



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



UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEM

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité: Chimie Des Produits Naturels (CPN)

Par :

Mr. BENDELLA Charaf-eddine

Sur le thème

Synthèse et caractérisation des dérivés de la 2-aminopyridine et de leurs complexes de métaux de transition. Evaluation de leur activité antioxydante

Soutenu publiquement le 21 juin 2018 à Tlemcen devant le jury composé de :

M^{me} MERAD NOURIA
M^{me} AINSEBAE Nabila
Mr GHALEM Said

Docteur Université de Tlemcen
MCB Centre universitaire de Meghnia
Professeur Université de Tlemcen

Directeur de thèse
Président
Examineur

*Laboratoire LASNABIO
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Remerciements

Ce travail, aussi modeste soit-il, a été réalisé dans le laboratoire des substances naturelles et Bioactives (LASNABIO).

L'heure est aux éloges! je commence par gratifier vivement celui qui nous a ouvert les portes de son laboratoire, celui qui nous a offert carte blanche pour l'utilisation de toutes sortes de produits et matériels, et d'avoir accepté d'examiner ce travail, Pr. GHALEM Said, Directeur de laboratoire LASNABIO.

Mon accompagnatrice, ma conseillère, mon guide, je remercie mon encadrante Madame MERAD Nouria.

Il met en avant le savoir et la culture, merci au responsable du master Pr. DIB Mohamed El Amine, car vous avez bâti un environnement adéquat au bon déroulement de ce cursus.

Personne sans qui cette journée n'aurait pu avoir lieu, j'ai l'honneur de remercier Pr. CHOUKCHOU-BRAHAM Nourredine, directeur du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) de l'université ABOU-BAKR BELKAID TLEMCEN et sa doctorante MEHIAOUI Nawel pour nous avoir procuré de l'aide qui a donné naissance à notre travail.

Je remercie également Mme AINE SEBAA Nabila pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Toute ma gratitude revient au membre du jury de ce mémoire.

Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont assurés ma formation de master et je remercie également notre équipe de laboratoire monsieur BENMENSOUR Boumediene, Madame RAMDANI Soumia et madame MEHIAOUI Kheira.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I : RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES	
I. INTRODUCTION	2
II. LES 2-AMINOPYRIDINES	3
II.1 PROPRIETES BIOLOGIQUES DE LA 2-AMINOPYRIDINE ET SES DERIVES	3
II.2 PROPRIETES STRUCTURALES DES 2-AMINOPYRIDINES.	4
II.3. SYNTHESSES DES 2-AMINOPYRIDINES DECRITES DANS LA LITTERATURE	5
III. LES COMPOSES DE COORDINATION	8
III.1. INTRODUCTION	8
III.2. DIFFERENTS TYPES DE COMPLEXES	8
III.3. UTILISATIONS DES COMPLEXES DE COORDINATION	9
III.3.1. LES COMPLEXES DE COORDINATION EN CHIMIE BIOMIMETIQUE.	9
III.3.2. LES COMPLEXES DE COORDINATIONS COMME MEDICAMENTS	9
III.3.3. LES COMPLEXES METALLIQUES COMME CATALYSEURS EN SYNTHESE ORGANIQUE	10
III.4. SYNTHESE DES COMPLEXES DECRITS DANS LA LITTERATURE A BASE DES 2-AMINOPYRIDINES	10
IV. CONCLUSION	14
CHAPITRE II : SYNTHESE ET CARACTERISATION	
I. SYNTHESE DES 2-AMINOPYRIDINES	15
I.1. SYNTHESE DES ARYLIDENEMALONONITRILES	15
I.2. CONDENSATION EN 2-AMINOPYRIDINES.	16
I.3. MECANISME PROPOSE DE FORMATION DES 3-CYANO-2-AMINOPYRIDINES	17
I.4. CARACTERISATION DES PRODUITS SYNTHETISES	18
I.4.1. Par spectroscopie IR	18
I.4.2. PAR SPECTROSCOPIE RMN-H	19
II. SYNTHESE DES COMPLEXES	23
	23

II.1. PROPRIETES DES COMPLEXES	23
II.1.1. STABILITE ET SOLUBILITE	24
II.2. CARACTERISATION DES COMPLEXES PAR METHODES SPECTROSCOPIQUES	24
II.2.1. SPECTROMETRIE INFRAROUGE	25
II.2.2. SPECTROMETRIE UV-VISIBLE:	27
III. CONCLUSION	27
IV. PARTIE EXPERIMENTALE :	27
IV.1. MATERIELS ET METHODES	28
IV.2. SYNTHESE DES DERIVES DES 2-AMINOPYRIDINES	28
IV.2.1. SYNTHESE DES ARYLIDENEMALANONITRILES	30
IV.2.2. CONDENSATION EN 3-CYANO-2-AMINOPYRDINE	32
IV.3. SYNTHESE DES COMPLEXES	
CHAPITRE III : ACTIVITES ANTIOXYDANTS	35
I. INTRODUCTION	35
II. STRESS OXYDATIF, RADICAUX LIBRES ETANTIOXYDANTS	35
II.1. STRESS OXYDATIF	35
II.2. LES RADICAUX LIBRES	36
II.3. LES ANTIOXYDANTS	36
III. METHODES ANALYTIQUES POUR L'EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE	36
III.1. METHODE DU PIEGEAGE DU RADICAL LIBRE DPPH•	37
III .2. METHODE DE FRAP	37
IV. RESULTATS ET DISCUSSION	38
IV.1. TEST DE PIEGEAGE DU RADICAL LIBRE DPPH•	40
IV.2. TEST DE LA REDUCTION DU FER FRAP	42
V. CONCLUSION	43
CONCLUSION GENERALE	

Introduction Générale

Les hétérocycles azotés suscitent l'intérêt de tous les chimistes en raison de la diversité de leurs très nombreuses applications qui ne cessent de se développer dans tous les domaines. En particulier dans la chimie biomimétique.

En effet l'atome d'azote présent dans ces structures, confère à ces derniers des propriétés chimiques qui donnent un accès à des composés de coordinations diverses et variés selon le type de coordination de ces ligands avec les métaux de transition.

La 2-aminopyridine est l'une des structures les plus convoités ces dernières décennies en raison de son large éventail d'activités biologiques. Les complexes de coordination de métaux de transition avec ces ligands bidentés potentiels avec deux atomes d'azote donneurs ont dévoilé de très bonnes activités biologiques. Avec les terres rares, ces complexes ont montré des propriétés fluorescentes.

L'intérêt de ces structures nous a encouragé à nous investir dans ce domaine, en synthétisant des dérivés de la 2-aminopyridine pour en faire des ligands de complexation et d'évaluer leur activité antioxydante. Ce travail s'articule autour de trois chapitres:

Le premier chapitre: est réservé à l'étude bibliographique portant sur la synthèse de la 2-aminopyridine et ses dérivés et leurs complexes de coordination.

Le deuxième chapitre est consacré à la synthèse et la caractérisation des dérivés de la 2-aminopyridine et leurs complexes de coordination.

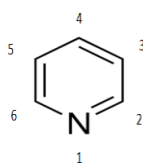
Dans le troisième chapitre, nous avons fait une évaluation de l'activité anti oxydante des molécules synthétisés au laboratoire moyennant les deux méthodes analytiques: la méthode de réduction du radical libre DPPH et la méthode de réduction de l'ion ferrique en ion ferreux FRAP.

Nous terminerons par une conclusion générale et nos perspectives.

I. INTRODUCTION

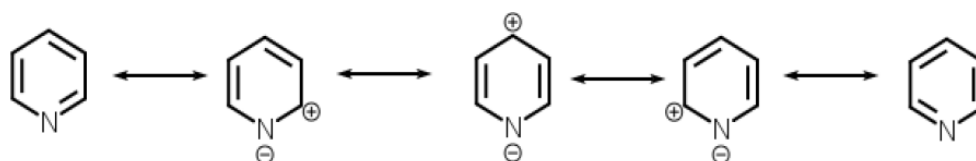
Les hétérocycles azotés constituent une famille de composés organiques, leur diversité est essentiellement liée à la taille de l'hétérocycle et au nombre de substituants qui sont greffés dessus. En raison de leur intérêt biologique très important, ils ont attiré une attention considérable, en particulier la pyridine et ses dérivés qui représentent une classe importante dans le domaine pharmacologique. [1]

La pyridine ou azine (C_5H_5N) est un cycle aromatique à six chaînons, elle a été découverte en 1851 par le chimiste Thomas Anderson [2], sa structure a été établie en 1869-1870 par Wilhelm Cornier et James Dewar [3].



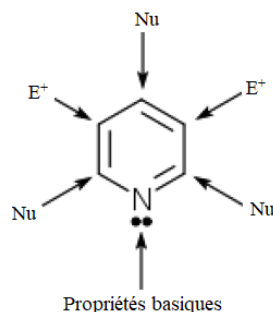
Figure_1: Structure de la pyridine

La paire libre de l'azote ne rentre pas dans l'aromaticité du cycle, et par conséquent le doublet de l'azote ne joue pas son caractère mésomère donneur, il exerce plutôt un effet inductif attracteur et mésomère attracteur (schéma1).



Schéma_1: Les formes mésomères de la pyridine

La charge positive présente dans le cycle pyrimidique rend le cation plus stable est moins réactif ce qui favorise les substitutions nucléophiles en position 2 et 6 puis en position 4, tandis que les substitutions électrophiles seront orientés vers la position 3 ou 5.



Figure_2: Les substitutions effectuées sur la pyridine

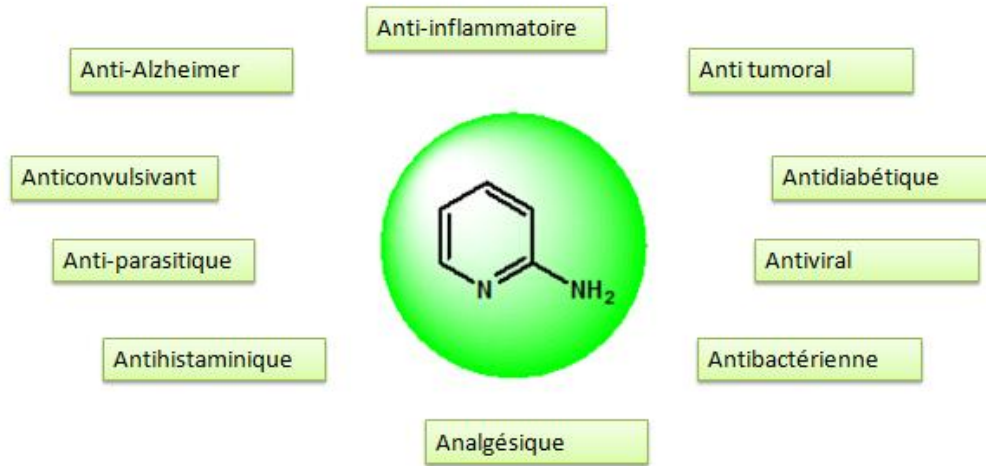
La découverte de sa structure à permis le développement de plusieurs voies de synthèse, notamment ses dérivés et précisément les 2-aminopyridines.

II. LES 2-AMINOPYRIDINES

Qu'elle est le rôle central de la fraction 2-aminopyridine dans les propriétés pharmacologiques de la molécule synthétisée?

II.1. Propriétés Biologiques de la 2-Aminopyridine et ses Dérivés

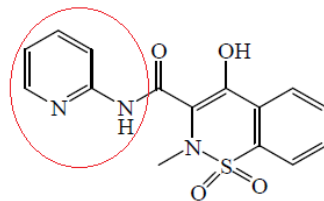
Les structures de la 2-aminopyridine et ses dérivés possèdent un large éventail des propriétés thérapeutiques et biologiques [1] (figure_3).



Figure_3: Activités biologiques de la 2-aminopyridine et ses dérivés (3)

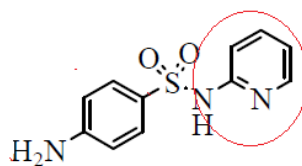
En raison de leurs propriétés pharmacologiques intéressantes, plusieurs médicaments contenant l'échafaudage de la 2-aminopyridine ont été préparés (figure_4) comme le Piroxicam, tenoxicam, sulfapyridine, sulfasalazine, triélénamine, de lavirdine .

Le Piroxicam est un anti-inflammatoire non stéroïdien de la classe oxicom utilisé pour soulager les symptômes de maladies inflammatoires douloureuses comme l'arthrite.



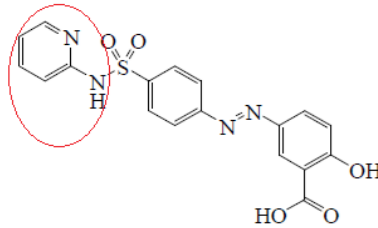
Figure_4: Piroxicam (anti-inflammatoire)

La Sulfapyridine est un médicament antibactérien qui a été découvert par Lionel Whitby en 1937. C'est l'un des premiers antibiotiques sulfonamide rapporté comme remède chimique contre la pneumonie.



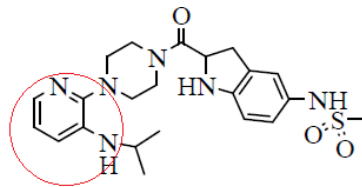
Figure_5: Sulfapyridine (anti-bactérien)

La Sulfasalazine est un médicament anti-inflammatoire intestinal développé en 1950 pour traiter la polyarthrite rhumatoïde. Il inhibe la production de superoxyde par les granulocytes, après qu'ils ont été stimulés par des complexes immuns ou des peptides formyles. De plus, le 5-AAS est un piège puissant des radicaux libres.



Figure_6: Sulfasalazine (anti-inflammatoire)

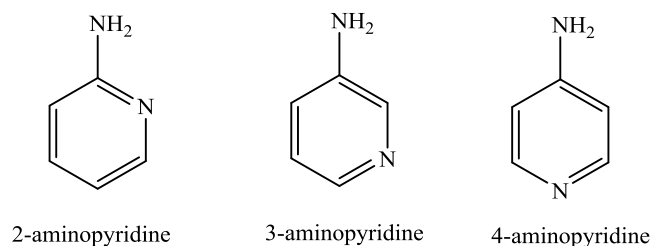
La delavirdine est un type de médicament anti-VIH appelé « inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse » (non-nucléoside, INNTI). L'effet secondaire le plus communément signalé est une éruption cutanée qui se résorbe habituellement sans traitement.



Figure_7: Delavirdine (anti-VIH)

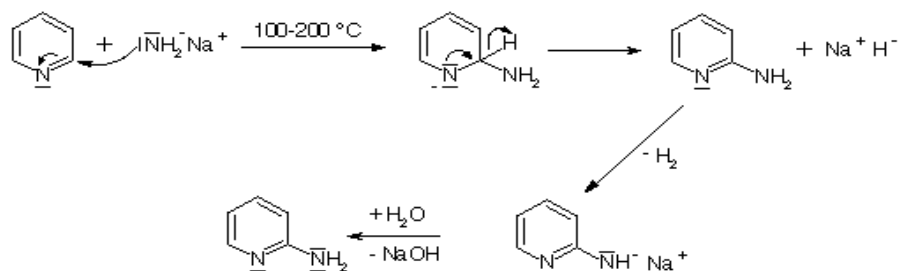
II.2. Propriétés Structurales des 2-Aminopyridines.

L'aminopyridine est un hétérocycle qui dérive de la pyridine et qui comporte trois isomères de formule brute $C_5H_6N_2$ (Figure 8). Ces isomères se sont révélés efficaces comme des unités de liaison dans la conception moléculaire des récepteurs synthétiques.



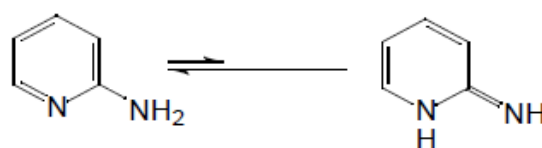
Figure_8 : Les trois isomères de l'aminopyridine

La 2-aminopyridine, l'une des trois isomères de l'aminopyridine, est un hétérocycle aromatique appartenant à la famille des amidines hétérocycliques. Cette molécule organique a été découverte par Aleksei Chichibabin [4,5] en 1914, cette réaction consiste à faire réagir l'amidure de sodium avec la pyridine à une température entre 100-200 °C (schéma_3).



Schéma_2 : Synthèse de Chichibabin

La 2-aminopyridine existe sous la forme d'un mélange de deux formes tautomères, une forme amino et une forme imino avec une prédominance de la forme amino [4,5].

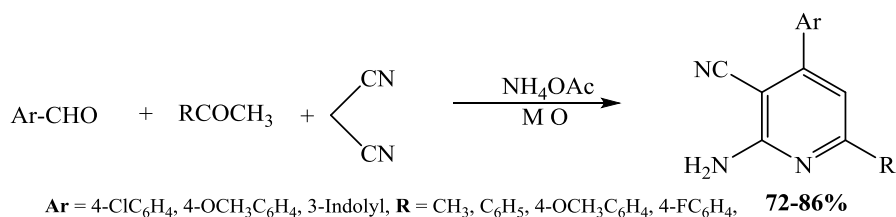


Schéma_3 : Formes tautomères de la 2-aminopyridine

II.3. Synthèses des 2-Aminopyridines Décrites dans la Littérature

L'importance biologique et thérapeutique de ces molécules a incité les chimistes organiciens non seulement à développer de nouvelles voies de synthèses rapides et efficaces de cibles déjà connues, mais également à engendrer des analogues ou de nouvelles structures. Dans cet objectif, de nombreuses stratégies de synthèse ont été proposées dans la littérature pour la préparation des 2-aminopyridines. Nous présentons dans cette partie les synthèses les plus récentes.

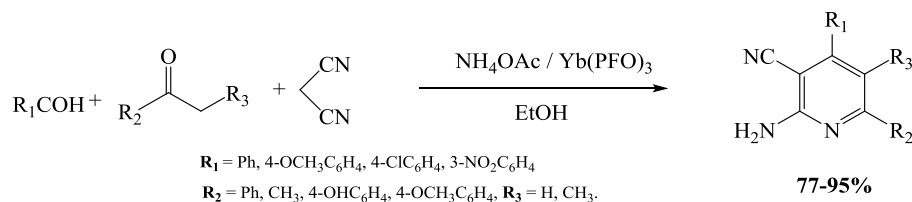
En 2005, F.Shi et coll.[6] ont pu synthétiser une série de produits contenant la 2-aminopyridine en faisant réagir des aldéhydes aromatiques avec des dérivés de l'acétophénone et du malononitrile en présence de l'acétate d'ammonium, sous irradiations micro-ondes et sans solvant. La réaction est très rapide, entre 7-9 min. et le produit désiré est obtenu avec un très bon rendement (72-86%) (schéma_4). Ce dernier a montré une bonne activité inhibitrice de la IKK-2, enzyme qui joue un rôle clé dans la prolifération des cellules cancéreuses du poumon.



Schéma_4: Synthèse de F.Shi et col

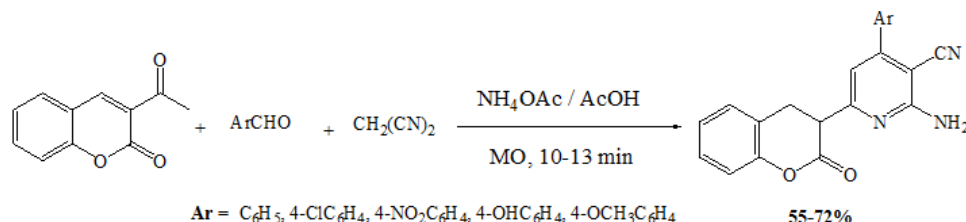
J. Tang et coll. [7], en 2011, ont repris cette méthode de synthèse en utilisant un

catalyseur à base de l'ytterbium $\text{Yb}(\text{PFO})_3$ avec l'acétate d'ammonium. Les 2-aminopyridines sont obtenus avec de bons rendements 77 à 95 % (Schéma 5).



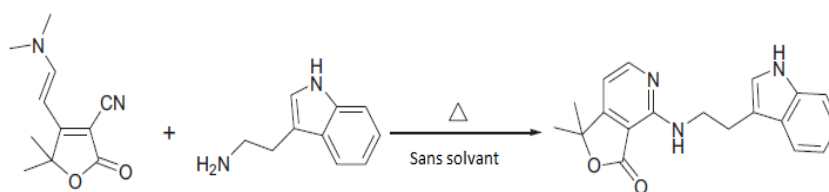
Schéma_5: Synthèse de J. Tang

En 2009, J.F. Zhou et coll. [8] ont abouti à la synthèse de la 2-aminopyridine par une réaction multi composants, qui comporte la 3-acétyl-2H-chromèn-2-one, les aldéhydes aromatiques, et le malononitrile en présence de l'acétate d'ammonium dans l'acide acétique sous micro-ondes. La réaction a duré entre 10 et 13 min et le produit est obtenu avec un rendement de 61-86% (schéma_6).



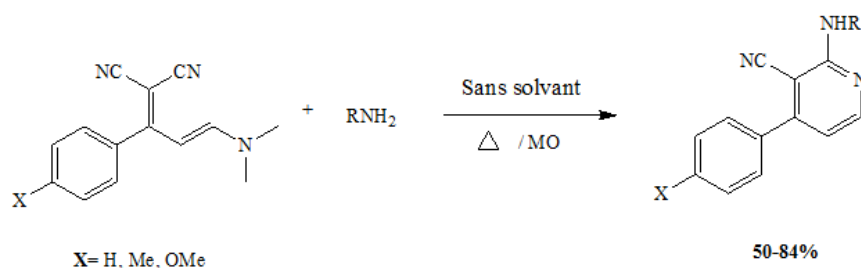
Schéma_6: synthèse de J.F. Zhou et coll

En 2013, Cheikh et coll. [9] ont développé une voie de synthèse des motifs 2-aminopyridines à partir des énaminolactones, la réaction se déroule sans solvant et avec chauffage, et le produit est obtenu avec un rendement de 75-95% (schéma_7).



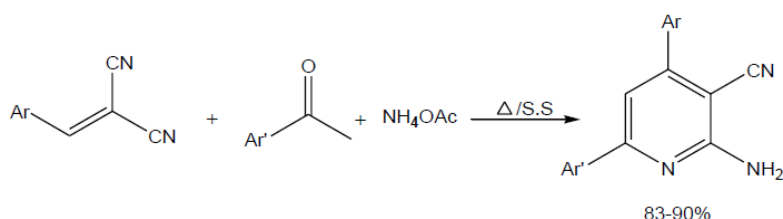
Schéma_7: synthèse de N. Cheikh et coll

Dans la même année F.Z. Belhadj et coll. [10] ont fait réagir les énamionitriles avec les amines primaires, la réaction se fait avec chauffage et sans solvant. Le produit est obtenu avec un rendement de 50-84% (schéma_8).



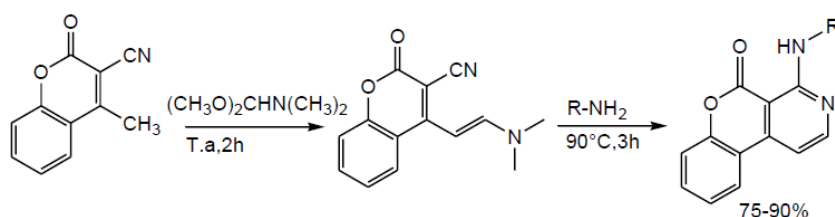
Schéma_8: Synthèse de Z. Belhadj et coll

En 2015, Belhadj et coll. [11] ont développé une nouvelle procédure pour la synthèse des 2-aminopyridine en une seule étape, cette réaction a été réalisée à partir des 2-méthylène malononitriles et les différents dérivés de l'acétophénone en quantités stœchiométrique. Les produits sont obtenus avec d'excellents rendements (83-90%) (schéma_9).



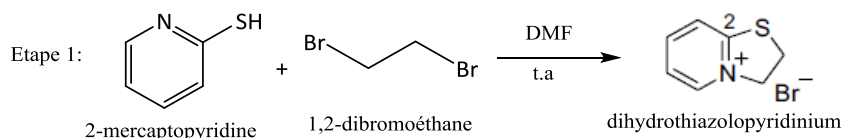
Schéma_9: Synthèse de Z. Belhadj et Coll

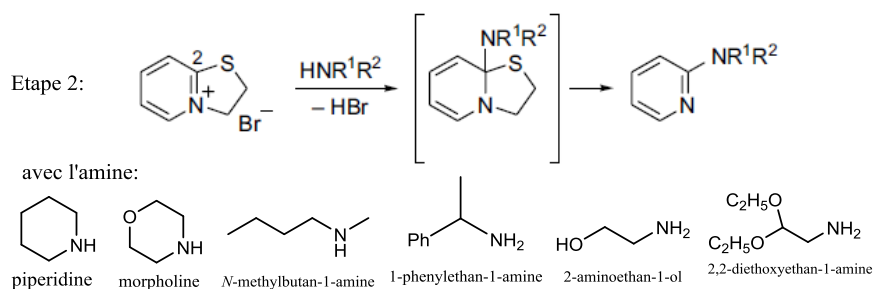
En 2016, Kibou et Coll. [12] ont synthétisé une série de chroménopyridines par addition nucléophile d'amines primaires sur la 3-cyano-4-énaminocoumarine, cette réaction se déroule en deux étapes et le produit est obtenu avec un rendement de 75-90% (schéma_10)



Schéma_10: Synthèse Kibou et Coll

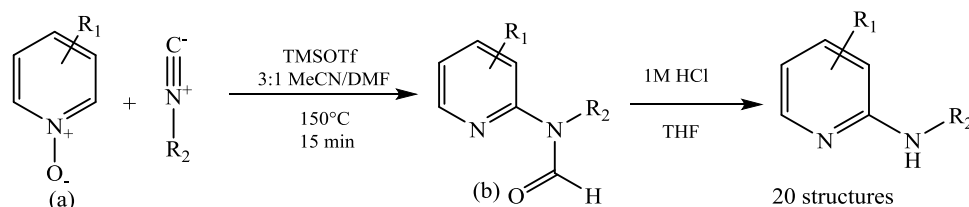
L'alkylation de la 2-mercaptopyridine avec le 1,2-dibromoéthane donne un sel de dihydrothiazolopyridinium cyclique qui peut servir de précurseur des 2-aminopyridines (étape 1). Sa réaction avec des amines primaires ou secondaires en excès, soit pur, soit dans le DMSO, dans des conditions douces, donne les dérivés de la 2-aminopyridines (étape 2). Les réactions sont régiosélectives et sont obtenues généralement avec de bons rendements. Cette synthèse a été réalisée par Bhaskar Poola et coll. [13].





Schéma_11 : Synthèse de Bhaskar Poola et coll.

En 2014, Mitchell Vamos et Coll. [14] ont synthétisé une série de produits des 2-aminopyridines substituées à partir de N-oxydepyridine (a) par une méthode pratique et efficace en une ou deux étapes. Les rendements de produits isolés, purifiés ont atteint les 84%. La réaction implique une déprotection « in situ » de l'intermédiaire isolable le N-formylaminopyridine (b).



Schéma_12: Synthèse de Mitchell Vamos et Coll

Les pyridines substituées portant des substituants fortement électro-attracteurs (-NO₂, -CN) réagissent efficacement pour fournir les produits désirés avec un bon rendement.

III. LES COMPOSES DE COORDINATION

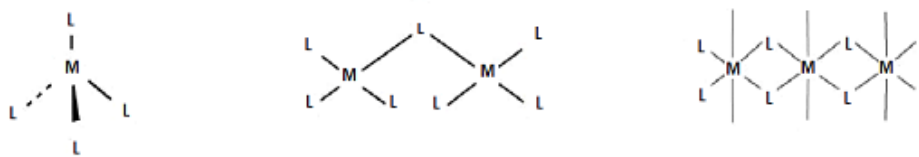
III.1. Introduction

Un complexe appelé aussi composé de coordination est un assemblage poly-atomique constitué d'un ou plusieurs centres métalliques entouré d'un ou plusieurs ligands, sa structure est déduite suivant le nombre de coordination (NC), qui dépend de la charge et de la configuration électronique de l'ion métallique et des ligands. La fin de la réaction de complexation est indiquée souvent par un changement de couleur.

III.2. Différents Types de complexes

La classification des complexes se base sur le nombre d'ions ou d'atomes centraux qu'ils comportent, les complexes qui s'organisent autour d'un ion central sont appelé des complexes monométalliques (mononucléaire), si l'entité complexe comporte deux ou plusieurs ions centraux on parle des complexes bimétalliques (bi-nucléaire), tri-métalliques

(tri-nucléaire), polymétalliques (polynucléaire).



Figure_9: Quelques types de complexes

L'intérêt suscité par la chimie des complexes provient de la diversité de leurs très nombreuses applications qui ne cessent de se développer dans tous les domaines de la chimie.

III.3. Utilisations des Complexes de Coordination

III.3.1. Les complexes de coordination en chimie biomimétique.

Les ions métalliques qui se trouvent dans le corps humain jouent des rôles extrêmement importants dans les divers mécanismes du métabolisme des organismes vivants. Parmi les ions métalliques nécessaires aux organismes vivants, certains possèdent des propriétés chimiques particulières qui leur confèrent des rôles uniques. Par exemple les métaux de transition apparaissent généralement dans les centres actifs des enzymes, bien que certains d'entre eux soient présents seulement sous forme de traces. Environ un tiers des enzymes sont des métallo-enzymes, c'est-à-dire qu'elles possèdent un ou plusieurs ions métalliques au sein de leur structure.

L'association métal-protéine leur confère des propriétés uniques et essentielles à leur activité catalytique ou au maintien de leur structure tridimensionnelle.

Les complexes de métaux de transition dérivés de ligands hétérocycliques sont synthétisés généralement dans le but d'étudier les modèles de la nature et à reproduire les propriétés essentielles des systèmes biologiques en vue de résoudre des problèmes de fonctionnement de ces derniers. Ce concept fait partie de la *chimie biomimétique*.

Parmi les éléments métalliques de la classification périodique, seulement treize semblent essentiels aux organismes vivants. Quatre sont présents en grande quantité dans l'organisme humain Na, K, Mg et Ca. Neuf métaux issus du bloc d de cette classification se trouvent sous forme de traces : V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn et Mo.

Par exemple, le cuivre est connu depuis longtemps comme un oligo-élément indispensable. C'est un élément très largement présent dans les systèmes biologiques, pour assurer une grande variété de fonctions, allant du transfert d'électrons au transport de l'oxygène. Le cobalt dans l'organisme, en plus d'être un activateur enzymatique, cet oligo-élément contribue à la production de globules rouges ainsi qu'à leur entretien.

III.3.2. Les complexes de coordinations comme médicaments

Le premier composé issu de la chimie de coordination utilisé en chimiothérapie est le cisplatine (diamminodichloroplatine (II) $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$). Grâce à cette découverte, un ensemble de dérivés organoplatines fut ensuite synthétisés. La chimie des complexes anticancéreux s'est étendue à d'autres éléments comme : Ru, Os, Ti, Au, Sn, Ga, As, Cu, Zn, Bi, Mo.

Les complexes métalliques offrent une voix riche et intéressante combinant ligands et métaux spécifiques avec l'espoir d'obtenir des effets ciblés efficaces [15,16].

Certains complexes de Co (II) et Ni (II) dérivés des ligands organiques azotés ont montrés des propriétés biologiques très intéressantes comme l'activité antibactérienne et antifongique [17].

III.3.3. Les complexes métalliques comme catalyseurs en synthèse organique

Les complexes métalliques sont extrêmement utiles en [catalyse](#). En effet, la [configuration](#) (chiralité) des ligands autour d'un centre métallique, la possibilité d'échanger des ligands et la capacité de certains métaux à s'insérer dans des liaisons covalentes (en particulier les liaisons multiples) de façon réversible rend ces derniers très utiles en [catalyse](#).

III.4. Synthèse des Complexes décrits dans la Littérature à base des 2-Aminopyridines

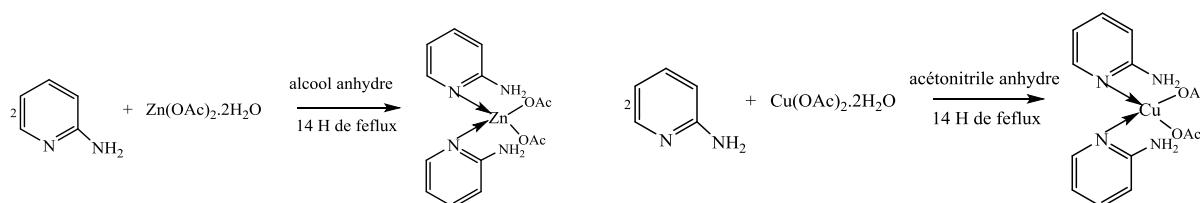
Les complexes de métaux de transition des ligands hétérocycliques avec des atomes d'azote donneurs sont intéressants en raison de leurs applications en biologie, en pharmacologie, en magnétisme, et des etc. [17].

La 2-aminopyridine, un ligand bidenté potentiel avec deux azotes donneurs est d'une grande importance pharmacologique parce qu'il est utilisé dans la synthèse de produits pharmaceutiques tels que les antihistaminiques et anti-inflammatoires [18].

Une étude des structures cristallines des complexes des 2-aminopyridines avec différents ions métalliques a montré différents modes de liaison; il agit comme un ligand monodenté à travers son atome d'azote pyridine [19,20-23]. Il forme également des chélates avec un mode de coordination bidenté à travers l'atome N de la pyridine et l'atome N de l'amine exocyclique [24,25]. Plusieurs complexes avec des ligands mixtes contenant la 2-aminopyridine ont également été synthétisés avec différentes propriétés et diverses applications

LUO MEI et coll. [26] ont synthétisé et caractérisé une série de complexes N-Zn, N-Cu avec des ligands 2-amino pyridine. Ils ont utilisé une méthode simple en « one pot », en mélangeant 2 équivalents de la 2-aminopyridine avec 1 équivalent de $\text{Zn}(\text{Ac})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ou $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ dans un milieu anhydre dans de l'alcool sec ou l'acétonitrile. Le mélange est porté à reflux pendant 14 heures. Après filtration, des cristaux apparaissent, leur structure a été déterminée par cristallographie aux rayons X. Ils ont été utilisés comme catalyseurs dans

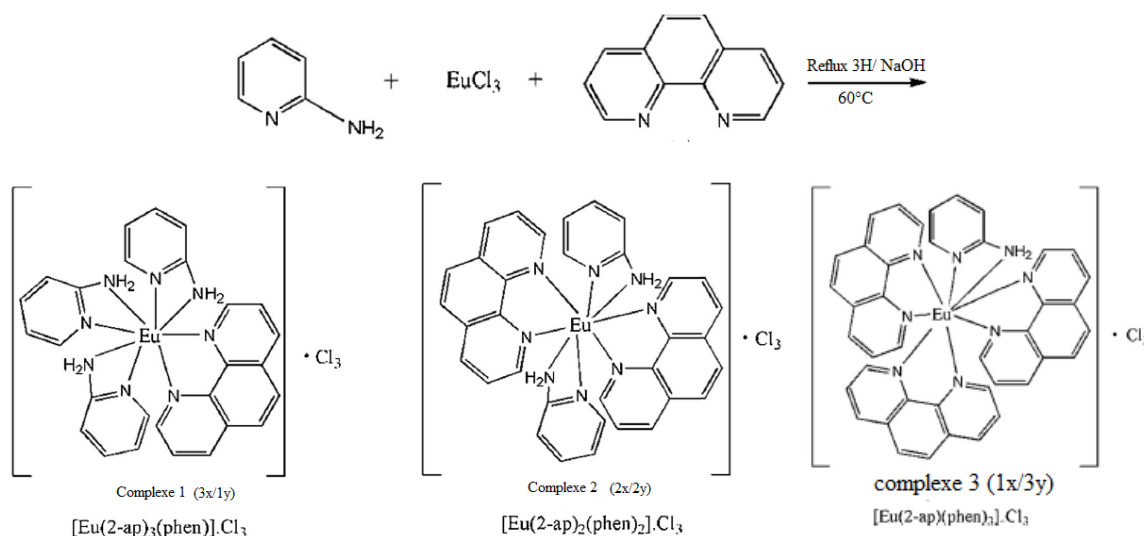
des réactions organiques (schéma 12).



Schéma_13 : voies de synthèse des complexes de Cu et Zn de la 2-aminopyridine

Trois complexes d'euprium ont été synthétisés avec différents rapports molaires des ligands 2-ap et phen (où 2-ap est 2-aminopyridine (x), phen est 1,10-phénanthroline(y)) en 2015 par Garima Sharma et coll. [27]. Trois équivalents de la 2-aminopyridine et 1 équivalent de la 1,10-phénanthroline sont dissous séparément dans une solution de méthanol. Le mélange des deux solutions est maintenu sous agitation pendant 30 mn. Une solution de 1 équivalent de EuCl_3 dans le méthanol est ajoutée goutte à goutte au mélange. Le pH de la solution résultante est ajusté entre 6 et 7 avec une solution diluée de NaOH (1 mol/L). Le tout est porté à reflux sous agitation continue à 60°C pendant 3 heures. Des cristaux apparaissent après évaporation lente du solvant à température ambiante (complexe 1 (3x/1y)). Les complexes 2 et 3 ont été obtenus dans les mêmes conditions en faisant varier seulement les proportions stœchiométriques (complexe 2 (2x/2y) et complexe 3 (1x/3y)).

Les complexes de terres rares fluorescents ont attiré une attention considérable en raison de leurs caractéristiques de luminescence intéressantes. Ces complexes ont des durées de vie lumineuses élevées et des bandes d'émission extrêmement nettes provenant des transitions électroniques entre les niveaux d'énergie du 4f.



Schéma_14 : La voie de synthèse des complexes d'euprium $[\text{Eu}(2\text{-ap})_3(\text{phen})]\text{Cl}_3$ (1), $[\text{Eu}(2\text{-ap})_2(\text{phen})_2]\text{Cl}_3$ (2) and $[\text{Eu}(2\text{-ap})(\text{phen})_3]\text{Cl}_3$ (3).

En 2015, en utilisant des ligands mixtes, Amah Colette Benedicta Yuohet coll. [28] ont synthétisé des complexes de cobalt avec la 2-aminopyridine et le dicyanamide. Ce dernier montre une polyvalence dans son mode de coordination. Il peut agir comme un ligand monodenté par l'intermédiaire de l'azote du groupement nitrile ou en tant que ligand bidenté à travers l'atome d'azote du nitrile terminal ou en tant que ligand ponté dans des modes variés. La chimie des complexes de cobalt (II) avec des ligands O- et N donneur a été largement étudié. Certains de ces complexes se sont avérés posséder des propriétés antitumorales [29], des activités antimicrobiennes ainsi que des propriétés magnétiques.

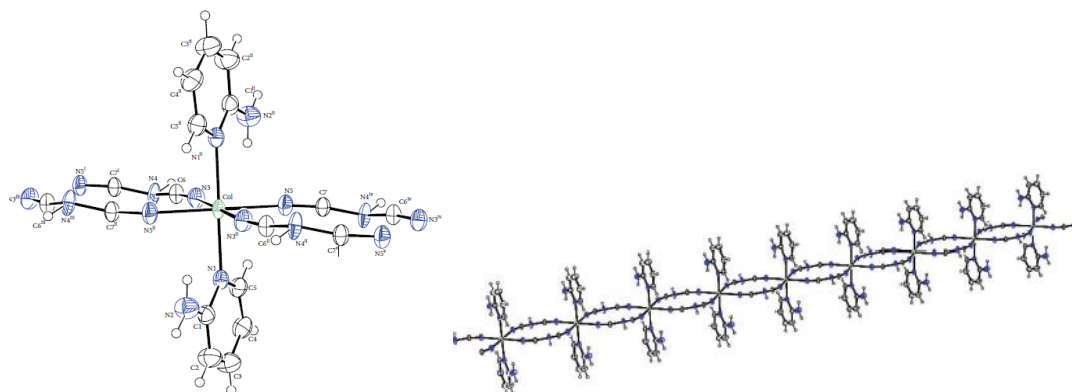
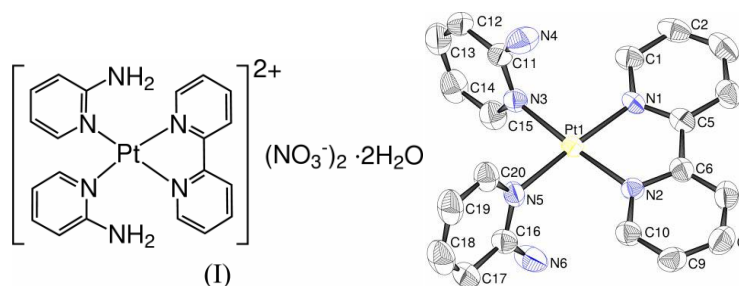


Schéma du complexe

Structure polymérique de la chaîne du complexe

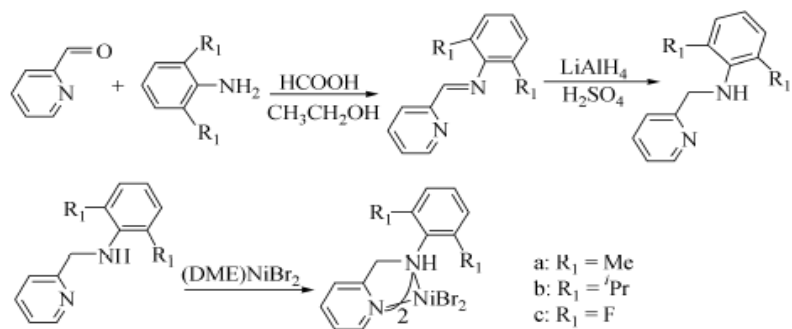
Schéma_15 : Structures cristallines des complexes de cobalt de la 2-aminopyridine et dicyanamide

En 2003, Ken Sakai et coll. [30] ont synthétisé le Bis(2-aminopyridine) (2,2'-bipyridine)-platine(II) dinitrate dihydrate en mélangeant une solution de $PtCl_2$ (2,2'-bipyridine) (1 éq), $AgNO_3$ (2éq.) et 3 éq. de la 2-aminopyridine dans l'eau, le tout porté au reflux pendant 3 h. La solution a ensuite été filtrée à chaud pour éliminer $AgCl$ qui précipite. Le filtrat violet foncé était laissé à l'air à température ambiante pendant la nuit. Des cristaux de couleur orange pâle ont été déposés ; ils ont été recueillis par filtration et séchés à l'air. La géométrie des complexes de coordination de platine est généralement plane.



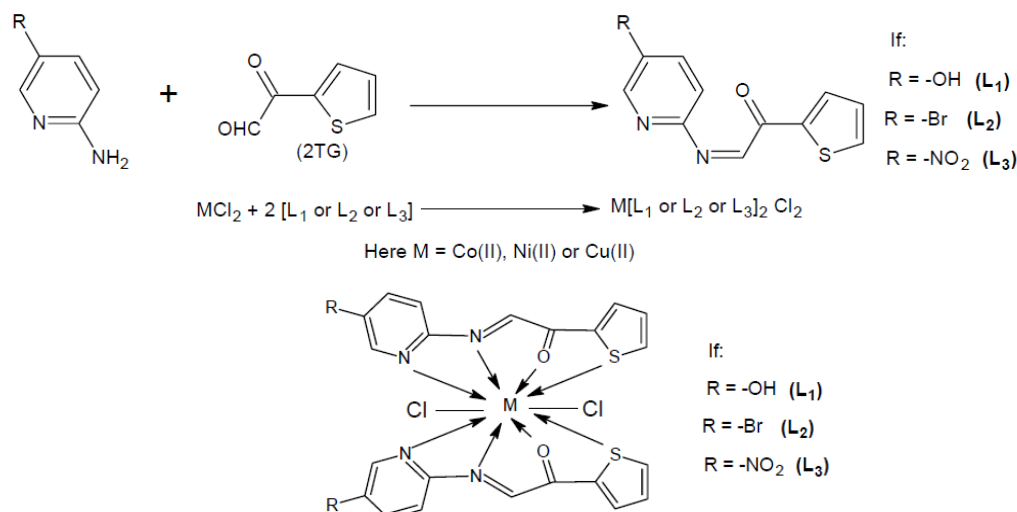
Schéma_16 : Structure cristalline du complexe de platine de la 2-aminopyridine

En 2008 Z.F.Huang et coll. [31] ont développé des voies de synthèse des complexes du 2-aminométhylpyridine Nickel, par la réaction de coordination entre deux ligands de aminométhylpyridine et (DME) $NiBr_2$.



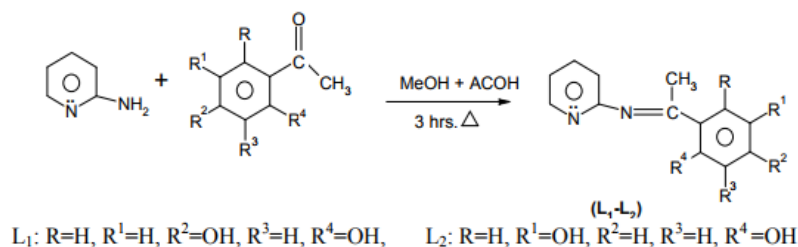
Schéma_17 : Synthèse de Z.F.Huang et coll

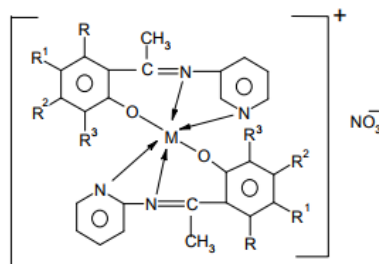
En 2009 S.Prashant et coll. [32] Ont synthétisé une série de complexes avec différentes métaux, coordonnant avec des ligands de base schiff. Ces complexes ont montré une activité antifongique et antibactérienne.



Schéma_18 : Synthèse de S.Prashant et coll

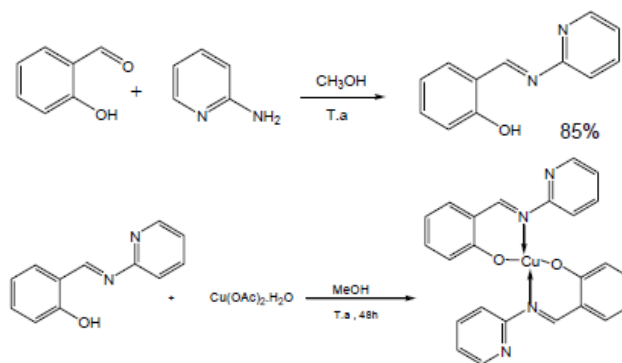
En 2010 P.A. KULKARNI et coll. [33] ont publié une synthèse des complexes à partir des 2-aminopyridines avec 2,4 et 2,5 acétophénone. Ce complexe à Montré une activité antibactérienne.





Schéma_19 : Synthèse de P.A. KULKARNI et coll

En 2012, GLADIOLA et coll. [34] ont préparé des nouveaux complexes, par la réaction entre le 2- hydroxybenzaldéhyde et le 2-aminopyridine, en utilisant le cuivre comme métal de complexation. La réaction se déroule à température ambiante et le rendement est obtenu avec 85 % (schéma_19). Les résultats ont montré que ce complexe possède une activité antimicrobienne.



Schéma_20: Synthèse de GLADIOLA et coll

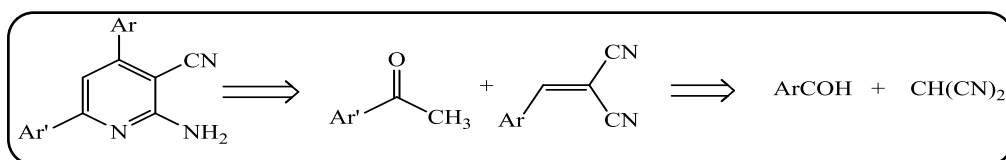
IV. CONCLUSION

Ce chapitre résume la partie recherche bibliographique résumant les différentes stratégies de synthèse des dérivés de la 2-aminopyridine et leurs complexes de coordination. Cette classe de composés organiques ainsi que leurs complexes de coordination possèdent une large gamme d'activités biologiques et médicinales.

I. SYNTHÈSE DES 2-AMINOPYRIDINES

L'importance biologique des dérivés des 2-aminopyridines a encouragé les chimistes organiciens non seulement à développer de nouvelles voies de synthèse de composés déjà connues, mais également à concevoir de nouvelles structures analogues. Dans cet esprit, de nombreuses stratégies de synthèse ont été proposées dans la littérature pour la préparation des 2-aminopyridines.

Dans cette partie de notre travail, nous avons synthétisé une série de molécules de type 2-aminopyridine. La méthode utilisée est basée sur l'utilisation des alcènes fonctionnalisées comme précurseurs principaux. A cet effet, nous proposons le schéma rétro synthétique suivant :

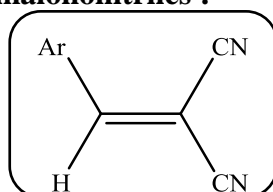


Schéma_1: Schéma rétro-synthétique pour la préparation de 2-aminopyridine

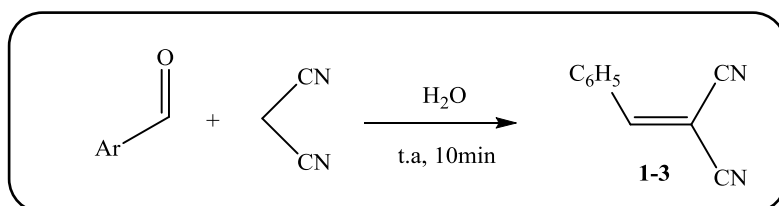
Cette rétro synthèse implique deux étapes:

- Etape 1 : synthèse des arylidènemalononitriles via la condensation de Knoevenagel.
- Etape 2 : condensation en 2-aminopyridines.

I.1. Synthèse des arylidènemalononitriles :



Les arylidènemalononitriles sont des composés α , β -insaturés de type accepteurs de Michael [35]. Ils sont largement utilisés comme intermédiaires clés en synthèse organique. La réaction de Knoevenagel est l'une des méthodes les plus importantes et les plus utilisées pour la préparation des alcènes. Elle est définie comme la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur un méthylène activé par la présence de groupement électro-attracteur comme CN, CO₂ R, CO, NO₂ [35]. La condensation du benzaldéhyde et ces dérivés avec le malononitrile se fait dans l'eau et à température ambiante pendant 10 minutes (schéma 2).



Schéma_2: Synthèse des arylidènemalononitriles 1-3

Les résultats obtenus sont résumés dans le **Tableau 1**:

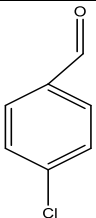
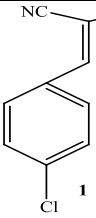
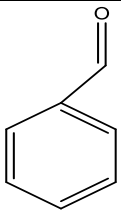
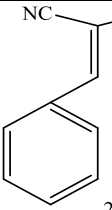
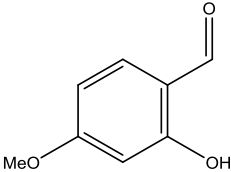
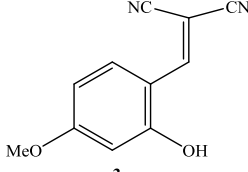
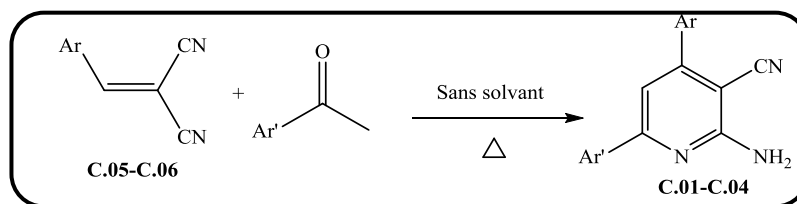
Benzaldéhyde et ses dérivés	Arylidènemalononitrile	Code	P _f (°C)	Rdt(%)	R _f	Produit
		C.05	136	83,6	0,60	Solide blanc
		C.06	88	76,6	0,45	Solide blanc
		C.07	106	94,0	0,5	Solide jaune

Tableau 1: Résultats de synthèse des arylidènemalononitriles **1-3**.

Les rendements obtenus sont bons et varient selon la réactivité du malononitrile vis-à-vis des dérivés du benzaldéhyde

I.2. Condensation en 2-aminopyridines.

La préparation des 2-aminopyridines se fait à partir d'une réaction de condensation entre l'alcène **1** et **2** et les différents dérivés de l'acétophénone en présence de l'acétate d'ammonium et en quantités stœchiométriques. La réaction s'effectue sans solvant avec chauffage classique pendant 3 heures (**Schéma 3**).



Schéma_3: Synthèse des 2-aminopyridines 1-4

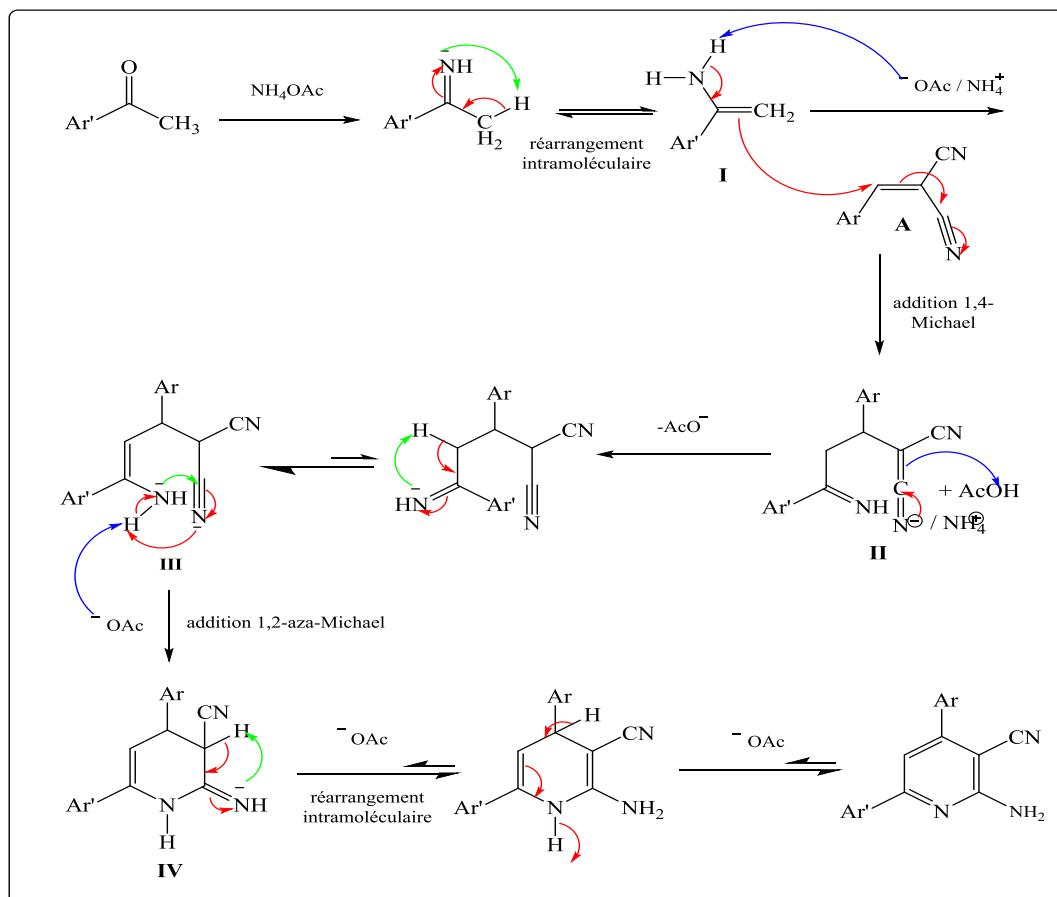
Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau 2**.

Alcène	Ar	Produit	Code	Rdt (%)	Rf	Pf (C)
	C ₆ H ₅	 1	C.02	80	0.45	189
	4-OHC ₆ H ₄	 2	C.04	65	0.35	236
	C ₆ H ₅	 3	C.01	70	0.48	188
	4-OHC ₆ H ₄	 4	C.03	63	0.30	266

Tableau_2: Résultats de synthèse des 2-aminopyridines 1-4.

I.3. Mécanisme proposé de formation des 3-cyano-2-aminopyridines

Le mécanisme de formation des 2-aminopyridines commence, en premier lieu par la formation de l'intermédiaire **I** suivi d'une addition 1,4-Michael de ce dernier sur l'alcène **A** pour former l'intermédiaire **II**. Un réarrangement intramoléculaire donne l'intermédiaire **III** suivie d'une addition 1,2-aza-Michael pour donner l'intermédiaire **IV**, et en fin une étape d'aromatization pour obtenir les 2-aminopyridines désirés (Schéma 4).



Schéma_4: Mécanisme de formation des 2-aminopyridines

I.4. Caractérisation des produits synthétisés

Les quatre composés élaborés, à savoir le 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-phénylnicotinonitrile (C.01), le 2-amino-4,6-diphénylnicotinonitrile (C.02), le 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-(4-hydroxyphényl)nicotinonitrile (C.03) et le 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-(4-hydroxyphényl)nicotinonitrile ont été caractérisés par les spectroscopies infrarouge (IR) et RMN-H.

Les spectres IR des quatre composés C.01, C.02, C.03 et C.04 ainsi que ceux des arylidènemalononitriles correspondants, à savoir le 2-(4-chlorobenzylidène) malononitrile C.05, le 2-benzylidenemalononitrile C.06 et le 2-(3-hydroxy-5-méthoxybenzylidène) C.07 ont été réalisés à l'état solide, dans une matrice de type KBr, entre 400 et 4000 cm^{-1} .

I.4.1. Par spectroscopie IR

Le tableau 3 présente les bandes les plus caractéristiques des composés synthétisés.

Les spectres IR des arylidènemalononitrile C.05, C.06 et C.07, alcènes synthétisés dans la première étape, montrent des bandes situées à 2226 cm^{-1} , 2227 cm^{-1} et 2225 cm^{-1} caractéristiques du groupement CN, des bandes vers 1487 cm^{-1} - 1567 cm^{-1} , 1490 cm^{-1} - 1562

cm^{-1} et 1470 cm^{-1} - 1506 cm^{-1} correspondantes au $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ et une bande vers 1581 cm^{-1} , 1584 et 1580 cm^{-1} des liaisons $\text{C}=\text{C}$ de l'alcène.

Pour les quatre ligands 2-aminopyridine, il s'agit principalement des bandes des groupements imine ($\text{C}=\text{N}$), situées vers 1631 cm^{-1} , 1638 cm^{-1} , 1621 cm^{-1} et 1618 cm^{-1} pour C.01, C.02, C.03 et C.04 respectivement. Ces nouvelles bandes caractéristiques qui sont absentes dans les spectres des réactifs de départ, justifie la formation des ligands.

Les quatre 2-aminopyridines présentent des bandes d'absorption caractéristiques dont:

- Deux bandes relativement intenses aux alentours de 3351 cm^{-1} - 3497 cm^{-1} correspondantes au groupement NH_2 .
- Des bandes fortes à moyennes vers 2203 cm^{-1} - 2216 cm^{-1} caractéristiques du groupement nitrile (CN).
- Deux bandes intenses pour chaque ligand aux alentours de 1547 cm^{-1} - 1585 cm^{-1} correspondantes au $\text{C}=\text{C}$ des cycles aromatiques.
- Deux bandes intenses situées à 1266 et 1229 correspondantes au groupement $\text{C}-\text{OH}$ des ligands C.03 et C.04 respectivement et une bande large vers 3351 cm^{-1} .

v en cm^{-1}								
Alcènes	$\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$	$\text{C}=\text{C}$	CN	3-cyano-2-aminopyridine	$\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$	$\text{C}=\text{N}$	CN	NH_2
C.05	1487-1567	1581	2226	C.01	1547-1575	1631	2216	3362-3485
C.06	1490-1562	1584	2227	C.02	1573-1585	1638	2206	3302-3453
C.07	1470-1506	1567-1580	2225	C.03	1565-1577	1621	2207	3460-3497
-	-	-	-	C.04	1574-1580	1618	2203	3355-3465

Tableau_3: Fréquences d'absorption infrarouge caractéristiques des alcènes et des 3-cyano-2-aminopyridines

I.4.2. Par Spectroscopie RMN-H

Vue le caractère aromatique des protons de nos structures, leurs déplacements sont supérieurs à 7 ppm . Les protons de la fonction amine de la 2-aminopyridine sont les moins déblindés, ils apparaissent dans la zone 6.85 - 7.03 ppm , puis le proton pyridinique vers 7.29 - 7.35 ppm . Dans la zone de 7 - 8 ppm on trouve les H des groupements phényles aromatiques. Le groupement hydroxyle est caractérisé par un singulet à 9.80 ppm .

Le spectre RMN ^1H du produit obtenu **1** (code : **C.02**) montre la présence de six types de protons (Figure 1)

- Deux singulets: le premier représente les protons de la fonction amine à 6,99 ppm et le deuxième représente le proton pyridinique à 7,28 ppm.

-Un multiplet entre 7.47-7.51 ppm représente des H aromatiques type **3** qui intègre pour trois protons.

-Un multiplet entre 7.53-7.58 ppm représente des H aromatiques type **4** qui intègre pour trois protons.

- Un multiplet entre 7.66-7.70 ppm représente des H aromatique type **5** qui intègre pour deux protons.

- Un multiplet entre 8.11-8.16 ppm représente des H aromatique type **6** qui intègre pour deux protons.

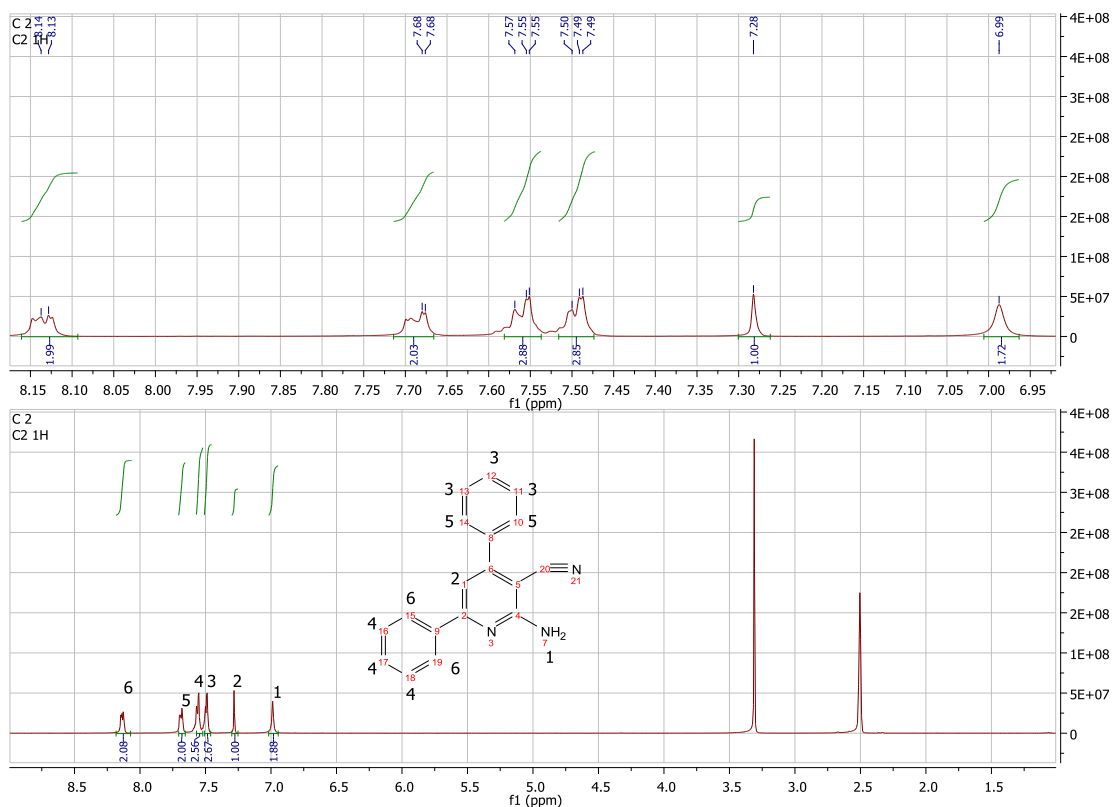


Figure 1: Spectre RMN ^1H (400 MHz, DMSO) du produit **C.02**.

Le spectre RMN ^1H du produit obtenu **2** (code : **C.04**) montre la présence de sept types de protons (Figure 2)

RMN-H : RMN ^1H (DMSO) \square_{H} : 6,02 (2H, s, NH_2); 7,16(1H, s, H_{pyri}); 6,87 (2H, d, H_{arom}), 7,54-7,57 (m; 3H, H_{arom}); 7,65 (2H, d, H_{arom}); 7,66 (2H, d, H_{arom}); 7,99 (2H, d, H_{arom}) , 8,02 (H, s, OH);

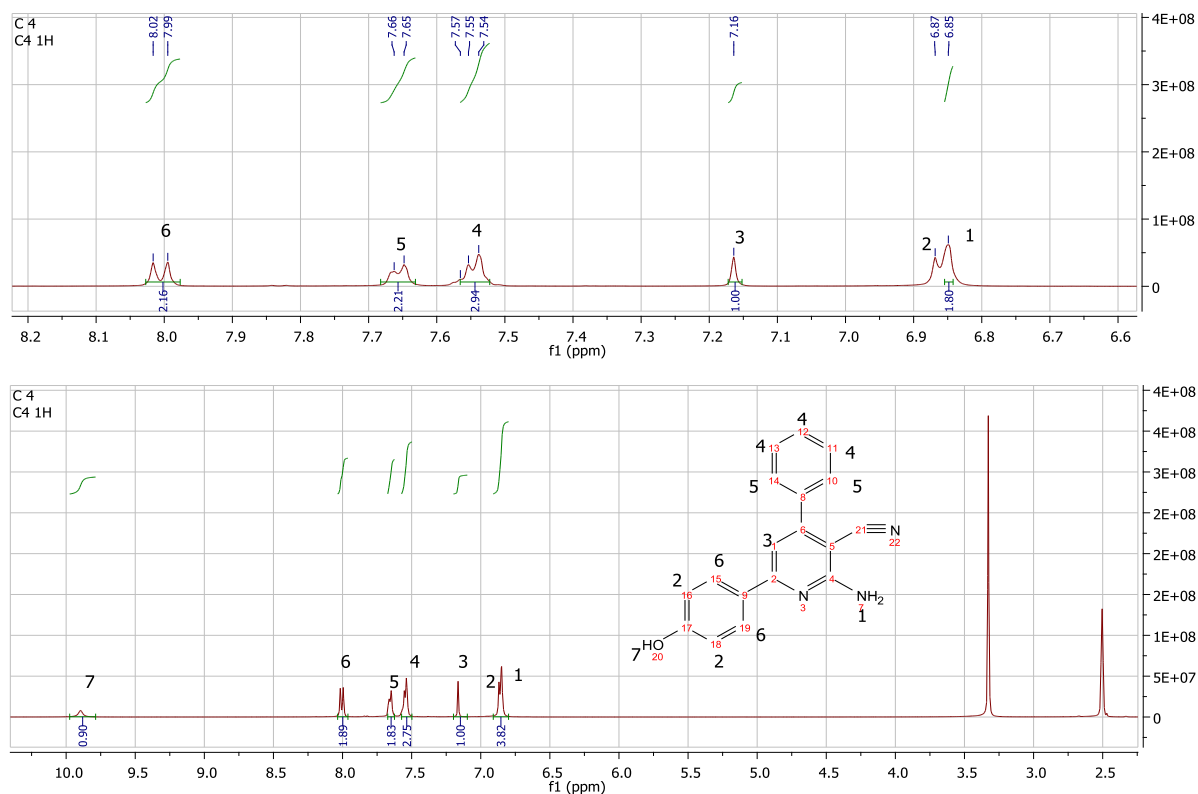


Figure 2: Spectre RMN ^1H (400 MHz, DMSO) du produit **C.04**.

Le spectre RMN ^1H du produit obtenu **3** (code : **C.03**) montre la présence de six types de protons (Figure 2)

RMN-H : RMN ^1H (CDCl_3) \square_{H} : 7,03 (2H, s, NH_2); 7,29 23 (1H,s, H_{pyri});7,50 (2H, d, H_{arom}), 8,12-8,14 (3H, m, H_{arom}); 7,63 (2H, d, H_{arom}); 7,73 (2H, d, H_{arom}); 8,14 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40$ Hz, H_{arom}).

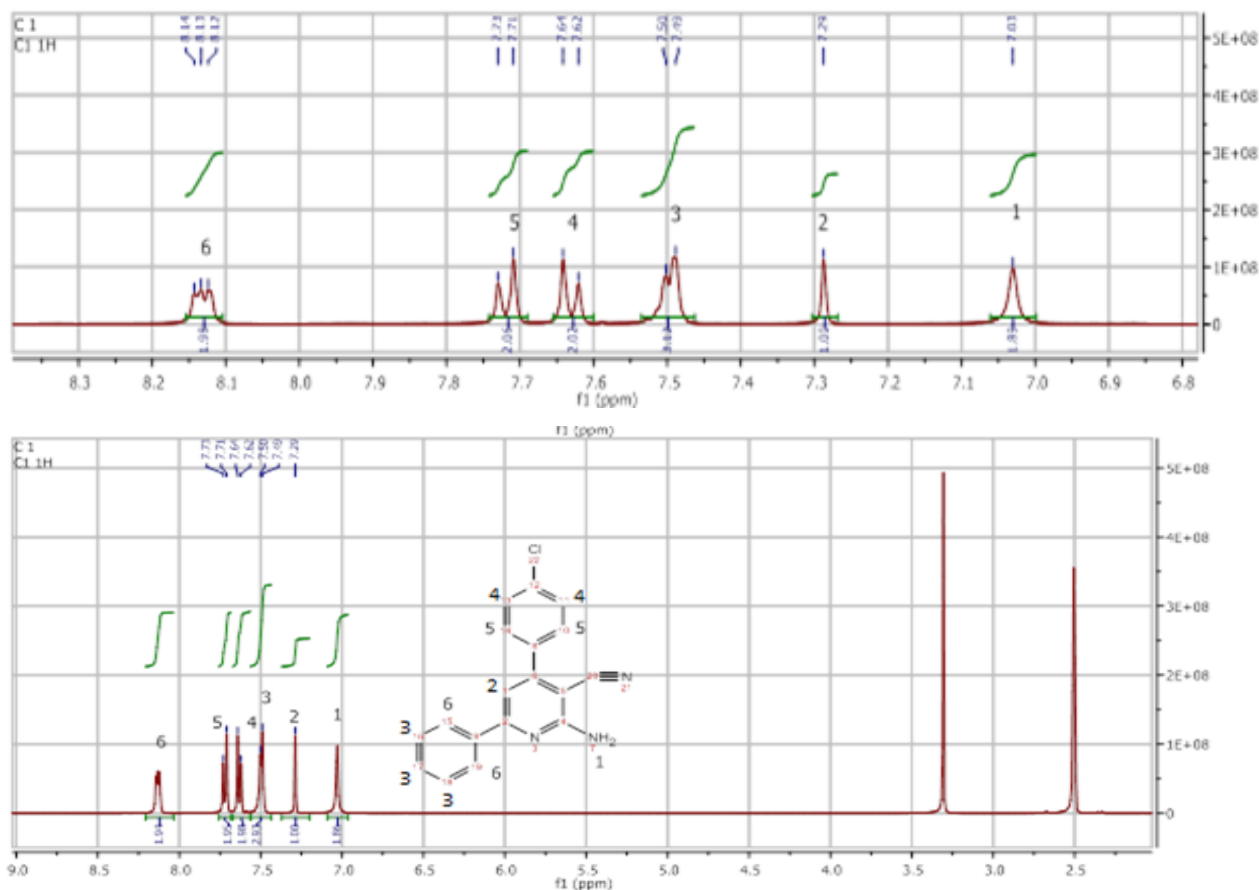


Figure 3: Spectre RMN ^1H (400 MHz, DMSO) du produit C.01.

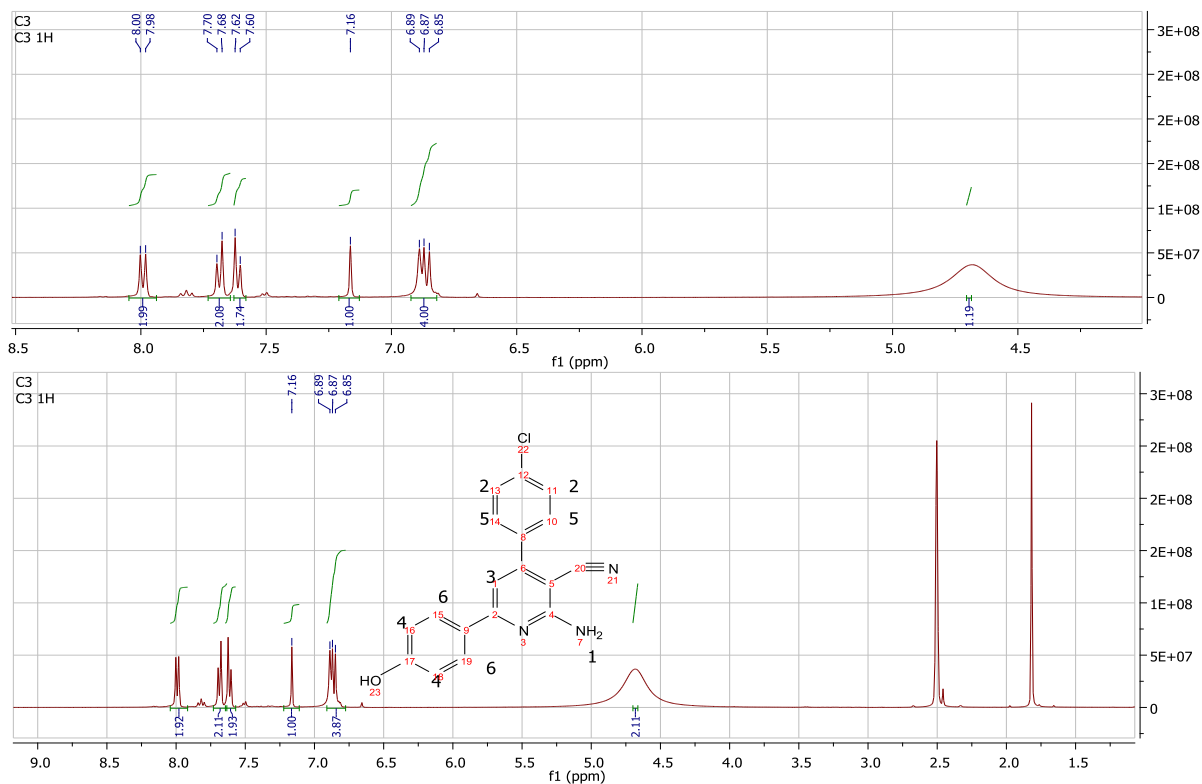


Figure 4 : Spectre RMN ^1H (400 MHz, DMSO) du produit C.03

II. SYNTHÈSE DES COMPLEXES

Les complexes de coordination de métaux de transition avec des ligands possédant des atomes d'azote donneurs ont montré de très bonnes activités biologiques, en particulier avec les ligands multidentés type 2-aminopyridine.

Dans cet objectif, nous avons synthétiser des complexes de cuivre(II) et de cobalt (II) dérivés de 2-aminopyridine. La synthèse de ces derniers a été réalisée sous chauffage classique à partir d'un mélange de deux équivalents des ligands et un équivalent de chlorure de cuivre bihydraté CuCl_2 ou le chlorure de cobalt bihydraté en milieu basique.

Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le tableau suivant:

Complexe	Couleur	Rendement
Complexe 1 (C.01+ CuCl_2)	Vert olive	43%
Complexe 2 (C.01+ CoCl_2)	Marron claire	44%
Complexe 3 (C.02+ CuCl_2)	Vert	55%
Complexe 4 (C.04+ CuCl_2)	Vert olive	41%
Complexe 5 (C.04+ CoCl_2)	Marron claire	47%

Tableau_4: Résultats expérimentaux de la synthèse des complexes

II.1. Propriétés des Complexes

II.1.1. Stabilité et Solubilité

Tous les complexes de cuivre et de cobalt synthétisés sont stables à l'air et possèdent un point de fusion élevé supérieure à 260°C , ce qui explique l'existence de liaisons covalentes fortes entre le métal et le ligand. Les complexes synthétisés sont insolubles dans la majorité des solvants organiques.

Les résultats des tests de solubilité des complexes sont présentés dans le tableau suivant:

(-) non soluble, (+) partiellement soluble, (++) soluble

Complexe	DMSO		ACÉTONE		EtOH		MeOH		Et ₂ O		CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂	
	Ch	F	ch	F	Ch	F	Ch	F	ch	F	ch	F	ch	F
C.01+ CuCl_2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C.01+ CoCl_2	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C.02+ CuCl_2	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C.04+ CuCl_2	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C.04+ CoCl_2	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau_5: Solubilité des complexes synthétisés

Ligands	DMSO		acétone		EtOH		MeOH		Et ₂ O		CHCl ₃		CH ₂ Cl ₂	
	Ch	F	ch	F	ch	F	ch	F	ch	F	ch	F	ch	F
C.01		++		++	++	-	-	-	-	-	-	-	++	-
C.02		++		++	++	-	-	-	-	-	-	-	++	+
C.03		++		++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C.04		++		++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tableau_6: Solubilité des ligands synthétisés

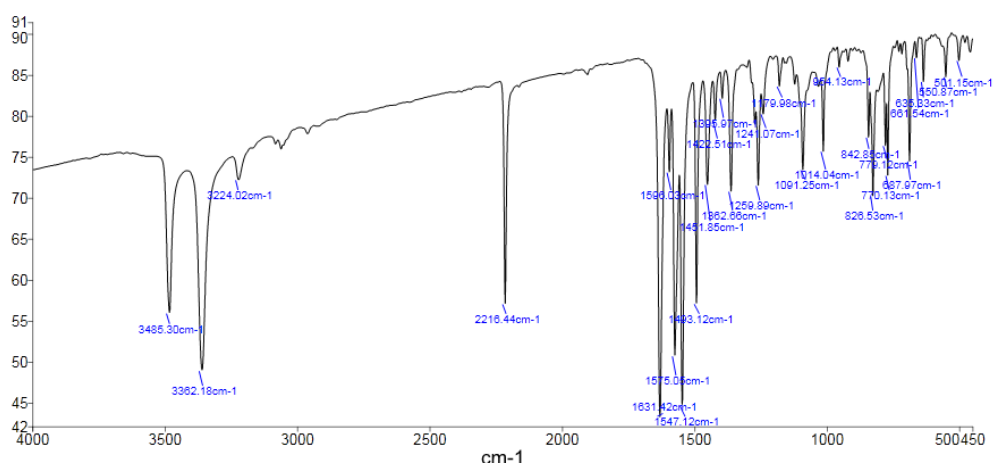
II.2. Caractérisation des complexes par méthodes spectroscopiques

II.2.1. Spectrométrie Infrarouge :

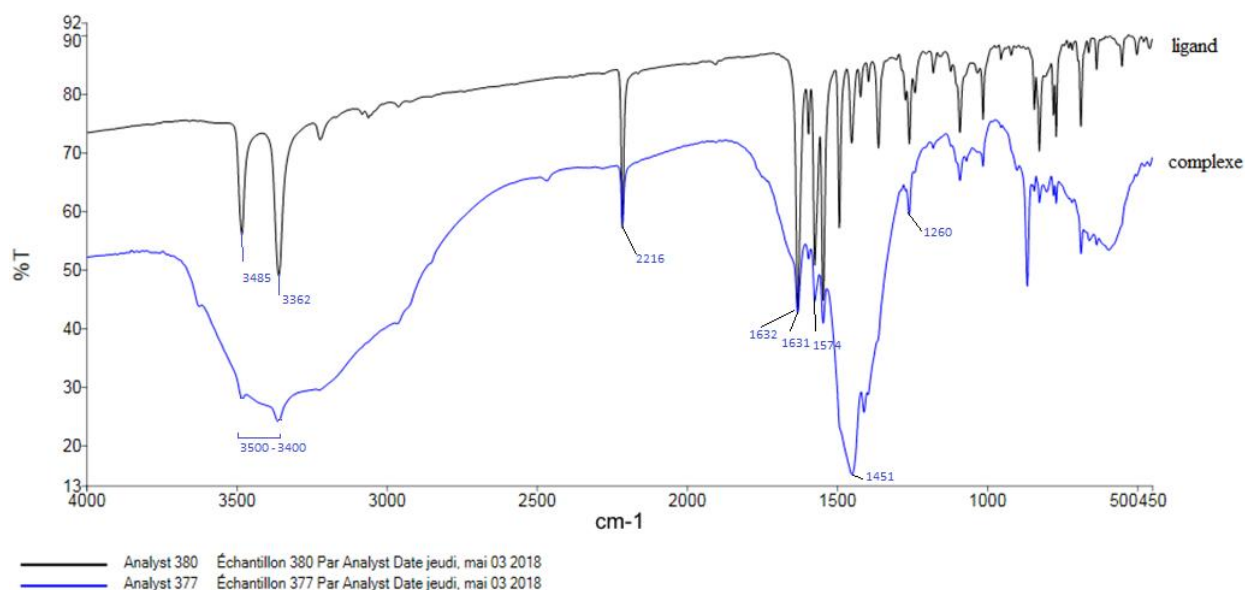
L'examen des spectres IR des complexes en comparaison avec ceux des ligands correspondants sont regroupés dans le tableau suivant.

Ligand	vC=N	vCN	vNH ₂	complexe	vC=N	vCN	vNH ₂
C.01	1631	2216	3485- 3362	C.01+CuCl ₂	1632	2215	
				C.01+CoCl ₂	1632	2216	3483- 3384
C.02	1638	2206	3302- 3178	C.02+CuCl ₂	1638	2206	3304- 3181
C.04	1619	2201	3455- 3355	C.04+CuCl ₂	1603	2204	
				C.04+CoCl ₂	1636	2207	

Tableau_7: Bandes principales d'absorption IR des Complexes et des Ligands



Figure_5: Spectre infrarouge 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-phénylnicotinonitrile_C.01



Figure_6: Spectre infrarouge du complexe de cuivre (II) dérivé du ligand _C.01

L'examen des spectres des complexes en comparaison avec ceux des ligands révèlent les points suivant:

Le spectre des complexes montrent une bande d'absorption aux alentours de 3400-3500 cm^{-1} qui montre la présence de molécules de solvant associées au métal [36,37]. L'absorption de la fonction CN est persistante vers 2201-2216 cm^{-1} , ceci montre que l'azote du groupement nitrile ne participe pas dans la coordination du métal. Les bandes d'élongation de NH_2 dans les spectres des complexes, sont masquées par la bande large qui apparaît dans la zone 3400-3500 cm^{-1} . L'absorption de la fonction (C=N) montre bien un déplacement de cette bande démontrant la coordination de l'azote pyridinique avec le métal.

La coordination des ligands au cuivre par l'atome d'azote est caractérisée par l'apparition de nouvelles bandes dans la zone 418-599 cm^{-1} dues à la formation des liaisons Cu-N.

D'après les résultats de cette analyse et en s'appuyant sur les données de la littérature, on suppose que ces ligands peuvent agir comme ligand monodenté à travers l'atome d'azote pyridinique, ou bien il forme des chélates avec un mode de coordination bidenté à travers l'atome N de la pyridine et l'atome N de l'amine exocyclique [19,20-23].

II.2.2. Spectrométrie UV-visible:

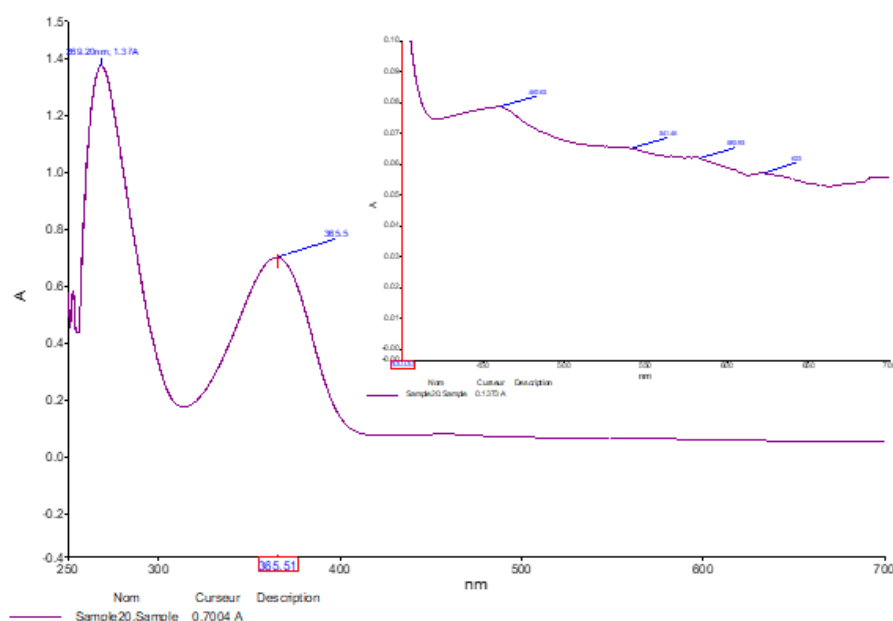
Le nombre de bandes et leur position dépendent du nombre de ligands autour de l'ion métallique de la nature des ligands et de la géométrie du complexe [36,37].

Les spectres électroniques des complexes de cuivre(II) et de Co(II) dérivés des ligands

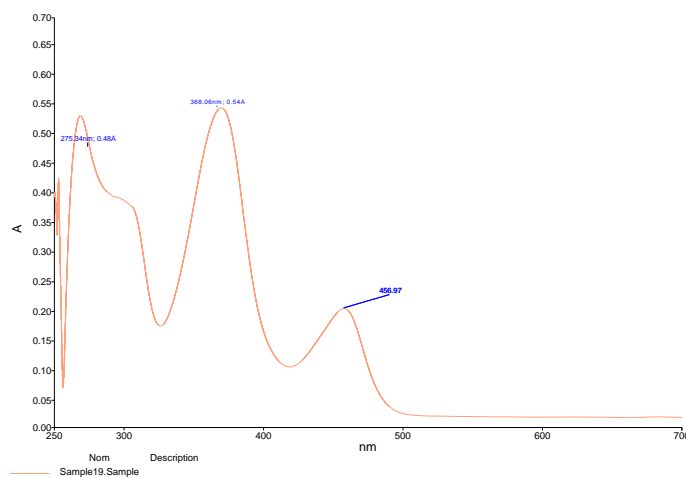
synthétisés à l'état liquide dans le DMSO, présentent un ensemble des bandes regroupées dans le tableau suivant:

ligand	Bandes (n- π^* , π - π^*)		Complexe	Bandes (n- π^* , π - π^*)		Bandes (d-d)
C.01	263nm	366nm	Complexe 1 (C.01+CuCl ₂)	268nm	366nm	464nm
			Complexe 2 (C.01+CoCl ₂)	269nm	365nm	460nm, 541nm, 582nm, 623nm
C.02	267nm	373nm	Complexe 3 (C.02+CuCl ₂)	286nm	362nm	465nm, 572nm
C.04	264nm	302nm 367nm	Complexe 5 (C.04+CoCl ₂)	266nm	302nm,367nm,	444nm
			Complexe 6 (C.04+CuCl ₂)	275nm	368nm	457nm

Tableau_8: Bandes principales des spectres électroniques des complexes isolés



Figure_7: Spectre électronique du complexe 2



Figure_8: Spectre électronique du complexe 6

Les spectres électroniques des complexes de cuivre (II) et de Cobalt (II) dans le DMSO (Tableau 6) présentent des bandes dans l'UV 266-368nm attribuées aux transferts de charge ligand-métal et des bandes vers 446-572 nm caractéristiques d'une géométrie octaédrique autour de l'ion Cu(II) ou Co(II) [36,37].

Le complexe de cobalt dérivé du ligand C.01 (complexe 2) présente quatre bandes à 460nm, 541nm, 582nm et 623nm, la multiplicité des bandes montre l'existence de plus d'un ion de cobalt par complexe (complexe polynucléaire).

CONCLUSION

Les analyses IR et UV-visible nous ont montré que nous avons bien obtenu de nouveaux complexes à base de cuivre et de cobalt, mais d'autres analyses sont indispensables pour confirmer la formation et la structure de nos complexes à savoir : l'analyse élémentaire, spectroscopie de masse, RMN (les rayons-X).

III. PARTIE EXPERIMENTALE :

III.1. Matériels et Méthodes

Les spectres RMN ^1H des produits ont été analysés par un appareil Bruker AC 400 à 400 MHz dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) comme solvant de référence. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les signaux sont désignés par les abréviations suivantes: s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ; m, multiplet.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum Parkin-Elimer FT-IR. Les bandes d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1} . Seuls les pics significatifs sont listés.

Les spectres d'absorption UV ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum. Les bandes d'absorption sont données en nm.

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F254.

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

III.2. Synthèse des Dérivés des 2-Aminopyridines

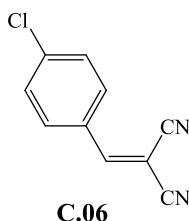
Nous avons synthétisé quatre composés dérivés de la 2-aminopyridine en deux étapes en utilisant les arylénemalononitriles comme précurseur de base suivit d'une cyclisation.

III.2.1. Synthèse des arylidènemalononitriles

Méthode opératoire générale

Dans un ballon rodé de 25 ml muni d'un réfrigérant, on introduit un mélange équimolaire de dérivés de benzaldéhyde et le malononitrile dans l'eau. Après 10 min d'agitation à température ambiante, on lave le produit obtenu avec l'éther diéthylique et l'éthanol. Après filtration, on obtient un solide.

a) Synthèse de 2-(4-chlorobenzylidène) malononitrile_C.06



Dans un ballon rodé de 25 ml muni d'un réfrigérant, on introduit un mélange de réactifs équimolaire de :

- 0.01 mol (0.66g) du Malononitrile, 0.01 mol (1.40g) de 4-chlorobenzaldéhyde et 10 ml H₂O

Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange éther diéthylique/ éthanol.

Aspect : Poudre blanche

Masse molaire : 188,6 g/Mol

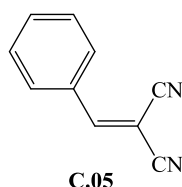
Rendement : 83,6%

Rf : 0,60 (30% Acétate d'éthyle- 70% hexane)

Pf : 136°C

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1584 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$); 1490 ($\text{C}=\text{C}$); 2227 (CN);

b) Synthèse de 2-benzylidenemalononitrile_C.05



Dans un ballon rodé de 25 ml muni d'un réfrigérant, on introduit un mélange de réactifs équimolaire de :

- 0.01 mol (1.40g) benzaldéhyde , 0.01 mol (0.66g) malononitrilles et 10 ml H₂O

Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange d'étherdiéthylique et d'éthanol

Aspect : Poudre blanche

Masse molaire : 154,05 g/Mol

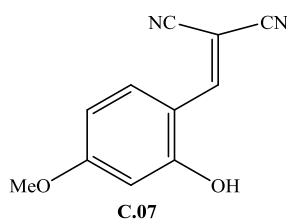
Rendement : 66,6%

Rf : 0,45 (30% Acétate d'éthyle- 70% hexane)

Pf : 88°C

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1581 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$); 1487 ($\text{C}=\text{C}$); 2226 (CN);

c) Synthèse de 2-(2-hydroxy-4-méthoxybenzylidène)malononitrile_C.07



Dans un ballon rodé de 25 ml muni d'un réfrigérant, on introduit un mélange de réactifs équimolaire de:

0.01mol (2.00g) vaniline , 0.01 mol (0.66g) Malononitrilles et 10 ml H₂O

Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange d'étherdiéthylique et d'éthano

Aspect : Poudre jaune

Masse molaire : 200.06 g/Mol

Rendement : 94%

Rf : 0,5 (30% Acétate d'éthyle- 70% hexane)

Pf : 106°C

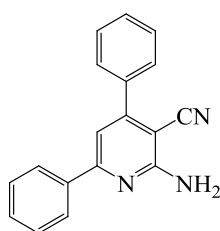
IR ν_{\max} cm^{-1} : 1470-1506 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$) ; 1567-1580 ($\text{C}=\text{C}$) ; 2225 (CN)

III.2.2. Condensation en 3-cyano-2-Aminopyrdine

Méthode générale:

Dans un ballon rodé de 25 ml muni d'un réfrigérant, on a introduit un mélange équimolaire d'arylidènemalononitrile et de dérivés d'acétophénone. Le mélange réactionnel est chauffé (chauffage classique) sans solvant pendant 3h. Le produit obtenu est lavé à l'éther puis à l'éthanol, ensuite recristallisé dans le dichlorométhane.

a) Synthèse de 2-amino-4,6-diphénylnicotinonitrile_C.02



C.02

Dans un ballon rodé de 25 ml muni d'un réfrigérant, on a introduit un mélange de réactifs équimolaire de:

0.01ol (1.54g) de 2-(4-chlorobenzylidène) malononitrile (C.06), 0.01 mol (1.20g) de

l'acétophénone et 0.01 mol (0.77g) de AcONH_4

Aspect : solide blanc (cristaux)

Masse molaire : 271,11g/mol

Rendement : 80,3%

Rf : 0,45 (30% Acétate d'éthyle- 70% hexane)

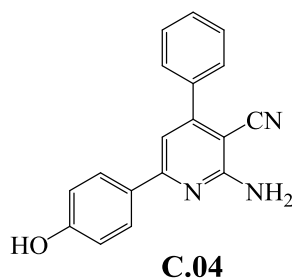
Pf : 189°C

RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 6,99 (2 H, s, NH_2), 7,28 (s, 1 H, H_{pyri}), 7,44-7.50 (5 H, m, H_{arom}), 7,65-8,11(5 H, m, H_{arom}).

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1547 ($\text{C}=\text{C}$); 1634 ($\text{C}=\text{C}$); 2206 (CN); 3463 (NH_2).

UV-visible(λ_{nm}) : 267; 373

b) Synthèse de 2-amino-6-(4-hydroxyphényl) -4-phénylnicotinonitrile_C.04



Ce composé est préparé selon la méthode décrite précédemment, en faisant réagir:
0.01mol (1.54g) de 2-(4-chlorobenzylidène) malononitrile (C.06), 0.01 mol (1.50g) de 4-Hydroxyacétophénone et 0.01 mol (0.77g) d'AcONH₄

Aspect : solide blanc (cristaux)

Masse molaire : 287,11g/mol

Rendement : 65,4%

Rf : 0,35 (30% Acétate d'éthyle- 70% hexane)

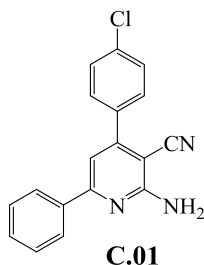
Pf : 236°C

RMN ¹H (DMSO) δ_H : 6,02 (2H, s, NH₂); 7,16(1H, s, H_{pyri}); 6.87 (2H, d, H_{arom}), 7.54-7.57 (m; 3H, H_{arom}); 7,65 (2H, d, H_{arom}); 7,66 (2H, d, H_{arom}); 7,99 (2H, d, H_{arom}) , 8,02 (H, s, OH);

IR v_{max} cm⁻¹: 1574 (C=C)_{AR}; 1615 (C=N); 2203 (CN); 3455-3355 (NH₂).

UV-visible (λnm): 264; 303; 367.

c) Synthèse de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-phenylnicotinonitrile_C.01



Préparé selon la méthode décrite précédemment, en faisant réagir :

0.01mol (1.88g) de 2-benzylidenemalononitrile (C.05), 0.01 mol (1.20g) de l'acétophénone et 0.01 mol (0.77g) de AcONH₄

Aspect : solide blanc (cristaux)

Masse molaire : 305,07 g/Mol

Rendement : 70,6

Rf : 0,48 (30% Acétate d'éthyle- 70% hexane)

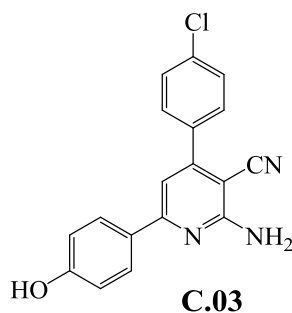
Pf : 188 °C

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 7,03 (2H, s, NH_2); 7,29 23 (1H,s, H_{pyri});7.50 (2H, d, H_{arom}), 8,12-8,14 (3H, m, H_{arom}); 7,63 (2H, d, H_{arom}); 7,73 (2H, d, H_{arom}); 8,14 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40$ Hz, H_{arom}).

IR λ_{max} cm^{-1} : 1545 (C=C)_{AR}; 1631 (C=N); 2216 (CN); 3485-3362 (NH_2).

UV-visible (λ_{nm}) : 263; 366.

d) Synthèse de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-(4-hydroxyphényl)nicotinonitrile_C.03



Préparé selon la méthode décrite précédemment, en faisant réagir :

0.01mol (1.88g) de l'alcène précurseur (C.05), 0.01 mol (1.20g) de l'acétophénone et 0.01 mol (0.77g) d'AcONH₄

Aspect : solide blanc (cristaux)

Masse molaire : 321,07 g/Mol

Rendement : 68,5

Rf : 0,30 (30% Acétate d'éthyle- 70% hexane)

Pf : 266°C

RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 4,69 (2H, s, NH_2); 7,16(1H, s, H_{pyri}); 6.85-6,89 (4H, m, H_{arom}), 7.60 (d; 2H, H_{arom}); 7,65 (2H, d, H_{arom}); 7,68 (2H, d, H_{arom}); 7,98 (H, s, OH);

IR ν_{max} cm^{-1} : 1577 (C=C)_{AR}; 1621 (C=N); 2207 (CN); 3497-3460 (NH_2).

III.3. Synthèse des Complexes

Nous avons essayé de synthétiser des complexes à partir de nos ligands préparés auparavant avec trois différents sels (Cu, Co) pour cela nous avons introduit dans un ballon de 50 ml, une masse de (0,20 g) [(3,5*10⁻⁴ mol)× 2] dissoute dans 15 ml de dichlorométhane, ensuite on a ajouté 3,5*10⁻⁴ mol de l'un des trois sels (0,06g) dans EtOH, ce mélange réactionnelle est porté à reflux pendant 5h après avoir ajouté 1,07*10⁻⁴ de KOH pour déprotoner l'amine et porté plus de charge à nos ligands .

a) Complexe synthétisé à partir de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-phénylnicotinonitrile_C.01.

a) Avec de CuCl₂

Aspect : solide vert olive

Rendement : 43%

Pf : > 260 °C

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1632 (C=N); 2215 (CN); 3449 (OH).

UV-Visible λ nm : 268 ; 366 ; 464.

b) Avec de CoCl₂

Aspect : solide marron clair

Rendement : 44%

Pf : > 260

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1632 (C=N); 2216 (CN); 3483-3384 (NH₂).

UV-Visible (λ nm) : 269; 365; 460; 541; 582; 623.

b) Complexe synthétisé à partir de 2-amino-4,6-diphénylnicotinonitrile_C.02

a) Avec de CuCl₂

Aspect : solide vert

Rendement : 55%

Pf : > 260

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1638 (C=N); 2206 (CN); 3304-3181 (NH₂).

UV-Visible (λ nm): 286; 362 ; 465; 572.

c) Complexe synthétisé à partir de 2-amino-6-(4-hydroxyphényl) -4-phénylnicotinonitrile_C.04

a) Avec de CuCl₂

Aspect : solide vert olive

Rendement : 41%

Pf : > 260°C

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1603 (C=N); 2204(CN); 3450 (OH).

UV-Visible (λ nm) : 266; 302; 367; 444.

b) Avec de CoCl₂

Aspect : solide marron clair

Rendement : 47 %

Pf : > 260°C

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1745 (C=N); 2207 (CN); 3456 (OH).

UV-Visible (λ nm): 275; 386; 457.

III. INTRODUCTION

L'oxygène est un élément indispensable à l'organisme aérobie qui constitue une majeure partie de la vie. Cependant il existe des micro-organismes pour lesquels l'oxygène est inutile voir toxique et son utilisation requiert des mécanismes protecteurs face à son pouvoir oxydant. En l'absence de ce mécanisme de défense l'oxygène peut entraîner de sérieux dégâts en causant un stress oxydatif qui implique diverse pathologies à savoir le diabète ou un cancer [38].

IV. STRESS OXYDATIF, RADICAUX LIBRES ET ANTIOXYDANTS

II.1. Stress Oxydatif

L'organisme produit des espèces réactives de l'oxygène (ROS, pour Reactive Oxygen Species) particulièrement toxiques pour l'intégrité cellulaire, c'est notamment le cas au niveau des mitochondries d'une cellule. De nombreux ROS sont des radicaux libres, possédant des propriétés oxydantes qui les amènent à réagir avec leurs environnements chimiques, incluant une série de substrats biologiques important (lipides, protéines, ADN, sucres,...). Au niveau moléculaire, ces ROS peuvent également jouer le rôle de messagers secondaires en activant différents facteurs ou indirectement des gènes impliqués dans le développement de diverses pathologies. Initialement, la production endogène des ROS a pour but de défendre l'organisme contre des agents pathogènes. Cependant, les ROS ne sont pas des espèces sélectives, elles ne sont pas capables de faire la différence entre l'agresseur et l'agressé. De ce fait les cellules disposent d'un système complexe de défense contre les ROS et donc un déséquilibre de la balance entre les ROS et le système de défense les antioxydants peut provoquer un stress oxydatif [39].

II.2. Les Radicaux Libres

Un radical libre se définit comme étant une entité ou espèce chimique (molécule ou atome) ayant un ou plusieurs électrons célibataire (électron de valence) ces derniers lui confèrent une grande réactivité en raison de l'instabilité de ces espèces chimiques. Ce caractère conduit à une succession de réaction radicalaire donc des phénomènes d'oxydation en chaîne. Et parmi les principaux facteurs qui conduisent à un stress oxydatif ou un excès de radicaux libre, les hautes températures, les radiations ionisantes et ultraviolettes ou d'autres facteurs comme le fumé de cigarette. Cependant la non sélectivité des ces radicaux peut causer des dégâts pour l'organisme parmi eux ;

- Un dysfonctionnement lors de la réplication de l'ADN entraînant des mutations et cancers
- Destruction des membranes cellulaires

- Détérioration du collagène et la rigidité des tissus [39].

II.3. Les Antioxydants

Ce sont des substances d'origine naturelle ou synthétique ayant un pouvoir d'empêcher le transfert des électrons d'une molécule donnée vers un agent oxydant ou d'inhibé l'oxydation des molécules dans des réactions d'oxydoréduction. Les antioxydants sont présentes généralement dans les végétaux (fruits) : comme les composés phénoliques qui est une famille riche en espèces antioxydants (les flavonoïdes et les caroténoïdes) et on la trouve dans les aliments sous forme de vitamine : le β -carotène (provitamine A), la (vitamine C), l'acide ascorbique ,tocophérol (vitamine E) ainsi dans les minéraux comme le Sélénium [39].

V. METHODES ANALYTIQUES POUR L'EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE

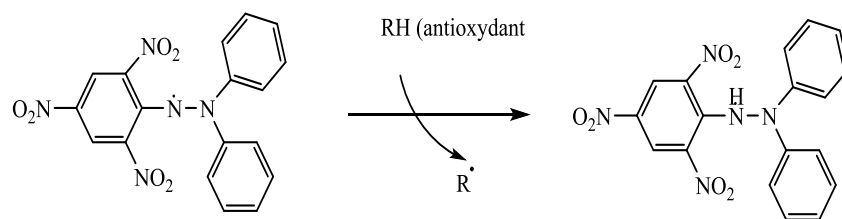
Il existe plusieurs méthodologies pour la détermination de l'activité antioxydant mais aucune n'est spécifique, parmi eux on cite : FRAP (Ferric reducing antioxidant power), ORAC (oxygen radical absorbance capacity), TEAC (Trolox équivalent antioxidant capacity) ou ABTS (2,2-azinobis 3-ethyl-benzothiazoline 6-sulphonate) et DPPH[•] (2,2- diphenyl-1-picrylhydrazyl) [40]. Ces différentes méthodes expriment le pouvoir réducteur de nos ligands. Dans le but d'évaluer leur activité antioxydant, on a eu recours à deux méthodes la méthode FRAP et la méthode de piégeage du radical DPPH[•].

III.1. Méthode du piégeage du radical libre DPPH[•] :

L'un des premiers radicaux qui était utiliser pour l'évaluation de l'activité antioxydant est le DPPH qui est une abréviation du composé chimique 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (α,α -diphényl- β -picrylhydrazyle). C'est une poudre cristalline de couleur sombre composée de molécules de radicaux libre DPPH[•], une forme monomère relativement stable qui est dû à l'électron non apparié qui se situe sur l'atome du pont d'azote (figure-1), le DPPH a une couleur violette profonde en solution à cause d'une forte bande d'absorption centrée à environ 520 nm, et il devient incolore ou jaune pâle lorsqu'il est neutralisé. Cette propriété permet un suivi visuel de la réaction.

Deux types de mécanisme qui explique le piégeage des radicaux libres par des antioxydants (Figure 2) :

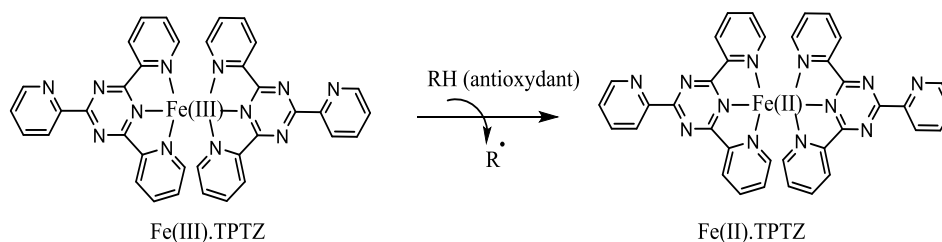
- La libération de l'atome hydrogène de groupement hydroxyle
- La libération d'un électron. [41,42]



Figure_1 : Mécanisme réactionnel du test DPPH• entre l'espèce radicalaire DPPH• et un antioxydant (RH).

III .2. Méthode DE FRAP :

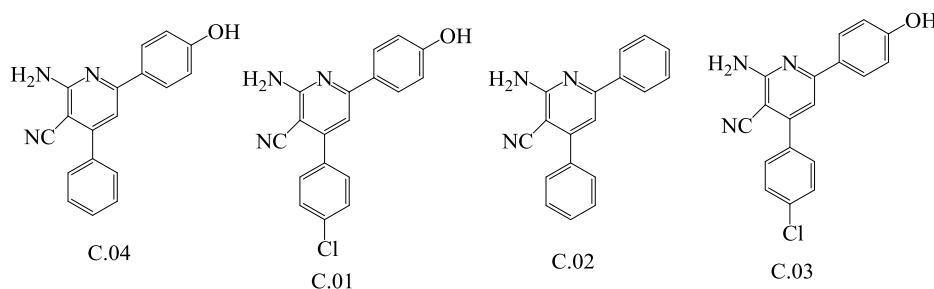
Le dosage du pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP) est une méthode rapide, sensible et facile pour mesurer la capacité antioxydant du plasma sanguin, avant d'être utilisé pour divers échantillons biologiques et synthétique. Cette méthode utilise des antioxydants comme réducteurs dans une réaction colorimétrique, dans laquelle les ions Fe^{3+} sont réduites en Fe^{2+} . La réduction des ions ferriques à un pH bas provoque la formation d'un complexe ferreux de couleur bleu à partir d'un complexe ferrique de couleur jaune (Figure 3) [43-45]. La variation de la coloration est mesurée par spectrophotométrie à 593 nm. [46] Le pouvoir réducteur d'un composé est associé à son pouvoir antioxydant, une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur [47].



Figure_2 : Mécanisme réactionnel du test FRAP entre le complexe tripyridyltriazine ferrique Fe(III)- TPTZ et un antioxydant (RH)

VI. RESULTATS ET DISCUSSION

Les propriétés anti oxydantes de nos dérivés de la 2-aminopyridine ont été évaluées par le test DPPH• et la réduction du ferrocyanure de potassium (FRAP).



Figure_3 : les structures testées

IV.1. Test de piégeage du radical libre DPPH•

La mesure du potentiel antioxydant de nos ligands via le DPPH• a été évalué par spectroscopie UV-visible en suivant le processus d'oxydation pour déterminer l'aptitude de ces produits à piéger les radicaux libres. Une mesure dont l'absorbance maximale se situe vers 517 nm dans le DMSO, la solution du DPPH• initialement violet, se transforme en **DPPH-H**, jaune pâle. Le virage vers cette coloration et l'intensité de cette dernière dépend de la nature, la concentration et le pouvoir anti oxydant de la substance à étudier.

Dosage :

Pour réaliser ce test, on a préparé des solutions mères dans laquelle on a dissout $2.50 \cdot 10^{-4}$ mol (80mg) de chaque ligand dans 1ml de DMSO ensuite ces solutions ont été diluées pour avoir des différentes concentrations et enfin on a ajouté 1000 μ L d'une solution contenant DPPH• a chaque concentration. Parallèlement, un témoin négatif est préparé en mélangeant 1000 μ L du DMSO avec 1000 μ L de la solution de DPPH•. La lecture de l'absorbance est faite contre un blanc préparé pour chaque concentration après 30 min d'incubation à l'obscurité et à la température ambiante. Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard ; l'acide ascorbique dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons et pour chaque concentration

Les résultats sont exprimés en tant qu'activité anti-radicalaire ou l'inhibition des radicaux libres en pourcentages (I %) en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ RSA} = \frac{(\text{Abs}_{\text{contrôle}} - \text{Abs}_{\text{st}})}{\text{Abs}_{\text{contrôle}}} \times 100\%$$

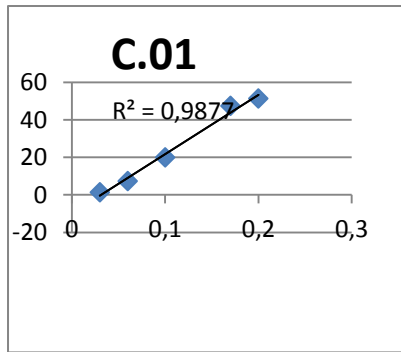
% RSA: Pourcentage de l'activité anti-radicalaire.

Abs_{st} : Absorbance de l'échantillon.

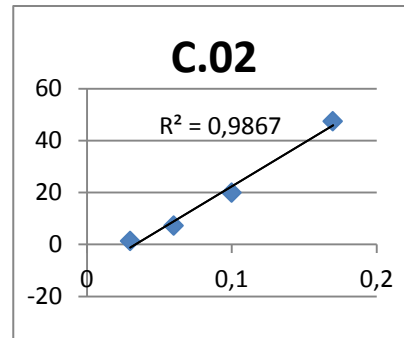
Abs Contrôle : Absorbance du contrôle négatif.

Pour calculer l'IC50, on détermine l'équation de la droite de régression linéaire pour chaque courbe (figures 3-6) et on calcule pour une inhibition de 50% de la concentration correspondante.

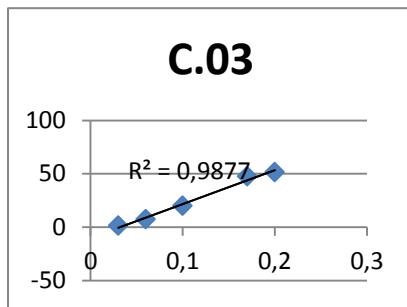
D'après les graphes (figs 3-6), on note que l'indice de régression est de 0.98, pour les échantillons C.01, C.02, C.03 et C.04 ce qui témoigne de l'affinité que possèdent nos structures vis-à-vis de la réduction du radical libre DPPH•.



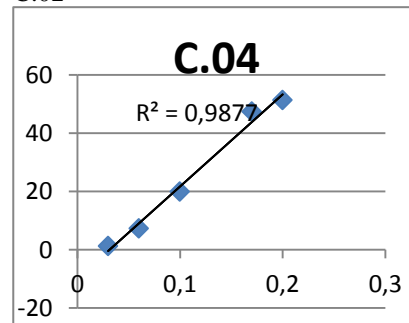
Fig_4 : courbe de régression linéaire de l'activité antioxydante du produit C.01



Fig_5 : courbe de régression linéaire de l'activité antioxydante du produit C.02



Fig_6 : courbe de régression linéaire de l'activité antioxydante du produit C.03



Fig_7 : courbe de régression linéaire de l'activité antioxydante du produit C.04

Les valeurs IC₅₀ déterminées en mmol/L, exprimant la concentration de l'antioxydant nécessaire pour le piégeage et la réduction de 50% de moles de DPPH^{*} présent dans une solution de DMSO sont résumés dans le tableau_1

Echantillons	Concentration (mg/L)	% d'inhibition	IC ₅₀ (mmol/L)
C.01	0.00	0.00	0.18
	0.03	01.55	
	0.06	15.16	
	0.09	22.05	
	0.13	26.54	
	0.16	30.33	
	0.21	43.39	
	0.26	51.12	
C.02	0.00	0.00	0.17
	0.02	00.80	
	0.11	25.90	
	0.18	43.70	
	0.22	51.80	
C.03	0	00.00	0,20
	0.03	06.23	
	0.06	14.58	
	0.09	22.44	
	0.15	37.90	
	0.20	47.88	

	0.24	59.35	
C.04	0.00	00.00	0.19
	0.03	01.30	
	0.06	07.31	
	0.10	20.00	
	0.17	47.47	
	0.20	51.38	
Vitamine C	0.01	57.04	0.21
	0,02	59.50	
	0,06	62.60	
	0,11	69.36	
	0.28	89.08	
BHT	0.09	24.90	0.64
	0.18	30.30	
	0.22	30.60	
	0.36	33.91	
	0.45	36.69	
	0.90	47.65	
	1.36	56.52	

Tableau 1 : Le pourcentage (%) d'inhibition du DDPH' en fonction des concentrations des échantillons et de l'acide ascorbique et le BHT à différentes concentrations après 30 min d'incubation.

Les résultats rassemblés dans le tableau 1, montrent que nos ligands C.01, C.02, C.03 et C.04 ont une similitude dans leur capacité de piégeage du radical libre.

Les résultats du pouvoir antioxydant des échantillons testés montrent que le pourcentage d'inhibition des solutions dissoutes dans le DMSO est supérieur à 50% à des concentrations allons de 0.03 à 0.3 mmol/L.

Selon les résultats rassemblés dans le tableau 1, on constate que nos ligands C.01, C.02, C.03 et C.04 ont montré une similitude dans leur capacité de piégeage du radical libre. En les comparant avec l'acide ascorbique (IC₅₀= 0.21 mmol/L, on peut dire que nos échantillons C.01-C.04 possèdent une bonne activité antioxydante, leur IC₅₀ sont respectivement de 0,18 ; 0,17 ; 0,20 ; 0,19 par contre le IC₅₀ du BHT s'élève à 0.64.

IV.2. Test de la réduction du fer FRAP

Une autre mesure du potentiel antioxydant de nos ligands a été faite. Cette méthode consiste à réduire le Fer (Fe³⁺) en sel de fer par les antioxydants. Ces derniers provoquent une coloration bleue qui indique le pouvoir réducteur du Fer.

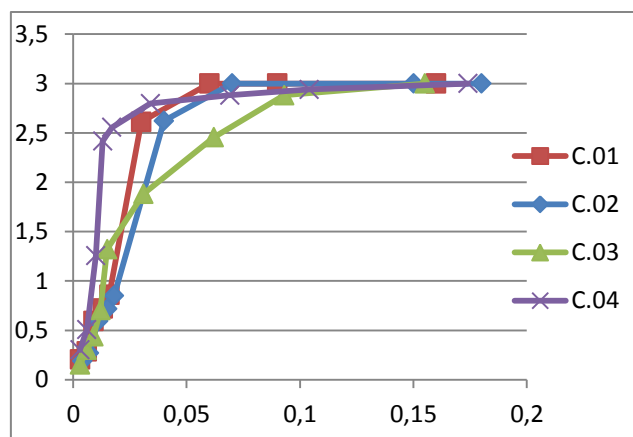
On a introduit dans des tubes à essai 500 µL de chaque solution contenant les ligands à différentes concentration (de 1 mg/ml à 50 mg/ml) mélangé avec 500 µL d'une solution

tampon (pH= 6.6) ensuite on ajoute 500 µL d'une solution de ferricyanure de potassium $K_3Fe(CN)_6$ à 1%. Après 20 min d'incubation dans un bain marie à 50 °C, la réaction est stoppée on y ajoutant 500 µL d'acide trichloracétique à 10%. L'ensemble est porté dans une centrifugeuse à 3000 tour pendant 12 min. et à la fin 2000 µL d'un aliquote surnageant est combinée avec 2000 µL d'eau distillée et 500 µL d'une solution aqueuse de $FeCl_3$ (Chlorure ferrique) à 0,1%. La lecture de l'absorbance est faite contre un blanc préparé pour chaque concentration à 700nm et le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard l'acide ascorbique dont l'absorbance a été mesurée dans les mêmes conditions que les échantillons et pour chaque concentration. Les résultats sont regroupés dans le tableau 2.

Echantils	Concentration (mg/ml) * 10 ⁻³	Absorbance cm ⁻¹	Echantillons	Concentration (mg/ml)* 10 ⁻³	Absorbance cm ⁻¹	
C.01	0.0	0.000		0.00	0.000	
	3.00	0.204		3.00	0.302	
	6.00	0.287		6.00	0.508	
	9.00	0.593		1.00	1.257	
	1.30	0.722		1.30	2.416	
	1.60	0.861		1.70	2.555	
	3.00	2.613		3.40	2.797	
	6.00	3.000		6.90	2,882	
	9.00	3.000		1.04	3,000	
	16.00	3.000		1.74	3,000	
C.02	0.00	0.000	Vitamine C	0.00	0.000	
	4.00	0.210		1.70	0.289	
	7.00	0.528		2.80	0.472	
	1.10	1.257		4.50	0.868	
	1.50	1.580		1.13	1.249	
	1.80	2.257		1.41	1.862	
	4.00	2.613		1.70	2.290	
	7.00	3.000		BHT	0.00	0.000
	1.50	3.000			2.30	0.900
	1.80	3.000			4.50	1.565
C.03	0.00	0.000		9.10	2.415	
	3.00	0.152		1.59	2.960	
	6.00	0.302		1.72	3.000	
	9.00	0.440		1.82	3.000	
	1.20	0.703		2.27	3.000	
	1.50	1.321		2.72	3.000	
	3.10	1.882				
	6.20	2.455				
	9.30	2.882				
	1.55	3.000				

Tableau_2 : résultats du pouvoir antioxydant par la méthode FRAP

Le graphe regroupant les concentrations de l'évaluation du pouvoir antioxydant de nos composés est le suivant :



Figure_5 : courbe d'évaluation du pouvoir antioxydant des ligands C.01-C.04 par la méthode FRAP

D'après le graphe qui exprime les résultats du deuxième test (FRAP) on note que nos échantillons possèdent une bonne capacité de neutralisation. Ce qui est en accord avec les résultats obtenus dans la méthode du piégeage du radical libre DPPH[•].

CONCLUSION

Les dérivés de la 2-aminopyridine synthétisés dans la première partie de ce travail ont montré une bonne activité antioxydante. Ceci peut être expliqué par le fait que nos structures sont riches en électrons (cycles aromatiques : phényle et pyridine).

Conclusion Générale

Ce travail de mémoire, nous a permis de réaliser la synthèse et la caractérisation d'une série de composés dérivés de la 2-aminopyridine et d'isoler des complexes dérivés de ces ligands synthétisés.

Une étude bibliographique nous a permis de mener à bien la synthèse de nos ligands et nous a donné une idée sur la synthèse des complexes.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé quatre ligands type 2-aminopyridine à partir des arylidènemallononitrile. Les réactions ont été réalisées en deux étapes, sans solvant et à des températures modérées. Les structures des composés isolés ont été caractérisées par les deux méthodes spectroscopiques IR et RMN¹H.

Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons préparé une série de complexes de cuivre et de cobalt dérivés des ligands synthétisés. Les complexes isolés sont stables, insolubles dans la majorité des solvants organiques et ont des points de fusion supérieurs à 260°C ce qui témoigne de leur stabilité. Les résultats des analyses IR des complexes isolés montrent bien que les ligands se coordonne à l'atome central et les spectres électroniques nous ont permis de proposer des géométries autour de l'ion métallique.

Dans la troisième et dernière partie de ce travail, nous avons évalué l'activité antioxydante des dérivés des 2-aminopyridine synthétisés par les deux méthodes analytiques disponibles au sein de notre laboratoire; la méthode DPPH[•] et la méthode FRAP. Les résultats de cette étude sont encourageants et montrent que ces composés peuvent avoir un avenir attrayant dans ce domaine.

En vue des résultats encourageants obtenus au cours de ce travail de mémoire, on souhaite développer et étendre plusieurs points sur le plan de la synthèse des ligands et des complexes ainsi que sur le plan des activités biologiques. Pour cela:

- Synthétiser d'autres ligands dérivés de la 2aminopyridine
- Synthétiser et caractériser les complexes.
- Elargir le spectre des activités biologiques des ligands et des complexes (activité anti bactérienne, anti fongique, anti inflammatoire, anti tumorale).

Références

- [1] M. MARINESCU., 2017, 2-AMINOPYRIDINE – A CLASSIC AND TRENDY PHARMACOPHORE, *Int J Pharm Bio Sci*, 8(2), 338-355.
- [2] G.D. Henry., 2002, «De novo synthesis of substituted pyridines» *Tetrahedron*, vol.60, 12 .6043-6061.
- [3] A.J. Roche, (1988), « *Koerner, Dewar, and the Structure of Pyridine* », *B. Hist. Chem.*, no 2, 4-6.
- [4] Hardinger, Steven. 2016, "Chemistry 14D: Lecture Supplement" 4th Ed. Hayden McNeil.
- [5] Hardinger, Steven. .2016, "Chichibabin Reaction". *Organic Chemistry at UCLA Illustrated Glossary*. Web.
- [6] F.Shi., S.Tu., F.Fang., T.Li., 2005, One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives under microwave irradiation without solvent. *Arkivoc*, 1, 137-142.
- [7] J.Tang., L.Wang., Y.Yao., L.Zhang., W.Wang., 2011, One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives catalyzed by ytterbium perfluorooctanoate [Yb (PFO) 3]. *Tetrahedron Letters*, 52 (4), 509-511.
- [8] J.F.Zhou., G.X.Gong., F.X.Zhu., 2009, Microwave promoted one-pot synthesis of 3-(2'-amino-3'-cyano-4'-arylpyrid-6'-yl) coumarins. *Chinese Chemical Letters*, 20 (1), 37-39.
- [9] N.Cheikh., D.Villemin., N.Bar., J.F.Lohier., N.Choukchou-Braham., B.Mostefa-Kara., J. Sopkova., 2013, A serendipitous conversion of enamionitriles with primary amines: a new synthesis of substituted 2-aminopyridine derivatives. *Tetrahedron*, 69 (3), 1234-1247.
- [10] D.Villemin., Z.Belhadj., N.Cheikh., N.Choukchou-Braham., N.Bar., J.F.Lohier., J. 2013, Solventless convenient synthesis of new cyano-2-aminopyridine derivatives from enamionitriles. *Tetrahedron Letters*, 54 (13), 1664-1668.
- [11] F.Belhadj., Z.Kibou., N.Cheikh., N.Choukchou-Braham., D.Villemin., 2015, *Tetrahedron Lett.*, 56, 5999-6002.
- [12] Z.Kibou., N.Cheikh., N.Choukchou-Braham., D.Villemin., J.F.Lohier., N.Bar., 2016, *Tetrahedron*, 72, 1653-1661.
- [13] B.Poola., W.Choung., M.H.Nantz., 2008, A mild, catalyst-free synthesis of 2-aminopyridines, *Tetrahedron*, 64, 10798–10801.
- [14] M.Vamos., N. D. P. Cosford., 2014, 2-Aminopyridines via Reaction of Pyridine N-Oxides and Activated Isocyanides *J. Org. Chem.* 2014, 79, 2274–2280.
- [15] M. A. Fuertes., C. Alonso., J. M. Perez., 2003, *Chemical Reviews*, 103 (3), 645-662.
- [16] N. J. Wheate., S. Walker., G. E. Craig., R. Oun., 2010, *Dalton Trans.*, 39, 8113–8127.
- [17] C. V. Sastri., D. Eswaramoorthy., L. Giribabu and B. G.Maiya., 2003, "DNA interactions of new mixed-ligand complexes of cobalt(III) and nickel(II) that incorporate modified phenanthroline ligands," *Journal of Inorganic Biochemistry*, vol. 94, no.1-2, 138–145.
- [18] C. Yenikaya., M. Poyraz., M. Sari., F. Demirci., H. Ilkimen and O. B'uy'ukg'ung'or., 2009, "Synthesis, characterization and biological evaluation Cu(II) complex with the mixed ligands 2,6-pyridinedicarboxylic acid and 2-aminopyridine" *polyhedron*, vol 28, no, 3526-3532.
- [19] B. Dojer., A. Pevec., P. Segedin ., 2010, "Cobalt(II) coordination compounds with acetate and 2-aminopyridine ligands: synthesis, characterization, structures and magnetic properties of two polymorphic forms," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 363, no. 7, 1343–1347.
- [20] M. A. S. Goher and T. C. W. Mak., 1984. "Preparation and structural characterization of di- μ -azido-bis[azido(2-aminopyridine) aquo]dicopper(II), [Cu(2-ampy)(N3)2(H2O)]2," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 85, no. 2, 117–122.
- [21] B. Kozlevčar., N. Lah., D. Zlindra., I. Leban and P. Segedin., 2001, "Copper(II) benzoates and acetates with 2-aminopyridine," *Acta Chimica Slovenica*, vol. 48, no. 3, 363–374.

- [22] L. Li and F. Yuan., 2012, "Synthesis and structural characterization of the heteroleptic nickel 2-aminopyridine complex of (acac)(CH₃COO)Ni(2-NH₂Py)₂," *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry*, vol. 42, no. 2, 205–208.
- [23] M. M. Mashaly., 2004, "Synthesis and characterization of some new oxorhenium(V) complexes with annulene derivatives and their biological activities," *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, vol. 34, no. 1, 115–144.
- [24] S. Nieto., J. Pérez., L. Riera., V. Riera and D. Miguel., 2009, "Metal complexes with two different hydrogen-bond donor ligands as anion hosts," *Chemical Communications*, no. 22, 3279–3281.
- [25] B. Dojer., A. Pevec., M. Jagodič., M. Kristl and M. Drogenik., 2012, "Three new cobalt(II) carboxylates with 2-, 3- and 4-aminopyridine: syntheses, structures and magnetic properties," *Inorganica Chimica Acta*, vol. 383, 98–104.
- [26] L.MEI., T.HAI MING., L.QIAN RONG., S. JIE., Y. S.ZHONG and L.LIANG., 2009, The synthesis of N–Zn, N–Cu complexes involving 2-amino pyridine and ethylenediamine ligands and application to the Henry reaction, *J. Chem. Sci.*, Vol 121, 435-440.
- [27] G.Sharma., A. Kumar Narula., 2015, Synthesis of Eu(III) complexes with 2-aminopyridine and 1,10-phenanthroline: Structural, optical, thermal and morphological studies, *Sensors and Actuators B* 215, 584–591.
- [28] Y.B.Amah Colette., M.O.Agwara., D.M.Yufanyi., M.As.Conde., R.Jagan and K.Oben Eyong, 2015, Synthesis, Crystal Structure, and Antimicrobial Properties of a Novel 1-D Cobalt Coordination Polymer with Dicyanamide and 2-Aminopyridine, *International Journal of Inorganic Chemistry*.
- [29] H.Gopinathan., N.Komathi and M.N. Arumugham., 2014, "synthesis, structure, DNA binding, cleavage and biological activity of cobalt (II) complexes derived from triethylenetetramine and 1,10 phenanthroline ligands," *Inorganica Chimica Acta*, vol 416, 93-101.
- [30] K. Sakai., N. Akiyama and M.Mizota., 2003, "Bis(2-aminopyridine)(2, 2'-bipyridine)-platinum(II) dinitrate dihydrate," *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, vol. 59, no. 7, pp. 459–461.
- [31] Z.F. Hung., Hai-yang Gao., L.Zhang and Q.Wu., 2008, 2-AMINOMETHYLPYRIDINE NICKEL(II) COMPLEXES- SYNTHESIS MOLECULAR STRUCTURE AND CATALYSIS OF ETHYLENE POLYMERIZATION, *Chinese Journal of polymer science*, Vol 26, 567-573.
- [32] S.Prashant., R.K.S. Dhakarey., (2009),SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND ANTIMICROBIAL STUDIES OF METAL COMPLEXES WITH SCHIFF BASES DERIVED FROM 2-THIENYL GLYOXAL, *Rasayan j.chem.* Vol.2, No.4, 869-874
- [33] P. A Kulkarni., S.I. Habib., D. V. Saraf., M. M. Deshpande., 2012, Synthesis, Spectral Analysis and Antimicrobial Activity of some new transition metal complexes derived from 2, 4-dihydroxy acetophenones, *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, vol 3, 107-113.
- [34] G. Tantarua., M.-C. Popescub., V.Bilda., A. Poiatac., G. Lisad and C. Vasileb., 2012, Spectroscopic, thermal and antimicrobial properties of the copper(II) complex of Schiff base derived from 2-(salicylidene) aminopyridine, *Appl. Organometal. Chem.*, 26, 356–361.
- [35] Z.kibou, 2013, these de doctorat " nouvelle voies de synthèse des hétérocycles azotés dans les condition de la chimie vert : application aux 2-Pyridones, 2-Aminopyridine et Chroménopridines.
- [36] I.Belfilali., 2010, thèse de majister, université de tlemce.
- [37] Boulred soumia., 2010, thèse de majister, université de tlemce.
- [38] E.Boureille., 2012, Introduction aux radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène

- [39] T. Desmier., 2016, Thèse de doctorat “Les Antioxydants De Nos Jours: Définition et Application”, Faculté de Pharmacie, Université de Limoges.
- [40] GEORGIEVA S., BOYADZHIEV L., ANGELOV G., 2010. Caractérisation des vins bulgares par leur capacité antioxydant. *Revue de génie industriel.* (5):124-132.
- [41] BRAND-WILLIAMS W., CUVELIER M E., BERSET C., 1995. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Lebensmittel-Wissenschaft und Technologie.* (28): 25-30.
- [42] POPOVICI C., SAYKOVA I., TYLKOWSKI B., 2009. Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue de Génie Industriel.*
- [43] MOLYNEUX P., SONGKLANAKARIN J., 2004. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Sciences Technology .Vol 26 (2) : 211-219.*
- [44] MAATAOUI B S., HMYENE A., HILALI S., Activités anti-radicalaires d'extraits de jus de fruits du figuier de barbarie (*Opuntia ficus indica*). *Lebanese Science Journal.* (1):3-8, 2006.
- [45] ATHAMENA S., CHALGHEM I., KASSAH-LAOUAR A., LAROUÏ S., KHEBRI S., 2010. Activité anti-oxydante et antimicrobienne d'extraits de *Cuminum cyminum L.* *Lebanese Science Journal.* Vol 11 (1):72p.
- [46] BOUGANDOURA N., BENDIMERAD N., 2013. Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha ssp. Nepeta (L.)* Briq. *Nature & Technologie.* (9): 15p.
- [47] MEDDOUR A., YAHIA M., BENKIKI N., AYACHI A., 2013. Étude de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'un ensemble des parties de la fleur du capparid spinosa l. *Lebanese Science Journal.* Vol 14 (1): 52p.