

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID-TLEMCEM

FACULTE DES SCIENCES

LCSCO

Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique

DEPARTEMENT DE CHIMIE

Thèse de Doctorat en Chimie

Option : Catalyse et Chimie Verte

Présentée par : M^{elle} BELHADJ Fatima

Intitulée:

Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux systèmes aza-hétérocycliques : application aux aminopyridines, aminopyridopyrimidines et chromenopyrimidines

Soutenue le 25 Février 2016

Devant le Jury :

Président: Mr Chewki ZIANI-CHERIF

Pr à l'Université de Tlemcen

Examineurs: Mme Ayada DJAFRI

Pr à l'Université d'Oran 1

Mme Salima SAIDI-BESBES

Pr à l'Université d'Oran 1

Mr Didier VILLEMIN

Pr à l'ENSICAEN – France

Mme Noria MERAD

MCA à l'Université de Tlemcen

Encadrant: Mr Noureddine CHOUKCHOU-BRAHAM

Pr à l'Université de Tlemcen

Invitée: Mme Zahira KIBOU

MCB au CU de Ain Temouchent

Dédicace

A mes très chers parents, pour leur encouragement, tendresse, amour et soutien durant mes études ; vous trouverez ici le fruit de vos sacrifices, et je souhaite d'avoir réalisé l'un de vos rêves par ce travail

A mes très chers frères : Mounir, Fouad, Khaled, Abdeldjalil, et le petit sofiane pour leur amour, patience et compréhension.

A ma nièce Kawter Firdaous et mes neveux Mohammed Islam et Mohammed Yassine

A mes cousines Zahia, Yamina et Fatiha

A tous mes amis

A toute ma famille

A tous ceux qui me sont chers ;

Pour leur présence de tous les instants,

Pour le soutien qu'ils m'ont apporté,

Avec toute mon affection et ma reconnaissance.

Je dédie ce travail

MERCI.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen, sous la direction de Monsieur CHOUKCHOU-BRAHAM Noureddine, Professeur à l'Université de Tlemcen, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour sa bonne humeur, son enthousiasme, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail, et surtout l'aide précieuse qu'il m'a apportée pour la réalisation de ce manuscrit. Je n'oublie pas la totale confiance qu'il m'a accordée à de nombreuses reprises.

Tout d'abord, j'adresse mes plus vifs remerciements à Monsieur le directeur du laboratoire BACHIR Redouane, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique.

Je voudrais exprimer ma profonde gratitude à Madame Belhadj Zahira née Kibou Maitre de Conférences B au centre universitaire Ain Témouchent, pour avoir accepté de participer à mon jury comme invité, et de m'avoir guidé tout au long de ces années de thèse. Merci encore pour ton amitié, ta gentillesse, tes conseils et ta disponibilité.

J'exprime également, toute ma reconnaissance à Monsieur, Ziani-Cherif Chewki, Professeur à l'Université de Tlemcen, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Mes sincères remerciements sont adressés à Monsieur, Villemin Didier, Professeur à l'Université de Caen, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude pour l'accueil chaleureux qu'il m'a réservé dans son laboratoire, et d'être membre du jury pour juger ce travail. Je n'oublie pas ses conseils et son aide constante et efficace durant mes séjours à Caen, FRANCE.

Je tiens à remercier Madame DJAFRI Ayada, Professeur à l'Université d'Oran 1, qu'elle trouve ici ma profonde reconnaissance et gratitude pour sa présence au jury de cette thèse.

Je remercie également Madame SAIDI-BESBES Salima, Professeur à l'Université d'Oran 1, pour avoir accepté d'être examinatrice de ce travail. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à ce manuscrit et pour le temps que vous y avez consacré.

Je voudrais remercier aussi Madame, MERAD Noria, Maitre de Conférences A à l'Université de Tlemcen, qui a porté un intérêt considérable à ce travail et qui n'a pas hésité à participer au jury de cette thèse.

Je voudrais remercier encore Monsieur, BENABDALLAH Mohammed, Maitre de conférences B à l'Université de Tlemcen, pour son aide, ses encouragements et ses conseils.

Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont déployé tant d'effort pour assurer ma formation.

Mes remerciements s'adressent également à :

Rémi Legay et Baptiste Rigaud pour les analyses RMN, Karine Jarsalé pour les analyses en spectroscopie de masse (Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thio-organique LCMT, ENSICAEN de Caen, France).

Mokri Fatima zahra, Nacer Amina et Negadi Sofiane pour les analyses IR (Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique LCSCO, Tlemcen).

Bensaha Wassila pour sa gentillesse et son aide.

Je remercie chaleureusement toutes les personnes du laboratoire de catalyse et Synthèse en Chimie Organique, qui m'ont accompagné durant ces années de doctorat et plus particulièrement Ghanyia, Amina, Naoual, Souhila, Fatiha et Sarra pour tous les bons moments passés ensemble ainsi que pour leur bonne humeur, leur gentillesse et l'ambiance joyeuse mise au laboratoire.

Je remercie vivement M^{elle} DKHICI Mebrouka pour le soutien et l'aide précieuse qu'elle m'a apportée durant mes séjours à Caen.

Mes sincères remerciements, de tout cœur vont droit à mes très chers parents, pour leur soutien tout au long de ce travail. Je vous serais à jamais reconnaissante d'avoir cru en moi et de m'avoir offert tout ce dont j'avais besoin pour en arriver là. Cette thèse est le résultat de toutes ces années d'efforts que nous avons fourni ensemble.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	1
INTRODUCTION GENERALE	5
I. INTRODUCTION	7
II. PRESENTATION DU SUJET	8
CHAPITRE I : LES 2-AMINOPYRIDINES	13
I. INTRODUCTION	15
II. LES 2-AMINOPYRIDINES	15
II.1. Propriétés biologiques des 2-aminopyridines	16
II.2. Synthèses décrites en littératures des 2-aminopyridines	17
II.2.1 Synthèses des 2-aminopyridines à partir des aldéhydes et des cétones	17
II.2.2. Synthèse des 2-aminopyridines à partir des cétones α,β -insaturées	18
II.2.3. Synthèse des 2-aminopyridines à partir des arylidènemalononitriles	19
II.2.4. Autres synthèses des 2-aminopyridines	20
III. Notre synthèse des 2-aminopyridines	22
III.1. Etape 1 : synthèse des arylidènemalononitriles	22
a) Synthèse des arylidènemalononitrile décrite en littérature	22
b) Notre synthèse	24
III.2. Etape 2 : condensation en 2-aminopyridines	24
III.3. Mécanismes de formation des 3-cyano-2-aminopyridines	28
IV. REACTIVITE DES 2-AMINOPYRIDINES	29
IV.1. Réaction des 2-aminopyridines avec le diméthylacétaldiméthylformamide	30
IV.1.1. Exemples des synthèses d'hétérocycles utilisant le DMFDMA	30
a) Utilisation des formamide acétals comme agents alkylants	30
b) Utilisation des formamide acétals comme agents formylants	30
IV.1.2. Synthèses des formamidines décrites en littératures	31
IV.1.3. Notre synthèse des formamidines 14-20	33
IV.1.4. Mécanisme de formation des formamidines	35
IV.2. Réaction des 2-aminopyridines avec l'anhydride acétique	36
IV.3. Réaction des 2-aminopyridines avec le cyclohexanone	38
IV.4. Réaction des 2-aminopyridines avec l'acide sulfurique	41
V. CONCLUSION	43
VI. REFERENCES	44
CHAPITRE II : LES 4-AMINOPYRIDO[2,3-<i>d</i>]PYRIMIDINES	51
I. INTRODUCTION	53
II. LES PYRIDO[2,3- <i>d</i>]PYRIMIDINES	54

II.1. Propriétés biologiques des pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidines	54
II.2. Rappel bibliographique sur les protéines kinases	56
II.2.1. Généralité	56
a) Définition	56
b) Structure globale	56
II.2.2. Classification des protéines kinases	56
a) Les Tyrosine Kinases	57
b) Les Sérine/Thréonine Kinases (S/TK)	57
II.2.3. Les inhibiteurs des protéines kinases	57
II.3. Synthèse décrites en littératures des 4-aminopyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidines	58
II.3.1. Synthèse des 4-aminopyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidines à partir de la pyrimidine	58
a) Utilisation des dialdéhydes	58
b) Utilisation de β -cétoesters	59
c) Utilisation d'énaminocétones	59
d) Synthèse par cyclisation	60
II.3.2. Synthèse des pyrido[2,3- <i>d</i>]pyrimidines à partir de pyridines substituées	61
a) A partir de 2-aminopyridines	61
b) A partir d'acide 2-aminonicotinique	63
c) A partir des nicotinonotriles	64
III. NOS SYNTHÈSES DES 4-AMINO[2,3- <i>d</i>]PYRIMIDINES	66
III.1. A partir des Formamidines	66
III.2. Synthèse en One pot à partir des 3-cyano-2-aminopyridines	72
IV. CONCLUSION	79
V. REFERENCES	80
CHAPITRE III : LES CHROMENO[2,3-<i>d</i>] PYRIMIDINES	85
I. INTRODUCTION	87
II. STRUCTURE ET PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES [2,3- <i>d</i>]-PYRIMIDINES	87
III. SYNTHÈSE DES 4-AMINO-5 <i>H</i> -CHROMENO [2,3- <i>d</i>]PYRIMIDINES DÉCRITES EN LITTÉRATURE	89
IV. NOTRE SYNTHÈSE DES 4-AMINO-5 <i>H</i> -CHROMENO [2,3- <i>d</i>] PYRIMIDINES	91
III.1. Etape 1 : Synthèse des 2-amino-3cyano-4 <i>H</i> -chromènes	91
a) Propriétés biologiques	91
b) Synthèse des 2-amino-3-cyano-4 <i>H</i> -chromènes décrites dans la littérature	92
c) Application en synthèse	95
d) Mécanismes de formation des 2-amino-3-cyano-4 <i>H</i> -chromènes	97

III.2. Etape 2 : Condensation en 4-amino-5 <i>H</i> -chroméno[2,3- <i>d</i>]pyrimidines 71-78	98
a) Exemples de l'acétate de formamidines (FA) dans la synthèse organique	98
b) Utilisation de l'acétate de formamide dans notre synthèse	99
V. NOTRE SYNTHÈSE DES 4,8-DIACÉTOXY-2-MÉTHYL-5 <i>H</i> -CHROMÉNO[2,3- <i>d</i>]PYRIMIDINES	103
VI. CONCLUSION	106
VII. REFERENCES	107
CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE	113
MATERIEL ET METHODES	115
I. Synthèse des alcènes 1-3	116
II. Synthèse des 2-aminopyridines 4-13	118
III. Synthèse des formamidines 14-20	126
IV. Synthèse des 2-diacétylaminopyridines 21-25	132
V. Synthèse des 5-aminonaphthyridines 26-29	136
VI. Synthèse des isoxazolopyridinones 30-34	140
VII. Synthèse des 4-aminopyridopyrimidines 35-62	144
VIII. Synthèse des 2-aminochromènes 63-70	168
IX. Synthèse des 4-aminochroménopyrimidines 71-78	175
X. Synthèse des 4,8-diacétoxychroménopyrimidines 79-85	181
CONCLUSION GENERALE	187
ANNEXES	193

ABBREVIATIONS

ABREVIATIONS

Unités :

°C : degré Celsius

cm : centimètre

éq : nombre d'équivalents

h : heure

Hz : hertz

mg : milligramme

min : minute

mL : millilitre

mol : mole

ppm : partie par million

Réactifs :

$(\text{NH}_4)_2\text{CO}_3$: carbonate d'ammonium

[Bmim]BF₄ : 1-Butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate

[EtNH₃]NO₂ : nitrate d'éthyl ammonium

CaCO₃ : calcite

CaF₂ : fluorite

DBU : 1,8-diaabicyclo[5,4,0]undèn-7-ène

DMF-DEA : N,N-diméthylformamide diéthylacétal

DMF-DMA : N,N-diméthylformamide diméthylacétal

Et₃N : triéthylamine

FA : acétate de formamidine

H₂SO₄ : acide sulfurique

K₂CO₃ : carbonate de potassium

KOH : hydroxyde de potassium

LiClO₄ : perchlorate de lithium

NaCl : chlorure de sodium

NH₄OAc : acétate d'ammonium

NMP : N-méthyl-2-pyrrolidone

POCl₃ : trichlorure de phosphoryle

TBAF : fluorure de tétrabutylammonium

Yb(PFO)₃ : ytterbium perfluorooctanoate

Solvants :

Ac₂O : anhydride acétique

AcOEt : acétate d'éthyle

AcOH : Acide Acétique

CH₂Cl₂ : dichlorométhane

DMF : diméthylformamide

EtOH : éthanol

Groupements chimiques :

R : allyle

Ar : aryle

Et : éthyle

Me : méthyle

OAc : acétate

Ph : phényle

Chromatographie et spectroscopie :

CCM : chromatographie sur couche mince

d : doublet

HRMS (S.M.) : spectre de masse haute résolution

IR : infrarouge

J : constante de couplage

m : multiplet

PF : point de fusion

RMN ¹³C : résonance magnétique nucléaire du carbone 13

RMN ¹H : résonance magnétique nucléaire du proton

Autres :

aq : Aqueux

cat : catalyseur

coll. : collaborateurs

M.O : micro-ondes

PK: protéine kinase

Rdt : rendement

Ser/Thr : sérine/Théonine kinase

t.a : température ambiante

TK : tyrosine kinase

INTRODUCTION GENERALE

I. INTRODUCTION :

La recherche en chimie organique s'est orientée, ces dernières années, vers la découverte de nouvelles méthodologies de synthèse flexibles et modulables permettant l'obtention de nouvelles molécules biologiquement actives. Les méthodes de synthèse sont si nombreuses et performantes que la question n'est plus de savoir si la préparation d'une cible moléculaire est réalisable, mais plutôt comment elle doit être réalisée.

Pour cela établir un plan de synthèse idéale pour une molécule complexe constitue un des défis les plus excitants pour le chimiste organicien. Cet exercice demande beaucoup d'imagination, mais aussi une grande connaissance et une longue expérience dans le domaine.

La chimie organique en tant que discipline scientifique a introduit plusieurs technologies nouvelles telles que la chimie combinatoire, et plusieurs nouvelles techniques telles que la synthèse organique sous micro-onde, afin d'accélérer le processus de découverte de nouvelles molécules hautement fonctionnalisées.

La chimie hétérocyclique représente une thématique importante en chimie organique et en chimie médicinale, en effet les hétérocycles constituent l'architecture de base de nombreux composés biologiques naturels ou synthétiques. Dans ce contexte et depuis plusieurs années, une partie des recherches menées dans notre laboratoire est consacrée au développement de nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocycles.

L'objectif de ce travail de thèse consiste, d'une part, à développer de nouvelles méthodologies de synthèse d'hétérocycles azotés en respectant les préceptes de « la chimie verte » et d'autre part à synthétiser de nouvelles structures hétérocycliques originales.

II. PRESENTATION DU SUJET

La préparation de composés chimiques hétérocycliques azotés est toujours d'actualité en raison de leur apport essentiel dans l'industrie pharmaceutique et agrochimique. Ce pendant, les recherches en chimie organique qui visent des applications industrielles ne peuvent plus se limiter aujourd'hui à la synthèse d'une molécule à forte valeur sans tenir compte de l'environnement. Il s'agit donc de mettre en œuvre des séquences chimiques en respectant des critères économiques et écologiques. Le développement de ces travaux a concouru à l'émergence d'un nouveau concept : la chimie verte ou « *green chemistry* ».

Dans cette optique, le développement de nouvelles méthodologies de synthèse d'hétérocycles azotés qui répondent aux préceptes de la chimie verte constitue une des préoccupations majeures dans notre travail. Nous nous sommes intéressés à la synthèse de trois familles : les 2-aminopyridines, les 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines et les 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines (Figure 1).

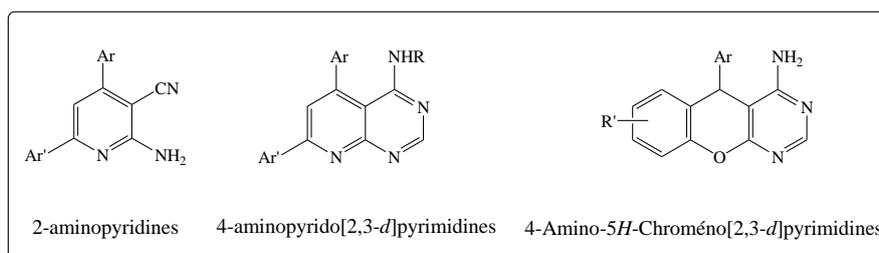


Figure 1 : Structure des trois familles.

Ce manuscrit s'articulera autour de quatre parties. Dans **le premier chapitre**, nous étudierons les 2-aminopyridines, plus particulièrement les 3-cyano-2-aminopyridines. Ces structures forment une classe de composés intéressante pour les chimistes organiciens en raison de leurs différentes activités biologiques. De plus elles sont utilisées comme « briques moléculaires » pour la construction de divers hétérocycles azotés. De notre côté, nous avons développé une nouvelle réaction multicomposant pour la synthèse des 3-cyano-2-aminopyridines, qui s'effectue dans les conditions de la chimie verte (Schéma 1).

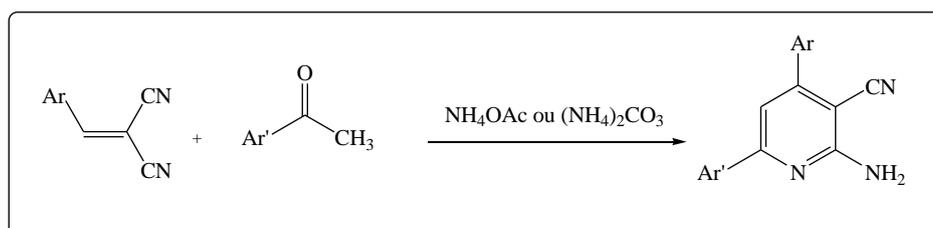


Schéma 1 : Synthèse des 3-cyano-2-aminopyridines.

Dans le but d'étudier la réactivité de nos 3-cyano-2-aminopyridines et en se basant sur la présence des groupements « NH₂ » et « CN » dans le cycle pyridinique, nous avons réussi à synthétiser une large variété d'hétérocycles azotés nouveaux (Schéma 2).

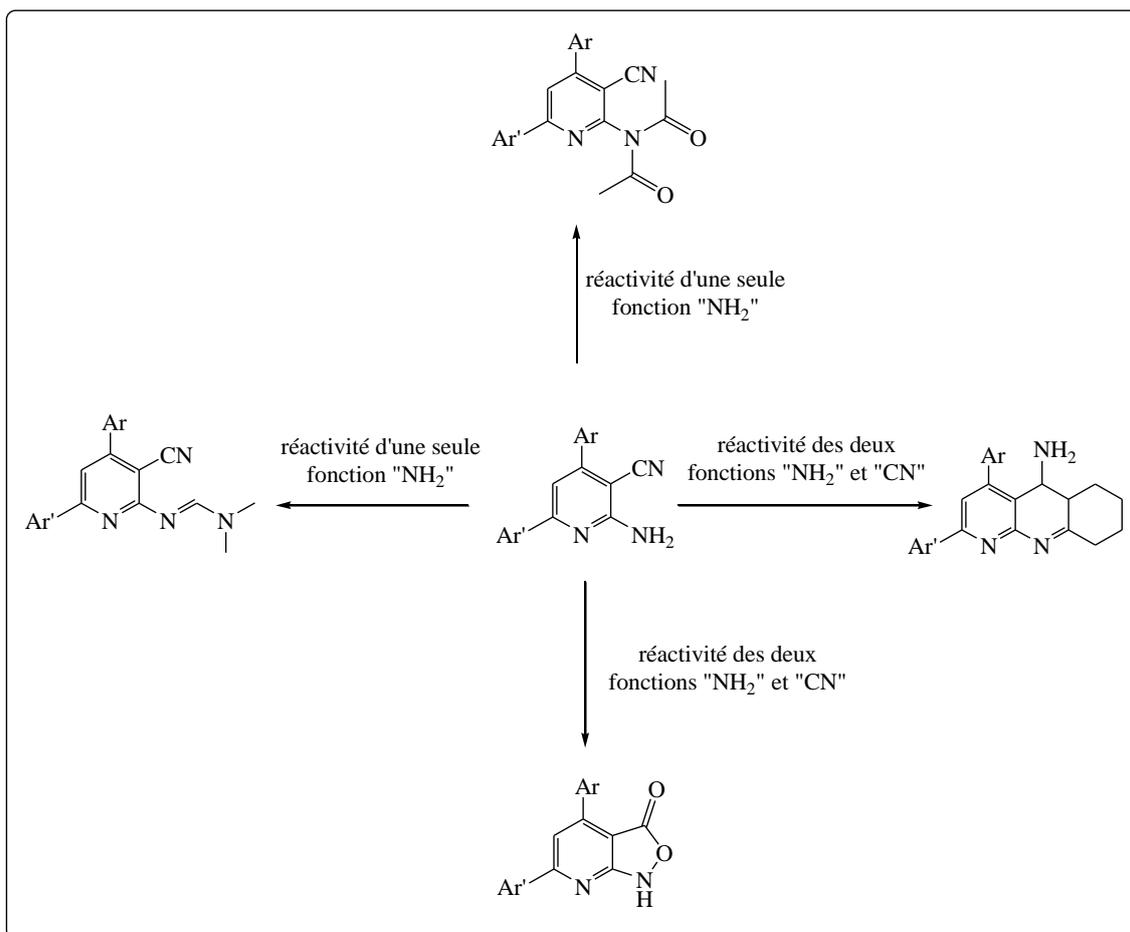


Schéma 2 : Synthèse de divers hétérocycles azotés à partir des 2-aminopyridines

Dans le **deuxième chapitre**, nous nous sommes intéressés à la synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines, ces motifs constituent une classe importante de composés hétérocycliques azotés, issue de plusieurs composés naturels aux activités biologiques très variées. De notre part, nous avons développé deux nouvelles voies de synthèses faciles et efficaces pour la préparation des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines. La première méthode est basée sur l'attaque nucléophile des amines primaire sur les formamidines synthétisées, et la deuxième voie repose sur l'utilisation d'une nouvelle réaction multicomposant à partir des 3-cyano-2-aminopyridines comme précurseurs de départ (Schéma 3).

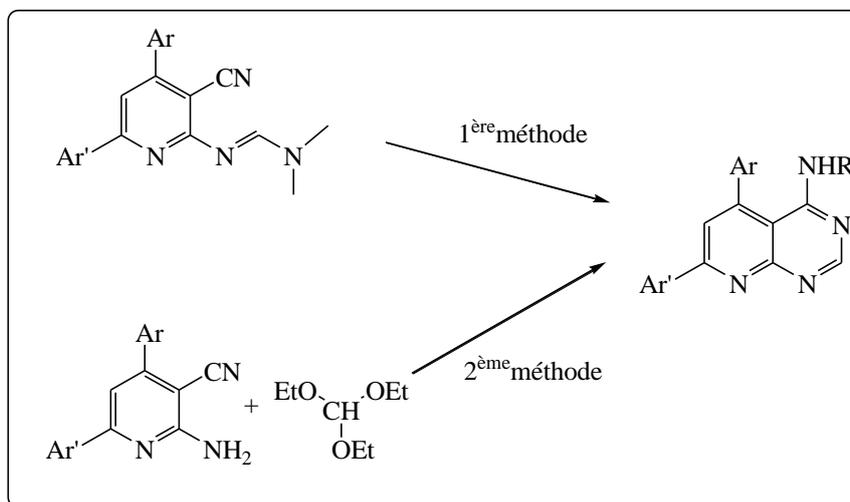


Schéma 3 : Synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Dans le **troisième chapitre**, nous discuterons des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines qui sont des hétérocycles aromatiques possédant dans leur structure deux motifs intéressants : les chromènes et les pyrimidines. Ces composés sont responsables d'activités biologiques et thérapeutiques intéressantes et très variées. De notre part, nous présenterons une nouvelle synthèse simple, rapide et efficace pour la préparation des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines à partir des 2-amino-4*H*-chromènes synthétisés.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé les 2-amino-4*H*-chromènes par un procédé en one pot à partir d'un dérivé du résorcinol, d'un dérivé du benzaldéhyde et du malononitrile selon trois méthodes (Schéma 4) :

- utilisation de carbonate de potassium dans l'eau et à température ambiante (A) ;
- utilisation de carbonate de potassium sans solvant et avec chauffage classique (B) ;
- sans base et sous micro-onde (C).

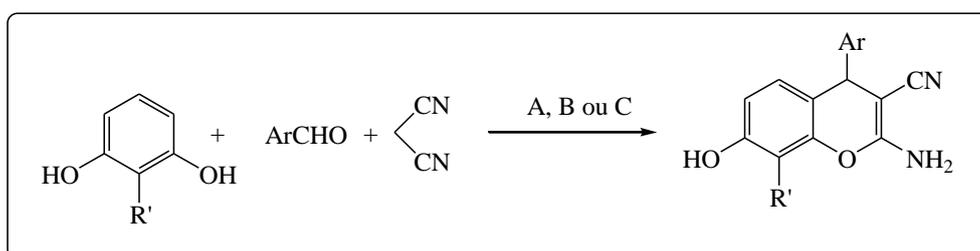


Schéma 4 : Synthèse des 2-amino-4*H*-chromènes

Par la suite, nous avons considéré les produits des réactions précédentes comme précurseurs principaux pour la synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines en réalisant les réactions en milieu sec et sous irradiation micro-onde (Schéma 5).

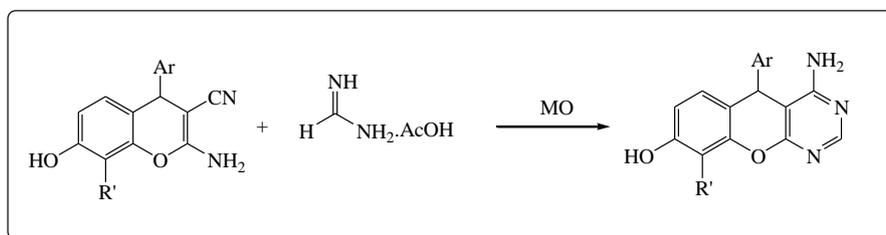


Schéma 5 : Synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines

La facilité de cette méthode nous a permis d'étendre cette réaction à la synthèse des 4,8-diacétoxy-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines en additionnant de l'anhydride acétique sur les 2-amino-4*H*-chromènes (Schéma 6).

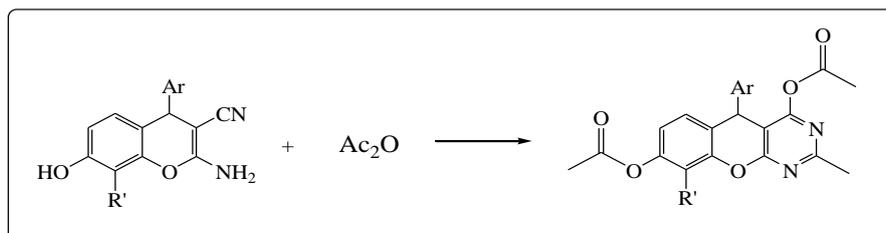


Schéma 6 : Synthèse des 4,8-diacétoxy-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines

Dans toutes ces synthèses, nos conditions réactionnelles répondent parfaitement aux impératifs de la chimie verte.

Dans le **quatrième et dernier chapitre**, nous présenterons tous les modes opératoires de toutes les molécules synthétisées avec leurs différentes caractéristiques et analyses spectroscopiques.

Enfin, nous concluons sur l'efficacité et la simplicité des méthodes développées et sur la diversité des structures obtenues et non connues dans la littérature. Et nous terminerons par une proposition de quelques perspectives liées à ce travail.

CHAPITRE I
LES 2-AMINOPYRIDINES

I. INTRODUCTION

Les 2-aminopyridines présentent un intérêt biologique très important, ces motifs ont été largement étudiés au cours de ces dernières années. L'enjeu actuel pour le chimiste organicien est d'une part d'élaborer de nouvelles structures et d'autre part d'être capable de fonctionnaliser ces composés dans le but d'améliorer leurs propriétés.

De ce chapitre, après une brève description des différentes propriétés biologiques des 2-aminopyridines et leurs différentes voies de synthèse décrites dans la littérature nous présenterons en détail les résultats obtenus pour la préparation et la réactivité de nos molécules.

II. LES 2-AMINOPYRIDINES

Les 2-aminopyridines (Figure 1) sont des hétérocycles aromatiques appartenant à la famille des amidines hétérocycliques¹. Ces structures constituent depuis longtemps un objectif majeur et une préoccupation permanente pour de nombreux chercheurs en raison de leur intérêt synthétique et biologique.

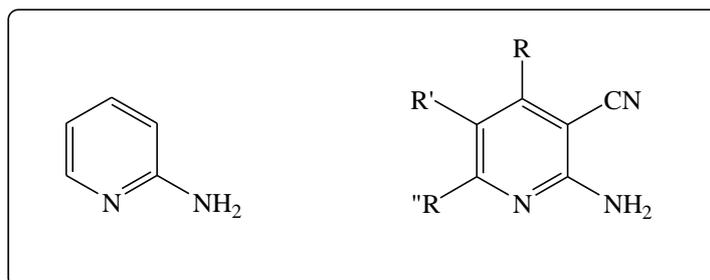


Figure 1 : structure générale des 2-aminopyridines

II. 1. Propriétés biologiques des 2-aminopyridines :

Les 2-aminopyridines présentent des activités anti-inflammatoires², antifongiques³, antimicrobiennes⁴, antivirales⁵, anti-tumorales⁶ et antituberculeuses⁷. Les analogues des 4-méthyl-2-aminopyridines ont montré une activité inhibitrice des enzymes NO-synthases produisant le monoxyde d'azote NO⁸.

Récemment, ils ont été identifiés comme inhibiteurs puissants de la IKK- Béta Kinase⁹, du récepteur antagoniste de A_{2a} de l'adénosine¹⁰ et de l'intégrase du VIH-1¹¹.

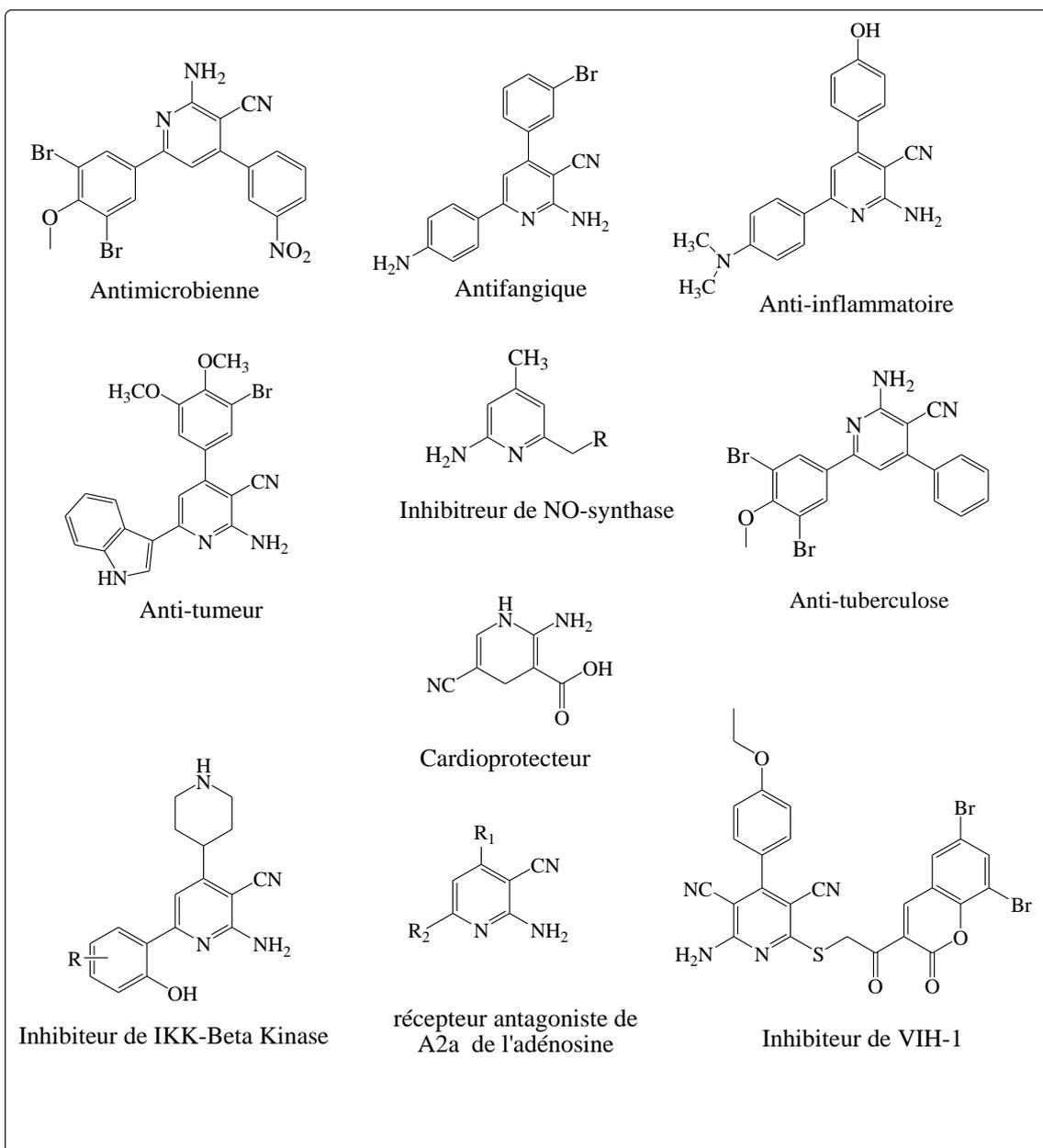


Figure 2 : Exemples des activités biologiques des 2-aminopyridines

II. 2. Synthèses décrites en littératures des 2-aminopyridines:

L'importance biologique de ces molécules a encouragé les chimistes organiciens non seulement à développer des synthèses efficaces de cibles connues, mais également à générer des

analogues ou de nouvelles structures. Dans cette optique, de nombreuses stratégies de synthèse ont été proposées dans la littérature pour la préparation des 2-aminopyridines¹²⁻¹⁵. Nous présentons dans cette partie les synthèses qui sont en relation avec notre propre travail.

II.2.1 Synthèses des 2-aminopyridines à partir des aldéhydes et des cétones :

Quelques protocoles synthétiques ont été rapportés dans la littérature pour la synthèse des 2-aminopyridines en une seule étape dans un procédé one pot¹⁶⁻¹⁸. L'approche la plus employée pour la préparation de ce type de composé est basée sur la condensation des aldéhydes aromatiques, des dérivés de l'acétophénone, du malononitrile et de l'acétate d'ammonium.

F. Shi et coll.¹⁹ ont publié, en **2005**, la synthèse des 2-aminopyridines à partir des aldéhydes aromatiques, de dérivés de l'acétophénone, du malononitrile et de l'acétate d'ammonium. La réaction se fait sans solvant et sous irradiations micro-ondes. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 72-86 % (Schéma 1).

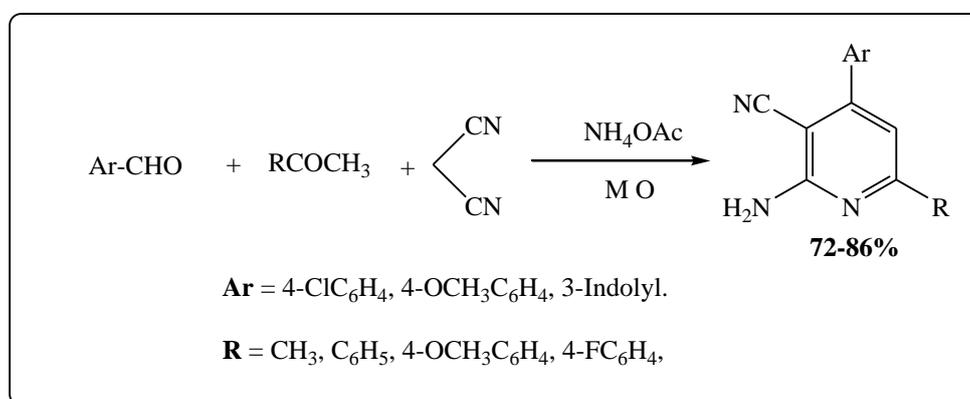


Schéma 1 : Synthèse de F. Shi

Par la suite, plusieurs groupes ont repris la méthode utilisée par Shi et coll. mais en modifiant les conditions de la réaction, par exemple : J. Tang et coll.²⁰, en **2011**, ont utilisé un catalyseur à base de l'ytterbium Yb(PFO)₃ pour obtenir les 2-aminopyridines avec de bons rendements 60 à 95 % (Schéma 2).

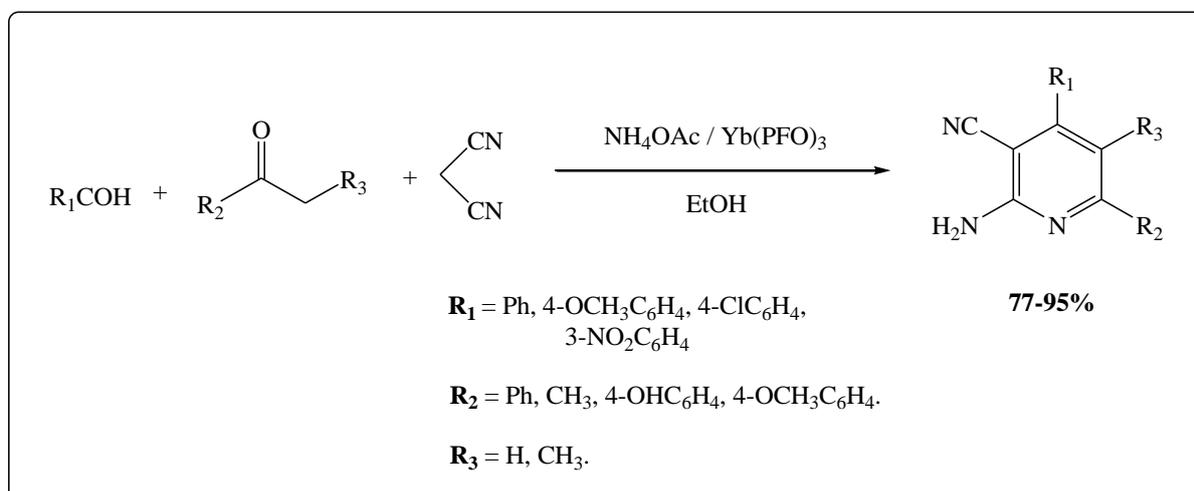


Schéma 2 : Synthèse de J. Tang

Dans la même année, F. Zhang et coll.²¹ ont utilisé la 1-(1H-indol-3-yl)éthanone comme cétone active. De plus ils ont remplacé l'éthanol par le toluène. La réaction est portée à reflux pendant 8 h. Les différents 2-aminopyridines sont obtenus avec 21 à 48 % de rendements (Schéma 3).

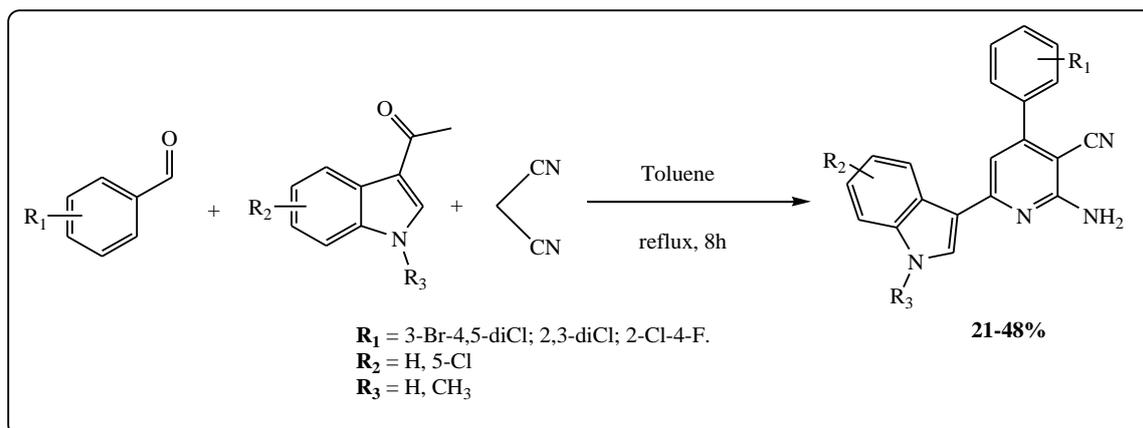


Schéma 3 : Synthèse de F. Zang

Comme nous pouvons le constater, ces synthèses se font selon des réactions multicomposant en une seule étape et dans le même réacteur. Les différentes 2-aminopyridines synthétisées sont obtenues avec de bons rendements, mais il y a un inconvénient pour certaines réactions : c'est l'utilisation des solvants toxiques comme le toluène.

II.2.2. Synthèse des 2-aminopyridines à partir des cétones α,β -insaturées :

Récemment, une autre approche a été mise en œuvre pour la synthèse des 2-aminopyridines basée sur la condensation des cétones α, β - insaturées avec le malononitrile et l'acétate d'ammonium²²⁻²³. Cette stratégie a permis d'obtenir de nombreuses 2-aminopyridines par une simple variation des composés 1,3-diaryl-prop-2-èn-1-ones de départ.

En 2009, S.R. Sarda et coll.²⁴ ont préparé les 2-aminopyridines par une condensation de la chalcone, du malononitrile et de l'acétate d'ammonium en présence du nitrate d'éthylammonium comme catalyseur dans l'éthanol. Ils ont obtenu d'excellents rendements (Schéma 4).

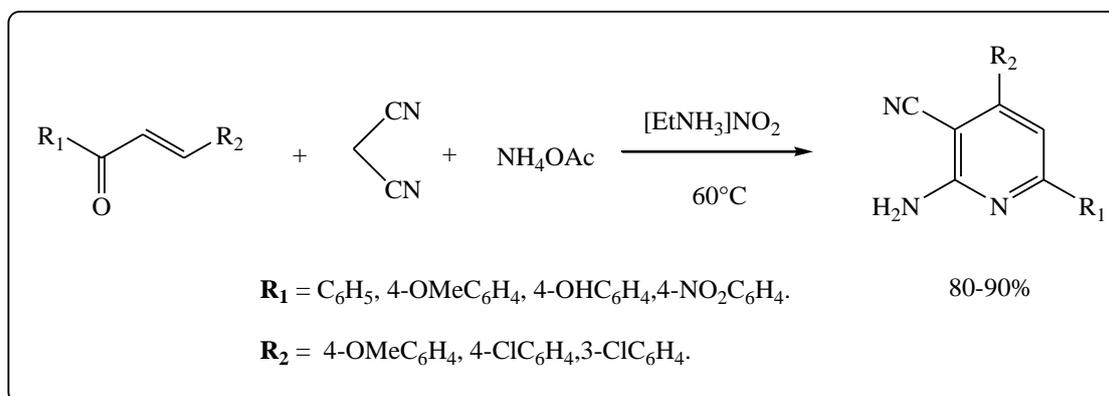


Schéma 4 : Synthèse de S.R. Sadra

En **2011**, N. Kumar et coll.²⁵ ont établi une autre voie de synthèse basée sur la condensation des différents dérivés de la chalcone avec le malononitrile en présence de l'acétate d'ammonium. La réaction se fait sans solvant et à reflux pendant 8 h (Schéma 5).

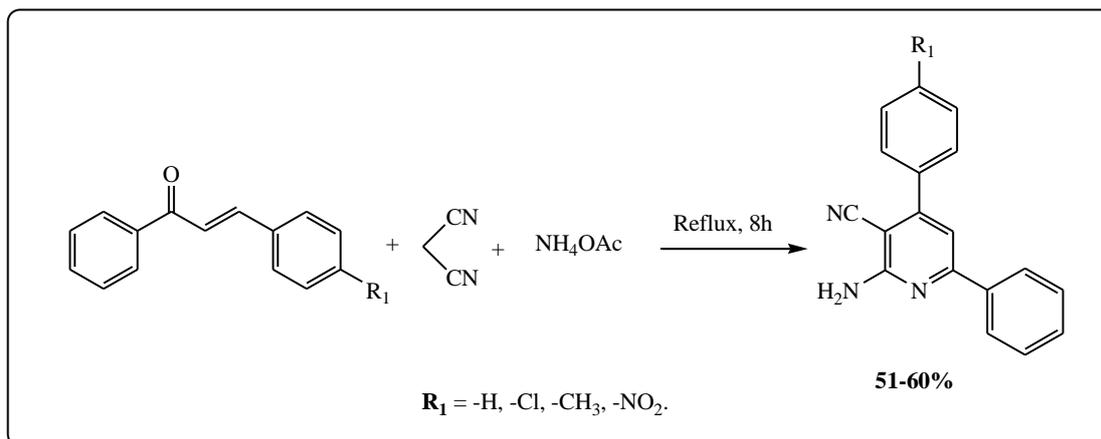


Schéma 5 : Synthèse de N. Kumar

II.2.3. Synthèse des 2-aminopyridines à partir des arylidènemalononitriles :

En **1993**, El-Tawel et coll.²⁶ ont effectué la première synthèse des 2-aminopyridines à partir des arylméthylènemalononitriles et du malononitrile en présence de sodium métallique à reflux du dioxane (Schéma 6).

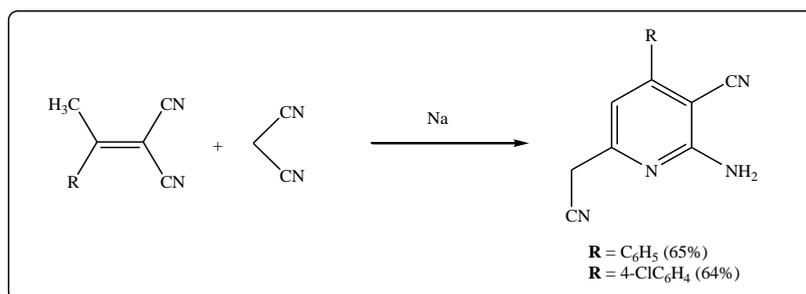


Schéma 6 : Synthèse d'El-Tawel

En **2007**, l'équipe d'A. R. Gholap²⁷ a développé une nouvelle voie de synthèse des 2-aminopyridines qui repose sur une réaction de condensation entre des arylidimalonitriles et le 3-aminocyclohex-2-énone. Après 4 à 7 heures à reflux du n-propanol, les 2-aminopyridines sont obtenus avec des rendements qui varient entre 70 et 80 % (Schéma 7).

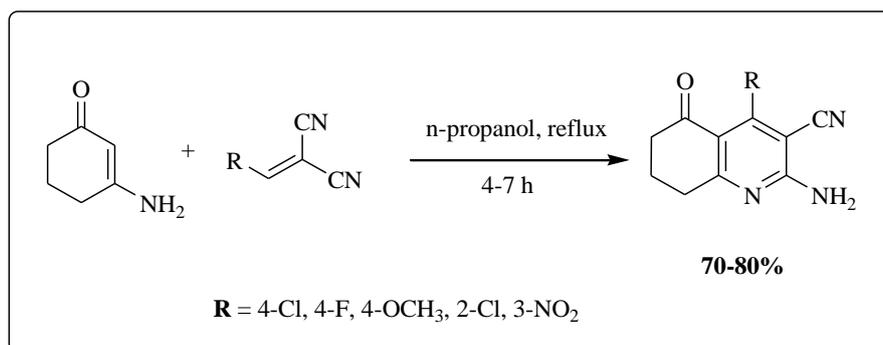


Schéma 7 : Synthèse d'A.R. Gholap

II. 2.4. Autres synthèses des 2-aminopyridines :

En **2009**, J.F. Zhou et coll.²⁸ ont synthétisé les 2-aminopyridines à partir de l'acétylcoumarine, les aldéhydes aromatiques et le malononitrile en présence de l'acétate d'ammonium dans l'acide acétique. La réaction se fait sous micro-onde pendant 10 à 13 min. Ils ont obtenus 55 à 72 % de rendements (Schéma 8).

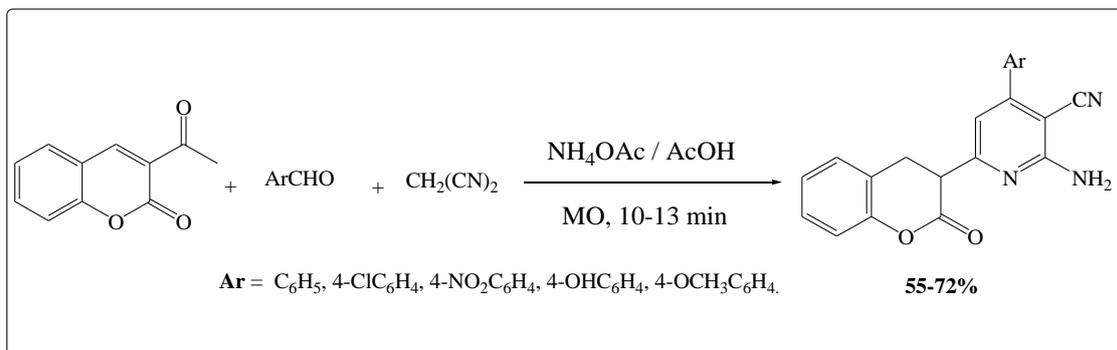


Schéma 8 : Synthèse de J.F. Zhou

En **2013**, une nouvelle voie de synthèse a été développée au niveau de notre laboratoire (LCSCO) par N. Cheikh et coll.²⁹ pour la synthèse des 2-aminopyridines à partir des énaminolactones. Les rendements sont excellents (Schéma 9).

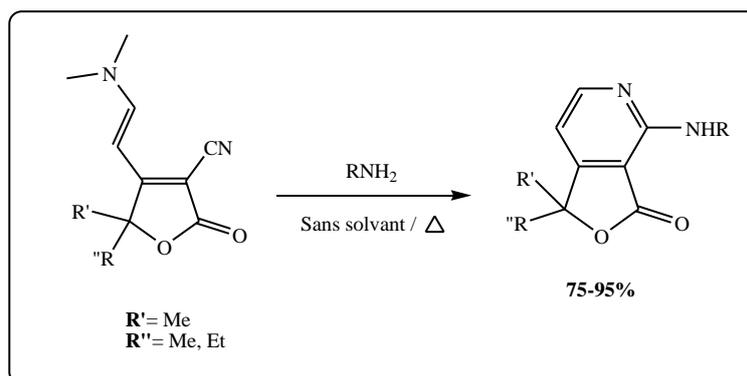


Schéma 9 : Synthèse N. Cheikh

Dans la même année, une autre synthèse des 2-aminopyridines a été développée par notre équipe, celle de Z. Kibou et coll.³⁰ en faisant réagir les énaminoitriles avec les amines primaires (Schéma 10).

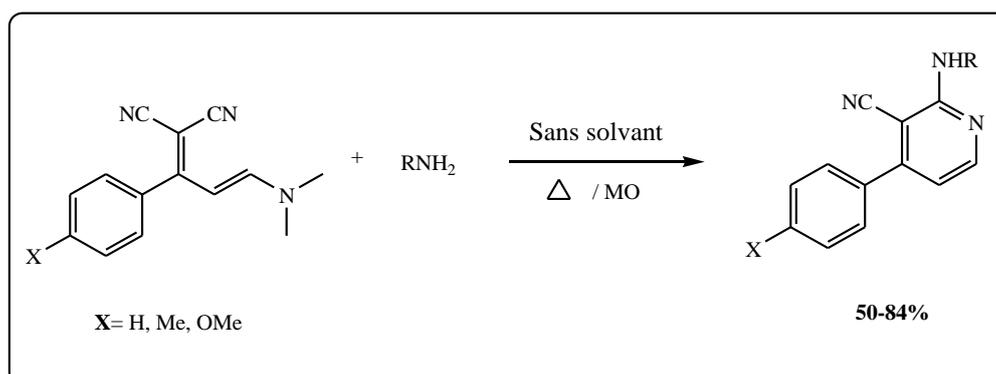


Schéma 10 : Synthèse Z. Kibou

Dans cette partie nous avons passé en revue les différentes synthèses décrites dans la littérature des 2-aminopyridines. Nous remarquons que la plupart de ces synthèses utilisent des réactifs et des catalyseurs spéciaux et coûteux et des solvants toxiques. Notons que les méthodes développées par notre équipe de recherche (N. Cheikh et Z. Kibou) sont simples et plus efficaces et donnent de très bons rendements.

III. Notre synthèse des 2-Aminopyridines :

Dans notre travail, nous avons développé une nouvelle voie facile, simple et efficace pour la synthèse des 2-aminopyridines tout en essayant de respecter les critères de la chimie verte. Pour cela nous proposons le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 11) :

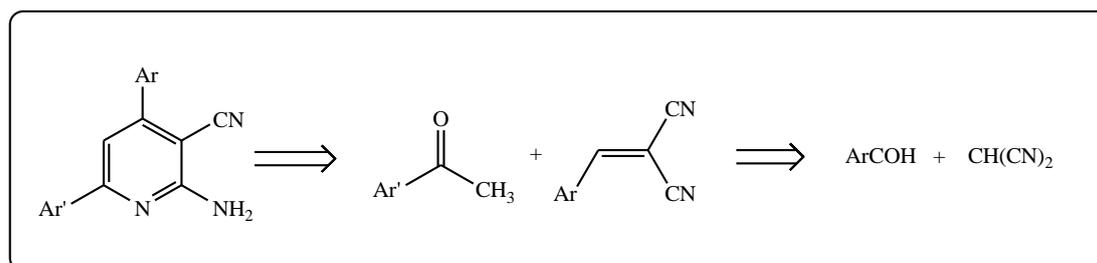


Schéma 11 : Rétrosynthèse des 2-aminopyridines

Notre stratégie de synthèse implique 2 étapes :

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

III.1. Etape 1 : synthèse des arylidènemalononitriles :

Les arylidènemalononitriles sont des composés α,β -insaturés de type accepteurs de Michael³¹. Ces oléfines sont largement utilisées comme intermédiaires clés en synthèse organique, et ils ont trouvé une application majeure en médecine, biologie, et agriculture³²⁻³⁵.

a) Synthèse des arylidènemalononitrile décrite en littérature :

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, H, NO₂³⁶.

Généralement cette réaction est catalysée par divers catalyseurs telles que : Te(IV)Cl₄³⁷, Acétate d'ammonium³⁸, ZnCl₂³⁹, KSFmontmorillonite⁴⁰, KF-Al₂O₃⁴¹, Ethylenediammonium diacétate⁴², CaO⁴³, Mg-Al-*t*-Bu-Hydrotalcite⁴⁴, Phosphène⁴⁵, liquides ioniques [bmim][BF₄]⁴⁶, et K₂CO₃⁴⁷.

En **2003**, S. Wada et coll.⁴⁸ ont synthétisé des arylidèmalononitriles par une condensation de Knoevenagel entre des différents arylaldéhydes et le malononitrile. Cette réaction est catalysée par la calcite ou la fluorite (Schéma12).

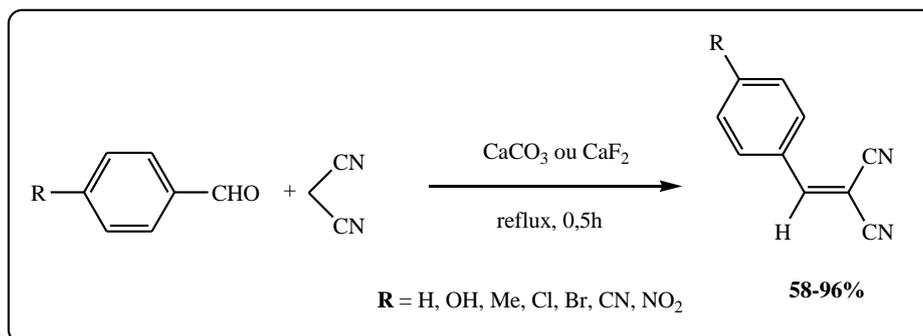


Schéma 12 : Synthèse de S. Wada

En **2012**, M. Bhuiyan et coll.⁴⁹ ont décrit une nouvelle condensation de Knoevenagel pour la synthèse des arylidèmalononitriles à partir des dérivés de benzaldéhyde, du malononitrile en présence de l'acétate d'ammonium en quantité catalytique et sous irradiation microonde (Schéma 13).

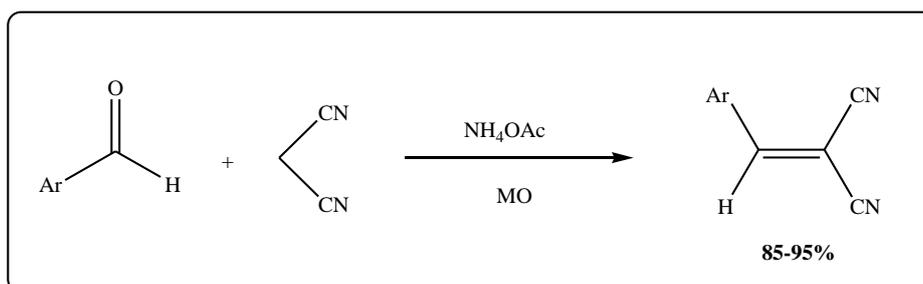


Schéma 13 : Synthèse de M. Bhuiyan

En **2014**, X-L. Zhao et coll.⁵⁰ ont synthétisé les arylidèmalononitriles par une condensation des aldéhydes aromatiques avec le malononitrile en présence de Sévélar (S) comme catalyseur (Schéma 14).

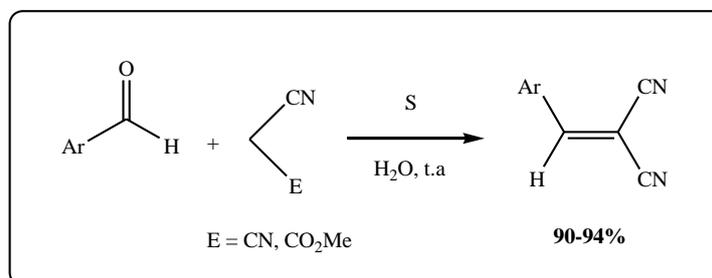


Schéma 14 : Synthèse de X-L. Zhao

b) **Notre synthèse** :

De notre côté, nous avons proposé une méthode simple et facile pour la synthèse des arylidènemalononitriles en utilisant les dérivés de benzaldéhyde avec le malononitrile. La réaction se fait dans l'eau et à température ambiante pendant 10 min (Schéma 15).

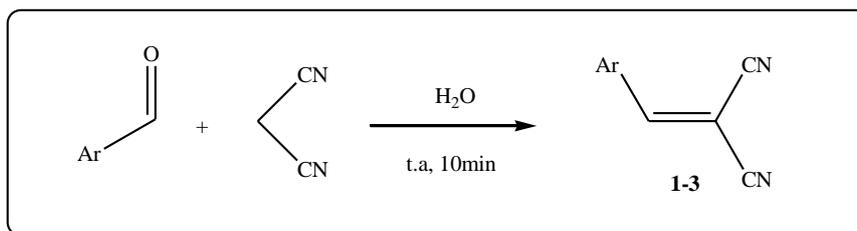


Schéma 15 : Synthèse des arylidènemalononitriles **1-3**

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 1 :

Ar	Produits	Rdt (%)
4-ClC ₆ H ₄	 1	95
4-BrC ₆ H ₄	 2	93
C ₆ H ₅	 3	90

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

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

III.2. Etape 2 : condensation en 2-aminopyridines

Les arylidènemalononitriles α,β -insaturées sont des molécules attrayantes car elles possèdent une richesse fonctionnelle exploitable pour la synthèse organique.

Nous proposons ici la synthèse en une seule étape, de différentes 2-aminopyridines **4-13** à partir des alcènes **1-3** et les différents dérivés de l'acétophénone en quantités stœchiométriques selon trois conditions opératoires différentes (Schéma 16).

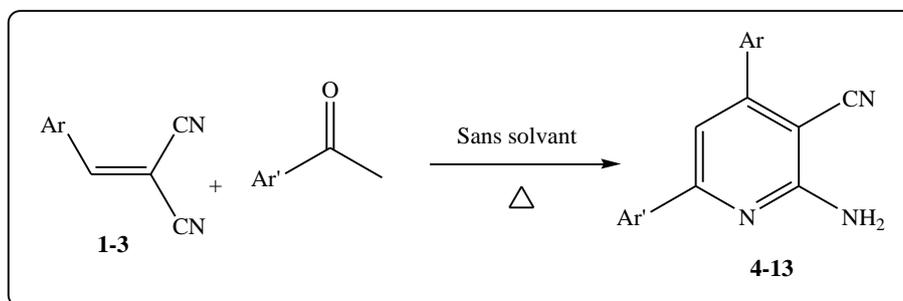


Schéma 16 : Synthèse des 2-aminopyridines **4-13**

La première méthode s'effectue sans solvant avec chauffage classique à 100 °C pendant 3 heures en utilisant l'acétate d'ammonium. La seconde méthode utilise le carbonate d'ammonium, et la dernière méthode a permis de synthétiser des 2-aminopyridines en temps réduit par rapport aux deux premières et cela en employant l'acétate d'ammonium en présence un nouveau catalyseur à base de cuivre CuCO_3/CuO .

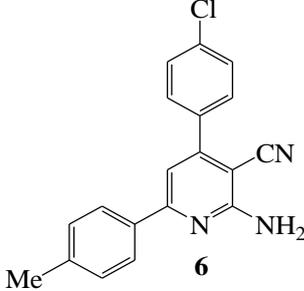
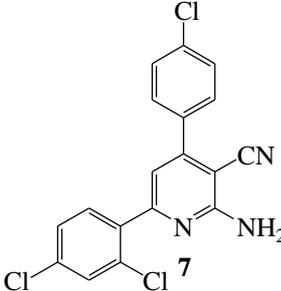
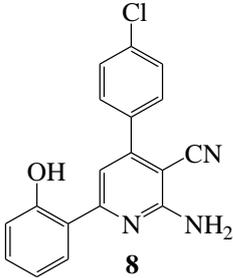
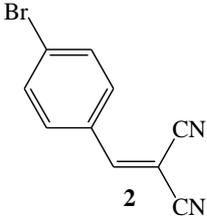
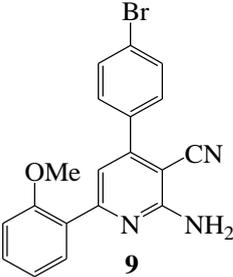
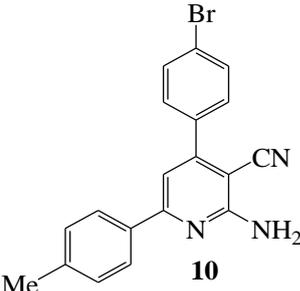
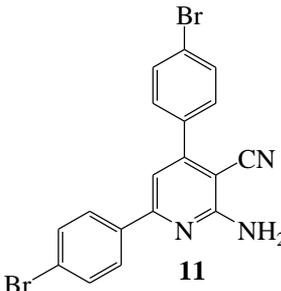
Méthode a : utilisation de l'acétate d'ammonium avec chauffage classique.

Méthode b : utilisation de carbonate d'ammonium avec chauffage classique.

Méthode c : utilisation de l'acétate d'ammonium en présence de CuCO_3/CuO avec chauffage classique.

Les résultats obtenus sont regroupés dans le Tableau 2 :

Alcènes	Ar'	Produits	Rdt (%)
<p>1</p>	C_6H_5	<p>4</p>	93 ^a , 89 ^b , 95 ^c
	3-OMeC ₆ H ₄	<p>5</p>	95 ^a , 93 ^b , 97 ^c
	4-MeC ₆ H ₄		88 ^a , 83 ^b , 90 ^c

	<p>2,4-diClC₆H₃</p> <p>2-OHC₆H₅</p>	<p></p> <p>6</p> <p></p> <p>7</p> <p></p> <p>8</p>	<p>93^a, 90^b, 95^c</p> <p>85^a, 81^b, 90^c</p>
<p></p> <p>2</p>	<p>2-OMeC₆H₄</p> <p>4-MeC₆H₄</p> <p>4-BrC₆H₄</p>	<p></p> <p>9</p> <p></p> <p>10</p> <p></p> <p>11</p>	<p>90^a, 87^b, 92^c</p> <p>85^a, 80^b, 91^c</p> <p>93^a, 90^b, 95^c</p>

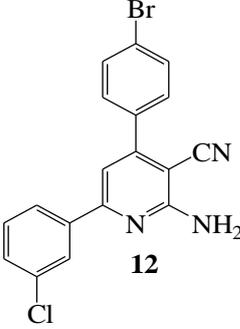
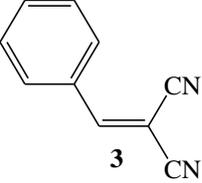
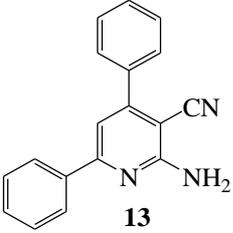
	3-ClC ₆ H ₄	 12	92 ^a , 90 ^b , 95 ^c
 3	C ₆ H ₅	 13	90 ^a , 85 ^b , 93 ^c

Tableau 2 : Résultats de synthèse des 3-cyano-2-aminopyridines **4-13**

Les résultats obtenus sont excellents et montrent que la méthode qui utilise l'acétate d'ammonium et le catalyseur est plus efficace par rapport aux autres méthodes en termes de temps et de rendement.

IV.3. Mécanisme de formation des 3-cyano-2-aminopyridines :

Nous proposons le mécanisme suivant pour la formation des 2-aminopyridines :

- **Mécanisme :**

Nous avons, en premier lieu, 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**, ensuite 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 17).

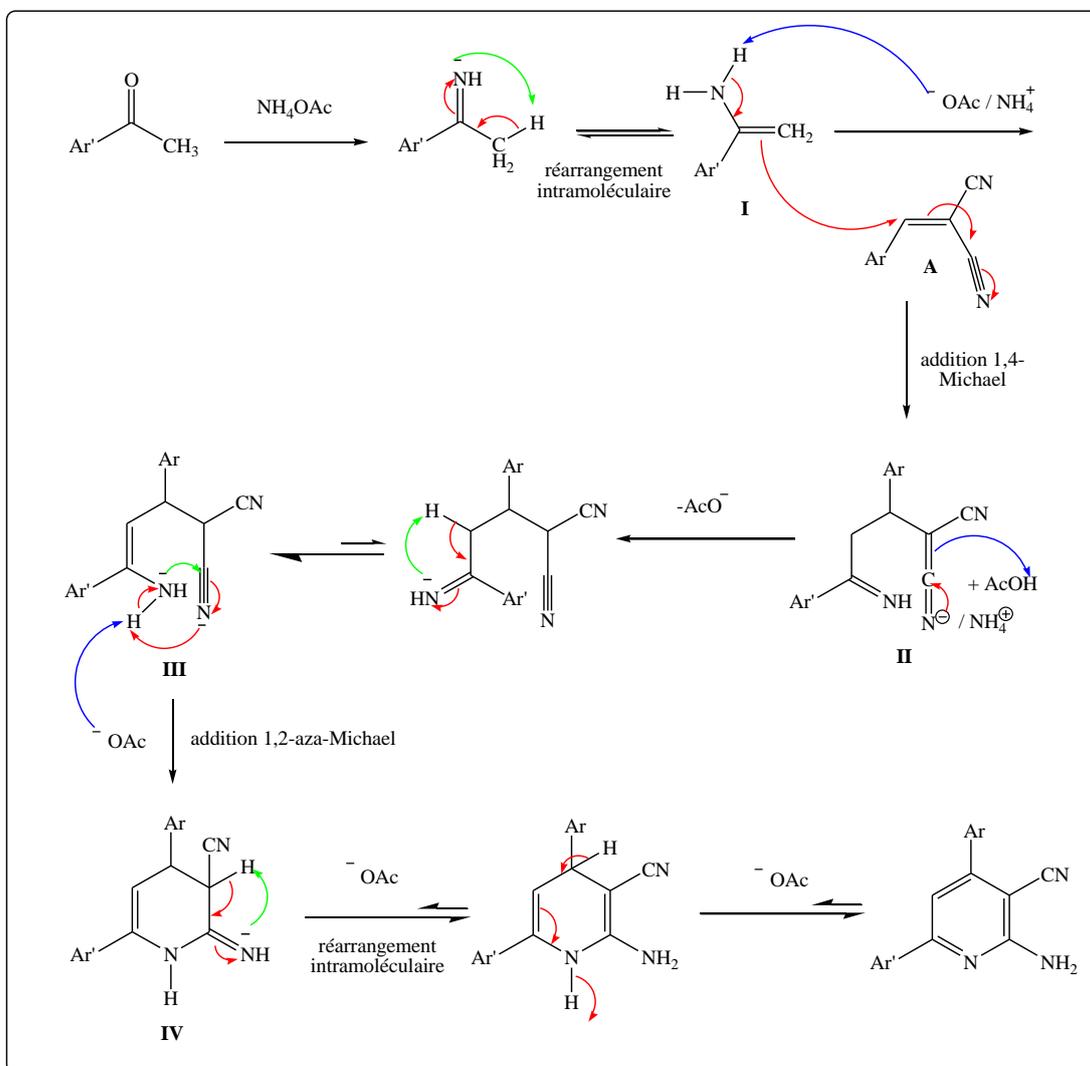


Schéma 17 : Mécanisme 1 de formation des 2-aminopyridines

IV. REACTIVITE DES 2-AMINOPYRIDINES

Comme nous avons vu au début de ce chapitre que les 2-aminopyridines forment une classe de composés intéressante pour les chimistes en raison de leurs différentes activités biologiques ainsi que de leur présence dans plusieurs substances d'origine naturelle. De plus ils peuvent servir de point de départ pour des réactions d'hétérocyclisation permettant l'accès à des systèmes cycliques azotés en particulier.

Dans cette optique et en se basant sur la présence du groupement « NH_2 » non substitué au noyau pyridine et du groupement « CN » qui se trouve en position *méta* du cycle pyridinique (Schéma 19), nous avons pu synthétiser une large variété de nouveaux composés en utilisant les 2-aminopyridines comme synthon de départ.

IV.1. Réaction des 2-aminopyridines avec le diméthylacétaldiméthylformamide

(réaction de la fonction « NH₂ » avec le DMFDMA) :

Depuis la découverte du *N,N*-diméthylformamide diéthylacétal (DMFDEA), synthétisé pour la première fois par Meerwein et coll.⁵¹ un très grand nombre de transformations est paru dans la littérature qui utilise les formamide acétals dans plusieurs réactions.

Depuis lors, différents types de formamide acétals (DMFAs) ont été synthétisés. Les plus utilisés en synthèse organique sont⁵²⁻⁵³ (Schéma 20) :

- Le diméthylformamide diméthylacétal (DMFDMA)⁵³;
- Le diméthylformamide diéthylacétal (DMFDEA)^{52,53};
- Le diméthylformamide ditertiobutylacétal (DMFDtBA)⁵³.

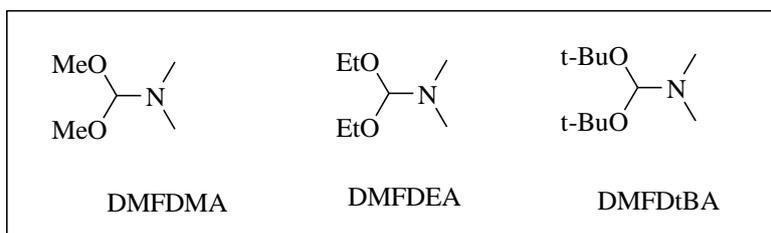


Schéma 19 : Différents formamides acétals utilisés en synthèse organique

IV.1.1. Exemples des synthèses d'hétérocycles utilisant le DMFDMA :

L'utilisation de diméthylformamide diméthylacétal permet l'obtention d'intermédiaires synthétiques hétérocycliques par alkylation ou par formylation. Ces composés sont utiles dans la formation et la modification de divers composés hétérocycliques⁵⁴ (Schéma 20).

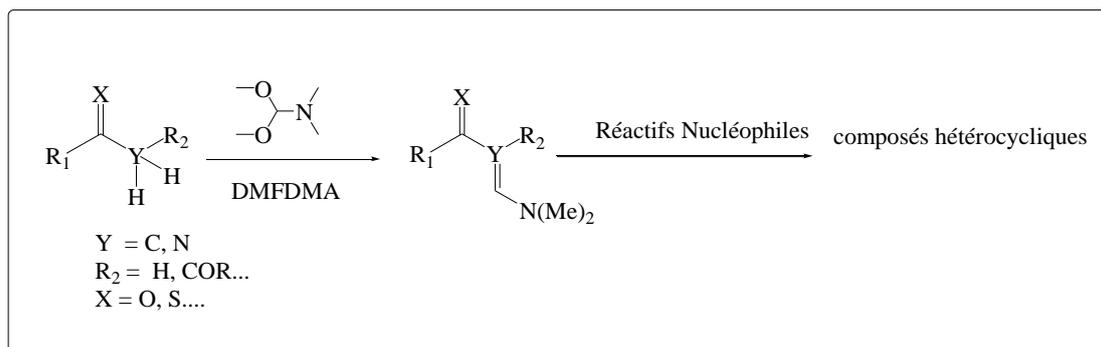


Schéma 20 : L'utilisation de DMFDMA en synthèse organique

a) Utilisation des formamide acétals comme agents alkylants :

Les formamide acétals sont très utiles pour la synthèse des éthers, thioethers et les esters⁵⁵ (Schéma 21).

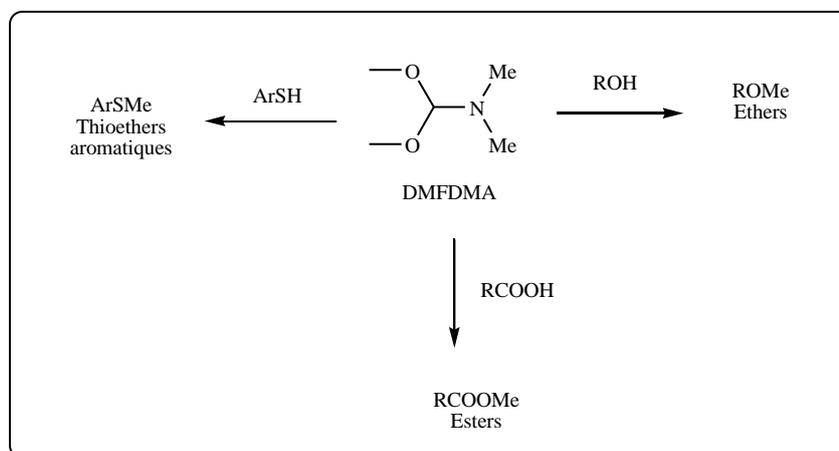


Schéma 21 : Utilisation des formamides acétals comme agents alkylants

b) Utilisation des formamide acétals comme agents formylants :

Les formamides acétals peuvent être utilisés pour la synthèse des énamines à partir des réactifs possédant des méthylènes acides et la synthèse des formamidines à partir des amines aromatiques comme le montre le schéma réactionnel suivant⁵⁶ (Schéma 22) :

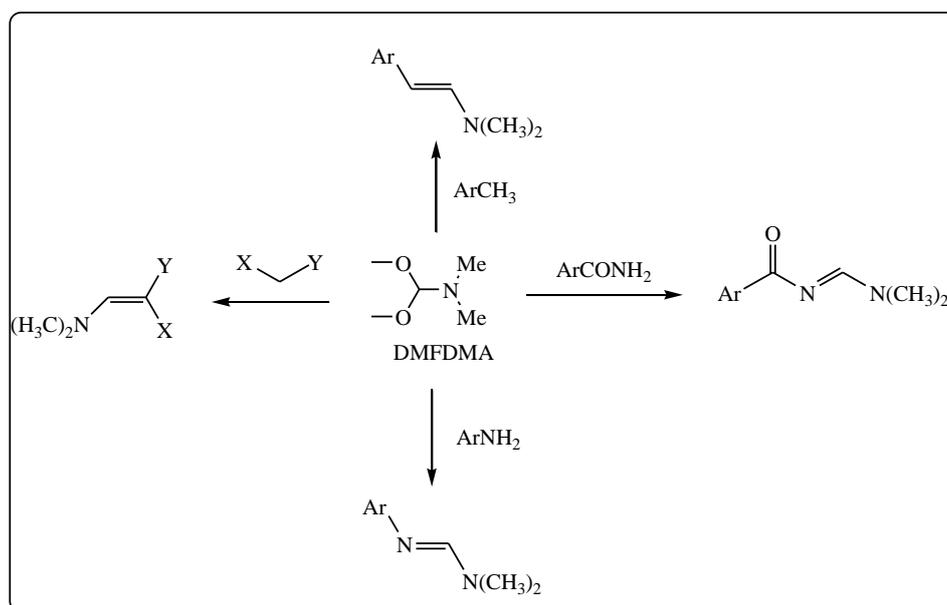


Schéma 22 : utilisation du DMFDMA en synthèse organique

VI.1.2. Synthèses des formamidines décrites en littératures :

Les amines aromatiques se condensent aussi facilement avec le DMFDMA pour donner des formamidines. Dans ce contexte, de nombreuses stratégies de synthèse ont été proposées pour la préparation des formamidines⁵⁷⁻⁵⁸. Nous présenterons ici quelques unes décrites dans la littérature qui sont en relation avec notre propre travail de synthèse.

En 1997, J.M. Quintela et coll.⁵⁹ ont décrit une synthèse très intéressante des formamidines en utilisant les 3-cyano-2-aminopyridines avec le chlorure d'amidines dans le dichlorométhane, la réaction est portée à reflux pendant 20 h. Ils ont obtenu des rendements de l'ordre de 59-75 % (Schéma 23).

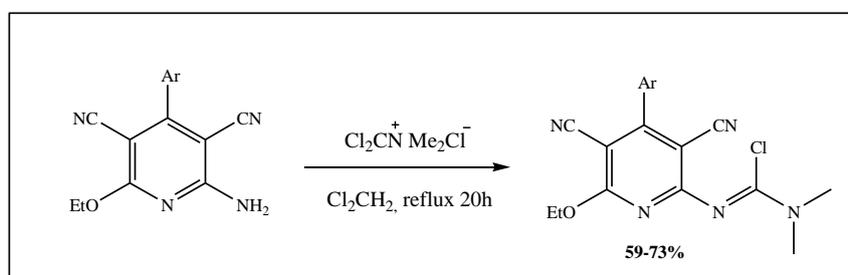


Schéma 23 : Synthèse de J.M. Quintela

En **1999**, M. Skof et coll.⁶⁰ ont décrit la synthèse des dérivés de dormamidines à partir des 2-aminopyridines et le DMFDMA sans solvant (Schéma 24).

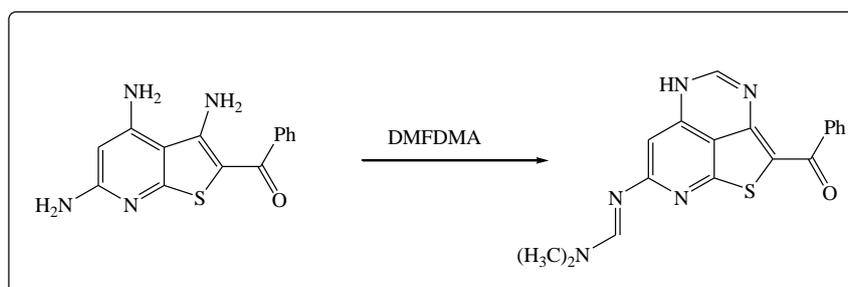


Schéma 24 : Synthèse de M. Skof

En **2012**, Ch. Krueger et coll.⁶¹ ont synthétisé les N⁷-(3-cyano-6-alkylpyridin-2-yl)-N,N-dimethylformamidines à partir des 2-aminopyridines avec le N,N-dimethylformamide dimethylacétale (DMFDMA) à reflux du toluène pendant 3 h. Les rendements sont excellents et varient entre 98 et 100 % (Schéma 25).

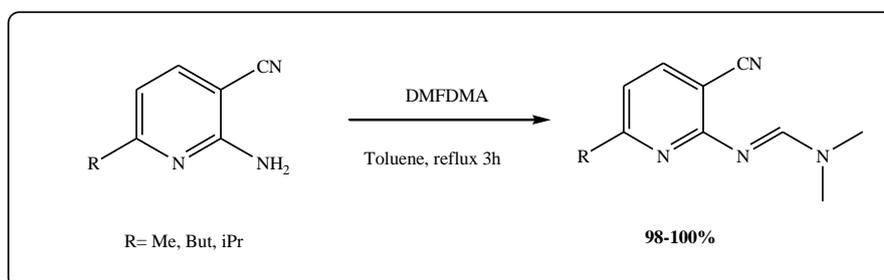


Schéma 25 : Synthèse de Ch. Krueger

En **2013**, H. Behbehani et coll.⁶² ont préparé les formamidines à partir de dérivés de 2-amino-6-phenyl-5-(phenyldiaz enyl)nicotinonitrile avec le DMFDMA dans le toluène comme solvant (Schéma 26).

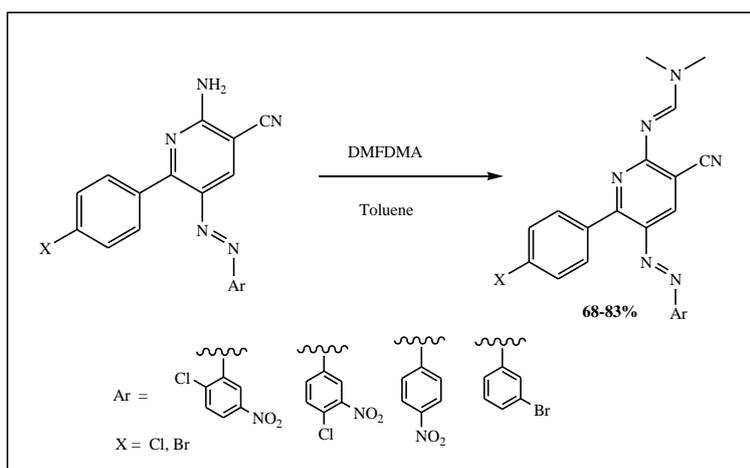


Schéma 26 : Synthèse de H. Behbehani

IV.1.3. Notre synthèse des formamidines 14-20

De notre côté, nous avons développé une nouvelle méthode pour la synthèse des formamidines **14-20** à partir d'une réaction de condensation des 2-aminopyridines **4-10** synthétisés et le diméthylformamide diméthylacétal en quantités stœchiométriques⁶³ (Schéma 27). La réaction se fait sans solvant et en chauffant jusqu'à 100 °C pendant 4 h. Après recristallisation dans l'éthanol absolu, les formamidines synthétisées sont obtenues avec de très bons rendements 75-93 %.

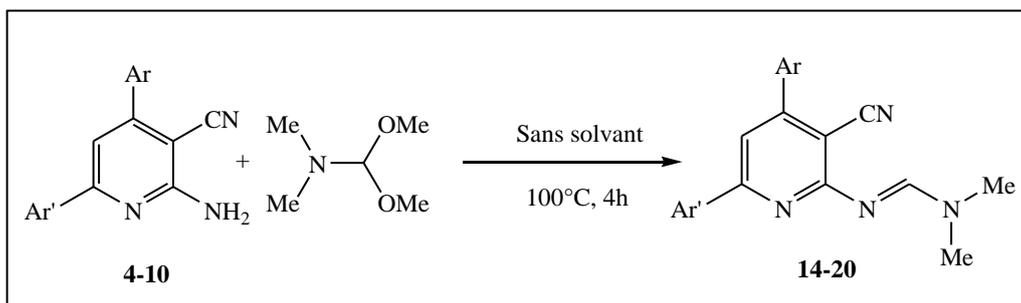


Schéma 27 : schéma générale pour la synthèse des formamidines **14-20**.

Les différents résultats obtenus pour la préparation des produits **14-20** sont regroupés dans le Tableau 3:

Ar	Ar'	Produits	Rdt (%)
	C ₆ H ₅	<p>14</p>	90

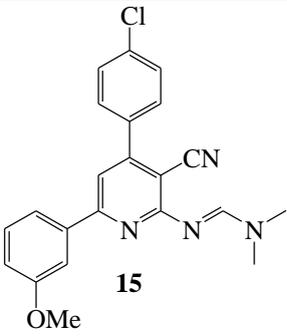
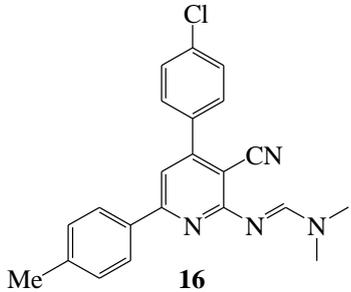
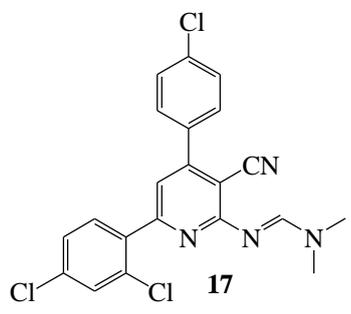
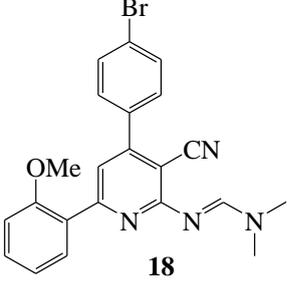
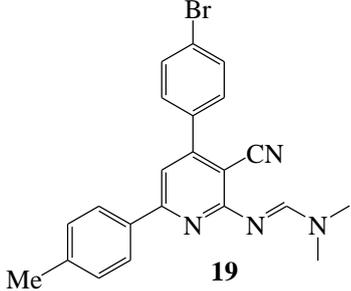
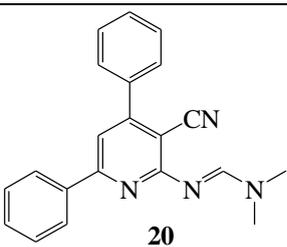
4-ClC ₆ H ₄	3-OMeC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">15</p>	93
	4-MeC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">16</p>	79
	2,4-diClC ₆ H ₃	 <p style="text-align: center;">17</p>	93
4-BrC ₆ H ₄	2-OMeC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">18</p>	89
4-BrC ₆ H ₄	4-MeC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">19</p>	75
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	 <p style="text-align: center;">20</p>	87

Tableau 3 : Résultats de synthèses des formamidines 14-20

Les résultats obtenus montrent que la méthode de préparation des formamidines est rapide, efficace, économique et donne des bons rendements.

On note aussi que le changement de la nature des substituants du produit de départ, nous a permis d'obtenir une nouvelle série de formamidines hautement fonctionnalisées.

IV.1.4. Mécanisme de formation des formamidines:

Pour la synthèse de formamidines, nous proposons le mécanisme réactionnel suivant (Schéma 28):

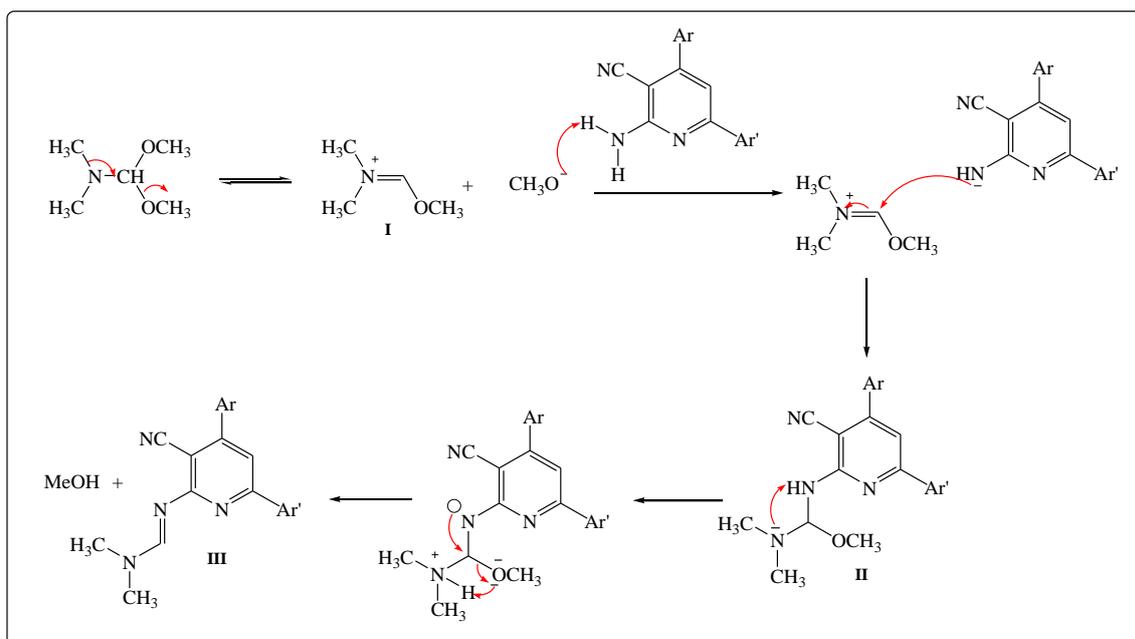


Schéma 28 : Mécanisme de formation des formamidines.

La réaction débute par la formation de l'ion iminium **I** suivie d'une addition nucléophile du groupe « NH⁻ » de 2-aminopyridines sur la double liaison pour former l'intermédiaire **II** et enfin un réarrangement et le départ d'une molécule de méthanol donne la formamidine voulue.

IV.2. Réaction des 2-aminopyridines avec l'anhydride acétique (réaction de la fonction « NH₂ » avec le l'anhydride acétique) :

Une étude poussée dans la littérature, a montré que peu de méthodes de synthèse ont été rapportées pour la préparation des amides aromatiques à partir des amines aromatiques par une double acétylation.

En 2011, N. M. Sabry et coll.⁶⁴ ont décrit la synthèse des amides aromatiques type de *N*-(3-cyano-7-(diéthylamino)-4*H*-chromen-2-yl)diacéamides par une condensation des 2-amino-7-(diéthylamino)-4*H*-chromene-3-carbonitriles avec l'anhydride acétique. La réaction se fait sans solvant et à reflux pendant 30 min ou 3 h. Les rendements obtenus sont 60 % et 75 % (Schéma 29).

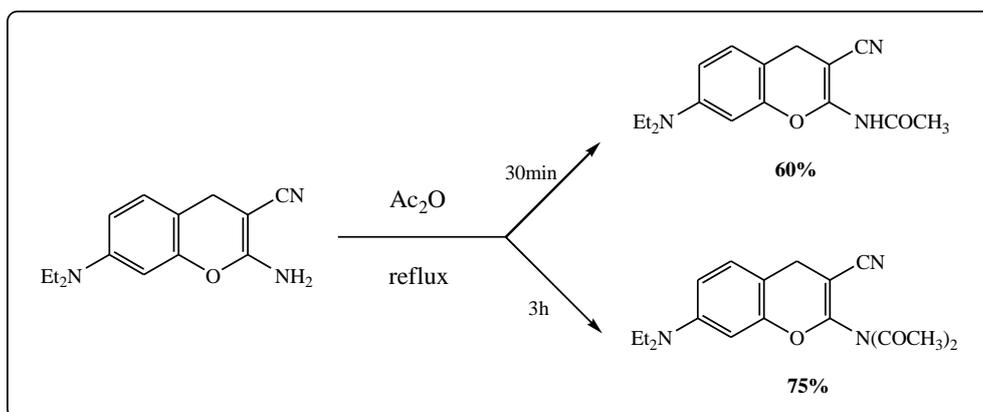


Schéma 29 : Synthèse de N.M. Sabry

En **2012**, S. AbdulRahman Al-Issa et coll.⁶⁵ ont synthétisé la 4-Méthyl-2-phényl-6-triacétylhydrazide-5-pyridinecarbonitrile à partir de la 2-hydrazinyl-4-méthyl-6-phénylnicotinonitrile et l'anhydride acétique. L'ensemble est porté au reflux pendant 1 h, un rendement de 60 % est obtenu (Schéma 30).

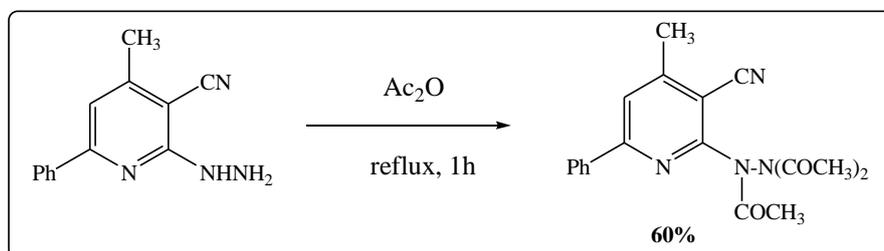


Schéma 30 : Synthèse de S. AbdulRahman Al-Issa

De notre côté, et dans le but d'étudier la réactivité de nos 2-aminopyridines synthétisés vis-à-vis l'anhydride acétique, nous avons pu préparer les 2-diacétylaminopyridines **21-25** par une condensation des 2-aminopyridines **4-8** avec l'anhydride acétique. La réaction est effectuée sans solvant et à reflux pendant 4 h (Schéma 31).

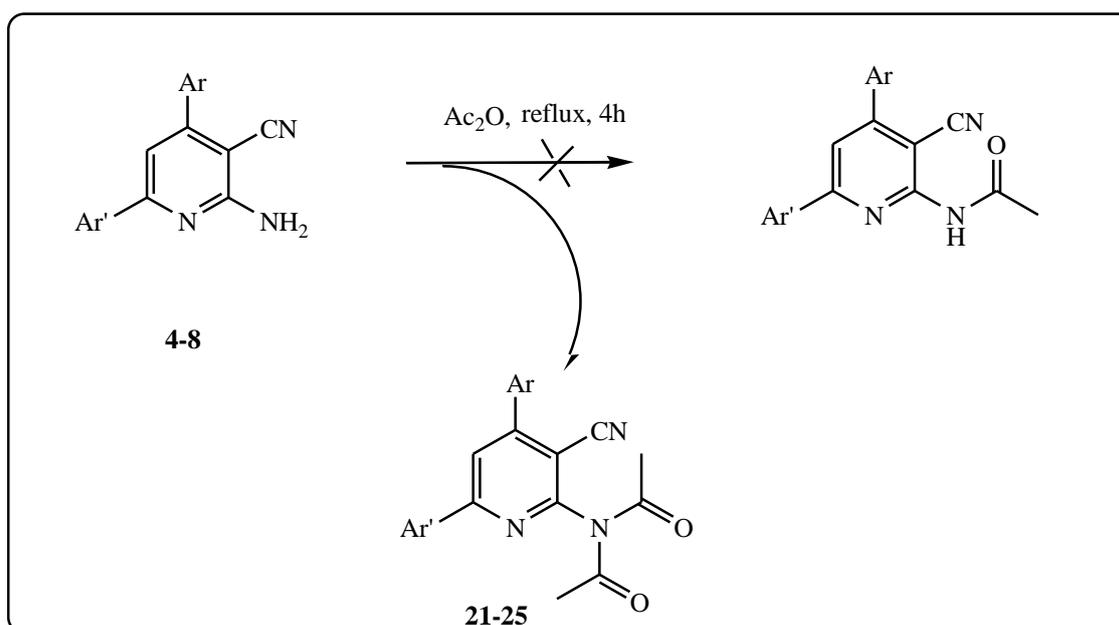


Schéma 31 : Synthèse des 2-diacétylaminopyridines **21-25**

Les résultats obtenus sont reportés dans le Tableau 4 :

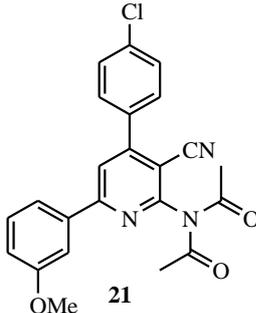
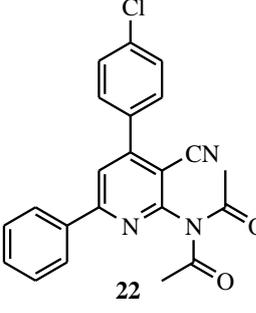
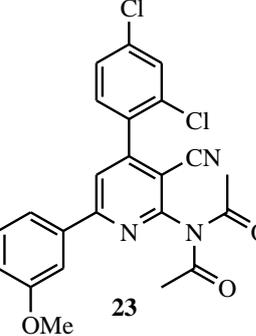
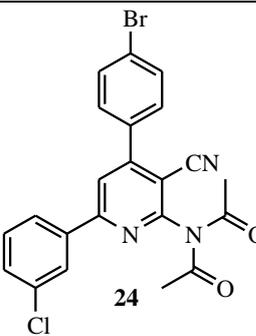
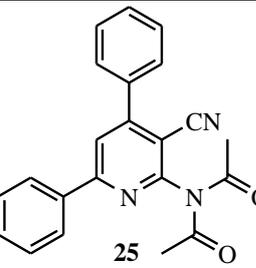
Ar	Ar'	Produits	Rdt (%)
	3-MeOC ₆ H ₄	 <p>21</p>	93
4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	 <p>22</p>	90
2,4-diClC ₆ H ₃	3-MeOC ₆ H ₄	 <p>23</p>	95
4-BrC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	 <p>24</p>	93
C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	 <p>25</p>	87

Tableau 4 : Résultats de synthèse des 2-diacétylaminoypyridines **21-25**

D'après le Tableau 4, nous remarquons que nous avons synthétisé les 2-diacétylamino-pyridines d'une manière simple, facile et avec de bons rendements.

IV.3. Réaction des 2-aminopyridines avec le cyclohexanone :

Vu la richesse fonctionnelles des 2-aminopyridines, une nouvelle classe d'hétérocycles « les 5-aminonaphthyridines » a été obtenue en condensant le cyclohexane sur les 2-aminopyridines.

D'après la littérature il est à noter que ces nouveaux composés hétérocycliques sont rarement synthétisés.

En **2011**, S.K. Singh et coll.⁶⁶ ont préparé les dérivés de Benzo[b][1,8]-naphthyridine-3-carbonitriles, en faisant réagir les 2-amino-4-aryl-6-(phenylthio)pyridine-3,5-dicarbonitriles avec le cyclohexanone en présence du chlorure d'ammonium comme catalyseur dans le dichlorométhane et sous irradiations micro-onde pendant 7 à 10 min. les rendements obtenus sont de l'ordre de 63 à 78 % (Schéma 32).

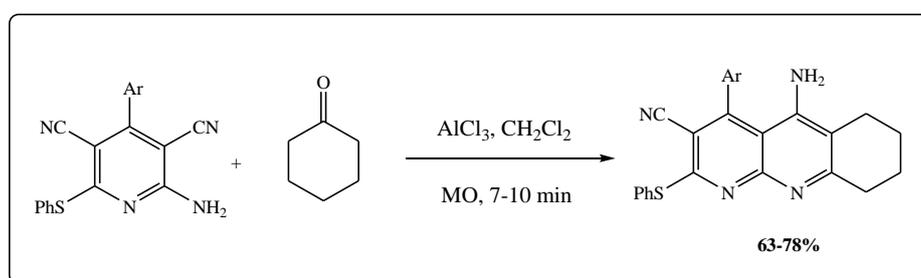


Schéma 32 : Synthèse de S.K. Singh

En **2015**, P. Acosta et coll.⁶⁷ ont décrit la synthèse des Pyrazolo[3,4-g][1,8]naphthyridin-5-amines en utilisant les dérivés de 6-aminopyrazolo[3,4-b]pyriine-5-carbonitriles et le cyclohexanone en présence de chlorure de zinc dans l'éthanol et sous irradiations micro-onde pendant 5 à 10 min. ils ont obtenu les produits finaux avec des rendements qui varient entre 55 et 80 % (Schéma 33).

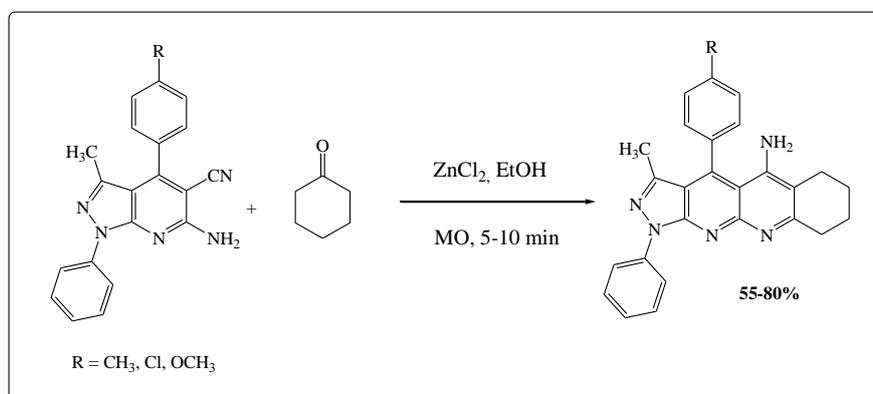


Schéma 33 : Synthèse de P. Acosta

De notre côté, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse des 5-aminonaphthyridines **26-29**. Cette dernière consiste à condenser les 2-aminopyridines **4-7**

synthétisés avec le cyclohexanone sous irradiations microonde pendant 10 min à 180 °C et sous pression de 15 bar.

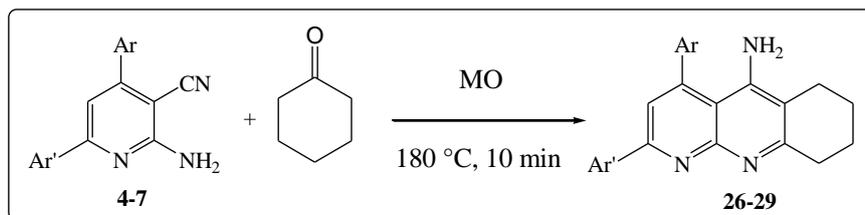


Schéma 34 : Synthèse des 5-aminonaphthyridines **26-29**

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau 5 :

Ar	Ar'	Produits	Rdt (%)
	C_6H_5	 26	75
4-ClC ₆ H ₄	3-MeOC ₆ H ₄	 27	83
	2,4-ClC ₆ H ₃	 28	79
4-BrC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	 29	87

Tableau 5 : Résultats de synthèse des 5-aminonaphthyridines **26-29**.

Nous avons réussi à synthétiser une nouvelle série des 5-aminonaphthyridines en utilisant les 3-cyano-2-aminopyridines comme précurseur principal et avec de très bons rendements.

Mécanisme de formation des 5-aminonaphthyridines :

Pour la synthèse des 5-aminonaphthyridines, nous proposons le mécanisme réactionnel suivant (schéma 35) :

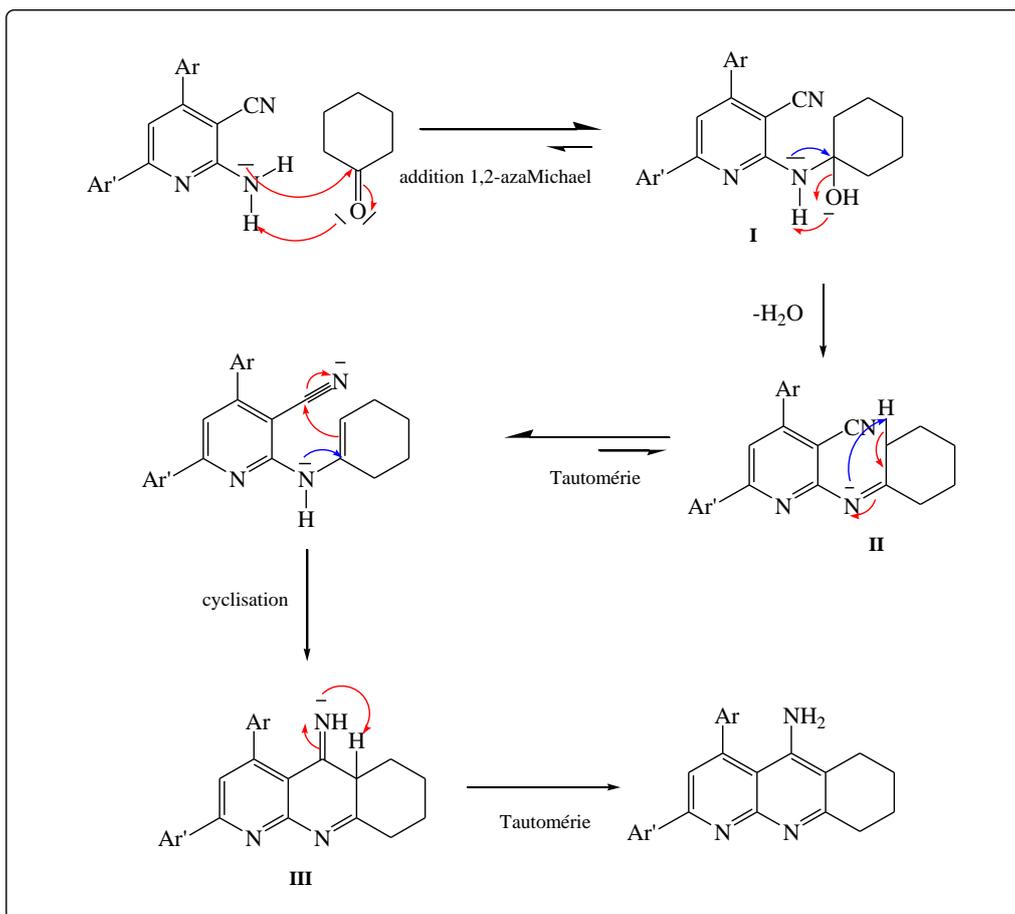


Schéma 35 : Mécanisme de formation des 5-aminonaphthyridines **26-29**

IV.4. Réaction des 2-aminopyridines avec l'acide sulfurique :

Dans la continuité de notre étude sur la réactivité des 2-aminopyridines et dans le but d'introduire de nouvelles fonctions sur le noyau pyridinique de nos 2-aminopyridines synthétisés, nous avons pensé d'hydrolyser en milieu acide le groupement nitrile qui se trouve en position *méta* en groupement acide en utilisant l'acide sulfurique concentré. Cette réaction conduit à une nouvelle famille d'hétérocycles azotés : les isooxazolopyridinones (Schéma 33).

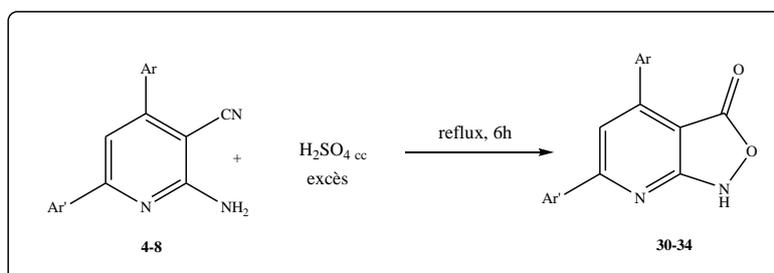


Schéma 33 : synthèse des isooxazolopyridinones **30-34**

La synthèse isooxazolopyridinones s'effectue d'une manière simple en faisant réagir les 3-cyano-2-aminopyridines **4-7** avec l'acide sulfurique au reflux pendant 6 h.

Les résultats obtenus pour la synthèse des isooxazolopyridinones **30-34** sont regroupés dans le Tableau 6 :

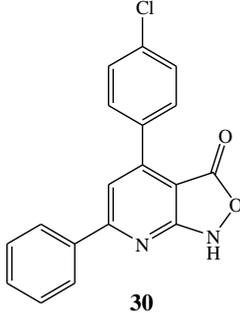
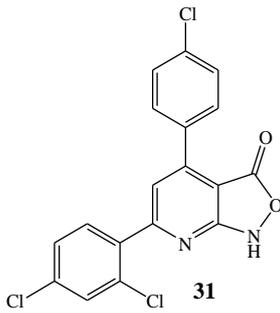
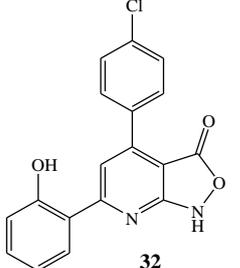
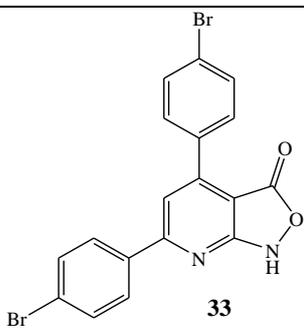
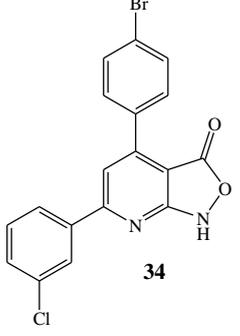
Ar	Ar'	Produits	Rdt (%)
4-ClC ₆ H ₄	C ₆ H ₅	 <p style="text-align: center;">30</p>	62
4-ClC ₆ H ₄	2,4-ClC ₆ H ₃	 <p style="text-align: center;">31</p>	65
4-ClC ₆ H ₄	2-OHC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">32</p>	57
4-BrC ₆ H ₄	4-BrC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">33</p>	67
4-BrC ₆ H ₄	3-ClC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">34</p>	60

Tableau 6 : Résultats de synthèse des isooxazolopyridinones **30-34**.

D'après les résultats obtenus on remarque que la méthode utilisée nous a permis de synthétiser une nouvelle famille d'hétérocycles azotés : les isooxazolopyridinones, avec de bons rendements.

V. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons développé une nouvelle méthode simple et facile permettant l'accès aux des 2-aminopyridines en une seule étape à partir des aryldène malononitriles en utilisant trois conditions opératoires différentes.

La méthode qui utilise l'acétate d'ammonium en présence de CuCO_3/CuO comme catalyseur a permis de synthétiser les 2-aminopyridines avec de très bons rendements et en un temps réduit.

L'acidité des protons du groupe « NH_2 » lié au noyau pyridinique peut engendrer des condensations importantes pour la synthèse de nouveaux hétérocycles intéressants. Dans ce cadre nous avons étudié la réactivité de ces composés vis-à-vis le DMFDMA, l'anhydride acétique, la cyclohexanone et l'acide sulfurique en utilisant des conditions douces et respectueuses de l'environnement.

Nous avons pu synthétiser une large variété d'hétérocycles azotés de manière simple, efficace et avec de bons rendements.

REFERENCES :

1. Bourotte, M. Synthèse d'inhibiteurs de protéines kinases: approches pharmacochimiques. Strasbourg 1, **2004**.
2. Amr, A.-G. E.; Abdulla, M. M., Anti-inflammatory profile of some synthesized heterocyclic pyridone and pyridine derivatives fused with steroidal structure. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2006**, *14* (13), 4341-4352.
3. Anne, M.; O'Mahony Mary Josephine, L. S.; Jacqueline, D.; PCT, I. In *Appl. WO 98 27, 080*, Chem. Abstr, 1998; p 81666d.
4. Dandia, A.; Sehgal, V.; SINGH, P., Synthesis of fluorine containing 2-aryl-3-pyrazolyl/pyranyl/isoxazoliny-indole derivatives as antifungal and antibacterial agents. *Indian journal of chemistry. Sect. B: Organic chemistry, including medical chemistry* **1993**, *32* (12), 1288-1291.
5. Pérez-Pérez, M.-J.; Balzarini, J.; Rozenski, J.; De Clercq, E.; Herdewijn, P., Synthesis and antiviral activity of phosphonate derivatives of enantiomeric dihydro-2H-pyranyl nucleosides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **1995**, *5* (11), 1115-1118.
6. Miranda, P. O.; Padrón, J. M.; Padrón, J. I.; Villar, J.; Martín, V. S., Prins-Type Synthesis and SAR Study of Cytotoxic Alkyl Chloro Dihydropyrans. *ChemMedChem* **2006**, *1* (3), 323-329.
7. Kachhadia, V.; Patel, M.; Joshi, H., Synthesis of isoxazoles and cyanopyridines bearing benzo (b) thiophene nucleus as potential antitubercular and antimicrobial agents. *JOURNAL OF SCIENCES ISLAMIC REPUBLIC OF IRAN* **2004**, *15* (1), 47-52.
8. Kawasaki, M.; Suzuki, Y.; Terashima, S., Asymmetric Reduction of Prochiral Cyclic Ketones with Lithium Aluminum Hydride Partially Decomposed by (1R, 2S)-(-)-N-Methylephedrine and 2-Alkylaminopyridine. *Chemistry Letters* **1984**, *13* (2), 239-242.
9. Murata, T.; Shimada, M.; Sakakibara, S.; Yoshino, T.; Kadono, H.; Masuda, T.; Shimazaki, M.; Shintani, T.; Fuchikami, K.; Sakai, K., Discovery of novel and selective IKK- β serine-threonine protein kinase inhibitors. Part 1. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2003**, *13* (5), 913-918.
10. Mantri, M.; de Graaf, O.; van Veldhoven, J.; Göblyös, A.; von Frijtag Drabbe Künzel, J. K.; Mulder-Krieger, T.; Link, R.; de Vries, H.; Beukers, M. W.; Brussee, J., 2-Amino-6-furan-2-yl-4-substituted nicotinonitriles as A2A adenosine receptor antagonists. *Journal of medicinal chemistry* **2008**, *51* (15), 4449-4455.
11. Deng, J.; Sanchez, T.; Al-Mawsawi, L. Q.; Dayam, R.; Yunes, R. A.; Garofalo, A.; Bolger, M. B.; Neamati, N., Discovery of structurally diverse HIV-1 integrase inhibitors based on a chalcone pharmacophore. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2007**, *15* (14), 4985-5002.
12. Henry, G. D., De novo synthesis of substituted pyridines. *Tetrahedron* **2004**, *60* (29), 6043-6061.
13. Vamos, M.; Cosford, N. D., 2-Aminopyridines via Reaction of Pyridine N-Oxides and Activated Isocyanides. *The Journal of organic chemistry* **2014**, *79* (5), 2274-2280.

14. Samadi, A.; Valderas, C.; de los Ríos, C.; Bastida, A.; Chioua, M.; González-Lafuente, L.; Colmena, I.; Gandía, L.; Romero, A.; del Barrio, L., Cholinergic and neuroprotective drugs for the treatment of Alzheimer and neuronal vascular diseases. II. Synthesis, biological assessment, and molecular modelling of new tacrine analogues from highly substituted 2-aminopyridine-3-carbonitriles. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2011**, *19* (1), 122-133.
15. Murray, T. J.; Zimmerman, S. C.; Kolotuchin, S. V., Synthesis of heterocyclic compounds containing three contiguous hydrogen bonding sites in all possible arrangements. *Tetrahedron* **1995**, *51* (2), 635-648.
16. Koner, R. R.; Sinha, S.; Kumar, S.; Nandi, C. K.; Ghosh, S., 2-Aminopyridine derivative as fluorescence 'On-Off' molecular switch for selective detection of Fe³⁺/Hg²⁺. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53* (18), 2302-2307.
17. Sheibani, H.; Saidi, K.; Abbasnejad, M.; Derakhshani, A.; Mohammadzadeh, I., A convenient one-pot synthesis and anxiolytic activity of 3-cyano-2 (1H)-iminopyridines and halogen derivatives of benzo [h] chromenes. *Arabian Journal of Chemistry* **2011**.
18. Safari, J.; Banitaba, S. H.; Khalili, S. D., Ultrasound-promoted an efficient method for one-pot synthesis of 2-amino-4, 6-diphenylnicotinonitriles in water: A rapid procedure without catalyst. *Ultrasonics sonochemistry* **2012**, *19* (5), 1061-1069.
19. Shi, F.; Tu, S.; Fang, F.; Li, T., One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives under microwave irradiation without solvent. *Arkivoc* **2005**, *1*, 137-142.
20. Tang, J.; Wang, L.; Yao, Y.; Zhang, L.; Wang, W., One-pot synthesis of 2-amino-3-cyanopyridine derivatives catalyzed by ytterbium perfluorooctanoate [Yb (PFO) 3]. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (4), 509-511.
21. Zhang, F.; Zhao, Y.; Sun, L.; Ding, L.; Gu, Y.; Gong, P., Synthesis and anti-tumor activity of 2-amino-3-cyano-6-(1H-indol-3-yl)-4-phenylpyridine derivatives in vitro. *European journal of medicinal chemistry* **2011**, *46* (7), 3149-3157.
22. Lahsasni, S. A.; Al Korbi, F. H.; Aljaber, N. A.-A., Synthesis, characterization and evaluation of antioxidant activities of some novel chalcones analogues. *Chemistry Central Journal* **2014**, *8* (1), 32.
23. Hosni, H.; Abdulla, M., Anti-inflammatory and analgesic activities of some newly synthesized pyridinedicarbonitrile and benzopyranopyridine derivatives. *Acta pharmaceutica* **2008**, *58* (2), 175-186.
24. Sarda, S. R.; Kale, J. D.; Wasmatkar, S. K.; Kadam, V. S.; Ingole, P. G.; Jadhav, W. N.; Pawar, R. P., An efficient protocol for the synthesis of 2-amino-4, 6-diphenylpyridine-3-carbonitrile using ionic liquid ethylammonium nitrate. *Molecular diversity* **2009**, *13* (4), 545-549.
25. Kumar, N.; Chauhan, A.; Drabu, S., Synthesis of cyanopyridine and pyrimidine analogues as new anti-inflammatory and antimicrobial agents. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2011**, *65* (5), 375-380.

26. Elagamey, A. G. A.; El-Taweel, F. M. A.-A.; Khodeir, M. N. M.; Elnagdi, M. H., Nitriles in Heterocyclic Synthesis. The Reaction of Polyhydric Naphthalenes, 4-Methylcoumarin-3-carbonitrile, and Alkylidenemalononitrile with Methylenemalononitrile. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1993**, *66* (2), 464-468.
27. Gholap, A. R.; Toti, K. S.; Shirazi, F.; Kumari, R.; Bhat, M. K.; Deshpande, M. V.; Srinivasan, K. V., Synthesis and evaluation of antifungal properties of a series of the novel 2-amino-5-oxo-4-phenyl-5, 6, 7, 8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile and its analogues. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2007**, *15* (21), 6705-6715.
28. Zhou, J. F.; Gong, G. X.; Zhu, F. X., Microwave promoted one-pot synthesis of 3-(2'-amino-3'-cyano-4'-arylpyrid-6'-yl) coumarins. *Chinese Chemical Letters* **2009**, *20* (1), 37-39.
29. Cheikh, N.; Villemin, D.; Bar, N.; Lohier, J.-F.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Sopkova, J., A serendipitous conversion of enamino-lactone nitriles with primary amines: a new synthesis of substituted 2-aminopyridine derivatives. *Tetrahedron* **2013**, *69* (3), 1234-1247.
30. Villemin, D.; Belhadj, Z.; Cheikh, N.; Choukchou-Braham, N.; Bar, N.; Lohier, J.-F., Solventless convenient synthesis of new cyano-2-aminopyridine derivatives from enamino-nitriles. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (13), 1664-1668.
31. Fioravanti, S.; Pellacani, L.; Tardella, P. A.; Vergari, M. C., Facile and Highly Stereoselective One-Pot Synthesis of Either (E)-or (Z)-Nitro Alkenes. *Organic letters* **2008**, *10* (7), 1449-1451.
32. Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Basak, A. K.; Visali, B.; Narsaiah, A. V.; Nagaiah, K., Phosphane-catalyzed Knoevenagel condensation: A facile synthesis of α -cyanoacrylates and α -cyanoacrylonitriles. *European Journal of Organic Chemistry* **2004**, *2004* (3), 546-551.
33. Ebitani, K.; Motokura, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Kaneda, K., Reconstructed hydrotalcite as a highly active heterogeneous base catalyst for carbon-carbon bond formations in the presence of water. *The Journal of organic chemistry* **2006**, *71* (15), 5440-5447.
34. Su, C.; Chen, Z.-C.; Zheng, Q.-G., Organic reactions in ionic liquids: Knoevenagel condensation catalyzed by ethylenediammonium diacetate. *Synthesis* **2003**, (4), 555-559.
35. Ranu, B. C.; Jana, R., Ionic Liquid as Catalyst and Reaction Medium—A Simple, Efficient and Green Procedure for Knoevenagel Condensation of Aliphatic and Aromatic Carbonyl Compounds Using a Task-Specific Basic Ionic Liquid. *European Journal of Organic Chemistry* **2006**, *2006* (16), 3767-3770.
36. Augustine, J. K.; Naik, Y. A.; Mandal, A. B.; Chowdappa, N.; Praveen, V. B., gem-Dibromomethylarenes: A Convenient Substitute for Noncommercial Aldehydes in the Knoevenagel-Doebner Reaction for the Synthesis of α , β -Unsaturated Carboxylic Acids. *The Journal of organic chemistry* **2007**, *72* (25), 9854-9856.
37. Guyot, J.; Kergomard, A., Cinétique et mécanisme de la réaction de Knoevenagel dans le benzène—1: Réaction du malonitrile et de la (+) méthyl-3 cyclohexanone en présence d'amines

- tertiaire et secondaire pures ou en mélange avec des acides carboxyliques. *Tetrahedron* **1983**, *39* (7), 1161-1166.
38. Guerro, M.; Robert, A.; Michelot, G.; Valentic, N., Conditions de la condensation de Knoevenagel–Cope pour la synthèse de cétones α , β -éthyléniques. *Comptes Rendus Chimie* **2002**, *5* (3), 171-175.
39. Mitra, A. K.; De, A.; Karchaudhuri, N., Solvent-free microwave enhanced Knoevenagel condensation of ethyl cyanoacetate with aldehydes. *Synthetic communications* **1999**, *29* (16), 2731-2739.
40. Rao, P. S.; Venkataratnam, R., Zinc chloride as a new catalyst for Knoevenagel condensation. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32* (41), 5821-5822.
41. Branco, L. C.; Crespo, J. G.; Afonso, C. A., Highly selective transport of organic compounds by using supported liquid membranes based on ionic liquids. *Angewandte Chemie* **2002**, *114* (15), 2895-2897.
42. Peng, Y.; Song, G., Microwave-enhanced Knoevenagel reaction catalyzed by calcium oxide. *Indian journal of chemistry. Sect. B: Organic chemistry, including medical chemistry* **2003**, *42* (4), 924-926.
43. Dewan, S. K.; Singh, R., One pot synthesis of barbiturates on reaction of barbituric acid with aldehydes under microwave irradiation using a variety of catalysts. *Synthetic communications* **2003**, *33* (17), 3081-3084.
44. Lu, Y.; Ren, Z.; Cao, W.; Tong, W.; Gao, M., Solvent-free synthesis of ethyl α -cyanocinnamate in the presence of CaO. *Synthetic communications* **2004**, *34* (11), 2047-2051.
45. Choudary, B.; Kantam, M. L.; Kavita, B.; Reddy, C. V.; Figueras, F., Catalytic C–C bond formation promoted by Mg–Al–O–t-Bu hydrotalcite. *Tetrahedron* **2000**, *56* (47), 9357-9364.
46. Zhou, Z.; Yuan, J.; Yang, R., Efficient Knoevenagel condensation catalyzed by 2-hydroxyethylammonium acetate under solvent-free conditions at room temperature. *Synthetic Communications®* **2009**, *39* (11), 2001-2007.
47. Fan, X.; Hu, X.; Zhang, X.; Wang, J., Ionic liquid promoted Knoevenagel and Michael reactions. *Australian journal of chemistry* **2004**, *57* (11), 1067-1071.
48. Wada, S.; Suzuki, H., Calcite and fluorite as catalyst for the Knoevenagel condensation of malononitrile and methyl cyanoacetate under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (2), 399-401.
49. Bhuiyan, M.; Hossain, M.; Ashraful, M.; Mahmud, M., Microwave assisted Knoevenagel condensation: Synthesis and antimicrobial activities of some arylidene-malononitriles. *Chemistry Journal* **2012**, *2* (1), 30-36.
50. Zhao, X.-L.; Yang, K.-F.; Zhang, Y.-P.; Zhu, J.; Xu, L.-W., Sevelamer as an efficient and reusable heterogeneous catalyst for the Knoevenagel reaction in water. *Chinese Chemical Letters* **2014**, *25* (8), 1141-1144.

51. Meerwein, H.; Florian, W.; Schön, N.; Stopp, G., Über säureamidacetale, harnstoffacetale und lactamacetale. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1961**, *641* (1), 1-39.
52. Abdulla, R.; Brinkmeyer, R., The chemistry of formamide acetals. *Tetrahedron* **1979**, *35* (14), 1675-1735.
53. Eilingsfeld, H.; Seefelder, M.; Weidinger, H., Amidchloride und carbamidchloride. *Angewandte Chemie* **1960**, *72* (22), 836-845.
54. Abu-Shanab, F. A.; Sherif, S. M.; Mousa, S. A., Dimethylformamide dimethyl acetal as a building block in heterocyclic synthesis. *Journal of heterocyclic chemistry* **2009**, *46* (5), 801-827.
55. Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M., Synthesis and biological evaluation of the 1, 5-diarylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1 H-pyrazol-1-yl] benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *Journal of medicinal chemistry* **1997**, *40* (9), 1347-1365.
56. Gupton, J. T.; Krumpe, K. E.; Burnham, B. S.; Dwornik, K. A.; Petrich, S. A.; Du, K. X.; Bruce, M. A.; Vu, P.; Vargas, M.; Keertikar, K. M., The application of disubstituted vinylogous iminium salts and related synthons to the regiocontrolled preparation of unsymmetrical 2, 3, 4-trisubstituted pyrroles. *Tetrahedron* **1998**, *54* (20), 5075-5088.
57. Valla, A.; Valla, B.; Cartier, D.; Le Guillou, R.; Labia, R.; Florent, L.; Charneau, S.; Schrevel, J.; Potier, P., New syntheses and potential antimalarial activities of new 'retinoid-like chalcones'. *European journal of medicinal chemistry* **2006**, *41* (1), 142-146.
58. Erian, A. W., The chemistry of. beta.-enaminonitriles as versatile reagents in heterocyclic synthesis. *Chemical reviews* **1993**, *93* (6), 1991-2005.
59. Abu-Shanab, F., Synthesis of 2, 3, 4, 6-tetrasubstituted pyridines as precursors to bicycles and polycycles. *Journal of Chemical Research, Synopses* **1999**, (7), 430-431.
60. Quintela, J.; Peinador, C.; Botana, L.; Estévez, M.; Riguera, R., Synthesis and antihistaminic activity of 2-guanadino-3-cyanopyridines and pyrido [2, 3-d]-pyrimidines. *Bioorganic & medicinal chemistry* **1997**, *5* (8), 1543-1553.
61. Krueger, A. C.; Madigan, D. L.; Beno, D. W.; Betebenner, D. A.; Carrick, R.; Green, B. E.; He, W.; Liu, D.; Maring, C. J.; McDaniel, K. F., Novel Hepatitis C virus replicon inhibitors: Synthesis and structure-activity relationships of fused pyrimidine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22* (6), 2212-2215.
62. Behbehani, H.; Ibrahim, H. M.; Elnagdi, M. H., Non-concerted nucleophilic [4+ 1] cycloaddition of (dimethylamino) methoxycarbene to arylazonicotinates in the synthesis of pyrazolo [3, 4-c] pyridines and pyrazolo [4', 3': 4, 5] pyrido [2, 3-d] pyrimidines. *Tetrahedron* **2013**, *69* (30), 6176-6184.

63. Belhadj, F.; Kibou, Z.; Cheikh, N.; Choukchou-Braham, N.; Villemin, D., Convenient access to new 4-substituted aminopyrido [2, 3-d] pyrimidine derivatives. *Tetrahedron Letters* **2015**, 56 (44), 5999-6002.
64. Sabry, N. M.; Mohamed, H. M.; Khattab, E. S. A.; Motlaq, S. S.; El-Agrody, A. M., Synthesis of 4H-chromene, coumarin, 12H-chromeno [2, 3-d] pyrimidine derivatives and some of their antimicrobial and cytotoxicity activities. *European journal of medicinal chemistry* **2011**, 46 (2), 765-772.
65. Al-Issa, S. A., Synthesis of a new series of pyridine and fused pyridine derivatives. *Molecules* **2012**, 17 (9), 10902-10915.
66. Singh, S. K.; Singh, K. N., Microwave-Assisted Expeditious Synthesis of Novel Benzo [b][1, 8]-naphthyridine-3-carbonitriles. *ChemInform* **2011**, 42 (33), no.
67. Acosta, P.; Butassi, E.; Insuasty, B.; Ortiz, A.; Abonia, R.; Zacchino, S. A.; Quiroga, J., Microwave-Assisted Synthesis of Novel Pyrazolo [3, 4-g][1, 8] naphthyridin-5-amine with Potential Antifungal and Antitumor Activity. *Molecules* **2015**, 20 (5), 8499-8520.

CHAPITRE II
LES 4-AMINOPYRIDO[2,3-*d*]PYRIMIDINES

I. INTRODUCTION

La chimie organique a introduit plusieurs nouvelles techniques au cours de ces dernières années, telles que les micro-ondes et l'utilisation des ultrasons, afin d'accélérer le processus de découverte de nouvelles molécules biologiquement actives. Dans ce cadre, plusieurs composés hétérocycliques contenant un ou plusieurs atomes d'azote tels que : les purines, les quinazolines, les ptéridines et les pyridopyrimidines qui sont aujourd'hui commercialisés sous forme de médicaments. Nous citerons à titre exemple :

- ❖ Le gefitinib, qui possède une structure quinazolinique, est un inhibiteur des récepteurs de la tyrosine kinase utilisé pour le traitement du cancer du poumon¹.
- ❖ La prazosine et l'alfuzosine qui sont des antagonistes α_1 , également dotés d'une charpente quinazoline, sont utilisées comme antihypertenseurs voire pour le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate².
- ❖ Les purines constituent également le motif basique des nucléosides antiviraux, tels que la didanosine et l'abacavir, qui sont tous les deux des médicaments antirétroviraux³.
- ❖ Le triamtèrene, dérivé de la ptéridine, largement utilisé pour le traitement de l'hypertension⁴.

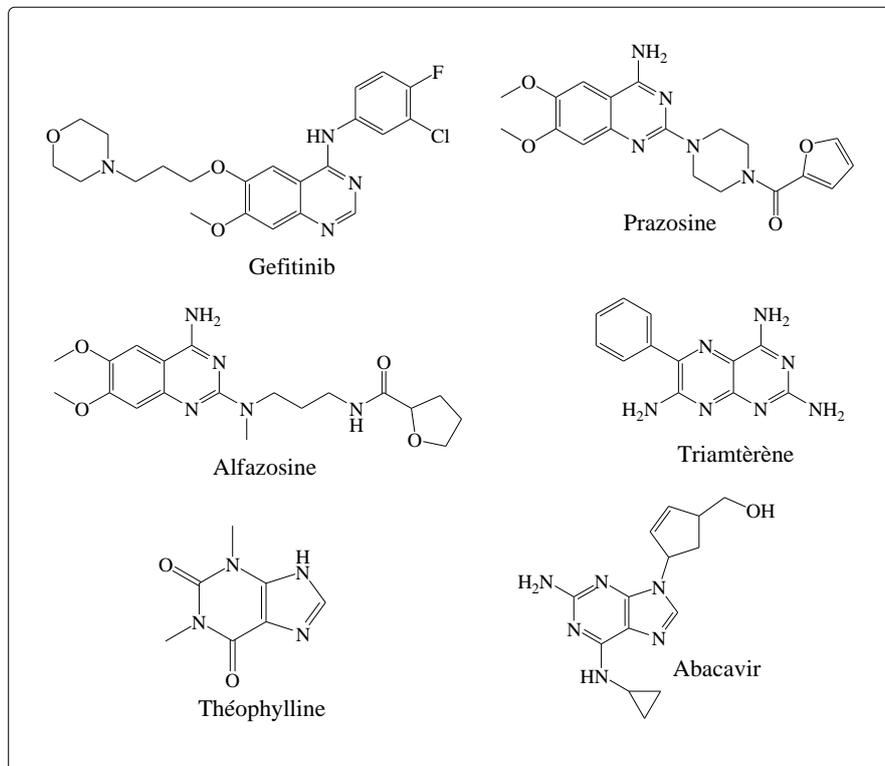


Figure 1. Exemple de médicaments possédant un noyau bicyclique azoté.

Les pyridopyrimidines sont elles aussi largement décrites comme des hétérocycles de choix dans la découverte de plusieurs activités, sachant qu'ils existent quatre structures isomères possibles

pour les pyrido[*d*]pyrimidines (Figure 2), en fonction de la position de l'atome d'azote existant sur le noyau pyridine⁵.

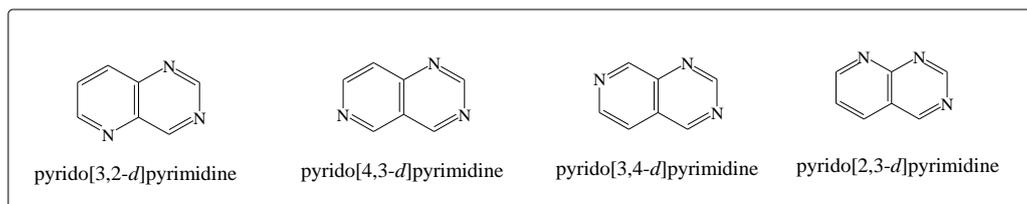


Figure 2. Structures isomères possibles pour les pyrido[*d*]pyrimidines.

Dans notre travail, nous nous sommes intéressés à la famille des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

II. LES PYRIDO[2,3-*d*]PYRIMIDINES :

II. 1. Propriétés biologiques des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines :

La famille des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines (Figure 3) constitue une classe de composés intéressants sur le plan chimique, biologique et médicamenteux, elle présente de nombreuses applications dans plusieurs domaines.

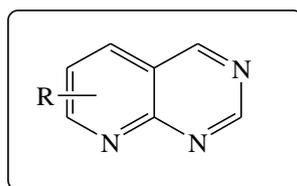


Figure 3 : Structure générale des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

En effet, ces molécules sont utilisées comme agents antibactériens⁶, antiallergiques⁷, antipyrétiques⁸, antitumoraux⁹, analgésiques¹⁰, anti-inflammatoires¹¹, antihypertenseurs¹², antifongiques¹³, antipaludiques¹⁴, antidépresseurs¹⁵, anti-virale¹⁶. Elles sont également dotées d'une activité cardiotoniques¹⁷, hépatoprotecteurs¹⁸, bronchodilatatrices¹⁹ et vasodilatatrices²⁰.

Récemment les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines sont décrites comme étant des antagonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu)²¹ et certaines ont révélées une puissante activité contre l'hépatite C²².

Les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines sont aussi utilisées comme inhibitrices de kinases. En effet plusieurs familles de kinases présentent une particulière sensibilité aux pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, parmi elles figure les tyrosine kinases²³ et en particulier les dihydrofolates réductases (DHFR)²⁴, l'adénosine kinase²⁵, les kinases Akt1 et Akt2²⁶⁻²⁷, les kinases PAKs²⁸, ainsi que les kinases CDKs²⁹.

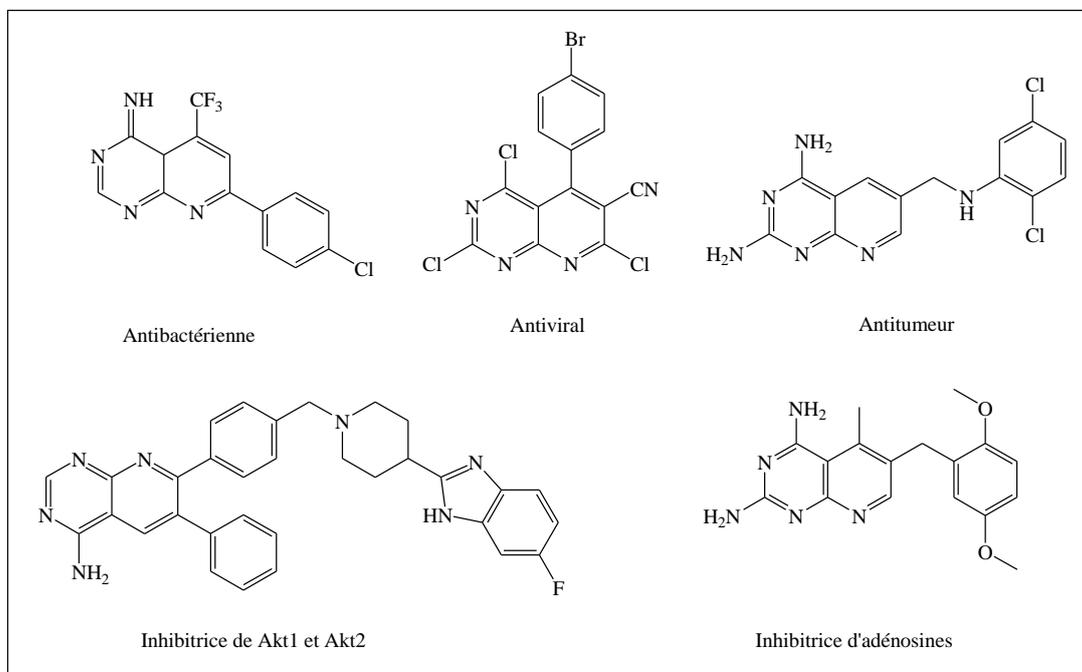


Figure 4 : Activités biologiques de quelque dérivés de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

II. 2. Rappel bibliographique sur les protéines kinases

II.2.1. Généralité

c) Définition

Par définition, le mot kinase est appliqué aux enzymes qui catalysent le transfert du groupement phosphate terminal de l'ATP vers un substrat qui peut être une petite molécule, un lipide ou une protéine. La plupart des kinases sont impliquées dans les différentes voies de transduction du signal. D'autres kinases ont un rôle important dans le métabolisme des glucides, des lipides, des nucléotides, des vitamines... etc

d) Structure globale

Les kinases possèdent la même structure globale commune³⁰:

- ❖ Un petit lobe *N*-terminal, composé de feuilletts β .
- ❖ Un grand lobe *C*-terminal, constitué principalement d'hélices α .
- ❖ Entre les deux lobes, une région charnière appelé « Hinge region ».

Ces trois parties forment conjointement une poche où se trouve le site de fixation de l'ATP.

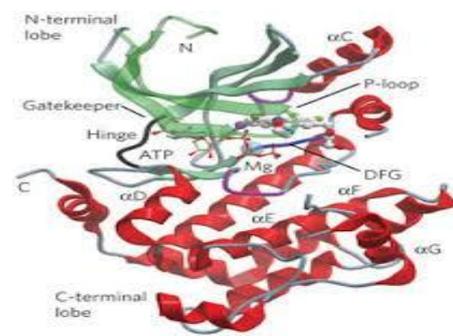
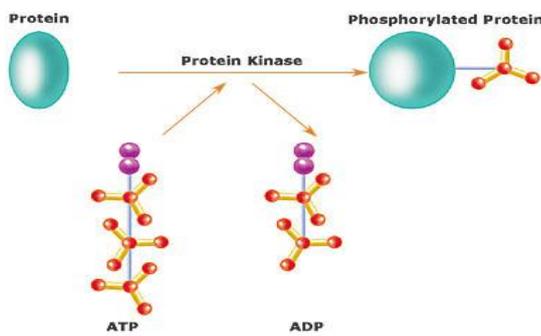


Figure 6. Structure commune des kinases.

II.2.2. Classification des protéines kinases

Le classement des kinases peut s'effectuer en fonction de la structure et de la séquence des protéines³¹. Les protéines kinases (PK) peuvent être classées selon leur localisation dans la cellule. Ils existent des PK cytosoliques et des PK membranaires qui présentent la propriété de récepteurs enzymes. Les PK peuvent également être classées en fonction de l'acide aminé qu'elles phosphorylent, c'est cette classification que nous avons privilégiée. Il existe principalement deux grandes classes de protéines kinases, les 'Tyrosine Kinases' (TK) et les 'Sérine/Thréonine Kinases'³².

c) Les Tyrosine Kinases

Les Tyrosine kinases (TK) phosphorylent le groupement hydroxyle de certains résidus tyrosine de protéine-substrats. Certaines de ces protéines TK sont membranaires et présentent la propriété de récepteurs-enzymes, les autres sont cytosoliques qui se situent au niveau de la surface interne de la membrane plasmique.

d) Les Sérine/Thréonine Kinases (S/TK)

Les Ser/Thr kinases phosphorylent le groupement hydroxyle de certains résidus sérines et/ou thréonines de protéine-substrats, cependant il n'y a pas de séquence cible commune. Le substrat à phosphoryler s'aligne avec la kinase par plusieurs acides aminés-clés (par des interactions ioniques, hydrophobes), de ce fait une kinase est, la plupart du temps, spécifique d'une famille de substrat et non pas d'un seul et unique substrat.

II.2.3. Les inhibiteurs des protéines kinases :

Les protéines kinases jouent un rôle central dans la transduction du signal, elles régulent de nombreux aspects de la fonction cellulaire. Leur dysfonctionnement ou leur surexpression est impliqué dans de nombreuses maladies, c'est pourquoi elles sont devenues des cibles particulièrement intéressantes pour la recherche de nouveaux agents thérapeutiques. De nombreuses équipes de recherche se sont consacrées à l'identification et au développement d'inhibiteurs de kinases notamment les inhibiteurs de Tyr kinases et de quelques Ser/Thr kinases³³.

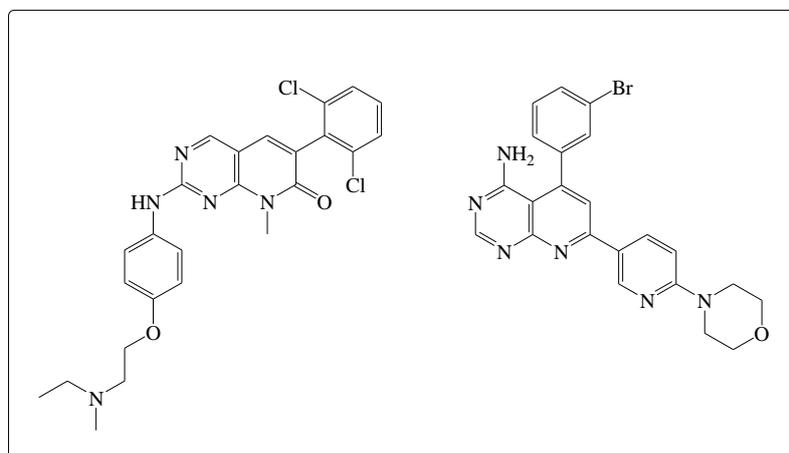


Figure 7. Exemples de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines d'inhibitrices de Tyr et Ser/Thr kinases

Vu l'intérêt que présente la famille des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, dans notre travail, nous nous sommes intéressés à la synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

Avant d'exposer nos propres stratégies de synthèse, il nous a semblé judicieux de citer les différentes méthodes d'accès aux 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines décrites en littérature.

II. 3. Synthèse décrites en littératures des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Beaucoup de systèmes pyridopyrimidiniques ont été synthétisés pour étudier leurs activités biologiques ou leurs propriétés physiques en raison de la relation structurelle étroite de ce système avec les quinazolines et les ptéridines³⁴ (Figure1).

La synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines peut être effectuée selon deux méthodes convergentes : par fusion du noyau pyridinique sur le cycle pyrimidine préformée ou par fusion du motif pyrimidinique sur une pyridine déjà existante (Schéma 1).

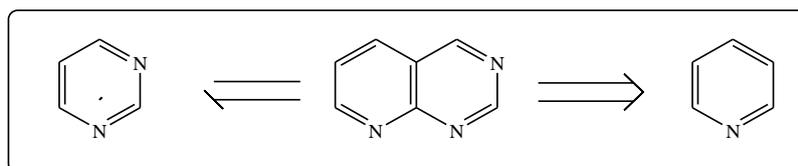


Schéma 1 : Analyse rétrosynthétique pour accéder aux pyrido[2,3-*d*]pyrimidines

II.3.1. Synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de la pyrimidine :

Plusieurs approches ont été proposées pour la synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de pyrimidines, toutes utilisant de manière appropriée la 2,4-aminopyrimidine substituée comme substrat de départ.

e) Utilisation des dialdéhydes :

En **1962**, R. Bernetti et coll.³⁵ ont préparé les 2-amino-4-hydroxy-6-nitropyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir du 2-nitromalonaldéhyde, le produit désiré est obtenu avec un rendement de 75 % (Schéma 2).

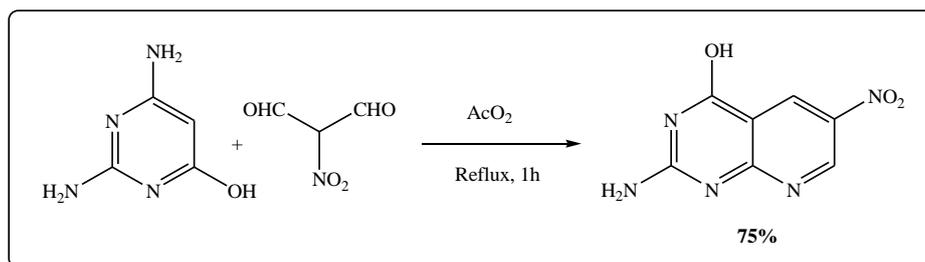


Schéma 2 : Synthèse de R. Bernetti

En **2003**, A. Rosowsky et coll.³⁶ ont décrit une synthèse de la 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir du bromomalondialdéhyde en présence d'acide chlorhydrique dans l'éthanol, suivie d'un traitement avec l'anhydride triméthylacétique, ils ont obtenu le produit désiré avec un rendement de 44 % (Schéma 3).

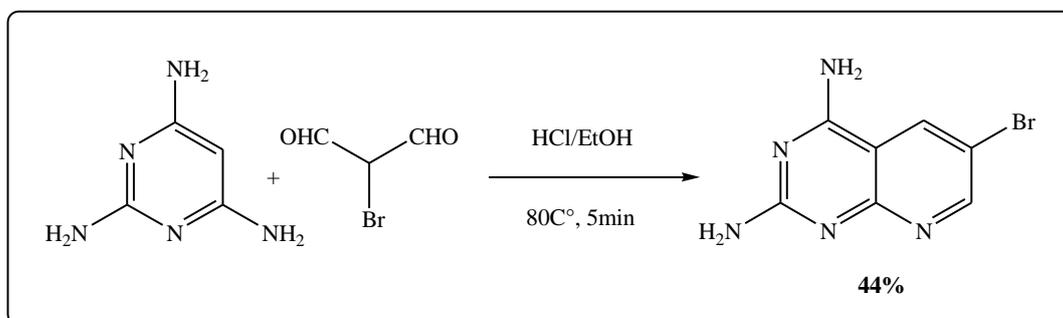


Schéma 3 : Synthèse d'A. Rosowsky

f) Utilisation de β -cétocesters :

En **2005**, M. Chan et coll.³⁷ ont réalisé la synthèse de la 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine par une suite de réactions. Les rendements globaux qui varient entre 21% et 45% selon les substituants (Schéma 5).

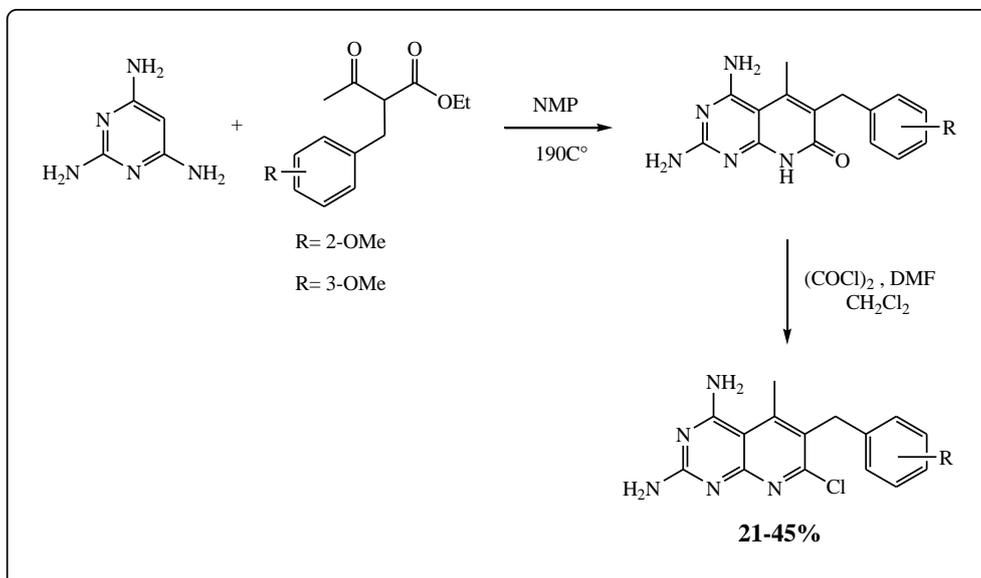


Schéma 5 : Synthèse de M. Chan

g) Utilisation d'énaminocétones :

En **2012**, le groupe de W-H. Cheung³⁸ a préparé des dérivés de la 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine par une réaction des énamino-cétones et la 2,4,6-triaminopyrimidine en présence du KOH dans l'éthanol, les rendements obtenus sont entre 20 et 60 % (Schéma 6).

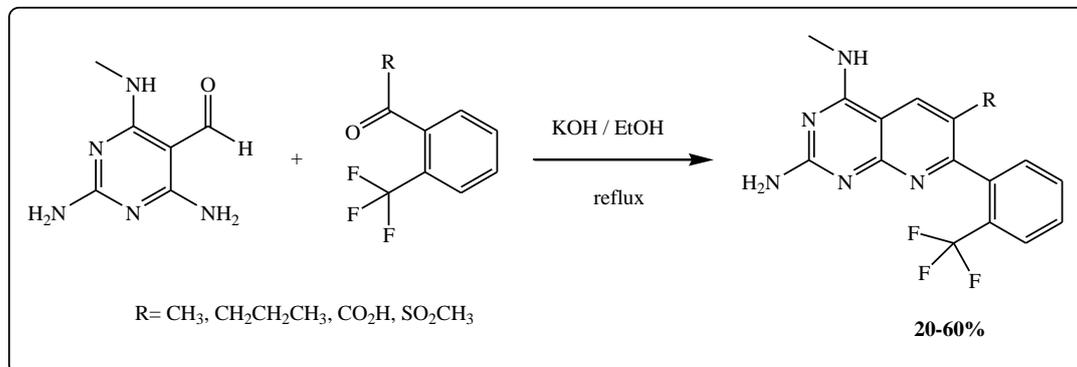


Schéma 6 : Synthèse de W-H. Cheung

h) Synthèse par cyclisation :

En **2001**, Ch-H. Lee et coll.²⁵ ont synthétisé la 7-(4-(diméthylamino)phényl)-6-arylprido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine en utilisant la réaction de Suzuki à partir de la 5-iodopyrimidin-4,6-diamine et des dérivés de l'acide borique en présence de tétrakis(triphénylphosphine)palladium comme catalyseur, ensuite ils font réagir l'intermédiaire obtenu avec la 4-(diméthylamino)benzaldéhyde pour obtenir le produit désiré avec des rendements de 45 % et 86 % selon la nature du groupement R (Schéma 7).

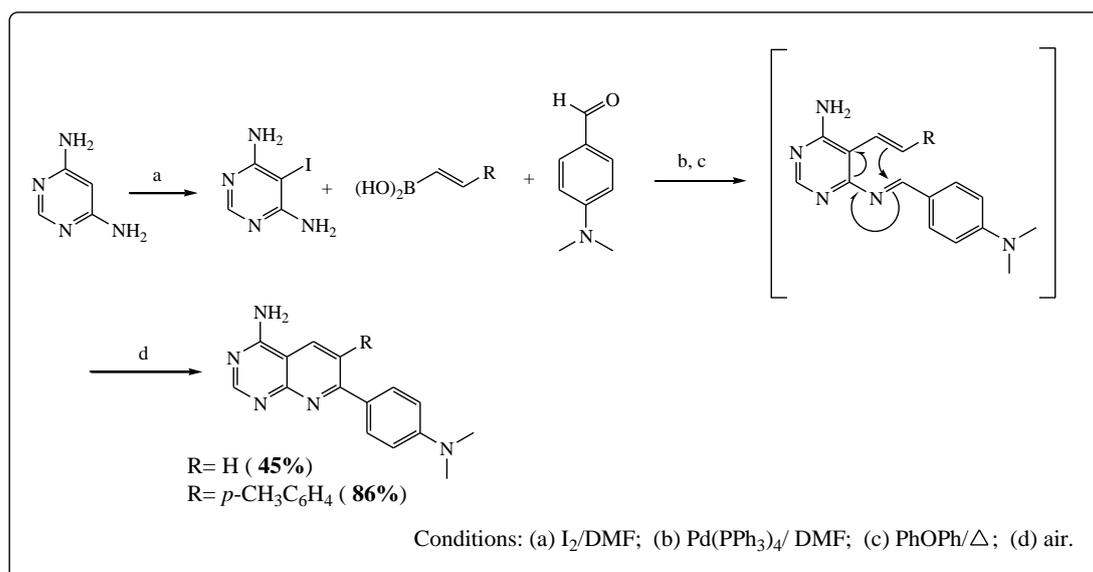


Schéma 7 : Synthèse de Ch-H. Lee

En **2005**, et en modifiant quelques conditions décrites précédemment, l'équipe de R.J. Perner³⁹ a préparé la 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir de l'intermédiaire obtenu par la

réaction de Suzuki et les aldéhydes aromatiques en présence de 1,2,4-trichlorobenzène ou diphényl ether. Les rendements sont de l'ordre de 15 à 25 % (Schéma 8).

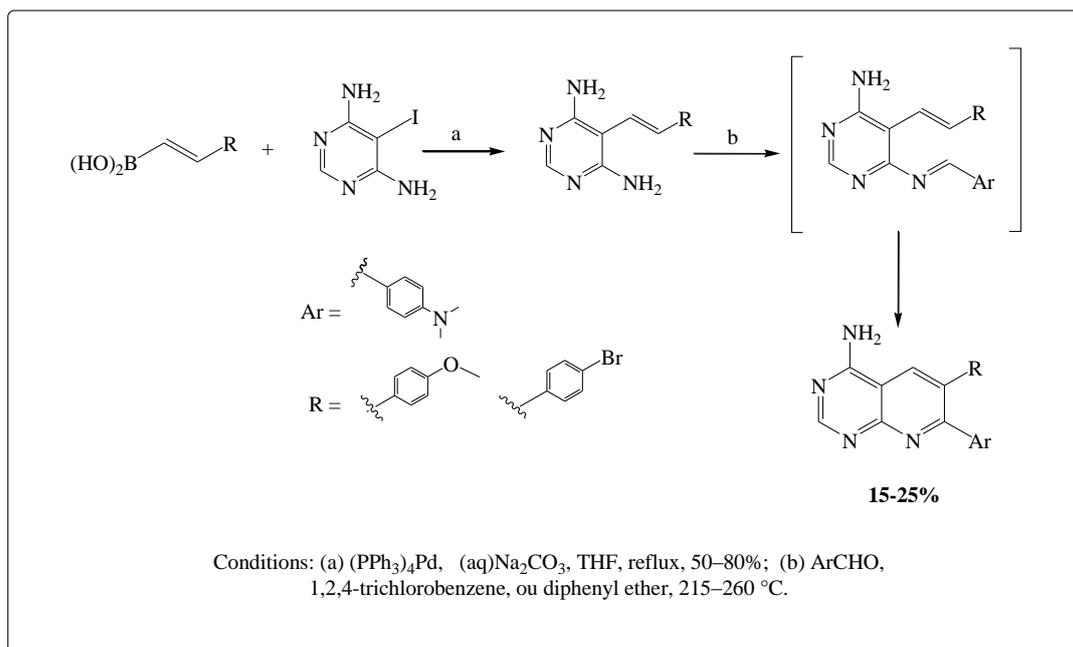


Schéma 8 : Synthèse de R.J. Perner

II.3.2. Synthèse des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de pyridines substituées :

Une autre approche pour la synthèse de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines consiste à l'utilisation de dérivés de la pyridine substitués comme synthon de départ.

d) A partir de 2-aminopyridines :

En 2003, G.Z. Zheng et coll.⁴⁰ ont développé une stratégie de synthèse de la 2,4-diaminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine qui s'effectue en 3 étapes en utilisant la 2-aminopyridine comme produit de départ. (Schéma 9).

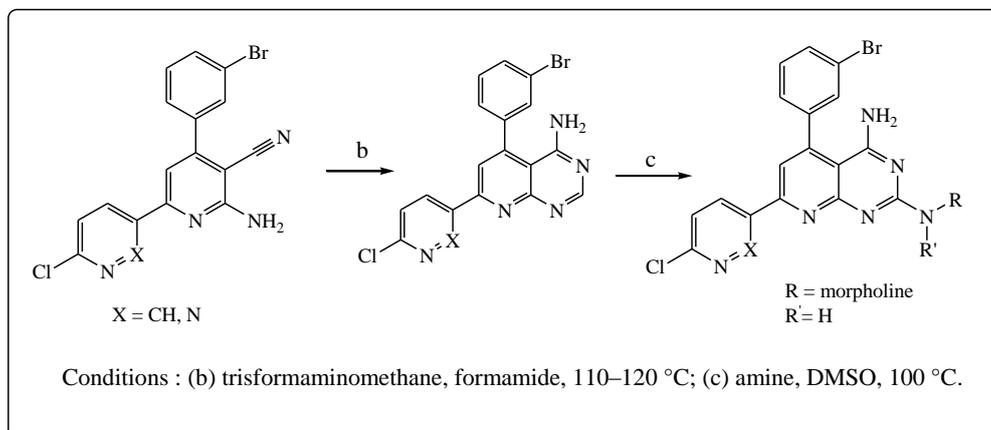


Schéma 10 : Synthèse de G.Z. Zheng

Dans la même année, R.J. Perner et coll.⁴¹ ont obtenu la 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir du 2-aminopyridine et le DMF en présence de diglyme (diméthyl ether de l'éthylène glycol), Le mélange est chauffée à 155 °C. Les rendements varient entre 18 et 66 % (Schéma 11).

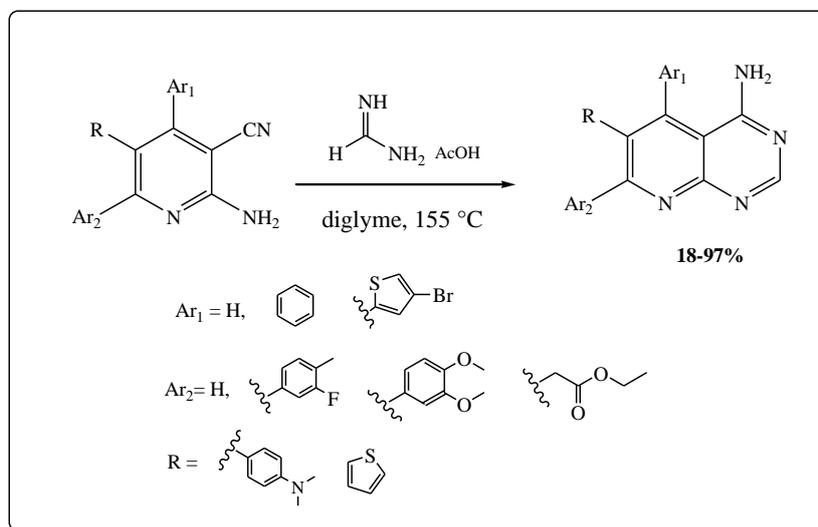


Schéma 11 : Synthèse de R.J. Perner

En **2006**, S.R. Kanth et coll.⁴² ont proposé une simple approche pour obtenir la 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine à partir des dérivés de 4-(trifluorométhyl)pyridin-2-formamdate et les amines primaires en présence d'éthanol. La réaction se fait à température ambiante pendant 3h ensuite la réaction est portée à reflux pendant 6h. Les rendements sont de l'ordre de 70 à 86% (Schéma 12).

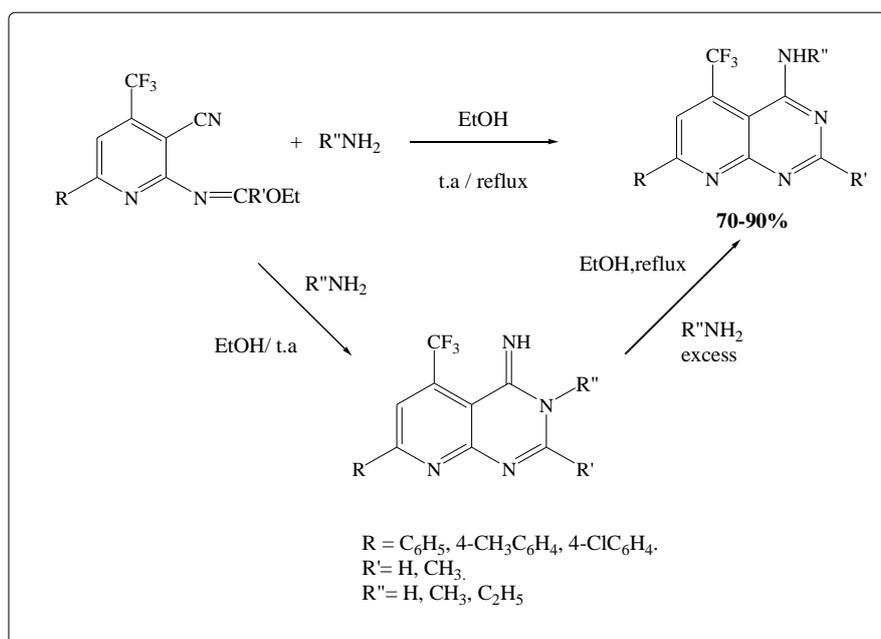


Schéma 12 : Synthèse de S.R. Kanth

En **2013**, le groupe de A.S. Saundane⁴³ a synthétisé la 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine en utilisant les 2-aminopyridines et le formamide à reflux pendant 6 h. Les rendements sont compris entre 75 et 90 % (Schéma 13).

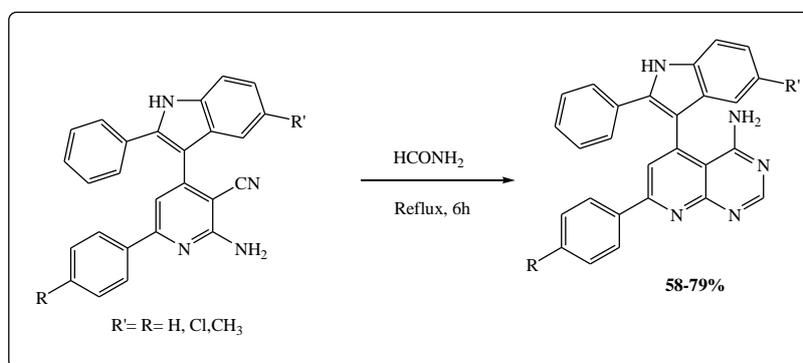


Schéma 13 : Synthèse d'A.S. Saundane

En **2015**, M. El-Shahat et coll.⁴⁴ ont décrit une nouvelle voie de synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines qui s'effectue en 3 étapes, en commençant par une réaction entre les 2-aminopyridines et l'acide formique pour obtenir le 5,7-bis(4-chlorophényl)-pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-one, ensuite une réaction de ce dernier avec le trichlorure de phosphore pour former le 4chloropyrido[2,3-*d*]pyrimidine qui va réagir avec l'hydrazine pour donner le produit désiré avec un rendement globale de 48% (Schéma 14).

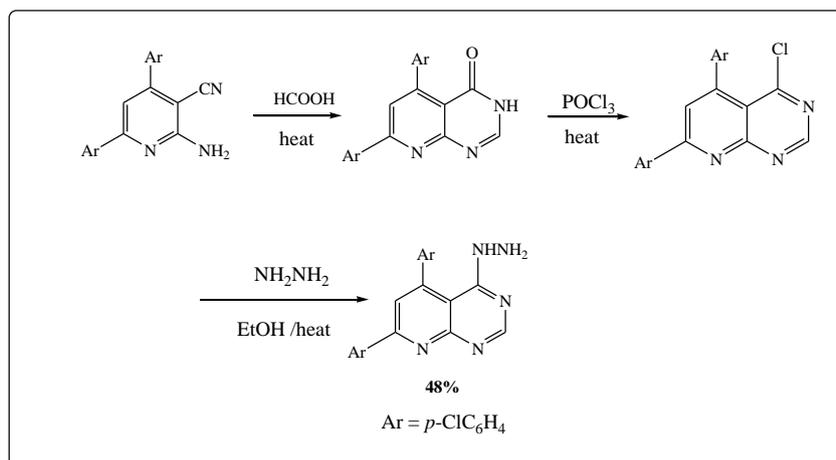


Schéma 14 : Synthèse de M. El-Shahat

e) A partir d'acide 2-aminonicotinique :

En **2005**, G. Lavecchia et coll.⁴⁵ ont proposé une synthèse de la N-butyl-2-chloropyrido[2,3-*d*]pyrimidin-4-amine, en faisant réagir l'acide 2-aminonicotinique avec l'urée pour donner la 2,4 pyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2,4-diol qui a été transformé en 2,4-dichloro pyrido[2,3-*d*]pyrimidine en utilisant le trichlorure de phosphore, ensuite une réaction de ce dernier avec la butylamine en présence de NaH comme base dans THF à 0°C. Ils ont obtenu un rendement de 85 % de la dernière étape (Schéma 15).

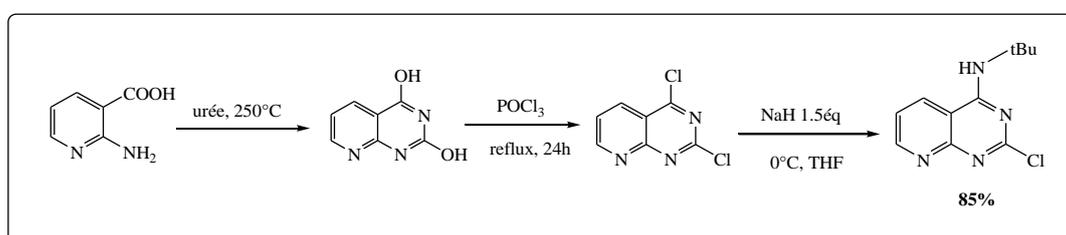


Schéma 15 : Synthèse de G. Lavecchia

En **2009**, le groupe de K. Malagu⁴⁶ a développé une stratégie de synthèse qui implique 3 étapes pour obtenir 4-morpholinopyrido[2,3-*d*]pyrimidin-2-amine en commençant par l'acide 2-aminonicotinique (Schéma 16).

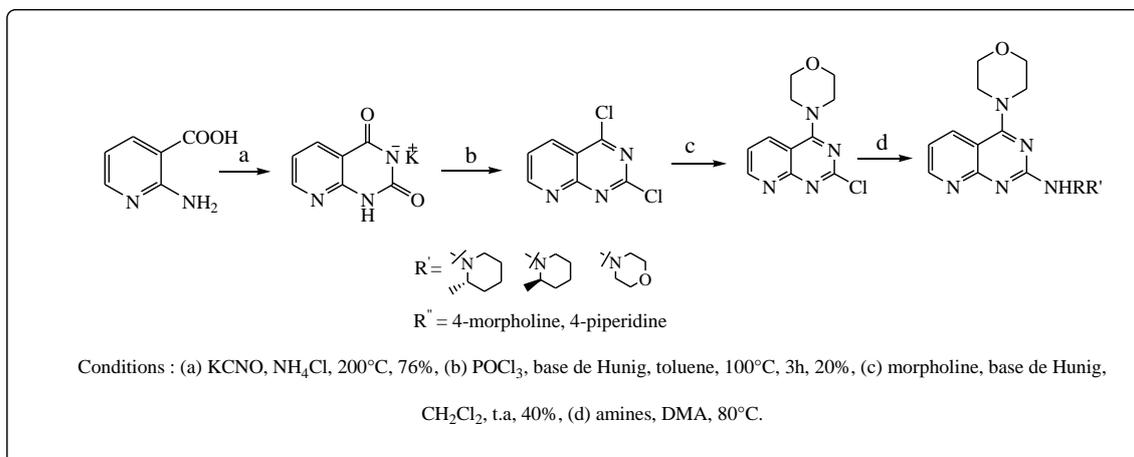


Schéma 16 : Synthèse de K. Malagu

f) A partir des nicotinotriles :

En **2009**, J.S. Debenham et coll.⁴⁷ ont décrit une simple approche de synthèse de la 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine qui utilise le 2-chloro-6-(2-chlorophényl)-5-(4-chlorophényl)-nicotibonitrile avec les dérivés d'acétamidines en présence de DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undéc-7-ène) dans le DMF. Les rendements trouvés varient entre 50 et 66 % (Schéma 17).

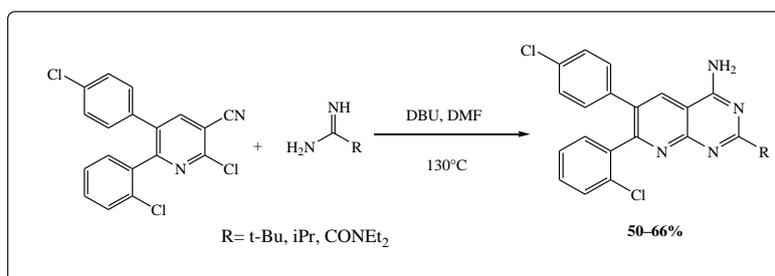


Schéma 17 : Synthèse de J.S. Debenham

En **2012**, une autre méthode de synthèse du 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidine a été proposée par A. Krueger et coll.²² dont la première étape est la synthèse de 3-cyano-2-aminopyridines à partir de la 2-bromobenzonitrile et l'ammoniac dans l'éthanol, la deuxième étape est la synthèse du N-(2-cyanopyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide, en faisant réagir les 2-aminopyridines synthétisées avec le diméthylformamide diméthylacétale dans le toluène et en fin la cyclisation de l'intermédiaire avec l'acide acétique pendant 1,5 h (Schéma 18).

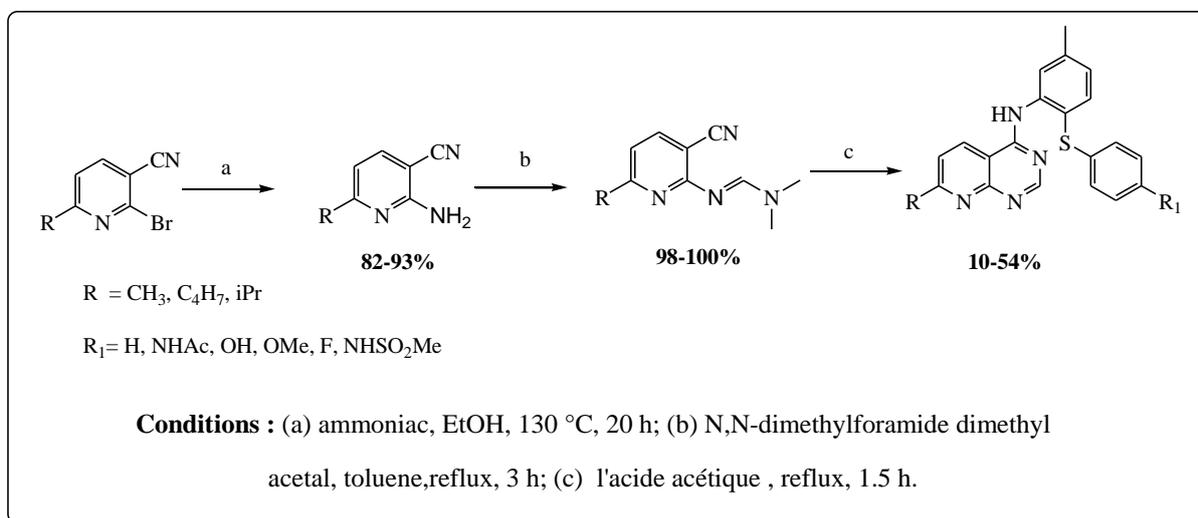


Schéma 18 : Synthèse d'A. Krueger

Comme le montre cette étude bibliographique, l'intérêt porté aux squelettes pyrido[2,3-*d*]pyrimidines et donc à leur synthèse, a considérablement augmenté au cours de ces deux dernières décennies. Nous pouvons noter que la plupart des méthodes de synthèse proposées permettent l'accès à des dérivés substitués mais dans lesquels la nature des substituants est imposée et fortement limitée par la voie réactionnelle choisie et par les substrats et réactifs engagés. C'est pourquoi il nous a semblé opportun de développer de nouvelles voies d'accès à des hétérocycles hautement fonctionnalisés.

Pour cela notre objectif réside dans l'élaboration de nouveaux 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines disubstitués en positions C-5 et C-7, tout en prenant en compte les concepts de la chimie verte (économie d'atomes, les réaction sous MO, les réactions sans solvants).

Dans ce contexte, nous avons réussi à développer deux nouvelles méthodologies de synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines.

- La première voie est basée sur l'utilisation des formamidines **14-19** synthétisées précédemment (chapitre I) comme précurseurs principaux.
- La deuxième repose sur l'utilisation d'une nouvelle réaction multicomposant dans un procédé en « one pot », cette méthode implique une seule étape pour la synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir des 2-aminopyridines **4-9**.

III. NOS SYNTHÈSES DES 4-AMINO[2,3-*d*]PYRIMIDINES :

III.1. A partir des Formamidines :

Les formamidines considérées sont très utiles dans la synthèse organique, ils permettent l'accès à d'hétérocycles azotés. Ces diènes « push-pull » peuvent réagir avec des nucléophiles et des électrophiles et peuvent aussi entrer dans des réactions de cycloadditions⁴⁸.

Les formamidines sont également utilisées comme auxiliaires dans la synthèse asymétrique⁴⁹, linkers dans la synthèse en phase solide⁵⁰ et ligands dans la complexation avec les métaux de transition⁵¹.

De notre côté et afin d'étudier la réactivité des formamidines synthétisées, nous avons additionné différents types d'amines nucléophiles primaires sur ces formamidines.

Nous avons pu synthétiser une nouvelle série de 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines en faisant réagir les différentes amines primaires avec les formamidines **14-20** synthétisées précédemment en quantité stœchiométriques (Schéma 24). La réaction se fait sans solvant, en chauffant à 100°C pendant 4h. Après une recristallisation dans l'éthanol absolue, les composés **35-62** sont obtenus avec des bons rendements qui varient de 55 à 75%.

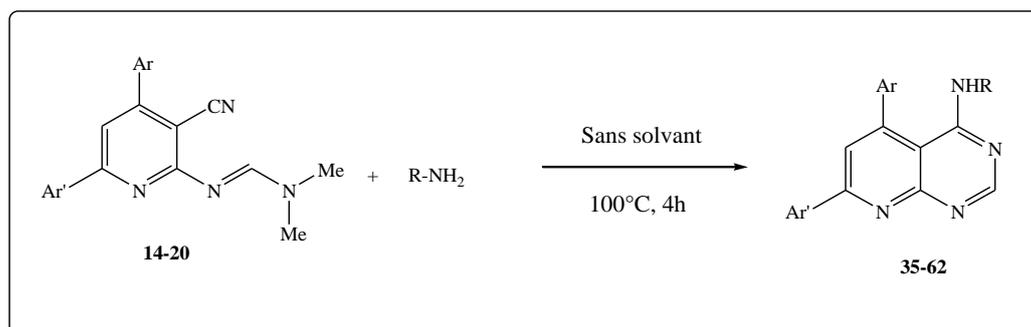
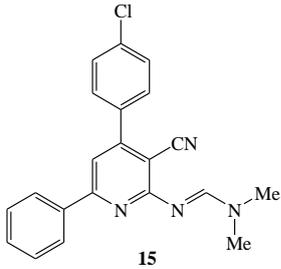
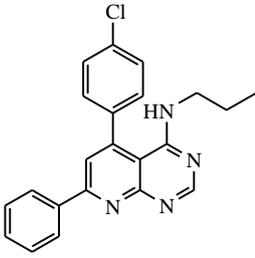
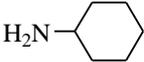
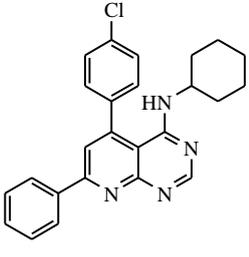
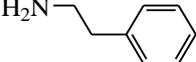
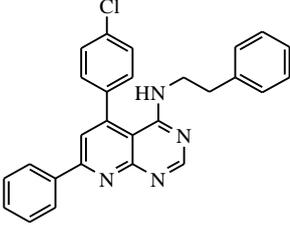
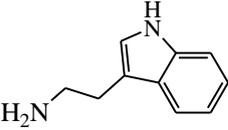
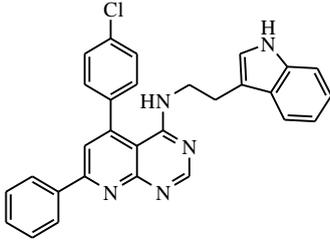
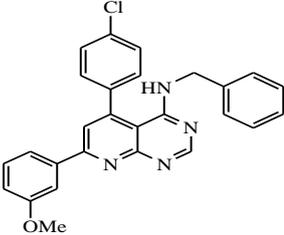
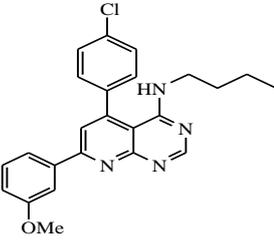
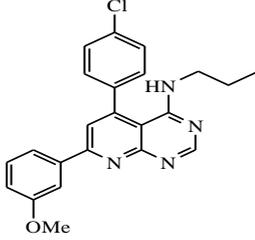


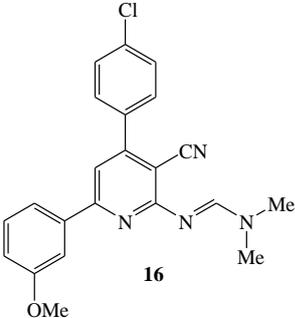
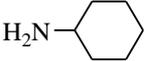
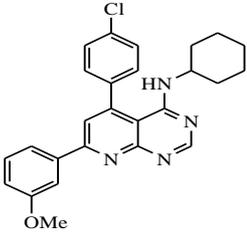
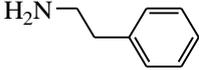
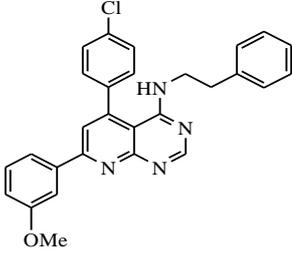
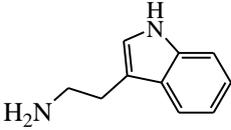
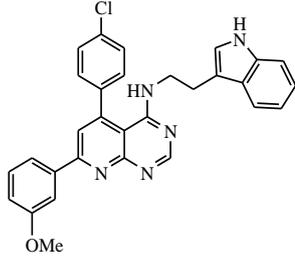
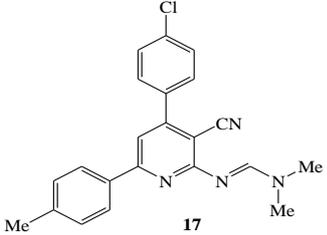
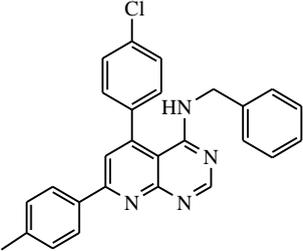
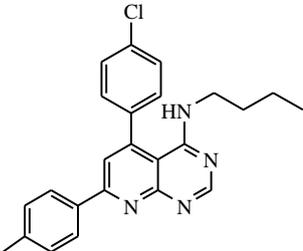
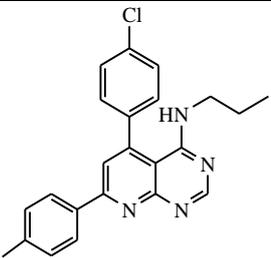
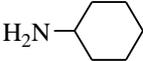
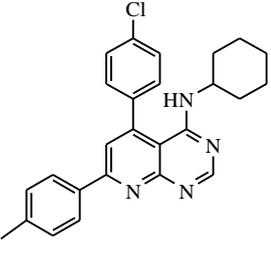
Schéma 24 : Synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines **35-62**.

Les amines primaires utilisées sont : la benzylamine, la butylamine, la propylamine, la cyclohexylamine, la phényléthylamine et la tryptamine.

Les résultats obtenus pour la préparation des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines sont regroupés dans le Tableau 1 :

Formamidine	Amines	Produits	Rdt (%)
	$C_6H_5CH_2NH_2$	 35	75
	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	 36	70

 <p>15</p>	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	 <p>37</p>	60
	 <p>H_2N-Cyclohexyl</p>	 <p>38</p>	65
	 <p>H_2N-CH₂-C₆H₅</p>	 <p>39</p>	60
	 <p>H_2N-CH₂-CH₂-Indole</p>	 <p>40</p>	57
	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$	 <p>41</p>	75
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	 <p>42</p>	72
	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	 <p>43</p>	65

 <p>16</p>	 <p>H_2N-Cyclohexyl</p>	 <p>44</p>	69
	 <p>H_2N-CH₂-Ph</p>	 <p>45</p>	60
	 <p>H_2N-CH₂-CH₂-Indole</p>	 <p>46</p>	59
 <p>17</p>	<p>$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$</p>	 <p>47</p>	71
	<p>$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$</p>	 <p>48</p>	67
	<p>$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$</p>	 <p>49</p>	60
	 <p>H_2N-Cyclohexyl</p>	 <p>5</p>	65

			57
			55

	$C_6H_5CH_2NH_2$		73
	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$		70
	$CH_3CH_2CH_2NH_2$		62
			60
			59
			55
	$C_6H_5CH_2NH_2$		69

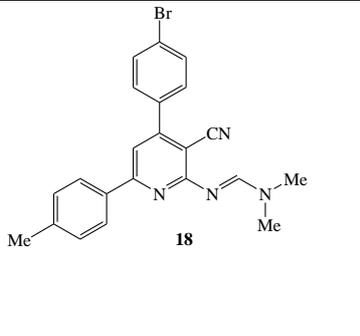
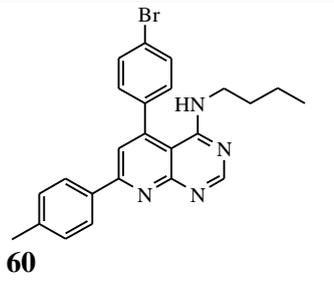
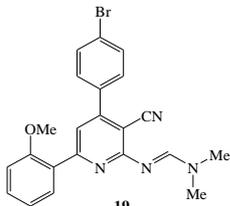
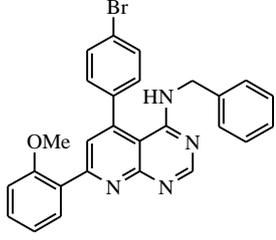
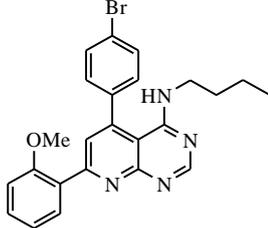
 <p style="text-align: center;">18</p>	<p style="text-align: center;">$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$</p>	<p style="text-align: center;">59</p>  <p style="text-align: center;">60</p>	<p style="text-align: center;">65</p>
 <p style="text-align: center;">19</p>	<p style="text-align: center;">$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NH}_2$</p>	 <p style="text-align: center;">61</p>	<p style="text-align: center;">70</p>
	<p style="text-align: center;">$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$</p>	 <p style="text-align: center;">62</p>	

Tableau 1 : Synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines **35-62** à partir des formamidines **14-19**

Cette nouvelle méthode de cyclisation qui utilise les différentes formamidines fonctionnalisées est considérée comme méthode rapide, facile et efficace. Les résultats obtenus sont très bons.

Mécanisme de formation 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines :

Nous proposons le mécanisme suivant pour la formation des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines (Schéma 25) :

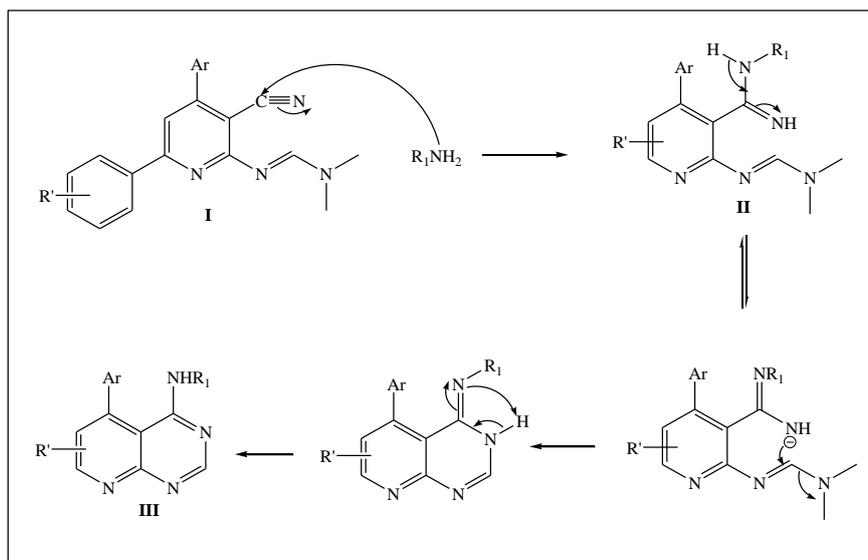


Schéma 25 : Mécanisme de formation des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines

L'intermédiaire **II** a été obtenu par une réaction entre l'amine primaire et le groupe « CN » du produit **I**, ensuite une réaction de cyclisation intramoléculaire entre l'anion imine et la double liaison de l'énamine suivie d'une aromatisation forme les 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines **III**.

III.2. Synthèse en One pot à partir des 3-cyano-2-aminopyridines :

Le développement de nouveaux procédés chimiques destinés à produire des structures hétérocycliques azotés élaborées d'une façon « one pot » est d'un grand intérêt de notre équipe. Ces processus sont hautement souhaitables non seulement en raison de leur élégance, mais aussi pour leur efficacité et l'économie qui en découle en terme de consommation de réactifs et de solvant de purification.

Dans ce contexte, et dans le but de développer une nouvelle méthode de synthèse simple et efficace pour la préparation des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines en une seule étape, nous avons pensé à utiliser les 2-aminopyridines **4-10** obtenus précédemment (chapitre I) comme synthon clé dans une réaction multicomposant.

Cette stratégie nous a permis d'élaborer des structures totalement nouvelles, en faisant réagir les 3-cyano-2-aminopyridines, l'orthoformiate d'éthyle et les amines primaires dans un procédé en « one pot » sans solvant et en chauffant à 100° C pendant 3 heures. (Schéma 26). Les 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines sont obtenus avec de bons rendements.

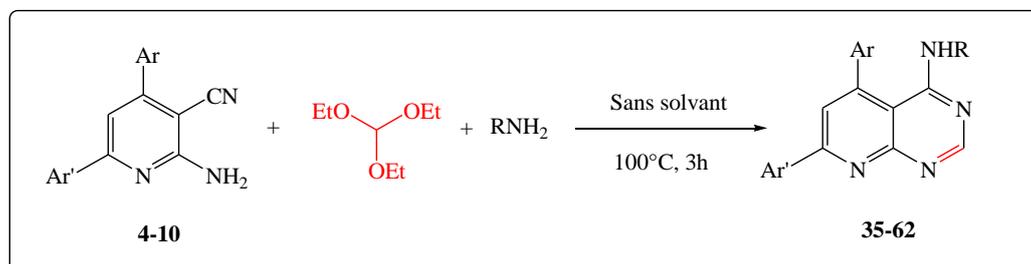
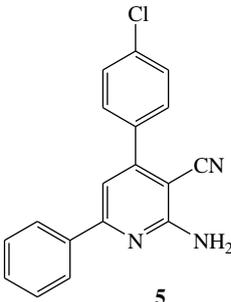
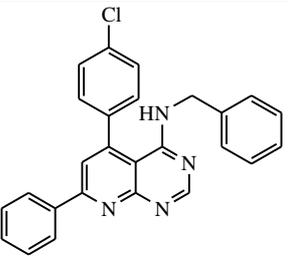
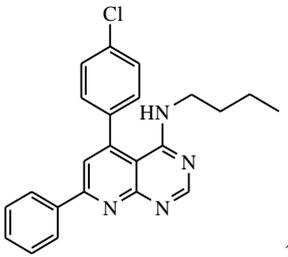
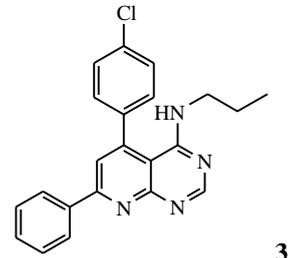
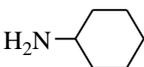
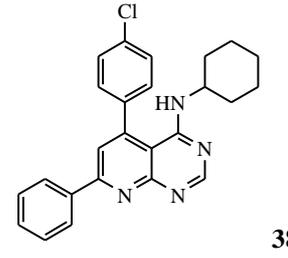
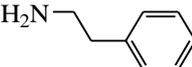
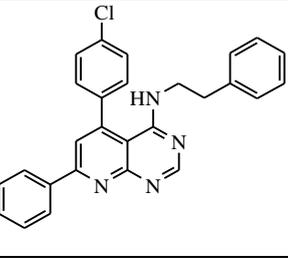
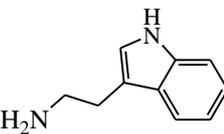
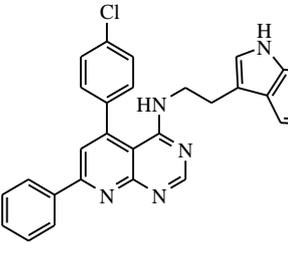
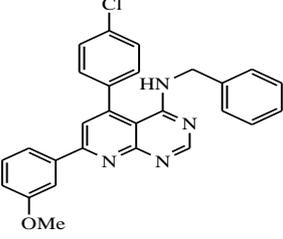
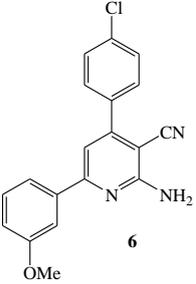
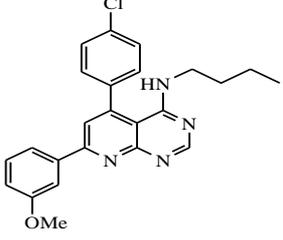
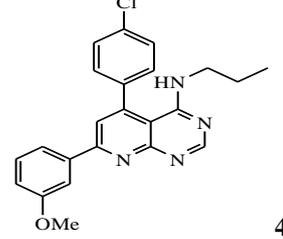
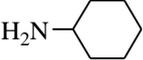
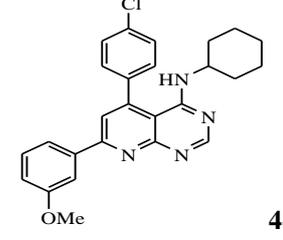
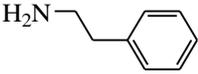
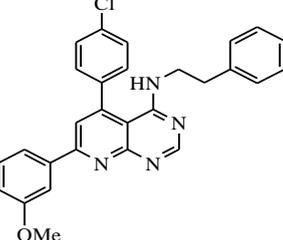
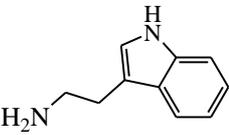
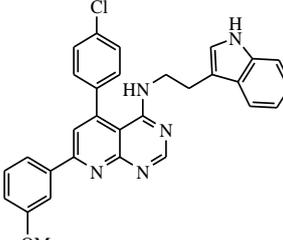
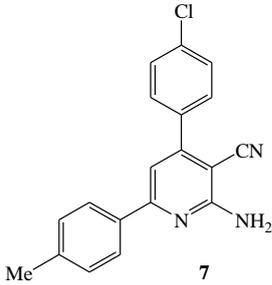
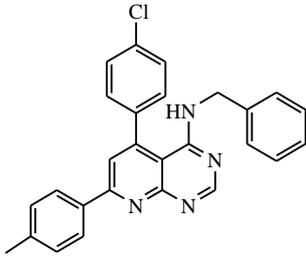
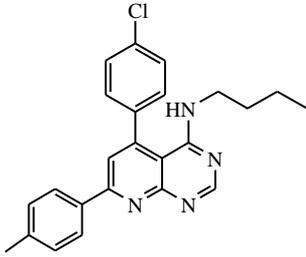
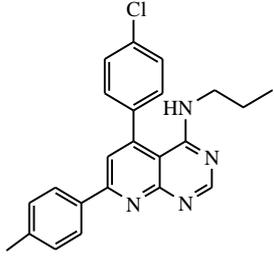
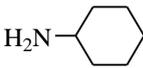
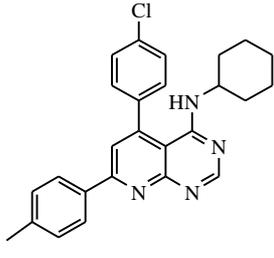
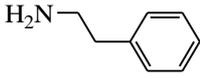
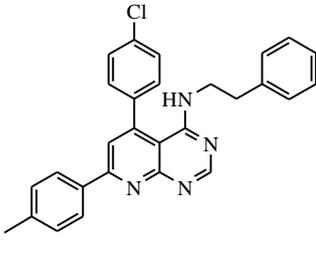
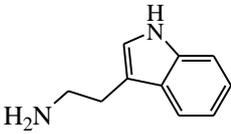
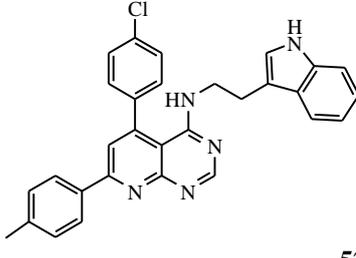


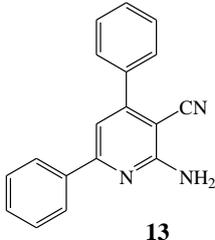
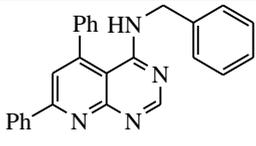
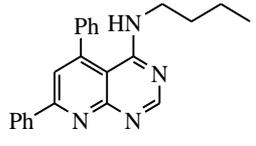
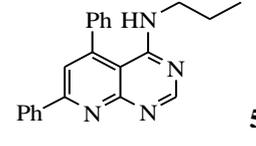
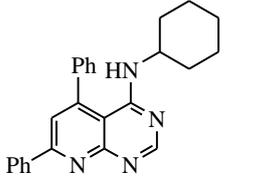
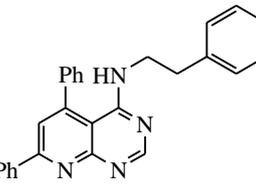
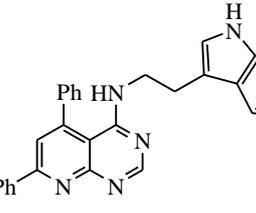
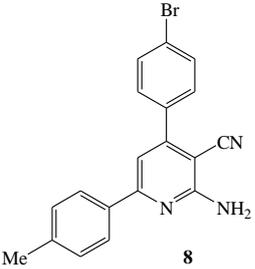
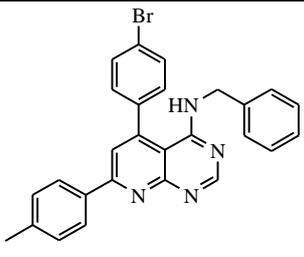
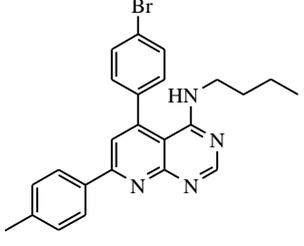
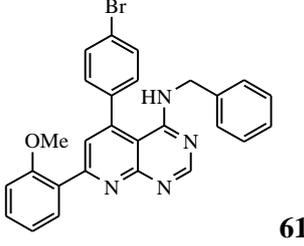
Schéma 26 : synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines en one pot.

Les résultats obtenus pour la synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines sont résumés dans le Tableau 2 :

2-aminopyridines	Amines	Produits	Rdt (%)
 <p style="text-align: center;">5</p>	$C_6H_5CH_2NH_2$	 <p style="text-align: right;">35</p>	79
	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	 <p style="text-align: right;">36</p>	75
	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	 <p style="text-align: right;">37</p>	67
		 <p style="text-align: right;">38</p>	66
		 <p style="text-align: right;">39</p>	65
		 <p style="text-align: right;">40</p>	60

	$C_6H_5CH_2NH_2$	 <p style="text-align: right;">41</p>	85
 <p style="text-align: center;">6</p>	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	 <p style="text-align: right;">42</p>	79
	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	 <p style="text-align: right;">43</p>	71
		 <p style="text-align: right;">44</p>	69
		 <p style="text-align: right;">45</p>	65
		 <p style="text-align: right;">46</p>	61

 <p>7</p>	$C_6H_5CH_2NH_2$	 <p>47</p>	74
	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	 <p>48</p>	70
	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	 <p>49</p>	69
		 <p>50</p>	70
		 <p>51</p>	62
		 <p>52</p>	59

 <p>13</p>	$C_6H_5CH_2-$	 <p>53</p>	70
	$CH_3CH_2CH_2CH_2-$	 <p>54</p>	67
	$CH_3CH_2CH_2-$	 <p>55</p>	60
	 <p>56</p>	62	
	 <p>57</p>	59	
	 <p>58</p>	50	
 <p>8</p>	$C_6H_5CH_2NH_2$	 <p>59</p>	72
	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	 <p>60</p>	69
	$C_6H_5CH_2NH_2$	 <p>61</p>	73

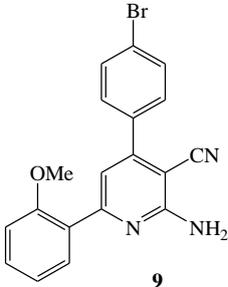
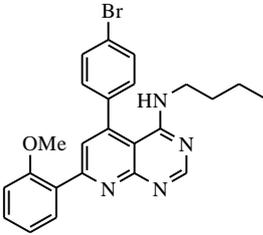
 <p style="text-align: center;">9</p>	$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$	 <p style="text-align: center;">62</p>	<p>70</p>
--	---	--	-----------

Tableau 3 : Synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines **35-62** en « One pot »

Nous avons exploré ici une nouvelle méthode de synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines portant différentes chaînes sur l'atome d'azote par une réaction en one pot à trois composants. Les bons rendements obtenus montrent l'efficacité de cette méthode.

Mécanismes de formation des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Nous proposons le mécanisme suivant pour la formation des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines (Schéma 26) :

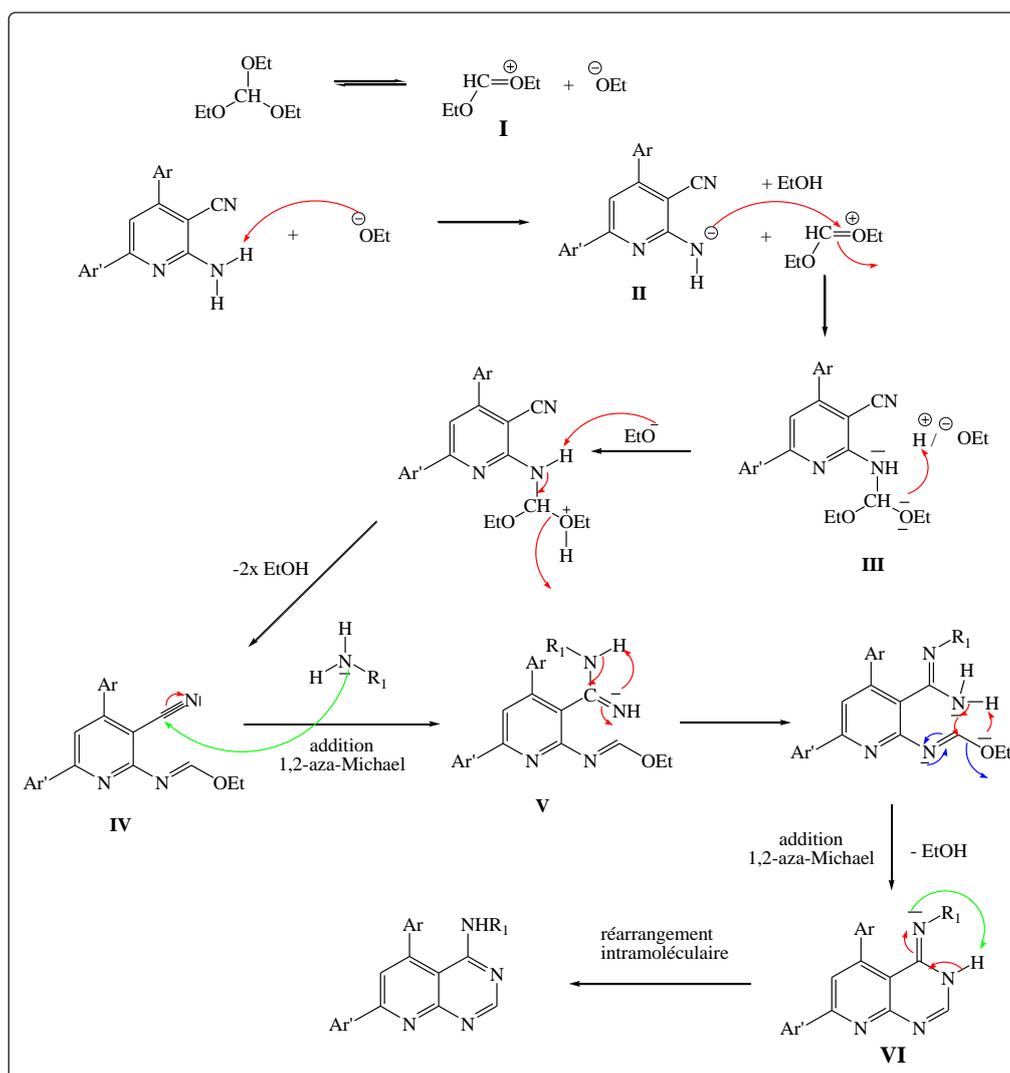


Schéma 26 : Mécanisme de la méthode B

La réaction début par la formation de l'intermédiaire **I** suivie d'une addition nucléophile du groupe « NH⁻ » de 2-aminopyridines sur la double liaison pour former l'intermédiaire **III**. Après un réarrangement et une addition 1,2-aza-Michael entre l'amine primaire et le groupe « CN » du produit **IV** on obtient l'intermédiaire **V**, ce dernier subit un réarrangement et une addition 1,2-aza-Michael intramoléculaire pour former le produit **VI** et enfin une étape d'aromatation pour obtenir les 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines désirées.

IV. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons réussi à développer deux nouvelles stratégies de synthèse faciles, efficaces et moins coûteuses pour la préparation des 4-amino[2,3-*d*]pyrimidines disubstitués en positions C-5 et C-7, tout en respectant les concepts de la chimie verte (économie d'atomes, les réaction sous MO, les réactions sans solvants).

La première méthode est basée sur l'addition nucléophile des amines primaires sur les différentes formamidines. La facilité de cette méthode et la variété des amines primaires utilisées nous ont permis de synthétiser une nouvelle série des 4-amino[2,3-*d*]pyrimidines avec de très bon rendements.

La deuxième voie repose sur l'utilisation d'une nouvelle réaction multicomposant en utilisant les 2-aminopyridines, les amines primaires et l'orthoformiate d'éthyle.

REFERENCES

1. Shen, Z.; He, X.; Dai, J.; Mo, W.; Hu, B.; Sun, N.; Hu, X., An efficient HCCP-mediated direct amination of quinazolin-4 (3H)-ones. *Tetrahedron* **2011**, *67* (9), 1665-1672.
2. Katsouri, L.; Vizcaychipi, M. P.; McArthur, S.; Harrison, I.; Suárez-Calvet, M.; Lleo, A.; Lloyd, D. G.; Ma, D.; Sastre, M., Prazosin, an α 1-adrenoceptor antagonist, prevents memory deterioration in the APP23 transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiology of aging* **2013**, *34* (4), 1105-1115.
3. Bisset, L. R.; Lutz, H.; Böni, J.; Hofmann-Lehmann, R.; Lüthy, R.; Schüpbach, J., Combined effect of zidovudine (ZDV), lamivudine (3TC) and abacavir (ABC) antiretroviral therapy in suppressing in vitro FIV replication. *Antiviral research* **2002**, *53* (1), 35-45.
4. Baba, W.; Tudhope, G.; Wilson, G., Triamterene, a New Diuretic Drug—I. *British medical journal* **1962**, *2* (5307), 756-760.
5. Dehbi, O. Synthèse de nouveaux dérivés pyridopyrimidiniques, imidazopyridiniques et imidazopyridaziniques: évaluation de leurs propriétés biologiques. Orléans, 2012.
6. Panneerselvam, P.; Rather, B. A.; Reddy, D. R. S.; Kumar, N. R., Synthesis and anti-microbial screening of some Schiff bases of 3-amino-6, 8-dibromo-2-phenylquinazolin-4 (3H)-ones. *European journal of medicinal chemistry* **2009**, *44* (5), 2328-2333.
7. Bennett, L. R.; Blankley, C. J.; Fleming, R. W.; Smith, R. D.; Tessman, D. K., Antihypertensive activity of 6-arylpyrido [2, 3-d] pyrimidin-7-amine derivatives. *Journal of medicinal chemistry* **1981**, *24* (4), 382-389.
8. Piper, J.; McCaleb, G.; Montgomery, J.; Kisliuk, R.; Gaumont, Y.; Sirotnak, F., Syntheses and antifolate activity of 5-methyl-5-deaza analogs of aminopterin, methotrexate, folic acid, and N10-methylfolic acid. *Journal of medicinal chemistry* **1986**, *29* (6), 1080-1087.
9. Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A., Synthesis and antitumor activity of 2, 4-diamino-6-(2,5-dimethoxybenzyl)-5-methylpyrido[2,3-d] pyrimidine. *Journal of medicinal chemistry* **1980**, *23* (3), 327-329.
10. Kretzschmar, E., On derivatives of 4-oxo-3,4-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidine. *Pharmazie* **1980**, *35* (5-6), 253-256.
11. Alagarsamy, V.; Raja Solomon, V.; Sheorey, R.; Jayakumar, R., 3-(3-Ethylphenyl)-2-substituted hydrazino-3H-quinazolin-4-one Derivatives: New Class of Analgesic and Anti-Inflammatory Agents. *Chemical biology & drug design* **2009**, *73* (4), 471-479.
12. Broom, A. D.; Shim, J. L.; Anderson, G. L., Pyrido [2, 3-d] pyrimidines. IV. Synthetic studies leading to various oxopyrido [2, 3-d] pyrimidines. *The Journal of organic chemistry* **1976**, *41* (7), 1095-1099.
13. Hanafy, F. I., Synthesis and antifungal activity of some new pyrido [2, 3-d] pyrimidines. *European Journal of Chemistry* **2011**, *2* (1), 65-69.

14. Davoll, J.; Clarke, J.; Elslager, E. F., Antimalarial substances. 26. Folate antagonists. 4. Antimalarial and antimetabolite effects of 2, 4-diamino-6-[(benzyl) amino] pyrido [2, 3-d] pyrimidines. *Journal of medicinal chemistry* **1972**, *15* (8), 837-839.
15. Madkour, H.; Salem, M.; Abdel-Rahman, T.; Azab, M., Reactions of 5-(p-anisyl)-2-methyl-7-(p-tolyl)-4H-pyrido-[2, 3-d][1, 3] oxazin-4-one. *Heterocycles* **1994**, *38* (1), 57-69.
16. Nasr, M. N.; Gineinah, M. M., Pyrido [2, 3-d] pyrimidines and Pyrimido [5', 4': 5, 6] pyrido [2, 3-d] pyrimidines as New Antiviral Agents: Synthesis and Biological Activity. *Archiv der Pharmazie* **2002**, *335* (6), 289-295.
17. HAGEN, V.; KLAUSCHENZ, E.; KNOLL, A.; HAGEN, A., Potentielle Kardiotonika. XII, 6-(Pyrid-4-yl)-substituierte Pyrido [2, 3-d] pyrimidine. *Pharmazie* **1991**, *46* (7).
18. Heber, D.; Heers, C.; Ravens, U., Positive inotropic activity of 5-amino-6-cyano-1, 3-dimethyl-1, 2, 3, 4-tetrahydropyrido [2, 3-d] pyrimidine-2, 4-dione in cardiac muscle from guinea-pig and man. Part 6: Compounds with positive inotropic activity. *Die Pharmazie* **1993**, *48* (7), 537-541.
19. Sakuma, Y.; Hasegawa, M.; Kataoka, K.; Hoshina, K.; Yamazaki, N.; Kadota, T.; Yamaguchi, H. In *1, 10-Phenanthroline Derivatives*. *WO 91/05785 PCT Int. Appl.*, 1989 May 2, Chem Abstr, 1991; p 71646.
20. Coates, W., Pyrimidopyrimidine Derivatives. *Eur Pat* **1990**, 351058.
21. Wendt, J. A.; Deeter, S. D.; Bove, S. E.; Knauer, C. S.; Brooker, R. M.; Augelli-Szafran, C. E.; Schwarz, R. D.; Kinsora, J. J.; Kilgore, K. S., Synthesis and SAR of 2-aryl pyrido [2, 3-d] pyrimidines as potent mGlu5 receptor antagonists. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2007**, *17* (19), 5396-5399.
22. Krueger, A. C.; Madigan, D. L.; Beno, D. W.; Betebenner, D. A.; Carrick, R.; Green, B. E.; He, W.; Liu, D.; Maring, C. J.; McDaniel, K. F., Novel Hepatitis C virus replicon inhibitors: Synthesis and structure-activity relationships of fused pyrimidine derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22* (6), 2212-2215.
23. Le Corre, L.; Girard, A.-L.; Aubertin, J.; Radvanyi, F.; Benoist-Lasselain, C.; Jonquoy, A.; Mugniery, E.; Legeai-Mallet, L.; Le Merrer, Y., Synthesis and biological evaluation of a triazole-based library of pyrido [2, 3-d] pyrimidines as FGFR3 tyrosine kinase inhibitors. *Organic & biomolecular chemistry* **2010**, *8* (9), 2164-2173.
24. Gangjee, A.; Adair, O.; Queener, S. F., Synthesis of 2, 4-diamino-6-(thioarylmethyl) pyrido [2, 3-d] pyrimidines as dihydrofolate reductase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2001**, *9* (11), 2929-2935.
25. Lee, C.-H.; Jiang, M.; Cowart, M.; Gfesser, G.; Perner, R.; Kim, K. H.; Gu, Y. G.; Williams, M.; Jarvis, M. F.; Kowaluk, E. A., Discovery of 4-amino-5-(3-bromophenyl)-7-(6-morpholino-pyridin-3-yl) pyrido [2, 3-d] pyrimidine, an orally active, non-nucleoside adenosine kinase inhibitor. *Journal of medicinal chemistry* **2001**, *44* (13), 2133-2138.

26. Cowart, M.; Lee, C.-H.; Gfesser, G. A.; Bayburt, E. K.; Bhagwat, S. S.; Stewart, A. O.; Yu, H.; Kohlhaas, K. L.; McGaraughty, S.; Wismer, C. T., Structure–activity studies of 5-substituted pyridopyrimidines as adenosine kinase inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2001**, *11* (1), 83-86.
27. Wu, Z.; Hartnett, J. C.; Neilson, L. A.; Robinson, R. G.; Fu, S.; Barnett, S. F.; Defeo-Jones, D.; Jones, R. E.; Kral, A. M.; Huber, H. E., Development of pyridopyrimidines as potent Akt1/2 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18* (4), 1274-1279.
28. Hayakawa, M.; Kaizawa, H.; Moritomo, H.; Koizumi, T.; Ohishi, T.; Okada, M.; Ohta, M.; Tsukamoto, S.-i.; Parker, P.; Workman, P., Synthesis and biological evaluation of 4-morpholino-2-phenylquinazolines and related derivatives as novel PI3 kinase p110 α inhibitors. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2006**, *14* (20), 6847-6858.
29. Booth, L. H.; O'Halloran, K., A comparison of biomarker responses in the earthworm *Aporrectodea caliginosa* to the organophosphorus insecticides diazinon and chlorpyrifos. *Environmental toxicology and chemistry* **2001**, *20* (11), 2494-2502.
30. Meijer, L.; Flajolet, M.; Greengard, P., Pharmacological inhibitors of glycogen synthase kinase 3. *Trends in pharmacological sciences* **2004**, *25* (9), 471-480.
31. Cheek, S.; Zhang, H.; Grishin, N. V., Sequence and structure classification of kinases. *Journal of molecular biology* **2002**, *320* (4), 855-881.
32. Bourotte, M. Synthèse d'inhibiteurs de protéines kinases: approches pharmaco-chimiques. Strasbourg 1, 2004.
33. McGovern, S. L.; Shoichet, B. K., Kinase inhibitors: not just for kinases anymore. *Journal of medicinal chemistry* **2003**, *46* (8), 1478-1483.
34. Robins, R. K.; Hitchings, G. H., Studies on condensed pyrimidine systems. XII. Synthesis of some 4-and 2, 4-substituted pyrido [2, 3-d] pyrimidines. *Journal of the American Chemical Society* **1955**, *77* (8), 2256-2260.
35. Bernetti, R.; Mancini, F.; Price, C. C., Pyrido [2, 3-d] pyrimidines from Malonaldehydes¹. *The Journal of organic chemistry* **1962**, *27* (8), 2863-2865.
36. Rosowsky, A.; Chen, H.; Fu, H.; Queener, S. F., Synthesis of new 2, 4-diaminopyrido [2, 3-d] pyrimidine and 2, 4-diaminopyrrolo [2, 3-d] pyrimidine inhibitors of *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, and *Mycobacterium avium* dihydrofolate reductase. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2003**, *11* (1), 59-67.
37. Chan, D. C.; Fu, H.; Forsch, R. A.; Queener, S. F.; Rosowsky, A., Design, synthesis, and antifolate activity of new analogues of piritrexim and other diaminopyrimidine dihydrofolate reductase inhibitors with ω -carboxyalkoxy or ω -carboxy-1-alkynyl substitution in the side chain. *Journal of medicinal chemistry* **2005**, *48* (13), 4420-4431.
38. Cheung, A. W.-H.; Banner, B.; Bose, J.; Kim, K.; Li, S.; Marcopulos, N.; Orzechowski, L.; Sergi, J. A.; Thakkar, K. C.; Wang, B.-B., 7-Phenyl-pyrido [2, 3-d] pyrimidine-2, 4-diamines:

Novel and highly selective protein tyrosine phosphatase 1B inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2012**, *22* (24), 7518-7522.

39. Perner, R. J.; Lee, C.-H.; Jiang, M.; Gu, Y.-G.; DiDomenico, S.; Bayburt, E. K.; Alexander, K. M.; Kohlhaas, K. L.; Jarvis, M. F.; Kowaluk, E. L., Synthesis and biological evaluation of 6, 7-disubstituted 4-aminopyrido [2, 3-d] pyrimidines as adenosine kinase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2005**, *15* (11), 2803-2807.

40. Zheng, G. Z.; Mao, Y.; Lee, C.-H.; Pratt, J. K.; Koenig, J. R.; Perner, R. J.; Cowart, M. D.; Gfesser, G. A.; McGaraughty, S.; Chu, K. L., Adenosine kinase inhibitors: polar 7-substituent of pyridopyrimidine derivatives improving their locomotor selectivity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, *13* (18), 3041-3044.

41. Perner, R. J.; Gu, Y.-G.; Lee, C.-H.; Bayburt, E. K.; McKie, J.; Alexander, K. M.; Kohlhaas, K. L.; Wismer, C. T.; Mikusa, J.; Jarvis, M. F., 5, 6, 7-trisubstituted 4-aminopyrido [2, 3-d] pyrimidines as novel inhibitors of adenosine kinase. *Journal of medicinal chemistry* **2003**, *46* (24), 5249-5257.

42. Ravi Kanth, S.; Venkat Reddy, G.; Hara Kishore, K.; Shanthan Rao, P.; Narsaiah, B.; Surya Narayana Murthy, U., Convenient synthesis of novel 4-substitutedamino-5-trifluoromethyl-2,7-disubstituted pyrido[2,3-d] pyrimidines and their antibacterial activity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *41* (8), 1011-1016.

43. Saundane, A. R.; Vijaykumar, K.; Vaijinath, A.; Walmik, P., Synthesis, antimicrobial and antioxidant activities of some new indole derivatives containing pyridopyrimidine and pyrazolopyridine moieties. *Medicinal Chemistry Research* **2013**, *22* (2), 806-817.

44. El-Shahat, M.; Elhefny, E. A.; El-Sayed, A. A.; Salama, M. A., International Journal of Pharmacy.

45. Lavecchia, G.; Berteina-Raboin, S.; Guillaumet, G., Selective bifunctionalization of pyrido[2,3-d]pyrimidines in positions 2 and 4 by SNAr and palladium-catalyzed coupling reactions. *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (35), 5851-5855.

46. Malagu, K.; Duggan, H.; Menear, K.; Hummersone, M.; Gomez, S.; Bailey, C.; Edwards, P.; Drzewiecki, J.; Leroux, F.; Quesada, M. J., The discovery and optimisation of pyrido [2, 3-d] pyrimidine-2, 4-diamines as potent and selective inhibitors of mTOR kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (20), 5950-5953.

47. Debenham, J. S.; Madsen-Duggan, C. B.; Wang, J.; Tong, X.; Lao, J.; Fong, T. M.; Schaeffer, M.-T.; Xiao, J. C.; Huang, C. C. R. R.; Shen, C.-P.; Sloan Stribling, D.; Shearman, L. P.; Strack, A. M.; Euan MacIntyre, D.; Hale, J. J.; Walsh, T. F., Pyridopyrimidine based cannabinoid-1 receptor inverse agonists: Synthesis and biological evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (9), 2591-2594.

48. McNulty, J.; Steere, J. A.; Wolf, S., The ultrasound promoted Knoevenagel condensation of aromatic aldehydes. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (44), 8013-8016.

49. (a) Matulenko, M. A.; Meyers, A., Total synthesis of (-)-tetrahydropalmatine via chiral formamidine carbanions: unexpected behavior with certain ortho-substituted electrophiles. *The Journal of organic chemistry* **1996**, *61* (2), 573-580; (b) Meyers, A.; Hutchings, R., Asymmetric dialkylation of chiral 2-benzazepine formamidines. *Heterocycles* **1996**, *2* (42), 475-478.
50. Chakraborty, P.; Roy, S. C., An Efficient FeCl₃ Catalyzed Synthesis of N, N'-Diarylformamidines. **2013**.
51. Mitzi, D.; Liang, K., Synthesis, resistivity, and thermal properties of the cubic perovskite NH₂CH=NH₂SnI₃ and related systems. *Journal of Solid State Chemistry* **1997**, *134* (2), 376-381.

CHAPITRE III
LES CHROMENO[2,3-*d*] PYRIMIDINES

I. INTRODUCTION

Compte tenu des résultats encourageants obtenus lors de la préparation des pyrido[2,3-*d*]pyrimidines (chapitre II), nous avons eu l'idée de généraliser cette méthode pour la synthèse des 5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines et ses analogues. Après une brève description de cette famille de molécule ainsi que les différentes méthodologies de synthèse décrites en littérature, nous étudierons une nouvelle synthèse simple et facile, sans solvant et sous micro-onde pour obtenir les 5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines et ses analogues tout en respectant les préceptes de la chimie verte.

II. STRUCTURE ET PROPRIETES BIOLOGIQUES DES [2,3-*d*]-PYRIMIDINES :

Les 5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines présentent dans leurs structures deux motifs principaux : un motif 4*H*-chromène substitué **I** et un motif pyrimidine **II** (Figure 1) :

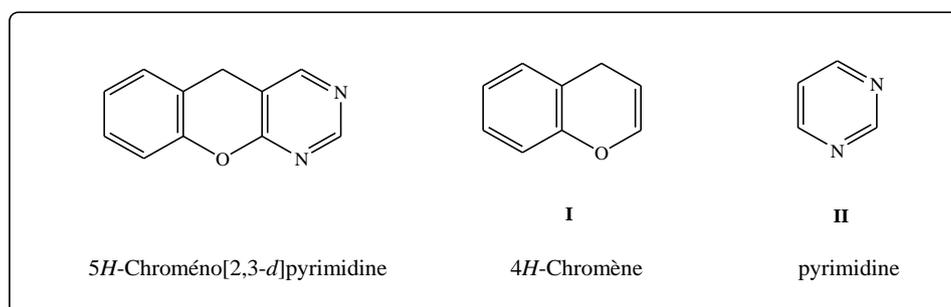


Figure 1 : Structure générale des 5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines

En raison de la diversité des propriétés biologiques des 5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines, il existe un véritable intérêt pour leur synthèse. Ces composés possèdent des activités antitumorales¹,

antibactériennes², antihypertensives³, cardiotoniques, hépato-protectrices⁴, antiallergiques⁵, antipaludiques, analgésiques et antifongiques⁶.

Les 4*H*-chromènes représentent une classe importante de composés en synthèse organique. Ils constituent l'unité structurale de nombreux produits naturels, cosmétiques et pigments⁷. Ces composés possèdent des activités biologiques très intéressantes, ils sont identifiés autant qu'antifongique⁸, antimicrobienne⁹, anti-inflammatoire¹⁰, anticoagulant¹¹, antispasmodique¹², anticancéreux¹³, antianaphylactique¹⁴ et diurétique¹⁵ (Figure 2).

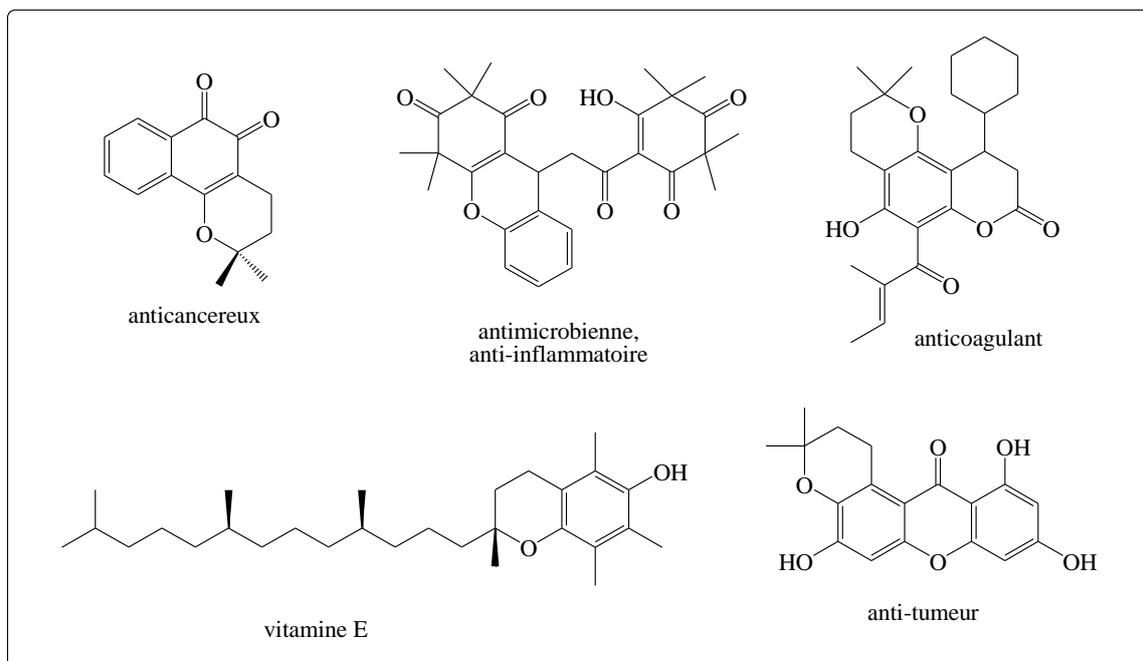


Figure 2 : Activités biologiques de quelques dérivés de chromènes

Les pyrimidines sont largement décrites comme des hétérocycles de choix dans différentes applications pharmaceutiques et synthétiques. Ces motifs présentent des activités cardiovasculaire¹⁶, analgésique¹⁷, antiallergique¹, anticancéreux¹⁹ et antimalaria²⁰.

Vu l'intérêt biologique que présente ces 5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines et ses deux motifs pris séparément, nous nous sommes intéressés à la synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines et ses analogues.

III. SYNTHÈSE DES 4-AMINO-5*H*-CHROMÉNO[2,3-*d*]PYRIMIDINES DÉCRITES EN LITTÉRATURE :

Parmi les nombreuses stratégies de synthèses décrites dans la littérature pour l'obtention des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines, nous allons citer les méthodes les plus représentatives et qui sont en relation directe avec notre propre travail de synthèse.

En 2010, L. Moafi et coll.²¹ ont décrit la synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines en « one pot » à partir d'iminochromène, d'aldéhyde salicylique et d'amines

secondaires en présence d'une quantité catalytique de LiClO_4 et au reflux de l'éthanol pendant 15h. Ils ont obtenus entre 76 et 80% de rendements (Schéma 1).

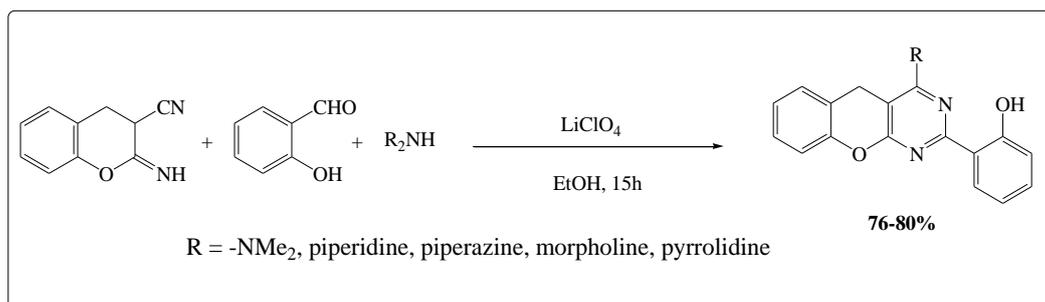


Schéma 1 : Synthèse de L. Moafi

En **2012**, l'équipe de A. Gupta²² a développé une nouvelle synthèse des 4-amino-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidines en utilisant l'aldéhyde salicylique, le malononitrile et la diméthylamine dans le liquide ionique ($[\text{Bimm}]\text{BF}_4$). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 20 min. les rendements obtenus sont compris entre 61 et 90% (Schéma 2).

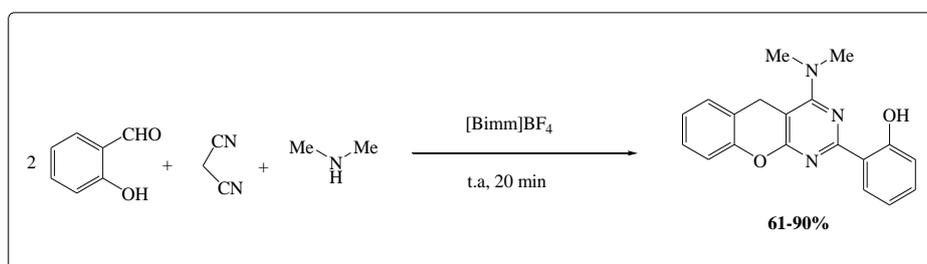


Schéma 2 : Synthèse d'A. Gupta

Dans la même année le groupe de F. Abd El-Wahab²³ a publié une autre synthèse des 4-amino-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidines à partir du 3-amino-1-(4-chlorophényl)-3-cyano-8-méthoxy-1H-benzo[f]chromène et du formamide. La réaction se fait sans solvant et sous reflux pendant 6 h. Ils ont obtenu un rendement de 75 % (Schéma 3).

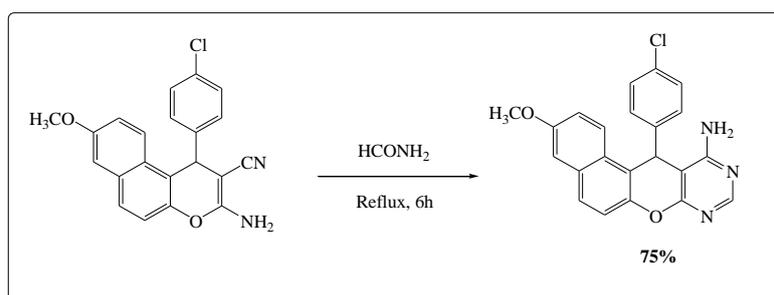


Schéma 3 : Synthèse de F. Abd El-Wahab

En **2014**, H. R. Shaterian et coll.²⁴ ont synthétisé de nouveaux 4-amino-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidines par une réaction multicomposant des aldéhydes aromatiques, du malononitrile du naphthol et de l'acétate d'ammonium en présence de 2-hydroxyethanaminium formate comme catalyseur (Schéma 4).

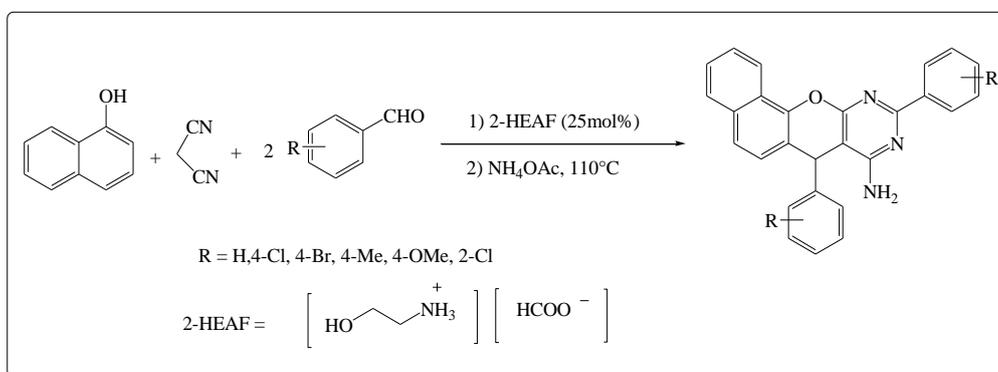


Schéma 4 : Synthèse de H.R. Tavakoli

Toujours en **2014**, A. Mobinikhaledi et coll.²⁵ ont proposé la synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines en deux étapes : synthèse des iminochromènes à partir d'une condensation des différents 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes avec le triéthylorthoformate dans l'anhydride acétique sous reflux pendant 2 à 4 h, ensuite la cyclisation de ces imines avec une variété d'amines primaires. La réaction se fait aussi sous reflux de l'éthanol pendant 3 à 6 h. Ils ont obtenus entre 65 et 93 % de rendements (Schéma 5).

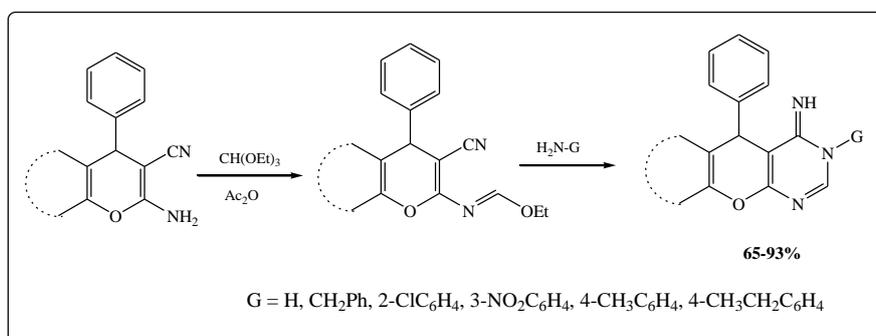


Schéma 5 : Synthèse d'A. Mobinikhaledi

IV. NOTRE SYNTHÈSE DES 4-AMINO-5*H*-CHROMÉNO[2,3-*d*] PYRIMIDINES

De notre côté, nous avons développé une nouvelle voie facile, simple, efficace et plus universelle pour la synthèse de 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines tout en essayant de respecter les critères de la chimie verte. Pour cela nous proposons le schéma rétrosynthétique suivant (Schéma 6):

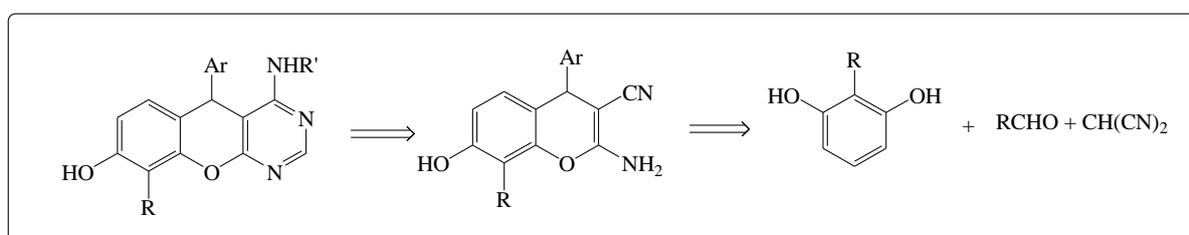


Schéma 6 : Rétrosynthèse de 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines

Notre stratégie de synthèse implique deux étapes :

- Etape 1 : Synthèse des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes.

- Etape 2 : Condensation en 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines.

III.1. Etape 1 : Synthèse des 2-amino-3cyano-4*H*-chromènes :

Les 2-amino-3cyano-4*H*-chromènes constituent une classe importante de dérivés hétérocycliques oxygénés²⁶, cette classe de composés a connu un intérêt accru depuis la découverte de produits naturels bioactifs contenant un noyau chroménique²⁷.

e) Propriétés biologiques :

Les 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes possèdent une large variété d'activités biologiques, nous citons à titre d'exemples : antidépresseurs²⁸, antihypertenseurs²⁹, anti-tubuline³⁰, antiviraux³¹, anti-oxydants³², anticancéreux³³, antibactérienne⁸, antifongique³⁴, anti-rhumatisme³⁵, activateurs des canaux potassiques et inhibiteurs de la phosphodiesterase IV ou de la dihydrofolate réductase³⁶.

Quelque exemple d'activités biologiques des 2-amino-4*H*-chromène-3-carbonitriles rapportés dans la littérature et structures de certains médicaments analogues aux chromènes hétérocycliques sont résumés dans la figure 3 :

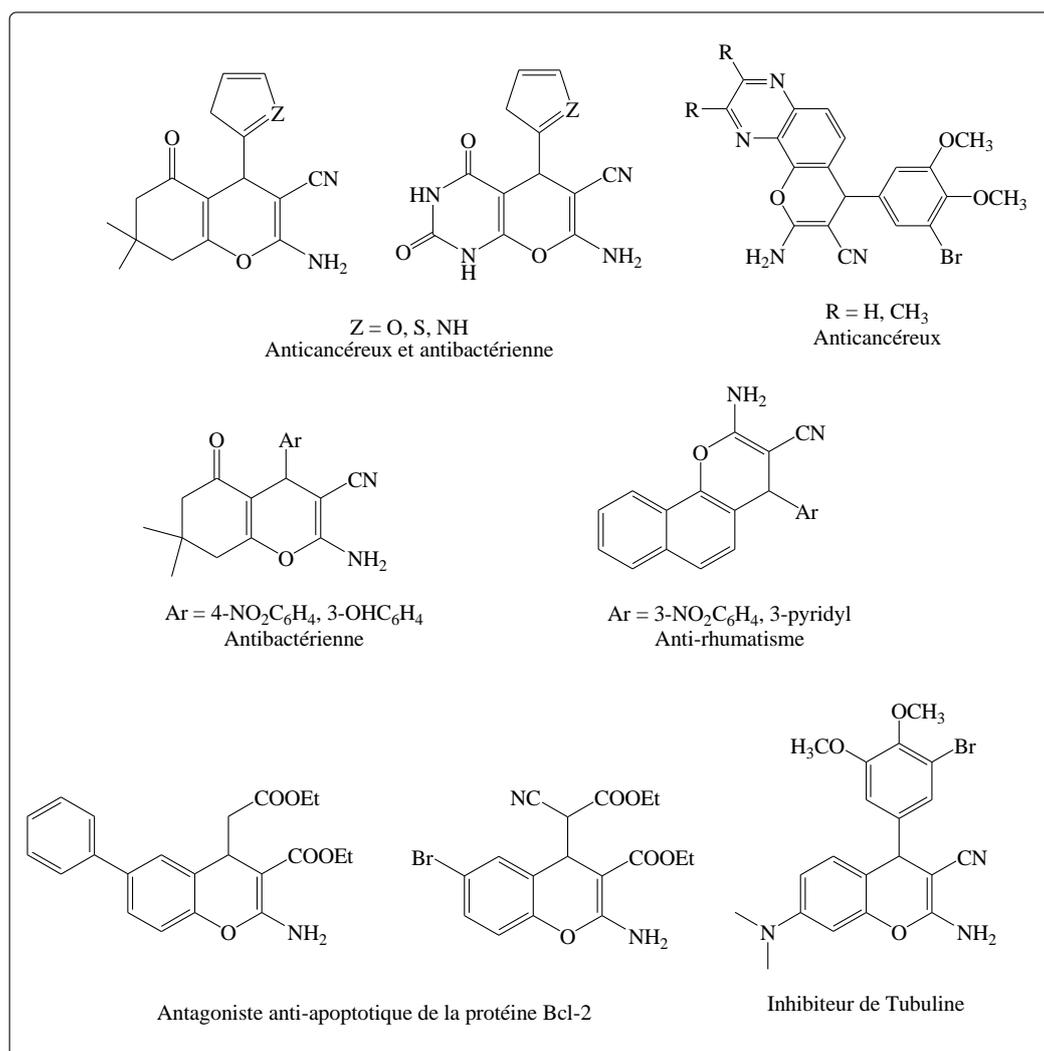


Figure 3 : Exemples d'activités biologiques des 2-amino-3cyano-4*H*-chromènes et ses analogues rapportées dans la littérature

f) **Synthèse des 2-amino-3-cyano-4H-chromènes décrites dans la littérature :**

De nombreuses stratégies de synthèse ont été proposées pour la préparation des 2-amino-3-cyano-4H-chromènes par condensation de composés dicarbonylés avec les aldéhydes aromatiques et le malononitrile en présence de la pyridine³⁷, la pipéridine³⁸ ou la 1,1,3,3-tétraméthylguanidine³⁹. La plupart de ces procédés impliquent l'utilisation des solvants toxiques et nécessitent plus de temps de réaction.

Dans la partie suivante, nous allons présenter les synthèses des 2-amino-3cyano-4H-chromènes les plus connues et les plus récentes qui sont décrites dans la littérature.

En **2004**, T. Jin et coll.⁴⁰ ont décrit la synthèse des benzo[*h*]chromènes à partir des dérivés du benzaldéhyde, du malononitrile et des différents naphhtols en présence du bromure de cétyltriméthylammonium (CATBr) en quantité catalytique dans l'eau et sous irradiation ultrason pendant 2,5 h. Les rendements sont bons, de l'ordre de 72 à 95 % (Schéma 7).

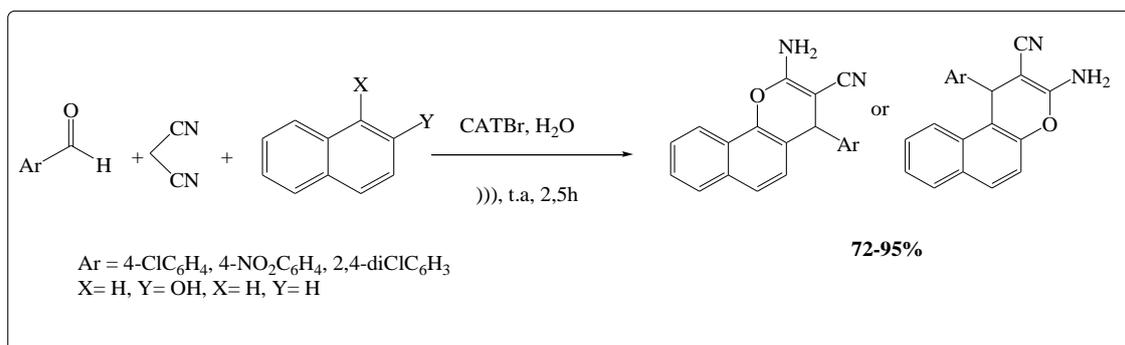


Schéma 8 : Synthèse de T. Jin

En **2005**, M. Kidwai et coll.⁴¹ ont repris la même réaction pour la préparation des 2-amino-3-cyano-4H-benzo[*h*]chromènes mais en utilisant le carbonate de potassium K₂CO₃ dans l'eau et sous irradiations micro-onde. Ils ont obtenus entre 87 et 93% de rendements (Schéma 7).

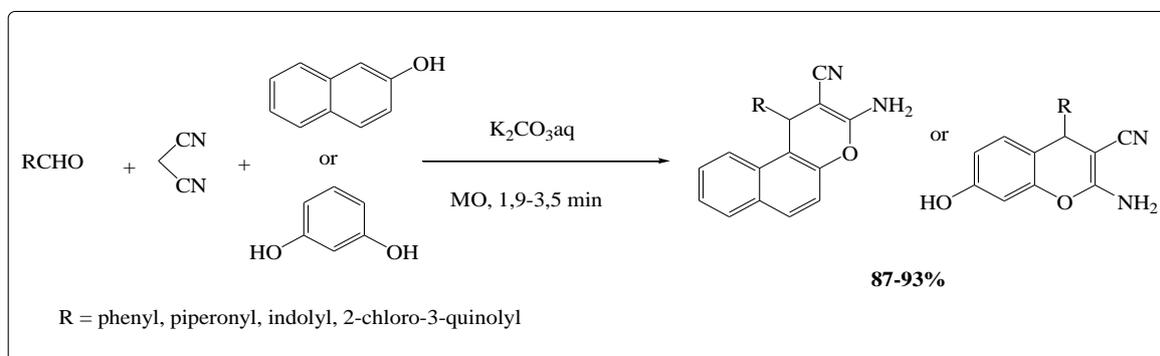


Schéma 7 : Synthèse de M. Kidwai

En **2009**, A. Shaabani et coll.⁴² ont proposé la synthèse de benzo[*g*]- et dihydropyrano[2,3-*g*]chromènes selon un procédé one pot des aldéhydes aromatiques, le malononitrile, et le 2-

hydroxynaphthalène-1,4-diones ou le 2,5- dihydroxycyclohexa-2,5-diene-1,4-dione. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante en utilisant la triéthylamine en quantité catalytique dans l'acétonitrile pendant 24 h. Ils ont obtenu de bons rendements compris entre 65 et 82 % (Schéma 8).

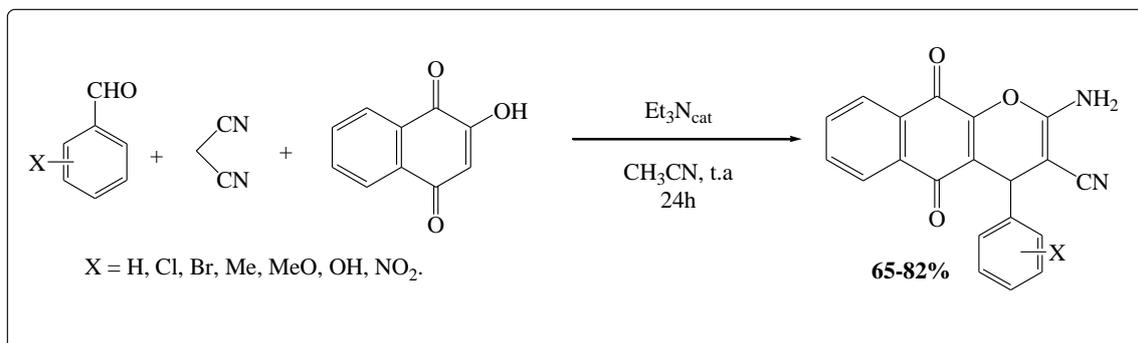


Schéma 8 : Synthèse d'A. Shaabani

En **2011**, l'équipe de D. Gaikwad⁴³ a développé une nouvelle synthèse de diéthyl-2-amino-3-cyano-4*H*-chromène-4-ylphosphonate en utilisant l'aldéhyde salicylique et ses dérivés, le malononitrile et le triéthyl phosphite en présence de K₂PO₃ comme base. La réaction se fait dans l'éthanol et à température ambiante pendant 20-55 min. Ils ont obtenus 74-95% de rendements (Schéma 9).

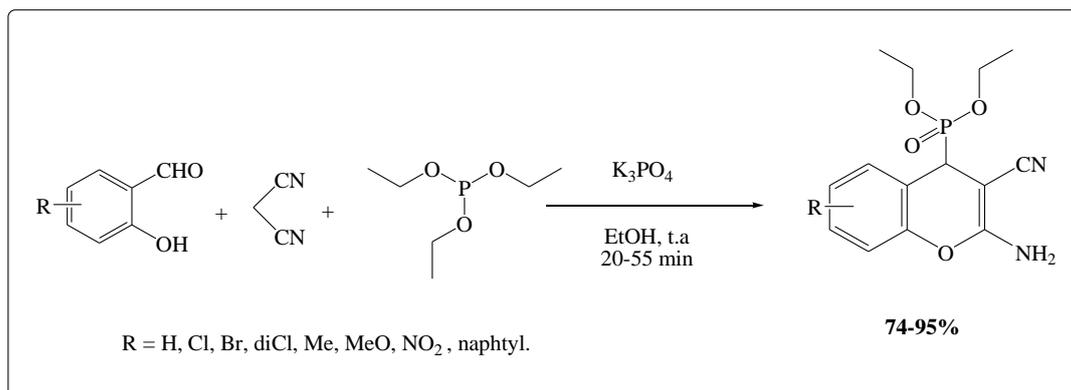


Schéma 9 : Synthèse de D. Gaikwad

En **2013**, M. Kulkarni et coll.⁴⁴ ont synthétisé les 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes à partir d'un équivalent de l'aldéhyde salicylique et de deux équivalents de malononitrile en présence de la diéthylamine comme base dans l'éthanol et à température ambiante pendant 1,5-8 h. Les rendements obtenus sont excellents (Schéma 10).

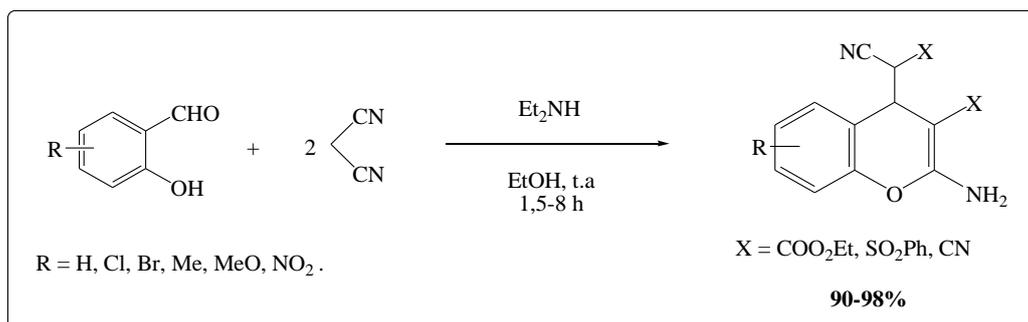


Schéma 10 : Synthèse de M. Kulkarni

c) Application en synthèse :

De notre part, nous avons développé une procédure simple, facile et respectueuse de l'environnement permettant d'accéder à des dérivés de 2-amino-3-cyano-4*H*-chromène selon trois conditions différentes à partir du résorcinol ou 2-méthylrésorcinol, du malononitrile et de différents aldéhydes aromatiques en quantités stœchiométriques (Schéma 11).

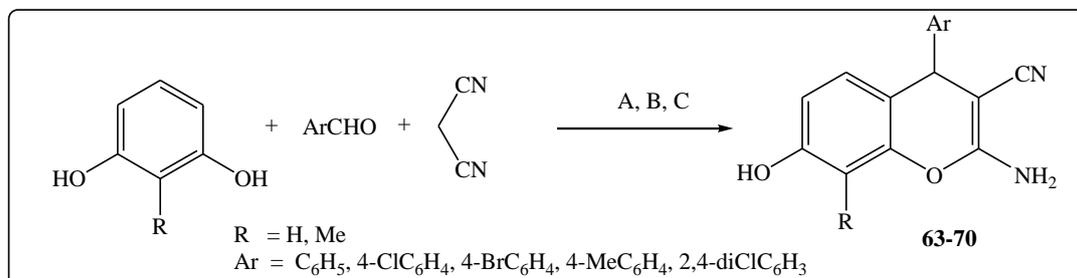


Schéma 11 : Synthèse des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes **63-70**

A : utilisation de K_2CO_3 à température ambiante.

B : utilisation de K_2CO_3 avec chauffage classique.

C : sans base et sous micro-onde.

La réaction est effectuée de manière simple, en mélangeant les trois réactifs en présence de carbonate de potassium dans l'eau sous agitation à température ambiante pendant 24 h (méthode A) ou à reflux pendant 3 h (méthode B), ou bien sans utilisation de base et sous irradiation micro-onde pendant 5 min (méthode C).

Les résultats obtenus pour la préparation des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes **63-70** sont rapportés dans le Tableau 1 :

R	Ar	Produits	Rdt (%)
H	C_6H_5	<p style="text-align: center;">63</p>	88 ^A 91 ^B 95 ^C
	4-ClC ₆ H ₄	<p style="text-align: center;">64</p>	90 ^A 93 ^B 97 ^C

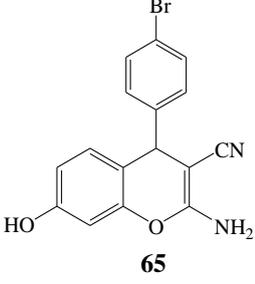
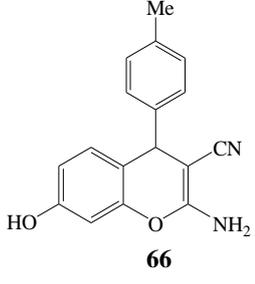
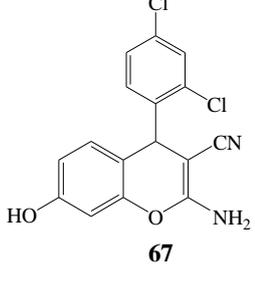
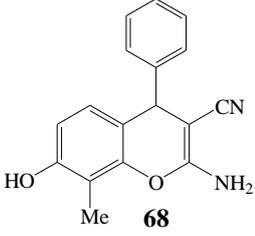
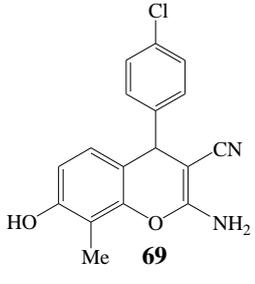
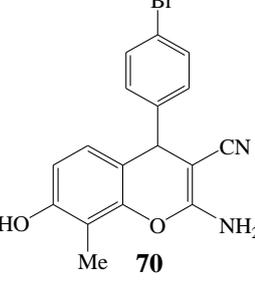
H	<p>4-BrC₆H₄</p> <p>4-MeC₆H₄</p> <p>2,4-diClC₆H₃</p>	 <p>65</p>  <p>66</p>  <p>67</p>	<p>89^A 93^B 97^C</p> <p>85^A 90^B 96^C</p> <p>88^A 90^B 95^C</p>
CH ₃	<p>C₆H₅</p> <p>4-ClC₆H₄</p> <p>4-BrC₆H₄</p>	 <p>68</p>  <p>69</p>  <p>70</p>	<p>83^A 89^B 93^C</p> <p>82^A 89^B 95^C</p> <p>85^A 91^B 94^C</p>

Tableau 1 : Résultats de synthèse des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes **63-70**

D'après les résultats obtenus, on peut conclure que nous avons pu synthétiser les 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes avec de bons rendements en utilisant trois différentes conditions. On note

aussi que l'utilisation de micro-onde nous a permis de réduire le temps de la réaction de 24 h à 5 min.

III.1.4. Mécanisme de formation des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes :

Pour la formation des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes, nous avons proposé deux mécanismes :

Mécanisme 1 :

Nous avons, en un premier lieu, la formation de l'alcène **I** par une condensation de Knoevenagel à partir des aldéhydes aromatiques et le malononitrile, ensuite la formation de l'intermédiaire **III** après une tautomérisation et une réaction acido-basique du produit **II**, ensuite ce dernier s'additionne sur l'alcène **I** par une addition 1,4-Michael pour former l'intermédiaire **IV** suivie d'une cyclisation intramoléculaire pour donner l'intermédiaire **VI** et en fin un réarrangement pour obtenir les 2-amino-5*H*-chromènes voulues (Schéma 12).

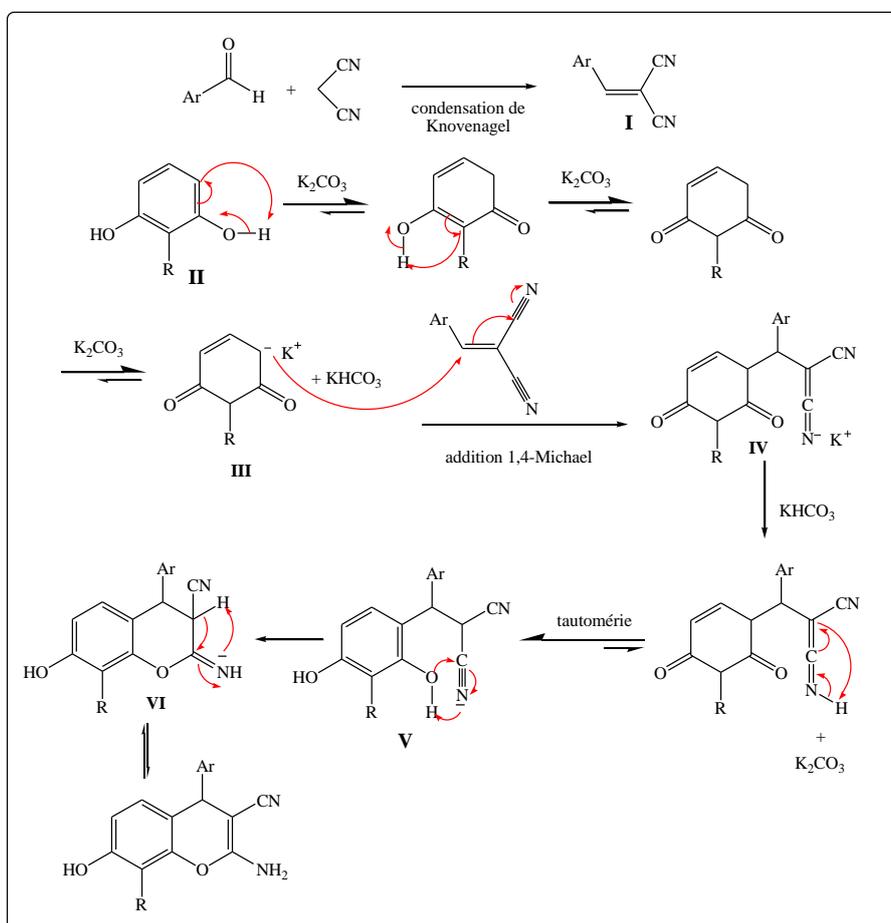


Schéma 12 : Mécanisme 1 de formation des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes.

III.2. Etape 2 : Condensation en 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines 71-78 :

Dans cette dernière étape, nous avons essayé d'étudier la réactivité des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes vis-à-vis l'acétate de formamidine (FA) afin de synthétiser une nouvelle série d'hétérocycles azotés.

L'originalité de notre stratégie de synthèse repose sur l'utilisation de l'acétate de formamidine, ce motif est un intermédiaire très utile dans la synthèse de divers hétérocycles azotés, plus particulièrement la synthèse des pyrimidines par sa réaction avec les 2-aminonitriles insaturés.

c) Exemples de l'acétate de formamidines (FA) dans la synthèse organique:

L'acétate de formamidine (FA) est également utilisé dans la synthèse des imidazoles et ces dérivés en présence du chlorure d'acétyle dans le diéthylène glycol⁴⁵ (Schéma 14).

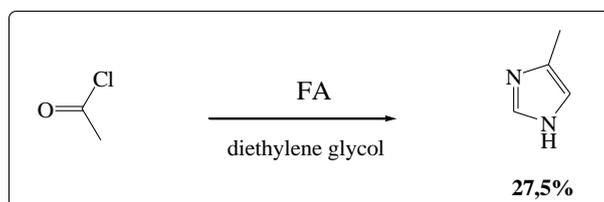


Schéma 14 : Synthèse de R. Griffith

B. Bhattacharya et coll.⁴⁶, en 1986, ont utilisé l'acétate de formamidine (FA) dans la synthèse des C-nucléosides, la réaction s'effectue au reflux de l'éthanol pendant 48 h. Ils ont obtenus 80 % de rendement (Schéma 15).

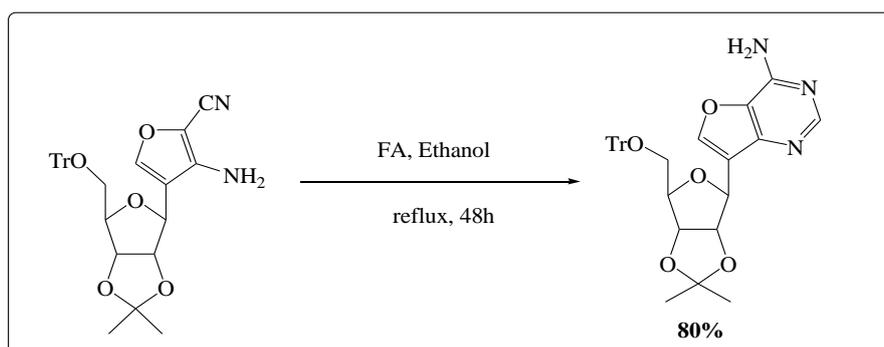


Schéma 15 : Synthèse de B. Bhattacharya

En 1990, D. McNamara et coll.⁴⁷ ont synthétisé les pyrimidones en utilisant l'acétate de formamidine (FA) avec les aminoesters. La réaction est effectuée au reflux de l'éthanol pendant 60 h. Ils ont obtenus 38% de rendement (Schéma 16).

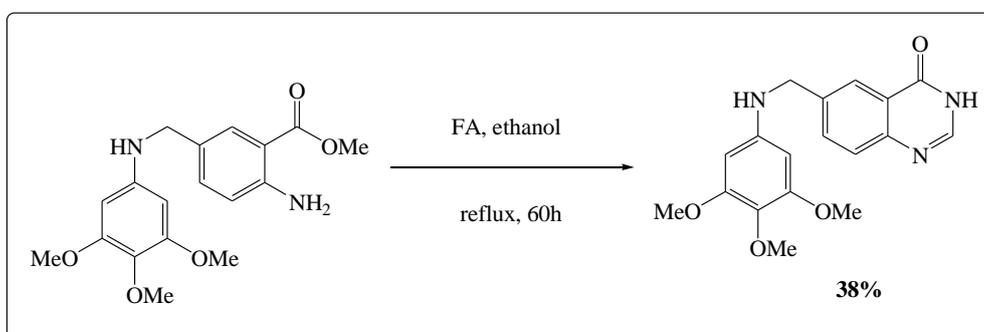


Schéma 16 : Synthèse de D. McNamara

d) Utilisation de l'acétate de formamidine dans notre synthèse :

Dans le but de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés hautement fonctionnalisés, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines dont l'étape clé de cette stratégie est basée sur l'utilisation de l'acétate de formamidine (FA) comme agent de cyclisation.

Pour cela, les 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines **71-78** sont obtenus en faisant réagir les 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes **63-70** avec l'acétate de formamidine en excès. La réaction est effectuée sans solvant et sous irradiation micro-onde pendant 15 min (Schéma 17).

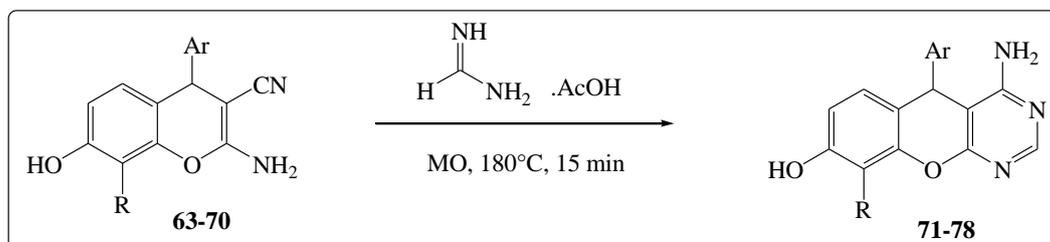


Schéma 17 : Synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines **71-78**

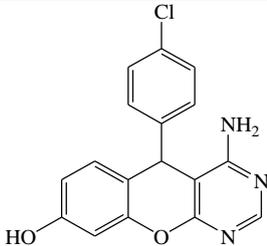
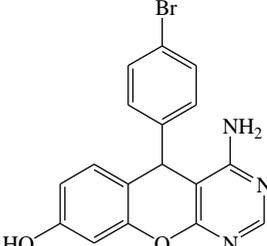
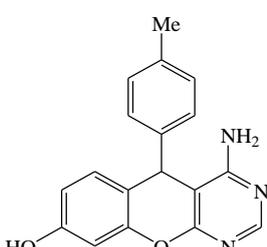
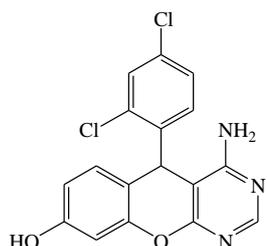
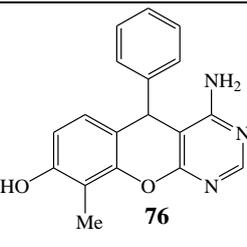
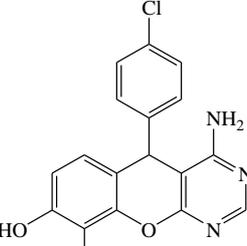
Le premier essai de cette réaction a été réalisé par addition de l'acétate de formamidine sur la 2-amino-(2,4-dichlorophényl)-3-cyano-6-hydroxy-4*H*-chromène **67** au reflux de l'éthanol pendant quatre heures. Après évaporation du solvant, le solide formé a été filtré et lavé plusieurs fois à l'éther diéthylique. Le 4-amino-5-(2,4-dichlorophényl)-8-hydroxy-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidine **75** est obtenu avec 50 % de rendement.

Nous avons répété la même réaction mais cette fois ci sans solvant et sous irradiation micro-onde. Après refroidissement, un solide s'est formé. Après plusieurs rinçages à l'éther diéthylique nous avons obtenu le 4-amino-5-(2,4-dichlorophényl)-8-hydroxy-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidine **75** avec 95 % de rendement.

A partir de là, nous avons décidé d'étendre la méthode avec les différentes 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes **63-70** afin de synthétiser de nouveaux 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines **71-78**. La réaction est simple et facile et s'effectue sans solvant et sous irradiation micro-onde pendant 15 min à température de 180°C.

Les différents résultats obtenus pour la synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines **71-78** sont résumés dans le Tableau 2 :

R	Ar	Produits	Rdt(%)
H	C ₆ H ₅	<p style="text-align: center;">71</p>	90

H	4-ClC ₆ H ₅	 <p style="text-align: center;">72</p>	93
	4-BrC ₆ H ₅	 <p style="text-align: center;">73</p>	91
	4-MeC ₆ H ₅	 <p style="text-align: center;">74</p>	90
	2,4-diClC ₆ H ₃	 <p style="text-align: center;">75</p>	95
Me	C ₆ H ₅	 <p style="text-align: center;">76</p>	85
	4-ClC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">77</p>	89
	4-BrC ₆ H ₄		91

		<p style="text-align: center;">78</p>	
--	--	--	--

Tableau 2 : Résultats de synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines **71-78**

D'après le tableau 2, nous pouvons affirmer qu'il est possible de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés non connus dans la littérature avec des excellents rendements.

Mécanisme de formation des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines :

Nous proposons le mécanisme suivant pour la formation des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines (schéma 18) :

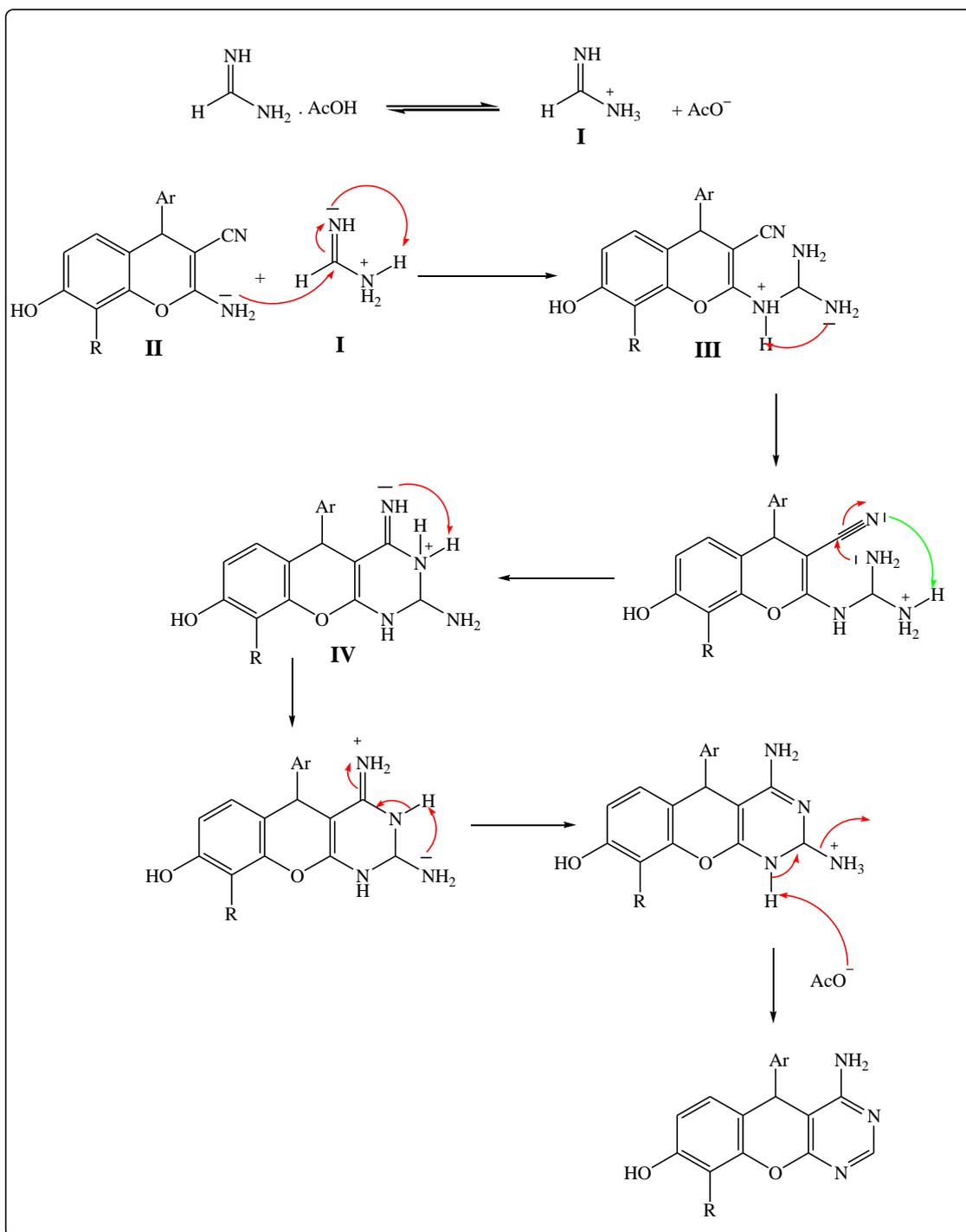


Schéma 18 : Mécanisme de formation des 4- amino-5*H*-chromeno[2,3-*d*]pyrimidines **71-78**

La réaction commence par la formation de l'espèce **I**, cette dernière subit une addition nucléophile du groupe « NH₂ » des 2-amino-4*H*-chromènes **II** pour former l'intermédiaire **III** suivie d'une cyclisation intramoléculaire du groupe « NH₂ » sur le groupe « CN » pour donner l'intermédiaire **IV** et après un réarrangement aromatisation on obtient les 4-amino-5*H*-chromeno[2,3-*d*]pyrimidines désirées.

V. NOTRE SYNTHÈSE DES 4,8-DIACETOXY-2-METHYL-5*H*-CHROMENO[2,3-*d*]PYRIMIDINES

Pour généraliser la méthode et dans le but d'obtenir de nouveaux hétérocycles originaux, nous avons pensé à réagir les 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes synthétisés avec l'anhydride acétique (Schéma 19).

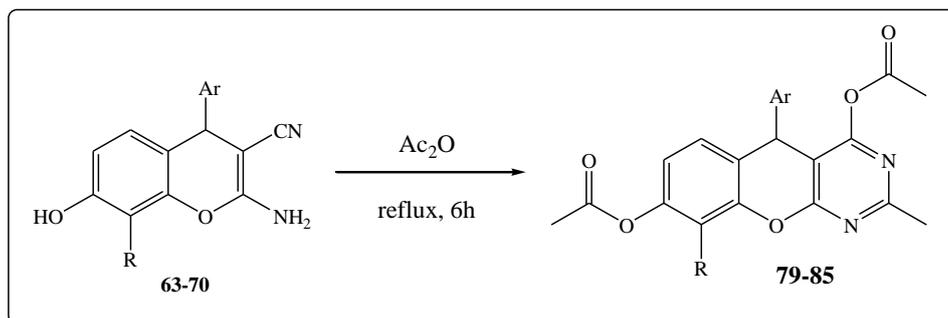


Schéma 19 : Synthèse des 4,8-diacétoxy-2-méthyl-5*H*-chroméno [2,3-*d*] pyrimidines **79-85**

Les résultats obtenus pour la préparation des 4,8-diacétoxy-2-méthyl-5*H*-chroméno [2,3-*d*] pyrimidines **79-85** sont rapportés dans le Tableau 3 :

R	Ar	Produits	Rdt (%)
	C ₆ H ₅	<p>79</p>	65
H	4-ClC ₆ H ₄	<p>80</p>	76
	4-BrC ₆ H ₄	<p>81</p>	72
H	4-MeC ₆ H ₄	<p>82</p>	67

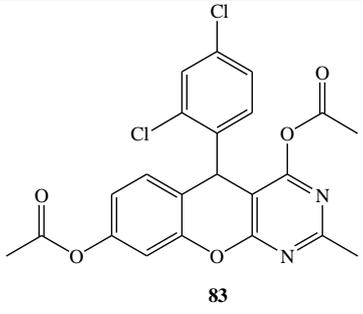
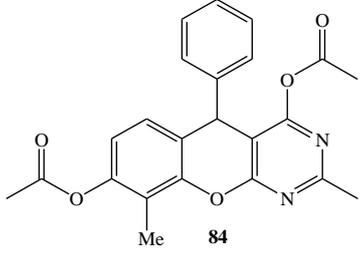
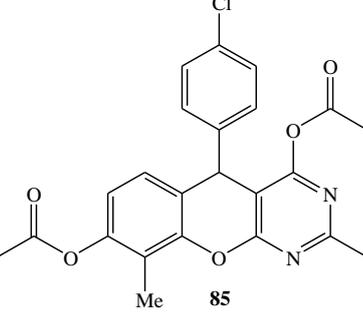
	2,4-diClC ₆ H ₃	 <p style="text-align: center;">83</p>	70
CH ₃	C ₆ H ₅	 <p style="text-align: center;">84</p>	57
	4-ClC ₆ H ₄	 <p style="text-align: center;">85</p>	65

Tableau 3 : Résultats de synthèse des 5*H*-chromeno [2,3-*d*] pyrimidines **79-85**

D'après les résultats, nous remarquons bien la fiabilité de la méthode utilisée car elle nous a permis de synthétiser une nouvelle série d'hétérocycles azotés non connue dans la littérature et avec de très bons rendements.

Mécanisme de formation des 4,8-diacétoxy-2-méthyl-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines :

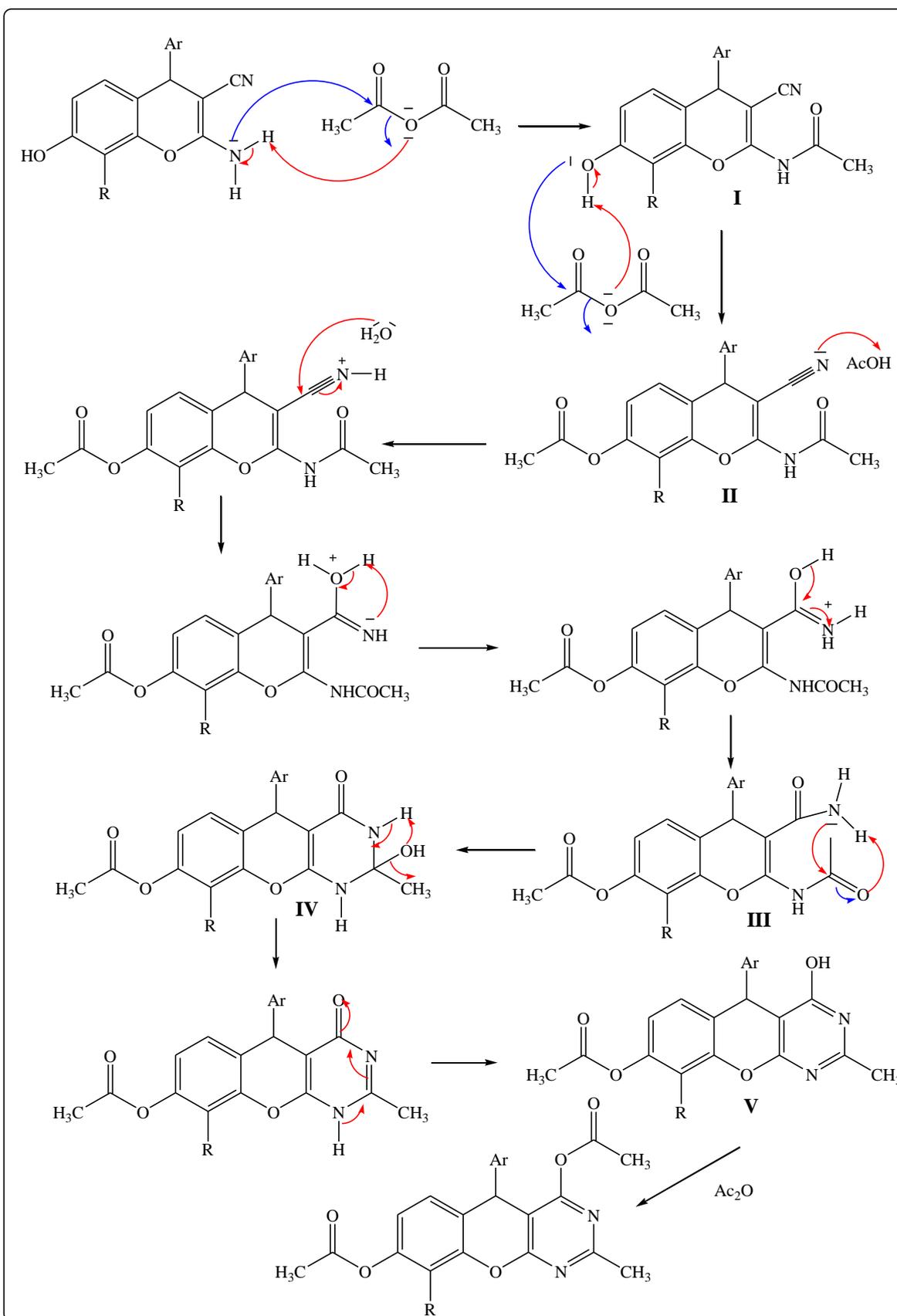


Schéma 20 : Synthèse des 4,8-diacétoxy-2-méthyl-5H-chroméno [2,3-d] pyrimidines **79-85**

Nous avons en un premier lieu l'addition de l'anhydride acétique sur le groupe « NH_2 » des 2-amino-4H-chromènes pour former l'acétamide **I** suivie d'une protection du groupe « OH » de ce dernier, ensuite une hydrolyse acide de la fonction nitrile en fonction amide donne l'intermédiaire **III**. Une cyclisation intramoléculaire entre le groupe « NH_2 » de la fonction amide et le groupement carbonyle adjacent forme l'intermédiaire **IV**, après un réarrangement et une étape d'aromatisation

on obtient le produit **V** et enfin une protection du groupement « OH » de ce dernier donne les 4,8-diacétoxy-2-méthyl-5H-chromeno[2,3-*d*]pyrimidines voulues.

VI. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons comme objectif la synthèse de nouveaux hétérocycles azotés en utilisant des méthodes simples, faciles et qui répondent aux préceptes de la chimie verte.

Dans un premier temps, nous avons développé une nouvelle réaction multicomposant pour la préparation des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromène qui s'effectue selon trois conditions différentes.

Ensuite et dans le but d'étudier la réactivité de ces derniers, nous avons réussi à synthétiser avec de très bons rendements deux nouvelles familles d'hétérocycles azotés : les 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines et les 4,8-diacétoxy-2-méthyl-5*H*-chroméno[2,3-*d*] pyrimidines. La première par addition nucléophile de l'acétate de formamidine et la deuxième par addition de l'anhydride acétique sur les 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes.

REFERENCES

1. Eiden, F.; Denk, F., [Synthesis of CNS-activity of pyran derivatives: 6, 8-dioxabicyclo (3, 2, 1) octane]. *Archiv der Pharmazie* **1991**, *324* (6), 353-354.
2. El-Wahab, A., AHF Synthesis of some new pyrano [2, 3-d][1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] pyrimidine and pyrimido [1, 6-b] triazine derivatives. *Acta Pharm* **2003**, *58*, 701-720.
3. Johannes, C. W.; Visser, M. S.; Weatherhead, G. S.; Hoveyda, A. H., Zr-catalyzed kinetic resolution of allylic ethers and Mo-catalyzed chromene formation in synthesis. Enantioselective total synthesis of the antihypertensive agent (S, R, R, R)-Nebivolol. *Journal of the American Chemical Society* **1998**, *120* (33), 8340-8347.
4. Churchill, G. H.; Raw, S. A.; Powell, L., Improved synthesis of substituted pyrido [2, 3-d] pyrimidinediones. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (28), 3657-3661.
5. Kitamura, N.; Onishi, A. In *European Patent 163599, 1984*, Chem. Abstr, 1984; p 186439.
6. Meepagala, K. M.; Schrader, K. K.; Burandt, C. L.; Wedge, D. E.; Duke, S. O., New class of algicidal compounds and fungicidal activities derived from a chromene amide of *Amyris texana*. *Journal of agricultural and food chemistry* **2010**, *58* (17), 9476-9482.
7. Ellis, G. P., *The chemistry of heterocyclic compounds, chromenes, chromanones, and chromones*. John Wiley & Sons: 2009; Vol. 31.
8. Tangmouo, J. G.; Meli, A. L.; Komguem, J.; Kuete, V.; Ngounou, F. N.; Lontsi, D.; Beng, V. P.; Choudhary, M. I.; Sondengam, B. L., Crassiflorone, a new naphthoquinone from *Diospyros crassiflora* (Hien). *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (18), 3067-3070.
9. Mungra, D. C.; Patel, M. P.; Rajani, D. P.; Patel, R. G., Synthesis and identification of β -aryloxyquinolines and their pyrano [3, 2-c] chromene derivatives as a new class of antimicrobial and antituberculosis agents. *European journal of medicinal chemistry* **2011**, *46* (9), 4192-4200.
10. Lin, C.-M.; Huang, S.-T.; Lee, F.-W.; Kuo, H.-S.; Lin, M.-H., 6-Acyl-4-aryl/alkyl-5, 7-dihydroxycoumarins as anti-inflammatory agents. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2006**, *14* (13), 4402-4409.
11. Ruszat, R.; Wyler, S.; Forster, T.; Reich, O.; Stief, C. G.; Gasser, T. C.; Sulser, T.; Bachmann, A., Safety and effectiveness of photoselective vaporization of the prostate (PVP) in patients on ongoing oral anticoagulation. *European urology* **2007**, *51* (4), 1031-1041.
12. Singh, K.; Singh, J.; Singh, H., A synthetic entry into fused pyran derivatives through carbon transfer reactions of 1, 3-oxazinanes and oxazolidines with carbon nucleophiles. *Tetrahedron* **1996**, *52* (45), 14273-14280.
13. Ough, M.; Lewis, A.; Bey, E. A.; Gao, J.; Ritchie, J. M.; Bornmann, W.; Boothman, D. A.; Oberley, L. W.; Cullen, J. J., Efficacy of beta-lapachone in pancreatic cancer treatment: exploiting the novel, therapeutic target NQO1. *Cancer biology & therapy* **2005**, *4* (1), 102-109.

14. Mouysset, G.; Payard, M.; Tronche, P.; Bastide, J.; Bastide, P., Synthèse et activité anti-allergique de quelques alcools benzopyroniques et apparentés. *European journal of medicinal chemistry* **1988**, *23* (2), 199-202.
15. Safari, J.; Heydarian, M.; Zarnegar, Z., Synthesis of 2-amino-7-hydroxy-4H-chromene derivatives under ultrasound irradiation: A rapid procedure without catalyst. *Arabian Journal of Chemistry* **2013**.
16. SINGH, S.; Gupta, G.; SHANKER, K., Synthesis of novel pyrimidinediones and thiazolidinones as cardiovascular agents. COUNCIL SCIENTIFIC INDUSTRIAL RESEARCH PUBL & INFO DIRECTORATE, NEW DELHI 110012, INDIA: 1985; Vol. 24, pp 1094-1097.
17. Sondhi, S. M.; Dinodia, M.; Rani, R.; Shukla, R.; Raghubir, R., Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some pyrimidine derivatives. *Indian journal of chemistry. Section B, Organic including medicinal* **2009**, *48* (2), 273.
18. Ozeki, K.; Ichikawa, T.; Takehara, H.; Tanimura, K.; Sato, M.; Yaginuma, H., Studies on antiallergy agents. III. Synthesis of 2-anilino-1, 6-dihydro-6-oxo-5-pyrimidinecarboxylic acids and related compounds. *Chemical & pharmaceutical bulletin* **1989**, *37* (7), 1780-1787.
19. Capdeville, R.; Buchdunger, E.; Zimmermann, J.; Matter, A., Glivec (STI571, imatinib), a rationally developed, targeted anticancer drug. *Nature reviews Drug discovery* **2002**, *1* (7), 493-502.
20. Agarwal, A.; Srivastava, K.; Puri, S.; Chauhan, P. M., Synthesis of 4-pyrido-6-aryl-2-substituted amino pyrimidines as a new class of antimalarial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2005**, *13* (22), 6226-6232.
21. Moafi, L.; Ahadi, S.; Bazgir, A., New HA 14-1 analogues: synthesis of 2-amino-4-cyano-4H-chromenes. *Tetrahedron Letters* **2010**, *51* (48), 6270-6274.
22. Gupta, A. K.; Kumari, K.; Singh, N.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N., An eco-safe approach to benzopyranopyrimidines and 4H-chromenes in ionic liquid at room temperature. *Tetrahedron Letters* **2012**, *53* (6), 650-653.
23. Abd El-Wahab, A. H., Synthesis, reactions and evaluation of the antimicrobial activity of some 4-(p-Halophenyl)-4H-naphthopyran, pyranopyrimidine and pyranotriazolopyrimidine derivatives. *Pharmaceuticals* **2012**, *5* (7), 745-757.
24. Shaterian, H. R.; Noura, S., Mildly basic ionic liquid catalyzed pseudo four component synthesis of 7, 10-diaryl-7 H-benzo [7, 8] chromeno [2, 3-d] pyrimidin-8-amine derivatives under solvent-free conditions. *RSC Advances* **2014**, *4* (105), 60543-60547.
25. Mobinikhaledi, A.; Foroughifar, N.; Mosleh, T.; Hamta, A., Synthesis of some novel chromenopyrimidine derivatives and evaluation of their biological activities. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR* **2014**, *13* (3), 873.
26. Curini, M.; Cravotto, G.; Epifano, F.; Giannone, G., Chemistry and Biological Activity of Natural and Synthetic Prenyloxycoumarins†. *Current medicinal chemistry* **2006**, *13* (2), 199-222.

27. Paul, S.; Bhattacharyya, P.; Das, A. R., One-pot synthesis of dihydropyrano [2, 3-c] chromenes via a three component coupling of aromatic aldehydes, malononitrile, and 3-hydroxycoumarin catalyzed by nano-structured ZnO in water: a green protocol. *Tetrahedron Letters* **2011**, 52 (36), 4636-4641.
28. He, X.; Chen, Y.-Y.; Shi, J.-B.; Tang, W.-J.; Pan, Z.-X.; Dong, Z.-Q.; Song, B.-A.; Li, J.; Liu, X.-H., New coumarin derivatives: Design, synthesis and use as inhibitors of hMAO. *Bioorganic & medicinal chemistry* **2014**, 22 (14), 3732-3738.
29. Faruk, E. A., Antihypertensive chromenes and chromans. Google Patents: 1985.
30. Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N., An expeditious synthesis of novel pyranopyridine derivatives involving chromenes under controlled microwave irradiation. **2010**.
31. Mori, J.; Iwashima, M.; Takeuchi, M.; Saito, H., A synthetic study on antiviral and antioxidative chromene derivative. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **2006**, 54 (3), 391-396.
32. Iwashima, M.; Mori, J.; Ting, X.; Matsunaga, T.; Hayashi, K.; Shinoda, D.; Saito, H.; Sankawa, U.; Hayashi, T., Antioxidant and antiviral activities of plastoquinones from the brown alga *Sargassum micracanthum*, and a new chromene derivative converted from the plastoquinones. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* **2005**, 28 (2), 374-377.
33. Mohr, S. J.; Chirigos, M. A.; Fuhrman, F. S.; Pryor, J. W., Pyran copolymer as an effective adjuvant to chemotherapy against a murine leukemia and solid tumor. *Cancer research* **1975**, 35 (12), 3750-3754.
34. Kitamura, R. O. S.; Romoff, P.; Young, M. C. M.; Kato, M. J.; Lago, J. H. G., Chromenes from *Peperomia serpens* (Sw.) Loudon (Piperaceae). *Phytochemistry* **2006**, 67 (21), 2398-2402.
35. Maruyama, Y.; Goto, K.; Terasawa, M., Use of 9-chloro-7-(1H-tetrazol-5-yl)-5-oxo-5H [1H] benzopyrano[2,3-b]pyridine and its salts and hydrates in the treatment of rheumatic maladies. *Ger. Offen. DE Patent* **1981**, 3010751, 19810806.
36. Borges, F.; Roleira, F.; Milhazes, N.; Santana, L.; Uriarte, E., Simple coumarins and analogues in medicinal chemistry: occurrence, synthesis and biological activity. *Current medicinal chemistry* **2005**, 12 (8), 887-916.
37. Martin, N.; Pascual, C.; Seoane, C.; Soto, J., The use of some activated nitriles in heterocyclic syntheses. *Heterocycles* **1987**, 26 (11), 2811-2816.
38. Desale, K. R.; Nandre, K. P.; Patil, S. L., p-Dimethylaminopyridine (DMAP): A highly efficient catalyst for one pot, solvent free synthesis of substituted 2-amino-2-chromenes under microwave irradiation. *Organic Communications* **2012**, 5 (4).
39. Elnagdi, M. H.; Abdel-Motaleb, R. M.; Mustafa, M.; Giza, A.; Zayed, M. F.; Kamel, E. M., c cm. C02C, Hs. **1987**.
40. Jin, T.-S.; Xiao, J.-C.; Wang, S.-J.; Li, T.-S., Ultrasound-assisted synthesis of 2-amino-2-chromenes with cetyltrimethylammonium bromide in aqueous media. *Ultrasonics sonochemistry* **2004**, 11 (6), 393-397.

41. Kidwai, M.; Saxena, S.; Khan, M. K. R.; Thukral, S. S., Aqua mediated synthesis of substituted 2-amino-4H-chromenes and in vitro study as antibacterial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2005**, *15* (19), 4295-4298.
42. Shaabani, A.; Ghadari, R.; Ghasemi, S.; Pedarpour, M.; Rezayan, A. H.; Sarvary, A.; Ng, S. W., Novel one-pot three-and pseudo-five-component reactions: synthesis of functionalized benzo [g]-and dihydropyrano [2, 3-g] chromene derivatives. *Journal of combinatorial chemistry* **2009**, *11* (6), 956-959.
43. Gaikwad, D.; Undale, K.; Shaikh, T.; Pore, D., An efficient multi-component synthesis of (2-amino-3-cyano-4H-chromen-4-yl) phosphonic acid diethyl ester. *Comptes Rendus Chimie* **2011**, *14* (10), 865-868.
44. Kulkarni, M. A.; Pandit, K. S.; Desai, U. V.; Lad, U. P.; Wadgaonkar, P. P., Diethylamine: A smart organocatalyst in eco-safe and diastereoselective synthesis of medicinally privileged 2-amino-4H-chromenes at ambient temperature. *Comptes Rendus Chimie* **2013**, *16* (8), 689-695.
45. Griffith, R. K.; Dipietro, R. A., Improved Syntheses of Vinyl Imidazoles¹. *Synthetic Communications* **1986**, *16* (14), 1761-1770.
46. Bhattacharya, B. K.; Lim, M.-I.; Otter, B. A.; Klein, R. S., Synthesis of furo [3, 2-d] pyrimidine nucleosides: A novel c-nucleoside isostere of adenosine. *Tetrahedron Letters* **1986**, *27* (7), 815-818.
47. McNamara, D. J.; Berman, E. M.; Fry, D. W.; Werbel, L. M., Potent inhibition of thymidylate synthase by two series of nonclassical quinazolines. *Journal of medicinal chemistry* **1990**, *33* (7), 2045-2051.

CHAPITRE IV
PARTIE EXPERIMENTALE

MATERIEL ET METHODES

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à 400 MHz sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (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.

Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à 100,6 MHz avec découplage ^1H en large bande sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

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

Les analyses GC/MS ont été effectuées sur un appareil QTOF Micro (waters), ionisation par électrospray positif (ESI), lockspray PEG, introduction (5 mL / min), température de la source 80 °C, température de désolvation 120 °C et sur un appareil VARIAN GC/MS/MS équipé des modules CP 3800 (GC) et Saturn 2000 (MS/MS). Les intensités relatives des principaux pics (m/z), obtenus en impact électronique à 70 eV, sont données en pourcentage.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées dans une colonne en verre utilisant gel de silice Merck 60 (40-63 μm).

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

Les irradiations micro-ondes ont été effectuées dans une micro-onde monomode.

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

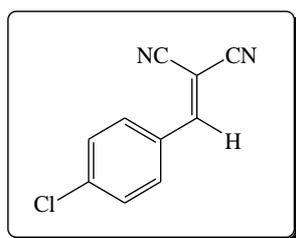
XI. Synthèse des alcènes 1-3 :

Mode opératoire général :

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté, sont introduits (10 mmol) d'aldéhyde, (10 mmol ; 0,66 g) de malononitrile et 5 ml d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 min à température ambiante. Le solide obtenu est filtré, puis lavé avec de l'éther diéthylique et l'éthanol absolu pour obtenir l'alcène voulu.

- **2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile 1 :**

L'alcène **1** est obtenu à partir du 4-chlorobenzaldéhyde (10 mmol ; 1,40 g).



Formule brute : $C_{10}H_5ClN_2$

Masse molaire : 188,6 g.mol⁻¹

Rendement : 92 %

Aspect : solide blanc

Pf : 164 °C

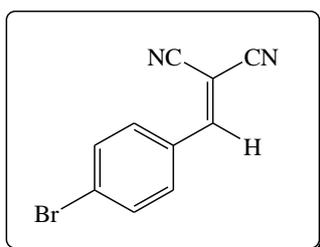
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 7,43 (2H, d, $J_{H-H} = 8,4$ Hz, **H_{arom}**); 7,69 (2H, d, $J_{H-H} = 8,4$ Hz, **H_{arom}**); 7,83, (1H, s, C=C-H).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 83,45 (C=C); 112,30 (CN); 113,45 (CN); 129,37 (2×C_{arom}); 130,13 (2×C_{arom}); 133,82 (C_{arom}); 141,33 (C_{arom}); 158,22 (C=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1585 (C=C); 2226 (CN).

- **2-(4-bromobenzylidène)malononitrile 2 :**

L'alcène **2** est obtenu à partir du 4-bromobenzaldéhyde (10 mmol ; 1,85 g).



Formule brute : $C_{10}H_5BrN_2$

Masse molaire : 233,06 g.mol⁻¹

Rendement : 93 %

Aspect : solide blanc

Pf : 170 °C

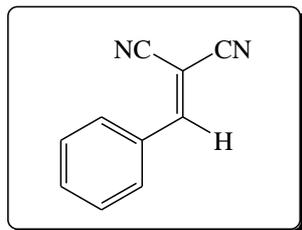
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 7,68 (2H, d, $J_{H-H} = 8$ Hz, **H_{arom}**); 7,72 (1H, s, **C=C-H**) ; 7,76 (2H, d, $J_{H-H} = 8$ Hz, **H_{arom}**).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 83,47 (C=C); 112,37 (CN); 113,49 (CN); 129,67 (2×C_{arom}) ; 129,94 (2×C_{arom}) ; 131,84 (C_{arom}); 133,09 (C_{arom}); 158,51 (C=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1583 (C=C); 2220 (CN).

• **2-benzylidènemalononitrile 3 :**

L'alcène **3** est préparé à partir du benzaldéhyde (10 mmol ; 1,06 g).



Formule brute : C₁₀H₆N₂

Masse molaire : 154,17 g.mol⁻¹

Rendement : 90 %

Aspect : solide blanc

Pf : 83 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 7,35-7,38 (2H, m, **H_{arom}**); 7,47 (1H, t, **H_{arom}**) ; 7,85- 7,91 (2H, m, **H_{arom}**) 8,13 (1H, s, **C=C-H**).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 82,88 (C=C); 112,56 (CN); 113,72 (CN); 129,66 (2×C_{arom}) ; 130,75 (2×C_{arom}) ; 131,84 (C_{arom}); 134,66 (C_{arom}); 159,98 (C=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1579 (C=C); 2223 (CN).

XII. Synthèse des 2-aminopyridines 4-13 :

Méthode A : utilisation de l'acétate d'ammonium

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (10 mmol) d'alcène, (10 mmol) de dérivé d'acétophénone et (10 mmol ; 0,77 g) d'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 3 h. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique et recristallisé dans l'éthanol absolu pour obtenir le 2-aminopyridine désiré.

Méthode B : utilisation de carbonate d'ammonium

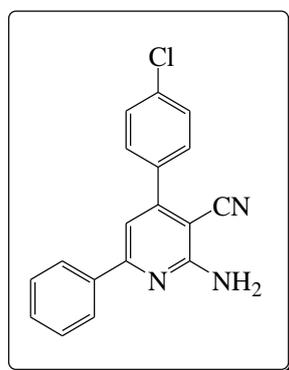
Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (10 mmol) d'alcène, (10 mmol) de dérivé d'acétophénone et (10 mmol ; 0,95 g) de carbonate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 3 h. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique et recristallisé dans l'éthanol absolu pour obtenir le 2-aminopyridine désiré.

Méthode C : utilisation de CuCO₃/CuO comme catalyseur

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (10 mmol) d'alcène, (10 mmol) de dérivé d'acétophénone, (10 mmol ; 0,77 g) d'acétate d'ammonium et (10 mol%) de CuCO₃/CuO. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 2 h. Le solide obtenu est filtré, lavé avec l'éther diéthylique et recristallisé dans l'éthanol absolu pour obtenir le 2-aminopyridine désiré.

- **2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine 4 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C à partir du 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile **1** (10 mmol; 1,88 g) et d'acétophénone (10 mmol; 1,20 g).



Formule brute : C₁₈H₁₂ClN₃

Masse molaire : 305,76 g.mol⁻¹

Rendement : 93 % (A), 89 % (B), 95 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf : 190 °C

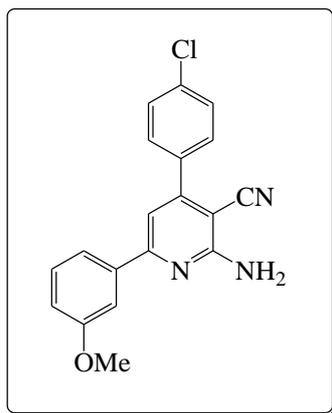
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 6,99 (2H, s, NH₂); 7,04 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}), 7,23 (1H, s, H_{pyri}); 7,48-7,49 (3H, m, H_{arom}); 7,70 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 8,14 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 85,5 (C-CN); 111,8 (C=C-Ph); 116,3 (CN); 124,55-128,3 (6 × C_{arom}); 128,41-134,9 (6 × C_{arom}); 156,8 (C=C-CN); 158,9 (C=C-Ph); 164,3 (C-NH₂).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1583 (C=C); 1559 (C=C); 2215 (CN); 3462 (NH₂).

- **2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine 5 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C, en utilisant (10 mmol; 1,88 g) de 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile **1** et (10 mmol ; 1,50 g) de 3-méthoxyacétophénone.



Formule brute : C₁₉H₁₄ClN₃O

Masse molaire : 335,79 g.mol⁻¹

Rendement : 95 % (A), 93 % (B), 97 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf : 188 °C

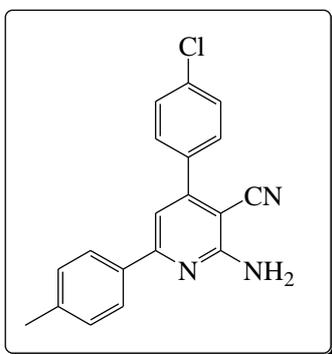
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 3,83 (3H, s, OCH₃); 6,78 (2H, s, NH₂); 7,15 (1H, dd, J_{H-H} = 8,30 Hz, J_{H-H} = 8,30 Hz, H_{arom}), 7,34 (1H, s, H_{pyri}); 7,43-7,45 (3H, m, H_{arom}); 7,76 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 8,16 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 55,9 (OCH₃); 86,45 (C-CN); 113,4 (C=C-Ph); 116,4 (CN); 124,53-128,51 (6 × C_{arom}); 128,57-134,39 (6 × C_{arom}); 156,66 (C=C-CN); 158,89 (C=C-Ph); 162,97 (C-NH₂).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1582 (C=C); 1556 (C=C); 2219 (CN); 3429 (NH₂).

- **2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridine 6 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C, en utilisant (10 mmol; 1,88 g) de 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile **1** et (10 mmol ; 1,34 g) de 4-méthylacétophénone.



Formule brute : $C_{19}H_{14}ClN_3$

Masse molaire : $319,79 \text{ g mol}^{-1}$

Rendement : 88 % (A), 83 % (B), 90 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf : $260 \text{ }^\circ\text{C}$

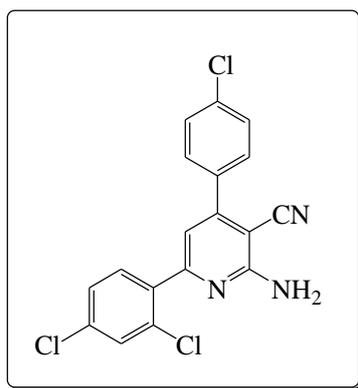
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 2,17 (3H, s, CH_3); 6,83 (2H, s, NH_2); 7,14 (1H, s, H_{pyri}); 7,28 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,3 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7,47 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,3 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,57 (2H, d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,91 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,4 \text{ Hz}$, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 30,96 (CH_3); 87,62 (C-CN); 110,67 (C=C-Ph); 116,4 (CN); 127,26-129,59 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 134,92-140,75 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 153,73 (C=C-CN); 159,89 (C=C-Ph); 160,25 (C-NH₂).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1517 (C=C); 1563 (C=C); 2217 (CN); 3460 (NH₂).

- **2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-3-cyanopyridine 7 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C, en utilisant (10 mmol; 1,88 g) de 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile **1** et (10 mmol ; 1,89 g) de 2,4-dichloroacétophénone.



Formule brute : $C_{18}H_{10}Cl_3N_3$

Masse molaire : $374,65 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 93 % (A), 90 % (B), 95 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf: $192 \text{ }^\circ\text{C}$

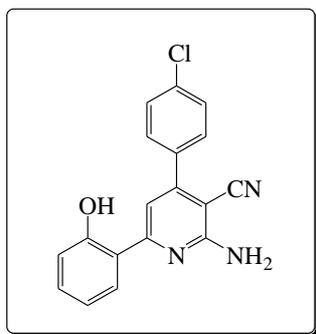
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 6,95 (1H, s, H_{pyri}); 7,19 (2H, s, NH_2); 7,55-7,76 (7H, m, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 83,9 (C-CN); 112,5 (C=C-Ph); 116,3 (CN); 124,78-128,48 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 128,51-134,7 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 157,1 (C=C-CN); 159,23 (C=C-Ph); 164,36 (C-NH₂).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1533 (C=C); 1575 (C=C); 2222 (CN); 3462 (NH).

- **2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(2-hydroxyphényl)pyridine 8 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C, en utilisant (10 mmol ; 1,88 g) de 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile **1** et (10 mmol ; 1,36 g) de 2-hydroxyacétophénone.



Formule brute : C₁₈H₁₂ClN₃O

Masse molaire : 321,76 g.mol⁻¹

Rendement : 85 % (A), 81 % (B), 90 % (C)

Aspect : solide jaune

Pf : 167 °C

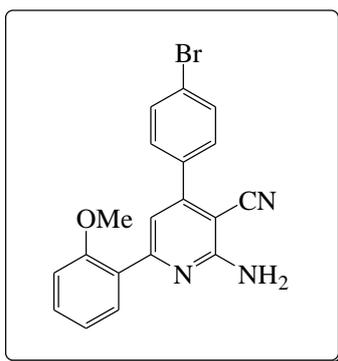
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 6,87-6,96 (2H, m, **H_{arom}**); 7,41 (1H, s, **H_{pyrid}**); 7,52 (2H, s, NH₂); 7,66 (2H, d, $J_{\text{H-H}}=8$ Hz, **H_{arom}**); 7,72 (2H, d, $J_{\text{H-H}}=8$ Hz, **H_{arom}**); 8,06 (1H, d, $J_{\text{H-H}}=8$ Hz, **H_{arom}**); 8,37 (1H, s, OH); 8,58 (1H, d, $J_{\text{H-H}}=8$ Hz, **H_{arom}**).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 87,10 (C-CN); 111,57 (C=C-Ph); 115,95 (CN); 123,47-128,65 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 128,57-134,91 ($5 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 151,60 (C=C-CN); 156,39 (C=C-Ph); 159,97 (C-OH); 162,50 (C-NH₂).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1558 (C=C); 1587 (C=C); 2228 (CN); 3346 (OH); 3463 (NH₂).

- **2-amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-(2-méthoxyphényl)pyridine 9 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en utilisant (10 mmol ; 2,33g) de 2-(4-bromobenzylidène)malononitrile **2** et (10 mmol ; 1,50 g) de 2-méthoxyacétophénone.



Formule brute : C₁₉H₁₄BrN₃O

Masse molaire : 380,24 g.mol⁻¹

Rendement : 90 % (A), 87 % (B), 92% (C)

Aspect : solide blanc

Pf: 210°C

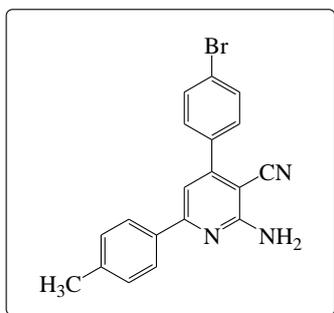
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 3,53 (3H, s, OCH₃); 6,77 (2H, s, NH₂); 7,00-7,47 (4H, m, H_{arom}); 7,30 (1H, s, H_{pyri}); 7,55-7,75 (4H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C: 55,9 (CH₃); 85,45 (C-CN); 112,7 (C=C-Ph); 116,5 (CN); 125,57-128,52(6 × C_{arom}); 128,57-134,59 (6 × C_{arom}); 156,70 (C=C-CN); 158,89 (C=C-Ph); 161,97 (C-NH₂).

IR v_{max} cm⁻¹: 1560 (C=C); 1599 (C=C); 2220 (CN); 3455 (NH₂).

• **2-amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridine 10 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en utilisant (10 mmol ; 2,33 g) de 2-(4-bromobenzylidène)malononitrile **2** et (10 mmol ; 1,34 g) de 4-méthylacétophénone.



Formule brute : C₁₉H₁₄BrN₃

Masse molaire : 364,24 g.mol⁻¹

Rendement : 85 % (A), 80 % (B), 91% (C)

Aspect : solide blanc

Pf : 208 °C

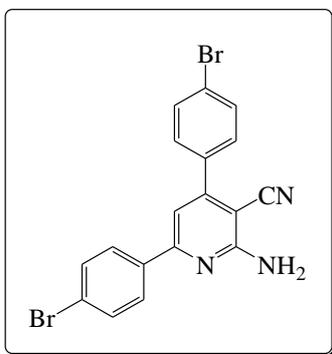
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,27 (3H, s, CH₃); 6,80 (2H, s, NH₂); 7,14 (1H, s, H_{pyri}); 7,28 (2H, d, J_{H-H} = 8,30 Hz, H_{arom}); 7,47 (2H, d, J_{H-H} = 8,30 Hz, H_{arom}); 7,57 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 7,91 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 30,96 (CH₃); 87,62 (C-CN); 110,67 (C=C-Ph); 116,4 (CN); 127,52-129,60 (6 × C_{arom}); 134,62-140,95 (6 × C_{arom}); 153,40 (C=C-CN); 159,70 (C=C-Ph); 161,00 (C-NH₂).

IR v_{max} cm⁻¹: 1559 (C=C); 1585 (C=C); 2217 (CN); 3459 (NH₂).

• **2-amino-4,6-bis(4-bromophényl)-3-cyanopyridine 11 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en utilisant (10 mmol ; 2,33 g) de 2-(4-bromobenzylidène)malononitrile **2** et (10 mmol ; 1,99 g) de 4-bromocétophénone.



Formule brute : $C_{18}H_{11}Br_2N_3$

Masse molaire : $429,11 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 93 % (A), 90 % (B), 95% (C)

Aspect : solide jaune

Pf : $260 \text{ }^\circ\text{C}$

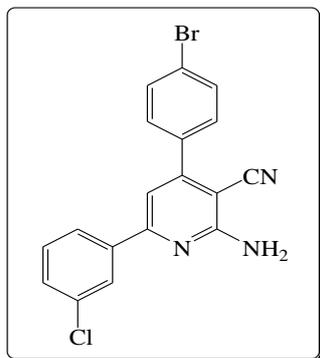
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 6,81 (2H, s, NH_2); 6,92 (1H, s, H_{pyri}); 7,59 (4H, d, $J_{\text{H-H}}=8,00 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,74 (4H, d, $J_{\text{H-H}}=8,00 \text{ Hz}$, H_{arom}).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 85,45 (C-CN); 112,70 (C=C-Ph); 116,28 (CN); 118,67-123,66 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 131,20-136,98 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 149,18 (C=C-CN); 154,54 (C=C-Ph); 161,50 (C-NH₂).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1565 (C=C); 1575 (C=C); 2221 (CN); 3457 (NH₂).

- **2-amino-4-(4-bromophényl)-6-(3-chlorophényl)-3-cyanopyridine 12 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en utilisant (10 mmol ; 2,33 g) de 2-(4-bromobenzylidène)malononitrile **2** et (10 mmol ; 1,54 g) de 3-chloroacétophénone.



Formule brute : $C_{18}H_{11}BrClN_3$

Masse molaire : $384,66 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 92 % (A), 90 % (B), 95 % (C)

Aspect : solide jaune

Pf : $226 \text{ }^\circ\text{C}$

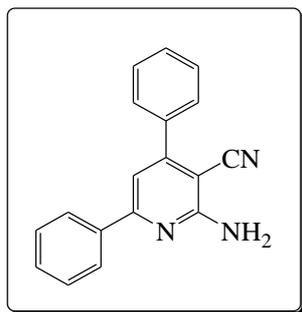
RMN ^1H (CDCl₃) δ_{H} : 5,30 (2H, s, NH_2); 6,96 (1H, s, H_{pyri}); 7,33-7,83 (8H, m, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl₃) δ_{C} : 98,00 (C-CN); 108,30 (C=C-Ph); 117,00 (CN); 127,26-129,59 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 134,92-140,75 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 153,73 (C=C-CN); 159,89 (C=C-Ph); 160,25 (C-NH₂).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1512 (C=C); 1563 (C=C); 2225 (CN); 3463 (NH₂).

• **2-amino-3-cyano-4,6-diphénylpyridine 13 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C, en utilisant (10 mmol ; 1,54 g) de 2-benzylidène-malononitrile **3** et (10 mmol ; 1,20 g) d'acétophénone.



Formule brute : C₁₈H₁₃N₃

Masse molaire : 271,11 g.mol⁻¹

Rendement : 90 % (A), 85 % (B), 92 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf : 175 °C

RMN ¹H (DMSO) δ_H: 6,99 (2 H, s, NH₂), 7,23 (s, 1 H, H_{pyri}), 7,44-7.50 (5 H, m, H_{arom}), 7,65-8,11(5 H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C: 87,10 (C-CN), 110,9 (C=C-Ph); 117,5 (CN), 127,5-129,1(6× C_{arom}); 129,2-137,5 (6× C_{arom}); 155,4 (C=C-CN); 159,1 (C=C-Ph); 161,4 (C-NH₂).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1531 (C=C); 1579 (C=C); 2220 (CN); 3445 (NH₂).

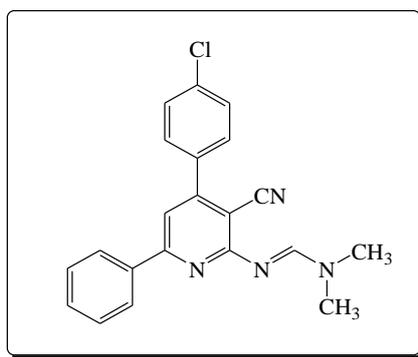
XIII. Synthèse des formamidines 14-20 :

Mode opératoire général :

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant on mélange : (10 mmol) de 2-aminopyridine et (10 mmol ; 1,19 g) de DMF acétal. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 3 h. Le résidu obtenu est lavé avec l'éthanol absolu pour obtenir la formamidine recherchée.

- **N'-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridin-2-yl)-N,N-dimethylformamidine 14 :**

Préparée selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,05 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine **4**



Formule brute : C₂₁H₁₇ClN₄

Masse molaire : 360,84 g.mol⁻¹

Rendement : 90 %

Aspect : solide blanc

Pf : 187 °C

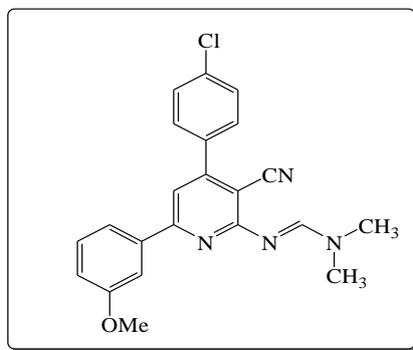
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2.99 (3H, s, NCH₃) 3.02 (3H, s, NCH₃); 7.23 (1H, s, H_{pyri}); 7.39 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7.26-7.37 (5H,m, H_{arom}); 7.84 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 8.61 (1H, s, H_{imine}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 35,08 (NCH₃); 41,06 (NCH₃); 89,29 (C-CN); 113,92 (C=C-Ph); 116.62 (CN); 127,36-129,09 (6x C_{arom}); 129,79-138,41 (6x C_{arom}); 154,14 (C=C-CN); 156,27 (C-N=C); 158,52 (C=C-Ph); 164,30 (C-N=C).

IR v_{max} cm⁻¹: 1488 (C=C); 1640 (C=N); 2214 (CN); 3439 (N(CH₃)₂).

- **N'-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)-N,N-Dimethylformamidine 15 :**

Préparée selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,35 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine **5**.



Formule brute : C₂₂H₁₉ClN₄O

Masse molaire : 390,87 g.mol⁻¹

Rendement : 93 %

Aspect : solide blanc

Pf : 185 °C

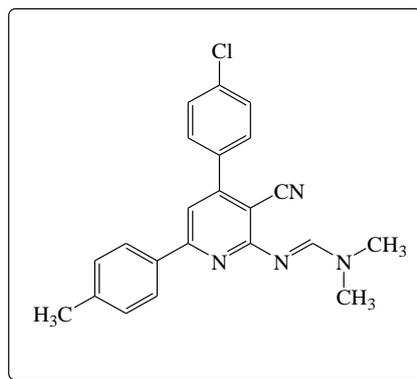
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 3,19 (3 H, s, NCH₃); 3,23 (3 H, s, NCH₃); 3,88 (3 H, s, OCH₃); 7,01 (1H, dd, J_{H-H} = 8,30 Hz, J_{H-H} = 8,30 Hz H_{arom}); 7,16 (1H, s, H_{pyri}); 7,39 (3H, m, H_{arom}); 7,48 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,59 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 8,81(1 H, s, H_{imine}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 35,07 (NCH₃); 41,05 (NCH₃); 55,47 (OCH₃); 113,28 (C-CN); 114,10 (C=C-Ph); 119,80 (CN); 129,09-135,67 (6× C_{arom}); 135,75-139,95 (6× C_{arom}); 154,11 (C=C-CN); 156,25 (C-N=C); 158,33 (C=C-Ph); 160,00 (C-N=C).

IR v_{max} cm⁻¹: 1559 (C=C); 1683 (C=N); 2222 (CN); 3462 (N(CH₃)₂).

- **N'-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamidine 16 :**

Préparée selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,19 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridine **6**.



Formule brute : C₂₂H₁₉ClN₄

Masse molaire : 374,87 g.mol⁻¹

Rendement : 79 %.

Aspect : solide blanc

Pf : 202 °C

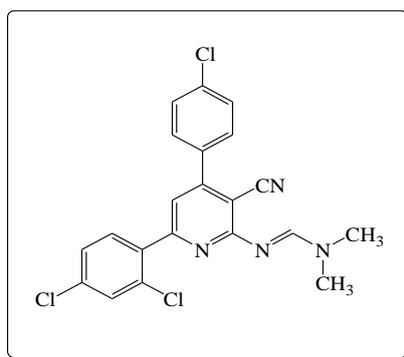
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,38 (CH₃); 3,16 (3 H, s, NCH₃); 3,19 (3 H, s, NCH₃); 7,01 (1H, s, H_{pyri}); 7,24 (2H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,44 (2H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,50 (2H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,91 (2H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}); 8,78 (1 H, s, H_{imine}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 21,40 (CH₃); 35,07 (NCH₃); 41,05 (NCH₃); 98,66 (C-CN); 113,57 (C=C-Ph); 117,59 (CN); 127,25-129,79 (6x C_{arom}); 135,60-140,27 (6x C_{arom}); 154,00 (C=C-CN); 156,24 (C-N=C); 158,50 (C=C-Ph); 164,27 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1563 (C=C); 1650 (C=N); 2225 (CN); 3460 (N(CH₃)₂).

- **N'-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(2,4-dichlorophényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide 17**

Préparée selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,74 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-3-cyanopyridine 7.



Formule brute : C₂₁H₁₅Cl₃N₄

Masse molaire : 429,74 g.mol⁻¹

Rendement : 93 %

Aspect : solide blanc

Pf : 200°C

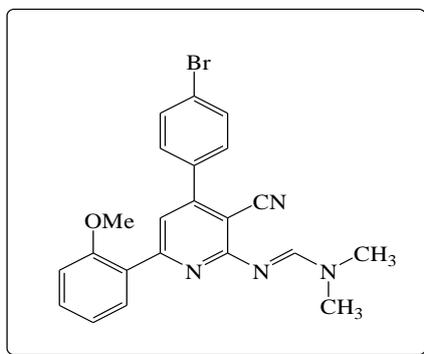
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,93 (3 H, s, NCH₃); 2,98 (3 H, s, NCH₃); 6,76 (1H, s, H_{pyri}); 6,98-7,33 (7H, m, H_{arom}); 8,46 (1 H, s, H_{imine}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 34,82 (NCH₃); 40,61 (NCH₃); 97,45 (C-CN); 112,97 (C=C-Ph); 117,04 (CN); 124,36-129,84 (6x C_{arom}); 130,03-136,06 (6x C_{arom}); 154,63 (C=C-CN); 156,50 (C-N=C); 158,91 (C=C-Ph); 164,15 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1583 (C=C); 1675 (C=N); 2220 (CN); 3459 (N(CH₃)₂).

- **N'-(4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-(2-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide 18 :**

Préparée selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,8 g) de 2-amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-(2-méthoxyphényl)pyridine 9.



Formule brute : C₂₂H₁₉BrN₄O

Masse molaire : 435,32 g.mol⁻¹

Rendement : 89 %

Aspect : solide blanc

Pf : 199 °C

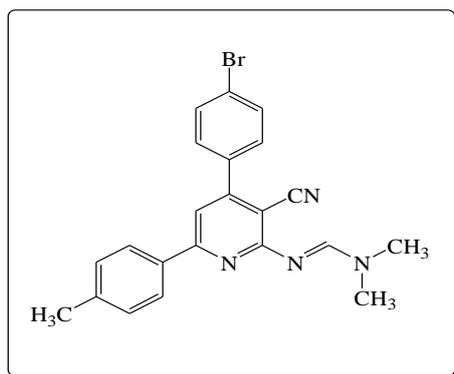
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 3,14 (3 H, s, NCH₃); 3,19 (3 H, s, NCH₃); 3,84 (3 H, s, OCH₃); 6,98 (1H, d, *J*_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,04-7,08 (1H, m, H_{arom}); 7,24 (1H, s, H_{pyri}); 7,36-7,41 (1H, m, H_{arom}); 7,50 (2H, d, *J*_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,61 (2H, d, *J*_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,84 (1H, d, *J*_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 8,74 (1 H, s, H_{imine}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 35,07 (NCH₃); 41,05 (NCH₃); 55,54 (OCH₃); 85,66 (C-CN); 112,73 (C=C-Ph); 116,59 (CN); 127,05-129,19 (6x C_{arom}); 135,60-141,77 (6x C_{arom}); 154,90 (C=C-CN); 156,04 (C-N=C); 157,95 (C=C-Ph); 164,07 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1565 (C=C); 1661 (C=N); 2217 (CN); 3463 (N(CH₃)₂).

- **N'-(4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamidine 19 :**

Préparée selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,64 g) de 2-amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridine **10**.



Formule brute : C₂₂H₁₉BrN₄

Masse molaire : 419,32 g.mol⁻¹

Rendement : 75 %.

Aspect : solide blanc

Pf : 188 °C

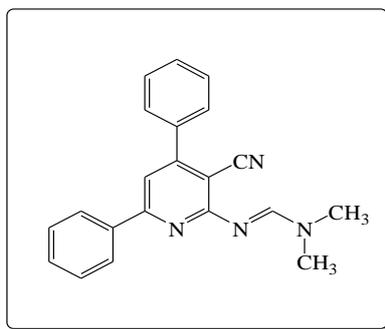
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,38 (CH₃); 3,17 (3 H, s, NCH₃); 3,19 (3 H, s, NCH₃); 6,98 (1H, s, H_{pyri}); 7,54 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz, H_{arom}); 7,60 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz , H_{arom}); 7,71 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz, H_{arom}); 7,91 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz, H_{arom}); 8,74 (1 H, s, H_{imine}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 21,30 (CH₃); 30,90 (NCH₃); 35,00 (NCH₃); 98,72 (C-CN); 113,40 (C=C-Ph); 117,50 (CN); 123,90-129,40 (6x C_{arom}); 130,00-140,30 (6x C_{arom}); 154,00 (C=C-CN); 156,20 (C-N=C); 158,40 (C=C-Ph); 164,10 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1560 (C=C); 1687 (C=N); 2223 (CN); 3443 (N(CH₃)₂).

- **N'-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamidine 20 :**

Préparée selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 2,71 g) de 2-amino-3-cyano-4,6-diphénylpyridine **13**.



Formule brute : C₂₁H₁₈N₄

Masse molaire : 326,39 g.mol⁻¹

Rendement : 87 %

Aspect : solide blanc

Pf : 223 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,99 (3 H, s, NCH₃); 3,03 (3 H, s, NCH₃); 7,06 (1 H,s, H_{pyri}); 7,24-7,94 (10 H, m, H_{arom}); 8,62 (1H, s, H_{imine}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 35,07 (NCH₃); 41,03 (NCH₃); 99,29 (C-CN); 114,27 (C=C-Ph); 117,62 (CN); 127,36-128,8 (6x C_{arom}); 129,48-138,57(6x C_{arom}); 155,4 (C=C-CN); 156,22 (C-N=C); 158,31 (C=C-Ph); 164,26 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1540 (C=C); 1680 (C=C); 2220 (CN); 3451 (N(CH₃)₂).

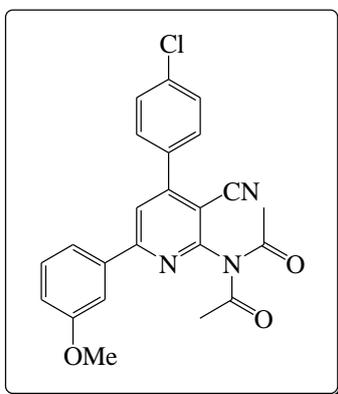
XIV. Synthèse des 2-diacétylamino-pyridines 21-25 :

Mode opératoire général :

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (10 mmol) de 2-aminopyridine et (15 mL) de l'anhydride acétique. L'ensemble est chauffé à 150 °C pendant 4 h. Après refroidissement, (20 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le 2-diacétylamino-pyridine voulu.

- **2-(N,N-diacétylamino)-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine 21 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,35 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine 5.



Formule brute : C₂₃H₁₈ClN₃O₃

Masse molaire : 419,86 g.mol⁻¹

Rendement : 93 %

Aspect : solide blanc

Pf : 182 °C

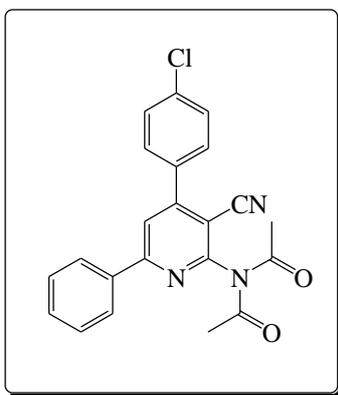
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,21 (6H, s, 2×CH₃); 3,72 (3H, s, OCH₃); 6,89 (1H, dd, J_{H-H} = 2,40 Hz, J_{H-H} = 2,40 Hz, H_{arom}); 7,23-7,28 (3H, m, H_{arom}); 7,38 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,46 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,71 (1H, s, H_{pyrid}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 26,50 (2×CH₃); 55,56 (OCH₃); 106,44 (C-CN); 113,06 (C=C-Ph); 116,57 (CN); 119,86-129,88 (6× C_{arom}); 129,48-138,57 (6× C_{arom}); 154,74 (C=C-CN); 155,79 (C=C-Ph); 160,31 (C-N(COCH₃)₂); 171,87 (2×C=O).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1551 (C=C); 1593 (C=C); 1686, 1690 (C=O); 2240 (CN).

- **2-(N,N-diacétylamino)-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine 22 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,05 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine 4.



Formule brute : $C_{22}H_{16}ClN_3O_2$

Masse molaire : $389,83 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 90 %

Aspect : solide jaune

Pf : $192 \text{ }^\circ\text{C}$

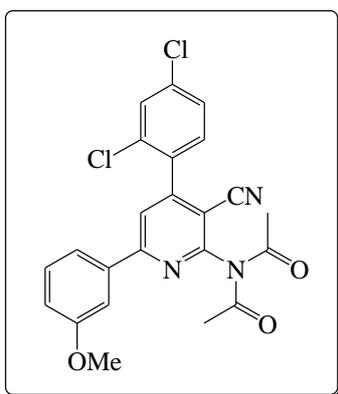
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 1,62 (6H, s, $2 \times \text{CH}_3$); 7,16 (1H, s, H_{pyrid}); 7,46-7,52 (5H, m, H_{arom}); 7,59 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,98 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 26,34 ($2 \times \text{CH}_3$); 85,00 (C-CN); 110,68 (C=C-Ph); 116,51 (CN); 123,06-128,18 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 129,38-132,11 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 156,91 (C=C-CN); 158,75 (C=C-Ph); 164,38 (C-N(COCH_3) $_2$); 171,80 ($2 \times \text{C}=\text{O}$).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1519 (C=C); 1592 (C=C); 1655, 1685 (C=O); 2222 (CN).

- **2-(N,N-diacétylamino)-4-(2,4-dichlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)-pyridine**
23 :

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,70 g) de 2-amino-4-(2,4-dichlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine **6**.



Formule brute : $C_{23}H_{17}Cl_2N_3O_3$

Masse molaire : $454,31 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 95 %

Aspect : solide blanc

Pf : $185 \text{ }^\circ\text{C}$

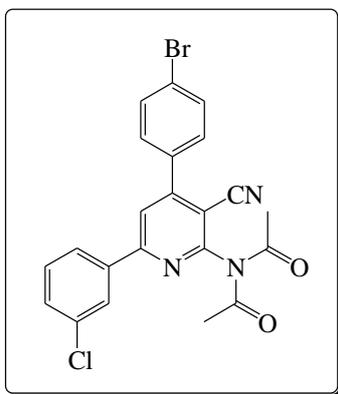
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 1,45 (3H, s, CH₃); 2,39 (3H, s, CH₃); 3,73 (3H, s, OCH₃); 6,89 (1H, dd, J_{H-H} = 2,40 Hz, J_{H-H} = 2,40 Hz, H_{arom}); 7,20 (1H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,27 (1H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,40 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,43 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,85 (1H, s, H_{pyrid}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 26,50 (2×CH₃); 55,45 (OCH₃); 104,70 (C-CN); 112,86 (C=C-Ph); 116,74 (CN); 119,81-127,08 (6× C_{arom}); 130,17-134,37 (6× C_{arom}); 154,22 (C=C-CN); 156,15 (C=C-Ph); 161,01 (C-N(COCH₃)₂); 171,07 (2×C=O).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1519 (C=C); 1592 (C=C); 1680, 1687 (C=O); 2227 (CN).

- **2-(N,N-diacétylamino)-4-(4-bromophényl)-6-(3-chlorophényl)-3-cyanopyridine 24:**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,84 g) de 2-amino-4-(4-bromophényl)-6-(3-chlorophényl)-3-cyanopyridine **12**.



Formule brute : C₂₂H₁₅BrClN₃O₂

Masse molaire : 468,73 g.mol⁻¹

Rendement : 93 %.

Aspect : solide blanc

Pf : 226°C

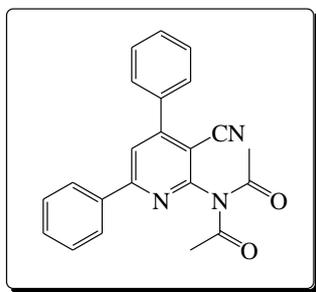
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 3,43 (6H, s, 2×CH₃); 7,46-7,53 (1H, m, H_{arom}); 7,59 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,74 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,90 (1H, s, H_{pyrid}); 7,96 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 8,09 (1H, s, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 26,48 (2×CH₃); 102,47 (C-CN); 106,97 (C=C-Ph); 116,37 (CN); 120,58-127,68 (6× C_{arom}); 130,05-137,74 (6× C_{arom}); 155,14 (C=C-CN); 155,97 (C=C-Ph); 158,91 (C-N(COCH₃)₂); 171,78 (2×C=O).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1520 (C=C); 1597 (C=C); 1675, 1689 (C=O); 2223 (CN).

- **2-(N,N-diacétylamino)-3-cyano-4,6-diphénylpyridine 25 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 2,71 g) de 2-amino-3-cyano-4,6-diphénylpyridine **13**.



Formule brute : $C_{22}H_{17}N_3O_2$

Masse molaire : $355,39 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 93 %.

Aspect : solide blanc

Pf : 208°C

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 2,57 (6H, s, $2\times\text{CH}_3$); 7,50-7,56 (5H, m, H_{arom}); 7,64 (1H, s, H_{pyrid}); 7,65-7,67 (2H, m, H_{arom}); 8,03-8,06 (3H, m, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 26,30 ($2\times\text{CH}_3$); 88,29 (C-CN); 106,11 (C=C-Ph); 116,38 (CN); 119,28-129,14 ($6\times \text{C}_{\text{arom}}$); 130,19-134,50 ($6\times \text{C}_{\text{arom}}$); 155,61 (C=C-CN); 157,90 (C=C-Ph); 160,97 (C-N(COCH_3) $_2$); 171,10 ($2\times\text{C}=\text{O}$).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1518 (C=C); 1593 (C=C); 1671, 1683 (C=O); 2220 (CN).

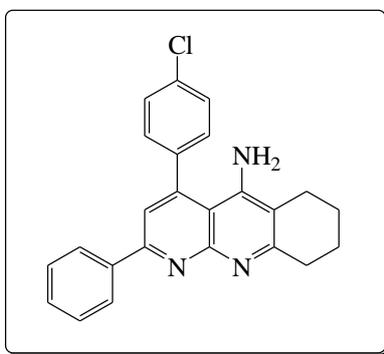
XV. Synthèse des 5-aminonaphthyridines 26-29 :

Mode opératoire général :

Dans un tube G30 on mélange : (10 mmol) de 2-aminopyridine et (20 mmol ; 1,96 g) de cyclohexanone. L'ensemble est irradié sous micro-onde monomode à une température de 180 °C et sous une pression de 15 bars pendant 10 min. le solide obtenu est lavé plusieurs fois avec l'éther diéthylique puis avec l'éthanol pour obtenir le 5-aminonaphthyridine désiré.

- **5-amino-4-(4-chlorophényl)-2-phényl-6,7,8,9-tétrahydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridine 26**
:

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,05 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine **4**.



Formule brute : C₂₄H₂₀ClN₃

Masse molaire : 385,89 g.mol⁻¹

Rendement : 75 %.

Aspect : solide blanc

Pf : 236°C

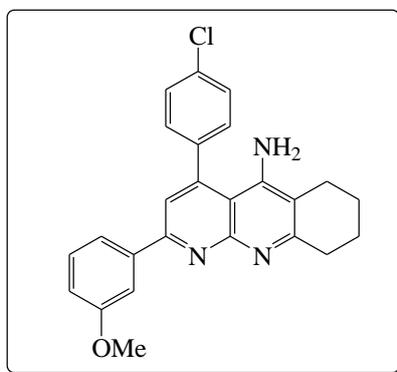
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 1,51-1,79 (4H, m, CH₂- CH₂); 2,34-2,45 (2H, m, CH₂); 2,67-2,80 (2H, m, CH₂); 5,43 (2H, s, NH₂); 7,50-7,68 (5H, m, H_{arom}); 7,75 (1H, s, H_{pyrid}); 7,80 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 8,14 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C : 22,18 (CH₂); 23,40 (CH₂); 24,51 (CH₂); 34,00 (CH₂); 112,10 (C=C-Ph); 105,44 (C=C); 117,06-129,50 (6× C_{arom}); 130,40-136,10 (6× C_{arom}); 149,60 (C=C); 154,60 (2×C=C-Ph); 154,79 (C=N=C); 161,20 (C-NH₂); 164,27 (C=N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹ : 1429 (C=C); 1512 (C=C); 1626 (C=N); 2850 (CH₂-); 2920 (CH₂-); 3375 (C-NH₂).

- **5-amino-4-(4-chlorophényl)-2-(3-méthoxyphényl)-6,7,8,9-tétrahydrobenzo[*b*]-[1,8]naphthyridine 27** :

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,35 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine **5**.



Formule brute : $C_{25}H_{22}ClN_3O$

Masse molaire : $415,91 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 83 %

Aspect : solide blanc

Pf : $251 \text{ }^\circ\text{C}$

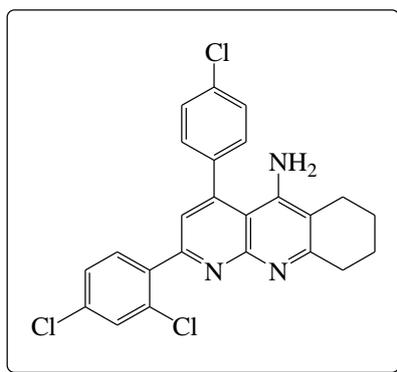
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 1,68-1,83 (4H, m, CH_2 - CH_2); 2,41-2,46 (2H, m, CH_2); 2,51-2,90 (2H, m, CH_2); 3,87 (3H, s, OCH_3); 5,19 (2H, s, NH_2); 7,05 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,30 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,41-7,45 (3H, m, H_{arom}); 7,58 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,65 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,84 (1H, s, H_{pyrid}).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 22,20 (CH_2); 23,15 (CH_2); 26,24 (CH_2); 34,20 (CH_2); 55,74 (OCH_3); 112,60 ($\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 118,50 ($\text{C}=\text{C}$); 120,75-129,23 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 130,19-142,15 ($6 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 149,35 ($\text{C}=\text{C}$); 154,30 ($2 \times \text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 154,70 ($\text{C}=\text{N}=\text{C}$); 161,46 ($\text{C}-\text{NH}_2$); 164,31 ($\text{C}=\text{N}=\text{C}$).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1531 ($\text{C}=\text{C}$); 1554 ($\text{C}=\text{C}$); 1643 ($\text{C}=\text{N}$); 2915 (CH_2 -); 2945 (CH_2 -); 3421 ($\text{C}-\text{NH}_2$).

- **5-amino-4-(4-chlorophényl)-2-(2,4-dichlorophényl)-6,7,8,9-tétrahydrobenzo[b]-[1,8]naphthyridine 28 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,72 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-3-cyanopyridine 7.



Formule brute : $C_{24}H_{18}Cl_3N_3$

Masse molaire : $454,78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 79 %.

Aspect : solide blanc

Pf : $244 \text{ }^\circ\text{C}$

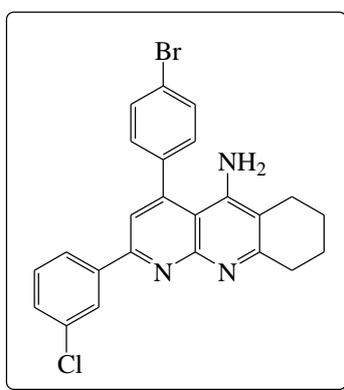
RMN ¹H (DMSO) δ_H: 1,84-1,86 (4H, m, CH₂-CH₂); 2,31-2,40 (2H, m, CH₂); 2,75-2,95 (2H, m, CH₂); 5,22 (2H, s, NH₂); 7,19 (1H, s, H_{pyrid}); 7,15 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,40-7,79 (5H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C: 21,60 (CH₂); 22,90 (CH₂); 24,74 (CH₂); 34,60 (CH₂); 112,00 (C=C-Ph); 114,90 (C=C); 119,75-129,40 (6× C_{arom}); 131,23-135,75 (6× C_{arom}); 149,20 (C=C); 152,60 (2×C=C-Ph); 154,10 (C=N=C); 159,90 (C-NH₂); 163,7 (C=N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1519 (C=C); 1589 (C=C); 1646 (C=N); 2920 (CH₂-); 2981 (CH₂-); 3391 (C-NH₂).

- **5-amino-4-(4-bromophényl)-2-(3-chlorophényl)-6,7,8,9-tétrahydrobenzo[b][1,8]-naphthyridine 29 :**

Préparée selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,72 g) de 2-amino-4-(4-bromophényl)-6-(3-chlorophényl)-3-cyanopyridine **12**.



Formule brute : C₂₄H₁₉BrClN₃

Masse molaire : 446,78 g.mol⁻¹

Rendement : 87 %

Aspect : solide blanc

Pf : 234 °C

RMN ¹H (DMSO) δ_H: 1,74-1,81 (4H, m, CH₂-CH₂); 2,43-2,50 (2H, m, CH₂); 2,68-2,90 (2H, m, CH₂); 5,49 (2H, s, NH₂); 7,21-7,34 (1H, m, H_{arom}); 7,45 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,65 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,71 (1H, s, H_{pyrid}); 7,83 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,95 (1H, s, H_{arom}).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C: 22,40 (CH₂); 22,60 (CH₂); 24,35 (CH₂); 33,86 (CH₂); 112,20 (C=C-Ph); 117,23 (C=C); 120,11-129,00 (6× C_{arom}); 130,45-137,05 (6× C_{arom}); 148,72 (C=C); 152,60 (2×C=C-Ph); 154,50 (C=N=C); 161,10 (C-NH₂); 162,30 (C=N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1520 (C=C); 1567 (C=C); 1650 (C=N); 2917 (CH₂-); 2983 (CH₂-); 3329 (C-NH₂).

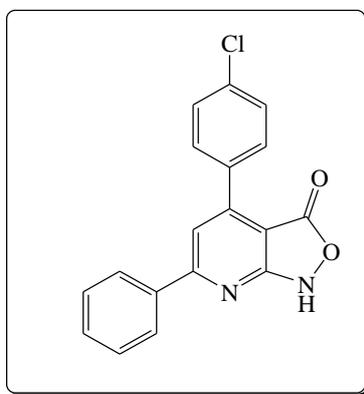
XVI. Synthèse des isoxazolopyridinones 30-34 :

Mode opératoire général :

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (10 mmol) de 2-aminopyridine et (10 mL) de l'acide sulfurique concentré. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 6 h. Après refroidissement, (20 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL) puis avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir l'isoxazolopyridinone recherché.

- **4-(4-chlorophényl)-6-phénylisoxazolo[3,4-*b*]pyridin-3(1*H*)-one 30 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,05 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine **4**.



Formule brute : C₁₈H₁₁ClN₂O₂

Masse molaire : 322,75g.mol⁻¹

Rendement : 62 %.

Aspect : solide jaune

Pf : 195 °C

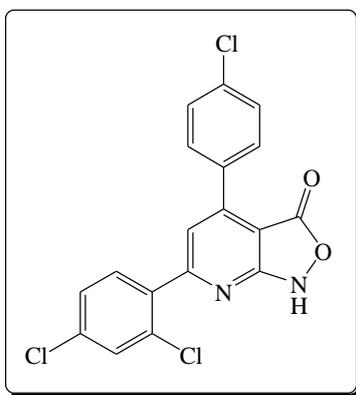
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 7,04 (1H, s, **H_{pyrid}**); 7,48-7,66 (7H, m, **H_{arom}**); 8,01-8,04 (2H, m, **H_{arom}**); 8,20 (1H, s, **NH**).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C : 111,022 (**C-CO**); 114,90 (2×**C=C-Ph**); 119,45-130,70 (12× **C_{arom}**); 152,00 (**C=C-Ph**); 157,28 (**C-NH**); 171,11 (**CO**).

IR v_{max} cm⁻¹ : 1500 (**C=C**); 1523 (**C=C**); 1668 (**CO**); 3650 (**NH**).

- **4-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)isoxazolo[3,4-*b*]pyridin-3(1*H*)-one 31**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,72 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-6-(2,4-dichlorophényl)-3-cyanopyridine **7**.



Formule brute : $C_{18}H_9Cl_3N_2O_2$

Masse molaire : $391,64\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 65 %.

Aspect : solide jaune

Pf : $174\text{ }^\circ\text{C}$

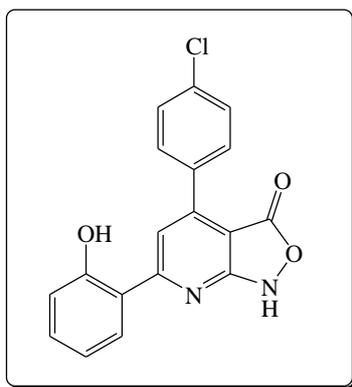
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 6,90 (1H, s, $\mathbf{H}_{\text{pyrid}}$); 7,56-7,59 (3H, m, \mathbf{H}_{arom}); 7,46 (2H,d, $J_{\text{H-H}} = 8,40\text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 7,76 (1H, s, NH) 7,78 (2H,d, $J_{\text{H-H}} = 8,40\text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 106,27 (C-CO); 114,15 ($2\times\text{C}=\text{C-Ph}$); 127,45-135,75 ($12\times\text{C}_{\text{arom}}$); 146,50 (C=C-Ph); 160,09 (C-NH); 165,00 (CO).

IR $\nu_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$: 1590 (C=C); 1520 (C=C); 1669 (CO); 3668 (NH).

- **4-(4-chlorophényl)-6-(2-hydroxyphényl)isoxazolo[3,4-*b*]pyridin-3(1*H*)-one 32 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,21 g) de 2- amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(2-hydroxyphényl)pyridine **8**.



Formule brute : $C_{18}H_{11}ClN_2O_3$

Masse molaire : $338,74\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 57 %

Aspect : solide jaune

Pf : $170\text{ }^\circ\text{C}$

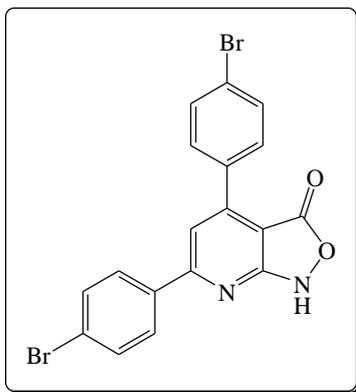
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 7,12 (1H, s, $\mathbf{H}_{\text{pyrid}}$); 7,61-7,69 (2H, m, \mathbf{H}_{arom}); 7,67 (2H,d, $J_{\text{H-H}} = 8,40\text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 7,81(2H,d, $J_{\text{H-H}} = 8,40\text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 7,96 (1H, s, NH); 8,15 (1H,d, $J_{\text{H-H}} = 8,40\text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 8,19 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40\text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 8,29 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 110,31 (C-CO); 116,45 (2×C=C-Ph); 127,41-135,15 (11× C_{arom}); 152,31 (C=C-Ph); 153,43 (C-OH); 156,30 (C-NH); 165,76 (CO).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1575 (C=C); 1599 (C=C); 1655 (CO); 3332 (NH).

- **4,6-bis(4-bromophényl)isoxazolo[3,4-*b*]pyridin-3(1*H*)-one 33 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 4,29 g) de 2-amino-4,6-bis(4-bromophényl)-3-cyanopyridine **11**.



Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_2$

Masse molaire : 446,09 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 67 %

Aspect : solide jaune

Pf : 200 °C

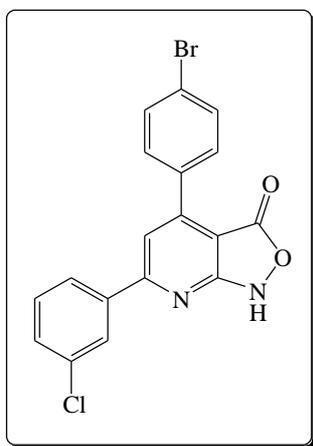
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 6,51 (1H, s, H_{pyrid}); 7,37 (4H,d, $J_{\text{H-H}} = 8,20$ Hz, H_{arom}); 7,45(1H, s, NH); 7,58 (4H,d, $J_{\text{H-H}} = 8,40$ Hz, H_{arom}).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 102,97 (C-CO); 112,10 (2×C=C-Ph); 120,25-131,49 (12× C_{arom}); 149,45 (C=C-Ph); 158,09 (C-NH); 170,01 (CO).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1543 (C=C); 1588 (C=C); 1661 (CO); 3591 (NH).

- **4(4-bromophényl)-6-(3-chlorophényl)isoxazolo[3,4-*b*]pyridin-3(1*H*)-one 34 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (10 mmol ; 3,84 g) de 2-amino-4-(4-bromophényl)-6-(3-chlorophényl)-3-cyanopyridine **12**.



Formule brute : $C_{18}H_{10}BrClN_2O_2$

Masse molaire : $401,64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 60 %

Aspect : solide jaune

Pf : 254°C

RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 6,99 (1H, s, $\mathbf{H}_{\text{pyrid}}$); 7,60-7,63 (4H, m, \mathbf{H}_{arom}); 7,68 (2H,d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 7,84 (2H,d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 7,88 (1H, s, NH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 97,50 (C-CO); 114,11 ($2\times\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 114,85-136,61 ($12\times\text{C}_{\text{arom}}$); 154,49 (C=C-Ph); 160,19 (C-NH); 177,14 (CO).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1589 (C=C); 1571 (C=C); 1659 (CO); 3194 (NH).

XVII. Synthèse des 4-aminopyridopyrimidines 35-62 :

Méthode A :

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (10 mmol) de formamidine **14** et (10 mmol) d'amine. Le mélange réactionnel est chauffé à 100 °C pendant 3 h. Le résidu est purifié par chromatographie silice en utilisant (hexane/acétate d'éthyle : 50/50) comme éluant, pour obtenir le 4-aminopyridopyrimidine désiré.

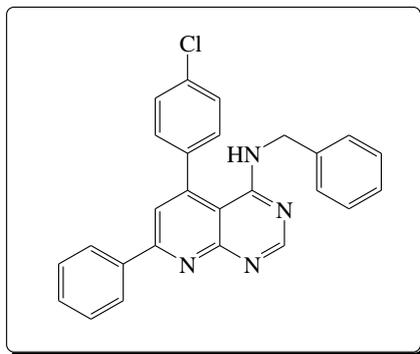
Méthode B :

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (10 mmol) de 2-aminopyridine, (10 mmol) d'amine et (10 mmol ; 1,48 g) de triethylorthoformiate. L'ensemble est chauffé à 100 °C pendant 3 h. Le résidu est purifié par chromatographie silice en utilisant (hexane/acétate d'éthyle : 50/50) comme éluant, pour obtenir le 4-aminopyridopyrimidine désiré.

- **4-(N-benzylamino)-5-(4-chlorophényl)-7-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 35 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N¹-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamidine **14** (10 mmol ; 3,60 g)
- ❖ Benzylamine (10 mmol ; 1,07 g)
- ❖ 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine **4** (10 mmol ; 3,05 g)



Formule brute : C₂₆H₁₉ClN₄

Masse molaire : 422,91 g.mol⁻¹

Rendement : 75 % (A), 79% (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 160 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,30 (2H, s, CH₂NH); 5,11 (1H, s, NH); 7,35(1H, s, H_{pyri}); 7,39 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,24-7,37 (10H, m, H_{arom}); 7,84 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 8,61 (1H, s, H_{pyrimidine}).

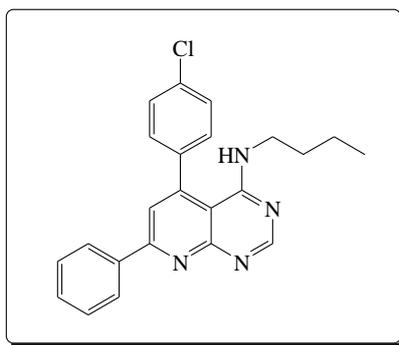
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 40,58 (CH_2NH); 97,50 (C-C-NH); 106,70 (C=C-Ph); 110,67-135,37 ($18\times\text{C}_{\text{arom}}$); 153,90 ($2\times\text{C=C-Ph}$); 155 (C-N=C); 160,30 (N=C-NH); 160,52 (C-N=C).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1559 (C=C); 1630 (C=N); 3462 (NH).

• **4-(N-butylamino)-5-(4-chlorophényl)-7-phénylpyrido[2,3-d]pyrimidine 36 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridin-2-yl)-N,N-diméthyl-formamidine **14** (10 mmol ; 3,60 g)
- ❖ Butylamine (10 mmol ; 0,731 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine **4** (10 mmol ; 3,05 g)



Formule brute : $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{ClN}_4$

Masse molaire : $388,89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 70 % (A), 75% (B)

Aspect : solide blanc

Pf : $118 \text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 1,02 (3H, t, $-\text{CH}_3$); 1,42-1,48 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,56-1,62 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 3,31-3,42 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{NH}$); 5,47 (1H, s, **NH**); 7,35 (1H, s, H_{pyri}); 7,35-7,60 (5H, m, H_{arom}); 7,66 (2H, d, $J_{\text{H-H}}=8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 8,08 (2H, d, $J_{\text{H-H}}=8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 8,25 (1 H, s, $\text{H}_{\text{pyrimidine}}$).

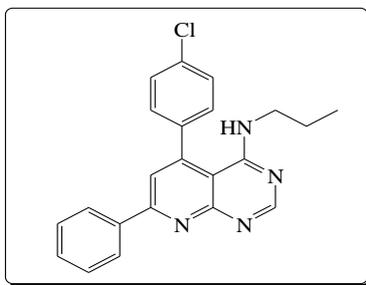
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 24,15 (CH_3) ; 33,27 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 35,08 ($-\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 41,06 ($-\text{CH}_2\text{NH}$); 95,20 (C-C-NH); 110,98 (C=C-Ph); 113,91-138,38 ($12\times\text{C}_{\text{arom}}$); 156,27 ($2\times\text{C=C-Ph}$); 158,70 (C-N=C); 160,15 (N=C-NH); 160,30 (C-N=C).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1560 (C=C); 1671 (C=N); 2855-2930 (CH_2); 2959 (CH_3); 3459 (NH).

• **5-(4-chlorophényl)-7-phényl-4-(N-propylamino)pyrido[2,3-d]pyrimidine 37 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridin-2-yl)-N,N-diméthyl-formamidine **14** (10 mmol ; 3,60 g)
- ❖ propylamine (10 mmol ; 0,591 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine **4** (10 mmol ; 3,05 g)



Formule brute : $C_{22}H_{19}ClN_4$

Masse molaire : $374,87 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 60 % (A), 67% (B)

Aspect : solide blanc

Pf: 189°C

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 1,08 (3H, t, $-\text{CH}_3$) ; 1,21-1,31 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$) ; 1,58-1,61 (2H, m, $-\text{CH}_2-\text{NH}$) ; 5,23 (1H, s, NH) ; 7,11 (1H, s, H_{pyri}) ; 7,25-7,29 (5H, m, H_{arom}) ; 7,35 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}) ; 7,76-7,84 (2H, m, H_{arom}) ; 8,61 (1H, s, $\text{H}_{\text{pyrimidine}}$).

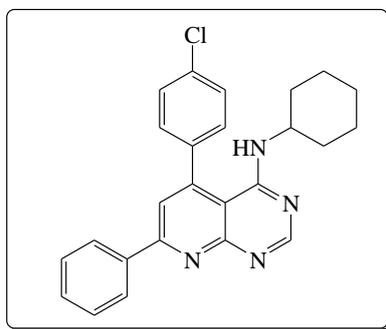
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 24,74 (CH_3) ; 25,43 ($-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 33,08 ($-\text{CH}_2\text{NH}$); 93,79 ($\text{C}-\text{C}-\text{NH}$); 110,99 ($\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 116,85-137,58 ($12\times\text{C}_{\text{arom}}$); 153,98 ($2\times\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 159,90 ($\text{C}-\text{N}=\text{C}$); 160,18 ($\text{N}=\text{C}-\text{NH}$); 160,50 ($\text{C}-\text{N}=\text{C}$).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1560 ($\text{C}=\text{C}$); 1630 ($\text{C}=\text{N}$); 2810-2895 (CH_2) ; 2925 (CH_3); 3463 (NH).

• **5-(4-chlorophényl)-4-(N-cyclohexylamino)-7-phénylpyrido[2,3-d]pyrimidine 38 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N[']-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamidine **14** (10 mmol ; 3,60 g)
- ❖ cyclohexylamine (10 mmol ; 0,991 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine **4** (10 mmol ; 3,05 g)



Formule brute : $C_{25}H_{23}ClN_4$

Masse molaire : $414,93 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 65 % (A), 66% (B)

Aspect : solide blanc

Pf: 186°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 1,07-1,23 (6H, m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) ; 1,28-1,44 (4H, m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-) ; 1,59-1,62 (1H, m, -CH-NH) ; 5,19 (1H, s, NH) ; 7,05 (1H, s, H_{pyri}) ; 7,28-7,30 (5H, m, H_{arom}) ; 7,35 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}) ; 7,78 (2H, m, H_{arom}) ; 8,11 (1H, s, H_{pyrimidine}).

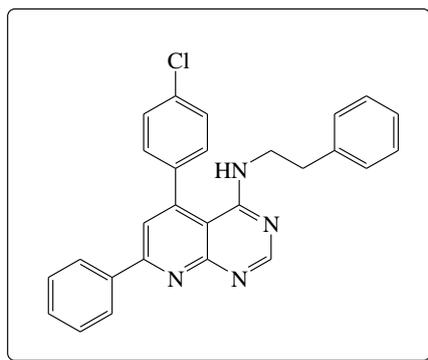
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 30,95 (3×CH₂) ; 31,03 (2×CH₂) ; 50,89 (-CHNH) ; 90,65 (C-C-NH) ; 110,90 (C=C-Ph) ; 116,93-13, 13 (12×C_{arom}) ; 137,76 (2×C=C-Ph) ; 153,38 (C-N=C) ; 160,06 (N=C-NH) ; 160,24 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1560 (C=C) ; 1641 (C=N) ; 2854-2978 (CH₂-) ; 3440(NH).

• **5-(4-chlorophényl)-4-(N-phénéthylamino)-7-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 39 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N[']-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **14** (10 mmol ; 3,60 g)
- ❖ 2-Phényléthylamine (10 mmol ; 1,21 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridine **4** (10 mmol ; 3,05 g)



Formule brute : C₂₇H₂₁ClN₄

Masse molaire : 436,94 g.mol⁻¹

Rendement : 57 % (A), 65 % (B).

Aspect : solide blanc

Pf : 126 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,84 (2H, t, CH₂-Ph) ; 2,87 (2H, t, -CH₂-NH) ; 5,62 (1H, s, NH) ; 7,20 (1H, s, H_{pyri}) ; 7,24-7,56 (10H, m, H_{arom}) ; 7, 62 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}) ; 8,03-8,06 (2H, m, H_{arom}) ; 8,17 (1H, s, H_{pyrimidine}).

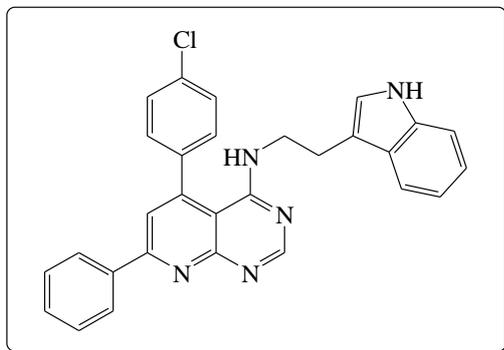
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 38,93 (CH₂) ; 42,95 (-CH₂NH) ; 91,23 (C-C-NH) ; 110,87 (C=C-Ph) ; 116,99-139,34 (18×C_{arom}) ; 153,85 (2×C=C-Ph) ; 156,90 (C-N=C) ; 160,06 (N=C-NH) ; 160,38 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1555 (C=C) ; 1653 (C=N) ; 2922-2950 (CH₂) ; 3460 (NH).

• **4-(N-(2-(1*H*-indol-3-yl)éthylamino))-5-(4-chlorophényl)-7-phénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 40 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N'-[4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-phénylpyridin-2-yl]-N,N-diméthylformamide **14** (10 mmol ; 3,60 g)
- ❖ Tryptamine (10 mmol ; 1,60 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-6-phénylnicotinonitrile **4** (10 mmol ; 3,05 g)



Formule brute : C₂₉H₂₂ClN₅

Masse molaire : 475,97 g.mol⁻¹

Rendement : 57 % (A), 60 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 254 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,74 (2H, t, CH₂_{indolyl}) ; 2,83 (2H, t, CH₂-CH₂-N) ; 6,09 (1H, s, NH) ; 6,81 (1H, s, C=CH-NH) ; 6,89-7,00 (4H, m, H_{arom}) ; 7,20 (1H, s, H_{pyri}) ; 7,24-7,56 (9H, m, H_{arom}) ; 8,12 (1H, s, C=CH-NH) ; 8,61 (1H, s, H_{pyrimidine}).

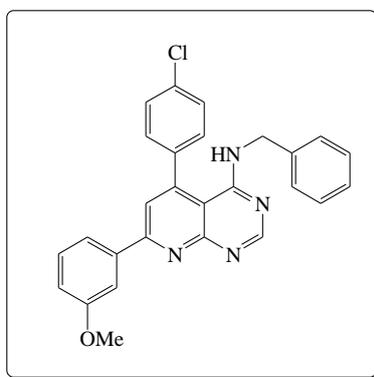
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 32,62 (CH₂) ; 38,93 (CH₂) ; 111,87 (2×C=C-Ph) ; 113,05 (C=CH-NH) ; 114,79-140,04 (18×C_{arom}) ; 155,46 (C=CH-NH) ; 155,85 (2×C=C-Ph) ; 157,90 (C-N=C) ; 161,06 (C-NH) ; 164,30 (C-N=C).

IR v_{max} cm⁻¹: 1557 (C=C) ; 1683 (C=N) ; 2915-2955 (CH₂) ; 3440, 3463 (NH).

- **4-(N-benzylamino)-5-(4-chlorophényl)-7-(3-méthoxyphényl)pyrido[2,3-d]-pyrimidine **41****
:

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N'-[4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridin-2-yl]-N,N-diméthylformamide **15** (10 mmol ; 3,90 g)
- ❖ Benzylamine (10 mmol ; 1,07 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine **5** (10 mmol ; 3,35 g)



Formule brute : $C_{27}H_{21}ClN_4O$

Masse molaire : $452,93 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 75 % (A), 85% (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 224°C

RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 3,73 (2H, s, $\text{CH}_2\text{-NH}$); 3,86 (3H, s, OCH_3); 4,17 (1H, s, NH); 7,07 (1H, dd, $J_{\text{H-H}}=8,30 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}}=8,30 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,09 (1H, s, H_{pyri}); 7,23-7,43 (8H, m, H_{arom}); 7,65 (2H, d, $J_{\text{H-H}}=8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,70 (2H, d, $J_{\text{H-H}}=8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,76 (1H, s, $\text{H}_{\text{pyrimidine}}$).

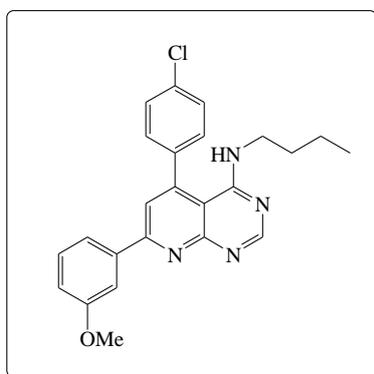
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 40,58 (CH_2NH); 55,47 (OCH_3); 93,61 (C-CN); 109,97 (C=C-Ph); 116,36-139,44 ($18 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 154,11 ($2 \times \text{C=C-Ph}$); 159 (C-N=C); 160,04 (N=C-NH); 161,20 (C-N=C).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1559 (C=C); 1669 (C=N); 3462 (NH).

• **4-(N-butylamino)-5-(4-chlorophényl)-7-(3-méthoxyphényl)pyrido[2,3-d]-pyrimidine 42 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N^{r} -(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **15** (10 mmol ; 3,90 g)
- ❖ Butylamine (10 mmol ; 0,731 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine **5** (10 mmol ; 3,35 g)



Formule brute : $C_{24}H_{23}ClN_4O$

Masse molaire : $418,92 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 72 % (A), 79% (B)

Aspect : solide blanc

Pf: 228 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 1,12 (3H, t, **CH₃**); 1,32-1,45 (2H, m, **-CH₂CH₃**); 1,49-1,52 (2H, m, **-CH₂C₂H₅**); 3,30-3,42 (2H, m, **-CH₂NH**); 3,88 (3H, s, **OCH₃**); 5,17 (1H, s, **NH**); 7,01 (1H, dd, $J_{H-H} = 8,30$ Hz, $J_{H-H} = 8,30$ Hz, **H_{arom}**), 7,15 (1H, s, **H_{pyri}**); 7,37-7,41 (3H, m, **H_{arom}**); 7,48 (2H, d, $J_{H-H} = 8,00$ Hz, **H_{arom}**); 7,59 (2H, d, $J_{H-H} = 8$ Hz, **H_{arom}**); 8,28 (1 H, s, **H_{pyrimidine}**).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 24,50 (**CH₃**) ; 34,50 (**CH₂**) ; 35,10 (**CH₂**) ; 42,20 (**CH₂NH**); 55,46 (**OCH₃**) ; 95,70 (**C-C-NH**); 111,15 (**C=C-Ph**); 113,10-135,70 (12×**C_{arom}**); 150,50 (2×**C=C-Ph**); 153,40 (**C-N=C**); 160 (**N=C-NH**); 161,30 (**C-N=C**).

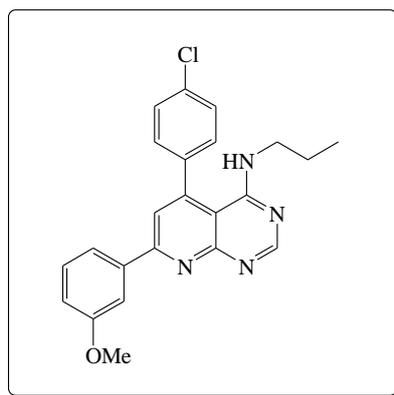
IR ν_{max} cm⁻¹: 1559 (**C=C**); 1623 (**C=N**); 2850-2961 (**CH₂**); 2915 (**CH₃**); 3429 (**NH**).

• **5-(4-chlorophényl)-7-(3-méthoxyphényl)-4-(N-propylamino)pyrido[2,3-d]-pyrimidine**

43 :

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **15** (10 mmol ; 3,90 g)
- ❖ Propylamine (10 mmol ; 0,591 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine **5** (10 mmol ; 3,35 g)



Formule brute : C₂₃H₂₁ClN₄O

Masse molaire : 404,89 g.mol⁻¹

Rendement : 65 % (A), 71% (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 232 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 1,01 (3H, t, **-CH₂CH₃**); 1,60-1,69 (2H, m, **CH₂CH₃**); 3,23-3,26 (2H, m, **-CH₂C₂H₅**); 3,84 (3H, s, **OCH₃**); 5,49 (1H, s, **NH**) ; 7,12 (1H, dd, $J_{H-H} = 8,31$ Hz, $J_{H-H} = 8,31$ Hz, **H_{arom}**), 7,36 (1H, s, **H_{pyri}**); 7,50-7,57 (3H, m, **H_{arom}**); 7,60 (2H, d, $J_{H-H} = 8$ Hz, **H_{arom}**); 7,68 (2H, d, $J_{H-H} = 8$ Hz, **H_{arom}**); 8,28 (1 H, s, **H_{pyrimidine}**).

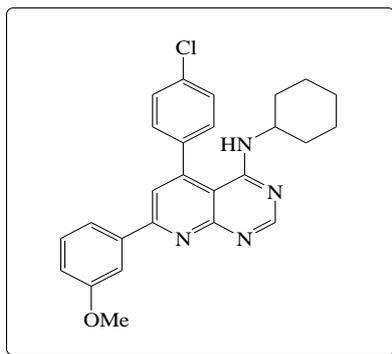
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 21,92 (**CH₃**) ; 31,58 (**CH₂**) ; 41,90 (**CH₂-NH**) ; 55,49 (**OCH₃**); 97,09 (**C-C-NH**); 111,66 (**C=C-Ph**); 116,10-137,50 (12×**C_{arom}**); 150,47 (2×**C=C-Ph**); 153,69 (**C-N=C**); 160,03 (**N=C-NH**); 161,30 (**C-N=C**).

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1542 (C=C); 1685 (C=N); 2895-2930 (CH₂); 2962 (CH₃); 3450 (NH).

• **5-(4-chlorophényl)-4-(N-cyclohexylamino)-7-(3-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]-pyrimidine 44 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N^o-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **15** (10 mmol ; 3,90 g)
- ❖ cyclohexylamine (10 mmol ; 0,991 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine **5** (10 mmol ; 3,35 g)



Formule brute : C₂₆H₂₅ClN₄O

Masse molaire : 444,96 g.mol⁻¹

Rendement : 69 % (A), 69 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 225 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_{H} : 1,10-1,27 (6H,m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,30-1,80 (4H, m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,83-2,94(1H, m, -CH-NH); 3,83 (3H, s, OCH₃); 5,19 (1H, s, NH); 7,12 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 8,30$ Hz, $J_{\text{H-H}} = 8,30$ Hz, **H**_{arom}), 7,34 (1H, s, **H**_{pyri}); 7,50-7,60 (3H, m, **H**_{arom}); 7,65 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, **H**_{arom}); 7,72 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, **H**_{arom}); 8,92 (1 H, s, **H**_{pyrimidine}).

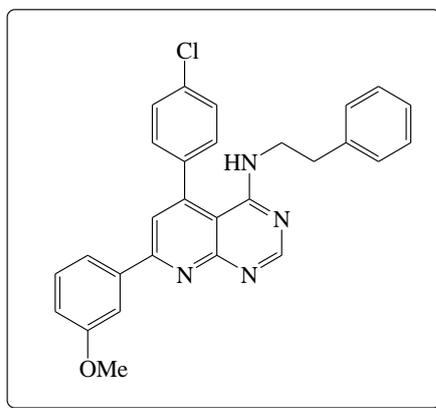
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_{C} : 33,67 (3×CH₂); 36,91 (2×CH₂); 50,41 (CHNH-); 55,44 (OCH₃); 93,85 (C-C-NH); 111,10 (C=C-Ph); 112,65-139,22 (12× **C**_{arom}); 155,11 (2×C=C-Ph); 159,20 (C-N=C); 160,04 (N=C-NH); 161,20 (C-N=C).

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1547 (C=C); 1659 (C=N); 2830-2945 (-CH₂); 3462 (NH).

• **5-(4-chlorophényl)-7-(3-méthoxyphényl)-4-(N-phényléthylamino)pyrido[2,3-*d*]-pyrimidine 45 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N^o-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **15** (10 mmol ; 3,90 g)
- ❖ 2-Phényléthylamine (10 mmol ; 1,21 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine **5** (10 mmol ; 3,35 g)



Formule brute : $C_{28}H_{23}ClN_4O$

Masse molaire : $466,96 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 60 % (A), 65 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : $201 \text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 2,52 (2H, t, $\text{CH}_2\text{-Ph}$) ; 2,76 (2H, t, $-\text{CH}_2\text{-NH}$) ; 3,95 (3H, s, OCH_3); 5,79 (1H, s, NH); 7,07 (1H, dd, $J_{\text{H-H}}=8,30 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}}=8,30 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7,34 (1H, s, H_{pyri}); 7,50-7,54 (8H, m, H_{arom}); 7,60 (2H, d, $J_{\text{H-H}}=8,20 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,69 (2H, d, $J_{\text{H-H}}=8,20 \text{ Hz}$, H_{arom}); 8,65 (1 H, s, $\text{H}_{\text{pyrimidine}}$).

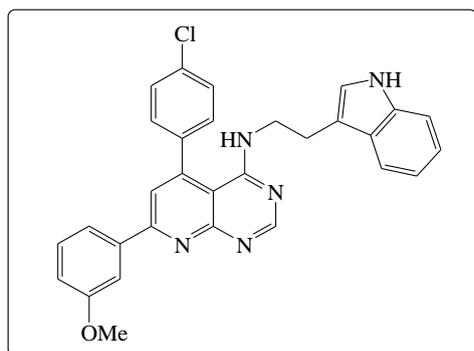
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 36,93 (CH_2); 41,75 (CH_2NH); 55,26 (OCH_3); 91,73 (C-C-NH); 111,76 (C=C-Ph); 114,39-138,04 ($18\times\text{C}_{\text{arom}}$); 152,45 ($2\times\text{C=C-Ph}$); 155,67 (C-N=C); 161,06 (N=C-NH); 161,78 (C-N=C).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1540 (C=C); 1690 (C=N); 2815-2891 (CH_2); 3467 (NH).

- **4-(N-(2-(1H-indol-3-yl)éthylamino))-5-(4-chlorophényl)-7-(3-méthoxyphényl)-pyrido[2,3-d]pyrimidine 46 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N^{7} -(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)- N,N -diméthylformamide **15** (10 mmol ; 3,90 g)
- ❖ Triptamine (10 mmol ; 1,60 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-(3-méthoxyphényl)pyridine **5** (10 mmol ; 3,35 g)



Formule brute : $C_{30}H_{24}ClN_4O$

Masse molaire : 506 g.mol⁻¹

Rendement : 57% (A), 61 % (B).

Aspect : solide blanc

Pf : 250 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,69 (2H, t, CH₂-CH₂-N); 2,71 (2H, t, CH₂-CH₂-N); 3,83 (3H, s, OCH₃) ; 5,10 (1H, s, NH); 6,35 (1H, s, C=CH-NH); 7,23 (1H, dd, J_{H-H} =8,30 Hz, J_{H-H} =8,30 Hz, H_{arom}), 7,35 (1H, s, H_{pyri}); 7,50-7,59 (8H, m, H_{arom}); 7,62 (2H, d, J_{H-H} =8,00 Hz, H_{arom}); 7,71 (2H, d, J_{H-H} =8,00 Hz, H_{arom}); 8,09 (1H, s, C=CH-NH); 8,65 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

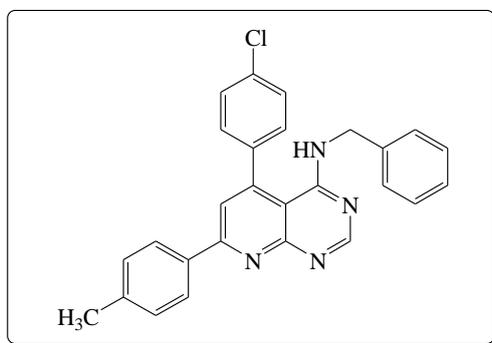
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 29,33 (CH₂) ; 35 (CH₂); 55,45 (OCH₃); 111,93 (2×C=C-Ph); 115,12 (C=CH-NH); 116,93-136,50 (18×C_{arom}); 153,67 (C=CH-NH); 156,05 (2×C=C-Ph); 158,23 (C-N=C); 160,84 (C-NH); 164,54 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1542 (C=C); 1611(C=N); 2873-2930 (CH₂); 3449, 3625 (NH).

• **4-(N-benzylamino)-5-(4-chlorophenyl)-7-p-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidine 47 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **16** (10 mmol ; 3,74 g)
- ❖ Benzylamine (10 mmol ; 1,07 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridine **6** (10 mmol ; 3,19 g)



Formule brute : C₂₇H₂₁ClN₄

Masse molaire : 436,94 g.mol⁻¹

Rendement : 71 % (A), 74 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 106 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,38 (3H, s, CH₃); 4,50 (2H, s, CH₂-NH); 5,51 (1H, s, NH) ; 7,36 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz, H_{arom}), 7,56 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz , H_{arom}) ; 7,60 (1H, s, H_{pyri}); 7,67 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz , H_{arom}); 7,68 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz, H_{arom}); 7,71-7,92 (5H, m, H_{arom}): 8,09 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

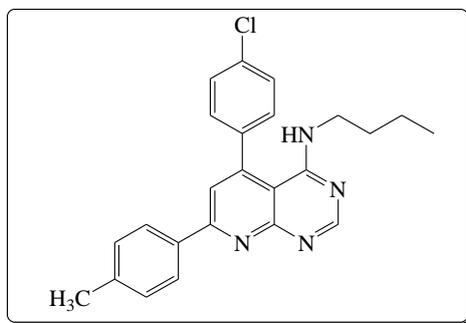
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 20,09 (CH₃); 40,38 (CH₂NH); 97,29 (C-C-NH); 110,99 (C=C-Ph); 116,20-137,71 (18×C_{arom}); 153,88 (2×C=C-Ph); 156,30 (C-N=C); 160,02 (N=C-NH); 161,22 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1563 (C=C); 1660 (C=N); 3469 (NH).

• **4-(N-butylamino)-5-(4-chlorophényl)-7-*p*-tolylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 48 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **16** (10 mmol ; 3,74 g)
- ❖ Butylamine (10 mmol ; 0,731 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridine **6** (10 mmol ; 3,19 g)



Formule brute : C₂₄H₂₃ClN₄

Masse molaire : 402, 92 g.mol⁻¹

Rendement : 67 % (A), 70% (B).

Aspect : solide blanc

Pf: 178°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H: 1,34 (3H, t, CH₃); 1,61-1,74 (2H, m, -CH₂CH₃); 1,89-1,93 (2H, m, -CH₂C₂H₅); 2,20-2,23 (2H, m, -CH₂NH); 2,38 (3H, s, CH₃); 5,53 (1H, s, NH); 7,56 (2H, d, J_{H-H} = 8,26 Hz, H_{arom}), 7,59 (2H, d, J_{H-H} = 8,26 Hz, H_{arom}); 7,60 (1H, s, H_{pyri}); 7,48 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,68 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 8,41 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

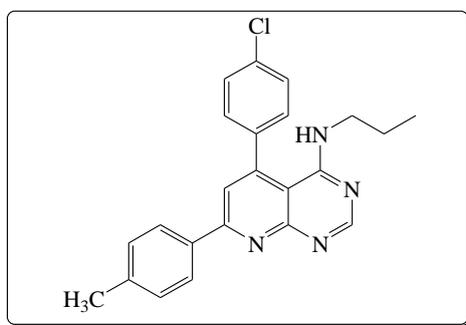
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 24,11 (CH₃); 24,60 (CH₃); 31,03 (2×CH₂); 50,89 (CH₂NH); 95,33 (C-C-NH); 110,99 (C=C-Ph); 116,99-137,42 (12×C_{arom}); 153,93 (2×C=C-Ph); 159,93 (C-N=C); 160, 16 (N=C-NH); 160,30 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1560 (C=C); 1681 (C=N); 2795-2850 (CH₂); 2954 (CH₃); 3460 (NH).

• **5-(4-chlorophényl)-4-(N-propylamino)-7-*p*-tolylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 49 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **16** (10 mmol ; 3,74 g)
- ❖ Propylamine (10 mmol ; 0,591 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridine **6** (10 mmol ; 3,19 g)



Formule brute : $C_{23}H_{21}ClN_4$

Masse molaire : $388,89 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 60 % (A), 69 % (B).

Aspect : solide blanc

Pf : $218 \text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 0,82 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,00-1,09 (2H, m, CH_2CH_3); 1,19-1,25 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 2,35 (3H, s, CH_3); 5,30 (1H, s, NH); 7,38 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}), 7,46 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,52 (1H, s, H_{pyri}); 7,54 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,86 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 8,74 (1 H, s, $\text{H}_{\text{pyrimidine}}$).

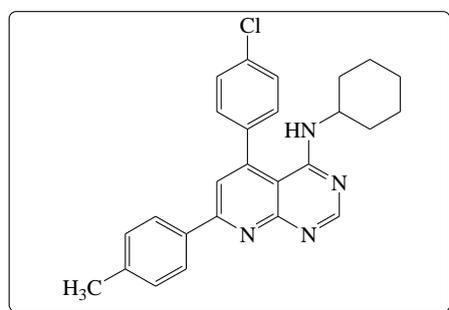
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 20,03 (CH_3); 21,42 (CH_3); 30,58 (CH_2); 41,48 ($\text{CH}_2\text{-NH}$); 101,15 (C-C-NH); 110,66 (C=C-Ph); 114,10-137,30 ($12 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 153,40 ($2 \times \text{C=C-Ph}$); 155,50 (C-N=C); 160,00 (N=C-NH); 160,30 (C-N=C).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1533 (C=C); 1677 (C=N); 2843-2890 (CH_2); 2875 (CH_3); 3444 (NH).

• **5-(4-chlorophényl)-4-(N-cyclohexylamino)-7-p-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidine 50 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N^o-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **16** (10 mmol ; 3,74 g)
- ❖ Cyclohexylamine (10 mmol ; 0,991 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridine **6** (10 mmol ; 3,19 g)



Formule brute : $C_{26}H_{25}ClN_4$

Masse molaire : $328,96 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 65 % (A), 70 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 180 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 1,10-1,25 (6H,m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-); 1,80-1,95 (4H, m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-); 1,99-2,03 (1H, m, -CH-NH); 2,38 (3H, s, CH₃); 5,56 (1H, s, NH); 7,38 (2H, d, J_{H-H} =8,10 Hz, H_{arom}), 7,51 (2H, d, J_{H-H} =8,10 Hz , H_{arom}); 7,59 (1H, s, H_{pyri}); 7,68 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz , H_{arom}); 7,71 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz, H_{arom}); 8,40 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

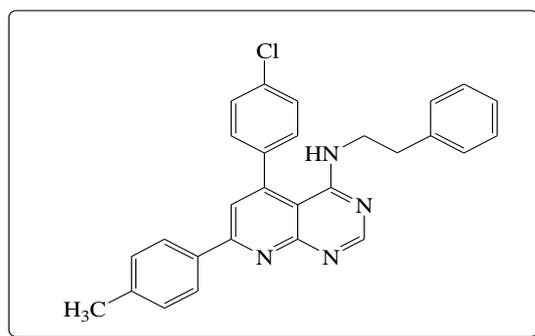
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 21,43 (CH₃) ; 33,20 (3×CH₂); 35,10 (2×CH₂); 49,41(CHNH); 101,97 (C-C-NH); 111,10 (C=C-Ph); 116,80-135,37 (12× C_{arom}); 153,70 (2×C=C-Ph); 156,80 (C-N=C); 160,03 (N=C-NH); 160,80 (C-N=C).

IR v_{max} cm⁻¹: 1559 (C=C); 1697 (C=N); 2940-2975 (CH₂); 3425 (NH).

• **5-(4-chlorophényl)-4-(N-phénéthylamino)-7-*p*-tolylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 51**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **16** (10 mmol ; 3,74 g)
- ❖ 2-phényléthanamine (10 mmol ; 1,21 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridine **6** (10 mmol ; 3,19 g)



Formule brute : C₂₈H₂₃ClN₄

Masse molaire : 450,96 g.mol⁻¹

Rendement : 57 % (A), 62 % (B).

Aspect : solide blanc

Pf : 128°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,36 (3H, s, CH₃) ; 2,81 (2H, t, CH₂-Ph) ; 3,01 (2H, t, CH₂-NH) ; 5,52 (1H, s, NH) ; 7,32 (2H, d, J_{H-H} =8,10 Hz, H_{arom}); 7,40 (2H, d, J_{H-H} =8,10 Hz , H_{arom}) ; 7,56 (1H, s, H_{pyri}); 7,59-7,61 (5H, m, H_{arom}) ; 7,65 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz, H_{arom}); 7,71 (2H, d, J_{H-H} =8 Hz, H_{arom}); 8,54 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

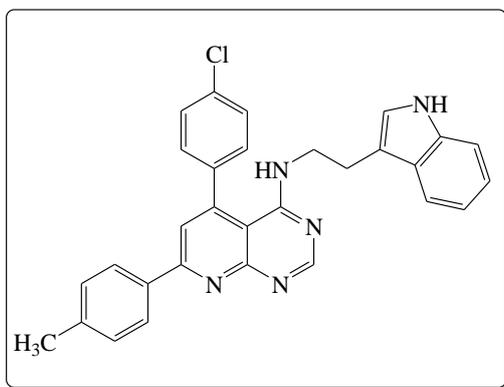
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 21,41 (CH₃) ; 36,33 (CH₂); 41,04 (CH₂NH); 97,55 (C-C-NH); 110,40 (C=C-Ph); 113,58-135,80 (18×C_{arom}); 154,02 (2×C=C-Ph); 158, 49 (C-N=C); 160,50 (N=C-NH); 161,00 (C-N=C).

IR v_{max} cm⁻¹: 1559 (C=C); 1642 (C=N); 2885-2922 (CH₂); 3460 (NH).

- **4-(N-(2-(1*H*-indol-3-yl)éthylamino))-5-(4-chlorophényl)-7-*p*-tolylpyrido[2,3-*d*]-pyrimidine 52 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N[']-(4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **16** (10 mmol ; 3,74 g)
- ❖ Tryptamine (10 mmol ; 1,60 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridine **6** (10 mmol ; 3,19 g)



Formule brute : C₃₀H₂₄ClN₄

Masse molaire : 490 g.mol⁻¹

Rendement : 55 % (A), 59 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 245 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,38 (CH₃) ; 2,71 (2H, t, CH₂-CH₂-N); 2,79 (2H, t, CH₂-CH₂-N); 5,65(1H, s, NH); 6,50 (1H, s, C=CH-NH); 7,29 (2H, d, J_{H-H} =8,00 Hz, H_{arom}); 7,37 (2H, d, J_{H-H} =8,00 Hz , H_{arom}) ; 7,51 (1H, s, H_{pyri}); 7,55-7,61 (5H, m, H_{arom}) ; 7,70 (2H, d, J_{H-H} =8,00 Hz, H_{arom}); 7,79 (2H, d, J_{H-H} =8,00 Hz, H_{arom}); 8,22 (1H, s, C=CH-NH); 8,51 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

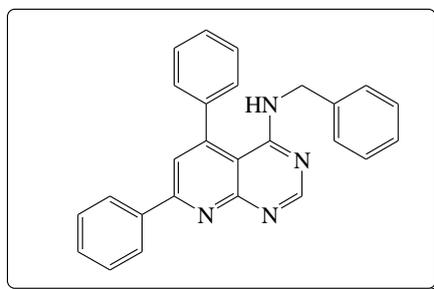
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 21,41 (CH₃) ; 29,33 (CH₂) ; 35,00 (CH₂); 112,13 (2×C=C-Ph); 114,10 (C=CH-NH); 115,73-136,19 (18×C_{arom}); 153,48 (C=CH-NH); 155,95 (2×C=C-Ph); 158,17 (C-N=C); 160,93 (C-NH); 164,34 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1559 (C=C); 1622(C=N); 2798-2850 (CH₂); 3269, 3462 (NH).

- **4-(N-benzylamino)-5,7-diphénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 53 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N[']-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **20** (10 mmol ; 3,26 g)
- ❖ Benzylamine (10 mmol ; 1,07 g)
- ❖ 2-Amino-3-cyano-4,6-diphénylpyridine **13** (10 mmol ; 2,71 g)



Formule brute : C₂₆H₂₀N₄

Masse molaire : 388,46 g.mol⁻¹

Rendement : 73 % (A), 70 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 191 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 4,31 (2H, s, CH₂-NH) ; 5,23 (1H, s, NH); 6,98 (1H, s, H_{pyri}); 7,25-7,80 (15H, m, H_{arom}); 8,06 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

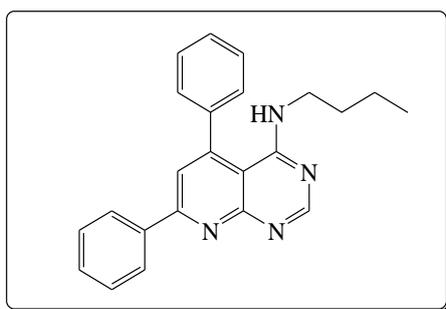
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 44,50 (CH₂-NH); 101,09 (C-C-NH); 111,30 (C=C-Ph); 117,80-137,79 (18 × C_{arom}); 155,26 (2×C=C-Ph); 159,69 (C-N=C); 160,18 (N=C-NH); 160,50 (C-N=C).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1549 (C=C); 1622 (C=N); 3492(NH).

• **4-(N-butylamino)-5,7-diphénylpyrido[2,3-d]pyrimidine 54 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **20** (10 mmol ; 3,26 g)
- ❖ Butylamine (10 mmol ; 0,731 g)
- ❖ 2-Amino-3-cyano-4,6-diphénylpyridine **13** (10 mmol ; 2,71 g)



Formule brute : C₂₃H₂₂N₄

Masse molaire : 354,45 g.mol⁻¹

Rendement : 70 % (A), 67 % (B).

Aspect : solide blanc

Pf : 198 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H: 0,60 (3H, t, CH₃); 0,81-0,90 (2H, m, -CH₂CH₃); 0,96-1,03 (2H, m, -CH₂C₂H₅); 3,14-3,18 (2H, m, -CH₂NH); 5,80 (1H, s, NH); 7,00 (1H, s, H_{pyri}); 7,26-7,44 (8H, m, H_{arom}), 7,78-7,80 (2H, m, H_{arom}); 8,06 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

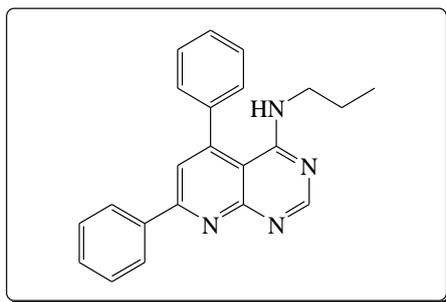
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 24,20 (CH_3) ; 31,40 ($2\times\text{CH}_2$) ; 47,40 (CH_2NH) ; 95,49 (C-C-NH) ; 111,29 (C=C-Ph) ; 117,14-137,93 ($12\times\text{C}_{\text{arom}}$) ; 155,16 ($2\times\text{C=C-Ph}$) ; 159,82 (C-N=C) ; 160, 24 (N=C-NH) ; 160,30 (C-N=C).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1560 (C=C) ; 1635 (C=N) ; 2920-2966 (CH_2) ; 2944 (CH_3) ; 3455 (NH).

• **4-(N-propylamino)-5,7-diphénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 55 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N' -(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yl)- N,N -diméthylformamide **20** (10 mmol ; 3,26 g)
- ❖ Propylamine (10 mmol ; 0,591 g)
- ❖ 2-Amino-3-cyano-4,6-diphénylpyridine **13** (10 mmol ; 2,71 g)



Formule brute : $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4$

Masse molaire : 340,42 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 62 % (A), 60 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 200 °C

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 1,05 (3H, t, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) ; 1,56-1,63 (2H, m, CH_2CH_3) ; 1,66-1,72 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$) ; 5,49 (1H, s, NH) ; 7,24 (1H, s, H_{pyri}) ; 7,52-7,70 (10H, m, H_{arom}) ; 8,05 (1 H, s, $\text{H}_{\text{pyrimidine}}$).

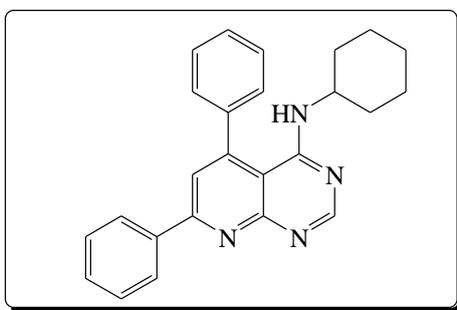
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{C} : 21,90 (CH_3) ; 34,50 (CH_2) ; 44, 80 ($\text{CH}_2\text{-NH}$) ; 101,11 (C-C-NH) ; 111,28 (C=C-Ph) ; 117,14-137,89 ($12\times\text{C}_{\text{arom}}$) ; 155,20 ($2\times\text{C=C-Ph}$) ; 159,78 (C-N=C) ; 160, 26 (N=C-NH) ; 160,30 (C-N=C).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1560 (C=C) ; 1619 (C=N) ; 2858-2960 (CH_2) ; 2970 (CH_3) ; 3465 (NH).

• **4-(N-cyclohexylamino)-5,7-diphénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 56 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N' -(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yl)- N,N -diméthylformamide **20** (10 mmol ; 3,26 g)
- ❖ Cyclohexylamine (10 mmol ; 0,991 g)
- ❖ 2-Amino-3-cyano-4,6-diphénylpyridine **13** (10 mmol ; 2,71 g)



Formule brute : C₂₅H₂₄N₄

Masse molaire : 380,48 g.mol⁻¹

Rendement : 60 % (A), 62 % (B).

Aspect : solide blanc

Pf : 194 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 1,16-1,25 (6H, m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,65-1,78 (4H, m, -NH-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂); 1,91-1,99 (1H, m, -CH-NH); 5,49 (1H, s, NH); 7,24 (1H, s, H_{pyri}); 7,51-7,67 (10H, m, H_{arom}); 8,05 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

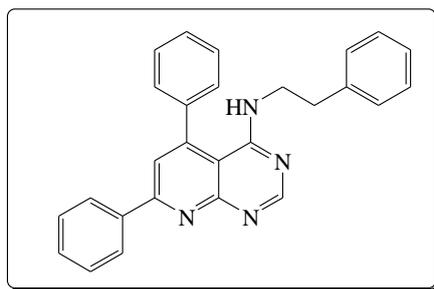
RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C: 36,40 (3×CH₂); 37,70 (2×CH₂); 48,20(CHNH); 99,65 (C-C-NH); 111,80 (C=C-Ph); 113,30-137,80 (12× C_{arom}); 155,80 (2×C=C-Ph); 158,40 (C-N=C); 160,03 (N=C-NH); 160,50 (C-N=C).

IR v_{max} cm⁻¹: 1559 (C=C); 1673(C=N); 2870-2950 (CH₂); 3459 (NH).

• **4-(N-phényléthylamino)-5,7-diphénylpyrido[2,3-d]pyrimidine 57 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **20** (10 mmol ; 3,26 g)
- ❖ 2-phényléthylamine (10 mmol ; 0,121 g)
- ❖ 2-Amino-3-cyano-4,6-diphénylpyridine **13** (10 mmol ; 2,71 g)



Formule brute : C₂₇H₂₂N₄

Masse molaire : 402,49 g.mol⁻¹

Rendement : 59 % (A), 50 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 154 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,82 (2H, t, CH₂-Ph) ; 3,03 (2H, t, -CH₂- NH) ; 4,43 (1H, s_{large}, NH) ; 7,01 (1H, s, H_{pyri}); 7,24-7,70 (15H, m, H_{arom}); 8,04 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

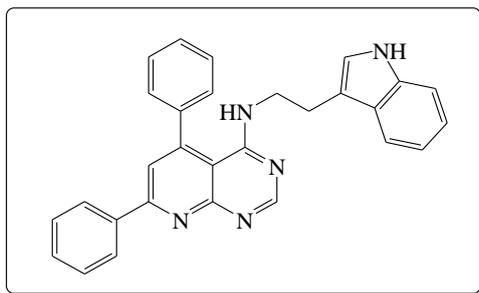
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 39,50 (CH_2); 41,10 ($-\text{CH}_2\text{NH}$); 101,27 ($\text{C}-\text{C}-\text{NH}$); 111,29 ($\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 117,09-137,80 ($18\times\text{C}_{\text{arom}}$); 155,26 ($2\times\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 159,70 ($\text{C}-\text{N}=\text{C}$); 160,19 ($\text{N}=\text{C}-\text{NH}$); 160,80 ($\text{C}-\text{N}=\text{C}$).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1559 ($\text{C}=\text{C}$); 1620 ($\text{C}=\text{N}$); 2877-2910 (CH_2); 3450 (NH).

• **4-(N-(2-(1*H*-indol-3-yl)éthylamino))-5,7-diphénylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 58 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N' -(3-cyano-4,6-diphénylpyridin-2-yl)- N,N -diméthylformamide **20** (10 mmol ; 3,26 g)
- ❖ Tryptamine (10 mmol ; 1,60 g)
- ❖ 2-Amino-3-cyano-4,6-diphénylpyridine **13** (10 mmol ; 2,71 g)



Formule brute : $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_4$

Masse molaire : $441,53 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 55 % (A) et 50 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : $260 \text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 2,70 (2H, t, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 2,83 (2H, t, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$); 5,18 (1H, s, NH); 6,81 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}-\text{NH}$); 6,89-7,00 (5H, m, H_{arom}); 7,05 (1H, s, H_{pyrid}); 7,14-7,47 (10H, m, H_{arom}); 8,12 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}-\text{NH}$); 8,61 (1H, s, $\text{H}_{\text{pyrimidine}}$).

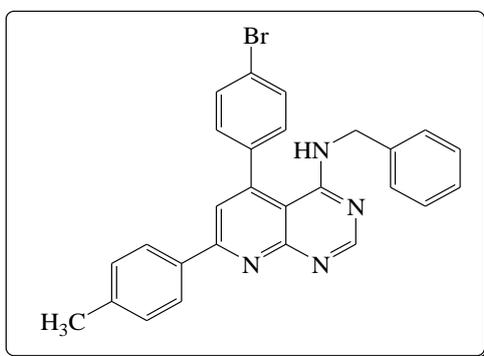
RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 29,53 (CH_2) ; 35,05 (CH_2); 111,23 ($2\times\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 113,69 ($\text{C}=\text{CH}-\text{NH}$); 114,30-138,59 ($18\times\text{C}_{\text{arom}}$); 155,48 ($\text{C}=\text{CH}-\text{NH}$); 156,25 ($2\times\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 158,37 ($\text{C}-\text{N}=\text{C}$); 161,10 ($\text{C}-\text{NH}$); 164,31 ($\text{C}-\text{N}=\text{C}$).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1557 ($\text{C}=\text{C}$); 1675 ($\text{C}=\text{N}$); 2861-2947 (CH_2); 3425, 3460 (NH).

• **4-(N-benzylamino)-5-(4-bromophényl)-7-*p*-tolylpyrido[2,3-*d*]pyrimidine 59 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N' -(4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridin-2-yl)- N,N -diméthylformamide **19** (10 mmol ; 4,19 g)
- ❖ Benzylamine (10 mmol ; 1,07 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-*p*-tolylpyridine **10** (10 mmol ; 3,64 g)



Formule brute : $C_{27}H_{21}BrN_4$

Masse molaire : $481,39g.mol^{-1}$

Rendement : 69 % (A), 72 % (B).

Aspect : solide blanc

Pf : $194^{\circ}C$

RMN 1H ($CDCl_3$) δ_H : 2,24 (3H, s, CH_3); 3,78 (2H, s, CH_2-NH) ; 4,59 (1H, s, NH); 7,16 (1H, s, H_{pyri}); 7,23 (2H, d, $J_{H-H} = 8,40$ Hz, H_{arom}); 7,44 (2H, d, $J_{H-H} = 8,40$ Hz, H_{arom}); 7,56 (2H, d, $J_{H-H} = 8,10$ Hz, H_{arom}); 7,60-7,75 (5H, m, H_{arom}); 7,86 (2H, d, $J_{H-H} = 8,10$ Hz, H_{arom}); 8,73 (1H, s, $H_{pyrimidine}$).

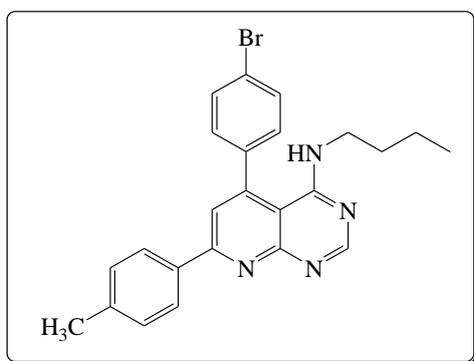
RMN ^{13}C ($CDCl_3$) δ_C : 35,91 (CH_3); 44,50 (CH_2-NH-); 99,25 ($C-C-NH$); 112,45 ($C=C-Ph$); 114,31-139,19 ($18 \times C_{arom}$); 154,70 ($2 \times C=C-Ph$); 157,81 ($C-N=C$); 160,50 ($N=C-NH$); 161,18 ($C-N=C$).

IR v_{max} cm^{-1} : 1557 ($C=C$); 1665 ($C=N$); 3459 (NH).

- **5-(4-bromophényl)-4-(N-butylamino)-7-p-tolylpyrido[2,3-d]pyrimidine 60 :**

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N^7 -(4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **19** (10 mmol ; 4,19 g)
- ❖ Butylamine (10 mmol ; 0,73 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-p-tolylpyridine **10** (10 mmol ; 3,64 g)



Formule brute : $C_{24}H_{23}BrN_4$

Masse molaire : $447,37g.mol^{-1}$

Rendement : 65 % (A), 69 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 204 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 0,85 (3H, t, CH₃); 1,02-1,11 (2H, m, -CH₂CH₃); 1,18-1,29 (2H, m, -CH₂C₂H₅); 2,24 (3H, s, CH₃); 3,32-3,49 (2H, m, -CH₂NH); 5,39 (1H, s, NH); 6,98 (1H, s, H_{pyri}); 7,12 (2H, d, J_{H-H} = 8Hz, H_{arom}); 7,48 (2H, d, J_{H-H} = 8Hz, H_{arom}); 7,63 (2H, d, J_{H-H} = 8,10 Hz, H_{arom}); 7,86 (2H, d, J_{H-H} = 8,10 Hz, H_{arom}); 8,76 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 24,20 (CH₃) ; 31,40 (CH₃) ; 33,91 (2×CH₂); 45,10 (CH₂NH); 101,34 (C-C-NH); 112,01 (C=C-Ph); 113,90-140,93 (12×C_{arom}); 155,00 (2×C=C-Ph); 158,12 (C-N=C); 161,54 (N=C-NH); 161,93 (C-N=C).

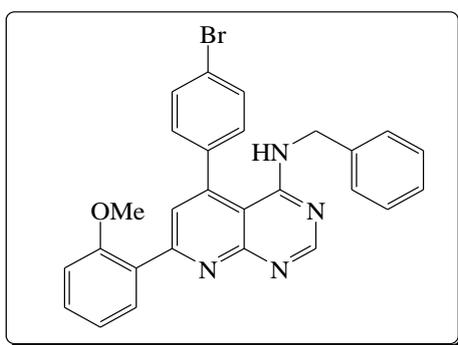
IR v_{max} cm⁻¹: 1560 (C=C); 1630 (C=N); 2911-2950 (CH₂); 2967 (CH₃); 3433 (NH).

• **4-(N-benzylamino)-5-(4-bromophényl)-7-(2-méthoxyphényl)pyrido[2,3-d]-pyrimidine**

61 :

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N[']-(4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-(2-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **18** (10 mmol ; 4,35 g)
- ❖ Benzylamine (10 mmol ; 1,07 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-(2-méthoxyphényl)pyridine **9** (10 mmol ; 3,80 g)



Formule brute : C₂₇H₂₁ BrN₄O

Masse molaire : 497, 34g.mol⁻¹

Rendement : 70% (A), 73% (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 145 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 3,64 (2H, s, -CH₂NH); 3,82 (3H, s, OCH₃); 5,30 (1H, s, NH); 6,97 (1H, d, J_{H-H} = 8,26 Hz, H_{arom}); 7,03-7,07 (1H, m, H_{arom}); 7,23 (1H, s, H_{pyri}); 7,28-7,31 (1H, m, H_{arom}); 7,39 (2H, d, J_{H-H} = 8,15 Hz, H_{arom}); 7,42-7,59 (5H, m, H_{arom}); 7,61 (2H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 7,73 (1H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 8,05 (1 H, s, H_{pyrimidine}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 44,50 (CH₂NH); 55,45 (OCH₃); 97,59 (C-C-NH); 112,05 (C=C-Ph); 115,31-137,49 (18 × C_{arom}); 155,07 (2×C=C-Ph); 158,01 (C-N=C); 160,79 (N=C-NH); 161,00 (C-N=C).

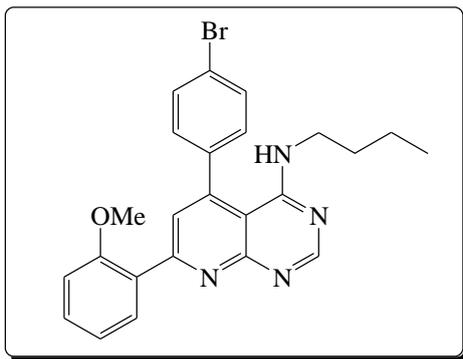
IR ν_{\max} cm^{-1} : 1555 (C=C); 1666 (C=N); 3442 (NH).

• **5-(4-bromophényl)-4-(N-butylamino)-7-(2-méthoxyphényl)pyrido[2,3-*d*]-pyrimidine 62**

:

Préparé selon les méthodes A et B.

- ❖ N⁷-(4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-(2-méthoxyphényl)pyridin-2-yl)-N,N-diméthylformamide **18** (10 mmol ; 4,35 g)
- ❖ Butylamine (10 mmol ; 0,73 g)
- ❖ 2-Amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-(2-méthoxyphényl)pyridine **9** (10 mmol ; 3,80 g)



Formule brute : $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{BrN}_4\text{O}$

Masse molaire : 463, 37 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : % (A), 70% (B).

Aspect : solide blanc

Pf: 184°C

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 0,93 (3H, t, CH_3); 1,23-1,41 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$); 1,49-1,57 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{C}_2\text{H}_5$); 3,25-3,37 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{NH}$); 3,83 (3H, s, OCH_3); 5,42 (1H, s, NH); 6,79 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8$ Hz, H_{arom}); 7,00-7,09 (1H, m, H_{arom}); 7,31 (1H, s, H_{pyri}); 7,35-7,41 (1H, m, H_{arom}); 7,50 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,30$ Hz, H_{arom}); 7,62 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,30$ Hz, H_{arom}); 7,85 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,10$ Hz, H_{arom}); 8,15 (1H, s, $\text{H}_{\text{pyrimidine}}$).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 32,10 (CH_3); 33,91 ($2\times\text{CH}_2$); 45,75 (CH_2NH); 55,54 (OCH_3); 101,13 (C-C-NH); 111,81 (C=C-Ph); 117,23-136,93 ($12\times\text{C}_{\text{arom}}$); 154,67 ($2\times\text{C}=\text{C}-\text{Ph}$); 156,92 (C-N=C); 160,54 (N=C-NH); 161,13 (C-N=C).

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1559 (C=C); 1694 (C=N); 2887-2957 (CH_2); 2966 (CH_3); 3363 (NH).

XVIII. Synthèse des 2-aminochromènes 63-70 :

Méthode A : utilisation de K_2CO_3 à température ambiante.

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté on mélange : (10 mmol) de résorcinol, (10 mmol) de dérivé de benzaldéhyde, (10 mmol ; 0,66 g) de malononitrile, (0,5 g) de carbonate de potassium et (2 mL) d'eau. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 24 h, ensuite (20 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le 2-aminochromène désiré.

Méthode B : utilisation de K_2CO_3 avec chauffage classique

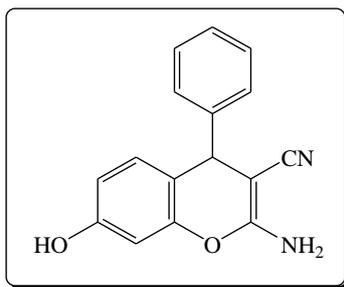
Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant on mélange : (10mmol, 1,10g) de résorcinol, (10mmol, 1,00g) de benzaldéhyde, (10mmol, 0,66g) du malononitrile en présence de (0,5g) de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3h. Après refroidissement, (20 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le 2-aminochromène désiré.

Méthode C : sans base et sous micro-onde

Dans un tube G30 sont introduits : (10 mmol) de résorcinol, (10 mmol) de dérivé de benzaldéhyde, (10 mmol ; 0,66 g) de malononitrile, l'ensemble est irradié sous micro-onde monomode, à température de 150 °C, sous pression de 12 bar et à une fréquence de 300 W, pendant 5min. Après refroidissement, (20 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le 2-aminochromène désiré.

- **2-amino-3-cyano-7-hydroxy-4-phényl-4H-chromène 63 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en faisant réagir (10 mmol ; 1,10 g) de résorcinol et (10 mmol ; 1,00 g) de benzaldéhyde.



Formule brute : $C_{16}H_{12}N_2O_2$

Masse molaire : 264,28 $g \cdot mol^{-1}$

Rendement : 88 % (A), 91 % (B), 95 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf : 235 °C

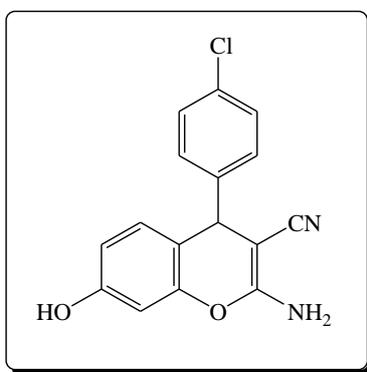
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 4,61(1H, s, **H_{pyran}**); 6,41(1H, d, $J_{H-H} = 2$ Hz, **H_{arom}**); 6,48 (1H, dd, $J_{H-H} = 2,40$ Hz, $J_{H-H} = 2,40$ Hz **H_{arom}**); 6,80 (1H, d, $J_{H-H} = 8,40$ Hz, **H_{arom}**); 6,87 (2H, s, **NH₂**); 7,15-7,32 (5H, m, **H_{arom}**); 9,72 (1H, s, **OH**).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C : 56,69 (**CH-Ph**); 102,63 (**C=C-CN**); 112,84 (**C=C-O**); 114,21 (**CN**); 121,15-146,84 ($9 \times$ **C_{arom}**); 149,31(**C-NH₂**) ; 157, 53 (**C-O-CN₂**); 160,71(**C-OH**).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1625 (**C=C**); 1650 (**C=C-CN**); 2221 (**CN**); 3332 (**NH₂**); 3440 (**OH**).

- **2-amino-4-(chlorophényl)-3-cyano-7-hydroxy-4H-chromène 64 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en faisant réagir (10 mmol ; 1,10 g) de résorcinol et (10 mmol ; 1,40 g) de 4-chlorobenzaldéhyde.



Formule brute : C₁₆H₁₁ClN₂O₂

Masse molaire : 298,72 g.mol⁻¹

Rendement : 90 % (A), 93 % (B), 97 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf : 248 °C

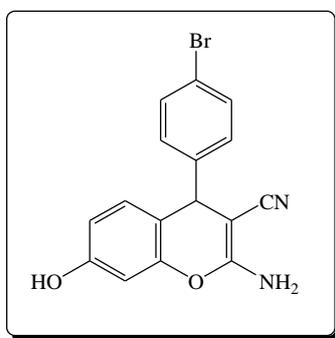
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 4,67 (1H, s, **H_{pyran}**); 6,41 (1H, d, $J_{H-H} = 2,00$ Hz, **H_{arom}**); 6,49 (1H, dd, $J_{H-H} = 2,40$ Hz, $J_{H-H} = 2,40$ Hz **H_{arom}**); 6,79 (1H, d, $J_{H-H} = 8,40$ Hz, **H_{arom}**); 6,92 (2H, s, **NH₂**); 7,19 (2H, d, $J_{H-H} = 8,40$ Hz, **H_{arom}**); 7,37 (2H, d, $J_{H-H} = 8,40$ Hz, **H_{arom}**); 9,75 (1H, s, **OH**).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C : 56,29 (**CH-Ph**); 102,69 (**C=C-CN**); 112,94 (**C=C-O**); 113,66 (**CN**); 120,98-145,79 ($9 \times$ **C_{arom}**); 149,28 (**C-NH₂**); 157,68 (**C-O-CN₂**); 160,65 (**C-OH**).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1610 (**C=C**); 1665 (**C=C-CN**) ; 2223 (**CN**); 3332 (**NH₂**); 3435 (**OH**).

- **2-amino-4-(bromophényl)-3 cyano-7-hydroxy-4H-chromène 65 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en faisant réagir (10 mmol ; 1,10 g) de résorcinol et (10 mmol ; 1,83 g) de 4-bromobenzaldéhyde.



Formule brute : $C_{16}H_{11}BrN_2O_2$

Masse molaire : $343,17 \text{ g mol}^{-1}$

Rendement : 89% (A), 93% (B), 97% (C)

Aspect : solide blanc

Pf : 251°C

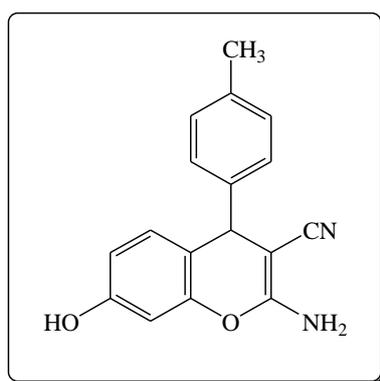
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 4,64 (1H, s, H_{pyran}); 6,41 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 2 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,49 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,78 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,91 (2H, s, NH_2); 7,13 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,49 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 9,80 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 56,52 (CH-Ph); 102,72 (C=C-CN); 112,96 (C=C-O); 113,57 (CN); 120,22-146,18 ($9 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 149,26 (C-NH₂); 157,60 (C-O-CN₂); 160,72 (C-OH).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1597 (C=C); 1645 (C=C-CN); 2220 (CN); 3340 (NH₂); 3457 (OH).

- **2-amino-3-cyano-7-(4-méthylphényl)-7-hydroxy-4H-chromène 66 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en faisant réagir (10 mmol ; 1,10g) de résorcinol et (10 mmol ; 1,20g) de 4-méthylbenzaldéhyde.



Formule brute : $C_{17}H_{14}N_2O_2$

Masse molaire : $278,31 \text{ g mol}^{-1}$

Rendement : 85 % (A), 90 % (B), 96 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf : 184°C

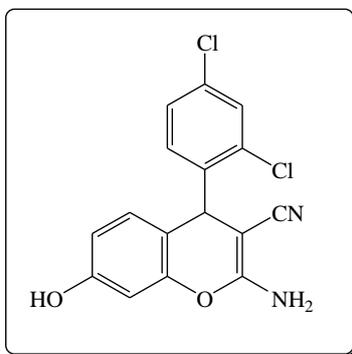
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 2,26 (3H, s, CH₃); 4,49 (1H, s, H_{pyran}); 6,47 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,52 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,78 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,81 (2H, s, NH_2); 7,07 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,11 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 8,39 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 21,06 (CH_3); 56,94 (CH-Ph); 103,00 (C=C-CN); 112,81 (C=C-O); 113,87 (CN); 120,96-143,36 ($9 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 149,88 (C-NH_2) ; 157,53 (C-O-CN); 160,20 (C-OH).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1622 (C_{arom}); 1649 (C=C-CN); 2217 (CN); 3416 (NH_2); 3420 (OH).

- **2-amino-4-(2,4-dichlorophényl)-3-cyano-6-hydroxy-4H-chromène 67 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en faisant réagir (10 mmol ; 1,10 g) de résorcinol et (10 mmol ; 1,75 g) de 2,4-dichlorobenzaldéhyde.



Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$

Masse molaire : $333,17 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 88 % (A), 90 % (B), 95 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf : $256 \text{ }^\circ\text{C}$

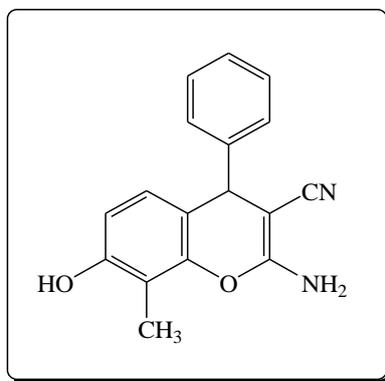
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 5,13 (1H, s, H_{pyran}); 6,42 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 2,00 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,49 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,72 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,98 (2H, s, NH_2); 7,21 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 12 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,40 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 2,10 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,58 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 2,10 \text{ Hz}$, H_{arom}); 9,80 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 54,87 (CH-Ph); 102,74 (C=C-CN); 112,33 (C=C-O); 113,05 (CN); 120,63-142,37 ($9 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 149,49 (C-NH_2) ; 157,95 (C-O-CN); 160,95 (C-OH).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1595 (C_{arom}); 1647 (C=C-CN); 2198 (CN); 3342 (NH_2); 3417 (OH).

- **2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-hydroxy-5-méthyl-4H-chromène 68 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en faisant réagir (10 mmol ; 1,24 g) de 2-méthylrésorcinol et (10 mmol ; 1,01 g) de benzaldéhyde.



Formule brute : C₁₇H₁₄N₂O₂

Masse molaire : 278, 31 g.mol⁻¹

Rendement : 83 % (A), 89 % (B), 93 % (C).

Aspect : solide blanc

Pf : 235 °C

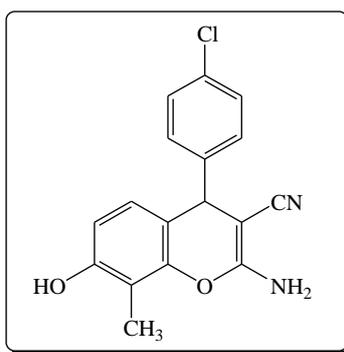
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 2,11 (3H, s, CH₃); 4,71 (1H, s, H_{pyran}); 6,48 (1H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 6,65 (1H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 6,75 (2H, s, NH₂); 7,11-7,7,37 (5H, m, H_{arom}); 8,97 (1H, s, OH).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C : 8,93 (CH₃); 56,15 (CH-Ph); 102,22 (C=C-CN); 113,73 (C=C-O); 115,90 (CN); 119,08-143,53 (9 × C_{arom}); 146,47 (C-NH₂); 154,50 (C-O-CN₂); 160,91 (C-OH).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1623 (C=C); 1657 (C=C-CN); 2222 (CN); 3332 (NH₂); 3426 (OH).

- **2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-hydroxy-5-méthyl-4H-chromène 69 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en faisant réagir (10 mmol ; 1,24 g) de 2-méthylrésorcinol et (10 mmol ; 1,40 g) de 4-chlorobenzaldéhyde.



Formule brute : C₁₇H₁₃ClN₂O₂

Masse molaire : 312,75 g.mol⁻¹

Rendement : 82 % (A), 89 % (B), 95 % (C)

Aspect : solide blanc

Pf : 240°C

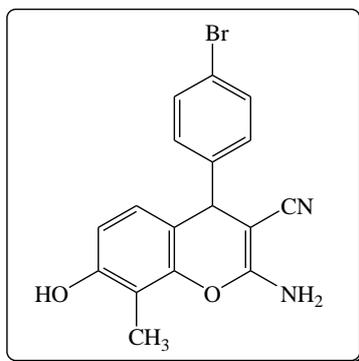
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 2,09 (3H, s, CH₃); 4,65 (1H, s, H_{pyran}); 6,53 (1H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 6,63 (1H, d, J_{H-H} = 8 Hz, H_{arom}); 6,93 (2H, s, NH₂); 7,17 (2H, d, J_{H-H} = 12 Hz, H_{arom}); 7,35 (2H, d, J_{H-H} = 12 Hz, H_{arom}); 9,57 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 8,81 (CH_3); 56,20 (CH-Ph); 111,47 ($\text{C}=\text{C-CN}$); 111,73 ($\text{C}=\text{C-O}$); 113,80 (CN); 120,13-146,03 ($9 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 147,59 (C-NH_2); 155,40 (C-O-CN); 160,96 (C-OH).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1615 (C_{arom}); 1652 ($\text{C}=\text{C-CN}$); 2219 (CN); 3362 (NH_2); 3440 (OH).

• **2-amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-hydroxy-5-méthyl-4H-chromène 70 :**

Préparé selon les méthodes A, B et C en faisant réagir (10 mmol ; 1,24 g) de 2-méthylrésorcinol et (10 mmol ; 1,83 g) de 4-bromobenzaldéhyde.



Formule brute : $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_2$

Masse molaire : $357,20 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 85 % (A), 91 % (B), 94 % (C).

Aspect : solide jaune

Pf : $243 \text{ }^\circ\text{C}$

RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 2,09 (3H, s, CH_3); 4,92 (1H, s, H_{pyran}); 6,51 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,78 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, H_{arom}); 6,91 (2H, s, NH_2); 7,21 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,39 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 9,15 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 8,75 (CH_3); 55,95 (CH-Ph); 104,15 ($\text{C}=\text{C-CN}$); 113,89 ($\text{C}=\text{C-O}$); 115,11 (CN); 119,35-146,61 ($9 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 149,22 (C-NH_2); 155,33 (C-O-CN); 161,06 (C-OH).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1607 (C_{arom}); 1599 ($\text{C}=\text{C-CN}$); 2221 (CN); 3412 (NH_2); 3460 (OH).

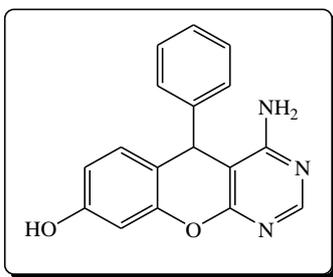
XIX. Synthèse de 4-aminochroménopyrimidine 71-78 :

Mode opératoire général :

Dans un tube G30 sont introduits : (5 mmol) de 2-aminochromène et (15 mmol, 1,56 g) d'acétate de formamidine, l'ensemble est irradié sous micro-onde monomode à une température de 180 °C et sous pression de 15 bar pendant 15 min. Après refroidissement, (20 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le 4-aminochroménopyrimidine voulu.

- **4-amino-8-hydroxy-5-phényl-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 71 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5 mmol, 1,32 g) de 2-amino-3-cyano-6-hydroxy-4-phényl-4H-chromène **63**.



Formule brute : C₁₇H₁₃N₃O₂

Masse molaire : 291,30 g.mol⁻¹

Rendement : 90 %

Aspect : solide blanc

Pf: 197°C

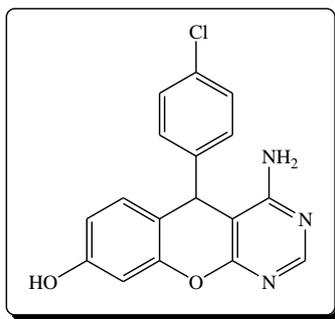
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 5,14 (1H, s, **H**_{pyran}); 6,50 (1H, d, *J*_{H-H} = 2,40 Hz, **H**_{arom}); 6,53 (1H, dd, *J*_{H-H} = 2,40 Hz, *J*_{H-H} = 2,40 Hz **H**_{arom}); 6,86 (2H, s, NH₂); 6,97 (1H, d, *J*_{H-H} = 8 Hz, **H**_{arom}); 7,12-7,24 (5H, m, **H**_{arom}) ; 8,09 (1H, s, **H**_{pyrimidine}) ; 9,78 (1H, s, OH).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C : 96,20 (CH-Ph) ; 103,45 (C=C-N) ; 112,80 (C=C-O) ; 116,50-145,20 (9 × C_{arom}) ; 150,50 (C=C-N); 156,94 (N=C-N); 158,40 (C-OH); 162,90 (C-NH₂) 163,40 (C- O).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1595 (C=C); 1657 (C=N); 3363 (NH₂); 3446 (OH).

- **4-amino-5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 72 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5 mmol, 1,49 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-hydroxy-4H-chromène **64**.



Formule brute : C₁₇H₁₂ClN₃O₂

Masse molaire : 325,75 g.mol⁻¹

Rendement : 93 %

Aspect : solide blanc

Pf : 202°C

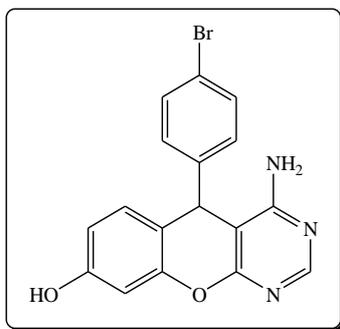
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 4,75 (1H, s, **H**_{pyrane}); 6,17 (1H, d, *J*_{H-H} = 2,40 Hz, **H**_{arom}); 6,91 (1H, dd, *J*_{H-H} = 2,40 Hz, *J*_{H-H} = 2,40 Hz, **H**_{arom}); 7,21 (2H, s, **NH**₂); 7,51 (1H, d, *J*_{H-H} = 8 Hz, **H**_{arom}); 7,90 (2H, d, *J*_{H-H} = 8 Hz, **H**_{arom}); 7,97 (2H, d, *J*_{H-H} = 8 Hz, **H**_{arom}); 8,11 (1H, s, **H**_{pyrimidine}); 8,49 (1H, s, **OH**).

RMN ¹³C (DMSO) δ_C : 96,11 (**CH-Ph**); 102,83 (**C=C-N**); 112,45 (**C=C-O**); 119,00-130,95 (9 × **C**_{arom}); 145,19 (**C=C-N**); 148,85 (**-N-C=N-**); 152,23 (**C-OH**); 159,71 (**C-NH**₂); 161,10 (**C-O**).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1520 (**C=C**); 1645 (**C=N**); 3360 (**NH**₂); 3450 (**OH**).

- **4-amino-5-(4-bromophényl)-8-hydroxy-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 73 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5mmol, 1,71 g) de 2-amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-hydroxy-4-*H*-chromène **65**.



Formule brute : C₁₇H₁₂BrN₃O₂

Masse molaire : 370,20 g.mol⁻¹

Rendement : 91%

Aspect : solide blanc

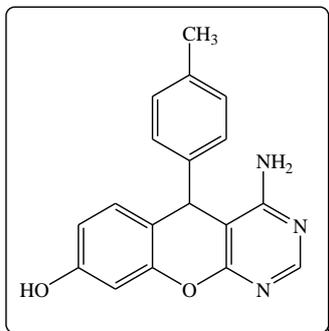
Pf: 240 °C

RMN ¹H (DMSO) δ_H : 4,64 (1H, s, **H**_{pyrane}); 6,42 (1H, d, *J*_{H-H} = 2,40 Hz, **H**_{arom}); 6,54 (1H, dd, *J*_{H-H} = 2,40 Hz, *J*_{H-H} = 2,40 Hz, **H**_{arom}); 6,78 (1H, d, *J*_{H-H} = 8,40 Hz, **H**_{arom}); 6,91 (2H, s, **NH**₂); 7,13 (2H, d, *J*_{H-H} = 8,40 Hz, **H**_{arom}); 7,49 (2H, d, *J*_{H-H} = 8,40 Hz, **H**_{arom}); 9,80 (1H, s, **H**_{pyrimidine}); 9,98 (1H, s, **OH**).

RMN ¹H (DMSO) δ_C : 102,72 (CH-Ph) ; 112,96 (C=C-N) ; 113,57 (C=C-Ph) ; 120,22-132,77 (9 × C_{arom}) ; 146,18 (C=C-N) ; 149,26 (-N-C=N-) ; 157,66 (C-OH) ; 160,72 (C-NH₂) ; 162,84 (C-O).
IR v_{max} cm⁻¹: 1569 (C=C); 1669 (C=N); 3440 (NH₂); 3439 (OH).

- **4-amino-8-hydroxy-5-*p*-tolyl-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidine 74 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5mmol, 1,39) de 2-amino-3-cyano-6-hydroxy-4-*p*-tolyl-4*H*-chromène 66.



Formule brute : C₁₈H₁₅N₃O₂

Masse molaire : 305,33 g.mol⁻¹

Rendement : 91%

Aspect : solide blanc

Pf : 210 °C

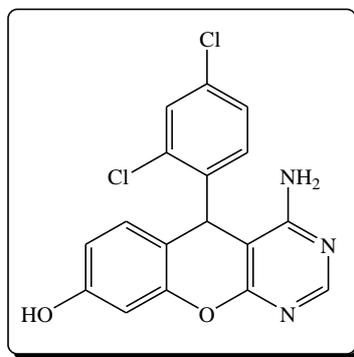
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 3,19 (3H, s, CH₃) ; 5,09 (1H, s, H_{pyran}); 6,50 (1H, d, J_{H-H} = 2,40 Hz, H_{arom}); 6,53 (1H, dd, J_{H-H} = 2,40 Hz, J_{H-H} = 2,40 Hz H_{arom}); 6,72 (2H, s, NH₂); 6,95 (1H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 7,04 (2H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}) ; 7,14 (2H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}) ; 8,08 (1H, s, H_{pyrimidine}) ; 9,68 (1H, s, OH).

RMN ¹H (DMSO) δ_C : 20,99 (CH₃) ; 96,66 (CH-Ph) ; 103,40 (C=C-N) ; 112,73 (C=C-O) ; 113,13-142,54 (9 × C_{arom}) ; 150,40 (C=C-N) ; 156,86 (-N-C=N-) ; 157,57 (C-OH); 162,81(C-NH₂) ; 163,08 (C-O).

IR v_{max} cm⁻¹: 1595 (C=C); 1647 (C=N); 3413 (NH₂); 3444 (OH).

- **4-amino-5-(2,4-dichlorophényl)-8-hydroxy-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidine 75 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5 mmol, 1,66 g) de 2-amino-4-(2,4-dichlorophényl)-3-cyano-6-hydroxy-4*H*-chromène 67.



Formule brute : $C_{17}H_{11}Cl_2N_3O_2$

Masse molaire : $360,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 95 %

Aspect : solide blanc

Pf : 250°C

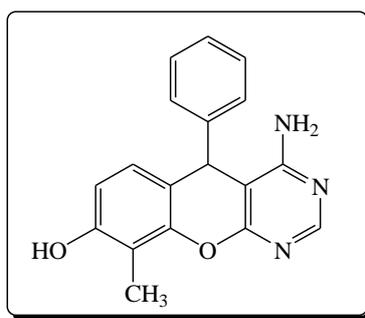
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 5,51 (1H, s, $\mathbf{H}_{\text{pyran}}$); 6,33 (2H, s, NH_2); 6,48 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 6,53 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 6,89 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 7,39 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 7,52 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 8,12 (1H, s, $\mathbf{H}_{\text{pyrimidine}}$); 9,78 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 94,60 (CH-Ph) ; 103,27 (C=C-N) ; 112,84 (C=C-O) ; 112,84-140,41 ($9 \times C_{\text{arom}}$) ; 150,50 (C=C-N) ; 157,30 (-N-C=N-); 158,08 (C-OH); 163,02 (C-NH₂); ; 163,11(C-O).

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1585 (C=C); 1647 (C=N); 3427 (C-NH₂); 3379 (OH).

- **4-amino-8-hydroxy-9-méthyl-5-phényl-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 76 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5mmol, 1,39) de 2-amino-3-cyano-7-hydroxy-8-méthyl-4-phényl-4H-chromène **68**.



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

Masse molaire : $360,19 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 85 %

Aspect : solide blanc

Pf : 206°C

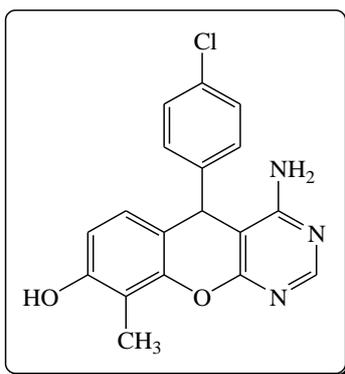
RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 2,09 (3H, s, CH_3); 5,09 (1H, s, $\mathbf{H}_{\text{pyran}}$); 5,96 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 6,15 (2H, s, NH_2); 6,59 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, \mathbf{H}_{arom}); 7,11-7,37 (5H, m, \mathbf{H}_{arom}) ; 8,03 (1H, s, $\mathbf{H}_{\text{pyrimidine}}$) ; 8,45 (1H, s, OH).

RMN ¹H (DMSO) δ_C : 8,79 (CH₃); 96,21 (CH-Ph) ; 102,77 (C=C-N) ; 113,32 (C=C-O) ; 114,64-136,23 (9 × C_{arom}) ; 150,97 (C=C-N) ; 156,11 (-N-C=N-); 159,50(C-OH); 163,12 (C-NH₂) ; 163,01(C-O) .

IR v_{max} cm⁻¹ : 1554 (C=C); 1650 (C=N); 3367 (NH₂); 3430 (OH).

• **4-amino-5-(4-chlorophényl)-8-hydroxy-9-méthyl-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 77 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5mmol, 1,56) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-7-hydroxy-8-méthyl-4H-chromène 69.



Formule brute : C₁₈H₁₄N₃O₂

Masse molaire : 339,78 g.mol⁻¹

Rendement : 89%

Aspect : solide blanc

Pf: 232°C

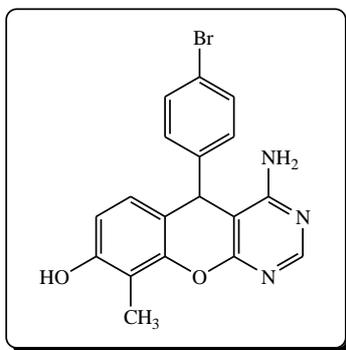
RMN ¹H (DMSO) δ_H : 2,09 (3H, s, CH₃); 5,14 (1H, s, H_{pyrane}); 5,76 (2H, s, NH₂); 6,68 (1H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 6,82 (1H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 7,24 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}) ; 7,31 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}) ; 8,11 (1H, s, H_{pyrimidine}) ; 9,58 (1H, s, OH).

RMN ¹H (DMSO) δ_C : 8,98 (CH₃); 96,23 (CH-Ph) ; 103,27 (C=C-N) ; 111,77 (C=C-O) ; 112,01-131,64 (9 × C_{arom}) ; 144,52 (C=C-N) ; 148,71 (-N-C=N-); 155,51 (C-OH); 157,02 (C-NH₂) ; 161,27(C-O).

IR v_{max} cm⁻¹ : 1530 (C=C); 1649 (C=N); 3395 (NH₂); 3429 (OH).

• **4-amino-5-(4-bromophényl)-8-hydroxy-9-méthyl-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 78 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5mmol, 1,89) de 2-amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-7-hydroxy-8-méthyl-4H-chromène 70.



Formule brute : $C_{18}H_{14}BrN_3O_2$

Masse molaire : $384,23 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 91%

Aspect : solide blanc

Pf : 220°C

RMN ^1H (DMSO) δ_{H} : 2,09 (3H, s, CH_3); 5,06 (1H, s, H_{pyrane}); 7,23 (1H, d, $J_{\text{H-H}}=8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,30 (2H, s, NH_2); 7,45 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,53 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}) ; 7,75 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}) ; 8,52 (1H, s, $\text{H}_{\text{pyrimidine}}$) ; 8,60 (1H, s, OH).

RMN ^{13}C (DMSO) δ_{C} : 8,92 (CH_3); 92,94 (CH-Ph) ; 104,11 (C=C-N) ; 114,09 (C=C-O) ; 116,00-132,10 ($9 \times \text{C}_{\text{arom}}$) ; 151,54 (C=C-N) ; 157,21 (-N-C=N-); 161,00 (C-OH); 161,48 (C-NH₂) ; 162,27(C-O).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1522 (C=C); 1670 (C=N); 3424 (NH₂); 3433 (OH).

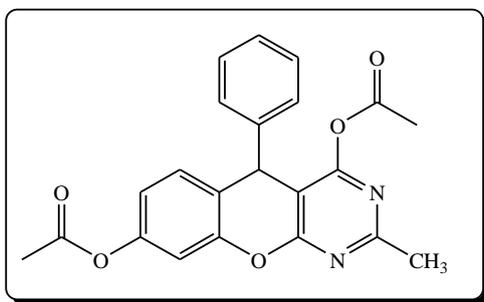
XX. Synthèse des 4,8-diacétoxychroménopyrimidines 79-85 :

Mode opératoire général :

Dans ballon de 25mL muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant on mélange : (5 mmol) de 2-aminochromène et 20 mL d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 6 h. Après refroidissement, (20 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le 4,8-diacétoxychroménopyrimidine recherché.

- **4,8-diacétoxy-2-méthyl-5-phényl-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 79 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5 mmol ; 1,32 g) de 2-amino-3-cyano-7-hydroxy-4-phényl-4H-chromène **63**.



Formule brute : C₂₂H₁₈N₂O₅

Masse molaire : 390,39 g.mol⁻¹

Rendement : 65 %

Aspect : solide blanc

Pf : 148°C

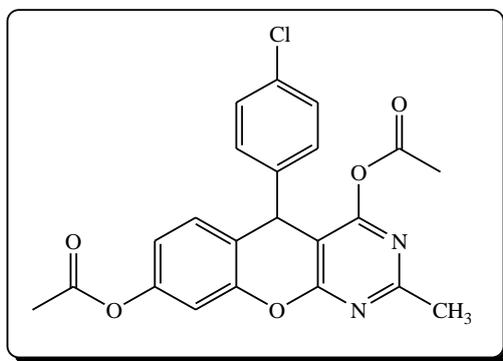
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,26 (3H, s, CH₃); 2,48 (6H, s, 2×COCH₃); 5,07 (1H, s, H_{pyrane}); 6,88-6,93 (2H, m, H_{arom}); 7,06 (1H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,32-7,43 (5H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 20,67 (3×CH₃); 88,60 (CH-Ph); 110,06 (C=C-N); 113,49 (C=C-O); 115,17-136,93(9×C_{arom}); 144,22(C=C-N); 145,79(N=C-N); 147,34(C-O); 165,60(2×COCH₃); 170,11(2×COCOCH₃).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1496 (C=C); 1667 (C=N); 1748 (CO); 2362 (CH₃).

- **4,8-diacétoxy-5-(4-chlorophényl)-2-méthyl-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 80 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5 mmol ; 1,49 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-6-hydroxy-4H-chromène **64**.



Formule brute : $C_{22}H_{17}ClN_2O_5$

Masse molaire : $424,83 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 76 %

Aspect : solide blanc

Pf: 152°C

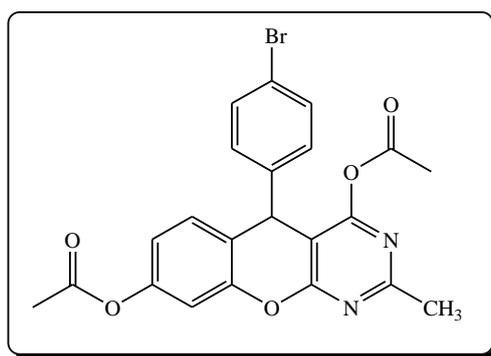
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 2,06 (3H, s, CH_3); 2,24 (6H, s, $2 \times \text{COCH}_3$); 5,14 (1H, s, H_{pyrane}); 6,89 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 2,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,03-7,07 (2H, m, H_{arom}); 7,27 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,31 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 21,28 ($3 \times \text{CH}_3$); 91,45 (CH-Ph); 111,01 ($\text{C}=\text{C-N}$); 115,96 ($\text{C}=\text{C-O}$); 121,01-130,86 ($9 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 149,85 ($\text{C}=\text{C-N}$); 151,62 ($\text{N}=\text{C-N}$); 159,21 (C-O); 169,00 ($2 \times \text{COCH}_3$); 169,50 (COCOCH_3).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1594 ($\text{C}=\text{C}$); 1685 ($\text{C}=\text{N}$); 1764 (CO); 2358 (CH_3).

• **4,8-diacétoxy-5-(4-bromophényl)-2-méthyl-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 81 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5 mmol ; 1,71 g) de 2-amino-4-(4-bromophényl)-3-cyano-6-hydroxy-4-H-chromène **65**.



Formule brute : $C_{22}H_{17}BrN_2O_5$

Masse molaire : $469,28 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 72 %

Aspect : solide blanc

Pf: 210°C

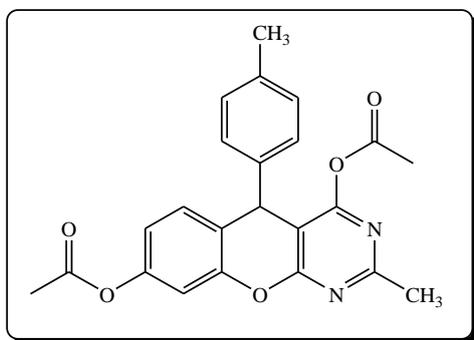
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,26 (3H, s, CH₃); 2,45 (6H, s, 2×COCH₃); 5,35 (1H, s, H_{pyrane}); 6,99 (1H, d, J_{H-H} = 2,28 Hz, H_{arom}); 7,09-7,13 (2H, m, H_{arom}); 7,37 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 7,61 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 21,26 (3×CH₃); 92,01 (CH-Ph); 111,20 (C=C-N); 114,35 (C=C-O); 118,65-132,60 (9×C_{arom}); 149,11(C=C-N); 150,80(N=C-N); 153,15(C-O); 168,55 (2× COCH₃); 170,09 (COCOCH₃).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1591 (C=C); 1666 (C=N); 1745 (CO); 2362 (CH₃).

• **4,8-diacétoxy-2-méthyl-5-*p*-tolyl-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidine 82 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5mmol, 1,39) de 2-amino-6-hydroxy-4-*p*-tolyl-4*H*-chroméne-3-carbonitrile **66** et (20 mL) de l'anhydride acétique.



Formule brute : C₂₃H₂₀N₂O₅

Masse molaire : 404,42 g.mol⁻¹

Rendement : 67 %

Aspect : solide blanc

Pf : 154°C

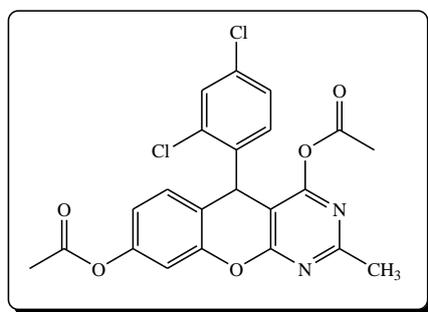
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,26 (3H, s, CH₃); 2,29 (3H, s, CH₃); 2,45 (6H, s, 2×COCH₃); 5,25 (1H, s, H_{pyrane}); 6,97 (1H, dd, J_{H-H} = 2,00 Hz, J_{H-H} = 2,00 Hz, H_{arom}); 7,07-7,10 (2H, m, H_{arom}); 7,22 (2H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,28 (2H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 21,25 (CH₃); 25,50 (3×CH₃); 93,52 (CH-Ph); 111,05 (C=C-N); 115,03 (C=C-O); 119,36-140,18 (9×C_{arom}); 148,72 (C=C-N); 150,60 (N=C-N); 152,02 (C-O); 165,30(2×COCH₃); 169,17 (2×COCOCH₃).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1591 (C=C); 1663 (C=N); 1742 (CO); 2362 (CH₃).

• **4,8-diacétoxy-2-méthyl-5-(2,4-dichlorophényl)-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidine 83 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5 mmol, 1,66 g) de 2-amino-4-(2,4-dichlorophényl)-6-hydroxy-4*H*-chroméne-3-carbonitrile **67**.



Formule brute : $C_{22}H_{16}Cl_2N_2O_5$

Masse molaire : $459,28 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 70 %

Aspect : solide blanc

Pf : 190°C

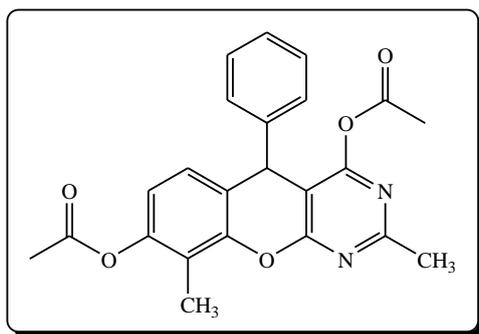
RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 2,26 (3H, s, CH_3); 2,42 (6H, s, $2 \times \text{COCH}_3$); 5,58 (1H, s, H_{pyrane}); 6,79-6,81 (2H, m, H_{arom}); 6,99 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 12,00 \text{ Hz}$, H_{arom}); 7,21-7,24 (2H, m, H_{arom}); 7,39 (1H, s, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 21,05 ($3 \times \text{CH}_3$); 91,91 (CH-Ph); 110,76 (C=C-N); 114,31 (C=C-O); 117,45-134,90 ($9 \times \text{C}_{\text{arom}}$); 148,77 (C=C-N); 150,81 (N=C-N); 153,08 (C-O); 164,97 ($2 \times \text{COCH}_3$); 168,81 ($2 \times \text{COCOCH}_3$).

IR ν_{max} cm^{-1} : 1587 (C=C); 1665 (C=N); 1743 (CO); 2358 (CH_3).

- **4,8-diacétoxy-2,9-diméthyl-5-phényl-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 84 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5 mmol ; 1,39 g) de 2-amino-3-cyano-7-hydroxy-8-méthyl-4-phényl-4H-chromène 68.



Formule brute : $C_{23}H_{20}N_2O_5$

Masse molaire : $404,42 \text{ g.mol}^{-1}$

Rendement : 57 %

Aspect : solide blanc

Pf : 160°C

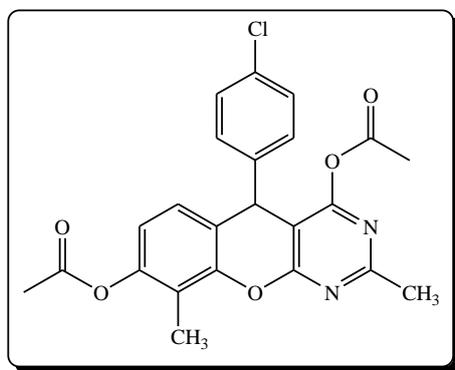
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,09 (3H, s, CH₃); 2,26 (3H, s, CH₃); 2,41 (6H, s, 2×COCH₃); 5,17 (1H, s, H_{pyrane}); 7,05 (1H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 7,21 (1H, d, J_{H-H} = 8,40 Hz, H_{arom}); 7,31-7,43 (5H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 8,21 (CH₃); 21,09 (CH₃); 26,01(2×COCH₃); 111,35 (CH-Ph); 114,09 (C=C-N); 115,11 (C=C-O); 117,67-130,91 (9×C_{arom}); 145,48 (C=C-N); 149,75 (N=C-N); 150,95 (C-O); 168,71 (2×COCH₃); 171,01(2×COCOCH₃).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1596 (C=C); 1666 (C=N); 1741 (CO); 2350 (CH₃).

• **4,8-diacétoxy-5-(4-chlorophényl)-2,9-diméthyl-5-phényl-5H-chroméno[2,3-d]pyrimidine 85 :**

Préparé selon le mode opératoire général en utilisant (5 mmol ; 1,56 g) de 2-amino-4-(4-chlorophényl)-3-cyano-7-hydroxy-8-méthyl-4H-chromène 69.



Formule brute : C₂₃H₁₉ClN₂O₅

Masse molaire : 438,86 g.mol⁻¹

Rendement : 65 %

Aspect : solide blanc

Pf : 186°C

RMN ¹H (CDCl₃) δ_H : 2,26 (3H, s, CH₃); 2,27 (3H, s, CH₃); 2,30 (6H, s, 2×COCH₃); 6,81 (1H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}); 6,94 (1H, d, J_{H-H} = 12,00 Hz, H_{arom}); 7,13 (1H, s, H_{pyrane}); 7,24 (2H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}); 7,44 (2H, d, J_{H-H} = 8,00 Hz, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 8,19 (CH₃); 21,78 (CH₃); 25,81 (2×COCH₃); 90,95 (CH-Ph); 112,01 (C=C-N); 115,11 (C=C-O); 119,26-129,91 (9×C_{arom}); 145,93 (C=C-N); 154,57 (N=C-N); 159,75 (C-O); 167,57 (2×COCH₃); 170,45 (2×COCOCH₃).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1496 (C=C); 1667 (C=N); 1748 (CO); 2362 (CH₃).

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Ce travail de thèse nous a permis de mettre en avant l'objectif principal de notre programme de recherche centré sur le développement de nouvelles voies de synthèses originales pour l'obtention de nouveaux hétérocycles azotés tout en respectant les critères de la chimie verte.

Dans un premier temps, nous avons développé une nouvelle stratégie de synthèse simple, facile et efficace des 2-aminopyridines, qui s'effectue en deux étapes en utilisant différentes conditions opératoires. Cette méthode a donné de très bons rendements.

La présence du groupement « NH₂ » en position 2 et du groupement « CN » en position 3 du cycle pyridinique, nous ont permis d'engendrer des condensations importantes pour accéder à divers hétérocycles azotés, ces résultats montrent la réactivité importante de nos 2-aminopyridines synthétisés (Schéma 1).

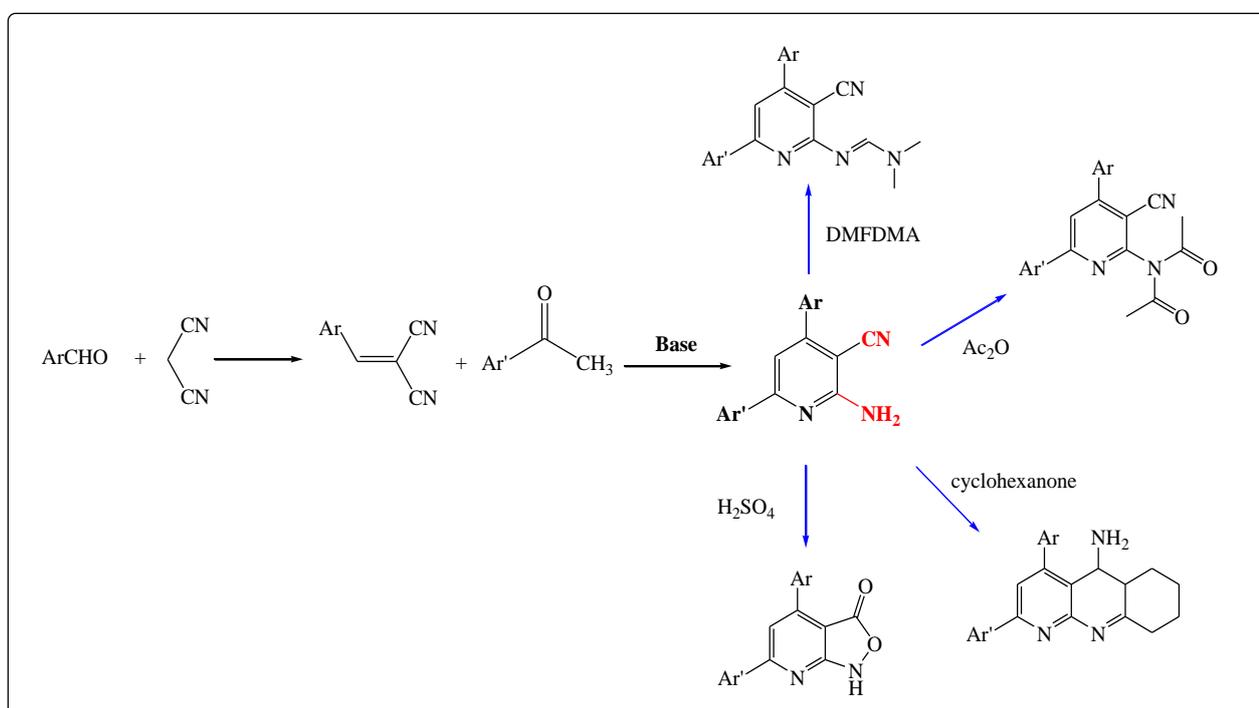


Schéma 1 : Synthèse et réactivité des 2-aminopyridines

Dans un second temps, nous avons réussi à mettre au point deux nouvelles voies de synthèse efficaces, originales et moins coûteuses pour la préparation de nouveaux hétérocycles azotés : les 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines (Schéma 2). La première voie est basée sur l'attaque nucléophile des amines primaires sur les formamidines synthétisées. La facilité de cette méthodologie et la variété des amines primaires utilisées nous ont permis de synthétiser cette famille avec de très bons rendements. La deuxième voie repose sur l'utilisation d'une nouvelle réaction multicomposant à partir des 2-aminopyridines comme synthon de départ. Cette réaction s'effectue sans solvant et donne de bons rendements.

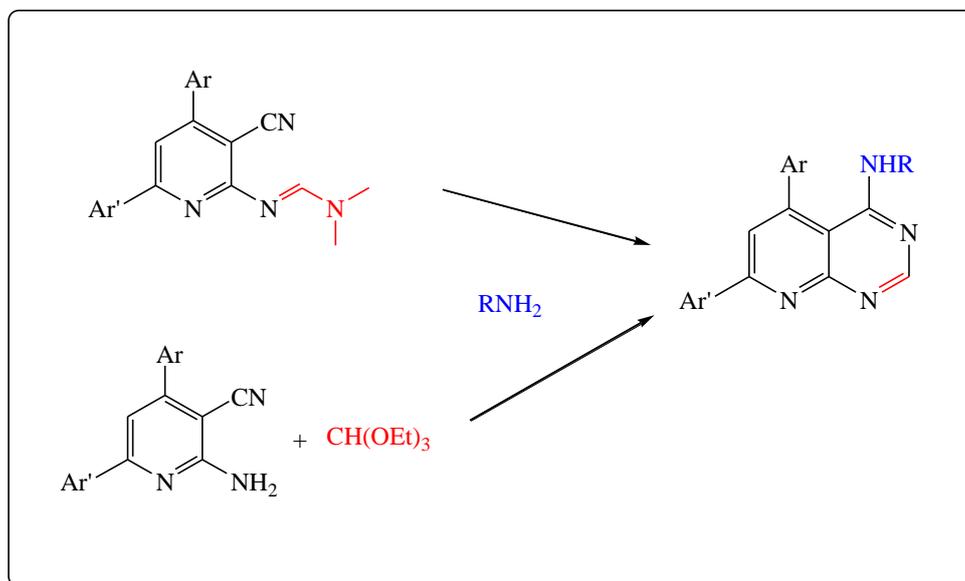


Schéma 2 : Synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines

Par la suite, nous avons exploré une nouvelle stratégie pour la synthèse d'une nouvelle série des 2-amino-4*H*-chromènes par une condensation de résorcinol, de malononitrile et des aldéhydes aromatiques via une réaction domino et selon trois conditions différentes (Schéma3) :

- Utilisation de carbonate de potassium dans l'eau et à température ambiante (A).
- Utilisation de carbonate de potassium sans solvant et avec chauffage classique (B).
- Sans base et sous micro-onde (C).

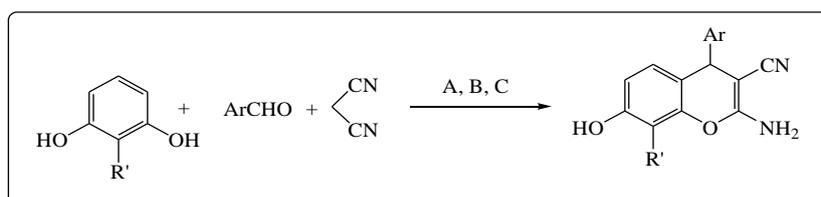


Schéma 3 : Synthèse des 2-amino-4*H*-chromènes

La synthèse qui s'effectue sans base et sous irradiation micro-onde a donné d'excellents rendements.

Cette série de molécules, nous a permis de préparer de nouveaux composés intéressants, les 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines avec de très bons rendements par une addition nucléophile de l'acétate de formamidine sur les 2-amino-4*H*-chromènes dans un milieu sec et sous irradiation micro-onde. L'originalité de notre synthèse repose sur l'utilisation de l'acétate de formamidine comme agent de cyclisation (Schéma4).

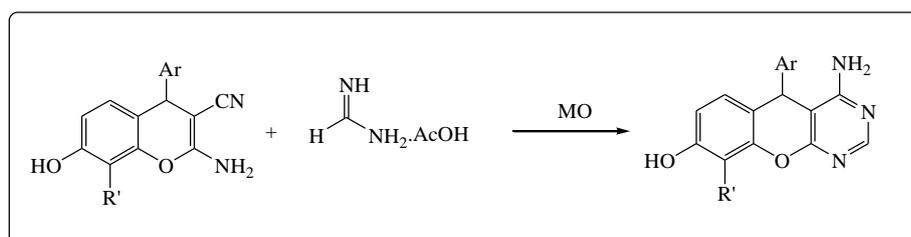


Schéma 4 : Synthèse des 4-amino-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines

En dernier lieu, la facilité de cette méthode et les bons rendements obtenus, nous ont permis d'étendre cette réaction à la synthèse d'une autre famille originale et non connue à ce jour : les 4,8-diacétoxy-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines (Schéma 5).

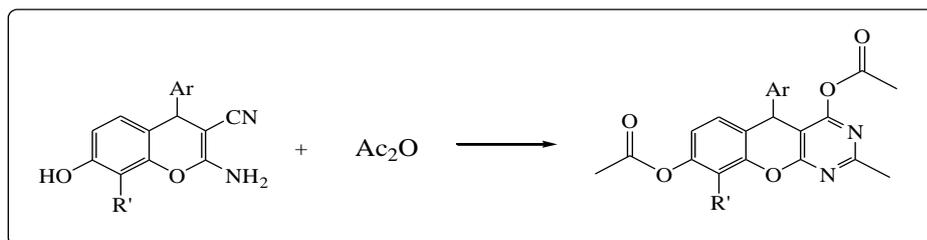
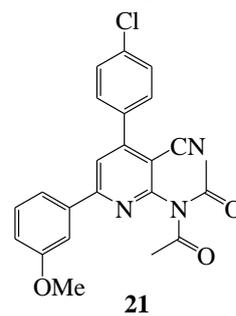
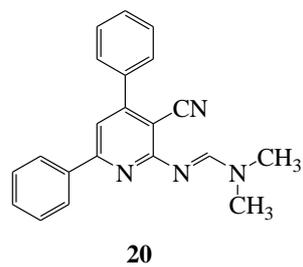
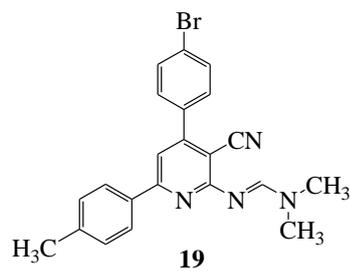
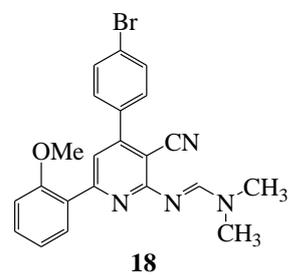
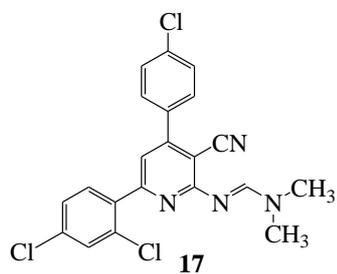
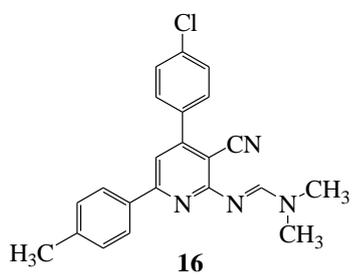
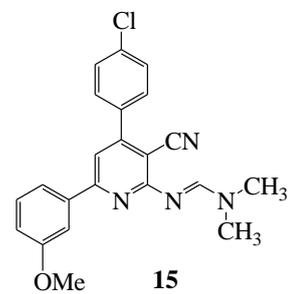
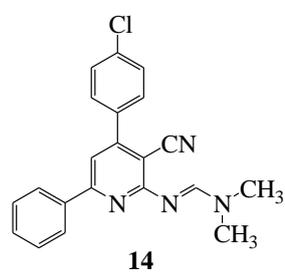
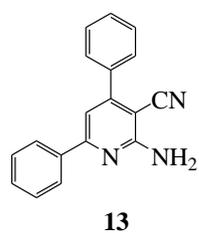
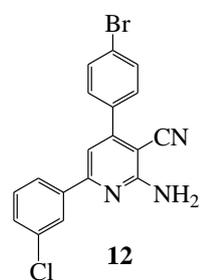
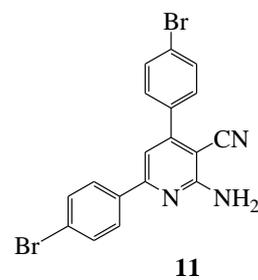
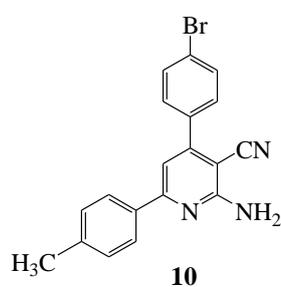
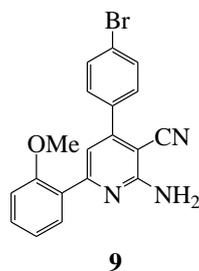
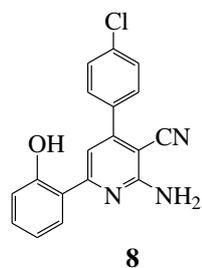
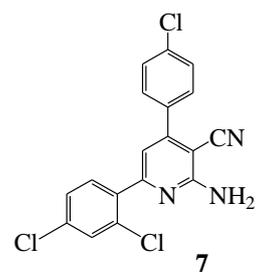
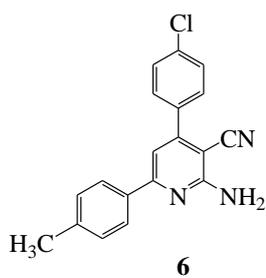
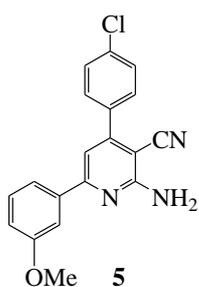
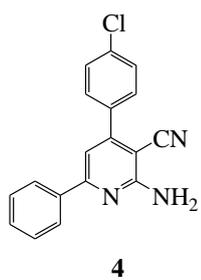
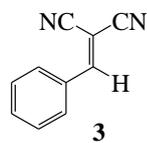
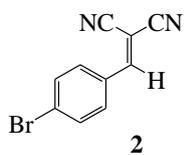
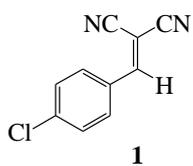


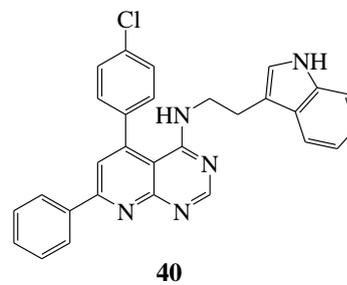
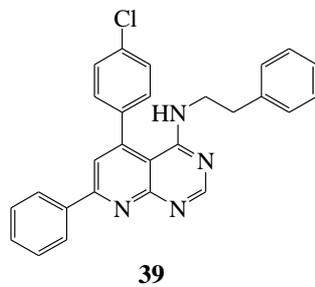
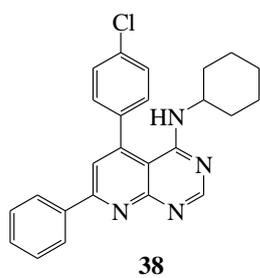
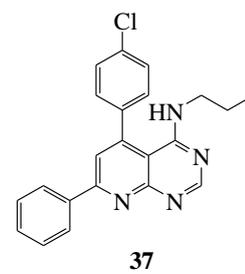
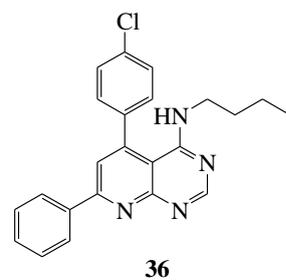
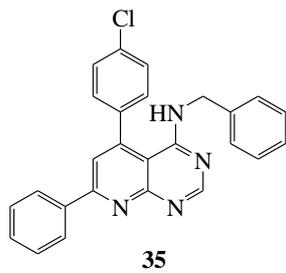
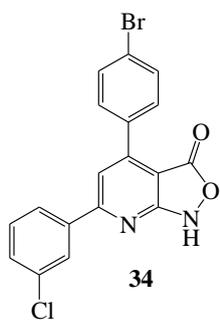
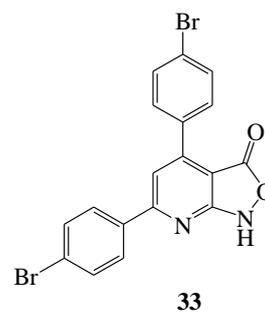
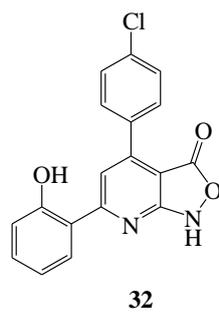
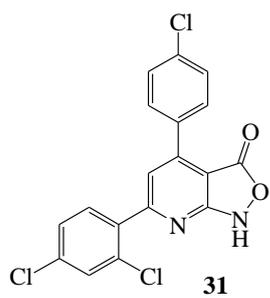
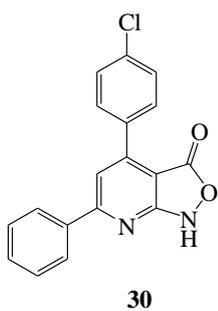
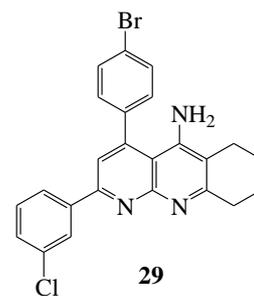
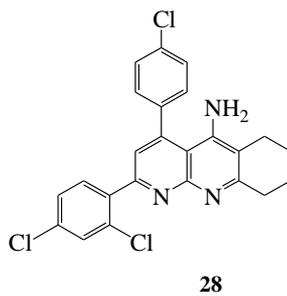
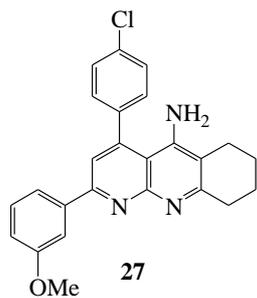
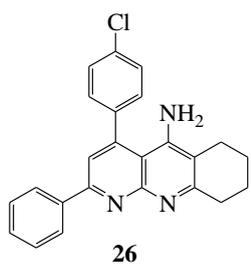
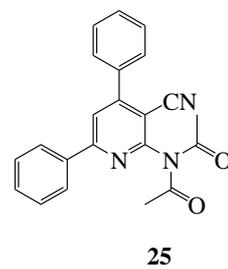
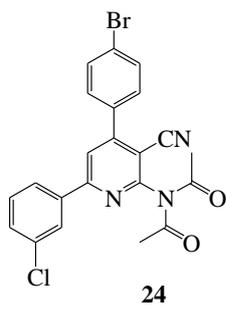
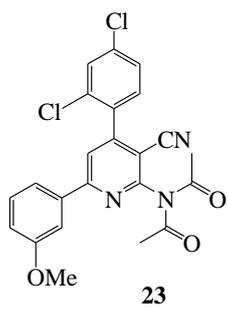
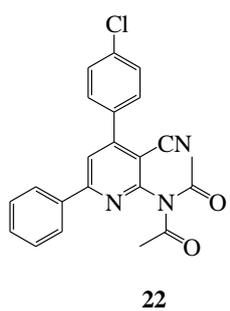
Schéma 5 : Synthèse des 4,8-diacétoxy-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines

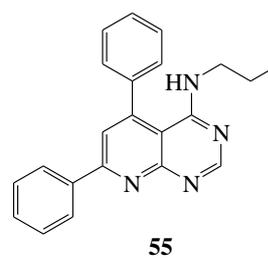
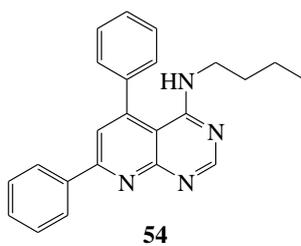
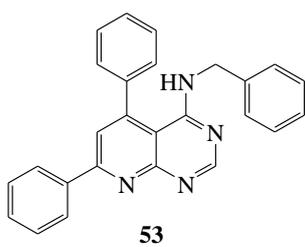
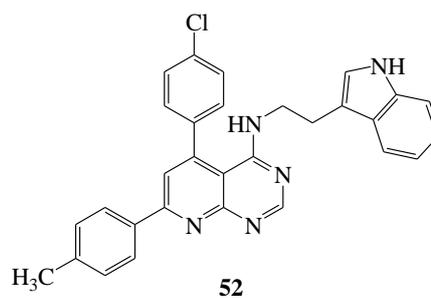
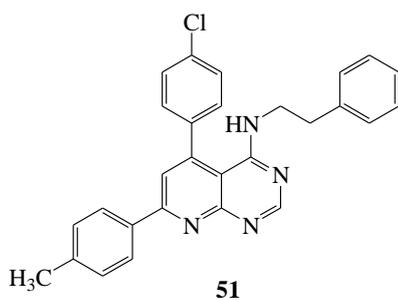
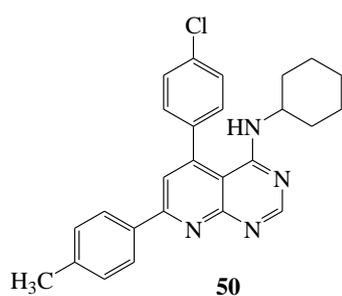
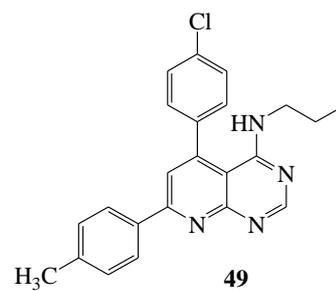
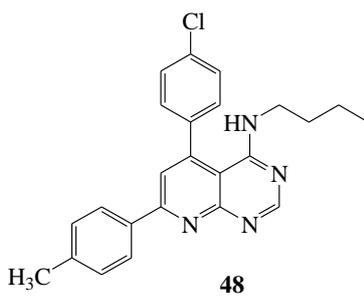
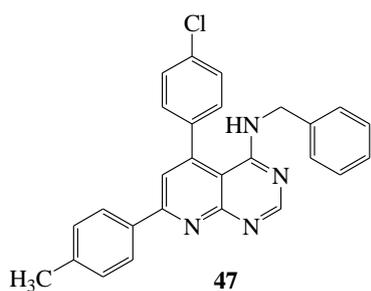
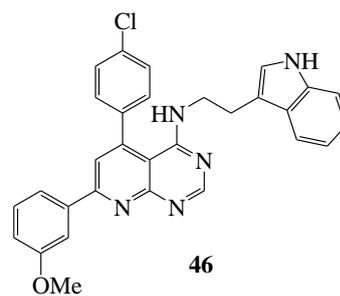
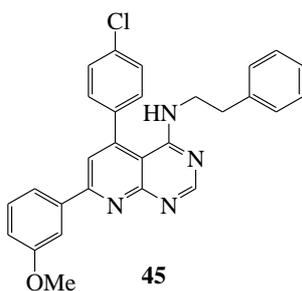
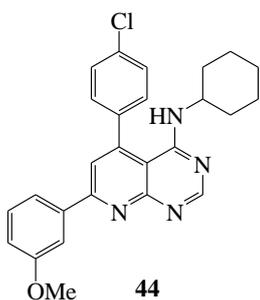
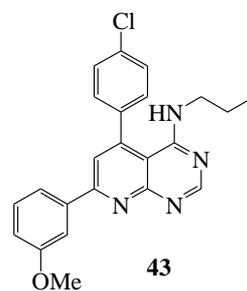
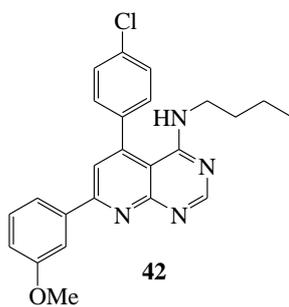
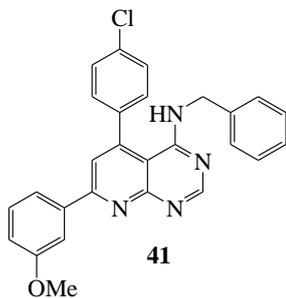
En perspective et afin d'approfondir et de valoriser ce travail, nous prévoyons de réaliser des tests biologiques et thérapeutiques nécessaires pour évaluer les intérêts de ces hétérocycles synthétisés. Nous pensons aussi, à synthétiser d'autres nouvelles séries de pyrido[2,3-*d*]pyrimidines à partir de thio-2-aminopyridines en utilisant des stratégies originales, simples, rapides et respectueuses de l'environnements. Finalement, nous espérons introduire d'autres fonctions à nos séries de molécules dans le but d'obtenir de nouveaux hétérocycles.

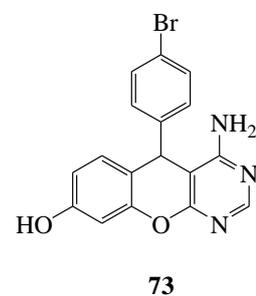
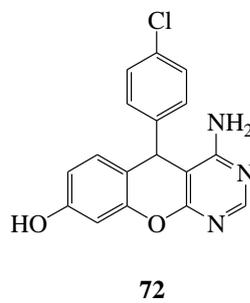
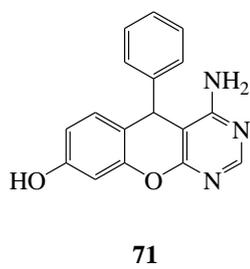
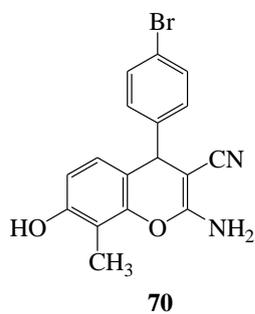
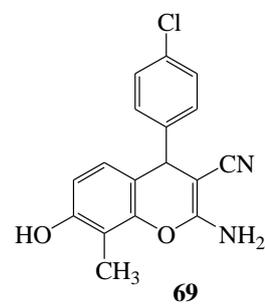
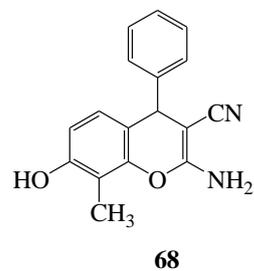
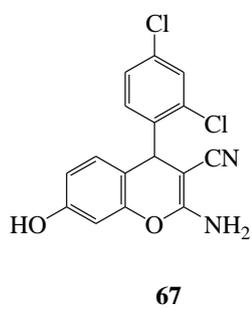
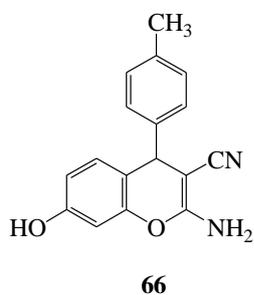
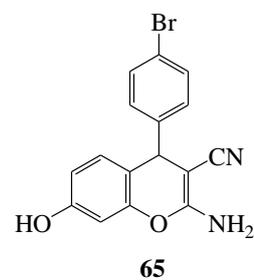
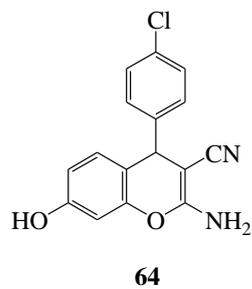
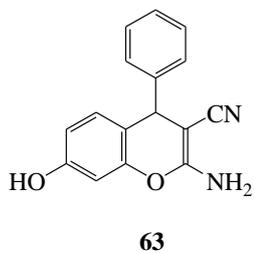
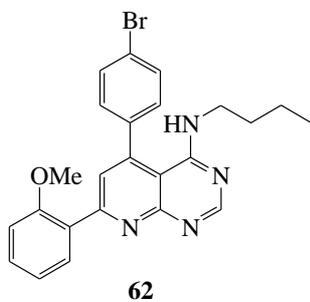
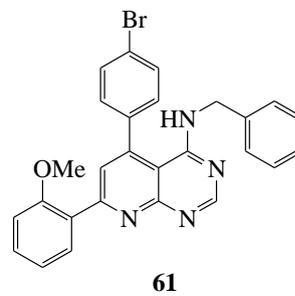
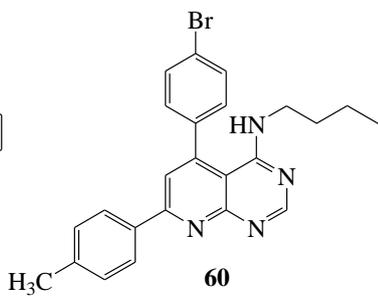
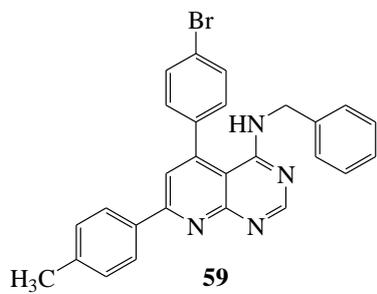
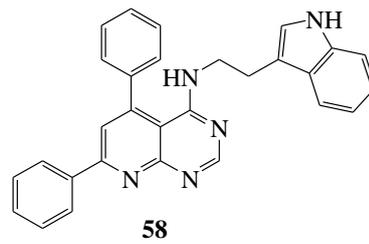
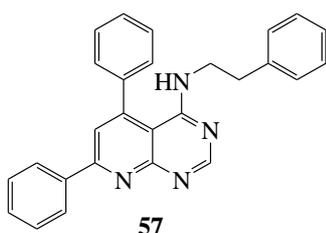
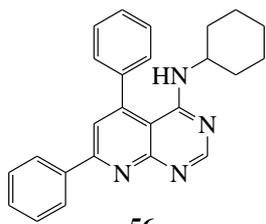
ANNEXES

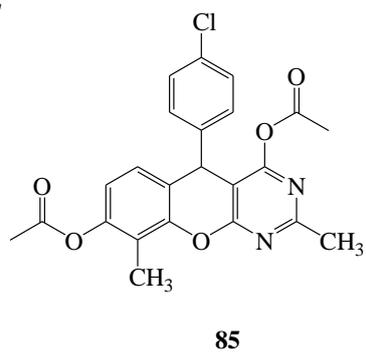
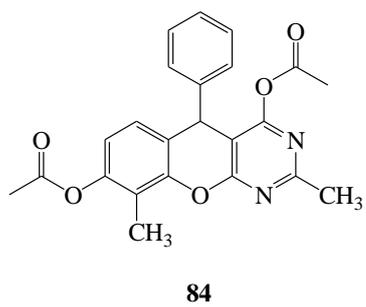
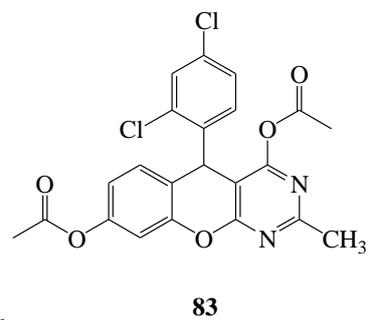
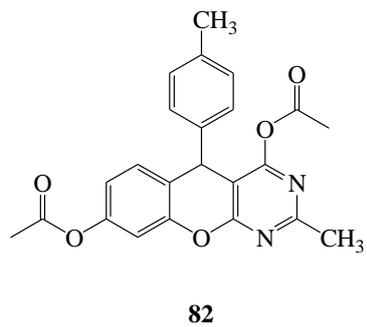
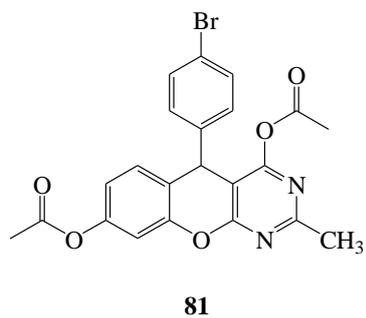
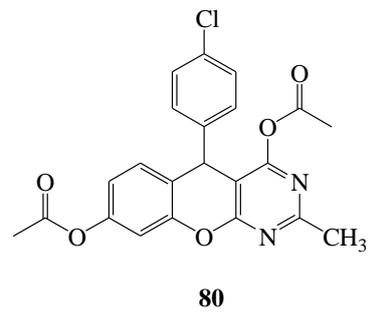
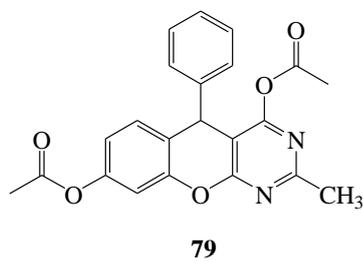
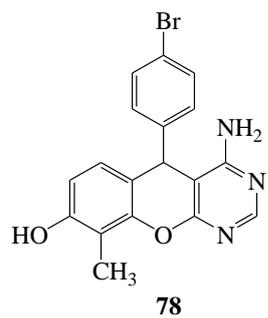
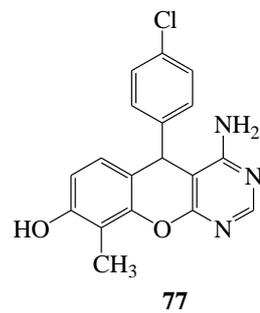
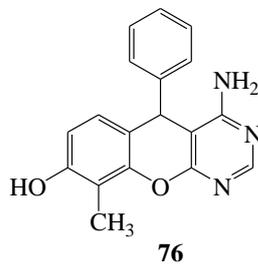
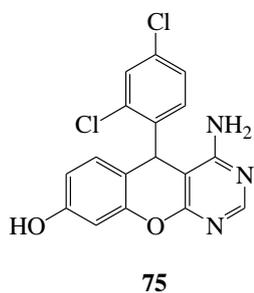
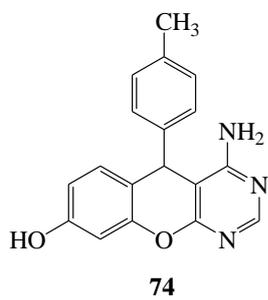
Récapitulatif des molécules synthétisées











Communications

- 1. Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou-braham, D. Villemin, F. Belhadj**
New and Efficient Synthesis of Nitrogen Heterocycles Amino-5H-Chromeno[3,4 c]Pyridin-5-one
International Symposium on Catalysis and Speciality Chemicals, 23-26 September **2012**.
Tlemcen, Algérie.
- 2. F. Belhadj, Z. Kibou, N. Choukchou-braham, N. Cheikh, D. Villemin,**
Green Synthesis of New 2-aminopyridines
International Symposium on Chemistry for Life, 12-14 Mars **2013**. Tlemcen, Algérie.
- 3. F. Belhadj, N. Choukchou-Braham, Z. Kibou, N. Cheikh, D. Villemin**
Nouvelle Stratégie de synthèse de 3-Cyano -2-Pyridone et ses dérivés
V^{ème} Colloque International de Chimie Hétérocyclique (CICH5-2013), 25-26 Septembre **2013**. Oran,
Algerie.
- 4. F. Belhadj, Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou-Braham, D. Villemin**
Nouvelle Synthèse de 3-Cyano-4-Methyl-2-Pyridone
4^o Phytochem & BioSub Conference 2013 « 4^o PCBS » & 1st Algerian Days on Natural Products «
1st ADNp », 1-2 Décembre **2013**. Becher, Algérie.
- 5. F. Belhadj, Z. Kibou, M. Benabdallah, N. Cheikh, N. Choukchou-Braham, D. Villemin**
Nouvelle synthèse des dérivées de 3-cyano-2-pyridones
Journées Nord-Ouest Européennes des Jeunes Chercheurs Villeneuve d'Ascq, 23-24 Juin **2014**.
France.
- 6. F. Belhadj, Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou-Braham, D. Villemin**
Efficient Route of Somme New Pyridones Derivatives
5th EuCheMS Chemistry Congress, 31 August-4-September **2014**. Istanbul, Turkey.
- 7. F. Belhadj, Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou-Braham, D. Villemin**
Synthèse de Nouveaux Hétérocycles Azotés : Les 2-pyridones
Young Chemists and Biochemists Days (YCB Days, 2014), October 21-23, **2014**. Becher, Algérie.
- 8. F. Belhadj, Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou-Braham, D. Villemin**
Synthèse d'une nouvelle série d'hétérocycles azotes dérivés de 2-Aminopyridines Quatrième
colloque international de chimie cic-4, le 25-27 Novembre **2014**. Batna, Algérie.
- 9. F. Belhadj, Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou-Braham, D. Villemin**
Efficient synthesis of new Pyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives
Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry, TRAMECH VIII, 11-15 November
2015. Antalya, Turkey

Publication

F. Belhadj, Z. Kibou, N. Cheikh, N. Choukchou-Braham, D. Villemin
Convenient access to new 4-substituted aminopyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives
Tetrahedron Letters. **2015**, 56, 5999-6002.

المخلص : المركبات الحلقية النيتروجينية تشكل الوحدة الهيكلية للعديد من الجزيئات البيولوجية الطبيعية و الاصطناعية.

عدة طرق لتحضير هذه المركبات تم طرحها او نشرها هي هذا المجال في المنشورات العلمية.

في هذا العمل نقترح ثلاثة مناهج لتحضير المركبات 2-أمينوبيريدين و 4-أمينوبيريدين و 4-أمينوكرومينو[2,3-د] بيرمدين في حدود شروط الكيمياء الخضراء.

الجزء الأول من هذا العمل ينقسم الى قسمين :

القسم الأول : يتعلق بتكوين 2-امينوبيريدين بطريقة جديدة و سهلة و فعالة تحت شروط مختلفة ، مستعملين أريليدين-ملونونتريل كمصدر رئيسي.

القسم الثاني : يركز على دراسة فعالية هذه المركبات " 2-امينوبيريدين " .

الجزء الثاني : يتضمن طريقتين جديدتين لتكوين 4-أمينوبيريدين [2,3-د]بيرمدين : نستعمل في الطريقة الأولى الفورماميدين كمصدر رئيسي ، و في الطريقة الثانية 2-أمينوبيريدين. هاتين الطريقتين الجديدتين سمحتا لنا بالحصول على مركبات جديدة بمنهج فعال و سريع.

الجزء الثالث : يتضمن تحضير 4-أمينوكرومينو[2,3-د] بيرمدين و مماثلاته بإضافة أسيتات-فورماميدين و أنيديد-أسيتك على 2-أمينو-4-كرومينو-3-كربونيتريل. هذه الأخيرة سمحت لنا بتحضير مباشر للمركبات الحلقية غير المتجانسة بدون استعمال المذيب.

Résumé : Les hétérocycles azotés constituent l'unité structurale de nombreuses molécules biologiques naturelles ou synthétiques. De très nombreuses stratégies de synthèse de ce type de composés ont été rapportées en littérature.

Dans ce travail nous avons envisagé trois nouvelles approches pour la synthèse des 2-aminopyridines, 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines et 4-aminochroméno[2,3-*d*]pyrimidines dans des conditions de la chimie verte.

La première partie de ce travail est répartie en deux volets : le premier concerne la synthèse des 2-aminopyridines par une nouvelle voie facile et efficace selon différentes conditions, en utilisant les arylidene-malononitriles comme précurseurs principaux ; le deuxième volet est basé sur l'étude de la réactivité de ces derniers avec une variété de composés à fin de synthétiser divers hétérocycles azotés.

La deuxième partie décrit deux nouvelles stratégies de synthèse des 4-aminopyrido[2,3-*d*]pyrimidines : la première stratégie consiste à l'utilisation des formamidines comme synthon de départ et la deuxième voie repose sur l'utilisation des 2-aminopyridines dans un procédé en "one pot" à trois composants. Ces deux nouvelles voies permettent d'obtenir rapidement et efficacement ces composés.

La troisième partie est consacrée à la synthèse des 4-aminochroméno[2,3-*d*]pyrimidines et ses analogues (les 4,8-diacétoxy-2-méthyl-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines) par une addition nucléophile de l'acétate de formamidine ou l'anhydride acétique sur les 2-amino-4*H*-chromène-3-carbonitriles. Cette méthode permet un accès direct aux hétérocycles désirés sans solvant.

Mots clés : 2-aminopyridines, 2-amino-4*H*-chromène-3-carbonitriles, pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, chroméno[2,3-*d*]pyrimidines, arylidenemalononitriles, chimie verte.

Abstract: Nitrogen heterocycles are the structural unit of many natural or synthetic biological molecules. There are numerous syntheses of these compounds described in the literature.

In this work, we considered three new synthetic approaches for the synthesis of 2-aminopyridines, 4-aminopyrido [2,3-*d*] pyrimidines and 4-aminochroméno [2,3-*d*] pyrimidines under green conditions.

The present thesis is divided into three great parts: The first part is divided into two sections: the first one relates the synthesis of 2-aminopyridines by a new easy and efficient way according to different conditions, using arylidenemalononitriles as main precursors. The second one is based on the study of arylidene-malononitriles reactivity with a variety of compounds to synthesize various heterocycles.

The second part describes two new strategies for the synthesis of 4-aminopyrido [2,3-*d*]pyrimidines. The first strategy is to use as a starting material the formamidines and the second way is the use of 2-aminopyridines in "one pot" process with three components. These are two new quick and efficient routes to obtain 4-aminopyrido [2,3-*d*] pyrimidines.

The third part of this work is devoted to the synthesis of 4-aminochroméno[2,3-*d*]pyrimidines and its analogs (4,8-diacetoxy-2-methyl-5*H*-chroméno[2,3-*d*]pyrimidines) by a nucleophile addition of formamidine acetate or acetic anhydride with 2-amino-4*H*-chromène-3-carbonitriles. This method allows direct access to the desired heterocyclic without solvent.

Keywords: 2-aminopyridines, 2-amino-4*H*-chromène-3-carbonitriles, pyrido[2,3-*d*]pyrimidines, chroméno [2,3-*d*]pyrimidines, arylidenemalononitriles, green chemistry.