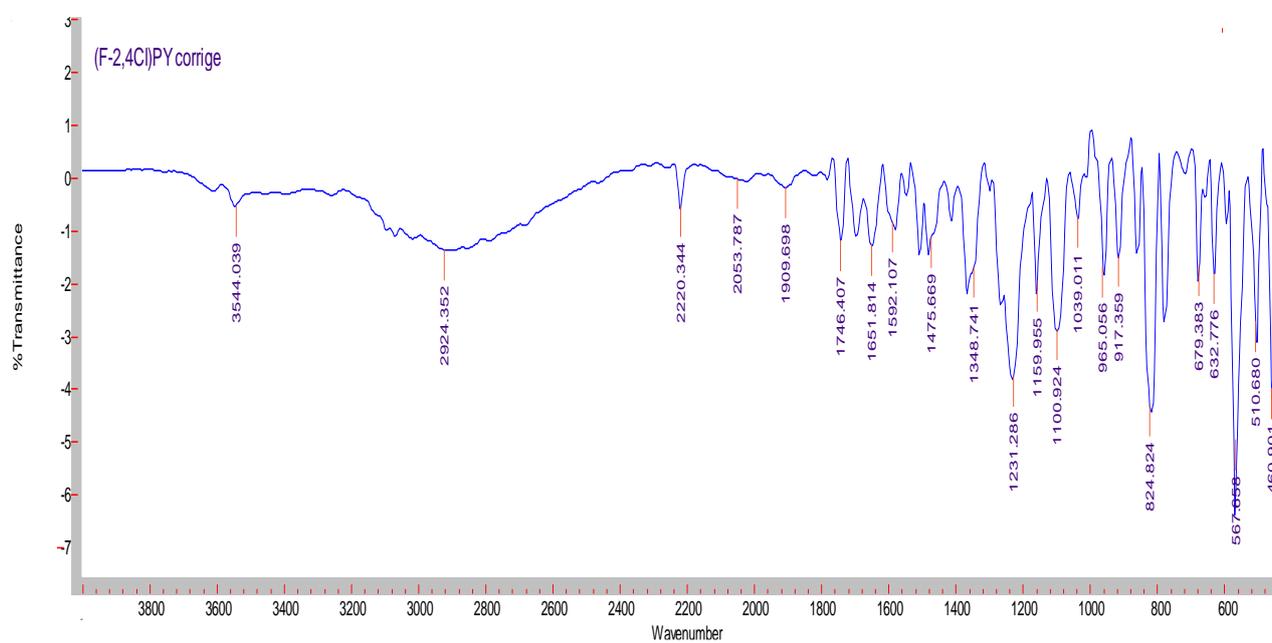
Annexe

Annexes

Annexe : 1

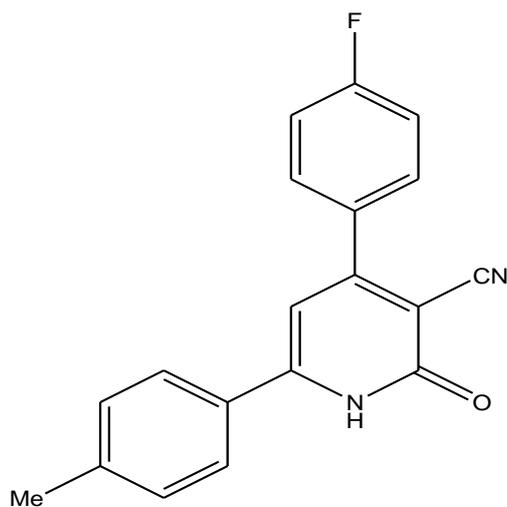


IR ν_{\max} cm^{-1} : 3544(N-H) ; 3544(C-H_{arom}) ; 2220 (CN); 1746 (C=O); 1651(C=C)

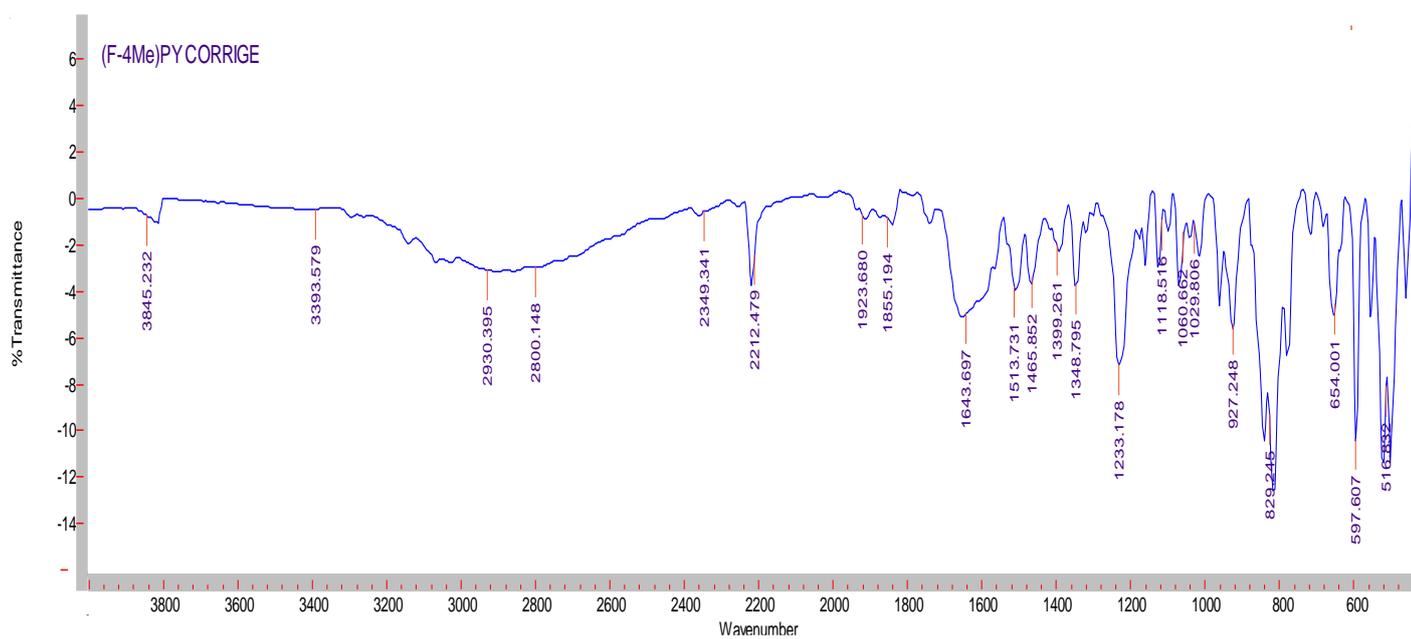


Spectre IR du composé (4)

Annexe : 2

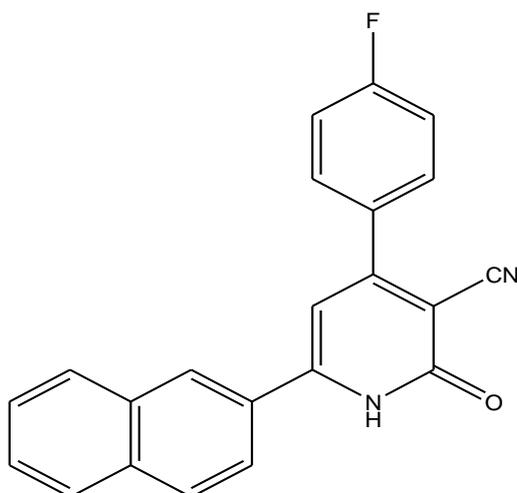


IR ν_{\max} cm^{-1} : 3845(N-H) ;3393(C-Harom); 2212 (CN); 1643 (C=O); 1513(C=C)

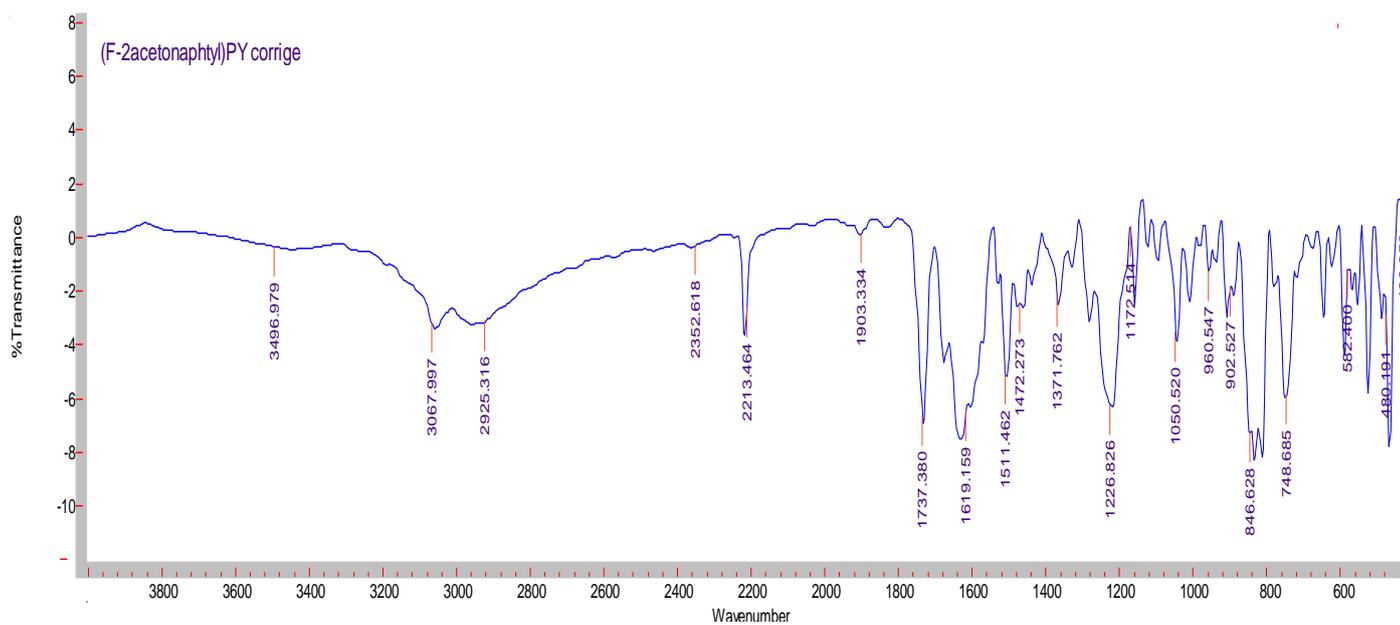


Spectre IR du compose (5)

Annexe : 3

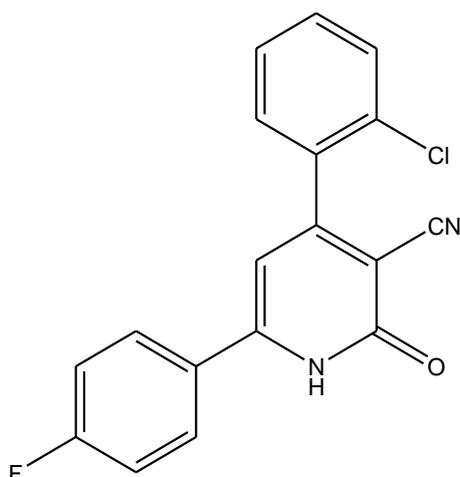


IR ν_{\max} cm^{-1} : 3496(N-H) ;3067(C-H arom) ;2213(CN); 1737 (C=O); 1619(C=C)

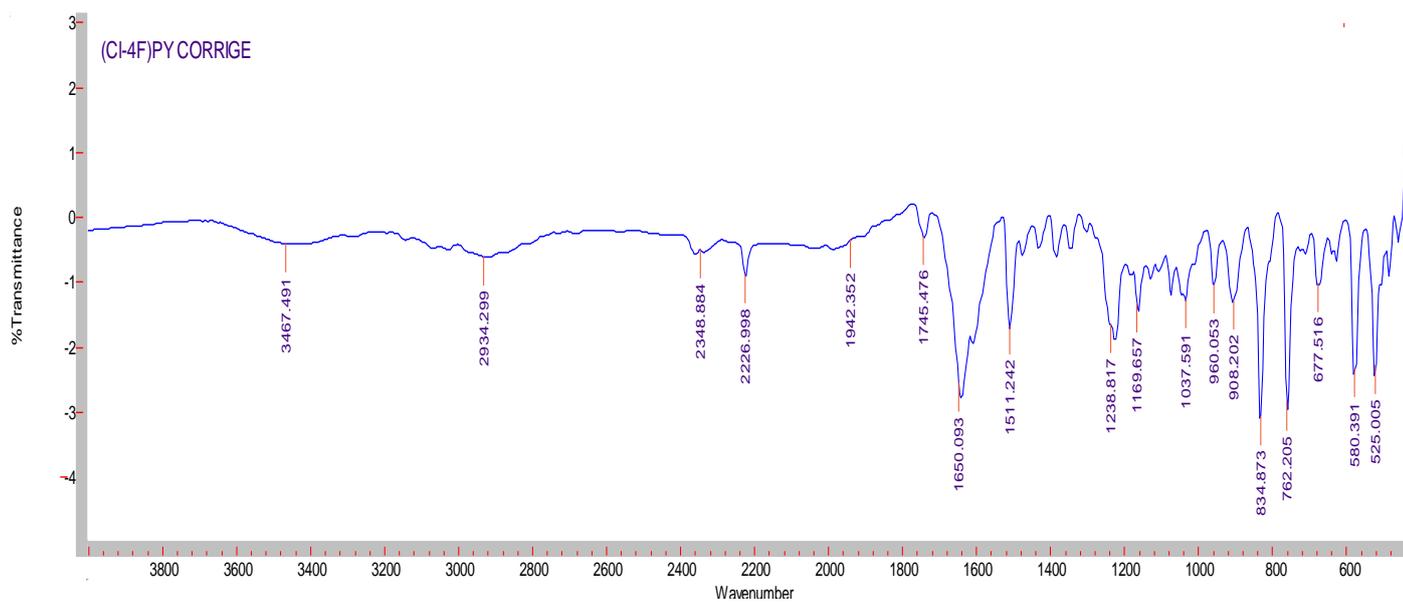


Spectre IR du composé (6)

Annexe 4 :

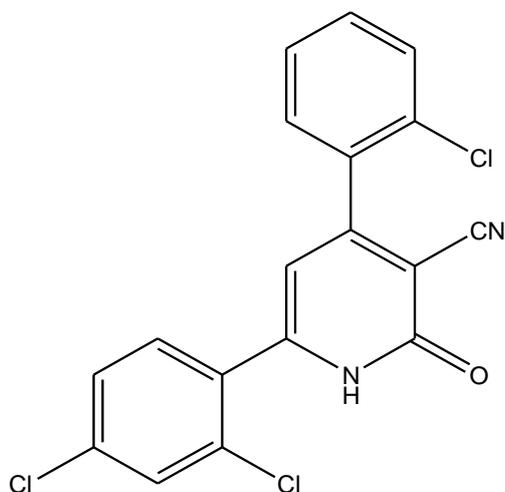


IR ν_{\max} cm^{-1} : 3467(N-H) ;2934(C-Harom); 1745(C=O); 1650 (C=C) ;2226(CN)

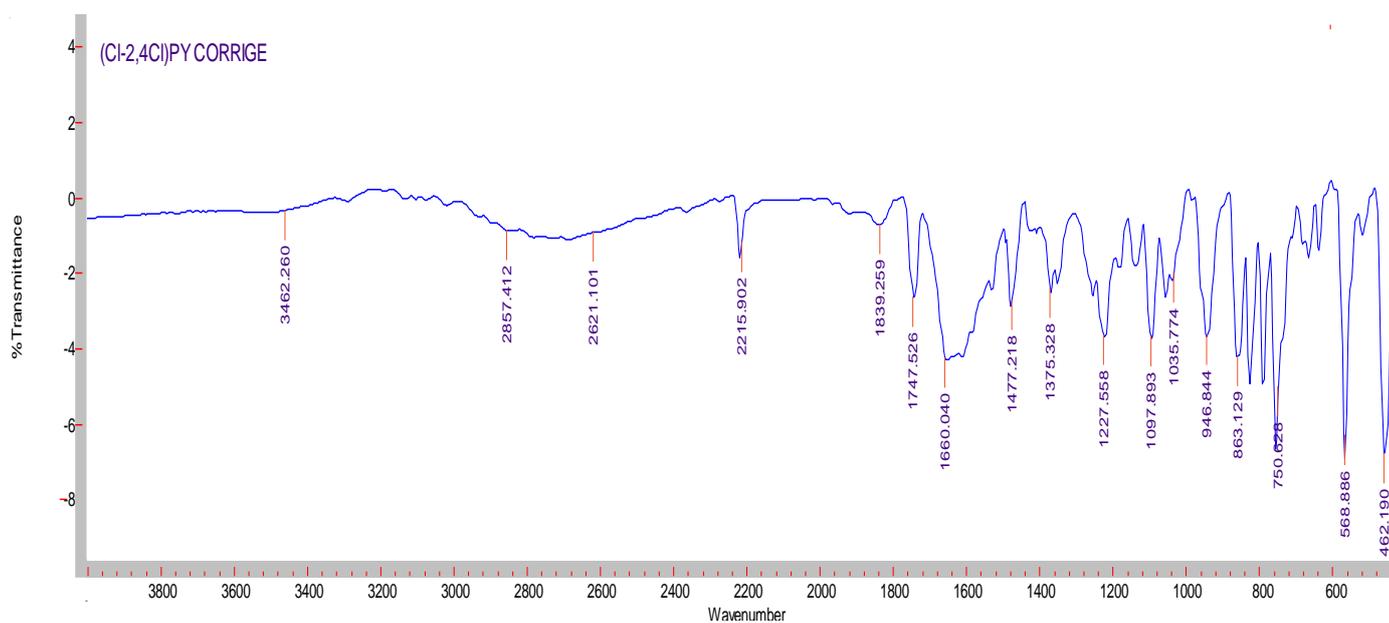


Spectre IR du compose (8)

Annexe 5 :

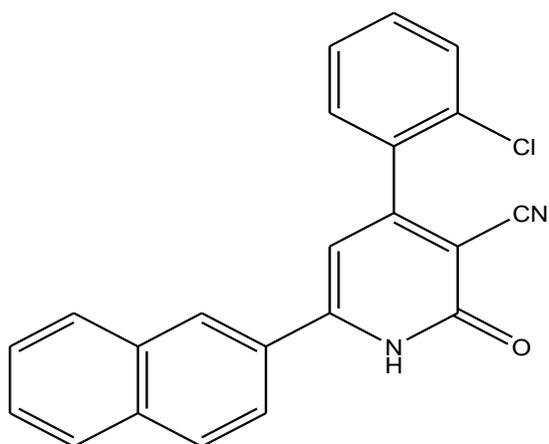


IR ν_{\max} cm^{-1} : 3462(N-H) ; 2857(C-H_{arom}) ; 2215 (CN) ; 1747 (C=O) ; 1660(C=C)

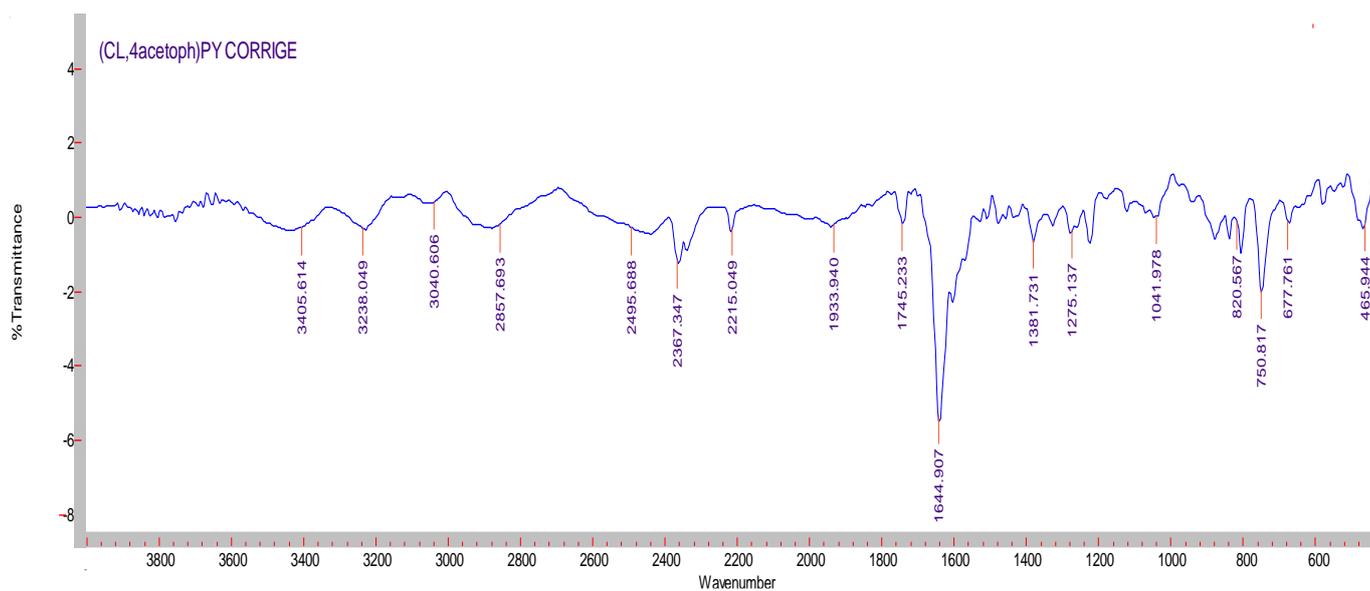


Spectre IR du compose (9)

Annexe : 6

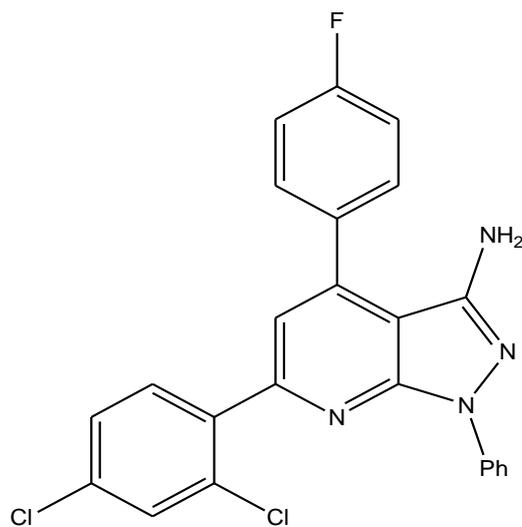


IR ν_{\max} cm^{-1} : 3405(N-H) ; 3238 (C-Harom); 2215(C=O); 1745(C=O) ; 1644 (C=C)

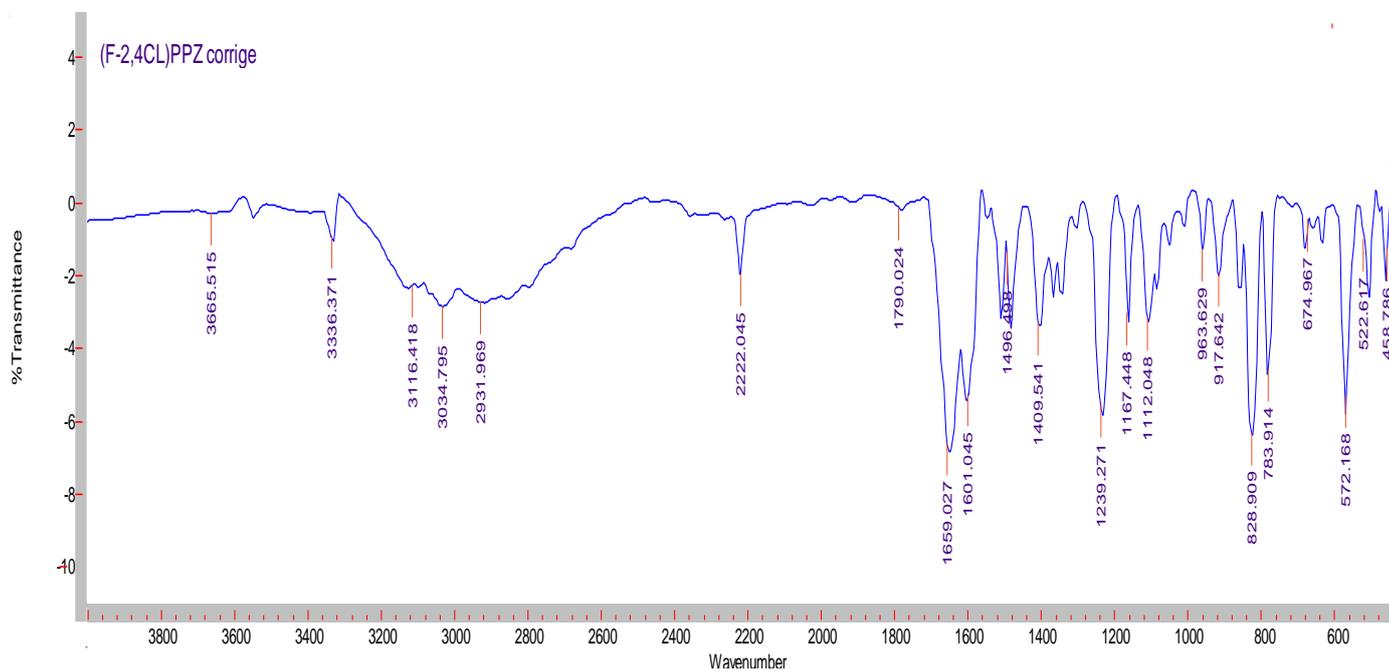


Spectre IR du compose (11)

Annexe 7 :

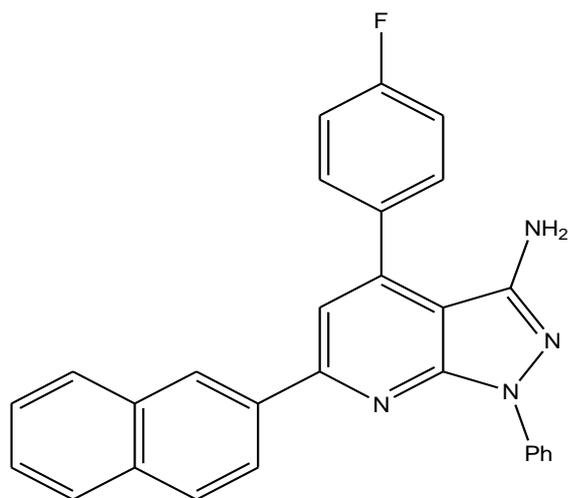


IR ν_{\max} cm^{-1} : 3665(NH₂) ;3136 (C-H_{arom});1790(C=N); 1659 (C=C) ;1239(C-N)

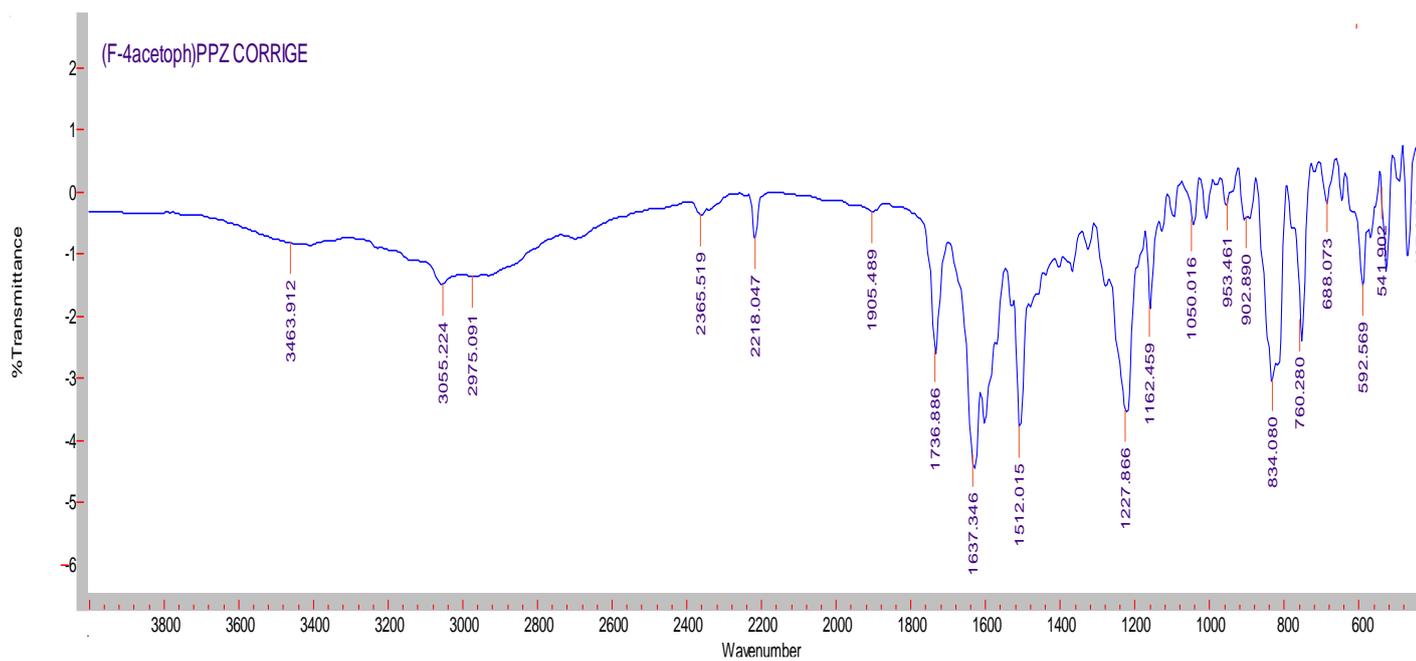


Spectre IR du composé (13)

Annexe 8 :



IR ν_{\max} cm^{-1} : 3463(NH₂) ; 3055(C-Harom);1736(C=N) ;1637(C=C) ;1227(C-N)



Spectre IR du compose (15)

ملخص:

2-بيريدون هي فئة من الأدوية الصيدلانية ذات أنشطة بيولوجية مهمة. جذبت بنيتها الكثير من الاهتمام بسبب استخدامها كمواد وسيطة لتجميع مجموعة واسعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة وكمواد خام لتحضير الأدوية. كان هدفنا من بحثنا هو تطوير طرق تركيبية أصلية جديدة من 2-بيريدون وتطبيقها للحصول على بيرازولو(3,4-ب) بيريدين مع احترام قوانين البيئة. أتاحت الطرق الاصطناعية البسيطة والفعالة نسبياً الوصول إلى مركبات الفلوروفور الجديدة، وقد أجريت دراسات لتحديد خصائصها الفيزيائية والكيميائية بالإضافة إلى تأثير التركيز على شدة التألق الجزيئي لمشتقات 2-بيريدون في الكلوروفورم بتركيزات مختلفة 10^{-4} ، 10^{-5} و 10^{-6} م.

الكلمات المفتاحية: 2-بيريدون، تفاعل متعدد المكونات، بيرازولو(3,4-ب) بيريدين، الحلقات غير المتجانسة النيتروجينية، التألق الجزيئي.

Résumé :

Les 2 pyridones sont une catégorie de pharmacophores qui présentent des activités biologiques importantes. Leurs structures ont attiré beaucoup d'attention en raison de leurs utilisations comme intermédiaires pour synthétiser une large gamme de composés hétérocycliques et comme matière première pour la synthèse de médicaments. L'objectif de notre stage était le développement de nouvelles voies de synthèses originales des 2-pyridones et leur application pour l'obtention de pyrazolo(3,4-b)pyridine toutes en respectant l'environnement. Des voies de synthèse relativement simples et efficaces ont permis d'accéder à des nouveaux fluorophores, des études ont été menées afin de déterminer leurs propriétés physico-chimiques ainsi que l'effet de concentration sur l'intensité de la fluorescence moléculaire des dérivés des 2-pyridones (PYF06, PYF07, PYF08) dans le chloroforme (CHCl₃) à différentes concentration 10^{-4} , 10^{-5} et 10^{-6} M.

Mots clés : 2-pyridones, réaction multicomposant , pyrazolo(3,4-b)pyridines , Hétérocycles azotés , fluorescence moléculaire .

Abstract:

Pyridones are a class of pharmacophores that exhibit important biological activities. Their structures have attracted much attention due to their uses as intermediates for the synthesis of a wide range of heterocyclic compounds and as starting materials for drug synthesis. The objective of our internship was the development of novel synthetic routes for 2-pyridones and their application for the environmentally friendly production of pyrazolo(3,4-b)pyridine. Relatively simple and efficient synthetic routes were used to access new fluorophores, studies were conducted to determine their physico-chemical properties as well as the effect of concentration on the molecular fluorescence intensity of 2-pyridone derivatives (PYF06, PYF07, PYF08) in chloroform (CHCl₃) at different concentrations 10^{-4} , 10^{-5} and 10^{-6} M.

Key words : 2-pyridones, multicomponent reaction, pyrazolo(3,4-b) pyridines, nitrogen heterocycles, molecular fluorescence.

