

MS/501.33-54/02



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ABOUBEKR BELKAID - TLEMCEM

FACULTE DES SCIENCES

Département de Chimie

Inscrit Sous le N°:	
Date le:	16 JAN 2015
Code:	488

MEMOIRE DE MASTER

Option

Inscrit Sous le N°:	
Date le:	25/09/2011
Code:	5634

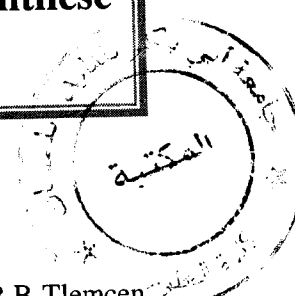
Catalyse et chimie verte

Présenté par : M^{elle} BELHADJ Fatima

Nouvelle voie de synthèse d'hétérocycles azotés dans les conditions de « la chimie verte » : Application à la synthèse des bis 2-aminopyridines

Soutenu le : 29/06/2011 Devant le jury composé de

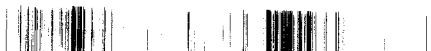
Président :	Mr Abderahim. CHOUKCHOU-BRAHAM	Professeur à l'U.A.B.B-Tlemcen
Examineurs :	Mr Bachir MOSTEFA-KARA	Professeur à l'U.A.B.B-Tlemcen
	Mr Chewki ZIANI-CHERIF	MC a l'U.A.B.Tlemcen
Encadreur :	Mr Noureddine CHOUKCHOU-BRAHAM	Professeur à l'U.A.B.B-Tlemcen



SOMMAIRE

ABREVIATIONS	
INTRODUCTION GENERALE	1
I. INTRODUCTION	2
II. PRESENTATION DU SUJET	2
CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE	4
I. GENERALITES	5
1. Définition de la chimie verte	5
2. Réactions sans solvant	6
3. Réactions à température ambiante	7
II. LES BIS-2-AMINOPYRIDINES	8
II.1. Introduction	8
II.2. Propriétés biologiques	8
II.3. Synthèses décrites dans la littérature des bis-2-aminopyridines	8
III- Conclusion	11
IV- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	12
CHAPITRE II : SYNTHÈSE DES BIS (2-AMINOPYRIDINES)	13
I. SYNTHÈSE DES BIS-2-AMINOPYRIDINES EN UTILISANT L'ENAMINONITRILE COMME PRECURSEUR	14
I.1. Analyse rétro-synthétique	14
I. 2. Synthèse	14
I.2.1. Etape 1 : synthèse de l'alcène 1	15
a. Introduction	15
b. Application en synthèse	15
c. Mécanisme de la réaction de Knoevenagel	16
I. 2.2. Etape 2 : synthèse d'énaminonitrile 2	17
a. Introduction	17
b. Application à la synthèse	17
c. Mécanisme de formation des énamionitriles	18
I.2.3. Etape 3 : cyclisation	29
II. CONCLUSION	32
CONCLUSION GENERALE	34
PARTIE EXPERIMENTALE	35

INTRODUCTION GENERALE



I. INTRODUCTION :

La recherche en chimie organique s'est orientée, ces dernières années, vers la découverte de nouvelles réactions chimiques pouvant rendre possible l'élaboration de voies de synthèse plus efficaces pour atteindre de nouvelles molécules organiques socialement importantes.

Dans cette optique, l'obtention des molécules N-hétérocycliques fonctionnalisées a été depuis une vingtaine d'années une préoccupation majeure de la synthèse organique pour conduire à des molécules utilisées dans divers domaines tels que la biologie et la médecine.

Pour cela l'établissement du plan de synthèse d'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 des réactions, des réactifs et substrats utilisables et de la sélectivité espérée pour chaque étape : chimiosélectivité, régiosélectivité et stéréosélectivité.

De nos jours, pour des raisons écologiques et économiques, la chimie organique est confrontée à l'obligation croissante d'optimiser ces synthèses. Maximiser l'efficacité et minimiser les coûts de production de nouvelles molécules constituent un des grands challenges de la synthèse organique. La voie de synthèse idéale permettrait de produire la molécule désirée avec un rendement quantitatif et une sélectivité totale, dans des conditions opératoires douces, peu toxiques et plus respectueuses de l'environnement.

Le développement de ces travaux a concouru à l'émergence d'un nouveau concept : la chimie verte ou *green chemistry*. Ainsi, la conception de nouvelles méthodologies de synthèse qui répondent aux préceptes de la chimie verte constitue une des préoccupations majeures dans notre travail.

II. PRESENTATION DU SUJET :

Depuis longtemps notre laboratoire s'intéresse aux hétérocycles en série azotée et oxygénée, que ce soit de point de vue synthèse ou de point de vue réactivité. Particulièrement notre équipe a développé plusieurs synthèses d'hétérocycles azotés multi-substitués : 2-

aminopyridines [1] et les 2-pyridones [1], ainsi que l'accès à d'autres systèmes hétérocycliques tels que les iminolactones [2]. Dans le but d'augmenter l'activité biologique de ces hétérocycles, une partie des activités de notre laboratoire, se porte sur le développement de nouvelles voies de synthèse des bis-hétérocycles hautement fonctionnalisés.

Récemment notre équipe a développé une nouvelle méthode d'accès aux bis-cerpégines en utilisant les diamines comme espèce nucléophile [3]. En s'appuyant sur ces résultats nous envisagerons au cours de ce mémoire la synthèse d'autres systèmes hétérocycliques notamment les bis-2-aminopyridines (figure 1). Cette nouvelle classe de produits possède des propriétés biologiques intéressantes et variées, ils sont également utiles comme intermédiaires clés en chimie de coordination.

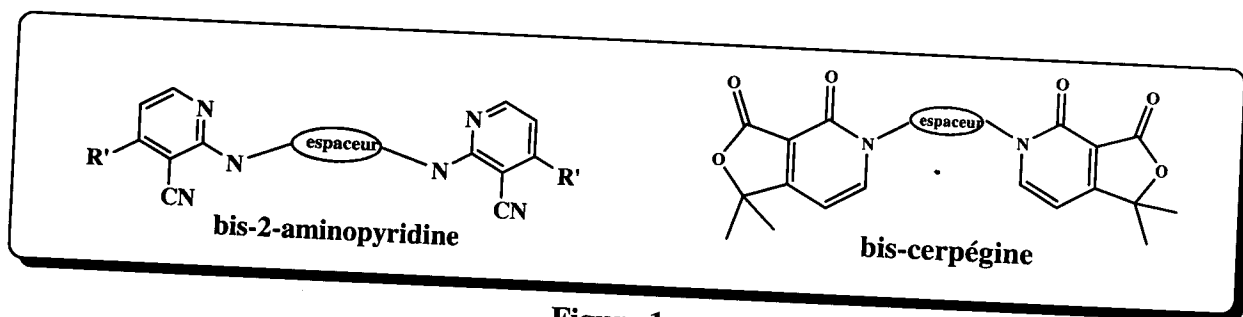


Figure 1

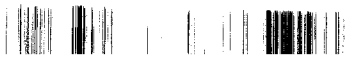
Dans ce travail nous avons développé une nouvelle voie de synthèse simple et facile, permettant d'accéder aux différents bis-2-aminopyridines qui ont été développés dans les conditions de la chimie verte.

Dans ce manuscrit nous détaillerons, dans un premier temps quelques généralités concernant la chimie verte et ses critères.

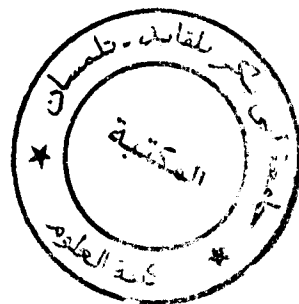
Dans un second temps, nous étudierons les bis-2-aminopyridines, en citant les différentes synthèses décrites dans la littérature puis nous présenterons notre méthode de synthèse à partir des énamionitriles comme précurseurs principaux.

Enfin, nous concluons sur l'efficacité et la simplicité de la méthode développée et sur la diversité des structures obtenues et nous terminerons par une proposition de quelques perspectives.

Nous présenterons à la fin du manuscrit, tous les modes opératoires de toutes les molécules synthétisées.



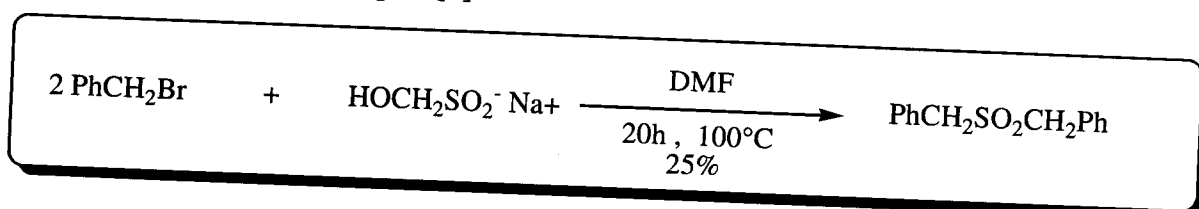
CHAPITRE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE



Toutefois, le meilleur milieu réactionnel, d'un point de vue écologique, reste l'absence de solvant d'autant qu'une fois le dogme habituel dépassé « pas de réaction sans solvant » il a été observé que l'absence de solvant peut être bénéfique pour le déroulement d'une réaction [4-6]. De plus, dans certains cas, l'un des réactifs qui est liquide peut servir de solvant de réaction.

L'ensemble des techniques sans solvant a permis d'améliorer de nombreuses réactions habituellement difficiles en conditions classiques. Comme le montre par exemple la synthèse de la dibenzylsulfone [7,8] (schéma 1).

Sous conditions classiques [7] :



Sans solvant [8] :

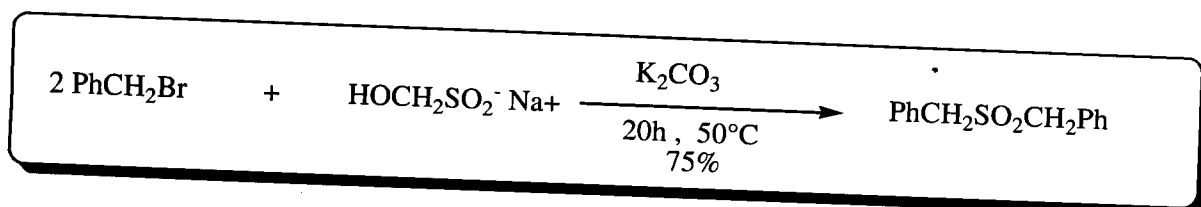


Schéma 1

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

3. Réactions à température ambiante :

Actuellement, la chimie organique est confrontée à un nouveau défi qui s'agit de mettre au point des méthodes de synthèse dans des conditions douces et à température ambiante [9-11].

Parmi les réactions réalisées à température ambiante on cite : la synthèse de Villemin et Liao pour les γ -lactones α,β -insaturées à partir des α -hydroxycétones [12] (schéma 2).

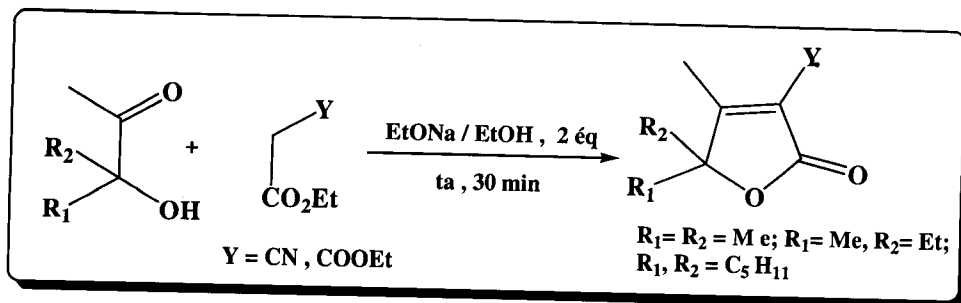


Schéma 2

II. LES BIS-2-AMINOPYRIDINES:

II.1. Introduction :

Le développement de nouveaux procédés propres et efficaces permettant l'accès aux systèmes hétérocycliques est actuellement l'un des principaux axes de recherches de notre équipe.

Dans le but d'obtenir de nouveaux hétérocycles bi-cycliques, notre travail s'est concentré sur la mise au point d'un nouvel outil de synthèse des bis-2-aminopyridines à partir d'énaminonitrile comme précurseur principale.

Les bis-2-aminopyridines (figure 1) sont des hétérocycles aromatiques appartenant à la famille des amidines hétérocycliques [1, 13, 14]. Cette classe de produits est connue depuis longtemps et elle continue de faire l'objectif de plusieurs recherches [13, 15].

II.2. Propriétés biologiques :

Les 2-aminopyridines constituent une classe importante de composés hétérocycliques, en raison de leurs différentes activités biologiques [16-22]. Elles possèdent des propriétés thérapeutiques et biologiques très importantes telles que les activités antibactériennes [23], anti-inflammatoires [24] et analgésiques [25].

II.3. Synthèses décrites dans la littérature des bis-2-aminopyridines :

De nombreuses stratégies de synthèse ont été proposées pour la préparation des bis-2-aminopyridines [26-31]. Nous présenterons ici quelques unes décrites dans la littérature qui en relation avec notre propre travail de synthèse.

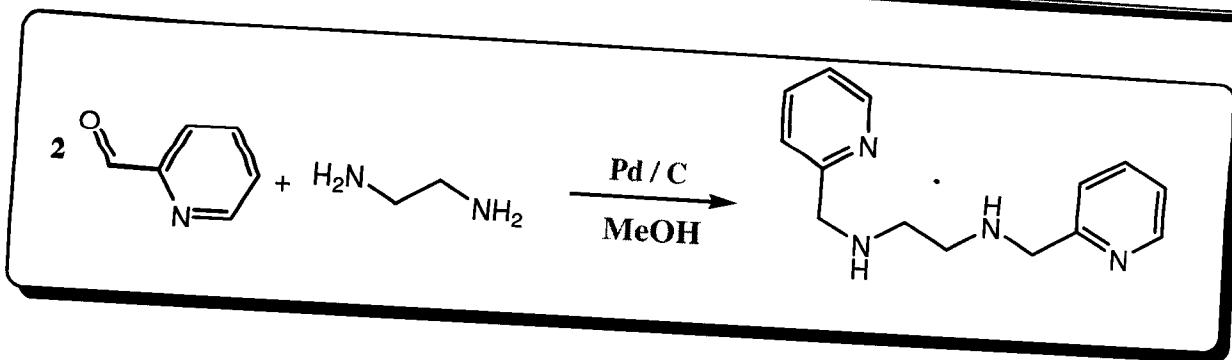


Schéma 5

En 2005, Ma et coll. ont décrit une nouvelle voie de synthèse des 2,4-di (2-aminopyridine)-6-méthylpyrimidine en utilisant le 2,4-dichloro-6-méthylpyrimidine, 2-amino-pyridine en présence d'un catalyseur à base de palladium et à reflux dans le benzène pendant 148h (schéma6) [34]. Ils ont obtenu un rendement de 64%.

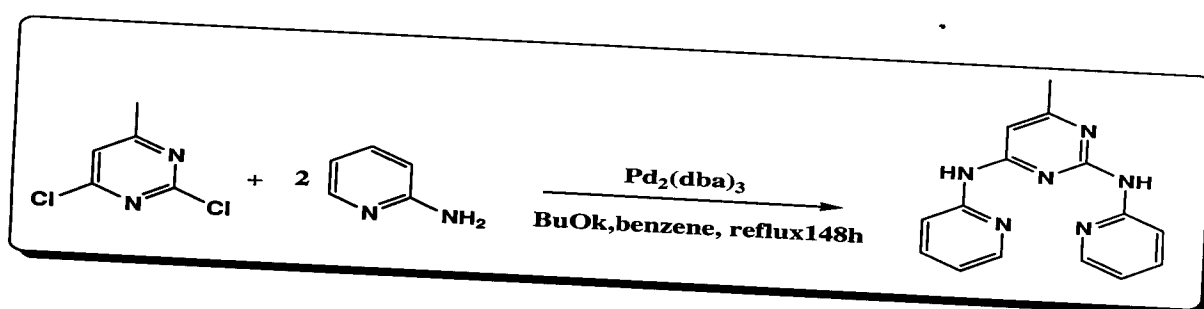


Schéma6

Mohanty S. et coll. ont proposé en 2006, une approche de synthèse les bis-2-aminopyridines en une seule étape à partir des 2-aminopyridines en solution du formaldéhyde à 0°C pendant 8h (schéma 7) [35]. Le rendement est de 72 %.

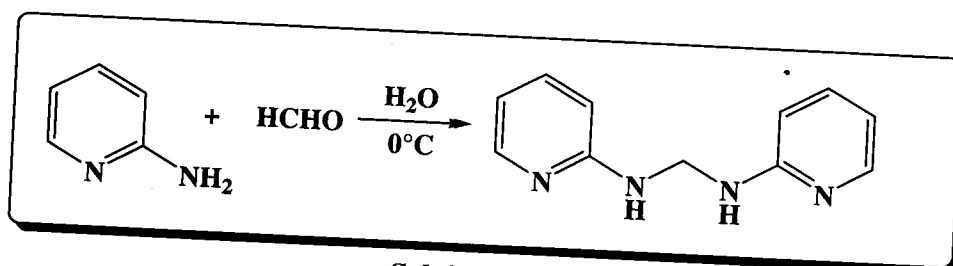


Schéma 7

Très récemment, en 2010, une nouvelle méthode a été mise au point pour la synthèse des 2,2-azopyridines par Da Silva et coll., cette dernière est basée sur l'utilisation du 2-amino-pyridine, N-bromosuccinimide (NBS) en présence du benzoylperoxide et du nitropropane à reflux pendant 18-50h (schéma 8) [36].

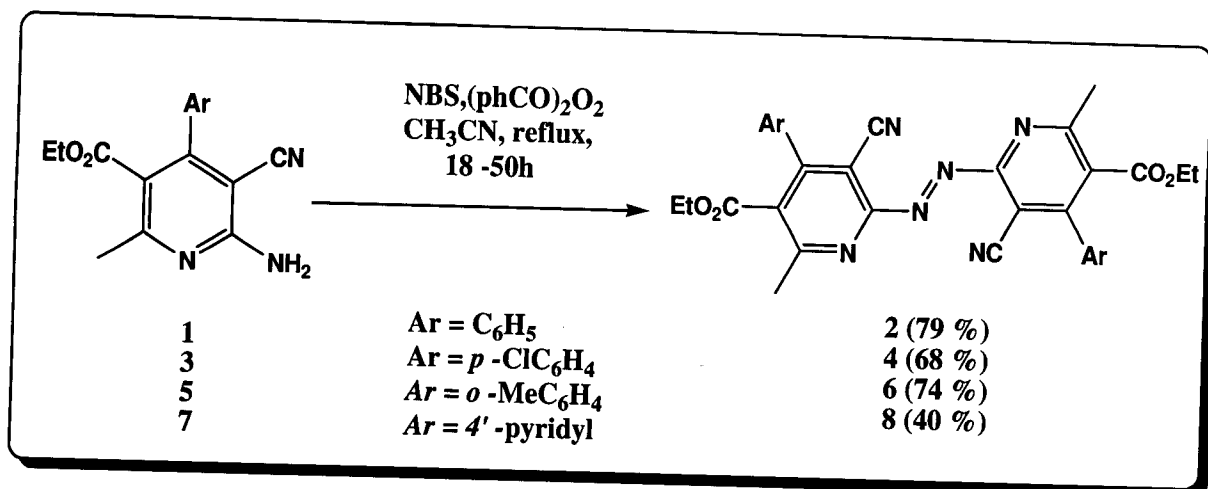


Schéma 8

III- Conclusion:

Dans cette étude bibliographique, nous avons passé en revue les différentes synthèses des bis-2-aminopyridines décrites dans la littérature. Nous avons remarqué que chaque synthèse est spécifique et possède des avantages et des inconvénients.

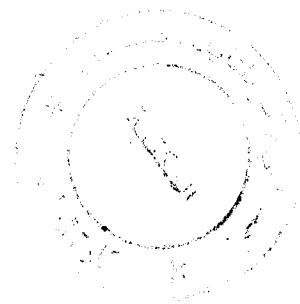
De notre côté, nous décrivons dans le chapitre suivant une voie de synthèse convergente permettant l'accès facile aux bis-2-aminopyridines par l'utilisation des énaminoitriles comme précurseurs principaux.

IV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kibou, Z. ; *Mémoire de Magister*, Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, **2009**.
2. Cheikh, N. ; *Thèse de Doctorat*, Université Aboubekr Belkaid, Tlemcen, **2008**.
3. Cheikh, N.; Bar, N.; Choukchou-Braham, N.; Mostafa-Kara, B.; Lohier, J-F.; Sopkova, J.; Villemin, D. ; *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 1540.
4. Anastas, P.T.; Warner, J.G. *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, Oxford, UK, **1998**.
5. Kleider, C.; Anegélica, F. *Arkivoc*, **2008**, (xii), 226-232.
6. Latouche, R.; Texier-Boulet, F.; Hamelin, F. J.; *Tetrahedron Lett.*; **1991**, *32*, 1179.
7. Loupy, A. C. R. *Chimie*, **2004**, 103.
8. Loupy, A.; Bram, G.; Sansoulet, J.; *New J. Chem*, **1992**, *16*, 233.
9. Loupy, A. *Topic in Current Chem*, **1999**, *206*, 155.
10. Ashby, E.C.; Doobs, F.R.; Hopkins, H.P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2823; b) Ashby, E.C.; Doobs, F.R.; Hopkins, H.P. *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97*, 3158.
11. Loupy, A.; Leffour, J.M.; Deschamps, B.; Seyden-Penne, J. *New J. Chem.*, **1980**, *4*, 121.
12. Toda, F.; Tanaka, K.; Hamai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1990**, *1*, 3207.
13. Toda, F.; YAGIM, M.; Kiyoshigo, K. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*; **1988**, 958.
14. Toda, F.; Takumi, H.; Akehi, M. ; *J. Chem. Soc., Chem. Comm*, **1990**, 1270.
15. Liao, L. *Thèse de doctorat de l'université de Caen*, **1999** ; b) Maheut, G. ; Liao, L. ; Catel, J. M. ; Jaffrés, P.A. ; Villemin, D. ; *J. Chem. Education.*, **2001**, *78*, 654.
16. Bourotte, M. ; *Thèse Doctorat*, Université de Louis Pasteur, Strasbourg, **2004**.
17. Kibou, Z. ; Cheikh, N. ; Choukchou-braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdellah, M.; Villemin, D. , *Scientific Study & Research*, **2011**, *12*, 121.
18. Salimon, J.; Salih, N. ; Hussein, H. ; *Eur. J. Scien. Resear*, **2009**, *2*, 256.
19. Manna, F.; Chimenti, A.; Bolasco, A.; *Eur. J. Chem*, **1999**, *34*, 245.
20. William, K.; Hagmann, C.-G.; Caldwell, L.-P.; *Bioorg. & Med. Chem.*; **2000**, *10*, 1975.
21. Tu, S.; Jiang, B.; Zhang, Yan. *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 355.
22. Poola, B.; Choung, W.; *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 10798.
23. Guo, K.; Thompson, J.; *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 5300.
24. Wolfgang, L-W.; Tanaka, S.; Standfest-Hauser, C.M.; Öztöpcü, Ö.; Hsieh, J-C.; Merseiter, K.; Kirchner, K.; *Polyhedron*, **2010**, *29*, 3097.
25. Alaa, A.-M. Abdel-aziz., Hussein, I. El-Subbagh; Takehisa, K., *Bioorg. & Med. Chem.*, **2005**, *13*, 4929.
26. Manna, F., Chimenti, F., Bolasco, A., Bizzarri, B., Filippelli, W., Filippelli, A., Gagliardi; *Eur. J. Med. Chem*, **1999**, *34*, 245.
27. Atul, R.G., Kiran, S.T., Fazal, S., Ratna, K., Manoj, K.B., Muhund, V.D., Kumar, V.S.; *Bioorg. Med. Chem.*, **2007**, *15*, 6705.
28. Rybak-Akimova, E.V.; Nazarenko, A.Y.; Chem, L.; Krieger, P.W.; Herrera, A.M.; Torasov, V.V.; Robinson, P.D.; *Inorg. Chim. Acta.*, **2001**, *324*, 1.
29. Dhanaraj, P.V.; Rajesh, N.P.; Bhagavannarayana, G, *Physica B*, **2010**, *405*, 3441.

30. Zhu, S-L.; Ji, S-J.; Su, X-M.; Sun, C.; Liu, Y., *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 1777.
31. Shang, Y.; Fan, L.; Yang, S.; Xiaofeng, X, *Eur. Polymer J.*, **2006**, *42*, 981.
32. Leung, M-K.; Mandal, A.S.; Wang, C-C.; Lee, G-H.; Peng, S-M.; Cheng, H-L.; Her, G-R.; Chao, I.; Lu, H-F.; Sun, Y-C.; Shiao, M-Y.; Chou, P-T.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2002**, *124*, 4287.
33. Hartman, J.R.; Vachet, R.W.; Pearson, W.; Wheat, R.J.; Callahan, J.H.; *Inorg. Chim. Acta.*; **2003**, *343*, 119.
34. Ma, H.R.; Wang, Y.Y.; Liu, P.; Li, D-S.; Shi, Q-Z.; Lee, G-H.; Peng, S-M.; *Polyhedron*, **2005**, *24*, 215.
35. Mohanty, S.; Punji, B.; Balakrishna, M.S.; *Polyhedron*, **2006**, *25*, 815.
36. Da Silva, D.B.; Samadi, A.; Infantes, L.; Carreiras, M.C.; Marco-Contelles, J.; *Tetrahedron Letters*, **2010**, *51*, 6278.

CHAPITRE II:
SYNTHESE DES BIS-2-AMINOPYRIDINES



I. SYNTHÈSE DES BIS-2-AMINOPYRIDINES EN UTILISANT L'ÉNAMINONITRILE COMME PRÉCURSEUR :

Nous avons développé une nouvelle voie de synthèse facile, simple et plus universelle pour la synthèse des bis-2-aminopyridines, tout en essayant de respecter les critères de la chimie verte. Cette méthode consiste à l'utilisation d'énaminonitrile comme précurseur principale.

I.1. Analyse rétro-synthétique :

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

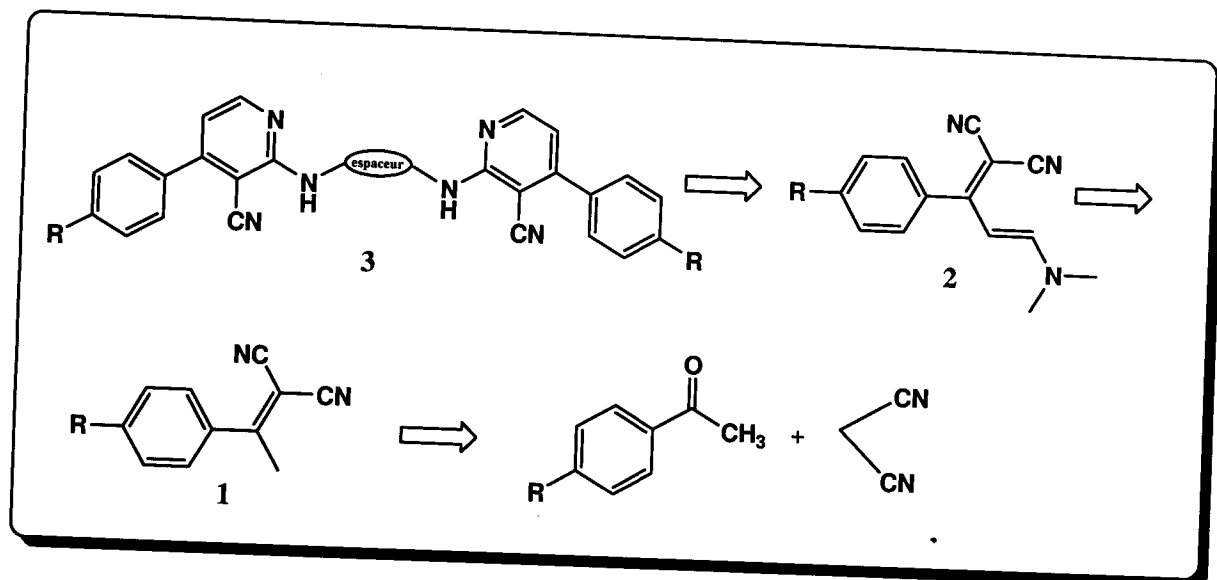


Schéma 1

Le schéma rétro-synthétique implique 3 étapes pour la préparation des bis-2-aminopyridines :

- Synthèse l'alcène par condensation du malononitrile sur la méthylcétone via la condensation de Knoevenagel.
- Synthèse de l'énaminonitrile par condensation de l'alcène avec le diméthylformamide diméthylacétal.
- Cyclisation de l'énaminonitrile par addition des différentes diamines pour obtenir les bis-2-aminopyridines correspondantes.

I. 2. Synthèse :

I.2.1. Etape 1 : synthèse de l'alcène 1:

a. Introduction :

Les alcènes constituent une classe importante en chimie organique. Ces structures sont largement utilisées comme intermédiaires clés dans la synthèse de divers composés d'intérêt synthétique ou biologique [1-5].

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 attracteur d'électrons comme CN, CO₂ R, CO, H, NO...[6].

Généralement cette réaction est catalysée par divers catalyseurs telle que : Te(IV)Cl₄[7], Acétate d'ammonium [8], ZnCl₂ [9], KSFmontmorillonite [10], KF-Al₂O₃ [11], Ethylenediammonium diacetate [12], CaO[13], Mg-Al-*t*-Bu-Hydrotalcite [14], Phosphene [15], liquides ioniques [bmim][BF₄] [16], et K₂CO₃ [17].

b. Application en synthèse :

De notre côté nous avons synthétisé notre alcène par condensation du méthylcétone avec le malononitrile en présence de l'acétate d'ammonium en modifiant deux synthèses décrites dans la littérature la première est celle de David T. Morway [17] et la deuxième celle de G.W. Wang et B. Cheng [18] (Schéma 2).

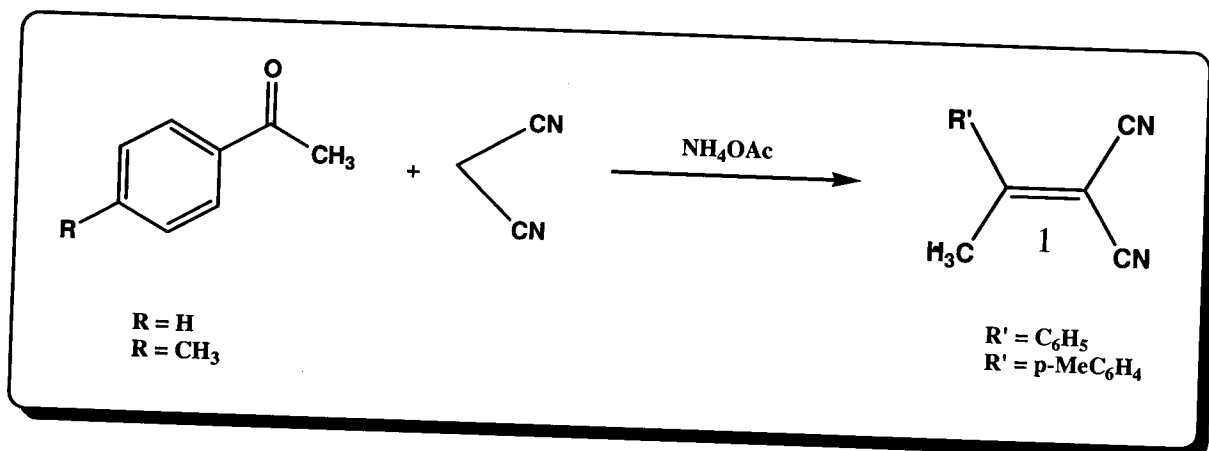


Schéma 2

Les résultats des alcènes obtenus par cette méthode sont réunis dans le tableau 1 :

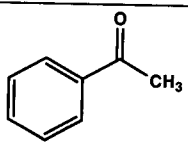
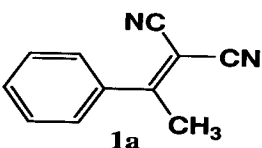
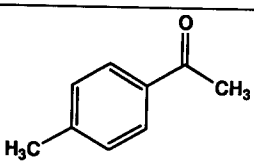
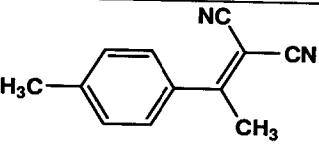
Réactifs	Produits	Rdt (%)
	 1a	70
	 1b	53

Tableau 1 : résultats de synthèse de l'alcène 1

c. Mécanisme de la réaction de Knoevenagel :

Le mécanisme de cette réaction (schéma 3) commence tout d'abord par la formation du carbanion puis la condensation de ce dernier sur le carbonyle :

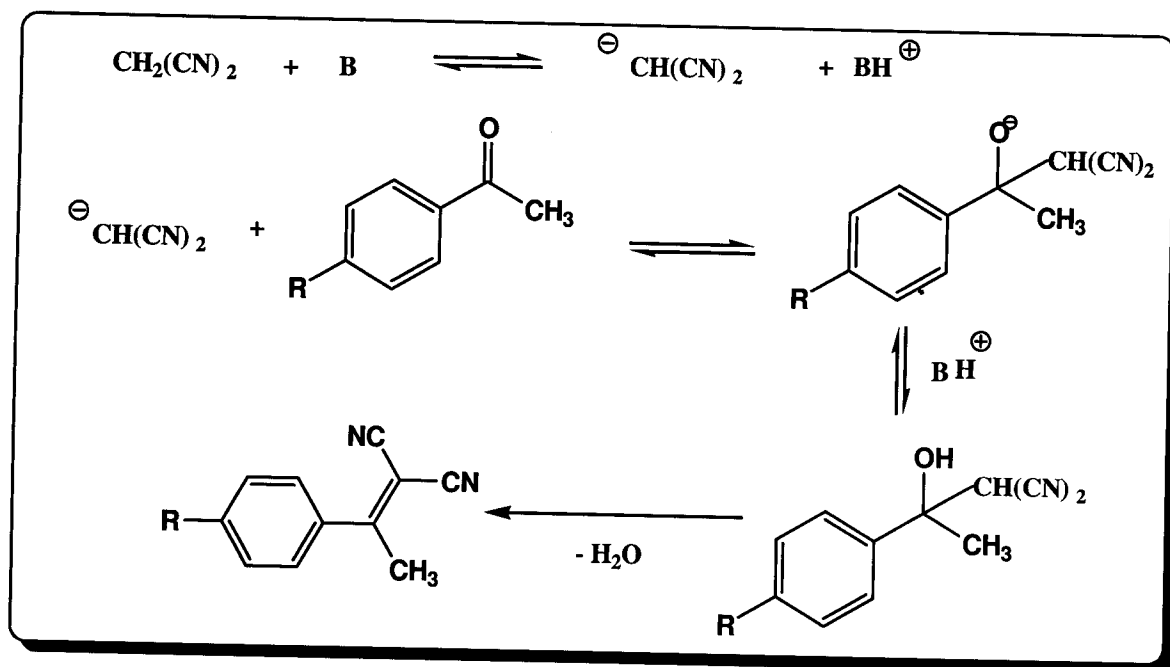


Schéma 3

I. 2.2. Etape 2 : synthèse d'énaminonitrile 2

a. Introduction :

Les énamionitriles sont des intermédiaires très utilisés dans la synthèse de divers hétérocycles [19-23]. À fin d'étudier leurs réactivités, plusieurs méthodes de synthèses de ce type de molécules ont été décrites dans la littérature, nous présenterons dans cette partie celle qui nous a parue la plus importante dans le cadre de notre travail.

La synthèse des énamionitriles « 1,3-butadiènes » en utilisant les aryl-malononitriles avec le N, N-diméthylformamide diméthyl acétal (DMFDMA), est la synthèse la plus intéressante.

En 1978, le groupe Baldwin [24], a préparé différents énamionitriles selon le schéma suivant dans des conditions douces, sans solvant et à température ambiante (schéma 4)

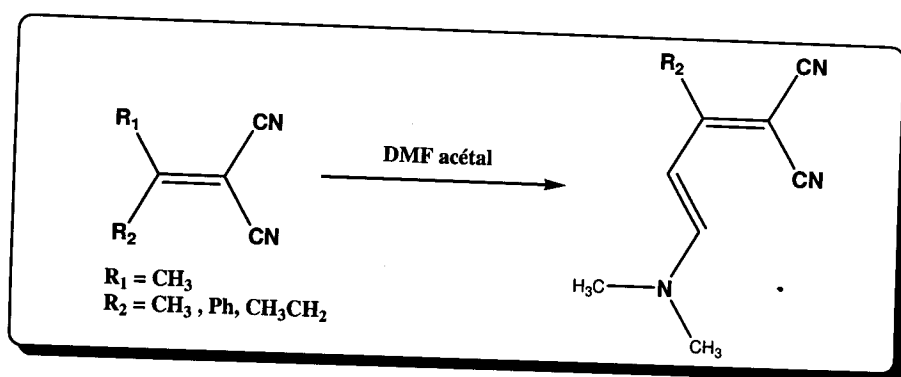
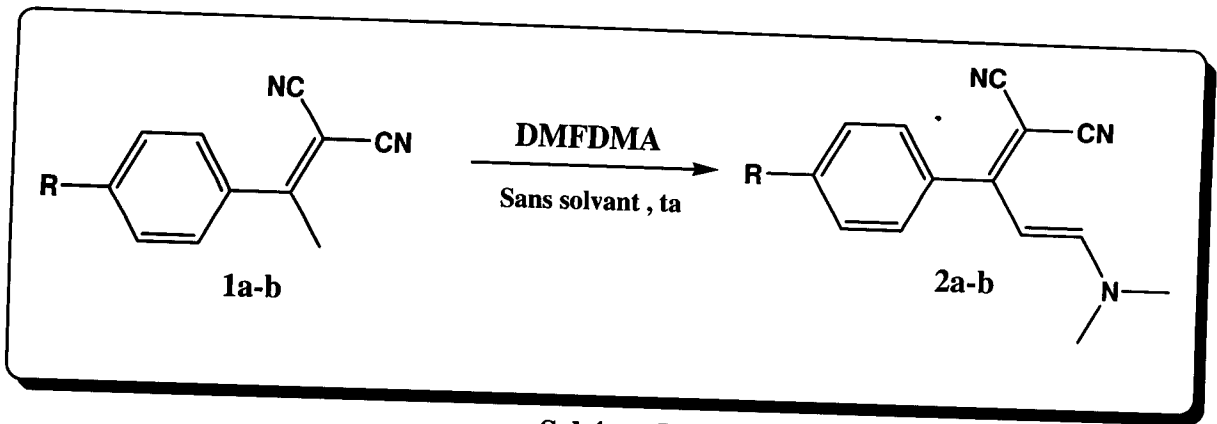


Schéma 4

b. Application à la synthèse :

L'énamionitrile est obtenue par condensation de l'alcène avec le diméthylformamide diméthylacétal en quantités stœchiométriques. La réaction se fait sans solvant à température ambiante pendant une nuit (schéma 5).



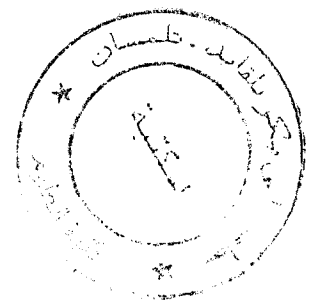
Les énamionitriles synthétisés par cette méthode sont obtenues avec des bons rendements, les résultats sont regroupés dans le tableau 2 :

Réactifs	Temps (h)	Produits	Rdt(%)
<p style="text-align: center;">1a</p>	24	<p style="text-align: center;">2a</p>	88-89
<p style="text-align: center;">1b</p>	24	<p style="text-align: center;">2b</p>	50

Tableau 2 : Résultats de synthèse d'énaminonitrile 2

c. Mécanisme de formation des énamionitrile :

Pour toutes les synthèses de nos énamionitriles, nous proposons le mécanisme suivant (schéma 6).



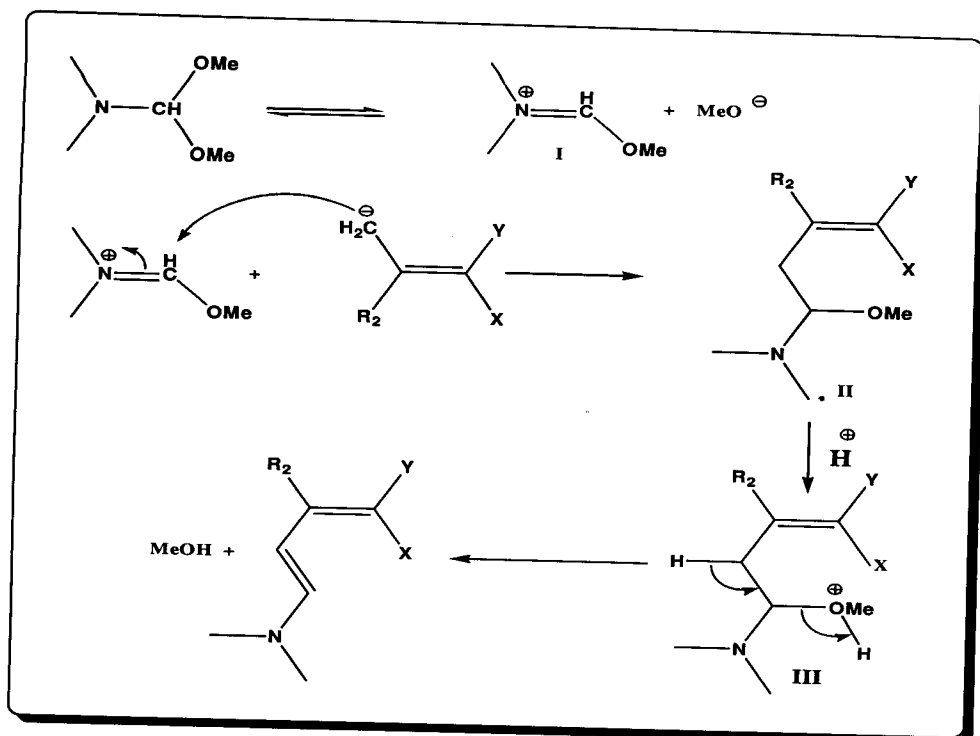


Schéma 6

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

I.2.3. Etape 3 : cyclisation :

Dans le but d'obtenir des hétérocycles bi-cycliques originaux, nous avons additionné un équivalent de différentes diamines avec deux équivalents d'énaminonitrile. Nous avons utilisé six diamines : la 1,3-diamine propane, 1,4-diamine butane, 1,6-diamine hexane, 1,8-diamine octane, 1,12-diamine dodecane et enfin la *mé*ta-xylène diamine.

Dans cette étape nous avons ajouté un solvant organique car l'addition de diamine se fait des deux côtés.

La réaction est portée à reflux dans le N,N-diméthylformamide (DMF) pendant un temps qui varie entre 4-24 h . Après évaporation du solvant et purification par chromatographie sur colonne nous avons obtenus de nouveaux produits originaux « les bis-2-aminopyridines » non décrites dans la littérature (schéma 7).

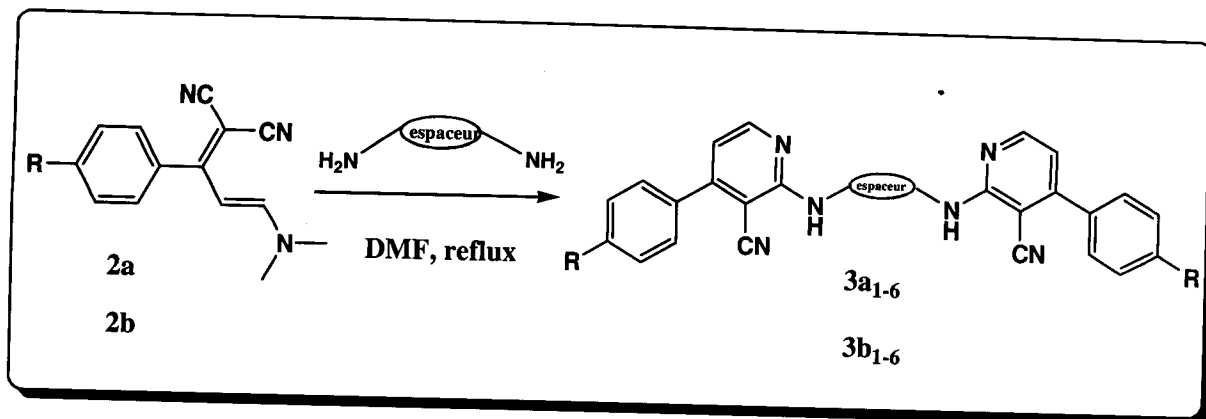


Schéma 7

Les résultats des synthèses de cette série de molécules sont résumés dans les tableaux suivants :

- Les bis-2-aminopyridines synthétisées à partir d'énaminonitrile 2a :

Diamines	Temps (h)	produits	F. Brute	Rdt (%)	Pf (°C)
1,3-diamine propane	4	 3a ₁	C ₂₇ H ₂₂ N ₆	15	134
1,4-diamine butane	4	 3a ₂	C ₂₈ H ₂₄ N ₆	35	240
1,6- diamine hexane	4	 3a ₃	C ₃₀ H ₂₈ N ₆	25	150

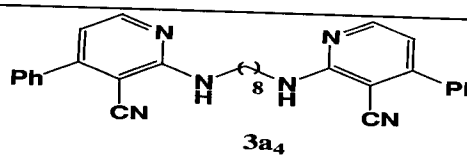
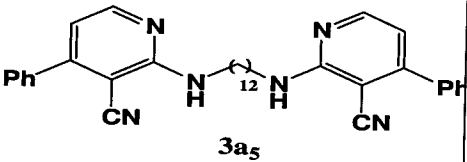
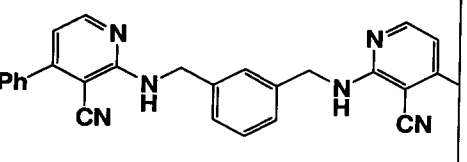
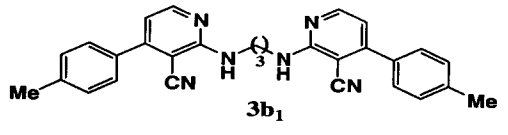
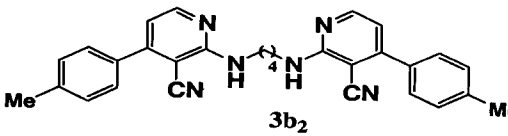
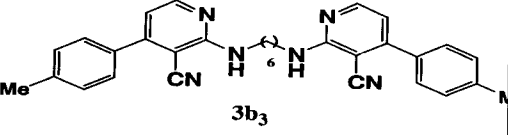
1,8-diamine octane	4	 3a ₄	C ₃₂ H ₃₂ N ₆	20	136
1,12-diamine dodecane	7	 3a ₅	C ₃₆ H ₄₀ N ₆	15	119
Méta-xylène diamine	24	 3a ₆	C ₃₂ H ₂₄ N ₆	15	188

Tableau 3 : Résultats de synthèse des bis-2-aminopyridines à partir d'énaminonitrile 2a

- Les bis 2-aminopyridines synthétisées à partir d'énaminonitrile 2b :

Diamines	Temps(h)	Produits	F. brute	Rdt (%)	Pf (°C)
1,3-diamine propane	4	 3b ₁	C ₂₉ H ₂₆ N ₆	20	118
1,4diamine butane	4	 3b ₂	C ₃₀ H ₂₈ N ₆	16	206
1,6- diamine hexane	4	 3b ₃	C ₃₂ H ₃₂ N ₆	18	168

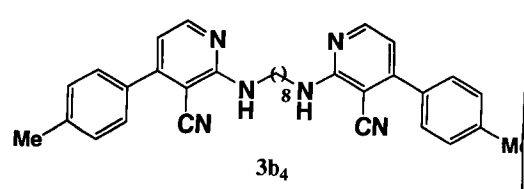
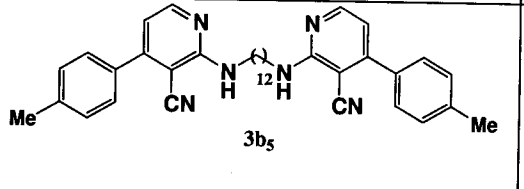
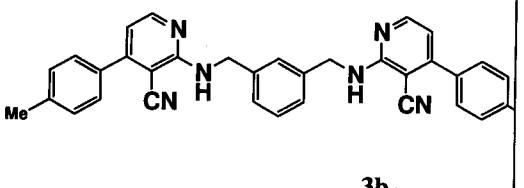
1,8-diamine octane	4	 <p style="text-align: center;">$3b_4$</p>	$C_{34}H_{36}N_6$	30	142
1,12-diamine dodecane	7	 <p style="text-align: center;">$3b_5$</p>	$C_{38}H_{44}N_6$	20	/
<i>Mé</i> ta-xylène diamine	24	 <p style="text-align: center;">$3b_6$</p>	$C_{34}H_{28}N_6$	20	174

Tableau 4 : Résultats de synthèse des bis-2-aminopyridines à partir d'énaminonitrile **2b**

Mécanisme proposé de la formation des bis (2-aminopyridines) :

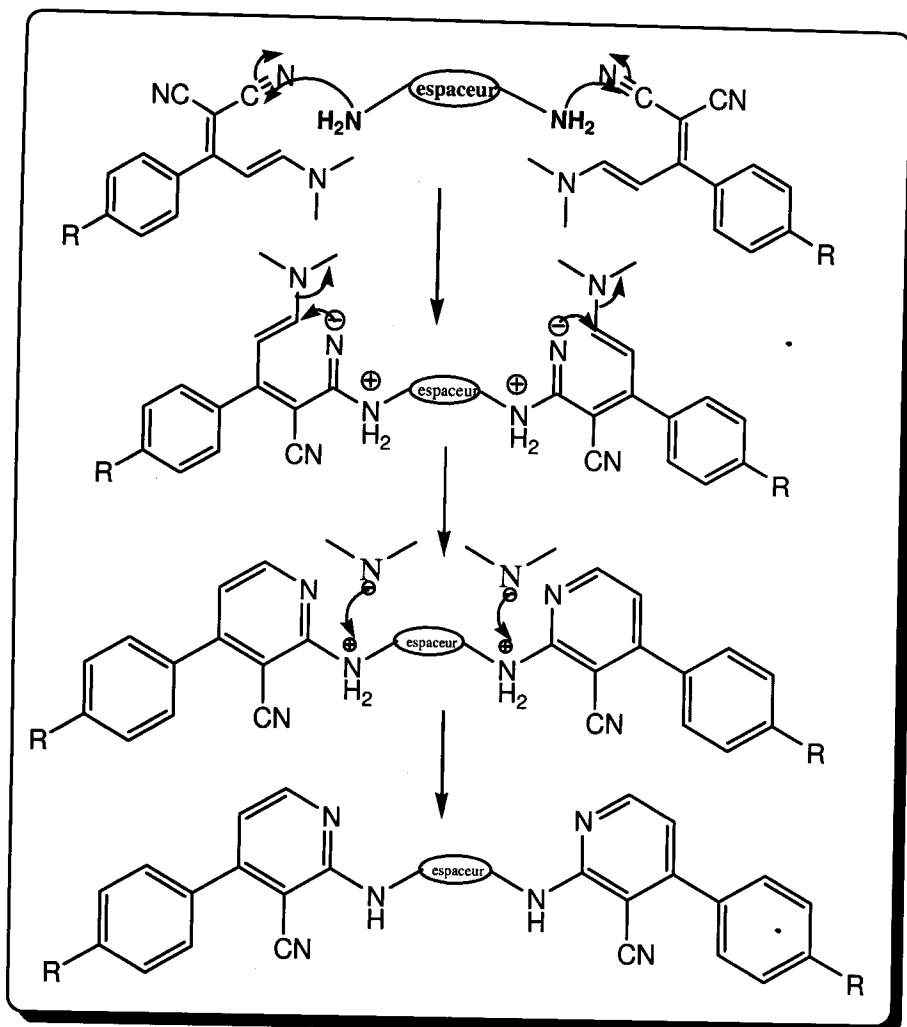
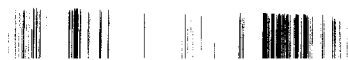


Schéma 8

La réaction débute par une addition nucléophile du doublet libre de l'amine sur la fonction nitrile de l'énaminonitrile suivie par une cyclisation intramoléculaire avec départ d'une molécule de diméthylamine. La réaction se fait en double des deux côtés de la diamine.

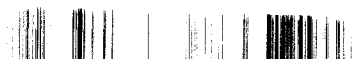
II. CONCLUSION :

Dans ce chapitre, nous avons mis au point une nouvelle méthode de synthèse des bis-2-aminopyridines, cette méthode nous permet d'obtenir des nouveaux hétérocycles originaux, non décrits dans la littérature, d'une manière simple, efficace et avec des rendements acceptables.



IV. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Fioravanti, S. ; Pellacani, L. ; Tardella, M. C. Vergari, M.C ,*Org. Lett*, **2008**, *10*, 1449.
2. Yadav, J.S. ; Reddy, B.S. ; Basak, A.K. ; Visali, B. ; Narsaiah, A.V.; Nagaiah, K, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 546.
3. Ebitani, K.; Motokura, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Kaneda, K, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5440.
4. Su, C.; Chen, Z.-C.; Zhen, Q.-G., *Synthesis*, **2003**, 555.
5. Ranu, B. C. ; Jana, R.; *Eur. J. Org. Chem.* ; **2006**, *73*, 3767.
6. Augustine, J.K.; Naik, Y.A.; Mandal, A.B. ; Chowdappa, N. ; Praveen, V.B, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 9854.
7. Guyot, J.; Kergomard, A.; *Tetrahedron*, **1983**, *39*, 1161.
8. Khan, R. H.; Mathur, R.K and Ghosh, A.C. ; *Synth. Commun.*, **1996**, *26*,683.
9. Mitra, K.; De ,A and Karchaudhuri, N. ; *Synth. Commun.*, **1999**, *29*, 2731.
10. Shanthan, R.P.; and Venkataratnam, R.V, *Tetrahedron Lett*, **1991**, *32*, 5821.
11. Shi, D-Q.; Wang,X-S.; Yao,C-S and Mu,L, *J. Chem. Res.*, **2002**,*7*, 344.
12. Wang, S-X.; Li, J-T.; Yang, W-Z and Li, T-S, *Ultrason Sonochem.*, **2002**, *9*,159.
13. Peng,Y.; and Song,G , *Ind. J. Chem.***2003**, *42*, 924.
14. Lu, Y.; Ren, Z.; Cao, W.; Tong, W. and Gao, M.; *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 2047.
15. Choudary, M.; Lakshmi Kantam, M.; Kavita, B.; Venkat Reddy, Ch and Figueras, F, *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9357.
16. Yadav, J.S.; Subba Reddy, B.V.; Basak, A.K.; Visali, B.; Venkat, A.; Narsaiah and Nagaiah ,K, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 546.
17. Fan, X.; Hu, X.; Zhang, X and Wang, J. , *Aust. J. Chem.* , **2004**, *57*, 1067.
18. Cao, Y-Q.; Dai, Z.; Zhang, R and Hua, B, *Synth. Commun.*, **2004**, *34*, 2965.
19. Davis,T.; Morway.; *J. Am. Chem. Sos.*, **1945**, *67*,1050.
20. Wang, G.-W.; Cheng, B. *Arkivoc.* **2004**, (*ix*), 4.
21. Ibrahim Saad, A.; Mahmoud Mohamed , M-R.; Fivian , F-M.; Elham Sayed, D, *J. Chem. Scien.*, **2008**, *120*, 1450.
22. Erian, A. W.; *Chem. Rev.*, **1993**, *93*, 1991.
23. Abdel Hafiz, I.S.; Mahfouz, M.; *R. Chem. Sci.*, **2008**, *120*, 339.
24. Baladwin, R.; Ponticello; *J. Org. Chem.*, 1978, *43*, 2529.



CONCLUSION GENERALE

Durant ce travail, nous avons pu mettre au point une nouvelle voie de synthèse originale, simple et facile des bis-2-aminopyridines qui s'effectue en trois étapes à partir d'une méthylcétone et du malononitrile. Cette méthode nous a permis de synthétiser une large variété de nouveaux hétérocycles azotés non connu dans la littérature.

L'étape clé de cette stratégie de synthèse repose sur l'addition nucléophile des différentes diamines sur les différents énaminoitriles.

En perspective et afin d'approfondir ce travail nous allons utiliser ces bis-2-

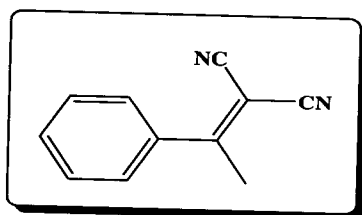
CHAPITRE III: PARTIE EXPERIMENTALE



1. Synthèse des alcènes 1:

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

Dans un ballon de 25 ml muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,01mol ; 1,2 g) de l'acétophénone, (0,01ml ; 0,66 g) du malononitrile, (0,01ml ; 0,77 g) de l'acétate d'ammonium. Le mélange réactionnel est chauffé à moins de 100°C pendant 3 heures. Après refroidissement, (30ml) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 × 20ml), avec l'eau saturée en NaCl (20ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Après cristallisation dans d'éther diéthylique, le 2-(1-phényléthylidène)malononitrile **1a** est obtenu avec un rendement de 70%.



Masse molaire : 168,19 (C₁₁H₈N₂)

Rendement : 70%

Aspect : solide blanc

Pf: 96°C

Rf : 0,83 (AcOEt / hex: 80 / 20).

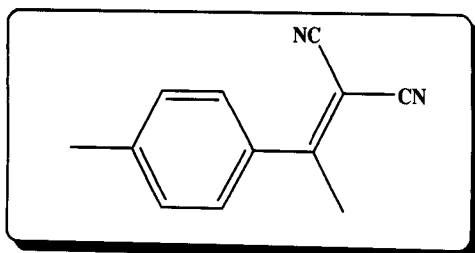
RMN ¹H (CDCl₃) δ_H: 2,64 (3H, s, CH₃); 7,48-7,58 (5H, m, H_{arom}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ_C : 24,27 (CH₃); 84,85 (CH₃-C=C-); 112,84 (2·CN); 127,45 (2·C_{arom}); 129,25 (2·C_{arom}); 132,39 (C_{arom}); 135,99 (C_{arom}); 175,58 (CH₃-C=C-).

IR ν_{max} cm⁻¹: 1584 (C=C); 2227 (CN).

• 2-(1-*p*-tolylethylidène)malononitrile **1b**

Préparé selon le même mode opératoire que le produit **1a** à partir de (0,01mol ; 1,34g) de 4-méthylacétophénone, (0,01mol ; 0,66g) de malononitrile et de (0,01mol ; 0,77g) d'acétate d'ammonium, avec un chauffage plus de 100°C.



Masse molaire : 182,08 (C₁₂H₁₀N₂)

Rendement : 53%

Aspect : solide blanc

Pf: 98°C

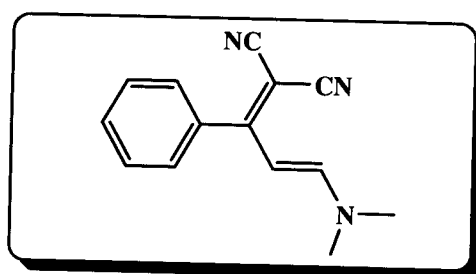
Rf: 0.80 (AcOEt / hex: 80 / 20).

RMN ¹H et IR : en cours.

2. Synthèse d'énaminonitrile 2 :

• 3-(diméthylamino)-1-phénylallylidène)malononitrile 2a

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté sont introduits : (10 mmol; 1,68g) de 2-(1-phényléthylidène)malononitrile **1a** et (10 mmol; 1,19 g) du DMF acétal. L'ensemble est agité à température ambiante sans solvant pendant 24h. La solution prend une coloration violette de plus en plus foncée. Le solide violet obtenu est lavé plusieurs fois avec l'éther diéthylique et quelques gouttes d'éthanol pour obtenir un solide vert, le 3-(diméthylamino)-1-phénylallylidène)-malononitrile **2a**.



Masse molaire : 223,27 (C₁₄H₁₃N₃)

Rendement : 88 %

Aspect : solide vert olive

Pf: 144 °C.

Rf: 0,43 (AcOEt / hex: 80 / 20).

RMN ^1H (CDCl_3) δ_{H} : 3,00 (3H, s, CH_3); 3,03 (3H, s, CH_3); 5,83 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 12,0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH-N}$); 6,62 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 12,0$ Hz, $\text{CH}=\text{CH-N}$); 7,26-7,46 (5H, m, H_{arom}).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ_{C} : 37,79 (NCH_3); 45,91 (NCH_3); 65,14 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 98,16 ($\text{C}=\text{CN}$); 116,09 (CN); 116,61 (CN); 128,73 ($4 \cdot \text{C}_{\text{arom}}$); 130,06 (C_{arom}); 134,8 (C_{arom}); 155,96 ($\text{C}=\text{CN}$); 171,86 ($\text{C}=\text{C-CN}$).

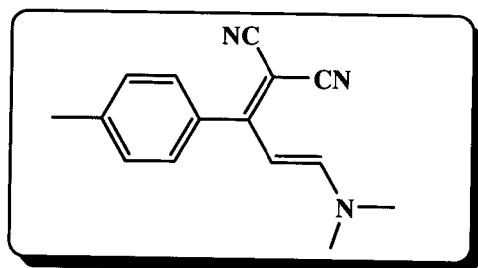
MS m/z (% relative abundance) : 224 (M+H, 74), 209 (37), 195 (56), 193 (48), 181 (100), 121(27).

Masse exacte (ESI-TOF) : calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_3$ M+H 224,188 ; trouvée 224,1194

IR ν_{max} cm^{-1} : 1511($\text{C}=\text{C}$) ; 1601 ($\text{C}=\text{C}$) ; 2193 (CN) ; 2203 (CN).

• 2-(3-(diméthylamino)-1-*p*-tolylallylidene)manlonitrile 2b

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté sont introduits : (10 mmol; 1,82g) de 2-(1-*p*-tolylethylidene)malononitrile **1b** et (10 mmol; 1,19 g) du DMF acétal. L'ensemble est agité à température ambiante sans solvant pendant 24h. La solution prend une coloration violette de plus en plus foncée. Le solide violet obtenu est lavé plusieurs fois avec l'éther diéthylique et quelques gouttes d'éthanol pour obtenir un solide vert le 2-(3-(diméthylamino)-1-*p*-tolylallylidene)manlonitrile **2b**.



Masse molaire : 237,13 ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3$)

Rendement : 50%

Aspect : solide vert

Pf : 138°C

Rf : 0,71 (AcOEt / hex: 80 / 20).

RMN ^1H et IR : en cours.

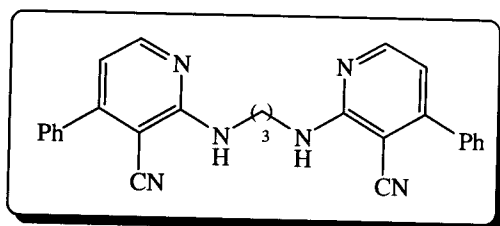
2. Synthèse des bis (2-aminopyridines) :

Synthèse des bis (2-aminopyridines) à partir d'énaminonitrile

2a

2-(3-(3-cyano-4-phenylpyridin-2-ylamino)propylamino)-4-phenylnicotinonitrile 3a₁

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, l'énaminonitrile **2a** (2 mmol ; 0,5g) et le 1,3-diamine propane (1 mmol ; 0,08 g) sont dissoutes dans le DMF (5mL). Le mélange est porté à reflux pendant 4 h. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant (50% hexane / 50% acétate d'éthyle) comme éluant.



Masse molaire : 430,19 (C₂₇H₂₂N₆)

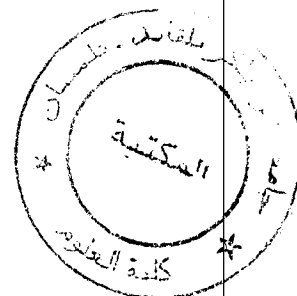
Rendement : 15%

Aspect : solide blanc

Pf: 134 °C

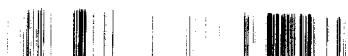
Rf : 0,24

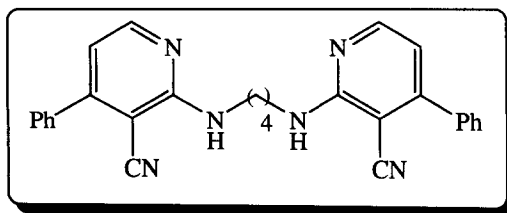
RMN ¹H et IR : en cours.



2-(4-(3-cyano-4-phenylpyridin-2-ylamino)butylamino)-4-phenylnicotinonitrile 3a₂

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit **3a₁** , à partir de (2 mmol ; 0.5g) d'énaminonitrile **2a** et (1 mmol ; 0,09g) du 1,4-diamine butane.





Masse molaire : 444,21 ($C_{28}H_{24}N_6$)

Rendement : 35%

Aspect : solide blanc

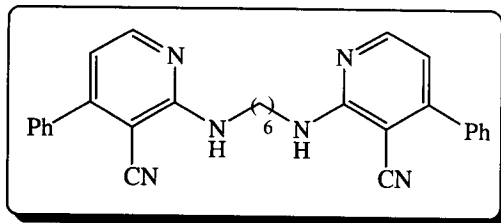
Pf : 240°C

Rf : 0,55

RMN 1H et IR : en cours.

2-(6-(3-cyano-4-phenylpyridin-2-ylamino)hexylamino)-4-phenylnicotinonitrile 3a3

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit 3a₁, à partir de (2 mmol ; 0,5g) d'énaminonitrile 2a et (1 mmol ; 0,13g) du 1,6-diamine hexane.



Masse molaire : 472,24 ($C_{30}H_{28}N_6$)

Rendement : 25%

Aspect : solide blanc

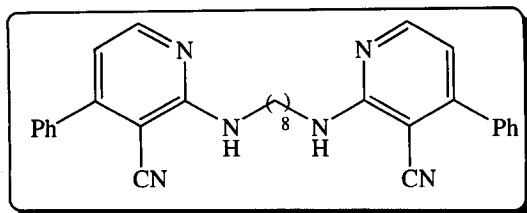
Pf : 150°C

Rf : 0,3

RMN 1H et IR : en cours.

2-(8-(3-cyano-4-phenylpyridin-2-ylamino)octylamino)-4-phenylnicotinonitrile 3a4

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit 3a₁, à partir de (2 mmol ; 0,5g) d'énaminonitrile 2a et (1 mmol ; 0,16g) du 1,8-diamine octane.



Masse molaire : 500,27 ($C_{32}H_{32}N_6$)

Rendement : 20%

Aspect : solide blanc

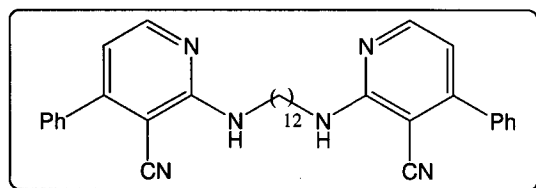
Pf : 136°C

Rf : 0,52

RMN 1H et IR : en cours.

2-(12-(3-cyano-4-phenylpyridin-2-ylamino)dodecylamino)-4-phenylnicotinonitrile 3a₄

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit **3a₁**, à partir de (2 mmol ; 0,5g) d'énaminonitrile **2a** et (1 mmol ; 0,22g) du 1,12-diamine dodecane, avec un reflux pendant 7 h.



Masse molaire : 556,33 ($C_{37}H_{41}N_6$)

Rendement : 15%

Aspect : solide blanc

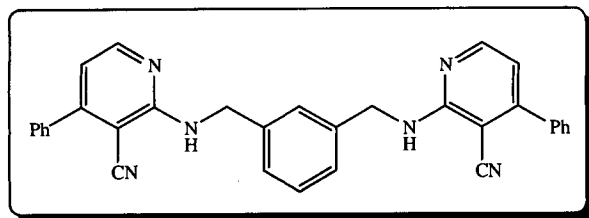
Pf : 114 °C

Rf : 0,65

RMN 1H et IR : en cours.

2-(3-(3-cyano-4-phenylpyridin-2-ylamino)méthyl) benzylamino)-4-phenylnicotinonitrile 3a₆

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit **3a₁**, à partir de (2 mmol ; 0,5g) d'énaminonitrile **2a** et (1 mmol ; 0,18g) du *mé*ta-xylène diamine, avec un reflux pendant 24 h.



Masse molaire : 492,21 (C₃₂H₂₄N₆)

Rendement : 15%

Aspect : cristaux jaunes

Pf : 188°C

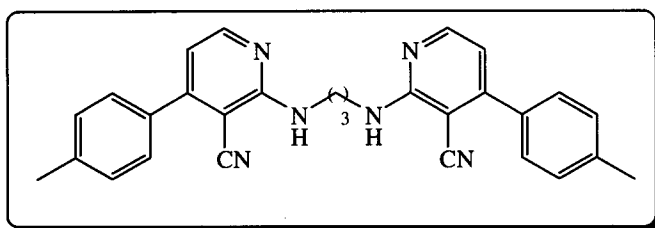
Rf : 0,4

RMN ¹H et IR : en cours.

3.2. Synthèse des bis (2-aminopyridines) à partir d'énaminonitrile 2b :

2-(3-(3-cyano-4-*p*-tolylpyridin-2-ylamino)propylamino)-4-*p*-tolynicotinonitrile 3b₁

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, l'énaminonitrile **2b** (2 mmol ; 0,5g) et le 1,3-diamine propane (1 mmol ; 0,07 g) sont dissoutes dans le DMF (5mL). Le mélange est porté à reflux pendant 4 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice en utilisant (50% hexane / 50% acétate d'éthyle) comme éluant.



Masse molaire : 458,22 (C₂₉H₂₆N₆)

Rendement : 20%

Aspect : cristaux jaunes

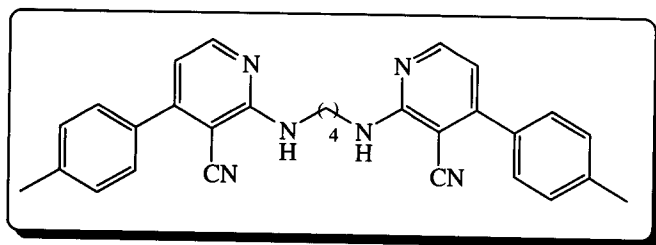
Pf : 140 °C

Rf : 0,45

RMN ¹H et IR : en cours.

2-(4-(3-cyano-4-*p*-tolylpyridin-2-ylamino)butylamino)-4-*p*-tolynicotinonitrile 3b₂

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit **3b₁**, à partir de (2 mmol ; 0,5g) d'énaminonitrile **2b** et (1 mmol ; 0,09g) du 1,4-diamine butane.



Masse molaire : 472,24 (C₃₀H₂₈N₆)

Rendement : 16%

Aspect : solide blanc

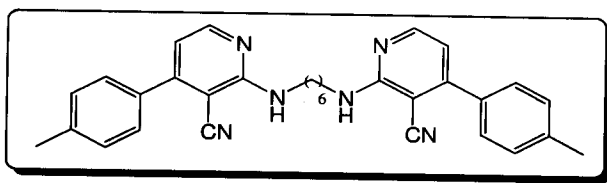
Pf : 206°C

Rf : 0,63

RMN ¹H et IR : en cours.

2-(6-(3-cayno-4-p-tolylpyridin-2-ylamino)hexylamino)-4-p-tolynicotinonitrile 3b₃

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit **3b₁**, à partir de (2 mmol ; 0,5g) d'énaminonitrile **2b** et (1 mmol ; 0,12g) du 1,6-diamine hexane.



Masse molaire : 500,27 (C₃₂H₃₂N₆)

Rendement : 18%

Aspect : solide blanc

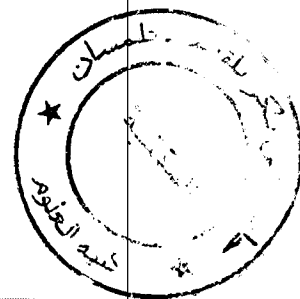
Pf : 168°C

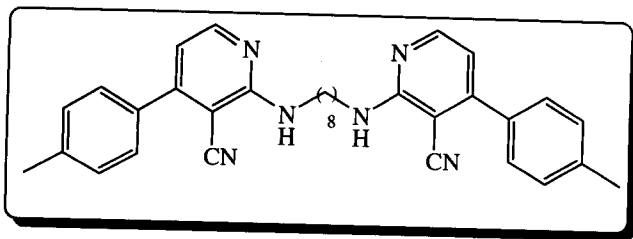
Rf : 0,54

RMN ¹H et IR : en cours.

2-(8-(3-cayno-4-p-tolylpyridin-2-ylamino)octylamino)-4-p-tolynicotinonitrile 3b₄

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit **3b₁**, à partir de (2 mmol ; 0,5g) d'énaminonitrile **2b** et (1 mmol ; 0,15g) du 1,8-diamine octane.





Masse molaire : 528,3 ($C_{34}H_{36}N_6$)

Rendement : 30%

Aspect : solide blanc

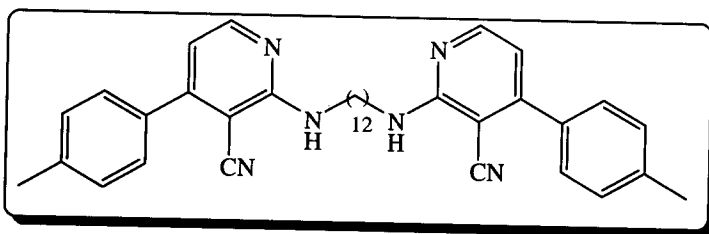
Pf : 142°C

Rf : 0,34

RMN 1H et IR : en cours.

2-(12-(3-cyano-4-p-tolylpyridin-2-ylamino)dodecylamino)-4-p-tolynicotinonitrile 3b₅

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit 3b₁, à partir de (2 mmol ; 0,5g) d'énaminonitrile 2b et (1 mmol ; 0,22g) du 1,12-diamine dodécane, avec un reflux pendant 7 h.



Masse molaire : 584,36 ($C_{38}H_{44}N_6$)

Rendement : 20%

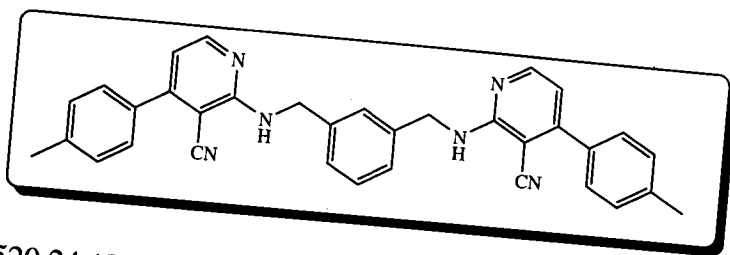
Aspect : liquide jaune

Rf : 0,47

RMN 1H et IR : en cours.

2-(3-((3-cyano-4-p-tolylpyridin-2-ylamino)méthyl)benzylamino)-4-p-tolynicotinonitrile 3b₆

Préparé selon la méthode utilisée pour la synthèse du produit **3b₁**, à partir de (2 mmol ; 0,5g) d'énaminonitrile **2b** et (1 mmol ; 0,17g) du *mé*ta-xylène diamine, avec un reflux pendant 24 h.



Masse molaire : 520,24 (C₃₄H₂₈N₆)

Rendement : 18%

Aspect : cristaux jaunes

Pf : 174°C

Rf : 0,64

RMN ¹H et IR : en cours.

