

Département de Chimie

MEMOIRE DE MAGISTER

Option

CATALYSE ET CHIMIE FINE

(Chimie organique)

Présentée par : *Mme BENMANSOUR Yamina née BABA HAMED*

THEME

Synthèse et réactivité des énaminolactones

Soutenu le : 27/ 05 /2010 Devant le jury composé de

Président :	Pr MEKELLECHE. S. M.	Université de Tlemcen
Examineur :	Pr MOKHTARI. M	Université de Tlemcen
	Dr CHOUKCHOU-BRAHAM. N	Université de Tlemcen
	Dr ZIANI-CHERIF. C.	Université de Tlemcen
Encadreur :	Dr MOSTEFA-KARA. B.	Université de Tlemcen

DEDICACES

Avec l'aide de Dieu tout puissant et tous les gens qui m'aiment et qui m'ont soutenus j'ai pu achever ce modeste travail que je dédie à :

Mes parents : merci pour l'amour, la tendresse et le soutien qu'ils m'ont donnés pendant toutes ces années.

Grâce à eux je suis arrivée à devenir ce que je suis maintenant, qu'ils trouvent dans ce mémoire un témoignage d'amour et de reconnaissance.

Mon frère Chakir qui a été toujours là quand il le fallait.

Mon cher mari Karim pour sa patience, son aide et son soutien

Mes meilleurs amies qui ont partagées avec moi les bons et les mauvais moments durant mes études

Toute ma famille, ma belle famille.

Tous mes professeurs qui m'ont appris avec coeur tout ce que je sais.

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé au laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université ABOU BEKR BELKAID, Tlemcen.

Mes sincères remerciements vont à Monsieur le directeur R. BACHIR, Professeur à l'université de Tlemcen pour nous avoir accueilli au sein de son laboratoire.

Je tiens à remercier vivement, Monsieur B. MOSTEFA-KARA, Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, d'avoir accepté de diriger ce travail. Je lui exprime ma sincère gratitude, pour la patience dont il a fait preuve, pour me guider, et pour sa rigueur, qui m'a poussé sur la voie d'un sens accru de la précision.

Je tiens à remercier Monsieur S.M. MEKELLECHE, Professeur à l'université de Tlemcen, qui m'a fait l'honneur de présider le jury.

Je remercie également Mademoiselle M. MOKHTARI Professeur à l'université de Tlemcen d'avoir bien voulu examiner ce travail.

Mes vives remerciements à N. CHOUKCHOU-BRAHAM, Maître de conférences à l'université de Tlemcen, d'avoir accepté de faire partie de notre jury, pour son aide et ses conseils durant les deux années de Magister.

Je remercie encore Monsieur C. ZIANI-CHERIF, Maître de Conférences à l'université de Tlemcen, de nous honorer de faire partie du jury.

Toute ma gratitude va à Monsieur D. VILLEMEN, professeur à l'université de Caen, pour toute son aide qu'il nous a apportée, et d'avoir permis d'effectuer les analyses spectroscopiques.

Je remercie particulièrement M. BENABDELLEH, et A. BENMEDDAH pour l'aide et le soutien qu'ils m'ont apporté durant mon travail de magister, ainsi que pour le temps qu'ils m'ont consacré pour faire les analyses spectroscopiques de mes produits en France et un grand merci à N. RAHMOUN qui m'a aidé à faire les tests biologiques.

Je ne saurais oublier Madame H. MERZOUK, professeur à l'université de Tlemcen de m'avoir laissé travailler dans son laboratoire de "valorisation de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique" et de m'avoir aidé.

Que toutes les personnes du laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique, trouvent mes sincères remerciements et particulièrement Mlle Zahira pour sa présence constante durant toute la période de notre formation.

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



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Je remercie chaleureusement toutes les personnes du laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique, qui m'ont accompagné durant ces années de magister et plus particulièrement à Zahira, merci

J'exprime ma plus profonde reconnaissance à mon mari Karim pour son aide et sa patience, ainsi qu'à ma belle famille.

ABREVIATION.	-----	1
---------------------	-------	---

INTRODUCTION GENERALE.	-----	5
-------------------------------	-------	---

CHAPITRE I : LES 5,6-DIHYDRO-2H-PYRANONES.

A. Généralités.	-----	10
I. Chimie verte.	-----	10
1. Réaction sans solvant.	-----	11
2. Réaction domino.	-----	12
3. Réaction sous micro-onde.	-----	13
II. Exposé du sujet.	-----	14
B. Synthèses des γ-lactones (5,6-dihydro -2H-pyranones) décrites dans la littérature.	-----	15
I. Synthèse des γ -lactones à partir des α -hydroxyacides.	-----	15
II. Synthèse des γ -lactones à partir des Monosaccharides.	-----	16
III. Synthèse des γ -lactones à partir d'alcóols homoallyliques.	-----	17
IV. Synthèse des γ -lactones à partir de D-Glucoheptono-1,4-lactone.	-----	18
V. Synthèse des γ -lactones à partir d'une cétone propargylique.	-----	19
C. Synthèses et réactivités des γ-lactones (5,6-dihydro -2H-pyranones)	-----	21
I. Synthèse des 5,6-dihydro-2H-pyranones.	-----	22
▪ Interprétation des résultats.	-----	22
▪ Proposition des mécanismes.	-----	23
II. Réactivité des 5,6-dihydro-2H-pyranones.	-----	25
1. Hydrolyse de la fonction CN de la γ -lactone en amide.	-----	25
2. Condensation des aldéhydes sur les méthyle- γ -lactones.	-----	25

cétal sur les méthyle- - lactones. -----	28
III. Synthèse des aminopyridines (cyclisation). -----	31
▪ Interprétation des résultats. -----	35
D. Conclusion. -----	36
E. Références bibliographique. -----	37

CHAPITRE II : LES 5,6-DIHYDRO-2H-PYRIDONES.

A. Généralités. -----	40
B. Synthèses des -lactames (5,6-dihydro -2H-pyridones) décrites dans la littérature. -----	42
I. Synthèse des -lactames à partir de la L- sérine. -----	42
II. Synthèse des -lactames à partir d'une amine et d'un monoacide. -----	43
III. Synthèse des -lactames à partir du chlorure de chloroacétyle. -----	44
C. Synthèses et réactivités des -lactames (5,6-dihydro -2H-pyridones. -----	46
I. Synthèse des 5,6- dihydro-2H-pyridones. -----	46
1. Synthèse des cyanoacétamides. -----	46
2. Condensation des cyanoacétamides. -----	47
▪ Proposition des mécanismes. -----	48
II. Réactivités des 5,6- dihydro-2H-pyridones. -----	50
1. Condensation des aldéhydes sur les méthyle- -lactames. -----	50
2. Condensation du DMF acétal sur les méthyle- - lactames. -----	52
III. Synthèse des aminopyridines (cyclisation). -----	54
D. Conclusion. -----	56
E. Références bibliographiques. -----	57



PDF Complete

*Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

60

PARTIE EXPERIMENTALE.

65

ANNEXES I:

Essais biologiques..... 83

ANNEXES II:

Analyses Spectroscopiques..... 88

ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

AcOEt : acétate d'éthyle.

Ar : aryle.

Arom: aromatique (RMN ^1H).

^{13}C : isotope carbone, Z=13.

$^{\circ}\text{C}$: degré Celsius.

CDCl_3 : chloroforme deutérié.

CH_2Cl_2 : dichlorométhane.

cm : centimètre.

δ : déplacement chimique.

Δ : chauffage.

d : doublet.

DMFDMA : diméthylformamide diméthylacétal.

Et : éthyle.

EtOH : éthanol.

g : gramme.

^1H : proton.

h : heure.

hex : hexane.

Hz : hertz.

IR : infrarouge.

J : constante de couplage.

m : multiplet ou mètre.

Me : méthyle.

MeOH : méthanol.

min : minute.

mL : millilitre.

mmHg : millimètre de mercure.

mmole : millimole.

MO : micro-ondes.

P.E : point d'ébullition.

ABREVIATIONS

Pf : point de fusion.

Ph : phényle.

ppm : partie par million.

q : quadruplet.

R : alkyle.

Rdt : rendement.

RMN: résonance magnétique nucléaire.

Rf : rapport frontal.

s : singulet ou seconde.


SN : substitution nucléophile.

t : triplet.

t a : température ambiante.

torr : 1/ 760 atm.

UFC : unité formant colonie.



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

INTRODUCTION GENERALE



PDF Complete

*Your complimentary use period has ended.
Thank you for using PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

INTRODUCTION GENERALE :

Le travail de la plupart des chimistes organiciens est en relation, directement ou indirectement, avec deux activités principales : la détermination des structures et la synthèse. Environ trois millions de composés organiques ont été isolés et caractérisés ; leurs structures sont maintenant connues avec précision. On isole tous les jours de nouveaux composés, à partir de sources naturelles, à partir de processus industriels et à partir de synthèse de laboratoire. Certains de ces composés présentent des propriétés qui les rendent intéressants pour certaines applications, d'autres sont toxiques.

De nos jours, pour des raisons écologiques et économiques, la chimie organique est confrontée à l'obligation croissante d'optimiser ses synthèses, la mise en œuvre de principes pour réduire et éliminer la génération ou l'usage de substances néfastes, par de nouveaux procédés et des voies de synthèses respectueuses à l'environnement. Le développement de ces travaux a concouru à l'émergence d'un nouveau concept : la chimie verte.

Quelques conditions dites -vertes- ont été le fil conducteur pour la majorité de nos synthèses :

- l'utilisation des réactions sans solvant souvent à l'état solide présente beaucoup d'avantage ; pollution réduite, coûts réduits, possibilité de travailler à haute température.

omino ou cascade permet de pouvoir former
ence, et ce, sans savoir à isoler les intermédiaires,
changer les conditions réactionnelles ou ajouter des réactifs.

Ce travail est divisé en deux parties:

- Synthèse des 5,6-dihydro-2H-pyranones.
- Synthèse des 5,6-dihydro-2H-pyridones.

Dans un premier chapitre nous décrivons les différentes méthodes de synthèse des α -lactones, insaturées, décrites dans la littérature, ainsi que leurs intérêts biologiques. La structure de ces lactones est présente dans de nombreux composés naturels, tel que: la (-)-Goniothalamine, la Massoialactone et la Strictifoline (Schéma 1).

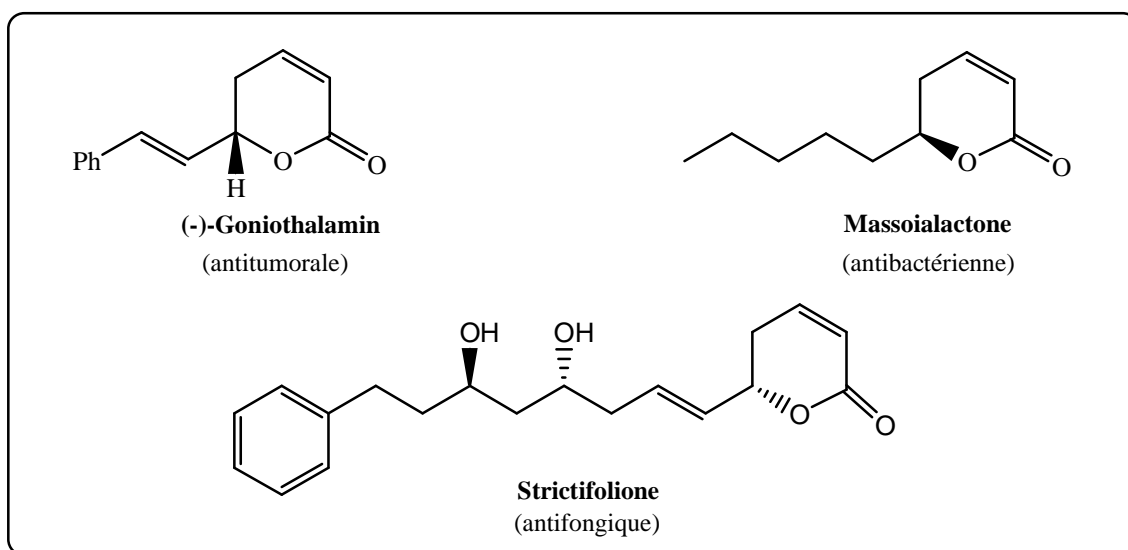


Schéma 1

Nous présenterons la synthèse de ces 5,6-dihydro-2H-pyranones à partir de α -cétole et de cyanoacétate d'éthyle.

Profitant de l'acidité des groupements méthyle en position 4 de l'hétérocycle, nous avons condensé divers aldéhydes, ainsi que le DMF acétal pour obtenir respectivement des α -lactones polyinsaturées et des énamino- α -lactones.

amino- -lactones ; nous a amené à concevoir des avoir des activités biologiques intéressantes

(Schéma 2).

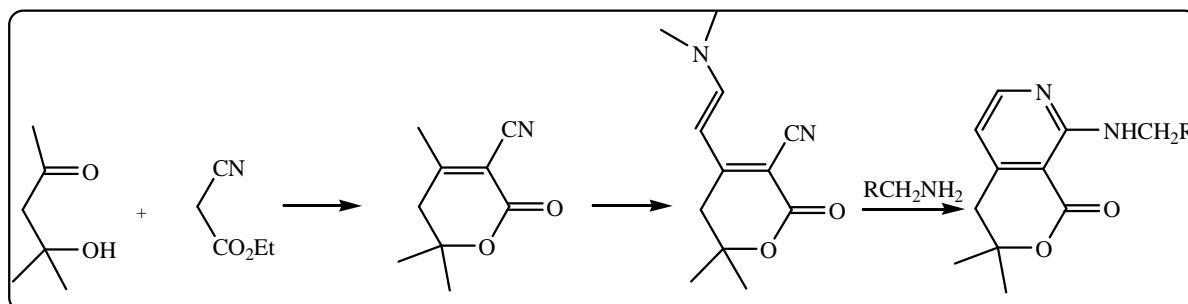


Schéma 2

Dans le deuxième chapitre, nous avons étendu la méthode d'obtention des - lactones aux -lactames en condensant le -cétole sur le cyanoacétamide. Nous n'avons rencontré que peu d'exemple en bibliographie de composés qui possèdent au sein de leur structure, ce genre de hétérocycle, nous citerons à titre d'exemple : la (N-(4-5-benzyl)- 5,6-dihydropyridine-2-one) et le Finastéride (Schéma3).

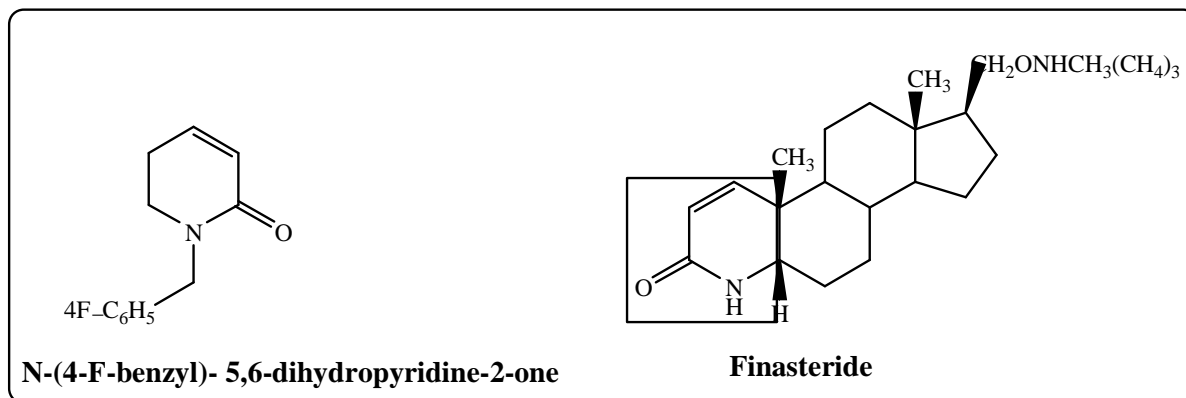


Schéma 3

De la même manière qu'avec les -lactones, nous avons fait réagir le méthyle en position 4 des -lactames, selon des réactions de condensations, pour obtenir de nouveaux composés tel que les -lactames polyinsaturés et des énamino- -lactames (Schéma4).

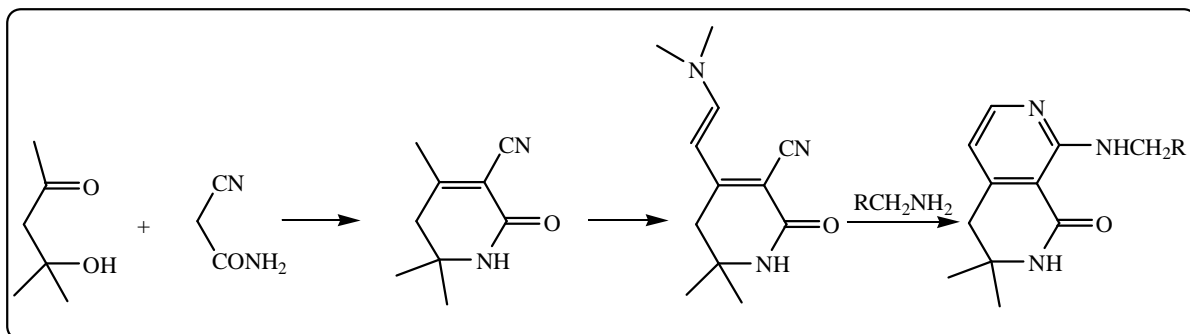


Schéma 4

Des mécanismes réactionnels permettant l'accès aux différents produits préparés seront suggérés et commentés.

CHAPITRE I :
LES 5,6-DIHYDRO-2H-PYRANONES

A. -GENERALITES :

I. -CHIMIE VERTE :

La chimie verte est un concept récent dans l'histoire de l'homme, intimement liée à l'impact de l'activité humaine [1], qui tout au long de l'expansion intense de l'ère industrielle a déversé de manière anarchique et incontrôlée des substances chimiques dans les airs, les eaux et les sols [2].

Cette nouvelle chimie repose sur des concepts qui révolutionnent notre activité industrielle et ouvre un champ immense de recherches très sophistiquées et novatrices. Il s'agit de limiter la production de sous-produits entre une matière première et un produit final, de récupérer et de recycler des déchets aussi réduits que possible. Des solvants non toxiques pour l'environnement et notre santé peuvent être choisis. L'époque du gaspillage de l'énergie est révolue ; elle sera économisée et diversifiée. Ces principes de bon sens orientent notre comportement et nos choix de société [3].

Chaque composé chimique produit est pensé et évalué en fonction de sa toxicité, en privilégiant les matières premières renouvelables et en utilisant des catalyseurs qui facilitent les réactions [4]. Les conditions de température, de pression et le choix d'une phase liquide, solide ou gazeuse sont examinés. L'examen de l'ensemble de la vie d'un produit s'inscrit dans une démarche de développement durable et de respect de la planète pour les générations futures.

évolutionnent la chimie actuelle, il faut citer les supercritiques : ce sont des fluides visqueux comme un gaz et denses comme un liquide tout en pouvant redevenir gazeux ou liquides. Ces techniques sont particulièrement efficaces dans l'agroalimentaire, la pharmacie ou le traitement des effluents organiques [5].

Tout solvant a pour rôle de dissoudre une substance en la diluant sans la modifier et sans se modifier lui-même. Il faut remplacer les solvants organiques qui sont des molécules dangereuses par d'autres molécules dépourvues de nocivité et de plus récupérables.

Plusieurs techniques, satisfaisant ces conditions ont pu être développées, on peut citer à titre d'exemple :

1. -Réactions sans solvant :

De nombreux solvants organiques sont nocifs du point de vue de l'écologie et de la santé publique, et dangereux car souvent volatils et inflammables. Des solvants alternatifs ont été proposés, comme l'eau, les liquides ioniques ou le CO₂ supercritique [6].

Toutefois, le meilleur solvant d'un point de vue écologique reste l'absence de solvant, d'autant qu'une fois le dogme habituel dépassé « pas de réaction sans solvant » il a été observé que l'absence de solvant peut être bénéfique pour le déroulement d'une réaction [7]. De plus, dans certains cas, l'un des réactifs qui est liquide peut servir de solvant à la réaction.

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

Nous citerons comme exemple l'addition de Michael du 2- phénylcyclohexanone et de la chalcone pour obtenir une cyclohexanone 2,6-disubstituée avec un rendement de 99% [8] (Schéma 1).

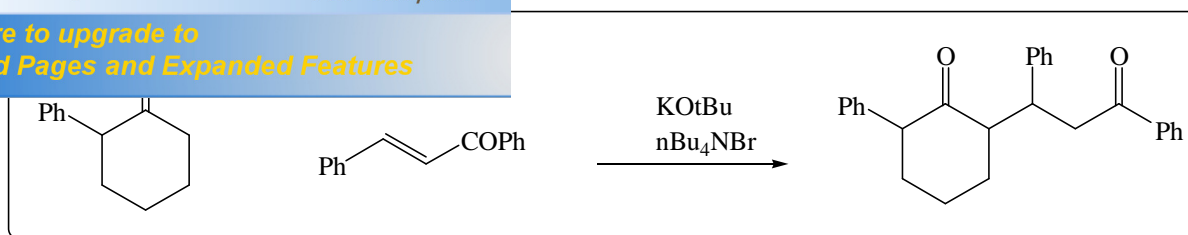


Schéma 1

2. -Réaction domino :

Les réactions domino ont trouvés une place croissante dans la synthèse organique. De nombreuses synthèses de produits naturels ainsi que de nombreuses méthodologies ont été élaborées [9].

Selon Tietze, une réaction domino est une réaction faisant intervenir la formation de deux ou plusieurs liaisons C-C. Ces liaisons apparaissent dans le même milieu réactionnel sans ajout de réactif ou de catalyseur, et chaque réaction suivante résulte de la formation d'une fonctionnalité de l'étape précédente [10].

Au départ, ce concept à été développé afin de réduire le nombre d'étapes et de réaliser une économie d'atomes pour la synthèse de composés naturels complexes.

La conception optimale d'une réaction domino doit permettre de préparer des composés complexes à partir de substrats simples et facile d'accès.

A partir de ce concept, la synthèse domino des 5,6-dihydro-2H-pyran-2-ones qui s'est faite par hydroalkylation des alkynoates avec des methylenes actifs (Schéma 2) [11].

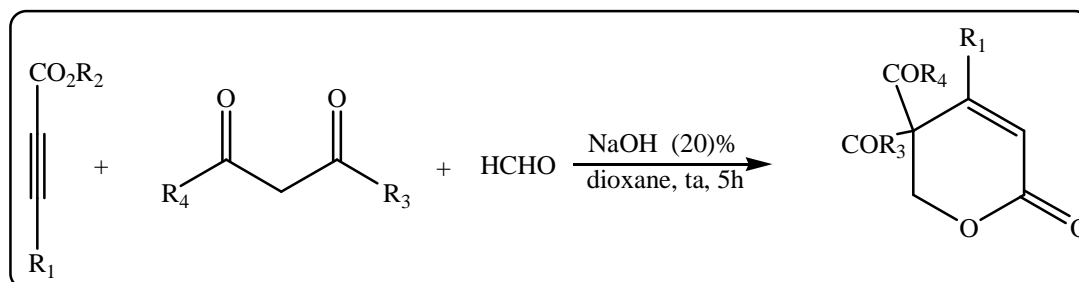


Schéma 2

o-onde :

Les fours à micro-onde sont utilisés depuis la fin des années 1990 dans les laboratoires de chimie (synthèse assistée par micro-ondes) [12].

Dans une réaction chimique, les micro-ondes vont activer directement les ions ainsi que la plupart des molécules qui possèdent un moment dipolaire. Étant donné que le transfert d'énergie entre les micro-ondes et les molécules est extrêmement rapide (de l'ordre de la nanoseconde), les molécules de réactif ou de solvant sont incapables de relaxer complètement (de l'ordre du dixième de microseconde) et d'atteindre l'équilibre thermique. Cela a créé ainsi un état hors-équilibre qui se traduit par une température instantanée des molécules. Cette température n'est pas directement mesurable, mais est bien plus grande que celle mesurée [13].

La synthèse assistée par micro-ondes a trouvé ses premières applications en chimie organique, où certaines réactions se sont révélées 1 000 fois plus rapides avec un chauffage micro-ondes qu'avec un chauffage traditionnel (bain d'huile, plaque chauffante, etc.).

Dernièrement, les travaux se multiplient également dans le domaine de la synthèse de la phénytoïne à partir du benzyle est connue sous le nom de synthèse de Biltz, du nom du chimiste allemand Heinrich Biltz [14]. Sans application immédiate, ses propriétés anticonvulsives seront mises en évidence en 1937 [15]. Hormis son action dans le traitement des crises d'épilepsie, la phénytoïne présente des propriétés anti-arythmique, mais est également utilisée contre l'hypertension artérielle, les psychoses, comme antidépresseur, etc.

La synthèse classique [16] a été transposée sous micro-ondes sur argile. Cette synthèse a fait l'objet de publications récentes [17], mais c'est un mode opératoire différent, développé indépendamment, qui est proposé ici (Schéma 3).

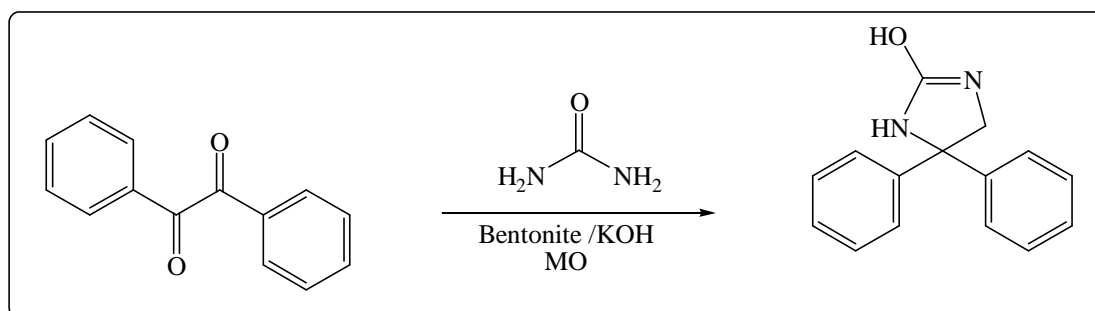


Schéma 3

Qu'elle soit « propre » ou « verte », la chimie d'aujourd'hui vise à limiter la production de polluants et de déchets, économiser la quantité de matière première et d'énergie, tout en réduisant les risques pour la santé

II. -EXPOSE DU SUJET :

Afin de construire des molécules originales ou des molécules biologiquement actifs, respectant à la fois les critères écologiques, la synthèse des hétérocycles offre plusieurs avantages grâce aux multiples applications dans la chimie organique.

Les -lactones , insaturées sont des molécules attrayantes, car elles présentent des activités biologiques variées et possèdent une richesse fonctionnelle exploitable pour la synthèse organique.

L'intérêt est de développer une méthode qui permet à la fois de simplifier suffisamment de substances, pour des études biologiques. Pour cela nous sommes intéressés à l'étude des 5,6-dihydro-2H-pyranones, qui répondent à ces avantages [18] (Schéma 4).

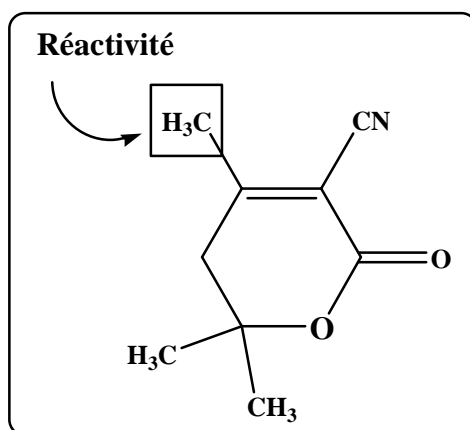


Schéma 4

o-2H-pyranones, nous a amené à préparer, par
, les aminopyridines.

Au regard de ces propriétés, nous avons développé une nouvelle voie facile, simple pour la synthèse des aminopyridines tout en essayant de respecter les critères de la chimie verte.

Pour cela nous proposons le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 5):

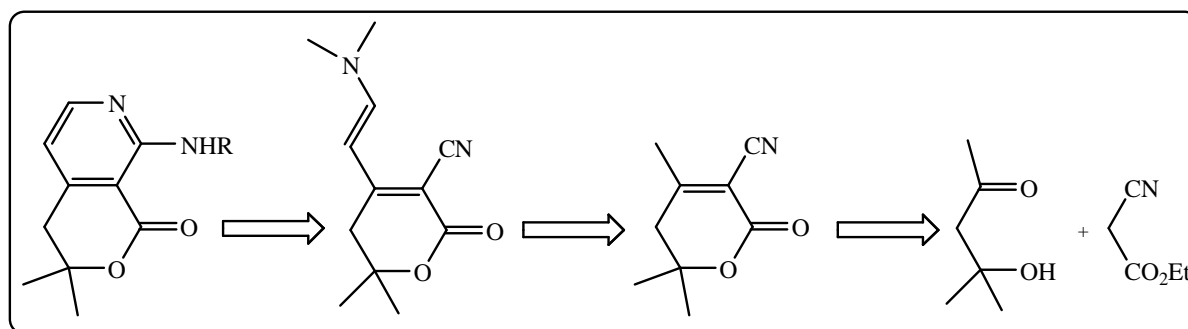


Schéma 5

L'étape clés dans cette synthèse est la préparation des 5,6-dihydro-2H-pyranones.

Nous citerons quelques méthodes de synthèse de ce type de hétérocycle décrites dans la littérature :

B. SYNTHÈSE DES -LACTONES (5,6-DIHYDRO-2H PYRANONES) DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE - ACTIVITÉS BIOLOGIQUES :

I. -Synthèse des -lactones à partir des -Hydroxy-acide :

La -lactone est un hétérocycle oxygéné, provenant de la cyclisation (ou lactonisation) d'hydroxy-acides [19]. Elle se forme de différentes manières (Schéma 6) :

- A partir de l'hydroxy acide conjugué où la -lactone se forme spontanément.

ant X en position de la fonction COZ, la double
t HX sous des conditions douces, ce qui permet

d'obtenir la -lactone.

- En absence d'une double liaison et d'un groupe partant X, une déshydrogénation est nécessaire pour la formation de la -lactone

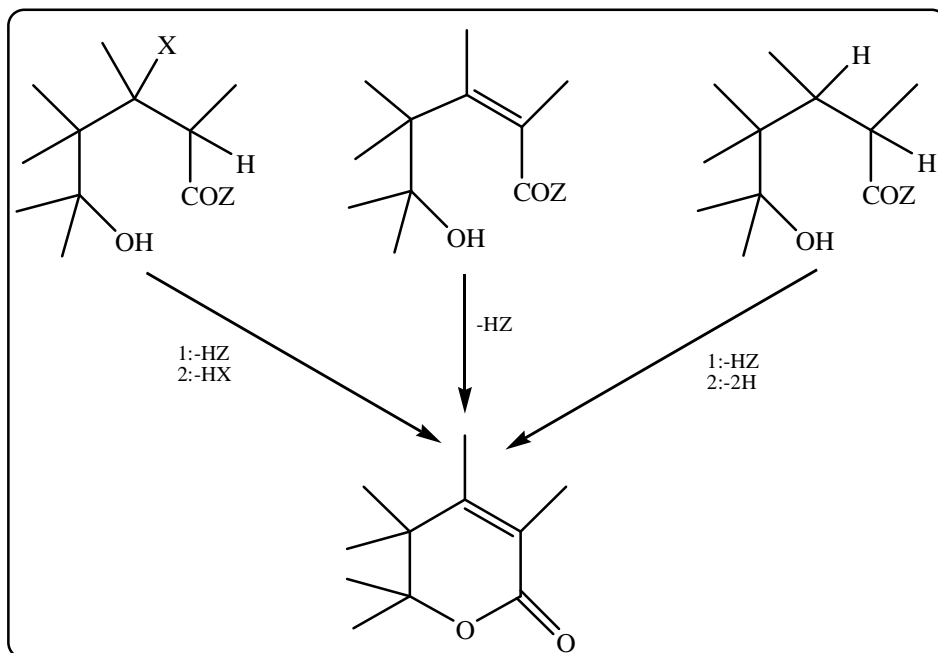


Schéma 6

II. -Synthèse des -lactones à partir des Monosaccharides:

Les monosaccharides sont souvent employés en tant que précurseurs chiraux dans la synthèse des composés naturels [20]. En 1984, Lichtenthaler et coll [21] ont montré la préparation de l'acide parasorbique à partir de la L-Rhamnose en trois étapes [22] (Schéma 7).

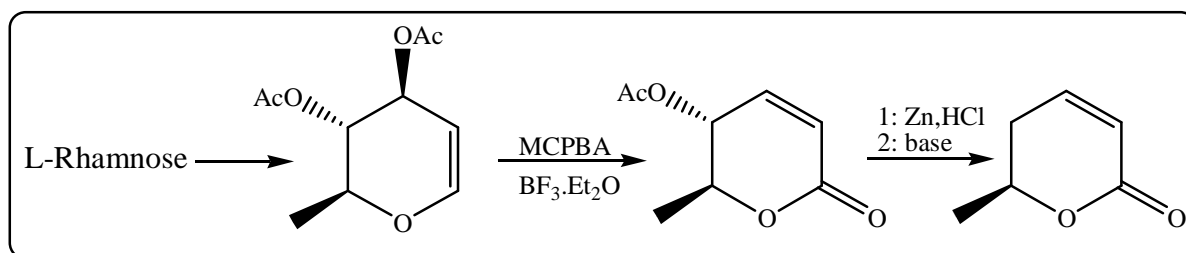


Schéma 7

partir d'alcóols homoallyliques :

L'équipe de Keck [23], s'est intéressé à la préparation de lactones α,β -insaturées à partir d'alcóols homoallyliques. Elle a ainsi développée une synthèse à partir de la réaction de α -acétoxy aldéhydes avec l'énolate de lithium (Schéma 8).

Le α -acétoxy aldéhyde, obtenu par ozonolyse de l'alcóol homoallylique correspondant, est additionné à l'énolate de lithium. Une migration d'acétate, suivie d'une lactonisation et d'une β -élimination permet d'obtenir la lactone désirée.

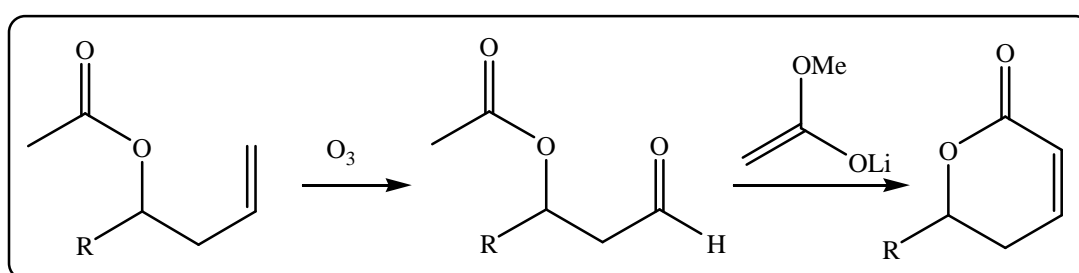


Schéma 8

IV. -Synthèse des α,β -lactones à partir du D-Glucoheptono-1,4-lactone :

Les pyrones antifongiques **I** et **II** isolés de la plante *Ravensara anisata*, une espèce trouvée au Madagascar sont synthétisées à partir du D-Glucoheptono-1,4-lactone commercial [24] (Schéma 9).

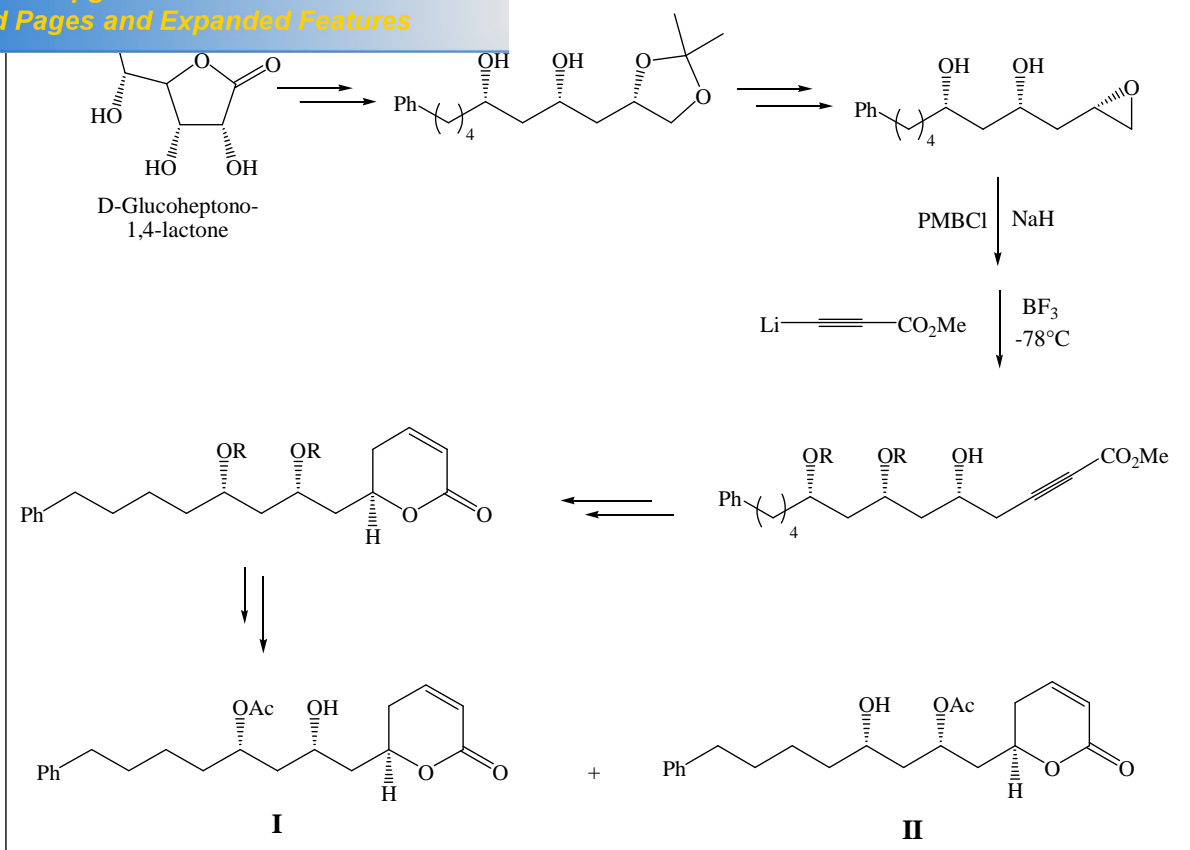


Schéma 9

V. -Synthèse des -lactones à partir d'une cétone propargylique:

Midland [25] a réalisé une synthèse énantiosélective de Massoialactone, qui a été basée sur la réduction asymétrique d'une cétone propargylique (Schéma 10).

La Massoialactone est une substance naturelle, elle est particulièrement intéressante puisqu'elle agit comme régulateur de croissance de plantes [26].

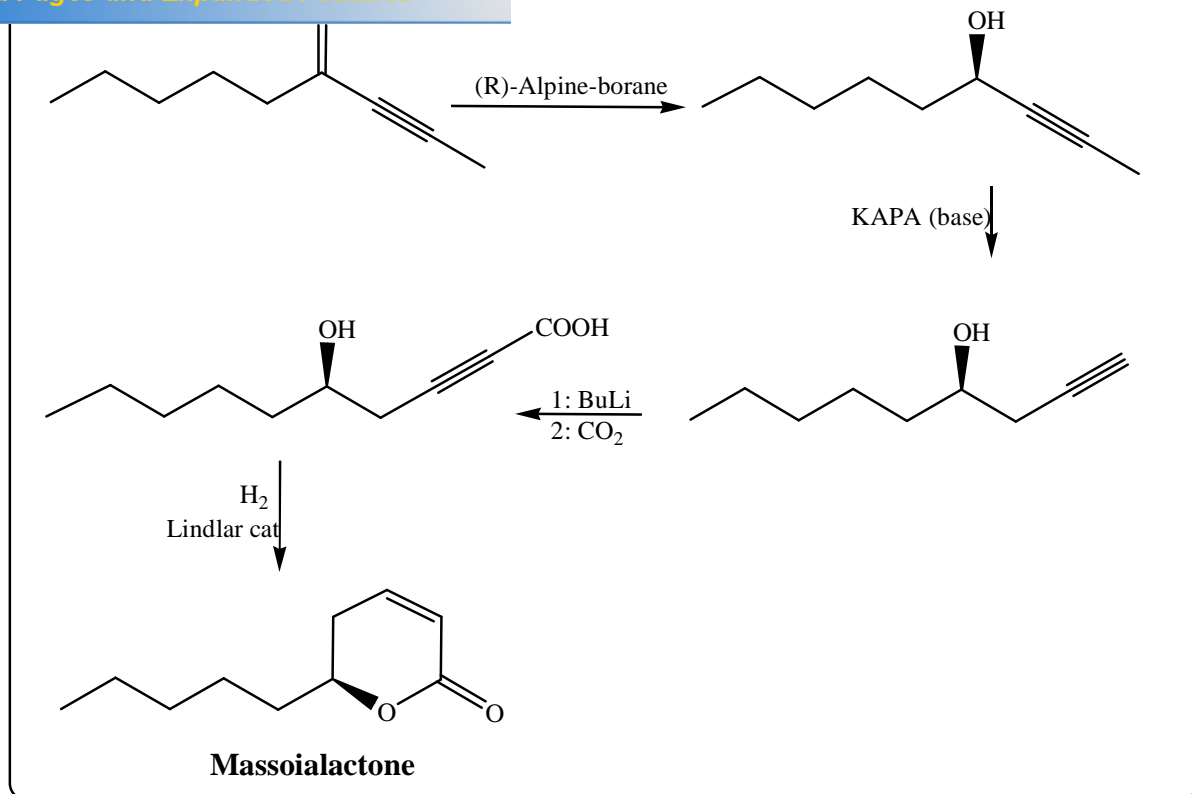


Schéma 10

C. SYNTHÈSES ET REACTIVITES DES α -LACTONES , INSATUREES :

Nous proposons la synthèse en une seule étape de différentes α -lactones , insaturées, qui se fait par condensation de différents composés à méthylène actif avec le α -céto.

Les α -céto utilisés pour ce genre de réaction sont soit commerciaux, soit préparés à partir des cétones.

▪ Synthèse des α -céto à partir des cétones :

La synthèse des α -céto se fait généralement par réaction de aldolisation ou de cétoalisation, on peut citer comme exemple la dimérisation d'une cétone énolisable :

les cétones énolisables conduisent à des -
réaction qui permet la création d'une nouvelle

liaison C-C [27].

La difficulté dans cette réaction est de s'arrêter au stade de -cétol car la réaction se poursuit généralement par une crotonisation (Schéma 11).

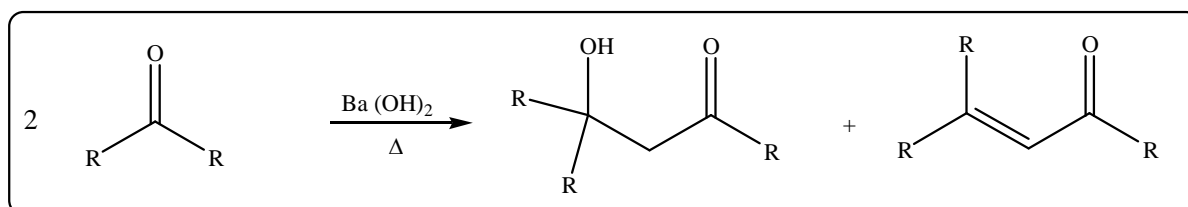


Schéma 11

Spencer et al [28], ont montrés que la réaction d'aldolisation de différents aldéhydes aromatiques avec des cétones peut se faire en présence d'un catalyseur organique qui est la L-prolinamide. Cette réaction permet d'obtenir des -cétols avec d'excellent rendement sans réaction de crotonisation (Schéma 12).

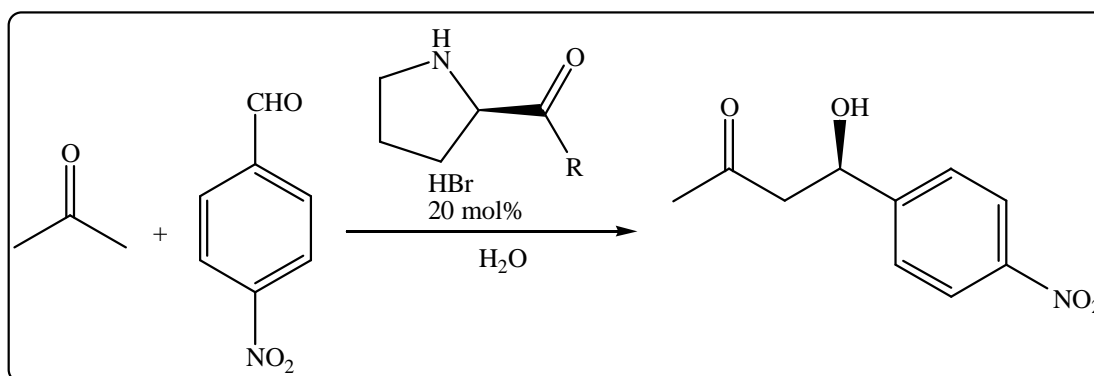


Schéma 12

D'autres réactions d'aldolisation de différents aldéhydes aromatiques avec des cétones cycliques ou acyclique en présence de D-glucosamine sont décrites [29].

La D-glucosamine, qui est un sucre aminé naturel agit comme un catalyseur organique dans la réaction d'aldolisation [30, 31]. Cette réaction se déroule dans l'eau seulement avec des quantités équimolaires d'aldéhydes et de cétones aromatiques (Schéma 13).

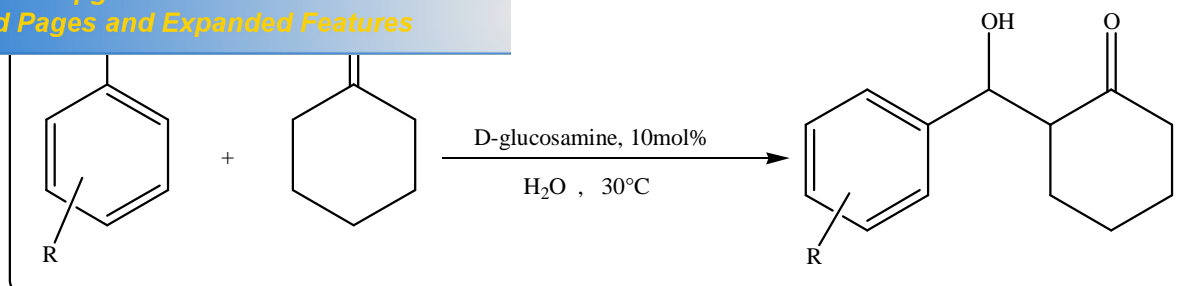


Schéma 13

Dans notre travail, nous avons utilisés exclusivement le α -cétole (4-hydroxy-4-méthyl-2-pentanone) commercial pour synthétiser les α -lactones, insaturées.

I. -Synthèse des 5,6-dihydro-2H-pyranones :

Nous nous sommes inspirés des réactions de condensation des α -hydroxycétones sur des esters à méthylène acide décrites par Avetisyan [32, 33], (Schéma14) pour la synthèse des α -lactones, insaturées.

Les bases utilisées pour ce genre de réaction sont en général l'éthylate de sodium ou la pipéridine [34].

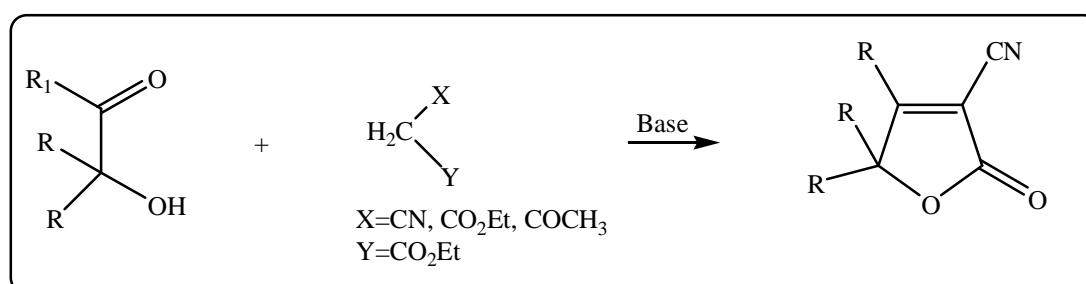
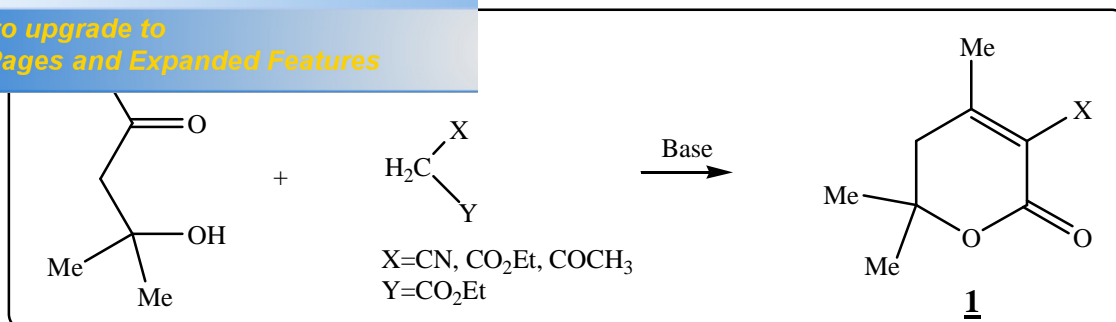


Schéma14

Dans notre cas le α -cétole a été remplacé par le α -cétole et nous avons ainsi préparé différentes 5,6-dihydro-2H-pyranones substituées par condensation en milieu basique d'esters possédant un méthylène acide sur le 4-hydroxy-4-méthyl-2-pentanone (condensation de KNOEVENAGEL), (Schéma 15).



Dans notre cas, les esters à méthylène acide utilisés sont le cyanoacétate d'éthyle, le malonate de diéthyle et l'acétoacétate d'éthyle. Seule la condensation avec le cyanoacétate d'éthyle a conduit à la γ -lactone avec de bon rendement.

Les divers essais effectués sur le malonate de diéthyle et l'acétoacétate d'éthyle n'ont pas conduit au résultat recherché.

L'acidité du « méthylène actif » est attribuée à l'effet inductif électroattracteur et à la possibilité de délocalisation de la charge négative de l'anion. Cela nous permet de dire que le groupe méthylène du cyanoacétate d'éthyle est plus acide que celui du malonate de diéthyle que celui de l'acétoacétate d'éthyle.

Nous avons utilisé différentes bases pour effectuer les réactions de condensations :

L'utilisation de la triéthylamine (Et_3N), de l'imidazole, de la morpholine ou de fluorure de potassium adsorbé sur Alumine ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot \text{KF}$) dans différentes conditions, n'a pas donné les γ -lactones correspondantes.

Dans ces conditions, il y aurait coupure basique du β -cétole et /ou crotonisation.

L'acétate d'ammonium, représentant un milieu tampon semble être la base la mieux adaptée pour l'obtention des γ -lactones saturées, insaturées avec des rendements satisfaisants.

La synthèse des lactones est décrite dans la littérature en utilisant un système de catalyse par transfert de phase [35]. Nous avons tenté d'utiliser un milieu eau/toluène avec un agent de transfert de phase : le bromure de tetrabutylammonium ; mais sans aucun résultat.

paration des α -lactone , insaturées :

▪ **Première proposition:**

Le premier mécanisme débiterait par une condensation de Knoevenagel suivie d'une transesterification (Schéma 16).

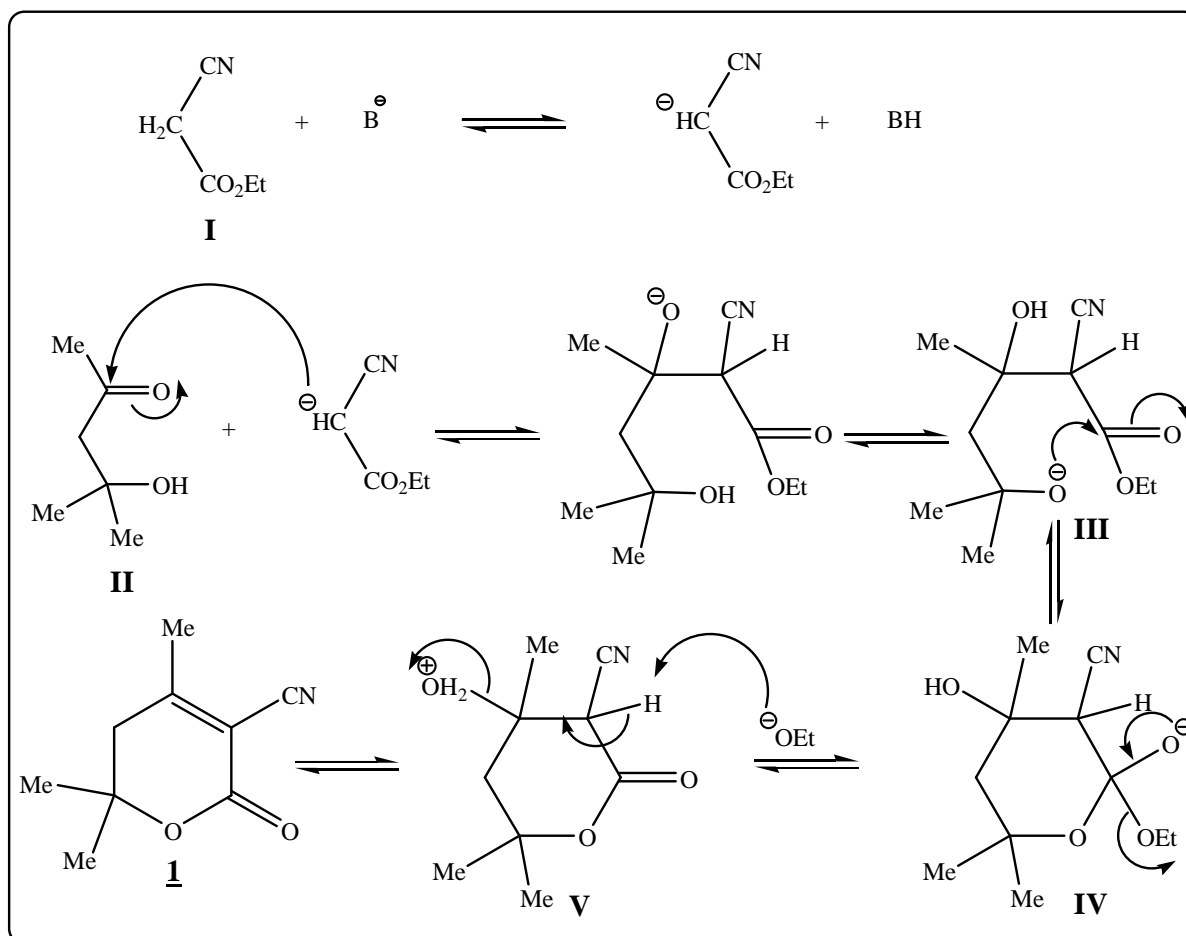


Schéma 16

La réaction débiterait par déprotonation, par une base, de l'hydrogène acide du méthylène actif I ; le nucléophile ainsi généré se condense sur la fonction carbonyle carbonyle du composé II. Le produit intermédiaire obtenu III, subit une transesterification intramoléculaire qui donne la lactone V, qui se déshydrate en milieu basique pour donner la α -lactone 1.

Le deuxième mécanisme débuterait par une transestérification suivie d'une condensation de Knoevenagel (Schéma 17).

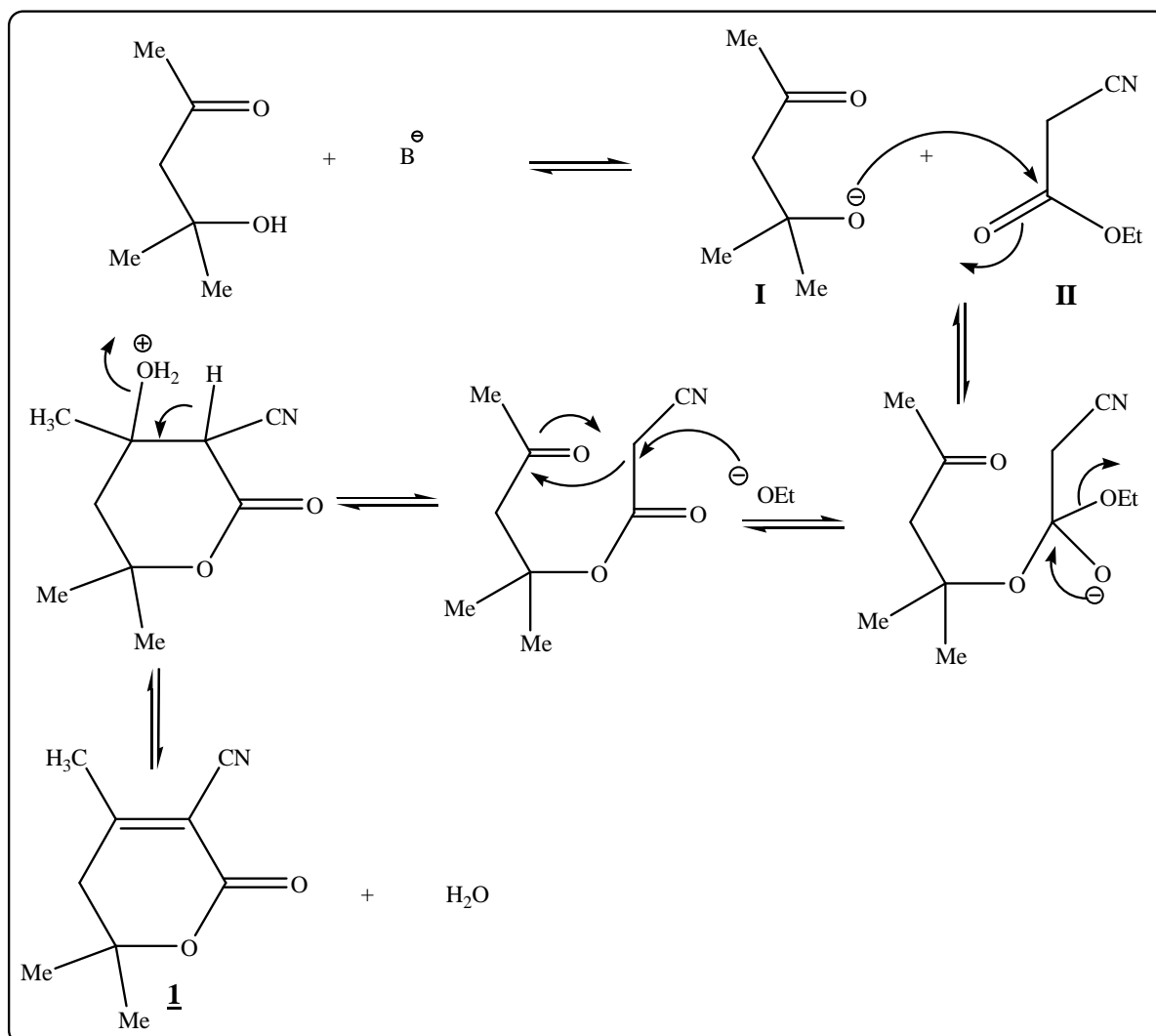


Schéma 17

La réaction débuterait par une attaque nucléophile de l'oxygène de l'alcool **I** sur la fonction carbonyle du méthylène actif **II**, en suite condensation intramoléculaire avec départ de molécule d'eau pour former la - lactone **1**.

Dans le cas des -lactones ; certains arguments de la littérature pencherait pour la deuxième proposition de mécanisme [36, 37].

cerner les α -lactones, nous n'avons pas d'éléments
autre des deux mécanismes.

II. -Réactivités des 5,6-dihydro-2H-pyranones :

1. Hydrolyse de la fonction CN de la α -lactone en amide :

Une des méthodes pour réaliser cette transformation est l'utilisation de l'acide sulfurique concentré, suivi d'une neutralisation avec de l'ammoniaque [38]. (Schéma 18)

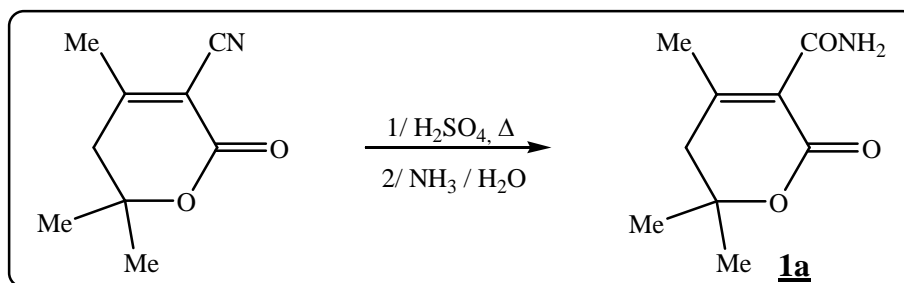


Schéma 18

Le faible rendement du produit **1a**, ne nous a pas permis d'exploiter ce produit pour la suite des synthèses.

2. Condensation des aldéhydes sur le 4,6,6-triméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile **1** :

Les α -lactone, insaturées possèdent un groupement méthyle acide en position 4, réagissent facilement avec des aldéhydes et des DMF acétals pour donner des α -lactone polyinsaturés.

L'effet attracteur des deux groupes CN et CO transmis à travers la double liaison du cycle lactonique, confère aux protons du groupe méthyle en position 4 une acidité comparable à celle d'un méthylène actif.

La condensation des aldéhydes sur les méthyles lactones ont été réalisées d'abord sur des γ -lactones, insaturées [39], leur produits ont donnés de très bon résultats avec de très bon rendements, l'idée était donc de généraliser cette procédure sur les γ -lactones, insaturées.

Une nouvelle série de γ -lactones polyinsaturées ont été synthétisées par condensation des γ -lactones, insaturées avec des aldéhydes aromatiques ou bien aliphatiques en présence d'une quantité catalytique de base (Schéma 19). La base est utilisée en quantité catalytique afin d'éviter l'ouverture du cycle lactonique.

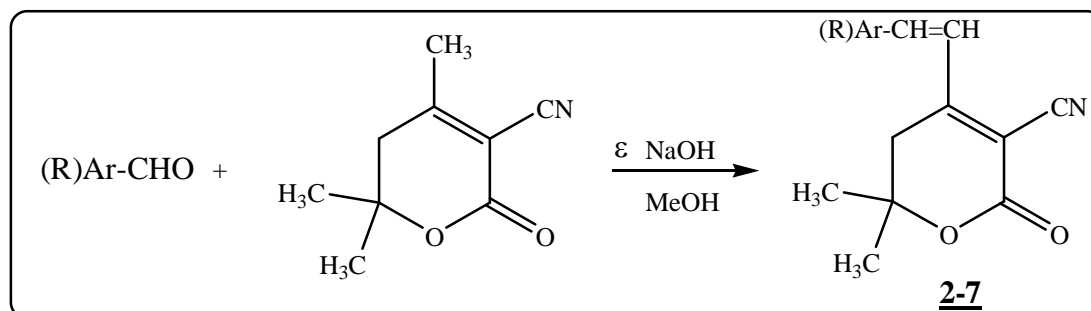


Schéma 19

Nous avons utilisés plusieurs aldéhydes, les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau 1 :

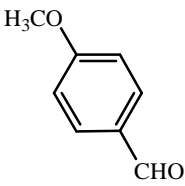
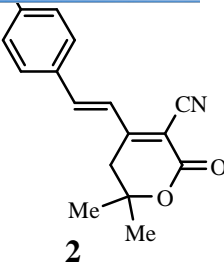
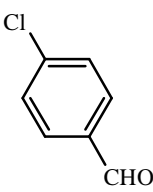
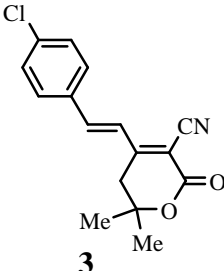
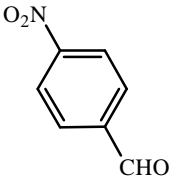
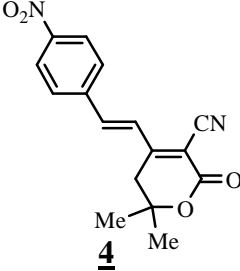
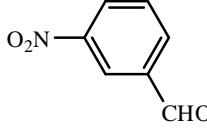
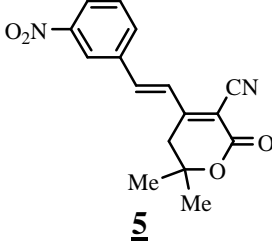
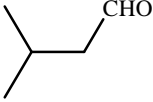
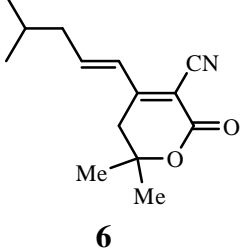
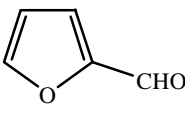
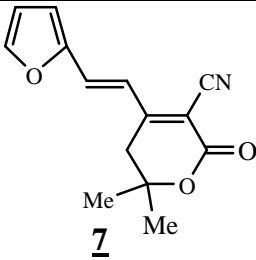
		Rdt(%)	Pf (°C)
	 <p>2</p>	57	203
	 <p>3</p>	77	168
	 <p>4</p>	60	236
	 <p>5</p>	40	224
	 <p>6</p>	30	150
	 <p>7</p>	65	130

Tableau 1

réaction un seul stéréoisomère ; le stéréoisomère E
constante de couplage des protons vinyliques

exocyclique est de $J_{H-H}=16$ Hz.

▪ Mécanisme de formation des méthyles -lactones , insaturées :

La réactivité des carbanions dépend du degré de stabilité de la charge négative.
La présence du groupe δ CN qui présente un caractère attracteur en position 3 favorise
la formation du carbanion (Schéma 20).

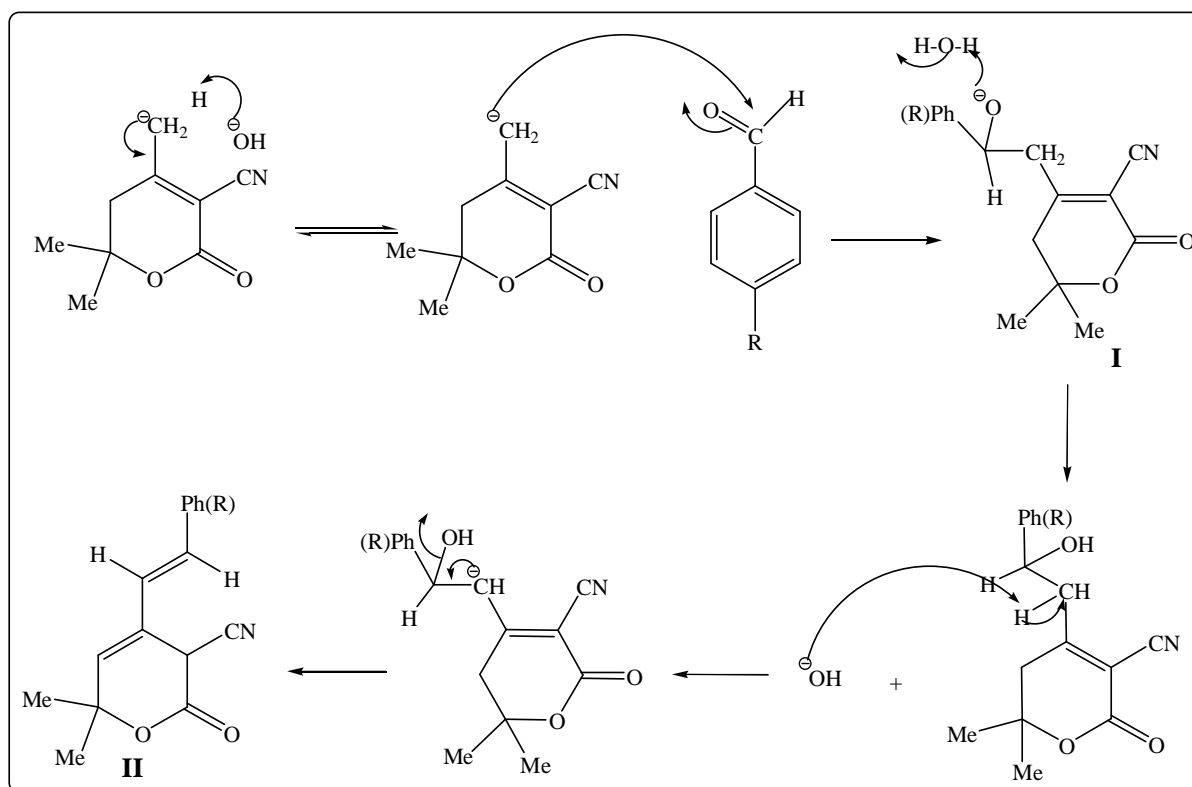


Schéma 20

Le mécanisme de cette réaction débute par une addition du groupe méthyle
de la lactone sur la fonction carbonyle pour former I, suivie d'une crotonisation pour
former le composé II.

F acétal sur le 4,6,6-triméthyl-2-oxo-5,6-dicyanobitrile:

Les formamide acétals sont très utiles pour la synthèse des énamines à partir des réactifs possédant des méthylènes actifs comme le montre la réaction générale suivante [40] (Schéma 21) :

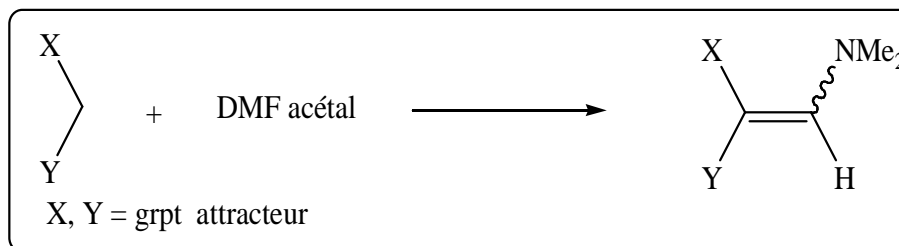


Schéma 21

Les énaminones ont été beaucoup utilisées en chimie organique [41] et récemment, Stanovnik et Svete [42] ont publié deux revues détaillées sur les synthèses de ces dérivés et leur utilisation en tant qu'intermédiaires synthétiques en chimie hétérocyclique [43].

En 1978 Baldwin [44], a préparé différentes énaminones selon le Schéma suivant dans des conditions douces, sans solvant à température ambiante (Schéma 22).

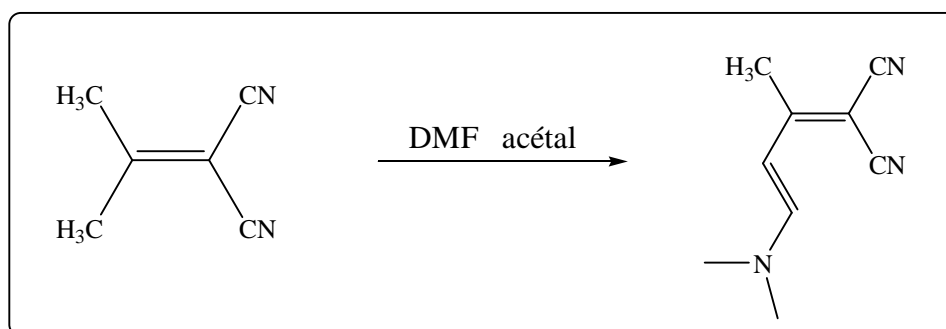


Schéma 22

nous avons essayé de condenser la -lactone , pour donner de nouveaux énamino- -lactones

(Schéma 23).

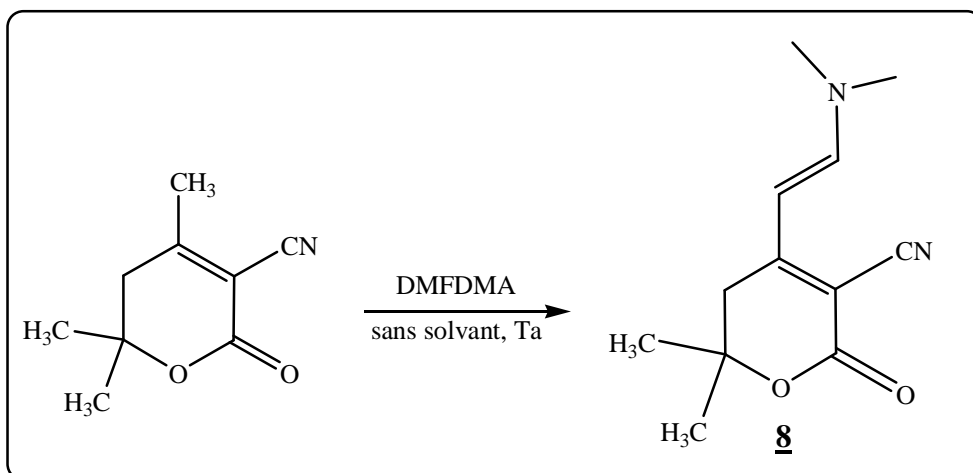


Schéma 23

L'énamino- -lactone est obtenu par condensation de 4, 6,6-triméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile **1** avec le diméthylformamide diméthylacétal en quantités stoechiométriques. La réaction se fait sans solvant et à température ambiante pendant 12 heures (Schéma 23). L'énaminolactone est obtenue avec un bon rendement (80%).

Les énamino- -lactones :

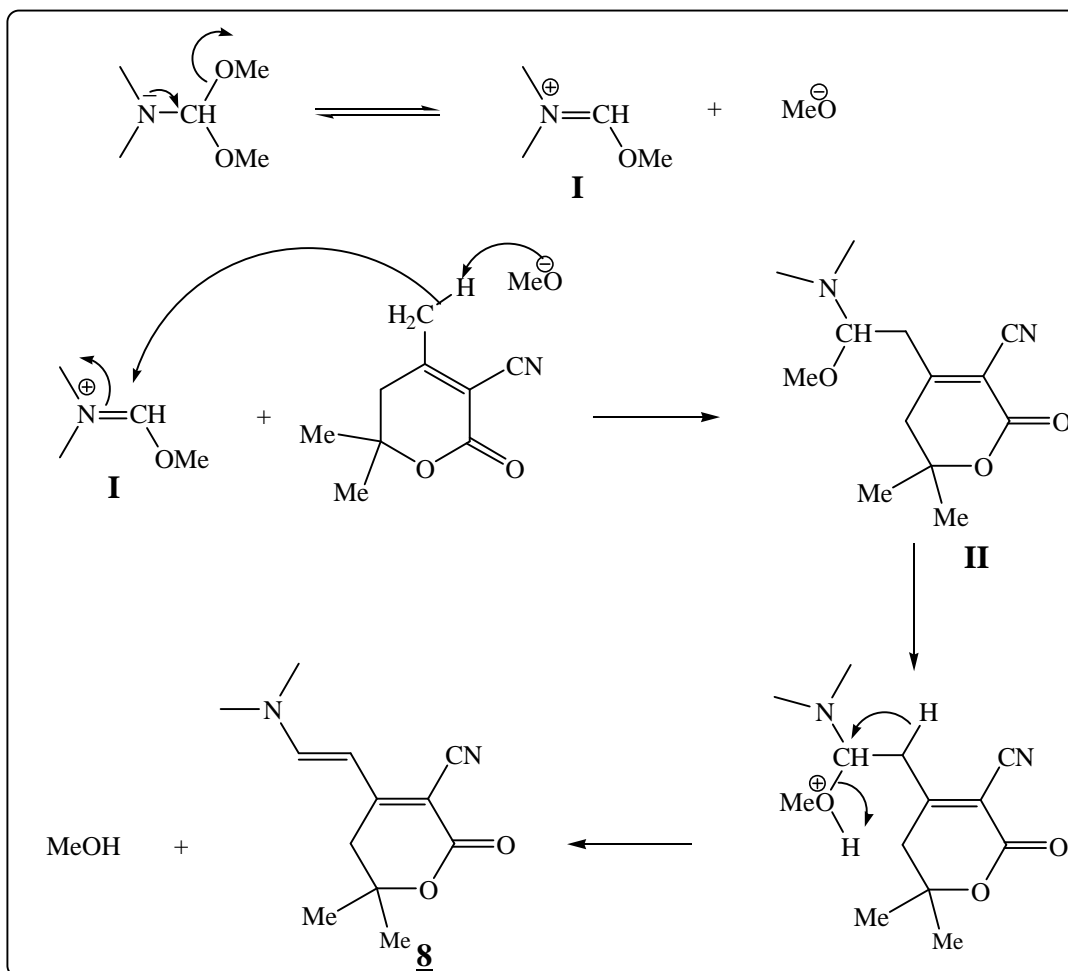


Schéma 24

Le mécanisme de cette réaction se base sur une condensation nucléophile, il ya tout d'abord la formation de l'ion iminium suivie d'une addition du carbanion du groupe méthyle de la lactone sur la double liaison de l'iminium pour former , ensuite il ya départ de la molécule de méthanol pour donner enfin l'énamino- -lactone **8** (Schéma 24).

III. Synthèse des aminopyridines (cyclisation) :

Les 2- aminopyridines présentent de nombreuses propriétés biologiques [45], elles ont été testés en tant que anti-inflammatoires et analgésiques [46], ainsi qu'inhibiteur des enzymes NO-synthétase [47] (Schéma 25).

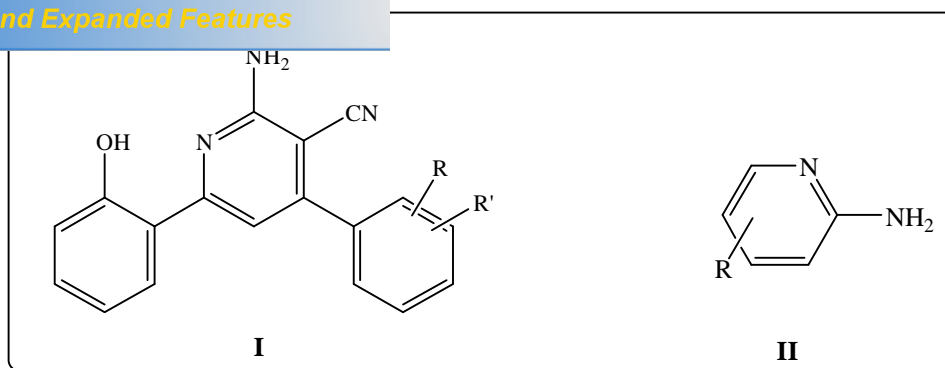


Schéma 25

Nous pouvons aussi accéder à ce type d'aminopyridine à partir des énaminolactones.

Les énaminolactones sont des diènes «push-pull» et des synthons potentiellement utiles parce qu'ils peuvent réagir avec des nucléophiles, des électrophiles et peuvent entrer dans des réactions de cycloaddition.

Dans notre cas nous avons utilisé le pôle électrophile des énaminolactones pour effectuer une attaque nucléophile avec une amine primaire.

L'attaque nucléophile sur l'énamine est suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

Dans cette dernière étape de cyclisation, nous avons additionné deux types d'amines primaires portées par un carbone primaire ($R-CH_2-NH_2$) (Schéma 26).

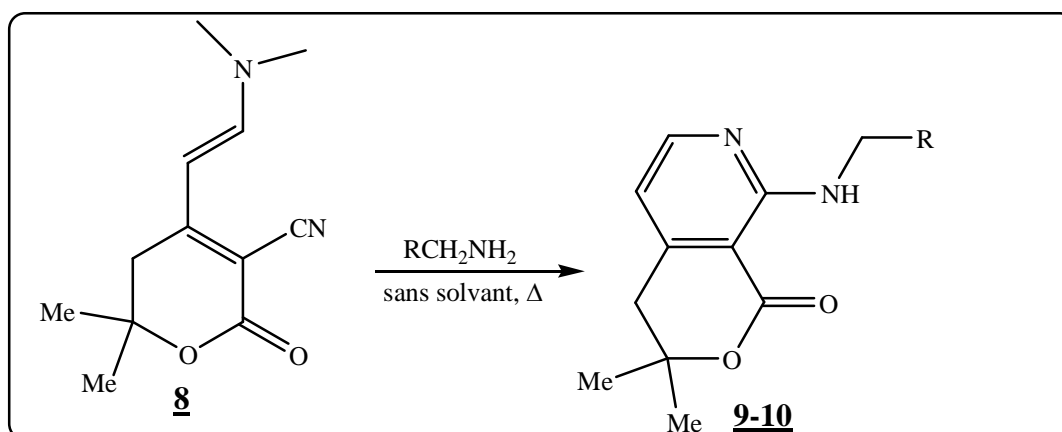


Schéma 26

de structures simples : la benzylamine et nous a permit de synthétiser les aminopyridines.

Les différents résultats obtenus sont reportés dans le tableau 2 :

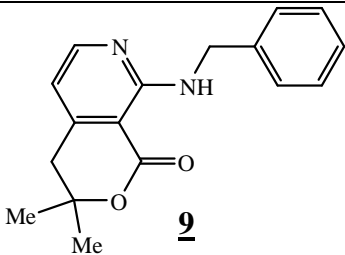
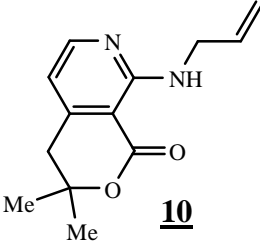
RNH ₂	Produits	Rdt (%)	Pf (°C)
benzylamine	 9	60	96
allylamine	 10	40	60

Tableau 2

Nous avons essayé de chercher un mécanisme plausible pour cette réaction. Comme nous le voyons dans le Schéma 27, la structure de l'énaminolactone possède trois sites électrophiles susceptible d'être attaqués par le doublet d'électron de l'azote des amines.

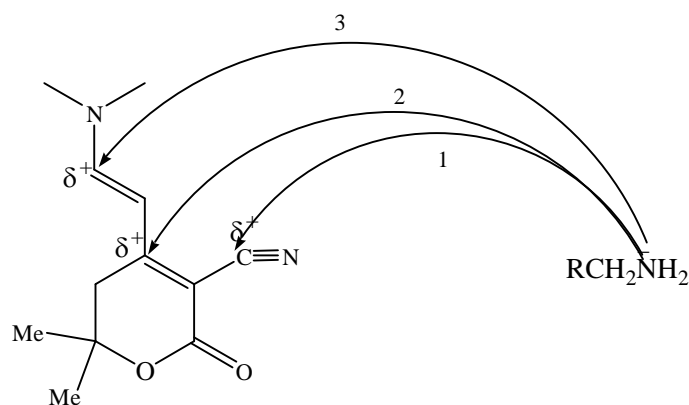


Schéma 27

: l'amine s'additionne sur la double liaison de la ... ne permet pas d'expliquer la cyclisation en aminopyridine.

Pour le troisième site électrophile 3 : l'amine s'additionne sur la deuxième double liaison de l'énamine. Dans ce cas, la cyclisation est possible et conduit à une imino-lactame **III**, selon le Schéma 28 décrit ci-dessous.

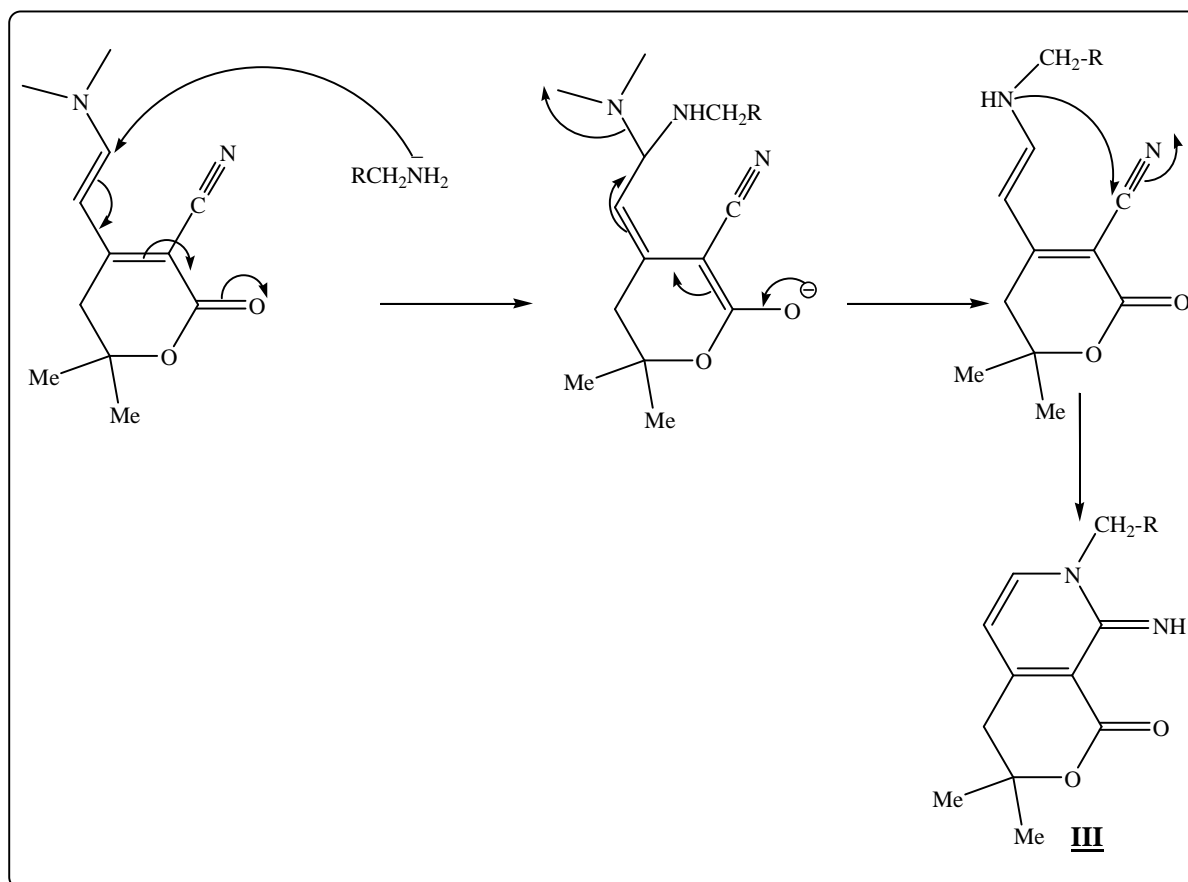


Schéma 28

La synthèse commence par une addition nucléophile de l'amine sur la double liaison de l'énamine avec départ d'une molécule de diméthyle amine, ensuite le doublet de l'amine formé s'additionne sur la fonction nitrile pour former l'imino-lactame **III**.

Stephane 1 : l'amine s'additionne sur le nitrile

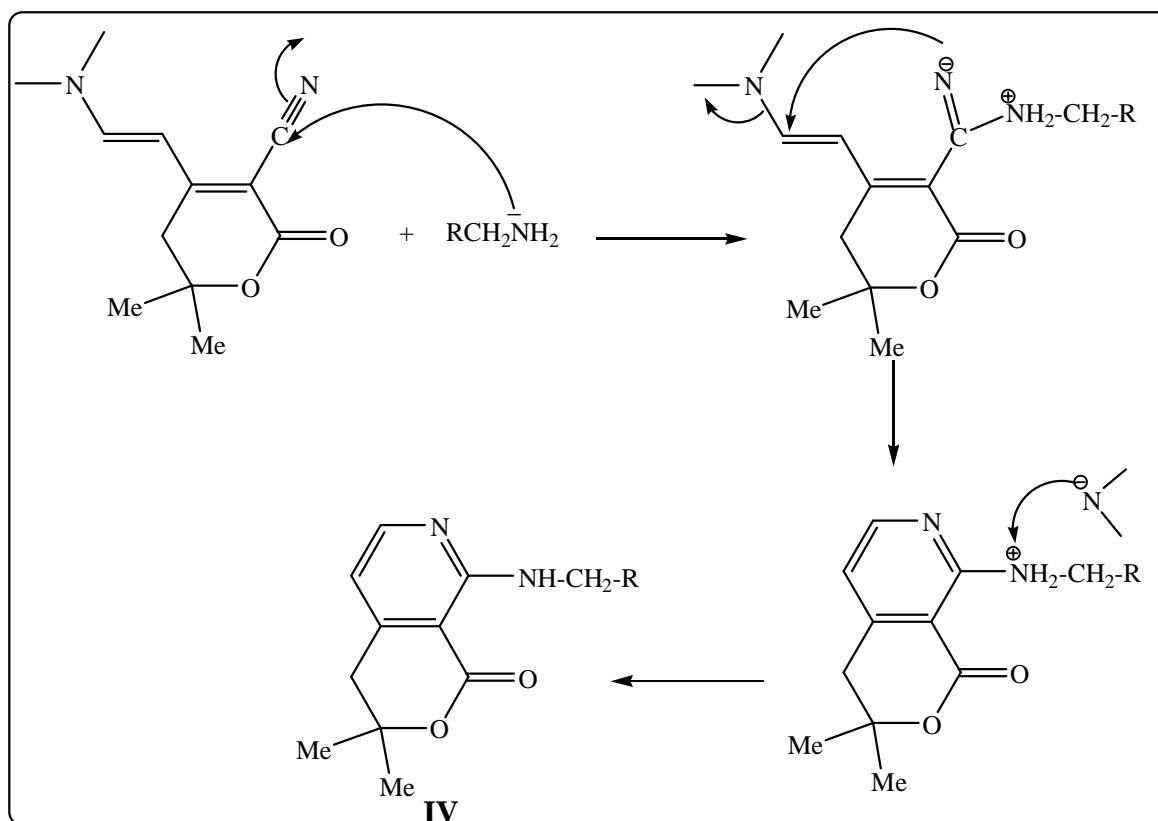


Schéma 29

Dans ce cas la synthèse commence par une addition nucléophile de l'amine sur le nitrile, suivie d'une cyclisation intramoléculaire pour donner l' amino-pyridine **IV**.

▪ **Interprétation des résultats :**

L'étude du spectre RMN du produit résultant de la dernière étape de cyclisation d'énamino- lactone avec les amines primaires donne les résultats suivants (ANNEX II) :

- Un doublet dédoublé à 2,79 ppm représente les protons **CH₂** liés à la fonction amine.

-Un singulet large à 8,61 ppm qui présente le proton amine **-NH-CH₂-R**.

On observe un couplage entre le proton NH et les protons du méthylène benzylique, ou allylique, ce qui nous conduit à envisager le mécanisme proposé dans le schéma 29, où

naire se fait d'abord sur la fonction nitrile, suivi

D. CONCLUSION :

Dans ce premier chapitre, nous décrivons la synthèse des α -lactones β , insaturées. Elles sont obtenues par condensation du cyanoacétate d'éthyle sur des α -cétons en présence d'acétate d'ammonium (milieu tampon).

La réactivité de ces des α -lactones β , insaturées a été passé en revue à travers la condensation d'un groupe méthyle en position 4 de l'hétérocycle avec des aldéhydes.

Profitant de l'acidité du groupe méthyle en position 4, nous avons préparé une énamine qui a été utilisé pour la préparation d' amino-pyridines.

La fusion des deux hétérocycles α -lactones et amino-pyridine représente une nouvelle classe de produit.


1. Anastas, P.; Williamson, T. Theory and practice. **1998**.
2. Anastas, P.; Warner, T. J. C.Green Chemistry, Theory and practice. **1998**.
3. Tanaka, K.; Toda, H. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1025-1075.
4. Kleber, C.; Anegolica, F. *ARKIVOC*. **2008**, (xii), 226-232.
5. Corey, E.; Seebach, D. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 4097.
6. Latouche, R.; Texier-Boullet, F.; Hamelin, F. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1179.
7. Loupy, A. C. R. Chimie. **2004**, 103-112.
8. Diez-Barra, E.; Merino, A. S.; Sanchez-Verdu, P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2359.
9. Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.
10. Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115.
11. Zhang, M.; Jiang, H.; Lim, H.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4111.
12. Cresswell, S.L.; Haswell, S.J. *J. Chem. Educ.* **2001**, 78, 900-904.
13. Perroux, L.; Loupy, A. *Tetrahedron*. **2001**, 57, 9199-9223.
14. Biltz, H. **1908**, 41, 1379-1393.
15. Merritt, H.H.; Putnam T.J. *J. Am. Med. Assoc.* **1938**, 111, 1068-1073.
16. Mohrig, J.R.; Morrill, T.C.; Hammond, C.N.; Neckers D.C. *Experimental Organic Chemistry. Freeman, NY.* **1997**, 419-434.
17. Muccioli, G.G.; Poupaert, J.H.; Wouters, J.; Norberg, B.; Poppitz, W.; Scriba G.K.E.; Lambert, D.M. *Tetrahedron*. **2003**, 59, 1301-1307.
18. Leite, L.; Yansone, D.; Fleisher, M.; Kazhoka, H.; Popelis, J.; Veretennikova, N.; Shestakova, I.; Domracheva, I.; Lukevics, E. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **2004**, 839 [Chem. Heterocycl. **2004**, 40, 715].
19. Nacagawa, M.; Tonozuka, M.; Obi, M.; Kiuchi, M.; Hino, T. *Synthesis*. **1974**, 510-511.
20. Collins, P.; Ferrier, R. *Monosaccharides, Willey : New York, NY*, **1995**.
21. Lichtenthaler, F. W.; Klingler, F. D.; Jarglis, P. *Carbohydr. Res.* **1984**, 132, C1-C4.
22. Jarglis, P.; Lichtenthaler F. W. *Lett Tetrahedron*. **1982**, 23, 3781-3784.
23. Keck, G. E.; Knutson, C. E. *Org. Lett.* **1999**, 1, 411.
24. Ramana, C. V.; Srinivas, B. V.; Puranik, G.; Gurjar, M. K. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 8216-8219.
25. Midland, M. M.; Tramontano, A.; Kazubski, A.; Graham, R. S.; Tsai, D. J. S.; Cardin, D. B. *Tetrahedron.*, **1984**, 40, 137161380.
26. Bonini, C.; Piero, P.; Racioppi, R.; Licia, V. *Tetrahedron : Asymm.* **1992**, 29.

- is, R.; Heckel, H. C. N. *Organic Syntheses*. **1941**,
- 102, 7054-7058.
28. Robert, R.D.; Ferran, H. E.; Gula, J.M.; Spencer, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7054-7058.
29. Calter, M.A.; Orr, R.K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5699-65701.
30. Grieco, P.A. *In Organic Synthesis in Water*, London. **1998**.
31. Dwivedi, N.; Bisht, S.S.; Tripathi, R.P. *Carbohydr. Res.* **2006**, 341, 2737-62743.
32. Avetisyan, A.A.; Melikyan, G.S.; Dangyan, M.T.; Matsoyan, S.G. *Zhur. Org. Khim.* **1972**, 8, 274.
33. Avetisyan, A.A.; Mangasaryan, Ts.A.; Melikyan, G.S.; Dangyan, M.T.; Matsoyan, S.G. *Zhur. Org. Khim.* **1971**, 7, 962.
34. Avetisyan, A.A.; Mangasaryan, Ts.A.; Dangyan, M.T.; Matsoyan, S.G. *Zhur. Org. Khim.* **1971**, 7, 964.
35. Unsaturated lactones. General method of synthesis of functionally substituted -and -lactones by phase-transfer catalysis. Avetisyan, A.A.; Kagramanyan, A.A.; Melikyan, G.S.; USSR. *Arm. Khim. Zh.* **1989**, 42, 708. CODEN: AYKZAN ISSN: 0515-9628. Journal written in Russian. CAN 113: 6099 AN 1990: 406099 CAPLUS.
36. Cheikh, N. Thèse de Doctorat de L'université Aboubekr Belkaid, Tlemcen **2008**.
37. Liao, L. Thèse de doctorat de l'université de Caen. **1999**.
38. Maheut, G.; Liao, L.; Catel, J.M.; Jaffrès, P.A.; Villemin, D. *Journal of Chemical Education*. **2001**, 5, 78.
39. Jansone, D.; Leite, L.; Fleisher, M.; Popelis, J.; Mazheika, I.; Lukevics, E.; Melikyan, G.; Avetisyan, A. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1998**, 298. [Chem. Heterocycl. . 1998, 34, 267].
40. Meerwin, H.; Florian, W.; Schon, N.; Stopp, G. *Ann. Chem.* **1961**, 1, 641.
41. Reidlinger, C.; Dworzak, R.; Junk, H. *Monatsh. Chem.* **1998**, 129, 1207.
42. Jones, R.S. *Progress in neurobiology*. **1982**, 19, 117-139.
43. Stanovnik, B.; Svete, J. *Synlett.* **2000**, 1077-1091.
44. Baldwin, R.; Ponticello. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1390.
45. Kibou, Z. Thèse de Magister de L'Université Abou Bakr Belkaid, Tlemcen. **2009**.
46. Manna, F.; Chimenti, A.; Balasco, A.; Filippelli, A.; Palla, W.; *Pharmacological Research*. **1992**, 26, Supplement (I).
47. a) Kawasaki, M.; Suzuki, Y.; Terashima, S. *Chem. Lett.* **1984**, 239. b) Kempe, R.; Brenner, A.-S. *Organometallics*. **1996**, 15, 1071.




*Your complimentary
use period has ended. me
Thank you for using
PDF Complete.*

**[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)**




*Your complimentary
use period has ended. me
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)



*Your complimentary
use period has ended. me
Thank you for using
PDF Complete.*

**[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)**



*Your complimentary
use period has ended. me
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

CHAPITRE II :
LES 5,6-DIHYDRO-2H-PYRIDONES

A. GENERALITES :

▪ Nous avons étendu notre recherche aux 5,6-dihydro-2H-pyridones (-lactames) (Schéma 1), en remplaçant l'oxygène du 5,6 dihydro-2H-pyranones (-lactones) par l'azote en gardant les mêmes substituant.

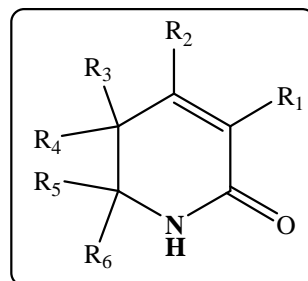


Schéma 1

▪ L'intérêt biologique de ces -lactames , insaturées, est encore peu connu, elles ont été brièvement décrites qu'elles avaient des propriétés antibactériennes et antifongiques [1,2].

La Sambutoxin [3], a été isolée de la culture de blé de *Sambucium Fusarium*, elle est aussi obtenue à partir de tubercules de pommes de terre pourries (Schéma 2). Les mycotoxines de *Sambucium Fusarium* sont considérées comme potentiellement dangereuse pour l'homme et l'animal.

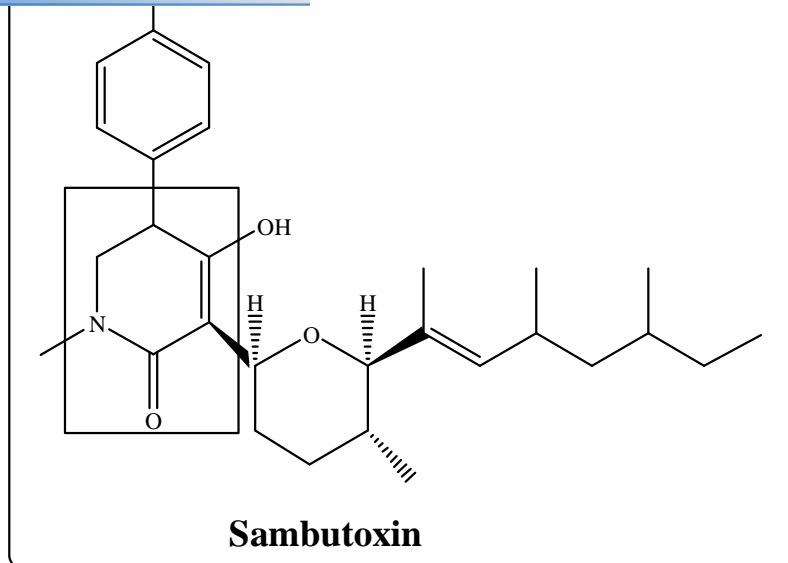


Schéma 2

Le Finastéride de structure stéroïdique (Schéma 3) est un composé synthétique qui est en mesure d'inhiber l'enzyme 5-alpha-réductase [4], il permet la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone. Il est préconisé sous le nom de Propecia, pour la calvitie de type masculin, à raison de 1 mg par jour et sous le nom de Proscar, pour réduire les taux de DHT [5, 6, 7].

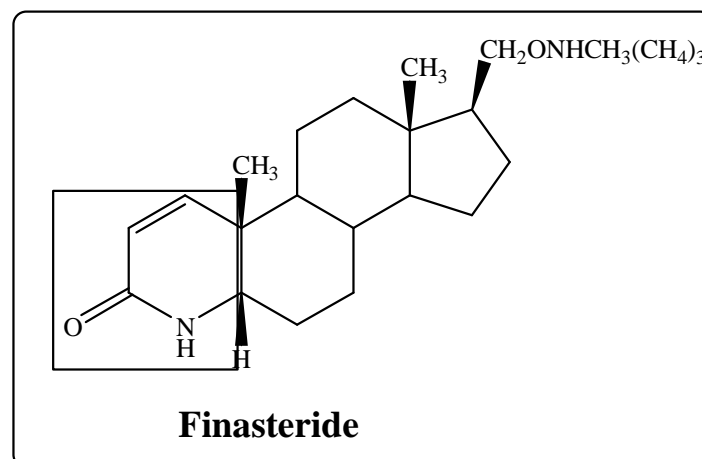


Schéma 3

ACTAMES (5,6-DIHYDRO-2H-PYRIDONES) LITERATURE :

I. Synthèse des α -lactames à partir de la L-serine :

La 5,6-dihydro-5-hydroxy-2(1H)-pyridone isolée de la plante *piper sintonense* présente un effet cytotoxique sur les cellules [8], sa synthèse se fait à partir de L-sérine commercial en utilisant la réaction d'Horner-Emmons comme étape principale [9] (Schéma 4).

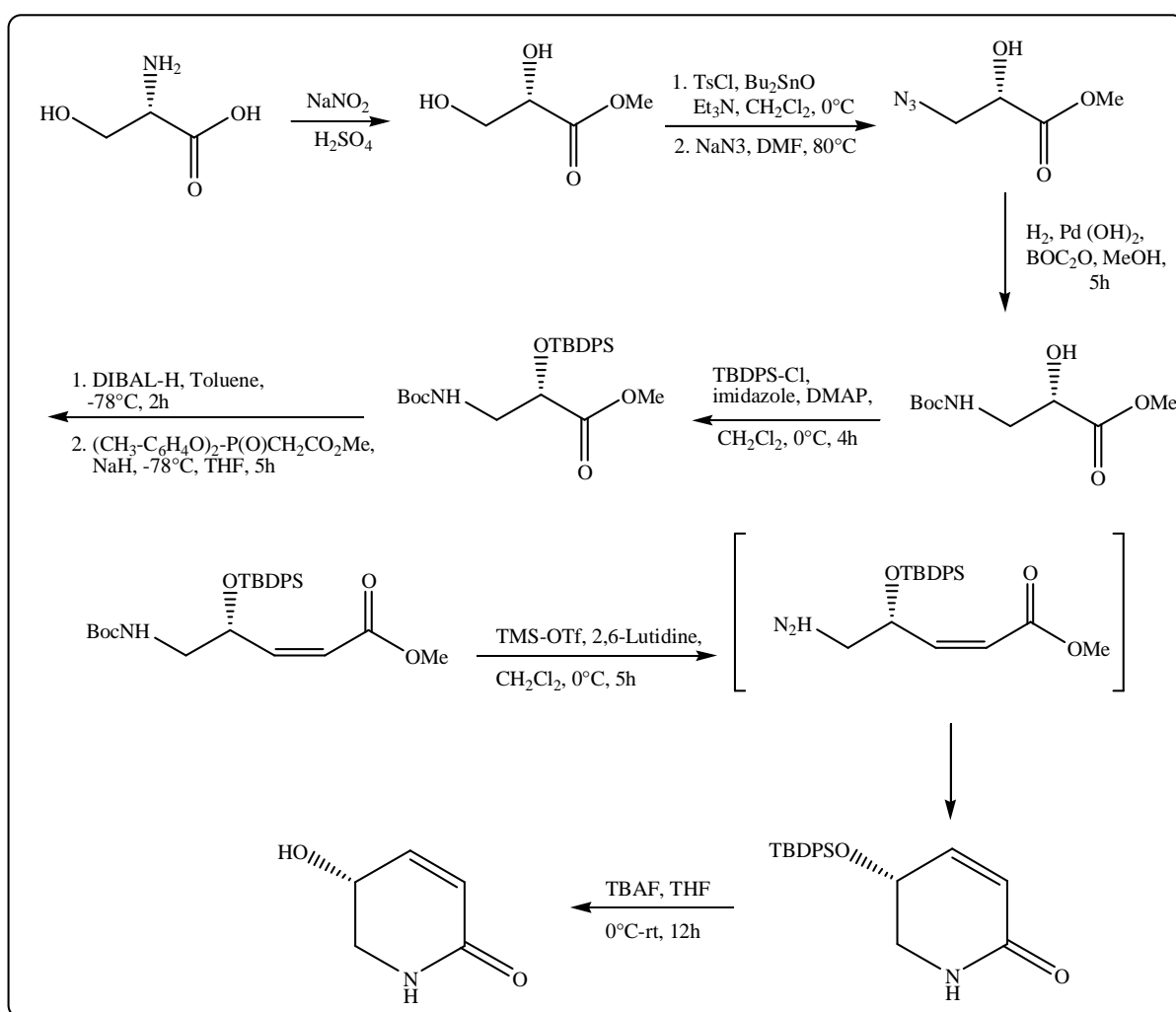


Schéma 4

Lactames à partir d'une amine et d'un

Les dérivés d'acide hydroxamique sont capables d'inhiber plus ou moins sélectivement l'Histone déacétylase HDAC [10, 11, 12].

L'Histone déacétylase présente une large gamme d'effets sur des cellules en culture et dans des modèles animaux, ces effets incluent l'activation ou la répression spécifique de gènes impliqués dans de nombreux processus biologiques tels que la prolifération, la différenciation [13, 14, 15].

La synthèse de la -lactames, insaturée comprenant l'acide hydroxamique se fait à partir d'une réaction d'acylation entre l'amine secondaire et un acide (Schéma 5).

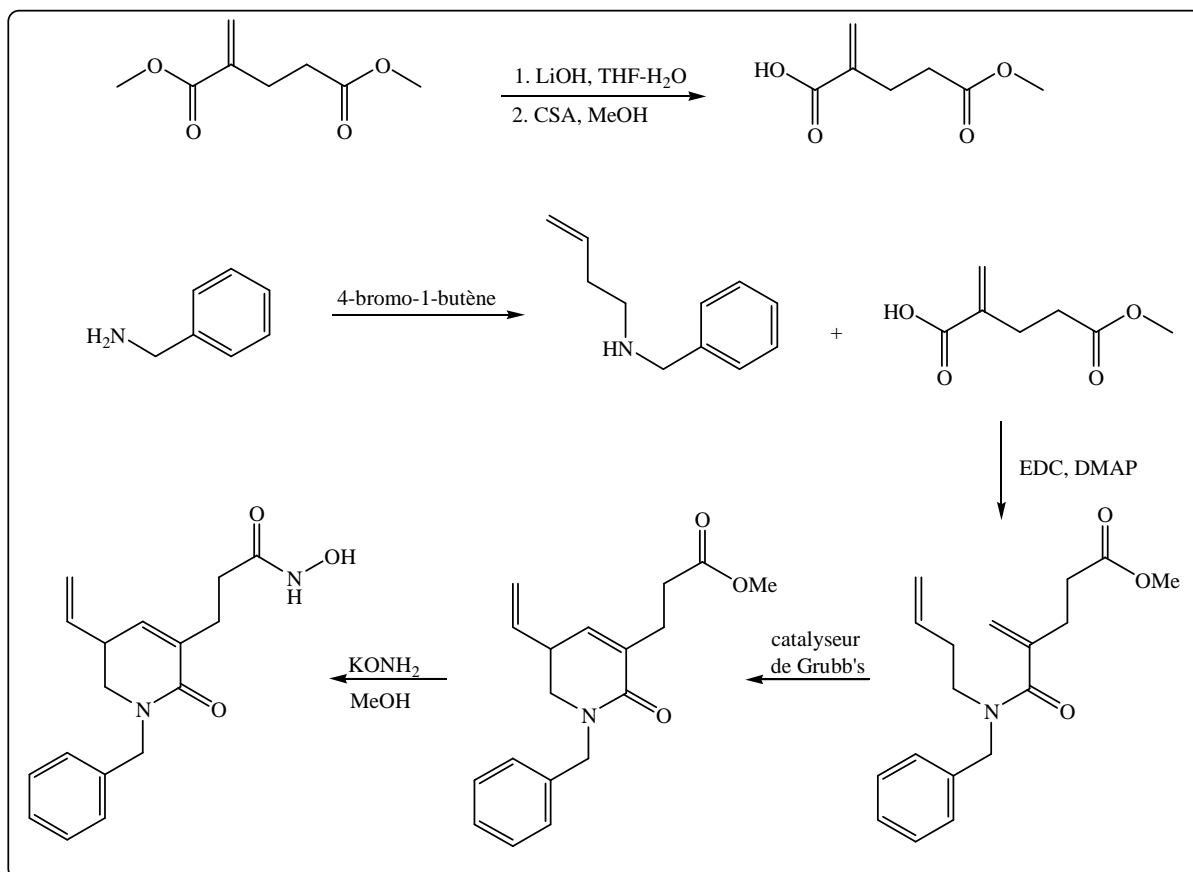


Schéma 5

Synthèse des lactames à partir du chlorure de chloroacétyle :

Les β -lactames, insaturés, substitués présentent des activités biologiques intéressantes [16], leur synthèse est basée pour une première étape d'une réaction d'acylation suivie d'une oxydation, et la deuxième étape d'une réaction de cycloaddition suivie d'une réduction régiosélective et d'une élimination (Schéma 6).

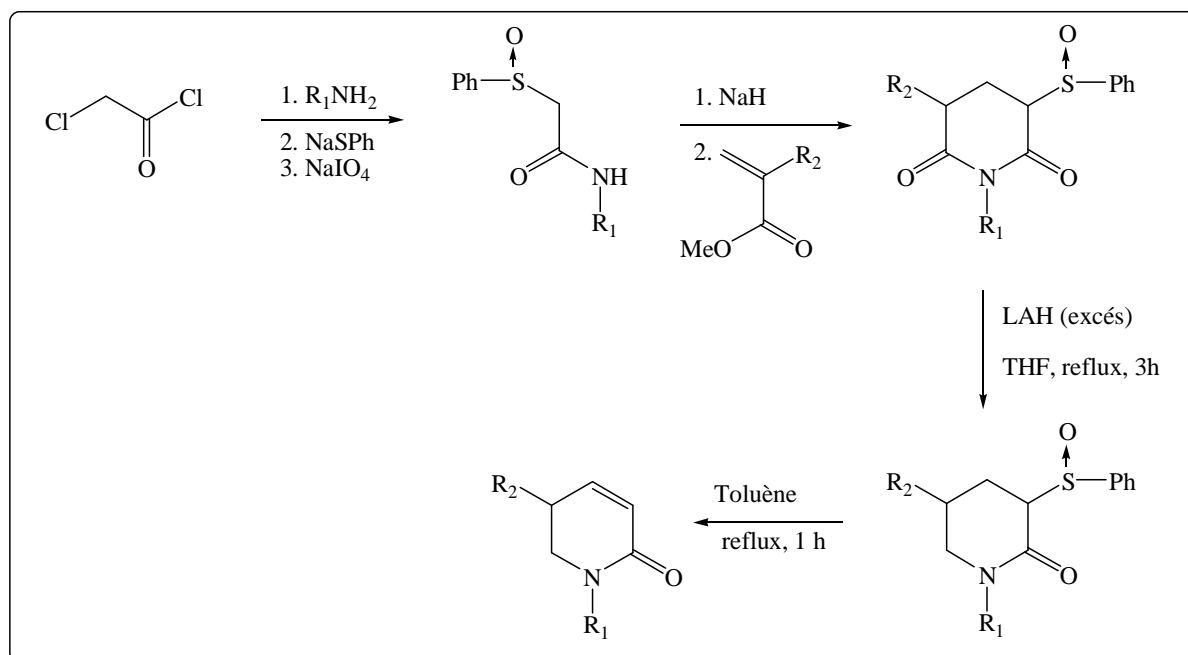


Schéma 6

De la même manière que la synthèse des 5,6-dihydro-2H-pyranones proposé dans le chapitre 1, nous reprenons, en une seule étape la synthèse des 5,6-dihydro-2H-pyridones à partir du 4-hydroxy-4-méthyl-2-pentanone et du cyanoacétamide (Schéma 7).

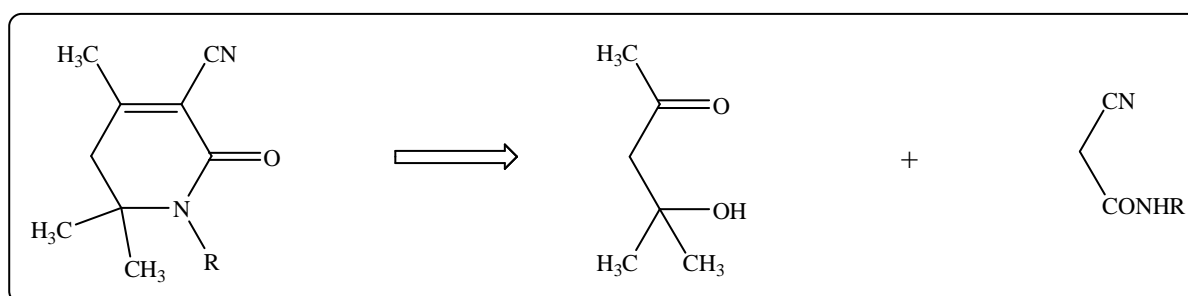


Schéma 7

ACTIVITES DES -LACTAMES (5,6- IES):

I. Synthèse des 5,6- dihydro-2H-pyridones :

1. Synthèse des cyanoacétamides :

Les cyanoacétamides peuvent être utilisés dans plusieurs réactions de condensation ou de substitution à cause des protons des méthylènes actifs de ces composés [17].

Les cyanoacétamides sont préparés par réaction entre le cyanoacétate d'éthyle et une amine primaire [18, 19,20] (Schéma 8) :

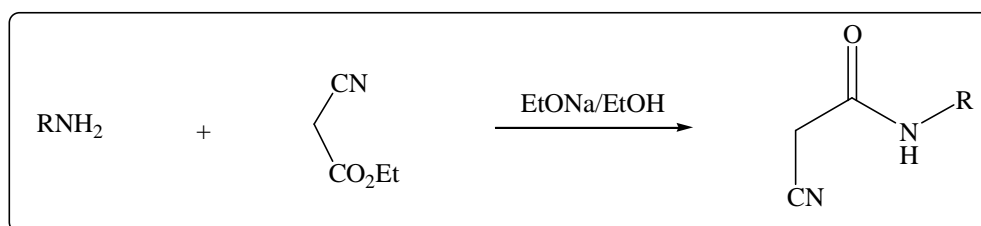


Schéma 8

Nous avons utilisés deux types de cyanoacétamide :

- Le cyanoacétamide commerciale NC-CH₂-CO-NH₂.
- Le cyanoacétamide préparé par réaction du cyanoacétate d'éthyle avec la benzylamine selon une réaction de transestérification (Schéma 9).

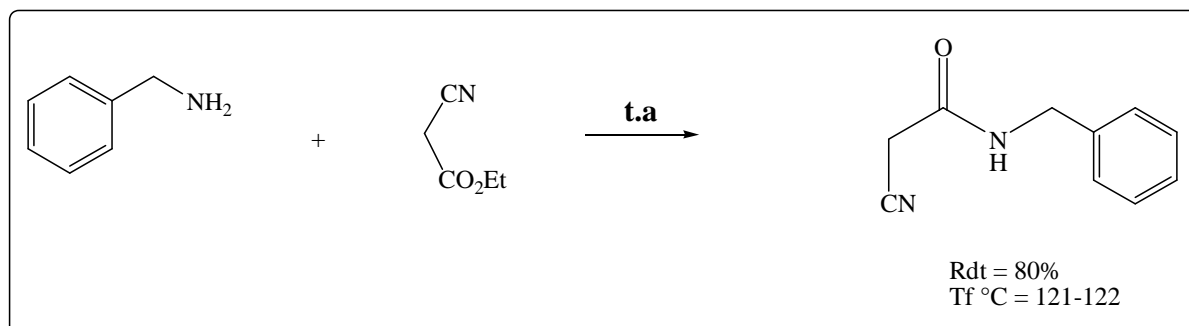


Schéma 9

cétamides :

La synthèse des 5,6- dihydro-2H-pyridones se fait par condensation des cyanoacétamides sur les α -hydroxycétones en présence d'acétate d'ammonium sans solvant à 80°C. Le premier cyanoacétamide utilisé est le 2-cyanoacétamide commercial non substitué sur l'azote (Schéma 10).

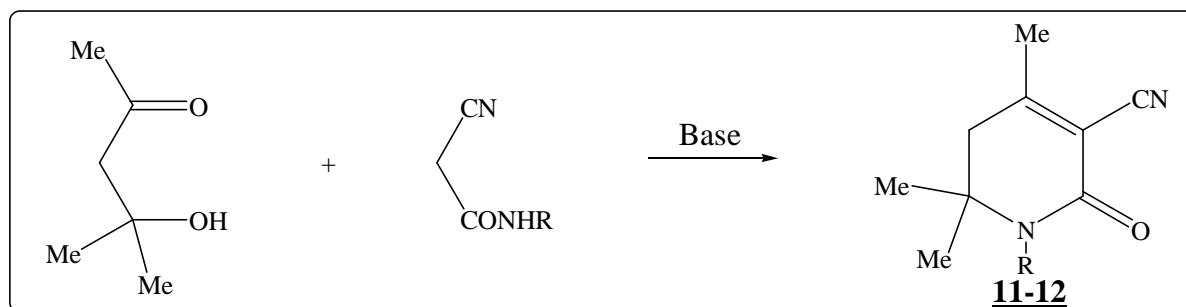


Schéma 10

Le tableau 1 récapitule les différents résultats des N-alkyl-4,6,6-triméthyl-2-oxo-1,2,5,6-tetrahydropyridine-3-carbonitriles :

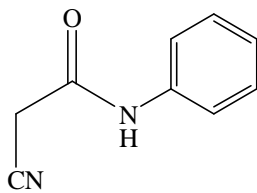
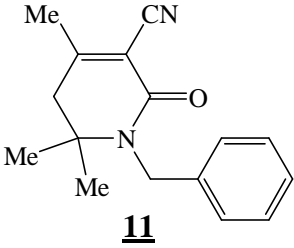
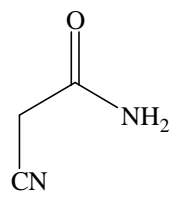
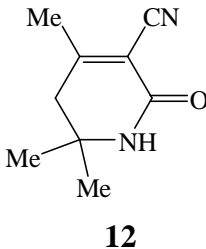
Acétamide	Base utilisée	Produit	Rdt (%)	PF (°C)
	MeCOONH ₄	 11	60	220
	MeCOONH ₄	 12	50	186

Tableau 1

mes
sme :

▪ **Première proposition :**

D'après une étude mécanistique décrite dans la littérature [21], le mécanisme de cette réaction débiterait par une condensation du carbanion issu du méthylène actif **II** sur la fonction carbonyle de la β -hydroxycétone **I**, qui serait suivie d'une déshydratation du cyanoacetiminol **III**, pour former la β -lactame **3** (Schéma 11).

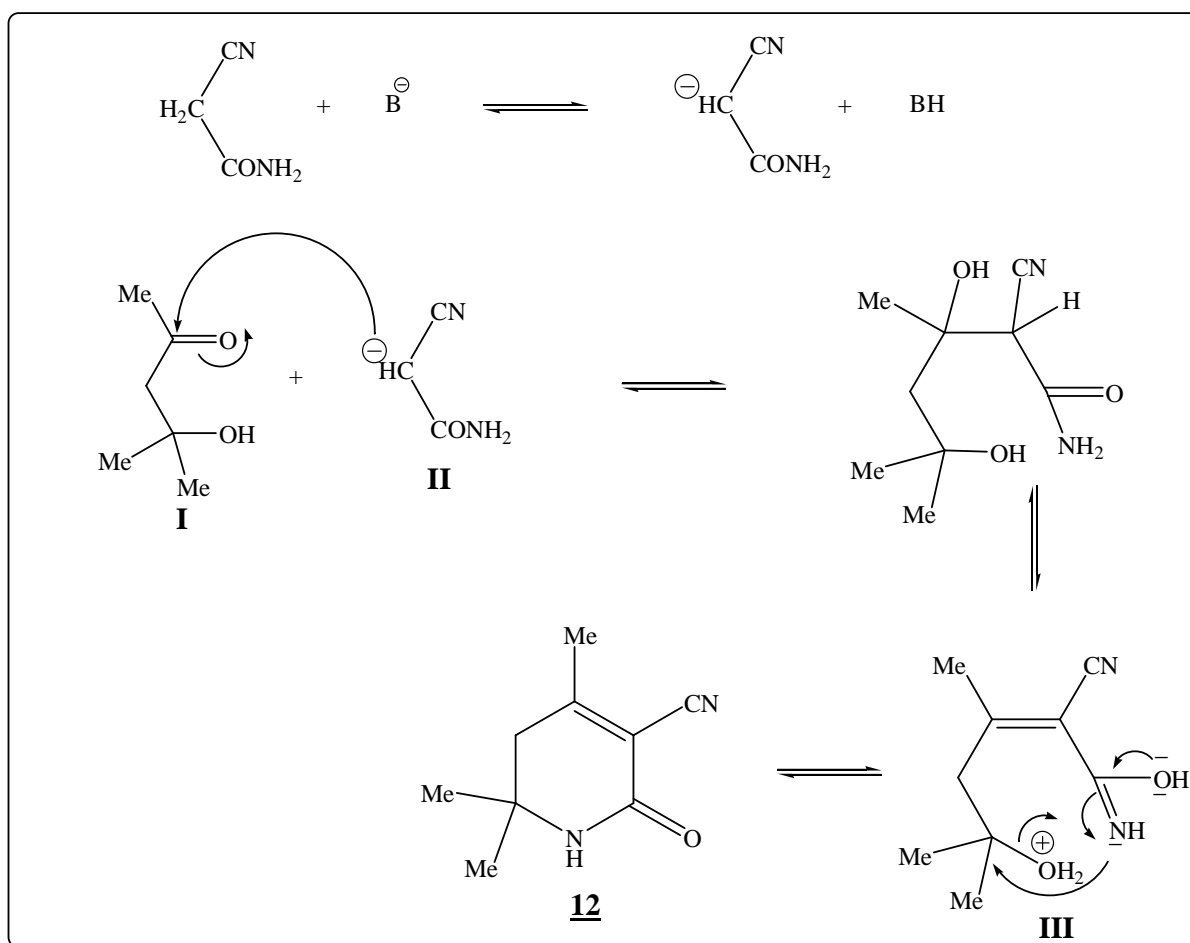


Schéma 11

▪ **Deuxième proposition :**

Une autre proposition de mécanisme, tenant compte des mécanismes proposés pour la synthèse des β -lactones, débiterait par une attaque nucléophile de l'azote du composé **II** sur la fonction OH (préalablement protonée). La base arracherait le proton

mer une réaction de KNOEVENAGEL

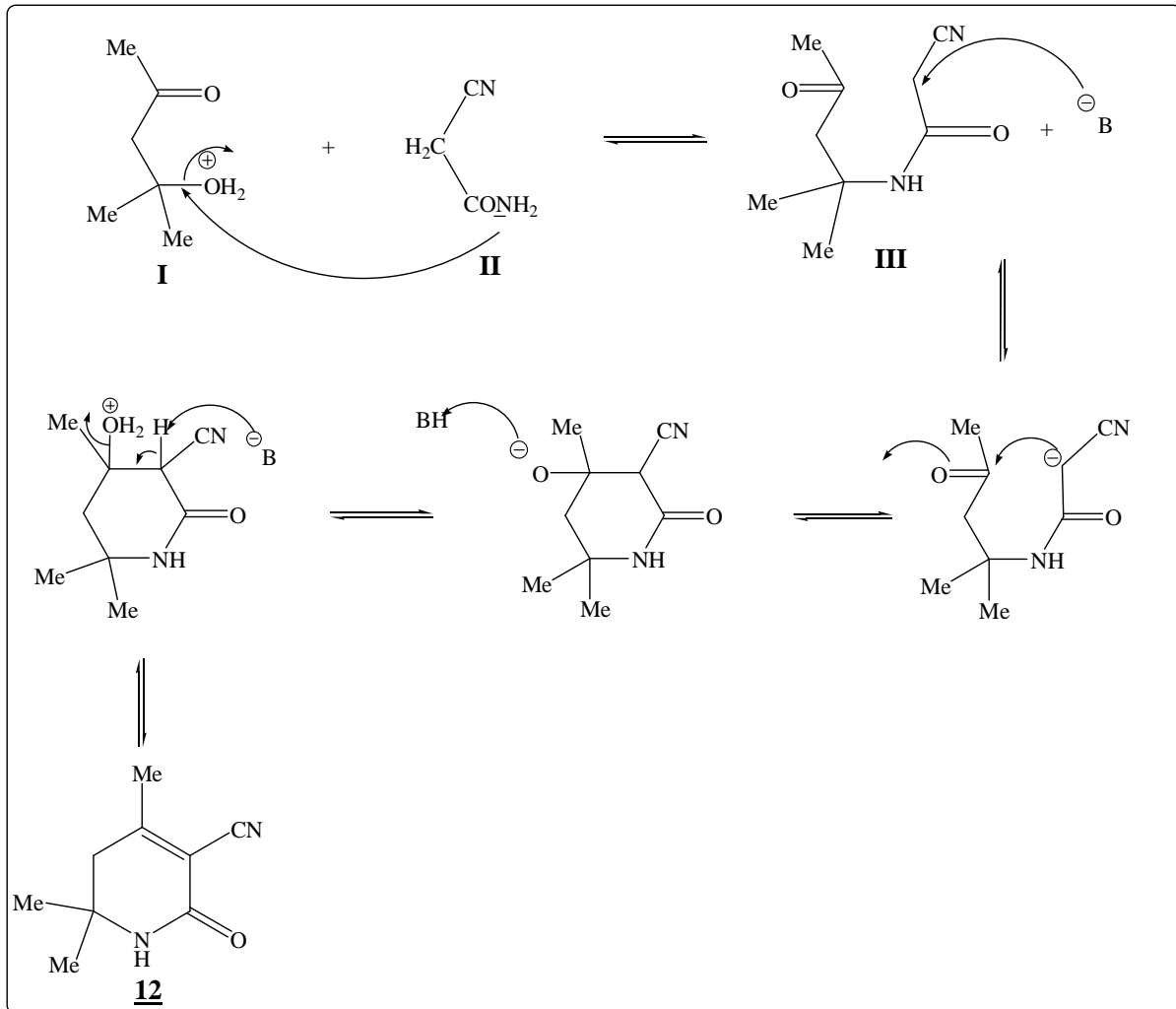


Schéma 12

En ce qui concerne les β -lactames, là aussi nous n'avons pas d'éléments suffisants pour conclure à l'un ou l'autre des deux mécanismes.

5,6-dihydro-2H-pyridones :

1. -Condensation des aldéhydes sur les méthyles -lactame , insaturées :

De même que pour les 5,6-dihydro-2H-pyranones, nous avons fait réagir en milieu basique les 5,6-dihydro-2H-pyridones avec des aldéhydes aromatiques (Schéma13).

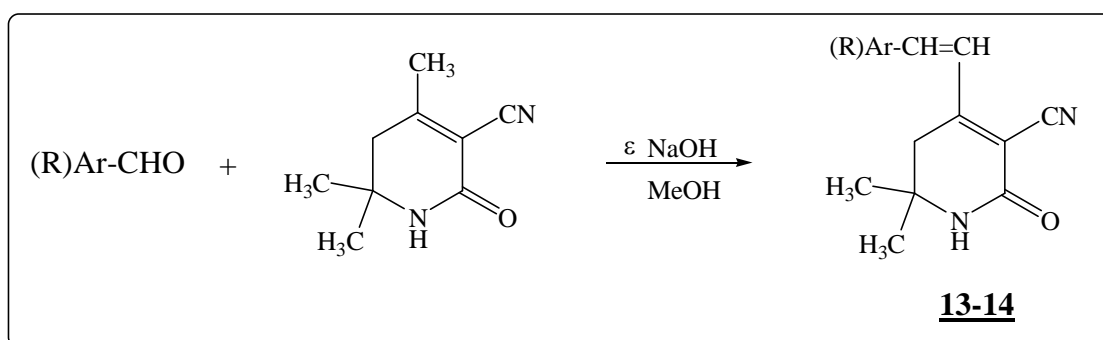


Schéma 13

Les rendements obtenus pour cette réaction varient entre 40- 50% et comme pour la condensation sur les -lactones nous récupérons exclusivement les composés de stéréochimie **E**, d'après les constantes de couplage J_{H-H} des protons éthyléniques ($J_{H-H} = 16\text{Hz}$).

Les résultats obtenus pour cette réaction sont résumés dans le tableau 2 :

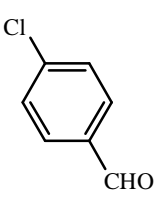
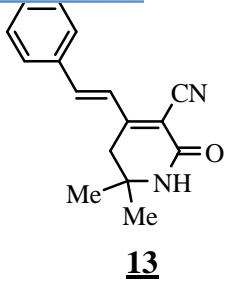
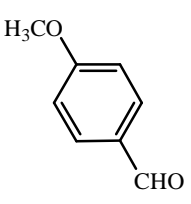
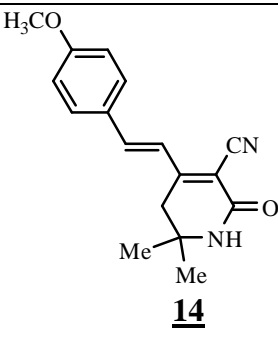
	Yields	Rdt (%)	PF (°C)
	 <p>13</p>	60	236
	 <p>14</p>	40	190

Tableau 2

▪ **Mécanisme de la réaction :**

Le mécanisme proposé (Schéma 14) est le même que celui qu'on a décrit dans le chapitre précédent qui commence par une condensation nucléophile sur la fonction aldéhyde ensuite une déshydratation.

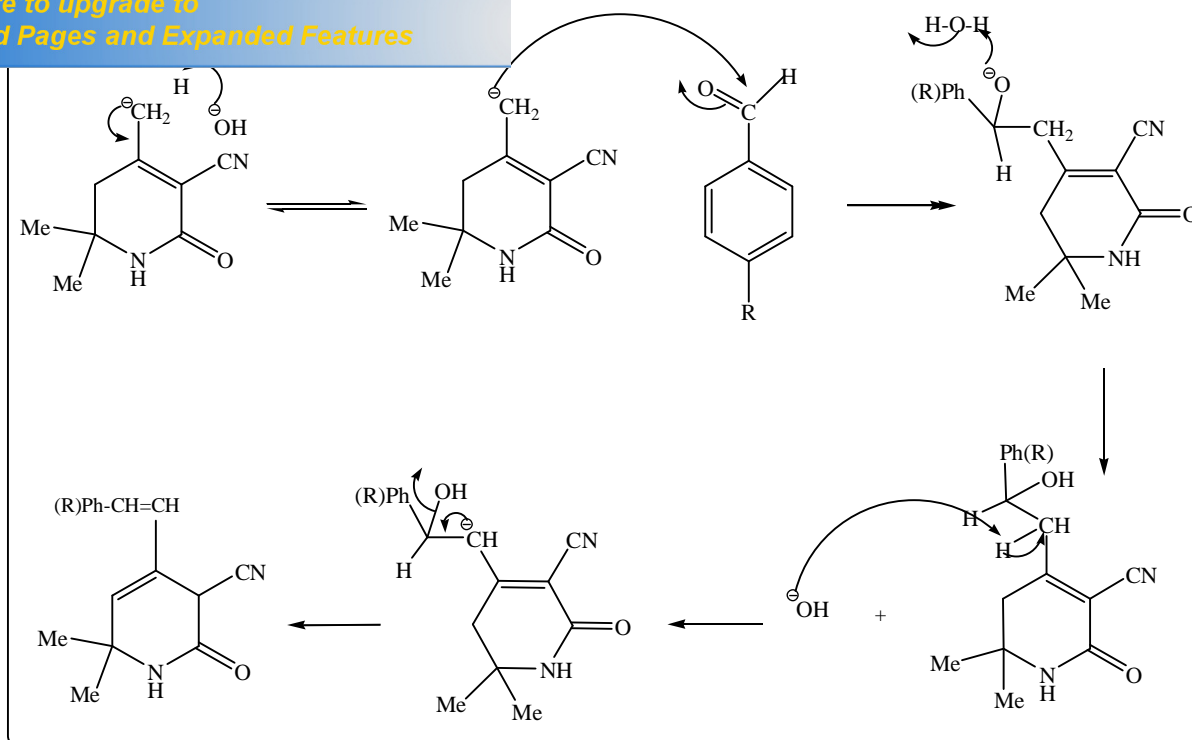


Schéma 14

2. -Condensation du DMF acétal sur le méthyle -lactame , insaturée :

Le méthyle en position 4 de l'hétérocycle -lactame possède, dans ce cas aussi, des propriétés acide, ce qui a permis de le condenser facilement avec le DMF acétal pour former l'énamino- -lactame.

La réaction de condensation entre le diméthylformamide diméthylacétal et le -lactame se fait sans solvant et à température ambiante pour former le -4-(2-(diméthylamino)vinyl)-6,6-diméthyl-2-oxo-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carbonitrile **15** (Schéma 15), (Tableau 3).

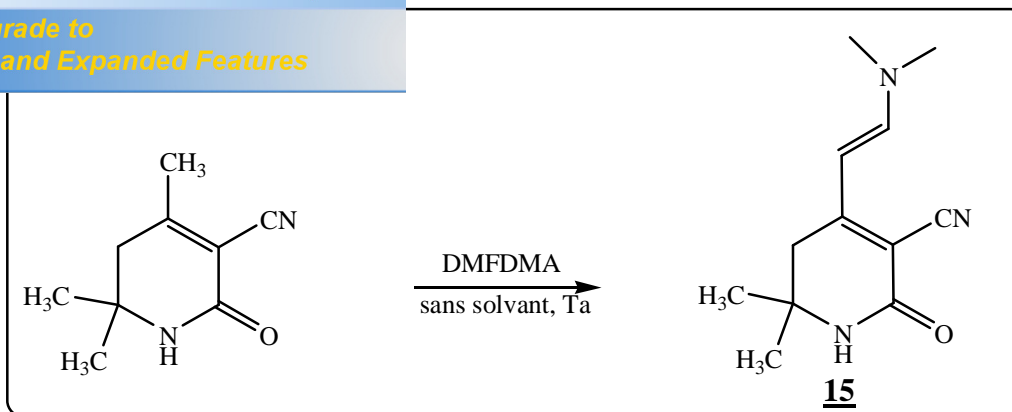


Schéma 15

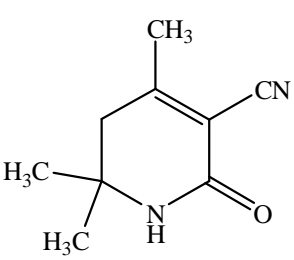
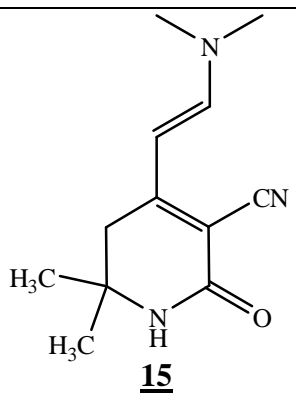
Réactif	substrat	Temps (h)	Produit	Rdt (%)	ppm ($^3J_{\text{H-H}, \text{CH}=\text{CH}}$)
	DMFDMA	24		80	5,52 $(^3J = 12 \text{ Hz})$ 7,02 $(^3J = 12 \text{ Hz})$

Tableau 3

Les constantes de couplage de la double liaison C=C exocyclique correspondent bien à celles d'une double liaison de configuration E.

▪ **Mécanisme de la réaction :**

Pour toutes les synthèses de ces énaminolactames, nous proposons que le mécanisme se déroule de la même façon que les énaminolactones (Schéma 16) :

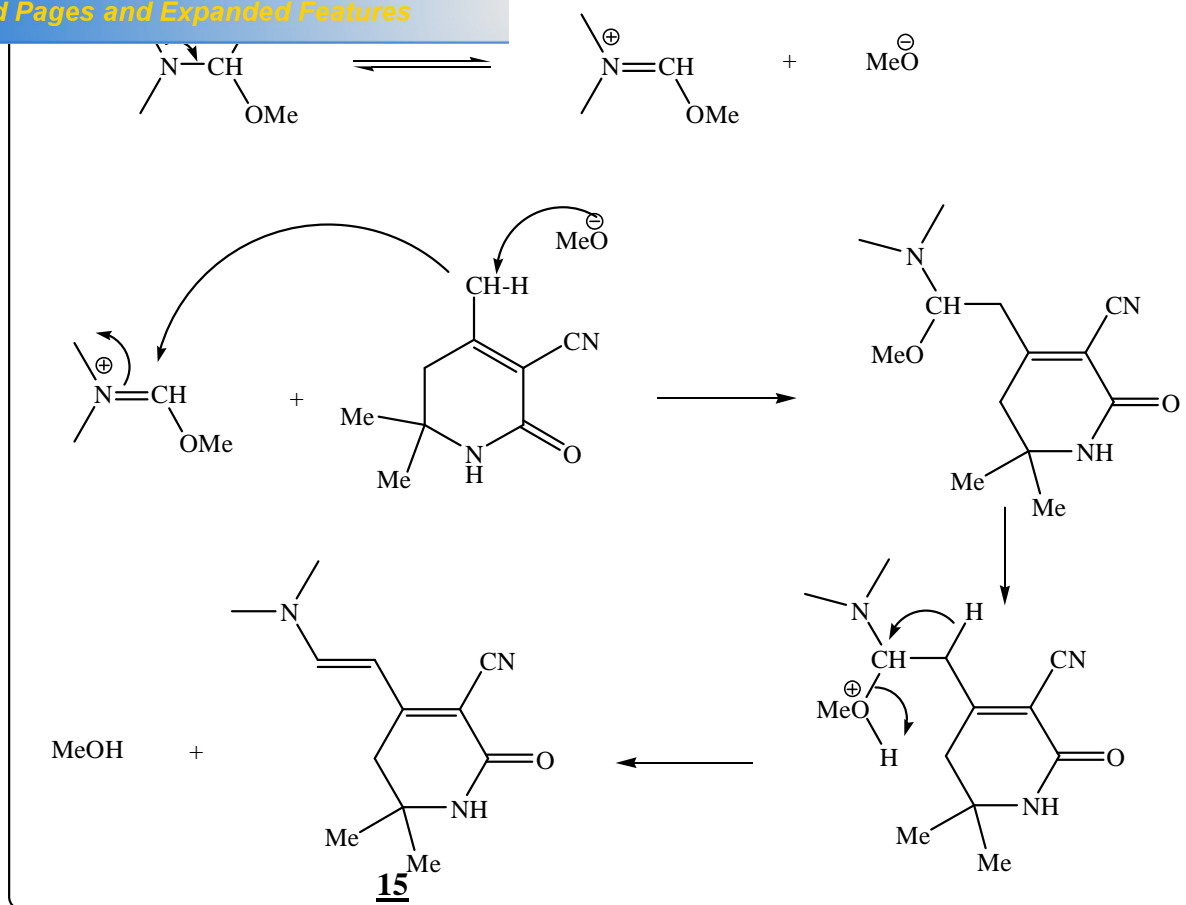


Schéma 16

III. Synthèse d'aminopyridines (cyclisation) :

La substitution et la cyclisation intramoléculaire des énaminolactames nous a permis de développer une nouvelle voie facile, simple pour synthétiser de nouveaux hétérocycles qui résulte de la fusion des deux hétérocycles amino-pyridines et pyridones. Nous n'avons pas rencontré dans la bibliographie ce type d'hétérocycles.

Nous proposons le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 17).

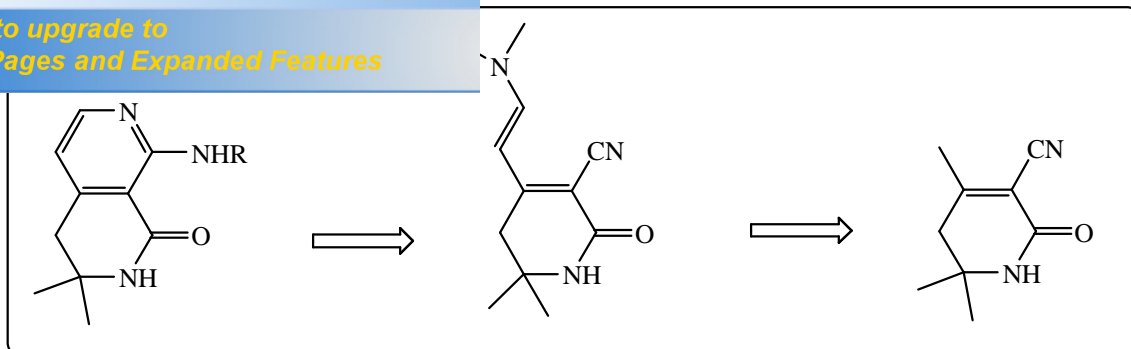


Schéma 17

L'étape finale de la synthèse des aminopyridines est l'étape de cyclisation, dans ce cas, nous avons additionné une amine primaire liée à un carbone primaire sur le 4-(2-(diméthylamino)vinyl)-6,6-diméthyl-2-oxo-1,2,5,6-tétrahydropyridine-3-carbonitrile **15** (Schéma 18).

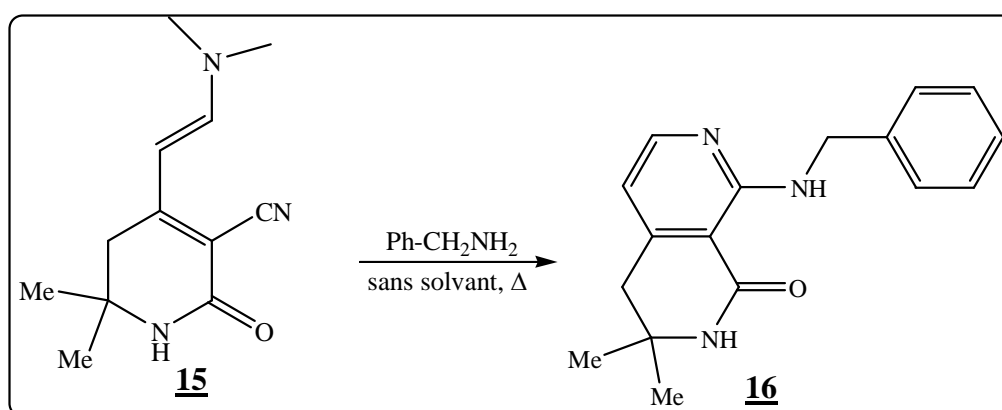


Schéma 18

▪ **Mécanisme de la réaction :**

La structure de l'énamino-lactames possède trois sites électrophiles susceptibles d'être attaqués par le doublet de l'azote de l'amine (Schéma 19).

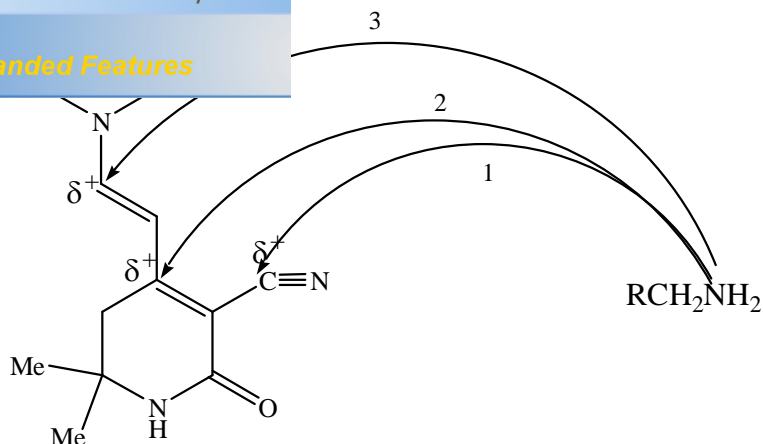


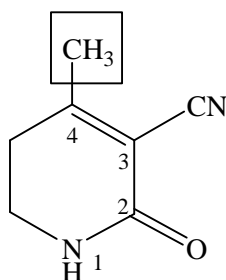
Schéma 19

Dans notre cas l'attaque électrophile se ferait sur la fonction nitrile, suivie d'une cyclisation intramoléculaire, pour former l'aminopyridine **7**. Le mécanisme est semblable à celui de la synthèse des aminopyridines dans le chapitre II.

D. CONCLUSION :


L'accès en une seule étape aux 5,6-dihydro-2H-pyridones à partir des hydroxycétones et de composés à méthylène actifs, constitue une très bonne méthode de préparation de ces hétérocycles avec de bons rendements en utilisant une méthode simple et sans solvant.

Des protons acides liés au groupe méthyle en position 4 des 5,6-dihydro-2H-pyridones permettent de réaliser des condensations avec divers aldéhydes aromatiques et avec le diméthylformamide acétal, ce dernier permet l'accès à de nouveaux hétérocycles azotés non connus dans la littérature.



ques :

1. Ho.; Zabriskie, B.T. *Bioorg. Med. M. Chem. Lett.* **1998**, 8, 739.
2. Silverman, R. B. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action*, Elsevier. Amsterdam. **2004**.
3. Kim, J. C.; Lee, Y.; Tamura, W.H.; Yoshizawa, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 1047.
4. Brooks, J. R.; Berman, C.; Primka, R. L.; Reynolds, G. F.; Rasmusson, G. H. *Steroids.* **1986**, 47, 1-19.
5. Coltman, C. A.; Thomson, I. M.; Wilszewska, A. Z.; Stuart, J. D. *Bioorg Med Chem.* **1996**, 4, 1209-1215.
6. Dolling, U. H.; MacCauley, J. A.; Varsolonp, R. J. *Eur.* **1993**, 599.
7. Singh, S. M.; Lui-The, V.; Coté, J.; Laplante, S.; Labrie, F. *Bioorg Med Chem.* **1996**, 4, 55-60.
8. a- Chen, J. J.; Duh, Y. C.; Huang, H. Y.; Chen, I. S. *Helv. Acta.* **2003**, 86, 2058. b- Herdeis, C.; Waibel, D. *Arch. Pharm.* **1991**, 324, 269.
9. Mukayama, T.; shuno, I.; Twadare, H.; Saitoh, M.; Nishimura, M.; Ohkauta, N.; Sakoh, H.; Yamad, K. *J. Chem. Ewe.* **1999**, 5, 121.
10. Breslow, V.; Rifkind, A.; Marks, P.A. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* **1998**, a5, 3003.
11. Smarat, A.; Villiras, V. J.; Lebreton, J.; Amri, H. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 1273.
12. Miller, S. J.; Blackwell, H. E.; Grubbs, R. H. *J. rm. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9606.
13. Johnstone, W. R. *Nat. Rev.* **2002**, 1, 287.
14. Bulter, L. M.; Agus, D. B.; Scher, H. I.; Higgins, B.; Rose, A.; Cordon, C.; Cardo, V.; Richon, M. *Cancer Res.* **2000**, 60, 5165.
15. Mai, A.; Massa, S.; Ragno, R.; Cerbara, I.; Brosch, G. *J. Med Chem.* **2003**, 46, 512.
16. Elbein, A.D.; Molyneux, R. J. *In Alkaloids, Chiminal and Biological Perspective.* **1987**, 5, 1-54.
17. Fadda, A. A.; Bondock, S.; Rabie, R.; Etman, H. A. *Twek. J. Chem.* **2008**, 32, 256-286.
18. Litvinov, V. P. *Russ. Chem. Rev.* **1999**, 68, 737, 763.
19. Mostefa-Kara, B. Thèse de Doctorat de l'université Paris 6. **1994**.
20. Cheikh, N. Thèse de Doctorat de L'université Aboubekr Belkaid, Tlemcen. **2008**.



PDF
Complete

Your complimentary
use period has ended. *mes*
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

G.; Healy, E. F.; Stewart, J. J. P. *J. Am. Chem.*

*Soc.***1985**, 107, 3902.



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Dans notre travail nous nous sommes intéressés aux concepts de la chimie verte qui correspondent respectivement à la synthèse organique sans solvant, aux réactions domino et aux réactions à température ambiante.

La préparation en une seule étape des 5,6-dihydro-2H-pyranones et des 5,6-dihydro-2H-pyridones à partir de β -cétol et de composés à méthylènes actifs, constitue une très bonne méthode d'accès à ces hétérocycles (Schéma 1).

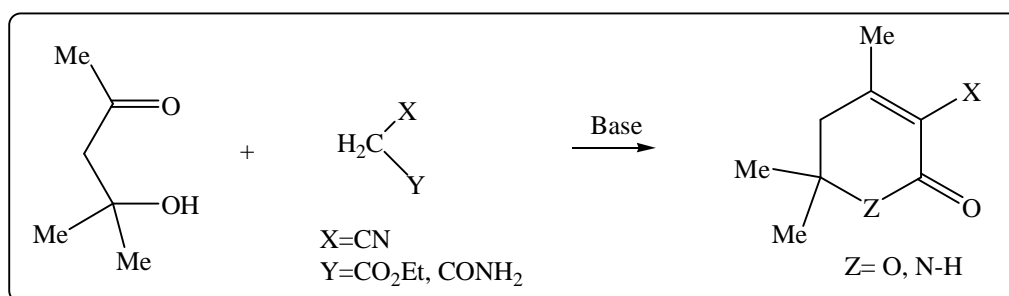


Schéma 1

avons pu préparés, dans une première partie les -
deuxième partie les -lactames , insaturées.

- Condensation en milieu basique du -cétol sur le cyanoacétate d'éthyle et le cyanoacétamide, ce qui nous a permis d'obtenir respectivement une -lactone et une -lactame avec de bons rendements.
- Profitant de l'acidité des protons du groupe méthyle en position 4 de ces 5,6-dihydro-2H-pyranones et 5,6-dihydro-2H-pyridones, des condensations de ces produits avec divers aldéhydes et DMF acétal ont été réalisés (Schéma 2).

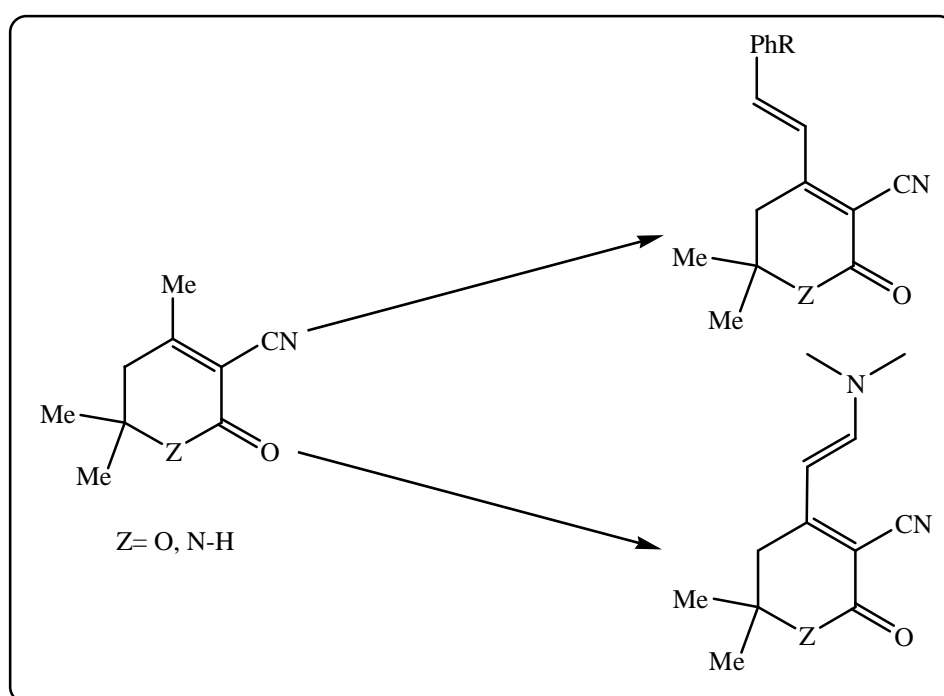


Schéma 2

- La mise au point de nouvelles synthèses sans solvant, nous a permis de synthétiser à partir des énamino- -lactones et des énamino- -lactames, des hétérocycles aminopyridines non connus dans la littérature (Schéma 3).

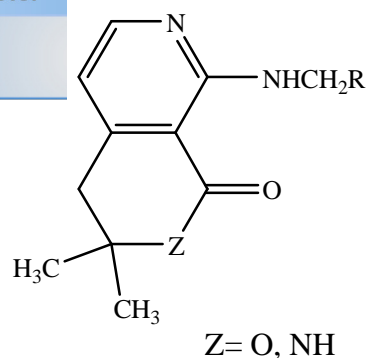


Schéma 3

Il serait intéressant dans les perspectives de modifier les hétérocycles préparés (5,6-dihydro-2H-pyranones et 5,6-dihydro-2H-pyridones) au niveau des divers substituants ; et plus particulièrement du substituant en position 4 (qui possédait des H acides), qui serait remplacé par un substituant aryle ne possédant pas de proton acide. Ce type d'hétérocycle pourrait être exploiter au niveau de la position 5 qui portera toujours des protons « acides » (Schéma 4).

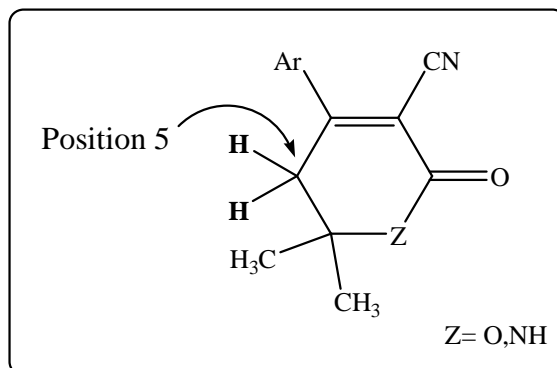


Schéma 4



PDF
Complete

*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)



*Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

PARTIE EXPERIMENTALE

1. -Température de fusion :

Les points de fusion (P.F) ont été mesurés sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C et ne sont pas corrigées.

2. -Chromatographie sur couche mince :

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est faite sur plaques de gel de silice 60 F₂₅₄ (Merck) (40-63 μ m). Les révélateurs utilisés sont : UV (250nm), iode.

3. -Chromatographie sur colonne :

La chromatographie sur colonne a été effectuée en préparant la colonne par tassement d'une suspension de gel de silice Merck 60 (40-63 μ m).

4. -Infrarouge:

Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés au moyen d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one équipé d'un accessoire ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées- ν_{\max} en cm^{-1} .

5. -Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ¹H) ont été enregistrés à 400 MHz à l'aide d'un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (CDCl₃) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS).

Les déplacements chimiques (δ_{H}) sont donnés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage (J) en Hertz (Hz).

La multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet, massif. Les données spectrales en RMN ¹H sont présentés dans l'ordre: déplacement chimique, nombre de proton, multiplicité, constantes de couplage, attribution.



Your complimentary
use period has ended.
Thank you for using
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

étiq ue nucléaire du carbone (**RMN C¹³**) ont été
un appareil Bruker AC 400. Les déplacements
chimiques (δ_C) sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane utilisé comme
référence interne.

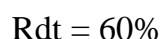
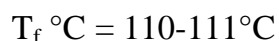
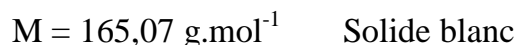
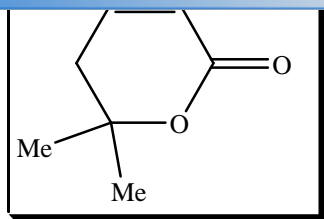
PARTIE EXPERIMENTALE :

I.- SYNTHESSES ET RACTIVITES DES -LACTONES (5,6-DIHYDRO-2H-PYRANONE) :

1) PREPARATION DES 5,6-DIHYDRO-2H-PYRANONE :

4,6,6-trimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile : 1

Dans un ballon bicol de 50 mL muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre sont introduits le -cétole 4-hydroxy-4-méthyl-2-pentanone (1,16 g ; 0,01 mole), le cyanoacétate d'éthyle (1,13 g ; 0,01 mole) et l'acétate d'ammonium (0,38 g ; 0,005 mole). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 6 heures. Le précipité obtenu est directement filtré puis lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique.



IR max cm^{-1} : 2975-2935 (C-H) ; 2195 (CN) ; 1676 (C=O lactone) ; 1616 (C=C).

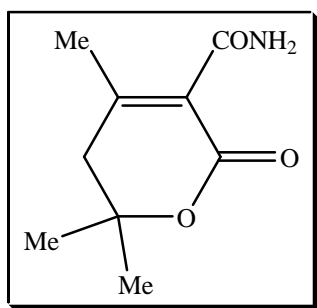
RMN ^1H (CDCl_3) H : 1,46 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$) ; 2,33 (3H, s, CH_3) ; 2,60 (2H, s, CH_2).

RMN ^{13}C (CDCl_3) C : 23,67 (CH_3) ; 27,65 (CH_3)₂ ; 41,97 (CH_2) ; 80,11 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) ; 105,66 (C-CN) ; 113,09 (CN) ; 159,38 (C- CH_3) ; 169,91 (C=O).

4,6,6-triméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carboxamide : 1a

Dans un ballon bicol de 25 mL muni d'un thermomètre et d'un agitateur magnétique sont introduits de la -lactone (0,86 g; 5,26 mmole) et de l'acide sulfurique (4 mL).

Le mélange réactionnel est chauffé pendant 5 minutes à une température de 100°C puis laissé refroidir à 0°C . Le mélange est ensuite neutralisé avec de l'ammoniac puis extrait avec du dichlorométhane (3x 10 ml). Les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée en NaCl, séchées sur MgSO_4 , filtrées puis le solvant est évaporé sous pression réduite.



183,06 g.mol⁻¹ Solide jaune
0,61 (90% chloroforme/éthanol)

Rdt = 15%

IR max cm⁻¹: 3251 (NH₂); 2975-2901 (C-H) ; 1746 (CONH₂); 1682 (C=O lactone) ; 1645 (C=C).

RMN ¹H (CDCl₃) H : 1,38 (6H, s, 2×CH₃) ; 2,32 (3H, s, CH₃) ; 2,50 (2H, s, CH₂) ; 5,60 (1H, s large, CNH) ; 7,95 (1H, s large, ONH).

RMN ¹³C (CDCl₃) C : 23,77 (CH₃) ; 27,57 (CH₃)₂ ; 41,90 (CH₂) ; 87,08 (CH(CH₃)₂) ; 105,60 (C-CONH₂) ; 130,94 (CONH₂) ; 159,38 (C-CH₃) ; 169,81 (C=O).

2) Condensation des aldéhydes aromatiques sur le méthyl- -lactone 1 :

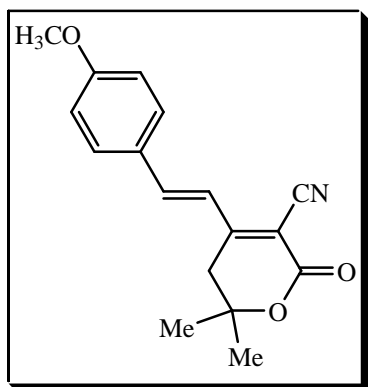
Dans un ballon bicol de 50 mL muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre sont introduits :

Le méthyl- -lactone (1,65 g ; 0,01 mole), benzaldéhyde substitué (0,01 mole), du méthanol (10 mL) ainsi que du NaOH solide (0,001 mole). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 4 heures.

Le précipité obtenu est directement filtré puis lavé plusieurs fois à l'éthanol.

4-(4-methoxystyryl)-6,6-diméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile : 2

Ce produit est préparé à partir de 4-methoxy benzaldehyde (1,36g ; 0,01mole).



T_f °C = 203°C R_f = 0, 54 (90% chloroforme/éthanol)
Rdt = 57%

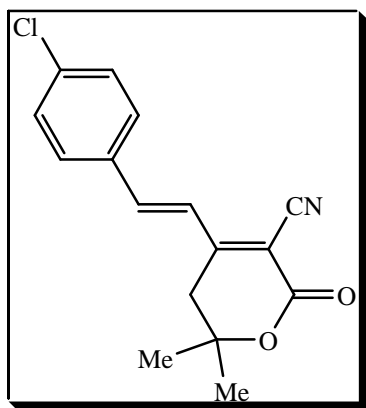
IR max cm^{-1} : 2985-2952 (C-H); 2232 (CN) ; 1720 (C=O lactone) ; 1608 (C=C) ; 1514 (C=C) conjugué; 1462-1372 (C=C aromatique) .

RMN ^1H (CDCl_3) H : 1,16 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$); 1,49 (2H, s, CH_2); 3,76 (3H, s, OCH_3) ; 6,34 (4H, m, H_{arom}) ; 6,82-7,09 (H, d, $^3J = 12\text{Hz}$, CH=CH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) C : 27,53 ($2\times\text{CH}_3$); 40,97 (CH_2); 55,44 (OCH_3); 77,36 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 80,13(C-CN); 113,21 (CN); 114,99-121,45 (C_{arom}) 128,43 (CH=CH); 130,25 (CH=CH); 158,85(COCH_3) ; 159 (C=O); 170,33 (C=C-CN).

4-(4-chlorostyryl)-6,6-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile : 3

Ce produit est préparé à partir de 4-chloro benzaldehyde (1,405g ; 0,01mole).



$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{NCl}$ $M = 287,59 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide jaune
 T_f °C = 168°C $R_f = 0, 8$ (90% chloroforme/éthanol)
Rdt = 77%

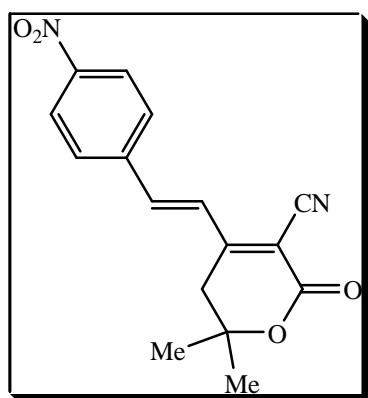
IR max cm^{-1} : 2981 (CH); 2231 (CN) ; 1720 (C=O lactone) ; 1625 (C=C) ; 1526 (C=C conjugué), 1494-1372 (C=C aromatique).

; 2×CH₃) ; 2,78 (2H, s, CH₂) ; 7,30-7,36 (4H, m, C_{arom}-CH=CH).

RMN ¹³C (CDCl₃) C : 27,56 (CH₃)₂ ; 35,79 (CH₂) ; 41,04 (C(CH₃)₂) ; 42,73(C-CN) ; 61,34 (CN) ; 79,83 (CH=CH) ; 80,11(CH=CH) ; 113,34 (CN) ; 124,10(C_{arom}) ; 129,64 (C=O) ; 141,59(C=CCN).

4-(4-nitrostyryl)-6,6-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitril : 4

Ce produit est préparé à partir 4-nitro benzaldehyde (1,51g ; 0,01mole).



C₁₆H₁₄O₄N₂
T_f °C = 236°C
Rdt = 60%

M = 298,56 g.mol⁻¹ Solide jaune
R_f = 0, 8 (95% chloroform/ethanol)

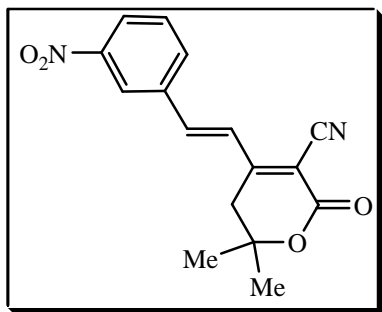
IR max cm⁻¹ : 2228 (CN) ; 1720 (CO lactone) ; 1619 (C=C) ; 1478 (C=C conjugué) .

RMN ¹H (CDCl₃) H : 1,46 (6H, s, 2CH₃) ; 3,16 (2H, s, CH₂) ; 7,45 et 7,80 (2H, d, ³J = 16Hz, CH=CH) ; 7,99-8,32 (4H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) C : 26,92 2(CH₃) ; 34,81 (CH₂) ; 80,21 (C(CH₃)₂) ; 102,82 (C-CN) ; 113,74 (CN) ; 124,25-129,93(C_{arom}) ; 140,69(CH=CH) ; 146,95(CH=CH) ; 148,16(CNO₂) ; 160,16 (C=O) ; 162,52(C=CCN).

-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitril : 5

Ce produit est préparé à partir de 3-nitro benzaldehyde (1,51 g ; 0,01mole).



$C_{16}H_{14}O_4N_2$

$M = 298,56 \text{ g.mol}^{-1}$ Solide jaune

$T_f \text{ } ^\circ\text{C} = 224^\circ\text{C}$

$R_f = 0,8$ (95% chloroforme/éthanol)

Rdt = 40%

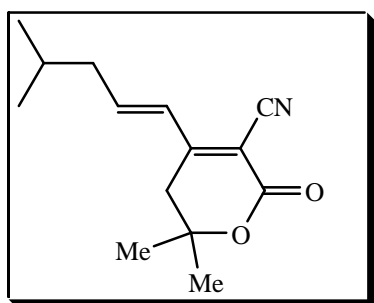
IR max cm^{-1} : 2221 (CN) ; 1720 (CO lactone) ; 1625 (C=C) ; 1524 (C=C conjugué).

RMN ^1H (CDCl_3) H : 1,49 (6H, s, 2 CH_3) ; 2,82 (2H, s, CH_2) ; 7,25 et 7,46 (2H, d, $^3J = 16\text{Hz}$, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 7,95 (4H, m, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) C : 27,68 2(CH_3) ; 35,86 (CH_2) ; 77,05 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 104,68 (C-CN) ; 113,15 (CN) ; 123,69-130,41 (C_{arom}) ; 132,87($\text{CH}=\text{CH}$);139,95($\text{CH}=\text{CH}$) ; 148,87(CNO_2) ; 159,67($\text{C}=\text{O}$); 159,89($\text{C}=\text{CCN}$).

6,6-diméthyl-4-(4-méthylpent-1-enyl)-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile : 6

Ce produit est préparé à partir de 3-méthyle butanal (0,86g ; 0,01mole).



233,12 g.mol⁻¹ Solide blanc
0,75 (90% chloroform/ethanol)

Rdt = 30%

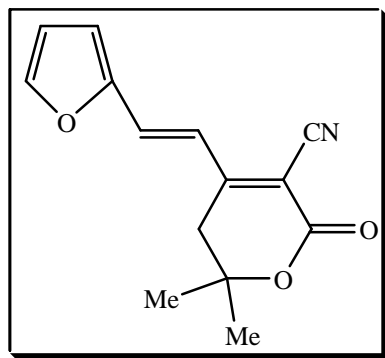
IR max cm⁻¹: 2233 (CN) ; 1720 (CO lactone) ; 1619 (C=C) ; 1507 (C=C conjugué).

RMN ¹H (CDCl₃) H : 0,89 (6H, s, CH(CH₃)₂) ; 1,14 (1H, m, CH(CH₃)₂) ; 1,16 (2H, m, CH₂CH(CH₃)₂) ; 2,50 (2H, s, CH₂) ; 3,98 et 4,21 (2H, d, ³J = 12Hz, CH=CH).

RMN ¹³C (CDCl₃) C : 27,12 (CH(CH₃)₂) ; 27,65 (O-C-(CH₃)₂) ; 34,71 (CH(CH₃)₂) ; 38,87 (CH₂-CH(CH₃)₂) ; 42,24 (O-C-(CH₃)₂-CH₂) ; 80,34 (C(CH₃)₂) ; 105,46 (C-CN) ; 113,81 (CN) ; 127,08 (CH₂-CH=CH) ; 149,78 (CH₂-CH=CH) ; 159,67 (C=O) ; 159,89(C=CCN).

4-(2-(furan-2-yl)ethyl)-6,6-dimethyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile : 7

Ce produit est préparé à partir de 2-furaldehyde (0,96g ; 0,01mole).



C₁₄H₁₄O₂N₂

T_f °C = 130°C

Rdt = 65%

M = 242,12 g.mol⁻¹ Solide vert

R_f = 0,8 (90% chloroform/ethanol)

IR max cm⁻¹ : 2225 (CN) ; 1715 (C=O lactone) ; 1611 (C=C conjugué) ; 1524 (furyl).

2×CH₃) ; 2,71 (2H, s, CH₂) ; 6,48-6.72 (C furanyl);
H) .

RMN ¹³C (CDCl₃) C : 27,68 (2×CH₃); 35,86 (CH₂) ; 79,69 (C(CH₃)₂); 101,66 (C-CN); 113,7 (CN); 117,05 (CH=CH) ; 121,51 (CH=CH) ; 128,81- 146,5 (C furyl) ; 151,22 (C=O) ; 160,36 (C=C-CN).

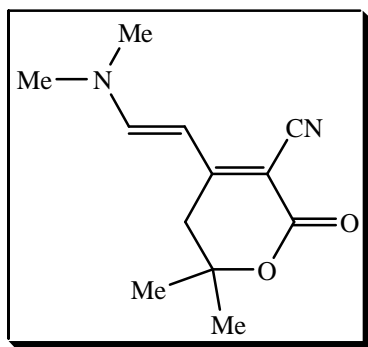
3) Synthèse des énamino- lactone:

4-(2-(diméthylamino)vinyl)-6,6-diméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile : 8

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau magnétique sont introduits de la 4,6,6-triméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile (1,65 g ; 0,01 mole) et du DMF acétal (1,19 g ; 0,01 mole).

Le mélange est agité à température ambiante et sans solvant pendant 24 heures.

La solution devient violette de plus en plus foncée. Le solide obtenu est lavé plusieurs fois avec l'éther diéthylique et quelques gouttes d'éthanol.



C₁₂H₁₆O₂N₂

T_f °C = 250°C

Rdt = 80%

M = 220,10 g.mol⁻¹ Solide violet

R_f = 0,37 (90% chloroform/ethanol)

IR max cm⁻¹ : 2204 (CN) ; 1674 (CO lactone) ; 1608 (C=C) ; 1533 (C=C conjugué) ; 1265 (C-N).

RMN ¹H (CDCl₃) H : 1,36 (6H, s, 2CH₃) ; 2,52 (2H, s, CH₂) ; 2,94 (3H, s, NCH₃) ; 3,15 (3H, s, NCH₃) ; 5,55 et 7,14 (2H, d, ³J = 12Hz, CH=CH).

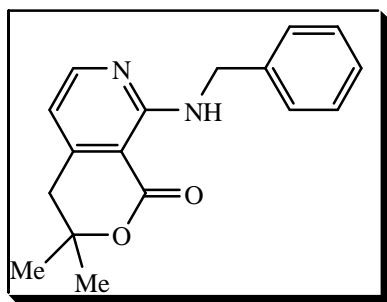
$(\text{CH}_3)_2$; 34,99 (NCH₃) ; 37,49 (NCH₃) ; 45,98 (CH₂)
J) ; 117,13 (CN) ; 152,13 (C=C-CH₃) ; 162,62
(C=O) ; 176,29 (C=C-CH₂-C(CH₃)₂).

4) Synthèse des aminopyridines :

8-(benzylamino)-3,3-diméthyl-3,4-dihydroprano[3,4-c] pyridin-1-one : 9

Dans un ballon de 25mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, sont introduits de la 4-(2-(diméthylamino)vinyl)-6,6-diméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile (0,5 g ; 2 mmole) et de Benzylamine (0,24g ; 2 mmole). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 heures à 100°C.

Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant comme éluant un mélange (acétate d'éthyle /hexane :80 /20).



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$

$M = 282,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

$T_f \text{ } ^\circ\text{C} = 96^\circ\text{C}$

$R_f = 0,66$ (80% acetate d'éthyle/hexane)

Rdt = 60%

IR max cm^{-1} : 3352 (NH) ; 1670 (CO lactone) ; 1517 (C=C) ; 1097 (C-N).

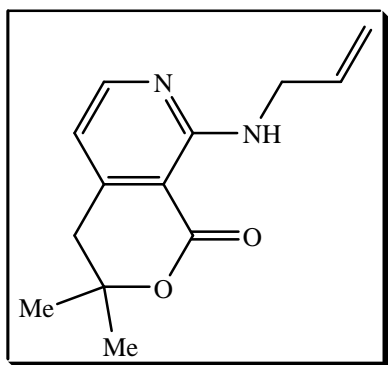
RMN ^1H (CDCl_3) H : 1,38 (6H, s, 2CH₃) ; 2,79 (2H, s, CH₂) ; 4,69 (2H, d, CH₂Ph) ; 6,27 (1H, d, $^3J = 4,8$, CH=CH) ; 7,25 (5H, m, CH_{arom}) ; 8,14 (1H, d, $^3J = 4,8$, CH=CH) ; 8,61 (1H, s large, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) C : 27,40 (2CH₃) ; 39,45 (NH-CH₂) ; 44,80 (CH₂) ; 79,86 (C(CH₃)₂) ; 101,13 (CO-C=C) ; 111,20 (C=C-N) ; 127,06-128,55 (5C_{arom}) ; 139,25 (NHCH₂C) ; 149,36 (C=C-N) ; 154,13 (CO-C=C) ; 158,49 (C-NH) ; 166,15 (C=O).

dihydropyrano[3,4c]pyridin-1-one : 10

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau magnétique, sont introduits de la de 4-(2-(diméthylamino)vinyl)-6,6-diméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyran-3-carbonitrile (0,5 g ; 2 mmole) et l'Allylamine (0,22 g ; 4 mmole). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 heures à 60°C.

Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne en utilisant comme éluant un mélange (acétate d'éthyle / hexane : 80/20).



$C_{13}H_{17}O_2N_2$

T_f °C = 60 °C

Rdt = 40 %

$M = 233,11 \text{ g.mol}^{-1}$

Solide

$R_f = 0,75$ (80% acetate d'éthyle/hexane)

IR max cm^{-1} : 3354,59 (NH) ; 2926 (CH allyle) ; 2252,47(C=N) ; 1678 (CO lactone) ; 1581 (C=Cconjugué) ; 1465 (C=C).

RMN ^1H (CDCl_3) H : 1,45 (6H, s, 2 CH_3) ; 2,85 (2H, s, CH_2) ; 4,21 (2H, d, $\text{CH}_2\text{-CH=CH}_2$) ; 5,13 (1H, d, $^3J = 16$, CH=CH_2) ; 5,25 (1H, d, $^3J = 16$, CH=CH_2) ; 6,40 et 8,20 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8$, (CH=CH)arom) ; 8,42(1H, s large, NH).

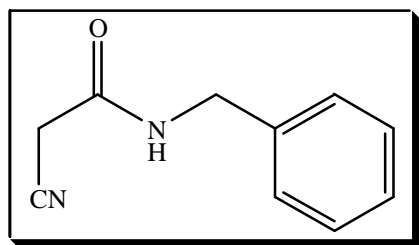
RMN ^{13}C (CDCl_3) C : 29,73 (2 CH_3) ; 39,44 (NH- CH_2) ; 43,26 (CH_2) ; 59,56 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 111,03 (CO- $\text{C}=\text{C}$) ; 115,58 ($\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 128,83 ($\text{C}=\text{C}-\text{N}=\text{C}$) ; 134,89 ($\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 149,36 ($\text{C}=\text{C}-\text{N}$) ; 154,11 (CO- $\text{C}=\text{C}$) ; 158,41 (C-NH) ; 166,17 (C=O).

1) PREPARATION DES 5,6-DIHYDRO-2H-PYRIDONE:

Synthèse de 2-cyano-N-benzylacétamide: 2a

Dans un ballon de 100 mL muni d'un thermomètre et d'un barreau magnétique, du cyanoacétate d'éthyle (1,13 g ; 10 mmole) et la benzylamine (1,07 g ; 10 mmole) sont additionnées à une solution d'éthanolate de sodium (0,1 mmole) dans l'éthanol (3 mL).

Après une heure d'agitation à température ambiante, le précipité obtenu est filtré et lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique.



$C_{10}H_{10}ON_2$

$M = 174 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

$T_f \text{ } ^\circ\text{C} = 122^\circ\text{C}$

$R_f = 0,47$ (90% chloroform/ethanol)

Rdt = 70%

IR max cm^{-1} : 3301 (NH) ; 2257 (CN) ; 1614 (CO).

RMN ^1H (CDCl_3) H : 3,34 (2H, s, CH_2CN) ; 4,41 (2H, d, $^3J = 5,6 \text{ Hz}$, CH_2Ph) ; 7,25 (5H, m, H_{arom}) ; 8,45 (1H, m, NH).

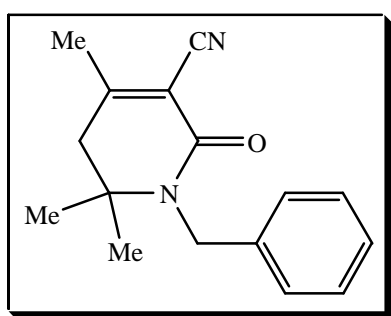
RMN ^{13}C (DMSO) C : 24,27 (2 CH_2) ; 24,84 (CH_2) ; 25,03 (CH_2CN) ; 32,03 (2 CH_2) ; 48,38 (CH) ; 116,16 (CN) ; 160,87 (CO).

5-dihydro-2H-pyridone-3-carbonitrile 2-oxo-3-

Dans un ballon bicol de 50 mL muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre sont introduits le -cétol 4-hydroxy-4-méthyl-2-pentanone (1,16 g ; 0,01 mole), de 2-cyano-N-benzylacétamide (1,28g ; 0,012 mole) et l'acétate d'ammonium (0,38 g ; 0,005 mole).

Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 6 heures.

Le précipité obtenu est directement filtré puis lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique.



$C_{16}H_{18}ON_2$

$M = 254,15$

Solide blanc

$T_f \text{ } ^\circ\text{C} = 220^\circ\text{C}$

$R_f = 0,37$ (90% chloroform/ethanol)

Rdt = 60%

IR max cm^{-1} : 2959 (CN) ; 1641 (CO lactone) ; 1581 (C=C).

RMN ^1H (CDCl_3) H : 1,31 (6H, s, 2 CH_3) ; 1,37 (3H, s, CH_3) ; 3,43 (2H, d, CH_2) ; 4,19(2H, d, CH_2Ph) ; 7,54 -7,70 (5H, m, H_{arom}) .

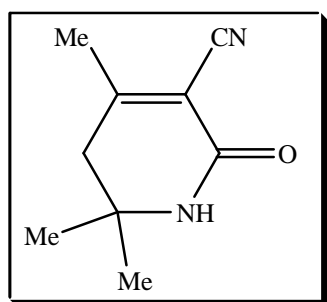
RMN ^{13}C (CDCl_3) C : 14,08 (CH_3) ; 23,78 (CH_2) ; 30,39 (CH_3) $_2$; 38,77 (CH_2Ph) ; 77,04 (C-CN) ; 112,13 (CN) ; 128,84-132,49 (5x C_{arom}) 160,58 (C- CH_3) ; 165,91 (C CH_3 ; C=O).

4,6,6-triméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyridone-3-carbonitrile : 12

Dans un ballon bicol de 50 mL muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre sont introduits le -cétol 4-hydroxy-4-méthyl-2-pentanone (1,16 g ; 0,01 mole) ; de cyanoacétamide (1,008g ; 0,012 mole) et l'acétate d'ammonium (0,38 g ; 0,005 mole).

à 80°C pendant 6 heures.

filtré puis lavé plusieurs fois à l'éther diéthylique.



$C_9H_{12}ON_2$

$M = 164,07 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Solide blanc

$T_f \text{ } ^\circ\text{C} = 186^\circ\text{C}$

$R_f = 0,55$ (90% chloroform/ethanol)

Rdt = 50%

IR max cm^{-1} : 2972 (CH₃) ; 3183 (NH) ; 2228 (CN) ; 1660 (CO lactone) ; 1618 (C=C).

RMN ¹H (CDCl₃) H : 1,30 (6H, s, 2CH₃) ; 2,25 (3H, s, CH₃) ; 2,46 (2H, s, CH₂) ; 5,82 (NH).

RMN ¹³C (CDCl₃) C : 23,59 (CH₃) ; 29,10 (CH₃)₂ ; 44,97 (CH₂) ; 77,05 (CH(CH₃)₂) ; 108,10 (C-CN) ; 113,81 (CN) ; 160,58 (C-CH₃) ; 165,91 (C=O).

2) Condensation des aldehydes aromatiques sur le méthyl- lactame 12 :

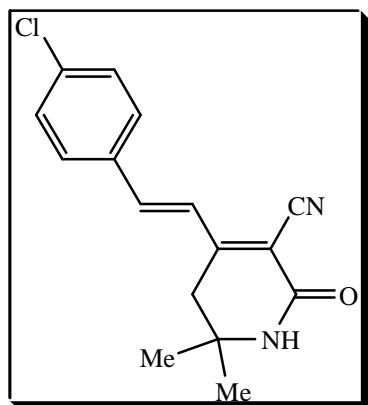
Dans un ballon bicol de 50 mL muni d'un barreau aimanté, d'un réfrigérant et d'un thermomètre sont introduits : le méthyl-
lactame (1,65 g ; 0,01 mole), de benzaldéhyde substitué (0,01 mole), du méthanol (10 ml) ainsi que du NaOH solide (0,001 mole).

Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant 4 heures.

Le précipité obtenu est directement filtré puis lavé plusieurs fois à l'éthanol.

yl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyridone-3-

Ce produit est préparé à partir de 4-chloro benzaldehyde (1,405g ; 0,01mole).



$C_{16}H_{15}ON_2Cl$

$T_f \text{ } ^\circ C = 236^\circ C$

Rdt = 60%

$M = 286,60 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide jaune

$R_f = 0,37$ (100% acétate d'éthyle)

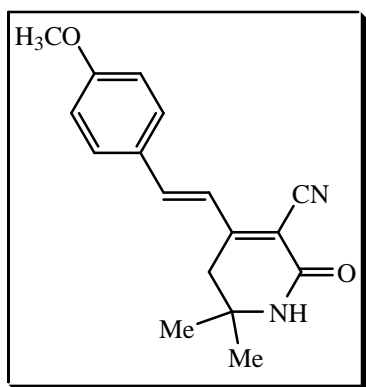
IR max cm^{-1} : 3067,30 (NH) ; 2222 (CN) ; 1668 (CO lactone) ; 1614 (C=C conjugué) ; 1410 (C=C) .

RMN 1H ($CDCl_3$) H : 1,31 (6H, s, $2CH_3$) ; 2,67 (2H, s, CH_2) ; 6,03(1H, s, NH) ; 7,05et 7,35 (2H, d, $^3J = 16\text{Hz}$, $CH=CH$) ; 7,32-7,45(4H, m, H_{arom}).

RMN ^{13}C ($CDCl_3$) C : 29,11 (CH_3)₂ ; 37,77 (CH_2) ; 51,45 ($C(CH_3)_2$) ; 106,47(C-CN) ; 114,21 (CN) ; 125,09-129,34 (C_{arom}) ; 130,12-133,20 ($CH=CH$) ; 136,80 (CCl); 139 (CCl) ; 157,88 (C=O) ; 161,42 (C=CCN).

4-(4-methoxyphenyl)-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyridone-3-

Ce produit est préparé à partir de 4-methoxy benzaldehyde (1,36 g ; 0,01 mole).



$C_{17}H_{17}O_2N_2$

$T_f \text{ } ^\circ\text{C} = 190 \text{ } ^\circ\text{C}$

Rdt = 40%

$M = 282,14 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide jaune

$R_f = 0,54$ (90% chloroform/ethanol)

IR max cm^{-1} : 2930 (NH) ; 2217 (CN) ; 1716 (CO lactone) ; 1598 (C=C) ; 1557 (C=C) conjugué .

RMN ^1H (CDCl_3) H : 1,50 (6H, s, 2CH_3) ; 2,67 (2H, s, CH_2) ; 3,79 (3H, s, OCH_3) ; 6,87 et 7,48 (2H, d, $^3J = 16\text{Hz}$, $\text{CH}=\text{CH}$) ; 7,21 (4H, m, **H**arom) ; 7,71 (1H, S large, **NH**).

RMN ^{13}C (CDCl_3) C : 28,77 (CH_3) $_2$; 37,76 (CH_2) ; 51,35 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 55,49 (OCH_3) ; 77,34 (C-CN) ; 104,50 (CN) ; 114,59 (Carom) ; 122,27-127,49 (Ph-CH=CH) ; 140,89 (COCH_3) ; 158,66 (C=O) ; 161,89 (C=CCN).

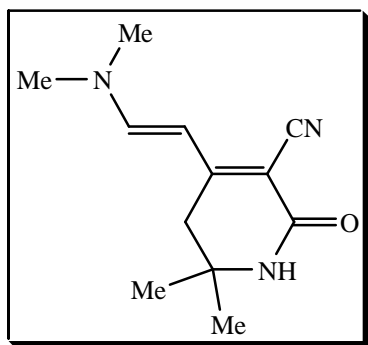
3) Synthèse des énamino- -lactames :

4-(2-(diméthylamino)vinyl)-6,6-diméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyridone-3-carbonitrile : 15

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau magnétique sont introduits : de la 4,6,6-triméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyridone-3-carbonitrile (1,64 g ; 0,01 mole) et du DMF acétal (1,19 g ; 0,01 mole) .

température ambiante et sans solvant pendant 24

La solution devient marron de plus en plus foncée. Le solide obtenu est lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique et quelques gouttes d'éthanol.



$C_{16}H_{17}ON_3$
 $T_f \text{ } ^\circ C = 216^\circ C$
Rdt = 70%

$M = 267,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ Solide marron
 $R_f = 0,37$ (90% chloroforme/éthanol)

IR max cm^{-1} : 3161 (NH) ; 2199 (CN) ; 1677 (CO lactone) ; 1611 (C=C) ; 1509 (C=C conjugué) ; 1476 (C-N).

RMN 1H ($CDCl_3$) H : 1,24 (6H, s, 2CH₃) ; 2,20 (2H, s, CH₂) ; 2,43-2,88 (6H, s, N(CH₃)₂) ; 5,52 et 7,03 (2H, d, $^3J = 12\text{Hz}$, CH=CH) ; 6,20 (1H, s large, NH) .

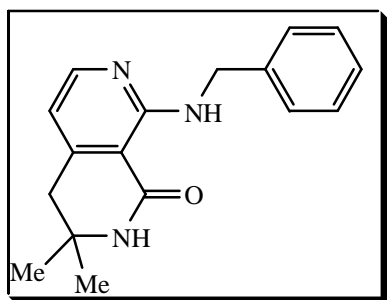
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) C : 29,04 (C(CH₃)₂) ; 38,26 (NCH₃) ; 43,99 (NCH₃) ; 51,20 (CH₂) ; 77,07 (C(CH₃)₂) ; 96,35 (C=C-CN) ; 117,50 (CN) ; 150,09 (C=C-CH₃) ; 160,76 (C=O) ; 166,02 (C=C-CH₂-C(CH₃)₂).

4) Synthèse des aminopyridines :

8-(benzylamino)-3,3-diméthyl-3,4-dihydro-2,7-naphthyridin-1(2H)-one: 16

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, sont introduits de la 4-(2-(diméthylamino)vinyl)-6,6-diméthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2H-pyridone-3-carbonitrile (0,5 g ; 2 mmole) et la benzylamine (0,24 g ; 2 mmole). Le mélange est chauffé pendant 2 heures à 100°C.

chromatographie sur colonne en utilisant comme
hexane : 80 /20).



$C_{16}H_{19}ON_3$

$M = 269,15 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T_f \text{ } ^\circ\text{C} = 100^\circ\text{C}$

$R_f = 0,43$

Rdt = 60 %

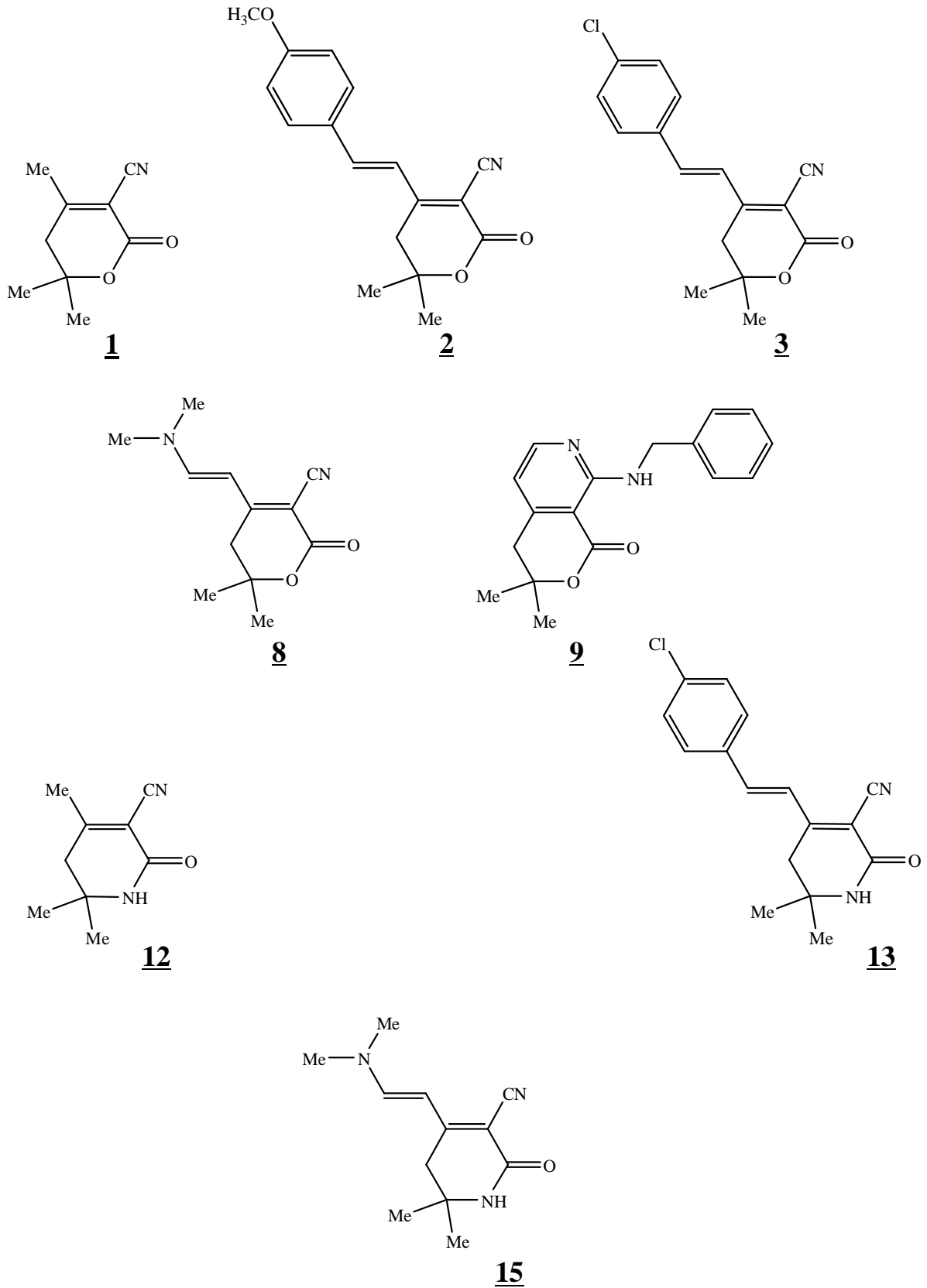
IR max cm^{-1} : 3352 (NH) ; 1670 (CO lactone) ; 1517 (C=C) ; 1097 (C-N).

RMN ^1H (CDCl_3) H : 1,35 (6H, s, 2CH_3) ; 2,68 (2H, s, CH_2) ; 4,43 (2H, d, CH_2Ph) ; 4,75 (1H, s large, NH) ; 6,24 (1H, d, $^3J = 5,6, \text{CH}=\text{CH}$) ; 7,34 (5H, m, CH_{arom}) ; 8,07 (1H, d, $^3J = 5,6, \text{CH}=\text{CH}$) ; 8,33 (1H, s large, NH).

RMN ^{13}C (CDCl_3) C : 29,40 (2CH_3) ; 39,45 (NH- CH_2) ; 43,62 (CH_2) ; 52,40 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 79,13 (CO- $\text{C}=\text{C}$) ; 110,33 ($\text{C}=\text{C}-\text{N}$) ; 125,81-127,75 (5C_{arom}) ; 128,25 (NH CH_2C) ; 139,36 ($\text{C}=\text{C}-\text{N}$) ; 144,13 (CO- $\text{C}=\text{C}$) ; 151,49 ($\text{C}-\text{NH}$) ; 160,97 ($\text{C}=\text{O}$).

ANNEXE I :
RESULTATS BIOLOGIQUES

Conception de l'activité antibactérienne



le l'activité antibactérienne

I. Souches utilisées :

Les tests de l'évaluation de l'activité antibactérienne ont été réalisés dans le laboratoire de valorisation de l'homme pour la protection de l'environnement et application en santé publique, équipe physiologie de la nutrition, par Mr RAHMOUN Mohammed Nadjib.

Les bactéries utilisées dans ce test sont des souches de références :

✦ Deux souches gram négative :

Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853, *Escherichia coli* ATCC 25922

✦ Deux souches gram positive:

Staphylococcus aureus ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212.

II. Activité antibactérienne :

La méthode utilisée pour l'évaluation de l'activité antimicrobienne est inspirée de celles décrite par les recommandations du comité européen des tests de sensibilité antimicrobienne et de la société française de microbiologie (**EUCAST, 2003 ; CaSfm, 2008**).

Ainsi, le calibrage des produits de synthèse a été réalisé par la technique de diffusion des disques sur milieu solide.

I.1. Milieu utilisé :

Le test a été réalisé sur gélose de Mueller-Hilton qui est considéré comme le milieu de référence pour les tests antimicrobiens selon les recommandations nationales et internationales (**EUCAST, 2003 ; NCCLS, 2003**) du fait qu'il contient tous les éléments requis pour une bonne croissance des bactéries. La préparation du milieu a été réalisée selon les instructions du fabricant (Fluka, 70191).

des disques sur milieu solide :

Cette technique est une méthode qualitative qui est basée sur la diffusion des substances à tester selon un gradient de concentration.

La réalisation de cette technique a été effectuée comme suit :

Des disques en papier filtre type wattman n°3, de 6 mm de diamètre [1,2] ont été préparés et stérilisés à 121°C pendant 15min. Ces disques ont été imprégnés par 10 L des solutions de nos produits solubilisés dans le DMSO en tenant compte du seuil minimum de toxicité [3]. Les concentrations finales dans les disques sont 1,024mg/disque.

L'ensemencement est réalisé par inondation d'un inoculum contenant 10^8 UFC/ml (DO=0.08-0.1) dilué au $1/100^{\text{ème}}$. Après séchage, les disques (préalablement préparés) sont déposés aseptiquement dans la boîte inoculée. Les boîtes sont incubées à 37°C pendant 24h. La mesure des zones d'inhibition est réalisée en prenant la moyenne de trois mesures différentes des diamètres des zones d'inhibitions.

La Ciprofloxacine (0,01mg/disque) a été employée comme témoin positif et le solvant pure DMSO comme témoin négatif.

I.3. Résultats et interprétations

L'activité antibactérienne est considérée comme positive à partir d'un diamètre supérieur à 6 mm et est classée dans ce travail comme suit:

Très forte activité: diamètre \times 30 mm

Forte activité : diamètre entre 21-29 mm

Moyenne activité: diamètre entre 16-20 mm

Faible activité: diamètre entre 11-15 mm

Petite ou aucune activité : diamètre \leq 10 mm.

zones d'inhibitions des produits testés.

Produit N°	Zones d'inhibitions (mm)			
	<i>P.aeruginosa</i>	<i>E.coli</i>	<i>S.aureus</i>	<i>E.faecalis</i>
1	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0
2	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0
3	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0
8	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0
12	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0
13	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0
15	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0
9	06,0 ±0	16,0 ±0	13,0 ±0,5	06,0 ±0
DMSO (témoin)	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0	06,0 ±0
Ciprofloxacine	31,5 ±0,5	33,5 ±0,5	29,0 ±0,5	30,0 ±0,5

Les résultats de l'évaluation de l'activité antibactérienne de nos produits sont résumés dans le tableau ci dessus. Ces mêmes résultats montrent que parmi les huit produits testés, seul le produit nommé **9** montre une activité antibactérienne vis-à-vis des deux souches. Une moyenne activité est enregistrée vis-à-vis de *E.coli* et une faible activité est enregistrée vis-à-vis de *S.aureus*.

Cependant les autres produits nommés **1, 2, 3, 8, 12, 13, 15** ne révèlent aucune zone d'inhibition et de ce fait aucune activité antibactérienne ne leur est attribuée.

1. Awadh Ali, N.A.;Jülich,W.D.;Kusnick,C.;Lindequist,U. *J. Ethnopharmacology*. **2001**, 74, 173-179.
2. Nath, M.; Sulaxna, Song, X.; Eng, G.; Kumar,A. *Spectrochimica. Acta. Part A*. **2008**, 70, 766-774.
3. Elgorashi, E.E.;van Staden, J. *Clinical. Microbiology. Newsletter*, **2004**, 29, 97-100.

EUCAST: European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Euclid). 2003.

Casfm: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (Recommandation 2008), valable on <http://www.sfm.asso.fr> [accessed 1.09.07].

NCCLS :

National Clinical Committee Laboratory Standards (NCCLS), 2003. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; *Approved Standard-Eight Edition*; 23.M2-A8.

Gélose Mueller Hinton (Fluka BioChemica, 70191)

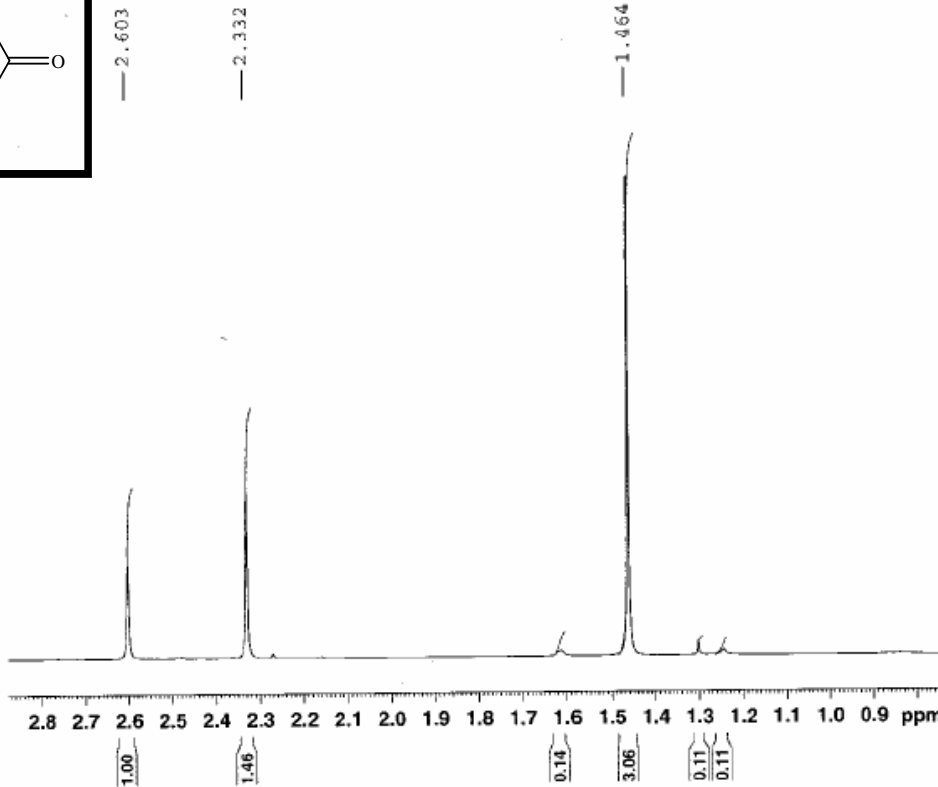
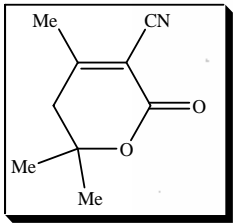
Formule (en g/l)

Infusion de viande de boeuf	4,0
Hydrolysat de caseine	17,5
Amidon	1,5
Agar	15,0
Eau Distillée	qsp 1L

pH= 7,4 (\pm 0,2) à 37°C.

Suspendre 38g de la poudre dans un litre d'eau distillée ensuite chauffer sous agitation jusqu'à ébullition pour la dissolution totale du milieu et stériliser par autoclavage à 121°C pendant 15min.

ANNEXE II :
ANALYSES SPECTROSCOPIQUES

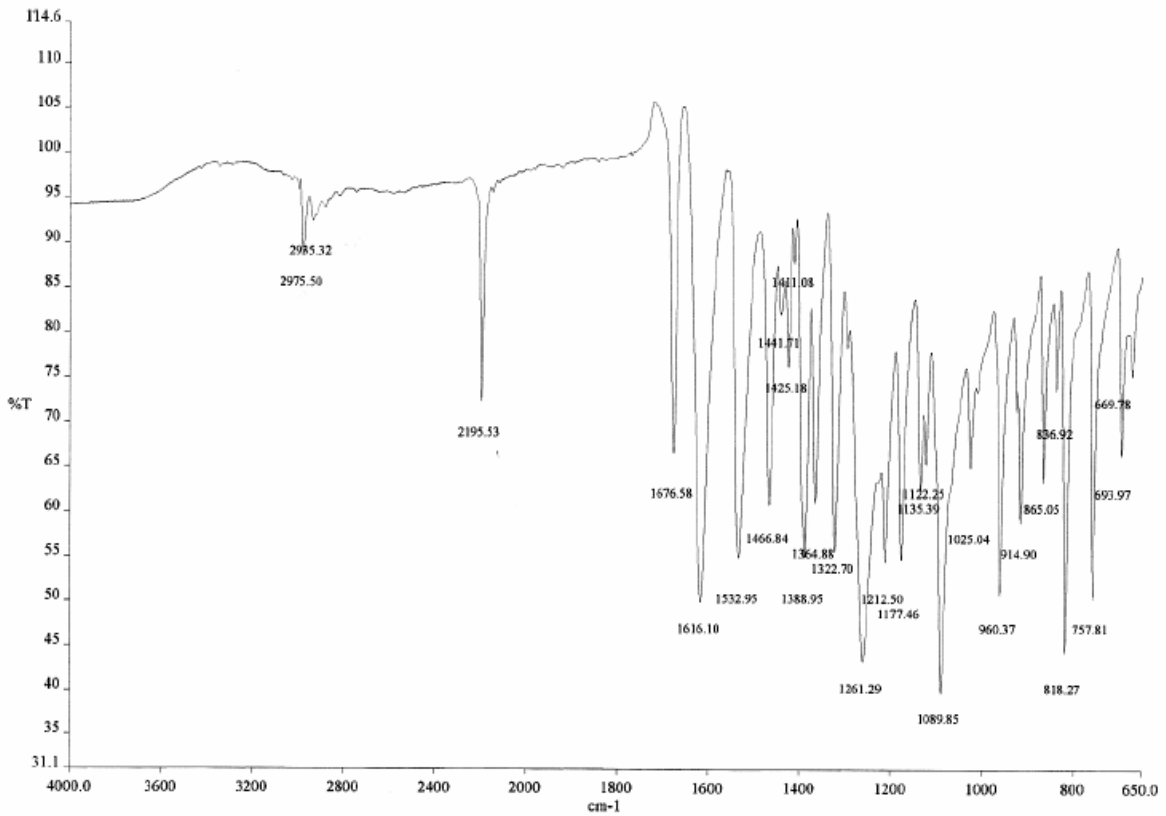


```

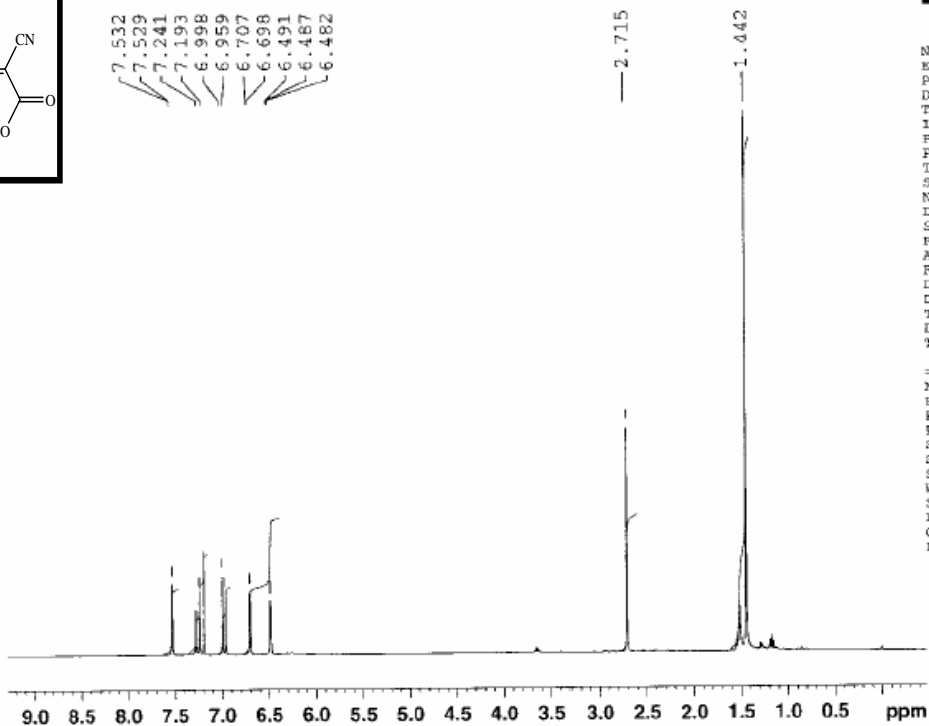
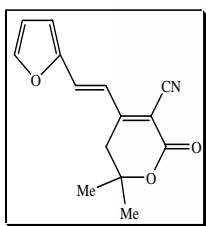
NAME      1EABn
EXPNO     10
PROCNO    1
Date_     20090210
Time      14.27
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         2
SWH        8223.685 Hz
FIDRES     0.125483 Hz
AQ         3.9846387 sec
RG         161
DM         60.800 usec
DE         8.00 usec
TE         295.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         12.00 usec
PL1        -1.00 dB
PL1W       15.25798988 W
SFO1       400.1324710 MHz
SF         400.1300091 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```



c:\pel_data\spectra\labm3.sp

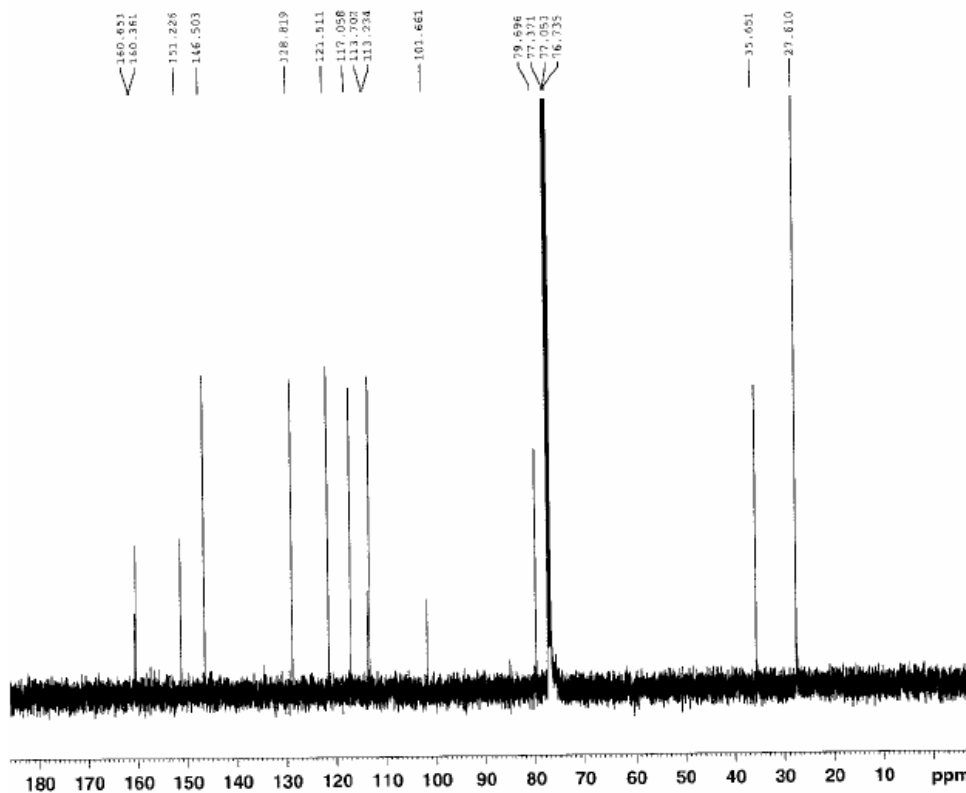


```

NAME      hm7B
EXPNO     10
PROCNO    1
Date_     20091215
Time      14.27
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         16
DS         2
SMH        8223.685 Hz
FIDRES    0.125483 Hz
AQ         3.9846387 sec
RG         362
DW         60.800 usec
DE         8.00 usec
TE         295.0 K
D1         1.0000000 sec
D11        1
TD0        1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1         12.00 usec
PL1        -1.00 dB
PL1W      15.25798988 W
SFO1      400.1324710 MHz
SI         32768
SF         400.1300482 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```



```

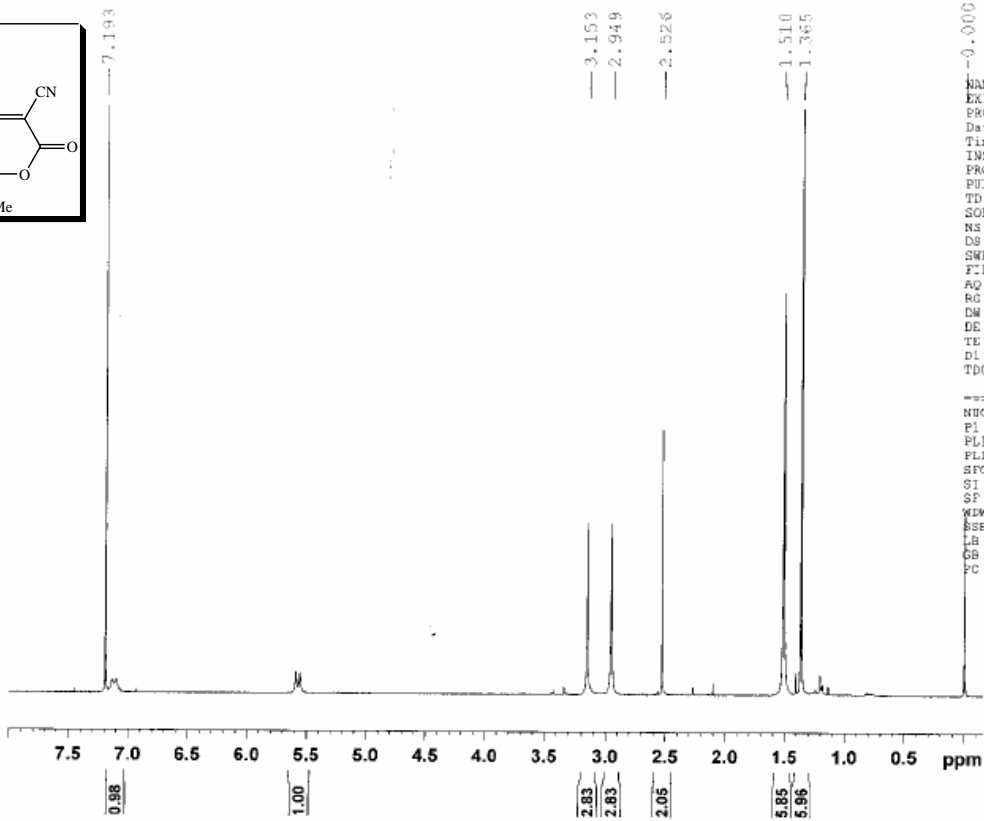
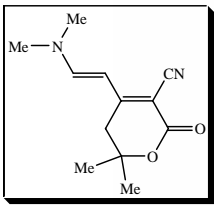
NAME      hm7B
EXPNO     20
PROCNO    1
Date_     20091216
Time      3.09
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   CDCl3
NS         1024
DS         2
SMH        26041.666 Hz
FIDRES    0.397364 Hz
AQ         1.2583412 sec
RG         2050
DW         19.200 usec
DE         8.00 usec
TE         295.0 K
D1         1.5000000 sec
D11        0.0300000 sec
D111       1
TD0        1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      13C
P1         8.20 usec
PL1        -2.00 dB
PL1W      58.36251068 W
SFO1      100.6238364 MHz
  
```

```

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     100.80 usec
PL2        -1.00 dB
PL12      17.42 dB
PL13      17.42 dB
PL2W      15.25798988 W
PL12W     0.21953173 W
PL13W     0.21953173 W
SFO2      400.1316005 MHz
SI         131072
SF         100.6127690 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40
  
```

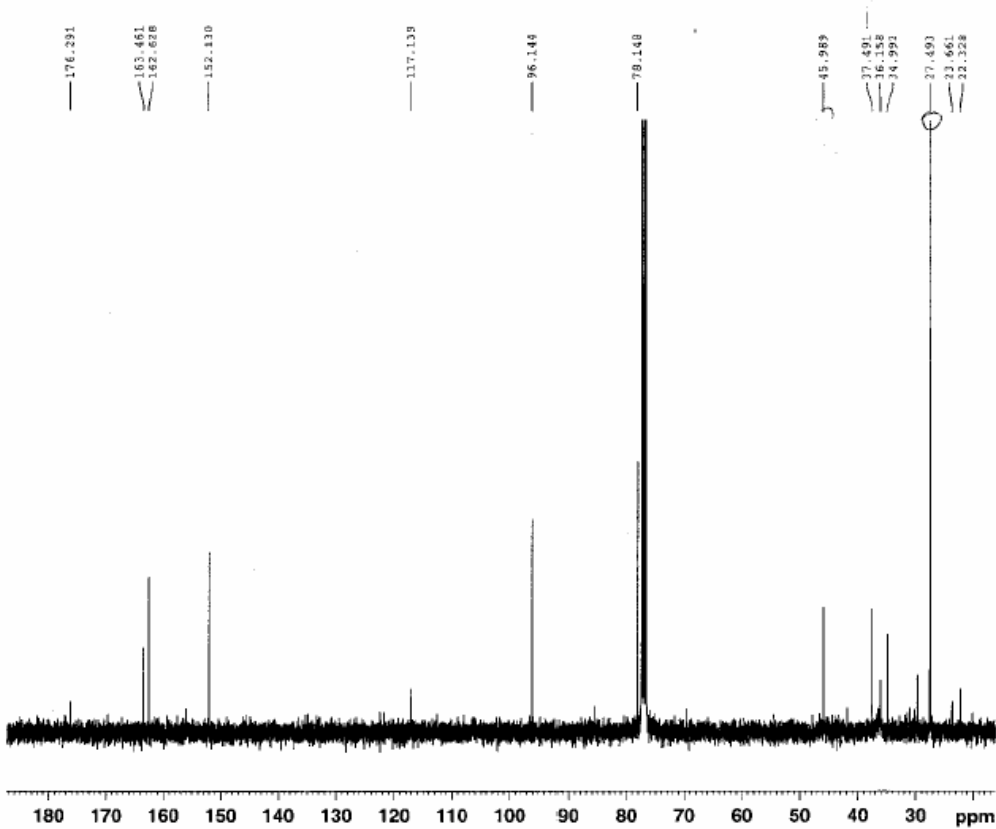


```

NAME          nkb9
EXPNO         10
PROCNO        1
Date_         20090529
Time         10.52
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            2
SWH           8223.685 Hz
FIDRES        0.125483 Hz
AQ            3.9846387 sec
RG            456
DM            60.800 usec
DE            8.00 usec
TE            295.0 K
D1            1.00000000 sec
TD0           1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            12.00 usec
PL1           -1.00 dB
PL1W         15.25798988 W
SFO1         400.1324710 MHz
SI           32768
SF           400.1300387 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
  
```



```

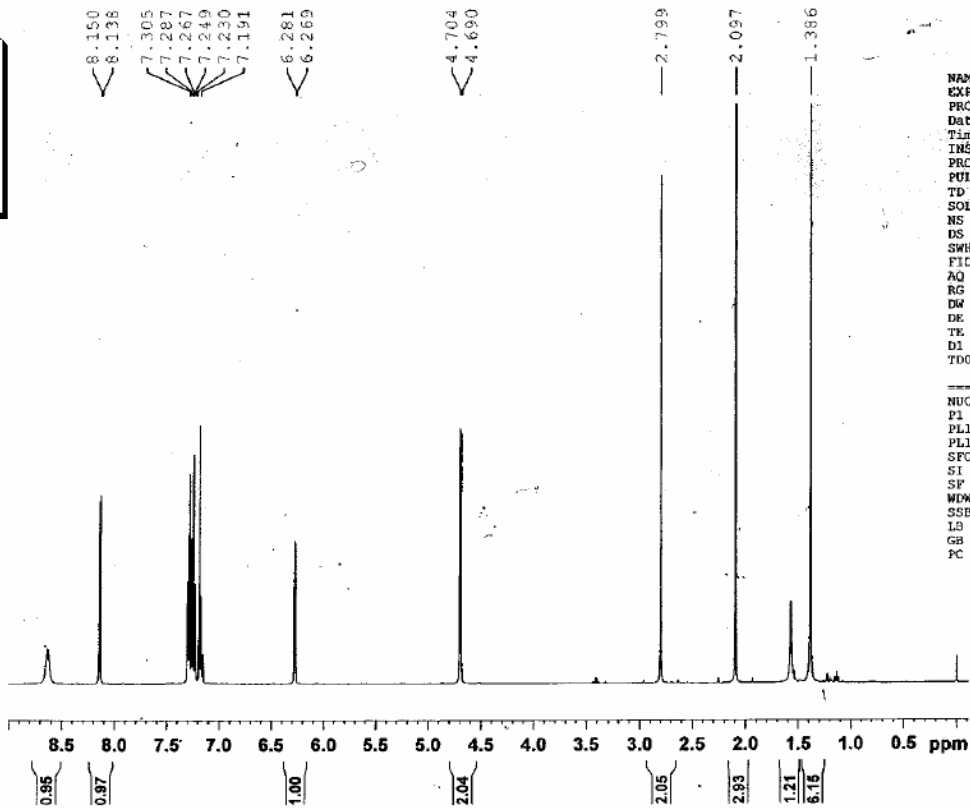
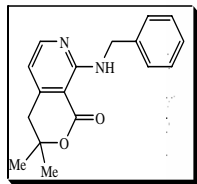
NAME          AB
EXPNO         20090
PROCNO        18
Date_         20090529
Time         10.52
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H
PULPROG       zgpg
TD            65
SOLVENT       CDCl3
NS            1
DS            2
SWH           26041.
FIDRES        0.397
AQ            1.2583
RG            2
DM            19.
DE            8.
TE            29
D1            1.50000
D11           0.03000
TD0           1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            8
PL1           -2
PL1W         58.36251
SFO1         100.6238
  
```

```

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz
NUC2          13C
PCPD2         100
PL2           -1
PL12         17
PL13         20
PL1W         15.25798
PL12W        0.21953
PL13W        0.12119
SFO2         400.1316
SI           131
SF           100.6127
WDW           EM
SSB           0
LB            1
GB            1
PC            1
  
```

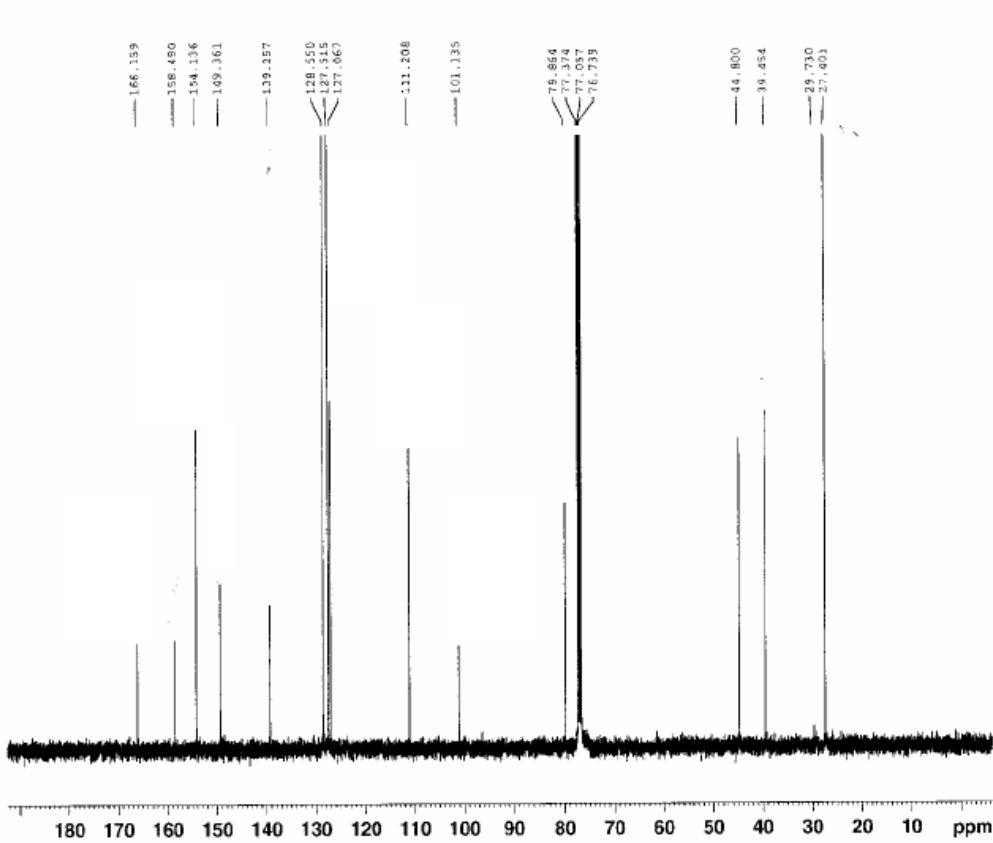


```

NAME          kmb3
EXPNO         10
PROCNO        1
Date_         20090526
Time         14.05
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            2
SWH           8223.695 Hz
FIDRES        0.125483 Hz
AQ            3.9846387 sec
RG            161
DW            60.800 usec
DE            8.00 usec
TE            295.0 K
D1            1.00000000 sec
TDO           1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            12.00 usec
PL1           -1.00 dB
PL1W          15.25798988 W
SFO1          400.1324710 MHz
SI            32768
SF            400.1300376 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
  
```



```

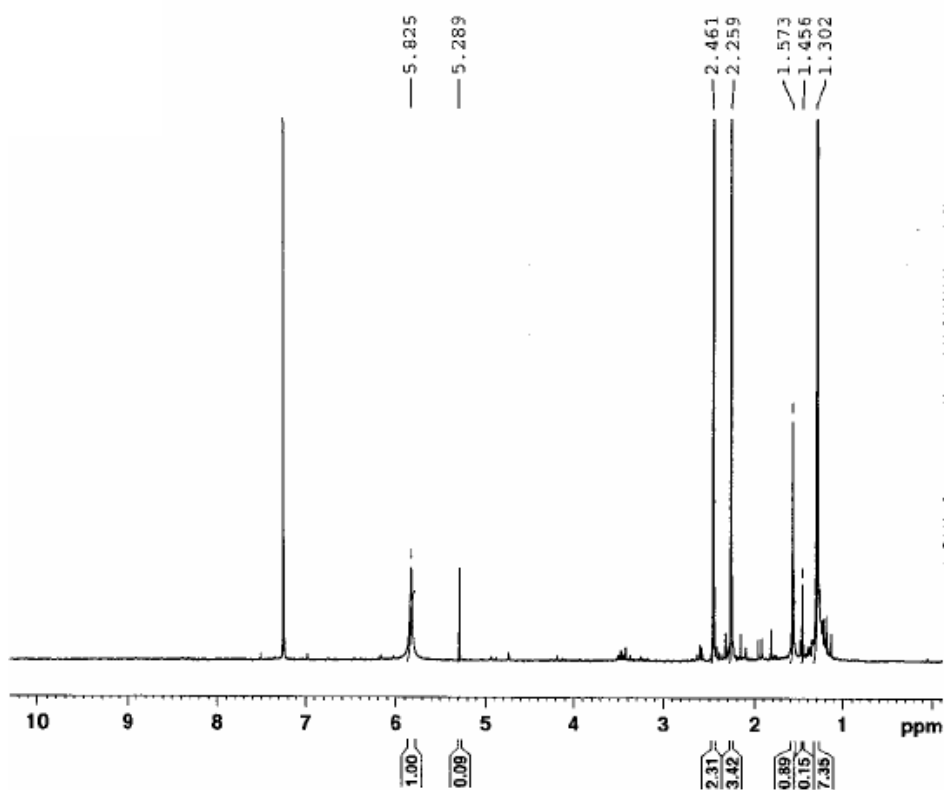
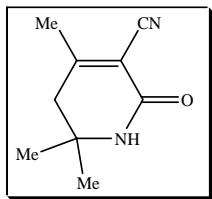
NAME          1
EXPNO         2
PROCNO        1
Date_         2009
Time         8:
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            2
SWH           26041
FIDRES        0.39
AQ            1.258
RG            19
DW            19
DE            2
TE            1.5000
D1            0.0300
TDO           1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            12.00 usec
PL1           -1.00 dB
PL1W          15.25798988 W
SFO1          100.623
  
```

```

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       wal
NAME          10
EXPNO         10
PROCNO        1
Date_         2009
Time         8:
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            2
SWH           26041
FIDRES        0.39
AQ            1.258
RG            19
DW            19
DE            2
TE            1.5000
D1            0.0300
TDO           1
  
```

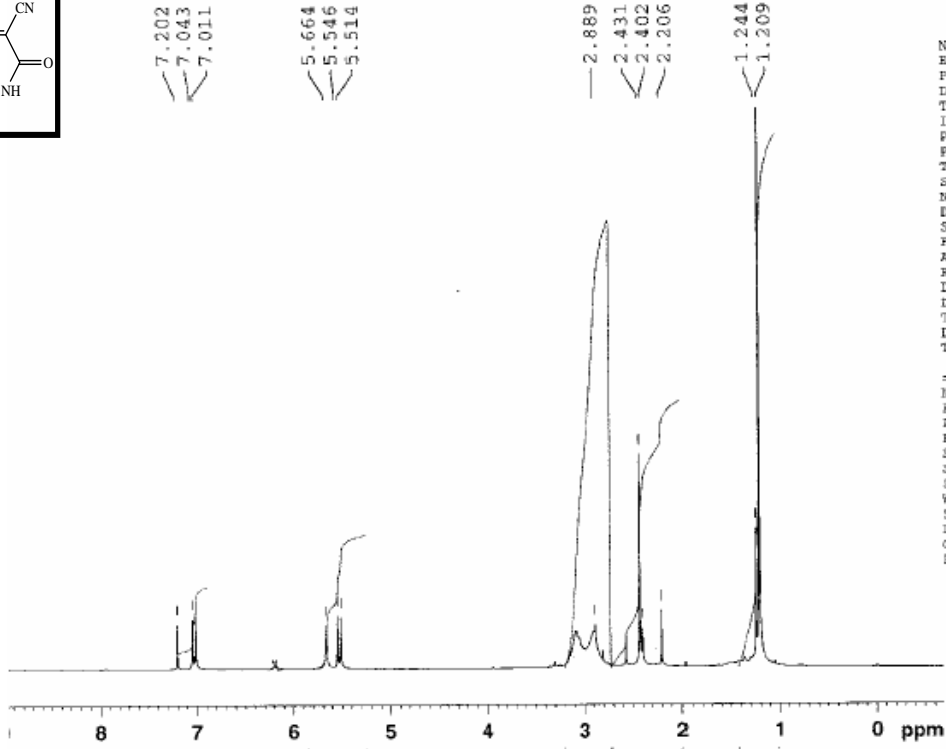
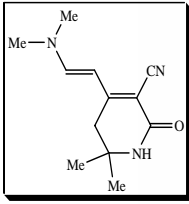



```

NAME          5BABA
EXPNO         10
PROCNO        1
Date_         20090210
Time          17.43
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       CDCl3
NS            16
DS            2
SWH           8223.685 Hz
FIDRES        0.125483 Hz
AQ            3.9846387 sec
RG            456
DW            60.800 usec
DE            8.00 usec
TE            295.0 K
D1            1.00000000 sec
TD0           1
  
```

```

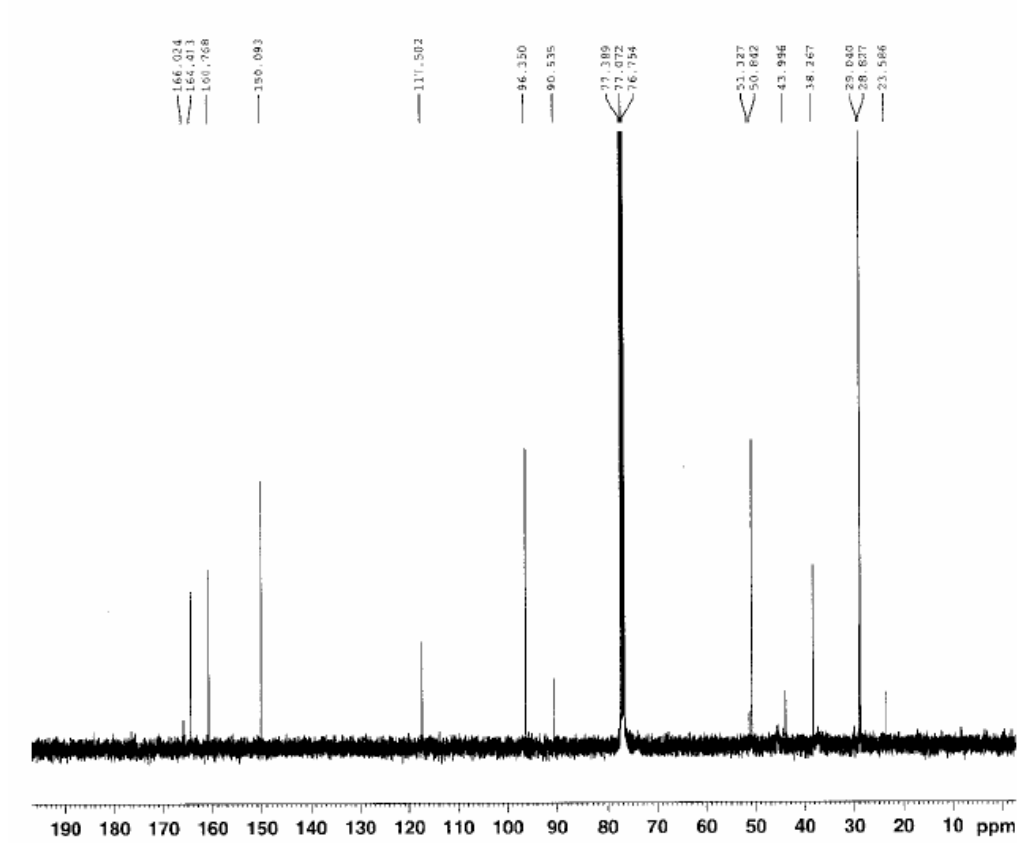
----- CHANNEL f1 -----
NUC1          13C
P1            12.00 usec
PL1           -1.00 dB
PL12          15.25798986 W
SFO1          400.1324710 MHz
SI            32768
SF            400.1300151 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00
  
```



```

NAME km6B
EXPNO 10
PROCNO 1
Date_ 20100106
Time 13.04
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 16
DS 2
SWH 8223.685 Hz
FIDRES 0.125483 Hz
AQ 3.9846387 sec
RG 161
DW 60.800 usec
DE 0.00 usec
TE 295.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PL1 -1.00 dB
PL1W 15.25798988 W
SFO1 400.1324710 MHz
SI 32768
SF 400.1300448 MHz
WDM EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00
  
```



```

NAME km6
EXPNO 3
PROCNO 3
Date_ 2010010
Time 19.4
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/1
PULPROG zgpg3
TD 6553
SOLVENT CDCl3
NS 102
DS 2
SWH 26041.66
FIDRES 0.39736
AQ 1.258241
RG 205
DW 19.20
DE 8.0
TE 295.
D1 1.5000000
D11 0.0300000
TDO

----- CHANNEL f1 --
NUC1 13
P1 8.2
PL1 -2.0
PL1W 58.3625106
SFO1 100.623838

----- CHANNEL f2 --
CPDPRG2 waltz1
NUC2 1
PCPD2 100.0
PL2 -1.0
PL12 17.4
PL13 17.4
PL2W 15.2579898
PL12W 0.2195313
PL13W 0.2195313
SFO2 400.131600
SI 13107
SF 100.612765
WDM F
SSB 0
LB 1.0
GB 0
PC 1.4
  
```

Résumé

Les 5,6-dihydro-2H-pyranones et les 5,6-dihydro-2H-pyridones sont des composés assez répandus dans la nature, certains d'entre eux possèdent des activités biologiques. Nous citerons à titre d'exemple la Massoialactone, la Strictifolione et le Finasteride.

Quelques méthodes de synthèse des δ -lactones et δ -lactames α , β insaturées sont décrites dans la littérature. Dans notre travail nous avons choisi de préparer ce type d'hétérocycle par une réaction domino, entre des composés à méthylène actif (cyanoacétate d'éthyle et cyanoacétamide) sur des β -cétol en milieu basique.

L'acidité des protons sur des groupements méthyle en position 4 des 5,6-dihydro-2H-pyranones et 5,6-dihydro-2H-pyridones, nous a permis d'effectuer des condensations de ces produits avec des aldéhydes et le DMF acétal pour obtenir respectivement des composés polyinsaturés et des énamines. La réactivité des énamines nous a amené à préparer de nouveaux hétérocycles qui résultent de la fusion entre une lactone et une aminopyridine.

Les produits préparés ont été testés en tant qu'antibactériens.

Mots clés : β -cétol, 5,6-dihydro-2H-pyranones, 5,6-dihydro-2H-pyridones, énamines, aminopyridines.

Abstract

5, 6-dihydro-2H-pyranones and 5, 6-dihydro-2H-pyridones are widespread compound in nature; some of them have biological activities amongst which there are the Massoialactone, the Strictifolione and the Finasteride.

Some synthesis methods of unsaturated δ -lactones and δ -lactames are widely described in the literature review. In this work we have chosen to prepare this kind of heterocycle through a domino reaction that is used for active methylene compound (ethyl cyanoacetate and cyanoacétamide) applied to β -cétol in the presence of base.

Due to the protons acidity on methyl groups in the 4 position of 5, 6-dihydro-2H-pyranones and 5, 6-dihydro-2H-pyridones, which condensation of these compounds has been done with aldehydes and acetal DMF. The result is polyunsaturated compounds and enamines. Enamines reactivity has urged us prepare new heterocycle resulting from the fusion between lactone and aminopyridine.

The prepared products have been tested as antibacterial products.

Keywords: β -cétol, 5, 6-dihydro-2H-pyranones, 5, 6-dihydro-2H-pyridones, énamines, aminopyridines

ملخص

توجد 6'5 ديهيدرو-2H-بيرانون و 6'5 ديهيدرو-2H-بيرانون في الطبيعة. و تتميز بعض هذه المكونات الكيميائية بنشاط بيولوجي هام. يمكننا ذكر على سبيل المثال ماسويلاكتون ستريكتيفوليون و فناسستيريد. تتوفر لدينا اكثر من طريقة لتحضير δ -لاكتون و δ -لاكتام α , β غير المشبعة. بتلخص بحثنا في تحضير هذا النوع من الحلقات باستعمال تفاعل دومينو بين مكونات من الميتيلان النشط على β سيتول في محلول اساسي. ان خاصية الحموضة للبروتون لمجموعة الميثيل في الموضع 4 ل 6'5 ديهيدرو-2H-بيرانون و 6'5 ديهيدرو-2H-بيرانون ساعدت في عملنا على تكثيف هذه المكونات مع الالديد و دم ف اصيتول للحصول على مكونات غير مشبعة و اينامين.

تفاعل هذه الاينامينات ساعد على تحضير حلقات جديدة ناتجة على التحام بين لاكتون و الامينوبيريدين. تم تجريب هذا الحاصل على اسس مضاد للبكتيريا.

الكلمات المفتاحية: β سيتول، 6'5 ديهيدرو-2H-بيرانون، 6'5 ديهيدرو-2H-بيرانون، اينامين، امينوبيريدين