



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DE TLEMCCEN

Faculté des Sciences

Département de Chimie



# MÉMOIRE

Pour l'obtention du Diplôme

## DE MASTER EN CHIMIE

Option : **Chimie Organique**

Présenté par

*MEHIAOUI Nawel*

*Sujet*

**Synthèse des Analogues de la Milrinone dans  
les Conditions de la Chimie Verte**

*Soutenu le 23/06/2016, devant le Jury composé de :*

<b>Président :</b>	M <sup>me</sup> BENDAHOU Karima	M.C.A à l'Université de Tlemcen.
<b>Encadreur :</b>	Mr CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine	Professeur à l'Université de Tlemcen.
<b>Examineurs :</b>	Mr BENS Aid Okkacha	Professeur à l'Université de Tlemcen.
	M <sup>elle</sup> BENMEDAH Amel	M.C.B à l'Université de Sidi Bel Abbes.

## *Dédicaces*

A

*La mémoire de mon frère Mohammed Yassine.*

*Mes très chers parents, pour leur encouragement, tendresse amour, et soutien  
durant mes études*

*Mon cher frère Ayyoub*

*Mes oncles, tantes, cousins et cousines ; sans oublier mes grandes familles  
MEHIAOUI et ABBAS*

*Mes meilleurs amis qui ont partagé avec moi les bons et les mauvais moments  
durant mes études*

*Tous ceux qui me sont chers*

*Pour leur présence de tous les instants*

*Pour le soutien qu'ils m'ont apporté*

*Avec toute mon affection et ma reconnaissance*

*Je dédie ce travail*

## REMERCIEMENT

*Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Aboubakr Belkaid de Tlemcen, sous la direction de Monsieur CHOUKCHOU-BRAHAM Noureddine, Professeur à l'Université Aboubakr Belkaid de Tlemcen, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour sa bonne humeur, son encadrement, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail.*

*Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à Madame KIBOU Zahira Maître de Conférences 'B' au Centre Universitaire de Ain Temouchent, pour m'avoir guidé tout au long de ce travail et l'aide précieuse, qu'elle m'a apportée.*

*J'exprime mes profonds remerciements à Monsieur ZIANI-CHERIF Chewki Professeur à l'Université Aboubakr Belkaid de Tlemcen pour m'avoir accueilli dans le master de chimie organique.*

*J'exprime aussi mes remerciements à Madame BENDAHOU Karima Maître de Conférences 'A' à l'Université Aboubakr Belkaid de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire de master.*

*Mes sincères remerciements vont également à Monsieur BENSAID Okkacha Professeur à l'Université Aboubakr Belkaid et à Mademoiselle BENMEDAH Amel Maître de Conférences 'B' à l'Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes pour avoir accepté d'évaluer et d'examiner ce travail.*

*Je tiens à remercier plus particulièrement Monsieur Benabdallah Mohammed, Maître de Conférences 'B' à l'Université Aboubakr Belkaid de Tlemcen, et mademoiselle BELHADJ Fatima Docteur à l'Université Aboubakr Belkaid de Tlemcen pour leurs aides et conseils.*

*Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont déployés tous leurs efforts pour assurer ma formation.*

*Je remercie vivement mes amis du laboratoire.*

*Enfin, je ne remercierai jamais assez ma famille, notamment mes parents*

# *Table des matières*

<b>Abréviations</b>	1
<b>Introduction générale</b>	3
<b>Chapitre I : Etude bibliographique</b>	6
I. Généralités sur la chimie verte	7
I.1. Réactions sans solvant	7
I.2. Réaction multi-composants (RMC)	8
II. La milrinone	9
II .1. Définition de la milrinone	9
II .2. Caractéristiques de la milrinone	9
II .3. Synthèse de la milrinone	10
II.3.1. Préparation en laboratoire	10
a. A partir de la pyridine	10
b. A partir de 1-(4-pyridinyl)-2-propanone	10
II.3.2. Préparation en industrie	11
a. A partir de la 4-picoline	11
b. A partir de 1-(4-pyridinyl)-2-propanone	12
III. Les 2-pyridones	13
III.1. Définition et caractérisation	13
III.2. Propriétés biologiques	13
III.3. Synthèses décrites en littérature	14
<b>Chapitre II : Résultats et Discussions</b>	16
I. Synthèse des analogues de la milrinone	17
I.1. Schéma rétro-synthétique	17
I.1. Application à la synthèse	18
a. Synthèse de l'alcène <b>1</b>	18
b. Synthèse de l'énaminonitrile <b>2</b>	18
c. Cyclisation en différents analogues de la milrinone <b>3-5</b>	19
II. Synthèse de nouveaux 2-pyridones	21
II. 1. Synthèse des 6-amino-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile <b>6-8</b>	21
III. 2.Synthèse des éthyl-2-amino-5-cyano-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate <b>9-12</b>	24
IV. Conclusion	27

<b>Chapitre III : Partie Expérimentale</b>	28
MATERIELS ET METHODES	29
I. Synthèse des analogues de la Milrinone	30
II. Synthèse de nouveaux 2-pyridones	33
II.1. Synthèse des 6-amino-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile <b>6-8</b>	33
II.2. Synthèse des éthyl 2-amino-5-cyano-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate <b>9-12</b>	35
<b>Conclusion Générale</b>	38
<b>Références Bibliographiques</b>	40

# *ABREVIATIONS*



## *Abréviations*

---

**t.a.** : Température ambiante

**h** : heure

**R** : alkyle

**Me** : Méthyle

**g** : gramme

**Mol** : mole

**°C** : degré Celsius

**IR** : infra-rouge

**THF** : Tétrahydrofurane

**NBS** : N-bromosuccinimide

**DDQ** : 2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone

**Ac<sub>2</sub>O** : anhydride acétique

**Pd** : palladium

**NH<sub>4</sub>OAc** : acétate d'ammonium

**Ph** : phényle

**Et** : éthyle

**DMFDMA** : diméthylformamide diméthyl acétal

**S.S** : sans solvant

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

**Pf** : point de fusion

**Rf** : rapport frontal

**CCM** : Chromatographie sur Couche Mince

**Rdt** : Rendement

**Et<sub>2</sub>O** : éther diéthylique

**AcOH** : Acide acétique

# *INTRODUCTION GENERALE*

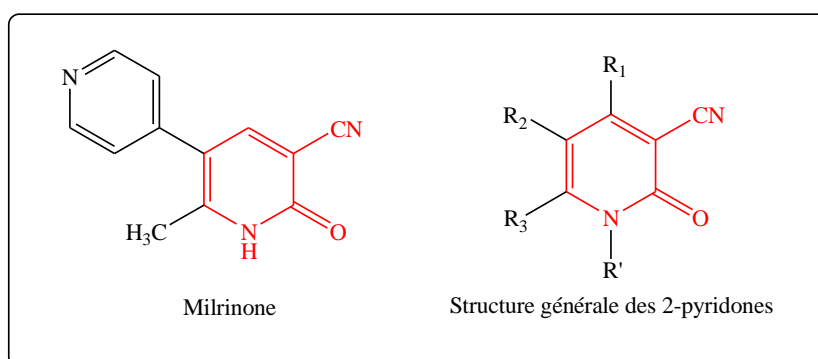




La préparation de composés hétérocycliques azotés est toujours d'actualité en raison de leur apport essentiel dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique. Cependant, les recherches en chimie organique ne peuvent plus se limiter aujourd'hui à la synthèse d'une molécule à forte valeur sans tenir compte de l'environnement. Il s'agit donc de mettre en œuvre des séquences chimiques en respectant des critères économiques et écologiques.

Les hétérocycles azotés constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels ou synthétiques. Dans ce contexte, le développement de nouveaux procédés propres et efficaces permettant l'accès aux systèmes hétérocycliques azotés est actuellement l'un des principaux axes de recherche de notre équipe.

Dans notre travail nous avons mis au point deux voies de synthèses simples et faciles, permettant d'accéder aux différents 2-pyridones analogues à la milrinone (Figure 1). Ces deux méthodes ont été développées dans les conditions de la chimie verte.



**Figure 1**

Ce manuscrit s'articulera autour de trois parties :

- ❖ 1<sup>ère</sup> partie : Etude bibliographique sur la chimie verte, sur la milrinone et sur les 2-pyridones avec leurs différentes méthodes de préparation décrites en littérature.
- ❖ 2<sup>ème</sup> partie : Présentation des différentes synthèses effectuées et une discussion des résultats obtenus.
- ❖ 3<sup>ème</sup> partie : Partie expérimentale où nous présenterons les modes opératoires, suivie de quelques analyses physico-chimiques et spectrales.

*Chapitre I :*  
*Etude Bibliographique*



## I. Généralités sur la chimie verte<sup>1</sup>:

De nos jours, l'un des axes prioritaires de recherche en chimie organique concerne l'élaboration de méthodes alternatives, plus respectueuses de l'environnement, aux réactions classiques. Le développement de ces travaux a concouru à l'émergence d'un nouveau concept : la chimie verte (Green Chemistry).

En **1991**, l'EPA (U. S. Environmental Protection Agency) avait lancé la première initiative de recherche en chimie verte en proposant la définition suivante : « *La chimie verte a pour but de concevoir des produits et des procédés chimiques permettant de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses* ». En **1998**, Anastas et Warner ont contribué à faire naître et populariser ce concept en développant cette définition en douze principes.

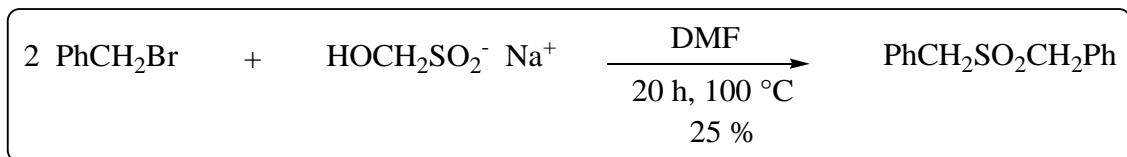
Dans notre travail, nous avons utilisé deux conditions dites vertes :

- Réactions sans solvant
- Réactions multi-composants (RMC)

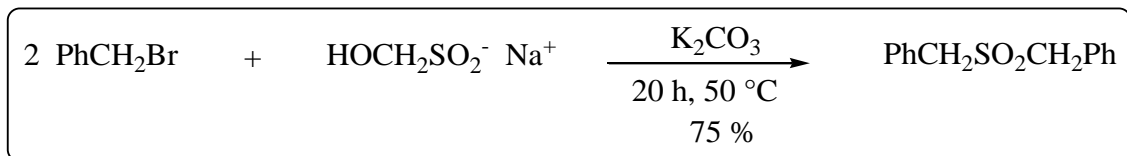
### ***I.1. Réactions sans solvant<sup>2</sup>***:

Les réactions sans solvant sont réalisées par simple mise en contact avec de quantités quasi-stœchiométriques de réactifs. Ces réactions peuvent donner lieu à des réactivités et sélectivités très intéressantes. Elles ont permis d'améliorer de nombreuses réactions habituellement difficiles avec solvant, comme le montre l'exemple suivant (Schéma 1) :

Avec solvant :



Sans solvant :



**Schéma 1** : Exemple de réaction avec et sans solvant

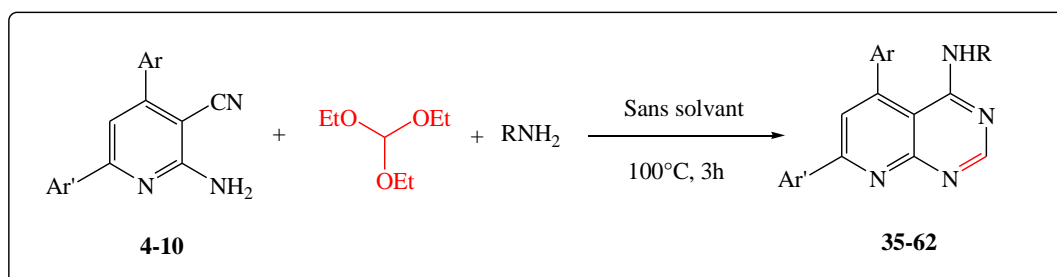
L'absence de solvant a permis de diminuer le niveau thermique de la réaction et ainsi améliorer le rendement jusqu'à 75 %.

### ***1.2. Réaction multi-composants (RMC)***<sup>3,4</sup> :

Les réactions multi-composants (RMC) sont définies comme étant des processus permettant d'assembler en « one-pot » au moins trois produits de départ pour aboutir à la formation d'un seul produit. Les composés de départ sont en général commerciaux ou aisément préparés. Ils réagissent en une séquence d'étapes élémentaires, créant chacune plusieurs liaisons.

Par exemple, au niveau de notre laboratoire, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse simple et efficace pour la préparation des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines en une seule étape<sup>5</sup>.

Cette stratégie nous a permis d'élaborer des structures totalement nouvelles, en faisant réagir les 3-cyano-2-aminopyridines, l'orthoformiate d'éthyle et les amines primaires dans un procédé en « one pot » sans solvant et en chauffant à 100° C pendant 3 heures. (Schéma 2).

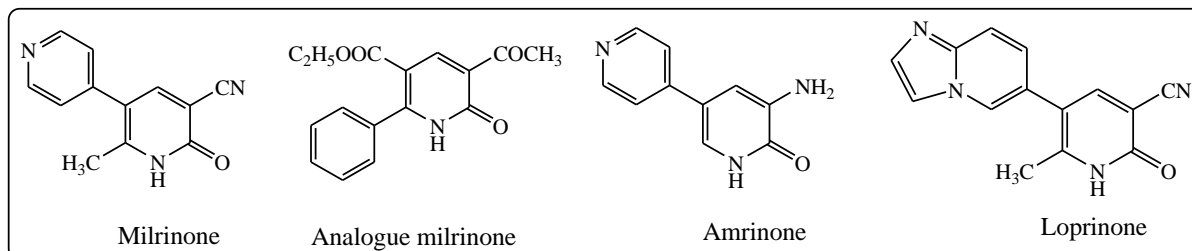


**Schéma 2** : synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines en RMC.

## II. La milrinone<sup>6</sup> :

### II.1. Définition de la milrinone :

La milrinone est un médicament utilisé chez les patients qui ont une insuffisance cardiaque, c'est un agent cardiotonique<sup>7-10</sup>, appartenant à la famille des 2-pyridones (figure 1).



**Figure1** : Structure de la milrinone et de l'amrinone,

La milrinone est un composé de synthèse très proche de l'amrinone. Elle est approximativement 10 fois plus puissante que l'amrinone. La différence structurelle entre la milrinone et l'Amrinone est que la milrinone en position 6 présente un groupe méthyle et au lieu du groupe amino en position 3 possède un groupe cyano.

Les produits médicaux avec la milrinone sont disponibles dans le commerce sous le nom Primacor® (Sanofi, USA) ; Corotrop® (Sanofi Winthrop, Allemagne) ; Corotrope® (Sanofi Winthrop, France) ; Milrila® (Yamanouchi, Japon).

### II.2. Caractéristiques de la milrinone :

La milrinone, le 1,6-dihydro-2-méthyl-6-oxo-(3,4'-bipyridine)-5-carbonitrile, est une poudre blanche à brun jaune, cristaux hygroscopiques, poids moléculaire 211,22 g/mol et de formule moléculaire C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O. Cristallisée à partir de l'éthanol ou le diméthylformamide et l'eau. Son point de fusion est de 315°C, son point d'ébullition est de 449°C. Elle est pratiquement insoluble dans l'eau et le chloroforme et peu soluble dans le méthanol, alors qu'elle est soluble dans diméthylsulfoxyde.

La Milrinone à des propriétés amphotères et sa dissolution dans l'eau peut être réalisée avec l'addition d'hydroxyde de sodium ou de l'acide chlorhydrique à la température ambiante et sous agitation.

Les formes pharmaceutiques disponibles dans le commerce sont sous forme de solution aqueuse stérile pour injection ou perfusion intraveineuse.

### II.3. Synthèse de la milrinone :

La synthèse de la milrinone est le sujet d'un grand nombre de brevets et de papiers. Les premiers travaux sont apparus au début des années quatre-vingt et travaillent toujours sur l'amélioration des méthodes actuelles de synthèse. Elle peut être préparée en laboratoire et en industrie.

#### II.3.1. Préparation en laboratoire :

##### a. A partir de la pyridine :

Cette méthode est basée sur l'addition du sel de lithium, obtenu par la réaction de butyl-lithium et le 2-benzyloxy-5-bromopyridine, avec le N chlorure de pyridinium, obtenu à partir de la pyridine et de chloroformiate d'éthyle. La 1,4-dihydropyridine instable résultant est oxydé et donne la 3,4'-bipyridine. Hydrogéner dans du méthanol en présence de palladium à 10% sur du carbone donne la 2-pyridone. La bromation en utilisant de la N-bromosuccinimide dans du méthanol, fournit la 2-pyridone bromée. Enfin, La réaction de ce dernier avec du cyanure de potassium dans de l'acétonitrile donne la milrinone (schéma 3).

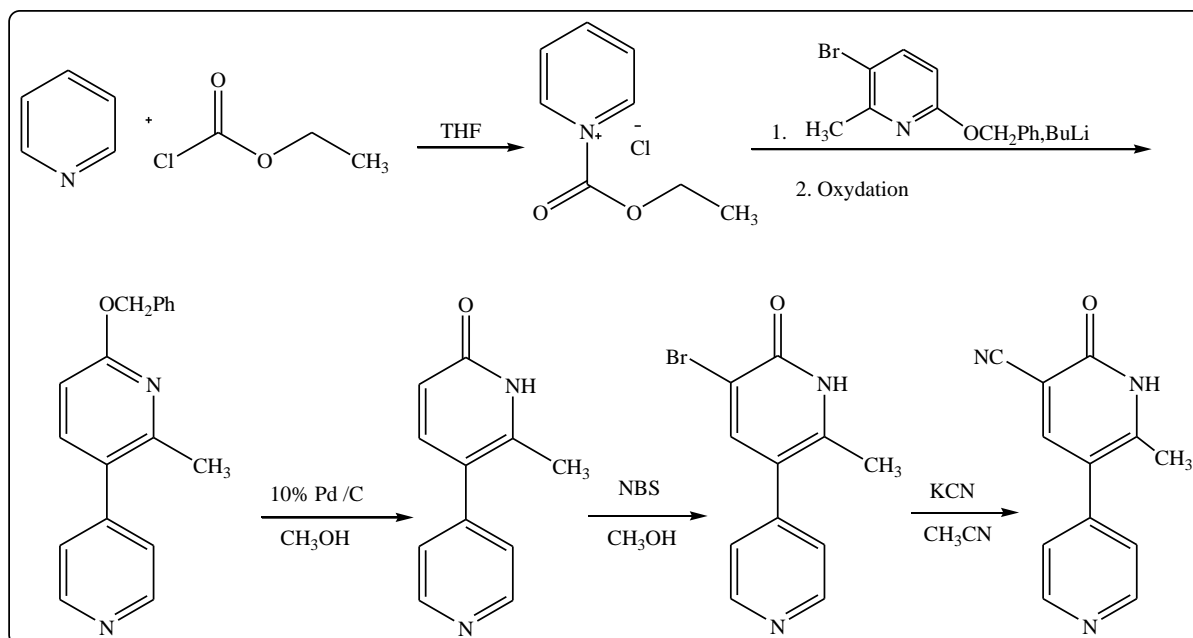
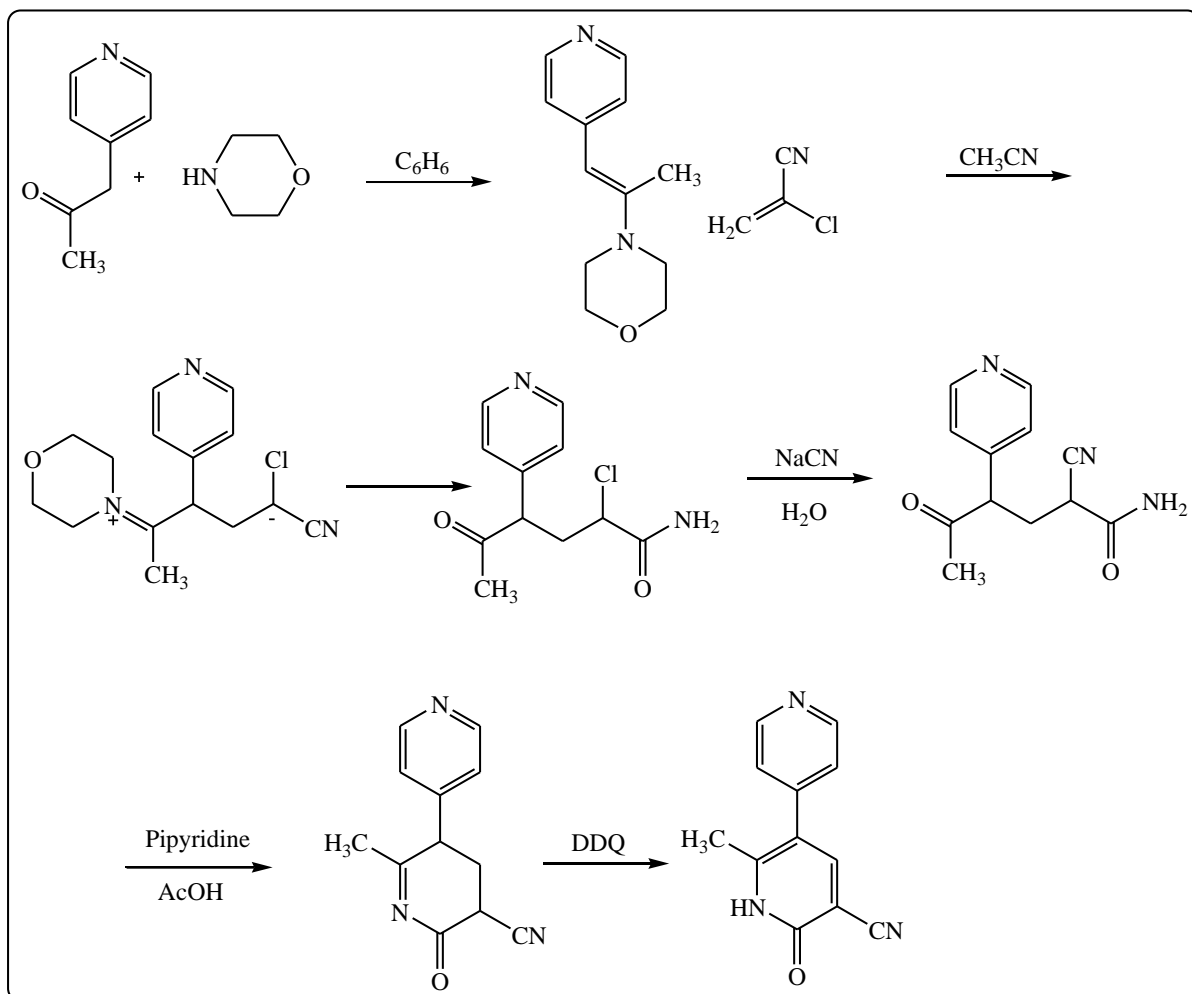


Schéma 3 : Synthèse de la milrinone à partir de la pyridine

##### b. A partir de 1-(4-pyridinyl)-2-propanone

La première étape consiste à faire réagir la 1-(4-pyridinyl)-2-propanone et la morpholine dans le benzène, on obtient l'énamine, qui réagit avec du 2-chloroacrylonitrile dans l'acétonitrile. Après hydrolyse des sels iminium et du groupe cyano en un amide On obtient le 2-chloro-4-pyridinyl-5-céto-caproamide. La troisième étape est la substitution d'un

groupe cyano au moyen d'un cyanure de sodium dans l'eau suivie d'une déshydratation en présence de pipéridine et d'acide acétique donne le 2,3,4,5-tétra-2-oxo-4-cyano-5-(4'-pyridyl)-6-méthylpyridine . La dernière étape est l'oxydation du produit obtenu avec la 2,3-dichloro-3,4-dicyano-1,4-benzoquinone (DDQ) dans le dioxane pour donner la milrinone (Schéma 4).



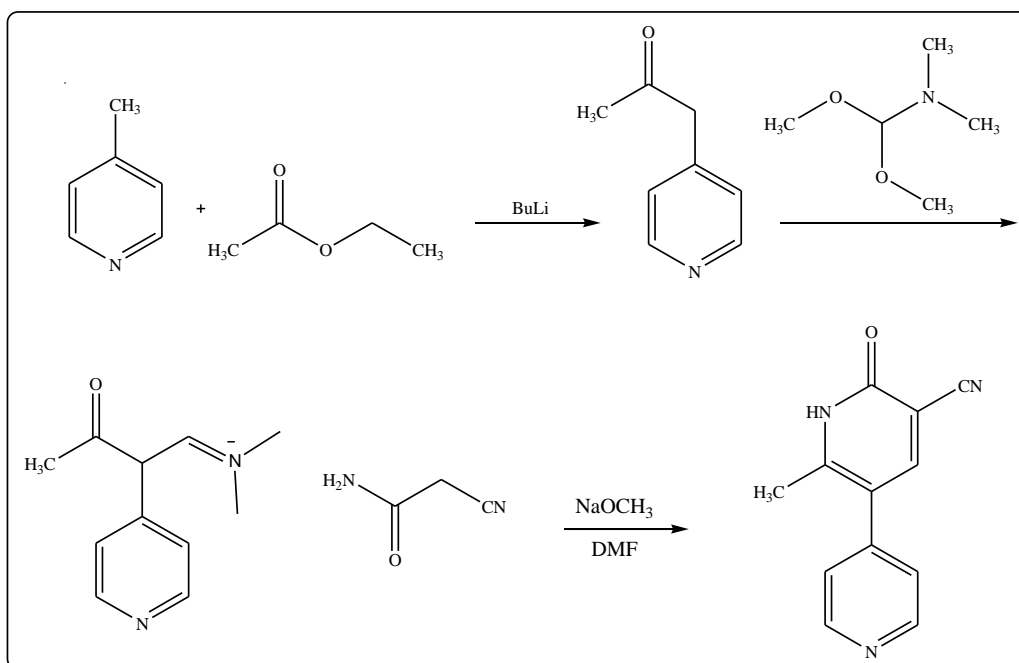
**Schéma 4** : Synthèse de la milrinone à partir de 1-(4-pyridinyl)-2-propanone

### II.3.2. Préparation en industrie :

a. A partir de la 4-picoline :

Après traitement de la 4-picoline par le butyl-lithium et de l'acétate d'éthyle, puis par le diméthylformamide diméthylacétal, on obtient le 4-(diméthylamino)-3-(4-pyridinyl)-3-butène-2-one, qui est traité par le cyanoacétamide, pour donner la milrinone (schéma 5).

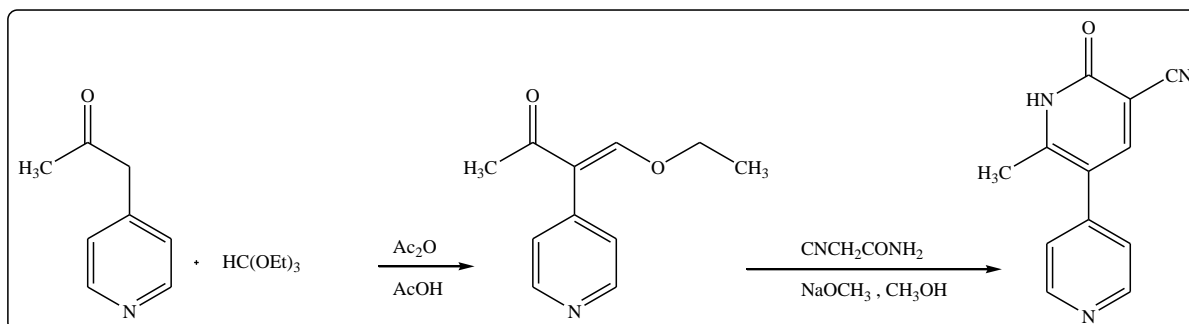




**Schéma 5** : Synthèse de la milrinone à partir de la 4-picoline

b. A partir de 1-(4-pyridinyl)-2-propanone

Après réaction de la 1-(4-pyridinyl)-2-propanone avec l'orthoformate de triéthyle en présence d'anhydride acétique et d'acide acétique, on obtient le 4-éthoxy-3-(4-pyridinyl)-3-butène-2-one, qui est traité par le cyanoacétamide, pour donner la milrinone (schéma 6).



**Schéma 6** : Synthèse de la milrinone à partir de 1-(4-pyridinyl)-2-propanone

### III. Les 2-pyridones<sup>3, 11</sup> :

La milrinone, possède comme structure de base le noyau 2-pyridone. Les 2-pyridones représentent une classe importante de composés hétérocycliques azotés issue de plusieurs composés naturels.

#### III.1. Définition et caractérisation :

L'hétérocycle 2-pyridone (Figure 2) est un composé organique qui contient 5 carbones, 5 hydrogènes, 1 azote et 1 oxygène. Selon l'IUPAC, la 2-pyridone prend différentes synonymes : 2-(1*H*)-pyridinone, 2-(1*H*)-pyridone, (1*H*)-pyridine-2-one, 1,2-dihydro-2-oxopyridine.

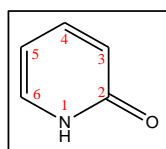


Figure 2 : Structure générale des 2-pyridones

#### III.2. Propriétés biologiques :

L'intérêt élevé des dérivés 2-Pyridones est lié à la présence du noyau pyridinique dans plusieurs produits naturels qui présentent des activités biologiques très intéressantes. Quelques exemples de composés naturels comportant le noyau 2-pyridone sont présentés dans la figure 3.

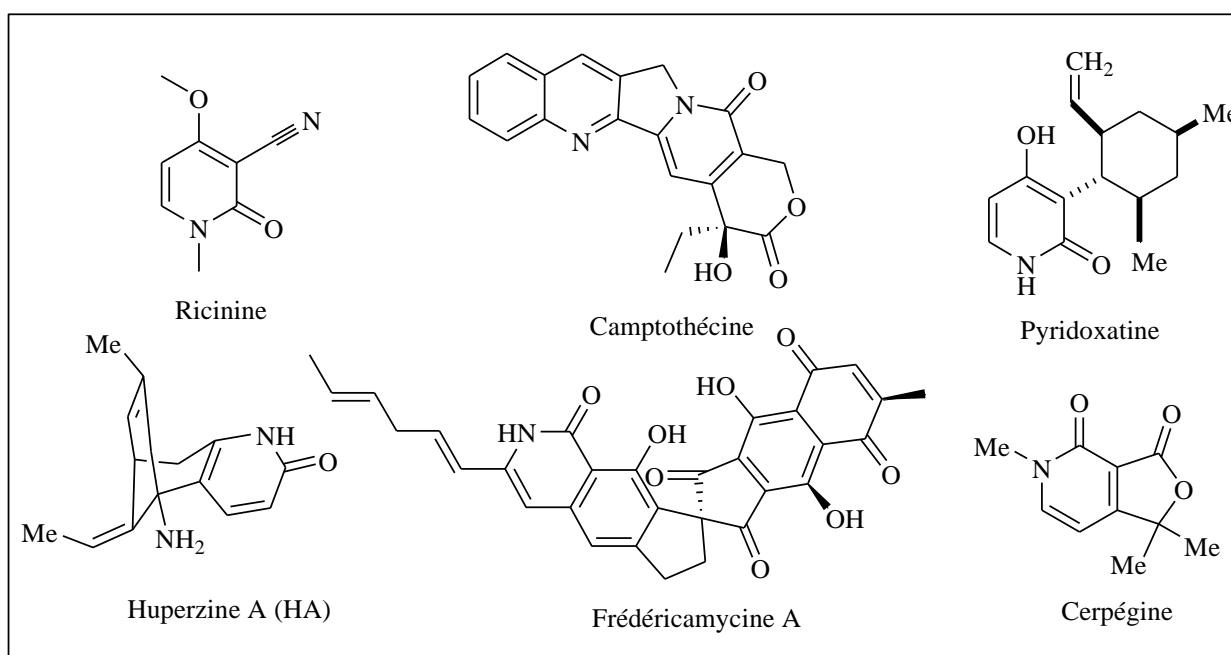


Figure 3 : Structures de quelques molécules naturelles comportant le cycle 2-pyridone

Ces composés présentent plusieurs activités biologiques et thérapeutiques tels que les effets antibactériens, antifongiques, anti-douleurs et cardiotoniques.

### III.3. Synthèses décrites en littérature :

Parmi les nombreuses stratégies de synthèses décrites en littérature pour l'obtention des 2-pyridones<sup>12</sup>, nous allons citer les méthodes les plus représentatives de ces composés qui ont une relation avec notre propre travail de synthèse.

En 1930, BARAT et coll.<sup>3</sup> ont décrit la première synthèse des 2-pyridones, pouvant être obtenues par condensation de différentes cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées avec le cyanoacétamide (Schéma 7).

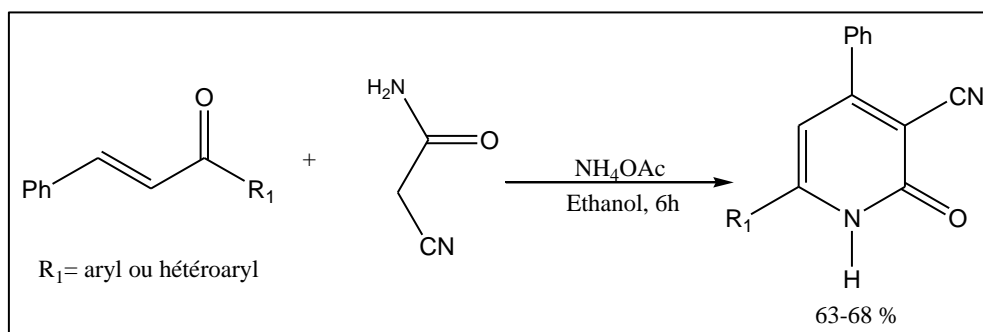


Schéma 7 : Synthèse de BARAT

En 2011, KIBOU et coll.<sup>13</sup> ont synthétisé les 3-cyano-2-pyridones par la réaction des énamminones, le cyanoacétate d'éthyle et les différentes amines primaires sans solvant et en utilisant Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> comme catalyseur (schéma 8).

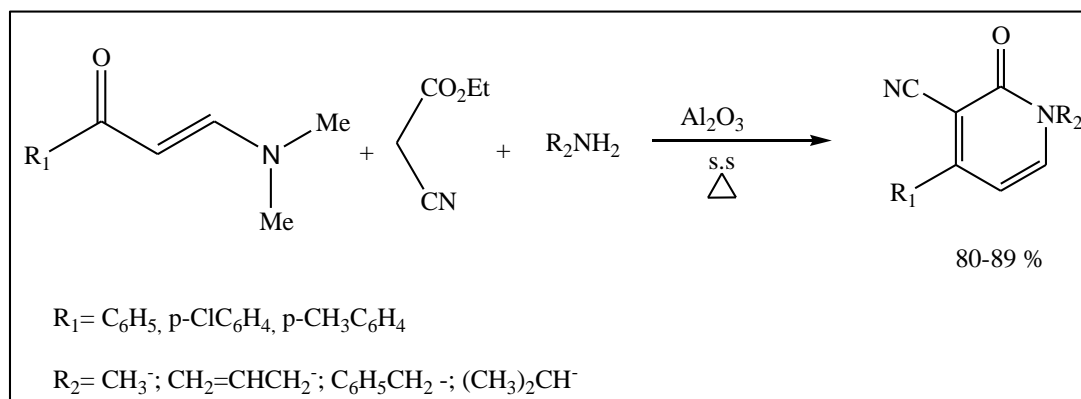


Schéma 8 : Synthèse de KIBOU

La même année, KIBOU et coll.<sup>14</sup> ont préparé une nouvelle série de 3-cyano-2-pyridones, en trois étapes, à partir des dérivés d'acétophénone et du cyanoacétate d'éthyle (schéma 9).

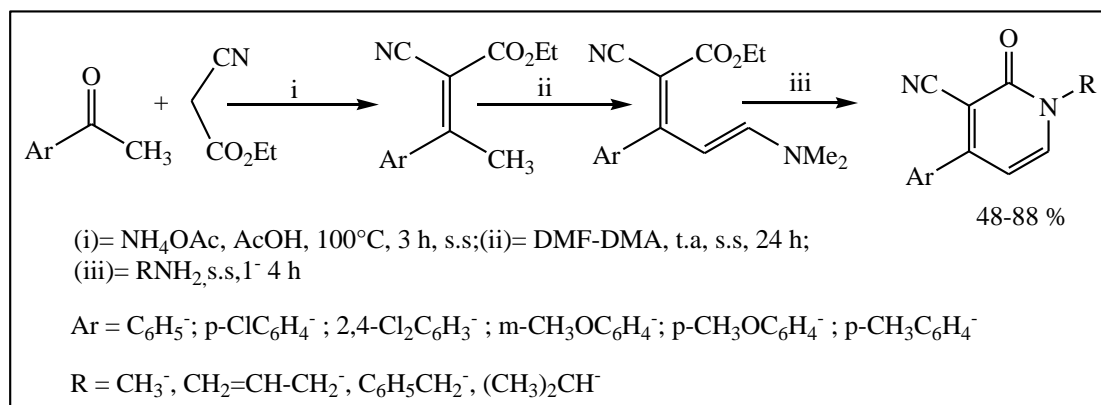


Schéma 9 : Synthèse de KIBOU

# *Chapitre II :* *Résultats et Discussions*



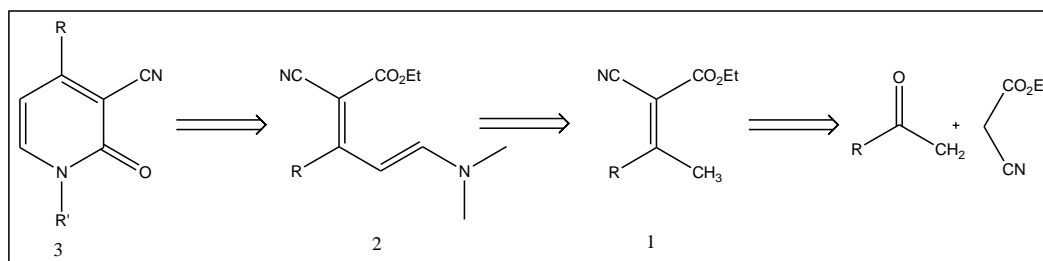
## I. Synthèse des analogues de la milrinone:

Depuis plusieurs années, les énaminonitriles sont considérés comme des intermédiaires clés pour la préparation des différents hétérocycles azotés.

Dans ce cadre, nous avons mis au point une nouvelle approche synthétique basée sur l'utilisation d'énaminonitrile comme précurseur principale pour la préparation des analogues de la milrinone tout en essayant de respecter les critères de la chimie verte :

### I.1. Schéma rétro-synthétique :

Nous avons envisagé le schéma rétro-synthétique suivant pour la préparation de ce type de composés (schéma 1).



**Schéma 1 :** Schéma rétro-synthétique pour la formation des analogues de la milrinone

Cette rétrosynthèse implique trois étapes :

- 1<sup>ère</sup> étape : Synthèse de l'alcène (1) par condensation du cyanoacétate d'éthyle sur la cétone méthyliée via la condensation de Knoevenagel.

- 2<sup>ème</sup> étape : Synthèse de l'énaminonitrile (2) par condensation de l'alcène (1) avec le diméthylformamide diméthylacétal
- 3<sup>ème</sup> étape : Condensation puis cyclisation en 2-pyridones (3).

## I.2. Application à la synthèse :

### a. Synthèse de l'alcène 1:

Ce type d'alcène est considéré comme un composé insaturé de type accepteur de Michael. Nous trouvons dans la littérature que ce type de composé est souvent préparé par la condensation de Knoevenagel.

Dans notre travail, nous avons préparé l'alcène **1** par une réaction entre le 1-(pyridin-2-yl)éthanone et le cyanoacétate d'éthyle en présence de l'acétate d'ammonium comme base et en quantité équimolaire. La réaction se fait sans solvant avec chauffage classique (Schéma 2).

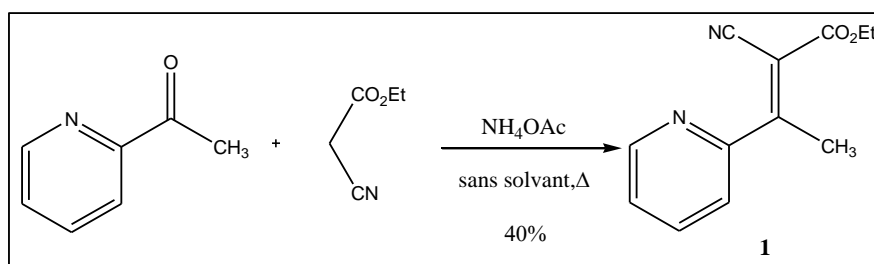


Schéma 2 : Préparation de l'alcène **1**

### b. Synthèse de l'énaminonitrile 2 :

La préparation de l'énaminonitrile **2** se fait à partir d'une réaction de condensation entre l'alcène **1** et la diméthylformamide diméthylacétal DMFDMA en quantité équimolaire. La réaction s'effectue sans solvant avec chauffage classique pendant 3 heures (Schéma 3).

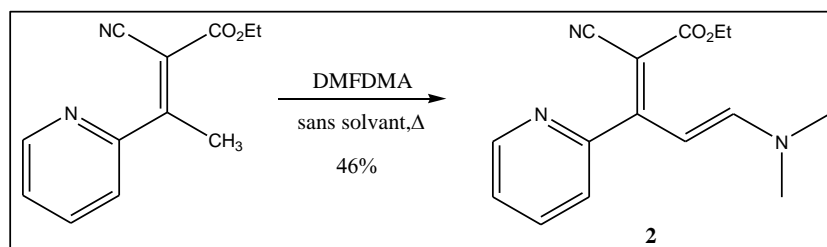


Schéma 3 : Préparation d'énaminonitrile **2**

### Mécanisme de formation d'énaminonitrile :

La réaction commence par la formation de l'ion iminium **I** puis une addition du groupe méthyle sur la double liaison pour former l'intermédiaire **II**. Enfin, le départ d'une molécule de méthanol dans **III** donne le produit désiré (Schéma 4).

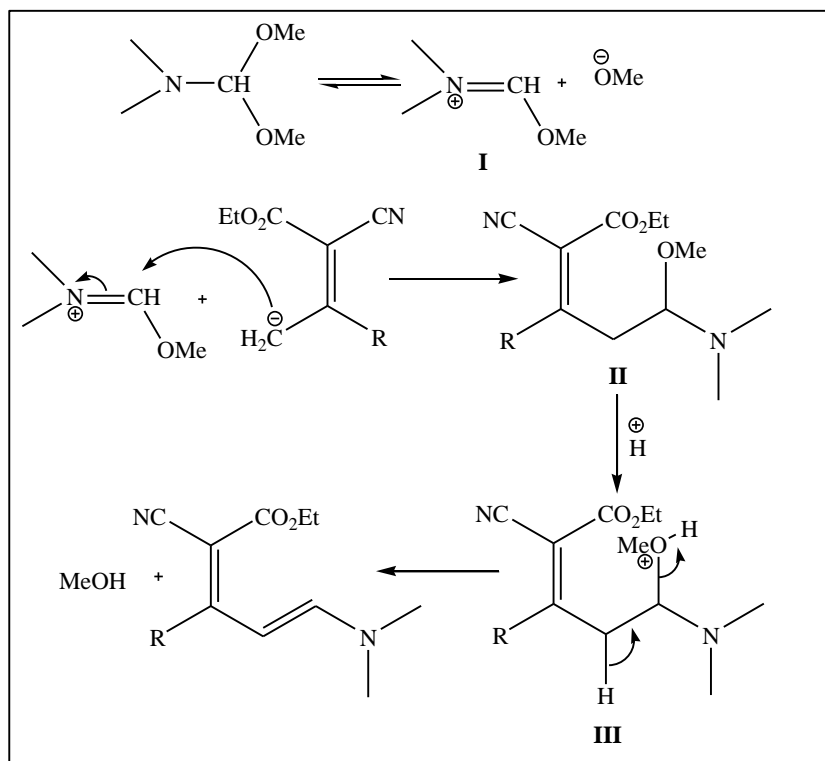


Schéma 4: Mécanisme de formation de l'énaminonitrile 2

*c. Cyclisation en différents analogues de la milrinone 3-5 :*

Les énaminoitriles sont des diènes (push pull) et des synthons potentiellement utiles parce qu'ils peuvent réagir avec des nucléophiles et des électrophiles et peuvent aussi entrer dans des réactions de cyclo-additions. Dans cette étape, nous avons additionné différentes amines primaires (nucléophiles) sur l'énaminonitrile 2 en quantité stœchiométrique sans solvant avec un chauffage classique (Schéma 5).

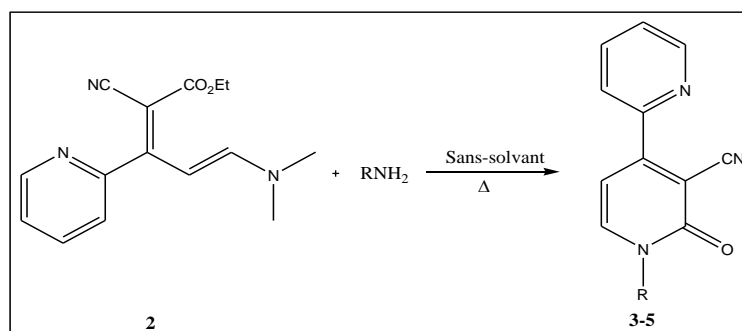
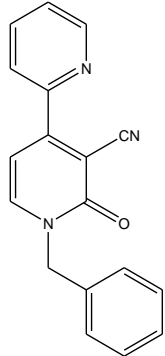
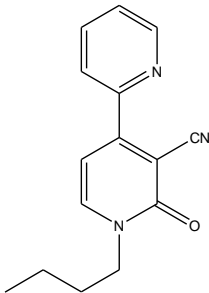
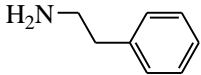
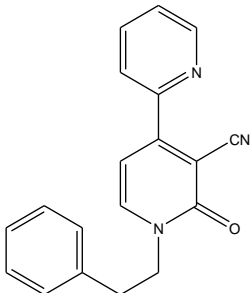


Schéma 5 : Synthèse des 2-pyridones 3-5

Les amines primaires utilisées sont : la benzylamine, la butylamine et la phénéthylamine.

Les résultats obtenus pour cette étape sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 1) :



Amines	Produits	Rdt(%)
$C_6H_5CH_2NH_2$	 <p style="text-align: center;"><b>3</b></p>	43%
$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	 <p style="text-align: center;"><b>4</b></p>	25%
	 <p style="text-align: center;"><b>5</b></p>	12%

**Tableau 1** : Résultats des différents analogues de la milrinone **3-5**

Mécanisme de formation des 2-pyridones :

Nous avons proposé le mécanisme suivant pour la cyclisation. Il commence par une attaque nucléophile du doublet libre de l'amine primaire sur la double liaison du produit **I** avec départ d'une molécule de diméthylamine pour obtenir l'espèce **II**. Ensuite le doublet de l'azote s'additionne sur le carbonyle, pour former l'intermédiaire **III**. Finalement, la réaction s'achève par élimination d'une molécule d'éthanol pour former le produit **IV** désiré (Schéma 6).

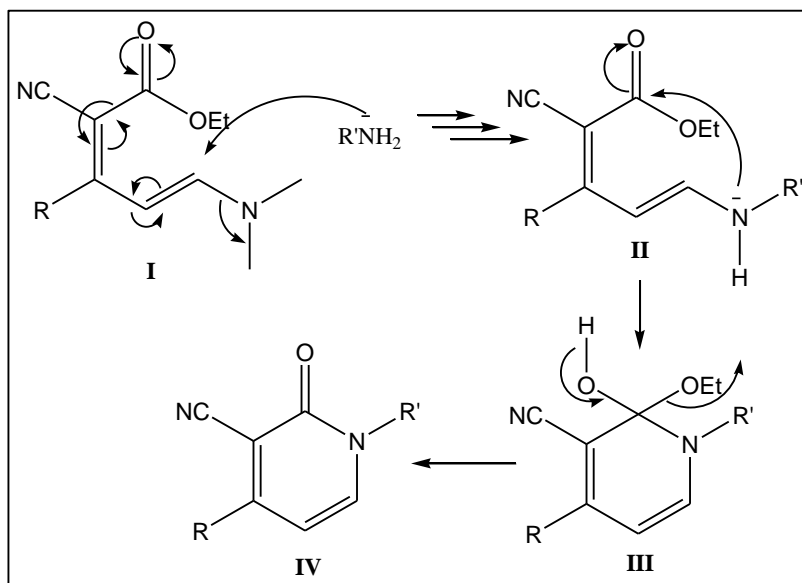


Schéma 6 : Mécanisme de formation des analogues de la milrinone

## II. Synthèse de nouveaux 2-pyridones :

### II. 1. Synthèse des 6-amino-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile 6-8:

La synthèse de cette nouvelle série de 2-pyridones repose sur l'utilisation d'une nouvelle réaction multi-composant. Elle est obtenue par une réaction de condensation en « one-pot » entre le 4-chlorobenzaldéhyde, le cyanoacétate d'éthyle, le malononitrile et différentes amines primaires en quantité stœchiométrique sans solvant et avec un chauffage classique (Schéma 7).

Les amines primaires utilisées sont : la benzylamine, la butylamine et la phénéthylamine.

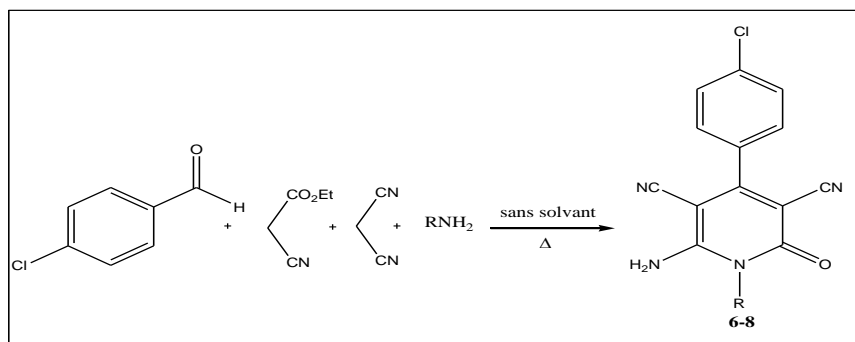
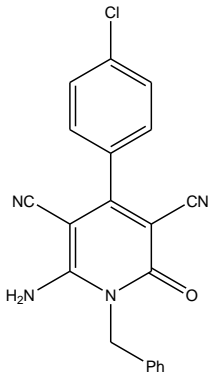
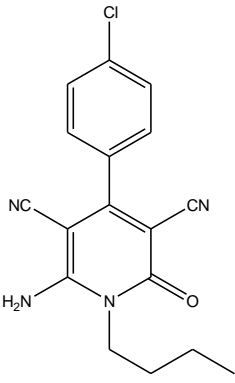
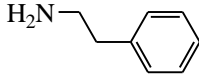
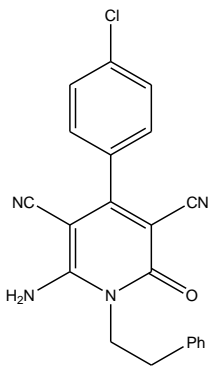


Schéma 7 : Synthèse des 2-pyridones 6-8

Les résultats obtenus pour cette synthèse sont regroupés dans le tableau suivant (Tableau 2)

Amines	Produits	Rdt(%)
$C_6H_5CH_2NH_2$	 <p style="text-align: center;"><b>6</b></p>	<p style="text-align: center;">27%</p>
$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	 <p style="text-align: center;"><b>7</b></p>	<p style="text-align: center;">34%</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>8</b></p>	<p style="text-align: center;">15%</p>

**Tableau 2** : Résultats des différents 2-pyridones préparés **6-8**

**Mécanisme :**

Pour la formation des 6-amino-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitriles, nous avons proposé le mécanisme suivant (schéma 8) :

En premier lieu, nous avons la formation de l'alcène **I** par une condensation de Knoevenagel à partir des aldéhydes aromatiques et le malononitrile, après une dissociation de cyanoacétate d'éthyle et une addition 1,4-Michael du carbanion formé sur l'alcène **I** on obtient l'intermédiaire **II**. Ensuite une attaque nucléophile des amines primaires sur ce dernier forme l'intermédiaire **III** suivie d'une cyclisation intramoléculaire pour donner l'intermédiaire **VI** et en fin un réarrangement permet d'obtenir les 2-pyridones voulues.

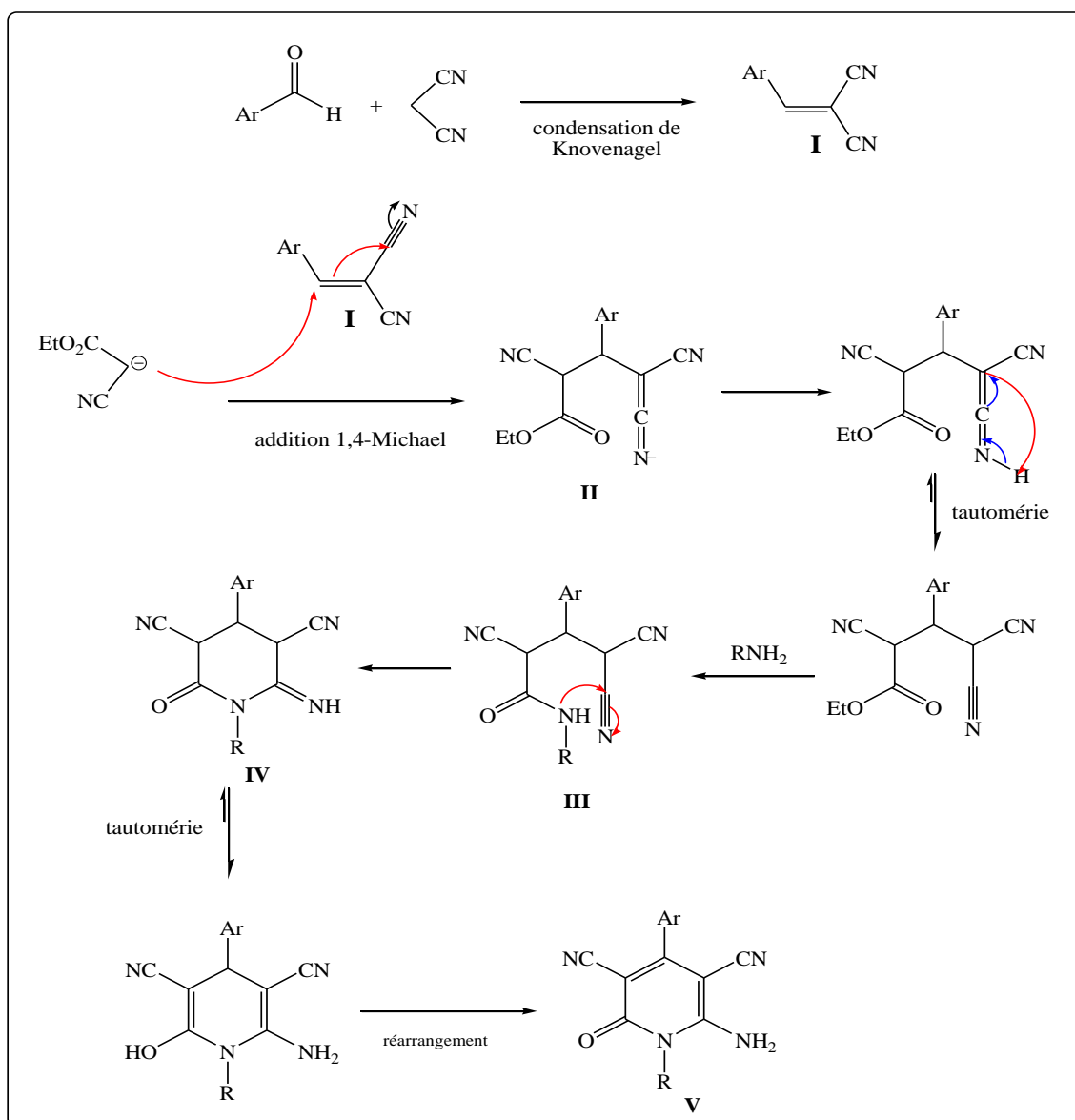
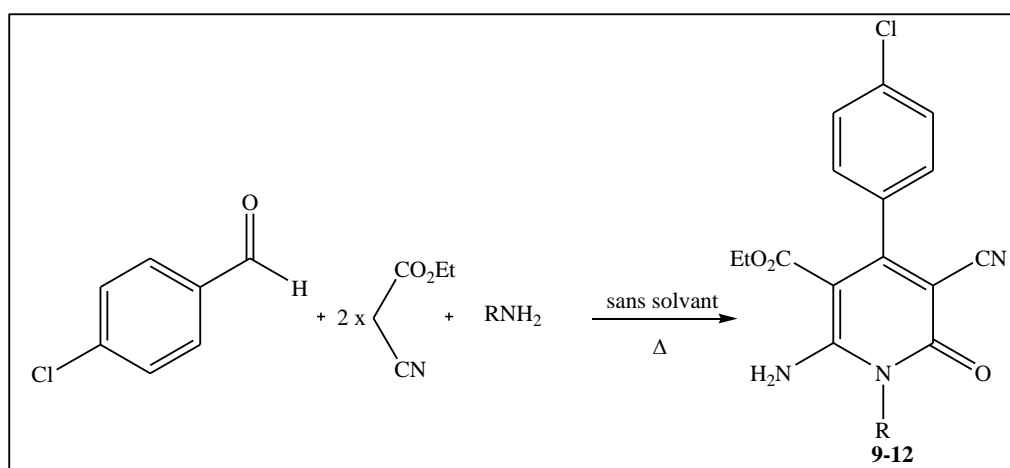


Schéma 8 : Mécanisme de formation des 2-pyridones 6-8

## II. 2.Synthèse des éthyl-2-amino-5-cyano-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate 9-12 :

En utilisant toujours, la réaction multi-composant, cette troisième série est obtenue par une réaction de cyclisation en « one-pot » entre le 4-chlorobenzaldéhyde, le cyanoacétate d'éthyle et les différentes amines primaires sans solvant et avec chauffage classique (Schéma 9).

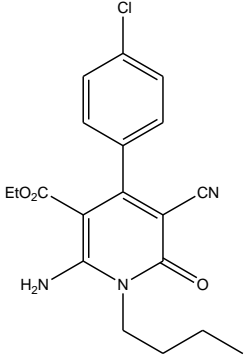
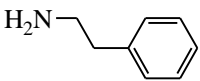
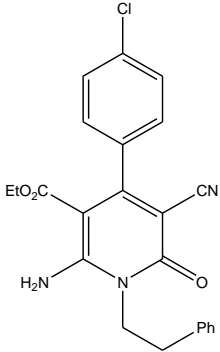
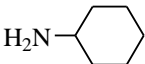
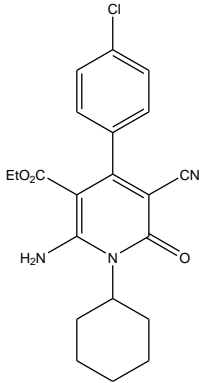


**Schéma 9** : Synthèse des 2-pyridones **9-12**

Les amines primaires utilisées sont : la benzylamine, la butylamine, la cyclohexylamine et la phénéthylamine.

Les résultats obtenus pour cette étape sont regroupés dans le Tableau 3 :

Amines	Produits	Rdt(%)
$C_6H_5CH_2NH_2$	<p><b>9</b></p>	43%

$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	 <p style="text-align: center;"><b>10</b></p>	<p style="text-align: center;">15%</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>11</b></p>	<p style="text-align: center;">22%</p>
	 <p style="text-align: center;"><b>12</b></p>	<p style="text-align: center;">45%</p>

**Tableau 3** : Résultats des différents 2-pyridones préparés **9-12**

**Mécanisme :**

En se basant sur le mécanisme proposé par Pathak et coll.<sup>15</sup> pour la formation des éthyl 2-amino-5-cyano-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate, nous proposons le mécanisme suivant (schéma 10) :

La réaction commence par la formation de l'alcène **I** par une condensation de Knoevenagel à partir des aldéhydes aromatiques et le cyanoacétate d'éthyle, ce dernier subit une addition 1,4-Michael de l'espèce **II** pour obtenir l'intermédiaire **III**. Ensuite une attaque nucléophile des amines primaires sur le carbonyle de ce dernier donne l'intermédiaire **IV**, suivie d'une cyclisation intramoléculaire pour former l'intermédiaire **V** et enfin un réarrangement permet d'obtenir les 2-pyridones désirés.

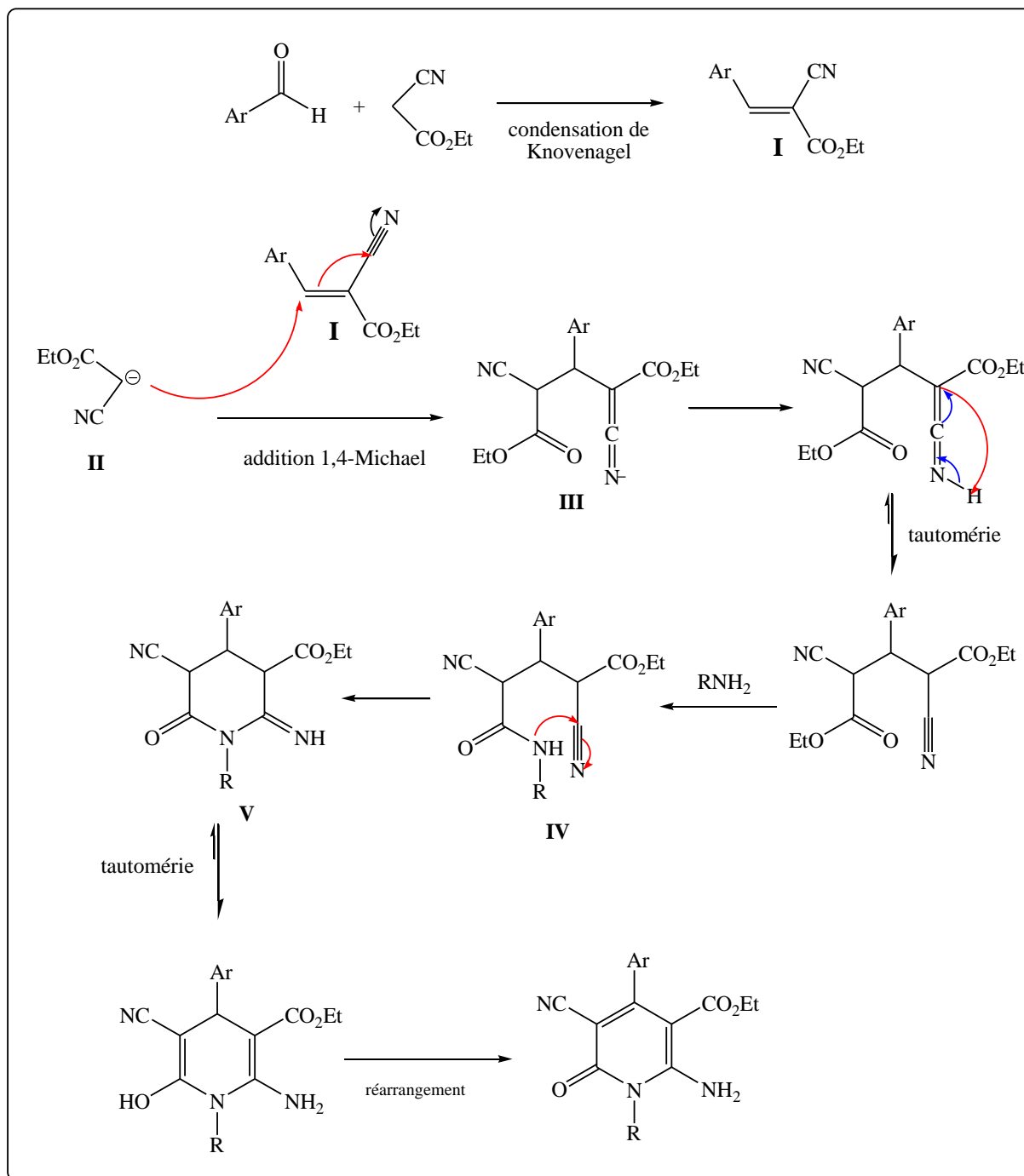


Schéma 10 : Mécanisme de formation des 2-pyridones 9-12

### **III. Conclusion :**

Dans ce chapitre nous nous sommes intéressés à l'élaboration de trois nouvelles approches synthétiques pour la préparation de trois différents types des 2-pyridones.

La première approche se fait selon trois étapes. Après la synthèse de l'alcène fonctionnalisé, ce dernier sera ensuite utilisé comme produit de départ pour la préparation de l'énaminonitrile. Ce dernier va réagir avec des différentes amines primaires pour donner différentes 2-pyridones; selon un procédé sans solvant.

La deuxième et la troisième approche s'effectuent en milieu sans solvant et selon une réaction multi-composant.

Ces méthodes s'avèrent être efficaces et généralisables, elles ont l'avantage d'être simples et nécessitant des moyens peu coûteux et se réalisent dans des conditions opératoires assez douces.



*Chapitre III :*  
*Partie Expérimentale*



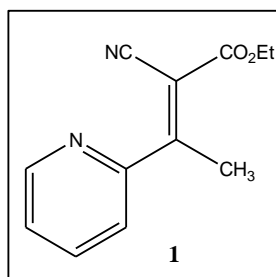
**MATERIELS ET METHODES :**

- **Les spectres d'absorption infrarouge** ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one équipé d'un accessoire ATR. Les bandes d'absorption  $\nu$  sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Seuls les pics significatifs sont listés.
- **Les chromatographies sur colonne** ont été effectuées dans une colonne en verre utilisant gel de silice Merck 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ).
- **Les chromatographies sur couche mince** ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F254.
- **Les températures de fusions** ont été mesurées sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C et ne sont pas corrigées.

### I. Synthèse des analogues de la Milrinone :

#### • (E)-2-cyano-3-(pyridin-2-yl) but-2-énoate d'éthyle 1

Dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,01 mol ; 1,21 g) de 2-acéthylpyridine, (0,01 mol ; 1,13 g) du cyanoacétate d'éthyle et (0,01 mol ; 0,77 g) d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement, (30 ml) de chloroforme sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau, puis avec l'eau saturée en NaCl, et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le (E)-2-cyano-3-(pyridin-2-yl) but-2-énoate d'éthyle 1.



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 216,24 g/mol

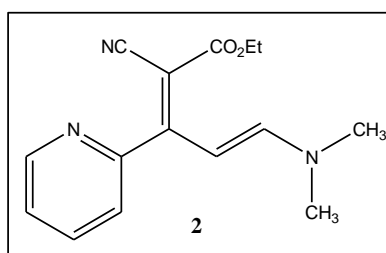
**Rdt:** 40%

**Aspect :** liquide

**IR<sub>v</sub>max** cm<sup>-1</sup>: 1627(C=C)<sub>aromatique</sub>, 1669(C=C), 1748(C=O), 2193(CN)

#### • (2E, 4E)-2-cyano-5-(diméthylamino)-3-(pyridin-2-yl) penta-2,4-diénoate d'éthyle 2 :

Dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté on met : (0,001 mol, 0,43 g) de (E)-2-cyano-3-(pyridin-3-yl) but-2-énoate d'éthyle 1 et (0,001 mol, 0,23 g) du DMF acétal. Le mélange réactionnel est soumis au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, on ajoute au mélange réactionnel (30 ml) de chloroforme, la phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3x20 ml), puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 ml), séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration puis évaporation sous pression réduite nous obtenons le (2E, 4E)-2-cyano-5-(diméthylamino)-3-(pyridin-2-yl) penta-2,4-diénoate d'éthyle 2.



**Formule brute** :  $C_{15}H_{17}N_3O_2$

**Masse molaire** : 271,31 g/mol

**Rendement**: 46%

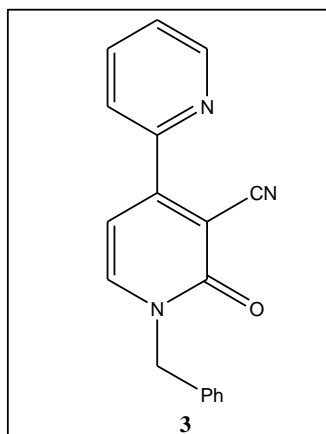
**Aspect** : liquide

**IR**<sub>vmax</sub>  $cm^{-1}$  : 1439(C=C)<sub>aromatique</sub> ; 1540 (C=C) ; 1651 (C=O) ; 2199 (CN) ,3427 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

• **1-benzyl-2-oxo-4-(pyridin-2-yl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile3**

**Mode opératoire générale:**

Dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,15mmol ; 0,40g) de (2*E*, 4*E*)-2-cyano-5-(diméthylamino)-3-(pyridin-2-yl) penta-2,4-dienoate d'éthyle<sup>2</sup> et (0,15 mmol ; 0,016 g) de la benzylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement (30 ml) de chloroforme sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3x20ml), puis avec l'eau saturée en NaCl, et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite, pour obtenir un résidu noir.



**Formule brute** :  $C_{18}H_{13}N_3O$

**Masse molaire** : 287,32 g/mol

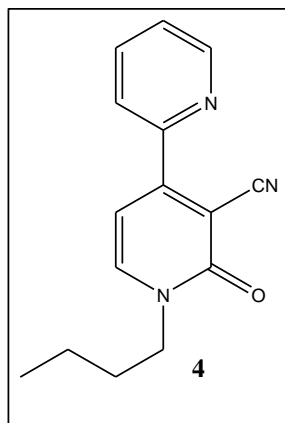
**Rendement** : 43%

**Aspect** : Liquide marron

**IR**<sub>vmax</sub>  $cm^{-1}$  : 1472(C=C)<sub>aromatique</sub>, 1583 (C=C) ; 1605 (C=O) ; 2227 (CN)

• **1-butyl-2-oxo-4-(pyridin-2-yl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile4**

Préparé selon le même mode opératoire générale à partir de (0,15 mmol ; 0,40 g) de (2*E*,4*E*)-2-cyano-5-(diméthylamino)-3-(pyridin-2-yl) penta-2,4-dienoate d'éthyle<sup>2</sup> et (0,15mmol ; 0,010g) de butylamine.



**Formule brute :**  $C_{15}H_{15}N_3O$

**Masse molaire :** 253,3g/mol

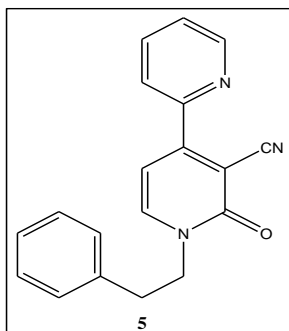
**Rendement:** 25%

**Aspect :** liquide marron

**IR**  $\nu_{\max}$   $cm^{-1}$  : 1540 (C=C) ; 1737 (C=O), 2356 (CN).

• **2-oxo-1-phénethyl-4-(pyridin-2-yl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile 5 :**

Préparé selon le même mode opératoire générale à partir de (0,15 mmol ; 0,40 g) et de (2E,4E)-2-cyano-5-(diméthylamino)-3-(pyridin-2-yl) penta-2,4-dienoate d'éthyle et (0,15mmol ; 0,018g) de phénethylamine.



**Formule brute :**  $C_{19}H_{15}N_3O$

**Masse molaire :** 301,34g/mol

**Rendement:** 12%

**Aspect :** Liquide marron

**IR**  $\nu_{\max}$   $cm^{-1}$  : 1598(C=C) ; 1683(C=O) ; 2228(CN).

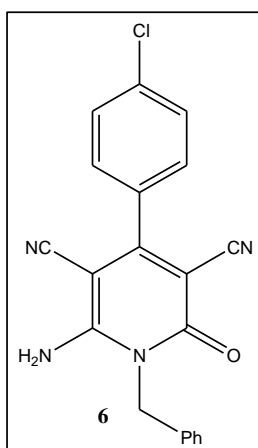
## II. Synthèse de nouveaux 2-pyridones :

### II.1.Synthèse des 6-amino-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile 6-8 :

#### • 6-amino-1-benzyl-4-(4-chlorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5 dicarbonitrile6:

##### Mode opératoire générale :

Dans un ballon de 25ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits (0,01mol ; 1,40g) de 4-chlorobenzaldéhyde, (0,01mol ; 0,66g) de malonitrile, (0,01mol ; 1,13g) de cyanoacétate d'éthyle et (0,15 mmol ; 0,016 g) de la benzylamine. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 4 heures. Nous obtenons un résidu mielleux. Après refroidissement, (30 ml) de chloroforme sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau, puis avec l'eau saturée en NaCl, et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite nous ajoutons de l'éther diéthylique, nous obtenons un liquide.



**Formule brute :**  $C_{20}H_{13}ClN_4O$

**Masse molaire :** 360,8g/mol

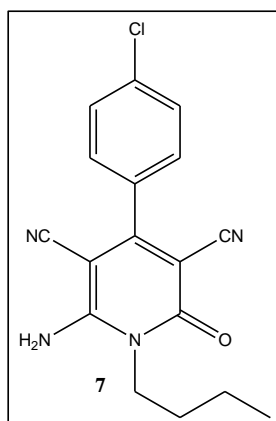
**Rendement :** 27%

**Aspect :** liquide

**IR<sub>v</sub>max**  $cm^{-1}$  :1554(C=C) ; 1640(C=O) ; 2180(CN)

#### • 6-amino-1-butyl-4-(4-chlorophenyl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile7 :

Préparé selon le mode opératoire générale pour la préparation de produit 6 en utilisant (0,01 mol ; 0,73g) de butylamine.



**Formule brute** :  $C_{17}H_{15}ClN_4O$

**Masse molaire** : 326,78g/mol

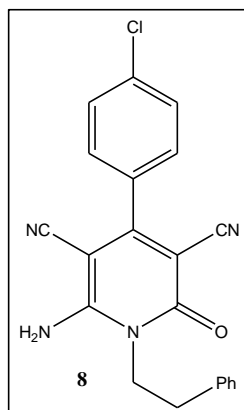
**Rendement**: 34%

**Aspect** :liquide

**IR**  $v_{max}$   $cm^{-1}$  :1562(C=C) ; 1654(C=O) ;2260(CN) ;3272(NH)

- **6-amino-4-(4-chlorophényl)-2-oxo-1-phénéthyl-1,2-dihydropyridine-3,5-dicarbonitrile7 :**

Préparé selon le même mode opératoire utilisé pour la préparation de produit 6 en utilisant cette fois-ci (0,01mol ; 1,21g) phénéthylamine.



**Formule brute** : $C_{21}H_{15}ClN_4O$

**Masse molaire** : 374,82g/mol

**Rendement**: 15%

**Aspect** : solide blanc.

**P<sub>f</sub>** : 254°C

**IR** $v_{max}$   $cm^{-1}$  :1554(C=C) ; 1637(C=O) ; 2257(CN) ; 3292(NH)

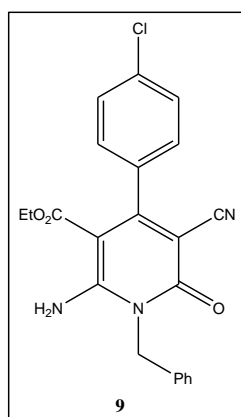
## II.2.Synthèse des éthyl 2-amino-5-cyano-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate<sup>9-12</sup> :

- **Éthyl 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-5-cyano-6-oxo-1-phenethyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate<sup>9</sup> ;**

### Mode opératoire :

Dans un ballon de 25ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,01mol ; 1,40 g) de 4-chlorobenzaldéhyde, (0,02mol ; 2,26g) du cyanoacétate d'éthyle et (0,01mol ; 1,07g) de benzylamine. Le mélange réactionnel est chauffé à 100°C pendant 3 heures.

Après refroidissement, (30ml) de chloroforme sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau, puis avec l'eau saturée en NaCl, et séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite, nous obtenons un liquide marron.



**Formule brute :** C<sub>23</sub>H<sub>20</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

**Masse molaire :** 421,88g/mol

**Rendement:** 43%

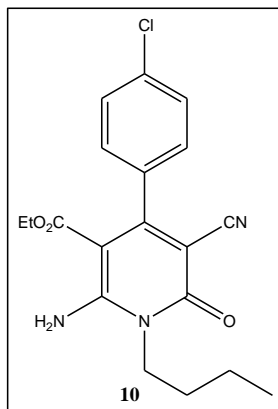
**Aspect :** Liquide marron

**IR<sub>v</sub>max** cm<sup>-1</sup> :1521(C=C) ; 1675(C=O) ; 2191(CN).

- **Éthyl 2-amino-1-butyl-4-(4-chlorophenyl)-5-cyano-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate<sup>10</sup> :**

Le même mode opératoire a été réalisé en utilisant (0,01mol ; 1,40 g) de 4-chlorobenzaldéhyde, (0,01 mol ; 2,26g) du cyanoacétate d'éthyleet (0,02 mol ; 0,73g) de buthylamine.





**Formule brute** :  $C_{19}H_{20}ClN_3O_3$

**Masse molaire** : 373,83g/mol

**Rendement**: 15%

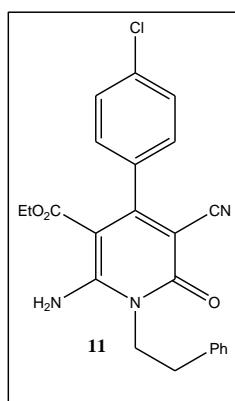
**Aspect** : Solide blanc

**P<sub>f</sub>** : >260°C

**IR<sub>vmax</sub>**  $cm^{-1}$  : 1512(C=C) ; 1567(C=C) aromatique ; 1642(C=O) ; 2204(CN).

• **Éthyl 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-5-cyano-6-oxo-1-phenethyl-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate 11 :**

Le même mode opératoire précédant, nous prenons (0,01 mol ; 1,40 g) de 4-chlorobenzaldéhyde, (0,01 mol ; 2,26g) du cyanoacétate d'éthyle et (0,02 mol ; 1,21g) de phenethylamine.



**Formule brute** :  $C_{23}H_{20}ClN_3O_3$

**Masse molaire** : 373,83g/mol

**Rendement** : 22%

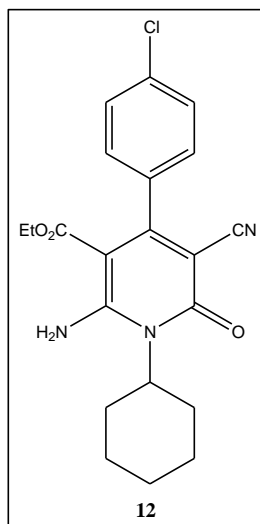
**Aspect** : Solide blanc

**P<sub>f</sub>** : < 260°C

**IR<sub>vmax</sub>**  $cm^{-1}$  : 1563(C=C) aromatique ; 1642(C=O) ; 2209(CN) ; 3446(NH)<sub>2</sub>.

- **Éthyl 2-amino-4-(4-chlorophényl)-5-cyano-1-cyclohexyl-6-oxo-1,6-dihydropyridine-3-carboxylate** **12** :

Préparé selon le même mode opératoire de préparation du produit **9** en utilisant (0,01 mol ; 1,40 g) de 4-chlorobenzaldéhyde, (0,02 mol ; 2,26g) du cyanoacétate d'éthyle et (0,01 mol ; 0,99g) de cyclohexylamine.



**Formule brute** :  $C_{21}H_{22}ClN_3O_3$

**Masse molaire** : 399,13g/mol

**Rendement faible**

**Aspect** : Solide blanc

**Pf** : >260°C

**IR**<sub>vmax cm<sup>-1</sup></sub> : 1568(C=C) ; 1641(C=O) ; 2209(CN).

# ***CONCLUSION GENERALE***



Au cours de ce travail, nous nous sommes intéressés au noyau « 2-pyridone ». Dans ce cadre, nous avons mis au point de nouvelles voies de synthèse des différentes 2-pyridones, dans des conditions qui répondent bien aux critères de la chimie verte.

La première approche ; basée sur l'utilisation de l'énaminonitrile comme précurseur principale pour la synthèse des nouvelles structures des 2-pyridones (les analogues de la Milrinone).

La deuxième approche de synthèse s'effectue sans solvant et selon un procédé en « one pot » à quatre composants : 4-chlorobenzaldéhyde, malononitrile et cyanoacétate d'éthyle et des amines primaires pour préparer des 2-pyridones.

La troisième voie développée dans ce travail est une réaction trois composants en faisant réagir cette fois-ci, le 4-chlorobenzaldéhyde, des amines primaires avec deux équivalents de cyanoacétate d'éthyle en milieu sans solvant.

Ces nouvelles approches nous ont permis de synthétiser une large variété des 2-pyridones ; et ont l'avantage d'être simples, faciles et respectueuses de l'environnement.

# *REFERENCES*



## Références

---

1. N. Cheikh, *Thèse de doctorat*, Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, **2008**.
2. M. Benabdallah, *Thèse de doctorat*, Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, **2012**.
3. Z. Kibou, *Thèse de Doctorat*, Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, **2013**.
4. F. Belhadj, *Thèse de Doctorat*, Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, **2016**.
5. F. Belhadj, Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou-Braham, D. Villemin ; *Tetrahedron Letters*, *56*, 5999-6002, **2015**
6. J. M. Mirković, D. Ž. Mijin, S. D. Petrović ; *Hem. ind.* *67*, 17–25 **2013**.
7. D. Barraud, *Thèse de doctorat*, Université Henri Poincare, Nancy 1, **2005**.
8. D. R. Brocks, T. J. Spanser, A. Shayeganpour, *J Pharm Pharmaceut Sci* *8*, 124-131, **2005**.
9. W. A. A. Arafa, A. A. Makhlouf, *International Journal of Advanced Research*, *1*, 320-331, **2013**.
10. Y. S. Beheshtia, M. Khorshidi, M. M. Heravi, B. Baghernejad, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, *24*, 433-438, **2010**.
11. S. Attar, *Mémoire de Master*, Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, **2013**
12. N. Y. Gorobets, B. H. Yousefi, F. Belaj, C. O. Kapp, *Tetrahedron*, *60*, 8633–8644, **2004**.
13. Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou Braham, B. Mostefa-Kara, M. Benabdallah, D. Villemin, *J. Mater. Environ. Sci.*, *2*, 293-298, **2011**.
14. Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou Braham, B. Mostefa-Kara, M. Benabdallah, D. Villemin, *International Journal of Organic Chemistry*, *1*, 242-249, **2011**.
15. S. Pathak, A. Kundu, A. Pramanik, *Tetrahedron Letters* *53*, 3030–3034, **2012**.

## Résumé :

Les 2-pyridones constituent une classe importante de composés hétérocycliques azotés, issue de plusieurs composés naturels. Ces structures sont douées d'activités biologiques très importantes. Il existe un nombre considérable de synthèses décrites en littérature permettant leur obtention. Dans notre travail nous avons développé deux nouvelles voies de synthèse des 2-pyridones analogues à la milrinone dans des conditions respectueuses de l'environnement.

La première partie de ce travail, décrit les différentes propriétés biologiques ainsi que les différentes méthodologies de synthèse rapportées en littérature de ce type de composés.

La deuxième partie est consacrée à la synthèse de trois différentes séries des 2-pyridones analogues à la milrinone selon deux nouvelles stratégies de synthèse. La première méthode consiste à l'utilisation de l'énaminonitrile comme intermédiaire clé et la deuxième voie repose sur l'utilisation d'une nouvelle réaction multi-composant.

La troisième partie présente tous les modes opératoires utilisés pour la synthèse de ces molécules.

**Mots clés :** 2-pyridone, milrinone, énamionitrile, réaction multi-composant.

## Abstract:

The 2-pyridones are an important class of nitrogen heterocyclic compounds, derived from several natural compounds. These structures are endowed with very important biological activities. There are a considerable number of syntheses described in literature for obtaining them. In our work we have developed two new synthetic routes of 2-pyridones derivatives of milrinone in the conditions that respect the environment.

The first part of this work describes the biological properties and the various synthetic methodologies reported in the literature of such compounds.

The second part is devoted to the synthesis of three different series of 2-pyridones like milrinone in two new synthetic strategies. The first method involves the use of enaminonitrile as key intermediate and the second path based on the use of a new multi-component reaction.

The third part presents all the procedures used for the synthesis of these molecules.

**Keywords:** 2-pyridone, milrinone, enalinonitrile, multi-component reaction

## ملخص

تمثل 2-بيريدون فئة هامة من المركبات الحلقية الأزوتية المتواجدة في العديد من المركبات الطبيعية. تتميز هذه المشتقات بنشاط بيولوجي هام جدا. هناك عدد كبير من الطرق التي تم نشرها في المنشورات العلمية للحصول عليها. في عملنا هذا قمنا بتطوير طريقتين جديدتين لتحضير 2-بيريدون مماثلة لأميلرينون في ظروف محافظة على البيئة. الجزء الأول من هذا العمل يصف مختلف الخصائص البيولوجية و مختلف الطرق المتبعة لتحضير هذا النوع من المركبات. يتضمن الجزء الثاني تحضير 3 مجموعات من 2-بيريدون مماثلة لأميلرينون باستعمال استراتيجيتين جديدتين: الأولى عن طريق استخدام أمينونتريل كمركب أساسي و الثانية باستعمال تفاعل متعدد المكونات. يعرض الجزء الثالث جميع الاجراءات المستخدمة لتحضير هذه الجزيئات. **الكلمات المفتاحية:** 2-بيريدون، ميلرينون، أمينونتريل، تفاعل متعدد المكونات.