



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN**

# MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

**MASTER EN CHIMIE**

Spécialité : Chimie Organique

Par :

**Drici Mohammed el Amine**

Sur le thème

---

## **Synthèse et réactivités des 2- pyridinones**

---

Soutenu publiquement le 24 juin 2018 à Tlemcen devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> El Korso Sanaa	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Présidente
M <sup>me</sup> Kibou Zahira	Maître de Conférences A	Centre U. d'Ain T'émouchent	Encadrante
Mr Choukchou-Braham Nouredine	Professeur	Université de Tlemcen	Co-encadreur
M <sup>me</sup> Merad Noria	Maître de Conférences A	Université de Tlemcen	Examinatrice
M <sup>me</sup> Benzerdjeb Salima	Maître Assistant	Université de Tlemcen	Examinatrice

*Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO)  
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

## *Dédicaces*

A mes parents

A ma sœur

A mon frère

A toute ma famille

A mes amis (es) qui ont partagés avec moi les bons et les mauvais moments durant mes études.

Pour leur présence à tous les instants,

Pour le soutien qu'ils m'ont apporté,

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

A tous ceux qui me sont chers .

Je dédie ce travail

## Remerciements

*Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) de l'université, sous la direction de Mme KIBOU Zahira, Maître de Conférences «A» au Centre universitaire de Ain Témouchent, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour sa bonne humeur, son encadrement et sa disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail.*

*J'exprime mon profond remerciement à monsieur le directeur du laboratoire le professeur CHOUKCHOU-BRAHAM Noureddine d'avoir accepté de m'accueillir dans le laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique.*

*J'exprime aussi mon remerciement à Mme EL Korso Sanaa maître de conférences «A» à l'université de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire de master.*

*Mes sincères remerciements vont également à madame Merad Noria maître de conférences «A» à l'Université de Tlemcen et Mme Benzerdjeb Salima maitre-assistant «A» à l'université de Tlemcen pour avoir accepté d'évaluer et d'examiner ce travail.*

*Je voudrais aussi exprimer ma profonde gratitude à Mr Datou-said Yazid maitre de conférences «B» à l'école préparatoire des sciences technique et Mr Hassaine Ridha maitre de recherche et Mr Benabdalah Mohammed maitre de conférences «B» à l'université de Tlemcen pour m'avoir guidé toute au long de ce travail et l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée.*

*J'exprime aussi mon remerciement à Melle Mokri Fatima Zohra pour les analyses de spectre IR et Mme Boukenna Lila pour les analyses RMN de proton.*

*Je tiens à remercier plus particulièrement la doctorante Melle Baba Ahmed Ikram pour son aide et ces conseils. Je remercie vivement mes amis (es) du laboratoire.*

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

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

# Sommaire

---

## Sommaire

ABREVIATIONS.....	1
<b>Introduction générale</b>	
I. Introduction.....	2
II. Présentation du sujet.....	3
<b>Chapitre 1 : Etude bibliographique</b>	
I. Introduction.....	4
II. Généralités sur les 2- pyridones .....	5
II.1. Les propriétés biologiques des 2-pyridones.....	6
II.2. Synthèses décrites dans la littérature.....	7
II.3. Réactivité des 2-pyridones .....	10
IV. Conclusion .....	11
<b>Chapitre 2 : Résultat et Discussion</b>	
I. Introduction .....	12
II. Synthèse des 2- pyridones à partir d'énaminonitrile.....	12
II.1. Analyse Rétrosynthétique.....	12
III. Etude de la réactivité de la pyridone .....	17
III.1. Bromation de l'acétophénone.....	17
III.2. <i>N</i> -alkylation des 2-pyridones.....	19
IV. Conclusion.....	20
<b>Chapitre 3 : Partie expérimentale</b>	
Techniques et Appareillages utilisés.....	21
I. Synthèse des Alcènes.....	22
• Mode opératoire général 1.....	22
❖ 2-(1-(3-bromophényl)ethylidene)malononitrile <u>2</u> .....	22
❖ 2-(1-(4-bromophényl) ethylidene) malononitrile <u>3</u> .....	23
II. Préparations des énaminonitriles.....	24
• Mode opératoire général 2.....	24
❖ 2-(1-(3-bromophényl) -3-(diméthylamino)propylidene)malononitrile <u>5</u> .....	25
❖ ( <i>E</i> )-2-(1-(4-bromophényl) -3-(diméthylamino)allylidene)malononitrile <u>6</u> .....	25

## Sommaire

---

III. Cyclisation en 2-pyridones.....	26
• Mode opératoire générale 3.....	26
❖ 4-(4-bromophényl) -2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile <u>8</u> .....	27
❖ 4-(4-bromophényl)-2-oxo-2,3-dihydropyridine-3-carbonitrile <u>9</u> .....	27
IV. Bromation de l'acétophène.....	28
• Modes opératoire générale 4.....	28
❖ 2-bromo-1-(4-nitrophényl) ethan-1-one <u>12</u> .....	29
V. N- alkylation des 2- pyridones.....	30
• Mode opératoire générale 5.....	30
4-(4-bromophényl) -2-oxo-1-(2-oxo-2-phényléthyl) -1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile <u>14</u> ..	31

## Références

Références bibliographique.....	32
---------------------------------	----

## Conclusion Générale

Conclusion Générale.....	34
--------------------------	----

## Annexes

## Abréviations

### Unités :

g : gramme

°C : degré Celsius

mL : millilitre

mol : mole

mg : milligramme

mmol : milimole

h : heure

min : minute

### Chimiques :

AcOEt : acétate d'éthyle

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : dichlorométhane

Ph : phényle

DMF : diméthyleformamide

DME : 1,2diméthoxyétane

Me : méthyle

Et : éthyle

EtOH : éthanol

Ar : aromatique

NBS : N-Bromosuccinimide

Δ : chauffage

### Techniques :

CCM : chromatographie sur couche mince

Pf : point de fusion .

T(a) : température ambiante.

IR : infrarouge.

RMN : résonance magnétique nucléaire du proton

Rf : rapport frontal.

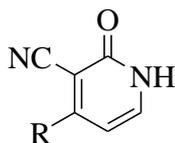
## *Introduction Générale*

## I. Introduction :

Les hétérocycles forment une classe importante en chimie organique sont présents dans de nombreux composés biologiquement actifs. La majorité des produits pharmaceutiques et des produits agrochimiques sont hétérocycliques. Les travaux réalisés sur les hétérocycles font apparaître un intérêt particulier de ces composés chimiques simples.

A ce jour, les principales méthodes de synthèse proposées pour la construction du motif « 2-pyridone » sont limitées à la conversion des 2-pyranes en employant l'ammoniac, l'oxydation des pyridines et la condensation de cyanoacétamide avec des 1,3-dicétones<sup>1</sup>. Dans ce contexte, des efforts considérables ont été consacrés au développement de nouvelles méthodes de synthèse sélectives, efficaces et économiques en atomes pour permettre leurs obtentions.

Dans notre travail nous nous sommes intéressés à la synthèse et la réactivité d'un hétérocycle azoté « 2-pyridones » (Figure 1) par une nouvelle méthode de synthèse.

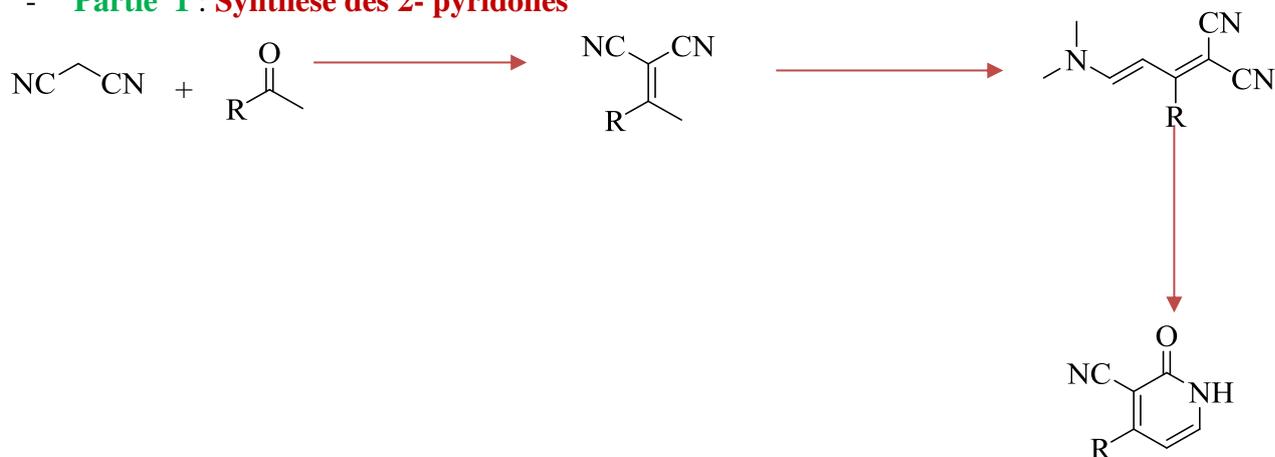


**Figure 1** : Structure des 2-pyridones

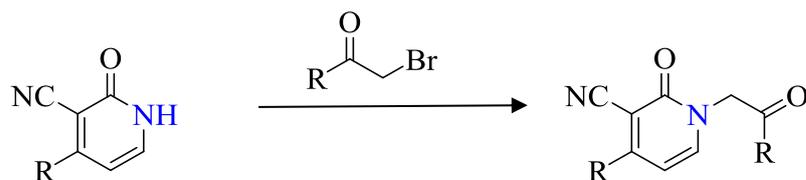
## II. Présentation de sujet :

Notre travail se divise en deux parties, la première partie est consacrée à la synthèse des 2-pyridones et la deuxième partie c'est une étude de la réactivité de la 2-pyridone par une alkylation au niveau de N-H de la molécule.

- **Partie 1 : Synthèse des 2- pyridones**



- **Partie 2 : Réactivité des 2-pyridones**



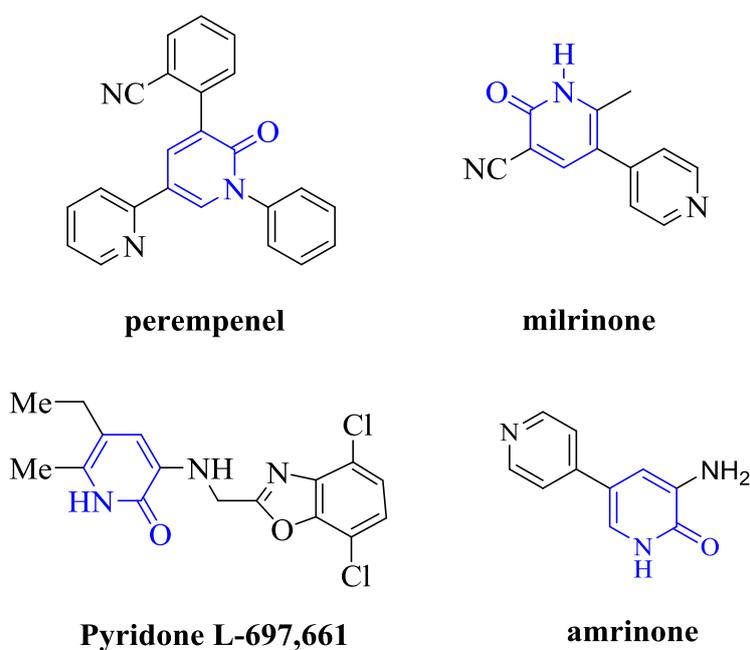
Le manuscrit proposé se divise en trois chapitres :

Le premier chapitre consiste à faire des rappels bibliographiques sur la synthèse des 2-pyridones avec leurs activités biologiques. Au cours du deuxième chapitre, nous présentons une voie de synthèse conduisant au motif 2- pyridone puis nous étudierons leurs réactivités. Enfin, le troisième chapitre de ce travail est consacré à la partie expérimentale, qui comporte tous produits préparés au cours de ce travail avec des analyses spectroscopiques.

*Chapitre 1 :*  
*Etude Bibliographique*

## I. Introduction :

Les dérivés de 2-pyridones constituent une classe très importante de composés hétérocycliques car ils constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiquement actifs. De nombreux composés naturels et synthétiques contenant le cycle 2-pyridone, certains d'entre eux sont des agents cardiotoniques pour le traitement de l'insuffisance cardiaque, tandis que d'autres possèdent des activités anti tumorales, antibactériennes. Parmi les médicaments qui possèdent le noyau 2-pyridone on a : perempenel<sup>2</sup>, milrinone<sup>3</sup>, pyridone L-697,661<sup>3</sup>, amrinone<sup>3</sup> (**Figure 1**).



**Figure 1** : Structures de quelques médicaments comportant le cycle 2-pyridone

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces permettant l'accès aux systèmes hétérocycliques azotés est actuellement et depuis plusieurs années l'un des principaux axes de recherche de notre laboratoire pour la synthèse de la 2-pyridone **a**<sup>4</sup> et la 2-pyridone **b**<sup>5</sup>.

Notre équipe a suivi une stratégie simple et efficace pour la synthèse des 2-pyridones basée sur trois étapes importantes :

- **Etape 1** : Condensation de Knoevenagel

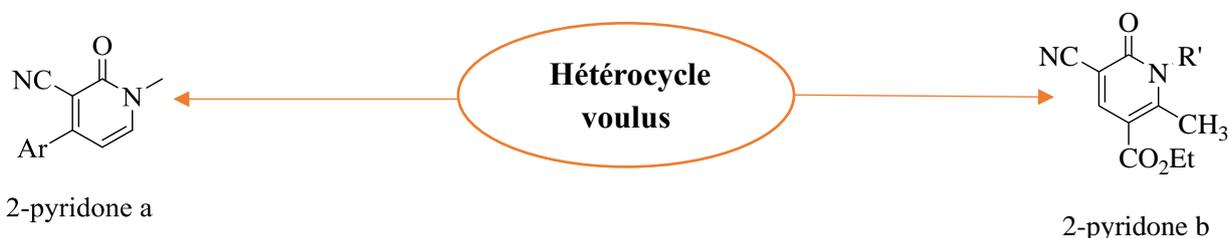
Vu l'importance de cette condensation plusieurs méthodes de synthèses d'oléfines ont été effectuées. Ces oléfines sont des composés  $\alpha, \beta$ -insaturés de type accepteurs de Michael qui jouent un rôle important dans la synthèse organique.

- **Etape 2** : Préparation de l'énaminonitrile ou l'énaminone clé

La synthèse des enaminonitriles ou l'énaminone en utilisant les aryl-malononitriles avec le *N,N*-diméthylformamide diméthyle acétal (DMFDMA), est la synthèse la plus intéressante. Depuis la découverte de DMFDMA en 1961 par Meerwein<sup>6</sup>, ces réactifs sont très utilisés dans la synthèse organique.

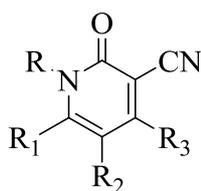
- **Etape 3** : Cyclisation en hétérocycle cible

Les enaminonitriles 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.



## II. Généralités sur les 2- pyridones :

Les 2-pyridones (**Figure 2**) constituent une classe importante de composés hétérocycliques azotés, issue de plusieurs composés naturels ou synthétiques.



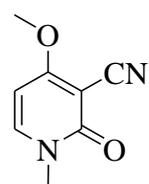
R= H ; alkyle

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

## II.1. Les propriétés biologiques des 2-pyridones :

L'intérêt élevé des 2-pyridones est lié à la présence du noyau 2-pyridone ainsi que la nature et position du substituant sur l'hétérocycle. Quelques exemples de composés naturels et synthétiques comportant les noyaux 2-pyridone sont :

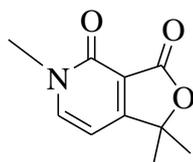
- **La Ricinine** : la ricinine est un produit naturel, isolé d'une plante qui s'appelle la ricine cet alcaloïde est utilisé pour guérir les angines et les douleurs musculaires et possède des activités antidiabétiques et anti inflammatoires<sup>7</sup>(**Figure 3**).



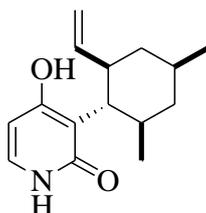
Ricinine

**Figure 3** : structure de la ricinine

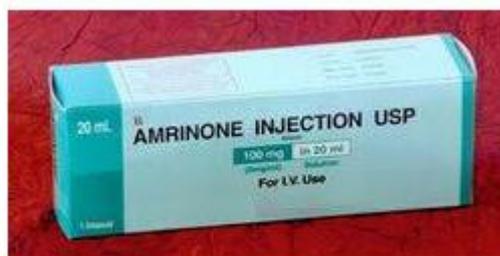
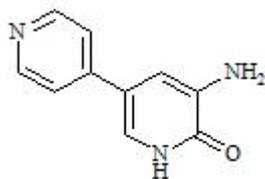
- **Cerpegine** : est un alcaloïde naturel extrait d'une plante médicinale indienne, cette plante possède des propriétés tranquillisantes, anti-inflammatoires, analgésiques et anti-ulcéralants<sup>8</sup>(**Figure 4**).

**Figure 4** : structure de la cerpegine

- **Pyridoxatine** : a été isolée à partir d'acremonium sp BX86, il a été prouvé que la plante est approximativement vingt fois plus active que la vitamine E<sup>9</sup>(**Figure 5**).

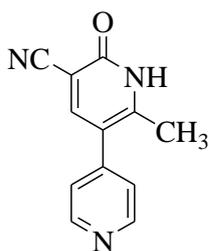
**Figure 5** : structure de la pyridoxatine

- **Amrinone** : c'est un médicament qui peut améliorer le pronostic chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive, Il est commercialisé sous forme d'injection<sup>10</sup> (**Figure 6**).



**Figure 6** : structure d'Amrinone.

- **Milrinone** : La milrinone est un médicament en perfusion intraveineuse, inhibiteur de la phosphodiesterase 3 et utilisé comme inotrope positif (augmentation de la contraction cardiaque) dans les cas d'insuffisance cardiaque grave<sup>10</sup> (**Figure 7**).



**Figure 7** : la structure de Milrinone

## II.2. Synthèses décrites dans la littérature :

La littérature a dévoilé plusieurs méthodes et stratégies de synthèse permettant l'accès aux 2-pyridones, dont les propriétés sont particulièrement intéressantes.

En 2008, Hidetomo Imanse et coll. ont mis au point une nouvelle méthode de synthèse des 2-pyridones substituées en utilisant le *N*-alcényl alkynylamides<sup>11</sup> (**Schéma 1**).

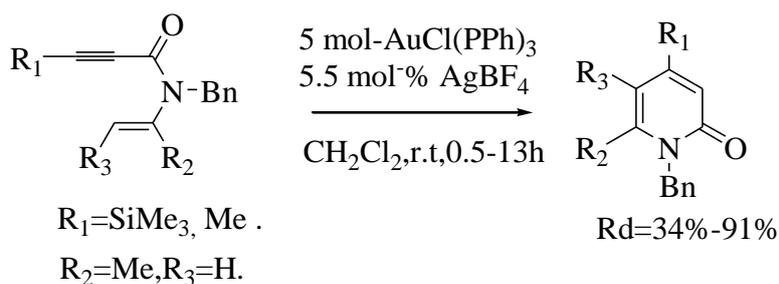


Schéma 1 : Synthèse de Hidetomo Imanse

En 2009, blaise et coll. prépare un intermédiaire à partir du réactif de reformatsky et du nitrile, qui réagit par la suite avec les propiolates pour donner des dérivés de 2-pyridones avec des bon rendements<sup>12</sup> (Schéma 2).

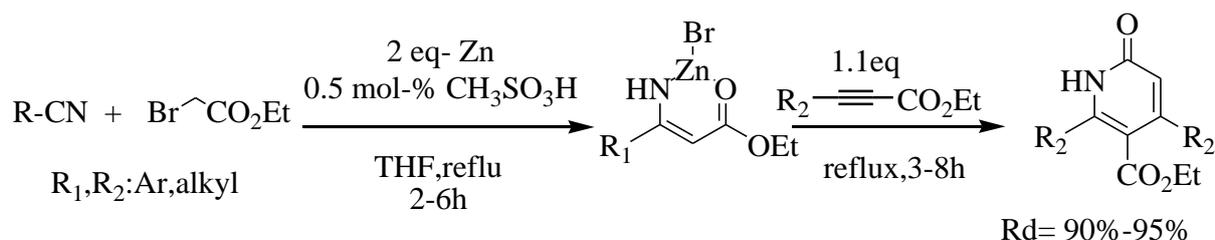


Schéma 2 : Synthèse de blaise.

En 2009, Smith et coll. ont développé un protocole efficace d'une condensation de propiolamide avec des  $\beta$ -cétométhylesters cycliques suivie d'une cyclisation, déshydratation et une décarboxylation pour former des 2-pyridones fusionnées<sup>1</sup> (Schéma 3).

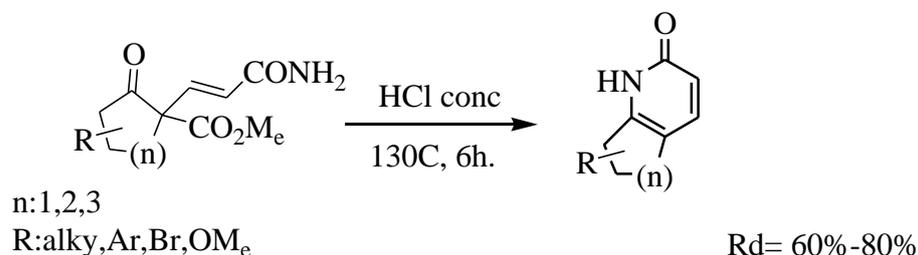


Schéma 3 : Synthèse de Smith

En 2011, Patel et coll. ont synthétisé des 4-hydroxy-2-pyridone substituées en position 6, à partir de la formation d'énamine de céto-dioxinone qui subit une réaction de condensation croisée de Claisen pour donner les produits désirés<sup>13</sup> (Schéma 4).

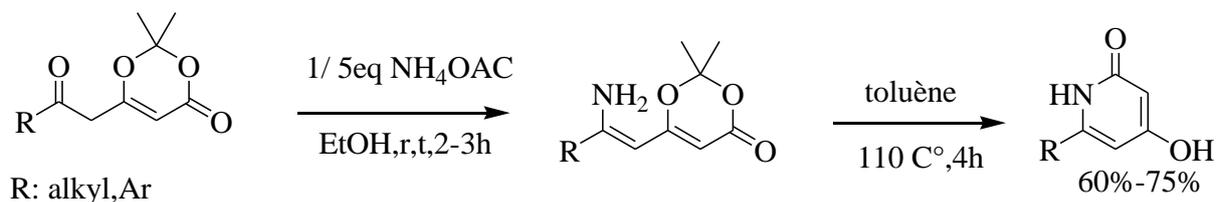


Schéma 4 : La synthèse Patel.

En 2015, Tej Nrayan Poudel a publié une synthèse efficace sans-solvant des 2-pyridones fonctionnalisés avec un bon rendement par la réaction à plusieurs composants du 4-oxo-4H-chromène-3-des carbaldéhydes, des 1,3-dicétoesters et des anilines ou des amines primaires sous irradiations micro-onde<sup>14</sup> (Schéma 5).

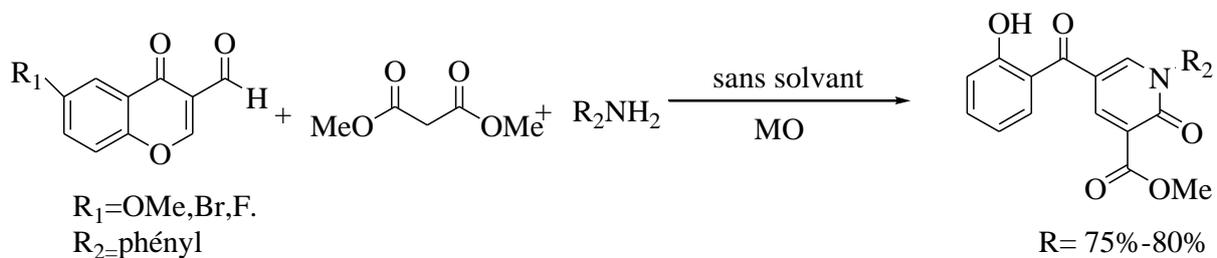


Schéma 5 : Synthèse de Tej Narayan poudel

En 2018, Hairui Bai et coll. ont développé une nouvelle méthode pour synthétiser des dérivés de 2-pyridone en utilisant le composé 1,3-dicarbonyle, l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle et des amines primaires sous irradiations micro-ondes et sans-solvant<sup>15</sup> (Schéma 6).

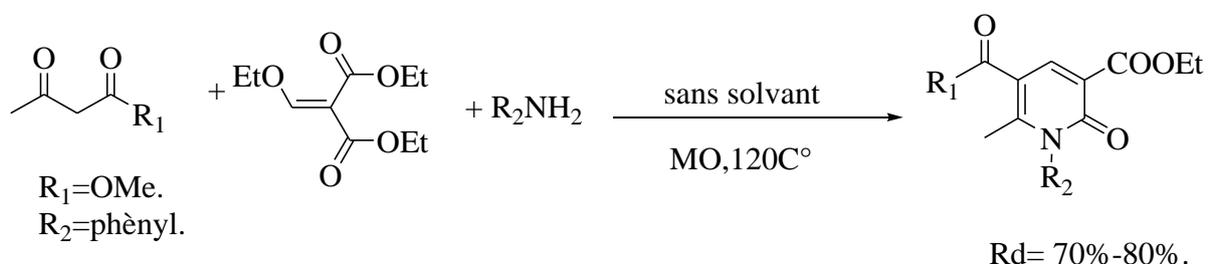


Schéma 6 : Synthèse de Hairui Bai

### II. 3. Réactivité des 2-pyridones :

La pyridone possède des positions réactives intéressantes pour faire des réactions et générer d'autres nouvelles molécules hétérocycliques. Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à l'alkylation au niveau de l'azote de la molécule. Les 2-pyridones *N*-alkylés et leurs analogues sont des composés importants à la fois dans les produits naturels ou synthétiques.

En 2000, Liu et coll. démontrent que les 2-pyridones 4,6-disubstituées peuvent être sélectivement *N*-alkylées par traitement avec NaH / LiBr dans un mélange de DMF et de DME. Les rendements de cette réaction sont bons<sup>16</sup> (Schéma 7).

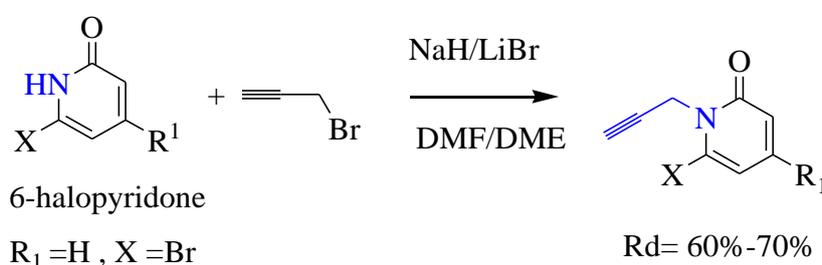


Schéma 7 : Synthèse de Liu

En 2015, Xin Hao et coll. ont fait une réaction de *N*-alkylation des 2-pyridones dans l'eau. Le protocole a démontré une large simplicité avec de bons rendements<sup>17</sup> (Schéma 8).

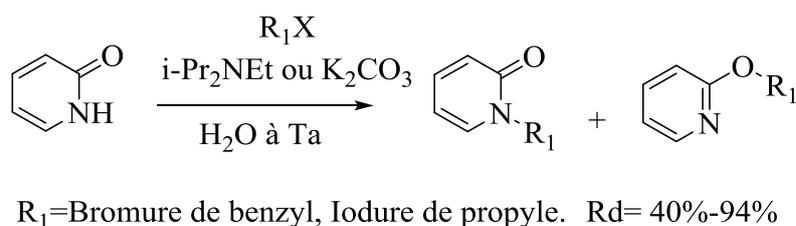
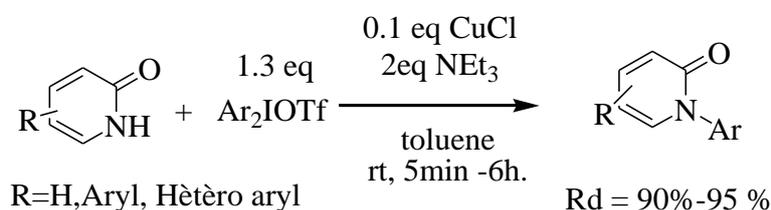


Schéma 8 : Synthèse de Xin Hao.

En 2016, Seo-jung et coll. ont démontré une nouvelle approche synthétique pour *N*-alkylation des 2-pyridones avec des sels de diaryliodonium. La plupart des réactions se déroulent facilement à température ambiante en présence de 10% molaire de chlorure de cuivre. Avec cette méthode, un médicament antifibrotique, qui s'appelle pirfinidone a été synthétisé en 30 minutes à températures ambiante<sup>18</sup> (Schéma 8).



**Schéma 8 :** Synthèse de Seo-jung

#### IV. Conclusion :

Dans cette étude bibliographique, nous avons établi l'état des synthèses décrites dans la littérature des 2-pyridones ainsi que leurs propriétés biologiques. Nous avons pu relever que la plupart de ces synthèses utilisent des réactifs spéciaux, onéreux, des solvants organiques toxiques et des catalyseurs un peu chers.

Sachant qu'aujourd'hui, la question n'est plus seulement de savoir ce que l'on peut synthétiser, mais de comment le faire, dans cette perspective nous avons réussi à développer des nouvelles méthodologies de synthèse générale pour la synthèse de ce type d'hétérocycle (2-pyridone et la pyridone N-alkylé).

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

## I. Introduction :

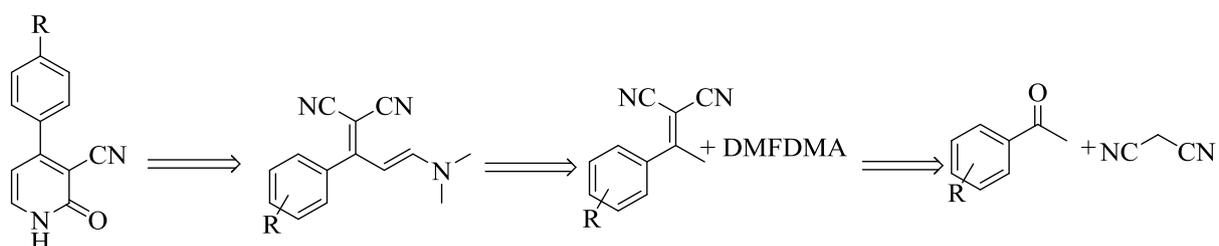
Après une brève description des différentes propriétés biologiques des 2-pyridones et leurs différentes voies de synthèse décrites dans la littérature, nous présenterons dans ce chapitre les résultats obtenus pour la préparations des 2-pyridones et 2-pyridones *N*-alkylés.

## II. Synthèse des 2- pyridones à partir d'énaminonitrile :

Nous avons développé une nouvelle stratégie de synthèse facile et simple pour la préparation des 2-pyridones, en utilisant les dérivés d'énaminonitriles.

### II.1 Analyse Rétrosynthétique :

Nous avons envisagé le schéma rétrosynthétique suivant pour la préparation de ce type de composé (**Schéma 1**).



**Schéma 1** : Schéma rétrosynthétique des 2-pyridones

Ce schéma rétrosynthétique pour la préparation des 2-pyridones implique trois étapes :

- Etape 1 : Synthèse des alcènes
- Etape 2 : Synthèse des énaminonitriles
- Etape 3 : Cyclisation en 2-pyridone

#### a) **Etape 1** : Synthèse des alcènes

On a préparé les alcènes **1-3** par une réaction de condensation de Knoevenagel en utilisant le malononitrile et l'acétophénone en présence d'acétate d'ammonium selon le schéma réactionnel suivant (**Schéma 2**).

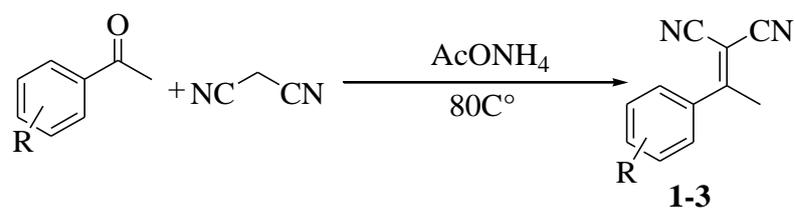


Schéma 2 : Synthèse des composés 1-3

- Les résultats obtenus pour la synthèse des alcènes sont regroupés dans le tableau suivant :

R	Produit	Rd(%)	Pf(C°)
H	 1	60	60
3-bromo	 2	65	96
4-Bromo	 3	65	96

Tableau 1 : Structures des alcènes 1-3

#### ✚ Mécanisme de formation des alcènes 1-3 :

Le mécanisme commence par une déprotonation de méthylène actif de malononitrile (I) qui sera suivie d'une addition nucléophile de malononitrile sur le dérivé carbonyle (II), ensuite une élimination d'une molécule d'eau (III) pour former le produit désiré (IV) (Schéma 3).

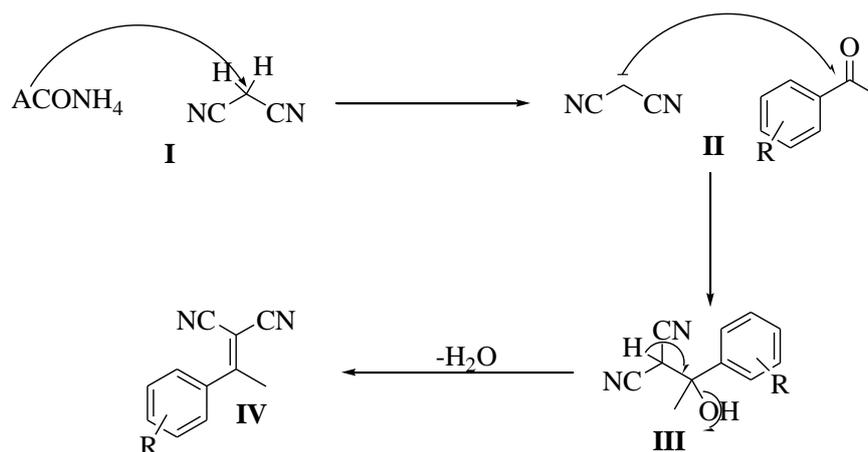


Schéma 3 : Mécanisme de formation des alcènes

### b) Etape 2 : Synthèse des énamionitriles 4-6

En s'appuyant sur l'acidité du groupement méthylène de l'alcène, nous avons réalisé une réaction de condensation avec le DMF DMA (Schéma 4).

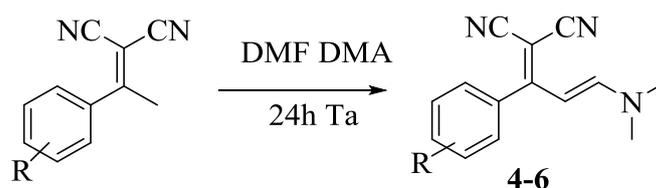


Schéma 4 : Synthèse des énamionitriles 4-6

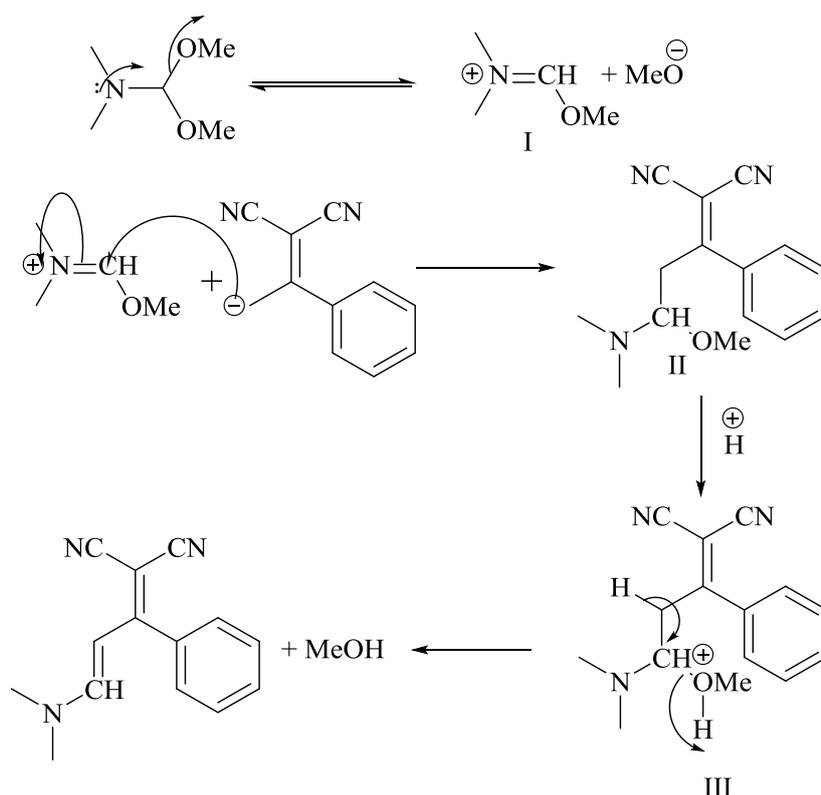
- Les résultats obtenus pour la synthèse des énamionitriles sont regroupés dans le tableau suivant :

R	Produit	Rd (%)	P <sub>f</sub> (C°)
H	 4	60	144
3-bromo	 5	68	210
4-Bromo	 6	65	244

Tableau 2 : Structures des énamionitriles 4-6

### ✚ Mécanisme de formation d'énaminonitrile 4-6 :

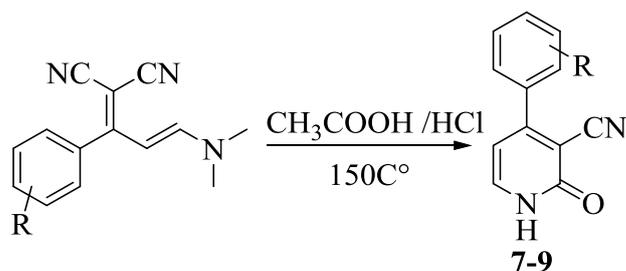
Nous avons en premier lieu la formation de l'ion iminium **I** suivie par une addition du groupe méthylène de l'alcène déprotoné sur la double liaison pour former l'intermédiaire **II**. Enfin le départ d'une molécule de méthanol dans **III** donne le produit désiré.



**Schéma 5** : Mécanisme de formation de l'énaminonitrile

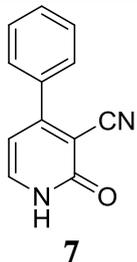
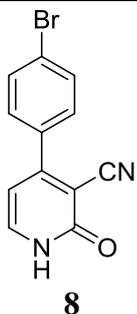
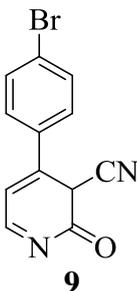
### c) Étape 3 : Cyclisation en 2- pyridone 7-9

Dans cette étape, en fait réagir l'énaminonitrile préparé précédemment avec un mélange d'acide acétique et l'acide chlorhydrique pour faire la cyclisation en motif 2-pyridone **7-9** par une simple réaction de substitution nucléophile intramoléculaire (**Schéma 6**).



**Schéma 6** : Cyclisation en 2-pyridones **7-9**

- Les résultats obtenus pour la synthèse des 2-pyridones sont regroupés dans le tableau suivant :

R	Produit	Rd (%)	P <sub>f</sub> (C°)
H	 7	60	227
4-bromo	 8	60	230
4-bromo	 9	40	172

**Tableau 3 : Structures des 2- pyridones 7-9**

Au cours de la synthèse des 2- pyridones, on a formé aussi un autre produit 2,3-dihydropyridine-3-carbonitrile qui été isolé par colonne et identifié par infrarouge et par RMN de proton.

#### ✚ Mécanisme :

Le mécanisme réactionnel commence par une protonation de la fonction nitrile suivie d'une addition nucléophile d'une molécule d'eau dans **I** pour former l'intermédiaire **II** puis cyclisation intramoléculaire pour former **III** suivie d'une élimination de H<sup>+</sup> pour former le produit cible.

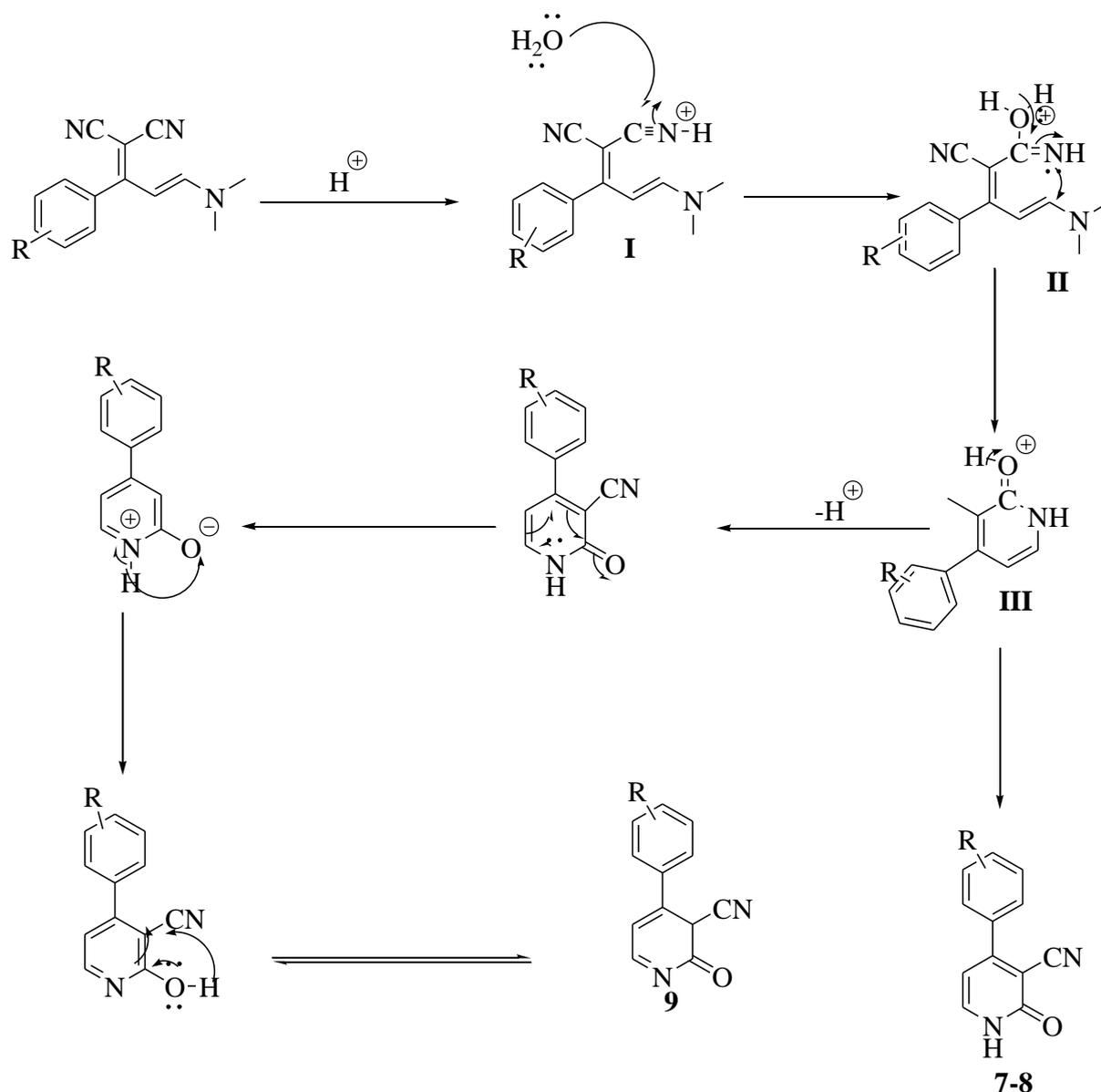


Schéma 7 : Mécanisme de formation des 2-pyridones 7-8 et 2-3 dihydropyridine-3-carbonitrille 9.

### III. Etude de la réactivité de la pyridone :

#### III.1. Bromation de l'acétophénone :

Pour étudier la réactivité de la molécule il faut d'abord commencer par la bromation de l'acétophénone pour faire l'alkylation de la pyridone (Schéma 8).

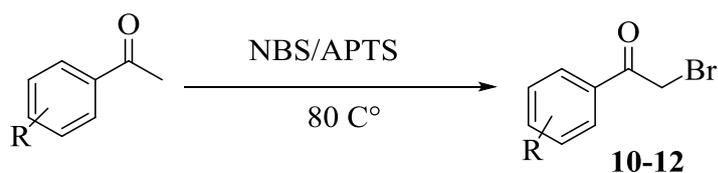
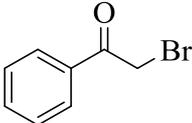
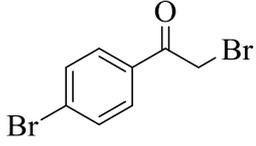
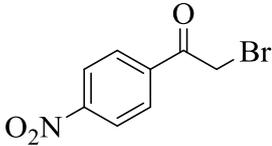


Schéma 8 : Bromation de l'acétophénone

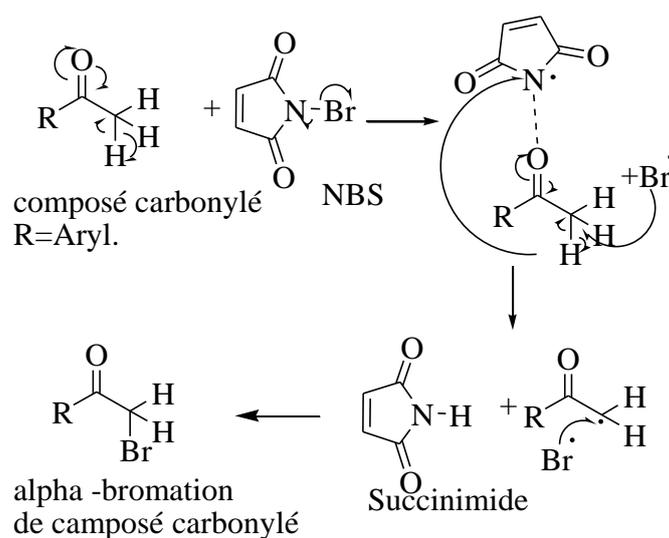
Les résultats obtenus pour cette synthèse sont regroupés dans le tableau suivant :

R	Produit	Rd%	P <sub>f</sub> (C°)
H	 <b>10</b>	<b>50</b>	<b>51</b>
4-Bromo	 <b>11</b>	<b>55</b>	<b>94</b>
4-Nitro	 <b>12</b>	<b>60</b>	<b>112</b>

**Tableau 4** : Structures des Bromoacétophénones **10-12**

#### ✚ Mécanisme :

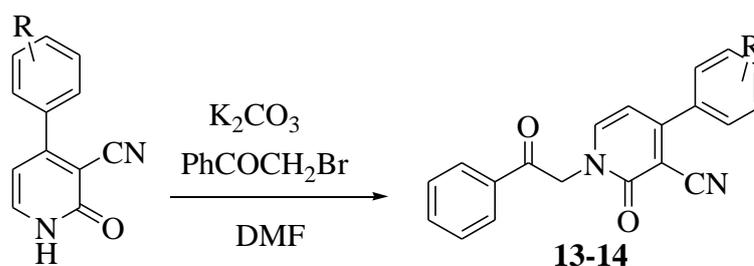
Le mécanisme de bromation de l'acétophénone est un mécanisme radicalaire entre le composé carbonylé et le NBS pour former le produit désiré.



**Schéma 9** : Mécanisme de formation des alpha bromation des composés carbonylés

### III.2. N-alkylation des 2-pyridones :

L'alkylation de la 2-pyridone se fait à température ambiante en présence de la base  $K_2CO_3$  dans le DMF pendant 24h selon le schéma réactionnel suivant (**Schéma 10**).



**Schéma 10** : N-alkylation des 2-pyridones

- Les résultats obtenus pour les pyridones alkylés sont regroupés dans le tableau suivant :

R	Produit	Rd %	P <sub>f</sub> (C°)
H	<p><b>13</b></p>	30	>260
4-Bromo	<p><b>14</b></p>	35	>260

**Tableau 5** : Structures des 2-pyridones N-alkylés **13-14**

#### ✚ Mécanisme :

Le mécanisme de l'alkylation de la pyridone commence par une déprotonation de NH pour former l'intermédiaire **I** ensuite une substitution nucléophile suivie de l'élimination de HBr pour obtenu le motif cible **II**.

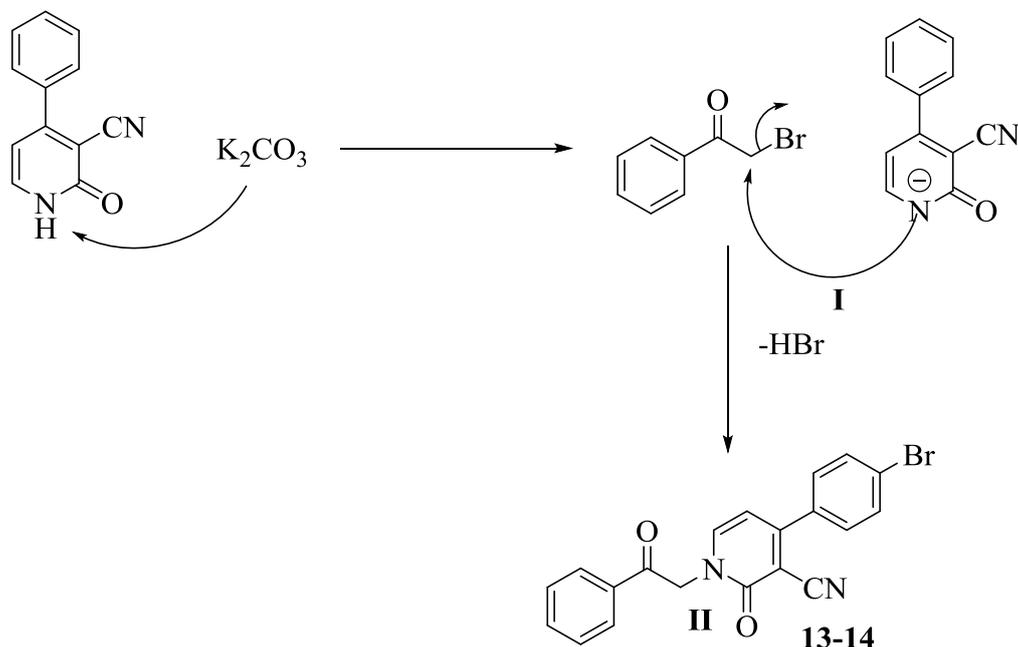


Schéma 11: Mécanisme de *N*-alkylations des de pyridones

- **Etude spectroscopique de *N*-alkylation des 2-pyridone :**

Selon l'analyse infrarouge des composés **13** et **14** on remarque la disparition de la bande N-H de nos molécules qui se situe au environ de  $3200$  à  $3400\text{ cm}^{-1}$  dans le composé **7** et **8** respectivement. L'analyse par RNM de proton montre la disparition des pics correspondant au N-H dans le composé **7** qui se situé en  $8.39$  ppm et de  $12.63$  ppm dans le composé **8** et l'apparition de nouveaux pics des singuliers correspond aux  $(CH_2)$  à  $3.31$  et  $3.46$  ppm dans les composé **13** et **14** respectivement ce qui confirme l'alkylation des 2-pyridones.

**IV. Conclusion :**

A partir des énamionitriles et d'autres réactifs simples nous avons réussi à établir une nouvelle voie de synthèse des 2- pyridones avec des bons rendements. Différentes structures des 2-pyridone ont été préparés selon la nature des énamionitriles utilisées.

L'étude de la réactivité des pyridones vis-à-vis des bromoacétophénones nous a permis de préparer de nouvelles structures des 2-pyridones *N*-alkylés avec des rendements moyens.

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

## Techniques et Appareillages utilisés

- **Les solvants et réactifs utilisés :**

Les solvants utilisés généralement étaient l'éthanol l'eau le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, soit pour le lavage la recristallisation, ou pour l'extraction les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

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

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été enregistrés à 400 MHz sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ), le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les signaux sont désignés par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ; m, multiplet.

- **L'infrarouge :**

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  $\text{cm}^{-1}$ .

- **Les chromatographies sur colonne :**

Les colonnes chromatographiques ont été effectuées dans une colonne en verre utilisant gel de silice Merck 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ).

- **Les chromatographies sur couche mince :**

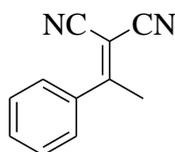
La chromatographie sur couche mince (CCM) est faite sur plaques de gel de silice Merck 60 F254.

- **Les températures de fusion :**

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

**I. Synthèse des Alcènes :****• Mode opératoire général 1 :**

On introduit dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté (0,01 mol ; 1,2 g) de l'acétophénone, (0,01 mol ; 0,66g) du malononitrile, (0,01 mol ; 0,77g) de l'acétate d'ammonium et quelques gouttes d'acide acétique glacial. Le mélange est chauffé à 80 °C pendant 3 heures. Après refroidissement, (30 ml) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Après cristallisation dans l'éther d'éthyle, le 2-(1-phényléthylidène) malononitrile **1** est obtenu (60%).

2-(1-phényléthylidène)malononitrile **1**

**Masse molaire :** 168.20g/mol (C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>).

**Aspect physique :** solide blanc

**Rd:** 60%

**Pf:** 60 C°

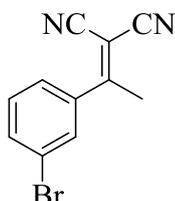
**Rf:** 0,7 (Hexane/AcOEt) (50/50)

**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 1585 (C=C) , 2359 (CN).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  : 2,63 (3H, s, CH<sub>3</sub>) ; 7.52 (5H, m, H<sub>arom</sub>).

**❖ 2-(1-(3-bromophényl)éthylidène)malononitrile 2**

- Préparé selon le mode opératoire générale **1** (chauffage à 80 °C), cette fois-ci le réactif : le 3- bromoacétophénone on obtient le composé **2**.

2-(1-(3-bromophényl)éthylidène)malononitrile **2**

**Masse molaire** : 247.98g/mol (C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Br)

**Aspect physique** : solide blanc

**Rd** : 60%.

**P<sub>f</sub>** : 96 C°.

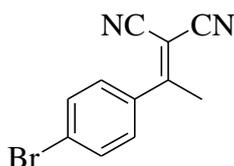
**R<sub>f</sub>** : (Hexane/AcOEt) (50% ;50%) : 0,8.

**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 1488 (C=C), 2221 (CN)

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  : 2.5 (3H, s, CH<sub>3</sub>) ; 7.25(4H, m, H<sub>arom</sub>).

❖ **2-(1-(4-bromophényl)ethylidene)malononitrile 3**

- Préparé selon le mode opératoire générale1 (chauffage à 80 °C), cette fois-ci le réactif : le 4- bromoacétophénone on obtient le composé **3**.



**2-(1-(4-bromophényl)ethylidene)malononitrile 3**

**Masse molaire** : 247.98g/mol (C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>Br).

**Aspect physique** : solide blanc.

**Rd** : 60%.

**P<sub>f</sub>** : 96 C°.

**R<sub>f</sub>** : 0,8 (Hexane/AcOEt) (50 /50).

**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 1551(C=C) ; (CN) 2228

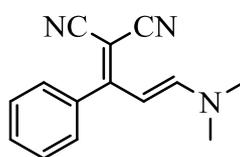
**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_H$  : 2.62 (3H,s, CH<sub>3</sub>) ;7.43 (d, 2H ,J<sub>H-H</sub> = 8.6 Hz, H-C-C-Br) ; 7.65 (d, 2H J = 8.6 Hz, H-C-C=C-).

## II. Préparations des énaminonitriles :

### • Mode opératoire général 2 :

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté sont introduits : (5 mmol; 0.8g) 2-(1-phényléthylidène) malononitrile **1** et (5 mmol; 0.60g) du DMF acétal. L'ensemble est agité à température ambiante sans solvant pendant 2 heures. La solution prend une coloration violette de plus en plus foncée. Après un lavage et une cristallisation dans L'éther diéthylique,

(E)-2-(3-(diméthylamino)-1-phénylallylidène)malononitrile **4** est obtenu sous forme d'un solide vert olive avec un rendement de 60 %.



(E)-2-(3-(diméthylamino)-1-phénylallylidène)malononitrile **4**

**Masse molaire** : 223.11. g/mol (C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>).

**Aspect physique** : solide vert.

**Rd** : 60%.

**Pf**: 144 C°.

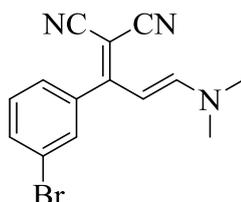
**R<sub>f</sub>** : 0.8 (Hexane/AcOEt) (50/50)

**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 1515(C=C), (C=C) 1599, 2201 (CN).

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  : 2 (**6H**, s, (3HC-N-CH<sub>3</sub>)); 5,8 (**1H**, s, H-C=C-N- ) ; 7.2 – 8 (**6H** ,m, H-C=C- arom , H-C-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

❖ 2-(1-(3-bromophényl)-3-(diméthylamino)propylidène)malononitrile 5

- Préparé selon le même mode opératoire général du composé **4**, en utilisant 2-(1-(3-bromophényl) ethylidène)malononitrile **2**. (5 mmol; 1.22 g) et du DMF acétal (5 mmol; 0.60g) on obtient le composé **5**.

2-(1-(3-bromophényl)-3-(diméthylamino)propylidène)malononitrile **5**

**Masse molaire** g/mol 302.18 (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>Br)

**Aspect physique** : solide jaune.

**Rd** : 68%

**R<sub>f</sub>** : 0.8 (Hexane/ AcOEt) (50/50)

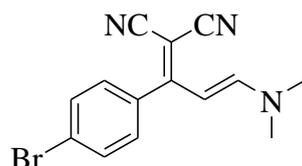
**P<sub>f</sub>** : 210C°

**IR** v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>: (CN) 2201 ; 1661 (C=C) ; 1517(C=C)

**RMN <sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> : 3.2 (**6H**, s, H<sub>3</sub>C-N-CH<sub>3</sub>) ; 3.5 (**1H**, d, H-C=C-N-) ; 7.25 – 8.2 (**4H**, m, H-C=C-arom, H-C-N-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 8.5 (**1H**, s, H-C=C-Br ).

❖ (E)-2-(1-(4-bromophényl)-3-(diméthylamino)allylidène)malononitrile 6

- Préparé selon le même mode opératoire général du composé **4**, en utilisant 2-(1-(4-bromophényl) ethylidène)malononitrile **3**, (5 mmol; 1.22 g) et du DMF acétal (5 mmol; 0.60g) On obtient le composé **6**.

(E)-2-(1-(4-bromophényl)-3-(diméthylamino)allylidène)malononitrile **6**

**Masse molaire** : 302.18.98g/mol (C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>Br)

**Aspect physique** : solide jaune

**Rd** : 65%

**P<sub>f</sub>** : 244C°.

**R<sub>f</sub>** : 0,9 (Hexane/AcOEt) (50/50)

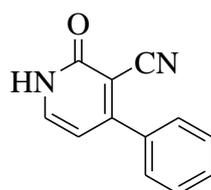
**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 1614 (C=C), 1505 (C=C), (CN) 2221

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  : 3.32 (6H, s, H<sub>3</sub>C-N-CH<sub>3</sub>) 7.70 (2H, d, H-C-C-Br) ; 7.26 (2H, d, H-C=C-C-H) ; 6.95 (1H, d,  $J_{\text{H-H}} = 12.1$  Hz, H-C-N-) ; 5.71 (1H, d,  $J_{\text{H-H}} = 12.1$  Hz, H-C=C-N-).

### III. Cyclisation en 2-pyridones.

- **Mode opératoire générale 3 :**

On introduit dans un ballon de 25 ml muni d'un barreau aimanté (2.5mmol ,0.62g) de composé **4** dans un mélange d'acide acétique et d'acide chlorhydrique de (5ml ,2.5ml) .le mélange réactionnelle est chauffer a 150C° pendant 3h. On verse le mélange dans 4 ml d'eau distillé après filtration et séchage on obtient le 2-oxo-4-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **7** avec un rendement de 30%.



2-oxo-4-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **7**

**Masse molaire** : 196.21 g/mol (C<sub>12</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O)

**Aspect physique** : solide blanc

**Rd** : 60%

**P<sub>f</sub>** : 227 C°

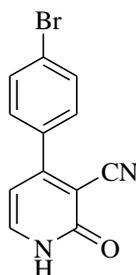
**R<sub>f</sub>** : 0.2 (Hexane/AcOEt) (70/ 30)

**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> : 1733(C=O), 2203 (CN), 3221 (N-H).

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  : 6.44 (1H d, H-C=C-N-H); 7.56 (2H, d,  $J_{\text{H-H}} = 2.7$  Hz, H-C=C-C-H<sub>aroma</sub>) ; 7.82 (1H d,  $J = 6.7$  Hz, H-C-N-H) ; 7.47 – 7.29 (3H ,m, aromH-C=CH-C-H<sub>arom</sub>) ; 8.39 (1H,s,N-H).

- Préparé selon le même mode opératoire général du composé **7** en utilisant (2.5 mmol ,0.64g) de (E)-2-(1-(4-bromophényl) -3-(diméthylamino)allylidene)malononitrile **6**. Après séparation et purification on obtient le composé **8**, et le composé **9**.

❖ **4-(4-bromophényl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile 8**



4-(4-bromophényl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **8**

Masse molaire : 275,11 g/mol ( $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{BrN}_2\text{O}$ ).

Aspect physique : solide blanc

Rd : 60%.

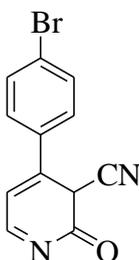
P<sub>f</sub> : 230C°.

R<sub>f</sub> : (Hexane/AcOEt) (70/30) : 0,2.

IR  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1614(C=O), 2217 (CN), 3361 (N-H),

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  : 6.43 (1H ,d,H-C=C-N-H) ; 7.59 (2H ,d,H-C=C-C-H) ; 7.78 (2H d, H-C=CBr-C-H) ; 7.83 (1H ,d,  $J = 5.4$  Hz, H-C-N-H) ; 12.63 (1H ,s, N-H).

❖ **4-(4-bromophényl)-2-oxo-2,3-dihydropyridine-3-carbonitrile 9**



4-(4-bromophényl)-2-oxo-2,3-dihydropyridine-3-carbonitrile **9**

**Masse molaire** : 275,11 g/mol (C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>O).

**Aspect physique** : cristaux blanc

**Rd** : 40%

**P<sub>f</sub>** : 172C°

**R<sub>f</sub>** : 0,8 (Hexane/AcOEt) (70/30)

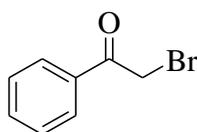
**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 1579(C=O), 2223 (CN), 1366 (C-N), 827 (C-Br).

**RMN** <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  : 3.34 (1H, s, H-C-CN,); 7.65 (2H, d, H-C=C-C-Br); 7.79 (2H, d, H-C=C-C-H<sub>aroma</sub>); 7.69 (1H, d, H-C-C=N-, J<sub>H-H</sub> = 8.5 Hz,); 8.72 (1H, d, H-C=N-, J = 6.2 Hz,).

#### IV. Bromation de l'acétophénone :

##### ❖ Modes opératoire générale 4 :

Ont introduits Dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté (0,01 mol; 1,2 g) de l'acétophénone, (0,01mol; 0,66g) du N-bromosuccènimide , avec quantité catalytique de acide para toluène sulfonyle . Le mélange est chauffé à 100 °C pendant 3 heures. Après refroidissement, (30 ml) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le 2-bromo-1-phénylethan-1-one<sup>9</sup>.Est obtenu avec un rendement de (30%).



2-bromo-1-phénylethan-1-one **10**

**Masse molaire** : 154g/mol (C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>BrO).

**Aspect physique**: solide blanc

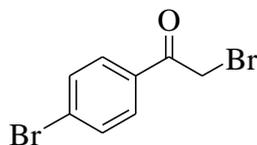
**Rd** : 30%

**P<sub>f</sub>**: 51C°

**R<sub>f</sub>** : 0.4 (Hexane/AcOEt) (70/30)

**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>:1683(C=O) ,(C-Br) 819.

- ❖ Préparé selon le même mode opératoire général du composé **10**, en utilisant le 5 mmol ; 0.94g) de 1-(4-bromophényl)ethan-1-one, (5 mmol; 0.89g) et du *N*-bromosuccinimide (10 mmol; 1,19 g) ont obtenu le composé **11**.

1-(4-bromophényl)ethan-1-one **11**

**Masse molaire** : 275.88 g/mol (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>Br<sub>2</sub>O).

**Aspect physique**: solide blanc

**Rd** : 55%

**P<sub>f</sub>**: 94C°

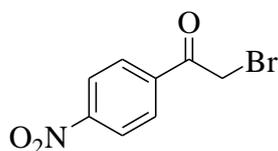
**R<sub>f</sub>**: 0,7 (Hexane/AcOEt) (70/30%)

**IR**  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>: 1693(C=O) , 805 (C-Br).

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  : 4.40 (2H s, 2H-C-Br), 7.63 (2H ,d, J = 8.5 Hz, H-C-C<sub>Br</sub>-C=C-H) , 7.84 (2H ,d, J = 8.5 Hz, H-C-C=C-H).

❖ **2-bromo-1-(4-nitrophényl)ethan-1-one 12**

- Préparé selon le même mode opératoire général du composé **10**, en utilisant le 5 mmol ; 1.22g) de 1-(4-nitrophényl) ethan-1-one. (5 mmol, 0.88g) et du *N*-bromo succinimide on obtient le composé **12**.

2-bromo-1-(4-nitrophényl)ethan-1-one **12**

**Masse molaire** : 244.88g/mol (C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>BrNO<sub>3</sub>).

**Aspect physique** : solide blanc.

**Rd** : 60%.

**P<sub>f</sub>**: 112C°.

**R<sub>f</sub>**: 0.85 (Hexane/AcOEt) (70/30)

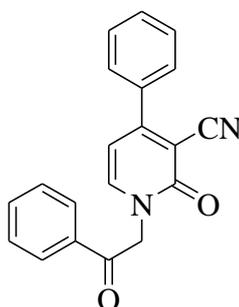
**IR**  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 1701(C=O), 843 (C-Br).

**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  : 4.48 (2H, s,  $\text{H}_2\text{-C-Br}$ ), 8.17 (2H, d,  $\text{aromH-C-C=C-H}_{\text{arom}}$ ,  $J = 8.7$  Hz.), 8.35 (2H, d,  $\text{H-C-C}_{\text{NO}_2}=\text{C-H}$ ,  $J = 8.17$  Hz.).

## V. N- alkylation des 2- pyridones :

- **Mode opératoire générale 5 :**

Ont introduits dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté (0,01mol 0,98;) de 2-oxo-4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **7**. (5mol ;0,77g) du 2-bromo-1-phényléthane **10**. Avec (0.01 mmol ;0.69) de carbonate de potassium  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . 4 ml de diméthyle forme amide (DMF). Le mélange est sous agitation à température ambiante pendant 5h. (30 ml) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau ( $3 \times 20\text{mL}$ ), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le 2-oxo-1-(2-oxo-2-phényléthyl) -4-phenyl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **13** est obtenu avec un rendement de (30%).



2-oxo-1-(2-oxo-2-phényléthyl)-4-phényl-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **13**

**Masse molaire** : 314g/mol ( $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ ).

**Aspect physique** : solide blanc

**Rd** : 30%.

**P<sub>f</sub>**:  $>260\text{C}^\circ$ .

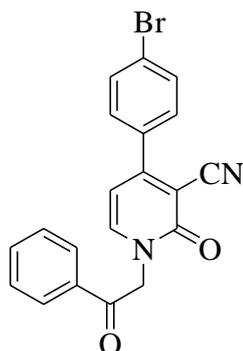
**R<sub>f</sub>**: 0.3 (Hexane/AcOEt) (70/30)

**IR**  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ : 2219 (CN) ; 1654 (C=O) , 1612 (C=O).

**RMN**  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  : 3.31 (2H ,s  $2\text{H-C-N-}$ ) ; 6.43 (1H ,d,  $\text{H-C=C-N}$  , $J = 6.7$  Hz.) ; 7.82 (2H d,  $\text{H-C=C-C-H}$ ,  $J = 6.7$  Hz,) 7.74 – 7.43 (9H ,m,  $\text{H-C=CH-CH}_{\text{aroma}}$ ,  $\text{H-C-N-}$  ,  $\text{H-C=C-H-C}_\text{H}=\text{C}_\text{H}-\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$ ).

**❖ 4-(4-bromophényl)-2-oxo-1-(2-oxo-2-phényléthyl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile 14**

- Préparé selon le même mode opératoire général du composé **13**, en utilisant (5 mmol ; 1.36) de 4-(4-bromophényl)-2-oxo-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **8**, avec (5 mmol ; 0.9) du 2-bromo-1-phényléthanol **11** et (5 mmol, 0.69g) de  $K_2CO_3$  on obtient le composé 4-(4-bromophényl)-2-oxo-1-(2-oxo-2-phényléthyl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **14**.



4-(4-bromophényl)-2-oxo-1-(2-oxo-2-phényléthyl)-1,2-dihydropyridine-3-carbonitrile **14**

**Masse molaire** : 393.11 g/mol ( $C_{20}H_{13}N_2O_2Br$ ).

**Aspect physique** : solide blanc

**Rd** : 35%

**P<sub>f</sub>** : >260°C

**R<sub>f</sub>** : 0,4 (Hexane/AcOEt) (70/30)

**IR**  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ : 1590 (C=O), 2225 (CN).

**RMN <sup>1</sup>H** ( $CDCl_3$ )  $\delta_H$  : 3.46 (**2H**, s, **H-C-N-**) ; 6.43 (d, **1H**,  $J = 6.7$  Hz, **H-C=C-N-**) ; 7.58 (**1H**, d, **H-C-N-**) ; 7.89 (**2H** d,  $J = 46.1$  Hz, **H-C=C-C-H**), 7.77 – 7.67 (**7H**, m, **H-C=C<sub>Br</sub>-CH=C<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>-C<sub>H</sub>**).

## *Références Bibliographiques*

**Références:**

1. Smith III, A. B.; Atasoylu, O.; Beshore, D. C., Construction of 5, 6-Ring Fused 2-Pyridones: An Effective Annulation Tactic Achieved in Water. *Synlett: accounts and rapid communications in synthetic organic chemistry* **2009**, 2009 (16), 2643-2646.
2. Fujii, M.; Nishimura, T.; Koshiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T., 2-Pyridone synthesis using 2-(phenylsulfinyl) acetamide. *Organic letters* **2012**, 15 (1), 232-234.
3. Gorobets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O., Rapid microwave-assisted solution phase synthesis of substituted 2-pyridone libraries. *Tetrahedron* **2004**, 60 (39), 8633-8644.
4. Kibou, Z.; Cheikh, N.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdellah, M.; Villemin, D., New methodology for the synthesis of 2-pyridones using basic Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> as catalyst. *organic reactions* **2011**, 16, 17.
5. Kibou, Z.; Cheikh, N.; Villemin, D.; Choukchou-Braham, N., A rapid synthesis of highly functionalized 2-pyridones and 2-aminopyridines via a microwave-assisted multicomponent reaction. *J. Mater. Environ. Sci.* **2016**, 7, 3061-3067.
6. Meerwein, H.; Florian, W.; Schön, N.; Stopp, G., Über säureamidacetale, harnstoffacetale und lactamacetale. *European Journal of Organic Chemistry* **1961**, 641 (1), 1-39.
7. Ilavarasan, R.; Mallika, M.; Venkataraman, S., Anti-inflammatory and free radical scavenging activity of Ricinus communis root extract. *Journal of Ethnopharmacology* **2006**, 103 (3), 478-480.
8. Jong, Y.; Snell, E. E., Enzymes of vitamin B6 degradation. Purification and properties of 4- and 5-pyridoxolactonases. *Journal of Biological Chemistry* **1986**, 261 (32), 15112-15114.
9. Snider, B. B.; Lu, Q., Total Synthesis of (+-)-Pyridoxatin. *The Journal of organic chemistry* **1994**, 59 (26), 8065-8070.
10. Fossa, P.; Menozzi, G.; Dorigo, P.; Floreani, M.; Mosti, L., Synthesis and pharmacological characterization of functionalized 2-pyridones structurally related to the cardiotonic agent milrinone. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2003**, 11 (22), 4749-4759.
11. Imase, H.; Noguchi, K.; Hirano, M.; Tanaka, K., Convergent and rapid assembly of substituted 2-pyridones through formation of N-alkenyl alkynylamides followed by gold-catalyzed cycloisomerization. *Organic letters* **2008**, 10 (16), 3563-3566.
12. Chun, Y. S.; Ryu, K. Y.; Ko, Y. O.; Hong, J. Y.; Hong, J.; Shin, H.; Lee, S.-g., One-pot synthesis of 2-pyridones via chemo- and regioselective tandem Blaise reaction of nitriles with propiolates. *The Journal of organic chemistry* **2009**, 74 (19), 7556-7558.
13. Patel, B. H.; Mason, A. M.; Barrett, A. G., Synthesis of 6-Substituted-4-Hydroxy-2-pyridinones via Intramolecular Ketene Trapping of Functionalized Enamine-Dioxinones. *Organic letters* **2011**, 13 (19), 5156-5159.
14. Poudel, T. N.; Lee, Y. R.; Kim, S. H., Eco-friendly synthesis of diverse and valuable 2-pyridones by catalyst- and solvent-free thermal multicomponent domino reaction. *Green Chemistry* **2015**, 17 (9), 4579-4586.
15. Bai, H.; Sun, R.; Chen, X.; Yang, L.; Huang, C., Microwave-Assisted, Solvent-Free, Three-Component Domino Protocol: Efficient Synthesis of Polysubstituted-2-Pyridone Derivatives. *ChemistrySelect* **2018**, 3 (17), 4635-4638.
16. Liu, H.; Ko, S.-B.; Josien, H.; Curran, D. P., Selective N-functionalization of 6-substituted-2-pyridones. *Tetrahedron letters* **1995**, 36 (49), 8917-8920.

17.Hao, X.; Xu, Z.; Lu, H.; Dai, X.; Yang, T.; Lin, X.; Ren, F., Mild and Regioselective N-Alkylation of 2-Pyridones in Water. *Organic letters* **2015**, *17* (14), 3382-3385.

18.Jung, S.-H.; Sung, D.-B.; Park, C.-H.; Kim, W.-S., Copper-Catalyzed N-Arylation of 2-Pyridones Employing Diaryliodonium Salts at Room Temperature. *The Journal of organic chemistry* **2016**, *81* (17), 7717-7724.

## *Conclusion Générale*

### **Conclusion générale :**

Les synthèses des composés hétérocycliques constituent un thème de recherche important en synthèse organique, vu les nombreuses activités biologiques qu'ils peuvent présenter.

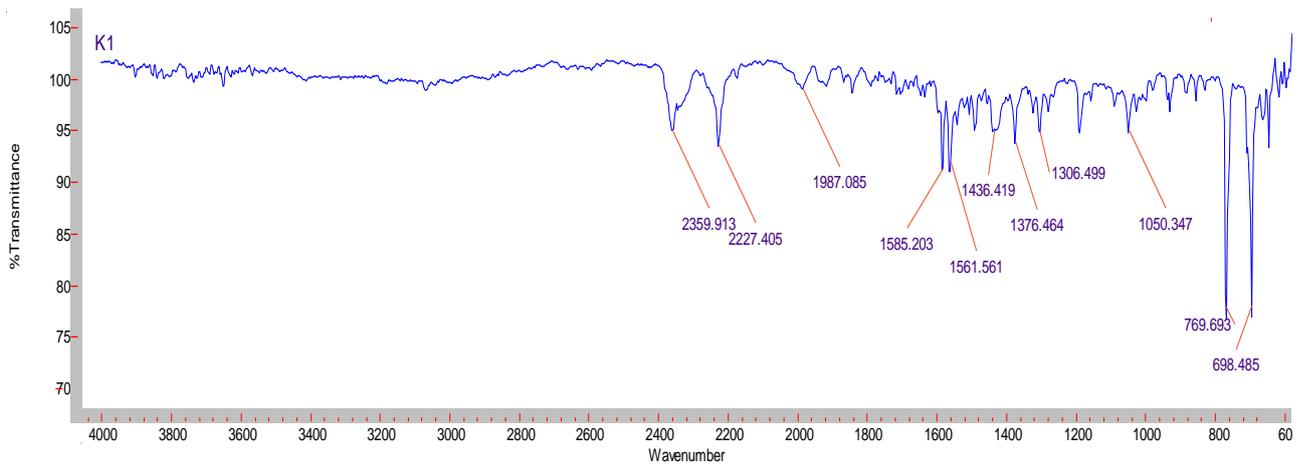
Au cours de notre travail, nous avons pu mettre au point deux nouvelles voies de synthèses des 2-pyridones et les pyridones alkylées. Ces stratégies de synthèse sont faciles et efficaces. La première voie de synthèse est méthode de préparation des 2-pyridones en trois étapes en utilisant l'énaminonitriles comme produits clé.

La deuxième voie c'est une alkylation des 2-pyridones en utilisant le bromoacétophénone. Cette méthode efficace et généralisable, elle permet aussi de préparer d'autres types d'hétérocycles.

*Annexe*

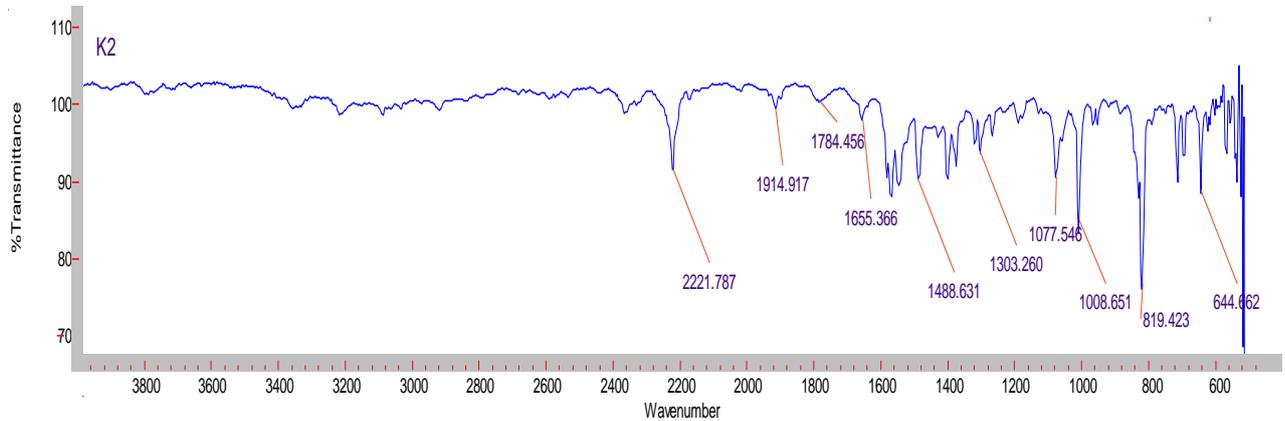
## Annexe

### Annexe 1



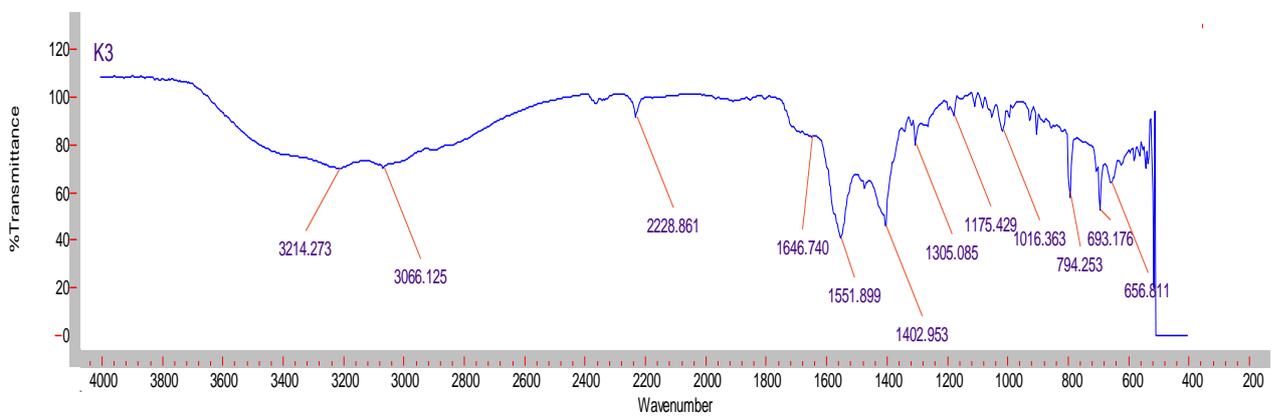
Spectre IR du composé 1

### Annexe 2



Spectre IR du composé 2

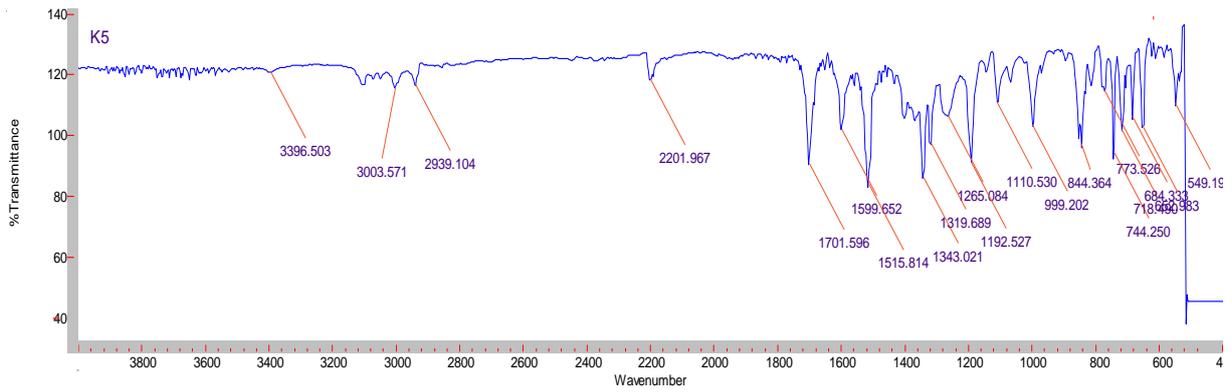
### Annexe 3



Spectre IR du composé 3

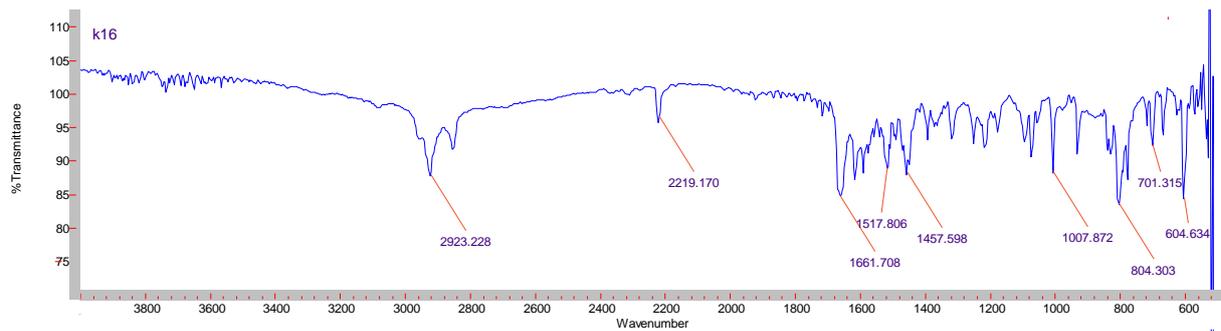
## Annexe

### Annexe 4



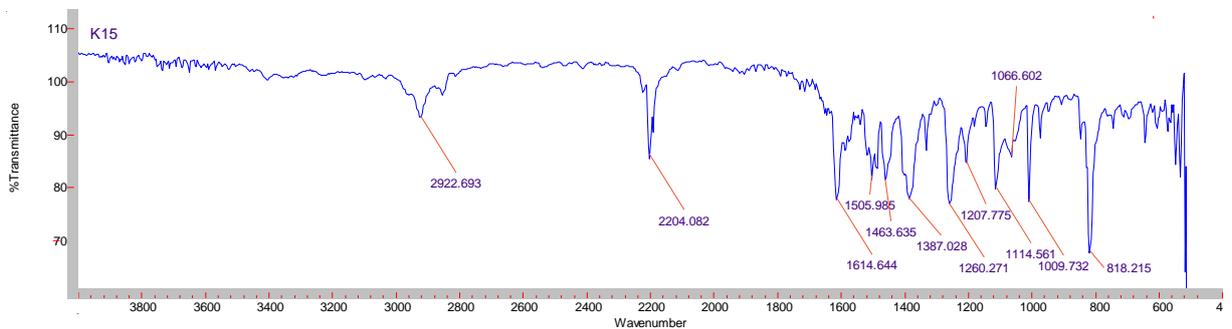
Spectre IR du composé 4

### Annexe 5



Spectre IR du composé 5

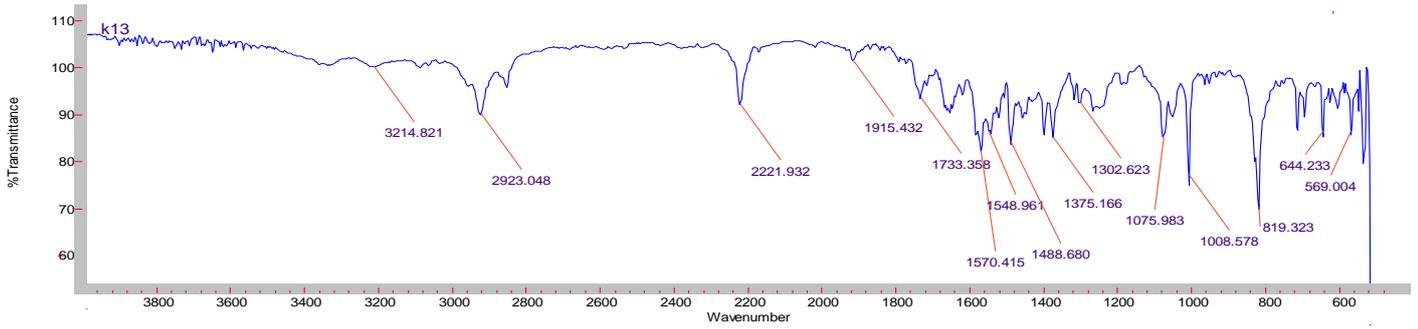
### Annexe 6



Spectre IR du composé 6

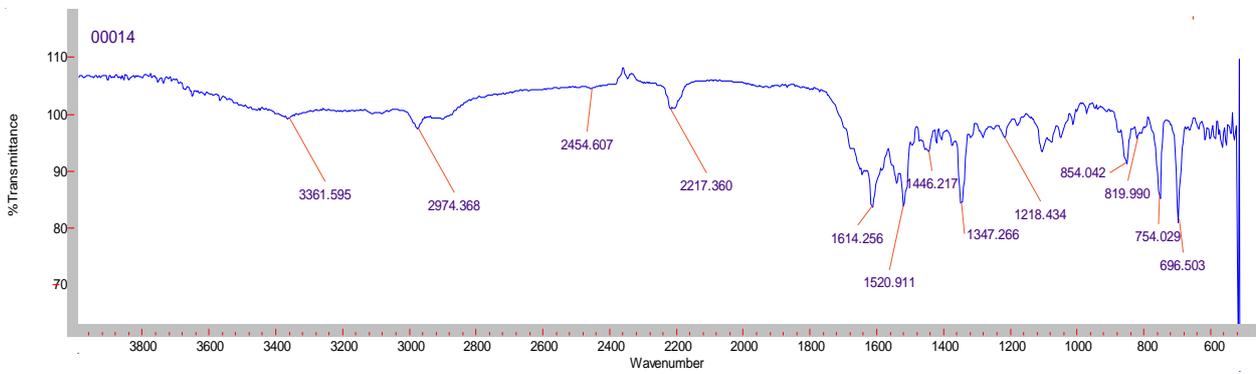
## Annexe

### Annexe 7



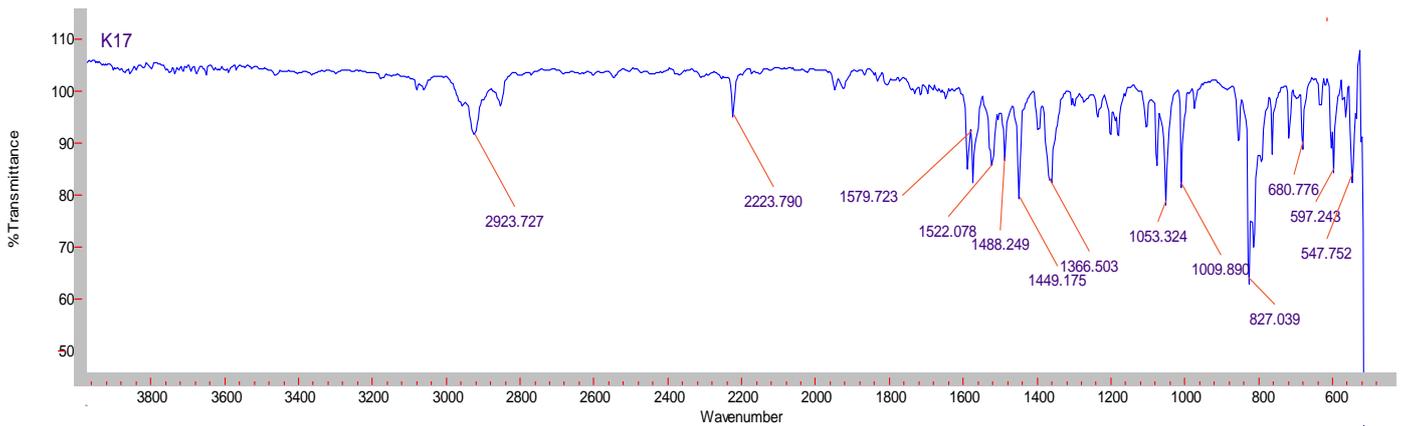
Spectre IR du composé 7

### Annexe 8



Spectre IR du composé 8

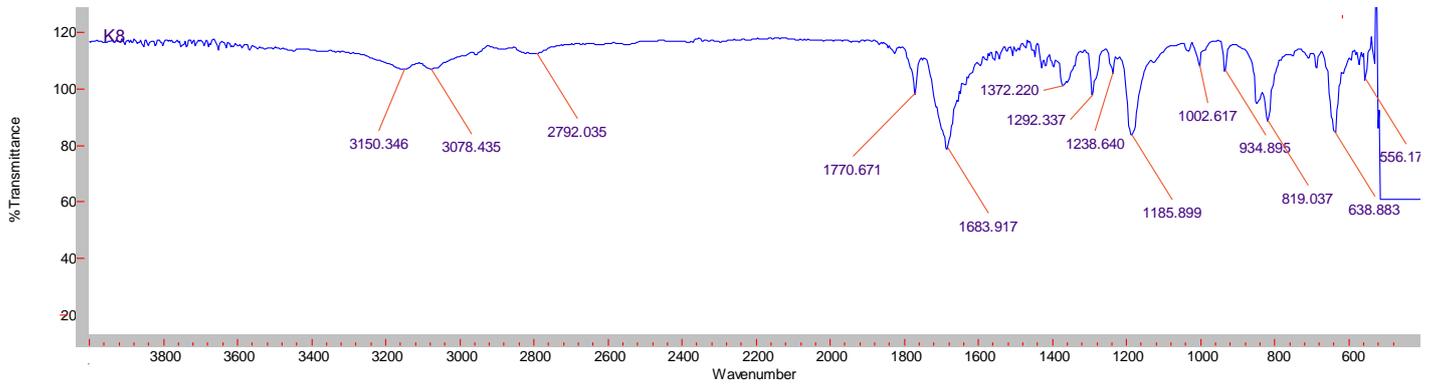
### Annexe 9



Spectre IR du composé 9

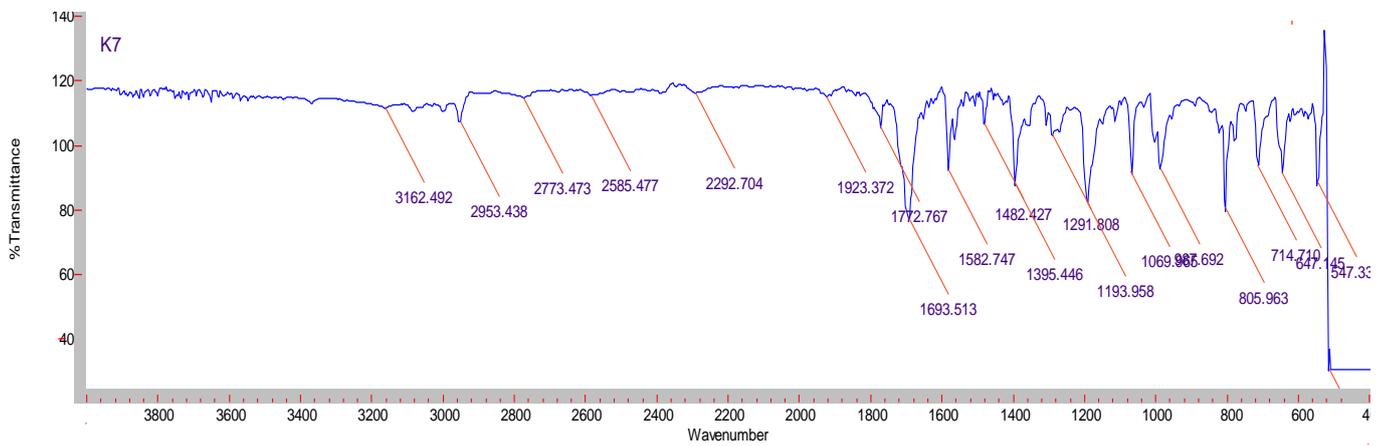
## Annexe

### Annexe 10



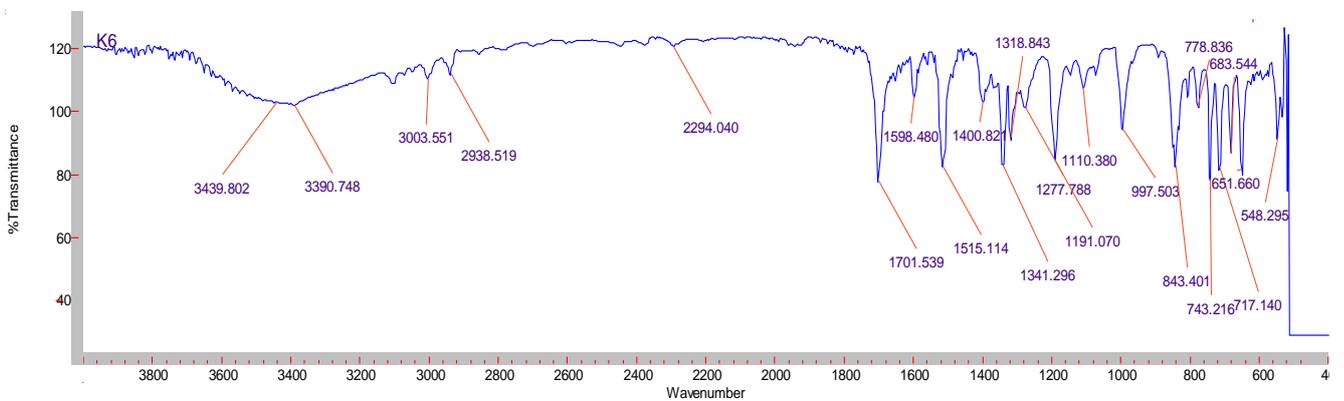
Spectre IR du composé 10

### Annexe 11



Spectre IR du composé 11

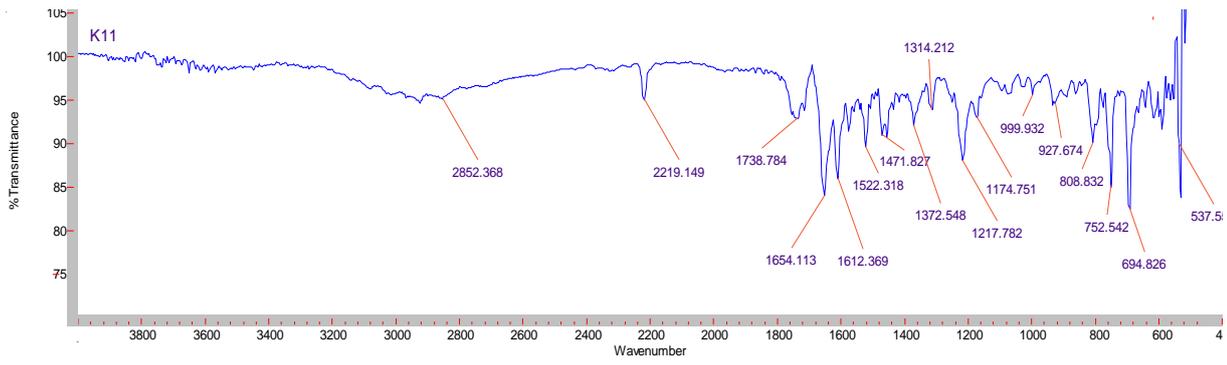
### Annexe 12



Spectre IR du composé 12

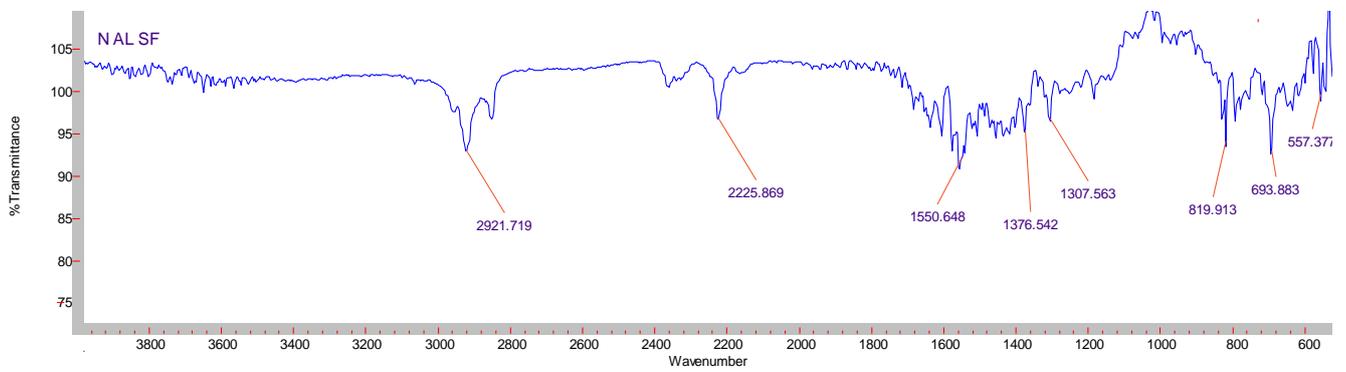
## Annexe

### Annexe 13



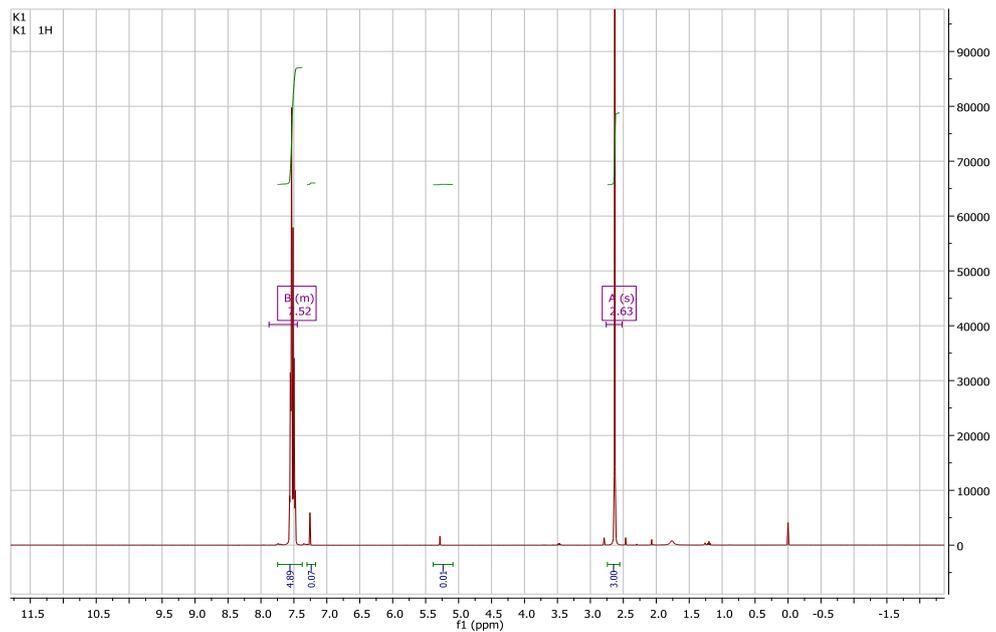
Spectre IR du composé 13

### Annexe 14



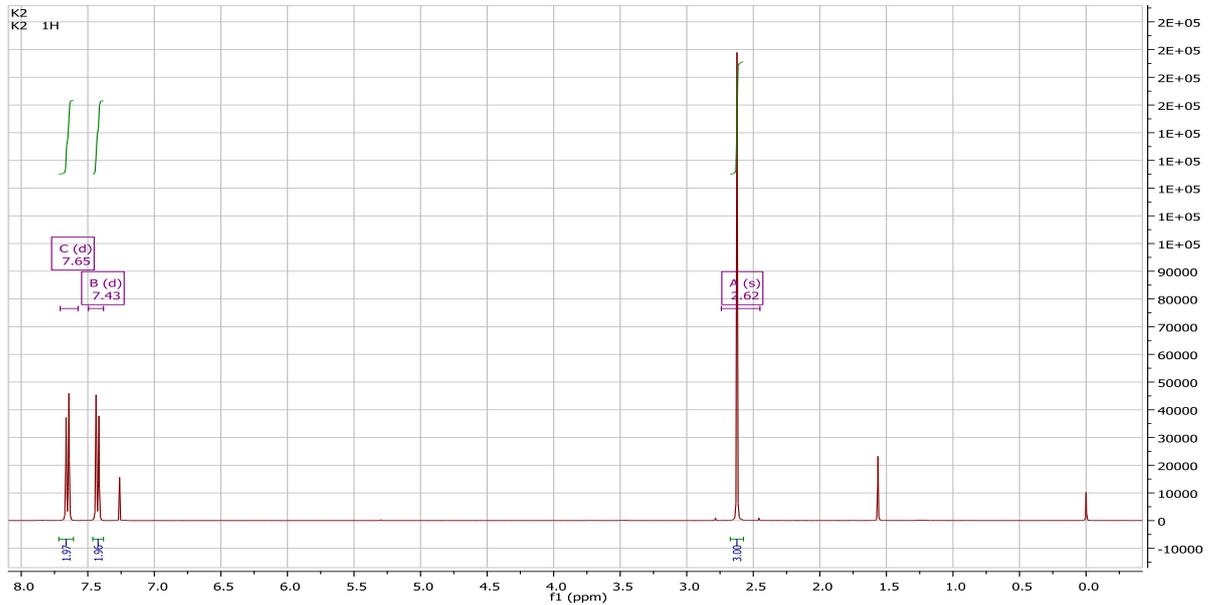
Spectre IR du composé 14

### ANNEXE 15



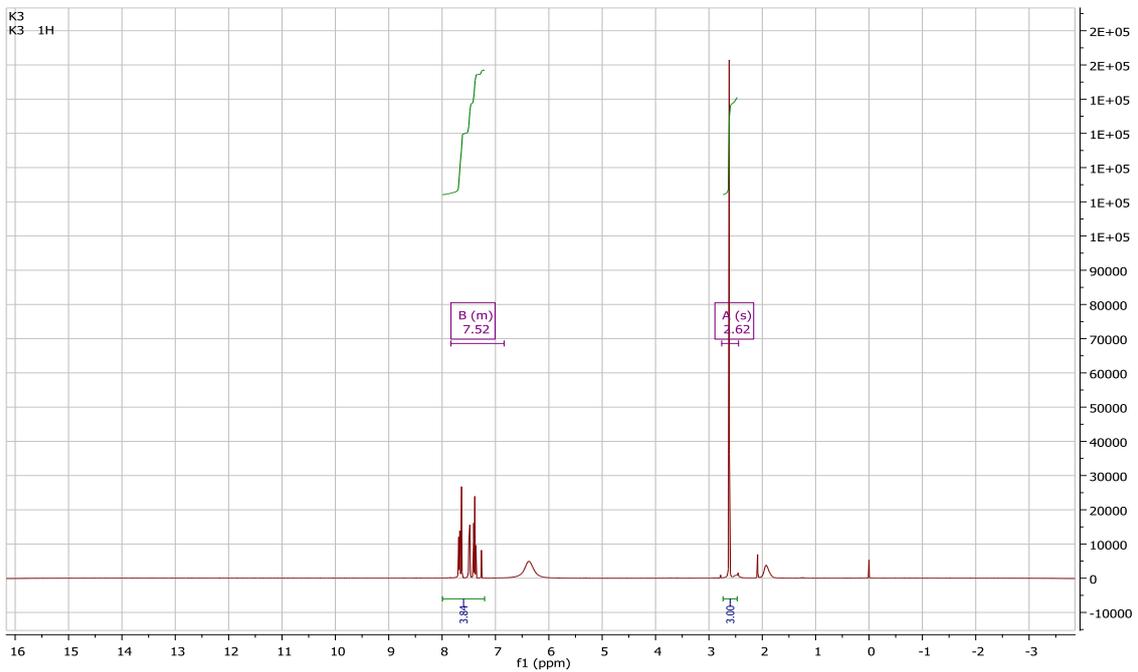
Spectre RMN du composé 1

ANNEXE 16



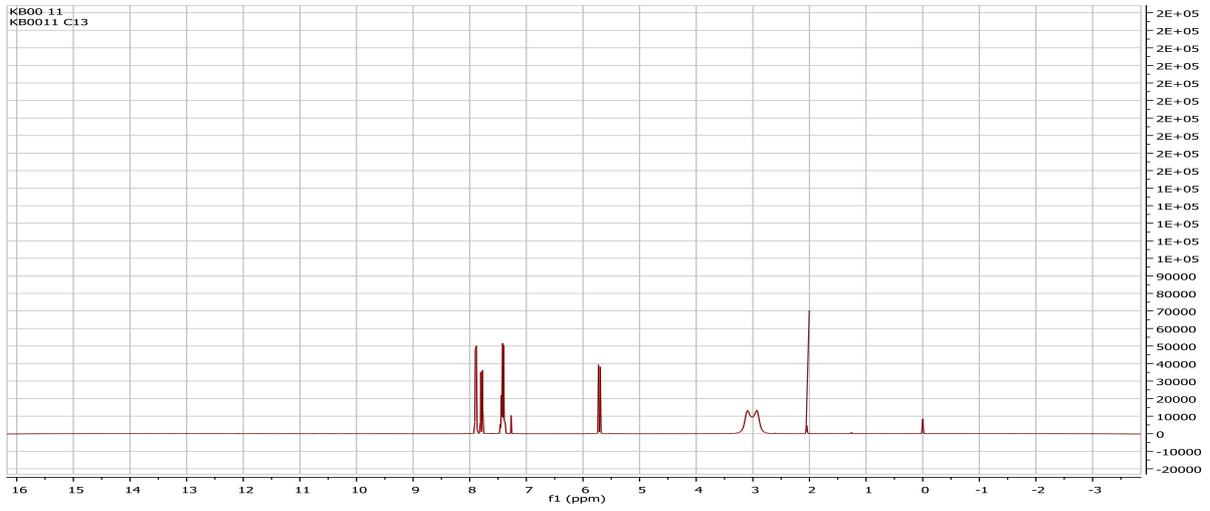
Spectre RMN du composé 2

ANNEXE 17



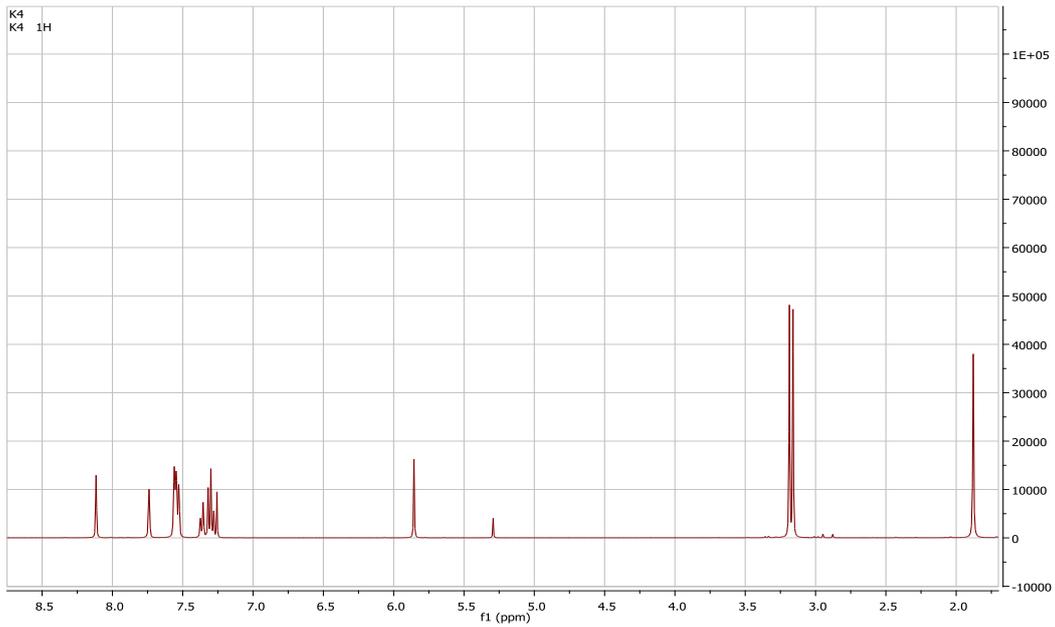
Spectre RMN du composé 3

ANNEXE 18



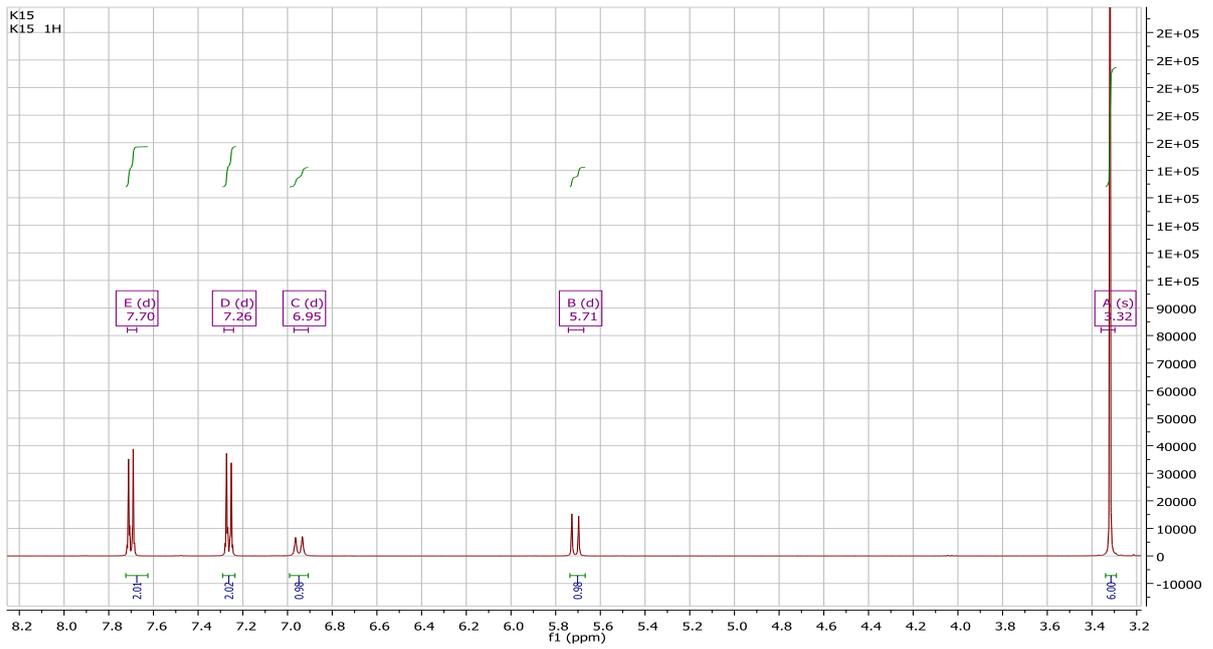
Spectre RMN du composé 4

ANNEXE 19



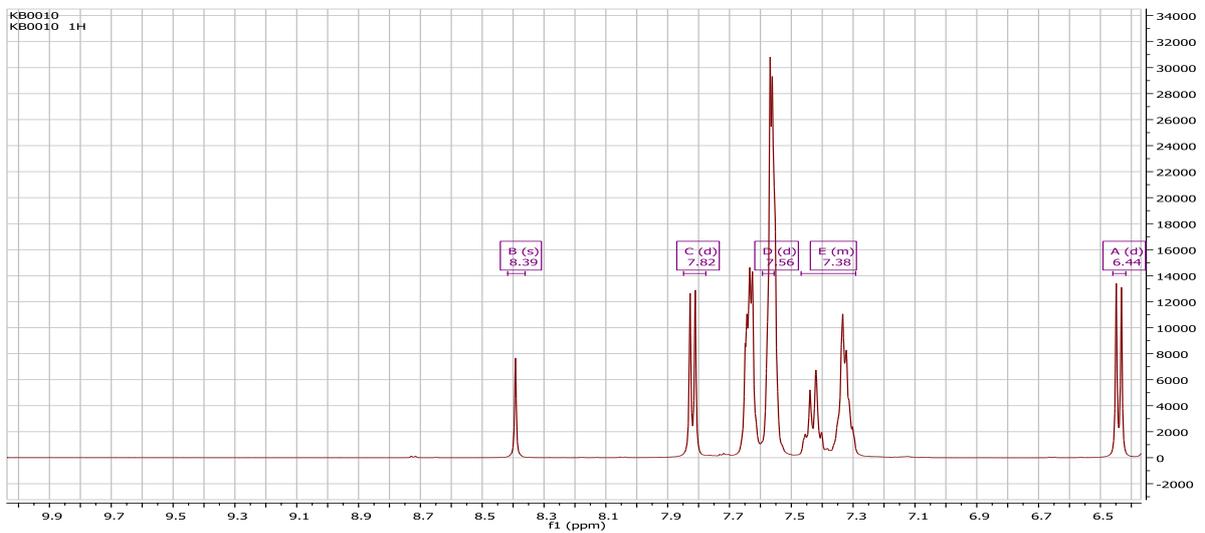
Spectre RMN du composé 5

ANNEXE 19



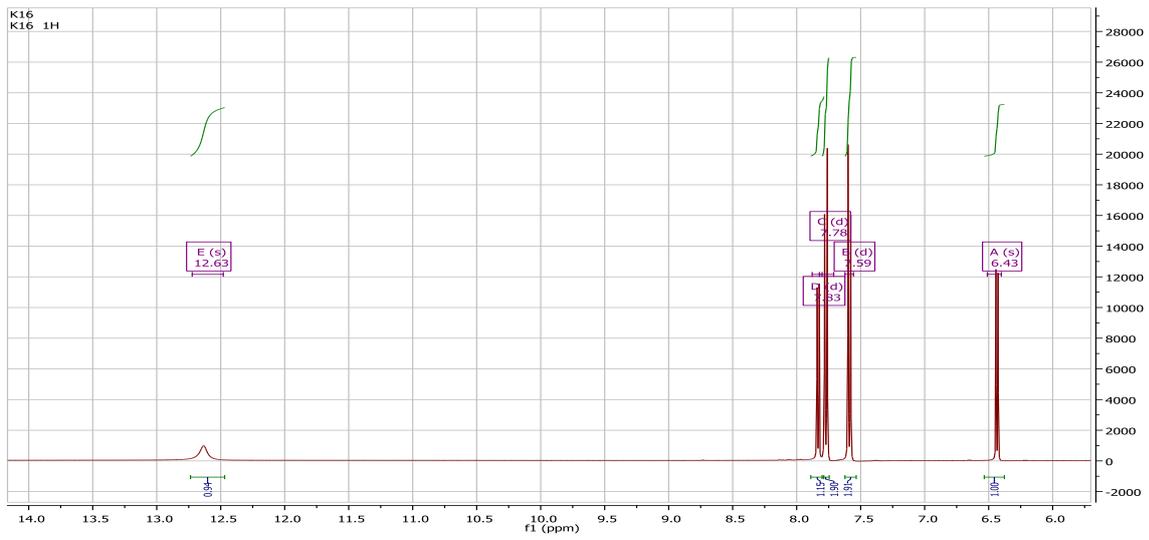
Spectre RMN du composé 6

ANNEXE 20



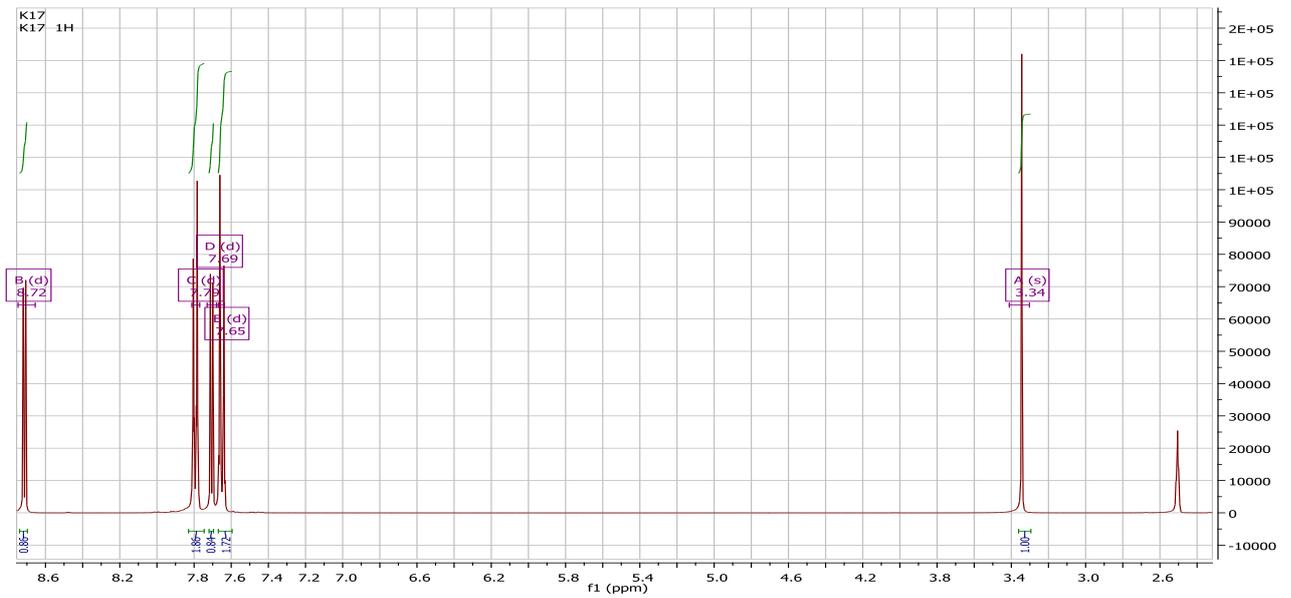
Spectre RMN du composé 7

ANNEXE 21



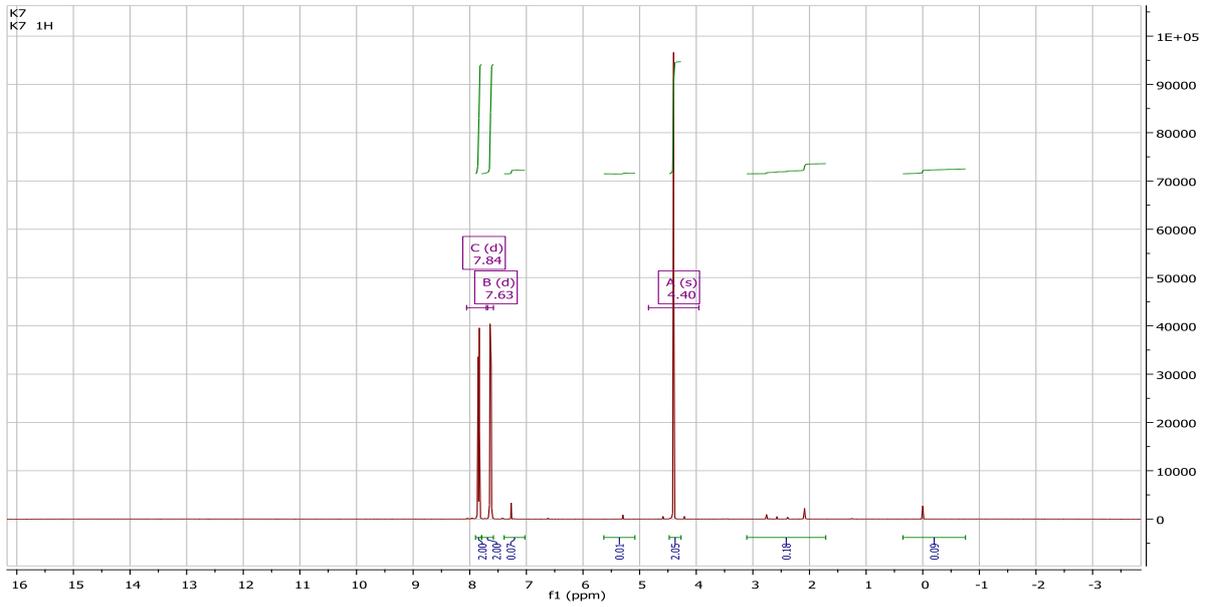
Spectre RMN du composé 8

ANNEXE 22



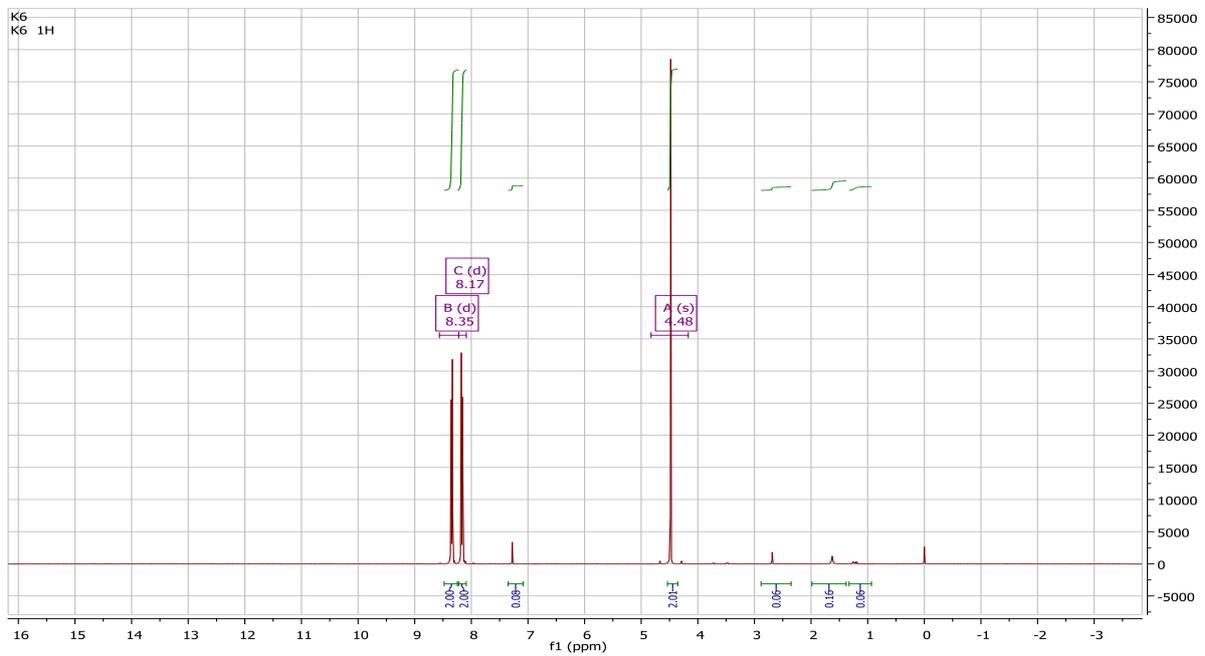
Spectre RMN du composé 9

ANNEXE 23



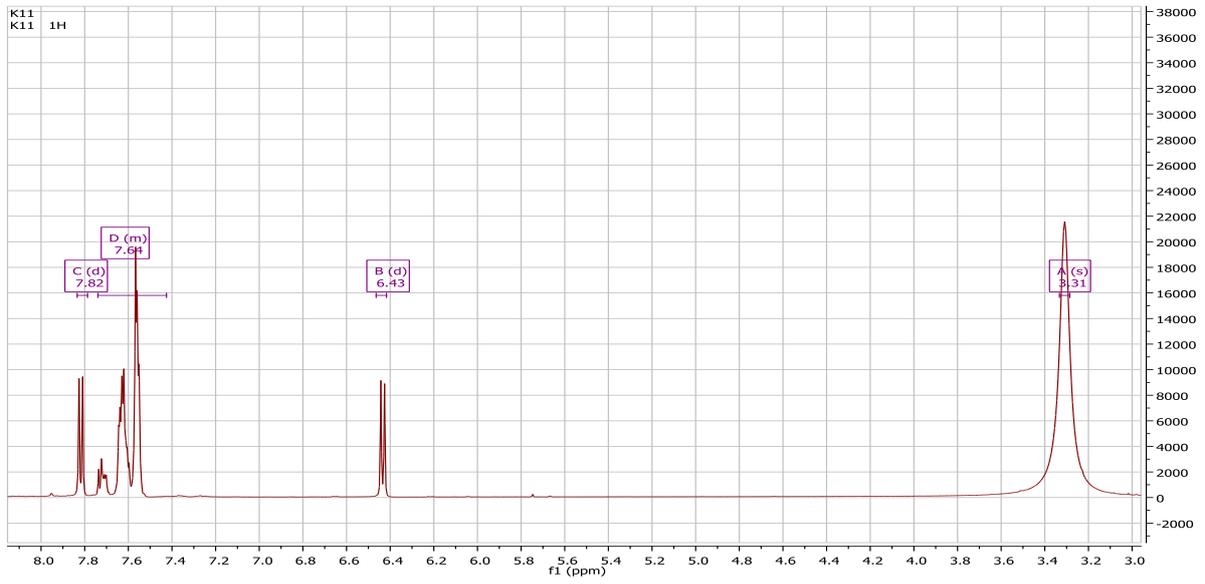
Spectre RMN du composé 11

ANNEXE 24



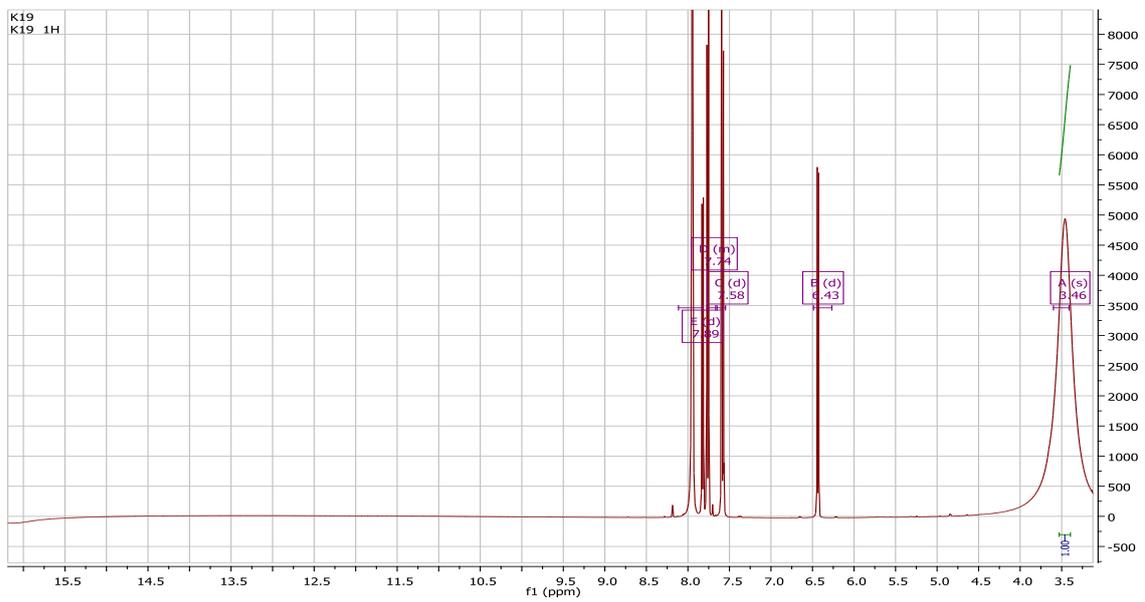
Spectre RMN du composé 12

ANNEXE 25



Spectre RMN du composé 13

ANNEXE 24



Spectre RMN du composé 14

## **Résumé :**

La synthèse des hétérocycles azotés offre plusieurs avantages grâce aux multiples applications dans la chimie organique. Ces hétérocycles sont le fil conducteur des composés d'intérêt pharmaceutique et thérapeutiques.

L'accès à des nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actifs, nécessite la mise au point de nouvelles méthodes de synthèse rapides et efficaces, dans ce contexte se situe notre travail, et il se divise en deux parties :

- La première partie concerne la synthèse des 2- pyridone en trois étapes la première étape c'est la synthèse des alcènes la deuxième étape c'est la préparation d'énaminonitrile et la dernière étape c'est la cyclisation en 2- pyridone. Cette voie donne des bons résultats.
- Dans la deuxième partie nous nous sommes intéressés à étudier la réactivité de la 2- pyridone en présence de bromoacétophénone. Cette voie de synthèse elle facile et efficace.

**Mots clés :** 2-pyridones, bromoacétophénone, alcènes, énaminonitriles

---

## **Abstract:**

The synthesis of nitrogen heterocycles offers several advantages thanks to multiple applications in organic chemistry. These heterocycles are the important compounds of pharmaceutical and therapeutic interest.

The access to new biologically active heterocyclic compounds requires the development of new rapid and efficient synthesis methods, in this context our work is situated and is divided into two parts:

The first part concerns the synthesis of 2-pyridone with three steps the first step is the synthesis of alkenes, the second is the synthesis of enaminonitrile and the last step is the cyclization in 2-pyridone. This method gives the good results.

In the second part we are interested to study the reactivity of 2-pyridone in the presence of bromoacetophenone. This way of synthesis it easy and effective gave good yields.

**Key words:** 2-pyridones, bromoacetophenone, alkenes, enaminonitriles

---

## **ملخص:**

تحضير الحقلبات الأروتية الغير متجانسة يقدم مزايا عديدة بفضل تعدد تطبيقاتها في الكيمياء العضوية.

تعد هذه المركبات الحلقية الخيط الرئيسي للمركبات ذات فعالية بيولوجية.

للحصول على مركبات حلقية غير متجانسة نشيطة بيولوجيا يجب تطوير أساليب وطرق جديدة، سريعة وفعالة وفي هذا السياق يندرج عملنا وهو ينقسم إلى قسمين:

القسم الأول معني بتحضير 2-بيريدون عبر ثلاث مراحل المرحلة الأولى هي تحضير الألسنات، المرحلة الثانية عملية تحضير الإينامينونتريلات والمرحلة الأخيرة هي مرحلة تحضير 2-بيريدون، هذه الطريقة تمنح نتائج جيدة.

في القسم الثاني اهتمنا بدراسة تفاعل 2-بيريدون مع بروموأستيتوفينون بطريقة سهلة وفعالة منحتنا هذه الطريقة مردود جيد

**الكلمات المفتاحية:** 2-بيريدون، ألسنات، بروموأستيتوفنون، الإينامينونتريلات.