

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 Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département de Sciences de la Matière



Projet de Fin d'Etudes  
Pour l'obtention du diplôme de Master en chimie  
Domaine : Chimie  
Filière : Chimie  
Spécialité : Chimie Macromoléculaire  
Thème

## Préparation et étude de nouveaux composés fluorescents

Présenté Par :

- 1) Melle. HADJ ABDERRAHMANE Nouhad Romaiassa
- 2) Melle. HAMMADA Nawel

Devant le jury composé de :

Dr. BOUSALEM Smaine	Professeur	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Président
Dr. BERRICHI Amina	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinatrice
Dr. KIBOU Zahira	M C A	UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadrant

*Année Universitaire 2020/2021*

## *Dédicace*

*Toutes les lettres ne sauront trouver les mots qu'il faut et tous les mots ne sauraient exprimer L'amour, la gratitude, le respect, et la reconnaissance.*

*Je dédie ce mémoire*

***A** mes très chers parents pour leur patience sans fin, leur encouragement, leur compréhension et leur soutien qui fut une lumière dans tout mon parcours. Vous étiez toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait et vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. J'implore le tout-puissant pour que dieu vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse afin que je puisse un jour combler de joie votre vieux jours à mon tour.*

***A** mes frères qui sont le symbole de tendresse et de fidélité. Votre bonté, votre précieux soutien et votre encouragement ont été pour moi l'exemple de persévérance.*

***A** mon amie et mon binôme (Nawel) et tous mes aimables amis avec qui j'ai passé un très bon moment je vous souhaite du succès, de la santé et du bonheur.*

***A** ma grande mère, pour ces prières, ces attentions particulières, et son amour inconditionnel. Que Dieu vous donne bonne santé et longue vie parmi nous.*

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

**Nouhad**

*Je dédie ce mémoire*

***A** mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien, leur patience, leur encouragement et leurs prières tout au long de mes études.*

***A** la plus proche de mon cœur ma chère grande mère, Je vous dédie ce mémoire pour votre amour inconditionnel. Que Dieu vous préserve santé et longue vie.*

***A** mes sœurs (Asma, Chaïmaa et Nour Iman).*

***A** mes aimables cousines (Fatiha, Sarah, Wahiba, Hadjer, Ikram, Aya, Wessal, Nihal).*

***A** mes meilleures amies Houda, Nacera, Meryem, Ibtissem, Fairouz, Rania et à tous mes sincères amis que j'ai connus et qui se reconnaîtront par eux-mêmes.*

***A** mon amie et mon binôme dans ce mémoire de recherche, Nouhad Romaiïssa, je souhaite que l'amitié que nous a réunis persiste pour toujours et que nous arrivons à réaliser nos rêves.*

***M**erci d'être toujours là pour moi.*

***Nawel***

## *Remerciements*

*On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la sante et la volante d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*C'est certes avec joie et fierté qu'on dépose aujourd'hui ce mémoire, mais aussi avec un brin de nostalgie qu'on termine ce programme d'études et on conclut ce premier travail de recherche.*

*Le mérite d'un mémoire appartient certes à l'auteur, mais également à son directeur qui l'encadre. Ce travaille ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu voir le jour sans l'aide et l'encadrement de Mme KIBOU Zahira Maitre de conférence « A » à l'université d'Ain Temouchent, qui nous a accordée le soutien moral cela nous a permis d'accumuler des expériences professionnelles et personnelles marquantes qui font de nous une personne grandie. On voudrait l'adresser tous nos reconnaissances, pour avoir accepté de diriger ce travail. Son soutien, ses compétences et sa clairvoyance nous a été d'une aide inestimable qui a contribué à alimenter notre réflexion.*

*Nos sincères remerciements vont à Mr BOUSSALEM Smaine professeur à l'université d'Ain Temouchent pour avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire de master.*

*Nous exprimons aussi nos sincères remerciements à Mme BERRICHI Amina maitre de conférences « A » à l'université d'Ain Temouchent pour avoir voulue examiner ce travail.*

*On exprime nos profond remerciement a monsieur le directeur du laboratoire LCSCO, le professeur CHOUKCHOU-BRAHAM Noureddine d'avoir accepté de nous accueillir dans le laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique.*

*On tient également à exprimer notre gratitude à docteur NOUALI Fatiha et docteur MEHIAOUI Nawel pour avoir eux la patience de répondre a nos innombrables questions.. Leurs qualités en pédagogie, leurs multiples conseils et leur disponibilité ont fait d'elle une aide précieuse pour la réalisation de ce mémoire.*

*On exprime aussi nos remerciements à Mr HSSAIN redha Maitre de recherche(CRAPC) pour les analyses de spectre de fluorescence moléculaire.*

*Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui nous ont aidés à la réalisation de ce travail de près ou de loin.*

*Enfin, un très grand merci à nos familles qui nous ont gratifié de leur amour et fourni les motivations. On n'adresse toute nos gratitudes du fond du cœur.*

---

**SOMMAIRE**

ABREVIATION	1
<b>INTRODUCTION GENERALE</b>	
I. INTRODUCTION	3
II. PRESENTATION DU SUJET	4
<b>CHAPITRE 1 : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
I. INTRODUCTION	7
II. LES 2-PYRIDONES	8
II.1. Propriétés biologiques des 2-pyridone	8
II.2. Synthèses décrites dans les littératures des 2-pyridones	10
II.3. Réactivités des 2-pyridones	12
II.4. Les naphthyridines	13
• Réactions multi composants (RMC)	13
• Réactions sans solvant	14
II.5. Intérêt biologiques et thérapeutiques de 1,6-naphthyridine	14
II.6. Synthèses décrites dans littératures des naphthyridines et ses dérivés	15
III. PROPRIETES OPTIQUE (FLUORESCENCE MOLECULAIRE)	18
III.1. Historique	18
III.2. Définition de la fluorescence	19
III.3. Principe de la fluorescence	20
III.4. Principales caractéristiques de la fluorescence	21
III.5. Facteurs influencent la fluorescence	22
III.6. Le fluorimètre	24
• Principe du fluorimètre	24
III.7. Les fluorophores	25
• Définition	25
• Caractéristiques d'un fluorophore	26

III.8.Utilisation de la fluorescence	27
III.9.Synthèse décrite dans littérature de fluorescence des 1,6-naphthyridin-2,5-diones	28
IV. CONCLUSION	28
V. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	29

## CHAPITRE 2 : RESULTAT ET DISCUSSION

I. INTRODUCTION	32
II. PARTIE 1 : SYNTHÈSE DE 2-PYRIDONE	32
II.1.Analyse Rétrosynthétique	32
II.2.Etapes 1 : Synthèse des alcènes (synthèse des arylacrylonitriles)	32
II.3.Etapes 2 : Cyclisation en 2-pyridones	33
II.4.Mécanisme de formation des 2-Pyridones	33
II.5.Etapes 3 : Synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-diones	34
II.6.Mécanisme de formation des 1,6-naphthyridin-2,5-diones	36
III. PARTIE2: ETUDE DE FLUORESCENCE SUR NOS 1,6-NAPHTHYRIDIN-2,5-DIONES	
• Notre stratégie	38
III.1.Effet de concentration sur la fluorescence	39
III.2.Effet de solvant sur la fluorescence	42
IV. CONCLUSION	46
V. REFERENCES	48

## CHAPITRE 3 : PARTIE EXPERIMENTALE

• Matériels et méthodes	49
I. Partie 1 : Synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-diones	50
II. Partie 2 : Préparation des échantillons fluorescent	55
A. l'effet de concentration sur la fluorescence	55
• Mode opératoire général	
B. l'effet de solvants sur la fluoresce	56
• Mode opératoire général	

## CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE	58
---------------------	----

**ANNEXE**

## ABREVIATIONS

mL : millilitre

mol: mole

g : gramme

°C : degré Celsius

S : second

h : heure

min : minute

nm : nanomètre

$\lambda_{\max}$  : longueur d'onde maximale

AcOH : acide acétique

EtOH : éthanol

AcONH<sub>4</sub> : acétate d'ammonium

NH<sub>4</sub>OH : ammoniacque

Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> : alumine

KAl(SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>.12H<sub>2</sub>O : potassium alum (Alun)

PPA : acide polyphosphorique

P-TsOH : p-toluènesulfonique

H<sub>2</sub>O : eau

DMSO : diméthylsulfoxyde

DCM : dichlorométhane

MeOH : méthanol

ACN : acétonitrile

DMF : diméthylformamide

Et<sub>3</sub>N : triéthylamine

Ar : aryle

R : alkyle

Ph : phényle

Me : méthyle

Et : éthyle

CCM : chromatographie sur couche mince

IR : infrarouge

UV : Ultra-violet

Rdt : rendement

Pf : point de fusion

MCR : réactions multi-composants

MO : micro-ondes

US : ultrason

S.S : sans solvant

$\Delta$  : chauffage

## *Introduction Générale*

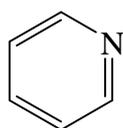
## I- Introduction

La chimie organique est la chimie des composés du carbone, d'origine naturelle ou synthétique. Ces composés renferment non seulement du carbone mais aussi de l'hydrogène. D'autre part, la chimie organique se divise en plusieurs parties, tels que la chimie des hétérocycles azotés, oxygénés, phosphorés et soufrés.

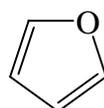
La chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens<sup>1</sup>. Les structures des composés hétérocycliques ressemblent à des composés organiques cycliques qui n'incorporent que des atomes de carbone dans les cycles, mais la présence des hétéroatomes confère aux composés hétérocycliques des propriétés physiques et chimiques souvent bien distinctes de celles de leurs analogues de cycle carbone<sup>2</sup>.

Par ailleurs, la chimie des hétérocycles est une source inépuisable de nouveaux composés, compte tenu du nombre quasiment illimité de combinaisons entre carbone, hydrogène et hétéroatomes<sup>1</sup>. Les variations structurelles possibles comprennent le changement d'un hétéroatome par un autre et un positionnement différent des mêmes hétéroatomes dans le cycle.

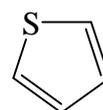
Les hétérocycles les plus fréquents sont ceux qui possèdent des cycles à cinq ou six chaînons et contenant des hétéroatomes d'azote (N), d'oxygène (O) ou de soufre (S)<sup>2</sup>.



Pyridine



Furane

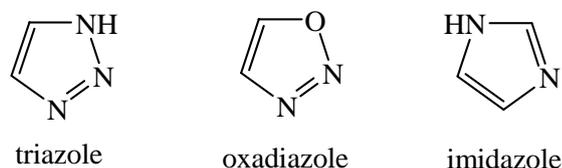


Thiophène

**Figure 1** : Exemples des hétérocycles

Les hétérocycles représentent une importance qui ressort de la richesse et de la variété des composés de ce type étant à l'état naturel ils se trouvent dans le métabolisme de toutes les cellules vivantes. tels que, les bases puriques et pyrimidiques de l'ARN et l'ADN, les vitamines, les enzymes et de nombreuses hormones<sup>3</sup>. Comme ils constituent le squelette de base pour des applications pratiques d'une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel<sup>1</sup>, qui ne sont pas forcément de sources naturelles, mais synthétiser tels que :

L'antiulcéreux (ranitidine), anti-inflammatoire (diclofénac), antibiotique (amoxicilline) qui sont classés parmi les médicaments les plus prescrits dans le monde, ainsi que les additifs aux polymères dans le domaine chimique comme : le triazole, l'oxadiazole, l'imidazole<sup>3</sup>.

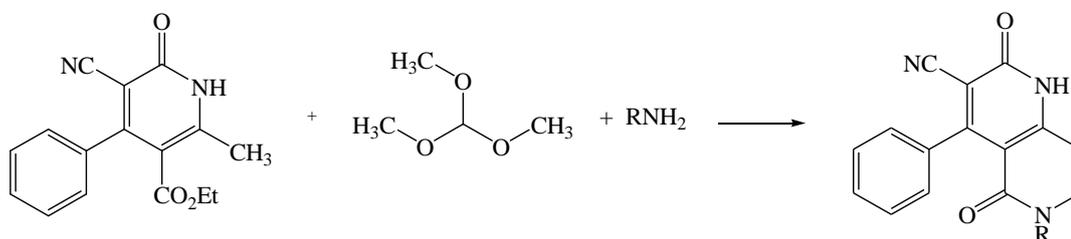


**Figure 2 :** Exemples des hétérocycles synthétisés

Les hétérocycles sont fréquemment exploités dans le domaine industriel pour la production des insecticides<sup>3</sup>, explosifs<sup>4</sup>, arômes et parfums<sup>5</sup> et l'industrie des colorants<sup>3</sup>.

## II- Présentation du sujet

Plusieurs équipes de recherche en synthèse organique s'intéressent aux 1,6-naphthyridin-2,5-diones, à cause de leurs importances chimiques et biologiques. Dans ce travail, nous essayons d'adopter une méthode simple et rapide pour préparer une nouvelle série de 1,6-naphthyridin-2,5-dione à partir des amines primaires de 2-pyridone, l'orthoformiate de méthyle. En une seule étape en faisant intervenir les réactions multi composants (schéma 1).



**Schéma 1 :** Synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-diones

Ce manuscrit s'articulera autour de trois chapitres:

On commence par une partie bibliographique des hétérocycles (azotes, pyridine, 2-pyridone, 1,6-naphthyridine) ont présentant leurs synthèse, leurs activités biologiques ainsi leurs propriétés optiques correspondantes.

Puis nous discuterons la synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-dione à partir de 2-pyridones, l'orthoformiate de méthyle et différents amines primaires en se basant sur le procédé « one pot ».

A la fin du manuscrit, 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 composés.

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

## Références Bibliographiques

- 1.Sonia, H., Nouveaux hétérocycles dérivant de la quinoléine à visée thérapeutique. *memoire de master Fès* **2017**.
- 2.Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H.; Wadhwa, D., Importance of heterocyclic chemistry: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research* **2012**,3 (9), 2947-2954.
- 3.Kouaci, I., Synthèse d'heterocycles azotes par cyclisation reductive a partir de (3-nitro-4-pyridyl)hydrazono glutarate de diethyle. *memoire de master Université Saad Dahlab blida 1* **2012**.
4. Joule, J. A.; Mills, K., *Chimie hétérocyclique*. De Boeck: 2014.
- 5.Fernandez, X.; Kerverdo, S.; Duñach, E.; Lizzani-Cuvelier, L., Les hétérocycles dans la chimie des arômes. *Actualité Chimique-Journal de la Société Chimique de France* **2002**, (4), 4-14.

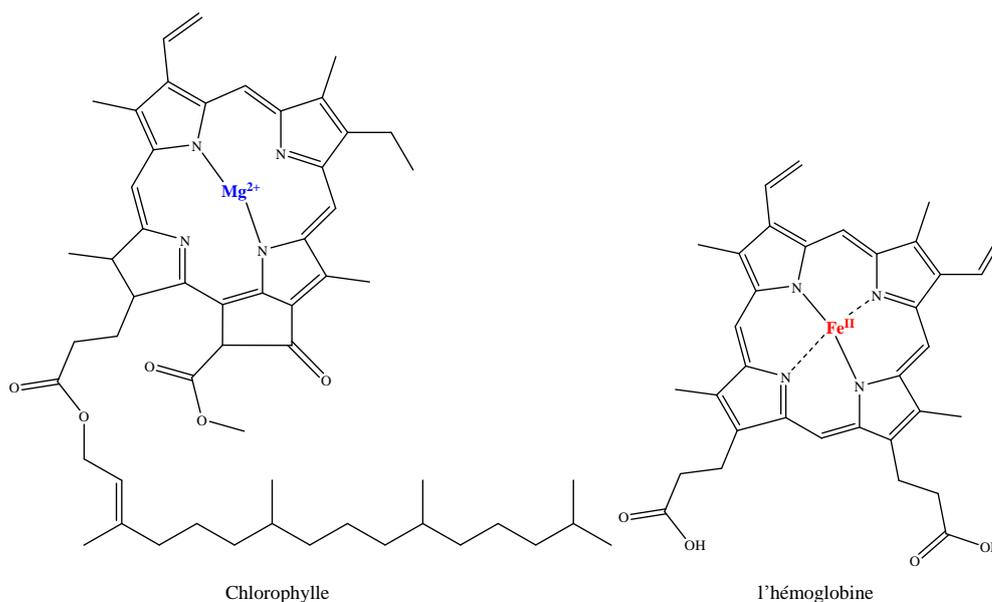
***Chapitre 1 :***  
***Etude Bibliographique***

## I. Introduction

La chimie des composés azotés est la source privilégiée d'un grand nombre de sujets d'étude au laboratoire<sup>1</sup>, à cause de leur diversité de synthèse et pour leurs propriétés remarquables<sup>2</sup>. Les structures hétérocycliques principalement azotées, se retrouvent dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse<sup>3</sup>.

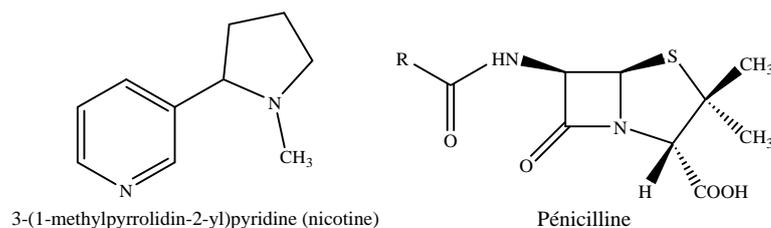
De nombreux chercheurs chimistes ont travaillé sur l'exploitation des réactions multi composants et les réactions de cyclocondensation pour synthétiser les hétérocycles azotés potentiellement actifs sur le plan thérapeutique et biologique<sup>4</sup>.

L'atome d'azote est présent dans plusieurs domaines aussi divers que celui des substances naturelles, des colorants, des produits cosmétiques ou pharmacologiques tels que : Les composés pyrroliques qui entre dans la composition de deux substances naturelles importantes, à savoir la chlorophylle, pigment vert dans les végétaux et l'hémoglobine, pigment rouge du sang.



**Figure 3 :** Exemples des complexes métalliques à base des hétérocycles azotés

Ainsi, la nicotine est connue pour sa toxicité, la pénicilline est un antibiotique naturel<sup>5</sup>.



**Figure 4 :** Exemples des hétérocycles azotés

Les triazoles sont utilisés comme agents anti-tumoraux, antifongiques, anti-tuberculoses et antibactériens. Ainsi que les thiadiazoles sont par ailleurs utilisés dans le domaine de la photographie, colorants, médecine, corrosion et l'agriculture.<sup>5</sup>

Les structures des hétérocycles azotés sont parfois associées entre elles mais dans la plupart des cas, elles sont liées à des motifs structuraux très diversifiés<sup>3</sup>.

En effet, ces composés se retrouvent dans de nombreuses structures bioactives<sup>6</sup>, ce qui rend ces dernières d'une importance considérables.

Vu la grande variété des hétérocycles azotés on vous propose une étude sur des hétérocycles qui sont considérés l'un des plus potentielles et actifs sur le plan thérapeutique et biologique<sup>4</sup>, on se basant sur les résultats bibliographiques les plus récentes des hétérocycles et plus précisément les 2-pyridones et les 1,6-naphthyridine, on expliquant leurs méthodes de préparation ainsi que l'activité biologique de ces composés<sup>2</sup>.

## II. Les 2-pyridones

Les 2-pyridones constituent une classe importante de composés hétérocycliques azotés<sup>7</sup>, sont présent dans des produits naturels, les molécules médicamenteuses, et les matériaux organiques<sup>8</sup>.

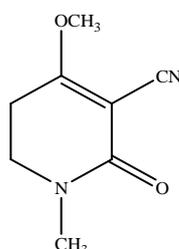
Notre étude consiste à préparer des hétérocycles variés, tels que les 2-pyridones en utilisant des précurseurs simples. Ces structures sont ensuite utilisées pour la construction de molécules originales on se rapprochant des composés biologiquement actifs<sup>4</sup>.

### II.1-Propriétés Biologiques des 2-pyridones

La présence du noyau pyridiniques ainsi que la position et la nature du substituant représente l'axe d'intérêt majeur des 2-pyridones.

Les 2-pyridones sont connue comme hétérocycles de base qui entre dans la structure d'une grande variété de produits naturels et synthétiques. On peut citer quelques exemples de composés comportant le noyau 2-pyridone.

**La Ricinie** « 3-cyano-4-méthoxy-N-méthyl-2-pyridone » est un produit naturel, isolé pour la première fois en **1864** à partir de la plante ricin<sup>9</sup>, Cet alcaloïde est traditionnellement utilisé pour guérir les angines et les douleurs musculaires<sup>10</sup>, comme il est considéré comme un antidiabétiques et anti-inflammatoire<sup>7</sup>.



**Figure 5 :** La Ricinie

**L'Huperzine** est un alcaloïde naturel extrait d'une plante chinoise nommée (*Huperzia serrata*), il joue le rôle d'un inhibiteur réversible efficace de l'acétylcholinestérase (AChE), et il est considéré comme un agent psychothérapeutique prometteur qui traite la maladie d'Alzheimer et d'autres troubles de la mémoire liés au vieillissement<sup>11-12</sup>.

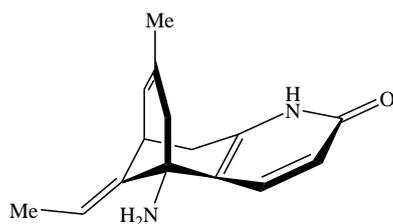


Figure 6 :L'Huperzine

**La Milrinone** est un dérivé bipyridine de l'amrinone ;c'est un médicament en perfusion intraveineuse, inhibiteur de la phosphodiesterase 3 et utilisé comme inotrope positif (augmentation de la contraction cardiaque) dans les cas d'insuffisance cardiaque<sup>13</sup>.

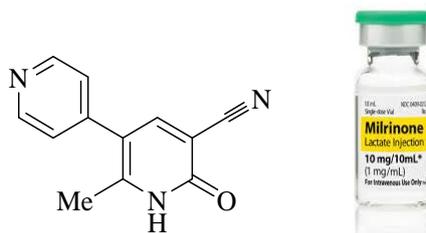


Figure 7 : La Milrinone

**La Cerpégine** (1,1,5-triméthylfuro[3,4-c]pyridine-3,4(1*H*, 5*H*)-dione), est un alcaloïde naturel découvert pour la première fois en **1991** par Sivakumar et coll il a été extrait d'une plante médicinale indienne (*Ceropegia juncea*)<sup>14</sup>. Cette plante est connue pour ses propriétés anti-inflammatoires, tranquillisantes, analgésiques et anti-ulcéraires<sup>15</sup>.

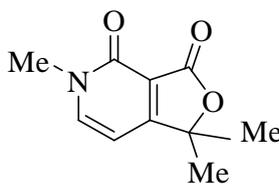


Figure 8 : La Cerpégine

**La pyridoxatin** a été isolée à partir d'un champignon nommé *Tolypocladium inflatum* en **1991**, elle a été identifiée étant un inhibiteur de la peroxydation lipidique et de la synthèse d'ADN ainsi qu'un piègeur de radicaux libres, comme il a été prouvé que la plante est approximativement vingt fois plus active que la vitamine **E**.<sup>13</sup>

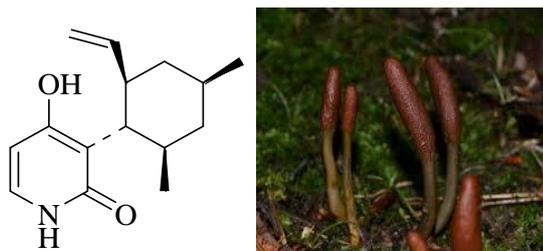


Figure 9 : La pyridoxatin

De nombreuses méthodes de synthèse de cette classe de molécules ont été rapportées dans la littérature.<sup>7</sup>

## II.2-Synthèses décrites dans la littérature

En 2009, YS. Chun et coll.<sup>16</sup> Ont présenté une synthèse en « one-pot » utilisant de propiolate et du nitrile en présence d'intermédiaire de réaction de Blaise. Ils ont obtenu les 2-pyridones substituées avec des rendements bons à excellents (35-98%).

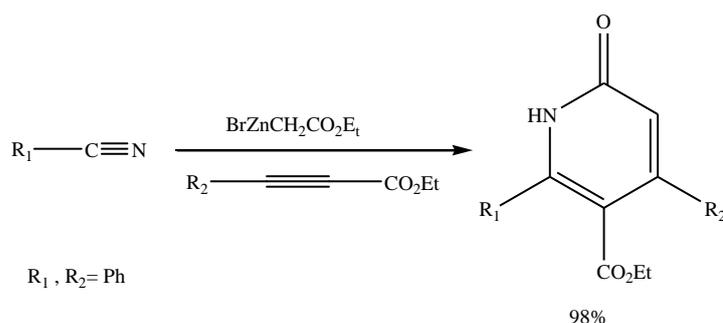


Schéma 2 : Synthèse de Chun

En 2011, une autre nouvelle méthode a été mise au point pour la préparation de 2-pyridone à partir de 1,3-dicarbonyle et des cyanoacétamides en utilisant  $\text{KAl}(\text{SO}_4)_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  comme catalyseur et  $\text{H}_2\text{O}$  comme solvant ils ont obtenu un très bon rendement.

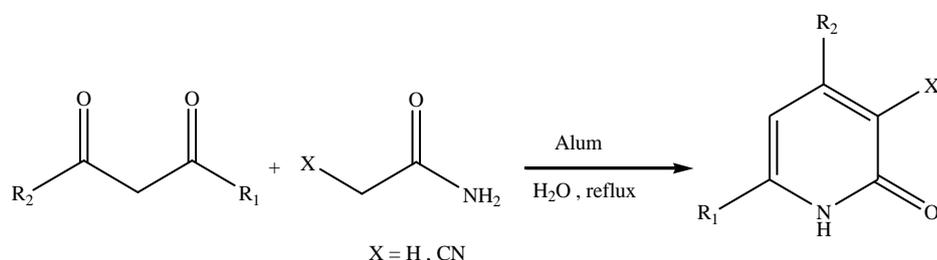
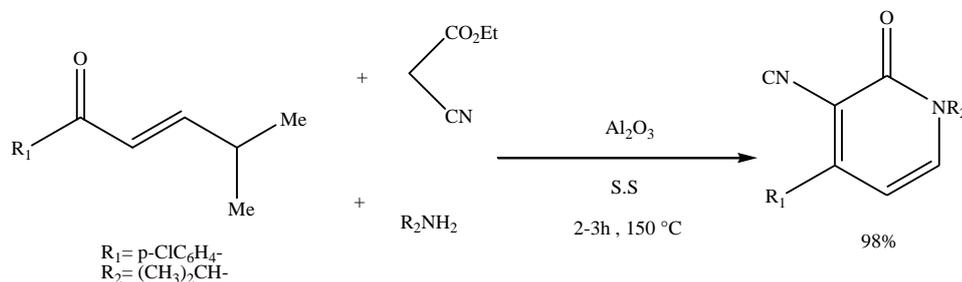


Schéma 3 : Synthèse de Heravi

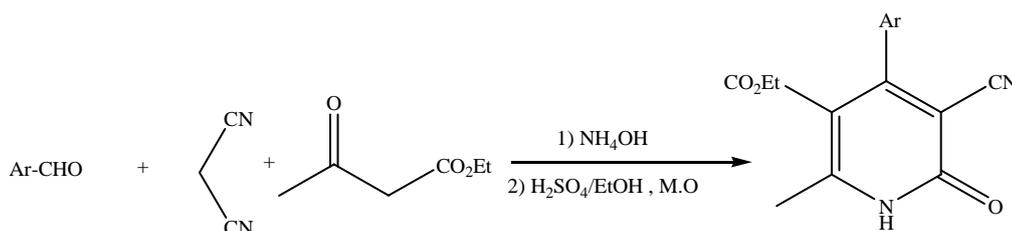
En même année, Z. Kibou et coll.<sup>18</sup> Ont développé une synthèse de 3-cyano-2-pyridones par une réaction multi composante (RMC) à partir d'énaminone, de cyanoacétate d'éthyle et d'amine

primaire en présence d' $\text{Al}_2\text{O}_3$  comme catalyseur basique. En chauffant à  $150\text{ }^\circ\text{C}$  pendant 2-3h sans solvant (R=80-98%).



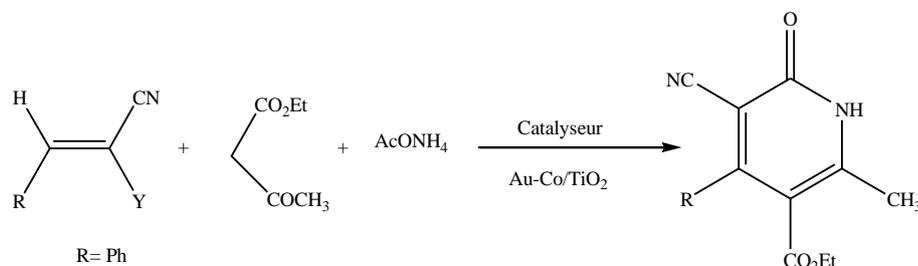
**Schéma 4** : Synthèse de Kibou

Une autre synthèse a été proposée par l'équipe de H. Hosseini en **2018**<sup>19</sup> pour synthétiser les 3-cyano-2-pyridones par une réaction en deux étapes, ont réagi de malononitrile, de cyanoacétate d'éthyle et des aldéhydes aromatique. En présence de pipéridine dans l'eau ou un mélange  $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$  comme solvant. Le mélange a été soumis à irradiation micro-ondes.



**Schéma 5** : Synthèse de Hosseini

En **2020**, une synthèse efficace et simple des 3-cyano-2-pyridones par réaction multi composante a été proposée par N.Mehiaoui et coll.<sup>20</sup> À partir des arylacrylonitrile, de l'acétoacétate d'éthyle avec de l'acétate d'ammonium en présence de  $\text{Au-Co}/\text{TiO}_2$  comme catalyseur. Ils ont obtenu un bon rendement.



**Schéma 6** : Synthèse de Mehiaoui

### II.3- Réactivités des 2-pyridones

La pyridone possède des positions réactives intéressantes pour faire des réactions et générer d'autres nouvelles molécules hétérocycliques contenant de l'azote<sup>13</sup> tels que pyridine, pipéridine<sup>21</sup> lactame, quinolizidine<sup>22-21</sup>.

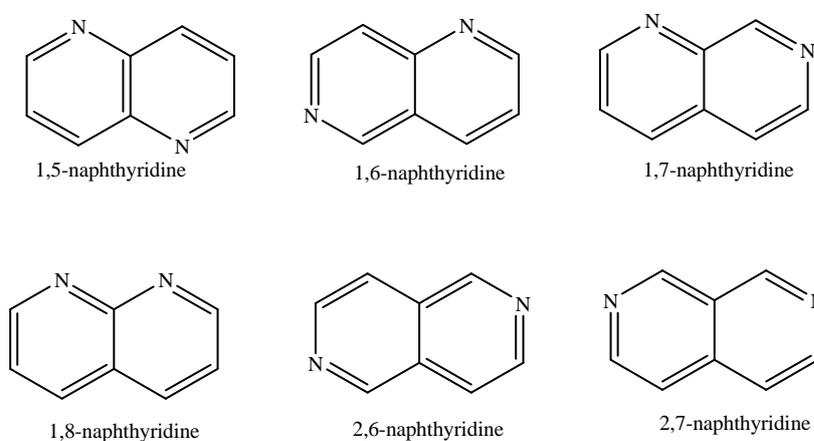
Les 2-pyridones ont été aussi utilisé comme intermédiaires synthétiques principaux pour constituer d'autres produits naturels enchevêtrés.

Dans notre travail, nous on est intéressés par le développement d'une nouvelle synthèse facile et simple pour la préparation des 1,6-naphthyridin-2,5-diones en utilisant les 2-pyridones comme intermédiaire clé.

## II.4-Les naphthyridines

On reconnait les naphthyridines sur multiples noms chimiques tels que pyridopyridines ou diazanaphthalenes. L'utilité des naphthyridines comme synthon pour divers composés biologiquement actifs a donné un élan à ces études.<sup>2</sup>

Les naphthyridines sont une classe d'hétérocycles bicycliques contenant deux cycles pyridiniques<sup>2</sup> (deux atomes d'azote dans les cycles adjacents) comme il existe six isomères de position; qui peuvent être dans les positionssuivantes 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 2-6 ou 2-7<sup>23</sup>.



**Figure 10** : Les isomères de la classe des naphthyridines

De nombreuses méthodes de synthèse de la naphthyridines ainsi que leurs réactions diverses génèrent une énorme portée dans le domaine de la chimie médicinale<sup>2</sup>.

Dans notre travail nous avons mis au point deux voies de synthèses simples et faciles, permettant d'accéder aux 1,6-naphthyridin-2,5-diones, ces deux méthodes ont été développées dans les conditions de la chimie verte.

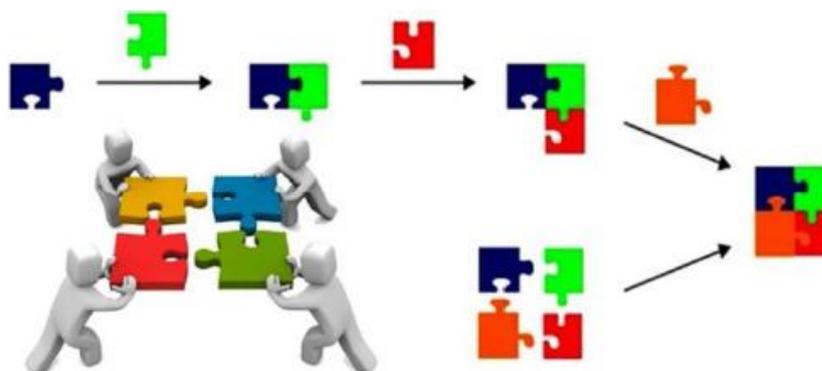
- Réactions multi composants (RMC)
- Réactions sans solvant

On se trouve dans l'obligation de donner une brève définition de ces dernières.

- **Réactions multi composants**

Pour projeter à la préparation de la molécule contenant la majeure partie des atomes de départ<sup>24</sup>, on devrait intervenir ou assembler au moins trois réactifs dans le même pot.

On appelle ce procès réactions multi composants. Les produits ne réagissent pas simultanément en une étape mais plutôt selon une séquence d'actes élémentaires définie par la réactivité de chacun. Si l'un d'eux est irréversible, la réaction devient alors particulièrement efficace.



**Figure 11** : Principe de réactions multicomposant

Les réactions multi composants est l'un des procédés les plus performants en synthèse organique<sup>24</sup>. cette procédure offre de nombreux avantages en termes de flexibilité, temps et coût<sup>25</sup>.

De plus, elle permet la formation rapide et efficace d'une large gamme de molécules complexes à partir de substrats simples. Elles représentent un outil à forte valeur ajoutée dans le domaine pharmaceutique<sup>24</sup>.

- **Synthèse sans solvant**

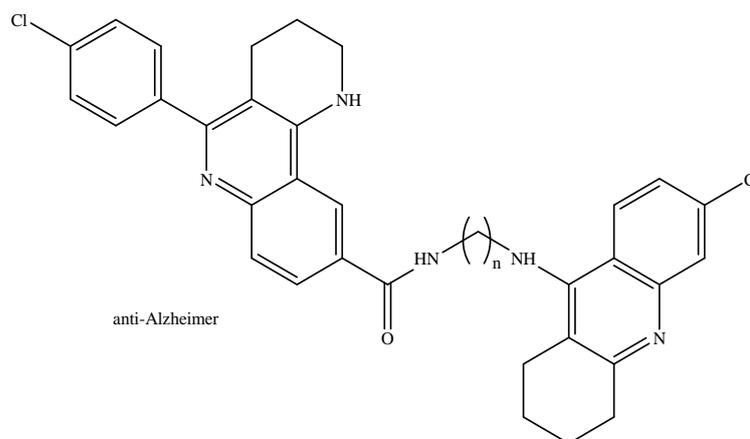
Les solvants sont des liquides généralement inertes qui dissolvent les réactifs, leur permettent d'entrer en contact, d'interagir et de réagir. Toutefois leur influence en synthèse peut être importante, en attendant leur absence dans un certains processus chimique peut être aussi plus important<sup>4</sup>. Les réactions sans solvant sont réalisées par simple mise en contact avec de quantités quasi-stœchiométriques de réactifs. Ces réactions peuvent donner lieu à des réactivités et sélectivités très intéressantes<sup>26</sup>.

La mise en œuvre de réactions sans solvant permet de développer une technologie propre, efficace et économique. La sécurité est améliorée, les traitements simplifiés, les coûts réduits<sup>4</sup>.

## II.5- Intérêt biologiques et thérapeutiques de 1,6-naphthyridine

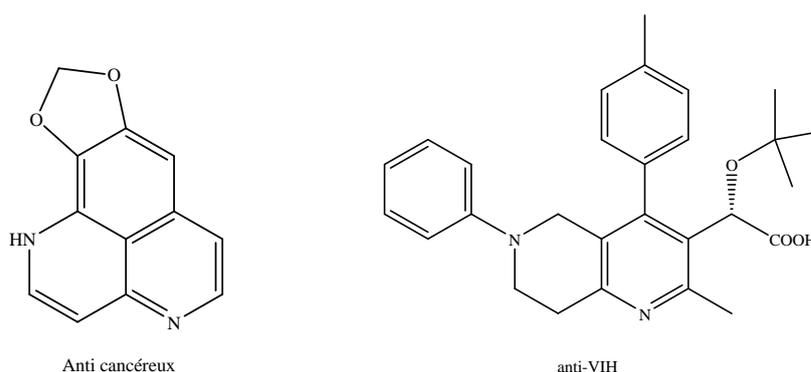
Un grand nombre de dérivés du système cyclique naphthyridine ont été synthétisés et criblés pour leurs activités<sup>2</sup> biologiques et thérapeutiques et plus spécifiquement les 1,6-naphthyridines qui ont attiré une attention significative en raison de leur large éventail de bio- activités<sup>27</sup>.

Le but de synthétisées les 1,6-naphthyridines est purement pour un intérêt thérapeutique autrement dit à titre curatif tel que anti-inflammatoires<sup>28-29</sup>, antifongiques ,anti-analgésiques<sup>30</sup>, anti-tumorales<sup>31-27</sup>et anti-Alzheimer<sup>32</sup>.



**Figure 12 :** Exemple d'activité médicale de dérivés de naphthyridines

Et pour un intérêt biologique c.à.d. pour effectuer des analyses ou des recherches biologiques tel que anti-HSV-1 (Herpes virus), anti-VIH<sup>33-34</sup>et ils agissent comme des inhibiteurs : des acétylcholinestérase, anticancéreux<sup>28-35</sup>,antimicrobiens et antioxydants<sup>35-27</sup>



**Figure 13 :** Exemples d'activités biologiques de dérivés de naphthyridines

## II.6- Synthèses décrites dans littératures des naphthyridines et ses dérivés

En **1975**, T. Kato et T. Sakamoto<sup>36</sup> ont trouvé pour la première fois que les 1,6-naphthyridin-2,5-dione peuvent être obtenues par réaction de (dicétène) 4-méthylèneoxétan-2-one avec N-benzylacetimidate d'éthyle en présence d'acide acétique pour donner 3-acétyl-1,6-dibenzyl-4,7-diméthyl-1,6-naphthyridin-2,5(1H, 6H)-dione. Le rendement de la réaction est 51%.

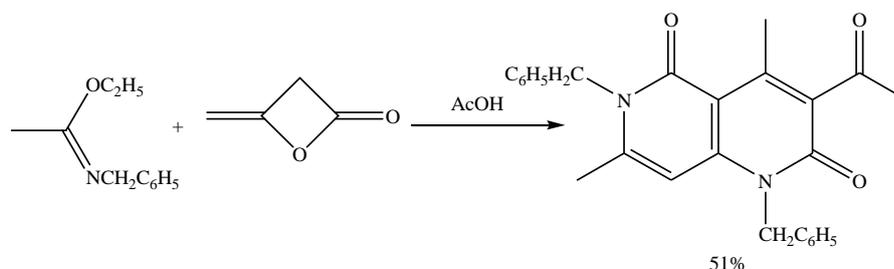


Schéma 7 : Synthèse de Kato

En **2001**, une synthèse a été développée par T. Ohta et coll.<sup>37</sup> à partir de 2-acyl-1-alkylamino-1-éthoxyéthylènes et le chlorure d'acétyle (électrophile) en présence d'acide p-toluènesulfonique a donné la 1,6-naphthyridin-2,5(1H, 6H)-diones, avec un rendement modéré (14 à 59%).

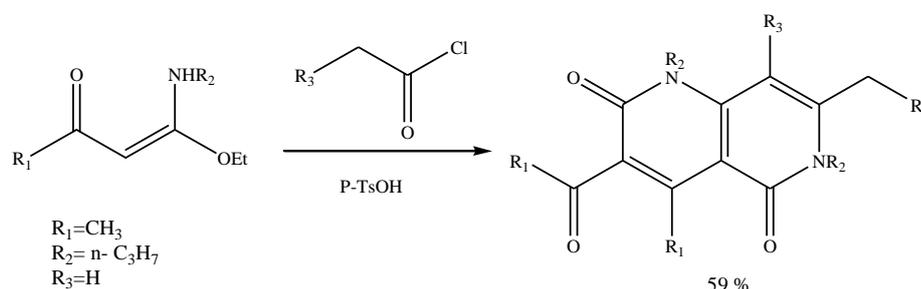


Schéma 8: Synthèse d'Ohta

En même année, MM. Ismail et coll.<sup>38</sup>; ont décrit une nouvelle synthèse de 1,6-naphthyridine en couplant 1-Amino-3,4-dihydrobenzo[f]quinolin-3-one et malonate de diéthyle en présence de l'acide polyphosphorique (PPA) ont été chauffés à 160-220 °C pendant 1 h 30 min.

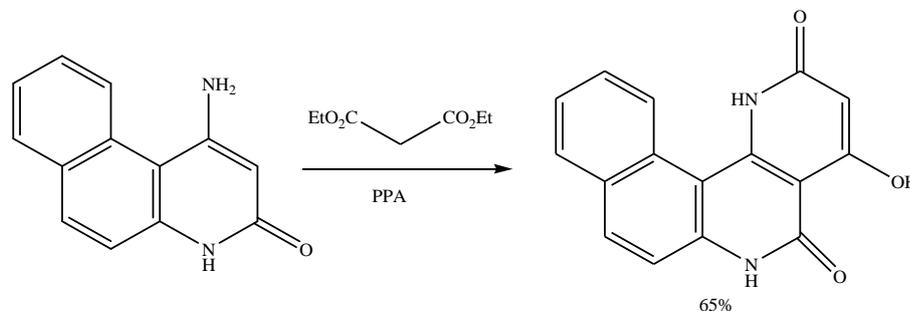


Schéma 9 : Synthèse d'Ismail

En **2004**, A. B. Deyanov et coll<sup>39</sup>, ont réalisé la synthèse de 7-aryl-2,5-dioxo-6-phenyl-(amino)-1,2,5,6,7,8-hexahydro-1,6-naphtyridine-3-acide carboxylique à partir d'acide 5-cyano-6-oxo-2-styrylnicotinique dans l'acide polyphosphorique (PPA).

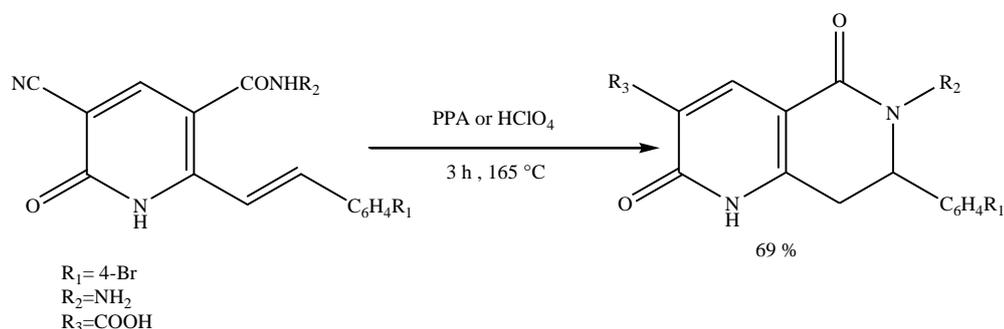


Schéma 10 : synthèse de Deyanov

En **2006**, l'équipe de N. Z. Tugusheva<sup>40</sup>; ont décrit une nouvelle synthèse de 1,6-naphtyridine à partir de 3-cyano-3(5)-formyl-2-oxo-4(phénylamino)-1,2-dihydropyridine et cyanoacétate d'éthyle en présence de la triéthylamine et de la pyridine à 20 °C.

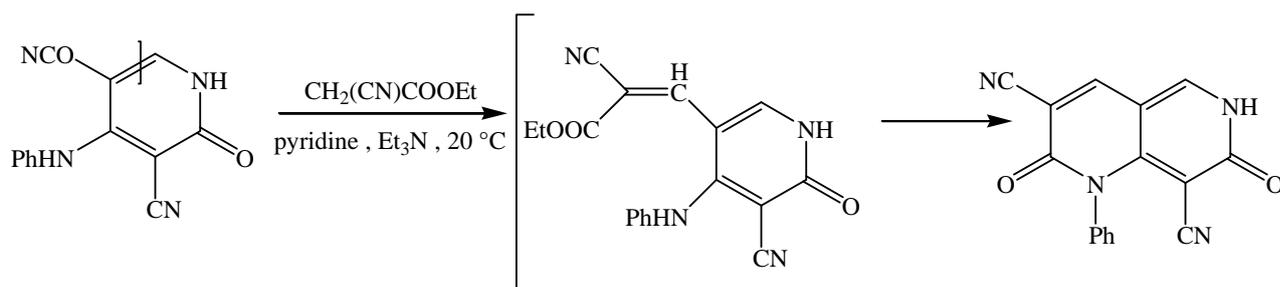


Schéma 11 : synthèse de Tugusheva

En **2020**, une autre synthèse a été proposée par l'équipe de Chunmei Li<sup>41</sup> pour la synthèse des 1,6-naphtyridin-2,5-diones. Une réaction efficace de trois composants a été établie, en utilisant l'aminopyridinones, les aldéhydes aromatiques et l'acide Meldrum, sous irradiation ultrason dans l'eau en utilisant l'acide acétique comme catalyseur, ils sont obtenu un bon rendement.

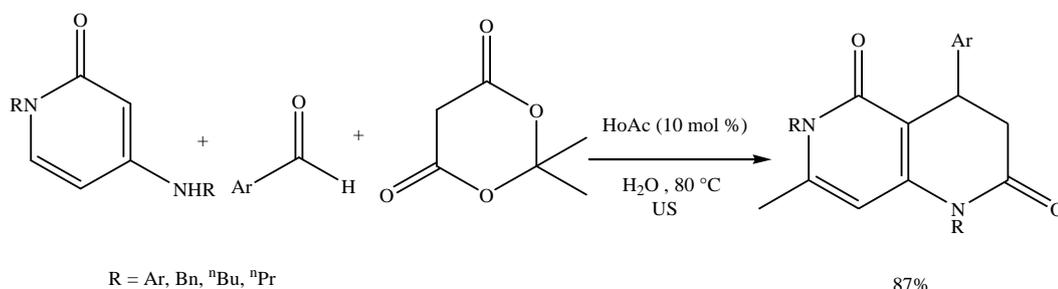


Schéma 12: Synthèse de Li

En même année, et même équipe<sup>42</sup>, une nouvelle série des dérivés de 1,6-naphthyridine poly-substitués par réaction multi composants a été développé; à partir des trois composants entre 4-aminopyridinone avec l'aldéhyde aromatique ou l'isatine et de la 1,3-cyclohexanedione sous irradiation ultrason verte dans l'eau, en présence d'un catalyseur, avec un rendement bon à excellent.

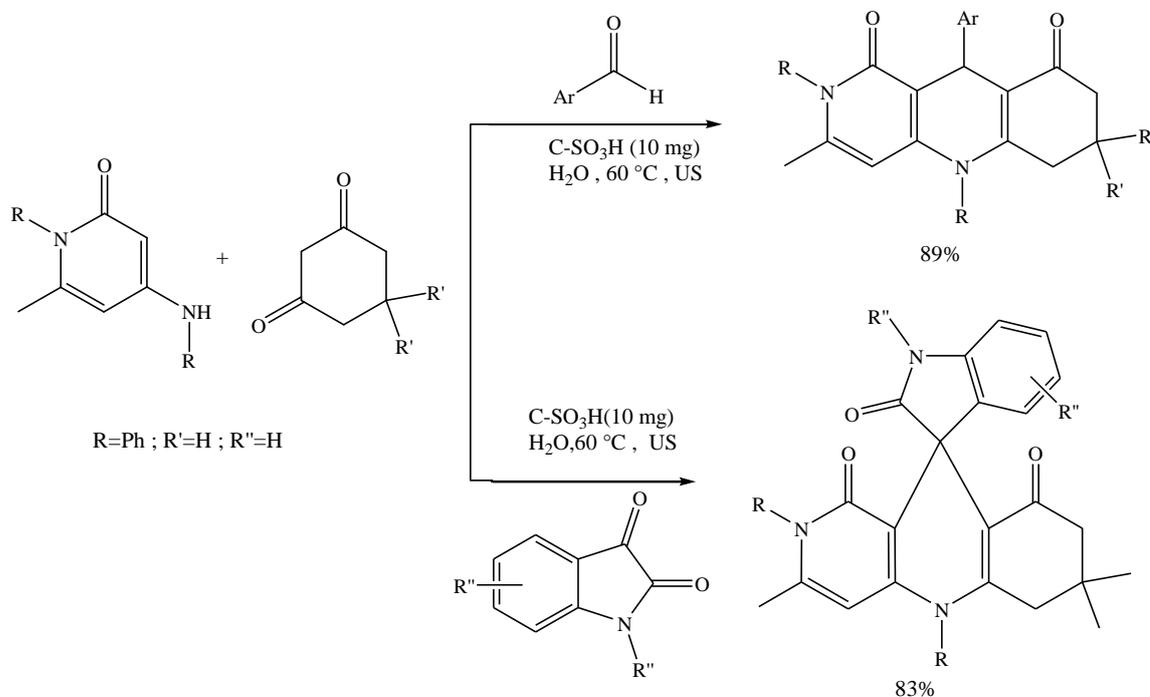


Schéma 13: Synthèse de Li

Notre étude se base spécialement sur l'application de la spectroscopie de fluorescence moléculaire de nouveaux types de fluorophores nommés 1,6-naphthyridin-2,5-diones, et pour mieux définir et comprendre les notions du phénomène d'excitation et d'émission de la lumière. Le but de cette technique est de classer nos composés synthétisés dans la gamme de composés organiques fluorescents et de mieux comprendre les propriétés qui font de cette famille un modèle qui peut contribuer à l'élaboration des systèmes hétérocycliques fluorescents pour diverses applications.

### III. Propriétés Optique (Fluorescence moléculaire)

#### III.1- Historique

Le mot lumière vient du latin (lumen), il désigne l'émission de lumière ou plus exactement d'un rayonnement électromagnétique visible ultraviolet ou infrarouge qui n'est pas d'origine purement thermique par opposition à l'incandescence<sup>43</sup>.

La fluorescence a été découverte pour la première fois par Sir Frederik William Herschel en **1845**, Il a découvert que la lumière UV peut exciter une solution de quinine (*par exemple l'eau tonique*) pour émettre la lumière bleu<sup>44</sup>. En **1852** George Gabriel Stokes a observé que la fluorite commence à briller après avoir été éclairée par un rayonnement ultraviolet<sup>45</sup>.

En **1871** des analyses fluorimétriques et synthèses de fluorophores est conçue par Baeyer<sup>43</sup>, au début du **XX<sup>e</sup>** siècle, les sociétés Carl Zeiss et Carl Reichert ont réalisé les premiers microscopes à fluorescence pour l'examen des organismes vivants qui peuvent être grands et opaques, le marquage des anticorps fluorescents a été développé en **1920**<sup>44</sup> et en **1980**, russe Alexeï Ekimov à développer des nanoparticules fluorescentes semi-conductrices :quantum dots «point quantique»<sup>43</sup>.



**Figure 14** : Exemples des fluorescents naturels

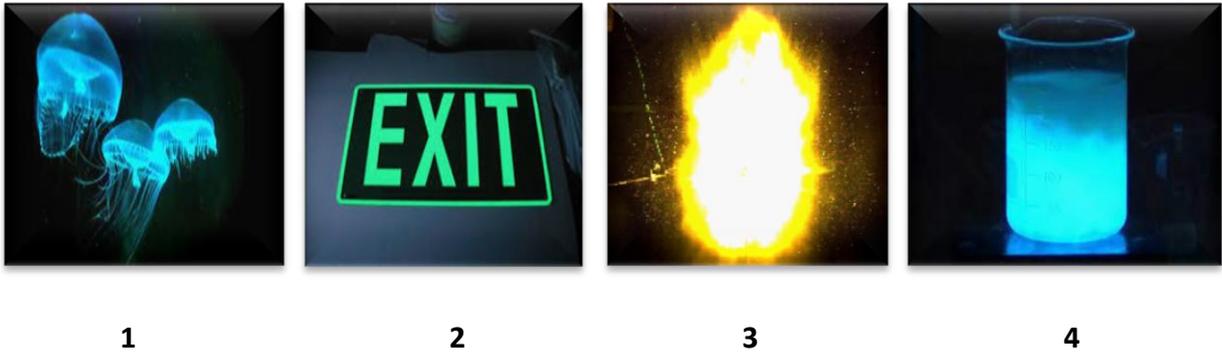
### III.2- Définition

La fluorescence est une technique optique de microscopie qui décrit l'émission du photon par des substances organiques ou minérales de type fluorophores après avoir été éclairé par la lumière.

La fluorescence est une forme de photoluminescence qui est attribué dans l'ensemble des phénomènes de luminescence elle est considérée comme un phénomène physique, qui étudie l'émission de la lumière par une molécule en solution ou à l'état solide qui a été irradiée par un faisceau lumineux dans une gamme de longueur d'onde qui étalant du visible ou du proche ultraviolet.

La fluorescence et la phosphorescence sont deux processus inclus dans la photoluminescence ces derniers dépendent de la nature des états excités et fondamentaux de la molécule analysée.

En détermine la classe de luminescence suite à la nature de la source d'énergie qui provoque l'excitation du composé. Il existe quatre types de luminescence.



**Figure 15** : Les types de luminescence

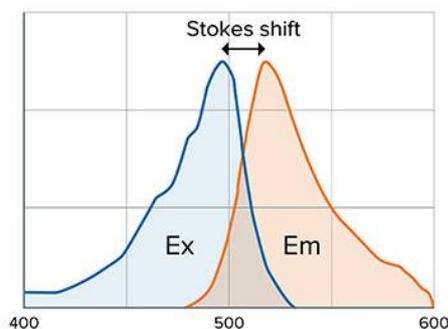
- 1- Bioluminescence : la production et l'émission de lumière par un organisme vivant via une réaction chimique
- 2- Photoluminescence: une substance absorbe des photons puis ré-émet des photons.
- 3- Thermoluminescence : l'énergie est rapportée par un phénomène thermique.
- 4- Chimiluminescence : la production de lumière à la suite d'une réaction chimique.

### III.3- Principe

Une molécule est dite fluorescente si elle possède la propriété d'absorber un rayonnement lumineux incident (excitation) et de restituer rapidement pendant quelques nanosecondes l'énergie absorbée sous forme d'émission de lumière (fluorescence). La molécule se trouve dans un état électroniquement excité une fois l'énergie du photon est absorbée et elle peut se désexciter vers le fondamental en une ou plusieurs étapes successives.

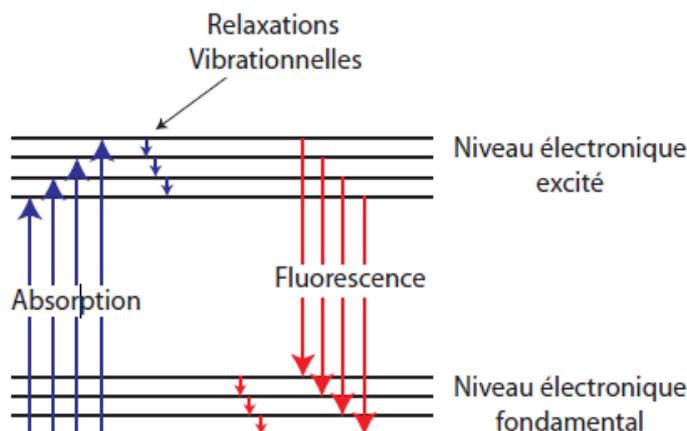
La longueur d'onde d'émission fluorescente est plus élevée que celle du faisceau excitateur absorbé.

La distance entre les pics d'excitation et d'émission est appelée déplacement de stokes (ou stokes shift) et dépend du fluorophore.



**Figure 16** : Déplacement de stokes

Pour mieux comprendre le phénomène, il est utile d'étudier le diagramme de Jablonski, qui décrit une molécule comme un système quantique avec des niveaux d'énergies discrets<sup>46</sup>.



**Figure 17** : Diagramme de Jablonski

Quand la molécule suit une absorption d'un photon elle passe de son état fondamental  $S_0$  d'un niveau vibrationnelle le plus bas  $V=0$  à un nouvel état électronique plus énergétique nommé l'état excité  $S_1$  ; ce dernier est un phénomène photophysique de très courte durée (**10-15s**)<sup>46</sup>. L'électron à haute énergie peut alors se relaxer de manière radiative via le phénomène de fluorescence en passant de l'état singulet  $S_1$  à l'état fondamental  $S_0$  en éjectant un photon très rapidement. Ce processus est nommé désexcitation.

### III.4- Principales caractéristiques de la fluorescence

#### a) La conversion interne(CI)<sup>47</sup>:

Transition non radiative entre deux états électroniques de même multiplicité de spin. Elle se fait entre deux niveaux vibrationnels inférieur  $S_2$  et supérieur  $S_1$ . L'électron va subir une désexcitation après avoir atteint son état excité dans un temps de l'ordre la nanoseconde.

#### b) La conversion externe :

C'est une transmission d'énergie entre la molécule excitée, avec le solvant ou un autre soluté lorsque ceux-ci entrent en collision.

#### c) L'absorption :

C'est un processus très rapide par rapport aux autres. L'absorption d'un photon par une molécule permet de passer de l'état fondamental  $S_0$  à un niveau d'énergie vibrationnel supérieur dit état excité  $S_1$  ou  $S_2$ .

**d) La fluorescence <sup>47</sup>:**

Les molécules retournent dans un des états vibrationnels de l'état fondamental en émettant des photons. L'excitation lumineuse peut être induite par un seul photon (absorption monophotonique) ou par l'interaction synchronique de deux (ou trois) photons.

**e) La phosphorescence <sup>47</sup>:**

Ce processus est plus poussif que celui de la fluorescence. La relaxation vibrationnelle est assez lente, la molécule passe de l'état singulet  $S_1$  à un état triplet  $T_1$  un peu plus stable, par inversion du spin de l'électron sur  $S_1V_0$ . Les durées de vies peuvent dépasser plusieurs minutes.

**f) Rendement quantique de fluorescence <sup>48</sup>:**

C'est un paramètre relatif à l'intensité de fluorescence correspond au rendement de désexcitation par fluorescence de l'état excité. Il correspond au rapport de la constante cinétique du processus de fluorescence et la constante cinétique globale.

$$\eta = k_r / (k_r + k_{nr})$$

Ce paramètre est compris entre 0 et 1.

**g) La durée de vie de fluorescence <sup>48</sup>:**

Nommé aussi le temps de déclin, correspond à une valeur moyenne du temps pendant lequel une molécule reste dans un état excité, avant de revenir à l'état fondamental.

### III.4-Facteurs influencent la fluorescence

Les propriétés de fluorescence d'une molécule excitée dépendent étroitement de l'influence de son microenvironnement tel que : le pH du milieu, la pression, la structure de la molécule, la température, le solvant (polarité, viscosité)...

**1- L'influence du solvant :**

La nature du solvant joue un rôle primordial car l'effet de sa polarité influe sur les propriétés d'émission d'un fluorochrome. Autrement dit les substances fluorescentes ne présente pas les  $\lambda_{\max}$  d'émission ni la même intensité de la fluorescence dans des différents solvants. Le rendement quantique dans la fluorescence est généralement faible dans le milieu polaire car la désactivation vibrationnelle est plus efficace que le fluorochrome interagit avec le solvant.<sup>49</sup>

## **2- L'influence de substituant :**

L'augmentation du poids moléculaire induit a fluorescent dans des domaines de longueurs d'ondes élevées. Par contre sa diminution fluorescente vers les longueurs d'ondes basses.

Le signal de fluorescence peut être influé par la position et la nature et les possibilités de substitutions des groupements liés avec les noyaux aromatiques.

## **3- L'influence de la concentration :**

La solution traversée par la radiation excitatrice doit avoir une faible épaisseur, car la concentration optimale diminue quand l'épaisseur augmente, c'est l'effet de filtre interne, dû à l'absorption par la solution de la lumière d'excitation et de la lumière de fluorescence.

## **4- L'influence de la température :**

Généralement, la diminution de l'intensité de fluorescence est consécutive a l'augmentation de la température. Cette effet est attribuer a une augmentation du mouvement thermique des molécules favorisant des pertes d'énergie par collision(relaxation non rayonnante) .<sup>49</sup>

## **5- L'influence du PH :**

Le rendement quantique et la forme des spectres d'excitation ou d'émission sont modifiés profondément à cause de la protonation ou la déprotonation des groupes fonctionnels des fluorophores.

## **6- Quenching de fluorescence :**

L'extinction de fluorescence fait référence à tout processus qui diminue l'intensité de fluorescence d'un échantillon. Ce phénomène est dû à un échange énergétique entre les molécules fluorescentes analyser. Cela incluent des réactions à l'état excité, un transfert d'énergie, la formation de complexes à l'état fondamental et l'extinction par collision. L'extinction peut être d'origine statique ou dynamique, les deux nécessites un contact moléculaire entre le fluorophore et l'extincteur.<sup>50</sup>

Dans le cas de l'extinction statique un complexe intermoléculaire est formé avec d'autres molécules du milieu et donc l'émission de la fluorescence n'est plus possible.

Pour l'extinction de fluorescence dynamique qui se produit lorsque l'état excité d'une molécule est désactivé par contact ou collision avec d'autres molécules de l'échantillon.<sup>43</sup>

Le quenching de fluorescence est l'un des inconvénients lors d'un dosage dans un milieu préalablement non purifié.

### III.5-Le fluorimètre

Il existe de nombreux termes pour faire référence aux instruments utilisés pour mesurer la fluorescence d'un échantillon : spectrofluoromètre, fluorimètre, spectrophotomètre à fluorescence...etc.

Les spectres d'émission ont été enregistrés sur un spectrophotomètre type Shimadzu RF-6000, travaillant dans la fenêtre 350-450 nm et la longueur d'onde d'excitation est prise au maximum d'absorption pour chaque composé avec l'excitation à la longueur d'onde  $\lambda_{\text{max}}$  la moins énergétique du spectre d'absorption. La largeur de la bande des fentes d'excitation et d'émission pour ces mesures a été de 3nm. L'analyse de fluorescence a été réalisée à une température ambiante.

L'instrumentation d'un fluorimètre est classique et comporte 5 parties:

- Source lumineuse: généralement une lampe à arc xénon.
- Monochromateur ou filtre.
- Compartiment à échantillon.
- Monochromateur ou filtre.
- Détecteur: photomultiplicateur ou photodiode.



Figure 18: Fluorimètre de Tlemcen

#### ▪ Principe du fluorimètre

Le fluorimètre utilise une source de lumière généralement une lampe LED ou un flash Xénon pour exciter un fluorophore à une longueur d'onde particulière.

La longueur d'onde requise pour exciter l'échantillon ( $\lambda_1$ ) est sélectionnée par un monochromateur réglé à une certaine la longueur d'onde. Le fluorophore émet une lumière d'une longueur d'onde différente et précise ( $\lambda_2$ ) sélectionnée par un second monochromateur.

La fluorescence émise est détectée par un tube photomultiplicateur (TPM), et l'intensité de la fluorescence de l'échantillon est exprimée en unités de fluorescence relative.

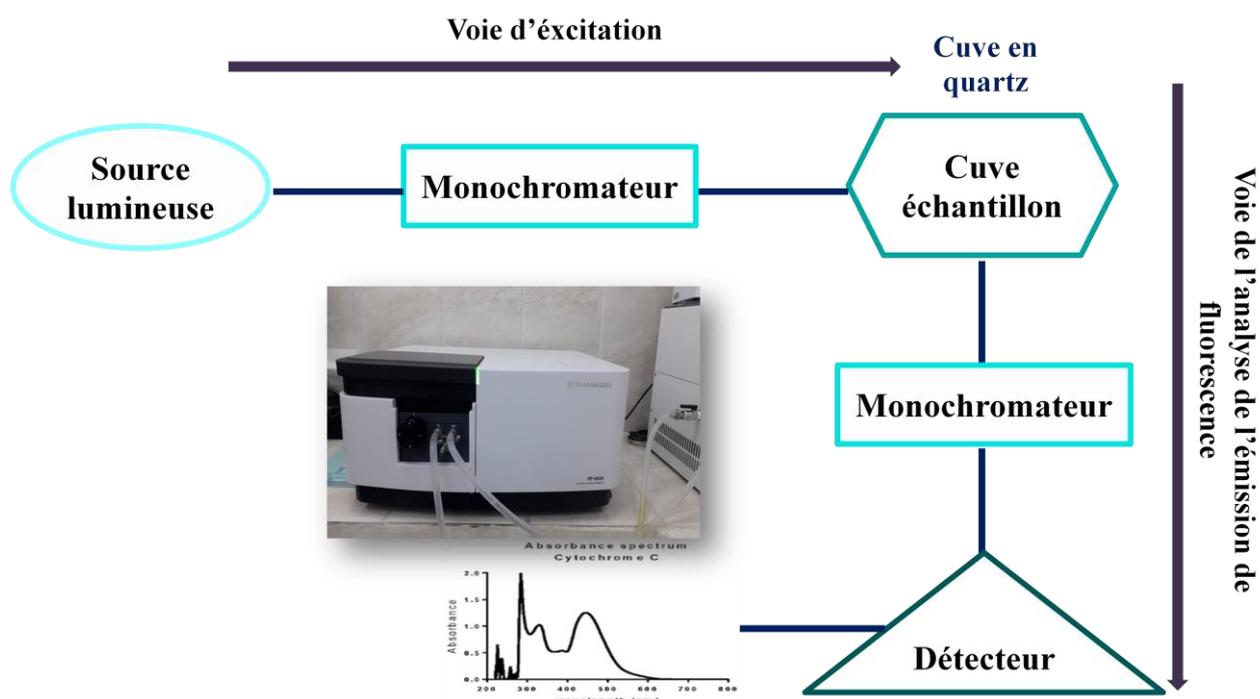


Figure 19 : Spectrométrie de fluorescence moléculaire

## III.7- Les fluorophores

### III.7.1-définition

Les fluorophores sont généralement des composés aromatiques ou des composés possédant des systèmes conjugués capable d'émettre de la lumière de fluorescence après excitation.

La principale fonction du fluorophore est d'absorber la lumière qui représente sa source d'énergie qui est l'origine de son excitation pour une courte durée puis il se réémet a son état fondamentale dans une autre région de longueur d'onde appelée la plage d'émission.

Ils existent plusieurs types de fluorophores.

## ❖ Fluorophores naturels (intrinsèques) :

-Les acides aminés aromatiques (Phénylalanine, Tyrosine).

-Les cofacteurs (NADH, FAD, ATP).

-La chlorophylle, la porphyrine, la quinine.

## ❖ Fluorophores artificiels (extrinsèques) :

-Fluorescéine, rhodamine, bases nucléiques, coumarines, imidazoles...

**III.7.2- Caractéristiques d'un fluorophore****a) Coefficient d'extinction molaire  $\epsilon$  élevé (ou absorption molaire)**

Chaque fluorophore a une certaine capacité d'absorber l'énergie émise par le photon à une longueur d'onde donnée.

**b) rendement quantique ( $\Phi$ ) (Emission)**

C'est la capacité d'un fluorophore à réémettre l'énergie absorbée sous forme de lumière. Il est défini par :

$$\Phi_F = \frac{\text{nombre de photons émis}}{\text{nombre de photons absorbés}}$$

Les fluorophores ont des rendements quantiques compris entre 0,05 et 1.

**c) Brilliance**

Ce paramètre permet de réaliser des comparaisons entre plusieurs fluorophores. La brillance élevée d'un fluorophore sert à faciliter sa détection dans les cellules à faibles concentrations. Il est déterminé par :

$$B = \epsilon \times \Phi$$

**d) déplacement de Stokes (nm)**

C'est la différence entre  $\lambda_{\text{max}}$  d'excitation et  $\lambda_{\text{max}}$  d'émission, il correspond à la perte d'énergie entre le photon absorbé et le photon émis.

Le grand décalage de Stokes permet d'éviter que la fluorescence émise ne soit réabsorbée par la molécule elle-même.<sup>43</sup>

### III.8-Utilisation de la fluorescence

La fluorescence est fréquemment utilisée dans notre vie quotidienne, elle est présente dans divers domaines comme la biologie, la physique, la médecine, la chimie, la biochimie...etc. La liste suivante recense les différentes applications de cette technique :

- Les billets de banque sont marqués à l'aide de composés dont la fluorescence peut être provoquée par une petite lampe UV.
- les lampes fluocompactes, qui remplacent les lampes à incandescence, des molécules fluorescentes recouvrent la paroi des tubes.
- Les lessives contiennent des azurants optiques. il s'agit d'une molécule qui produit une lumière bleue lorsqu'ils sont excités par un rayonnement ultraviolet.
- Les marqueurs, les objets en plexiglas (polymère dans lequel le composé fluorescent est dissous), peinture anticollision (des avions).
- La fluorescence est utilisée pour la détection et le dosage des ions métalliques, molécules neutres, anions, dosage de polluants et dosage d'anticorps, détecteur en chromatographie.
- Il existe d'autres applications beaucoup plus pratiques qui sont qualifiées d'une grande nécessité et d'importance dans la société tels que : le contrôle non destructif, hydrologie, criminologie, décoration...

#### ❖ Applications en biologie<sup>43</sup>

L'utilisation de la fluorescence est devenue incontournable dans les laboratoires de recherche fondamentale en biologie.

- Étude des interactions moléculaires.
- Contrôle du sang et des urines (PH, chlorure, potassium, sodium, CO<sub>2</sub>).
- Étude de la viscosité membranaire.
- Localisation subcellulaire de lipides et de protéines.
- Étude du séquençage de l'ADN.

#### ❖ Applications en médecine<sup>43</sup>

- La fluorescence est devenue une technique incontournable pour l'imagerie médicale elle est utilisée pour guider des opérations chirurgicales comme les cancers de sein<sup>51-52</sup>, de

tête, et le cancer cérébral<sup>53-54</sup>. Comme on la trouve dans l'imagerie cellulaire par microscopie plus précisément imagerie de tissus biologiques.

- D'autre part cette technique est utilisée pour examiner le fonctionnement cardiaque et hépatique.

#### ❖ Applications en médecine vétérinaire<sup>43</sup>

- Contrôle de la transfusion sanguine.
- Représentation du conduit biliaire.
- Dépistage et classification des tumeurs.

### **III.9-Synthèse décrite dans littérature de fluorescence des 1,6-naphthyridin-2,5-diones**

Après une large recherche des études déjà publiées concernant la fluorescence de la famille des naphthyridine et plus précisément les 1,6-naphthyridin-2,5-diones pour comparer notre étude à d'autres études similaires il s'est avéré que cette dernière est infructueuse cela veut dire qu'on est les premiers chimistes à avoir effectué la fluorescence de cette nouvelle famille de molécules.

## **IV. Conclusion**

Diverses notions essentielles à la lecture de ce mémoire ont été expliquées dans le cadre de ce chapitre.

Dans cette étude bibliographique, nous avons établi l'état des synthèses décrites dans la littérature des hétérocycles azotés : les 2-pyridones et les 1,6-naphthyridin-2,5-diones comme étant des composés dotés de diverses propriétés biologiques et thérapeutiques intéressantes.

Comme nous avons introduit les concepts fondamentaux sur l'émission d'un émetteur fluorescent et l'influence de l'environnement sur cette émission fluorescente.

## V. Référence

- 1.Sonia, H., Nouveaux hétérocycles dérivant de la quinoléine à visée thérapeutique. *memoire de master Fès* **2017**.
- 2.Nasséra, M. I. M., Développement de nouvelles voies de synthèse des hétérocycles. *memoire de master Ain temouchent* **2020**.
- 3.Zama, S. Les Dérivés Poly-Hétérocycliques : les Halogénoimidazoles et Benzimidazole-Hétérocycles : Synthèse, Réactivité et Evaluation Biologique. thèse Université Constantine, 2015.
- 4.Sarah, A., Synthèse et Réactivité des 2-Pyridones *memoire de master Tlemcen* **2013**.
- 5.Nabila, A., Synthèse des Hétérocycles Azotés Penta-atomique à partir des dérivés de l'hydrazine : Application Biologique. *mémoire . Université d'Oran1 - Ahmed Ben Bella* **2011**.
- 6.Régnier, S., Synthèse efficace d'hétérocycles azotés par activation d'amides engendrée par l'anhydride trifluorométhanesulfonique. *memoire Montréal* **2017**.
- 7.Zahira, K., Nouvelles voies de synthèse des hétérocycles azotés dans les conditions de « la chimie verte » : Application aux 2- Pyridones, 2-Aminopyridines et Chroménopyridines. *Thèse de Doctorat en Chimie* **2013**.
- 8.Biswas, A.; Maity, S.; Pan, S.; Samanta, R., Transition Metal-Catalysed Direct C– H Bond Functionalizations of 2-Pyridone Beyond C3-Selectivity. *Chemistry–An Asian Journal* **2020**,*15* (14), 2092-2109.
- 9.M.P.Yuldashev, Flavonoids of the aerial part of scutellaria immaculata. *Journal Chemistry of Natural Compounds* **2001**,*37*(5), 428-430.
- 10.Andrade, A., Ethnobotanical study of the medicinal plants from Tlanchinol, Hidalgo, México *Journal of ethnopharmacology* **2009**,*122* (1), 163-171.
- 11.Kozikowski, A. P.; Campiani, G.; Sun, L.-Q.; Wang, S.; Saxena, A.; Doctor, B. P., Identification of a more potent analogue of the naturally occurring alkaloid huperzine A. Predictive molecular modeling of its interaction with AChE. *Journal of the American Chemical Society* **1996**,*118* (46), 11357-11362.
- 12.Liu, J.-S.; Zhu, Y.-L.; Yu, C.-M.; Zhou, Y.-Z.; Han, Y.-Y.; Wu, F.-W.; Qi, B.-F., The structures of huperzine A and B, two new alkaloids exhibiting marked anticholinesterase activity. *Canadian Journal of Chemistry* **1986**,*64* (4), 837-839.
- 13.Drici, M. e. A., Synthèse et réactivités des 2-pyridones *memoire de master Tlemcen* **2018**.
- 14.Sivakumar, K.; Eswaramurthy, S.; Subramanian, K.; Natarajan, S., Structure of cerpegin, a new alkaloid. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* **1990**,*46* (5), 839-841.
- 15.Jong, Y.; Snell, E. E., Enzymes of vitamin B6 degradation. Purification and properties of 4-and 5-pyridoxolactonases. *Journal of Biological Chemistry* **1986**,*261* (32), 15112-15114.
- 16.Chun, Y. S.; Ryu, K. Y.; Ko, Y. O.; Hong, J. Y.; Hong, J.; Shin, H.; Lee, S.-g., One-pot synthesis of 2-pyridones via chemo-and regioselective tandem Blaise reaction of nitriles with propiolates. *The Journal of organic chemistry* **2009**,*74* (19), 7556-7558.
- 17.Heravi, M. M.; Hamidi, H., Recent advances in synthesis of 2-pyridones: a key heterocycle is revisited. *Journal of the Iranian Chemical Society* **2013**,*10* (2), 265-273.
- 18.Kibou, Z.; Cheikh, N.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdellah, M.; Villemin, D., New methodology for the synthesis of 2-pyridones using basic Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as catalyst. *organic reactions* **2011**,*16*, 17.
- 19.Hosseini, H.; Bayat, M., An efficient and ecofriendly synthesis of highly functionalized pyridones via a one-pot three-component reaction. *RSC advances* **2018**,*8* (48), 27131-27143.
- 20.Mehiaoui, N.; Kibou, Z.; Berrichi, A.; Bachir, R.; Choukchou-Braham, N., Novel synthesis of 3-cyano-2-pyridones derivatives catalyzed by Au–Co/TiO<sub>2</sub>. *Journal Research on Chemical Intermediates* **2020**,*46* (12), 5263-5280.

21. Molyneux, R. J.; Benson, M.; Wong, R. Y.; Tropea, J. E.; Elbein, A. D., Australine, a novel pyrrolizidine alkaloid glucosidase inhibitor from *Castanospermum australe*. *Journal of Natural Products* **1988**, *51* (6), 1198-1206.
22. Lwowski, W.; Katritzky, A. R., *Comprehensive heterocyclic chemistry: the structure, reactions, synthesis and uses of heterocyclic compounds*. **1984**.
23. Litvinov, V. P.; Roman, S. V.; Dyachenko, V. D., Naphthyridines. Structure, physicochemical properties and general methods of synthesis. *Journal Russian Chemical Reviews* **2000**, *69* (3), 201-220.
24. Leguil, M., Synthèse des hétérocycles azotés et oxygénés par réaction multicomposantes (RMC) à partir des composés dicarbonylés. *memoire de magister Université djelfa* **2014**.
25. Jieping, Z. M., Synthèse d'hétérocycles et réaction Pallado-Catalysées. **2011**.
26. Nawel, M., Synthèse des Analogues de la Milrinone dans les Conditions de la Chimie Verte. *memoire de master Tlemcen* **2018**.
27. Lavanya, M.; Thirumalai, D.; Asharani, I. V.; Aravindan, P. G., Domino synthesis of functionalized 1, 6-naphthyridines and their in vitro anti-inflammatory and anti-oxidant efficacies. *RSC advances* **2015**, *5* (105), 86330-86336.
28. Madaan, A.; Kumar, V.; Verma, R.; Singh, A. T.; Jain, S.; Jaggi, M., Anti-inflammatory activity of a naphthyridine derivative (7-chloro-6-fluoro-N-(2-hydroxy-3-oxo-1-phenyl-3-(phenylamino)propyl)-4-oxo-1-(prop-2-yn-1-yl)-1, 4-dihydro-1, 8-naphthyridine-3-carboxamide) possessing in vitro anticancer potential. *Journal International immunopharmacology* **2013**, *15* (3), 606-613.
29. Cruz, D.; Wang, Z.; Kibbie, J.; Modlin, R.; Kwon, O., Diversity through phosphine catalysis identifies octahydro-1, 6-naphthyridin-4-ones as activators of endothelium-driven immunity. *Journal Proceedings of the National Academy of Sciences* **2011**, *108* (17), 6769-6774.
30. Vatsadze, S.; Kostochka, M.; Lezina, V.; Vinokurov, V.; Klodt, P.; Zyk, N., Synthesis of new derivatives of 5, 6, 7, 8-tetrahydro-1, 6-naphthyridines and their pharmacological properties. *Journal Russian chemical bulletin* **2005**, *54* (1), 257-258.
31. Insuasty, B.; Becerra, D.; Quiroga, J.; Abonia, R.; Nogueras, M.; Cobo, J., Microwave-assisted synthesis of pyrimido [4, 5-b][1, 6] naphthyridin-4 (3H)-ones with potential antitumor activity. *European journal of medicinal chemistry* **2013**, *60*, 1-9.
32. Di Pietro, O.; Pérez-Areales, F. J.; Juárez-Jiménez, J.; Espargaró, A.; Clos, M. V.; Pérez, B.; Lavilla, R.; Sabaté, R.; Luque, F. J.; Muñoz-Torrero, D., Tetrahydrobenzo [h][1, 6] naphthyridine-6-chlorotacrine hybrids as a new family of anti-Alzheimer agents targeting  $\beta$ -amyloid, tau, and cholinesterase pathologies. *European journal of medicinal chemistry* **2014**, *84*, 107-117.
33. Zhuang, L.; Wai, J. S.; Embrey, M. W.; Fisher, T. E.; Egbertson, M. S.; Payne, L. S.; Guare, J. P.; Vacca, J. P.; Hazuda, D. J.; Felock, P. J., Design and synthesis of 8-hydroxy-[1, 6] naphthyridines as novel inhibitors of HIV-1 integrase in vitro and in infected cells. *Journal of medicinal chemistry* **2003**, *46* (4), 453-456.
34. Ravichandran, V.; Shalini, S.; Sundram, K.; Sockalingam, A. D., QSAR study of substituted 1, 3, 4-oxadiazole naphthyridines as HIV-1 integrase inhibitors. *European journal of medicinal chemistry* **2010**, *45* (7), 2791-2797.
35. Soliman, H.; Yousif, M.; Said, M.; Hassan, N.; Ali, M. M.; Awad, H. M.; Abdel-Megeid, F. M., Synthesis of novel 1, 6-naphthyridines, pyrano [3, 2-c] pyridines and pyrido [4, 3-d] pyrimidines derived from 2, 2, 6, 6-tetramethylpiperidin-4-one for in vitro anticancer and antioxidant evaluation. *Journal Der Pharma Chem* **2014**, *6*, 394-410.
36. KATO, T.; SAKAMOTO, T., Studies on Ketene and Its Derivatives. LXXV. Reaction of Diketene with N-Benzylacetimidate and Lactim Ethers to give 1, 6-Naphthyridine Derivatives. *Journal Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1975**, *23* (11), 2629-2633.
37. Ohta, T.; Fujisawa, H.; Kawazome, M.; Nakai, Y.; Furukawa, I., Preparation of 1, 6-naphthyridine-2, 5 (1H, 6H)-diones. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2001**, *38* (1), 159-164.

38. Ismail, M. M.; Abass, M., Chemistry of substituted quinolinones IV. Regioselective nucleophilic substitution of dichlorobenzene [f] quinoline. *Journal ACTA CHIMICA SLOVENICA* **2000**, *47* (3), 327-338.
39. Deyanov, A.; Konshin, M.; Semenova, Z., Investigation of naphthyridines. 16. Synthesis of derivatives of 2, 5-dioxo-1, 2, 5, 6, 7, 8-hexahydro-1, 6-naphthyridine-3-carboxylic acids from anilides (hydrazides) of 6-oxo-2-styrylnicotinic acids. *Journal Chemistry of Heterocyclic Compounds* **2004**, *40* (12), 1560-1563.
40. Tugusheva, N.; Alekseeva, L.; Shashkov, A.; Granik, V., New approach to the synthesis of 4-amino-2-pyridone and 1-phenyl-1, 6-naphthyridinone derivatives based on substituted 3- and 5-formyl-2-pyridones. *Journal Russian chemical bulletin* **2006**, *55* (8), 1470-1474.
41. Li, C.; Qi, C.; Zhang, F., An Efficient Strategy for the Synthesis of 1, 6-Naphthyridine-2, 5-dione Derivatives under Ultrasound Irradiation. *Journal Synlett* **2020**, *31* (13), 1313-1317.
42. Li, C.; Qi, C.; Zhang, F., Ultrasonic promoted synthesis of 1, 6-naphthyridine derivatives catalyzed by solid acid in water. *Journal Tetrahedron Letters* **2020**, *61* (30), 152144.
43. Nouali, F., Les 2-Aminopyridines : Synthèse, Coordination, Corrosion et Fluorescence. Synthèse des Isoindoline-1,3-diones. *Thèse Université Tlemcen* **2020**.
44. Renz, M., Fluorescence microscopy-A historical and perspective *Journal Cytometry Part A* **2013**, *83* (9), 767-779.
45. Ockenga, W., Optical Contrast Methods. **2011**.
46. Cao, D., Étude expérimentale de la fluorescence et du transfert non-radiatif en champ proche de nanostructures métalliques. *thèse Université Pierre et Marie Curie Paris VI* **2014**.
47. Remy, C., Synthèse et étude de récepteurs moléculaires fluorescents pour la détection de molécules neutres. *Thèse Université Paris-Saclay (ComUE)* **2016**.
48. Frath, D., Nouveaux complexes borates fluorescents: synthèses, propriétés et applications. *Thèse Université de Strasbourg* **2013**.
49. Amal, R., Synthèse et étude structurale de nouvelles séries hétérocycliques azotées et ou oxygénées biologiquement actives. *thèse Université à Bab Ezzouar* **2014**.
50. Lakowicz, J. R., *Principes de la spectroscopie de fluorescence*. 2006; p XXVI, 954.
51. Aydogan, F.; Ozben, V.; Aytac, E.; Yilmaz, H.; Cercel, A.; Celik, V., Excision of nonpalpable breast cancer with indocyanine green fluorescence-guided occult lesion localization (IFOLL). *Breast Care* **2012**, *7* (1), 48-51.
52. Tummers, Q. R.; Verbeek, F. P.; Schaafsma, B. E.; Boonstra, M. C.; van der Vorst, J. R.; Liefers, G.-J.; van de Velde, C. J.; Frangioni, J. V.; Vahrmeijer, A. L., Real-time intraoperative detection of breast cancer using near-infrared fluorescence imaging and Methylene Blue. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)* **2014**, *40* (7), 850-858.
53. Acerbi, F.; Broggi, M.; Eoli, M.; Anghileri, E.; Cavallo, C.; Boffano, C.; Cordella, R.; Cuppini, L.; Pollo, B.; Schiariti, M., Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas? *Neurosurgical focus* **2014**, *36* (2), E5.
54. Colditz, M. J.; van Leyen, K.; Jeffree, R. L., Aminolevulinic acid (ALA)-protoporphyrin IX fluorescence guided tumour resection. Part 2: Theoretical, biochemical and practical aspects. *Journal of Clinical Neuroscience* **2012**, *19* (12), 1611-1616.

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

## I. Introduction

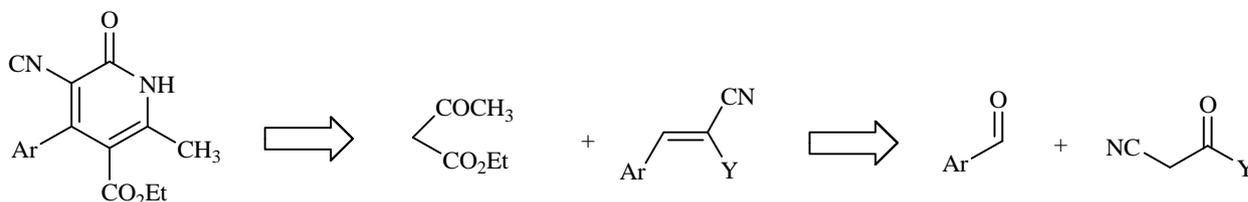
Après une brève étude bibliographique qui nous a servi d'avoir une image claire concernant les différentes voies de synthèse décrite dans la littérature des 2-pyridones et 1,6-naphthyridin-2,5-diones ainsi que leurs propriétés biologiques. Nous avons remarqué que les majorités de ces synthèses exploite des réactifs exceptionnels et aussi des solvants organiques spécifiques.

L'intérêt de notre travail est de développer différentes réactions pour obtenir le produit désiré par de nouvelles méthodologies facile et simple.

## II. Partie 1 : Synthèse des 2-pyridone

### II.1- Analyse Rétrosynthétique

Nous avons envisagé le schéma rétrosynthétique suivant pour la préparation de ce type de composé (Schéma 14).



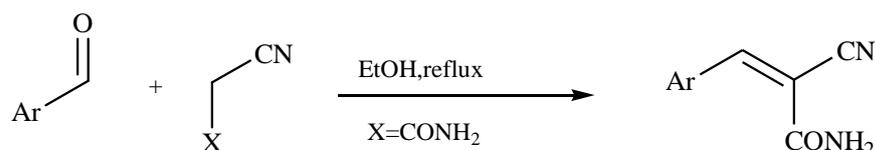
**Schéma 14** : Rétrosynthétique des 2-pyridones

Ce schéma rétrosynthétique implique deux étapes :

- ❖ **Etape 1** : Synthèse des arylacrylonitriles par une condensation de Knoevenagel.
- ❖ **Etape 2** : Cyclisation en 2-pyridones.

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

Pour accéder à ce type d'accepteur de Michael on a effectué une condensation de Knoevenagel toute en suivant une manipulation simple en mélangeant le cyanoacétamide avec un aldéhyde aromatique. Dans l'éthanol comme solvant.



**Schéma 15** : Synthèse d'arylacrylonitrile

Le résultat obtenu pour la synthèse d'alcène est regroupé dans le tableau suivant :

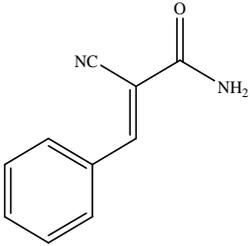
	Produit	Rdt (%)	P <sub>f</sub> (°C)
à partir du cyanoacétamide + Benzaldéhyde	 alcène	80%	141

Tableau 1 : Structure de notre alcène

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

Nos 2-pyridones sont obtenues par une réaction en une seule étape. Dans cette étape, en fait réagir l'arylacrylonitriles préparé précédemment avec l'acétoacétate d'éthyle en présence d'acétate d'ammonium. Selon le schéma réactionnel suivant (Schéma16).

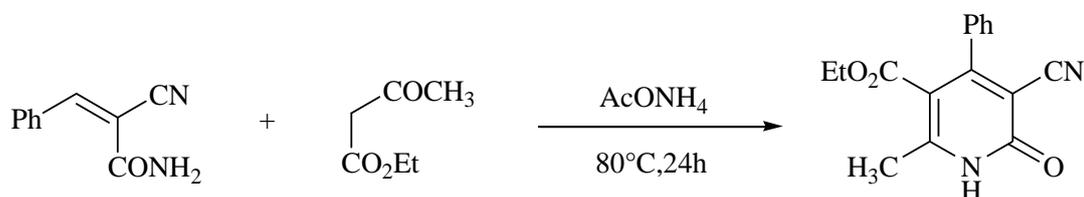


Schéma 16: Synthèse de nos 2-pyridone

Le résultat obtenu pour la synthèse de 2-pyridone est regroupé dans le tableau suivant :

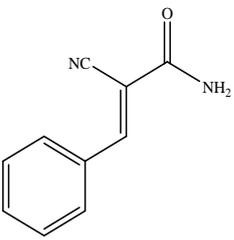
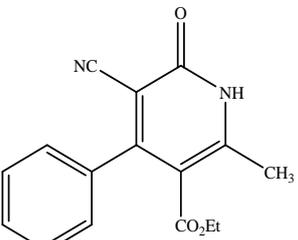
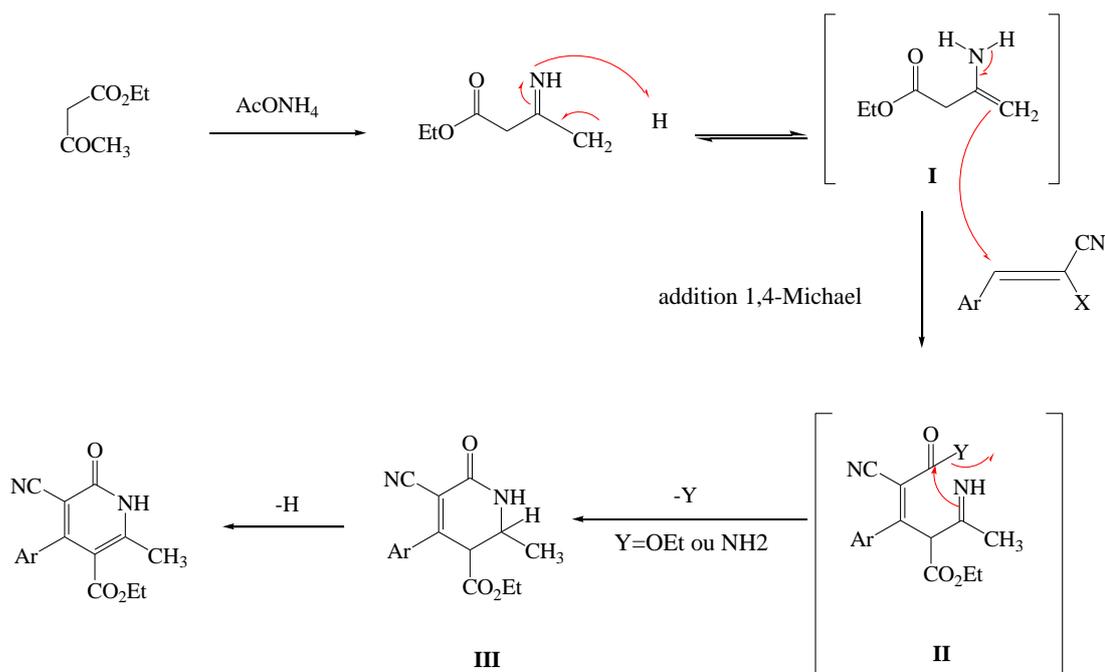
Alcènes	Produits	Rdt (%)	P <sub>f</sub> (°C)
	 2-pyridones	47%	254

Tableau 2: Structure de 2-pyridone

### II. 4-Mécanisme de formation des 2-pyridones

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



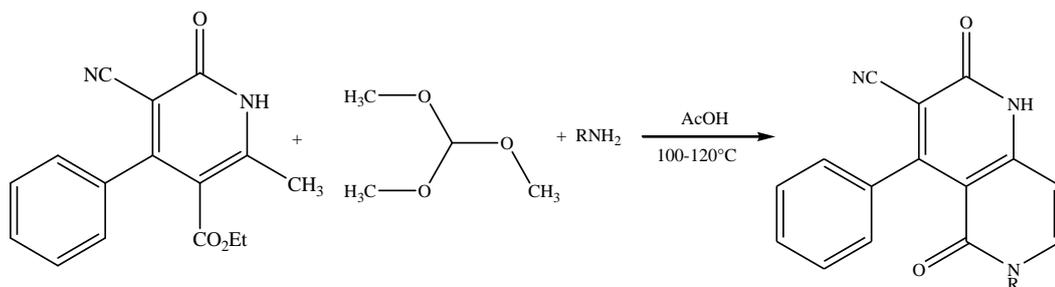
**Schéma 17 :** Mécanisme proposé pour la formation des 2-pyridones

Le mécanisme réactionnel commence par une addition en 1,4 de Michael du 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  $\text{NH}_3$  pour obtenir l'intermédiaire **III**. Ce dernier subit une élimination de  $\text{H}^+$  et une aromatisation pour former le produit cible.

### II.5- Etapes 3 : Synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-diones

Notre étude consiste à synthétiser les 2-pyridones vu leur grand intérêt dans différents domaines, comme on est intéressés plus en plus à la synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-diones pour la même raison.

Dans cette étape, La synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-diones repose sur l'utilisation d'une réaction multi composants. C'est une méthode de synthèse par réaction en « one pot » à trois composants en faisant réagir les 2-pyridones avec l'orthoformiate de méthyle et différents amines primaires en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique. Le mélange est mis sous chauffage de 100 à 120°C suivit d'une recristallisation dans un mélange de méthanol/éther éthylique, le rendement des produits souhaiter est parfait ils varient de 44% à 91%. (Schéma 18).



**Schéma 18** : Synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-diones

Les amines primaires utilisées sont : la propylamine, l'iso-propylamine, la benzylamine, l'aniline, la sec-butylamine, la butylamine, la méthylamine et la cyclohexylamine.

Les résultats obtenus pour la synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-diones sont regroupés dans le Tableau 3 suivant :

Réactifs	Amines	Produits	Rdt (%)
2-pyridone + orthoformiate de méthyle			70%
			80%
			91%

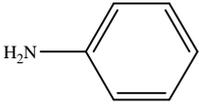
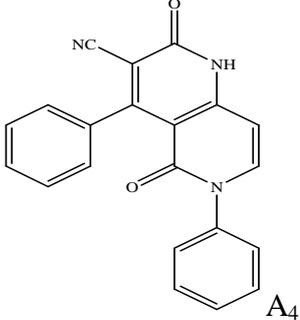
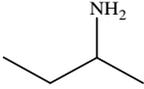
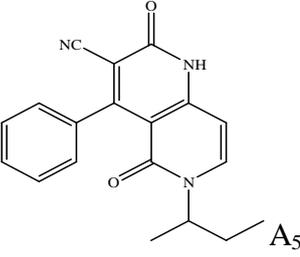
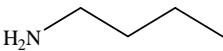
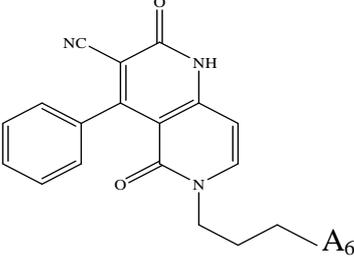
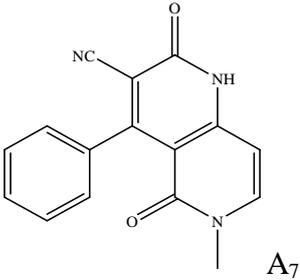
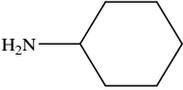
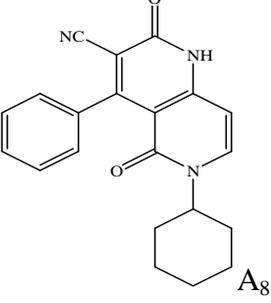
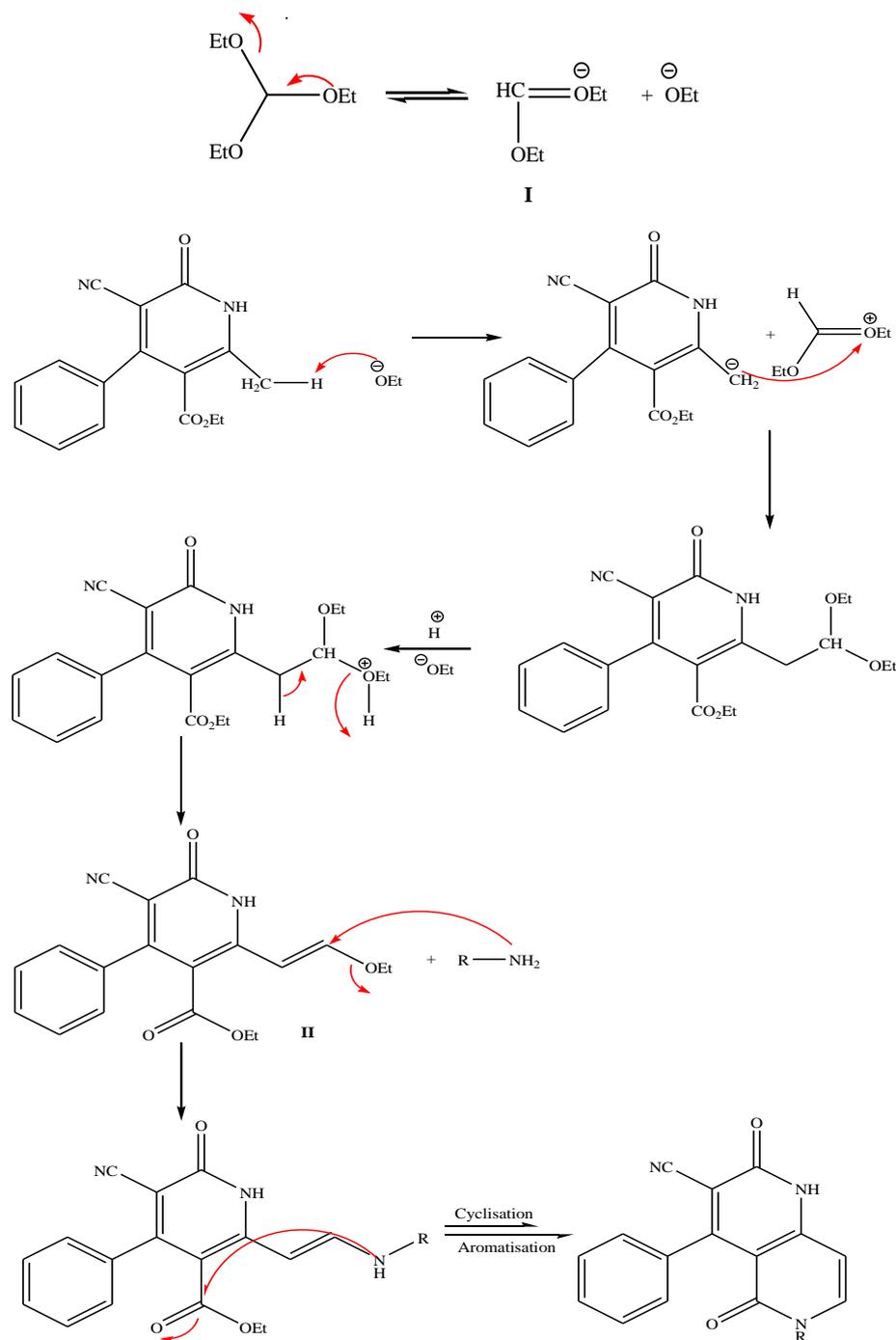
			69%
			51%
			67%
			44%
			78%

Tableau 3 : Structure de nos 1,6-naphthyridin-2,5-diones

## II.6- Mécanisme de formation des 1,6-naphthyridin-2,5-diones

Le mécanisme réactionnel commence par la formation de l'ion de l'intermédiaire **I** suivie d'une addition nucléophile du  $\text{CH}_2^-$  de 2-pyridones sur la double liaison pour former l'intermédiaire **II**. Ensuite une deuxième attaque (addition nucléophile) de l'amine primaire sur la double liaison de l'intermédiaire **II** avec le départ d'une molécule d'EtOH. Le doublet d'azote de l'amine de l'intermédiaire **II** formé s'additionne sur la fonction ester cela provoque le départ de la molécule d'EtOH suivie d'une cyclisation et donc la formation du produit souhaité.



**Schéma 19** : Mécanisme proposé pour la formation des 1,6-naphthyridin-2,5-diones

### III. Partie 2 : Les 1,6-naphthyridin-2,5-diones fluorescents

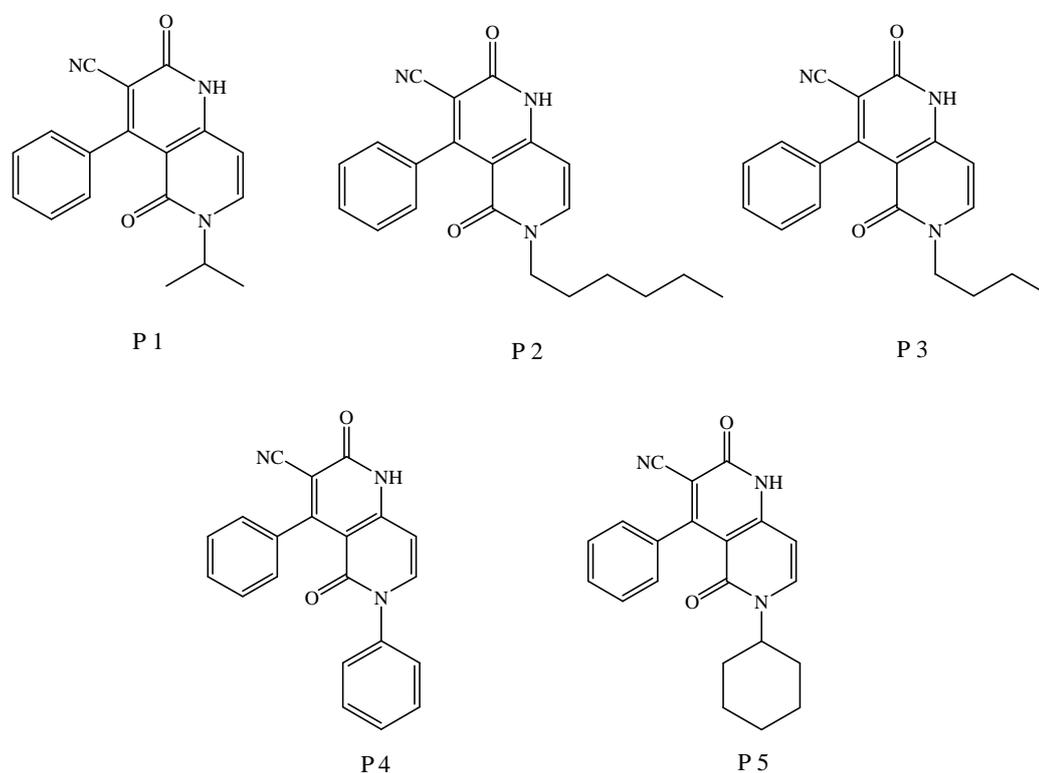
L'objectif de notre travail d'après la recherche bibliographique opérée sur la fluorescence moléculaire et les différents facteurs qui influent sur ce phénomène est d'étudier la fluorescence de nouveaux fluophores synthétiques d'intérêt thérapeutique ou biologique.

Notre travail consiste à récolter les résultats obtenus par la fluorescence de nos 1,6-naphthyridines dans divers conditions.

Les spectres d'absorption UV-visible de chacun des échantillons ont été enregistrés préalablement à toute mesure de fluorescence afin d'assurer la linéarité de la relation entre l'intensité de fluorescence et la concentration des composés fluorescents<sup>1</sup>.

#### Notre stratégie

Les 1,6-naphthyridin-2,5-diones choisies pour notre étude sont : P1, P2, P3, P4 et P5 qu'ils ont été synthétisés dans le laboratoire (LCSCO) à l'université de Tlemcen.



**Figure 20 :** Les produits de dérivés de naphthyridine

L'effet de solubilité de ces composés est présent dans plusieurs solvants organiques, dans notre contexte on a suivi une certaine stratégie pour tester nos produits.

- Pour étudier l'effet de concentration sur la fluorescence on a enregistré les spectres de la fluorescence de tous les composés P1, P2, P3, P4 et P5 dans le dichlorométhane à différentes concentrations  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  M.
- Les spectres d'émission ont été enregistrés, dans une série de solvants de différentes polarités. Les solutions de nos produits sont préparées en deux concentrations  $10^{-4}$  et  $10^{-5}$  M.
- L'intérêt de notre étude réalisée consisté à suivre l'influence des divers facteurs internes (présence des substituant, concentration de produit) et externes (solvants) sur la fluorescence.

### III.1-L'effet de concentration sur la fluorescence des 1,6-naphthyridin-2,5-diones

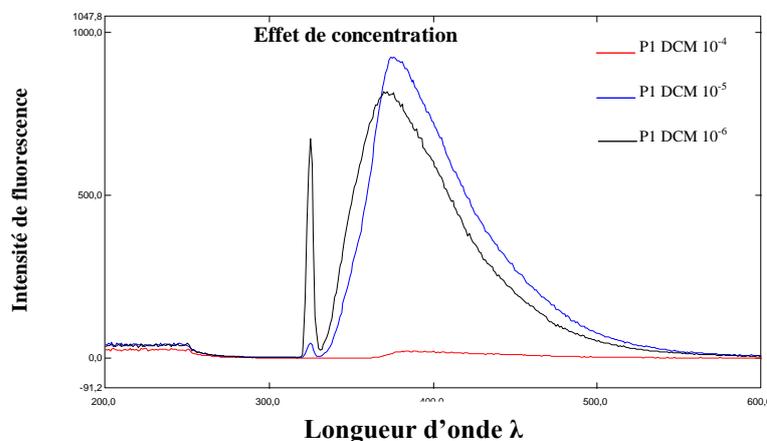
La concentration optimale diminue quand l'épaisseur augmente de ce fait l'épaisseur de la solution traversée par la radiation excitatrice doit être faible, c'est l'effet de filtre interne.

La fluorescence passe par un maximum pour une concentration optimale. Il faut opérer sur des solutions de concentrations faibles 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.

#### ▪ L'effet de concentration sur la fluorescence du 6-isopropyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile P1

On a étudié l'influence de la concentration sur l'intensité de fluorescence de composé **P1** en utilisant le dichlorométhane comme solvant.

Nous remarquons un élargissement du spectre d'émission en passant de la concentration  $10^{-5}$  M avec une intensité de fluorescence qui atteint 923 u.a, à la concentration  $10^{-6}$  M.

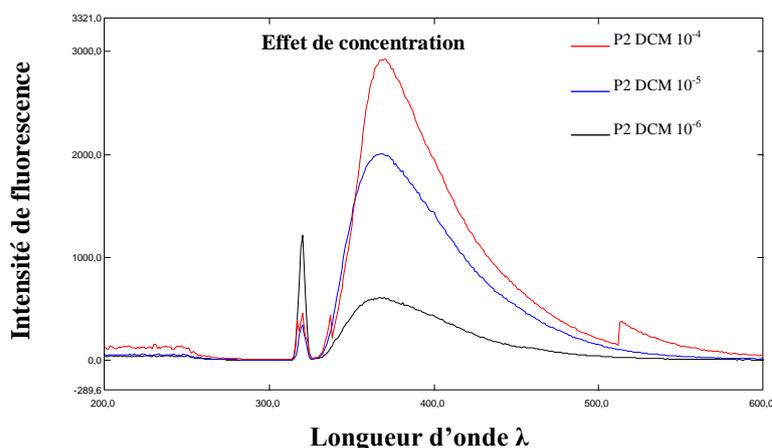


**Figure 21** : Spectres d'émissions de fluorescence de **P1** dans DCM et à différentes concentrations  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  M

▪ **L'effet de concentration sur la fluorescence du 6-hexyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile P2**

On a étudié l'influence de la concentration sur la fluorescence de **P2** dans le DCM à différentes concentrations  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et à  $10^{-6}$  M.

Nous observons une expansion du spectre d'émission pour la concentration  $10^{-4}$ M, l'intensité de fluorescence aboutie est de 2927 u.a et pour la concentration de  $10^{-6}$  M elle ne dépasse pas les 610 u.a.

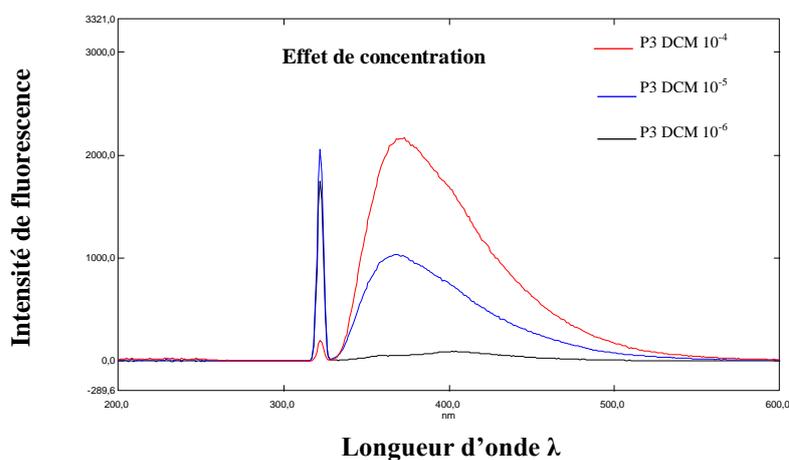


**Figure 22:** Spectres d'émissions de fluorescence de **P2** dans DCM et à différentes concentrations  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  M

▪ **L'effet de concentration sur la fluorescence du 6-butyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile P3**

Pour le produit 3 une analyse est faite pour étudier l'influence de la concentration sur les spectres d'émissions de la fluorescence.

À une concentration de  $10^{-4}$ M, on observe une intensité maximale qui atteint les 2169 u.a et une intensité minimale qui ne dépasse pas les 94 u.a à une concentration de  $10^{-6}$  M.

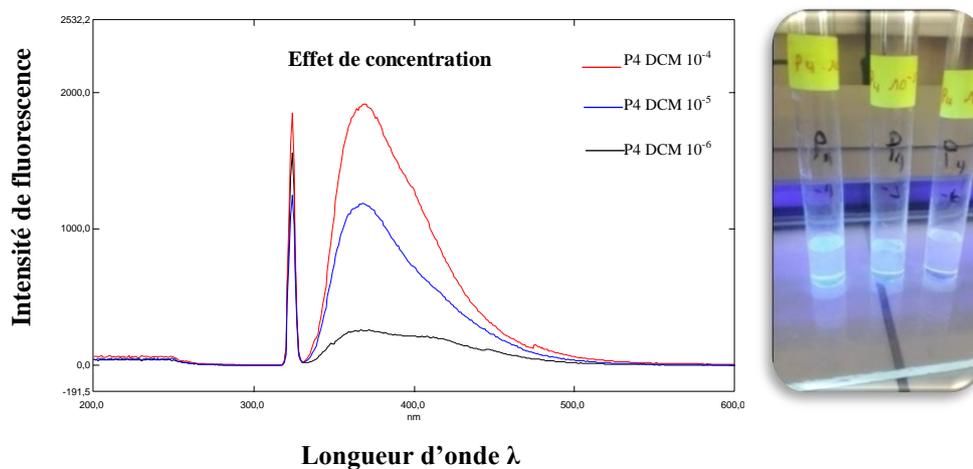


**Figure 23** : Spectres d'émissions de fluorescence de **P3** dans DCM et à différentes concentrations  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  M

- **L'effet de concentration sur la fluorescence du 2,5-dioxo-4,6-diphenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile P4**

Nous avons reporté dans la figure **23** les spectres d'émission de composé **P4** dans le DCM à différentes concentrations qui diffère de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  M.

Un élargissement ordinaire du spectre d'émission et observer à concentration de  $10^{-4}$  M, l'intensité maximale de fluorescence abouti les 1918 u.a et à une concentration de  $10^{-6}$  M une faible intensité est enregistré qui atteint les 261 u.a.

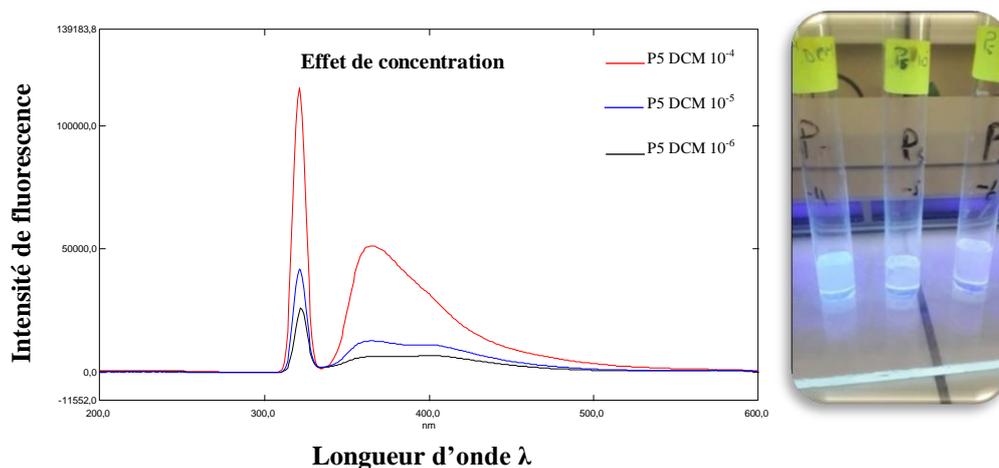


**Figure 24** : Spectres d'émissions de fluorescence de **P4** dans DCM et à différentes concentrations  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  M

▪ **L'effet de concentration sur la fluorescence du 6-cyclohexyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile P<sub>5</sub>**

La figure 24, présente les spectres d'émission de P<sub>5</sub> dans le dichlorométhane et à différentes concentrations  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  M.

La meilleure intensité de fluorescence est associée au produit 5 pour une concentration de  $10^{-4}$  M cette dernière atteint les 51202 u.a, et une intensité minimale qui atteint les 6815 u.a pour une concentration de  $10^{-6}$  M.



**Figure 25:** Spectres d'émissions de fluorescence de P<sub>5</sub> dans DCM et à différentes concentrations  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  et  $10^{-6}$  M

### III.2- L'effet de solvant sur la fluorescence des 1,6-naphthyridin-2,5-diones

Les composants qui ont habilité à être analysés sont dilués dans une variété de solvants organiques de polarité croissante pour examiner l'influence de cette dernière sur la fluorescence de nos produits. Les spectres d'émission sont très sensibles au changement de l'environnement.

Les solvants utilisés sont divisés en deux familles par rapport à la polarité et la capacité des molécules de solvant à fournir des liaisons hydrogène avec les molécules de soluté.

**Solvants apolaires :** le cyclohexène.

**Solvants polaires :** se divise en deux catégories :

- **Les Solvants polaires protiques:** comme l'eau et le méthanol, ils sont capables de former des liaisons hydrogène avec une forte polarité.
- **Les solvants polaires aprotiques:** comme l'acétonitrile, le dichlorométhane, DMSO et DMF ce type de solvants sont très solvatants.

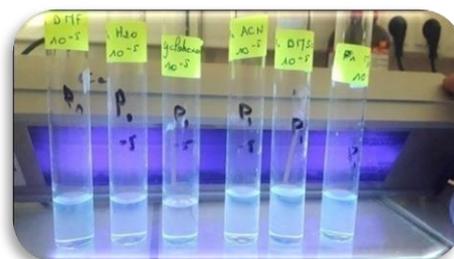
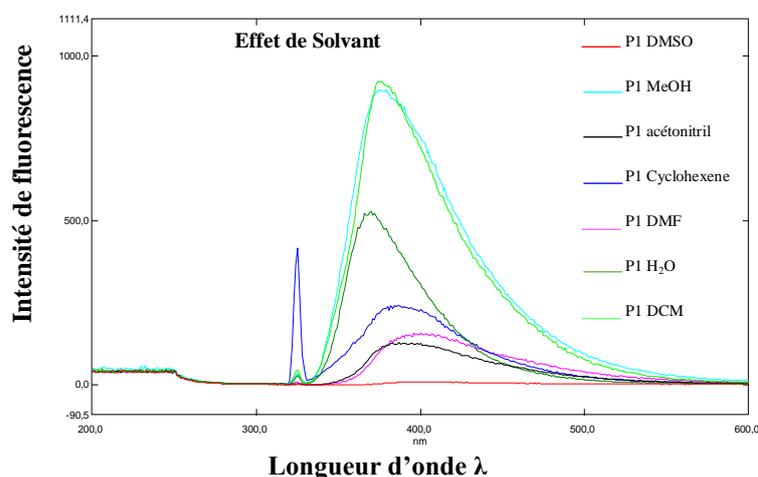
La dissolution d'un soluté possédant lui-même un moment dipolaire non nul provoque des interactions dipôle-dipôle<sup>2</sup>, et la présence d'un squelette hydrocarboné, portant deux substituant, un donneur d'électrons, et l'autre un accepteur d'électrons, et contient des doubles liaisons, donne la possibilité à nos produits d'avoir une structure polaire<sup>3</sup>. Les spectres de fluorescence de P1, P2, P3, P5 présente une bande d'émission qui se décale vers les grandes longueurs d'onde quand il passe d'un solvant non polaire tel que le cyclohexène de moment dipolaire nul à un milieu très polaire comme DCM.

Ce déplacement est dû aux interactions dipolaires entre la molécule de soluté et les molécules du solvant environnant. Il indique également que l'état de la molécule atteint après absorption d'un photon est un état de caractère de transfert de charge de l'état fondamental à l'état excité qu'il en résulte un abaissement de l'état énergétique excité et par la suite, un déplacement bathochrome du spectre d'émission.

Le spectre d'émission de fluorescence moléculaire obtenue pour P4 introduit l'influence de substituant sur la fluorescence. C'est à dire que les substituants cycliques possèdent un effet mésomère (phenyl) sert à augmenter l'intensité de fluorescence dans un solvant apolaire (cyclohexène). Autrement dit la délocalisation des électrons de notre produit et l'électronégativité du solvant dû à la présence d'une double liaison provoque des interactions cela influe sur l'intensité du spectre de fluorescence. Par contre les autres produits P1, P2, P3, P5 qui possèdent des groupements aliphatique et même alicyclique ont une fluorescence avec une intensité moins faible dans le cyclohexène.

#### ▪ L'effet de solvant sur la fluorescence de P1

Nous avons sélectionné sept solvants avec des propriétés différentes après l'étude de l'effet du solvant sur l'intensité de la fluorescence de **P1**.



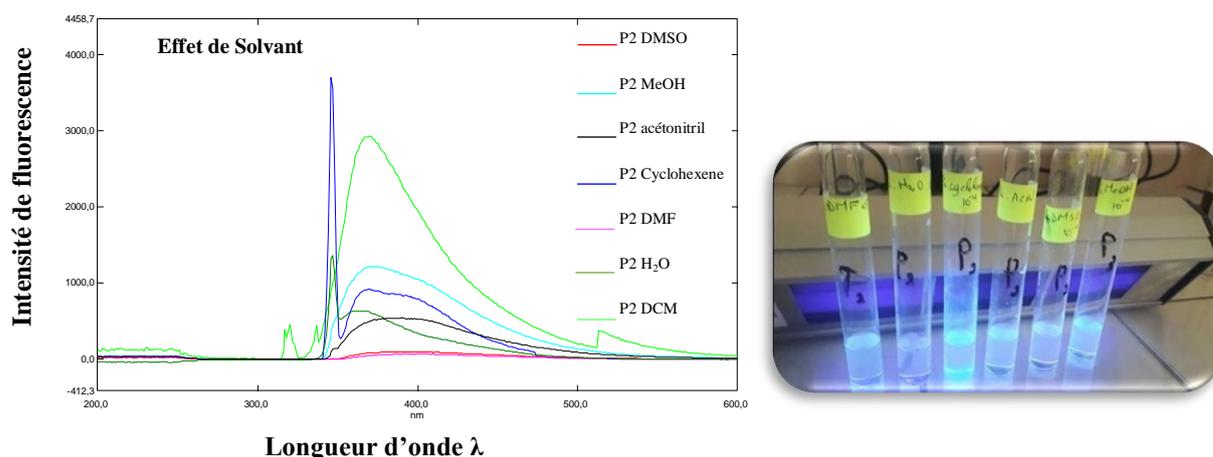
**Figure 26:** Spectres d'émissions de Fluorescence du composé **P1** à une concentration de  $10^{-5}$ M dans différents solvant

On observe un déplacement vers des longueurs d'onde plus grandes est en passant de DCM au MeOH, en raison des interactions entre les molécules de soluté et celles du solvant.

L'intensité maximale observée pour le produit **P1** atteint 923 u.a dans le dichlorométhane, et l'intensité minimale observée pour le même produit atteint 10 u.a dans DMSO.

▪ **L'effet de solvant sur la fluorescence de P2**

L'effet du solvant sur la fluorescence moléculaire de **P2** a été étudié et traduit sous forme des spectres d'émission de fluorescence.

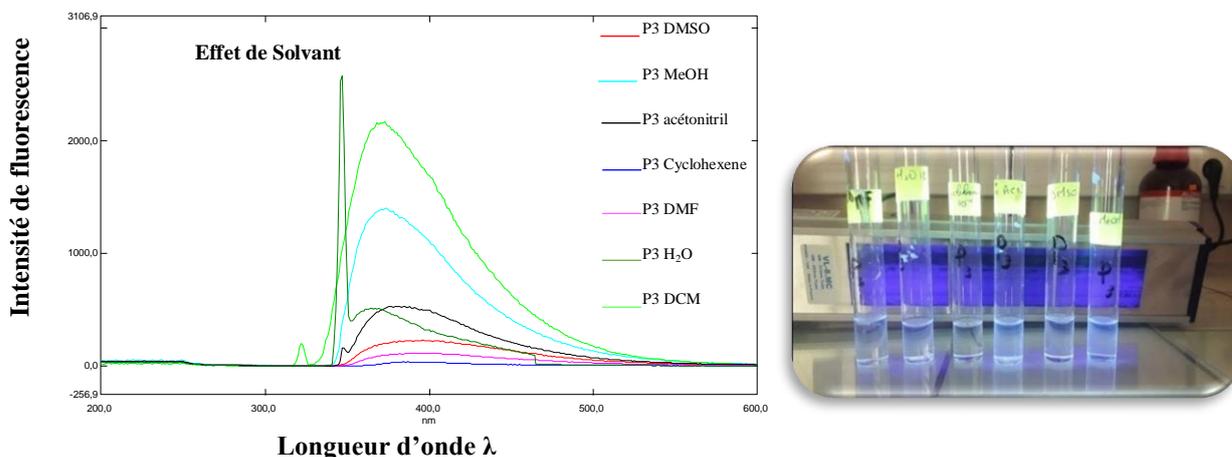


**Figure 27:** Spectres d'émissions de Fluorescence du composé **P2** à une concentration de  $10^{-4}$ M dans différents solvant

Un accroissement considérable du spectre d'émission a été observé, l'intensité maximale observée et enregistrée pour le **P2** atteint 2927 u.a dans le dichlorométhane, et l'intensité minimale observée et enregistrée pour le **P2** atteint 74 u.a dans le DMF.

▪ **L'effet de solvant sur la fluorescence de P3**

Nous avons, également, étudié l'effet du solvant sur la fluorescence moléculaire de **P3**. Les spectres d'émission de fluorescence obtenus montrent l'influence du solvant sur la fluorescence.

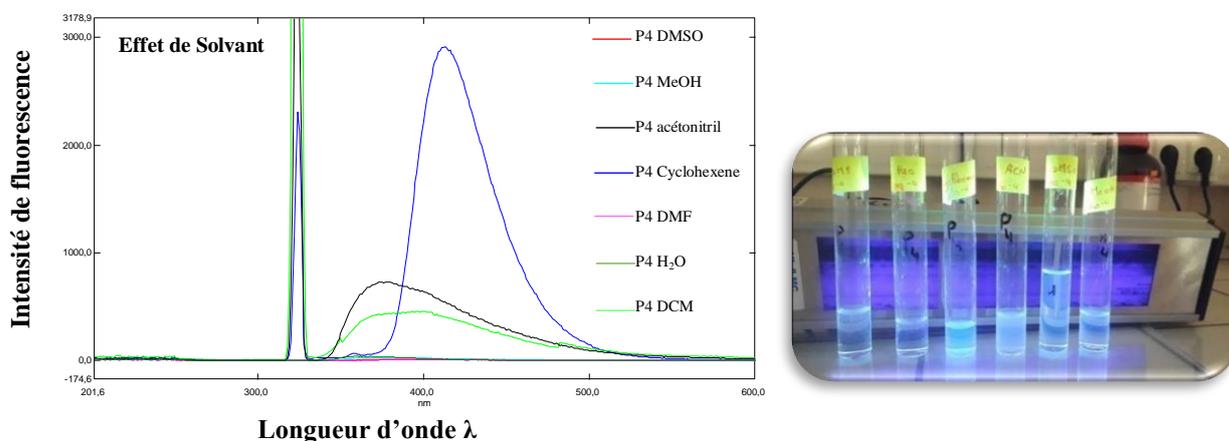


**Figure 28** : Spectres d'émissions de Fluorescence du composé **P3** à une concentration de  $10^{-4}$  M dans différents solvant

À une concentration de  $10^{-4}$  M et dans différents solvant. Un déplacement vers des longueurs d'onde plus grandes est généralement observé, l'intensité maximale observée et enregistrée pour le produit **P3** atteint 2169 u.a dans le dichlorométhane, par contre on observe une faible intensité qui ne dépasse pas les 35 u.a dans le cyclohexène.

#### ▪ L'effet de solvant sur la fluorescence de P4

Nous avons reporté dans la figure **28** les spectres d'émission du composé **P4** dans différents solvants à une concentration de  $10^{-4}$  M.

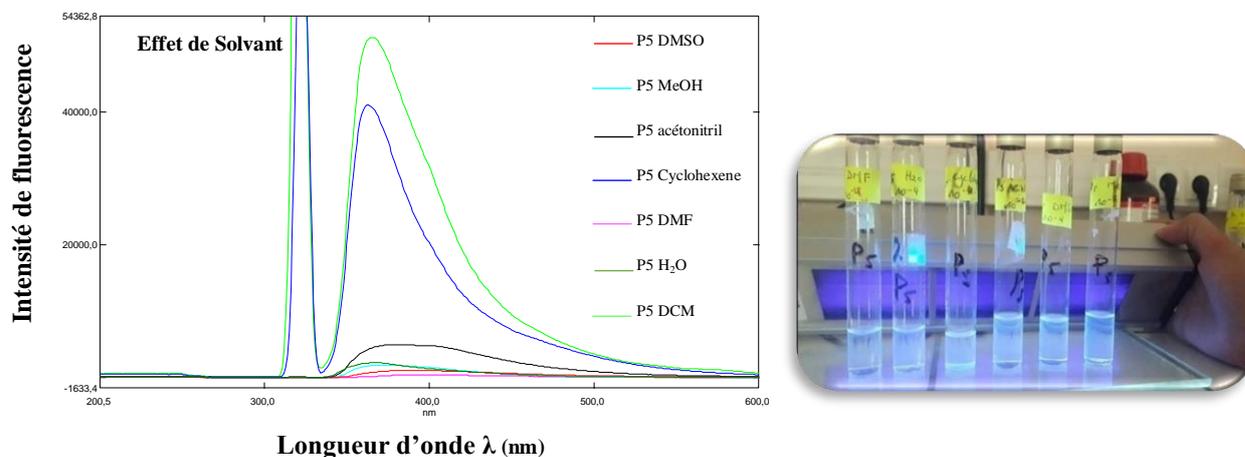


**Figure 29** : Spectres d'émissions de Fluorescence du composé **P4** à une concentration de  $10^{-4}$  M dans différents solvant

Une augmentation spectrale remarquable est observée pour le **P4**, à 2914 u.a une intensité maximale est enregistrée dans le cyclohexène. Et l'intensité faible ne dépasse pas 8 u.a dans le DMF.

#### ▪ L'effet de solvant sur la fluorescence de P5

À la suite, on a étudié l'influence du solvant sur la fluorescence moléculaire de **P5**, et les résultats sont traduits en spectres d'émission de fluorescence.



**Figure 30:** Spectres d'émissions de Fluorescence du composé **P5** à une concentration de  $10^{-4}$  M dans différents solvant

Pour une concentration optimale de  $10^{-4}$  M et dans différents solvant on constate un déplacement vers des longueurs d'onde plus grandes.

L'intensité maximale noté et enregistrée pour le produit **P5** atteint 51202 u.a dans le dichlorométhane et la minimale observée pour ce produit atteint 374 u.a dans DMF.

## IV. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons réussi à établir une nouvelle voie de synthèse pour préparer quelques hétérocycles azotés (2-pyridones, 1,6-naphthyridin-2,5-diones) avec des bons rendements.

Ce manuscrit est divisé en deux parties :

1-La première partie concerne la synthèse des 2-pyridones selon 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 1,6-naphthyridin-2,5-diones.

L'obtention de la 1,6-naphthyridine-2,5-diones repose sur l'utilisation d'une réaction multi composant en absence de solvant. En faisant réagir les 2-pyridones avec l'orthoformiate de méthyle et différents amines primaires. À la fin nous avons pu obtenu la poudre souhaiter avec un rendement parfait.

2-la deuxième partie est consacrée pour étudier la fluorescence moléculaire de nos produits synthétisés.

Le **P5** a donné une intensité de fluorescence plus élevée que les intensités des autres produits **P1**, **P2**, **P3** et **P4**. Les 1,6-naphthyridine-2,5-diones ne sont pas des composés suffisamment fluorescents. L'intensité de fluorescence atteint le maximum dans la concentration optimale  $10^{-4}$ M car si on subit ces composés à une autre dilution on va éliminer progressivement la fluorescence jusqu'à élimination complète. En outre, le dichlorométhane et le cyclohexène sont de bons solvants qui donne les meilleures résultats de fluorescences par contre le N,N-Diméthylformamide et le diméthylsulfoxyde sont de mauvais solvants. La fluorescence moléculaire est influencer par la polarité du solvant et la concentration des produit comme elle peut être influencé par la substitution des composés .C'est à dire que la présence des substituants aliphatique, alicyclique et même cyclique aromatique réagisse différemment avec le solvant selon sa nature.

Si le substituant en position 6 du cycle 2-pyridone est polaire, cyclique et présente un effet mésomère et inductif donneur donc le produit est plus fluorescent.

## Références

1. Nouali, F., Les 2-Aminopyridines : Synthèse, Coordination, Corrosion et Fluorescence. Synthèse des Isoindoline-1,3-diones. *Thèse Université Tlemcen* **2020**.
2. Mqadmi, S., Étude par spectroscopie de fluorescence de molécules à fort caractère de transfert de charge. *Thèse Université Lille* **1988**.
3. Lippert, E., L'influence du solvant sur les spectres d'absorption et de fluorescence de nitrostilbènes substitués. *Journal de Physique et le Radium* **1954**,15 (7-9), 627-629.

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

- **Notre Techniques**

- **Les solvants et les réactifs utilisés :**

Les solvants utilisés généralement étaient l'éthanol, l'eau, le dichlorométhane, l'éther diéthylique et l'acétate d'éthyle, soit pour le lavage, la recristallisation ou pour l'extraction. Les réactifs commerciaux sont utilisés sans purification préalable.

- **Les chromatographies sur couche mince :**

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique de séparation et d'analyse des mélanges homogènes. Elle dépend d'une migration par capillarité d'une espèce sur un support grâce à sa solubilité dans un solvant.

Notre chromatographie est faite sur plaques de gel de silice Merck 60 F254, et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

- **Les températures de fusion :**

La température de fusion d'un matériau représente la température à laquelle un composé chimique ou un élément pur fond c'est-à-dire le passage d'un état solide à un état liquide. Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C et ne sont pas corrigées.

- **Les spectres d'absorption de fluorescence :**

Les spectres d'émission ont été enregistrés sur un spectrophotomètre type Shimadzu RF-6000, travaillant dans la fenêtre 350-450 nm. La largeur de la bande des fentes d'excitation et d'émission pour ces mesures a été de 3nm. Les bandes d'absorption  $\nu$  sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

- **L'infrarouge :**

C'est l'un des outils les plus utilisés pour la caractérisation des molécules, et l'une des méthodes les plus courantes dans l'industrie. Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one équipé d'un accessoire ATR. Les bandes d'absorption  $\nu$  sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ .

- **RMN  $^1\text{H}$  :**

Les spectres RMN $^1\text{H}$  ont été enregistrés à 400 MHz sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ), le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en

ppm et les constantes de couplage  $J$  en Hz. Les signaux sont Désignés par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ; m, multiplet.

## I. Partie 1 : Synthèse des 1,6-naphthyridin-2,5-dione

### ○ Synthèse de 2,5-dioxo-4-phenyl-6-propyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile ( $A_1$ )

Dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits: (0,28 g ;  $9,92 \cdot 10^{-4}$  mol) de 5-cyano-6-oxo-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate d'éthyle, (0,20 g ;  $1,88 \cdot 10^{-4}$  mol) de triméthoxyméthane et (0,12g ;  $2,03 \cdot 10^{-3}$  mol) de propylamine, en présence d'acide acétique. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux (100–120°C) sous agitation magnétique à température de (100-120°C) pendant 5 min, le produit obtenu filtré et lavé avec un mélange éther diéthylique/méthanol.

**Formule brute :**  $C_{18}H_{15}N_3O_2$

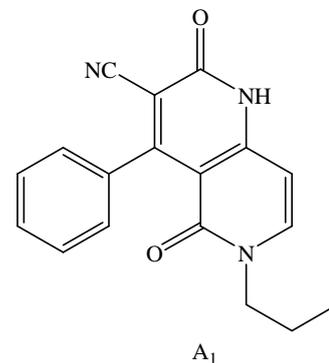
**Masse molaire :** 305,33 g /mol

**Aspect :** poudre blanche

**Rendement :** 70%

**Point de fusion :** 210 °C

**IR  $\nu_{\max}$   $cm^{-1}$ :** 1472(C=C); 1590 (C=O); 1718(C=O); 2195(CN); 3441 (NH); 3117 (CH<sub>arom</sub>).



### ○ Synthèse de 6-isopropyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2,5, 6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile ( $A_2$ )

Le produit ( $A_2$ ) est Préparé selon le même mode opératoire précédent en faisant réagir (0,28 g ;  $9,92 \cdot 10^{-4}$  mol) de 5-cyano-6-oxo-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate d'éthyle, (0,20 g ;  $1,88 \cdot 10^{-4}$  mol) de triméthoxyméthane et (0,12g ;  $2,03 \cdot 10^{-3}$  mol) d'iso-propylamine. Le mélange réactionnel à été chauffée au reflux pendant 5 min à température de 100-120°C.

**Formule brute** :  $C_{18}H_{15}N_3O_2$

**Masse molaire** : 305,33 g/mol

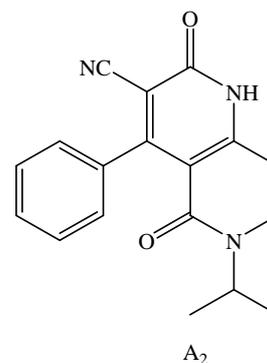
**Aspect** : solide blanche

**Rendement** : 80%

**Point de fusion** : 194°C

**UV**  $\lambda_{\max}$  : 324 nm

**IR**  $\nu_{\max}$   $cm^{-1}$ : 1473(C=C);1591 (C=O);1716 (C=O); 2201(CN);3151 (NH); 2963(CH<sub>arom</sub>)



- Synthèse de 6-benzyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile(A<sub>3</sub>)

Le même mode opératoire est appliqué pour la préparation du produit (A<sub>3</sub>), en utilisant le benzylamine (0,30 g ;  $2,79 \cdot 10^{-3}$  mol) pendant 10 min de reflux.

**Formule brute** :  $C_{22}H_{15}N_3O_2$

**Masse molaire** : 353,37 g/mol

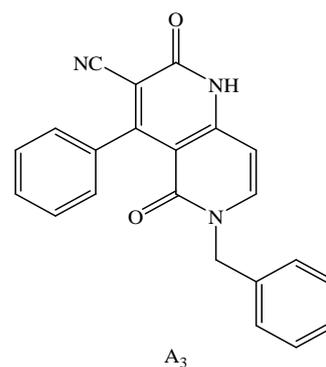
**Aspect** : poudre blanche

**Rendement** : 91%

**Point de fusion** : 118 °C

**IR**  $\nu_{\max}$   $cm^{-1}$ : 1515 (C=C); 1630(C=C); 1637(C=O); 2219(CN); 3047(CH<sub>arom</sub>).

**RMN** <sup>1</sup>H (DMSO)  $\delta_H$ : 2,83(2H, t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4,00 (2H, t, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 6,58(1H, d,  $J=7,8$ Hz, (CH=CH)); 7,11-7,32 (6H, m, H<sub>arom</sub>); 7,37-7,49 (5H, m, H<sub>arom</sub>); 7,91(1H, d,  $J=7,8$ Hz, CH=CH).



○ **Synthèse de 2,5-dioxo-4,6-diphenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile(A<sub>4</sub>)**

Le même mode opératoire utilisée précédant a partir de (0,28 g ;  $9,92 \cdot 10^{-4}$  mol) 5-cyano-6-oxo-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate d'éthyle, et (0,20 g ;  $1,88 \cdot 10^{-4}$  mol) de triméthoxyméthane et (0,27g ;  $2,89 \cdot 10^{-3}$ ) l'aniline pendant 6 min, le produit **A<sub>4</sub>** a été obtenu avec un bon rendement.

**Formule brute :** C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 339,35 g/mol

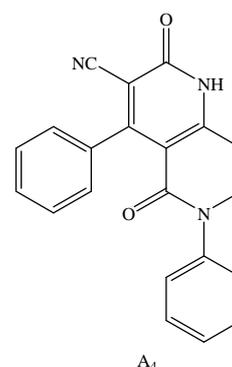
**Aspect :** poudre blanche

**Rendement :** 69%

**Point de fusion :** 264°C

**UV**  $\lambda_{\max}$  : 323 nm

**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 1468 (C=C);2197 (CN);3301 (NH); 2820(CH<sub>arom</sub>)



○ **Synthèse de 6-sec-butyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6naphthyridine-3-carbonitrile (A<sub>5</sub>)**

En fait réagir (0,28 g ;  $9,92 \cdot 10^{-4}$  mol) de 5-cyano-6-oxo-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate d'éthyle, (0,20 g ;  $1,88 \cdot 10^{-4}$  mol) de triméthoxyméthane et (0,21g ;  $2,87 \cdot 10^{-3}$ ) de sec-butylamine .Le mélange réactionnel a été chauffée pendant 5 min à une température de 100-120°C, selon le mode opératoire préalablement utiliser.

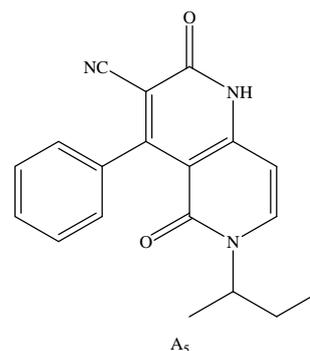
**Formule brute :** C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 319,36 g/mol

**Aspect :** poudre blanche

**Rendement :** 51%

**Point de fusion :** 172°C



- Synthèse de **6-butyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile (A<sub>6</sub>)**

Le même mode opératoire antécédent, en utilisant (0,21g ; 2,87.10<sup>-3</sup>mol) de butylamine pour une durée de 15 min.

**Formule brute :** C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 319,36 g/mol

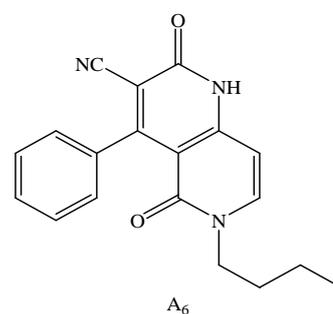
**Aspect :** poudre blanche

**Rendement :** 68%

**Point de fusion :** 193 °C.

**UV** λ<sub>max</sub> : 345 nm

**IR** ν<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>:1472(C=C);1622 (C=O);2196 (CN);3437 (NH); 2942(CHarom)



○ Synthèse de 6-méthyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile (**A<sub>7</sub>**)

Le même mode opératoire de la préparation de **A<sub>6</sub>** est applicable pour le produit **A<sub>7</sub>** on synthétise (0,28 g ;  $9,92 \cdot 10^{-4}$  mol) de 5-cyano-6-oxo-4-phenyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylated'éthyle, (0,20 g ;  $1,88 \cdot 10^{-4}$  mol) triméthoxyméthane et (0,10g ;  $3,22 \cdot 10^{-3}$ ) de méthylamine. Pendant 10 min on a obtenu le produit **A<sub>7</sub>** avec un rendement moyen de l'ordre de 44%.

**Formule brute** :  $C_{16}H_{11}N_3O_2$

**Masse molaire** : 277,28 g/mol

**Aspect** : poudre blanche

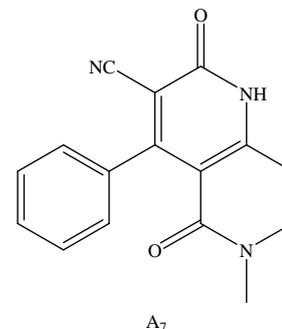
**Rendement** : 44%

**Point de fusion** : 230°C

**IR**  $\nu_{\max}$   $cm^{-1}$ : 1472(C=C); 1631(C=O); 1720(C=O); 2191 (CN); 3302 (NH); 2750 ( $CH_{\text{arom}}$ )

**RMN**  $^1H$  (DMSO)  $\delta_H$ : 3,62 (3H, s,  $-CH_3$ ); 6,62 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz,  $CH=CH-N$ ); 7,15-7,30(2H, m,  $H_{\text{arom}}$ ); 7,33-7,50 (3H, m,  $H_{\text{arom}}$ ); 8,06 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz,  $CH=CH-N$ )

**RMN**  $^{13}C$  (DMSO)  $\delta_C$ : 31,46( $CH_3$ ); 36,94( $-CHNH$ ); 95,72(C=C(CN)); 103,43(C=CH);106,45 (C=CH); 115,79 (CN); 127,05-138,30( $6 \times C_{\text{arom}}$ ); 144,96 (C=C(NH)); 151,15(C=C(NH) ; 158,73 (C=C(CN)); 159,37 (C=O); 160,82 (C=O).



○ Synthèse de 6-cyclohexyl-2,5-dioxo-4-phenyl-1, 2, 5,6-tetrahydro-1,6-naphthyridine-3-carbonitrile (**A<sub>8</sub>**)

Suivant la même procédure le produit **A<sub>8</sub>** est préparé en utilisant (1,32g ;  $2 \cdot 10^{-3}$  mol) de cyclohexylamine. Il a été obtenu avec un bon rendement de l'ordre de 80%.

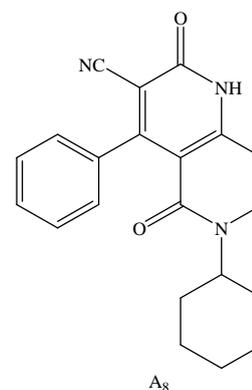
**Formule brute** :  $C_{21}H_{19}N_3O_2$

**Masse molaire** : 345,39 g/mol

**Aspect** : poudre blanche

**Rendement** : 80%

**Point de fusion** : 260°C



**IR**  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1646(C=C); 1760(C=O); 1987(C=O); 2201(CN); 3538(NH); 2721( $\text{CH}_{\text{arom}}$ )

**RMN  $^1\text{H}$  (DMSO)**  $\delta_{\text{H}}$ : 1,01-1,42 (3H, m, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,50-1,73 (5H, m, -NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,74-1,80 (1H, m, -CH-N); 6,62 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz, CH=CH); 7,16-7,29 (2H, m,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,34-7,49 (3H, m,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 8,09 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz, CH=CH).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO)**  $\delta_{\text{C}}$ : 25,78 (3 $\times$ CH<sub>2</sub>); 31,72 (2 $\times$ CH<sub>2</sub>); 54,07 (-CHNH); 96,22 (C=C(CN)); 103,62 (C=CH); 106,43 (C=CH); 115,81 (CN); 126,97-138,53 (6 $\times$ C<sub>arom</sub>); 140,71 (C=C(NH)); 150,38 (C=C(NH)); 158,01(C=C(CN)); 159,36 (C=O); 161,06 (C=O).

## II. Partie 2 : Préparation des échantillons fluorescent

- l'effet de concentration sur la fluorescence.

**Mode opératoire général** :

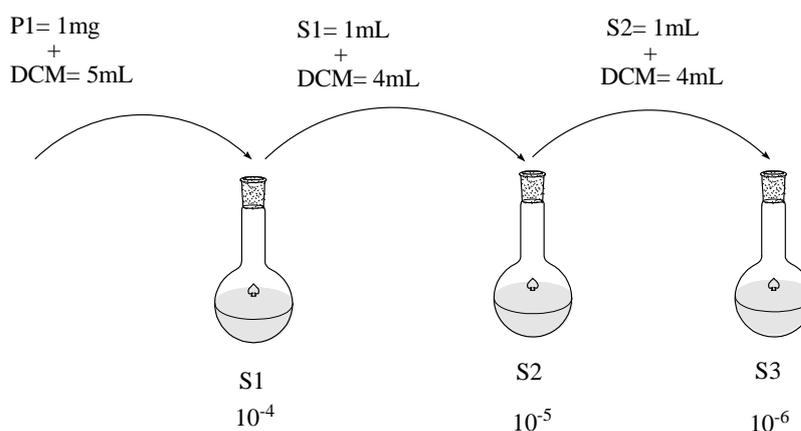
Pour obtenir des solutions de différente concentration de  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$ ,  $10^{-6}$ M on doit passer par les étapes suivantes :

Pour les essais des 5 produits (P1-P2-P3-P4-P5) déjà préparé on doit avoir 15 tubes à essai, 3 tubes pour chaque produit.

Essai N°1 = 3 tube à essai + P1+ DCM

- I- Dans le premier tube on verse 1mg du P1+ 5mL de dichlorométhane pour obtenir une solution mère S1 de concentration  $10^{-4}$ M.
- II- Dans le deuxième tube on verse 1mL de S1 + 4mL de DCM pour obtenir une solution S2 de concentration  $10^{-5}$ M.
- III- Dans le troisième tube on verse 1mL de S2+ 4mL de DCM pour obtenir une solution S3 de concentration  $10^{-6}$ M.

On suit le même protocole précédent pour les 12 tubes restants et les 4 autres produits.



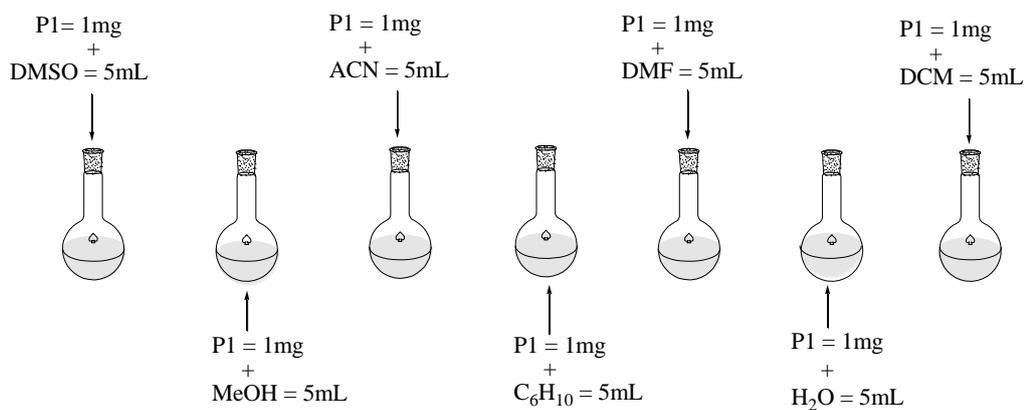
▪ **l'effet de solvants sur la fluorescence.**

**Mode opératoire général :**

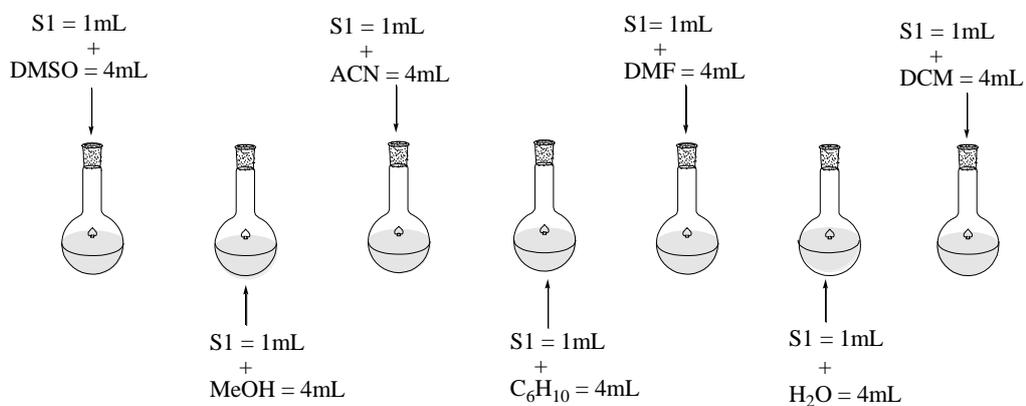
Pour obtenir des solutions d'une concentration de  $10^{-4}$  on va préparer 35 tubes à essai. Pour cette manipulation on a utilisé nos 5 produits préparés précédemment (P1-P2-P3-P4-P5) dont on ajoutera 7 types de solvants (DMSO- MeOH- Acétonitril- Cyclohexene – DMF- H<sub>2</sub>O- DCM).

**Essai N°1 :** En prend 7 tubes, chaque tube contient 1mg du produit + 5mL du solvant sauf que le solvant utilisé diffère d'un tube à un autre.

On poursuit le même principe pour les 4 produits restants jusqu'à l'obtention des 35 tubes à essai.



Après avoir obtenu la solution S1 d'une concentration de  $10^{-4}$ M on procède à l'obtention d'autres solutions d'une concentration de  $10^{-5}$ M à la base de la première solution de concentration  $10^{-4}$ M pour cela il faut préparer des tubes à essai dont chaque tube contiendra 1mL de la solution de concentration  $10^{-4}$ M + 4mL d'un seul type des sept solvants déjà utilisés dans la première manipulation.



## *Conclusion Générale*

## Conclusion générale

La recherche menée dans le cadre de ce mémoire couvre deux thématiques différentes développées dans Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique-Tlemcen (**LCSCO**).

L'objectif majeur s'est basé 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 1,6-naphthyridin-2,5-diones tout en respectant les critères de la chimie verte.

Le deuxième objectif est basé sur l'étude de la fluorescence moléculaire de nos produits et l'influence de l'environnement sur l'émission des spectres fluorescents.

Dans un premier temps, nous avons mis au point une nouvelle stratégie de synthèse facile et efficace des 2-pyridones à partir de cyanoacétamide via l'exploitation d'une synthèse à deux étapes.

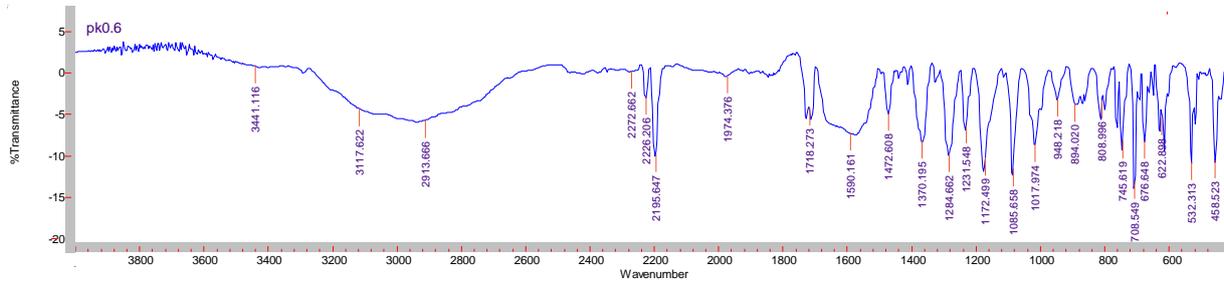
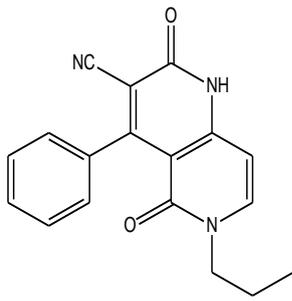
Dans la première étape nous avons synthétisé notre alcène qui a été utilisés comme produits de départ pour la préparation des 2-pyridones. Dans un second temps la réactivité de la 2-pyridone a permis de préparer une nouvelle famille hétérocyclique à fin de mettre en œuvre une nouvelle stratégie de synthèse efficace, originale, sans solvant et moins coûteuse via l'exploitation de la réaction multi composants pour la préparation de nos 1,6-naphthyridin-2,5-diones avec de bon rendements.

Vu la grande réactivité et l'aspect fluorescent que présentent les 1,6-naphthyridines en générale, nous avons pensé à étudier la fluorescence moléculaire de nos 1,6-naphthyridin-2,5-diones. Cette étude à démontrer que nos produits substituées sur l'azote de la fonction amine par un substituant polaire et cyclique donne un résultat de fluorescence satisfaisants à une concentration de  $10^{-4}$  Met  $10^{-5}$ M dans le dichlorométhane(DCM) et le cyclohexéne.

En perspective et afin d'approfondir et de valoriser ce travail, on s'intéresse à la synthèse de nouvelles séries d'hétérocycles d'activités biologique varier et d'une intensité de fluorescence moléculaire intéressante en utilisant des stratégies originales, simples, rapides et respectueuses de l'environnement. Comme nous espérons d'introduire d'autres fonctions à nos séries de molécules dans le but d'obtenir de nouvelles structures hétérocycliques et les rendre beaucoup plus intéressantes.

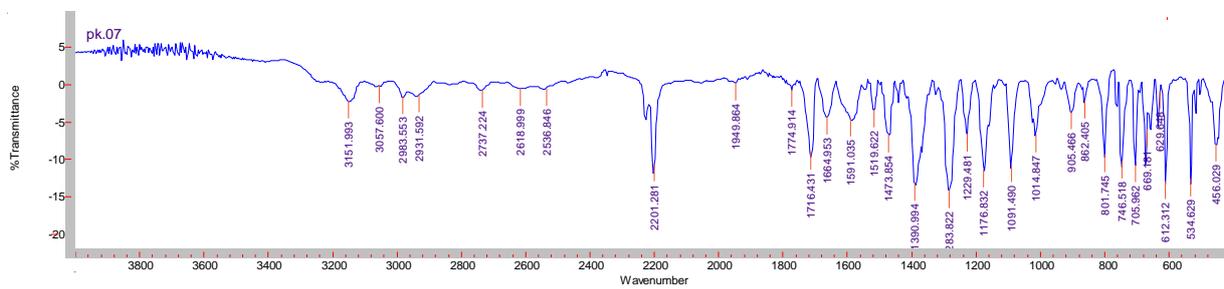
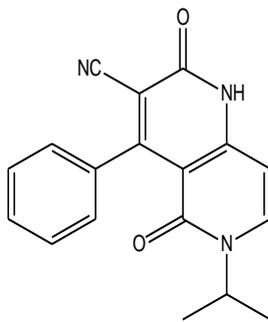
*Annexe*

## Annexe : 1



Spectre IR du compose A<sub>1</sub>

## Annexe : 2

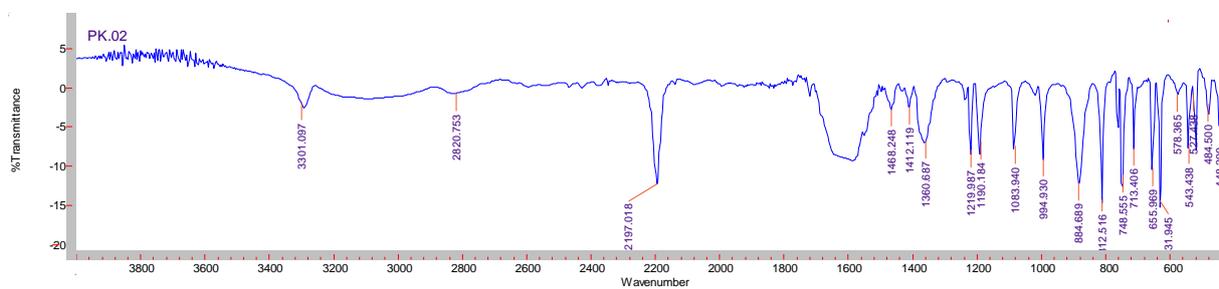
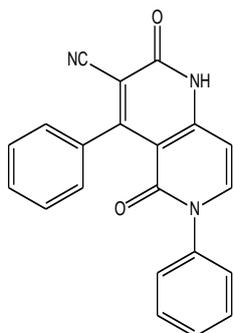


Spectre IR du compose A<sub>2</sub>

## Annexe : 3

**Benzylamine**

## Annexe : 4

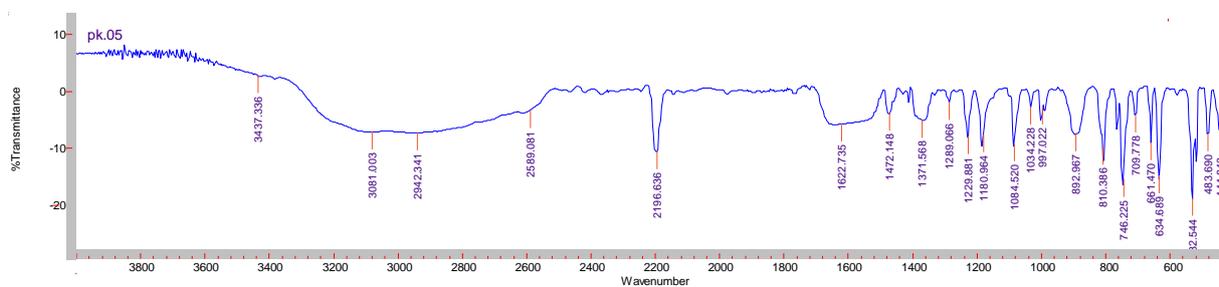
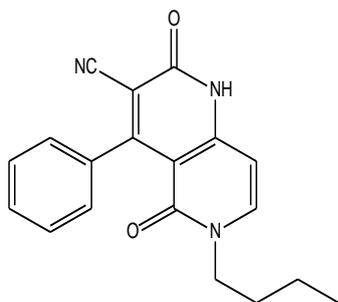


Spectre IR du compose A<sub>4</sub>

Annexe : 5

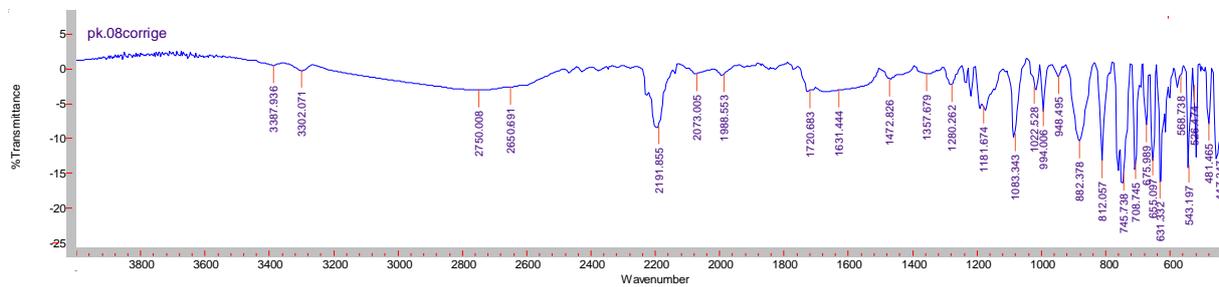
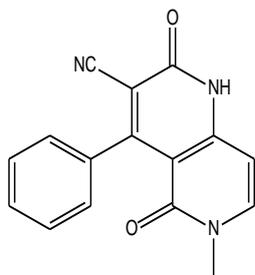
**Sec-butylamine**

Annexe : 6



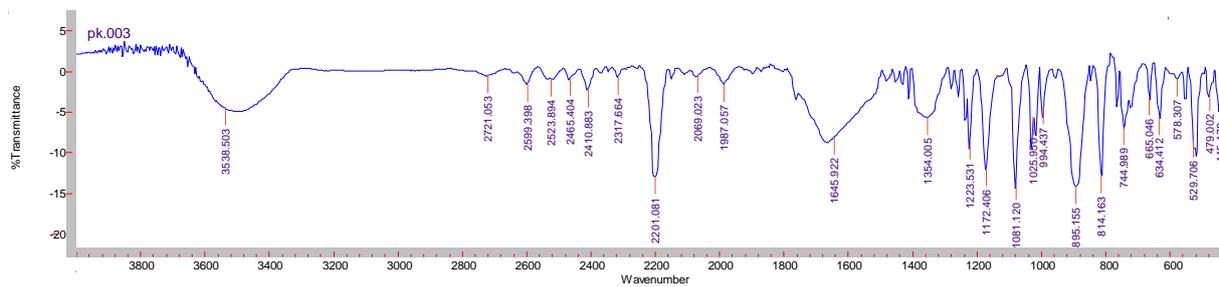
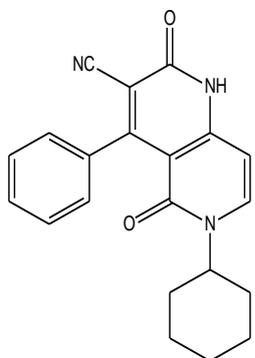
Spectre IR du compose A<sub>6</sub>

Annexe : 7



Spetre IR du compose A<sub>7</sub>

Annexe : 8



Spetre IR du compose A<sub>8</sub>

## ملخص:

الحلقات الغير المتجانسة النيتروجينية لها أهمية كبيرة في المجال الصيدلاني. كما تعد هذه الأخيرة حلقة وصل لمجموعة متنوعة من المركبات ذات الأهمية البيولوجية والعلاجية. تم وصف العديد من الطرق لتكوين هذا النوع من المركبات في الأدبيات.

في الأونة الأخيرة ، يتم ابتكار عدة طرق تركيبية جديدة، سريعة وفعالة لتطوير مركبات حلقة غير متجانسة نشطة بيولوجيًا ملتزمين بمعايير الكيمياء الخضراء. وفي هذا السياق عملنا ينقسم إلى جزأين .

- يصف الجزء الأول من هذا العمل إستراتيجية تركيبية بسيطة وعملية لإعداد 1،6-نافثيريدين-2،5-ديون والتي يتم تنفيذها على خطوتين من ناحية أخرى ، تم تطوير طريقة جديدة تطبيق وفقاً لعملية وعاء واحد، تعد هذه الإستراتيجية فعالة وسريعة و تتم في خطوة واحدة (تفاعل متعدد المكونات)
- الهدف الثاني من هذا العمل مخصص لتطبيق : دراسة التألق الجزيئي لـ 1،6-نافثيريدين-2،5-ديون المركب بناءً على تأثير تباين المذيب ، وتركيز منتجاتنا على انبعاث طيف التألق الجزيئي.

**الكلمات المفتاحية :** الحلقات الغير المتجانسة النيتروجينية ،2-بيريدون، 1،6-نافثيريدين-2،5-ديون ،تفاعل متعدد المكونات ،التألق الجزيئي ، طيف الانبعاث .

## Résumé :

Les hétérocycles azotés sont d'une importance considérable dans le domaine pharmaceutique. Ces derniers sont aussi le lien conducteur d'une variété de composés d'intérêt biologiques et thérapeutiques. Plusieurs voies de synthèse de ce type de composés ont été décrites en littérature.

Récemment, de nouvelles méthodes de synthèse rapides et efficaces sont mise au point pour développer de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs tout en essayant de respecter les critères de la chimie verte. Dans ce contexte se situe notre travail, et il se divise en deux parties.

- La première partie de ce travail décrit une stratégie de synthèse simple et pratique pour la préparation des 1,6-naphthyridine-2,5-diones qui s'effectue en deux étapes. D'autre part, une autre voie été élaborer selon un nouveau procédé en one pot efficace et rapide en une seule étape (réaction multicomposant RMC).
- Le deuxième objectif de ce travail est consacré à une application : étude de la fluorescence moléculaire des 1,6-naphthyridine-2,5-diones synthétisées en se basant sur l'influence de la variation du solvant, et la concentration de nos produits sur l'émission du spectre de fluorescence moléculaire.

**Mots clés :** Les hétérocycles azotes, 2-pyridones, 1,6-naphthyridine-2,5-diones, réaction multi composants, fluorescence moléculaire, spectre d'émission.

## Abstract:

Nitrogenous heterocyclic are of considerable importance in the pharmaceutical field and are the link to a variety of compounds of biological and therapeutic interest. Several synthetic routes for this type of compounds have been described in the literature.

Recently, new fast and efficient synthesis methods are developed to develop new biologically active heterocyclic compounds while trying to respect the criteria of green chemistry. In this context, our work is divided into two parts.

- The first part of this work describes a simple and practical synthetic strategy for the preparation of 1,6-naphthyridine-2,5-diones which is performed in two steps. On the other hand, another route was elaborated according to a new efficient and fast one-pot process in one step (multicomponent reaction RMC).
- The second objective of this work is devoted to an application: study of the molecular fluorescence of the synthesized 1,6-naphthyridine-2,5-diones based on the influence of the variation of the solvent, and the concentration of our products on the emission of the molecular fluorescence spectrum.

**Key words:** Nitrogen heterocyclic, 2-pyridones, 1, 6-naphthyridine-2,5-diones, multicomponent reaction, fluorescence, emission spectrum.