

N° d'ordre : 3203

THESE

En vue de l'obtention du : **DOCTORAT**

Centre de Recherche : CENTRE DE RECHERCHE DES SCIENCES DES MEDICAMENTS,
POLE DE COMPETENCES PHARMACOCHEMIE

Structure de Recherche : LABORATOIRE DE CHIMIE ORGANIQUE HETEROCYCLIQUE

Discipline : CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE / PHARMACOCHEMIE

Présentée et soutenue le : 27/04/2019 par :

Sanae LAHMIDI

Synthèse, réactivité, propriétés physico-chimiques et biologiques de nouveaux systèmes hétérocycliques issus des dérivés de la pyran-2-one

JURY

Noureddine Hammou AHABCHANE	PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat	Président
El Mokhtar ESSASSI	PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat	Directeur de thèse
Youssef KANDRI RODI	PES à la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah, Fès.	Rapporteur
Mostafa EL GHOUL	PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat.	Rapporteur
Ahmed EL LOUZI	PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat	Examineur
Abdelfettah ZERZOUF	PES à l'Ecole Normale Supérieure, Université Mohammed V, Rabat	Examineur
Bouchaib EL OTMANI	Docteur ès sciences physiques, à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat.	Invité

Année Universitaire : 2018-2019

Résumé

Le présent travail entre dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique concernant la synthèse, la réactivité et les études des propriétés biologiques et physico-chimiques de nouveaux systèmes hétérocycliques issus des dérivés de la pyran-2-one.

Nous avons envisagé l'élaboration de nouveaux composés associant différents hétérocycles, connus pour leurs potentialités thérapeutiques et possédant également une grande réactivité en synthèse organique, tels que les dérivés phénoliques substitués, les isocoumarines, les pyranopyrones, les pyranopyridines, les pyridopyrimidines et les triazolopyrimidines, en utilisant la pyrone hydroxylée comme précurseur de départ, dans des réactions de type 'aldol' ou de cyclisation intramoléculaire. Des études de l'activité antioxydante, antibactérienne ont été également effectuées. De même, l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques produits a été examinée.

Mots-clefs (8) : pyran-2-one, isocoumarine, phénol substitué, pyridoyrimidine, triazolopyrimidine, condensation, antioxydant, antibactérien, corrosion.

Abstract

In present work, as part on research conducted in the Laboratory of Heterocyclic Organic Chemistry, we synthesized new heterocyclic systems derived from pyran-2-one. These compounds approved for pharmacological and therapeutic activities given in the studies reported in the literature, such as substituted phenol derivatives, isocoumarines, pyranopyrones, pyranopyridines, pyridopyrimidines and triazolopyrimidines, using the hydroxylated pyrone as starting precursor, in 'aldol' or intramolecular cyclization reactions. The antioxidant and antibacterial activities of some compounds were examined. The inhibition efficiency has been evaluated by weight loss, polarization curves and electrochemical impedance spectroscopy (EIS) methods.

Mots-clefs (8): pyran-2-one, isocoumarin, substituted phenol, pyridoyrimidine, triazolopyrimidine, condensation, antioxidant, antibacterial, corrosion.

Dédicaces

Je dédie ce travail et ma profonde gratitude,

A la mémoire de mon Père,

*Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis
pour mon éducation et ma formation.*

A ma très chère mère,

*Tu as consacré toute ta vie pour mon éducation et ma réussite,
Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours
pour mener à bien mes études.*

A mon mari « Karim »

*Pour ta présence, ta gentillesse,
tes sacrifices et ton soutien moral et matériel sans égal*

A mes chères enfants « Iyad » et « Mohamed Yassine »

*Que ce travail soit pour vous une fierté chandelle et une force au long de la vie
Je vous dis que sur la terre vous êtes mon paradis*

A mon frère « Adil » et mes sœurs « Nawal, Loubna et Hayat »

*S'exprime la profondeur des sentiments fraternels et d'amour,
d'attachement que j'éprouve à votre égard*

A mes beaux parents

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect
et mon estime envers vous.*

A tous ceux qui me sont chers

A toute ma famille, à toutes mes amies

Remerciements

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique (LCOH) de la Faculté des Sciences de Rabat sous la direction du Professeur El Mokhtar Essassi.

En premier lieu, je tiens à exprimer toute ma gratitude et mes plus vifs remerciements :

A mon directeur de thèse,

Le Professeur El Mokhtar ESSASSI,

PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat

Je tiens à lui adresser mes plus vifs remerciements pour m'avoir fait confiance et pour le temps qu'il m'a consacré. Sans ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion et son enthousiasme scientifique, ces travaux n'auraient pas pu aboutir. Je suis honorée par son encadrement.

Au président,

Le Professeur Nouredine Hammou AHABCHANE

PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat

Je tiens à lui adresser mes remerciements, qui a porté un intérêt considérable à ce travail et qui n'a ménagé aucun effort pour siéger au jury de cette thèse.

A mes Rapporteurs,

Le Professeur Mostafa EL GHOUL

PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat

Qui m'a fait l'honneur de juger ce travail et d'en être rapporteur. De par votre expérience et votre compétence dans le domaine de la chimie hétérocyclique, je vous remercie du regard avisé que vous porterez à ce travail.

Le Professeur Youssef KANDRI RODI

PES à Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdallah, Fès

Qui m'a fait l'honneur en acceptant d'être rapporteur de ce travail et de faire partie du jury de soutenance. Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements

Le Professeur Ahmed EL LOUZI

PES à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat

Pour avoir aimablement accepté de juger ce travail et d'honorer de sa présence le jury de ma thèse. Mes remerciements les plus sincères s'adressent à vous.

Le Professeur Abdelfettah ZERZOUF

PES à Ecole Normale Supérieure Takaddoum, Université Mohammed V, Rabat

Je tiens tout particulièrement à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire durant un mois et pour toute la confiance qu'il m'a accordée.

Le Docteur Bouchaib EL OTMANI

Docteur ès sciences physiques à la Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Rabat

Je tiens aussi à lui exprimer ma reconnaissance pour avoir accepté d'examiner ce travail de thèse. Ce travail entre dans le cadre de la continuation de ces travaux de thèse. Je tiens à lui témoigner mon plus grand respect.

A Mes collaborateurs,

Le Professeur Joel T. Mague

Université Tulane de New Orleans-USA

Pour la réalisation des études cristallographiques afin de confirmer certaines structures et d'avoir partagé son savoir-faire dans la rédaction de nos articles scientifiques.

Le Professeur El Hassane ANOUAR

Université Prince Sattam Bin Abdulaziz, Al Kharj - Arabie saoudite

Pour avoir accepté d'effectuer les études de modélisation et DFT de certains de mes produits et d'avoir partagé ses connaissances et son expérience dans ce domaine, tout en m'accordant sa confiance.

Le Professeur Ahmed TALBAOUI

Laboratoire de Biologie et des Pathologie Humaine de la Faculté des sciences, Université Mohammed V, Rabat

Pour avoir accepté d'effectuer les tests biologiques de certains de mes produits. Je tiens à lui exprimer mes plus sincères remerciements.

Docteurs : Abdelaziz EJJOUMMANY, Meryem EL JEMLI, Mohamed ELLOUZ, Hicham ELMSELLEM, Younes OUZIDAN,

Grâce à leurs qualités scientifiques, ils ont accepté de me consacrer leur temps, en participant à la réalisation, selon leur spécialité, des études spectroscopiques, des tests anti-oxydants, antibactériens, anti-corrosiif et modélisation en chimie théorique. Ils ont pris le temps de discuter les résultats, chacun de ces échanges m'a aidé à faire avancer mon travail.

Mes remerciements les plus sincères s'adressent également aux enseignants membres de notre laboratoire et particulièrement à :

Le Professeur Mohammed BENCHIDMI, PES à la Faculté des Sciences de Rabat,

J'ai été extrêmement sensible à ses qualités humaines d'écoute et de compréhension tout au long de ce travail doctoral. Je tiens à lui témoigner mon plus grand respect.

Le Professeur Redouane ACHOUR, PES à la Faculté des Sciences de Rabat, qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.

La Professeure Nada Kheira SEBBAR, PA à la Faculté des Sciences Appliquées Ait Melloul, Agadir. Je la remercie pour son soutien inconditionnel, ses encouragements et soutien moral et intellectuel tout au long de ma démarche.

Dr. Lahcen ELHAMDAOUI, Dr. Ahmed MOUSSAIF, Pr. Lhoussaine EL GHAYATI, Pr. Youssef RAMLI. *Je tiens à témoigner toute ma reconnaissance, ils m'ont apporté leur soutien moral pendant ces années d'études, je les en remercie sincèrement.*

*Par ailleurs, je tiens également à adresser mes sincères remerciements aux personnes non encore citées dont **Mr. Mustapha OUBARJI** et les docteurs de Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique pour leur soutien mutuel, leurs encouragements, leurs savoirs scientifiques et leurs échanges amicaux pendant ces années de dur labeur, particulièrement : **Mohamed EL HAFFI, Mohammed BOULHAOUA, , Nadeem ABBAD, Abdelhanine ESSAGHOUBANI, Latifa EL OUASIF, Terence NGUEMA, Youness EL BAKRI, Youness BOUZIAN, Mohamed Abdelahi MOHAMED MOKHTAR, Abdellah HARMAOUI, , Ibtissam RAYNI, Jihad SEBHAOUI, Khadija EL BOURAKADI, Wedad AL-GARADI, Alae Eddine JILALAT, Karim CHKIRATE, Laila EL FOUJJI, Ahlam IDRISSE, Asmae SABER, Mohammed EL FAL...***

*Au-delà de l'aspect scientifique, Ma reconnaissance va à celles et ceux qui ont restés à mes côtés tout au long de ces années de thèse. Plus particulièrement, ma mère, mes sœurs et mon frère et bien sûr mon mari **Karim** qui, tous les soirs, a su écouter mes lamentations et a été présent dans tous les moments difficiles.*

SOMMAIRE

SOMMAIRE

SOMMAIRE	
INTRODUCTION	1
PARTIE I : SYNTHÈSE ET REACTIVITE	
CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE, LA REACTIVITE ET L'ACTIVITE BIOLOGIQUE DES DERIVES SUBSTITUÉS DE LA PYRAN-2-ONE	
I. Introduction	6
II. Rappels bibliographiques sur les dérivés de la pyran-2-one	7
II-1. Principales voies de synthèse de la pyran-2-one et de ses dérivés	7
II-1-1. À partir des réactions de condensation-cyclisation	8
II-1-2. Par les réactions de Wittig	10
II-1-3. À partir de α , β -énones insaturées	10
II-1-4. À partir des dérivés de cétènes silylés	11
II-1-5. Réactions de cyclisation catalysées par des complexes de métaux de transition	12
II-1-6. Par cyclisation de l'acide glutaconique	14
II-1-7. À partir du chlorure de propargyle ou de l'alcool propargylique	14
II-1-8. À partir d'une dimérisation des dicétènes	15
II-2. Réactivité des dérivés de la pyran-2-one	15
II-3. Réactions de la pyran-2-one comme précurseur de synthèse de divers systèmes hétérocycliques	17
II-3-1. Synthèse des dérivés de la pyridine et de la pyrimidine	17
II-3-2. Synthèse des dérivés de structure azolopyrimidine	19
II-3-3. Synthèse des dérivés azépiniques	21
II-3-4. Synthèse des dérivés pyridopyrimidine	22
II-3-5. Synthèse des dérivés de furane et de la furopyranone	23
II-3-6. Synthèse des dérivés de la pyranopyrone	25
II-3-7. Synthèse des dérivés de la coumarine	26
II-3-8. Synthèse des dérivés de l'oxazole et du pyrazole	27
II-3-9. Synthèse des dérivés de la benzothiazine et de la benzothiazépine.....	29
III. Intérêts biologiques de dérivés de la Pyrone	30
IV. Conclusion	36
CHAPITRE II :	
ETUDE DE LA REACTION DE 4-HYDROXY-6-METHYL-PYRAN-2-ONE AVEC 2-AMINOPYRIDINE ET PIPERIDINE	

I. Introduction	38
II. Condensation de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one avec la 2-aminopyridine.....	38
II-1. Intérêt biologique	39
II-1-1. Dérivés phénoliques substitués	39
II-1-2. Isocoumarines	39
II-1-3. Pyranopyridines et pyranopyrones	41
II-2. Action de la 2-aminopyridine sur la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one	42
II-2-1. Synthèses	42
II-2-2. Mécanismes de la réaction de condensation de la 2-aminopyridine avec la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one dans l'éthanol	64
III. Ethanolyse de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one en présence de la piperidine	70
III-1. Synthèses	70
III-2. Mécanisme de formation de composé 153-155	76
IV- Conclusion	78

CHAPITRE III : SYNTHESE DES DERIVES DE LA PYRIDO [1,2-a] PYRIMIDINE

I. Introduction	80
II. Rappels bibliographiques les pyrido[1,2-a] pyrimidines et les β -dicétones	80
II-1. Intérêt biologique du noyau pyrido[1,2-a] pyrimidine	80
II-2. Rappels bibliographiques sur les β -dicétones	81
II-3. Principales méthodes de synthèse des pyrido[1,2-a] pyrimidines	83
III. Etude de la condensation des 2-aminopyridines avec l'acide déshydracétique	85
IV. Synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques à partir de la pyrido[1,2-a]pyrimidine	87
IV-1. Action de l'hydrate d'hydrazine et le chlorohydrate d'hydroxylamine sur la pyrido[1,2-a]pyrimidine	87
IV-1-1. Action de l'hydrate d'hydrazine sur le composé 161	87
IV-1-2. Action de chlorohydrate d'hydroxylamine sur la pyridopyrimidine	87
IV-2. Action du 3-amino-1,2,4-triazole sur la pyrido[1,2-a] pyrimidine	91
IV-3. Action des o-phénylènediamines sur la pyrido [1,2-a] pyrimidine	95
IV-4. Action de l'hydroxyde de potassium sur la pyrido [1,2-a] pyrimidine.....	98
IV-5. Alkylation de la 2-méthyl-3-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl) -4H-pyrido[1,2-a] pyrimidin-4-one	101
V. CONCLUSION	104

CHAPITRE IV : SYNTHESE DES DERIVEES TRIAZOLO [1,5-a] PYRIMIDINE

I. Introduction	106
-----------------------	-----

II. Rappels bibliographiques sur les triazolo [1,5-a]pyrimidines	106
II-1. Intérêt biologique du noyau triazolo [1,5-a] pyrimidine	106
II-2. Principales méthodes de synthèse	108
III. Etude de la condensation de 3-amino-1,2,4-triazole et 3,5-diamino-1,2,4-triazole sur 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one	110
IV. Etude de la réaction de condensation sur les dérivées [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidine	116
IV-1. Action de l'hydrazine hydratée sur la triazolo-[1,5-a] pyrimidine	116
IV-2. Action des o-phénylènediamines sur le 2- {5-méthyl-1- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle 186a	118
IV-3. Action du N,N-Diméthylformamide / diéthyl acétal sur le 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin- 7-yl}acétate d'éthyle	120
V. Etude des réactions d'alkylation du composé 2- {5-méthyl-1- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle 186a	123
V-1. Rappel sur les réactions d'alkylations par transfert de phase CTP	123
V-2. Réactions d'alkylations de dérivés de la 1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine	124
V-2-1. Réaction d'alkylation de l'Éthyl 2-{5-méthyl-1-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidin- 7-yl}acétate par quatre types d'agents d'alkylants	125
a. Action de bromure de propargyle	126
b. Action de bromure d'allyle	132
c. Action de chlorure de 4-Vinylbenzyle	136
d. Action de chlorhydrate de bis (2-chloroéthyl) amine	140
VI. Conclusion	146
<i>PARTIE II : EVALUATION DES ACTIVITES : ANTIBACTERIENNE, ANTIOXYDANTE ET ANTICORROSION</i>	
<i>CHAPITRE I : EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE ET ANTIOXYDANTE</i>	
I. Introduction	149
II. Activité antioxydante	149
II-1. Introduction	149
II-2. Méthodes d'évaluation in vitro des propriétés antioxydants	150
II-3. Matériel et méthodes	153
II-3-1. Produits à tester	153
II-3-2. Test DPPH	155
II-3-3. Test FRAP	155
II-4. Résultats et discussions	156
III. Activité antibactériennes	157
III-1. Introduction	157
III-2. Matériel et méthodes	158
III-2-1. Micro-organismes et les antibiotiques de référence utilisés	158
III-2-2. Produits testés	159
III-2-3. Méthodes d'évaluation de l'activité des antibactériens	162

III-2-4. Milieux de culture et Solvants	162
III-2-5. Méthodes	163
IV. Résultats et discussions	166
V. Conclusion	170
CHAPITRE II : ETUDE DU POUVOIR INHIBITEUR DE CORROSION	
I. Introduction	172
II. Généralités	173
II-1. Définition	173
II-2. Les facteurs de la corrosion	173
II-3. Différentes types de corrosion	174
II-4. Inhibiteurs de la corrosion	174
II-4-1. Classification des inhibiteurs de corrosion	175
a. Nature des molécules de l'inhibiteur	176
b. Mécanismes d'action électrochimique	177
c. Mécanismes d'action interfaciale	177
II-4-2. Techniques d'essais électrochimiques	177
a. Méthode gravimétrique	177
b. Méthodes électrochimiques	178
III. Etude de l'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu acide par trois dérivés de triazolopyrimidine	179
III-1. Matériel et solution utilisés	179
III-2. Inhibiteurs utilisés	180
III-3. Résultats et discussion	180
III-3-1. Mesures de perte de masse	180
III-3-2. Paramètres thermodynamiques du processus d'adsorption	181
III-3-3. Études d'inhibition de la corrosion	184
III-3-4. La spectroscopie d'impédance électrochimique	186
IV. Conclusion	190
PARTIE EXPERIMENTALE	191
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	217
CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES	237

INTRODUCTION

INTRODUCTION GENERALE

Depuis les débuts de la recherche pharmaceutique, les molécules hétérocycliques d'origine naturelle ou synthétique ont été pour les chimistes une source d'inspiration pour la création de nouvelles molécules bioactives. L'étude des systèmes hétérocycliques a connu un développement considérable. Ils jouent un rôle très important dans le domaine de la chimie médicinale en raison de leur large variété d'applications pharmaceutique. Ils servent comme pharmacophores dans la synthèse de plusieurs médicaments. Le chimiste organicien devra s'efforcer de trouver un chemin de synthèse idéal pour obtenir des molécules hétérocycliques exprimant une activité biologiques ou industrielle. Ainsi, la réalisation de plusieurs étapes de synthèse en une seule opération permet d'éviter la perte de rendement, de réduire le temps et la consommation de solvant.

Notre laboratoire travaille, depuis plusieurs années, sur le développement de structures hétérocycliques mono, bi et tricycliques à potentiel thérapeutique. Dans ce cadre, nous avons envisagé l'élaboration de nouveaux composés renfermant différents hétérocycles tels que les dérivés du phénol polysubstitué, de l'isocoumarine, les pyranopyrone, de la pyranopyridine, de la pyridopyrimidine et de la triazolopyrimidine, en utilisant la pyrone hydroxylée comme précurseur de la synthèse.

Plusieurs pyrones, structurellement simples, à savoir l'acide déhydracétique (DHA) et l'acide triacétique lactone (TAL), constituent des noyaux intrinsèques à de grandes variétés de molécules naturelles d'intérêt biologique.

Le manuscrit se divise en deux parties :

La première partie est subdivisée en quatre chapitres,

Dans un *premier chapitre*, après un bref rappel sur l'intérêt de la molécule pyran-2-one, ainsi que leurs différentes voies de synthèse et sa réactivité, nous donnerons un aperçu bibliographique sur la réactivité de la pyran-2-one agissant comme précurseur de synthèse de divers systèmes hétérocycliques ainsi que son intérêt biologique.

Un second chapitre sera consacré à la mise au point d'une stratégie de synthèse, en utilisant des conditions douces, économiquement acceptables et en une seule étape, pour un accès rapide et efficace à diverses molécules connues pour leurs potentialités thérapeutiques, et possédant également une grande réactivité en synthèse organique. La réaction mise en jeu concerne la condensation de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one avec la 2-aminopyridine et la pipéridine. Tous les produits isolés seront caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles et par diffraction des rayons X.

Au cours du *troisième chapitre*, nous exposerons la synthèse de la pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one issue de l'acide déhydroacétique, qui est, par la suite, engagée dans des réactions de condensation pour préparer de nombreux composés condensés dérivés de la pyrido[1,2-*a*]pyrimidine. Nous décrirons, en particulier, la synthèse d'une nouvelle molécule de structure pyrido[2,1-*b*]quinazoline, en utilisant, une voie de synthèse simple, peu coûteuse et en une seule étape.

Le *quatrième chapitre*, sera consacré à la synthèse des triazolo[1,5-*a*]pyrimidines par condensation de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one. Ensuite, Nous examinerons des réactions de condensation, ainsi que des réactions d'alkylation dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (solide/liquide) et en présence de la potasse aqueuse dans l'acétone.

La *deuxième partie* est subdivisée en deux chapitres,

Le *premier chapitre* de cette partie, regroupera les résultats d'analyses *in vitro* de l'activité antioxydante de quelques molécules synthétisées dans la partie I, en évaluant leur pouvoir piègeur (scavenger) vis-à-vis d'un radical libre relativement stable (DPPH) et/ou leur pouvoir de réduction du cation ferrique (FRAP). De même, Nous exposerons une étude de l'activité antibactérienne de quelques composés synthétisés sur certains germes pathogènes.

Dans le *deuxième chapitre*, après une synthèse bibliographique relative aux phénomènes de corrosion, la protection et la lutte contre la corrosion, et des généralités sur les inhibiteurs, nous examinerons l'action de l'ajout de deux inhibiteurs organiques dérivés de la triazolo[1,5-*a*]pyrimidines sur la corrosion de l'acier doux dans l'acide chlorhydrique. Nous terminerons par une comparaison entre les résultats obtenus pour les deux produits testés.

Enfin, on terminera par une **conclusion** qui sera suivie par les perspectives engendrées par ce travail.

PARTIE I : SYNTHÈSE ET RÉACTIVITÉ

CHAPITRE I :

**REVUE BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA
SYNTHÈSE, LA RÉACTIVITÉ ET L'ACTIVITÉ
BIOLOGIQUE DES DÉRIVÉS SUBSTITUÉS DE
LA PYRAN-2-ONE**

I- Introduction

La nature est une source phénoménale de molécules simples et complexes biologiquement pertinentes, qui sont transformées de manière combinatoire par diverses réactions enzymatiques. Parmi les plus importantes molécules naturelles et qui peuvent être synthétisées sont les dérivés de la pyran-2-one. Ces lactones sont également présentes comme sous-unités dans de nombreux produits naturels. Ils se trouvent abondamment dans les bactéries, les plantes, les animaux, les organismes marins et les insectes^[1] (figure 1).

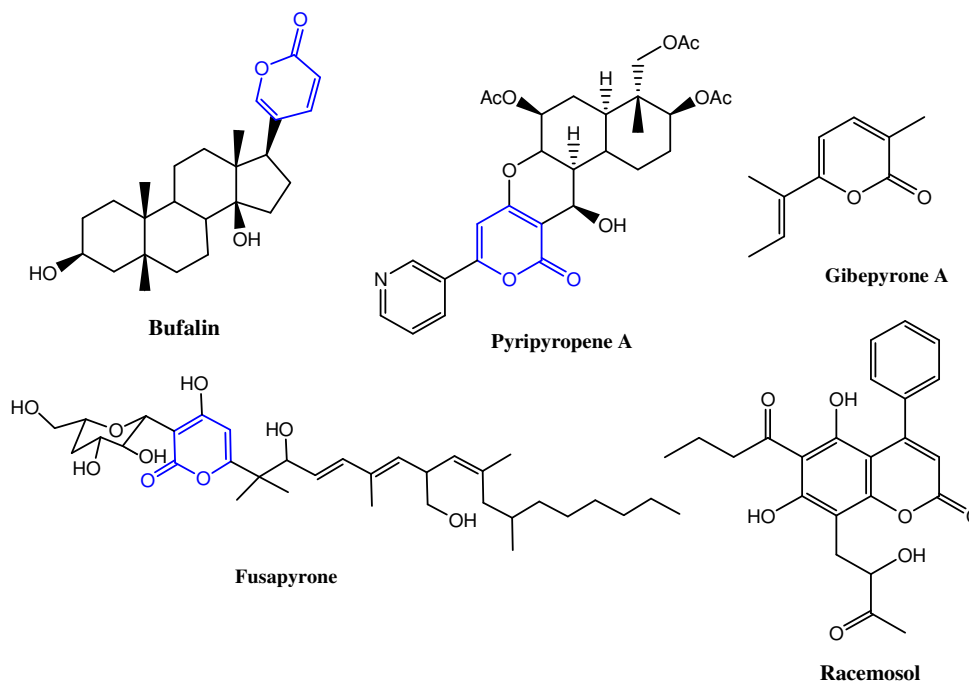


Figure 1. Produits naturels contenant un noyau pyran-2-one.

Les composés, à système cyclique pyran-2-one, sont connus depuis plus d'un siècle, mais leur polyvalence en synthèse organique pour générer de la diversité moléculaire n'a été reconnue qu'après 1960.

Plusieurs composés de structure pyran-2-one ont été utilisés comme des intermédiaires et des précurseurs clés très utilisés dans la synthèse de divers hétérocycles^[2] et carbocycles tels les pyridones et de nombreux composés aromatiques pharmacologiquement actifs^[3], tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH^[4], antifongiques^[5], cardiotoniques^[6], anticonvulsivants^[7], antimicrobiens^[8], phéromones^[9], pigments naturels^[10], antitumoraux^[11] et régulateurs de croissance des végétaux^[12,13].

Diverses pyran-2-ones telles que l'acide déhydracétique **2** et l'acide triacétique lactone **3** (Figure 2) ont été utilisées pour la construction de divers produits naturels d'importance

biologique tels que les solanopyrones^[14], phéromones^[15], coumarines^[16], les inhibiteurs de l' α -chymotrypsine^[17], et les enzymes élastases^[18].

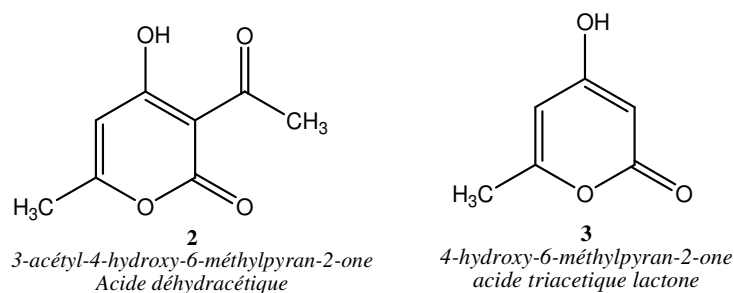


Figure 2. Acide déhydracétique et acide triacétique lactone

Lors de cette revue bibliographique, nous présenterons quelques exemples de la synthèse des dérivés de la 2*H*-pyran-2-one (figure 3). Nous nous intéressons également à leurs réactivités, ainsi, qu'à leurs propriétés biologiques.

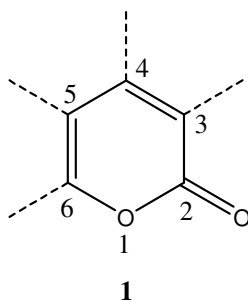


Figure 3 : Squelette de la pyran-2-one

II-Rappels bibliographiques sur les dérivés de la pyran-2-one

II-1. Principales voies de synthèse de la pyran-2-one et de ses dérivés

Il existe trois stratégies possibles (**a**, **b** et **c**) pour la construction du système cyclique pyran-2-one, basés sur la rétro-synthèse, comme illustré dans le schéma 1. Parmi celles-ci, la voie **a** est couramment utilisée pour la synthèse des pyran-2-ones.^[19]

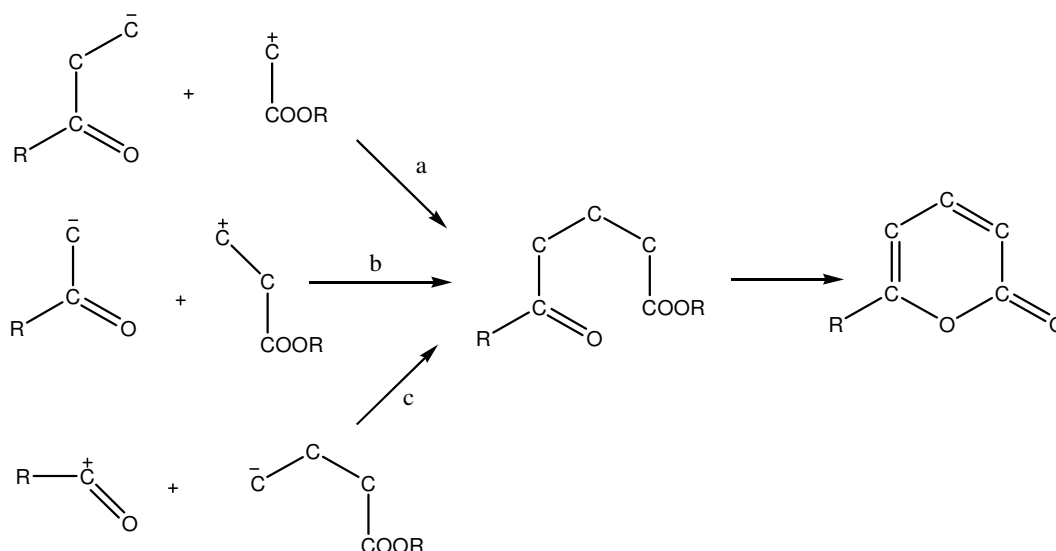


Schéma 1.

II-1-1. À partir des réactions de Condensation-cyclisation

La stratégie la plus courante pour la synthèse du système cyclique 2H-pyran-2-one est la condensation - cyclisation, catalysée par un acide, de β -cétoesters. Ainsi, l'acétoacétate d'éthyle en présence de HCl gaz, subit une auto-condensation, suivie d'une cyclisation pour donner la 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one ^[20] **2** (schéma 2). La désacétylation de **1** dans l'acide sulfurique donne la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **3**.

Collie *et al.*,^[21] ont étudié le mécanisme de formation de la pyrone **3**. Ainsi, l'acide déhydroacétique, en présence de H₂SO₄ à 135 °C, subit une ouverture de cycle pyranique pour former un "acide tétracétique" après hydratation. Lors du refroidissement, l'acide triacétique se cyclise, et la lactone d'acide triacétique est récupérée par cristallisation dans de l'eau froide (Schéma 3).

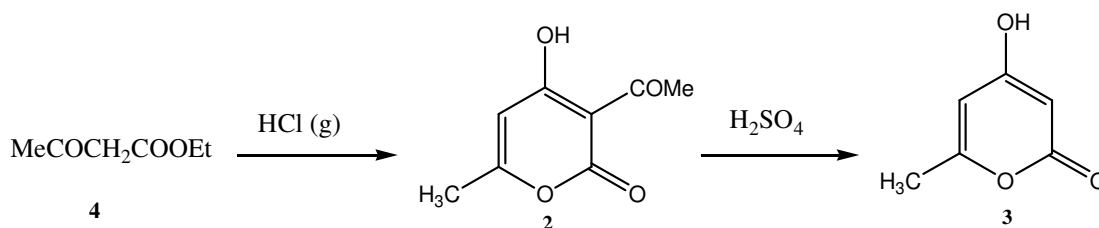


Schéma 2.

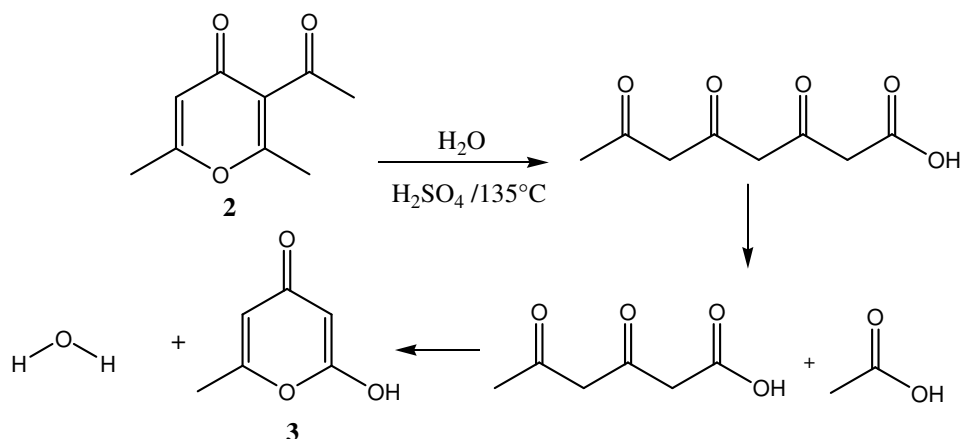


Schéma 3.

Une approche modifiée de la préparation des 2*H*-pyran-2-ones **7**, a été développée par Wiley *et al.*,^[22] dans laquelle, ils ont impliqué la condensation, catalysée par une base, d'un composé 1,3-dicarbonyl **5** avec des esters acétyléniques **6** (schéma 4).

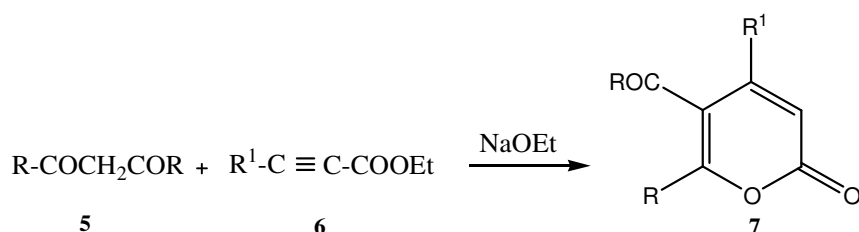


Schéma 4.

Harris *et al.*,^[23] ont réussi à synthétiser des 6-alkyl (ou aryl)-4-hydroxy-2*H*-pyran-2-ones **11**, en générant le dianion **9** du β-cétoester **8** par LiN(Prⁱ)₂, suivi d'une condensation avec un ester (schéma 5). Narasimhan *et al.*,^[24] ont proposé une méthode efficace pour la préparation de 6-aryl-4-hydroxy-2*H*-pyran-2-ones (**11**, R'=Ph) avec un bon rendement, en chauffant un β, γ-dicétoester (**10**, R=Et, R'=Ph) sous vide. Cette méthode efficace pour la synthèse de 2*H*-pyran-2-ones, appartient à l'exemple de la stratégie de synthèse de la voie c.

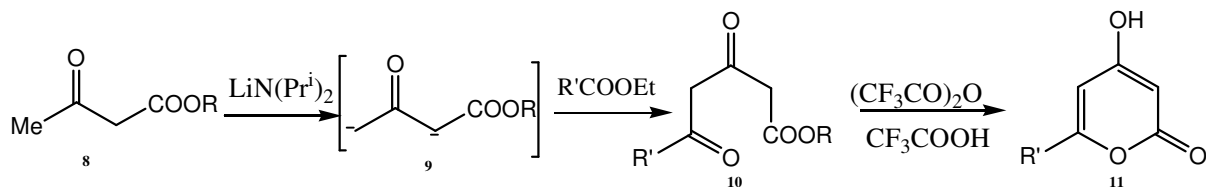


Schéma 5.

Dans le cas de dérivés d'oxalates d'alkyle, cette méthode permet d'accéder à des 2-pyrones porteuses d'une fonction acide carboxylique en position 6 (Schéma 6).

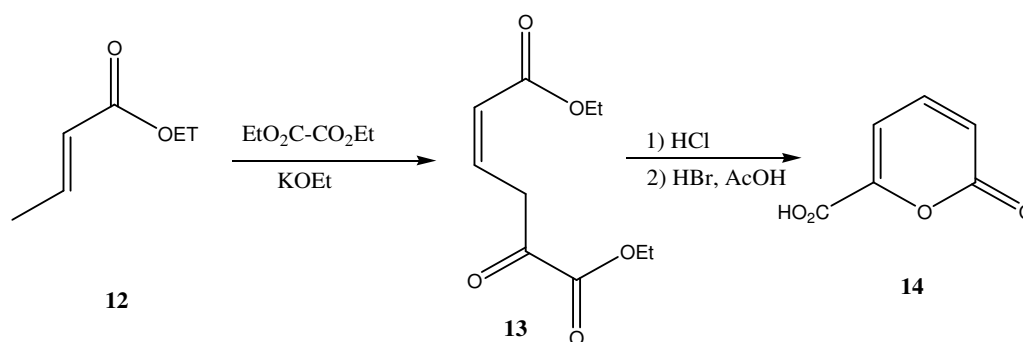


Schéma 6.

II-1-2. Par les réactions de Wittig :

En général, la réaction de Wittig est une addition, impliquant un ylure de phosphore (phosphorane appelé réactif de Wittig), sur un composé carbonylé (aldéhydes et cétones) pour former des composés éthyléniques (éthylène substitué). Cependant, cette réaction a été utilisée pour la synthèse de 4,6- 2*H*-pyranones **17** disubstituées par chauffage d'un ylure de phosphore (phosphorane)^[25] **16** avec différentes 1,3-dicétones **15** (Schéma 7).

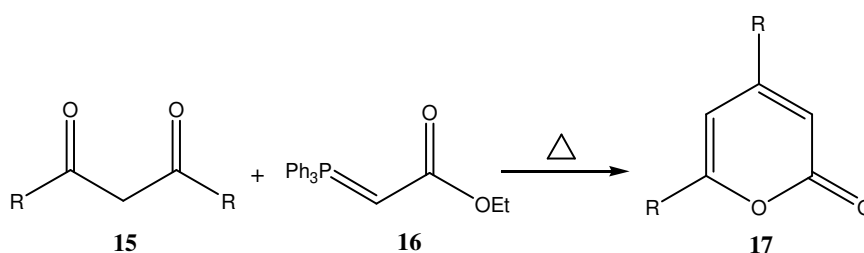


Schéma 7.

II-1-3. À partir de α, β-étones insaturées

Katritzky *et al.*,^[26] ont synthétisé les 4-hydroxy-2-pyrones **11** 6-substitués à partir du 2,2-diméthyl-6- (2-oxoalkyl) -1,3-dioxin-4-ones **18**. Ces derniers, dans des conditions thermiques ou photochimiques, subissent une ouverture de cycle pour former un intermédiaire cétène, suivi d'une cyclisation (schéma 8).

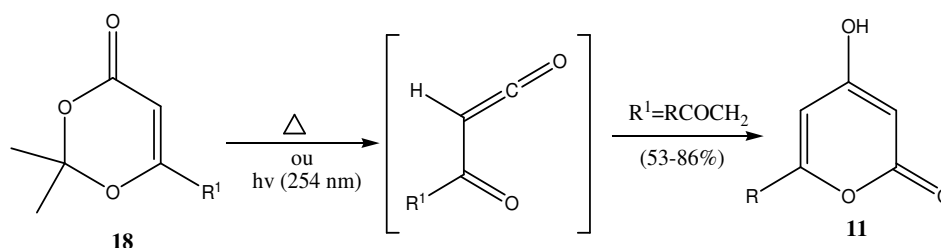


Schéma 8.

Des acétals de 4-diméthoxyméthyl-2*H*-pyran-2-one (substitués en position 3) **21** ont été synthétisés avec un bon rendement par condensation d'un dialdéhyde acétylénique monoacétal **20** avec l'acide de Meldrum (2,2-diméthyl-1,3-dioxane-4,6-dione) **19** à reflux pendant 24h dans du triméthoxyéthoxyéthylamine (TMEEA), en présence du carbonate de potassium^[27] (Schéma 9).

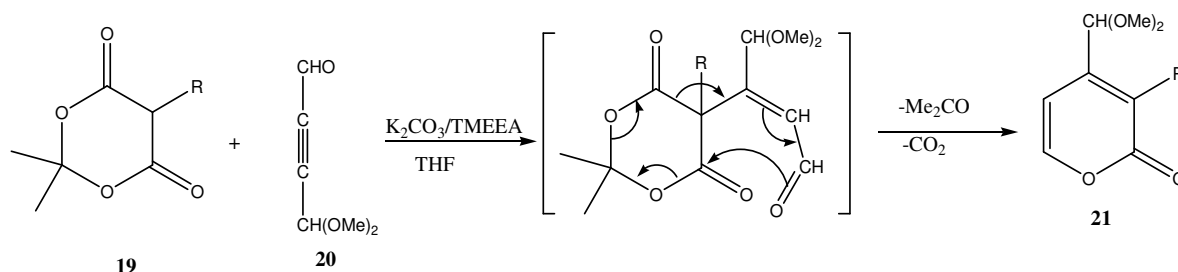


Schéma 9.

Une synthèse convenable de 3-acylamino-6-alkyl-2*H*-pyran-2-ones **24** a été développée par Gerus *et al.*,^[28] en effectuant une condensation de β -éthoxy-cétones **22** avec les N-acylglycines **23** (Schéma 10).

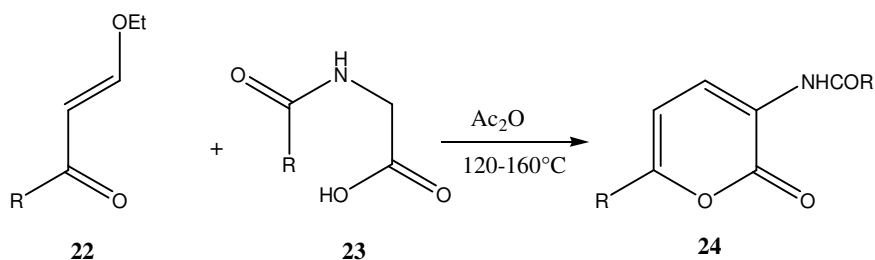


Schéma 10.

Les énamines **25** réagissent également de manière analogue avec les N-acylglycines **23** pour donner les 3-acylamino-6-alkyl-2*H*-pyran-2-ones **26**^[29] (schéma 11).

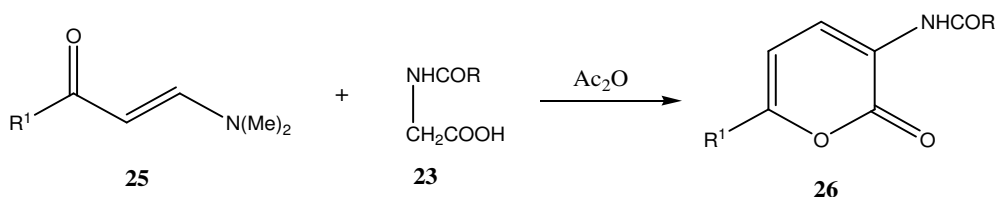


Schéma 11.

II-1-4. À partir des dérivés de cétones silylés :

La cycloaddition [4+2] du cétoène avec un 1,3-diène, mise au point par Ito *et al.*,^[30] conduit à la formation des pyran-2-ones (schéma 12).

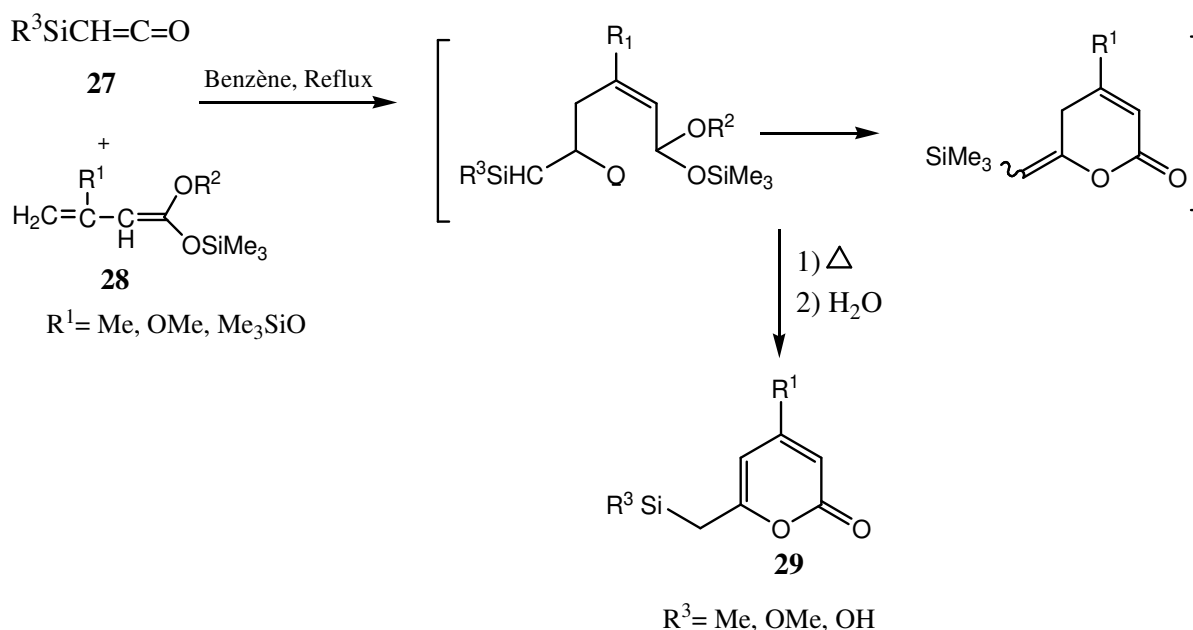


Schéma 12.

Effenberger et *al.*,^[31] ont rapporté la synthèse des 4-hydroxy-2H-pyran-2-ones **32**, en faisant réagir les 1-triméthylsiloxycalcènes **30** avec le dichlorure de malonyl **31** à une température en dessous de 0 °C (Schéma 13).

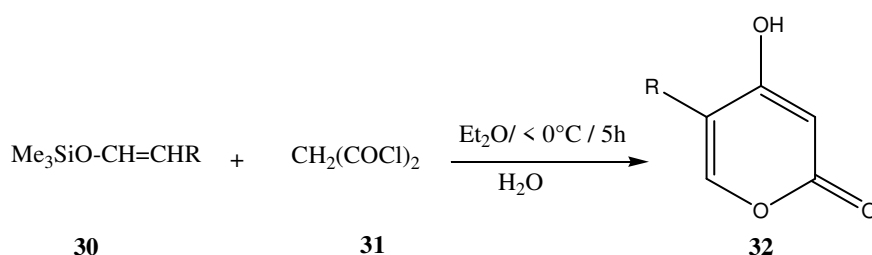


Schéma 13.

II-1-5. Réactions de cyclisation catalysées par des complexes de métaux de transition

▪ Réactions catalysées par des complexes du palladium

Larock et *al.*,^[32] ont décrit un processus, utilisant comme matières premières des alcynes disubstitués et des esters substitués par un halogène ou un triflate (trifluorométhylsulfonate $CF_3SO_3^-$), en présence de complexes de palladium (schéma 14).

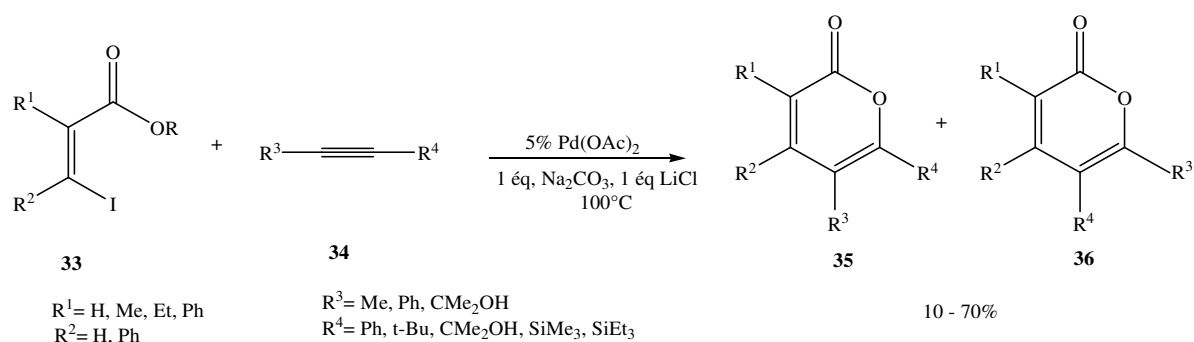


Schéma 14.

▪ Cyclisation catalysée par des complexes au ruthénium

Kondo *et al.*,^[33] ont mis en œuvre une synthèse stéréosélective, pour accéder aux pyranones, en mettant en jeu une réaction d'ouverture des cyclobuténones **37**, catalysée par des complexes de ruthénium ou de rhodium (schéma 15).

Dans ces réactions, le traitement de cyclobuténones avec 5% en moles de $[\{\text{RuCl}_2(\text{CO})_3\}_2]$ dans du toluène à 100 °C, pendant 12 heures, conduit à de nouveaux dérivés des 6-alcényl-2-pyrones, avec des rendements élevés et une grande sélectivité de l'isomère (Z). Par contre l'usage du complexe $[\{\text{RhCl}_2(\text{CO})_3\}_2]$ comme catalyseur, entraîne une forte stéréosélectivité inverse.

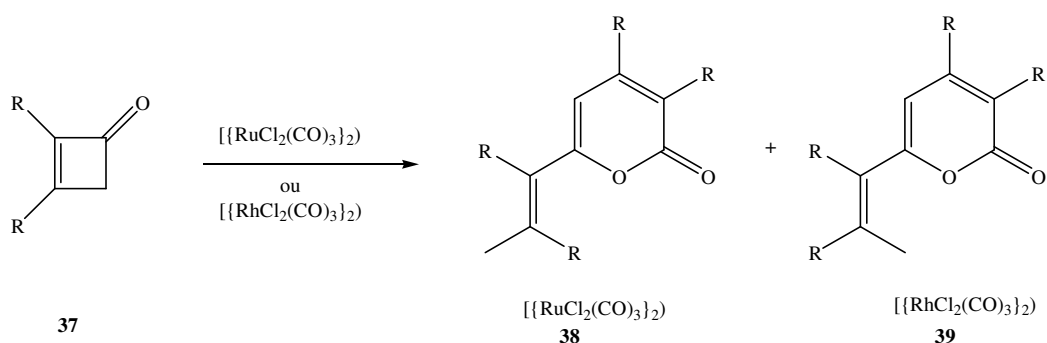


Schéma 15.

▪ Cas des acides propioliques avec les complexes à l'or

En 2011, deux nouvelles méthodes de synthèse ont été mises en œuvre par Luo *et al.*,^[34] pour accéder aux pyran-2H-ones **41** et **42**, l'une met en jeu des dérivés d'acide propiolique et un alcyne vrai et l'autre utilise comme produits de départ, des dérivés d'acide propiolique. Elles sont toutes catalysées par des complexes à l'or à température ambiante et conduisent aux produits désirés avec de bons rendements (schéma 16).

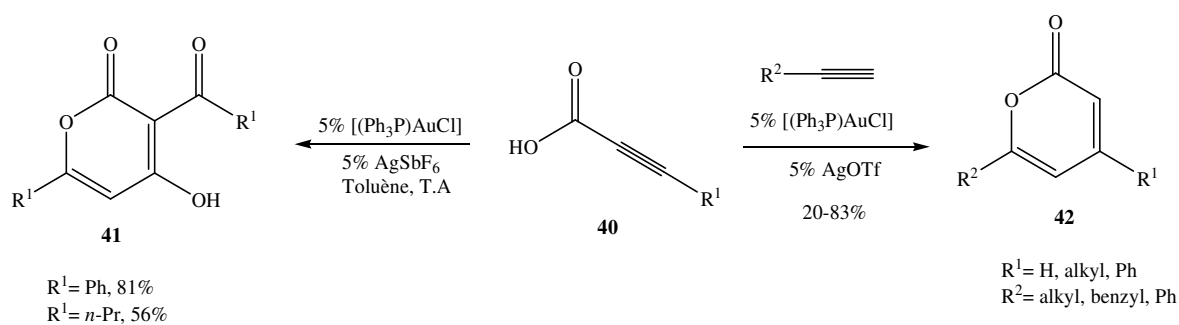


Schéma 16.

II-1-6. Par cyclisation de l'acide glutaconique

En traitant l'acide glutaconique substitué **43** par le chlorure d'acétyle **44**, Audin et *al.*,^[35] ont obtenu un mélange de la 6-hydroxy-3-méthyl-2H-pyran-2-one **45** et de la 6-chloro-3-méthyl-2H-pyran-2-one **46** (schéma 17).

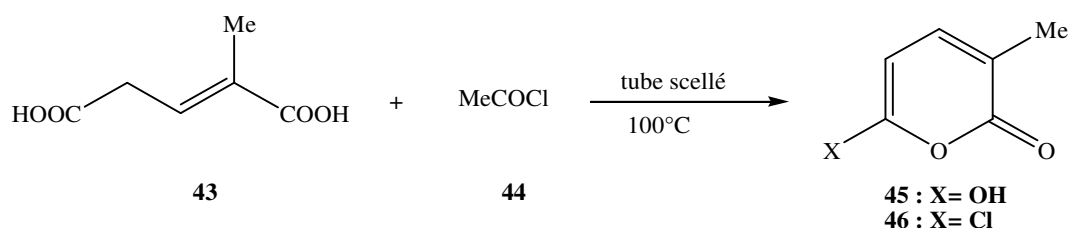


Schéma 17.

II-1-7 À partir du chlorure de propargyle ou de l'alcool propargylique

En 2000, une nouvelle méthodologie pour la construction du système cyclique 2H-pyran-2-one, a été mise au point par Rosas et *al.*,^[36] en utilisant le chlorure de propargyle ou l'alcool propargylique **47**, comme substrat, qui, par réaction avec le monoxyde de carbone et le KCN en présence de $\text{Ni}(\text{CN})_2$ en milieu aqueux basique, donne la 4,6-diméthyl-5-cyano-2-pyranone **48** (schéma 18).

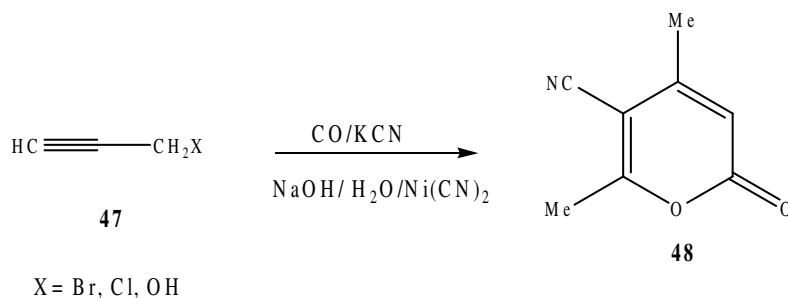


Schéma 18.

II-1-8. À partir d'une dimérisation des dicétènes

La dimérisation des dicétènes **49**, en présence de bases tertiaires, donne l'acide déshydracétique **2**^[37] (schéma 19).

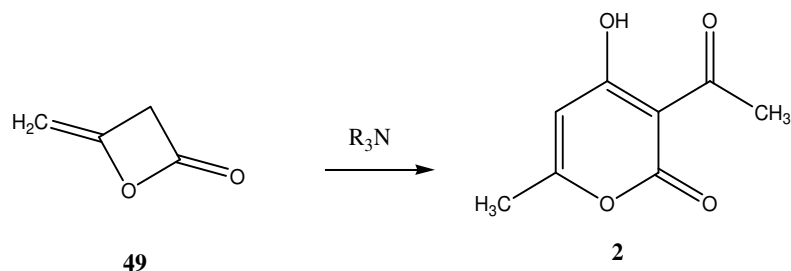


Schéma 19.

II-2. Réactivité des dérivés de la pyran-2-one

La pyran-2-one a été largement étudiée comme élément constitutif pour la synthèse de plusieurs composés hétérocycliques qui présentent des fonctionnalités remarquables et qui se développent aussi rapidement grâce à leurs propriétés pharmacologiques et biologiques^[37-39].

En effet, l'intérêt des pyran-2-ones s'explique par leurs caractéristiques de s'ouvrir par des attaques nucléophiles et de se cycliser ultérieurement selon différentes voies.

Ces énols aromatiques hétérocycliques, présentent une forte acidité et une fonctionnalité dense qui mène à un profil de réactivité varié ; ce qui en fait évidemment des blocs de construction idéaux pour la synthèse de nombreux produits naturels complexes et de composés biologiquement actifs.^[41,42]

En raison de sa grande réactivité électrophile vis-à-vis des réactifs binucléophiles, on trouve souvent que les pyran-2-ones contiennent des substituants aux positions C-4 et C-6, susceptibles de stabiliser par résonance les espèces intermédiaires formées (Schéma 20).

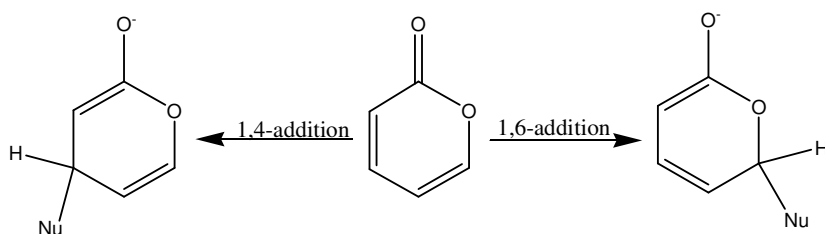


Schéma 20.

Du point de vue chimique, les 2H-pyran-2-ones **1** (figure 4) présentent plusieurs centres réactifs. Les positions C-2, C-4 et C-6 du noyau pyranone sont de nature électrophile et elles

sont sensibles à des attaques nucléophiles. La présence des substituants alkyle, alcoxy ou donneurs d'électrons en positions C-4 et C-6 du cycle pyranique, facilite la substitution électrophile dans le cycle. Cependant, des réactions avec des nucléophiles en C-2 et C-6, provoquent une ouverture initiale du cycle, suivie d'une cyclisation selon différentes voies, conduisant à d'autres systèmes hétérocycliques ou benzènes substitués. Les réactions affectant la position C-4 conduisent à des composés de substitution.

Les densités électroniques relatives à C-3 et C-5, restent inchangées. Ces positions sont sensibles aux attaques électrophiles. Par conséquent, l'introduction d'un électrophile en C-3, entraîne la conservation de la structure pyrone. La position C-5 est assez inerte et très peu de réactions ont été rapportées ^[43]. Un substituant attracteur d'électrons en C-3 aggrave l'appauvrissement des positions C-4 et C-6 et favorise, ainsi, les réactions nucléophiles.

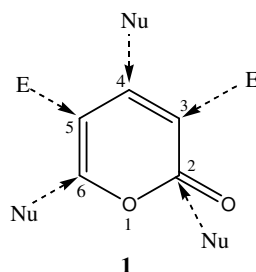


Figure 4. Les centres réactifs de la pyran-2-one

Outre les réactions électrophiles et nucléophiles, le système cyclique pyran-2-one présente des réactions photochimiques et de cycloaddition, car il se comporte comme un diène cyclique.

Les dérivés les plus importants de la 2-pyrone, sont les 4-hydroxy-2-pyrones **2** et **3** (figure 2) ; ils constituent un précurseur utile d'un certain nombre d'unités structurales et un intermédiaire polyvalent dans la synthèse organique. Les deux formes les plus connues de 4-hydroxy-pyran-2-one sont la 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one **2** (acide déhyracétique) et la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one **3** (lactone d'acide triacétique). Ces deux composés **2** et **3** sont facilement accessibles et à moindre coût. Ils ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux comme modèle de polyketides et, aussi, comme matières premières pour la synthèse de produits naturels. Ils forment une classe de composés intéressants qui se rencontre beaucoup dans la nature et dans de nombreux systèmes possédant une activité biologique. La présence de différents centres réactionnels dans ces deux composés, ouvre une large gamme de synthèse.

II-3. Réactions de la pyran-2-one comme précurseur de synthèse de divers systèmes hétérocycliques

II-3-1. Synthèse des dérivés de la pyridine et de la pyrimidine

Ram *et al.*,^[44] ont préparé des pyridines à partir de 2-pyrones, en tant que précurseurs et d'amidines en tant que nucléophiles. La réaction de **50 a – d** avec l'acétate de formamidine en présence de KOH dans le DMF, donne avec d'excellents rendements en pyridines 6-aryl-3,4-disubstituées **51a – d** (schéma 21).

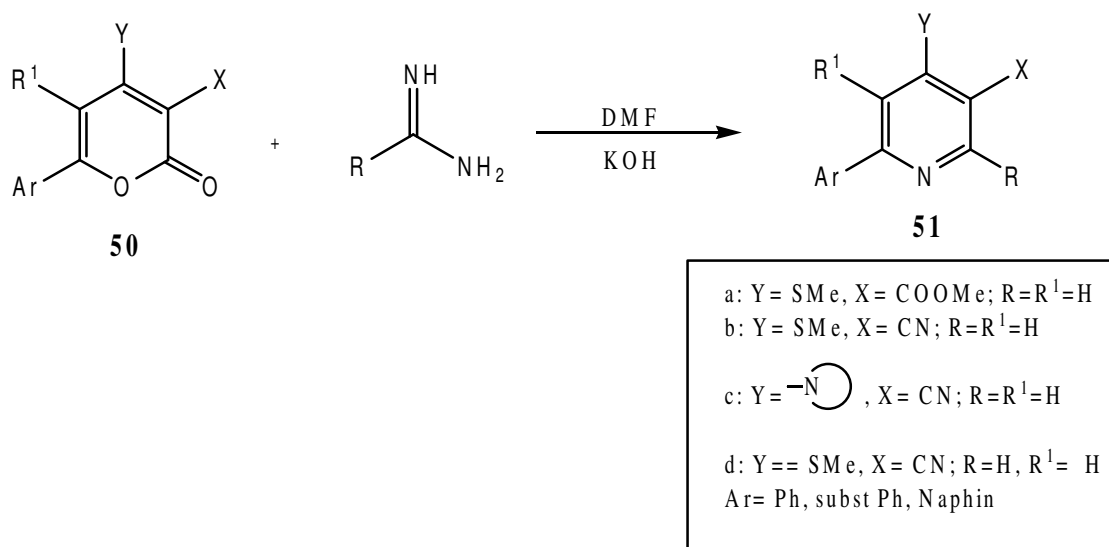


Schéma 21.

De même, Pratap *et al.*,^[45] ont étudié l'action de **50c** avec des arylamidines, et observé des résultats différents, en isolant à la place des pyridines, comme cela a été précédemment décrit^[44], des (2,6-diarylpyrimidin-4-yl) acétonitriles **52**. Les composés **50a** ont par contre conduit aux 6-aryl-3-carboxy-4-méthylsulfanyl-1*H*-2-pyridones **53** (schéma 22). Le composé inattendu (**53** ; Ar=Ph) a été caractérisé par une analyse de diffraction des rayons X sur un monocristal. Les substituants portés par le carbone de l'amidine, influencent, ainsi, le déroulement de la réaction.

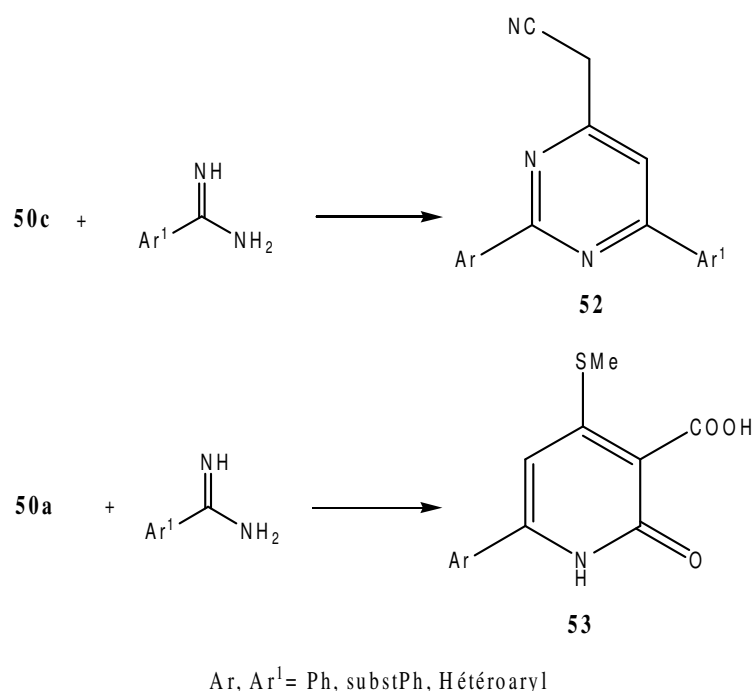


Schéma 22.

Demuner *et al.*,^[46] ont isolé les dérivés bis-pyridones **55** avec de bons rendements, à partir de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one **3** en deux étapes. D'abord, ils ont procédé à la formation de la pyridone **54**, par action de l'hydroxyde d'ammonium aqueux avec la pyran-2-one **3**. Le traitement de la pyridone **54** dans des conditions basiques, en présence de plusieurs aldéhydes, conduit aux composés condensés **55** avec des rendements variables (schéma 23).

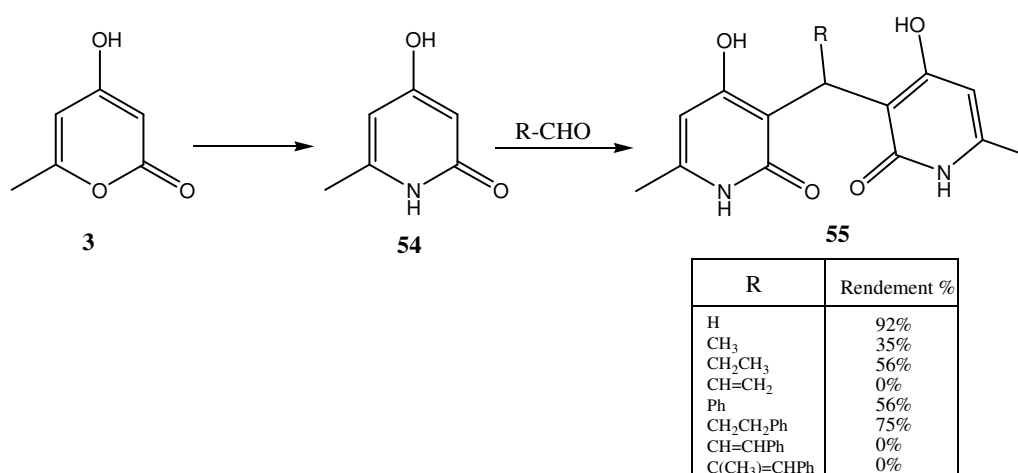


Schéma 23.

II-3-2. Synthèse des dérivés de structure azolopyrimidine

▪ *Pyrazolopyrimidines*

Essassi *et al.*,^[47] ont utilisé la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **3** comme précurseur de nouveaux dérivés de structure pyrazolo[1,5-*a*] pyrimidinique **57** et **58** fonctionnalisées en position 5 et 7 et ce, via l'ouverture du cycle pyranique par des réactifs binucléophiles de type aminopyrazole (schéma 24).

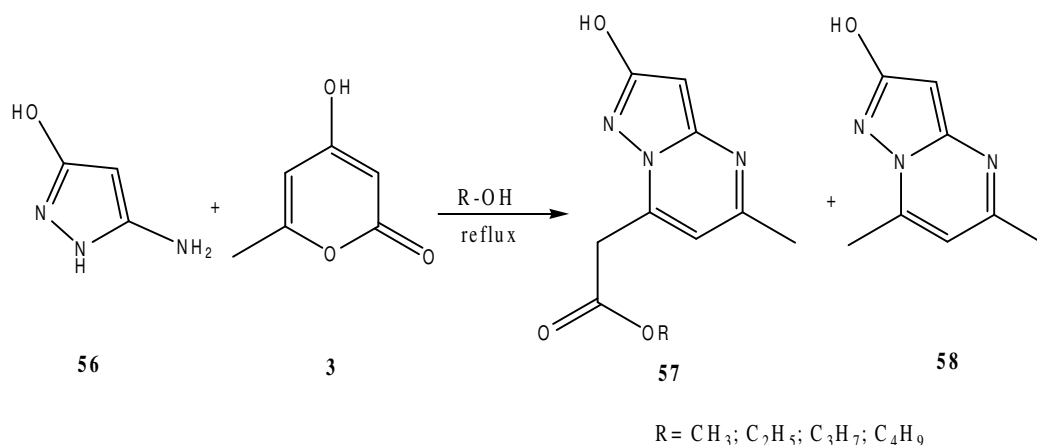


Schéma 24.

Aggarwal *et al.*,^[48] ont étudié l'action de des dérivés de la pyran-2-one **59** avec des dérivés du 5-aminopyrazole **60**, au reflux de l'éthanol pendant 6 heures ou au reflux d'un mélange d'éthanol et d'acide acétique. Cette réaction a permis d'accéder aux 6,7-bipyrazolo [1,5-*a*] pyrimidin -7(4*H*)-ones **61** (schéma 25).

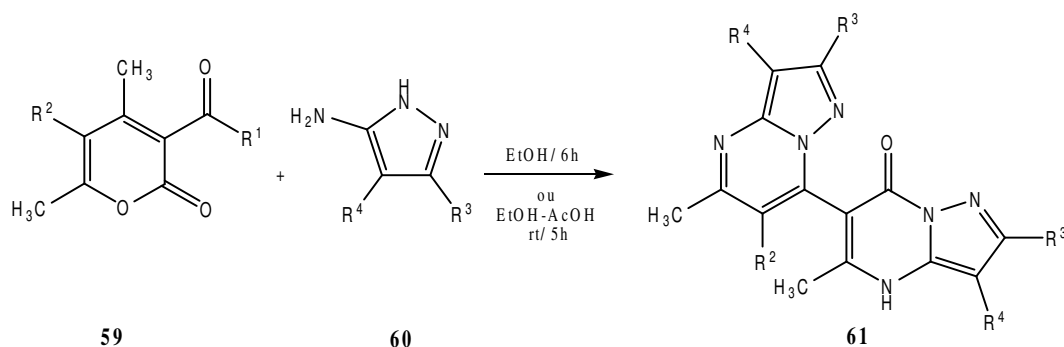


Schéma 25.

▪ *Triazolopyrimidines :*

El Otmani *et al.*,^[49] ont examiné l'action du 3-amino-1,2,4-triazole **62** sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **3** à reflux dans différents alcools pendant des durées variées. Dans

chaque cas, ils ont isolé trois produits de structure triazolopyrimidine (**63**, **64** et **65**) selon des sens de cyclisation différents (schéma 26).

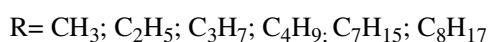
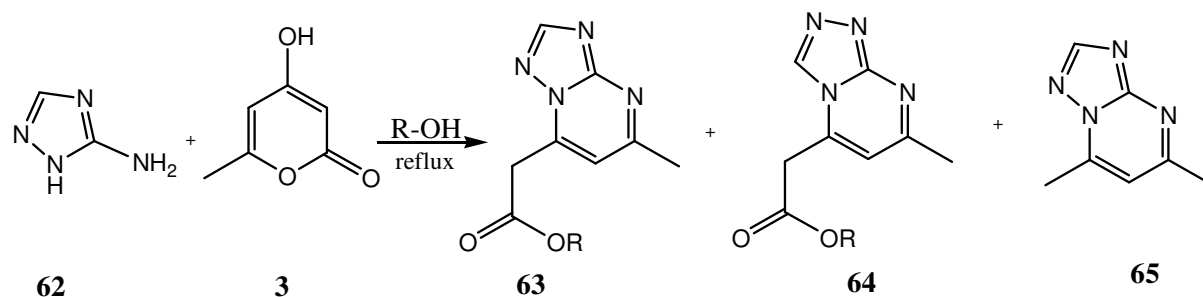


Schéma 26.

Le même groupe ^[50], a examiné la condensation de la 3-amino-1,2,4-triazole **62** avec la 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **2** dans le n-butanol, conduisant aux triazolopyrimidines **66**, **67** et **68** (schéma 27).

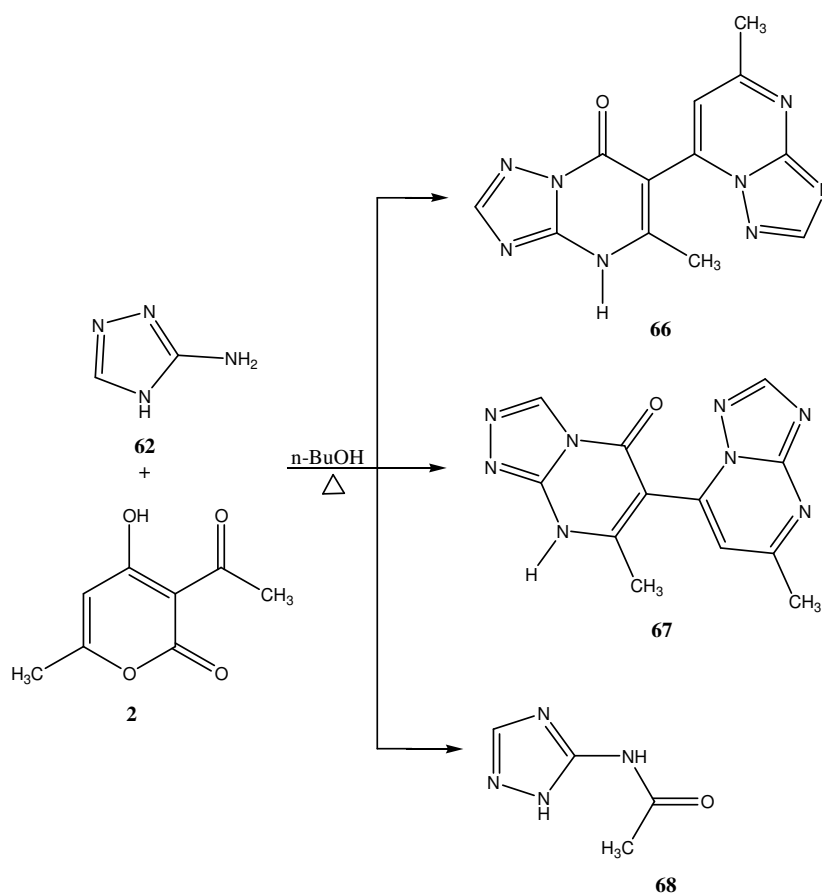


Schéma 27.

▪ Thiazolopyrimidines

Par ailleurs, Nagawad *et al.*,^[51] ont examiné la condensation du 2-aminothiazole **69** avec la pyrone **2**, à fusion des réactifs pendant trois heures. Cette réaction a conduit à la formation des thiazolopyrimidines, qui se présentent sous deux formes tautomères **70a** et **70b** et de la *N*-(1,3-thiazol-2-yl) acétamide **71** (schéma 28).

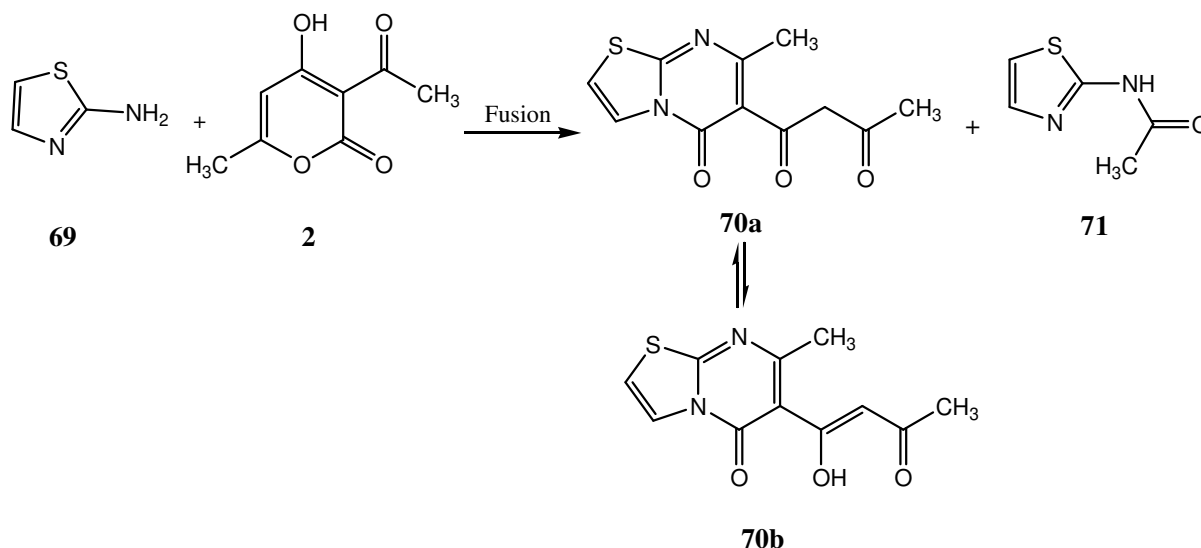


Schéma 28.

II-3-3. Synthèse des dérivés azépiniques

▪ Thiazépines et oxazépines

La condensation de l'acide déhydroacétique **2** avec des aldéhydes aromatiques substitués donne des composés carbonylés α , β -insaturés **72**. Ces derniers réagissent avec le *o*-aminothiophénol^[52,53], l'*o*-aminophénol^[54] ou la cystéamine^[55] (1,2-aminoéthanthiol) pour conduire à de nouveaux composés oxazépiniques (**73**, X=O) et thiazépiniques (**73**, X=S) (schéma 29).

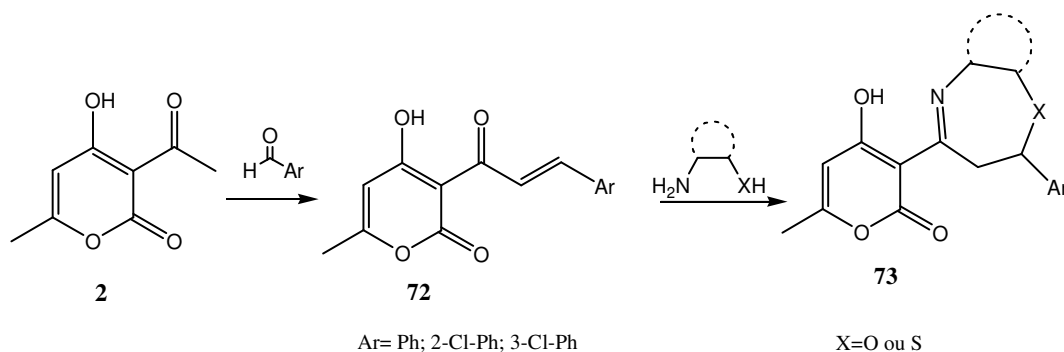


Schéma 29.

▪ 1,5-Benzodiazepines

La condensation de la pyran-2-one (**2** ou **3**) avec l'o-phénylènediamine **74**, au reflux de l'alcool donne un mélange de quatre produits séparables (**75-78**)^[56,57]. Lorsque le solvant utilisé est la xylène à reflux, les auteurs ont isolé les composés **76-78**^[58,59] (Schéma 30).

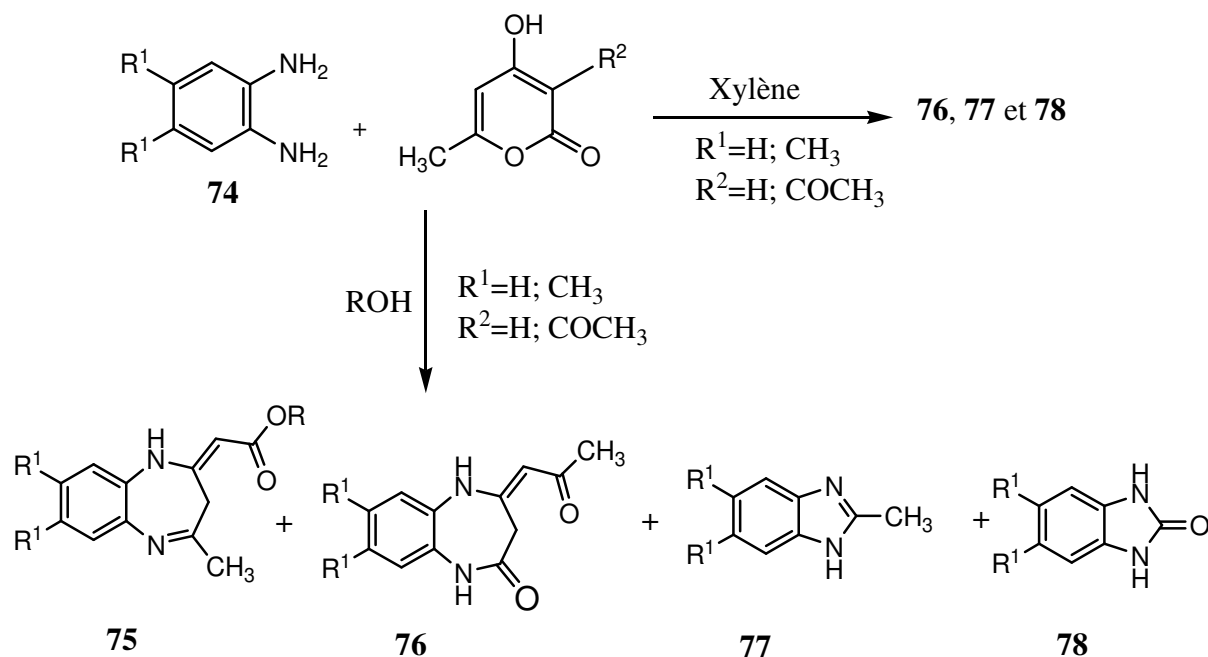


Schéma 30.

II-3-4. Synthèse des dérivés de la pyridopyrimidine

Farhanullah *et al.*,^[60] ont préparé les (2-arylprido-[1,2-*a*]pyrimidin-2-ylidène) acétonitriles **81**, en faisant réagir la pyran-2-one **79** avec la 2-aminopyridine **80** à 120 ° C pendant 4 h (schéma 31).

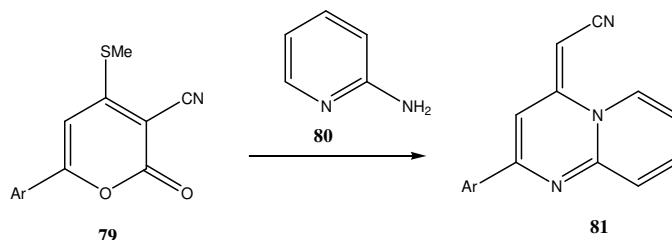


Schéma 31.

De même, El Otmani *et al.*,^[61] isolent trois séries de structures: 3-(1',3'-dioxobut-3-yl)-2-méthylpyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one, 1-(4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-3-yl)butane-1,3-diones) **82**, 3-[3-(pyridin-2ylamino)but-2-enoyl]-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-ones **83** et les

2-acétamidopyridines **84**, par condensation de l'acide déhydroacétique **2** avec la 2-aminopyridine **80** dans le n-butanol (schéma 32).

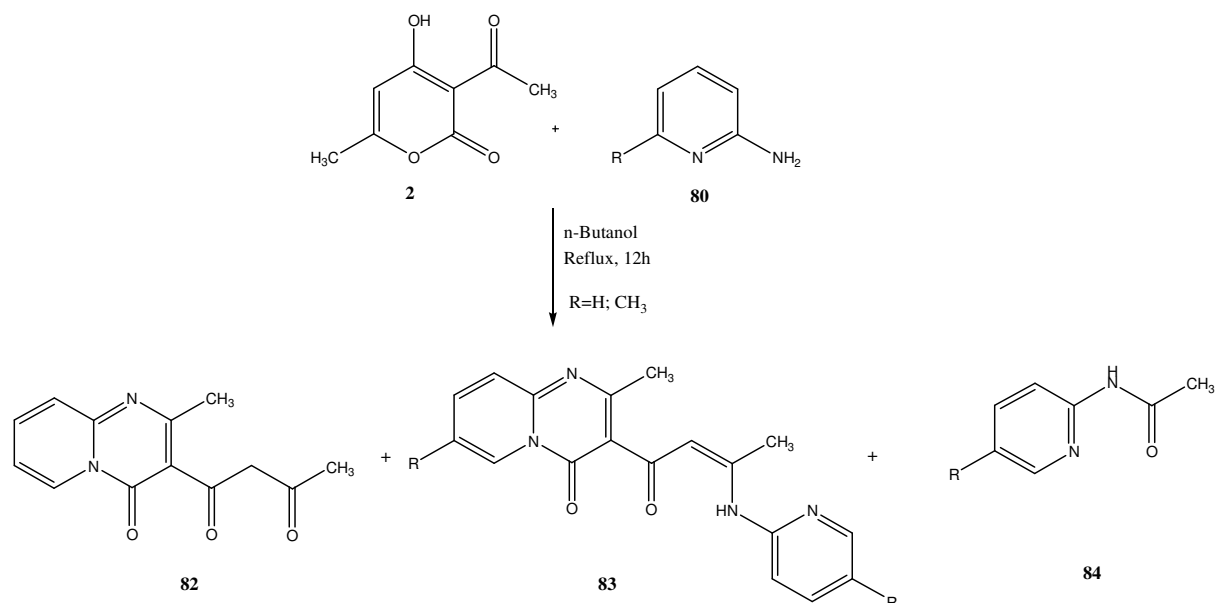


Schéma 32.

II-3-5. Synthèse des dérivés de furane et de la furopyranone

Les furopyran-4-ones **85** ont été synthétisés par réaction de la pyrone **3** avec les halogénocétones, suivie d'une cyclisation de l'éther intermédiaire formé, en milieu acide ^[62, 63] (schéma 33).

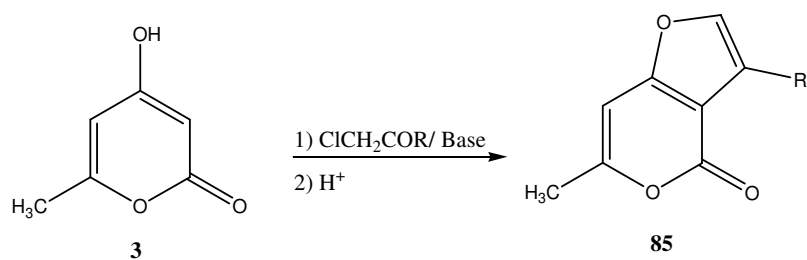


Schéma 33.

Adib *et al.*, ^[64] ont décrit la synthèse de iminofurane **86** par condensation de l'acide déhydroacétique **2** avec le *N*-isocyaniminotriphénylphosphorane (Ph₃P=NNC), suivie d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 34).

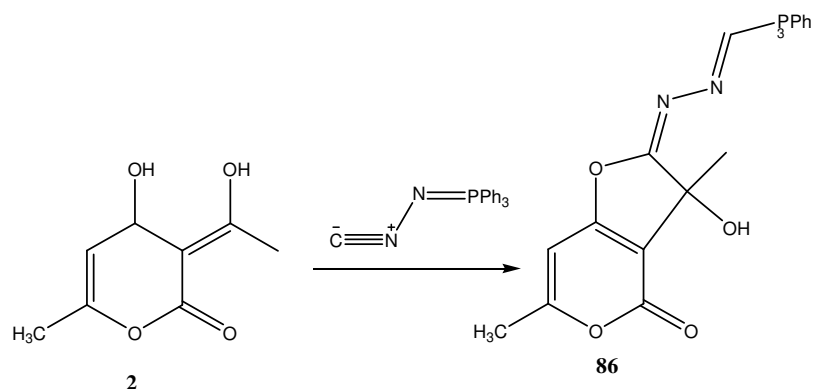


Schéma 34.

Yoshida *et al.*^[65] ont développé, pour leur part, une procédure permettant d'accéder au tetrahydrobenzofuranone **89** (schéma 35), par réaction de 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **88** et l'alcool propargylique **87**, en présence de 10% en moles de Pd (OAc), 20% en moles de BINAP et 20% en moles de B(OH)₃ dans du dioxane à 100 ° C.

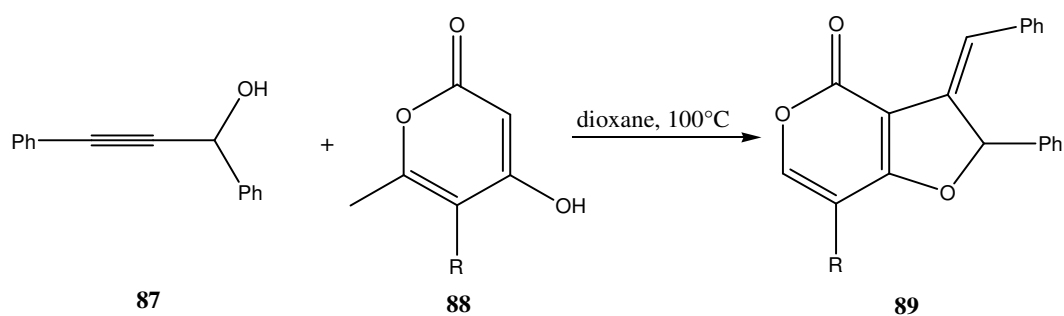


Schéma 35.

Kohly *et al.*,^[66] ont synthétisé l'acide 3-carbométhoxyfuranne-2- carboxylique **91** (schéma 36), à partir du 3-bromo-5-carbométhoxy-2H-pyran-2-one **90**, en présence d'hydroxyde de potassium KOH aqueuse à 60 °C.

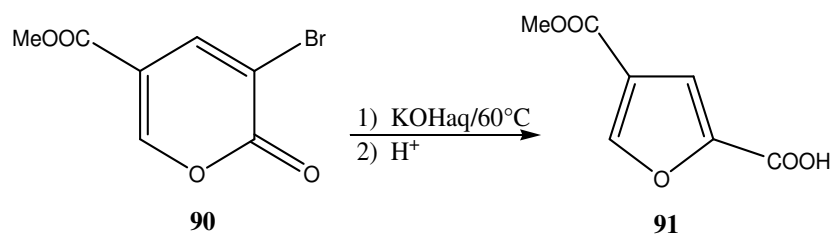


Schéma 36.

II-3-6. Synthèse des dérivés de la pyranopyrone

Sagar *et al.*,^[67] ont développé une synthèse diastéréosélective de certaines pyrano-pyrones **93 a-b**, par condensation catalysée par la L-proline de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one **3** sur des énales substitués **92** (schéma 37).

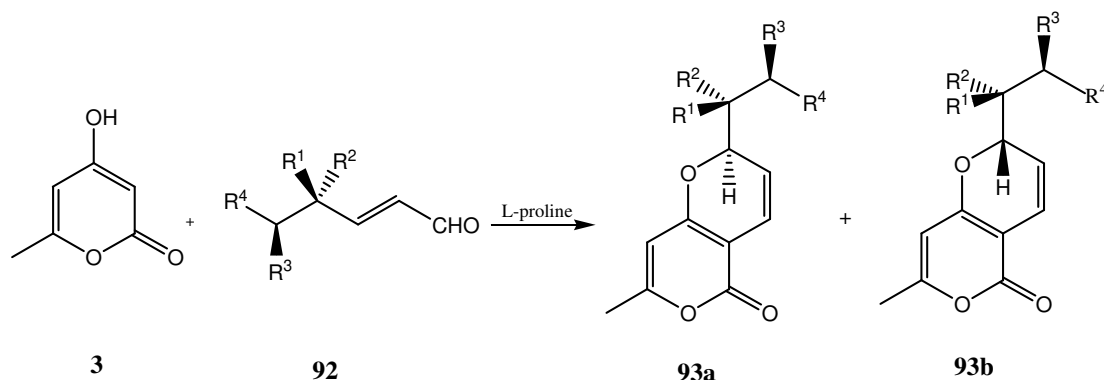


Schéma 37.

Sil *et al.*,^[68] ont préconisé une réaction catalysée par une base, mettant en jeu les 2H-pyrane-2-ones **79** et l'acétoacétate d'éthyle (**94**, R=Me) ou le benzoylacétate d'éthyle (**94**, R=Ph), à température ambiante dans le DMF en utilisant la potasse comme base. Ils ont, ainsi, obtenu deux produits différents **95** et **96**, suite à une substitution en C-4, suivie d'une hydrolyse cétonique pour donner les 6-aryl-3-cyano-2H-pyran-2-oxa-4-yl-acétates d'éthyle **95**. Une réaction de substitution-cyclisation, impliquant le groupe cyano adjacent, conduit aux composés **96** de structure pyrano [3,4-c] pyran-3,4-dione, en proportions égales (schéma 38).

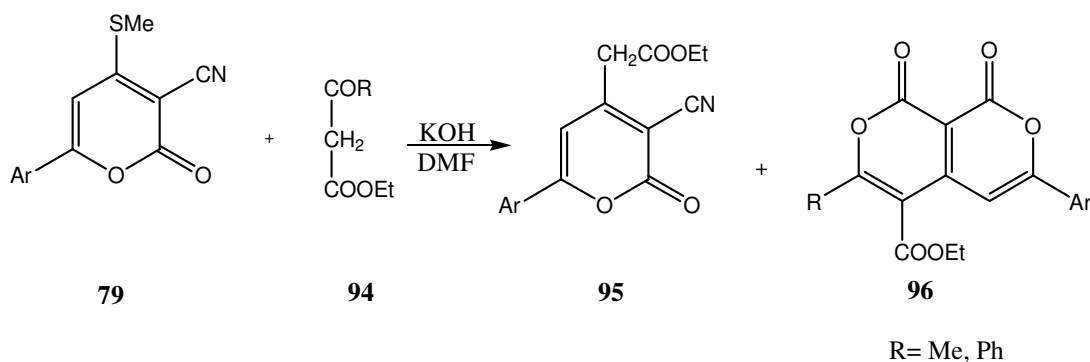


Schéma 38.

La condensation de la pyran-2-one **3** avec les chlorures d'acides α , β -insaturés, conduit, selon les conditions réactionnelles utilisées, aux pyranopyrane-2,5-diones **97** ou leurs isomères pyranopyrane-4,5-diones **98**^[69-71]. D'autre part, les pyranopyrones **99** sont synthétisées, à partir des β -cétoesters en milieu basique^[72-74] (schéma 39).

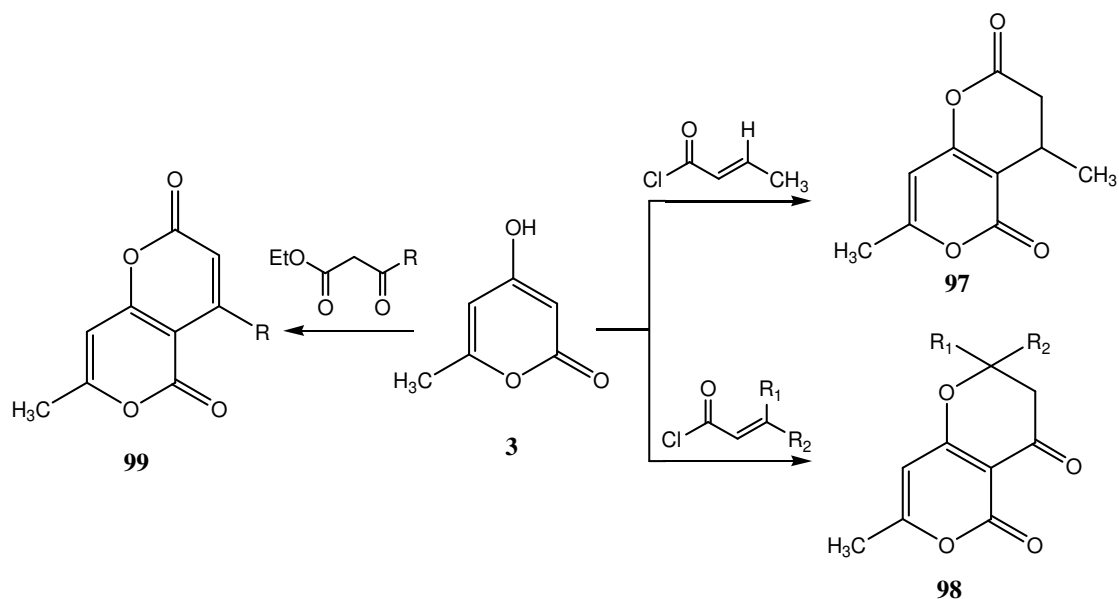


Schéma 39.

II-3-7. Synthèse des dérivés de la coumarine

Les coumarines sont classées dans la famille des benzopyrones (un cycle benzène lié à un cycle pyrone). Shi *et al.*,^[75] ont rapporté la condensation de la pyran-2-one **3** avec les 2-hydroxybenzaldéhydes **100** dans un milieu ionique [bmim]Br. Cette réaction a permis d'accéder aux dérivés 3-acétoacétylecoumariniques **101** avec de bons rendements (schéma 40).

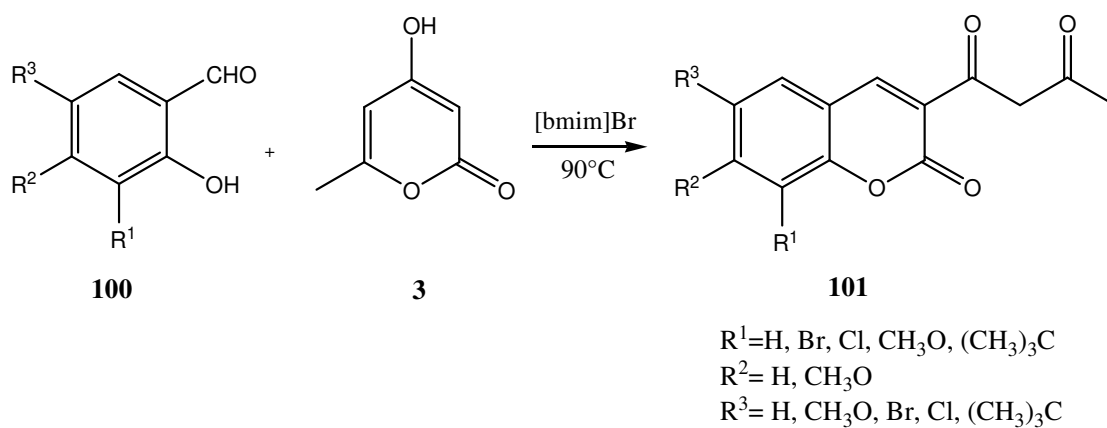


Schéma 40.

II-3-8. Synthèse des dérivés de l'oxazole et du pyrazole

▪ Oxazoles

Akhrem *et al.*,^[76] ont synthétisé des pyrano-isoxazole **102** et **103**, par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur l'acide déhydracétique **2** dans le méthanol. Le même composé pyrano-isoxazole **102**, a été obtenu par Somogyi *et al.*,^[77] par action d'acylhydrazone sur l'acide déhydracétique **2**. L'action de ce dernier avec le *N,N*-diméthylformamide diméthylacétal donne l'énaminone de l'acide déhydracétique, qui réagit, ultérieurement, avec le chlorure d'hydroxylammonium à reflux dans l'éthanol, pour donner un autre dérivé oxazolique **104**^[78] (schéma 41). De plus, le traitement de la pyrone **2** avec deux moles de chlorure d'hydroxylammonium, a permis l'obtention du bis-isoxazole avec un très bon rendement **105**^[79,80]. Récemment, nous avons confirmé la structure du bis-isoxazole **105** par une analyse de diffraction des rayons X sur un monocristal^[81] (figure 5).

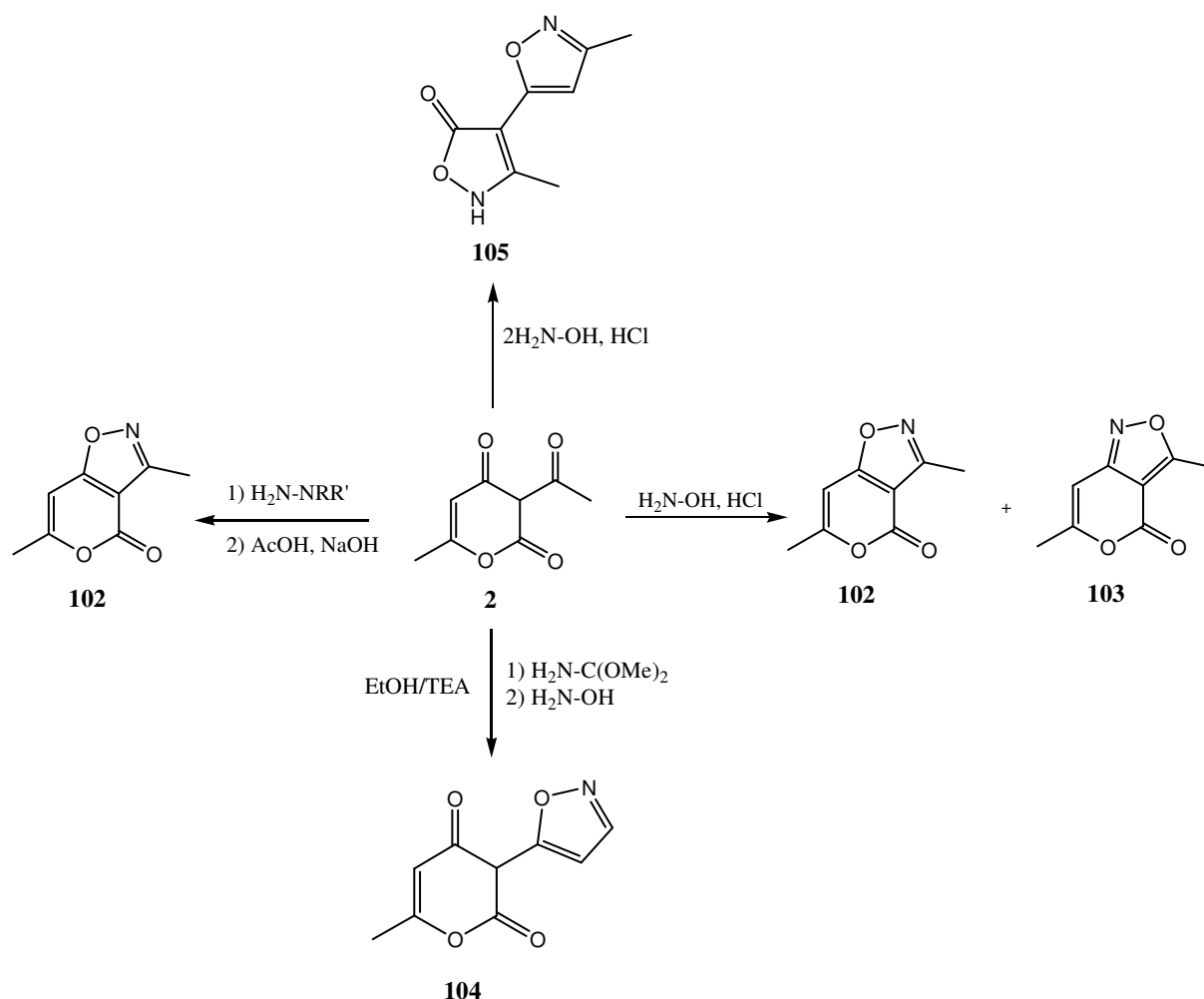


Schéma 41.

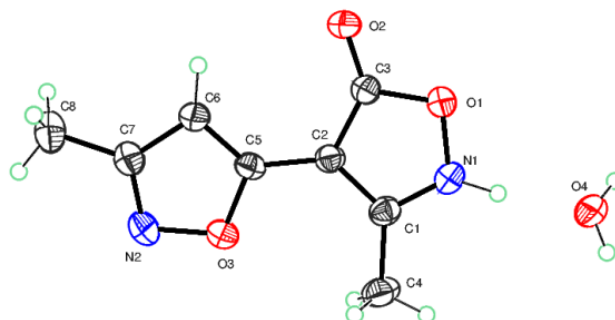


Figure 5. Représentation ORTEP du bis-isoxazole 105.

▪ *Pyrazoles and triazoles*

La littérature rapporte un certain nombre de travaux concernant la réaction de la pyrone avec les hydrazines. Ainsi, l'action d'un équivalent d'hydrazine sur la pyrone **2**, en présence de l'acide acétique, conduit aux acétoacétyl pyrazoles **106** ^[82]. De plus, l'action d'un excès d'hydrazine sur la pyrone **2**, conduit directement au bis-pyrazole **107** (schéma 42).

Les réactions de la dichloropyrone **108** avec les hydrazines aliphatiques, conduisent aux composés **109** ; tandis que les hydrazines aromatiques donnent naissance aux isomères pyranopyrazol-4-ones **110** ^[83] (schéma 43).

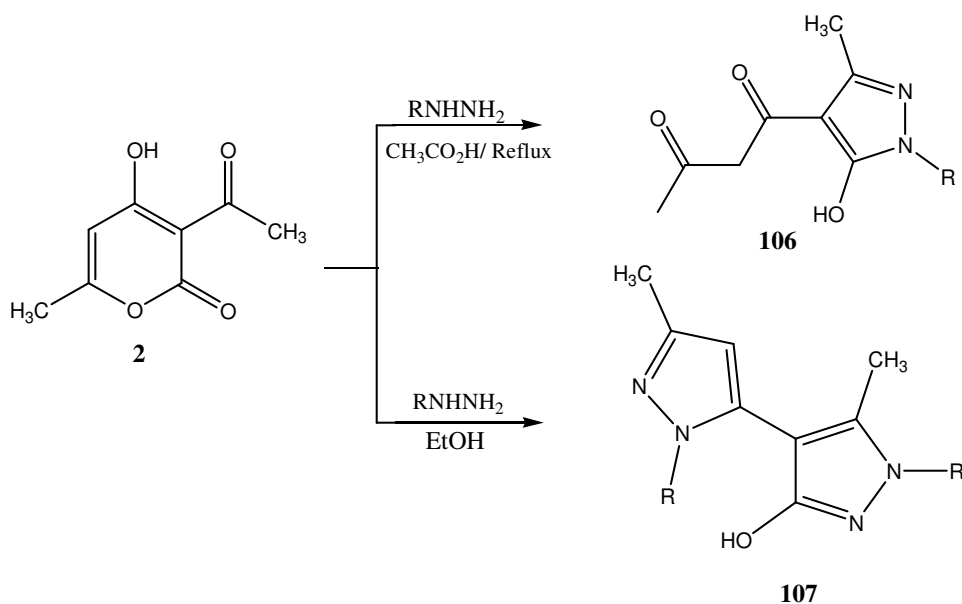


Schéma 42

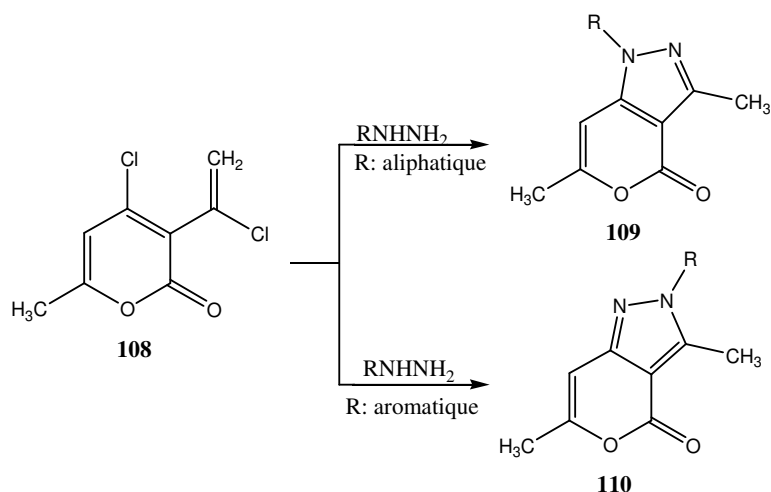


Schéma 43.

II-3-9. Synthèse des dérivés de la benzothiazine et de la benzothiazépine

Pour synthétiser les benzothiazépines et les benzothiazines, Prakash *et al.*,^[84] ont préparé des cétones α , β -insaturées **71**, à partir de la réaction de l'acide déhydracétique **2** avec des aldéhydes aromatiques. elles ont été amenées à réagir avec l'aminothiophénol **111**, pour donner des dihydro-1,5-benzothiazépines **112** et des dihydro-1,4-benzothiazines **113** (schéma 44).

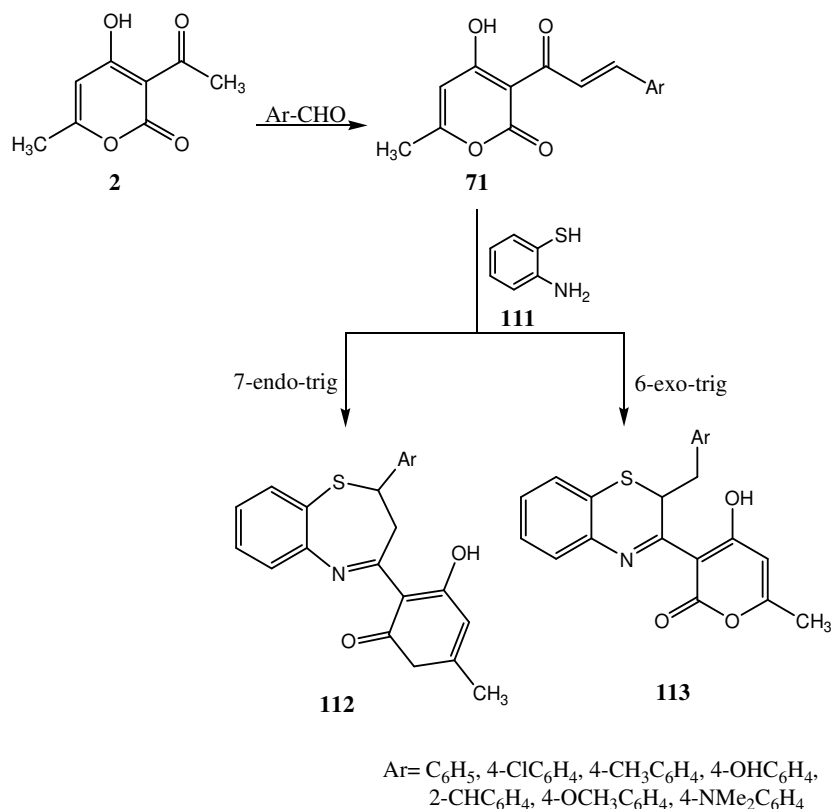


Schéma 44.

III- Intérêts biologiques de dérivés de la Pyrone

Les hétérocycles pyraniques ont largement inspiré la recherche de molécules spécifiquement bioactives. Les 2-pyrones manifestent des propriétés thérapeutiques ou servent d'intermédiaires pour la préparation de principes actifs dans un large éventail d'applications^[85-87]. La diversité structurale des produits naturels contenant le motif 2-pyrone reflète l'activité biologique et pharmacologique qu'ils possèdent. Elles sont décrites comme des antibactériens, antifongiques, agents agissant contre la maladie d'Alzheimer, le VIH, l'hypercholestérolémie et comme agents pour le traitement du cancer.^[88-92]

Parmi les produits naturels dont la 2-pyrone constitue le squelette de base et qui présentent des propriétés biologiques intéressantes, nous citons, quelques exemples.

Le produit naturel marin **(+)-pectinatone 114** (figure 6) présente une activité antibactérienne, antifongique et cytotoxique^[93-95].

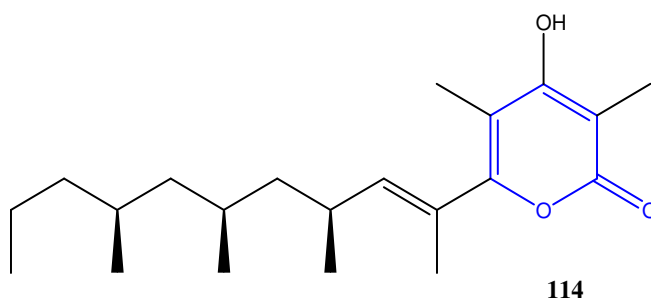


Figure 6. **(+)-pectinatone**

Deux dérivés de la **dihydrocoumarine** à base de 2-pyrone, **115** et **116** (figure 8), ont été isolés de l'*Aloe vera* et ont démontré une activité antioxydante contre les radicaux superoxydes et hydroxyle.^[96]

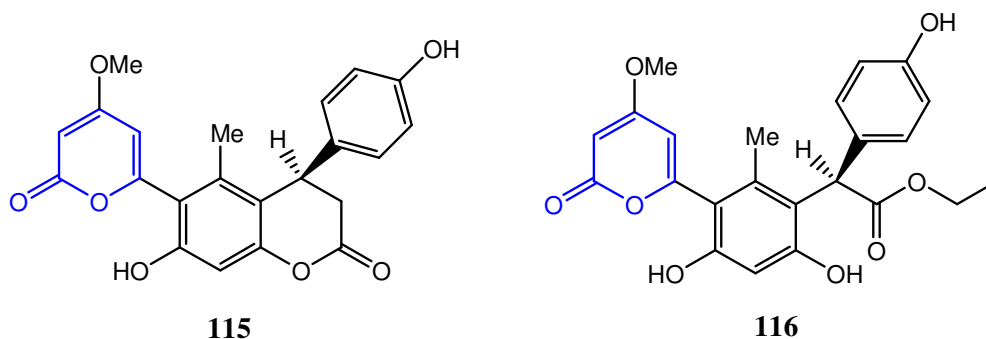


Figure 7. **Dérivés de la dihydrocoumarine**

La **3,4-dimethoxy-6-styryl-pyran-2-one** **117** (figure 8), isolée à partir des *Miliusa balansae* (*Annonaceae*), est utilisée en médecine traditionnelle chinoise pour le traitement des gastropathies ^[97].

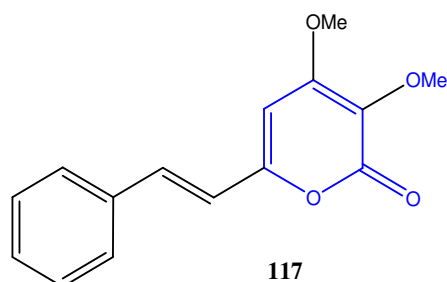


Figure 8. 3,4-diméthoxy-6-styryl-pyran-2-one

Le **norneolambertellin** **118**, fonctionne comme un antifongique ^[98], alors que le **Coumestrol** **119** agit contre le cancer du sein ^[99] (figure 9).

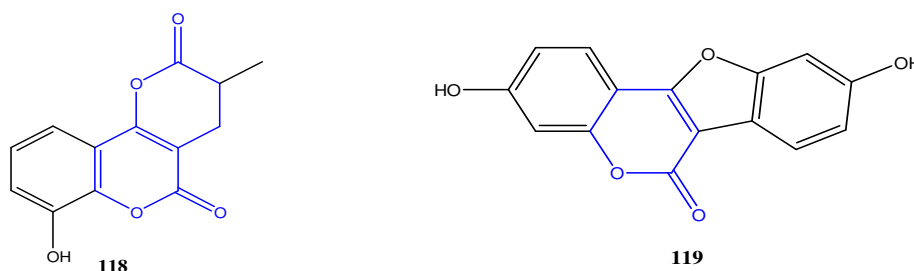


Figure 9. Norneolambertellin et Coumestrol

La **fordianine A** **120** et la **fordianine B** **121** ont une cytotoxicité contre le cancer du poumon humain (A549) et le carcinome cervical humain ^[100,101] (figure 10).

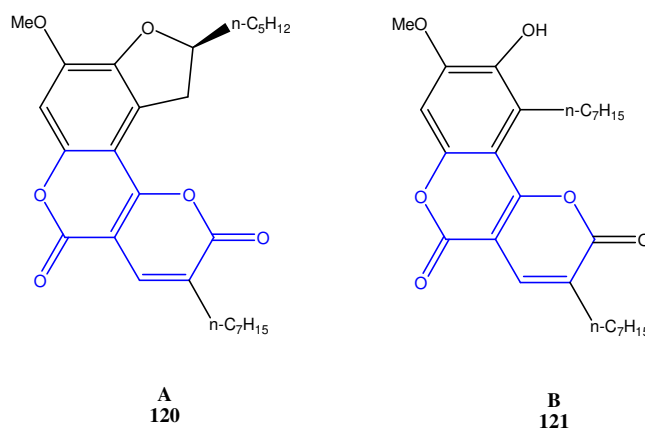


Figure 10. Fodianine A et Fodianine B

L'*arisugacin A* (figure 11) possède une importance capitale dans le traitement de la démence, telle que la maladie d'Alzheimer ^[102].

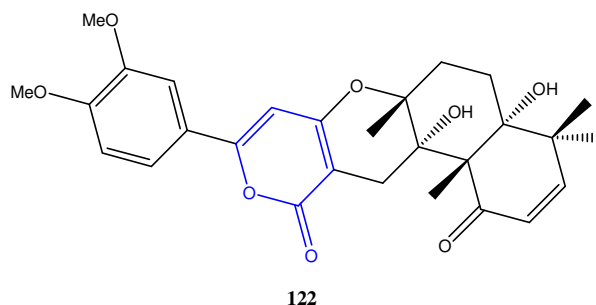


Figure 11. Arisugacin A

Cinq *Bufadiénolides* inhibiteurs de la croissance des cellules cancéreuses, la *3 β -formyloxyrésibufogénine* 123, la *19-oxobufaline* 124, la *19-oxodésacétylcinobufagine* 125, et la *6 α -hydroxycinobufagine* 126 et *1 β -hydroxybufaline* 127, sont traditionnellement utilisées dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et le cancer ^[103] (figure 12).

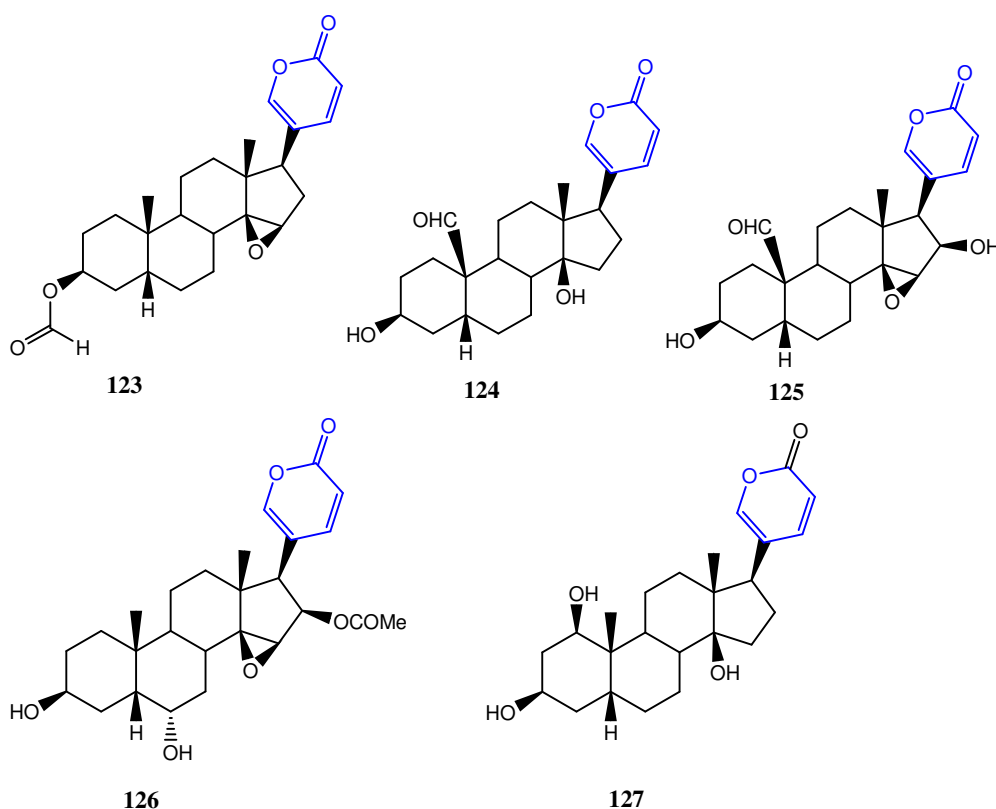


Figure 12. Cinq bufadiénolides

Le **phénoxane 128** (figure 13) est un puissant inhibiteur de cellules lymphocytaires humaines infectées par le VIH ^[104].

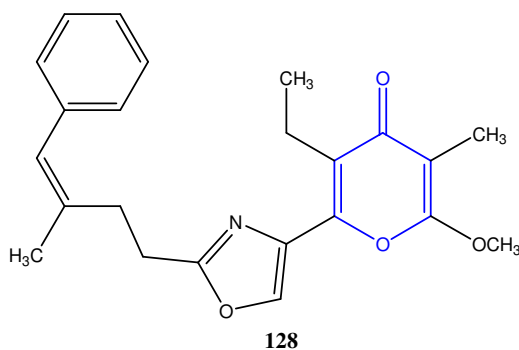


Figure 13. Phénoxane

Les **(E)-Enaminopyran-2,4-diones 129** et **130** (figure 14), ont montré une activité phytosanitaire (phytotoxique). Elles se sont révélées des régulateurs de croissance des plantes ^[105].

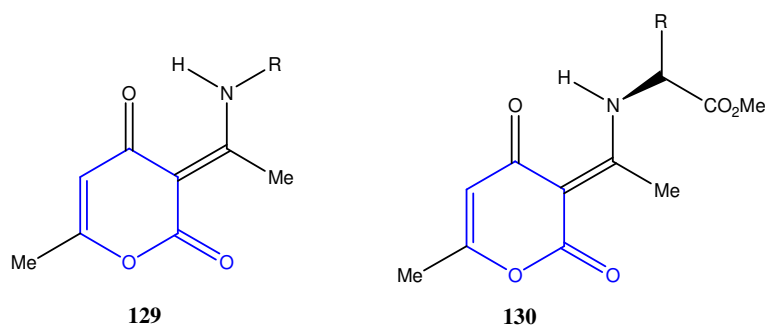


Figure 14. (E)-Enaminopyran-2,4-diones

D'autres composés **131-133** (figure 15) ont été testés pour leur activité antivirale ^[106].

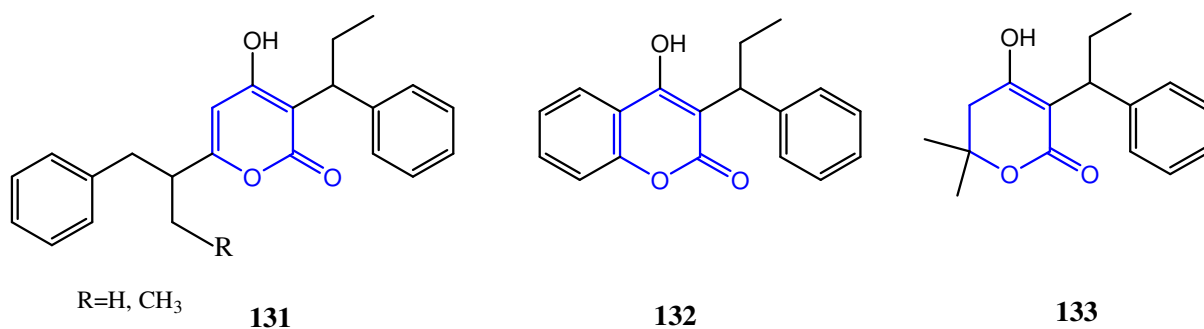


Figure 15. Composés présentant une activité antivirale

Les composés **134** et **135** présentaient l'activité anticancéreuse la plus élevée contre les cellules de carcinome d'Ehrlich Ascites ^[107] (figure 16).

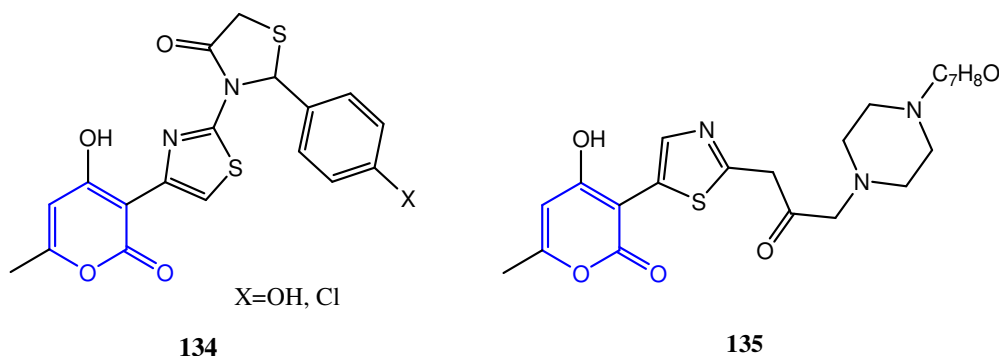


Figure 16. Composés présentant une activité anticancéreuse

Les dérivés *arylbis- (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) méthane* **136** se sont révélés avoir une activité anticoagulante ^[108]. Les *3,3' - (Aryl / alkyl méthylène) bis (4-hydroxy-2H-pyran-2-ones)* **137** et **138** sont dotées d'importantes activités biologiques avec un large éventail de propriétés médicales, notamment anti-inflammatoires ^[109] et anticoagulants ^[110] (figure 17).

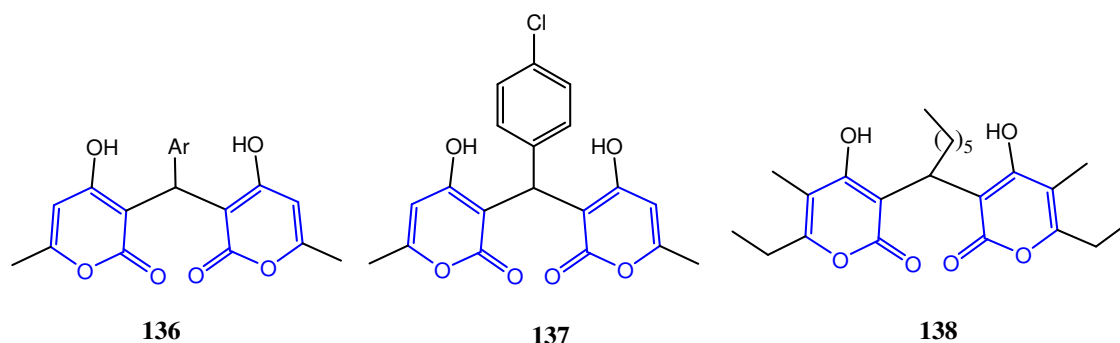


Figure 17. Composés présentant une activité anticoagulante et anti-inflammatoire

Les composés **139** et **140** (figure 18), ont montré une activité significative contre les moisissures à faible toxicité et haute sélectivité. ^[111]

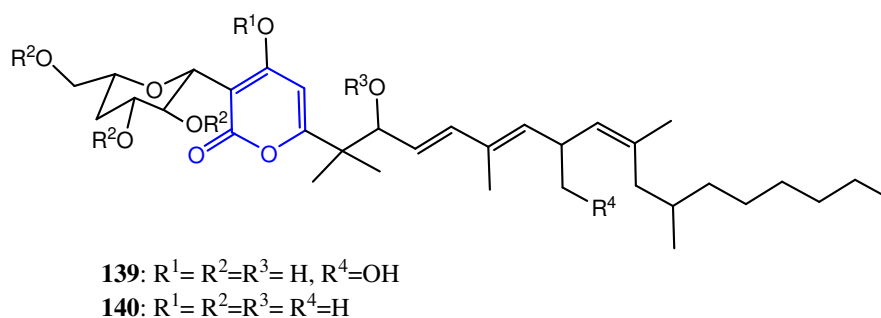


Figure 18. Composés présentant une activité contre les moisissures

La **pogostone (PO)** est l'un des métabolites secondaires de *Pogostemonis Herba*. Il a été constaté que la **pogostone** était la composante efficace de l'activité antimicrobienne de *Pogostemonis Herba* en 1969 ^[112]. Une étude a démontré une activité antimicrobienne contre les bactéries parodontopathiques, notamment les espèces *actinobacillus*, *capnocytophaga*, *fusobacterium*, *eikenella* et *bacteroides*. ^[113]

La **Pogostone (PO) 141** et ses analogues (**142-145**) sont considérés comme des agents antimicrobiens (figure 19). De plus, ils présentent une activité antifongique liée à la longueur de la chaîne latérale du noyau cétone pyranoïde. Lorsque la longueur était de 5 ou 6 atomes de carbone (**141** et **144**), le composé présentait une forte activité antifongique. Cependant, lorsque le carbone terminal de la chaîne latérale était lié à un groupe phényle (composé **145**), l'activité avait disparu. ^[114]

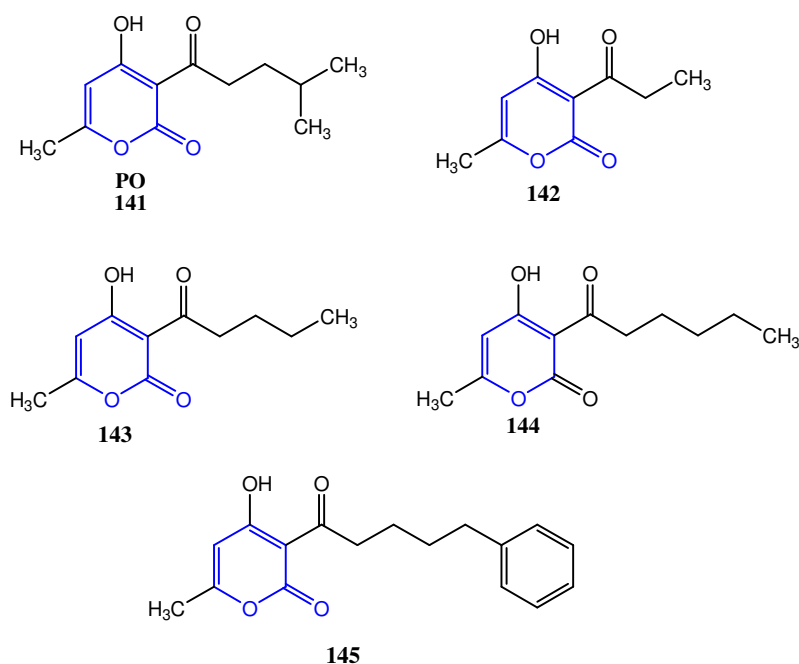


Figure 19. Pogostone (PO) et ses dérivés

IV. Conclusion

A travers ce chapitre, nous avons abordé quelques généralités sur l'intérêt de la molécule pyran-2-one, qui se retrouve dans de nombreux composés naturels d'origine végétale, animale ou produites par voie de synthèse, présentant une richesse exceptionnelle, tant du point de vue aspect synthétique, réactivité, que ses applications biologiques.

Nous avons passé en revue les différentes méthodes de synthèse de la pyran-2-one rencontrées dans la littérature. Nous avons ensuite étudié sa réactivité, en raison de leur caractère multifonctionnel, agissant comme un précurseur potentiel de synthèse de divers systèmes hétérocycliques naturels et biologiquement actifs. Enfin, la pyran-2-one possède de puissantes propriétés biologiques et pharmacologiques.

CHAPITRE II :

ETUDE DE LA RÉACTION DE LA 4-HYDROXY-6-METHYL-PYRAN-2-ONE AVEC LE 2-AMINOPYRIDINE ET LA PIPERIDINE

I. Introduction

Le travail que nous allons présenter dans ce chapitre s'inscrit dans la continuité des travaux de recherche initiés au sein de notre laboratoire sur l'utilisation de la chimie de la pyran-2-one en synthèse hétérocyclique. Dans ce chapitre, nous exposerons outre, quelques données bibliographiques les plus intéressantes, une mise au point d'une stratégie de synthèse, en utilisant des conditions douces et économiquement acceptables, pour un accès rapide et efficace à diverses molécules biologiquement actives. La réaction mise en jeu, concerne l'ouverture et le réarrangement de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one, par des réactifs binucléophiles, conduisant à des intermédiaires ouverts qui se cyclise ultérieurement pour donner en une seule étape des dérivés hétérocycliques connus pour leurs potentialités thérapeutiques, dont quelques uns sont extraits de produits naturels. Ils possèdent également une grande réactivité, ce qui en fait d'excellents précurseurs largement utilisés en synthèse organique.

II. Condensation de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one avec la 2-aminopyridine

La présence de différents centres réactionnels dans l'hétérocycle pyronique de l'acide triacétique lactone, ouvre une large gamme de synthèse de différents composés hétérocycliques biologiquement actifs.

La synthèse de nouveaux dérivés phénoliques substitués, isocoumarines, pyranopyridines et pyranopyrones, susceptibles de présenter des propriétés pharmacologiques intéressantes, a été réalisée en une seule étape, par réaction de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one et la 2-aminopyridine dans des conditions douces. L'orientation de cette réaction vers la formation de ces composés dépend essentiellement de l'ouverture de l'acide triacétique lactone dans l'éthanol à reflux et son réarrangement en présence d'une base comme la 2-aminopyridine.

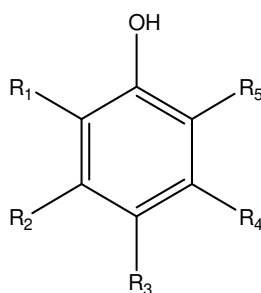
Avant la présentation de nos résultats, nous avons jugé nécessaire d'effectuer quelques rappels sur l'importance biologique des différents composés isolés lors de ce type de réactions.

II-1. Intérêt biologique

II-1-1. Dérivés phénoliques substitués

Les composés phénoliques (figure 20), sont des substances qui possèdent au moins un groupement hydroxyle (OH), substitué sur un cycle aromatique. Ils constituent une famille de molécules organiques largement présentes dans la nature, possédant une structure chimique plus simple comme les acides phénoliques, mais également des composés complexes comme les coumarines, les flavonoïdes ; ainsi que des formes polymérisées, tels les tanins et la lignine. Ces composés, l'un des groupes de composés phytochimiques les plus répandus, ont une importance physiologique et morphologique considérable chez les plantes, ils présentent, aussi, un large éventail de propriétés physiologiques tels que les effets anti-allergènes, anti-arthérogènes, anti-inflammatoires, antimicrobiens, anti-thrombotiques, cardioprotecteurs et vasodilatateurs. Les polyphénols présentent, ainsi, des propriétés antioxydantes bien établies et en lien avec l'inhibition de l'oxydation, aussi bien dans le domaine alimentaire (oxydation des lipides) que physiologique (stress oxydant).^[115-118]

Les phénols substitués semblent jouer un rôle important à la fois dans la protection contre le cancer et les maladies cardio-vasculaires^[119]. L'action protectrice contre le cancer s'expliquerait par leur capacité à sélectionner un type particulier de microbiote^[120], en particulier pour les cancers du système digestif (estomac, côlon, etc.).



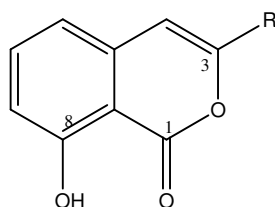
$R_{(1-4)} = \text{Aryl ou alky}$

Figure 20. Composé phénolique

II-1-2. Isocoumarines

Les isocoumarines (isomères des coumarines) sont des lactones naturelles (figure 21), isolées à partir d'un large éventail de sources naturelles (figure 22)^[121-123]. Ces composés ont souvent été décrits comme des substances biologiquement actives^[124].

Structurellement, ces produits naturels possèdent généralement un substituant aryle ou alkyle en C-3 et un groupe hydroxyle en position C-8 du noyau dihydroisocoumarine. En outre, ils ont souvent été signalés comme des substances biologiquement actives et se présentent comme de puissants inhibiteurs enzymatiques.^[125]



R= Aryl ou alkyl

Figure 21. Isocoumarines

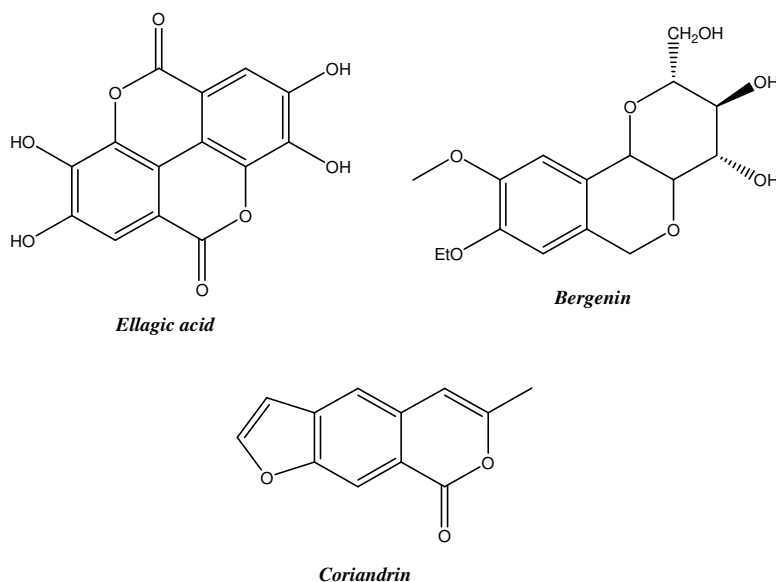


Figure 22. Exemples de quelques produits naturels

Comme les coumarines, cette classe de lactones aromatiques présente un large éventail d'activités pharmacologiques, telles que antifongiques^[126], anti-inflammatoires^[127], antimicrobiens^[128], anti-HIV^[129,130], anticancéreuse^[131], anticoagulant^[132], cyto-toxique^[133] et autres effets (Figure 23). Les isocoumarines sont également des intermédiaires utiles dans la synthèse de divers composés hétérocycliques et carbocycliques, notamment les isocarbostryles, les isoquinoléines, les isochromènes et divers composés aromatiques.

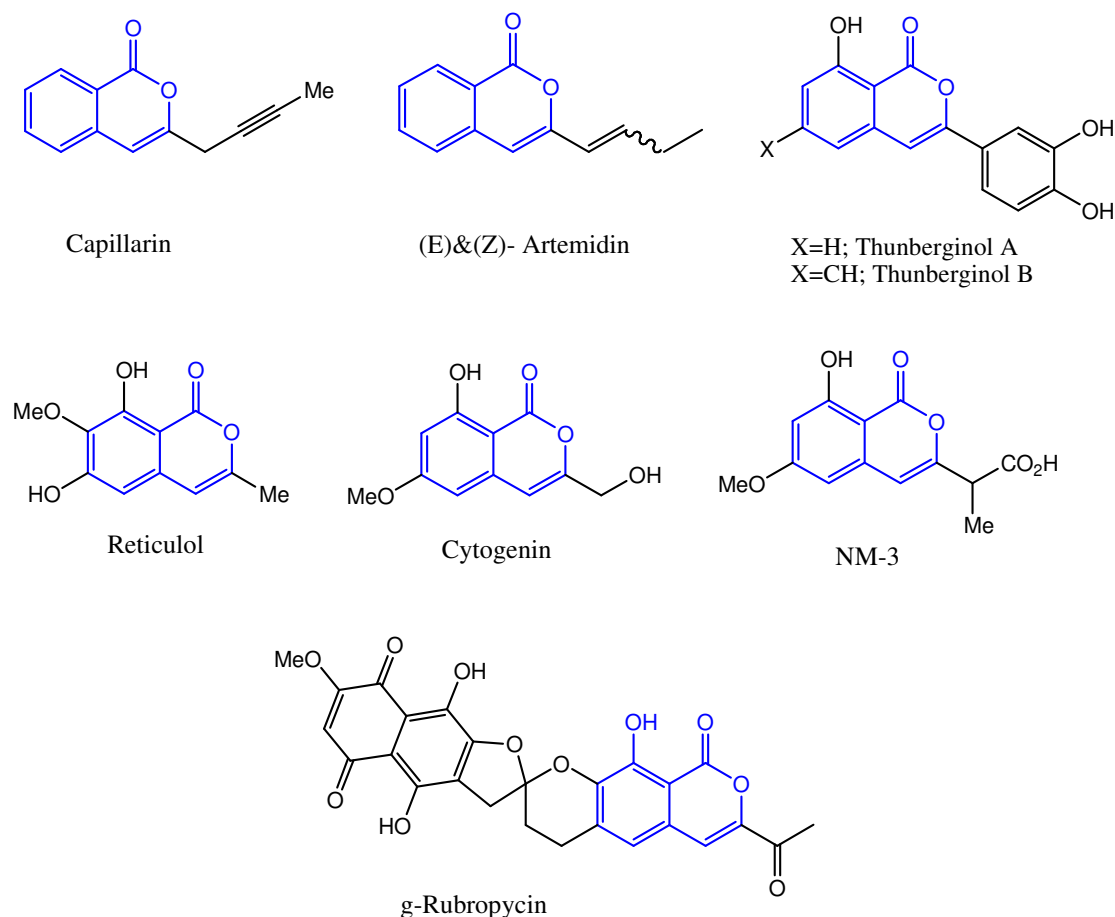


Figure 23. Exemples des isocoumarines substituées biologiquement actives.

II-1-3. Pyranopyridines et pyranopyranes

Le noyau de pyrane est une source fertile de molécules biologiquement importantes, possédant un large spectre d'activités biologiques et pharmacologiques, telles que antimicrobiennes^[134], antivirales^[135], antiprolifératives^[136], antitumorales^[137], etc.

Systématiquement, les pyranopyridines et pyranopyranes appartiennent aux systèmes bicycliques 6-6 dans lesquels chaque cycle porte un hétéroatome.

Du point de vue structurel, les pyranopyridines sont des molécules chimiquement intéressantes, en raison de leur similarité structurale avec les quinoléines. Les pyranopyridines sont des intermédiaires importants dans la synthèse de composés biologiquement actifs. Ces molécules bicycliques constituent une classe importante de composés hétérocycliques ayant diverses activités biologiques, telles que anti-allergiques, anti-inflammatoires, œstrogéniques^[138,139], anti-prolifératives^[140], antibactériennes (y compris antituberculeuse)^[141], antimyopiques^[142], hypotenseurs^[143], antirhumatismals^[144] et antiasthmiques^[145].

Les dérivés de la pyranopyranne constituent une classe importante d'hétérocycles présentant des propriétés biologiques très diverses ^[146-149]. De plus, ils possèdent des propriétés médicinales importantes, notamment en tant qu'antiprolifératives^[150], anti-inflammatoires ^[151], antivirales ^[152] et anticancéreuses ^[153].

II-2. Action de la 2-aminopyridine sur la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one

II-2-1. Synthèses

Le développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse des molécules complexes ayant un profil pharmacologique et biologique favorable, comme celles citées précédemment, suscite toujours un intérêt considérable pour les chercheurs pharmaco-chimistes. En conséquence, un certain nombre de stratégies synthétiques pour la construction de ces molécules ont été rapportés. En effet, les méthodes de synthèse les plus utilisées pour la préparation de ces composés complexes sont des méthodes à plusieurs étapes, qui entraînent une inefficacité de la synthèse et de la génération de grandes quantités de déchets, en raison de nombreuses préparations compliquées, comprenant l'extraction et la purification à chaque étape. D'autre part, ces méthodes nécessitent un temps de réaction long, des conditions opératoires difficiles et / ou des catalyseurs ou réactifs onéreux.

Avec la nécessité croissante de nouveaux composés pour la découverte de médicaments dans les domaines de la chimie médicinale combinatoire, la vitesse est très importante pour préparer de nouveaux composés avec différentes structures.

Dans ce cadre, nous avons synthétisé des dérivés phénoliques substitués, isocoumarines, pyranopyridines et pyranopyrones. Pour ce faire, un mélange équimolaire de 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **3** et la 2-aminopyridine **146** est maintenu au reflux de l'éthanol pendant 6 heures. La 4-hydroxy-6-méthyl-pyrone **3**, dans ces conditions, subit une ouverture du noyau pyranique, conduisant, ainsi, à un mélange de cinq produits **147-151** (schéma 45), séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice.

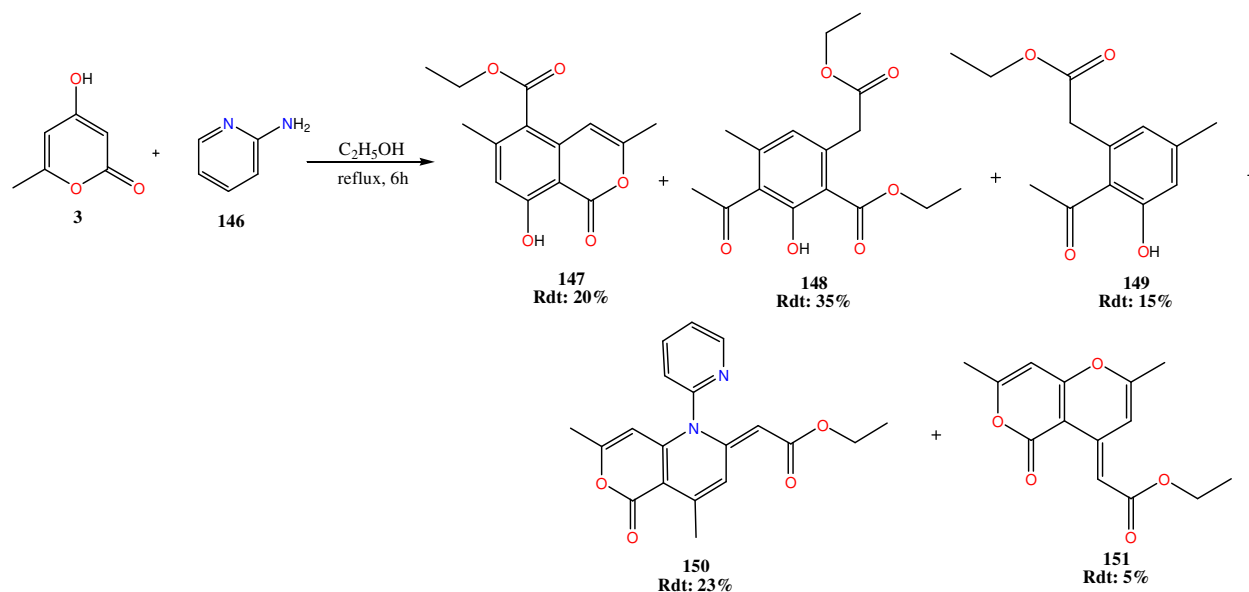


Schéma 45.

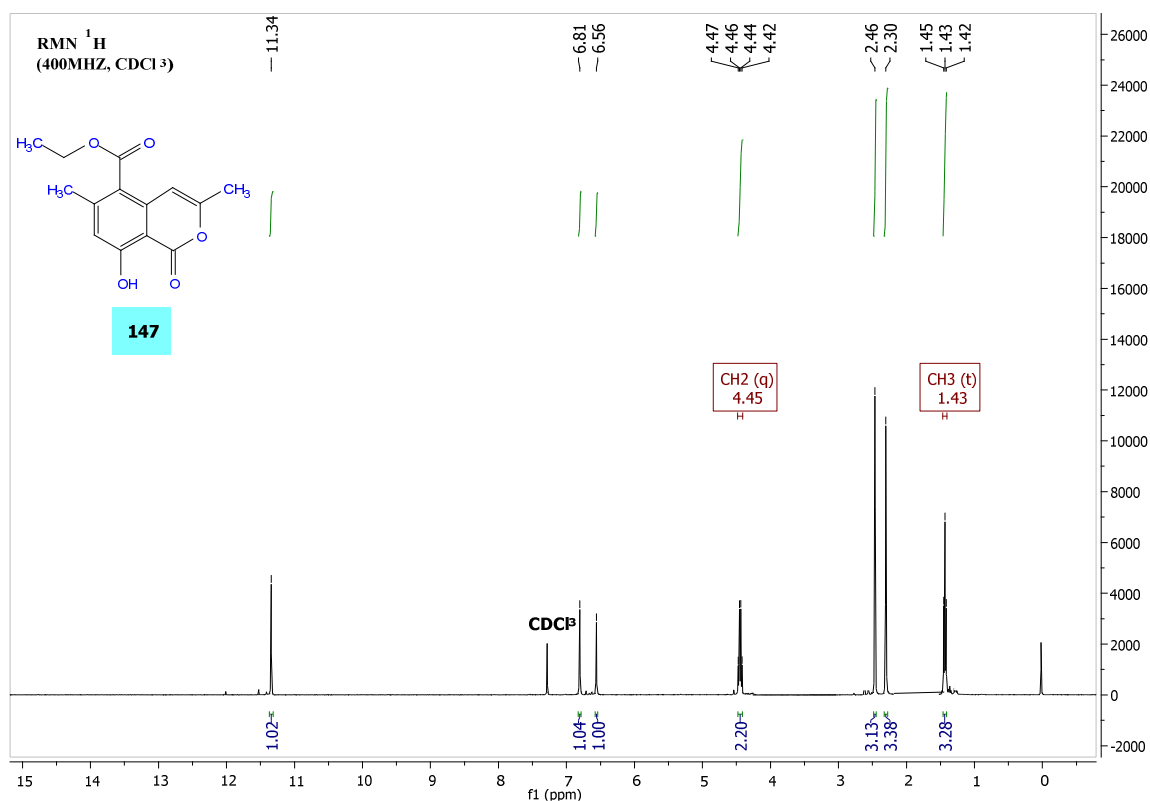
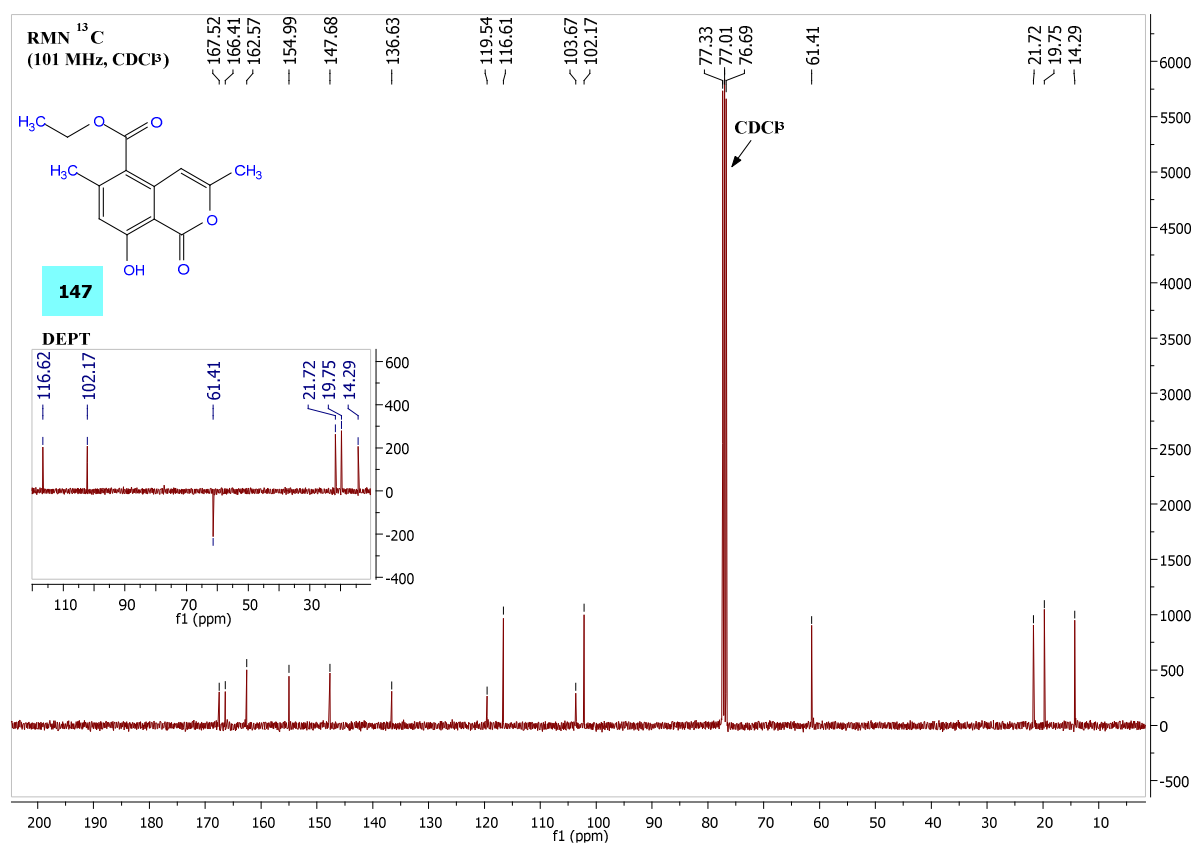
Notons que, lorsque nous avons fait chauffer la 4-hydroxy-6-méthylepyran-2-one **3**, dans l'éthanol, en présence de la pyridine, il nous a été possible d'isoler le composé **148** avec un bon rendement.

Les structures de tous les composés isolés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , MS) et par d'autres méthodes d'analyse complémentaire, telles que la RMN à deux dimensions et la diffraction des rayons X qui s'avèrent nécessaires pour confirmer les structures proposées.

□ Spectres de RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé **147** :

Le spectre RMN ^1H du composé **147** (figure 24), pris dans le CDCl_3 , met en évidence la présence de deux signaux à 2.30 et 2.46 ppm correspondant, respectivement, aux groupes CH_3 en positions 6 et 3 du système bicycliques, ainsi qu'un triplet centré à 1.43 ppm et un quadruplet à 4.45 ppm correspondant, respectivement, aux protons CH_3 et CH_2 du groupe ester. On note également la présence d'un singulet à 11.34 ppm attestant la présence du proton OH phénolique.

Sur le spectre RMN ^{13}C (figure 25), on peut, aisément, signaler la présence de deux signaux à 167.52 et 166.41 ppm, dûs aux deux carbones quaternaires des deux groupements $\text{C}=\text{O}$, sept signaux dans la région 162.27-103.67 ppm relatifs aux carbones quaternaires aromatiques du noyau isocoumarine.

Figure 24. Spectre RMN ^1H du produit 147Figure 25. Spectre RMN ^{13}C du produit 147

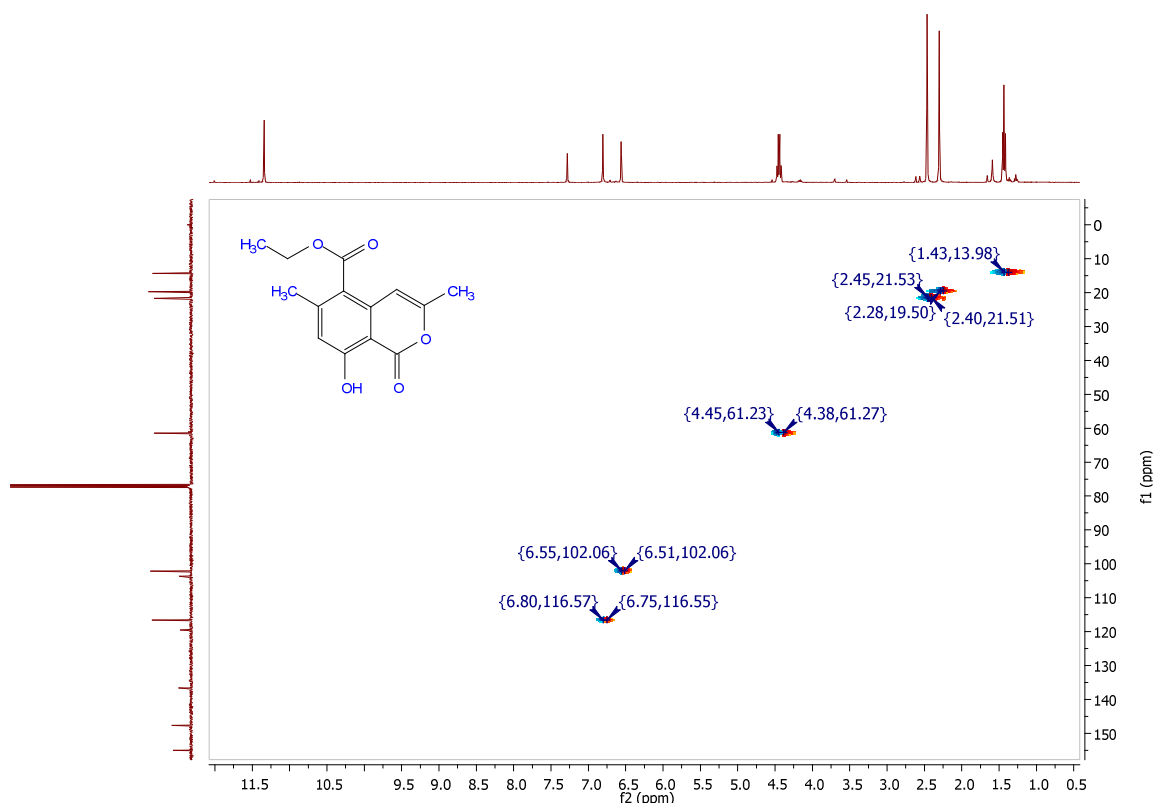


Figure 26. Spectre de 2D (corrélations Hétéronucléaires) du composé 147.

□ Spectre de Masse du Composé 147

Le spectre de masse par (mode d'ionisation IE) met en évidence, en particulier, un pic moléculaire à : $m/z=262.0583$ (Figure 27).

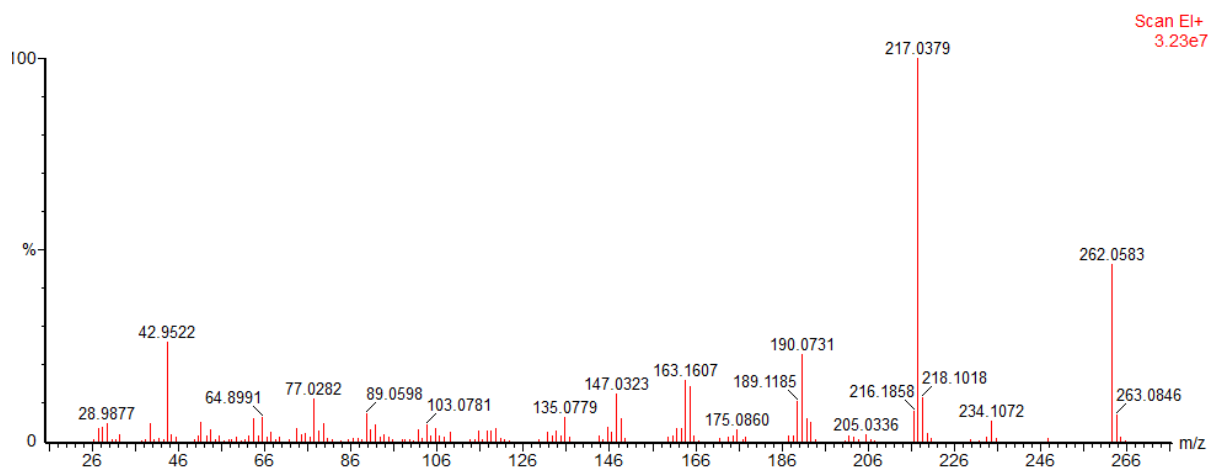


Figure 27. Spectre de masse du composé 147

L'ion moléculaire à $m/z=262$ perd un radical éthoxy pour donner un ion à $m/z=217$ correspondant au pic de base du spectre. Il éjecte, également, une molécule d'oxyde de carbone pour conduire à un ion à $m/z=234$ de structure benzofuranium (schéma 46). Ces deux fragmentations permettent de confirmer la présence, dans le composé 147, d'un groupe ester éthylique et d'une fonction lactone.

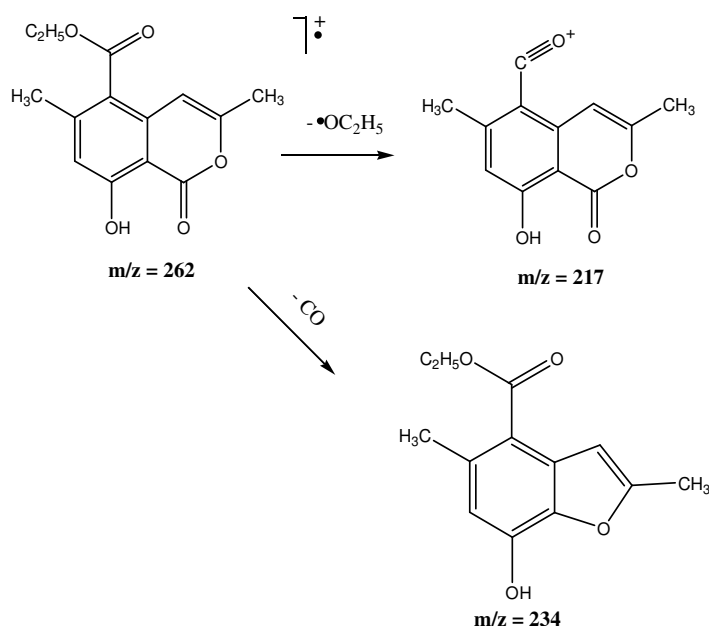


Schéma 46. Mécanismes de fragmentation pour les ions à $m/z=217$ et $m/z=234$.

❑ Etude cristallographique du composé 147 :

L'analyse par diffraction des rayons X a permis de confirmer la structure complète de ce dérivé (Figure 28). Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P 2_1/c$. Les données cristallographiques correspondant à ce composé **147** sont rassemblées dans le Tableau 1.

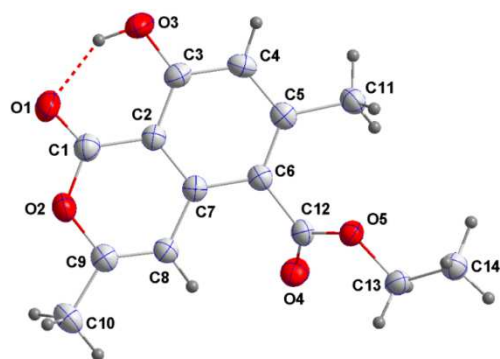


Figure 28. ORTEP du composé 147 avec numérotation des atomes.

Tableau 1. Données cristallographiques et conditions d'enregistrement

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₁₄ H ₁₄ O ₅
Masse moléculaire (g/mol)		262.25 g/mol
Couleur du cristal, forme		Plaque incolore
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		P2 ₁ /c
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	3.8633(2)
	b(Å)	21.3805(11)
	c(Å)	14.8601(8)
	β(°)	93.519(3)°
Volume (Å ³)		1225.12(11)
Z		4
Densité (g/cm ³)		1.422
Coefficient d'adsorptionμ (mm ⁻¹)		0.910
F (000)		552
Taille du cristal (mm ³)		0.017 x 0.136 x 0.263 mm
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		150(2) K
Diffractomètre		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l'angle théta (°)		3.6 - 72.2
Réflexions collectées		2371
Condition d'affinement		
R(int)		0.075
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F2 > 2σ (F2)]		0.058
wR(F2)		0.139
Δρmax (e Å ⁻³)		0.18
Δρmin(e Å ⁻³)		0.20

□ Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 148

Le spectre RMN ^1H du composé **148** (figure 29), pris dans le DMSO, se caractérise par la présence des signaux à 1.16, 1.26, 2.15 et 2.46 ppm dûs aux protons des groupes méthyle, respectivement, de l'éthoxy carbonyl en position 2, de l'éthoxy carbonylméthyle en position 3, de celui en position du noyau phénolique et de l'acétyle en position 6. Un singlet à 3.86 ppm attribuable au groupe méthylène porté par le carbone en position 3 et deux quadruplets à 4.05 et 4.28 attribuaibles aux protons des groupements méthylène des groupes esters. On note, également, la présence d'un signal à 11,14 ppm correspondant au groupe OH phénolique.

Le spectre de RMN ^{13}C (figure 30), du même composé, présente, en particulier : un signal à 126.49 ppm qui correspond au carbone du groupement CH phénolique et trois signaux à 204.17, 171.21, 169.74 ppm attribuaibles aux carbones quaternaires des groupements carbonyles, respectivement , portés par les substituants 6, 3 et 2 du noyau phénolique.

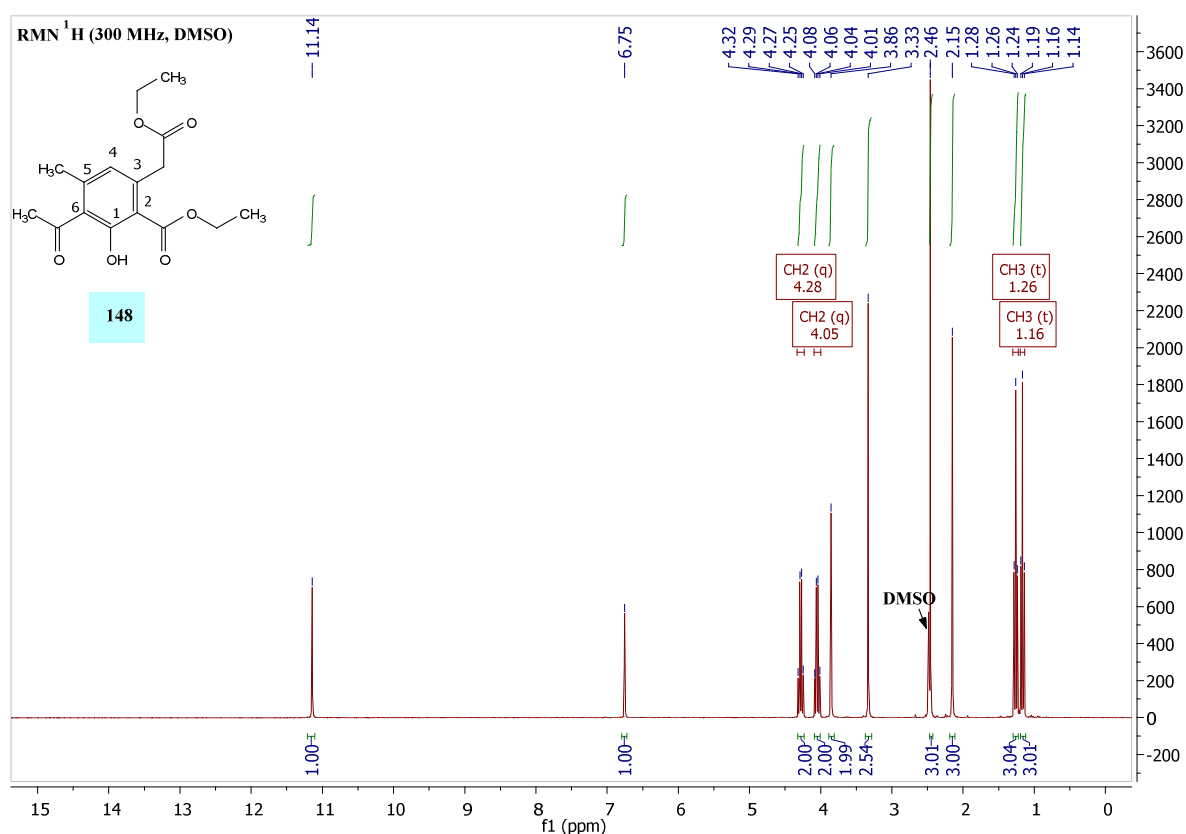
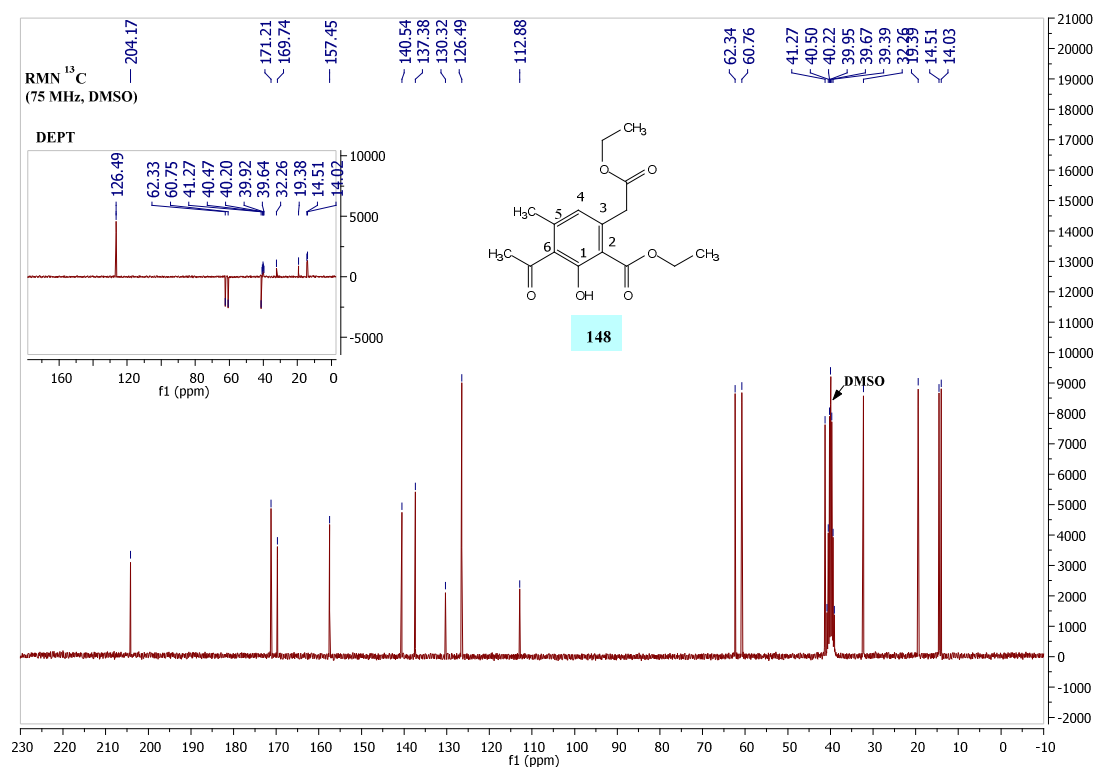


Figure 29. Spectre RMN ^1H du produit **148**

Figure 30. Spectre RMN ^{13}C et DEPT du produit 148

□ Spectre de Masse du Composé 148 :

Le spectre de masse par Impact Électronique (E.I.) a donné un pic moléculaire à : $m/z=308.1234$ (Figure 31).

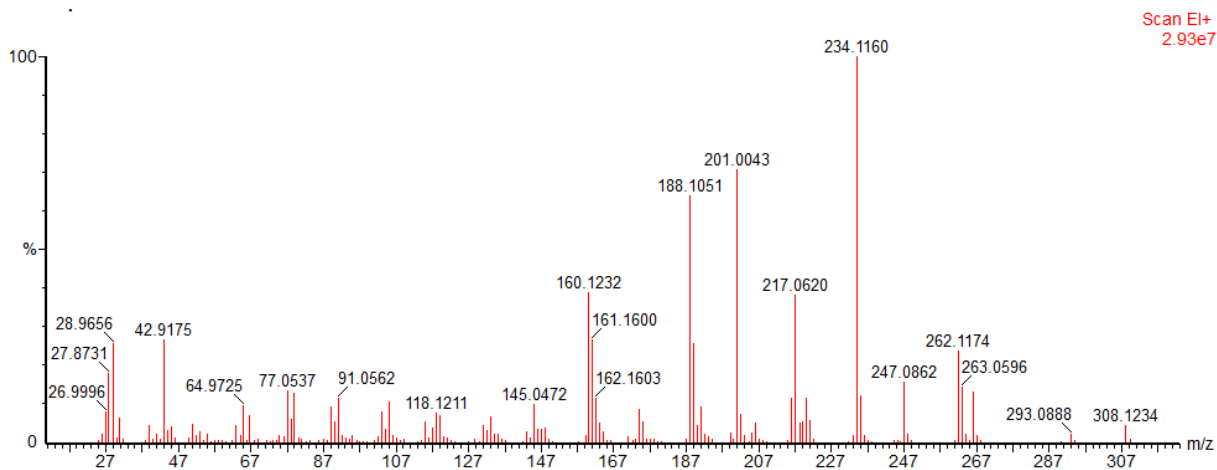


Figure 31. Spectre de masse du produit 148

❑ Etude cristallographique du composé 148

La diffraction des rayons X nous a permis de confirmer la structure cristalline et moléculaire du composé 148 (Figure 32). Ce dernier cristallise dans le système orthorhombique du groupe spatial P b c a. Les données cristallographiques fournies par cette technique sont rassemblées dans le Tableau 2.

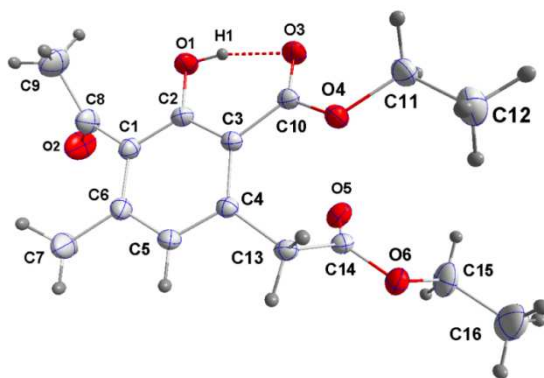


Figure 32. ORTEP du composé 148 avec numérotation des atomes.

Tableau 2. Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du composé 148

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₁₆ H ₂₀ O ₆
Masse moléculaire (g/mol)		308.32 g/mol
Couleur du cristal, forme		Incolore, bloc
Système cristallin		orthorhombique
Groupe spatial		P b c a
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	8.5207(4)
	b(Å)	15.0160(6)
	c(Å)	25.0979(11)
	β(°)	90°
Volume (Å ³)		3211.2(2)
Z		8
Densité (g/cm ³)		1.275 g/cm ³
Coefficient d'adsorptionμ (mm ⁻¹)		0.098 mm ⁻¹
F (000)		1312
Taille du cristal (mm ³)		0.160 x 0.180 x 0.300 mm
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		296(2) K
Diffractomètre		Bruker Smart APEX CCD
Données collectées de l'angle théta (deg)		1.62 to 28.69°
Refléctions collectées		28608
Condition d'affinement		
R(int)		0.044
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F2 > 2σ (F2)]		0.051
wR(F2)		0.161
Δρmax (e Å ⁻³)		0.23
Δρmin(e Å ⁻³)		-0.17

□ Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du composé **149** :

L'analyse du spectre RMN du proton du composé **149** (sous sa forme tautomère **149b**) (figure 33), pris dans le DMSO-d_6 , présente trois signaux caractéristiques à 1.30, 2.12 et 2.29 ppm correspondants aux groupes méthyles portés par les substituants en position 3, 5 et 2 du noyau phénolique. Un signal à 4.17 ppm dû au groupement méthylène du groupe ester. Tandis que ceux de groupe CH sortent sous différentes formes suivant la substitution sur le cycle aromatique à 5.6, 6.88 et 7.70 ppm.

De même, le spectre RMN ^{13}C (Figure 34) montre, en particulier, des signaux relatifs aux groupes carbonyles à 168.50 ppm et 164.26 ppm.

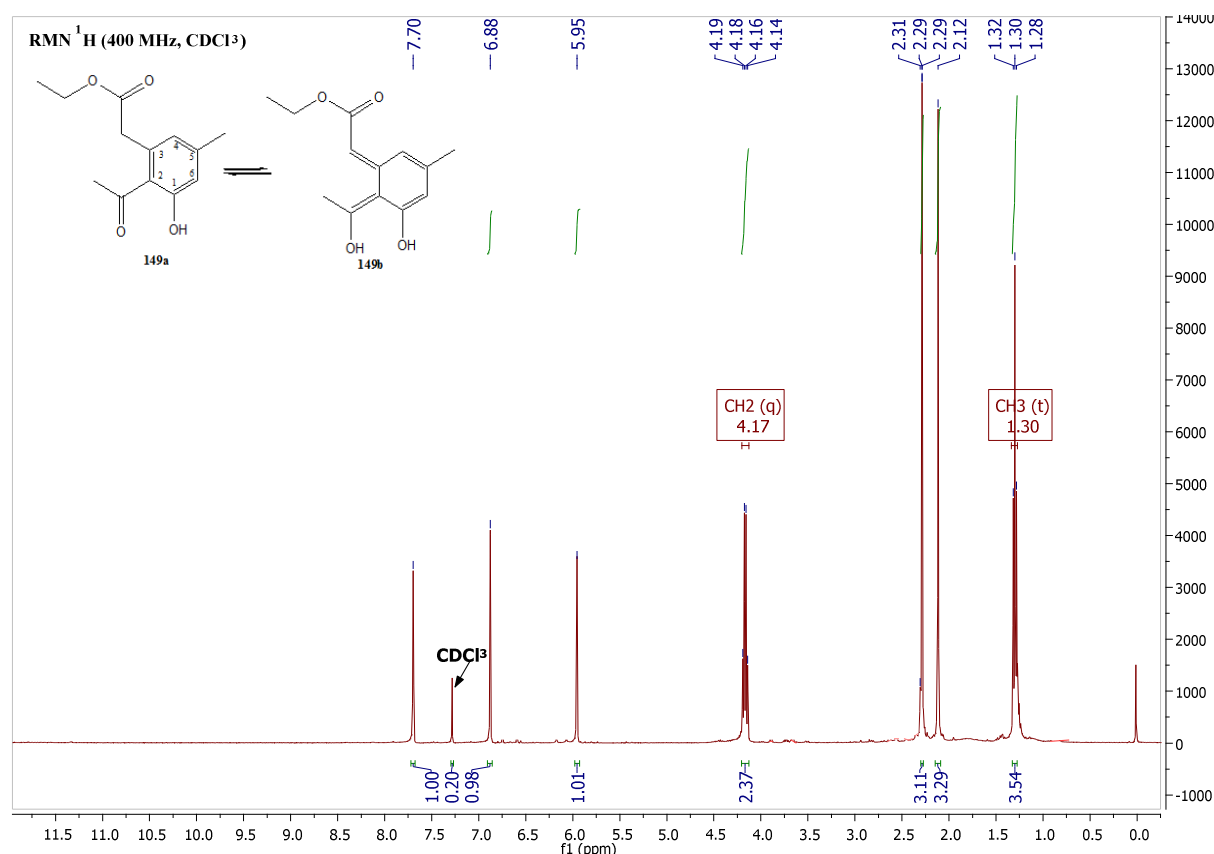
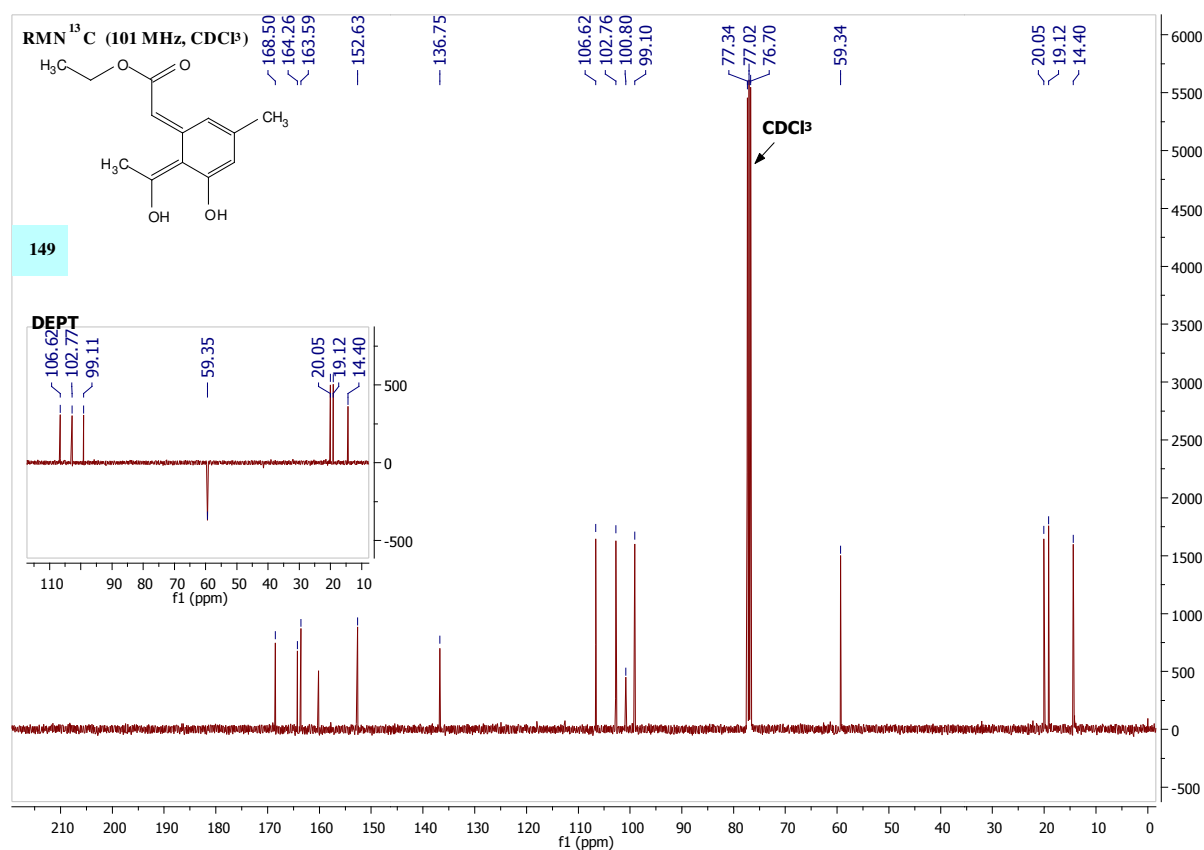


Figure 33. Spectre RMN ^1H du produit **149**

Figure 34. Spectre RMN ¹³C du produit 149

□ Spectre de Masse du Composé 147 :

Le spectre de masse par impact électronique (I.E) met en évidence un pic moléculaire à : $m/z=236.0490$ (Figure 35).

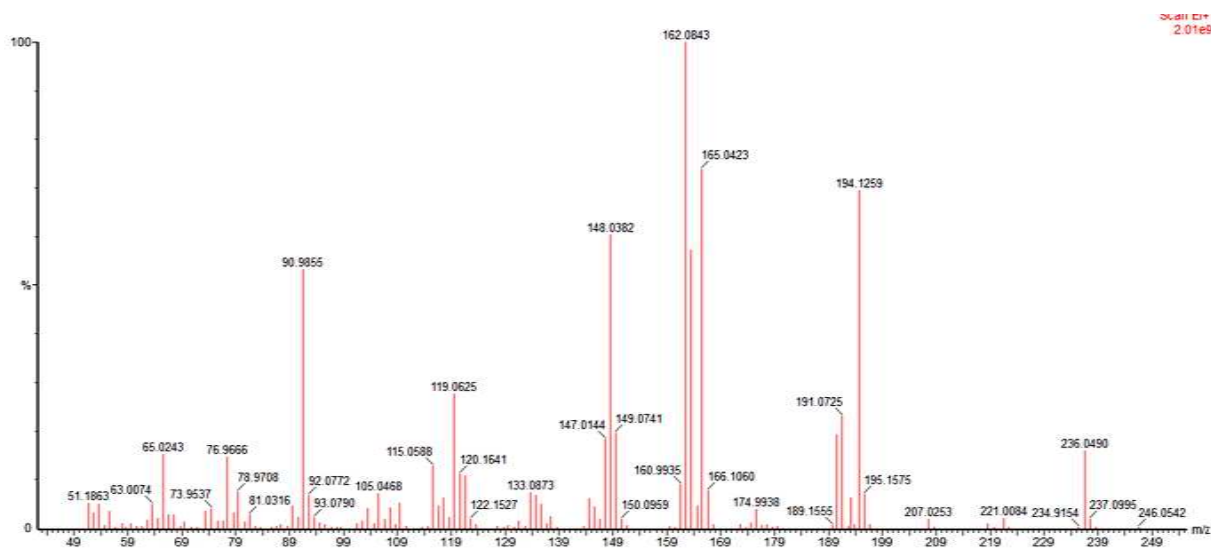


Figure 35. Spectre de masse du produit 149

L'ion molécule $M^{\bullet+}(m/z=236)$ subit essentiellement deux fragmentation (schéma 47).

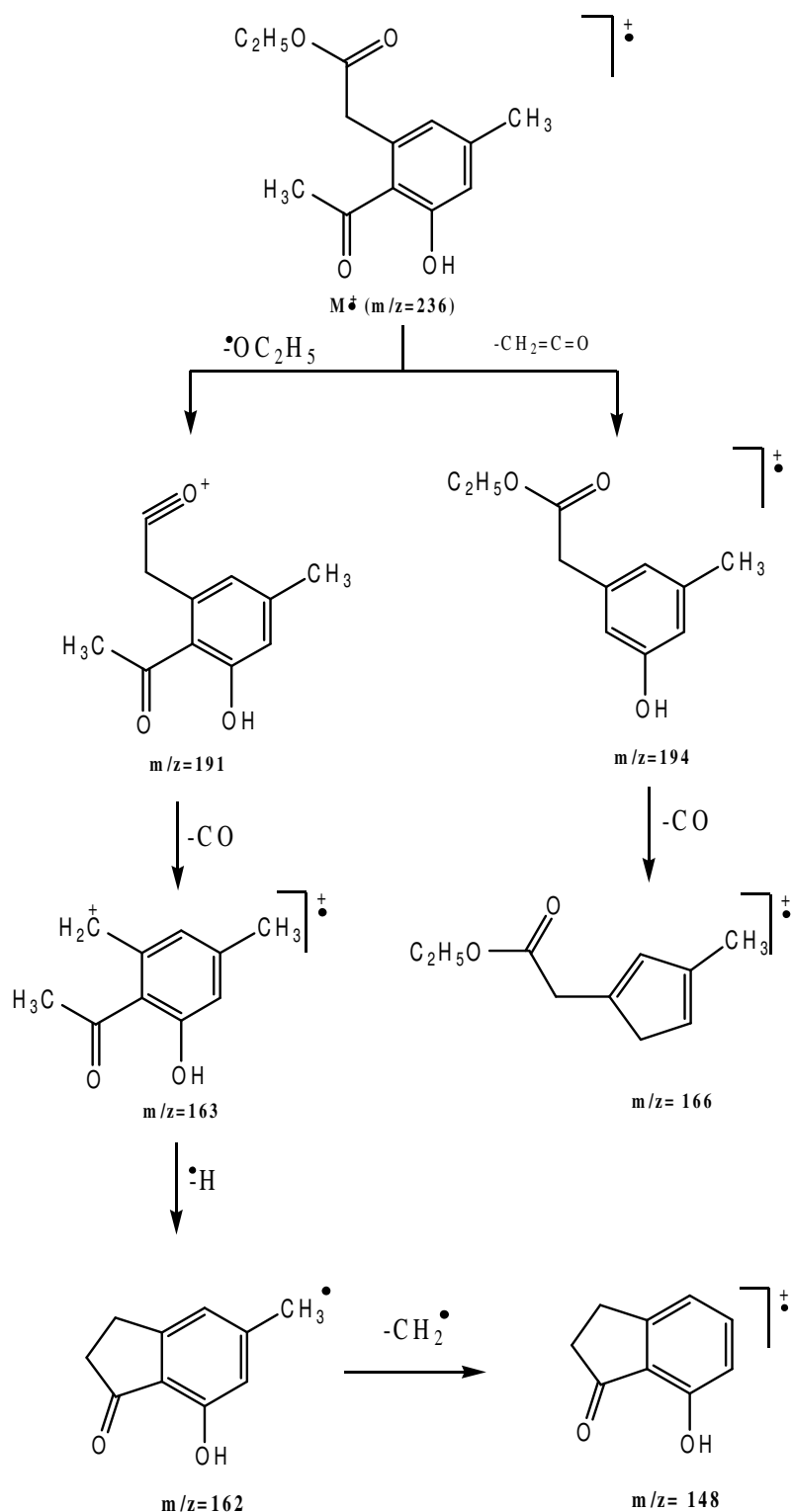


Schéma 47. Mécanismes de fragmentation pour les ions à m/z : 194 ; 191 ; 166 ; 162 ; 148.

➤ La première rupture correspond à l'éjection d'un radical éthoxy, conduisant à l'ion à $m/z=191$. Ce dernier perd une molécule d'oxyde de carbone pour donner

naissance à l'ion à $m/z=163$, qui perd un radical H pour conduire à l'ion à $m/z=162$ selon le mécanisme illustré dans le schéma 47. L'ion à $m/z=162$ perd une molécule de carbone pour conduire à l'ion à $m/z=148$ (schéma 48).

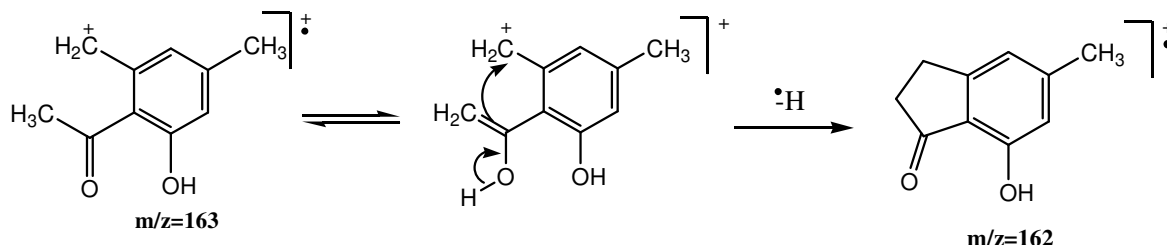


Schéma 48. Mécanismes de fragmentation pour l'ion à $m/z=162$.

La deuxième fragmentation met en jeu le départ d'une molécule de cétène pour donner un ion à $m/z=194$ de structure phénolique. Ce dernier perd une molécule d'oxyde de carbone pour conduire à l'ion à $m/z=166$. La formation de l'ion à $m/z=166$ peut être expliquée par l'existence d'un équilibre tautomère entre la structure phénolique et la forme cyclohexadiénique de l'ion à $m/z=194$, qui éjecte, ainsi, une molécule d'oxyde de carbone (schéma 49).

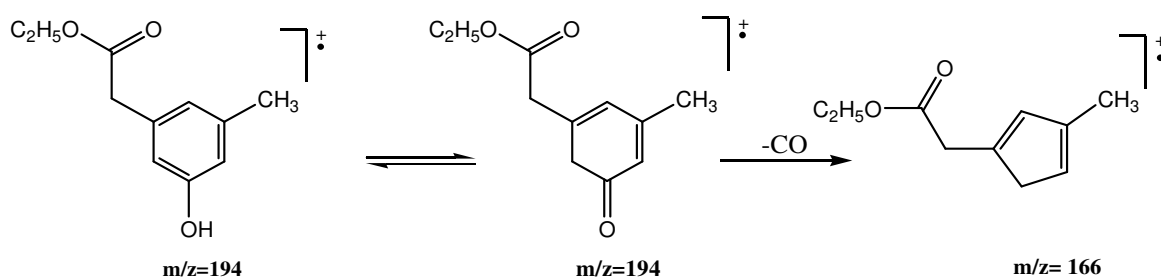


Schéma 49. Mécanismes de fragmentation pour l'ion à $m/z=166$.

Ainsi, la spectrométrie de masse a permis de mettre en évidence, la présence dans l'ion à $m/z=236$, d'une fonction éthoxycarbonylméthyle, d'un groupe hydroxyle phénolique et d'un groupe acétyle, liés à un noyau benzénique.

□ Etude cristallographique du composé **149** :

Après une cristallisation par évaporation lente, la structure de composé **149** a été confirmée par diffraction des rayons X (figure 36). Il cristallise dans le système monoclinique

et la détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$. Les données cristallographiques, les résultats issus des affinements et les conditions d'enregistrement des structures sont illustrés dans le tableau 3.

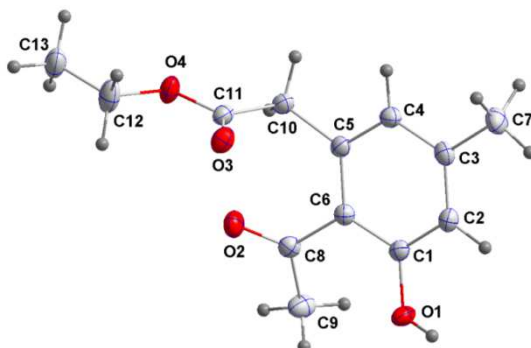


Figure 36. ORTEP du composé 149

Tableau 3. Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du composé 148.

Paramètres structuraux :		
Formule empirique Masse moléculaire (g/mol) Couleur du cristal, forme Système cristallin Groupe spatial		C ₁₃ H ₁₆ O ₄ 236.26 g/mol Incolore, plaque Monoclinique P2 ₁ /c
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	7.9490(3)
	b(Å)	7.8595(3)
	c(Å)	19.3106(6)
	β(°)	94.489 (1)
Volume (Å ³) Z Densité (g/cm ³) Coefficient d'adsorptionμ (mm ⁻¹) F (000) Taille du cristal (mm ³)		1202.73(7) Å ³ 4 1.305 g/cm ³ 0.797 mm ⁻¹ 504 0.075 x 0.191 x 0.293 mm
Conditions d'enregistrement :		
Température (K) Diffractomètre Données collectées de l'angle théta (°) Refléctions collectées		150(2) K Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS 4.59 au 74.47 9151
Condition d'affinement		
R(int) Méthode d'affinement R [F2 > 2σ (F2)] wR(F2) Δρmax (e Å ⁻³) Δρmin(e Å ⁻³)		0.0271 Full-matrix least-squares on F ² 0.032 0.087 0.27 -0.17

□ Spectres RMN ^1H , RMN ^{13}C et le spectre de masse du Composé **150** :

La structure du composé **150** a été élucidée en se basant sur les données spectroscopiques (RMN ^1H , RMN ^{13}C , spectroscopie de masse et RX). Le spectre RMN du proton (Figure 37) du composé **150**, présente, en particulier, des signaux à 7.61, 7.73, 8.22 et 8.80, correspondant aux protons pyridiniques. Deux signaux aux 2.08 et 2.50 ppm attribuables, respectivement, aux groupes méthyles en positions 7 et 4 du système bicyclique, ainsi que deux signaux à 3.89 et 5.27 ppm dûs aux protons méthines de la chaîne éthoxycarbonylméthylidène et du noyau pyranique.

Il est à noter que le déblindage du signal dû au groupe méthyle en position 4, peut être expliqué par l'effet anisotrope du groupe carbonyle en position 5 qui occupe une position péri par rapport à ce groupe méthyle.

Le spectre de RMN ^{13}C (Figure 38), présente, en plus des signaux correspondants aux carbones des groupes méthyles qui apparaissent entre 14.85, 20.14 et 23.17 ppm, un signal à 97.01 ppm dû au groupement $=\text{CH}$.

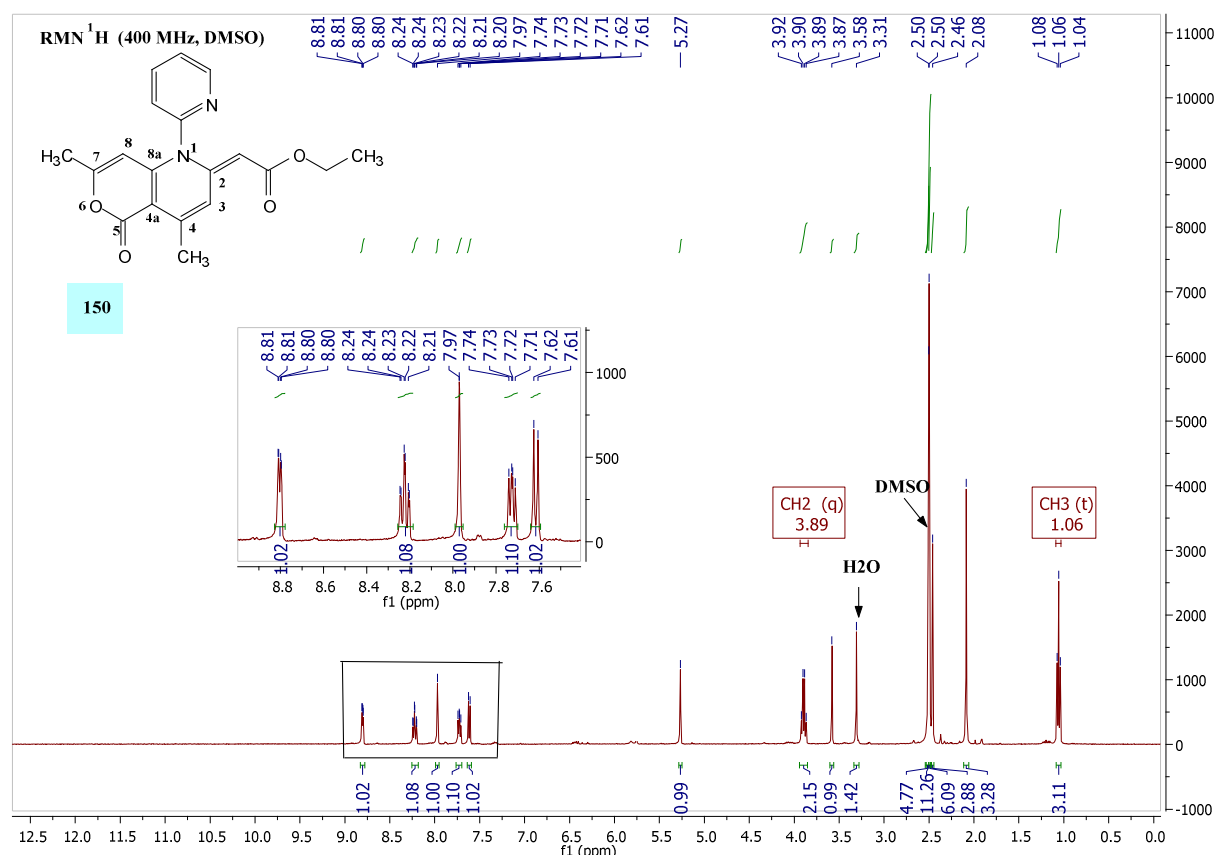


Figure 37. Spectre RMN ^1H (DMSO) du produit **150**

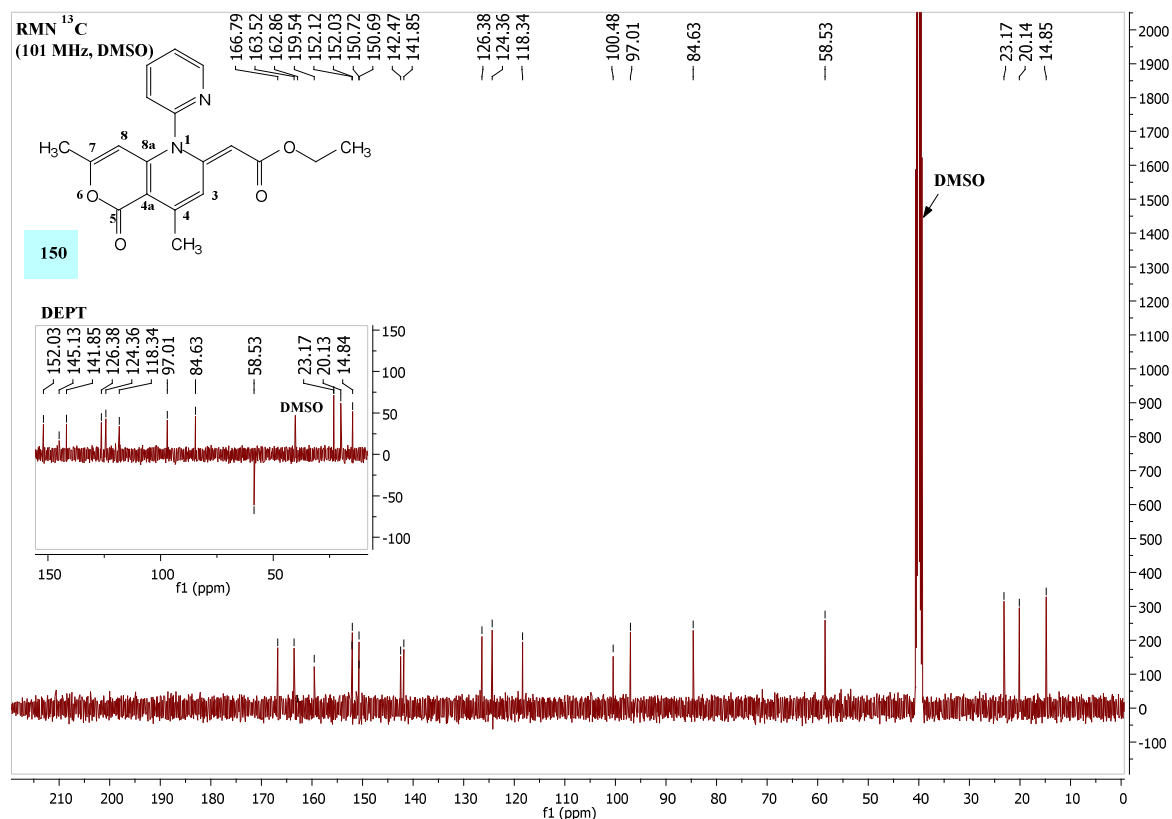
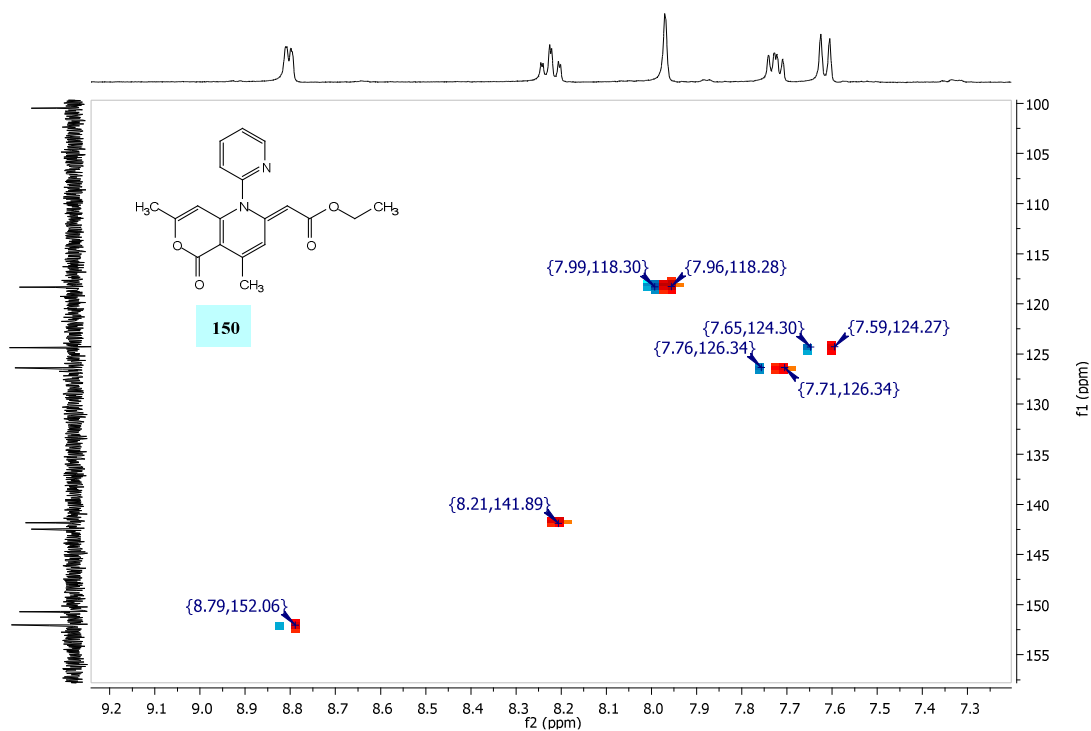
Figure 38. Spectre RMN ^{13}C (DMSO) du produit 150

Figure 39. Spectre de 2D (corrélations Hétéronucléaires) du composé 150.

Sur son spectre de masse par impact Électronique (I.E), le pic correspondant à l'ion moléculaire apparaît à $m/z = 338.0563$ (Figure 40).

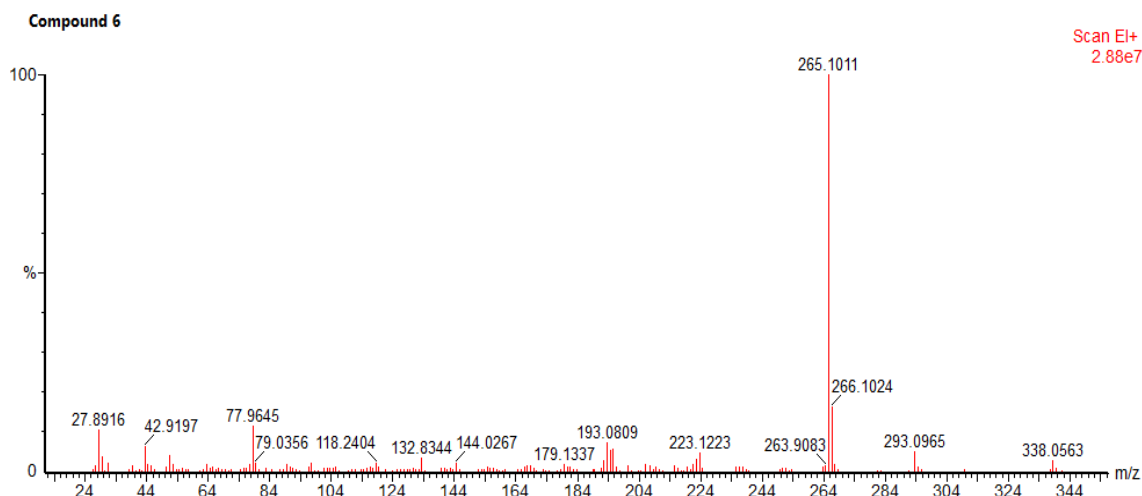


Figure 40. Spectre de masse du produit 150

L'ion moléculaire M^+ ($m/z = 338$) expulse un radical éthoxy pour conduire à l'ion à $m/z = 293$, qui perd, à son tour, une molécule d'oxyde de carbone pour donner un ion à $m/z = 265$ de structure pyridopyranopyridoimidazolium (schéma 50).

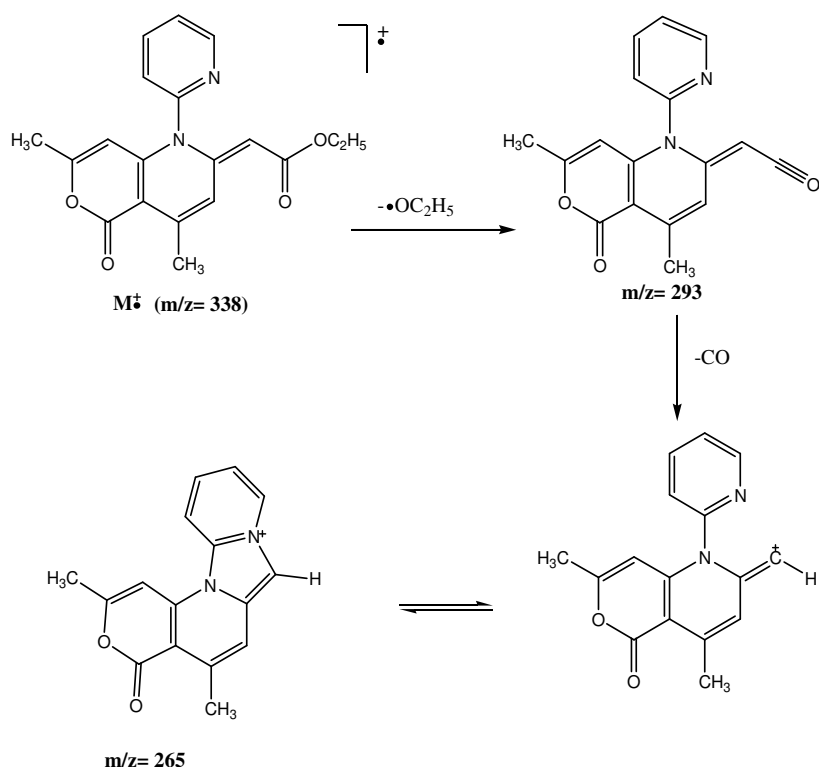


Schéma 50. Mécanismes de fragmentation pour les ions à m/z : 293 et 265.

❑ Etude cristallographique du composé 150 :

L'étude cristallographique confirme la structure complète de la pyridopyranone **150** (figure 40). La structure cristallographique montre que le plan du substituant pyridinyle est presque perpendiculaire au noyau bicyclique. Ce composé cristallise dans le système monoclinique avec un groupe d'espace $P2_1/n$. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement sont exposées dans le tableau 4.

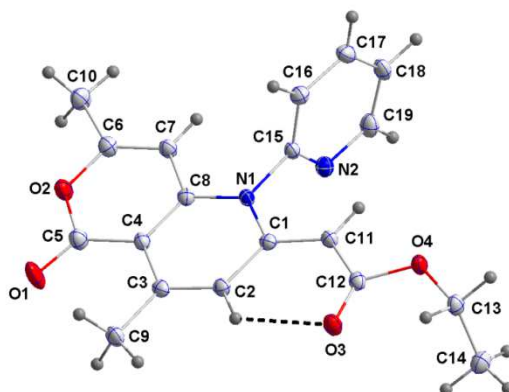


Figure 40. Représentation ORTEP du composé 150

Tableau 4. Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du composé 150.

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		$C_{19}H_{18}N_2O_4$
Masse moléculaire (g/mol)		338.35 g/mol
Couleur du cristal, forme		Orange, bloc
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		$P2_1/n$
Dimensions de la cellule unité	$a(\text{\AA})$	11.5004(11)
	$b(\text{\AA})$	9.6436(9)
	$c(\text{\AA})$	14.8278(14)
	$\beta(^{\circ})$	104.106 (2)
Volume ($\text{\AA}^3$)		1594.9(3) $\text{\AA}^3$
Z		4
Densité (g/cm^3)		1.409 g/cm^3
Coefficient d'adsorption μ (mm^{-1})		0.100 mm^{-1}
F (000)		712
Taille du cristal (mm^3)		0.220 x 0.258 x 0.370 mm
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		100(2) K
Diffractomètre		Bruker Smart APEX CCD
Données collectées de l'angle θ ($^{\circ}$)		2.02 au 29.27 $^{\circ}$
Réflexions collectées		30189

Condition d'affinement	
R(int)	0.034
Méthode d'affinement	Full-matrix least-squares on F ²
R [F ² > 2σ (F ²)]	0.046
wR(F ²)	0.136
Δρ _{max} (e Å ⁻³)	0.49
Δρ _{min} (e Å ⁻³)	-0.20

□ Spectre RMN ¹H, RMN ¹³C et le spectre de masse du Composé 151 :

Le spectre de RMN ¹H du composé **151**, pris dans le chloroforme deutérié (Figure 41) révèle, la présence, en particulier, deux signaux à 2.12 et 2.29 ppm attribuable, respectivement, aux groupes méthyles en positions 7 et 2 du système bicyclique ; un signal sous forme d'un singulet à 7.70 ppm attribuable au proton =CH en position 3 et deux autres signaux à 5.96 et 6.88 ppm dûs, respectivement, aux protons =CH du groupe éthoxycarbonylméthidène en position 4 et au proton en position 8 du système pyranopyranone.

En RMN ¹³C (Figure 42), on note la présence d'un signal à 14.40 ppm dû au groupement méthyle CH₃ de la fonction ester et deux signaux à 163.59 et à 164.26 ppm attribuables aux groupements C=O des fonctions ester et lactone.

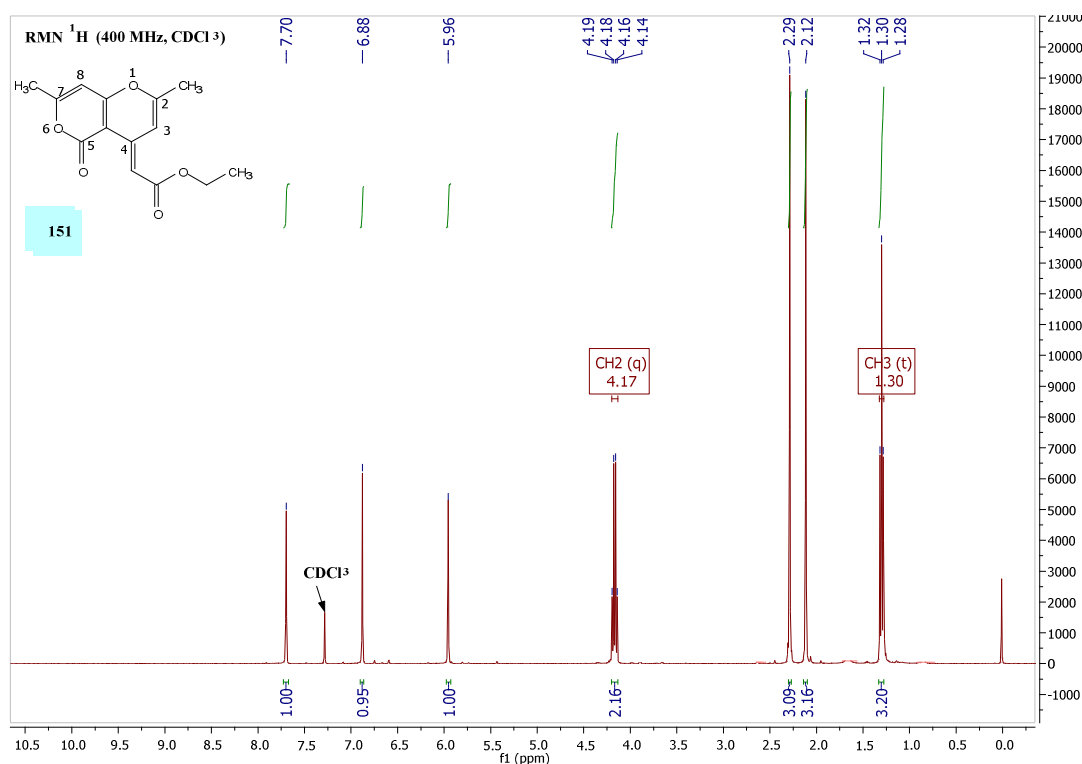


Figure 41. Spectre RMN ¹H (CDCl₃) du produit 151

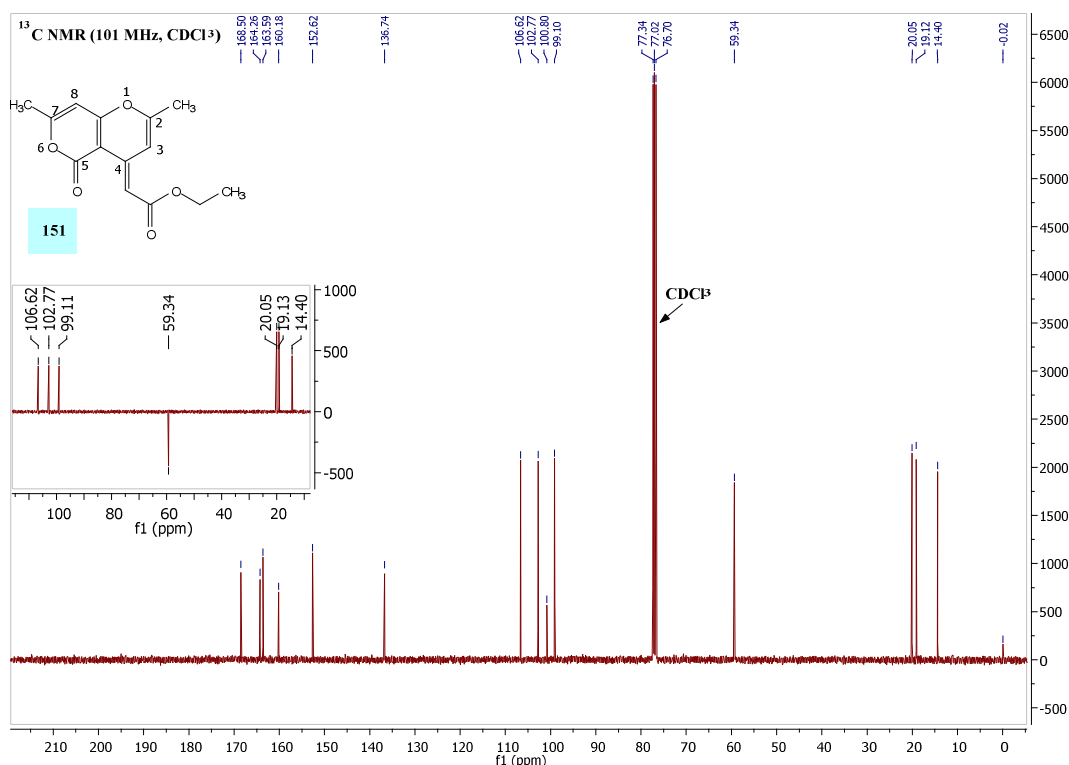


Figure 42. Spectre RMN ¹³C (CDCl₃) du produit 151

Sur son spectre par impact électronique (I.E), le pic correspondant à l'ion moléculaire apparaît à $m/z = 262.0734$ (Figure 43).

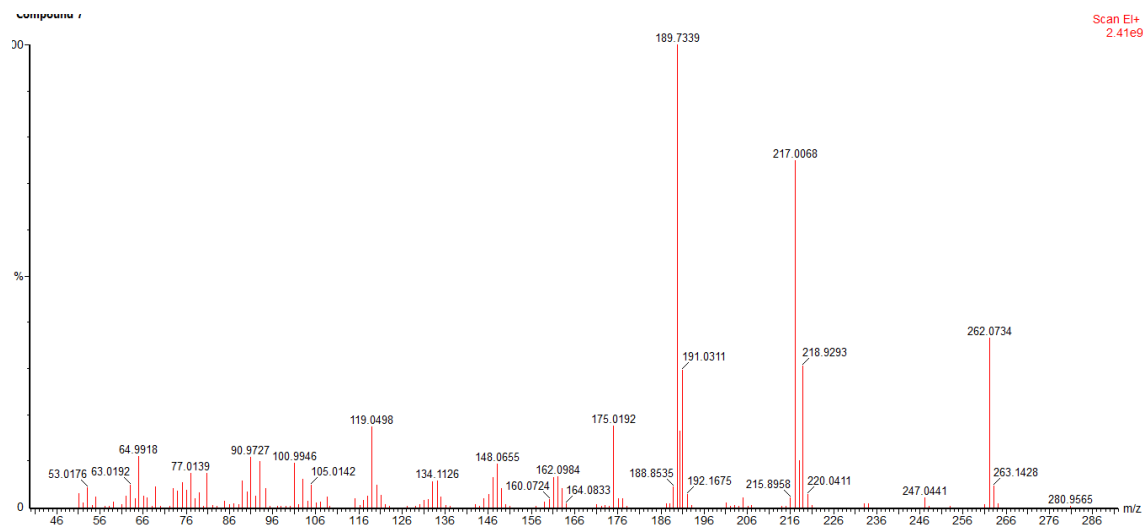


Figure 43. Spectre de masse du produit 151

L'ion moléculaire M^+ ($m/z=262$) subit principalement deux fragmentation (schéma 51) :

- ↳ Perte d'un radical éthoxy, conduisant à un ion à $m/z=217$, qui perd, à son tour, une molécule d'oxyde de carbone pour donner un ion à $m/z=189$, de structure furanopyranopyranium.

✎ Ejection d'une molécule de dioxyde de carbone, donnant naissance à l'ion à $m/z = 218$.

Ce dernier élimine une molécule d'éthylène pour conduire à l'ion à $m/z=190$.

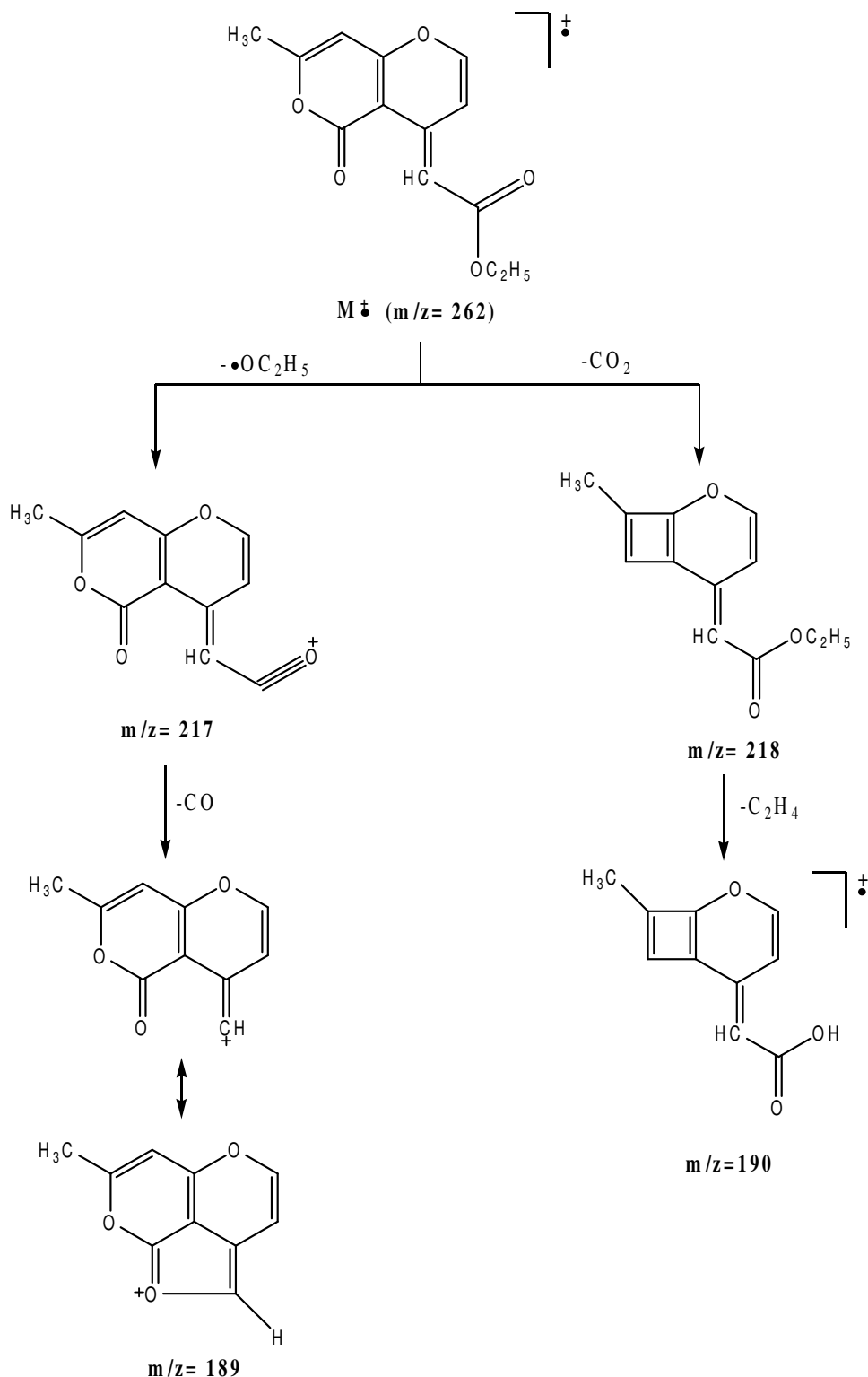


Schéma 51. Mécanismes de fragmentation pour les ions à m/z : 218; 217; 190 et 189.

□ Etude cristallographique du composé 151

Les monocristaux du composé **151** ont été obtenus par une recristallisation (évaporation lente) dans l'éthanol. L'analyse par diffraction des RX du monocristal (figure 44), nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé. Il cristallise dans le système monoclinique avec le groupe d'espace $P2_1/c$. Les conditions d'enregistrement, les données cristallographiques ainsi que les résultats des affinements sont représentés dans la figure 44, et le tableau 5.

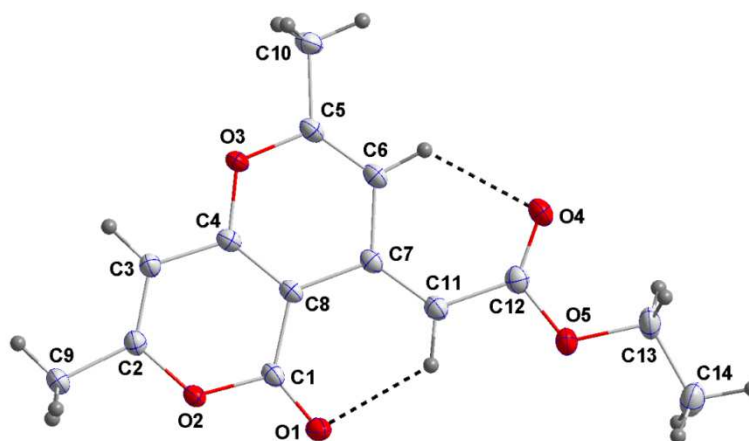


Figure 44. Représentation ORTEP du composé 151

Tableau 5. Données cristallographiques et conditions d'enregistrement du composé 151.

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₁₄ H ₁₄ O ₅
Masse moléculaire (g/mol)		262.25 g/mol
Couleur du cristal, forme		Incolore, bloc
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		P 2 ₁ /c
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	9.4745(5)
	b(Å)	11.0078(5)
	c(Å)	12.8546(6)
	β(°)	108.248 (1)
Volume (Å ³)		1273.23(11) Å ³
Z		4
Densité (g/cm ³)		1.368 g/cm ³
Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹)		0.104 mm ⁻¹
F (000)		552
Taille du cristal (mm ³)		0.180 x 0.224 x 0.281 mm
Conditions d'enregistrement :		

Température (K) Diffractomètre Données collectées de l'angle théta (°) Refléctions collectées	100(2) K Bruker Smart APEX CCD 2.26 au 29.20 23918
Condition d'affinement	
R(int) Méthode d'affinement R [F ² > 2σ (F ²)] wR(F ²) Δρ _{max} (e Å ⁻³) Δρ _{min} (e Å ⁻³)	0.028 Full-matrix least-squares on F ² 0.043 0.117 0.49 -0.19

II-2-2. Mécanismes de la réaction de condensation de la 2-aminopyridine avec la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one dans l'éthanol

Afin de bien comprendre le déroulement de ces réarrangements moléculaires, des mécanismes réactionnels ont été proposés pour expliquer les processus de formation des cinq produits **141-151**, dont le stade initial correspond à l'ouverture du cycle pyranique **3**, par action de l'éthanol, pour conduire à l'intermédiaire 3,5-dioxohexanoate d'éthyle [**A**], qui conduit à l'acétate d'éthyle [**B**] et acétoacétate d'éthyle [**C**] sous l'effet d'une molécule d'éthanol. La condensation de [**B**] et [**C**] dans une réaction de type aldol, donne le (E)-diéthyl 3-méthylpent-2-énedioate [**D**] (Schéma 45). De même, les composés [**A**] et [**B**] se condensent, également, dans les conditions d'une réaction de type aldol pour conduire au composé [**E**] (schéma 52).

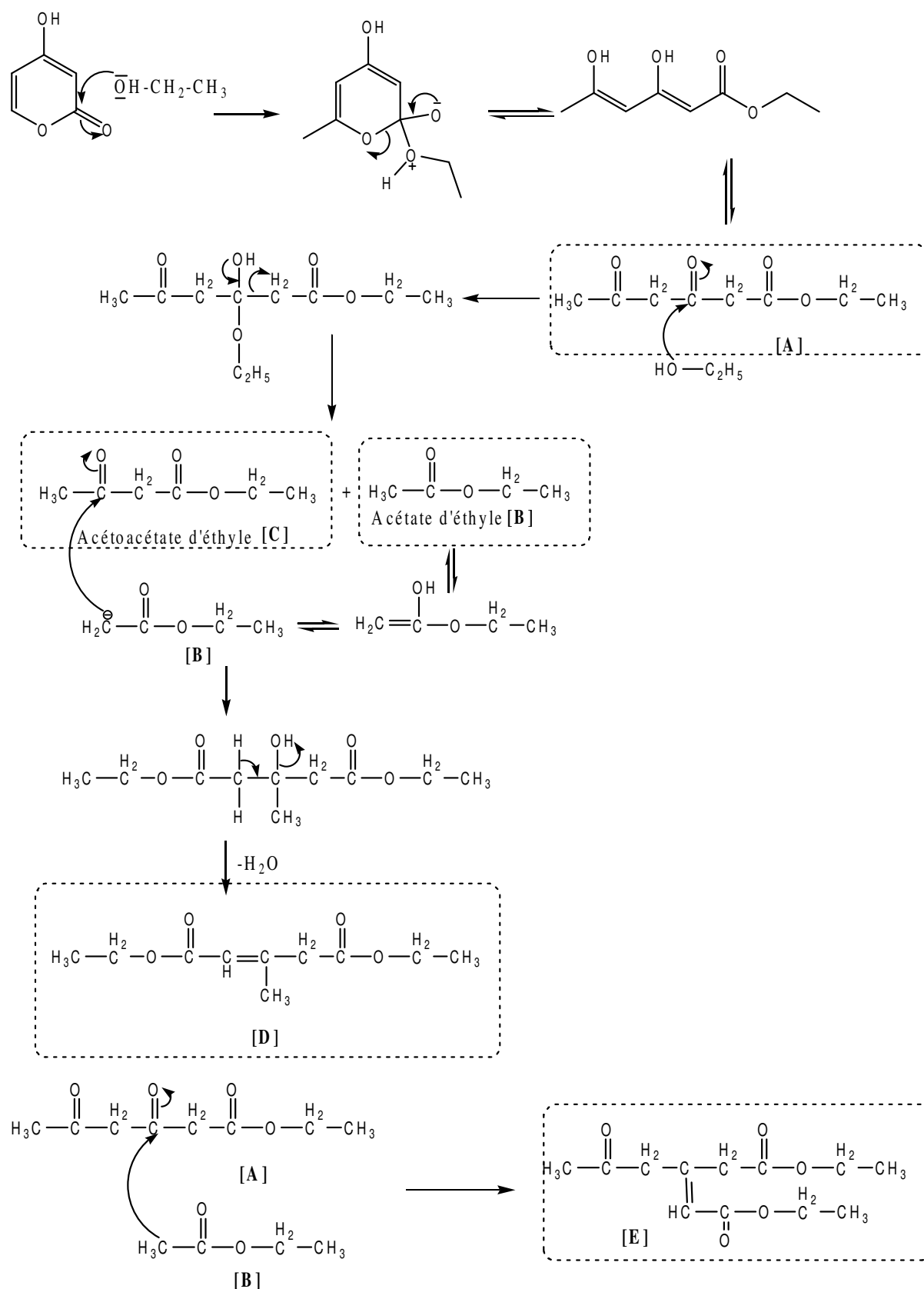


Schéma 52.

Ainsi, les composés [A]-[E] vont constituer les intermédiaires clés dans le mécanisme de formation des cinq composés **147-151**. Le mécanisme de formation de chacune des cinq molécules est illustré dans les schémas 53, 54, 55 et 56.

❑ Mécanisme de formation du composé **147** :

La formation du composé **147** peut s'expliquer par la formation initiale de la molécule **A**. La 2-aminopyridine joue le rôle de base, facilitant les réactions de type aldol. Le 3,5-dioxohexanoate d'éthyle [A] réagit avec le (E)-diéthyl 3-méthylpent-2-énedioate [D] pour conduire à l'intermédiaire [F] qui après élimination d'une molécule d'eau donne le composé [G], dont la forme tautomère [H] subit une cyclisation intramoléculaire, impliquant le groupe OH de l'énol et le carbonyle de la fonction ester, pour donner l'isocoumarine **147** (Schéma 53).

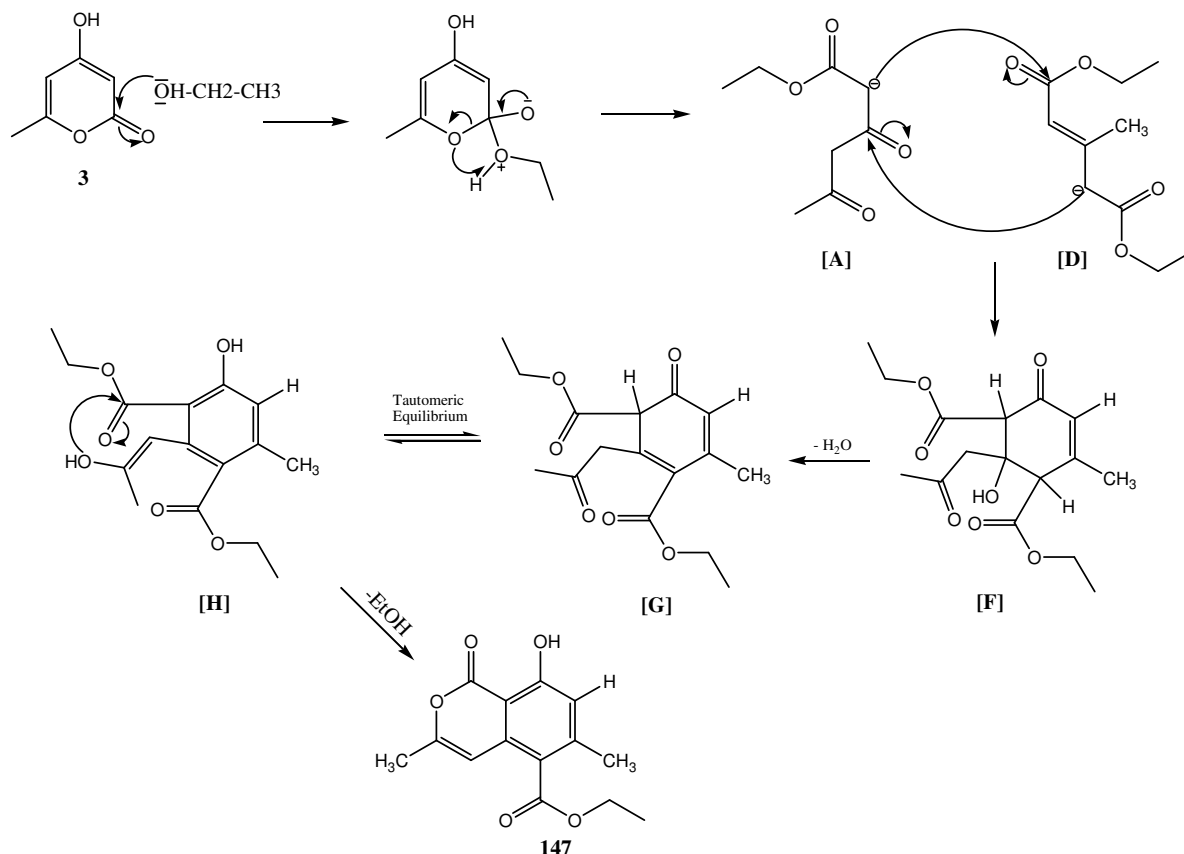


Schéma 53.

❑ Mécanisme de formation des composés **148** et **149** :

En ce qui concerne la formation des dérivés phénoliques **148** et **149**, le mécanisme réactionnel proposé (schéma 54), repose sur une self-condensation entre deux molécules de 3,5-dioxohexanoate d'éthyle [A] (voie 1), engageant des groupes méthylènes en positions 2 et

4 et les groupes carbonyles cétoniques en positions 3 et 5, conduisant, ainsi, au composé phénolique **148**. Lorsque la self condensation de [A] (voie 2), met en jeu les groupes méthylènes en positions 2 et 4 et les groupes carbonyles en positions 2 et 5, la réaction conduit au composé phénolique **149**, après une réaction d'hydrolyse et de décarboxylation, dans les conditions de la réaction, de la fonction ester en position 2 de l'intermédiaire [A'].

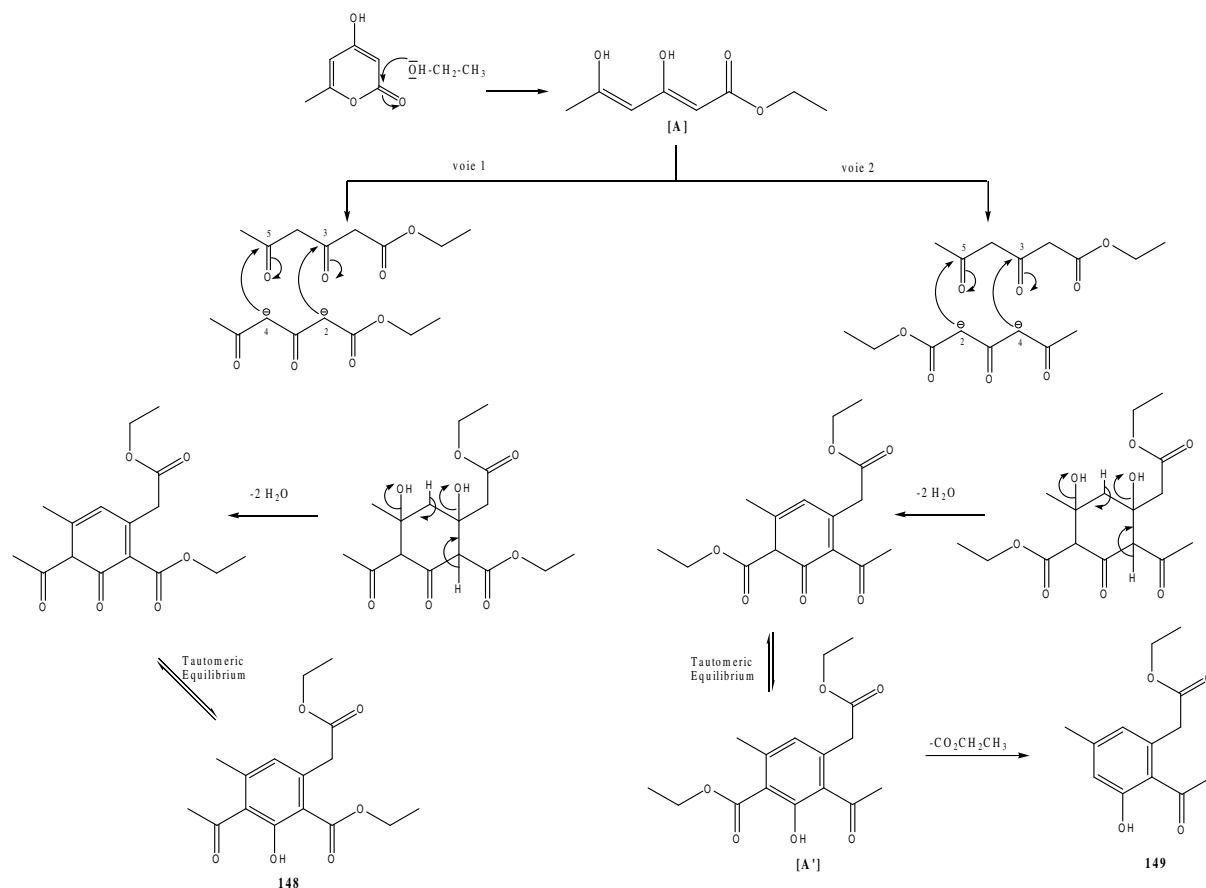


Schéma 54.

❑ Mécanisme de formation du composé pyridopyranone **150** :

La formation du composé **150** est envisagée selon le mécanisme présenté dans le schéma 55. Le stade initial de la réaction correspond à la réaction de 2-aminopyridine avec le carbonyle en position 3 de la molécule **A**, pour former l'intermédiaire **[E']**. Ce dernier réagit avec une autre molécule **A** pour conduire à l'intermédiaire **[F']**. Une cyclisation intramoléculaire initiale engageant le groupe OH d'énol et le carbonyle de la fonction ester suivie d'une deuxième cyclisation pour aboutir au produit désiré **150**.

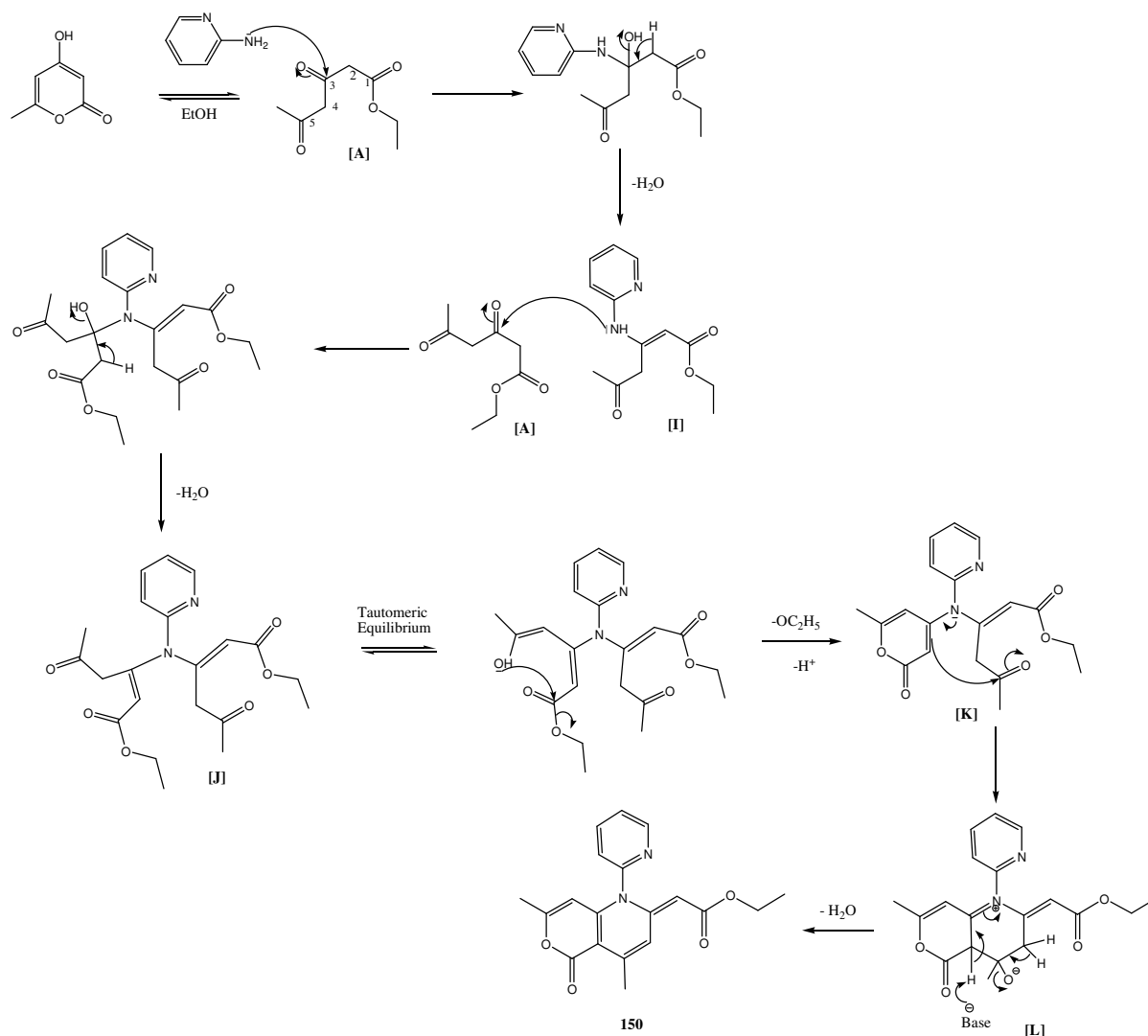


Schéma 55.

❑ Mécanisme de formation du composé 151 :

Dans cette réaction les précurseurs du composé **151** sont les intermédiaires [A] et [E], dont leurs formations ont été décrites précédemment. Ainsi, ils subissent une cyclisation intermoléculaire, mettant en jeu le groupe méthylène en α de la fonction ester et le carbonyle cétonique du composé [E] et le groupe carbonyle en position 3 de l'intermédiaire [A]. Le composé instable [M] perd une molécule d'eau pour donner l'intermédiaire [N], qui subit une cyclisation intramoléculaire pour conduire, après perte d'une molécule d'éthanol, à l'intermédiaire [O]. Ce dernier élimine une molécule d'acétate d'éthyle pour donner le composé **151** (schéma 56).

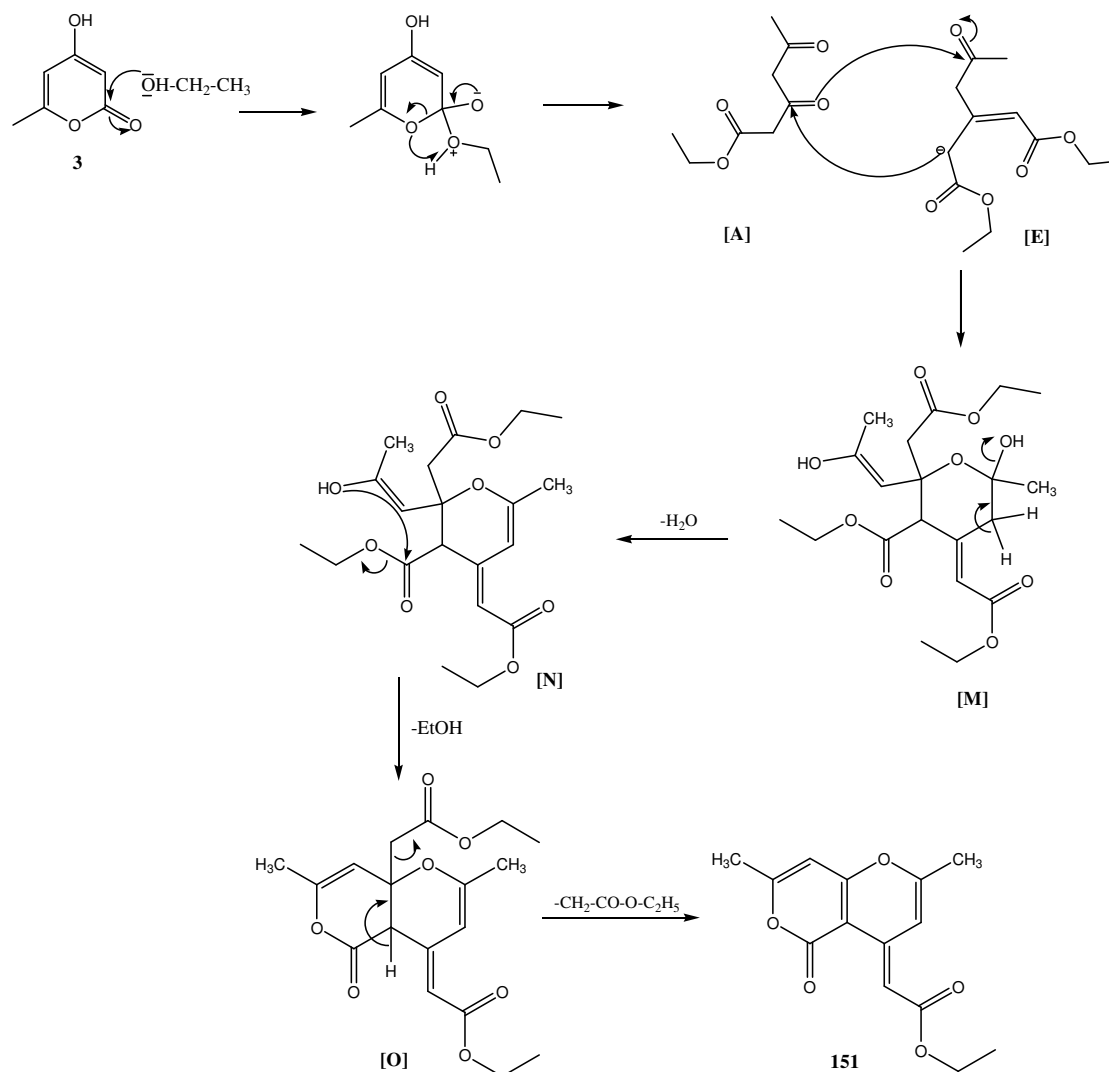


Schéma 56.

Dans ce type de réactions l'éthanol s'est avéré plus nucléophile que la 2-aminopyridine. La « *driving force* » de ces réactions correspond à l'ouverture de la fonction lactone de la pyrone **3** par l'éthanol, conduisant au composé tricarbonylé **[A]**. Ce dernier, en présence de l'éthanol et de la 2-aminopyridine, agissant comme base, a permis de former les composés **B**, **C**, **D** et **E**, qui ont, à leurs tours, agi comme précurseurs des composés isolés.

La 2-aminopyridine a intervenu comme réactif nucléophile lors de la synthèse du composé de structure pyridopyranone **150**.

Dans les travaux précédents, nous avons montré que la 2-aminopyridine a joué le rôle de base pour préparer des composés phénoliques et pyraniques. Il nous a paru intéressant de généraliser cette réaction à d'autres bases comme la piperidine, afin de préparer de nouveaux composés phénoliques et/ou pyraniques.

III. Ethanolyse de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one en présence de la piperidine

III-1. Synthèses

L'unité pipéridine est un pharmacophore très important, qui est abondamment retrouvé dans les molécules biologiquement actives, dérivés de produits naturels et de nombreux alcaloïdes^[154]. En outre, ces molécules sont utilisées comme ingrédients actifs dans différents traitements^[155,156] (figure 45).

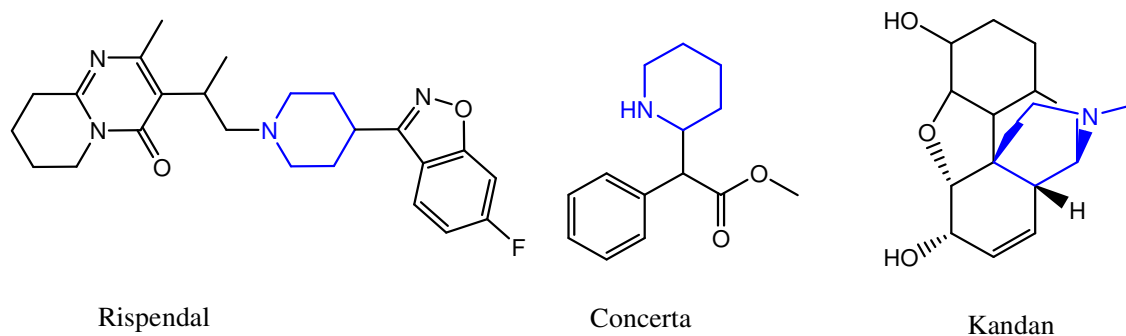


Figure 45. Structure des molécules biologiquement actives comprenant la sous-unité pipéridine contenue dans différents médicaments.

De même, le noyau pipéridine a été substitué par diverses réactions synthétiques afin de développer des activités améliorées et supprimer les effets secondaires lorsqu'il est incorporé dans des structures de divers médicaments^[157,158].

Plusieurs pipéridines substituées, présentent des propriétés biologiques importantes telles que l'activité antivirale^[159], l'effet antidépresseur^[160], les activités cytotoxiques^[161] et antipaludique^[162]. Ainsi, certains dérivés de la pipéridine sont utilisés comme agents neuroleptiques^[163]. Les pipéridines s'avèrent donc des hétérocycles de grande importance.

Compte tenu de l'importance de cette molécule, nous nous sommes donc intéressés à la synthèse de nouveaux noyaux phénoliques renfermant le noyau la pipéridine. Nous avons, ainsi, étendu la méthode utilisée précédemment, en examinant la réaction de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **3** en présence de la piperidine **152** au reflux de l'éthanol. Les composés 3-acétyl-2-hydroxy-4-méthyl-6-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)éthyl]benzoate d'éthyle **153**, 6-acétyl-2-(méthyl-pipéridin-1-ylcarbonyl)-3-(piperidin-1-ylcarbonylméthyl)phénol **154** et le 3-acétyl-2-hydroxy-6-méthyl-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)éthyl]benzoate d'éthyle **155** ont été obtenus selon la voie de synthèse indiquée dans le schéma 57.

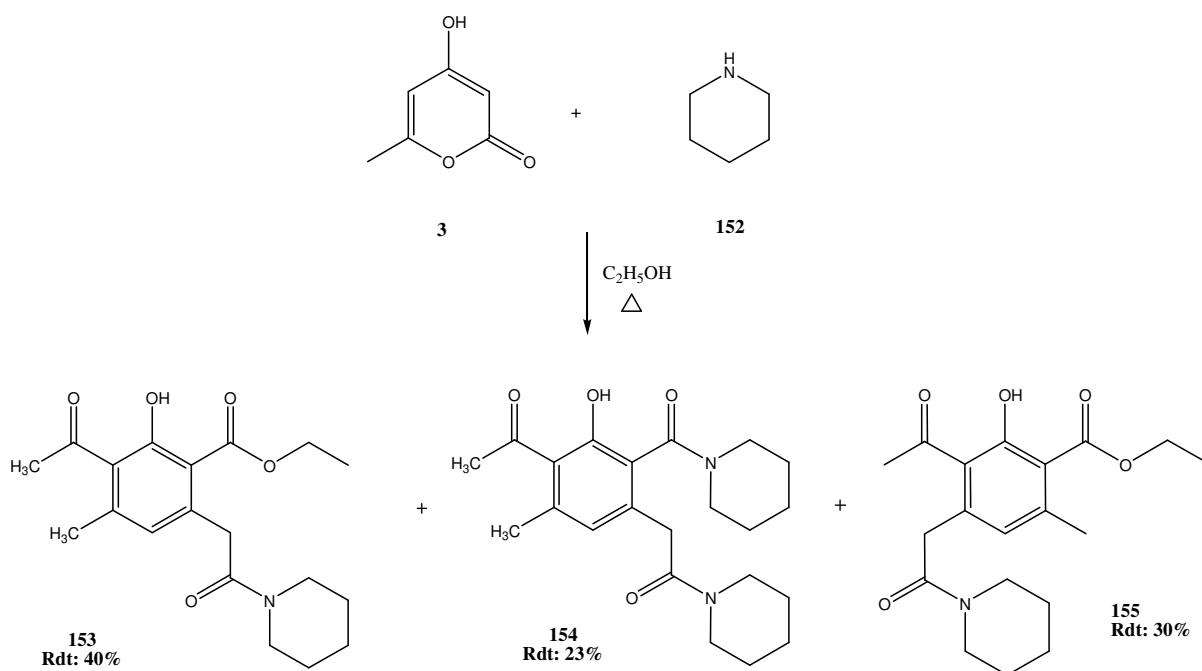


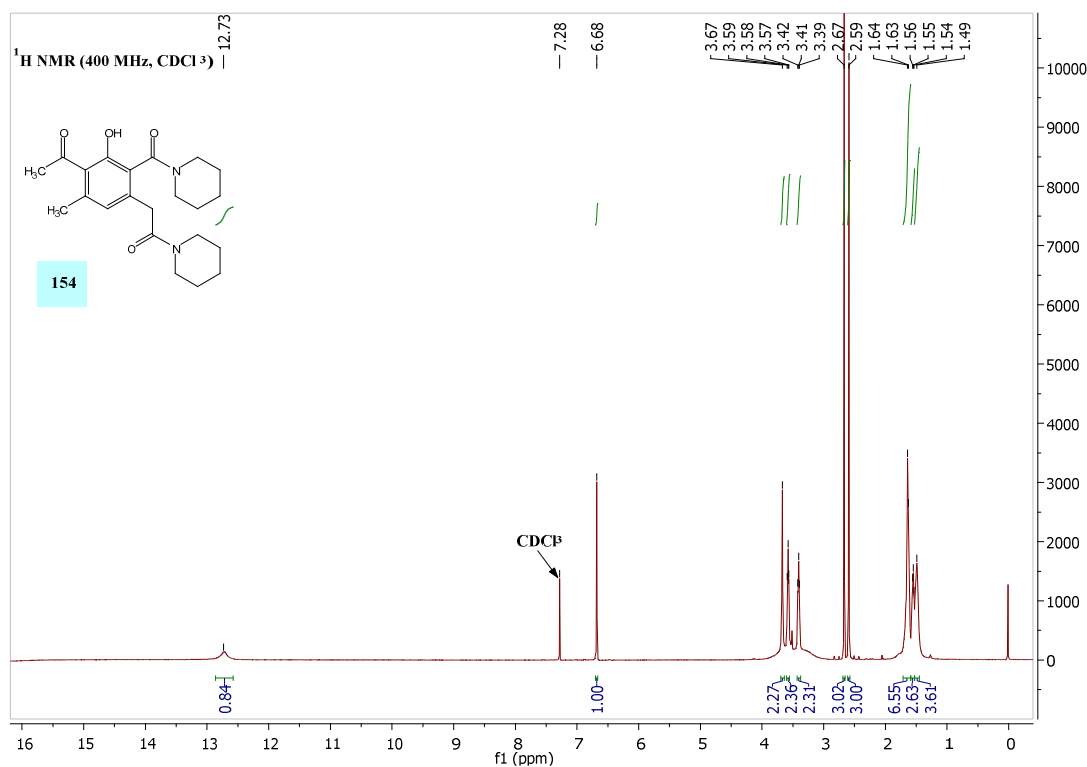
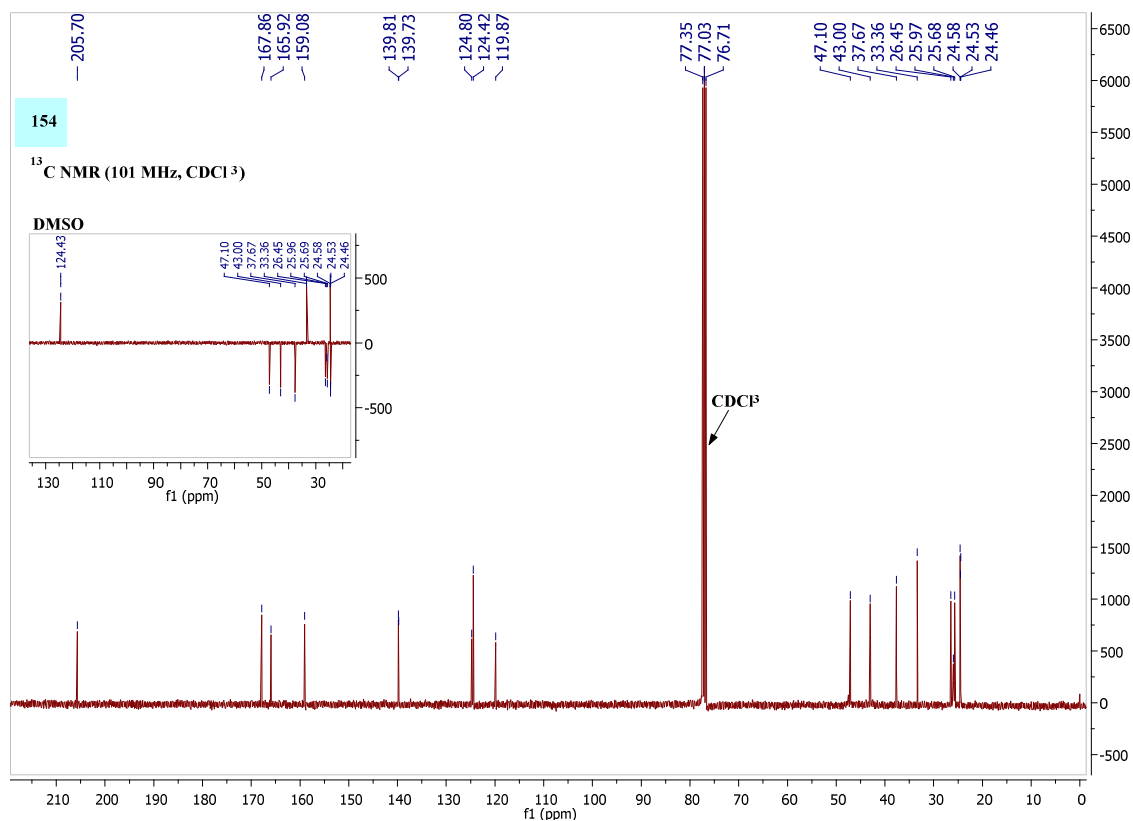
Schéma 57.

Les structures des composés **153-155** ont été élucidées grâce à la RMN¹H et la RMN¹³C, nous présentons les résultats spectroscopiques de RMN dans le tableau suivant :

Tableau 6. Données spectroscopiques des composés 153, 154 et 155.

Techniques Produits	RMN ¹ H (ppm)	RMN ¹³ C (ppm)
153	(400 MHz, CDCl₃) 11.91 (OH) 6.56 (s, 1H, CH) 4.42(q, 2H, CH ₂ ester, <i>J</i> = 7.1 Hz) 3.70 (s, 2H, CH ₂) 3.51,3.39 (m, 4H, CH ₂ piperidine) 2.54 (s, 3H, CH ₃) 2.50 (s, 3H, CH ₃) 1.45-1.67 (m, 6H, CH ₂ piperidine) 1.41(t, 3H, CH ₃ ester)	(101 MHz, CDCl₃) 204.38, 170.72, 167.97(C=O) 160.09 (C-OH) 141.55, 138.89, 129.54, 125.60 (Cq) 61.80 (CH ₂ ester) 42.80(CH ₂) 25.50- 46.99 (CH ₂ piperidine)
154	(400 MHz, CDCl₃) 6.68 (s, 1H, CH) 3.67 (s, 2H, CH ₂) 3.58, 3.41 (m, 8H, CH ₂ piperidine) 2.67 (s, 3H, CH ₃) 2.59 (s, 3H, CH ₃) 1.49-1.55 (m, 12H, CH ₂ piperidine).	(101 MHz, CDCl₃) 205.70, 167.87, 165.92(C=O) 159.08 (C-OH) 139.81, 139.73, 124.80, 119.87 (Cq) 47.10 - 24.46(CH ₂ piperidine). 37.67(CH ₂) 33.36, 24.58 (CH ₃)
155	(250 MHz, DMSO) 10.14(s, 1H, OH) 6.56 (s, 1H, CH) 3.72 (q, 2H, CH ₂ , <i>J</i> = 7.1 Hz) 3.34(s, 2H, CH ₂) 3.06, 3.51 (m, 4H, CH ₂ piperidine). 2.45(s, 3H, CH ₃) 2.19 (s, 3H, CH ₃) 1.43-1.63(m, 6H, CH ₂ piperidine) 1.38 (t, 3H, CH ₃ ester)	(63 MHz, DMSO) 205.32, 167.90, 165.54 (C=O) 151.76 (C-OH) 136.72, 136.11, 127.42, 125.03 (Cq) 124.70 (CH) 42.67, 61.99(CH ₂) 46.70-24.44(CH ₂ piperidine) 20.58, 31.36, 32.75, (CH ₃)

□ Spectres RMN ¹H et RMN ¹³C du Composé 154 :

Figure 46. Spectre de RMN¹H (CDCl₃, 400MHz) du composé 154Figure 47. Spectre de RMN¹³C (CDCl₃, 101MHz) du composé 154

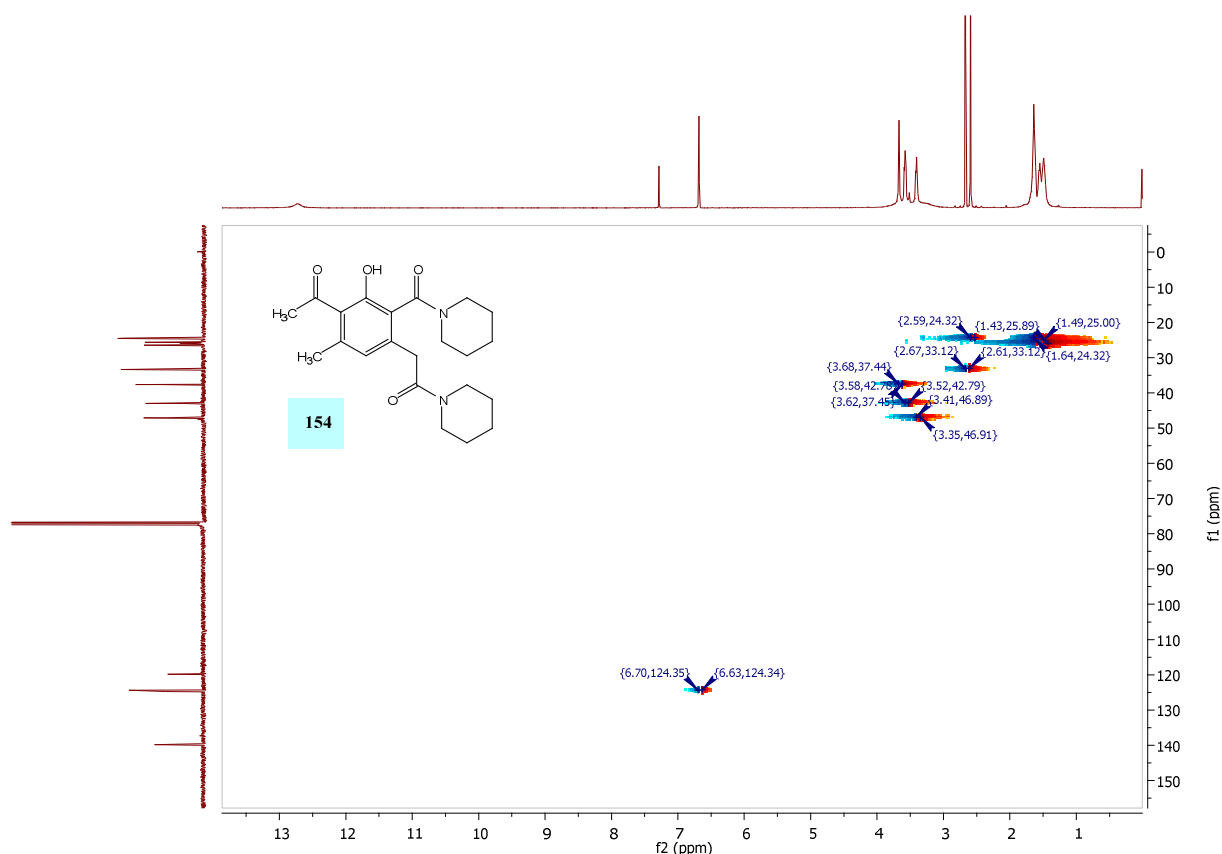


Figure 48. Spectre de 2D (corrélations Hétéronucléaires) du composé 154

□ Etude cristallographique des composés 153, 154 et 155

Les structures des composés **153**, **154** et **155** ont été confirmées par diffraction des rayons X. Les diagrammes ORTEP montrent que les structures se cristallisent dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement des structures **153** et **155** sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/n$ et ceux du composé **154** sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$.

La représentation ORTEP, les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement et d'affinement des structures **153**, **154** et **155** sont représentées ci-dessous (figure 49, 50 et 51, tableau 7).

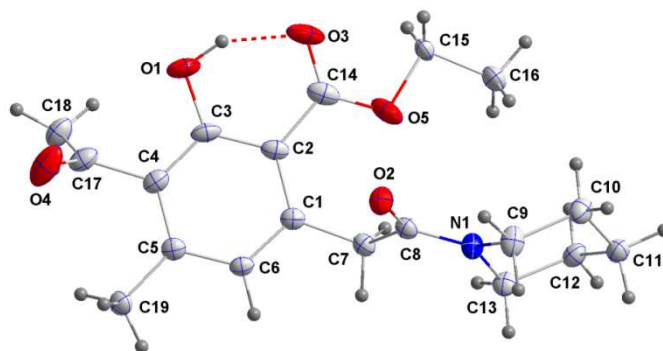


Figure 49. ORTEP du composé 153.

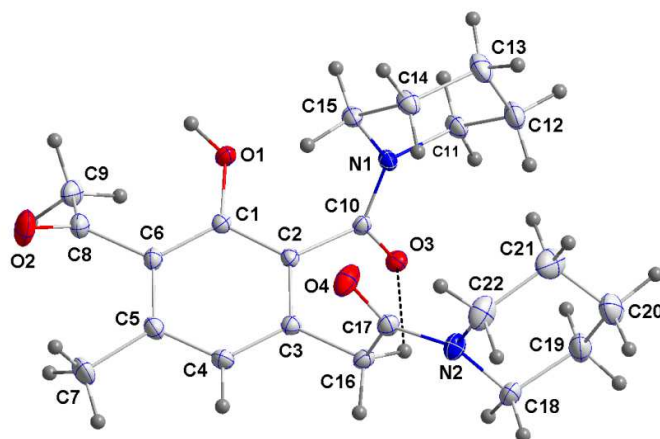


Figure 50. ORTEP du composé 154.

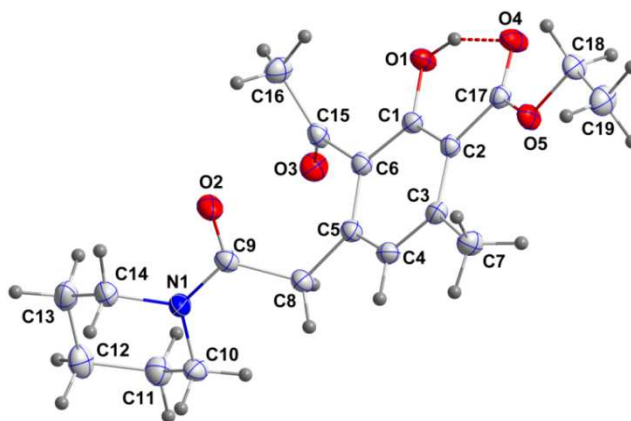


Figure 51. ORTEP du composé 155.

Tableau 7. Données cristallographiques des composés 153, 154 et 155.

Produits		153	154	155
Paramètres structuraux				
Formule empirique		C ₁₉ H ₂₅ NO ₅	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₄	C ₁₉ H ₂₅ NO ₅
Masse moléculaire		347.40 g/mol	386.48	347.40
Couleur du cristal, forme		Plaque épaisse incolore	Block, incolore	Block, incolore
Système cristallin		Monoclinique	Monoclinique	Monoclinique
Groupe spatial		<i>P2₁/n</i>	<i>P2₁/c</i>	<i>P2₁/n</i>
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	9.2008 (4)	6.5951(5)	8.8410(3)
	b(Å)	9.8210 (5)	30.016(2)	8.6783(3)
	c(Å)	22.4875 (10)	8.8894(6)	22.8784(8)
	β(°)	98.436 (1)	100.0820(10)	92.4810(10)°
Volume (Å ³)		1732.6(2)	2010.01 (16)	1753.70(10)
Z		4	4	4
Densité (g/cm ³)		1.332	1.277	1.316
Coefficient d'adsorption		0.096	0.088	0.779
μ (mm ⁻¹)		744	832	744
F (000)		0.095 x 0.227 x	0.251 x 0.255 x	0.116 x 0.147 x 0.209
Taille du cristal (mm ³)		0.241	0.418	150(2)
Température (K)		100(2) K	100(2)	
Conditions d'enregistrement				
Diffractomètre		Bruker Smart APEX CCD		Bruker D8 VENTURE
Données collectées de l'angle théta (deg)		1.36 to 28.30	2.24 to 29.20	PHOTON 100 CMOS
Refléctions collectées		16299	38029	3.87 to 72.32° 13048
Conditions d'affinement				
R(int)		0.0286	0.0274	0.0282
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²		
R [F ₂ > 2σ (F ₂)]		0.044	0.042	0.033
wR(F ₂)		0.124	0.118	0.089
Δρ _{max} (e Å ⁻³)		0.37	0.51	0.27
Δρ _{min} (e Å ⁻³)		-0.25	-0.18	-0.16

III-2. Mécanisme de formation de composés 153-155

Le schéma réactionnel peut être expliqué par le mécanisme suivant (Schéma 58) :

Ce mécanisme comporte les étapes suivantes :

- 1- la formation des composés phénoliques [A'] suivant le mécanisme décrit dans le schéma 58, mettant en évidence l'implication de l'intermédiaire [A], qui subit deux self-condensations différentes conduisant aux composés **148** et [A'].

2- substitution nucléophile par la piperidine suivie d'une élimination d'une molécule d'éthanol, permettant la formation des composés **153**, **154** et **155**.

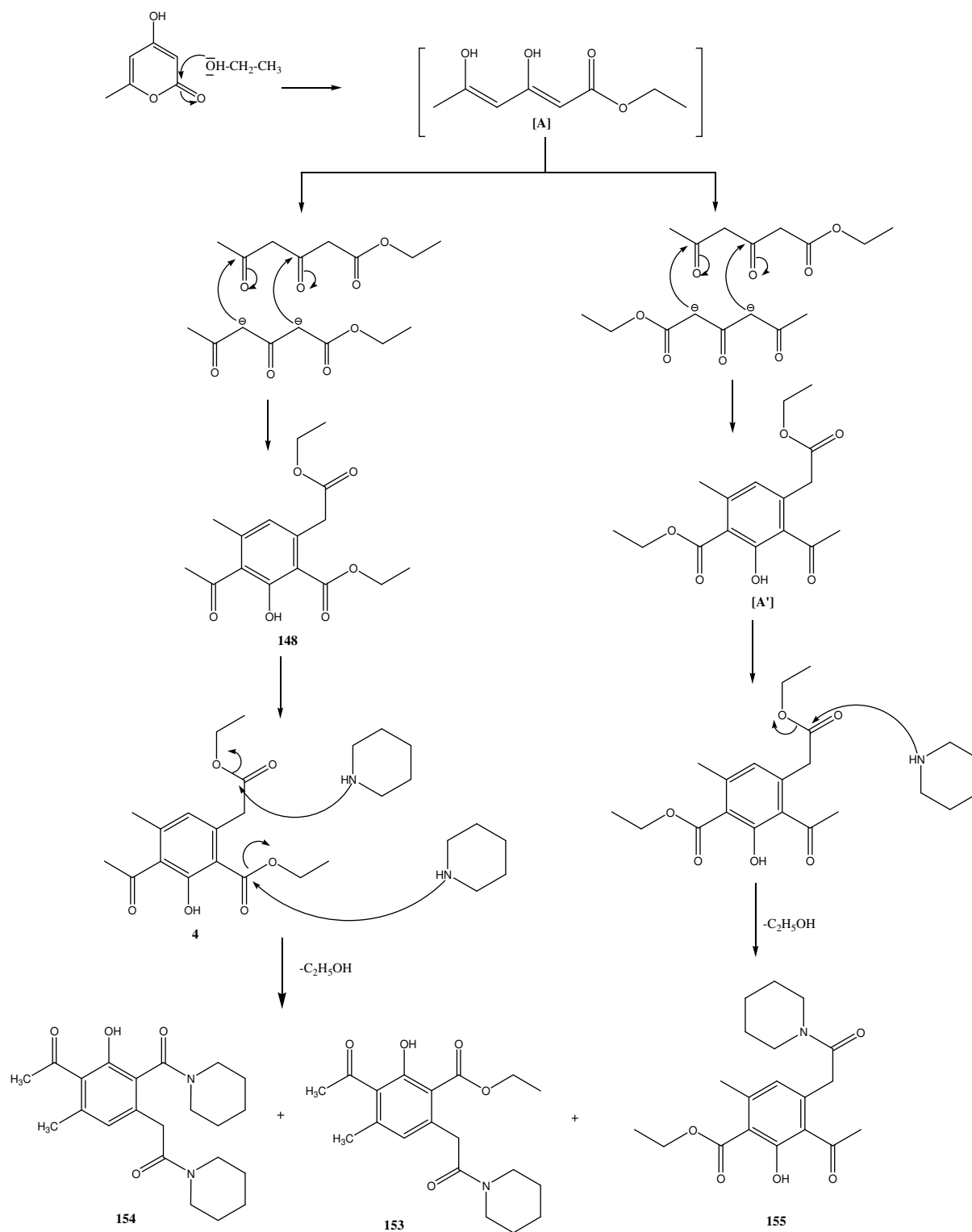


Schéma 58.

IV- Conclusion

Dans ce chapitre, grâce à une approche économique, souple et peu coûteuse, nous avons synthétisé de nouvelles molécules diversement substituées, susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes. Elles peuvent être utilisées comme des précurseurs pour la synthèse de nouveaux composés à visée thérapeutique.

Nous avons exploité la grande réactivité de la 2-pyrone par l'addition nucléophile de la 2-aminopyridine et la piperidine, pour préparer de nouveaux composés phénoliques substitués, l'isocoumarine, la pyridopyranone et pyranopyrone. L'analyse de ces données montre que l'éthanol est un réactif crucial dans cette réaction, permettant à ouvrir le cycle pyranique, pour conduire à un composé tricarbonylé [A] qui subit différentes réactions, dans les conditions réactionnelles utilisées, pour donner naissance à de nouveaux intermédiaires, qui ont conduit aux composés isolés, selon des réactions de type 'aldol' ou nucléophiles.

Nous avons montré que l'alcool est plus nucléophile, dans ce type de réactions, que la 2-amino-pyridine, pouvant intervenir comme base pour former les composés phénoliques et pyraniques et comme nucléophile pour conduire à la pyridopyranone. L'utilisation de la pipéridine a permis de préparer d'autres dérivés phénoliques renfermant le noyau pipéridine.

Des mécanismes plausibles, expliquant la formation des composés isolés ont été proposés. Les structures des systèmes hétérocycliques synthétisés ont été identifiées sur la base des données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C , Masse et ont été confirmées par des études cristallographiques.

CHAPITRE III :

***SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DE LA
PYRIDO [1,2-a] PYRIMIDINE***

I. Introduction

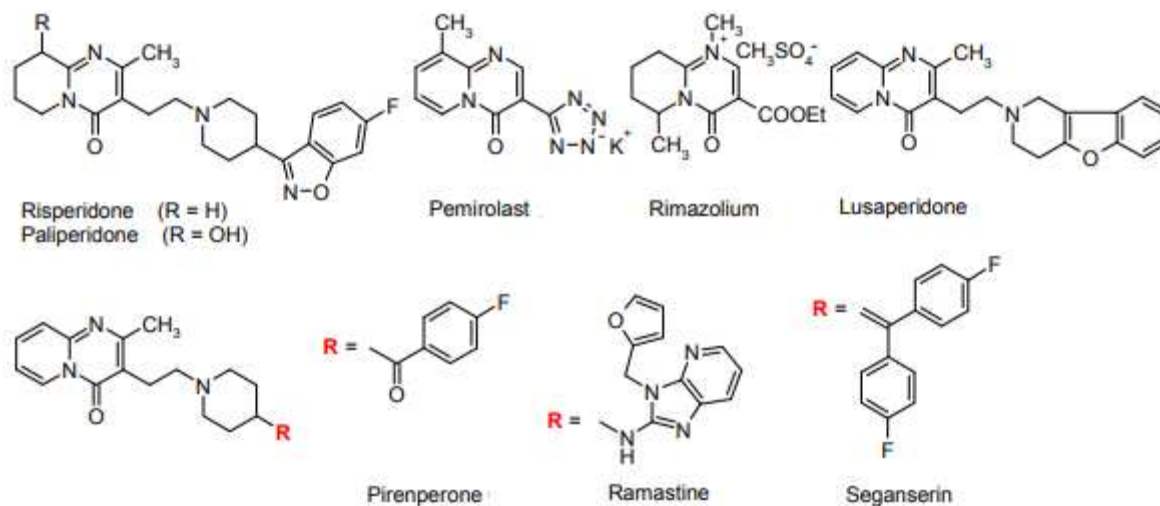
Un très grand nombre de structures possédant le noyau pyrido[1,2-*a*] pyrimidinique est répertoriée dans la littérature. Ce type d'hétérocycles a suscité beaucoup d'intérêt en raison de leurs propriétés pharmacologiques intéressantes.

Dans ce chapitre, nous donnerons quelques rappels bibliographiques sur l'intérêt de ce genre de composés et leurs différentes voies de synthèse, ainsi que la réactivité des β -dicétones. De plus, nous présenterons les résultats obtenus lors des réactions de la pyrido[1,2-*a*] pyrimidine avec quelques réactifs nucléophiles.

II. Rappels bibliographiques sur les pyrido[1,2-*a*] pyrimidines et les β -dicétones

II-1. Intérêt biologique du noyau pyrido[1,2-*a*] pyrimidine.

Les dérivés pyrido[1,2-*a*] pyrimidine ont attiré l'attention de la communauté pharmaceutique, car ils exercent diverses activités biologiques ^[164]. Ils sont décrits comme tranquillisants (Pirenperone)^[165], agents antiallergiques (Ramastine)^[166], agents antiulcéreux,^[167] agents anti-asthmatiques ^[168], anti-allergiques (Pemirolast)^[169], analgésiques non narcotiques (Rimazolium)^[170], antidépresseurs (Lusaperidone)^[171] et antihypertenseur (Seganserin)^[172] (figure 52).



*Figure 52. Quelques exemples de dérivés de la pyrido[1,2-*a*] pyrimidine ayant des activités biologiques*

II-2. Rappels bibliographiques sur les β -dicétones

Les composés β -dicétone, possèdent un certain nombre de propriétés très intéressantes et spécifiques, en raison de leur structure (présence de deux groupes carbonyles séparés par un atome de carbone), leur caractéristique essentielle est la tautomérie céto-énolique (figure 53).

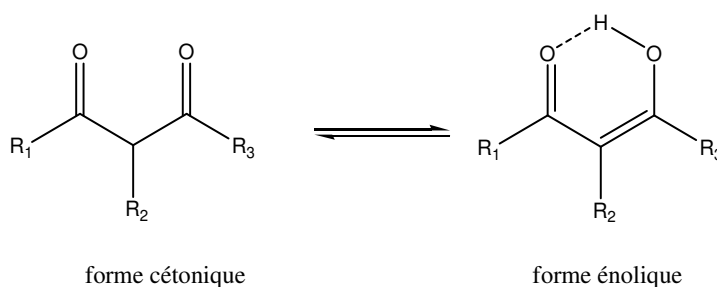


Figure 53. Tautomérie céto-énolique du β -dicétone

En raison de la présence de deux groupes carbonyles, les β -dicétones sont d'excellents précurseurs dans la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques susceptibles de présenter un large spectre d'activité. Elles peuvent être utilisées, par exemple, pour la préparation de céto-imines (par condensation avec des amines), thio-cétones et divers composés hétérocycliques. Ces composés sont fréquemment utilisés dans la technologie des polymères, à titre d'exemple comme substrats pour la fabrication de catalyseurs homogènes et hétérogènes, tels que catalyseurs de polymérisation (complexes métalliques) et substances qui modifient les propriétés des polymères obtenus (résistance UV, oxygène la résistance).

Les β -dicétones forment des chélates de métaux de type I, II, III et IV (figure 54). Ces Complexes β -dicétone (en particulier avec les métaux de transition) sont souvent utilisés comme catalyseurs de réactions, telles que l'oxydation des oléfines et époxydation ou oligomérisation ^[173-175].

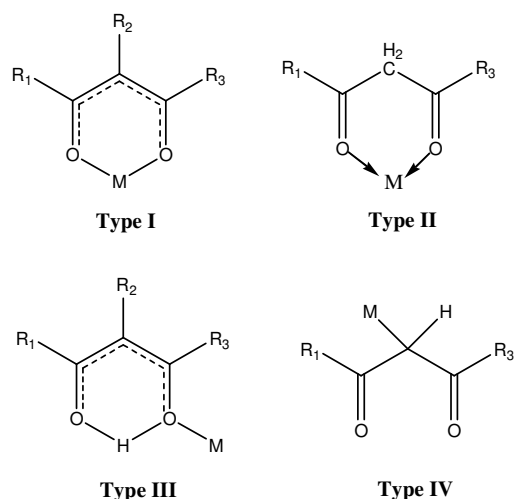
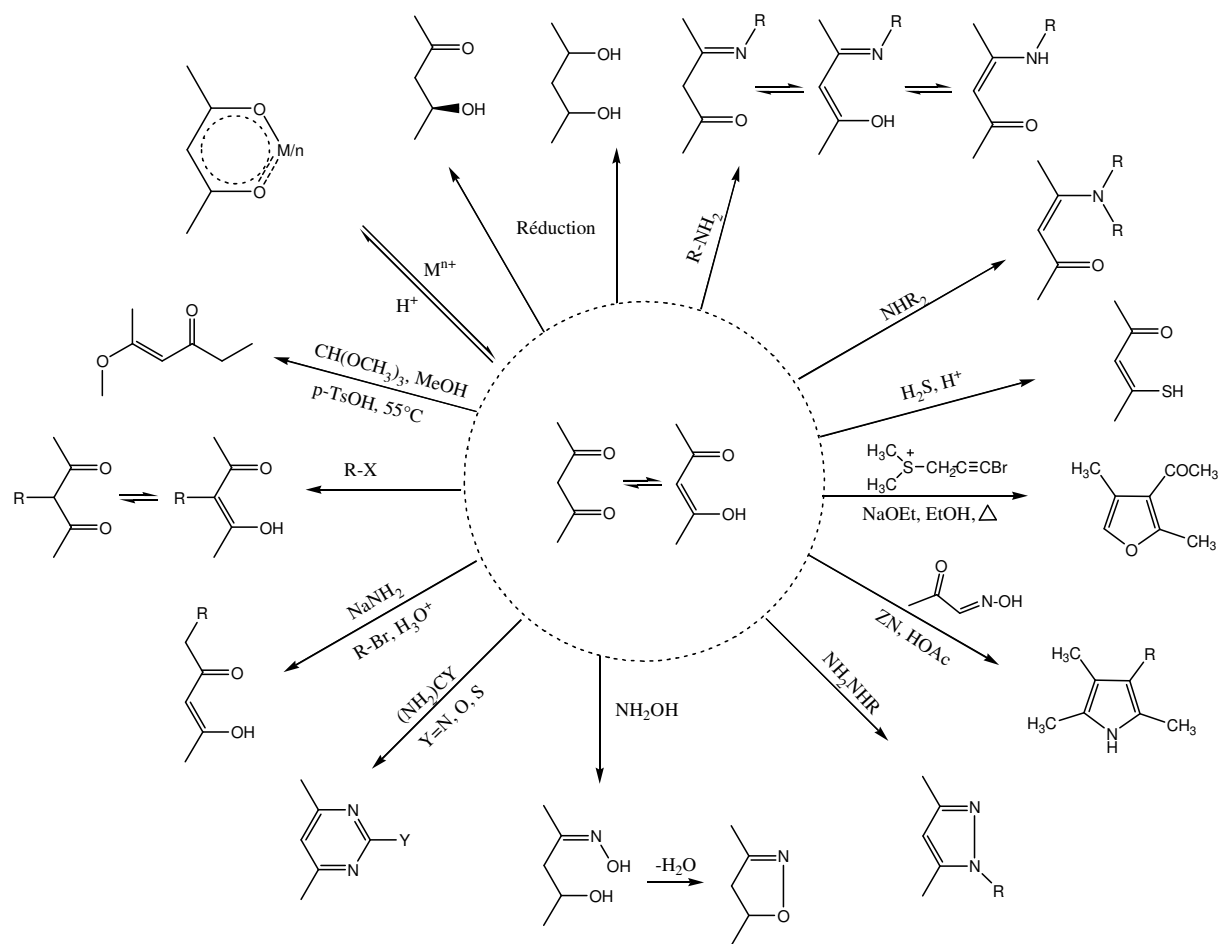


Figure 54. Des Complexes β -dicétones

Les composés de structure β -dicétone sont également utilisés comme additifs pour carburants ^[176,177], anti-ulcéreux et médicaments gastroprotecteurs ^[178], anti-asthmatiques et anti-pulmonaires ^[179], agents cancérigènes ^[180] et antidiabétiques ^[181], charges améliorant les propriétés du polymère ^[182,183], substrats pour la préparation de polymères hydrophobes ^[184,185], de composés luminescents ^[186], etc. En raison de leurs propriétés complexantes, ils sont également utilisés dans la protection de l'environnement, par exemple pour la chélation de métaux dans les eaux usées.

Différentes possibilités réactionnelles des β -dicétones sont résumées dans le schéma 59.

Schéma 59. Différentes réactions sur les β -dicétones

II-3. Principales méthodes de synthèse des pyrido[1,2-a] pyrimidines

Ainsi, il nous a paru intéressant de mettre au point la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques renfermant le noyau pyrido[1,2-a] pyrimidine lié à une chaîne possédant le synthon β -dicétone.

La méthode la plus généralement décrite dans la littérature pour l'accès à des pyrido[1,2-a] pyrimidines **157**, consiste à condenser les 2-aminopyridines **146** avec les composés aliphatiques 1,3-difonctionnels.

Ainsi, Böttime *et al.*,^[187] ont étudié l'action des 2-aminopyridines **146** sur l'acétoacétates d'éthyle (**156**, $R_1=H$) en présence de l'acide polyphosphorique (PPA), et sur la 2-chloroacétoacétates d'éthyles (**156**, $R_1=Cl$), en présence de l'acide acétique. Ils ont isolé les 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a] pyrimidines **157** (schéma 60).

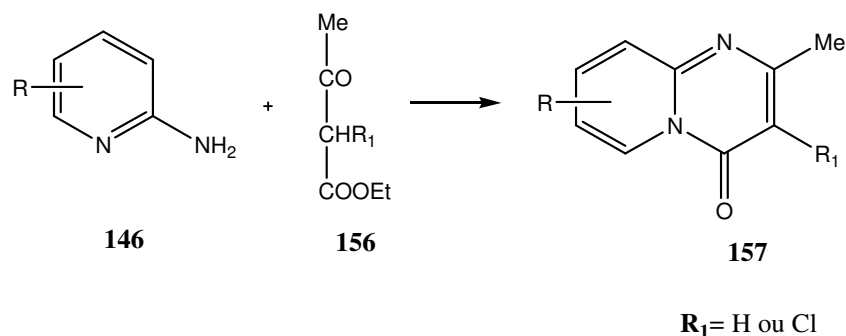


Schéma 60.

D'autres variantes de cette méthode consiste à condenser les 2-aminopyridines **146** avec les composés 1,3-difonctionnels **158** pour donner les intermédiaires **159**, qui se cyclisent en pyrido[1,2-a] pyrimidines **157** (schéma 61). La cyclisation peut être réalisée par l'action du chauffage, des acides ou des bases.

Les composés typiques 1,3-difonctionnels **158** utilisés dans ces synthèses sont :

- ✓ β-oxoesters et leurs dérivés ;
- ✓ Esters maloniques et leurs dérivés;
- ✓ Esters (2-alcoxyméthylène) maloniques, esters 3-alcoxyacryliques, esters 2-alcoxyméthylène-β-oxo et leurs dérivés.^[188]

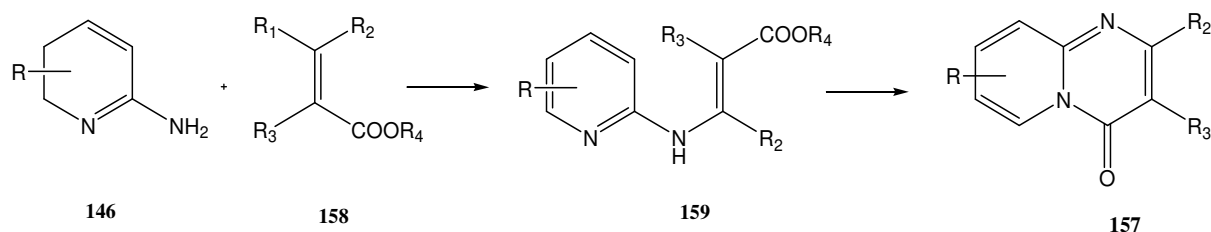


Schéma 61.

De même, les composés **157** peuvent être préparés par action des 2-aminopyridines **146** sur les β-cétoesters (ou acides) **160**^[189,190] (Schéma 62).

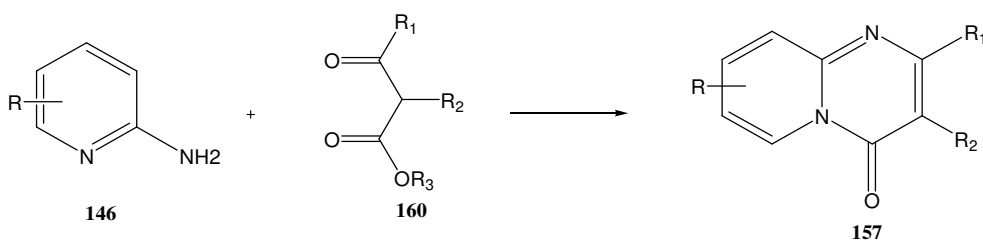


Schéma 62.

Il est à noter que la littérature décrit peu de travaux utilisant comme agents de cyclisation des composés 1, 3-difonctionnels, des hétérocycles, oxygénés, pour préparer les pyrido[1,2-a] pyrimidines.

III- Etude de la condensation des 2-aminopyridines avec l'acide déhydracétique

Dans le cadre des recherches sur l'utilisation de la 4-hydroxypyran-2-one comme précurseur dans la synthèse hétérocyclique, nous avons examiné l'action de l'acide déhydroacétique **2** vis-à-vis des systèmes binucléophiles pour la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques, parmi ces molécules les pyrido[1,2-a] pyrimidines.

Pour la synthèse de la pyrido[1,2-a] pyrimidine, nous avons envisagé d'adopter la méthode décrite par El Otmani *et al.* ^[191] pour réaliser cette synthèse, nous avons fait réagir la 2-aminopyridine **146** sur l'acide déhydroacétique **2** au reflux dans le n-butanol, pendant 12 heures. La réaction conduit à la pyridopyrimidine, qui existe, en solution, sous deux formes tautomères **161a** et **16b** (schéma 63). L'existence des ces deux formes tautomères est attestée par le dédoublement des signaux dans leur spectre RMN ¹H et RMN ¹³C.

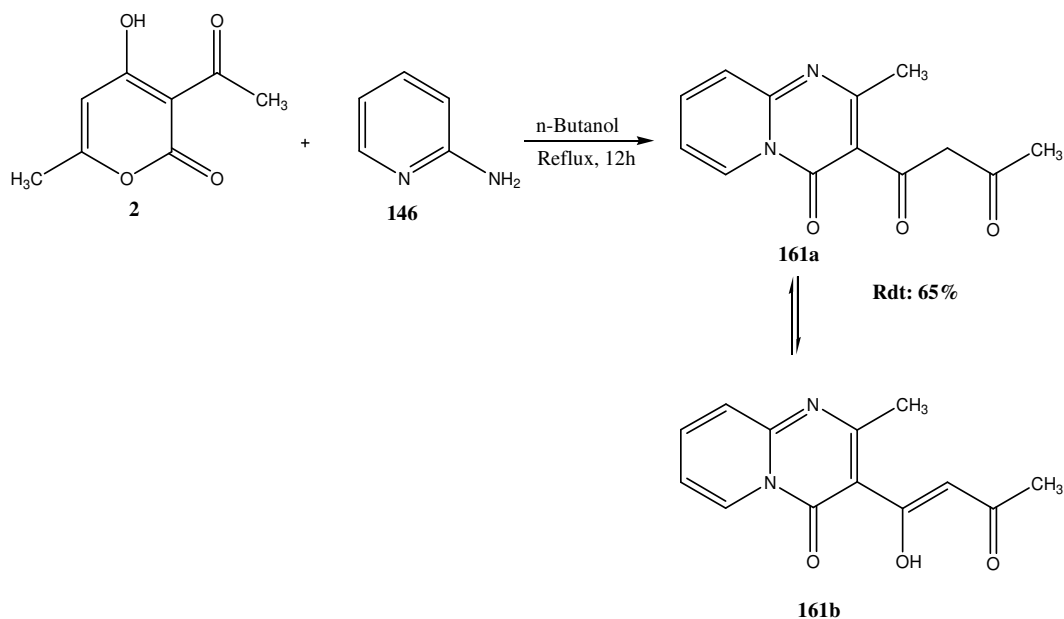


Schéma 63.

L'analyse du spectre de RMN du proton du composé **161a** (**161b**) (figure 55), pris dans CDCl₃, met en évidence la présence de deux formes tautomères caractérisées, respectivement, par la présence d'un singulet à 6.24 ppm du au proton vinylique et un singulet (**161b**) à 4.18 ppm intégrant les protons du groupe méthylène en α du carbonyle (**161a**).

De même, l'analyse du spectre RMN ^{13}C de ce composé **161a** (**161b**) (figure 56), pris dans le CDCl_3 , montre la présence de deux formes tautomères caractérisées respectivement par un signal à 58.7 ppm du au groupe méthylène et un signal à 103.3 ppm correspondant au CH en α du carbonyle cétonique.

La formation du composé **161**, est expliquée par un mécanisme réactionnel, dont le stade initial correspond à l'attaque du groupement amino exocyclique NH_2 de la pyridine sur le carbonyle du groupe acétyle de la 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **2**. L'intermédiaire réactionnel **[A]** qui perd une molécule d'eau, pour conduire, ainsi, à un intermédiaire non isolable **[B]**, qui subit une cyclisation intramoléculaire, mettant en jeu l'azote endocyclique NH de l'aminopyridine et conduit au composé **161** (schéma 64). Ce mécanisme est similaire à celui proposé par Djerrari *et al.*^[192] lors de la condensation de diverses amidines hétérocycliques sur l'acide déhydracétique.

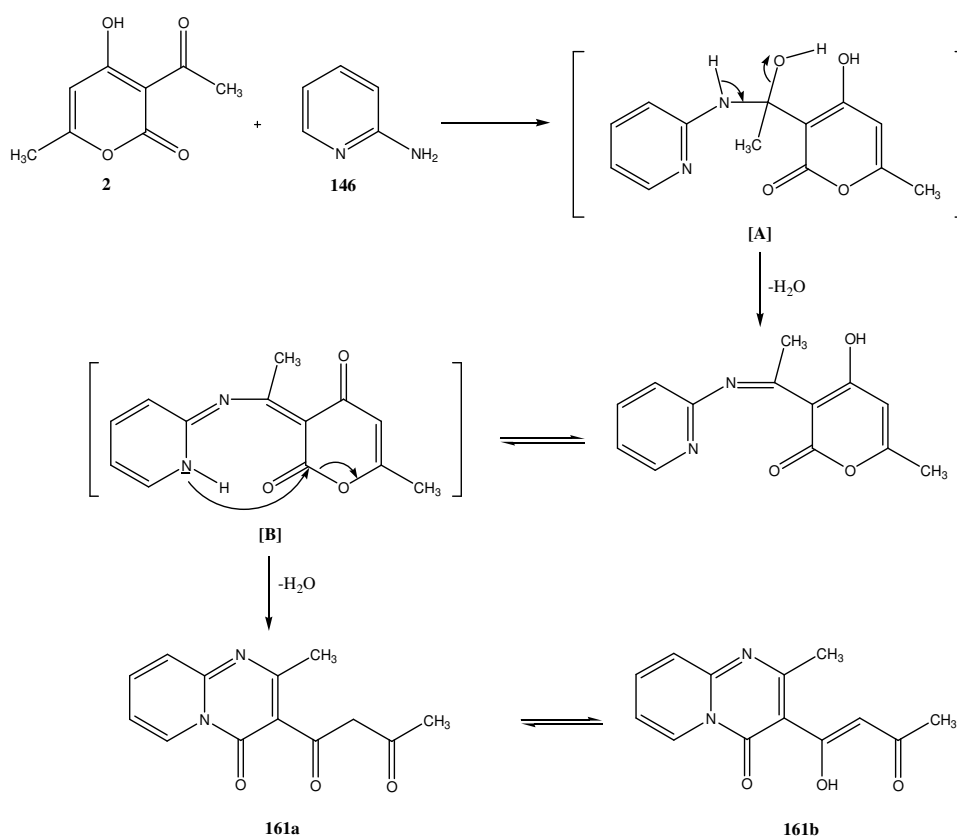


Schéma 64.

IV. Synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques à partir de la pyrido[1,2-*a*]pyrimidine

IV-1. Action de l'hydrate d'hydrazine et du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la pyrido[1,2-*a*]pyrimidine

La littérature rapporte peu de travaux concernant la synthèse de systèmes hétérocycliques renfermant la pyridopyrimidine liée à divers noyaux de type pyrazole et isoxazole.

IV-1-1. Action de l'hydrate d'hydrazine et sur le composé **161**

El otmani ^[193] a étudié l'action de l'hydrazine hydratée sur la pyrido[1,2-*a*] pyrimidine **161**, au reflux dans l'éthanol pendant 4 heures, conduisant exclusivement à la formation de la 2-méthyl-3-[3-méthylpyrazol]-5-yl-pyrido[1,2-*a*] pyrimidine **162** (schéma 65).

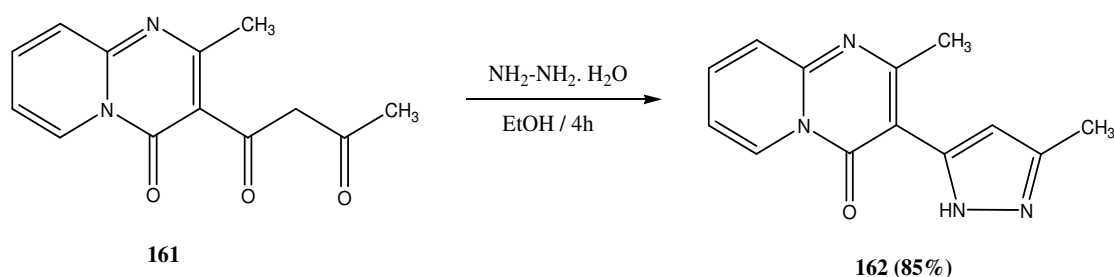


Schéma 65.

La structure du composé **162** a été établie sur la base des données spectrales RMN^1H , RMN^{13}C et Masse.

Le spectre RMN au proton du composé **162**, pris dans CDCl_3 , mettent en évidence, en plus des protons pyridopyrimidiniques, un singulet à 6.41 ppm intégrant le proton pyrazolique.

IV-1-2. Action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la pyridopyrimidine

Nous avons examiné l'action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur le composé pyrido[1,2-*a*] pyrimidine **161** au reflux de l'éthanol ou du méthanol, pendant 4 heures. La réaction conduit au chlorure de 2-méthyl-3-(3-méthylisoxazol-5-yl) -4-oxo-4*H*-pyrido[1,2-*a*] pyrimidin-1-ium **163**, avec un très bon rendement (Schéma 66).

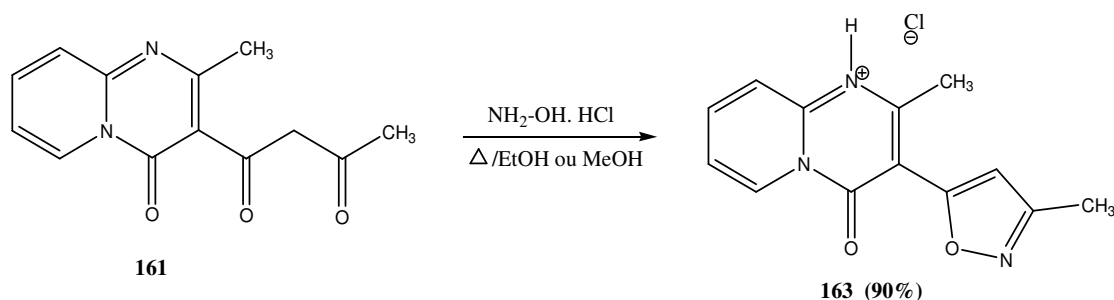


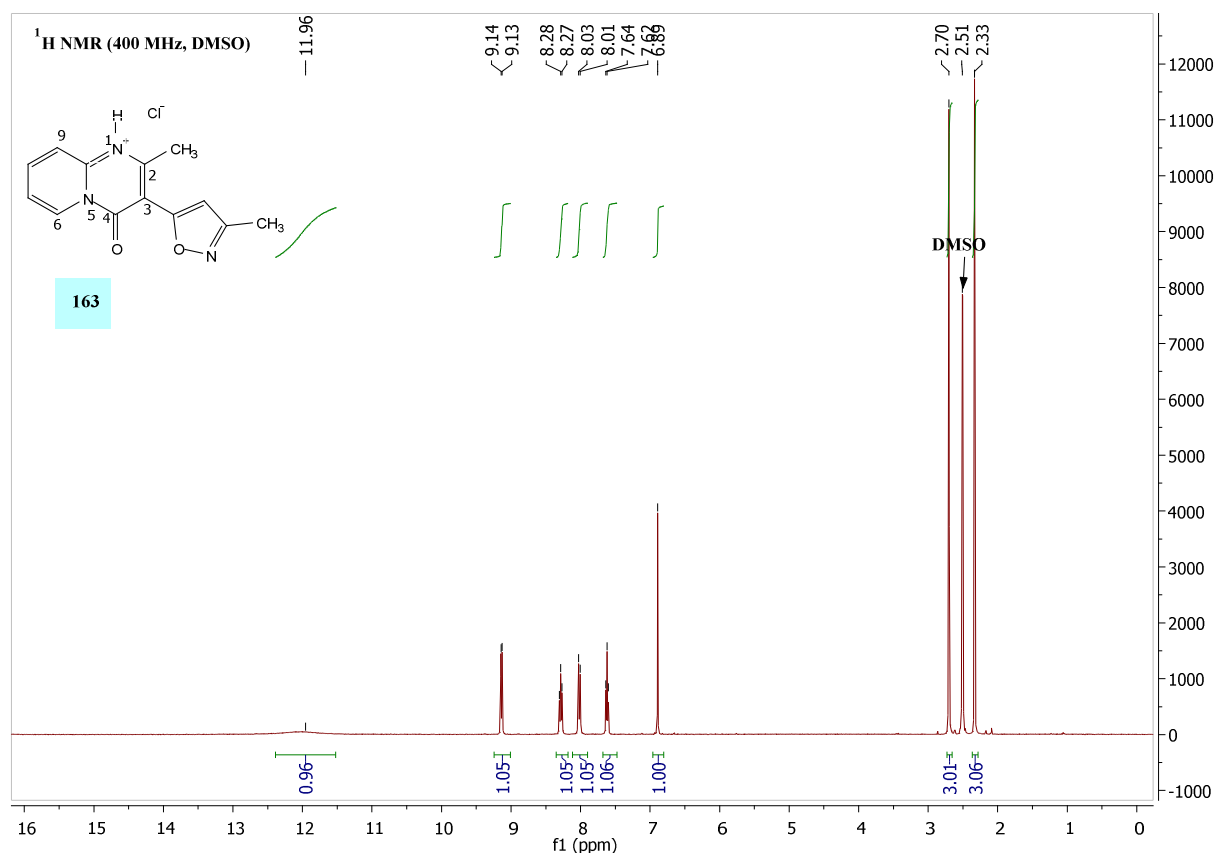
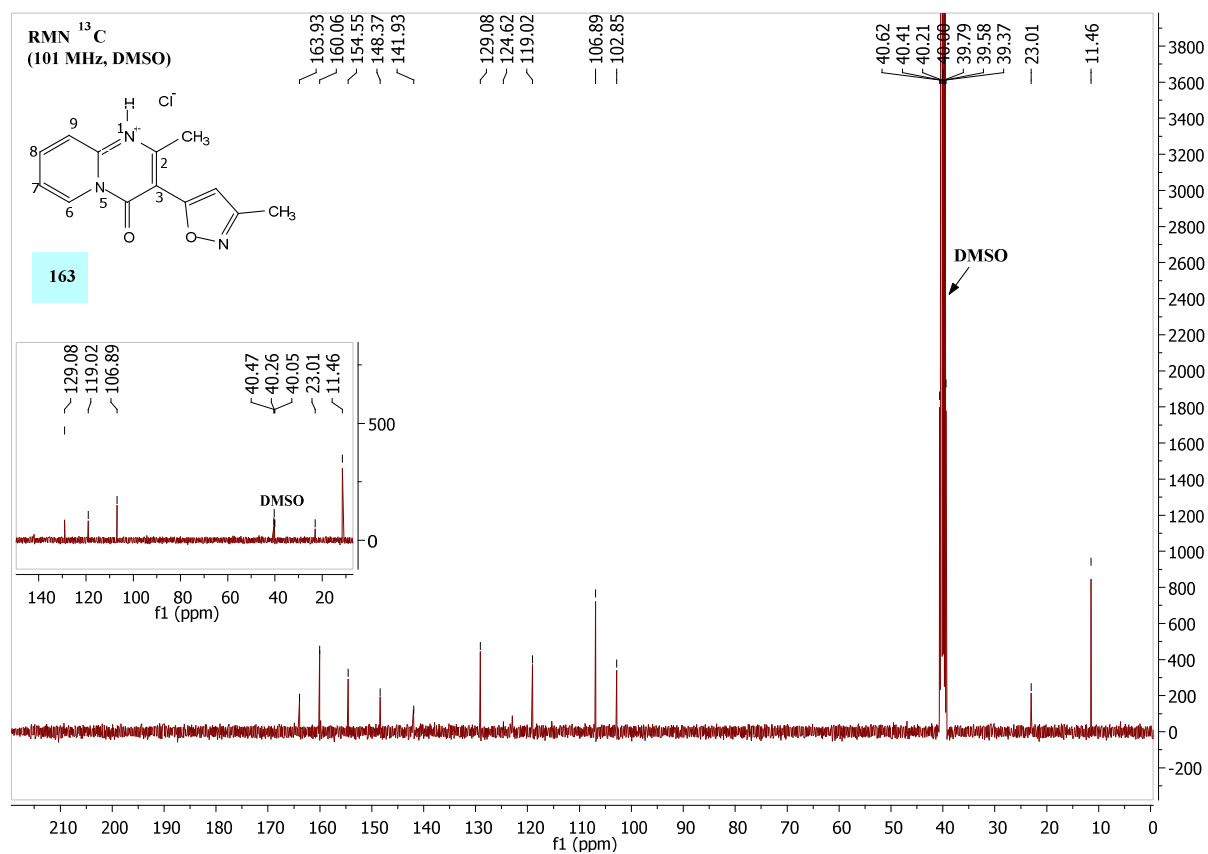
Schéma 66.

La structure du produit obtenu **163a** été identifiée par les méthodes spectroscopiques usuelles : RMN¹H et ¹³C, ainsi que par l'étude structurale par diffraction des rayons X.

□ Spectre RMN¹H et RMN¹³C du Composé 163

Sur le spectre RMN¹H, pris dans le DMSO (Figure 55), nous observons, en particulier, un signal à 6.89 ppm attribuable au proton CH du noyau isoxazole. Un signal à 2.70 ppm correspondant au groupe méthyle en position 2 du système pyridopyrimidine, un signal à 2.33 ppm dû au groupe méthyle pyrazolique, ainsi qu'un signal à 9.13 ppm attribuable au proton en position 6 qui occupe la position péri par rapport au groupe carbonyle en position 4.

De même, le spectre RMN¹³C (Figure 56) montre, en particulier, un signal à 160.06 ppm relatif au carbone quaternaire Cq=N du noyau isoxazole.

Figure 55. Spectre de RMN ¹H(DMSO) du composé 163Figure 56. Spectre de RMN ¹³C (DMSO) du composé 163.

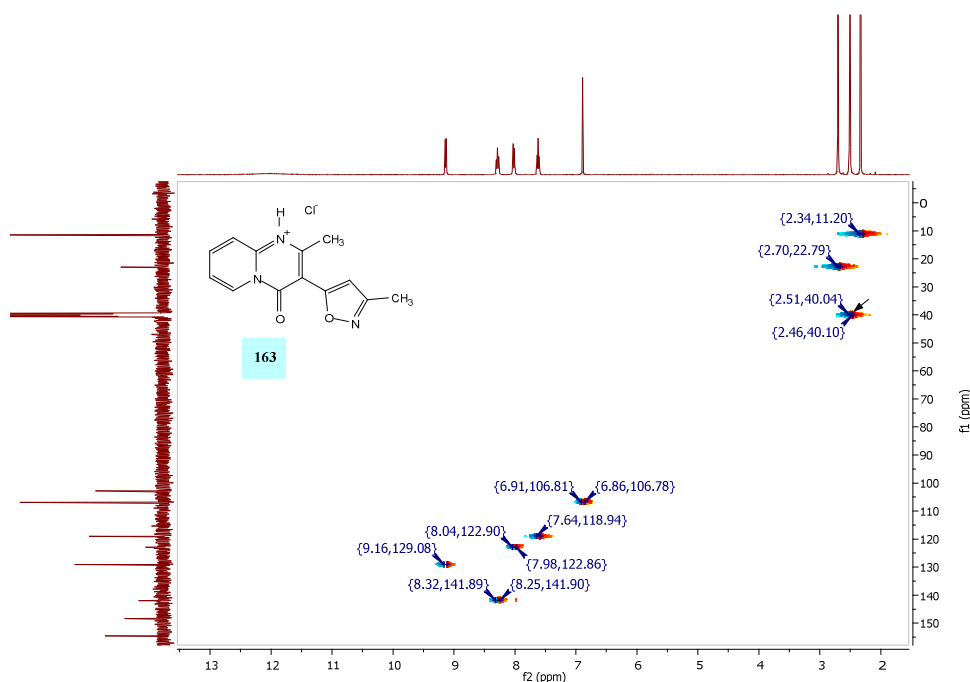


Figure 57. Spectre de 2D (corrélations Hétéronucléaires) du composé 163.

□ Etude cristallographique du composé 163

Pour confirmer les résultats expérimentaux obtenus et définir sans équivoque la structure de composé **163** (figure 58), nous avons soumis ce composé isolé, après recristallisation dans l'éthanol, à une étude cristallographique par diffraction des rayons X. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/n$.

L'essentiel des résultats de cette analyse est exposé dans ce qui suit (Figure 58, Tableau 8) :

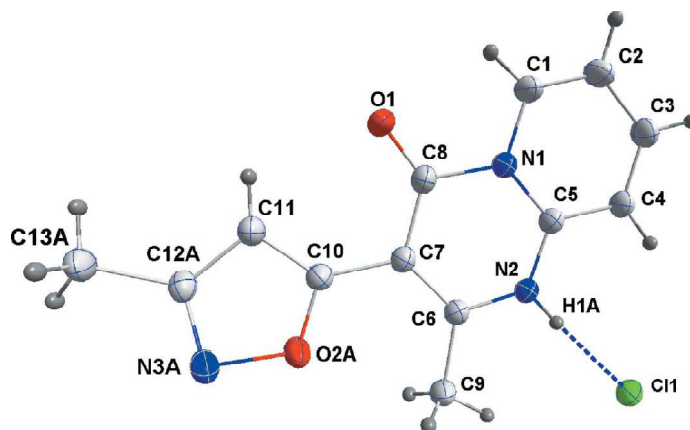


Figure 58. Représentation ORTEP de la structure du composé 163

Tableau 8. Tableau récapitulatif des données de l'étude spectrale du composé 163

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₁₃ H ₁₂ N ₃ O ₂ ⁺ . Cl ⁻
Masse moléculaire (g/mol)		277.70
Couleur du cristal, forme		Bloc, orange
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	6.2796 (12)
	b(Å)	9.6912 (18)
	c(Å)	21.152 (4)
	β(°)	95.294 (3)
Volume (Å ³)		1281.8 (4)
Z		4
Densité (g/cm ³)		1.439
Coefficient d’adsorptionμ (mm ⁻¹)		0.30
F (000)		576
Taille du cristal (mm ³)		0.32 × 0.20 × 0.19
Conditions d’enregistrement :		
Température (K)		298
Diffractomètre		Bruker SMART APEX CCD diffractometer
Données collectées de l’angle théta (deg)		2.3 - 25.9°
Refléctions collectées		28190
Condition d’affinement		
R(int)		0.068
Méthode d’affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F2 > 2σ (F2)]		0.064
wR(F2)		0.192
Δρmax (e Å ⁻³)		0.36
Δρmin(e Å ⁻³)		-0.33

IV-2. Action du 3-amino-1,2,4-triazole sur la pyrido[1,2-*a*] pyrimidine

Compte tenu de l'importance des noyaux pyrimidiniques mentionnée auparavant, présentant un large spectre d'activité, et dans le cadre d'un vaste programme de recherche en synthèse de systèmes hétérocycliques, nous nous sommes intéressés à préparer de nouveaux systèmes polyhétérocycliques associant le motif pyridopyrimidine au noyau triazolopyrimidine, susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes.

Le choix de ces deux noyaux - pyridopyrimidine et triazolopyrimidine- repose principalement sur les travaux cités dans la littérature qui ont révélé l'importance et l'efficacité de ces molécules dans les domaines pharmacologique et agrochimique, ainsi que sur leurs implications environnementales par la complexation des métaux lourds.

Pour ce faire, nous avons mis au point une nouvelle synthèse, originale et aisée, des 2-méthyl-3-{5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one **164**, par action de la pyrido[1,2-*a*]pyrimidine **161** sur le 3-amino-1, 2, 4-triazole **62**. Le produit obtenu **164** est isolé avec un rendement de 80% (schéma 67). La structure du produit **164** a été identifiée sur la base des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et masse). La diffraction des rayons X nous a permis de déterminer les structures cristalline et moléculaire du composé **164**.

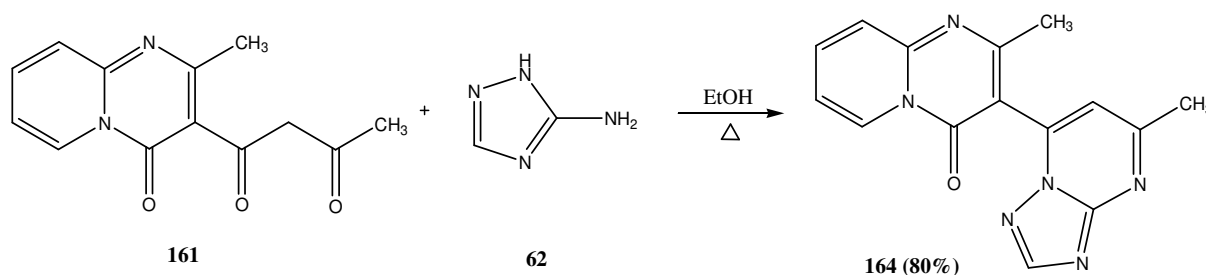
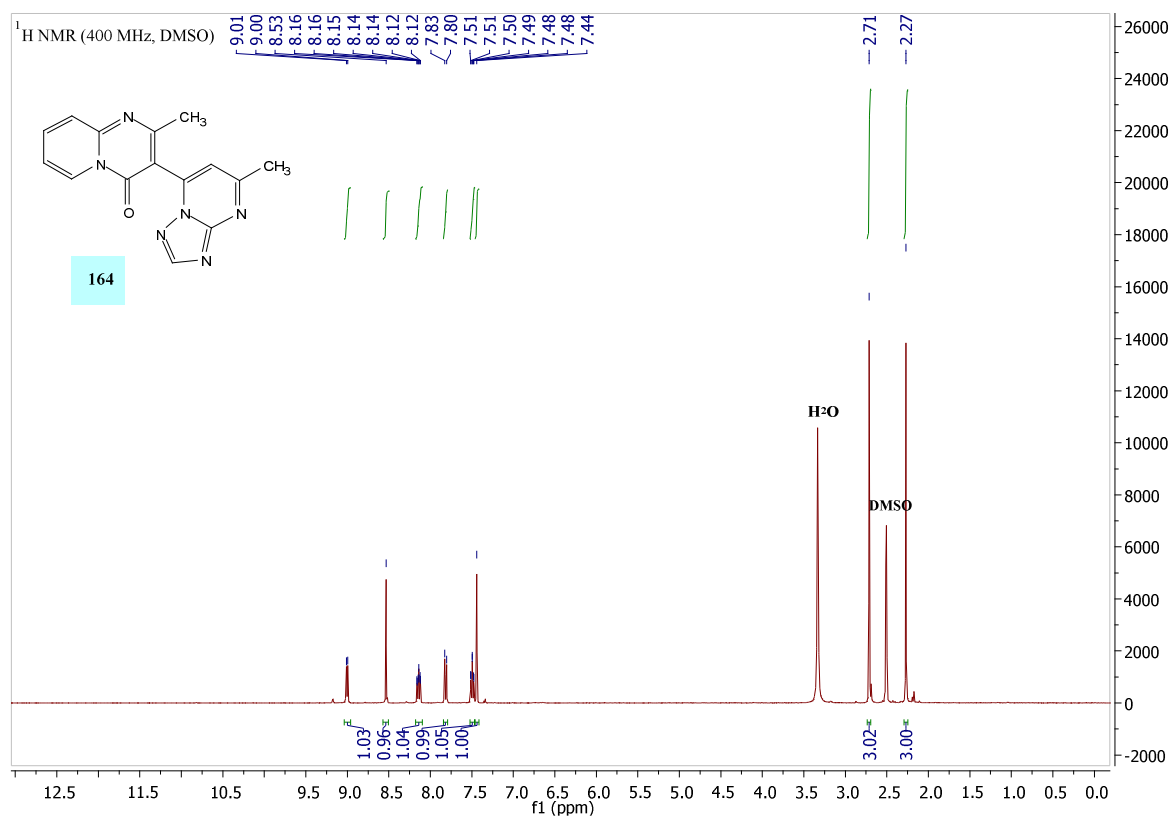
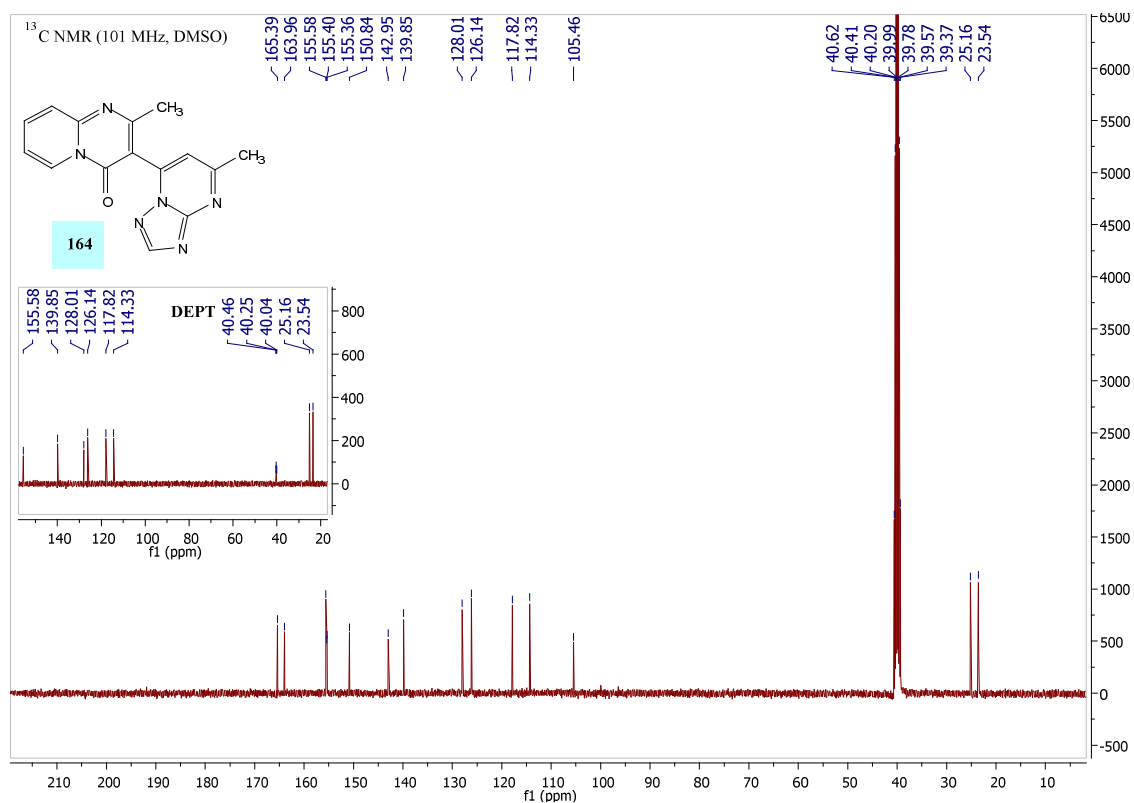


Schéma 67.

□ Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 164

L'analyse spectrale RMN ^1H du composé **164** (figure 59), présente deux signaux caractéristiques : un singulet à 7.44 ppm, correspondant au proton CH du noyau pyrimidine et un singulet à 8.53 ppm attribuable au proton triazolique.

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **164** (Figure 60), on note, en particulier, la présence d'un signal caractéristique à 163.96 ppm attribuable au CH du triazole et un signal à 114.33 ppm attribuable au CH du cycle pyrimidine.

Figure 59. Spectre de RMN ¹H(DMSO) du composé 164.Figure 60. Spectre de RMN ¹³C(DMSO) du composé 164.

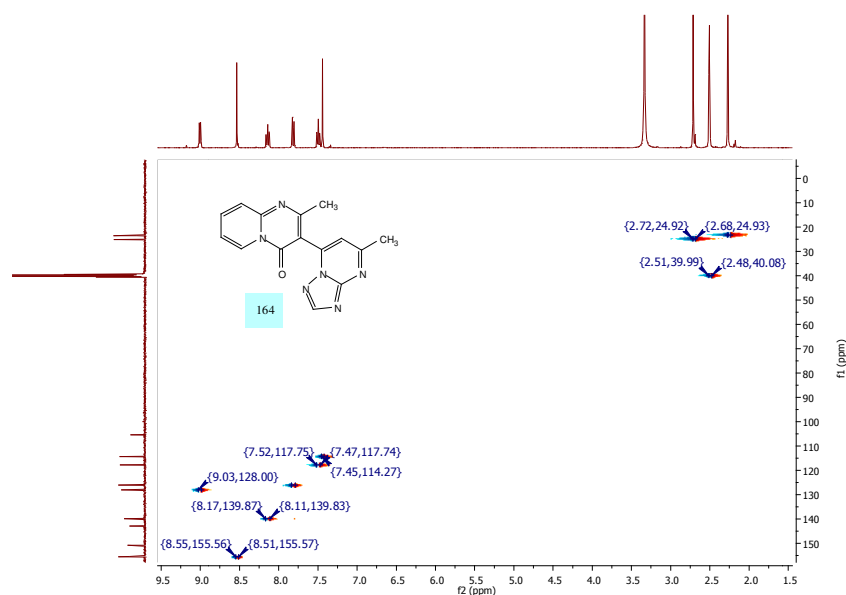


Figure 61. Spectre de 2D (corrélations Hétéronucléaires) du composé 164.

□ Etude cristallographique du composé 164

La cristallisation du composé **164** dans l'éthanol par évaporation lente a permis d'obtenir des monocristaux. Une étude cristallographique par diffraction des rayons X a confirmé la structure proposée (figure 62). Le composé **164** a ainsi pu être cristallisé sous forme d'un bloc incolore dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $C 2/c$. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement et d'affinement sont représentées dans la figure 62 et le tableau 9.

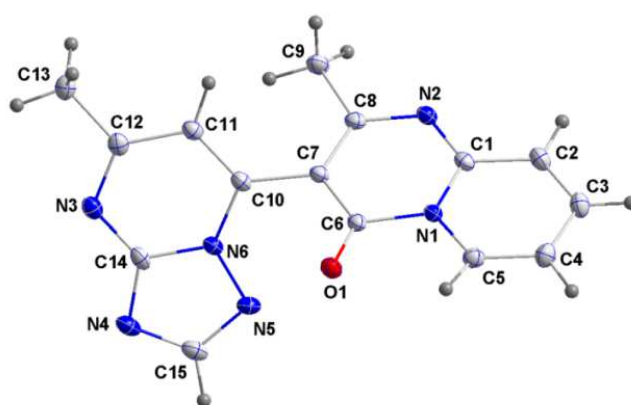


Figure 62. Représentation Ortep du composé 164.

Tableau 9. Données cristallographiques du composé 164

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₁₅ H ₁₄ N ₆ O ₂
Masse moléculaire (g/mol)		310.32
Couleur du cristal, forme		jaune pâle, Plaque épaisse
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		C 2/c
Dimensions de la cellule	a(Å)	15.576(2)
	b(Å)	11.7556(17)
	c(Å)	16.116(2)
	β(°)	104.050(2)
Volume (Å ³)		2862.6(7)
Z		8
Densité (g/cm ³)		1.440
Coefficient d'adsorptionμ (mm ⁻¹)		0.102
F (000)		1296
Taille du cristal (mm ³)		0.262 x 0.309 x 0.418
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		120(2)
Diffractomètre		Bruker Smart APEX CCD
Données collectées de l'angle théta (deg)		2.19 to 29.61°
Refléctions collectées		27357
Conditions d'affinement		
R(int)		0.035
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F2 > 2σ (F2)]		0.045
wR(F2)		0.134
Δρmax (e Å ⁻³)		0.50
Δρmin(e Å ⁻³)		-0.18

IV-3. Action des o-phénylènediamines sur la pyrido [1,2-a] pyrimidine 161

Dans cette réaction de condensation, nous avons étudié l'action d'un excès de l'o-phénylènediamine sur la pyrido [1,2-a] pyrimidine **161**, au reflux, dans l'acide acétique. Nous avons obtenu les composés **166** et **167** suivant la séquence réactionnelle représentée dans le schéma 68.

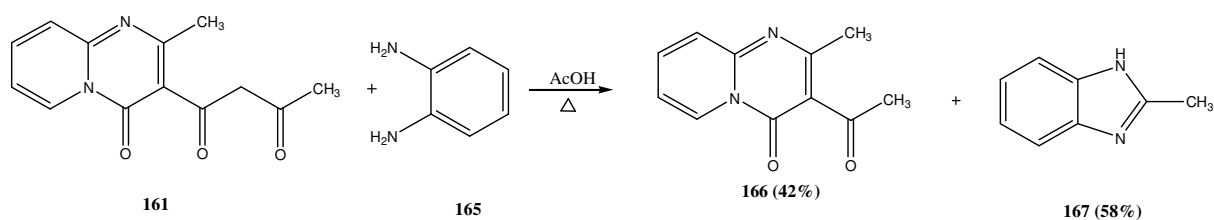


Schéma 68.

□ Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 166

L'analyse spectrale en RMN ^1H et RMN ^{13}C , ainsi que l'utilisation des techniques de la RMN bidimensionnelle (2D) à champ fort, nous ont permis d'établir, sans aucune ambiguïté, la structure du composé **166**.

L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) du composé **166** (figure 64), met en évidence la présence de deux formes tautomères caractérisées respectivement par deux signaux à 2.72 et 2.64 ppm correspondant aux groupes méthyle en position 2 et à celui du groupe acétyle.

Les spectres de RMN ^{13}C du composé **166** (figure 65), pris dans le CDCl_3 , mettent en évidence, en particulier, des signaux à 156.72 et 200.53 ppm relatifs au groupement carbonyles endocyclique et acétylique.

□ Etude cristallographique du composé 166

Les cristaux incolores utilisés pour l'étude cristallographique, ont été obtenus par évaporation lente d'une solution 3-Acétyl-2-méthyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one **166** dans l'éthanol (figure 63).

L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal, nous a permis de déterminer la structure complète de ce composé **166**. Il cristallise aussi dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P1 (tableau 10).

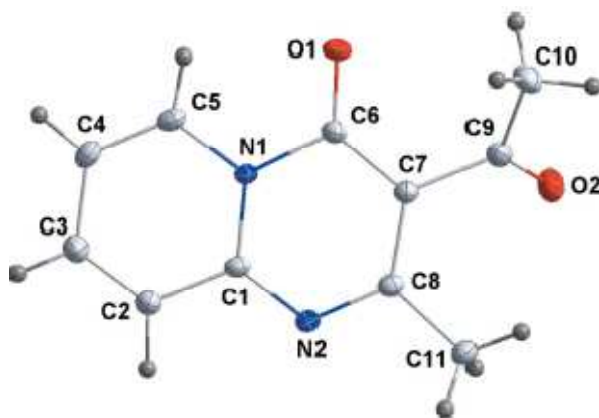


Figure 63. Représentation ORTEP du composé 166.

Tableau 10. Données cristallographiques du composé 166.

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₁₁ H ₁₀ N ₂ O ₂
Masse moléculaire (g/mol)		202.21
Couleur du cristal, forme		Block, colourless
Système cristallin		Triclinique
Groupe spatial		P1
Dimensions de la cellule	a(Å)	3.7716 (6)
	b(Å)	10.3959 (15)
	c(Å)	12.3280 (18)
	β(°)	83.431 (2)
Volume (Å ³)		465.63 (12)
Z		2
Densité (g/cm ³)		1.442
Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹)		0.10
F (000)		212
Taille du cristal (mm ³)		0.21 × 0.20 × 0.11
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		100
Diffractomètre		Bruker SMART APEX CCD
Données collectées de l'angle théta (deg)		1.7 to 29.3
Refléctions collectées		9022
Condition d'affinement		
R(int)		0.027
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F ² > 2σ (F ²)]		0.049
wR(F ²)		0.136
Δρmax (e Å ⁻³)		0.49
Δρmin (e Å ⁻³)		-0.23

La structure du composé **167** a été confirmée en comparant ses caractéristiques physiques avec celles d'un échantillon de référence.

❑ Mécanisme réactionnel pour la formation des composés 166 et 167

Ainsi, dans cette réaction, l'*o*-phénylène diamine a permis de désacétyler le composé 161, conduisant au 2-méthyl-benzimidazole et au composé **166**, selon le mécanisme illustré dans le schéma 69.

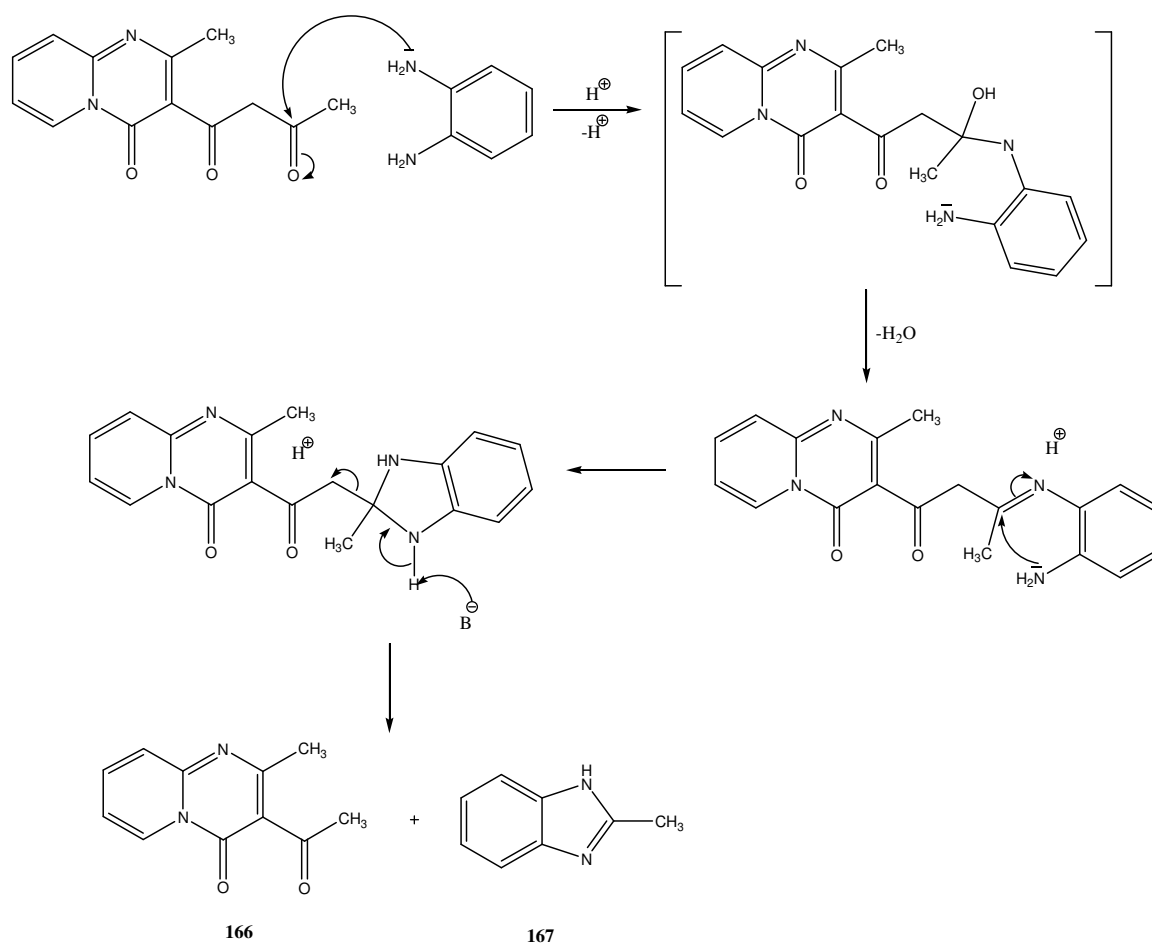


Schéma 69.

IV-4. Action de l'Hydroxyde de potassium sur la pyrido [1,2-*a*] pyrimidine

L'action de l'hydroxyde de potassium sur la pyrido[1,2-*a*] pyrimidine **161** au reflux dans l'éthanol, conduit par cyclisation intramoléculaire à la synthèse d'une nouvelle molécule de structure 1-hydroxy-3-méthyl-11*H*-pyrido[2,1-*b*]quinazolin-11-one **168** avec un rendement de 67%, à côté de la 3-acétyl-2-méthyl-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one **166** (schéma 70).

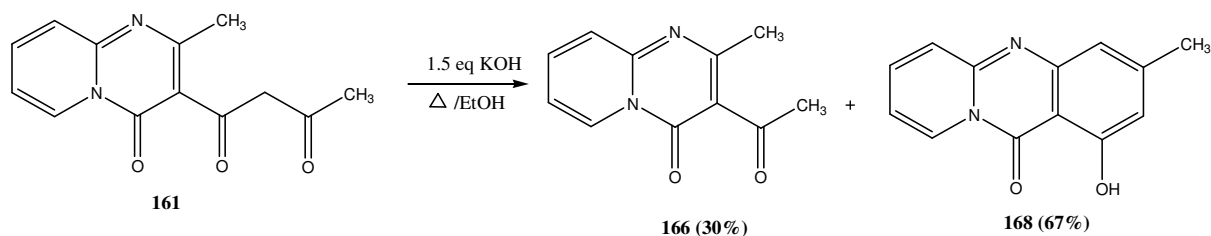


Schéma 70

La structure du composé **168** est parfaitement caractérisée par les méthodes spectrales usuelles (RMN¹H et ¹³C), ainsi que par l'étude cristallographique par diffraction des rayons X.

Le spectre de RMN du proton du composé **168** (figure 67), pris dans le DMSO, présente un signal sous forme d'un singulet à 2.41 ppm, attribuable au groupe méthyle en position 9 du système tricyclique et des signaux multiplets entre 6.96 et 8.69 ppm correspondant aux protons aromatiques.

Le spectre de RMN ¹³C (figure 68), du composé **168** révèle en plus des signaux caractéristiques des carbones CH et CH₃, la présence de deux signaux à 161.94 et 159.65 ppm correspondant, respectivement, au carbonyle C=O en position 6 et au carbone quaternaire C-7 qui porte la fonction alcool.

□ Etude cristallographique du composé 168

Après l'évaporation lente du solvant de recristallisation du composé 168, au bout de quelques heures, conduit à l'apparition de cristaux orange nettement visualisables, lesquels sont filtrés et séchés. Nous avons soumis ces cristaux de composé **168** à une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

Les résultats expérimentaux obtenus (figure 69, tableau 11), par cette technique d'analyse, montrent bien que le composé **168** se cristallise dans le système triclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace P-1. L'essentiel des résultats de cette analyse est exposé dans ce qui suit :

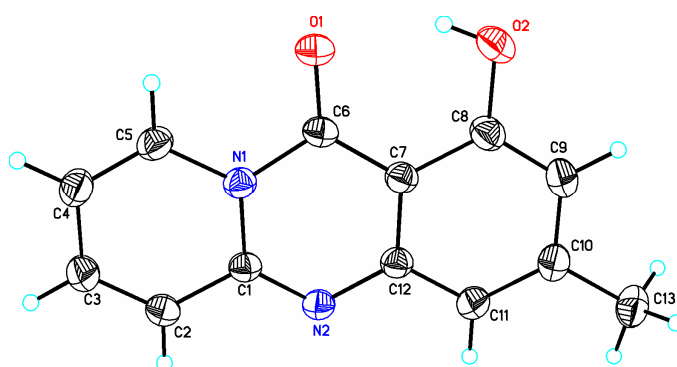


Figure 64. Représentation Ortep du composé 168

Tableau 11. Données cristallographiques du composé 168.

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O ₂
Masse moléculaire (g/mol)		226.23
Couleur du cristal, forme		Jaune, Prisme
Système cristallin		Triclinique
Groupe spatial		P -1
Dimensions de la cellule	a(Å)	5.3742(7)
	b(Å)	8.3455(9)
	c(Å)	11.9755(14)
	β(°)	99.20(1)
Volume (Å ³)		529.32(11)
Z		2
Densité (g/cm ³)		1.419
Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹)		0.81
F (000)		236
Taille du cristal (mm ³)		0.32 × 0.14 × 0.12 mm
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		293
Diffractomètre		Rigaku, Oxford diffraction
Données collectées de l'angle théta (deg)		3.7 to 71.8
Refléctions collectées		2007
Condition d'affinement		
R(int)		0.015
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F ² > 2σ (F ²)]		0.050
wR(F ²)		0.165
Δρ _{max} (e Å ⁻³)		0.18
Δρ _{min} (e Å ⁻³)		-0.23

❑ Mécanisme réactionnel pour la formation des composés 166 et 168

Dans cette condensation la potasse a joué deux rôles. Dans un premier cas, la potasse a permis, à l'instar de l'*o*-phénylènediamine (schéma 69), de désacétyler le composé **161**, selon une réaction d'hydrolyse basique. Dans le deuxième cas, la formation de quinazoline **168** peut être expliquée par un mécanisme dont le stade initial, correspond à la formation d'un carbanion sous l'effet de KOH sur le groupe méthyle CH₃ en position 2 de **161**. Le carbanion ainsi formé, attaque le groupe carbonyle acétylique pour conduire à l'intermédiaire instable [B]. Ce dernier s'aromatise, après perte d'une molécule d'eau pour donner le composé [C] qui se présente sous forme tautomère la plus stable **168**.

La séquence réactionnelle est représentée dans schéma 71.

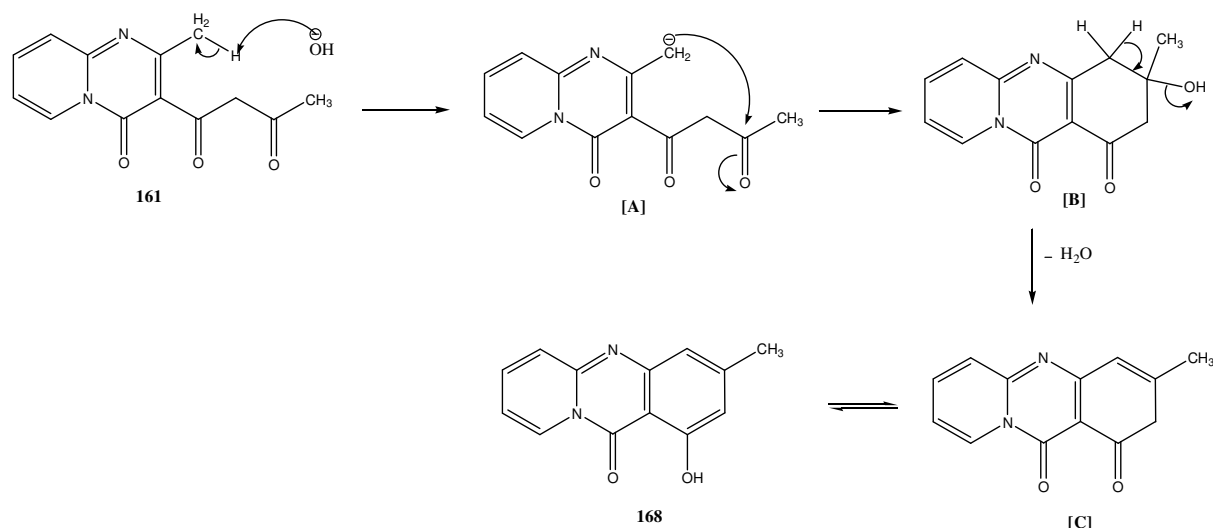


Schéma 71.

IV-5. Alkylation de la 2-méthyl-3-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl) -4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one 162

Dans le but de préparer un composé monosubstitué provenant de la 2-méthyl-3-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one **162**, nous avons réalisé l'alkylation de ce dernier, par le bromure d'allyle dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, dans le diméthylformamide en présence du carbonate de potassium comme base et du bromure de tétra-n-butylammonium comme catalyseur.

Dans ce cas, nous avons pu isoler un composé majoritaire **169** qui précipite dans le mélange réactionnel, et isolé avec un rendement de 65 % (schéma 72).

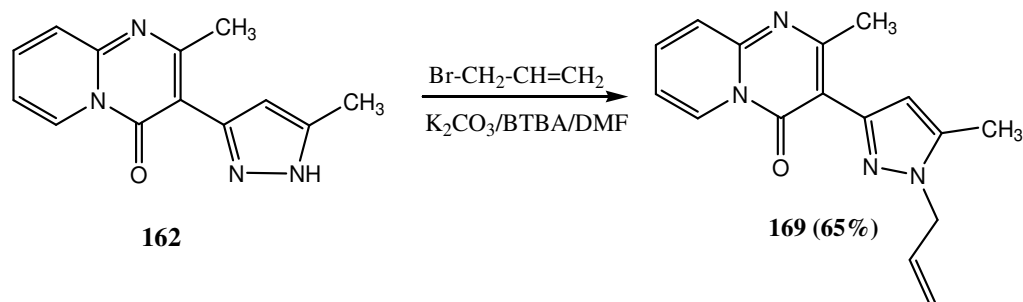


Schéma 72.

Il est à noter que le composé **169** peut avoir une autre structure isomère **170** issue de l'attaque du groupe allyle sur l'atome d'azote en position α par rapport au noyau pyridopyrimidine. Compte tenu de l'encombrement stérique du bihétérocycle, la structure **169** a été retenue.

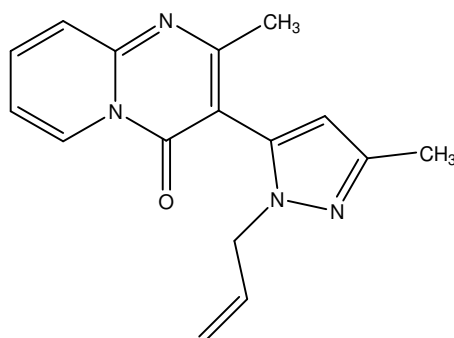
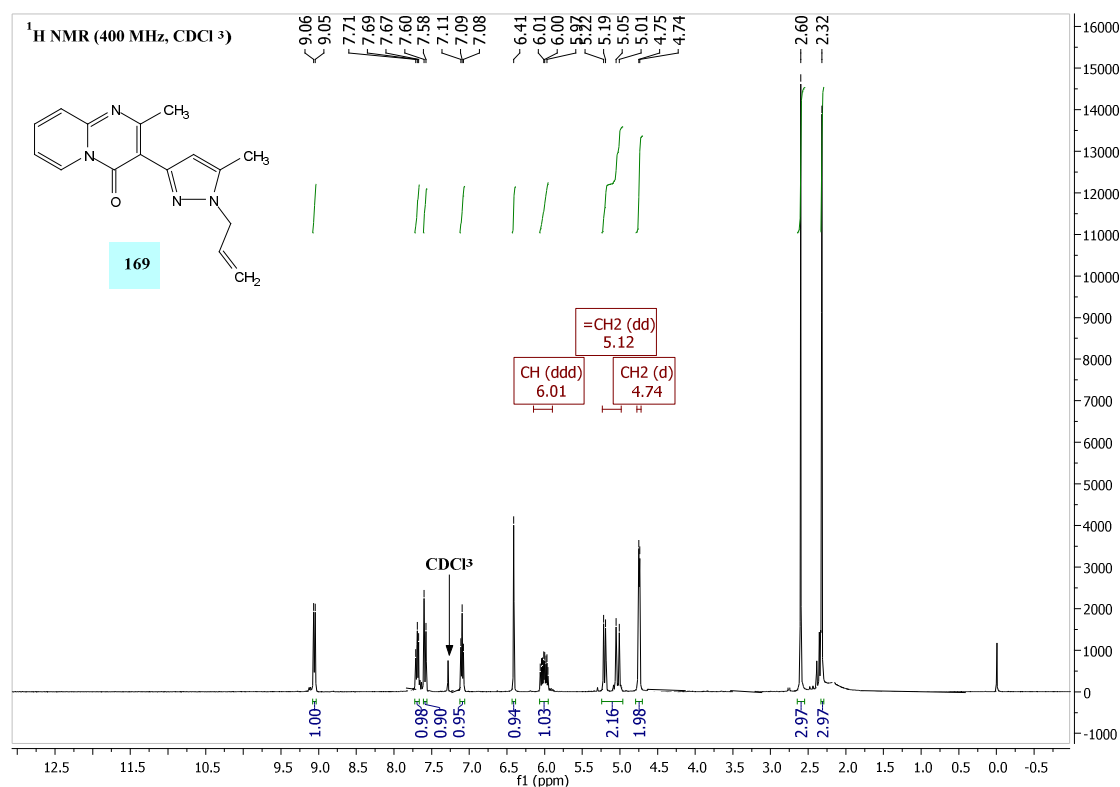


Figure 65. L'isomère 170

□ Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 169

La structure du produit **169** a été élucidée sur la base des spectres de RMN ^1H et RMN ^{13}C . Nous notons sur le spectre RMN ^1H (figure 66), l'apparition des signaux correspondant, au proton allylique $-\text{CH}=\text{}$ sous forme d'un massif entre 5.96 et 6.06 ppm, au méthylène vinylique $=\text{CH}_2$ sous forme d'un multiplet entre 5.01 et 5.22 ppm et au groupement méthylène (CH_2-N) centré à 4.74 ppm.

Notons que le spectre RMN ^{13}C du produit **169** (Figure 67) met en évidence la présence d'un signal caractéristique du groupement allyle : 133.23 et 116.86 ppm correspondant respectivement au CH vinylique et au groupe méthylène vinylique. Ainsi que deux signaux correspondant au groupement méthylène lié à l'atome d'azote à 51 ppm.

Figure 66. Spectre de RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ du composé 169.

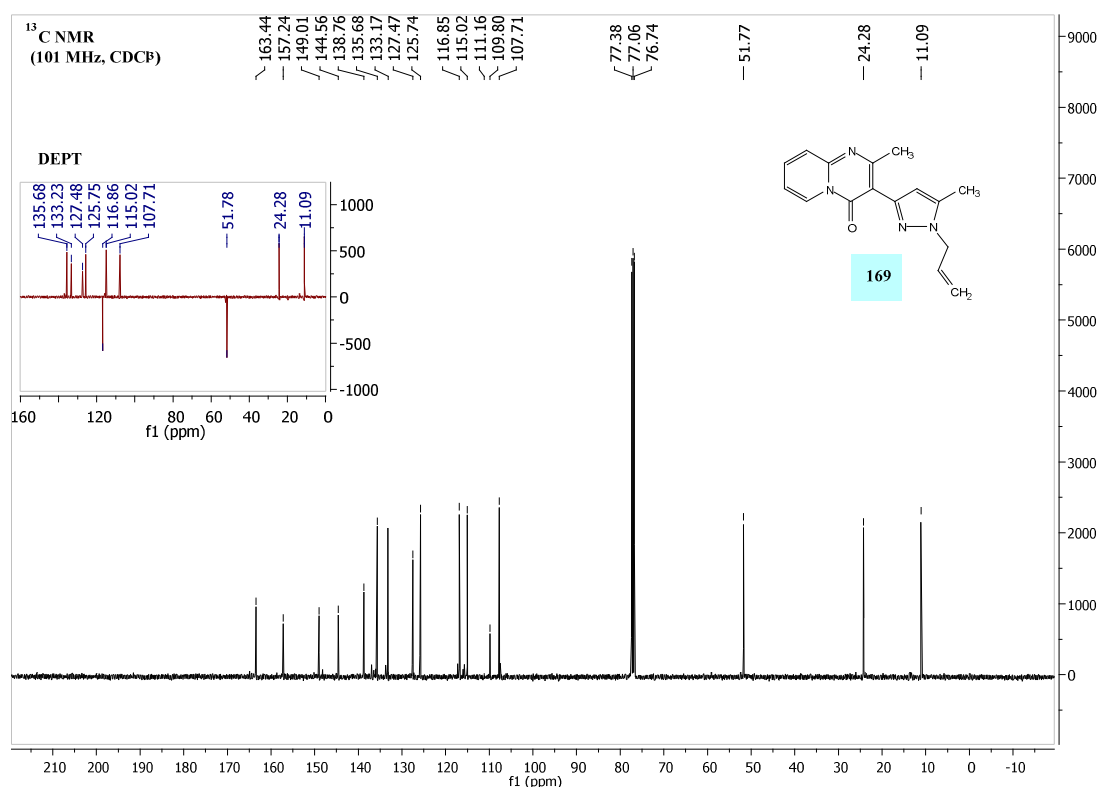
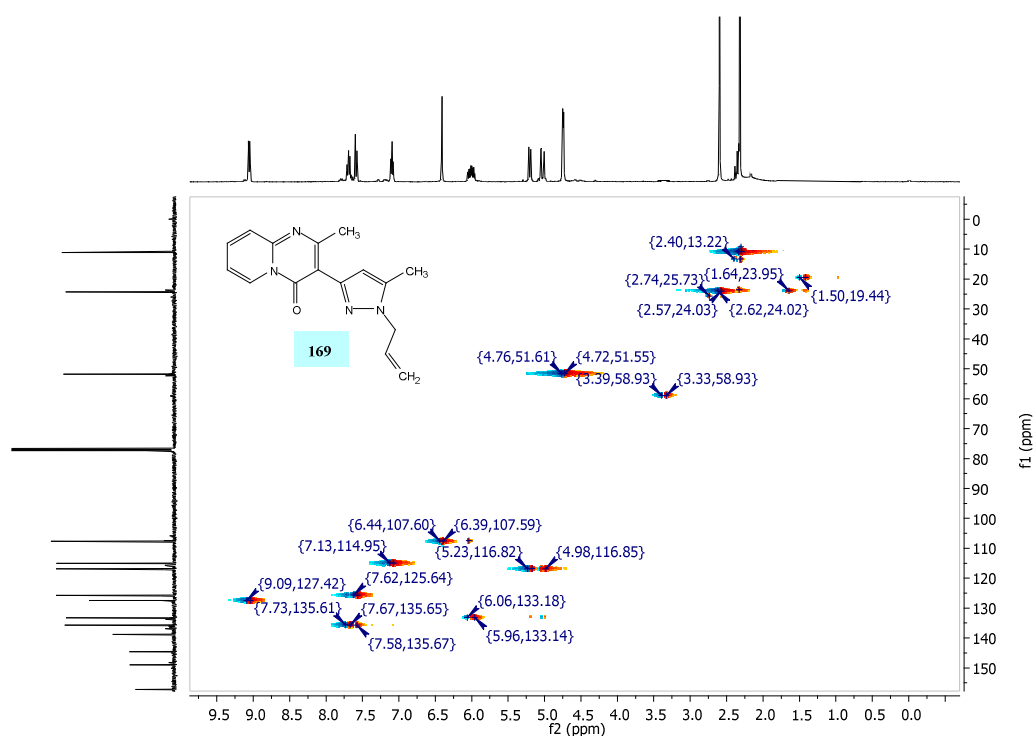
Figure 67. Spectre de RMN ¹³C(CDCl₃) du composé 169.

Figure 68. Spectre de 2D (corrélations Hétéronucléaires) du composé 169.

V- CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse de la 2-méthyl-3-(3-oxobutanoyl)-4*H*-pyrido[1,2-*a*]pyrimidin-4-one **161** issu de l'acide déhydroacétique. Nous avons engagé ce composé dans des réactions de condensation avec quelques réactifs nucléophiles. Ces réactions nous ont permis de préparer de nouveaux composés de la série pyrido[1,2-*a*]pyrimidine. Nous avons, réussi, tout particulièrement à accéder à une structure originale de type pyrido[2,1-*b*]quinazoline **168**, en mettant en jeu une voie de synthèse simple, efficace, et en une seule étape.

Les structures de tous les composés isolés ont été élucidées sur la base des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C) et certaines structures ont été confirmées grâce à des études cristallographiques.

Nous avons, ainsi, montré que la pyrido[1,2-*a*]pyrimidinone **161**, constitue un précurseur de synthèse de choix pour préparer de nouveaux systèmes hétérocycliques azotés susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes.

CHAPITRE IV :

***SYNTHÈSE DES DÉRIVÉES
TRIAZOLO [1,5-*a*] PYRIMIDINE***

I. Introduction

L'étude des systèmes hétérocycliques de type triazolopyrimidine a connu un développement considérable, en raison de la révélation de leurs effets variés dans divers domaines. Ces dernières années, les recherches se sont intensifiées et se sont tournées vers la synthèse de ce type de composés et l'étude de leurs activités dans les domaines pharmacologique et agrochimique. Ces molécules possèdent également une grande réactivité ; ce qui en fait d'excellents intermédiaires largement utilisés en synthèse organique.

Dans ce chapitre on exposera les données bibliographiques récentes sur les dérivés triazolo[1,5-*a*] pyrimidines, en citant, ainsi, quelques exemples portant sur les méthodes de synthèse les plus significatives de ces dérivés, par la suite ils vont subir des réactions de condensation et d'alkylation via différents agents alkylants. Les résultats observés seront exposés et discutés.

II. Rappel bibliographique sur les triazolo [1,5-*a*]pyrimidines

II-1. Intérêt biologique du noyau triazolo [1,5-*a*] pyrimidine

La triazolopyrimidine est un composé constitué par un triazole et une pyrimidine. En dépit de sa simplicité structurale, il existe quatre structures isomères de la triazolopyrimidine (figure 69). Thermodynamiquement, les dérivés de la 1,2,4-triazolo [1,5-*a*] pyrimidine sont les plus stables et sont donc les plus étudiés ^[194].

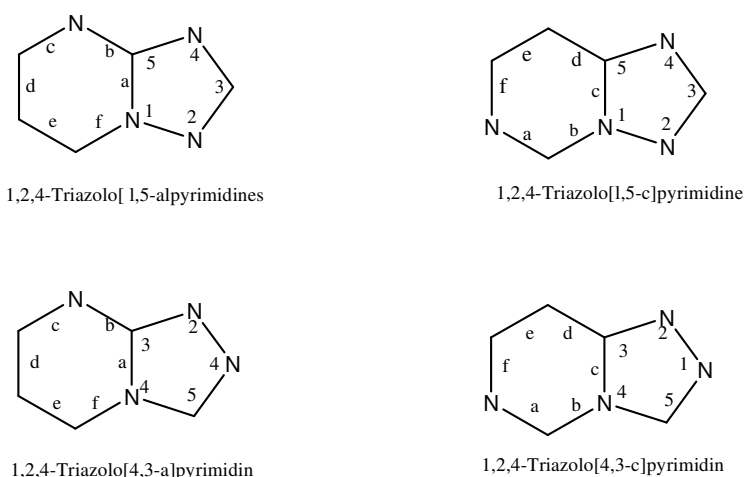


Figure 69. Quatre structures isomères du composé triazolopyrimidine

Les 1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidines dotées d'importantes activités pharmacologiques, en tant qu'agents prometteurs anticancéreux ^[195] vasodilatateurs cardiovasculaires ^[196], anti-inflammatoires ^[197], antimicrobiens ^[198-201], antitumeurs ^[202-204], antifongiques ^[205] et d'activation des macrophages ^[206]. Quelques exemples publiés, de dérivés de la 1,2,4-triazolo [1,5-*a*] pyrimidine avec leurs activités biologiques, sont présentés dans la figure 70.

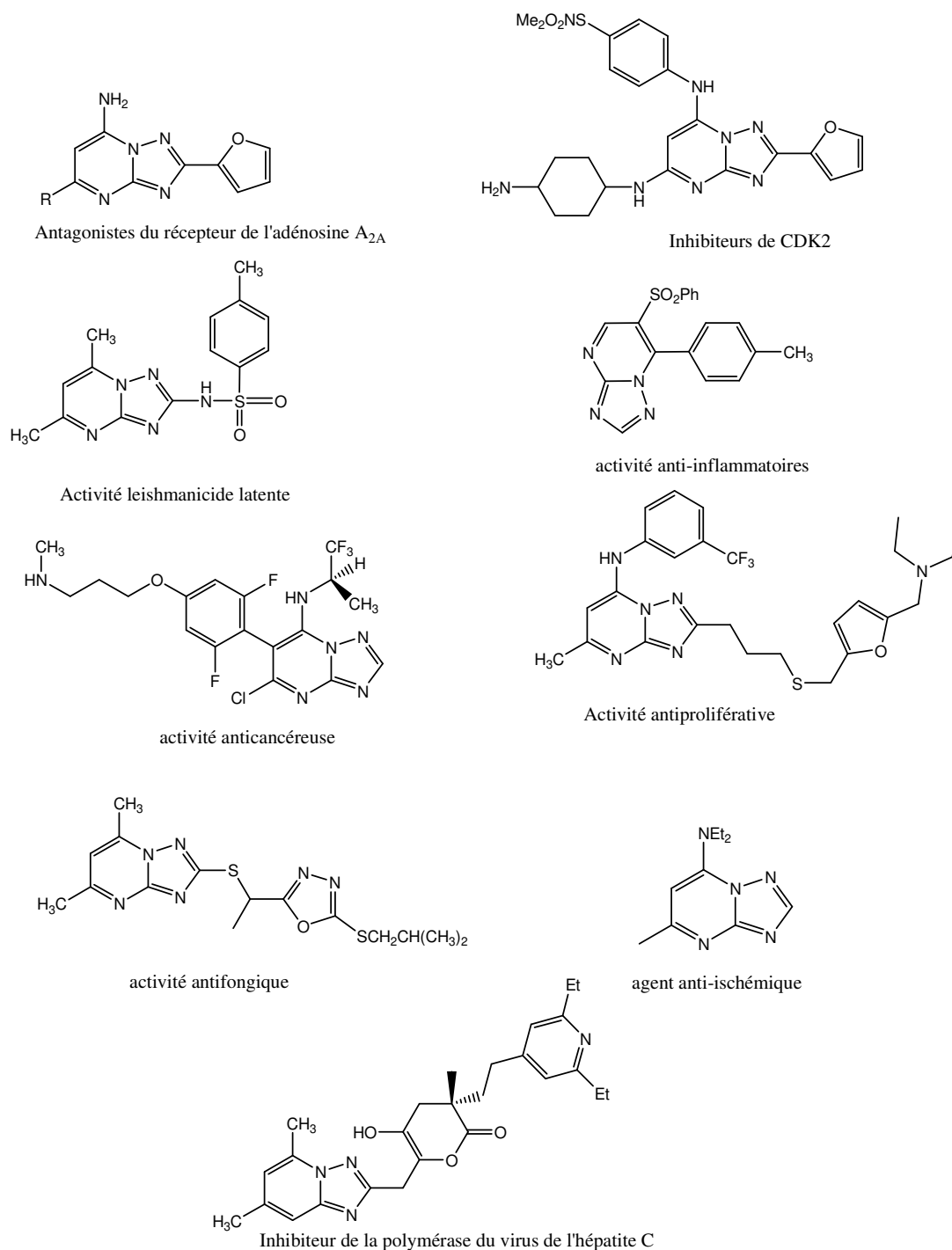


Figure 70. Quelques exemples de dérivés de la 1,2,4-triazolo [1,5-*a*] pyrimidine et leurs activités biologiques

De plus, ces hétérocycles se sont révélés être des ligands polyvalents car ils possèdent plusieurs atomes d'azote avec des paires isolées pour donner des complexes biologiquement actifs ^[207]. De même, leurs composés de coordination peuvent être considérés comme des systèmes modèles pour les interactions métal-ligand observées dans des systèmes biologiques ^[208,209]. De ce fait, les complexes avec les dérivés de la triazolopyrimidine ont été étudiés pour leurs propriétés antimicrobiennes ^[210-212], antitumorales ^[213-219] et antiparasitaires. ^[220,221]

II-2. Principales méthodes de synthèse

On recense, dans la littérature, deux méthodes principales pour la préparation des dérivés triazolo[1,5-*a*] pyrimidine.

La première méthode repose sur la réaction de 3-amino-1,2,4-triazoles **171** avec divers composés 1,3-bifonctionnels **172** ^[222-225] (schéma 73).

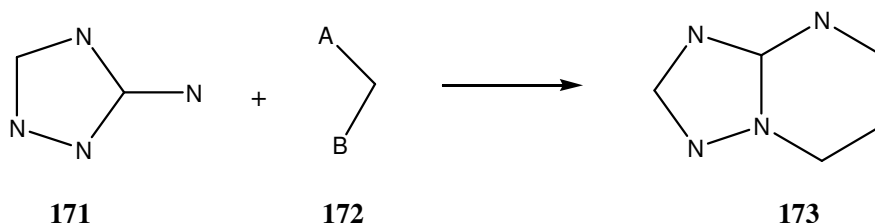


Schéma 73.

La deuxième méthode, consiste à la formation des 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidines, par condensation des 2-hydrazinopyrimidines ^[226] avec des composés convenablement choisis comme les acides, les dérivés d'acides, les orthoesters, les adéhydes, le disulfure de carbone, etc... Les 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyrimidines, ainsi obtenues, se transforment en 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidines selon une réaction de Dimroth (schéma 74).

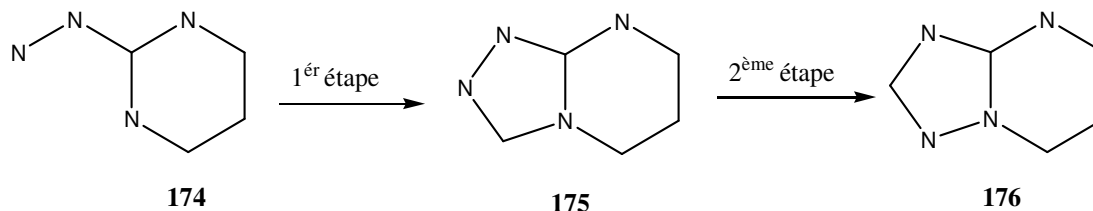


Schéma 74.

Dans ce qui suit, nous citerons quelques exemples portant sur les méthodes de synthèse les plus significatives des dérivés de la triazolo[1,5-*a*] pyrimidine.

Abdelghani *et al.*,^[227] ont synthétisé le 5-(4-chlorophenyl)-3-(cyanométhyl)-7-oxo-3,7-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine-6-carbonitrile **179** par condensation du 4-(4-Chlorophenyl)-1-(cyanométhyl)-2-(methylthio)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidine-5-carbonitrile **177** avec l'hydrate d'hydrazine puis une cyclisation se produit en présence de l'acide formique (schéma 75).

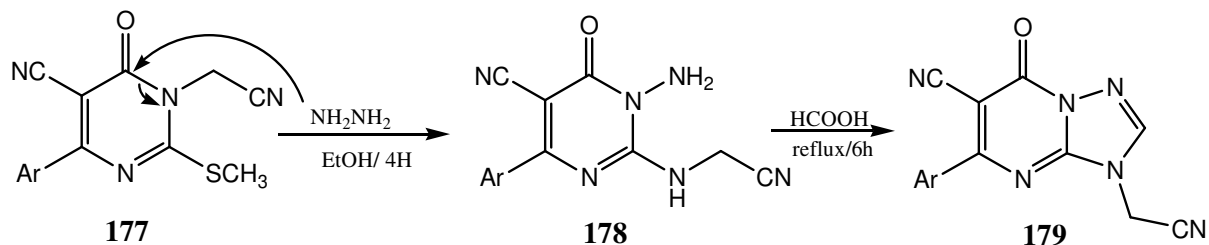


Schéma 75.

Okabe *et al.*,^[228] obtiennent le triazolo [1, 5-*a*] pyrimidine **181** lorsqu'un mélange de 3-amino-1,2,4-triazole **62** et l'acétoacétate d'éthyle **180** sont portés à reflux dans 5 ml d'acide acétique dans un bain d'huile pendant environ 7 heures (Schéma 76).

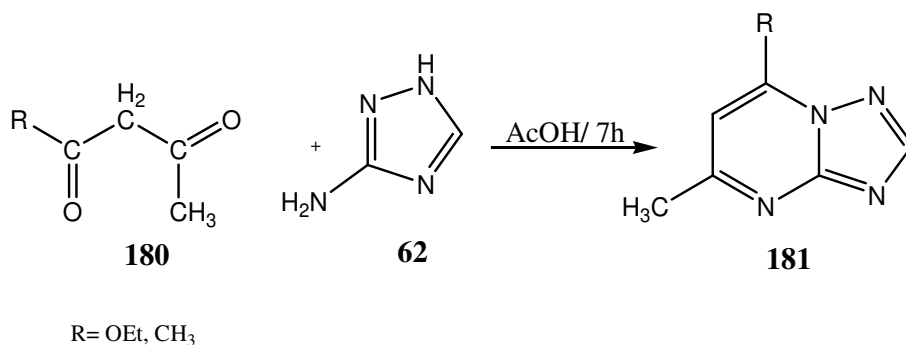


Schéma 76.

Zarguil *et al.*,^[229] ont obtenu les 7-amino-1,2,4-triazolopyrimidines **184** avec de bons rendements, par simple reflux des 1,2,4-triazoles **183** dans du toluène pendant 48 heures (schéma 77).

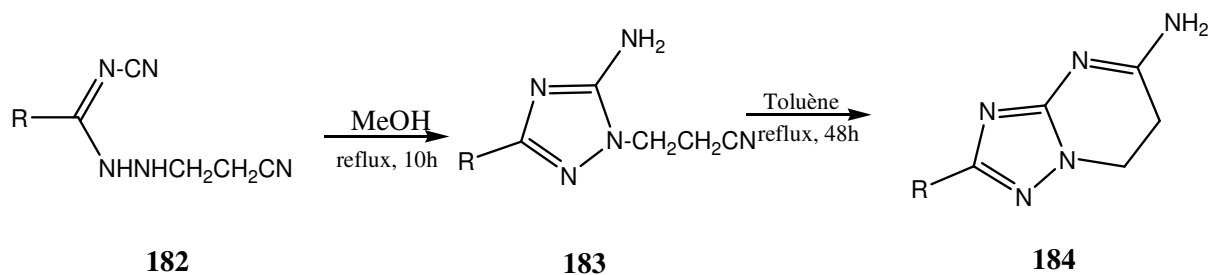


Schéma 77.

III. Etude de la condensation du 3-amino-1,2,4-triazole et du 3,5-diamino-1,2,4-triazole sur la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one

Pour notre part et compte tenu des différentes études rapportées sur la synthèse du triazolo[1,5-a] pyrimidine dans la littérature, nous avons repris la méthode décrite par El Otmani *et al.*,^[49] dans laquelle ils ont développé une procédure permettant d'accéder à ces hétérocycles selon une condensation du 3-amino-1,2,4-triazole **62** avec la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one **3**, au reflux dans différents alcools pendant des durées variées (schéma 76). Ils ont isolé dans chaque cas un mélange de trois produits : la 7-alkoxycarbonylméthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine **63**, la 5-alkoxycarbonylméthyl-7-méthyl-1,2,4-triazolo[4,3-a] pyrimidine **64** et la 5,7-diméthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a] pyrimidine **65**, résultant de deux voies de cyclisation compétitives. Ainsi, Ils ont noté que le rendement de la réaction de décarboxylation est plus faite lorsque la température d'ébullition du solvant de la réaction est élevée.

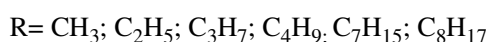
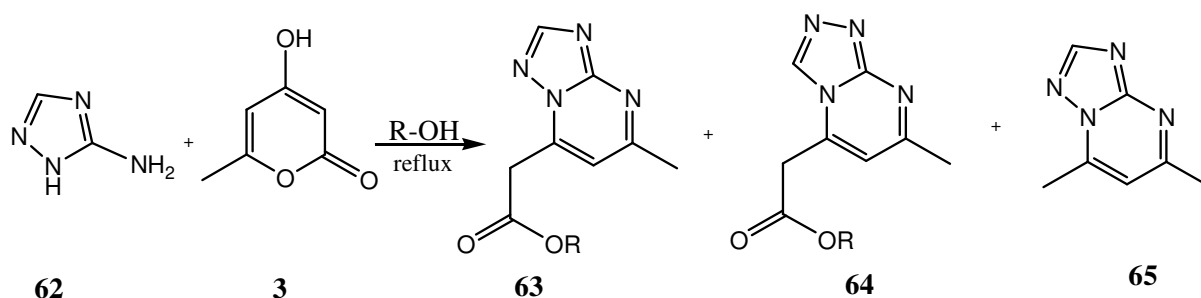


Schéma 78.

Les résultats obtenus à l'issue de cette étude, ont permis de mettre en évidence l'influence du solvant sur les sites d'ouvertures de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **3** et, par conséquent, sur la structure de l'hétérocycle formé. Un mécanisme de formation de ces composés **63–65** a été proposé (schéma 79). Suite à une attaque initiale de l'atome d'azote du groupe amino de l'amino triazole **62** sur le carbone C6 de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one **3**, pour donner l'intermédiaire **[A]** qui évolue respectivement selon deux réactions compétitives :

➤ Une réaction de décarboxylation donnant l'intermédiaire **[B]** qui se réarrange par cyclisation intramoléculaire conduisant, après la perte d'une molécule d'eau, au composé **65**.

➤ Une réaction d'estérification conduisant à l'intermédiaire [C] mettant en jeu les azotes endocycliques N2 et N4, conduisant respectivement aux composés **63** et **64**.

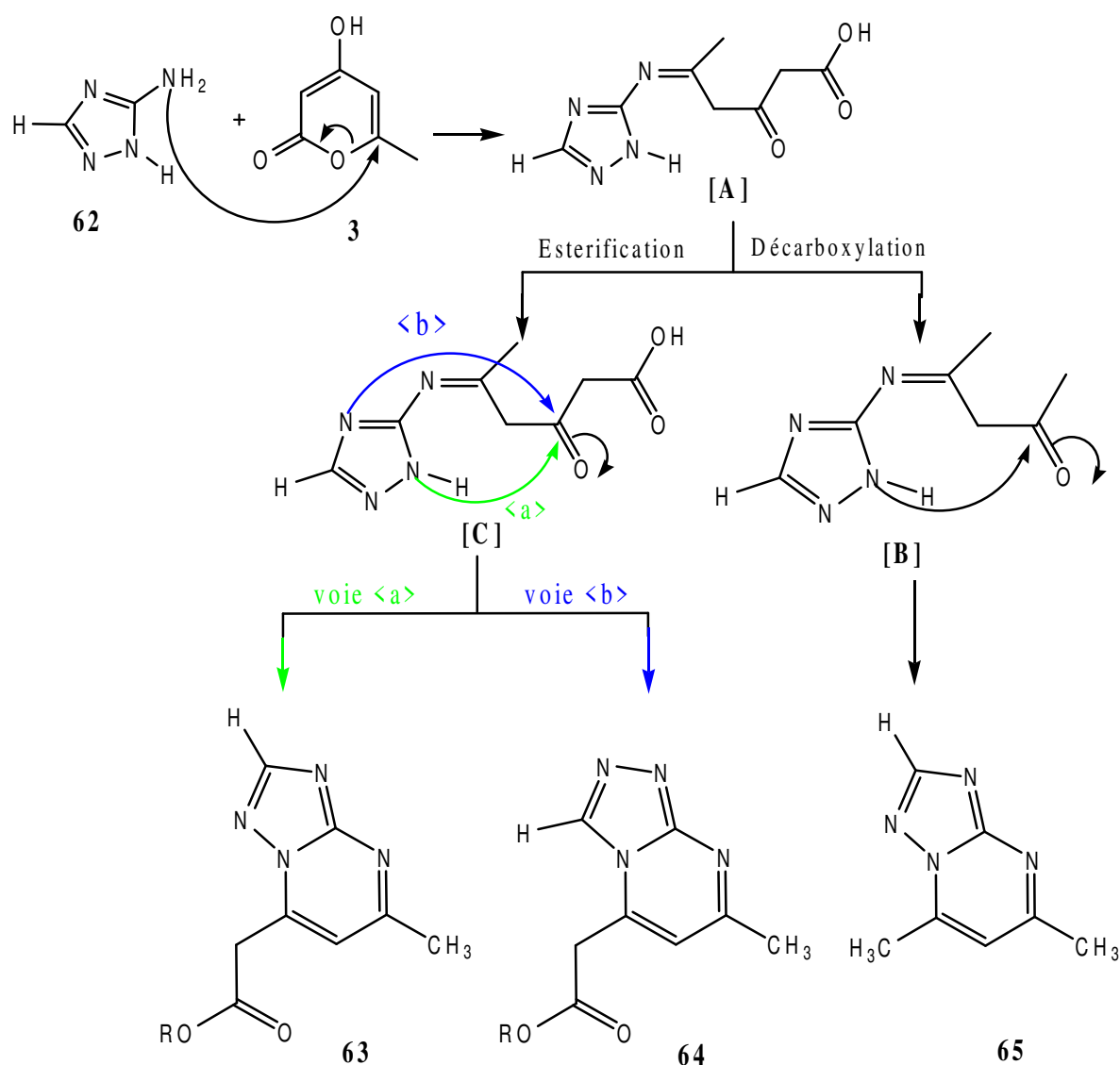


Schéma 79.

Pour notre part, nous avons réexaminé la condensation de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one **3** avec la 3-amino-1,2,4-triazole **62a** (3,5-diamino-1,2,4-triazole **62b**), au reflux de l'éthanol pendant 12 heures. Il nous a été possible d'isoler le 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}acétate d'éthyle **185a** (2-(2-amino-5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)acétate d'éthyle **185b**) avec un rendement de 70% (72%) (schéma 80) dont les structures ont été déterminées sur la base des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C).

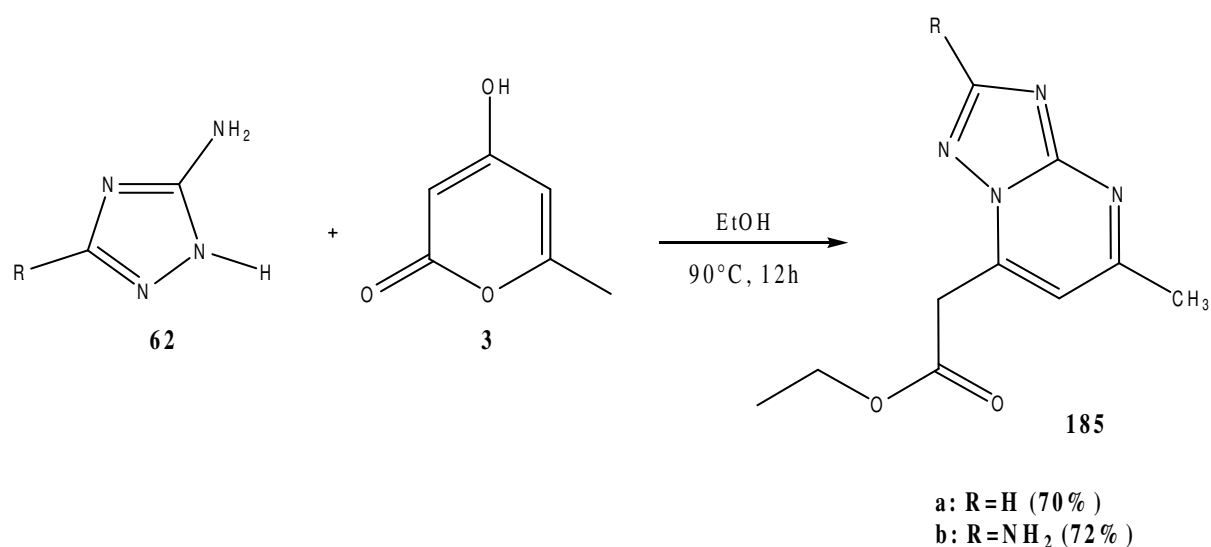


Schéma 80.

En comparant les deux spectres des composés **185a** et **185b** (figure 71 et 72, tableau 12), on constate, en particulier, pour le spectre du RMN ^1H , la présence d'un signal à 8.44 ppm correspondant au proton triazolique du système condensé (1,2,4-triazolopyrimidine). Les protons du cycle pyrimidine des composés **185a** et **185b** résonnent à 7 ppm et 6.88 ppm.

Le spectre RMN ^{13}C présente en particulier un signal à 161.88 ppm correspondant au carbone quaternaire C-NH₂ du composé **185b** et un signal à 155.52 ppm correspondant au carbone C-H triazolique du composé **185a**.

□ Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé **185b** :

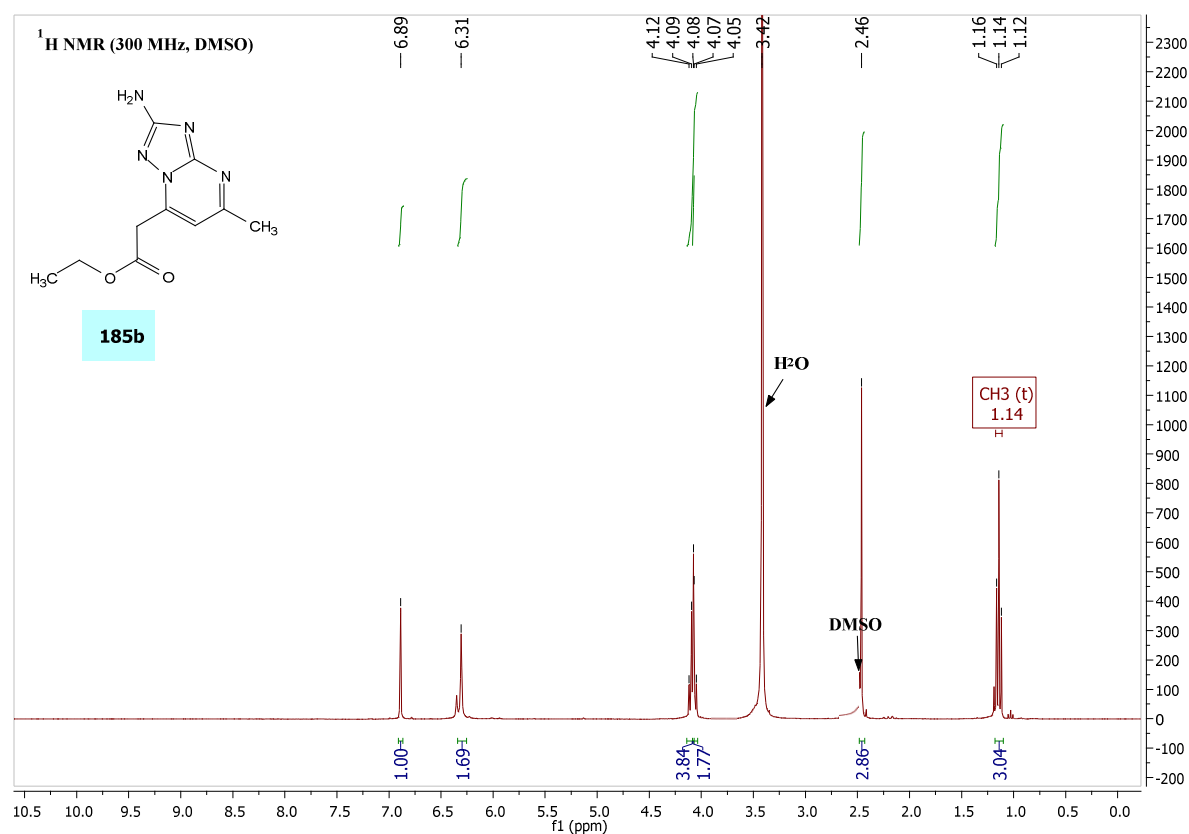
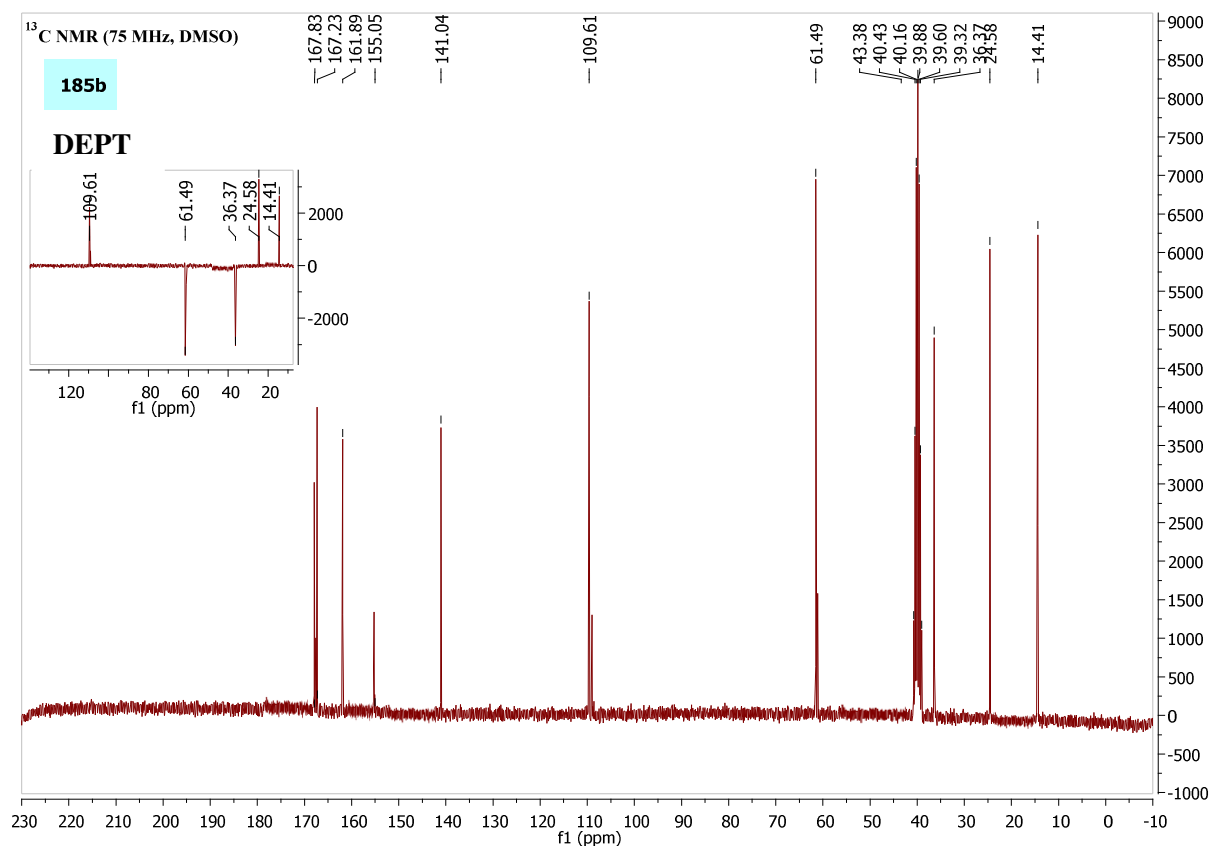
Figure 71. Spectre de RMN ¹H (DMSO) du composé 185b.Figure 72. Spectre de RMN ¹³C (DMSO) du composé 185b

Tableau 12. Données spectroscopiques des composés 185a et 185b.

	185a	185b
¹ H-NMR (400 MHz, DMSO)	δ (cm-1)	
CH _{triazole} (2)	8.44	-
CH _{arm} (7)	7.00	6.88
CH ₂ (12)	4.20	4.08
CH ₂ ester (16)	4.26	4.09
CH ₃ ester (17)	1.29	1.14
CH ₃ arm (11)	2.74	2.46
NH ₂	-	6.31
¹³ C-NMR (101 MHz, DMSO)	δ (cm-1)	
CH (2)	155.52	-
Cq (5)	155.25	155.22
Cq (6)	142.34	141.04
CH (7)	111.51	109.61
Cq (8)	165.07	167.29
CH ₃ (11)	25.18	24.57
CH ₂ (12)	36.16	36.37
C=O (13)	166.94	167.90
CH ₂ (16)	62.07	61.49
CH ₃ (17)	14.05	14.41
Cq-NH ₂ (2)	-	161.88

□ Etude cristallographique du composé 185a

La méthode utilisée est la cristallisation par évaporation lente qui consiste à dissoudre le produit dans un solvant, et laisser la solution s'évaporer lentement à température ambiante. Le composé **185a** ainsi pu être cristallisé dans l'éthanol. Le diagramme ORTEP a confirmé la structure proposée (figure 73). Le tableau 13 récapitule les résultats de l'étude cristallographique par diffraction des rayons X du composé **185a**.

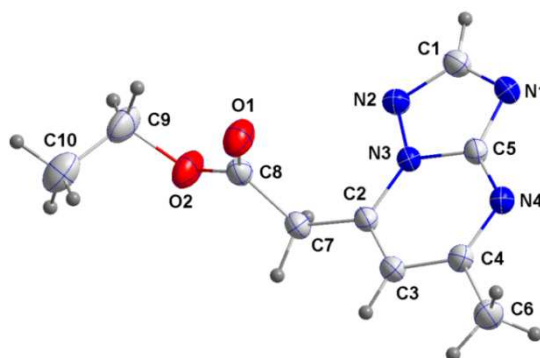


Figure 73. Représentation ORTEP de la structure du composé 185a.

Tableau 13. Tableau récapitulatif des données de l'étude spectrale du composé 185a

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₁₀ H ₁₂ N ₄ O ₂
Masse moléculaire (g/mol)		220.24
Couleur du cristal, forme		Jaune pâle, Colonne
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Dimensions de la cellule	<i>a</i> (Å)	11.5427 (6)
	<i>b</i> (Å)	12.1328 (6)
	<i>c</i> (Å)	7.6984 (4)
	β (°)	90.135 (2)
Volume (Å ³)		1078.12 (10)
<i>Z</i>		4
Densité (g/cm ³)		1.357
Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹)		0.819
<i>F</i> (000)		464
Taille du cristal (mm ³)		0.084 x 0.092 x 0.198
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		150 K
Diffractomètre		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l'angle θ (deg)		5.3–72.2°
Refléctions collectées		8161
Conditions d'affinement		
<i>R</i> (int)		0.029
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on <i>F</i> ²
<i>R</i> [<i>F</i> ² > 2 σ (<i>F</i> ²)]		0.035
<i>wR</i> (<i>F</i> ²)		0.091
$\Delta\rho_{\text{max}}$ (e Å ⁻³)		0.24
$\Delta\rho_{\text{min}}$ (e Å ⁻³)		-0.23

Il est bien établi que les dérivés de la 1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidine sont largement utilisés en synthèse organique comme entités de base et/ou comme intermédiaires synthétiques. Ainsi, dans la continuité des travaux initiés dans notre laboratoire sur l'utilisation de la 1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidine en synthèse hétérocyclique, nous nous sommes intéressés dans ce qui suit à la condensation de ces molécules avec différents composés binucléophiles et aux réactions d'alkylation par différents agents alkylants.

IV. Etude de la réaction de condensation sur les dérivés de la [1,2,4] triazolo[1,5-*a*] pyrimidine

IV-1. Action de l'hydrate d'hydrazine sur la triazolo-[1,5-*a*] pyrimidine **185**

L'action de l'hydrazine hydratée dans l'éthanol sur la triazolo- [1,5-*a*] pyrimidine **185** (a et b) conduit à l'hydrazide correspondant **186** (a et b) (schéma 81).

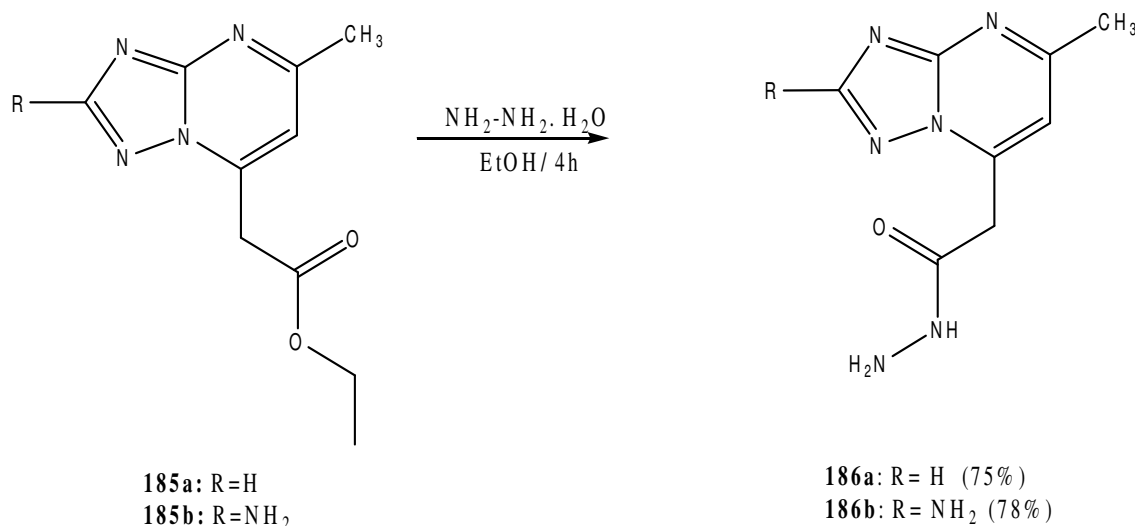


Schéma 81.

□ Spectres RMN ¹H et RMN ¹³C des Composés **186a** et **186b**

Les structures des composées **186a** et **186b** ont été établies sur la base des données spectrales RMN ¹H, RMN ¹³C et confirmées par diffraction des rayons X.

Les spectres RMN ¹H des composés **185a** et **185b** présentent, en particulier, deux signaux à 9.20-9.40 ppm et 6.19-6.30 ppm dus respectivement aux protons des groupes NH et NH₂ présent dans les deux molécules.

De même, les spectres RMN ¹³C mettent en évidence, en particulier, l'absence des signaux des carbones des groupes esters.

□ Etude par rayons X des composés **186b**

Les monocristaux du composé **186b** ont été obtenus par une recristallisation (évaporation lente) dans l'éthanol. Le diagramme ORTEP montre que la structure est bien celle que nous avions envisagée, lors de nos études spectrales de ce composé (figure 74). Il cristallise dans le système triclinique avec le groupe d'espace $P\bar{1}$. Le tableau 14 présente les données

cristallographiques du composé **186b**, les conditions des mesures et les résultats issus des affinements.

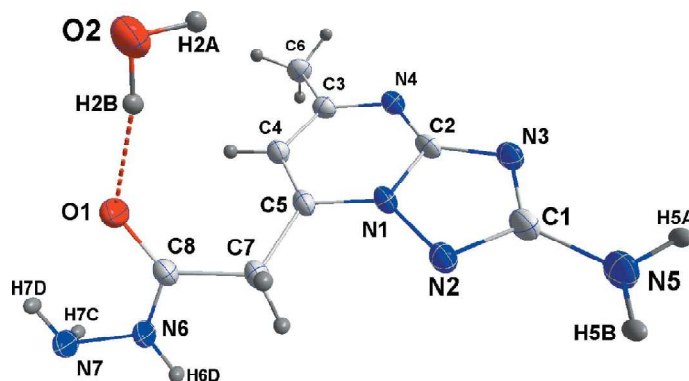


Figure 74. Représentation ORTEP de la structure du composé 186b

Tableau14. Données cristallographiques du composé 186b.

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₈ H ₁₁ N ₇ O, H ₂ O
Masse moléculaire (g/mol)		239.25
Couleur du cristal, forme		Incolore, Plaque
Système cristallin		Triclinique
Groupe spatial		P1
Dimensions de la cellule	a(Å)	7.2648 (3)
	b(Å)	8.7228 (4)
	c(Å)	8.9297 (4)
	β(°)	71.465 (2)
Volume (Å ³)		531.87 (4)
Z		2
Densité (g/cm ³)		1.494
Coefficient d'adsorptionμ (mm ⁻¹)		0.96
F (000)		252
Taille du cristal (mm ³)		0.21, 0.16, 0.08
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		150
Diffractomètre		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l'angle théta (°)		5.1-74.4
Refléctions collectées		8613
Condition d'affinement		
R(int)		0.027
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F2 > 2σ (F ²)]		0.039
wR(F ²)		0.104
Δρmax (e Å ⁻³)		0.30
Δρmin(e Å ⁻³)		-0.22

IV-2. Action des *o*-phénylènediamines sur le 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl} acétate d'éthyle **185a**

Dans le but de préparer de nouveaux systèmes aromatiques bihétérocycliques, associant les unités triazolopyrimidine et benzimidazole, nous avons procédé à la condensation de 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}acétate d'éthyle **185a** avec *o*-phénylènediamine **165** (**a** ou **b**) au reflux du xylène. Un seul produit **187** (**a** ou **b**) a été isolé (schéma 82).

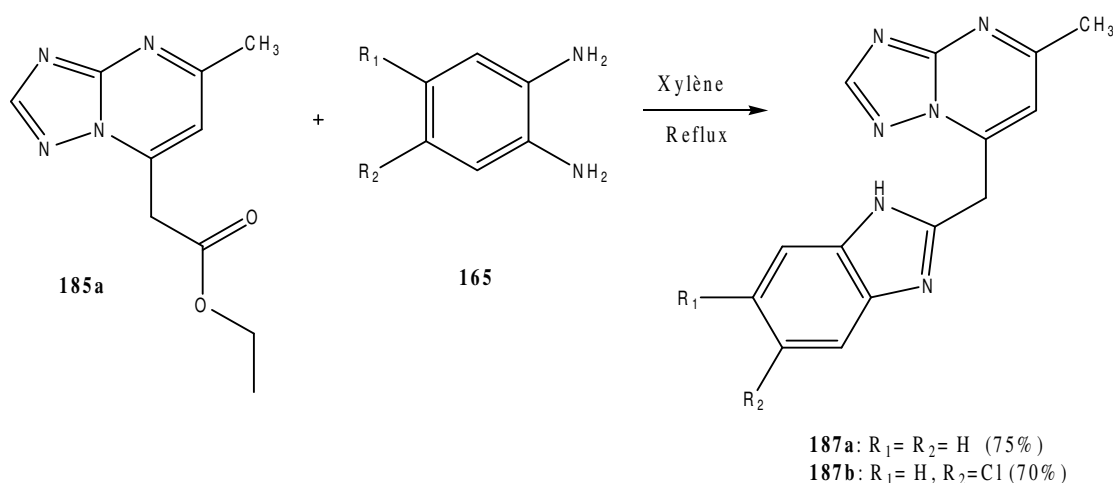


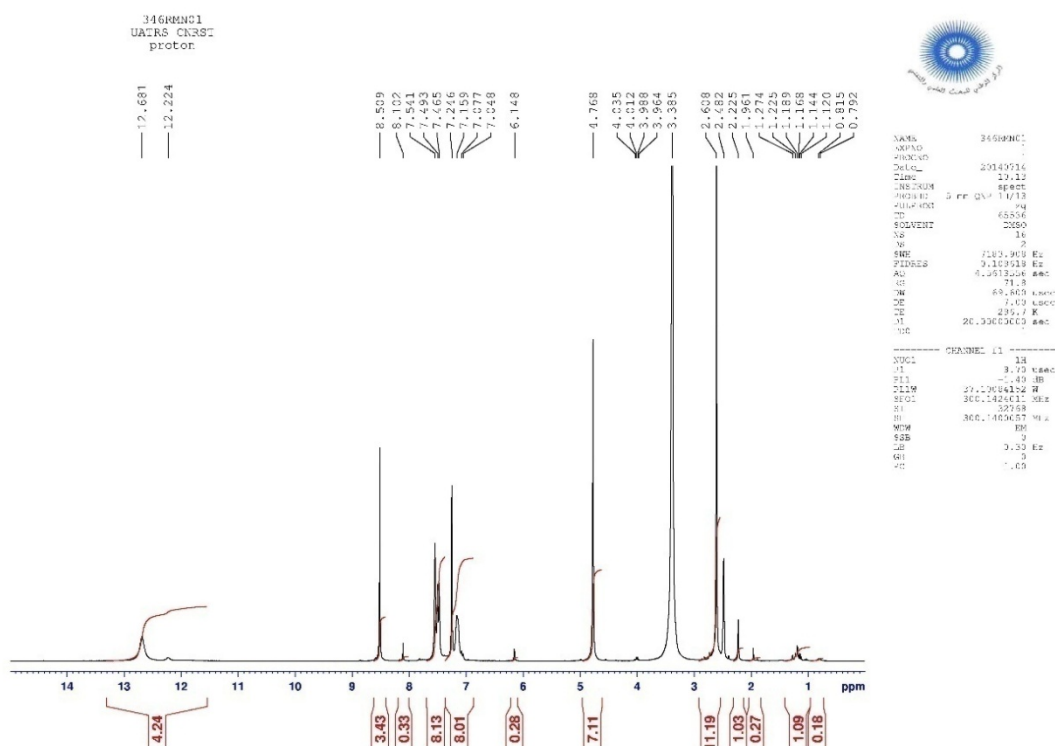
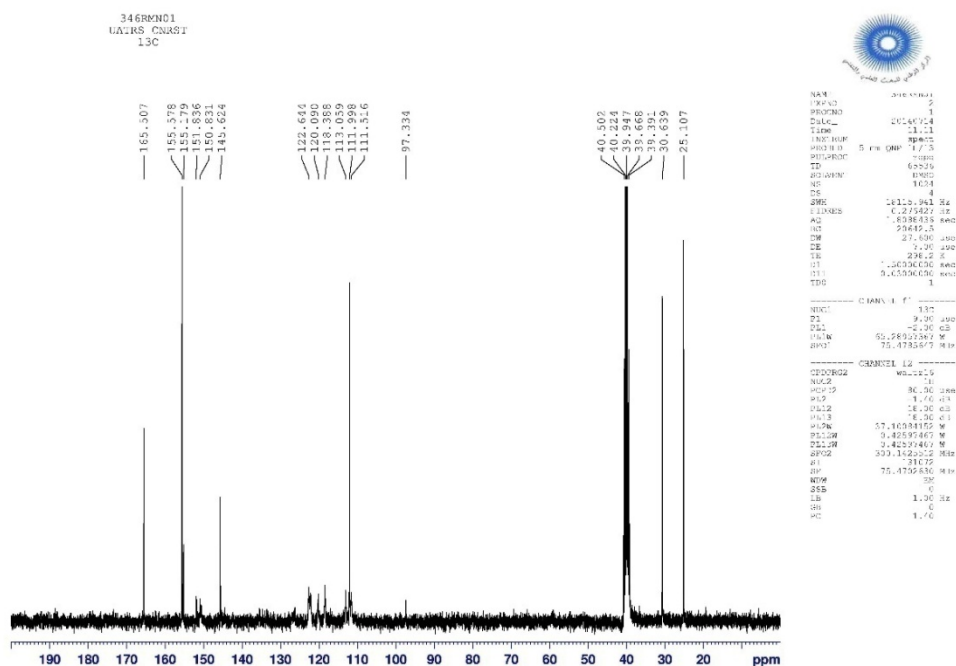
Schéma 82.

□ Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C du composé **187b**

Les structures des composés **187a** et **187b** ont été élucidées grâce aux données RMN ^1H , RMN ^{13}C .

Le spectre RMN ^1H du composé **187b** (figure 75), montre l'absence des signaux dus aux protons des groupes ester et présente, en particulier, des signaux dans la zone 7.05-7.54 ppm correspondant aux protons aromatiques du noyau benzimidazolique.

De même, le spectre de RMN ^{13}C (figure 76) de composé **187b** présente, en particulier, des signaux relatifs aux sept carbones quaternaires à 165.50, 155.18, 151.83, 150.83, 145.62, 113.06 et 111.52 ppm.

Figure 75. Spectre de RMN ^1H (DMSO) du composé 187b.Figure 76. Spectre de RMN ^{13}C (DMSO) du composé 187b

IV-3. Action du N,N-Diméthylformamide/diéthyl acétal sur le 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin- 7-yl}acétate d'éthyle **185a**

Les acétals de formamide sont des réactifs utiles dans la synthèse organique, surtout les énamines. Ces derniers se révèlent être des précurseurs hautement réactifs, utiles dans la synthèse de composés hétérocycliques. Grâce aux multiples centres électrophiles et nucléophiles, ils subissent diverses réactions de cycloaddition et de condensation. De ce fait, les dérivés énamines sont considérés comme des intermédiaires synthétiques polyvalents.

Pour notre part, nous avons procédé à la condensation du N, N-diméthylformamide diéthyl acétal (DMF/DEA) avec la triazolopyrimidine sans solvant et à une température de 150°C. La réaction conduit à la formation du (E) -3-diméthylamino-2-(5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)prop-2-énoate d'éthyle **188** avec un rendement de 70% (schéma 83).

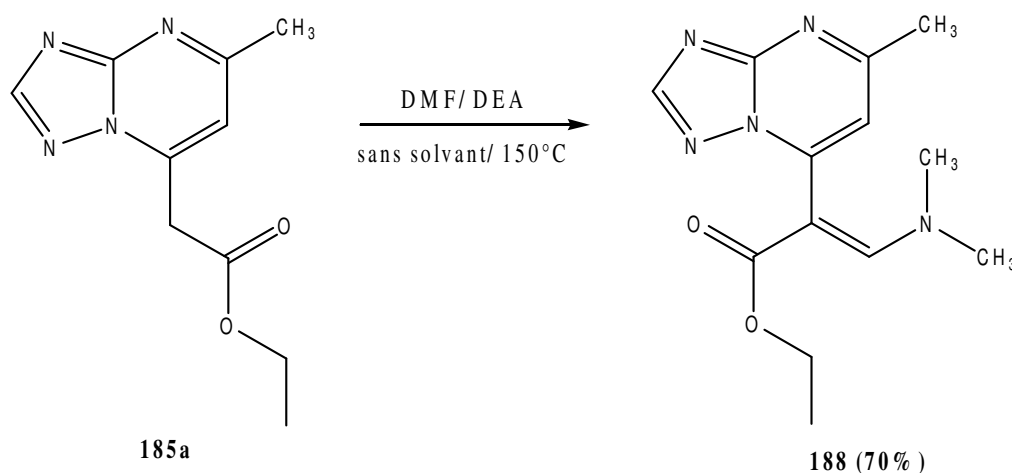


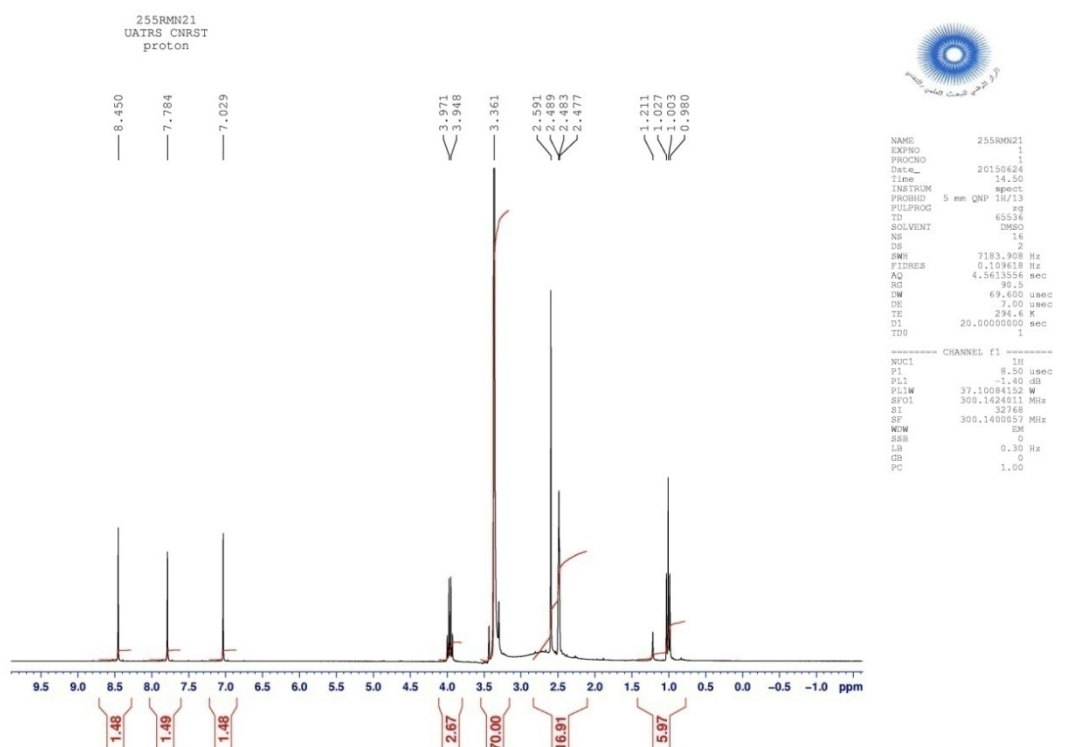
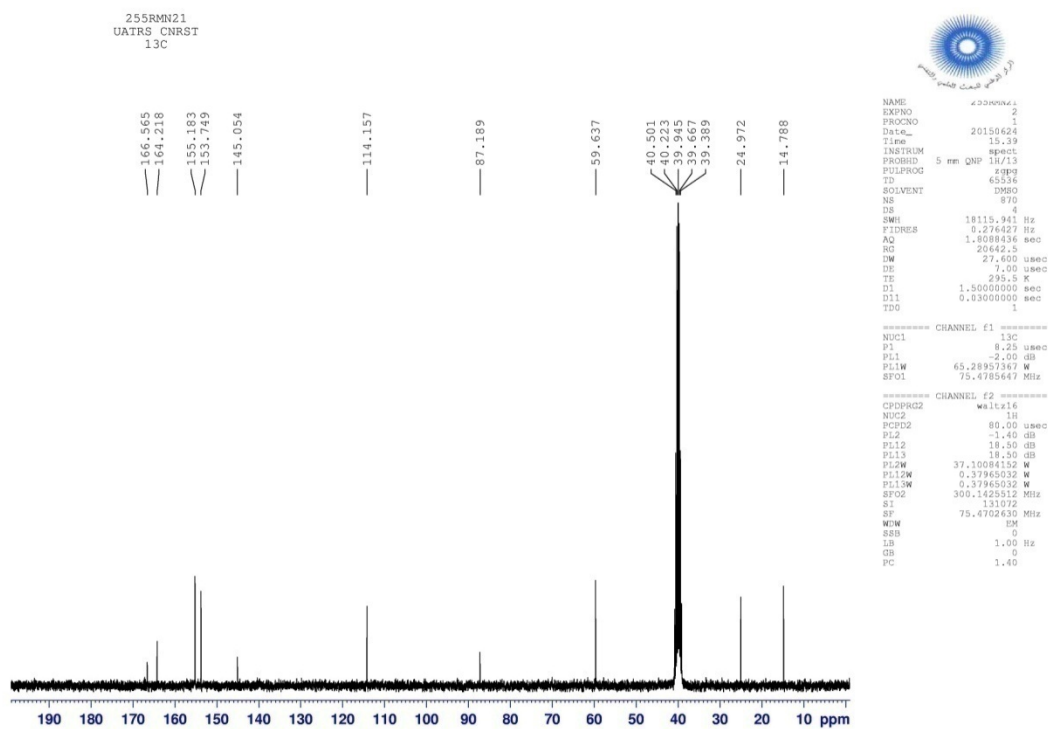
Schéma 83.

La structure du composé **188** a été identifiée grâce aux données spectrales RMN¹H, ¹³C, et Masse.

□ Spectre RMN ¹H et RMN ¹³C du composé **188**

L'analyse spectrale du composé **188** en RMN ¹H (Figure 77), montre un signal correspondant au proton CH-N à 7.78 ppm sous forme d'un singulet. Le proton du groupe N-CH₃ résonne à 2.48 ppm.

Le spectre du carbone RMN ¹³C (Figure 78) de ce composé **188** montre entre autres un signal à 87.19 ppm correspondant au carbone quaternaire en position α du cycle triazolopyrimidine.

Figure 77. Spectre de RMN ^1H (DMSO) du composé 188.Figure 78. Spectre de RMN ^{13}C (DMSO) du composé 188.

❑ *Etude cristallographique du composé 188*

Des cristaux incolores nettement visualisables sont obtenus après purification du produit à l'aide d'une colonne chromatographique à gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane (8/2)), suivie d'une évaporation lente du solvant. Nous avons soumis un monocristal isolé à une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

Les résultats expérimentaux obtenus, par cette technique d'analyse, confirment bien la structure complète du composé **188** (figure 79). Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$. L'essentiel des résultats de cette analyse est présenté dans le tableau 15.

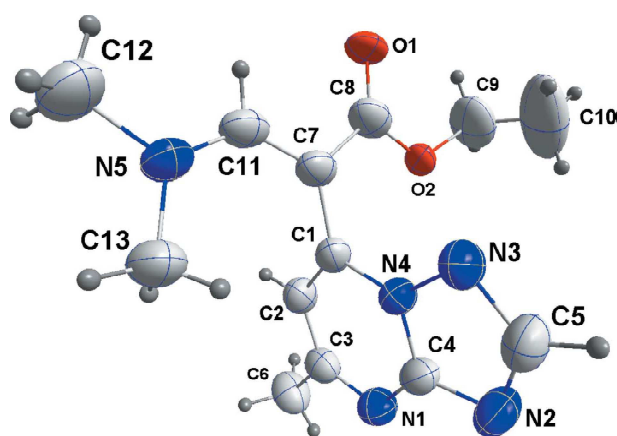


Figure 79. Représentation ORTEP de la structure du composé 188

Tableau 15. Tableau récapitulatif des données de l'étude spectrale du composé 188

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₁₃ H ₁₇ N ₅ O ₂
Masse moléculaire (g/mol)		275.32
Couleur du cristal, forme		Incolore, colonne
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		P2 ₁ /n
Dimensions de la cellule	a(Å)	7.1482 (15)
	b(Å)	10.306 (2)
	c(Å)	19.705 (4)
	β(°)	99.711 (3)
Volume (Å ³)		1430.9 (5)
Z		4
Densité (g/cm ³)		1.278
Coefficient d'adsorptionμ (mm ⁻¹)		0.09
F (000)		584
Taille du cristal (mm ³)		0.30 x 0.15 x 0.14
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		298
Diffractomètre		Bruker SMART APEX CCD
Données collectées de l'angle théta (deg°)		2.1 to 28.8
Refléctions collectées		26739
Condition d'affinement		
R(int)		0.051
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F2 > 2σ (F ²)]		0.046
wR(F ²)		0.145
Δρmax (e Å ⁻³)		0.33
Δρmin (e Å ⁻³)		-0.24

V. Etude des réactions d'alkylation du composé 2- {5-méthyl-1- [1,2,4] triazolo[1,5-*a*] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle 185a

V-1. Rappel sur les réactions d'alkylations par transfert de phase CTP

L'alkylation, dans sa définition la plus large est la réaction chimique par laquelle un ou plusieurs radicaux aliphatiques, c'est-à-dire saturés (alkyle), est introduit dans un composé organique par addition, ou par substitution. Ce type de réaction permet, en principe, la formation de squelettes hydrocarbonés de dimension et de configuration souhaitée, dans

lesquels pourront être ultérieurement introduits les groupements fonctionnels voulus. Parmi la méthode d'alkylation la plus efficace est la catalyse par transfert de phase (C.T.P) ^[230].

Cette technique de synthèse est largement utilisée dans les laboratoires de chimie et applicable à une grande variété de réactions au cours desquelles des anions, organiques ou inorganiques, réagissent avec des substrats organiques. Ces réactions peuvent être conduites dans un milieu biphasé (liquide-liquide L/L ou liquide-solide S/L) à des réactions de substitution nucléophile impossibles ou difficiles à réaliser en milieu monophasé ^[231].

En système liquide/liquide, les réactions sont généralement effectuées avec des solvants aromatiques (toluène), des solvants chlorés (chloroforme, dichlorométhane) ou sans solvant lorsque le substrat organique est liquide à la température de réaction, et souvent la base utilisée est une solution de soude.

En système solide/liquide on utilise classiquement des solvants polaires aprotiques (acétonitrile, DMF...) ou encore des solvants aromatiques (toluène) et fait intervenir une base moins forte comme le carbonate de potassium dans le DMF en présence d'un catalyseur comme le bromure de tétra-*n*-butylammonium.

Cette technique offre plusieurs avantages tels que la simplicité opérationnelle, le gain d'énergie (réaction à température ambiante) et le bon rendement du produit final.

V-2. Réactions d'alkylations des dérivés de la 1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidine

La littérature rapporte peu d'études concernant l'alkylation de la 1,2,4-triazolo[1,5-*a*] pyrimidine, afin de fonctionnaliser le carbone en α du groupe ester.

El Otmani ^[193] a étudié l'alkylation des 7(5) -éthoxycarbonylméthyl-5(7) -méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*] ([4,3-*a*])pyrimidines **185a** par l'iodure de méthyle et le chlorure de benzyle, dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, en utilisant le *N,N*-diméthylformamide comme solvant, le carbonate de potassium comme base et le bromure de tétra-*n*-butylammonium comme catalyseur à température ambiante. Il a pu isoler les composés méthylés et benzylés correspondants **189** et **190**, avec des rendements satisfaisant (schéma 84).

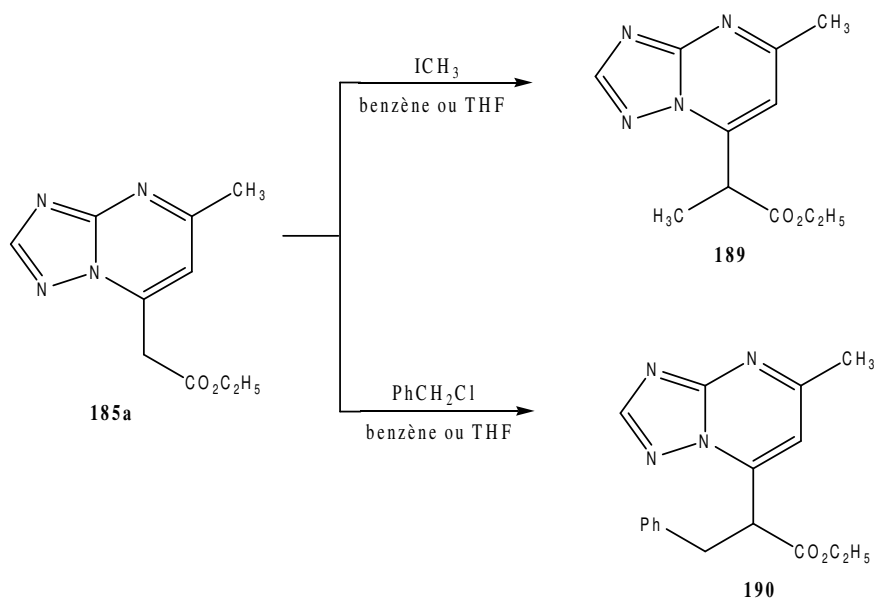


Schéma 84.

V-2-1. Réaction d'alkylation du 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7yl}acétate d'éthyle par quatre types d'agents alkylants

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à l'étude de la réaction d'alkylation de 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyrimidin-7-yl}acétate éthyle **185a** par le bromure de propargyle, le bromure d'allyle, le chlorure de 4-Vinylbenzyle et le chlorhydrate de bis (2-chloroéthyl) amine suivant deux méthode d'alkylation différentes: la catalyse par transfert de phase liquide-solide et l'utilisation de la potasse aqueuse.

Le composé 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a] pyrimidin-7-yl}acétate éthyle **185a** peut se présenter sur trois formes tautomères **185a**, **185c** et **185d** (schéma 85). Il peut ainsi, posséder trois sites réactionnels vis-à-vis des agents alkylants ; le carbone en α de la fonction ester (**185a**), l'atome d'azote en position 4 (**185c**) et le groupe méthylène en position 6 (**18d**).

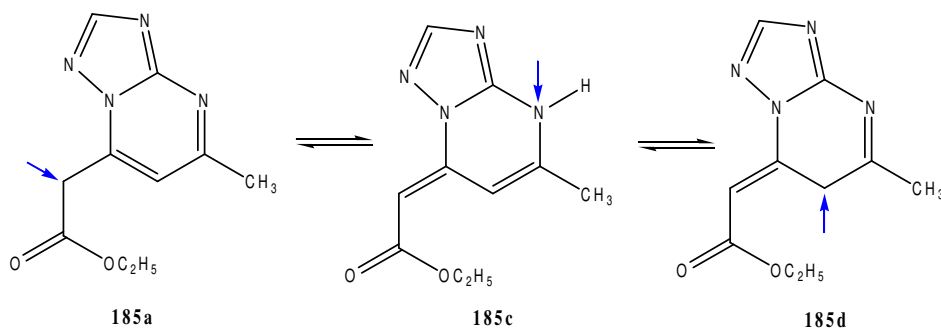


Schéma 85.

a- Action de bromure de propargyle

Dans le but de préparer de nouvelles triazolo [1,5-a] pyrimidines mono et bi-substituées, nous avons choisi de faire réagir le 2- {5-méthyl-1- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle **185a** à température ambiante, avec le bromure de propargyle. Que ce soit en présence de la potasse aqueuse dans l'acétone ou dans conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide, nous avons pu isoler différents produits d'alkylation, dont les données spectrales IR, RMN ^1H et ^{13}C permettent de leur attribuer les structures correspondantes (schéma 86).

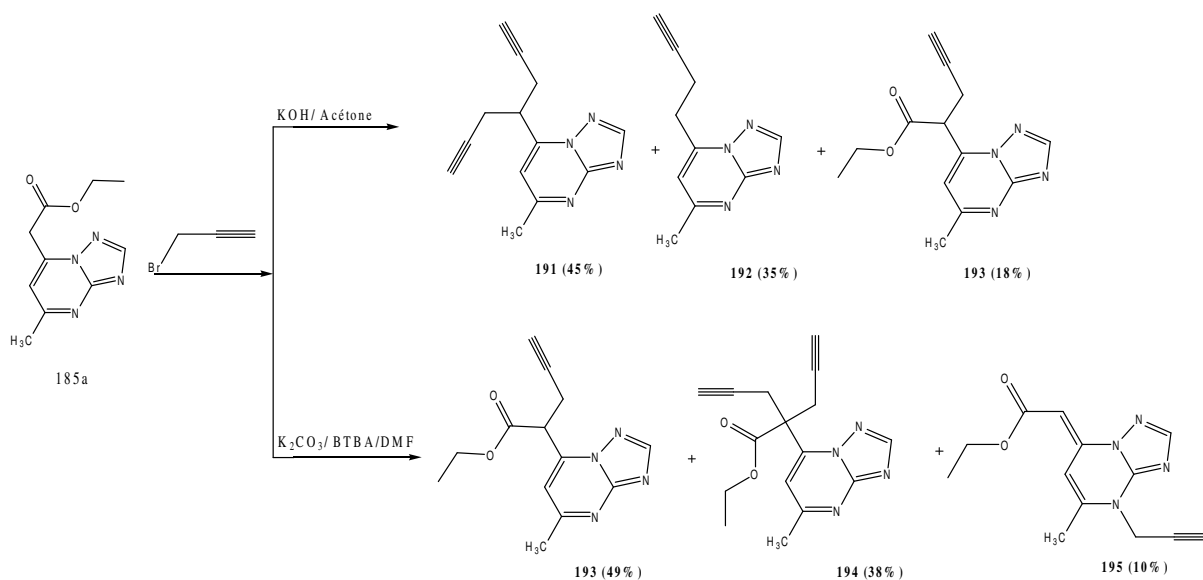


Schéma 86.

Les structures des composés isolés ont été confirmées grâce aux données spectrales (RMN ^1H et ^{13}C) et à une étude cristallographique par diffraction aux rayons X.

□ Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés 191-195

Les structures de ces composés C-alkylés (**191-194**) correspondants, ont été identifiées, grâce aux données spectrales (RMN ^1H et ^{13}C). Suite à un très faible rendement, la structure de **195** a été identifiée grâce à une étude cristallographique ORTEP.

Les spectres RMN ^1H des composés C-alkylés **191-194** (figure 80, 82), pris dans le CDCl_3 , mettent en évidence, en particulier, un triplet dans la zone 2.86-1.90 ppm attribuable au proton acétylénique $\text{HC}\equiv\text{C}$, un doublet dans la zone 3.36-2.47 ppm intégrant le proton méthylénique $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$.

D'autre part, sur les spectres RMN ^{13}C (figure 81, 83), on peut noter la présence de signaux dans la zone 81.40-77.38 ppm correspondant aux carbones acétyléniques.

Il est à noter que lorsque la potasse aqueuse est utilisée comme base, il nous a été possible d'isoler trois composés d'alkylation, dont deux produits **191** et **192** proviennent d'une mono ou dialkylation du groupe méthylène en α de la fonction ester, suivie d'une réaction d'hydrolyse du groupe ester, suivie d'une décarboxylation de l'acide formé correspondant, conduisant, ainsi, à de nouveaux dérivés de la 1,2,4-triazolo [1,5-*a*] pyrimidine dialkylés en positions 5 et 7 du système bicyclique, difficiles à préparer par d'autres voies de synthèse.

Des résultats différents ont été observés lorsque la réaction d'alkylation est réalisée dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide. Ainsi, il nous a été possible d'isoler trois composés renfermant chacun un groupe ester qui s'est avéré stable en présence de la base faible, le carbonate de potassium. De même, nous pouvons montrer que le composé **194** provient de la double alkylation du groupe méthylène en α de la fonction ester du composé **185a** et que le composé **195** est issu de l'alkylation de l'azote en position 4 du système bicyclique **185a**.

Nous pouvons également déduire de cette étude que le composé dialkylé **191** provient de l'hydrolyse basique du composé **194** et le composé **192** est issu de l'hydrolyse basique du produit **193**.

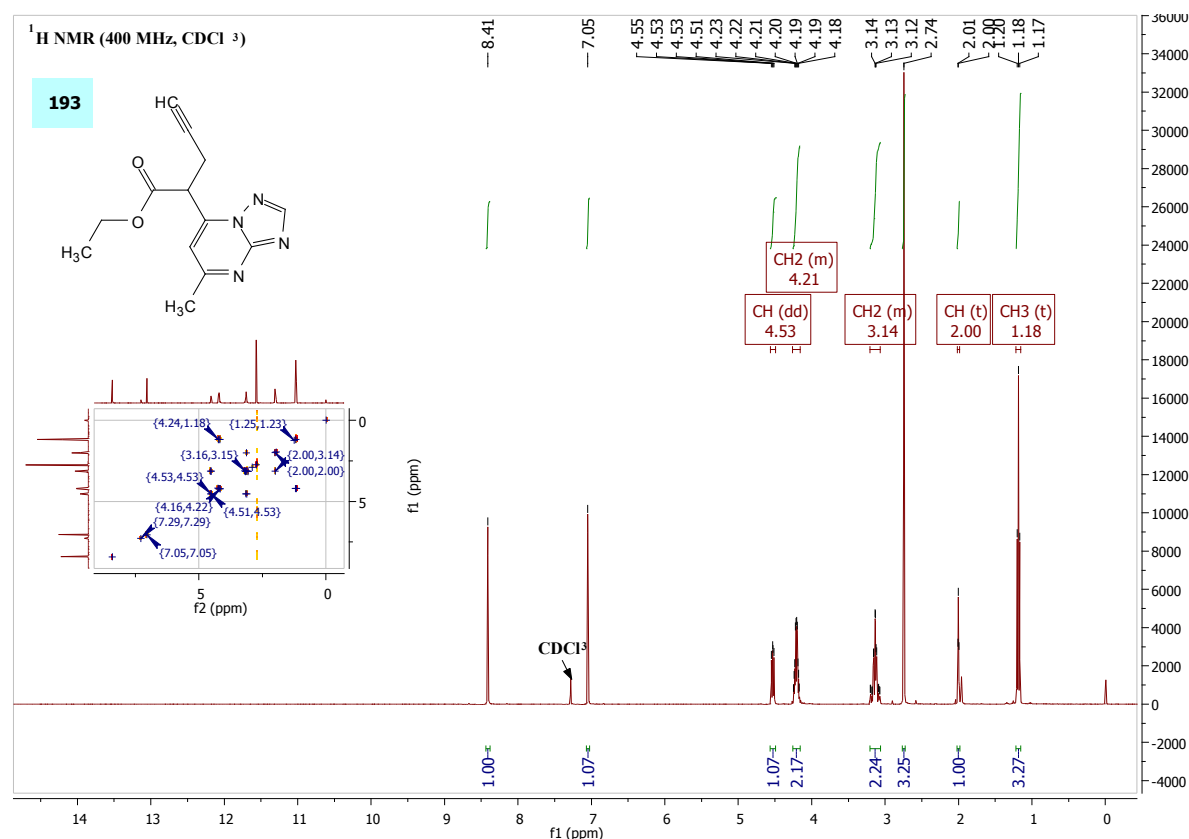
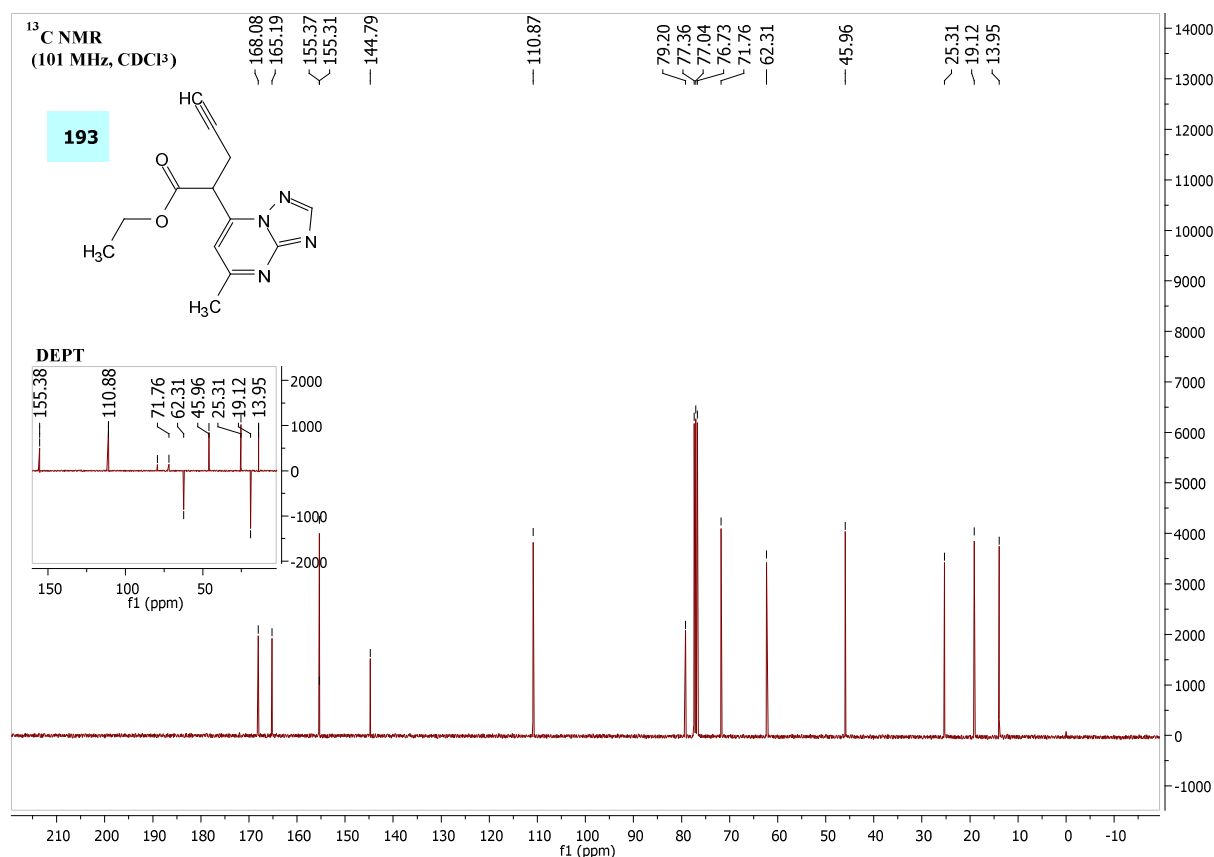
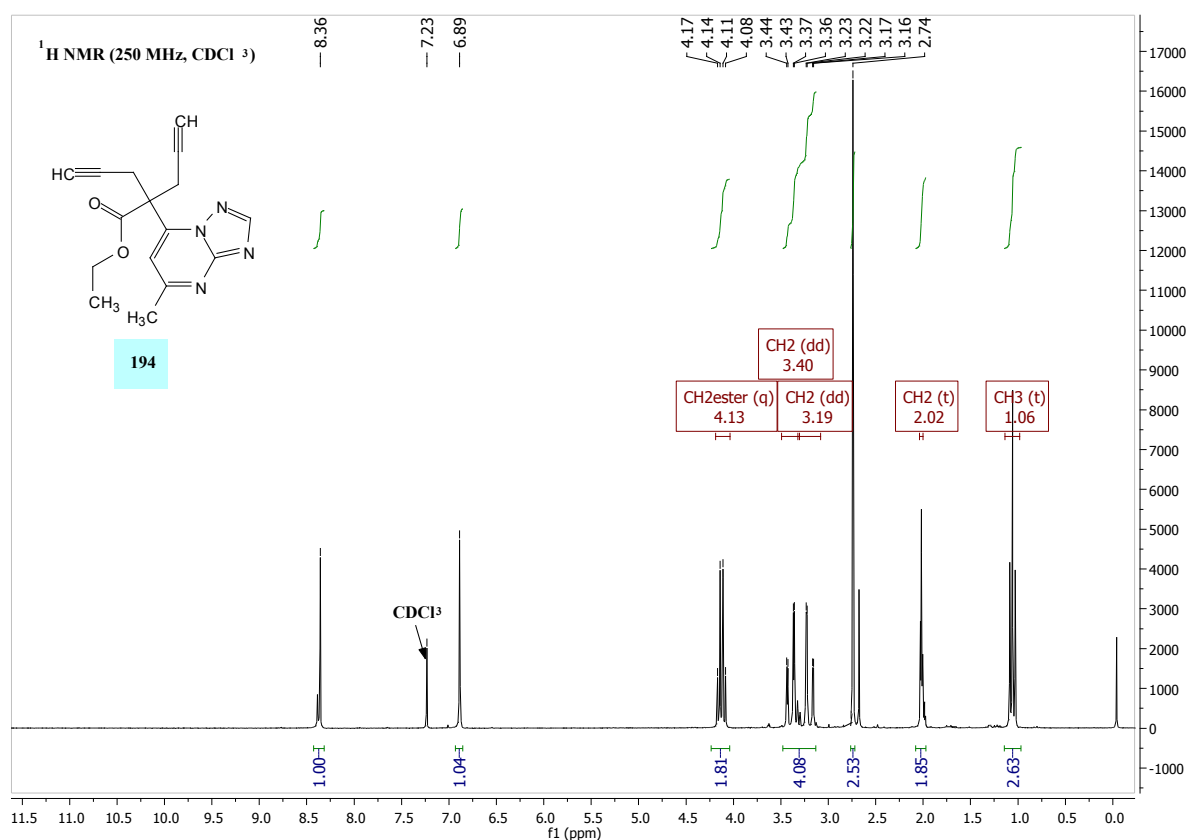


Figure 80. Spectre de RMN ^1H (CDCl_3) du composé **193**.

Figure 81. Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃) du composé 193.Figure 82. Spectre de RMN ¹H (CDCl₃) du composé 194.

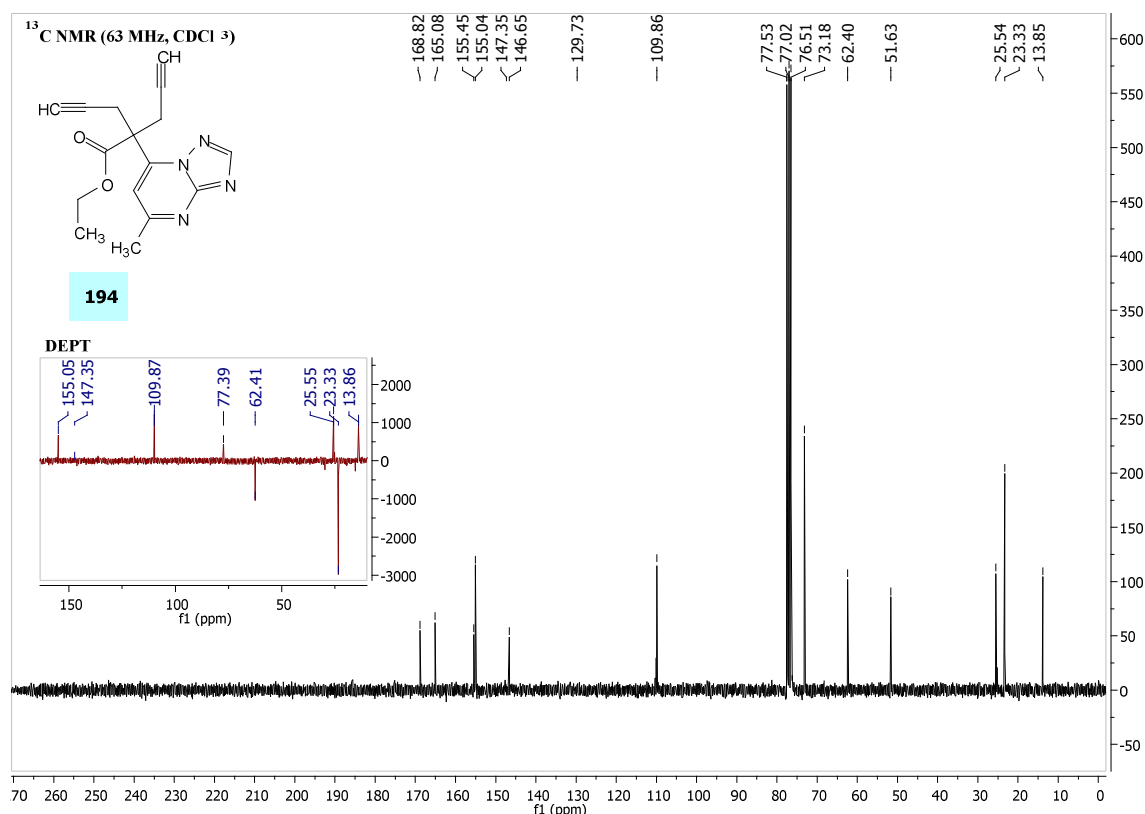


Figure 83. Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃) du composé 194.

□ Etude cristallographique des composés 191-193 et 195 :

La recristallisation des composés **191-193** et **195** a été effectuée dans l'éthanol pour obtenir des monocristaux, permettant de réaliser une étude cristallographique par diffraction des rayons X afin de confirmer les structures proposées.

Ces études cristallographiques ont, donc, permis de déterminer les structures complètes de ces dérivés (figure 84-87). Les composés **191** et **193** cristallisent dans le système monoclinique (P 2₁/n). Tandis que, les composés **192** et **195** cristallisent, respectivement, dans le système triclinique (P-1) et orthorhombique (P n a 2₁). Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement de ces structures sont illustrées dans le tableau 16.

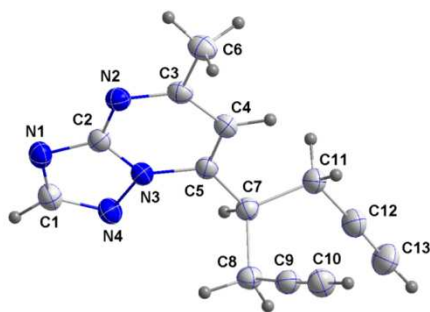


Figure 84. Représentation ORTEP de la structure du composé 191.

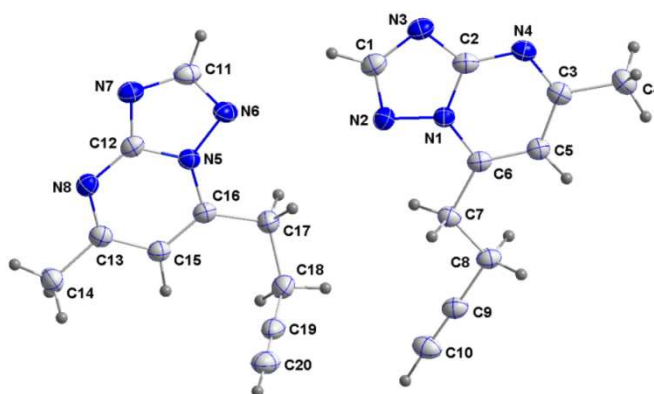


Figure 85. Représentation ORTEP de la structure du composé 192

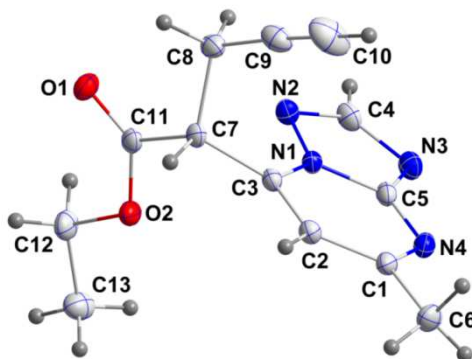


Figure 86. Représentation ORTEP de la structure du composé 193

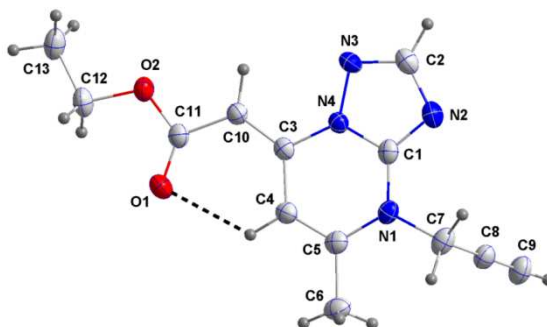


Figure 87. Représentation ORTEP de la structure du composé 195

Tableau 16. Tableau récapitulatif des données de l'étude cristallographique des composés 191-193 et 195

Produits		191	192	193	195
Paramètres structuraux					
Formule empirique		C ₁₃ H ₁₂ N ₄	C ₁₀ H ₁₀ N ₄	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂
Masse moléculaire (g/mol)		224.27	186.22	258.28	258.28
Couleur du cristal, forme		Colorless block	Plate, colourless	Colorless block	Colorless thick plate
Système cristallin		Monoclinique	Triclinique	Monoclinique	Orthorhombique
Groupe spatial		P 2 ₁ /n	P -1	P 2 ₁ /n	P n a 21
Dimensions de la cellule unit	a(Å)	9.9919(3)	7.0467(2)	8.2653(12)	7.9666(3)
	b(Å)	9.7200(3)	11.1525(3)	10.8342(16)	8.4172(3)
	c(Å)	12.2249(4)	12.8779(4)	14.683(2)	19.0220(6)
	β(°)	101.3860(10)	75.295(2)	102.184(2)	90°
Volume (Å ³)		1163.93(6)	936.11(5)	1285.2(3)	1275.55(8)
Z		4	4	4	4
Densité (g/cm ³)		1.280	1.321	1.335	1.345
Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹)		0.642	0.683	0.094	0.777
F (000)		472	392	544	544
Taille du cristal (mm ³)		0.148 x 0.185 x 0.248	0.012 x 0.129 x 0.165	0.267 x 0.269 x 0.310	0.098 x 0.124 x 0.264
Température (K)		150(2)	150(2)	120(2)	150(2)
Conditions d'enregistrement					
Diffractomètre		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS		Bruker Smart APEX CCD	Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l'angle théta (deg)		5.24 to 74.38°	3.56 to 72.17°	2.35 to 29.16°	4.65 to 72.05°
Réflexions collectées		20513	7177	24207	16699
Conditions d'affinement					
R(int)		0.043	0.036	0.030	0.0299
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²			
R [F ₂ > 2σ (F ₂)]		0.040	0.043	0.037	0.024
wR(F ₂)		0.111	0.104	0.109	0.062
Δρ _{max} (e Å ⁻³)		0.54	0.16	0.46	0.15
Δρ _{min} (e Å ⁻³)		-0.23	-0.23	-0.23	-0.12

b. Action de bromure d'allyle

La réaction de bromure d'allyle sur le 2-{5-méthyl-1-[1,2,4] triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}acétate d'éthyle **185a**, en utilisant la potasse aqueuse ou dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide, a permis d'obtenir les produits C-alkylés **196** et **197** (schéma 87).

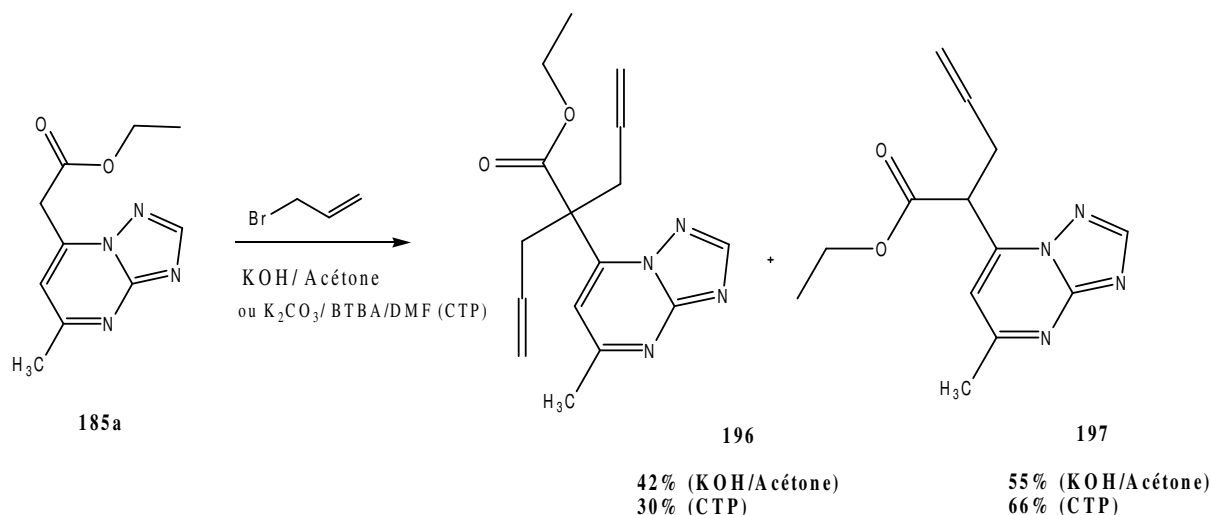


Schéma 87.

Il est à noter que l'utilisation de ces conditions a confirmé que le groupe méthylène en α de la fonction ester constitue le siège des réactions de mono ou dialkylation.

□ Spectre RMN ^1H et RMN ^{13}C des composés **196** et **197**

Le spectre de RMN ^1H (DMSO) des composés **197** (**196**) (figure 88), révèle la présence d'un signal du proton allylique $-\text{CH}=\text{}$ sous forme d'un massif entre 5.71 et 5.81 (5.49 et 5.62) ppm et d'un multiplet entre 5.00 et 5.10 (4.94 et 5.03) ppm attribuable au méthylène vinylique $=\text{CH}_2$. On note également la présence d'un multiplet centré à 2.90 (3.08) ppm correspondant au groupement méthylène lié à la liaison éthylénique du groupe allyle.

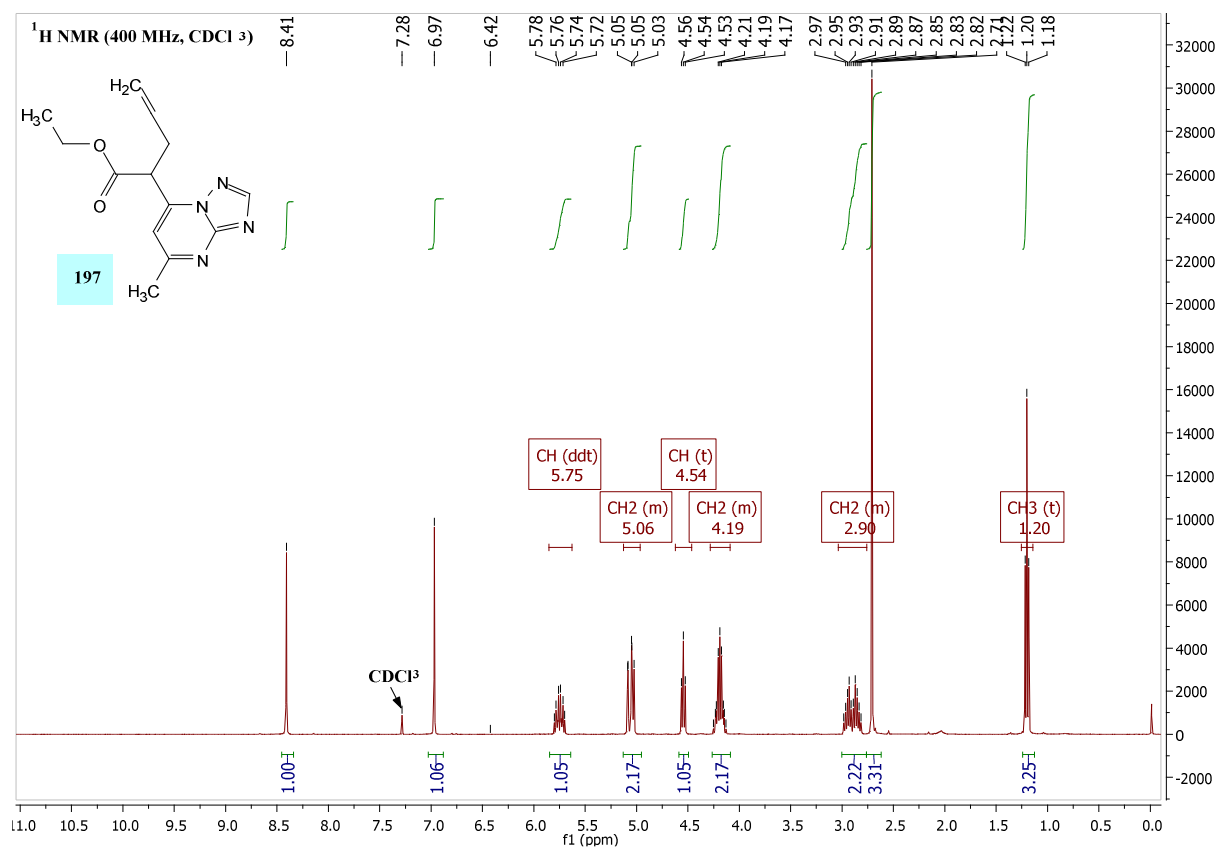
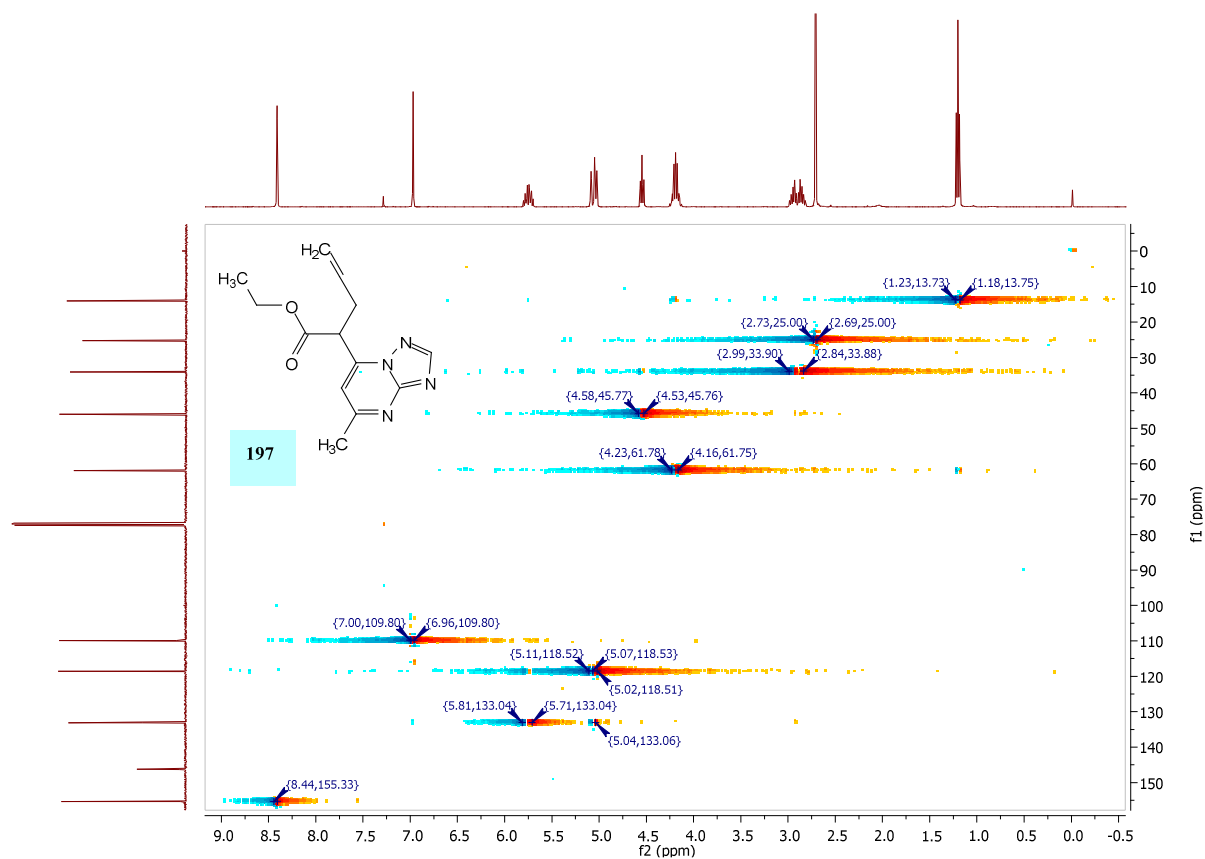
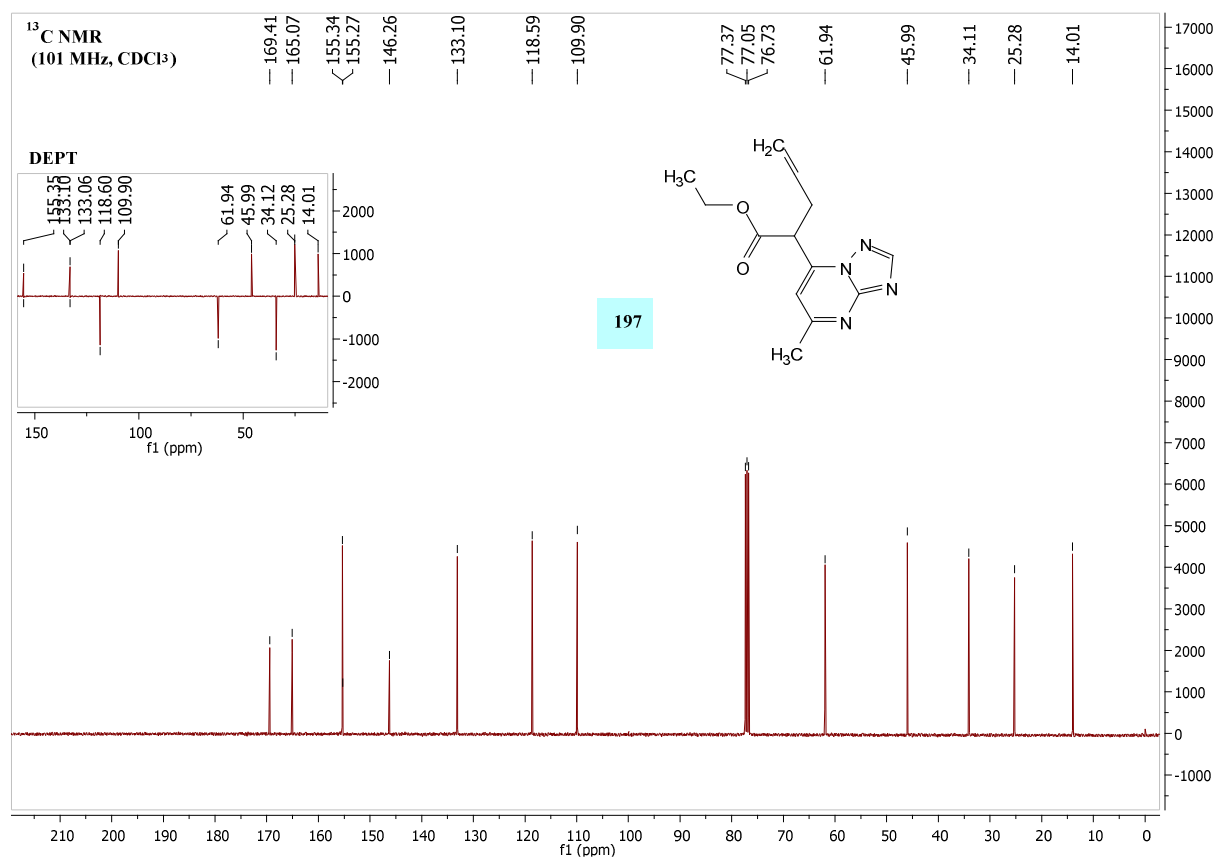


Figure 88. Spectre de RMN ^1H (DMSO- d_6) du composé 197.

Sur le spectre RMN ^{13}C des composés 197 (196) (figure 89), on note la présence d'un signal caractéristique du groupement allyle : 133.10 et 118.59 (132.23 et 120.07) ppm correspondant respectivement au CH vinylique et au groupe méthylène vinylique. On note également la présence des deux signaux correspondant, au groupement méthylène des groupes allyles à 34.11 (35.95) ppm.



❑ Etude cristallographique des composés 196 et 197

L'analyse par diffraction des rayons X du monocristal des composés **196** et **197**, nous a permis de déterminer la structure complète de ces composés (figures 91 et 92). Ils cristallisent dans le système monoclinique avec le groupe d'espace $P2_1/c$. Les données cristallographiques et les conditions d'enregistrement des structures sont représentées dans le tableau 17.

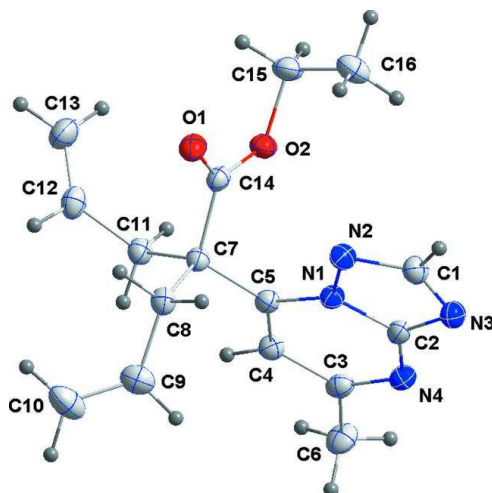


Figure 91. Représentation ORTEP de la structure du composé 196.

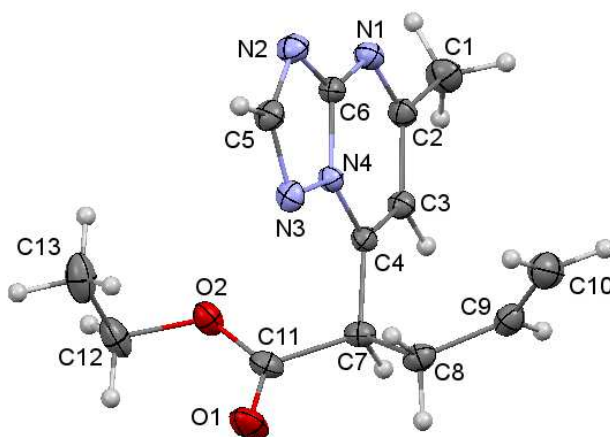


Figure 92. Représentation ORTEP de la structure du composé 197.

Tableau 17. Tableau récapitulatif des données de l'étude cristallographique des composés 196 et 197

Produits		196	197
Paramètres structuraux			
Formule empirique		C ₁₆ H ₂₀ N ₄ O ₂	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂
Masse moléculaire (g/mol)		300.36	258.28
Couleur du cristal, forme		Plate, colourless	colorless block
Système cristallin		Monoclinic	
Groupe spatial		P2 ₁ /n	
Dimensions de la cellule unité	a(Å)	10.0937 (9)	8.2653(12)
	b(Å)	13.4926 (12)	10.8342(16)
	c(Å)	11.6936 (11)	14.683(2)
	β(°)	92.999 (1)	102.184(2)°
Volume (Å ³)		1590.4 (2)	1285.2(3)
Z		4	4
Densité (g/cm ³)		1.254	1.335
Coefficient d'adsorption μ (mm ⁻¹)		0.09	0.094
F (000)		640	544
Taille du cristal (mm ³)		0.30 × 0.24 × 0.07	0.267 x 0.269 x 0.310
Température (K)		100	120(2)
Conditions d'enregistrement			
Diffractomètre		Bruker SMART APEX CCD	
Données collectées de l'angle théta (deg)		2.3 to 27.5°	2.35 to 29.16°
Refléctions collectées		14774	24207
Conditions d'affinement			
R(int)		0.037	0.0305
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²	
R [F ² > 2σ (F ²)]		0.042	0.037
wR(F ²)		0.111	0.109
Δρ _{max} (e Å ⁻³)		0.32	0.46
Δρ _{min} (e Å ⁻³)		-0.18	-0.23

c. Action de chlorure de 4-vinylbenzyle :

Nous nous sommes intéressés à la préparation de le 2-(4-vinylbenzyl)-2-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl)-3-(4-vinylphenyl)propanoate d'éthyle **200**, en effectuant la réaction d'alkylation de chlorure de 4-vinylbenzyle **199** avec le 2- {5-méthyl-1- [1,2,4] triazolo[1,5-*a*] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle **186a** en présence de la potasse aqueuse dans l'acétone (schéma 88).

Nous avons, ainsi, isolé dans ces conditions de réaction, un produit bi-alkylé en position α de la fonction ester avec un rendement de 65%, la structure du composé **200** a été établie sur la base des données spectrales RMN ¹H, RMN ¹³C et par diffraction des rayons X.

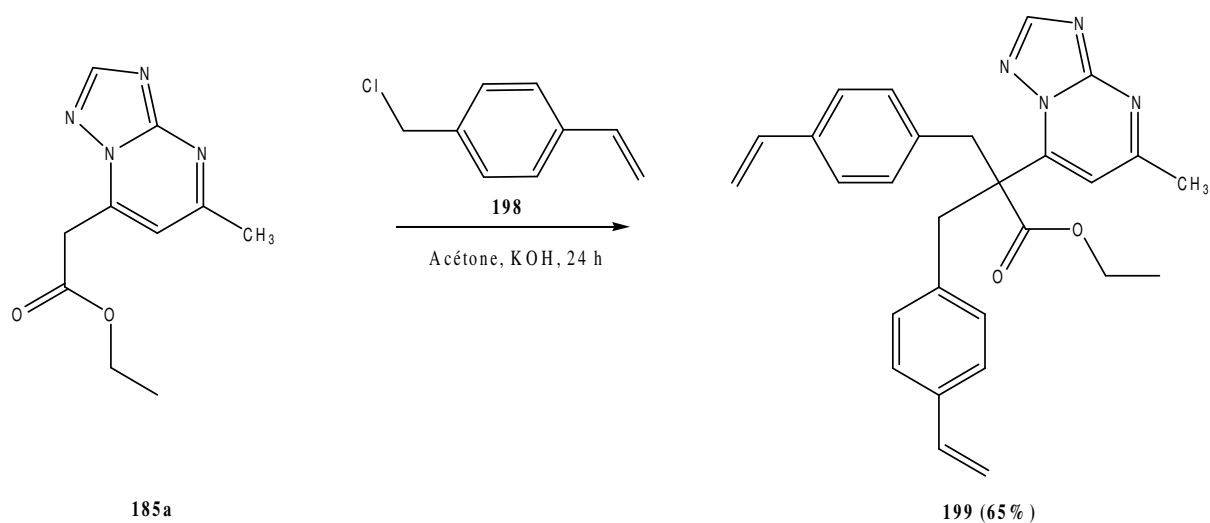
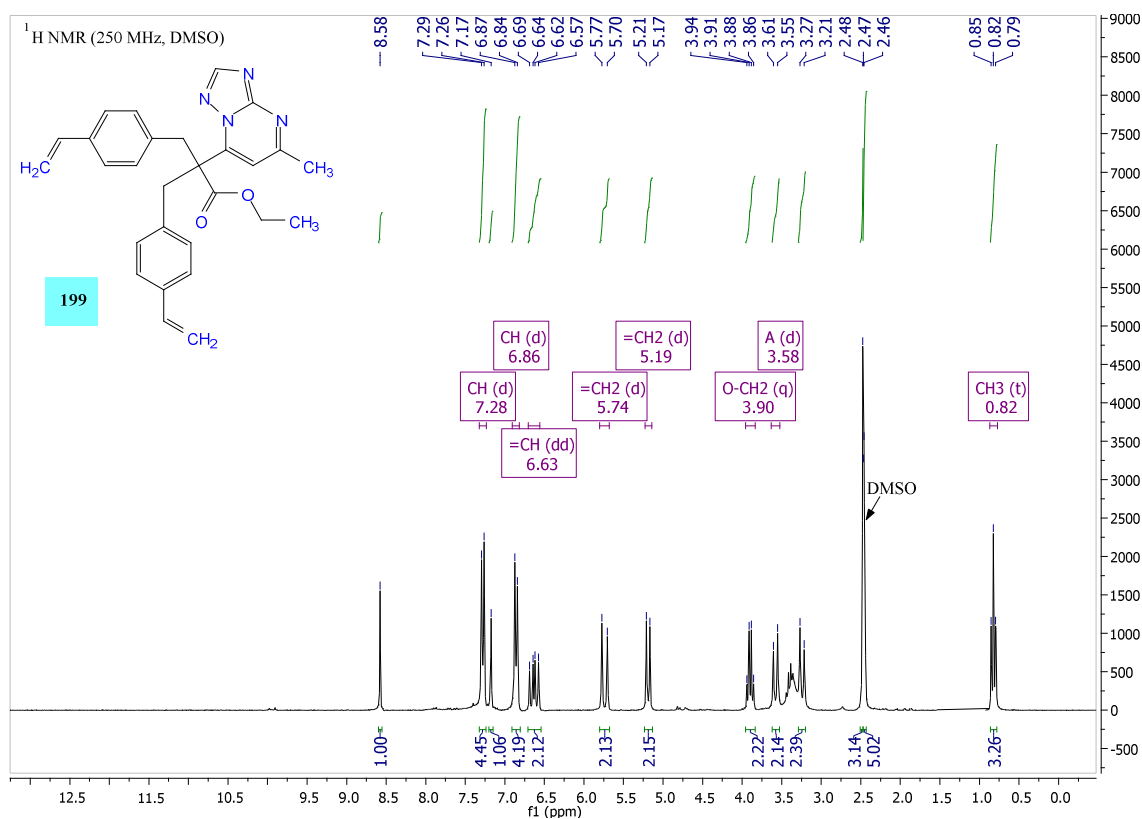
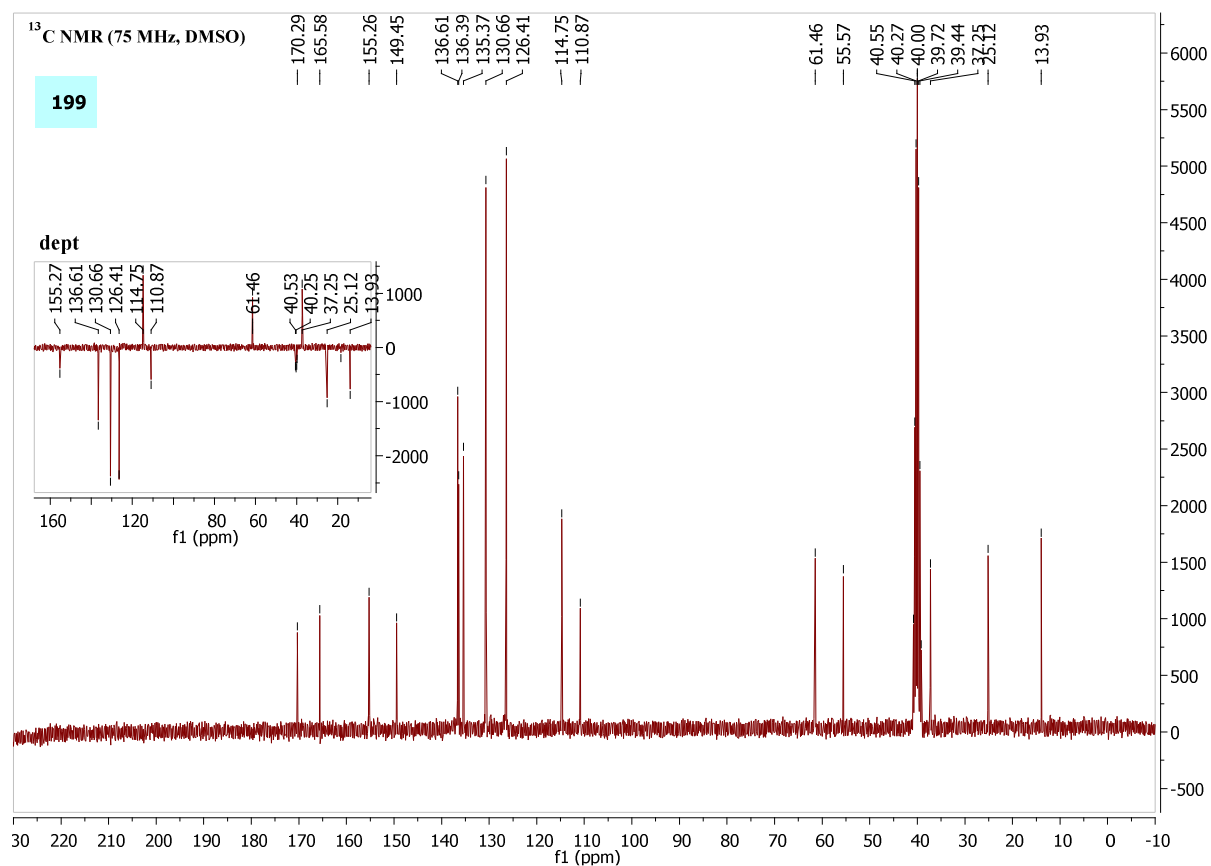


Schéma 88.

□ Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé **199**:

Le spectre de RMN ^1H , pris dans le DMSO, du composé **199** (figure 93) présente deux doublets, intégrant deux protons, attribuables aux protons du groupe méthylène vinyliques $=\text{CH}_2$ à 5.19 et 5.74 ppm et un multiplet à 6.63 ppm intégrant deux protons relatifs aux protons allyliques $-\text{CH}=\text{}$. Les protons aromatiques sont sous forme de multiplet entre 6.80 et 7.30 ppm.

Le spectre RMN ^{13}C , pris dans le DMSO, du composé **199** (figure 94) montre la présence de deux signaux à 114.75 et 136.61 ppm respectivement attribuables aux carbones sp^2 du groupe $=\text{CH}_2$ et à ceux des groupes CH. On note également la présence d'un signal à 55.57 ppm correspondant au carbone quaternaire Cq-6. Les signaux correspondant aux autres carbones sont également observés sur le spectre.

Figure 93. Spectre de RMN ¹H(DMSO-d₆) du composé 199.Figure 94. Spectre de RMN ¹³C (DMSO-d₆) du composé 199

❑ Etude cristallographique du composé **199**

Le monocristal utilisé pour l'analyse par diffraction des RX a été obtenu par évaporation d'une solution du composé **199** dans l'éthanol à température ambiante. Les monocristaux se présentent sous forme des colonnes incolores.

Une étude cristallographique nous a permis de confirmer avec exactitude la structure proposée **199** (figure 95). Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/n$.

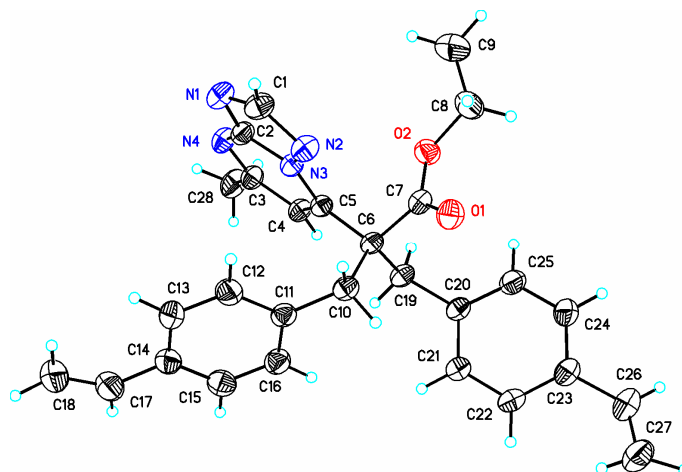


Figure 95. Représentation ORTEP de la structure du composé **199**

Tableau 18. Données cristallographiques du composé 199

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₂₈ H ₂₈ N ₄ O ₂
Masse moléculaire (g/mol)		452.54 g/mol
Couleur du cristal, forme		Colorlesscolumn
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		P2 ₁ /n
Dimensions de la cellule	a(Å)	10.1157(5)
	b(Å)	11.3638(6)
	c(Å)	21.6202(10)
	β(°)	97.783(4)°
Volume (Å ³)		2462.4(2)
Z		4
Densité (g/cm ³)		1.221
Coefficient d'adsorptionμ (mm ⁻¹)		0.623
F (000)		960
Taille du cristal (mm ³)		0.28 × 0.24 × 0.18
Conditions d'enregistrement :		
Température (K)		293K
Diffractomètre		Rigaku-Oxford Diffraction diffractometer
Données collectées de l'angle théta (°)		8.256 au 142.644
Refléctions collectées		9287
Condition d'affinement		
R(int)		0.024
Méthode d'affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F2 > 2σ (F ²)]		0.045
wR(F ²)		0.136
Δρmax (e Å ⁻³)		0.31
Δρmin(e Å ⁻³)		-0.16

d. Action du chlorhydrate de bis (2-chloroéthyl) amine

En se basant sur les résultats obtenus au sein de notre laboratoire, nous avons adopté la méthode de synthèse utilisée par Caleb *et al.*, [232]. Ainsi, nous avons examiné l'action du chlorhydrate du bis (2-chloroéthyl) amine sur la triazolopyrimidine **185a** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase liquide-solide dans le diméthylformamide en présence du carbonate de potassium comme base, et du bromure de tétra-*n*-butylammonium comme catalyseur à une température d'environ 80 °C. Cette réaction nous a permis d'isoler la 5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine **200** (schéma 89).

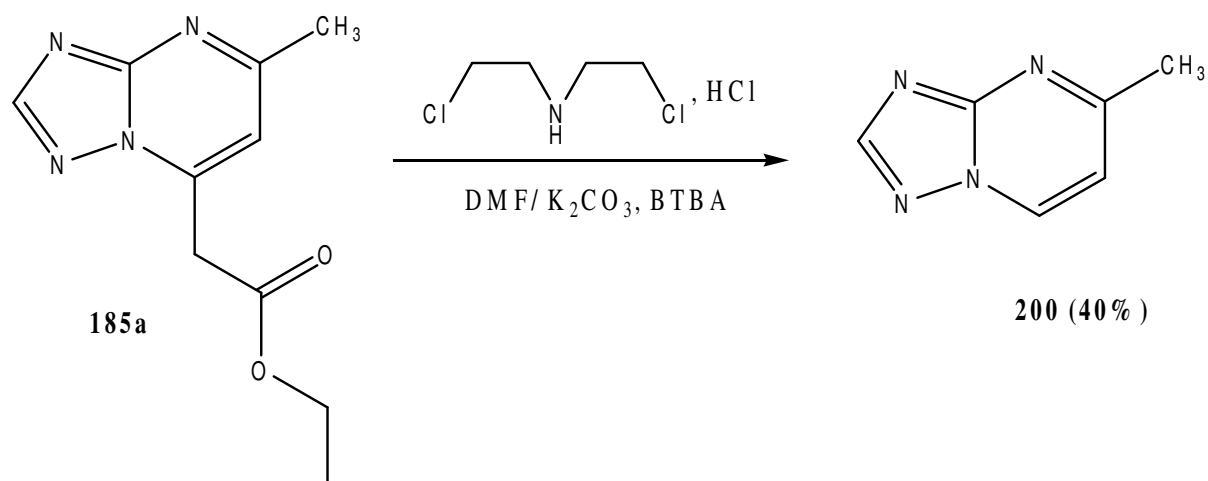
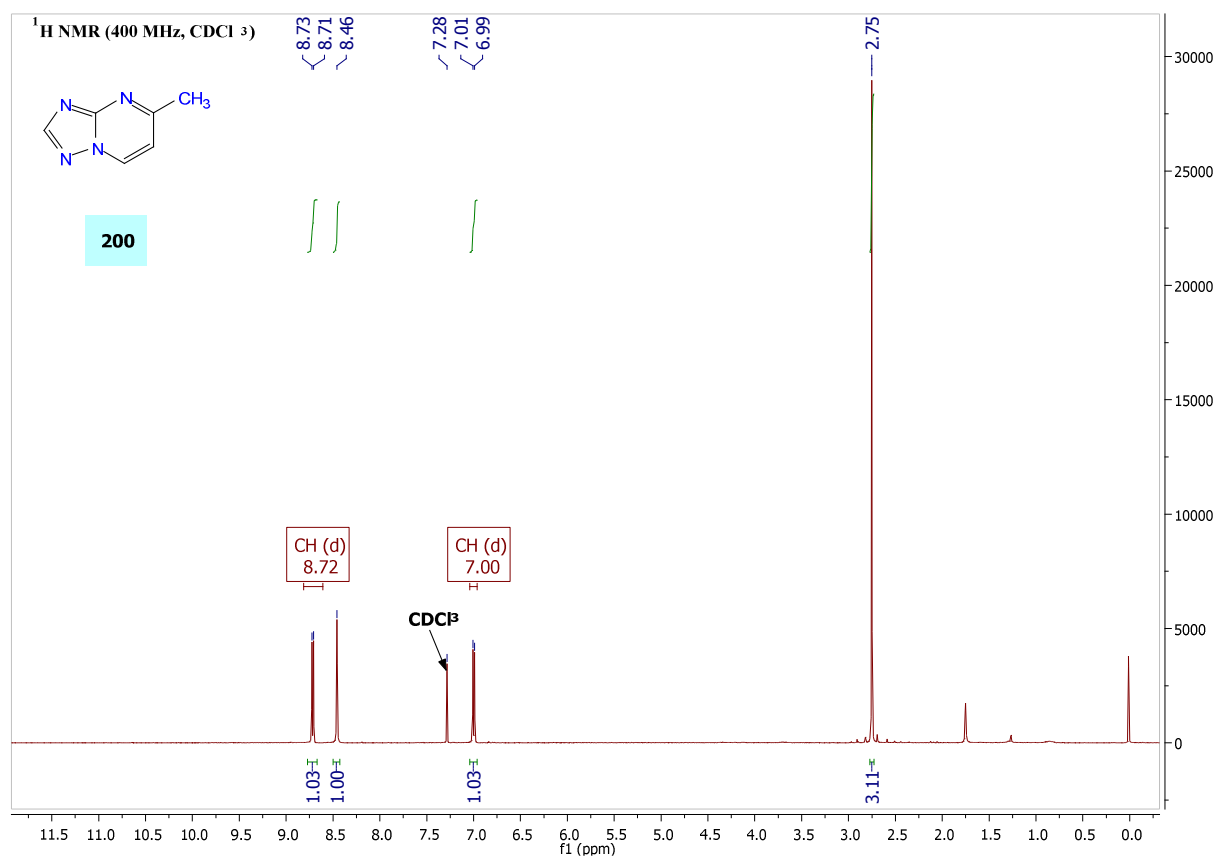
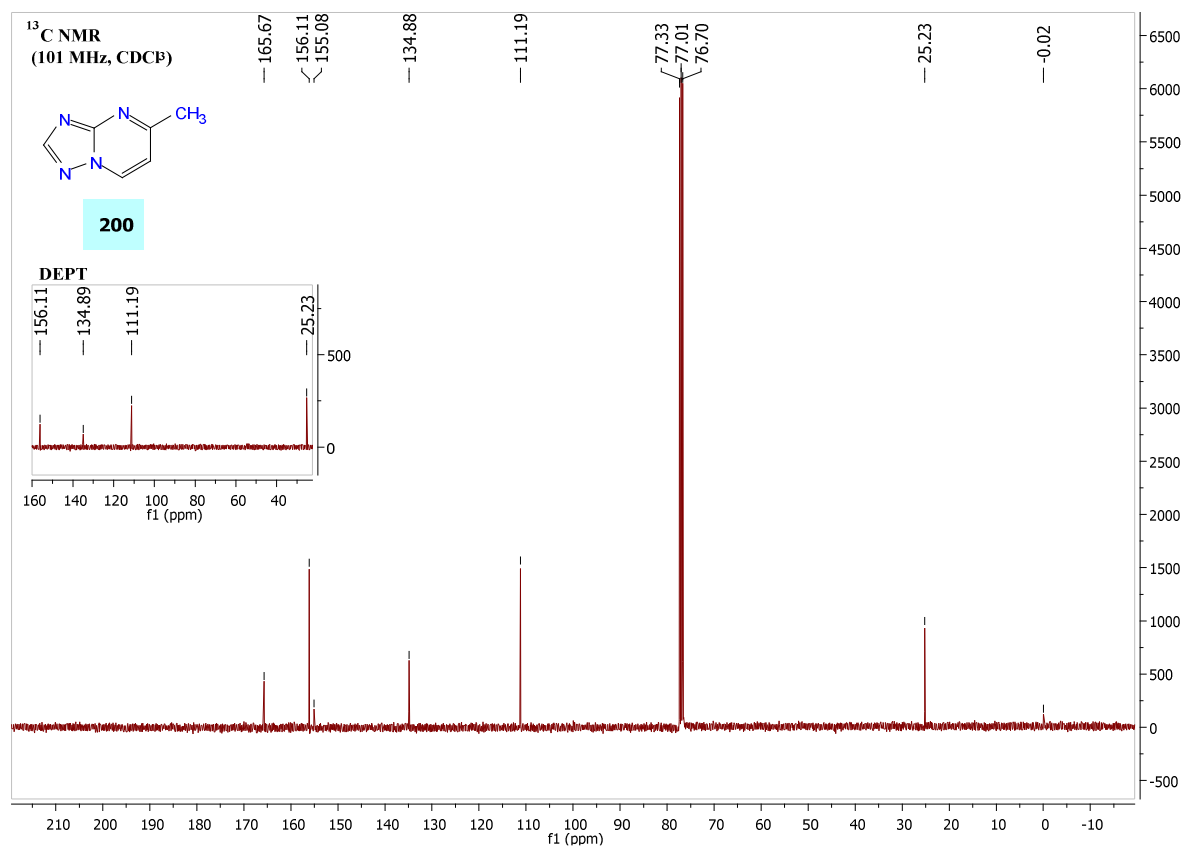


Schéma 89.

□ Spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C du Composé 200

La structure du produit obtenu **200** été identifiée en se basant sur les données spectrales (RMN ^1H et RMN ^{13}C). Ainsi, nous notons, en particulier, la disparition des signaux relatifs au groupe éthoxycarbonylméthyle (figures 96, 97 et 98).

La structure du composé **200** est confirmée grâce à une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

Figure 96. Spectre de RMN ¹H(CDCl₃) du composé 200Figure 97. Spectre de RMN ¹³C (CDCl₃) du composé 200

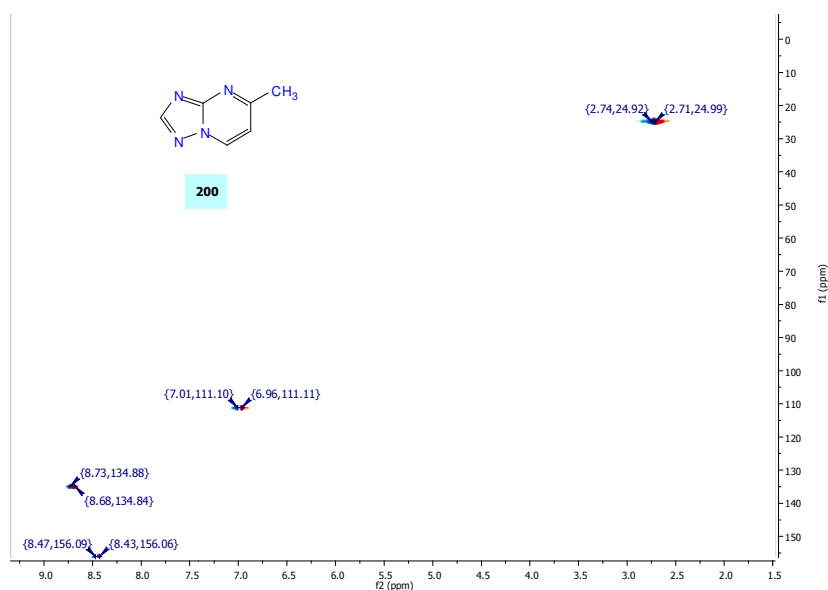


Figure 98. Spectre de 2D (corrélations Hétéronucléaires) du composé 200

□ Etude cristallographique du composé 200 :

L'analyse par diffraction des RX d'un monocristal, nous a permis de déterminer la structure complète de ce dérivé **200**. Il cristallise dans le système monoclinique. La détermination et l'affinement de la structure sont conduits dans le groupe d'espace $P2_1/c$ (figure 99). L'essentiel des résultats de cette analyse est exposé dans le tableau 19.

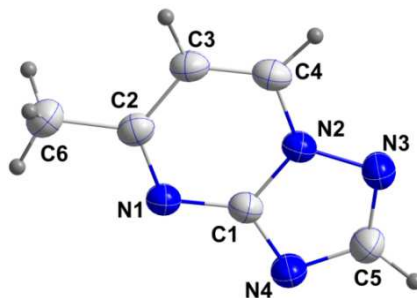


Figure 99. Représentation ORTEP de la structure du composé 200

Tableau 19. Tableau récapitulatif des données de l'étude spectrale du composé 200

Paramètres structuraux :		
Formule empirique		C ₆ H ₆ N ₄
Masse moléculaire (g/mol)		134.15
Couleur du cristal, forme		Block, colourless
Système cristallin		Monoclinique
Groupe spatial		<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
Dimensions de la cellule	a(Å)	3.8213 (1)
	b(Å)	18.0509 (5)
	c(Å)	9.0464 (3)
	β(°)	102.121 (1)
Volume (Å ³)		610.09(3)
Z		4
Densité (g/cm ³)		1.460
Coefficient d’adsorptionμ (mm ⁻¹)		0.810
F (000)		280
Taille du cristal (mm ³)		0.26 × 0.14 × 0.13
Conditions d’enregistrement :		
Température (K)		220
Diffractomètre		Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS
Données collectées de l’angle théta (deg)		4.90 to 72.63°
Refléctions collectées		9671
Condition d’affinement		
R(int)		0.053
Méthode d’affinement		Full-matrix least-squares on F ²
R [F2 > 2σ (F ²)]		0.040
wR(F ²)		0.114
Δρmax (e Å ⁻³)		0.22
Δρmin (e Å ⁻³)		-0.16

❑ Mécanisme réactionnel :

Les résultats obtenus, nous ont permis de proposer un mécanisme pour expliquer la formation du composé 201 (schéma 90):

✓ La bis (2-chloroéthyl) amine réagit comme amine secondaire sur la fonction ester du composé **185a** pour former une fonction amide (intermédiaire **[I]**)

✓ L'intermédiaire **[I]** peut subir une oxydation par l'oxygène de l'air, suivie, d'une élimination d'une molécule d'eau après ouverture du dioxétane formé, conduisant à l'intermédiaire **[II]**.

✓ En raison de la basicité du milieu réactionnel la molécule **II** subit une hydrolyse de la fonction amide pour conduire à l'intermédiaire α -cétoacide **[III]**.

✓ Une décarboxylation dans les conditions de la réaction, donne l'aldéhyde [IV] qui s'oxyde ultérieurement en acide carboxylique [V] qui subit une réaction de décarboxylation pour conduire au composé **201**.

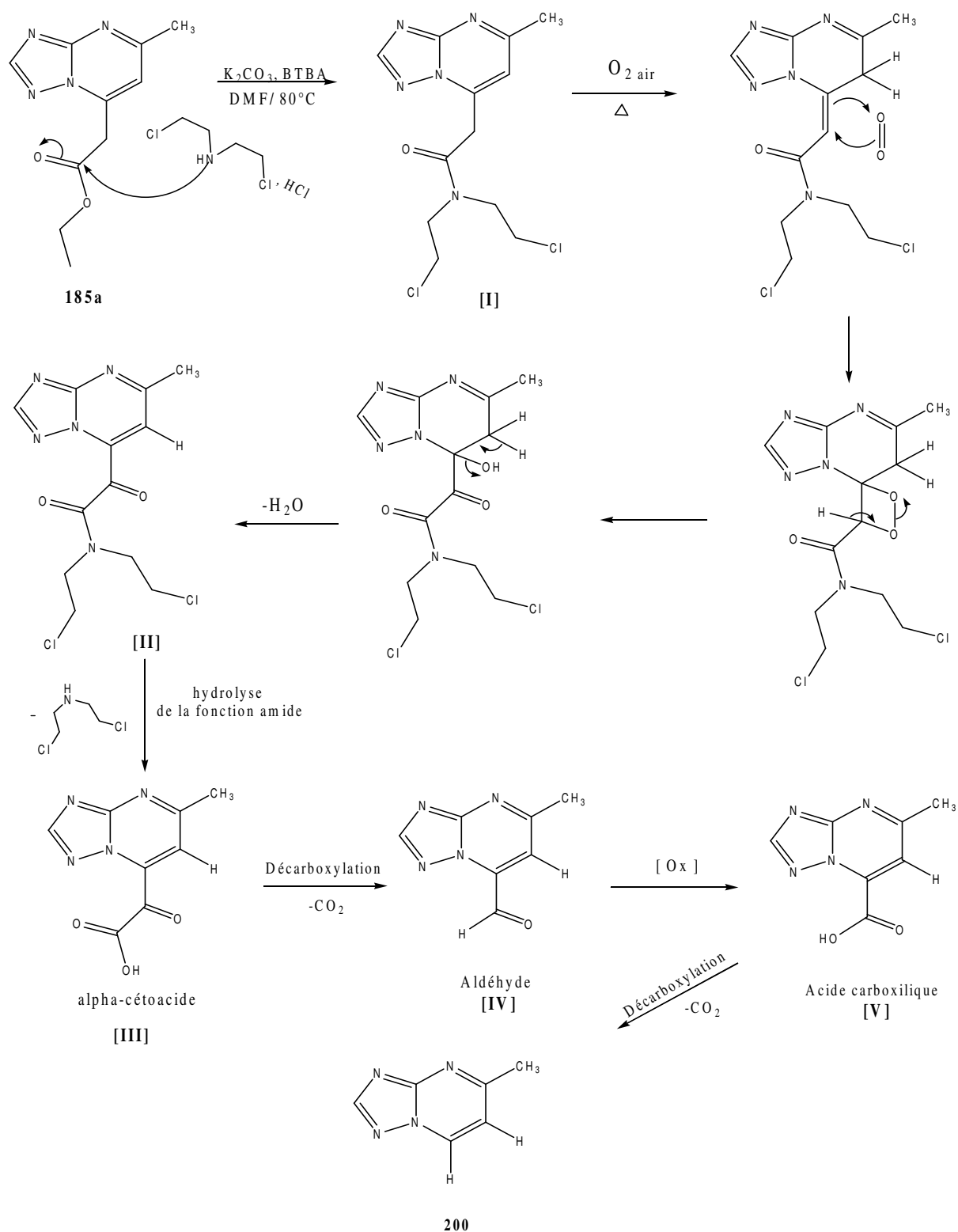


Schéma 90. Mécanisme réactionnel pour la formation du composé **200**

VI. Conclusion

Au cours de ce chapitre, nous avons mis au point la synthèse de différents dérivés de la 1,2,4- triazolo[1,5-*a*] pyrimidine, en utilisant des méthodes développées au sein de notre équipe, simples et efficaces.

Nous avons ensuite réalisé des réactions de condensation et d'alkylation qui sont via différents agents d'alkylations sur la 1,2,4- triazolo[1,5-*a*] pyrimidine, en introduisant divers groupements fonctionnalisés, sur les positions 7 du système bicyclique, ce qui nous a permis de mettre au point une chimiothèque riche et diversifiée en produits.

L'analyse de ces résultats montre une grande labilité de l'atome d'hydrogène du carbone α du groupe ester de la molécule **185** dans les conditions de la catalyse par transfert de phase (solide/liquide) et en présence de la potasse aqueuse dans l'acétone. En fait, suivant les méthodes décrites, nous avons obtenus des composés mono et bi-alkylés en position α du groupe ester avec la possibilité d'élimination du groupe ester. Les résultats que nous avons obtenus sont sensibles aux conditions opératoires de la réaction.

Les structures des composés obtenus ont été élucidées sur la base de données spectrale et confirmées grâce à des études cristallographiques.

Des mécanismes de formation de certains composés ont été également proposés.

***PARTIE II :
EVALUATION DES ACTIVITÉS :
ANTIBACTÉRIENNE, ANTIOXYDANTE ET
ANTICORROSION***

CHAPITRE I :

**EVALUATION DE L'ACTIVITÉ
ANTIBACTÉRIENNE ET ANTIOXYDANTE**

I. Introduction

Le stress oxydant résulte du déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants, au profit des premiers. Il est impliqué dans de nombreuses pathologies, comme cause ou conséquence. Bien que la relation entre le stress oxydatif et les maladies demeure imprécise, les radicaux libres sont produits en plus grandes quantités lors de certaines maladies dégénératives. Pour renforcer le système antioxydant spontané qui peut être défaillant dans certaines conditions, une supplémentation en molécules antioxydantes est nécessaire. En effet, Il devient indispensable d'intensifier l'effort de recherche pour développer de nouveaux médicaments ayant une capacité antioxydante importante.

Durant la seconde moitié du vingtième siècle, la découverte et l'utilisation de nombreux antibiotiques ont été à l'origine de quelques uns des plus grands succès de la médecine. Aujourd'hui, l'exposition de la population aux antibiotiques et la transmission inter-individuelle des souches résistantes se concrétisent par des taux élevés de multirésistance de certaines espèces bactériennes. La progression de cette multirésistance conjuguée à l'absence de réelles perspectives de découverte de nouveaux antibiotiques dans les prochaines années risque de conduire à une augmentation de la létalité de certaines infections bactériennes et représente donc une menace réelle pour l'avenir.

Dans ce chapitre, notre travail vise à étudier in vitro l'activité antioxydante de quelques molécules synthétisées dans notre laboratoire, en évaluant leur pouvoir piègeur (scavenger) vis-à-vis d'un radical libre relativement stable (DPPH) et/ou leur pouvoir de réduction du cation ferrique (FRAP).

Ainsi, Nous nous sommes intéressés à l'étude de l'activité antibactérienne de quelques composés synthétisés sur certains germes pathogènes.

II. Activité antioxydante

II.1. Introduction

L'activité antioxydante d'un composé correspond à sa capacité à résister à l'oxydation. Les antioxydants les plus connus sont le β -carotène (provitamine A), l'acide ascorbique (vitamine C), le tocophérol (vitamine E) ainsi que les composés phénoliques. En effet, les propriétés antioxydants sont attribuées en partie, à la capacité de ces composés naturels à

piéger les radicaux libres tels que les radicaux hydroxyles ($\text{OH}^\bullet$) et superoxydes ($\text{O}_2^\bullet$) [233-236].

Les antioxydants sont définis comme étant des composés réducteurs ou inhibiteurs des oxydants par l'inhibition de l'initiation ou de la propagation de la chaîne des réactions d'oxydation. Ils peuvent aussi se mêler dans le processus d'oxydation par réaction avec les radicaux libres, chélation des métaux catalyseurs et encore par l'intervention comme étant un délateur d'oxygène.

Dans ce cadre, notre étude s'est intéressée à l'évaluation des activités antioxydantes des molécules synthétisées en vue de leur valorisation en tant qu'antioxydants par deux méthodes différentes DPPH et FRAP.

II-2. Méthodes d'évaluation in vitro des propriétés antioxydants

Plusieurs méthodes sont utilisées pour évaluer, in vitro et in vivo, l'activité antioxydante par piégeage de radicaux différents, comme les peroxydes $\text{ROO}^\bullet$ par les méthodes ORAC (Oxygen Radical Absorbance Capacity) et TRAP (Total Radical-Trapping Antioxidant Parameter) [237]; les ions ferriques par la méthode FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power) [238]; ou les radicaux $\text{ABTS}^\bullet$ (sel d'ammonium de l'acide 2,2'-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonique) [239], ainsi que la méthode utilisant le radical libre DPPH $^\bullet$ (diphényl-picrylhydrazyle) [240] (tableau 20).

Tableau 20. Description de quelques tests antioxydants *in vitro* chimiques

Tests	DPPH ^[241,242]	ABTS ou TEAC [243, 244, 245]	FRAP ^[246, 247]	ORAC ^[248, 249]
Mécanismes réactionnels	Transfert d'électron majoritaire	Transfert d'électron et de proton	Transfert d'électron	Transfert de proton
Nature des molécules testées	Hydrophiles et lipophiles	Hydrophiles et lipophiles	Hydrophiles	Hydrophiles et lipophiles
Expression des résultats	CI ₅₀ en mg ou µmol équivalent Trolox®	CI ₅₀ en mg ou µmol équivalent Trolox®	CI ₅₀ en mg ou µmol équivalent Fe ²⁺	CI ₅₀ en mg ou µmol équivalent Trolox®
Avantages	- très facile à mettre en œuvre - peu couteux	- très facile à mettre en œuvre - cinétique de réaction très rapide - peu couteux	- très facile à mettre en œuvre - peu couteux	- facile à mettre en œuvre - couteux (nécessité d'un fluorimètre) - Utilisation d'un générateur de radicaux (ROO [•])
Inconvénients	- encombrement stérique de molécules à hauts poids moléculaires - interférences possibles à 515 nm - forte dépendance au pH et au solvant - radical inexistant <i>in vivo</i>	- produits de dégradation antioxydants - radical inexistant <i>in vivo</i>	- pH utilisé non physiologique - interférences possibles à 595 nm - interférences avec composés possédant E° < 0,77 V	- mécanismes de génération des ROO [•] non physiologique - interférences possibles des protéines

Parmi les tests les plus utilisés, nous présenterons ceux couramment cités et qui ont été utilisés au cours de notre étude : la méthode au DPPH (Diphényl Picrylhydrazyle) et la méthode de FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power).

↳ La méthode de DPPH

De point de vue méthodologique, le test au radical libre DPPH[•] est recommandé pour des composés contenant SH-, NH- et OH- groupes ^[250]. Il s'effectue à température ambiante, ceci permettant d'éliminer tout risque de dégradation thermique des molécules thermolabiles. Le radical DPPH en solution est coloré en violet. En présence d'antioxydant (donneurs de

proton); le radical DPPH est réduit en formant une liaison moléculaire stable (figure 100). Le produit réduit présente une coloration qui tire vers le jaune. On mesure à l'aide d'un spectromètre UV à 517 nm, la diminution de coloration de la solution qui est proportionnelle à la quantité d'antioxydant. L'activité antioxydante du produit est comparée à celle d'un antioxydant de référence en termes d'équivalence ou en termes d'inhibition.

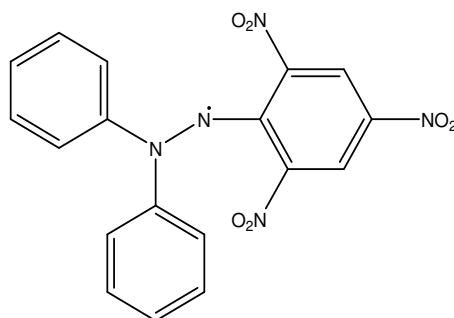


Figure 100. Structure chimique du radical libre DPPH• (2,2 DiPhenyle-1-Picryl-Hydrazyle)

Comme il n'existe pas de mesure absolue de la capacité antioxydante d'un composé, les résultats sont souvent portés par rapport à un antioxydant de référence, comme l'acide ascorbique (vitamine C), les antioxydants synthétiques BHT (butyl-hydroxy-toluène) ou le Trolox® (acide-6-hydroxy-2,5,7,8-tetramethylchroman-2-carboxylique), dont la structure moléculaire cyclique est similaire à celle de la vitamine E.

↳ La méthode de FRAP

Les métaux sont en général les meilleurs initiateurs de réactions en chaîne susceptibles de déséquilibrer la balance du stress oxydatif en faveur de prooxydants. Parmi ces métaux, le cation ferrique Fe^{3+} est le plus actif et on le retrouve souvent dans les aliments d'origine végétale ou animale. Le pouvoir réducteur d'une molécule vis-à-vis du cation ferrique peut être considéré comme un indicateur de son activité antioxydante. L'activité antioxydante, non enzymatique, d'inhibition de radicaux libres et de la peroxydation lipidique, est généralement contrôlée par des réactions d'oxydo-réduction; la méthode FRAP peut être une bonne méthode pour investiguer le pouvoir antioxydant d'une molécule en évaluant son pouvoir de réduction du cation ferrique.

Dans la méthode de FRAP, le dosage consiste à réduire le complexe tripyridyltriazine ferrique $[(\text{Fe(III)}-\text{TPTZ})]$ de couleur jaune en complexe ferreux $[(\text{Fe(II)}-\text{TPTZ})]$ de couleur

bleu, sous l'action d'un antioxydant par un transfert d'électron (figure 101). La variation de la coloration est mesurée 700 nm.

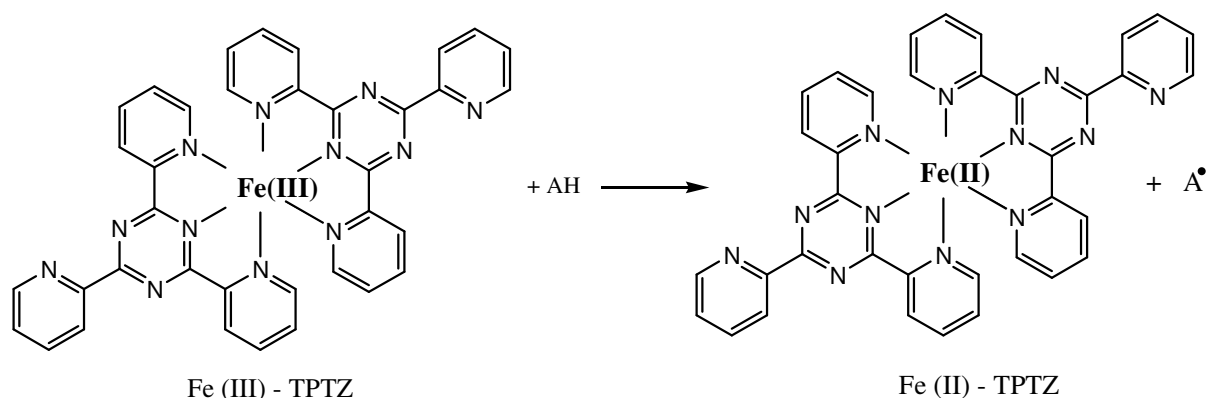


Figure 101. Mécanisme réactionnel du test FRAP

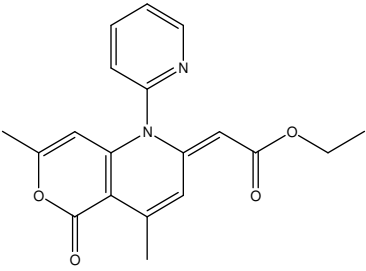
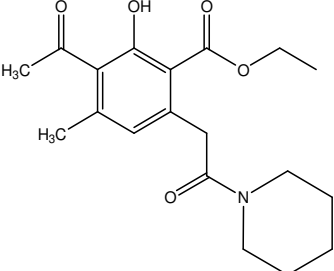
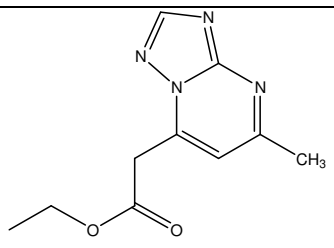
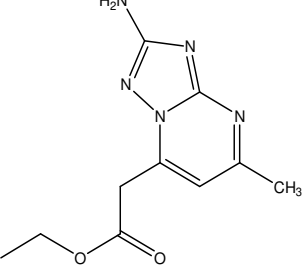
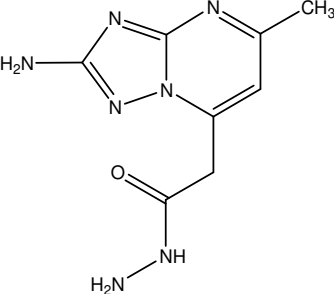
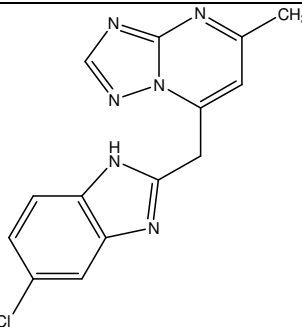
II-3. Matériel et méthodes

II-3-1. Produits à tester

Les tests de l'activité antioxydante de quelques composés synthétisés, présentés dans le tableau 21, ont été effectués au Laboratoire de pharmacologie et de toxicologie, Faculté de médecine et de pharmacie de l'Université Mohammed V.

Tableau 21. Structure des molécules testées

Référence	Désignations	Structures
147	<i>8-hydroxy-3,6-diméthyl-1-oxo- 1H-isochromene-5-carboxylate d'éthyle</i>	
149	<i>2-(2-acetyl-3-hydroxy-5-méthylphenyl) acétate d'éthyle</i>	

150	(E)- 2-(4,7-diméthyl-5-oxo-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrano[4,3-b]pyridin-2(5H)-ylidene)acétate d'éthyle	
153	3-acetyl-2-hydroxy-4-méthyl-6-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl)éthyl) benzoate d'éthyle	
185a	2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl}acétate d'éthyle	
185b	2-(2-amino-5-méthyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétate d'éthyle	
186b	2-(2-amino-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétohydrazide	
187b	7-((5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	

II-3-2. Test DPPH

La capacité des produits testés à réduire les radicaux libres fournis par le 2,2'-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) est déterminée selon la méthode de Sahin *et al.*,^[251]. Ces radicaux libres de couleur violette présentent une absorption maximale à 517 nm et passe au jaune lorsqu'ils sont réduits par un capteur de radicaux, ce qui conduit ainsi à une diminution de l'absorbance. Après plusieurs essais préliminaires, des gammes de concentration des produits à testés et des contrôle positifs (Quercétine, Butylhydroxytoluène (BHT)) ont été préparées dans le méthanol. 50µl de chaque concentration ou du méthanol (contrôle négatif) a été ajouté à 2 ml d'une solution DPPH préparée également dans le méthanol à raison de (60 µM). Après homogénéisation, Le mélange a été incubé à l'obscurité pendant 20 min à température ambiante en triplicata. La baisse d'absorption du DPPH dans la solution a été mesurée à 517 nm puis convertie en pourcentage de réduction du DPPH selon l'équation suivante :

$$\%I = (A_{\text{blanc}} - A_{\text{échantillon}}) / A_{\text{blanc}}$$

Avec : A_{blanc} : Absorbance du blanc et $A_{\text{échantillon}}$: Absorbance de l'échantillon.

La concentration responsable de 50% d'inhibition des radicaux DPPH (IC_{50}) est déterminée à partir du graphique représentant le pourcentage d'inhibition du DPPH en fonction des concentrations des produits et des antioxydants de référence^[252]. Les écart-types ont été calculés à partir de trois séries d'expériences.

II-3-3. Test FRAP

Ce test est basé sur le principe de réduction du Fe^{3+} présent dans le complexe Ferricyanure de potassium ($K_3Fe(CN)_6$) en Fe^{2+} . La capacité réductrice des échantillons testés est déterminée selon la méthode d'Oyaizu *et al.*^[253]. Différentes concentrations des produits étudiés et des contrôle positifs (Quercétine ; Butylhydroxytoluène (BHT)) ont été préparées dans le méthanol, puis 0.2 ml de chaque concentration a été mélangé avec 2.5 ml d'une solution tampon phosphate 0.2 M (pH 6.6) et 2.5ml d'une solution de ferricyanure de potassium $K_3Fe(CN)_6$ à 1%. Le mélange a été incubé à 50°C pendant 20min, puis 2.5 ml d'acide trichloroacétique à 10% est ajouté pour stopper la réaction. Les tubes sont ensuite centrifugés à 3000 rpm pendant 10min. Le surnageant (2,5 ml) a été mélangé à 2,5 ml de l'eau distillée et 0,5 ml de chlorure de fer ($FeCl_3$) à 0,1%. L'absorbance est mesurée à 700 nm contre un blanc semblablement préparé, en remplaçant le produit par du méthanol qui permet

de calibrer le spectrophotomètre. Le test a été réalisé en triplicata et la concentration responsable de 50% de son inhibition (IC_{50}) a été calculée.

II-4. Résultats et discussions

Les résultats obtenus lors de ces tests sont comparés avec les antioxydants synthétiques QUERCETINE et BHT. Pour chaque composé, les résultats correspondent à la moyenne de 3 expériences menées en parallèle.

Les IC_{50} ont été déterminées graphiquement à partir des graphes représentant les pourcentages d'inhibition en fonction de la concentration. L' IC_{50} est inversement proportionnelle à la capacité antioxydante d'un composé, parce qu'elle exprime la quantité d'antioxydant requise pour diminuer la concentration du radical libre de 50%. Plus la valeur d' IC_{50} est petite, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande.

Les résultats de pourcentage IC_{50} , DPPH et FRAP des standards et des produits synthétisés sont représentés dans le tableau 22.

Tableau 22. IC_{50} (mg/ml) des produits synthétisés et des antioxydants de référence

Produits synthétisé	FRAP	DPPH
147	2.24±0.07	2.28±0.032
149	4.21±0.09	2.02±0.011
150	3.98±0.14	2.68±0.183
153	8.70±0.23	9.08±0.258
185a	0.35±0.01	0.80±0.019
185b	0.41±0.10	1.47±0.012
186b	0.003±0.00	Test non valide (problème de solubilité)
187b	0.01±0.00	0.18±0.023
BHT	$(4.20 \pm 0.018) \times 10^{-3}$	$(7.02 \pm 0.02) \times 10^{-3}$
QUERCETINE	$(1.29 \pm 0.006) \times 10^{-3}$	$(2.06 \pm 0.01) \times 10^{-3}$

D'après les résultats obtenus, Il est clair que tous les composés ont une capacité antioxydante inférieure par rapport aux antioxydants standards (BHT et QUERCETINE), sauf

la molécule **186b** qui présente une IC_{50} de **3 $\mu\text{g/mL}$** pour réduire le Fe^{3+} présent dans le complexe Ferricyanure de potassium ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) en Fe^{2+} (FRAP), montrant, ainsi, une activité très importante qui est pratiquement inférieure à celle de la référence BHT qui a une IC_{50} de 4.2 $\mu\text{g/mL}$, et supérieure à celle de la référence QUERCETINE qui a une IC_{50} de 1.29 $\mu\text{g/mL}$ (figure 102).

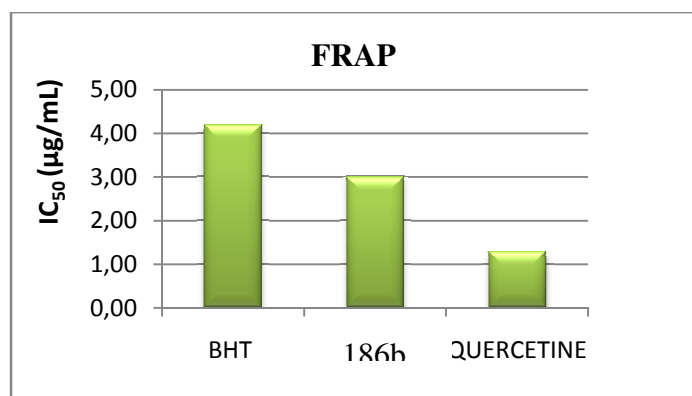


Figure 102. Valeurs d' IC_{50} (mg/mL) de la molécule 186b et les références (test FRAP).

Notons que suite à un problème de solubilité nous n'avons pas pu effectuer le test DPPH pour la molécule **186b**.

Pour le test DPPH, l' IC_{50} , la plus petite, a été obtenue avec le produit **187b**, qui rend le radical libre stable (2.2 diphényl-1-picrylhydrazyl) au diphenyl-picrylhydrazine jaune-coloré (DPPH) avec une IC_{50} de 0.18 mg/mL, présentant, ainsi, une activité antioxydante importante par rapport aux autres produits.

III. Activités antibactériennes

III-1. Introduction

Les bactéries sont des microorganismes unicellulaires. A l'inverse des virus, elles sont capables de se reproduire par division cellulaire, une cellule mère produisant deux cellules filles. Les bactéries colonisent tout notre corps. Beaucoup de bactéries sont utiles et même bénéfiques, ces bactéries opportunistes peuvent devenir dangereuses pour peu qu'elles soient en surnombre ou se trouvent au mauvais endroit et d'autres sont pathogènes. Elles se retransmettent par l'air, l'eau, le sol et les substances corporelles telles que le sang, les matières fécales, l'urine et les sécrétions. Elles ont des formes variables : bâtonnet, sphérique, ou encore spirille. Les bactéries ont généralement un diamètre inférieur à 1 μm ^[254].

Leur arrivée dans notre corps déclenche une réaction de notre système immunitaire. Les antibiotiques aident ce système à lutter contre les bactéries pathogènes sans endommager le corps ^[255].

L'objectif de cette expérimentation était d'évaluer *in vitro* l'activité antibactérienne de quelques produits synthétisés. Deux séries des molécules de différents dérivés ont fait l'objet de la présente étude, dans lesquelles, chaque série contient 4 produits synthétisés. Des différentes souches bactériennes sont utilisées.

L'étude de la première série des molécules a été réalisée au laboratoire de Biologie et des Pathologie Humaine de la Faculté des Sciences de Rabat, et la deuxième a été effectuée au laboratoire de bactériologie à L'Institut National d'Hygiène.

III-2. Matériel et méthodes

III-2-1. Micro-organismes et les antibiotiques de référence utilisés.

Les souches utilisées dans le présent travail sont largement rencontrées dans diverses pathologies chez l'homme. Il s'agit des espèces suivantes :

✓ **5 souches de référence :**

- *Escherichia coli*
- *Staphylocoque aureus*
- *Acinetobacter*
- *Pseudomonas aeroginosa*
- *Streptococcus fasciens*

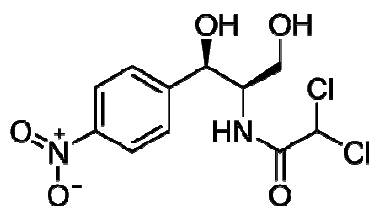
✓ **4 souches cliniques :** isolées à partir des urines de patients atteints d'infections urinaires

- *Escherichia coli BLSE*
- *Staphylococcus aureus MLSB*
- *Acinetobacter BLSE*
- *Klebsiella pneumonia BLSE*

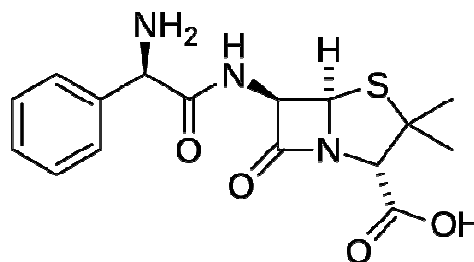
Tableau 23. micro-organismes utilisés pour l'étude de l'activité antimicrobienne

Bactéries Gram Positif	Bactéries Gram Négatif
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	<i>Escherichia coli</i> ATCC 4157
<i>Staphylococcus aureus</i> MLSB	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922
<i>Staphylococcus fasciens</i> ATCC 29 212	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853
	<i>Acinetobacter</i> ATCC
	<i>Escherichia coli</i> BLSE
	<i>Acinetobacter</i> BLSE

Structures des antibiotiques de référence :



Chloramphénicol

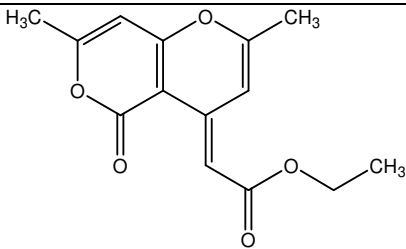
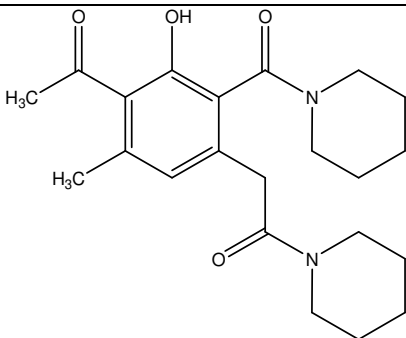
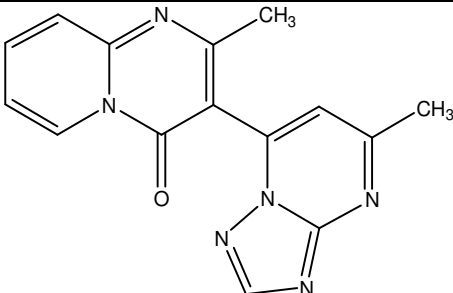
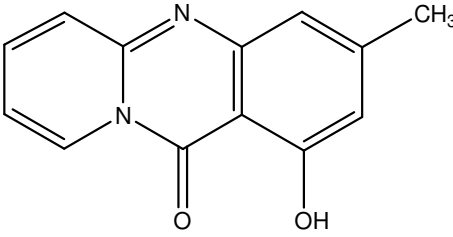
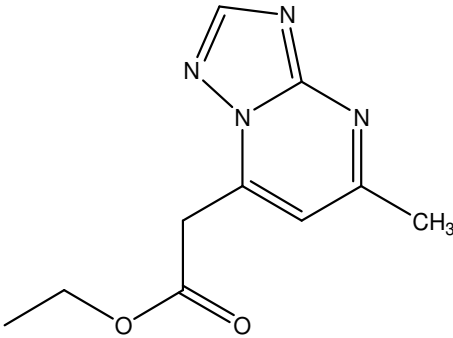


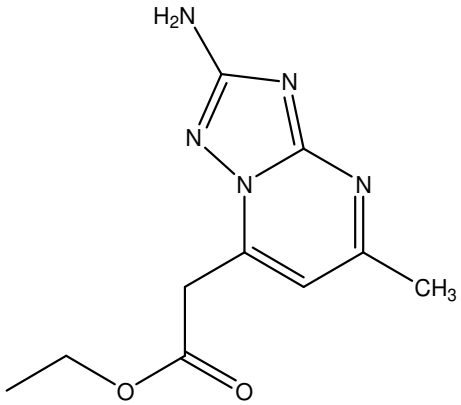
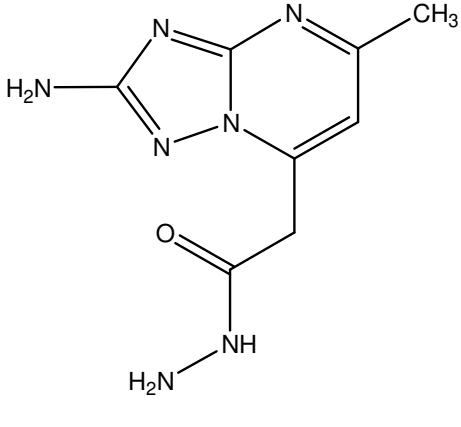
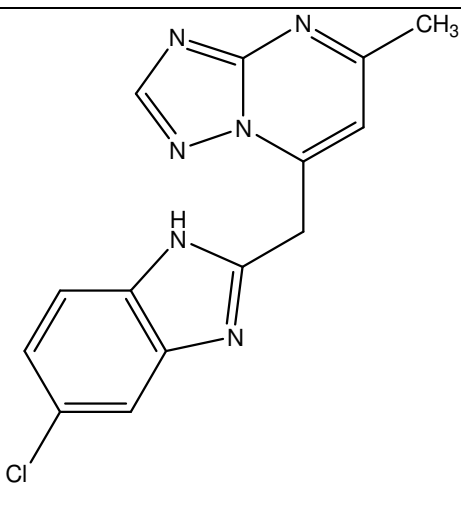
Ampicilline

III-2-2. Produits testés

Les produits testés (tableau 24) ont été synthétisés au laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique de la Faculté des Sciences de Rabat, (voir les chapitres II, III et IV de la première partie). L'étude de la série **I** a été réalisée au Laboratoire de Biologie et Pathologie Humaine de la Faculté des Sciences de Rabat. Alors que celle de la série **II** a été effectuée au Laboratoire de Bactériologie à L'Institut National d'Hygiène.

Tableau 24. Structure des molécules testées

	Référence	Désignations	Structures
SERIE I	151	2-[(4E)-2,7-diméthyl-5-oxo-4H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-4-ylidene]acétate d'éthyle	
	154	2-[4-acétyl-3-hydroxy-5-méthyl-2-(piperidine-1-carbonylméthyl)phenyl]-1-(piperidin-1-yl)éthan-1-one	
	164	2-méthyl-3-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one	
	168	1-hydroxy-3-méthyl-11H-pyrido[2,1-b]quinazolin-11-one	
	185a	2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl}acétate d'éthyle	

SÉRIE II	185b	2-(2-amino-5-méthyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétate d'éthyle	
	186b	2-(2-amino-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétohydrazide	
	187b	7-((5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine	

III-2-3. Méthodes d'évaluation de l'activité des antibactériens

Il existe Plusieurs techniques sont réalisables pour évaluer *in vitro* l'activité des antibactériens. Parmi eux deux méthodes sont couramment utilisées ^[256,257] :

↳ La méthode de dilution en milieu liquide :

La méthode de dilution est effectuée en milieu liquide. Elle consiste à mettre un inoculum bactérien fixe dans une série de dilution de l'antibiotique. Un tube sans antibiotique servira de témoin. Les tubes sont placés à l'étuve à 37°C. Après 24h d'incubation ^[258], ils sont observés macroscopiquement. Aux faibles concentrations, on constate un effet sub-inhibiteur, mais au fur et à mesure que les concentrations augmentent, et à partir d'une concentration seuil, l'effet devient inhibiteur, on parle d'une faible concentration de l'antibiotique pour laquelle l'effet bactéricide recherché est de 99.99% ^[259], c'est la Concentration Minimale Inhibitrice (CMI).

↳ La méthode de la diffusion sur gélose (antibiogramme) :

Elle est réalisée en déposant des disques en papier buvard (6mm de diamètre), imprégnés d'une concentration fixe d'antibiotique à tester. Ces disques sont déposés à la surface d'une gélose inoculée par une suspension bactérienne contenant une quantité fixe de bactéries (inoculum bactérien). Après une incubation à 35°C pendant 18-24 heures, il s'établit un gradient de concentration entre la culture bactérienne et la diffusion du disque et qui s'exprime par un diamètre d'inhibition de la culture ^[260-263], La zone d'inhibition circulaire est mesurée par le diamètre en mm, puis il sera possible de calculer la CMI de l'antibiotique pour la souche examinée en reportant ce diamètre sur une courbe de concordance. Ces courbes sont construites pour chaque antibiotique à partir d'échantillons représentatifs des différentes espèces bactériennes.

Dans notre travail, nous avons eu recours, à la méthode de diffusion en milieu solide, 18 mL du milieu en surfusion sont réparties dans des boites de pétri de 90 mm de diamètre afin d'obtenir une épaisseur de 4 mm. Avant solidification de la gélose, les boites ont été disposées sur une surface plane afin d'assurer une bonne uniformisation de la surface de la gélose.

III-2-4. Milieux de culture et Solvants

Les milieux utilisés pour l'entretien des souches et l'étude de la sensibilité bactérienne aux produits testés sont le milieu Breat Heart Infusion (BHI) et le milieu Mueller Hinton Agar

(MHA) qui sont standardisés par l'organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour la détermination de la sensibilité des bactéries aux antibiotiques.

Tableau 25. Composition des milieux de culture

Composition des milieux de culture			
<i>Milieu de Mueller Hinton Agar :</i>		<i>Breat Heart Infusion:</i>	
Infusion de 300 g de viande de bœuf (déshydratée)		Protéose peptone	10 g
Hydrolysate de caséine	17,5 g	Infusion de cervelle de veau	125 g
Amidon	1,5 g	Infusion de cœur de bœuf	5 g
Agar	10 g	Chlorure de sodium	5 g
Eau distillée	1000 ml	Phosphate dissodique	2,5 g
pH final	7,4	Glucose	2 g
		Eau distillée	1000 ml
		pH final	7,4

Les solvants utilisés pour la reconstitution des produits utilisés sont

- Diméthylsulfoxyde (DMSO)
- Eau physiologique 9 g/1000 ml
- Eau distillée

III-2-5. Méthodes

Pour préciser le niveau d'activité des produits synthétisés en déterminant la plus petite concentration du produit qui inhibe toute culture visible d'une souche bactérienne après 18 heures d'incubation à 37°C, nous avons eu recours à plusieurs techniques :

➤ Méthode de dilution en milieu solide

18 mL de milieu MHA sont coulés stérilement dans des boîtes de pétri contenant 2 mL de différentes dilutions des produits à tester, l'ensemble est homogénéisé. Une fois la gélose solidifiée, les boîtes sont conservées à +4°C jusqu'à la date d'utilisation (maximum une semaine); ainsi le produit peut diffuser uniformément dans la gélose.

Deux boîtes de gélosé sans produits sont considérées comme témoins pour chaque étude.

➤ Préparation des solutions mères des produits

Les solutions mères de la série I (Série II) sont préparées en dissolvant l'équivalent en poids de 32 mg (22mg) de matière active dans le volume minimal du solvant approprié 1,25 mL – 2 ,5 mL (0.44 ml), le volume final est ajusté à 6,25 mL (44 mL) avec de l'eau distillée.

Ces solutions mères contiennent l'agent à tester à la concentration de 5120 µg /mL (500 µg/mL), ce qui permet de préparer les solutions de travail.

➤ Préparation de l'inoculum

A partir d'une culture pure de 24 h sur milieu d'isolement, une suspension bactérienne dans l'eau physiologique stérile (0,9 %) a été préparée, et son opacité doit être équivalente à une densité optique de 0,08 à 0,10 lue à 625 nm. Pour les méthodes de diffusion en milieu solide la suspension bactérienne est diluée au 1/100^{ème}

➤ Ensemencement

↳ Pour la série I

Les boîtes contenant les différentes dilutions sont sorties du réfrigérateur et mises à l'étuve à 37°C pour être séchées. Les boîtes sont ensuiteensemencées par le dépôt en spot sur la surface de la gélose de 2 µl de chaque inoculum.

L'incubation se fait à 37°C pendant 18 à 24 heures.

Chaque test antibactérien a été associé à 1 ou 2 témoins, ces derniers étant des milieux ne contenant pas des produits. Les boîtes ont été ensuiteensemencées selon l'ordre suivant

- En premier lieu un premier témoin ;
- En second des boîtes contenant les diverses dilutions ;
- En dernier lieu un deuxième témoin pour vérifier s'il n'y a pas eu contamination pendant l'ensemencement.

↳ Pour la série II

L'ensemencement se fait par la méthode de Kirby-Baur, par écouvillonnage.

- Plonger un écouvillon stérile dans une suspension bactérienne et laisser s'imbiber.
- Le sortir du tube en l'essorant doucement sur la paroi.

- Ensemencer la boîte de Muller-Hinton dont l'épaisseur de la gélose est de 4 mm, en frottant l'écouvillon sur sa surface et en tournant la boîte 3 fois de 60° afin d'assurer une bonne distribution de l'inoculum.

- Laisser sécher les boîtes pendant 15 à 20 min.

- Incuber les boîtes à l'étuve à 37°C pendant 24 h.

➤ **Lecture**

- **diamètres de la zone d'inhibition**

Pour chaque souche, et pour chaque antibiotique, nous mesurons avec précision en millimètre le diamètre de la zone d'inhibition (figure 99), les résultats de l'antibiogramme indiquent alors si la bactérie est Sensible (S), Intermédiaire (I) ou Résistante (R) à l'antibiotique.

L'activité antibactérienne est considérée comme positive à partir d'un diamètre supérieur à 6 mm. Elle est évaluée généralement comme suit :

- **Très Forte activité** : diamètre ≥ 20 mm ;
- **Bonne activité** : diamètre entre 16-19 mm ;
- **Moyenne activité** : diamètre entre 11-15 mm ;
- **Faible activité** : diamètre ≤ 10 mm.

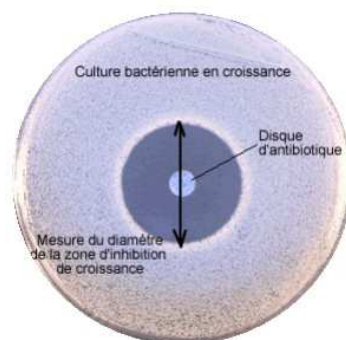


Figure 103. Détermination des diamètres de la zone d'inhibition

- **Concentration Minimale Inhibitrice CMI**

La CMI d'un antibiotique correspond à sa plus faible concentration qui inhibe in vitro la croissance visible d'une souche bactérienne. Cette concentration qui caractérise l'effet

bactériostatique d'un antibiotique sur une bactérie, varie en fonction du temps d'observation, du milieu et de la souche bactérienne. La CMI est exprimée en microgrammes par litre ($\mu\text{g/L}$) ou en milligrammes par litre (mg/L).

IV. Résultats et discussions

Les tableaux (26 et 27) et les figures (100 et 101) présentent les diamètres des zones d'inhibition des produits de synthèse des séries I et II testés vis-à-vis de différentes bactéries.

Tableau 26. Diamètre des Zones d'Inhibition (mm) de la série I des molécules synthétisées vis-à-vis de quatre souches bactériennes

	Série I						
	151	154	164	168	DMSO***	Amp**	Chlor*
<i>Escherichia coli</i>	12.75	17.25	11.2	23.25	-	11.2	18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	12.25	10.85	15.4	11.15	-	10.75	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	16.73	13.2	17.55	20.15	-	15	24
<i>Enterococcus fasciens</i>	23.35	24.75	17.65	19.25	-	11.75	20.75

Tableau 27. Diamètre des Zones d'Inhibition (mm) de la série II des molécules synthétisées vis-à-vis de différentes souches bactériennes

	Série II					
	185a	185b	186b	187b	DMSO***	Chlor*
<i>Escherichia coli</i>	10	12	10	10	-	18
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	12	8	-	12
<i>Staphylococcus aureus</i>	15	-	14	20	-	24
<i>Acinetobacter</i>	14	12	15	14	-	-
<i>Escherichia Coli BLSE</i>	16	10	15	13	-	19
<i>Acinetobacter BLSE</i>	-	-	-	16	-	-
<i>Staphylococcus aureus MLSB</i>	15	10	16	15	-	20
<i>Klebsiella pneumoniae BLSE</i>	-	10	14	10	-	-

*Chlor= Chloramphénicol (30 $\mu\text{g/mL}$), **Amp : Ampicilline (10 $\mu\text{g/mL}$), ***DMSO= Diméthylsulfoxyde (1%)

Les représentations graphiques des diamètres d'inhibition des bactéries étudiées vis-à-vis de différents antibiotiques des séries I et II sont regroupées dans les figures 105 et 106

Série I

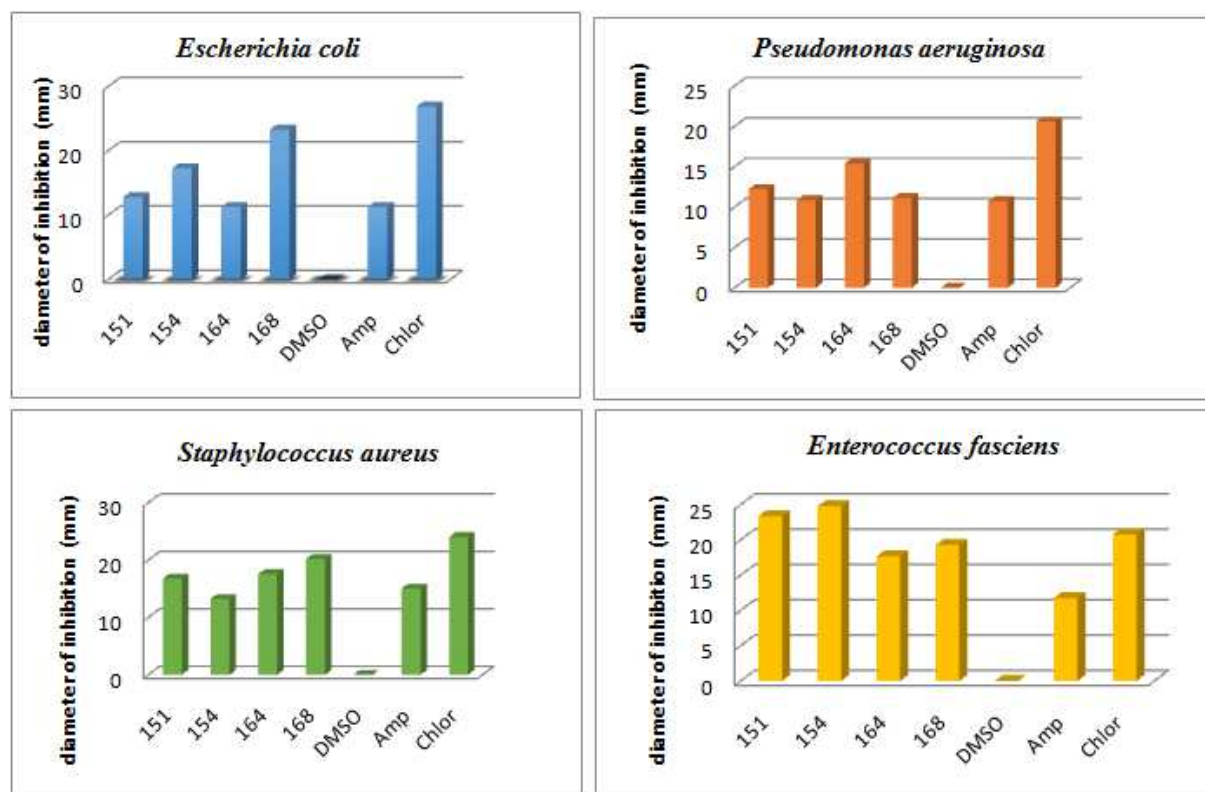


Figure 104. Résultats de l'activité antibactérienne des produits synthétisés de la série I vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

Série II

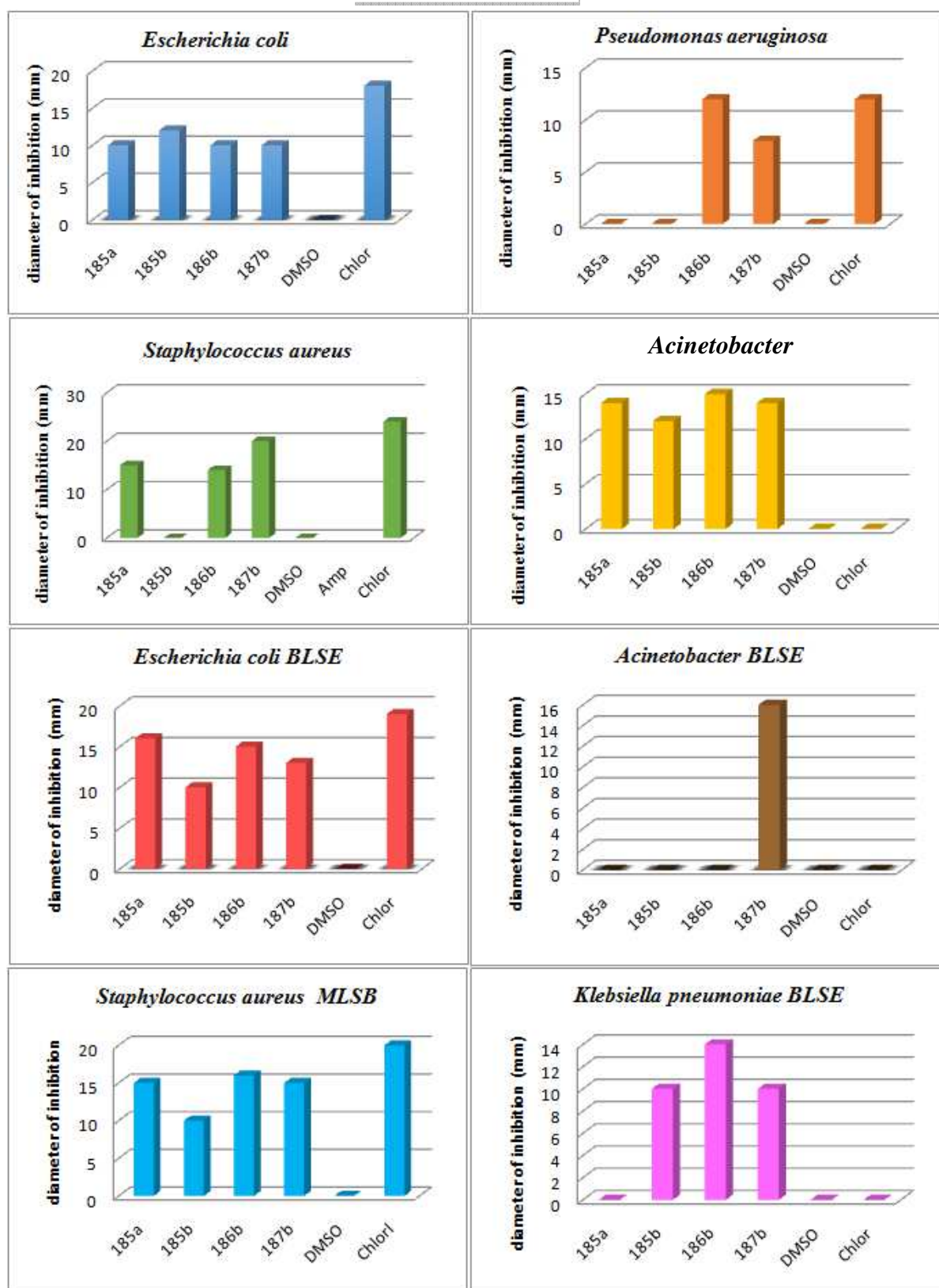


Figure 105. Résultats de l'activité antibactérienne des produits synthétisés de la série II vis-à-vis de différentes souches bactériennes.

Tableau 28. Résultats de la Concentration Minimale Inhibitrice des séries I.

	CMI (mg/mL) / Série I		
	151	154	168
<i>Escherichia Coli</i>	25	12.5	6.25
<i>Staphylococcus aureus</i>	12.5	25	12.5
<i>Enterococcus fasciens</i>	6.25	3.125	12.5

Tableau 29. Résultats de la Concentration Minimale Inhibitrice des séries II.

	CMI (µg/mL) / Série II				
	185a	185b	186b	187b	Chlor*
<i>Escherichia coli</i>	62.25	31.25	62.25	62.25	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	62.5	62.5	7.5
<i>Staphylococcus aureus</i>	31.25	-	31.5	15.62	2.5
<i>Acinetobacter ATCC</i>	62.5	62.5	31.25	31.5	0
<i>Escherichia Coli BLSE</i>	31.25	125	31.25	31.25	5
<i>Acinetobacter BLSE</i>	-	-	-	31.25	0
<i>Staphylococcus aureus MLSB</i>	31.25	125	31.25	31.25	3
<i>Klebsiella pneumoniae BLSE</i>	-	125	31.25	125	0

Les résultats mentionnés précédemment, montrent que les séries de produits testés semblent être doués d'une activité inhibitrice vis-à-vis des certaines classes de micro-organismes testées.

- ↪ Le solvant utilisé pour dissoudre les produits testés (DMSO) n'a pas montré d'effet sur la croissance des bactéries, dans la dilution utilisée (1%).
- ↪ Le diamètre d'inhibition est compris entre 10 et 23.35 mm (Tableaux 24 et 25).
- ↪ En comparant les diamètres d'inhibition et les valeurs de la concentration minimale inhibitrice (CMI), pour les molécules de la série I ou II, avec les antibiotiques utilisés comme témoins positifs (Chloramphénicol et Ampicilline), nous constatons

que les composés de la série **I** présentent les plus grands diamètres d'inhibition dans les souches bactériennes.

- ↳ Les résultats d'activités observés lors de l'évaluation des activités des molécules de la série **II** (triazolopyrimidine), montrent une activité moyenne vis-à-vis des souches bactériennes de référence, La meilleure activité est attribuée au composé **187b** contre les souches bactériennes à gramme positive *Staphylococcus aureus* avec une CMI= 15.62 µg/mL.
- ↳ Notons également, que le composé **187b** est la seule molécule qui a présenté une activité antibactérienne contre *Acinetobacter BLSE* avec une CMI= 31.25 µg/mL (un diamètre de 16 mm).
- ↳ La faible activité des certains composés lors de nos essais est peut être due au fait que la diffusion dans la gélose est nettement lente, ou à cause de la faible solubilité, ou à la résistance de certaines souches bactériennes.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons évalué, le pouvoir antioxydant et antibactérien de certains composés synthétisés. Les résultats de l'activité antioxydante ont révélé que le composé 2-(2-amino-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétohydrazide (**186b**) a présenté un pouvoir réducteur intéressant du Fe^{3+} présent dans le complexe Ferricyanure de potassium ($\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$) en Fe^{2+} (FRAP/ $\text{IC}_{50} = 3 \text{ µg/mL}$), montrant, ainsi, une activité très importante qui est pratiquement inférieure à celle d'un antioxydant de référence BHT ($\text{IC}_{50} = 4.2 \text{ µg/mL}$), et supérieure à celle du référence QUERCETINE ($\text{IC}_{50} = 1.29 \text{ µg/mL}$).

En parallèle, nous avons déterminé les concentrations minimales inhibitrices des produits synthétisés contre différents microorganismes de Gram positif et négatifs. Presque toutes les molécules préparées ont montré une activité modérée vis-à-vis des souches bactériennes étudiées.

CHAPITRE II :

***ETUDE DU POUVOIR
INHIBITEUR DE CORROSION***

I. Introduction

La corrosion est la dégradation du matériau par réaction chimique ou électrochimique avec l'environnement. La corrosion n'est pas seulement une source de gaspillage de matières premières et d'énergie, elle peut aussi provoquer des accidents aux conséquences graves et contribuer à la pollution de l'environnement.

La corrosion des métaux est due à une réaction d'oxydoréduction irréversible entre le métal et un agent oxydant contenu dans l'environnement. L'oxydation du métal implique la réduction de l'agent oxydant selon la réaction :



La durabilité des objets métalliques dépend principalement de leur résistance à la corrosion et à l'usure. Si la vitesse des réactions de corrosion est lente, et si on emploie des techniques de protection adéquates (traitement de surface, protection électrochimique, utilisation d'inhibiteurs, etc.), les matériaux peuvent remplir leur fonction pendant la durée de vie prévue pour une réalisation technique.

Conformément à la définition donnée par la National Association of Corrosion Engineers (NACE) "un inhibiteur c'est une substance qui retarde la corrosion lorsqu'elle est ajoutée à un environnement en faible concentration" [264].

Les inhibiteurs en milieu acide exigent un groupe polaire par lequel la molécule peut s'attacher à la surface métallique, ceux-ci incluent les groupes organiques : liaisons insaturées et/ou des hétéroatomes comme O, N et S et les groupements fonctionnels tels que : -NH, -N = N-, -C = N-, -CHO, R-OH [265-269].

Au cours de ce chapitre, nous examinons l'action de l'ajout d'inhibiteurs organiques de type « triazolopyrimidine » vis-à-vis la corrosion de l'acier doux en solution molaire d'acide chlorhydrique. Cette étude comprend : d'une part l'examen de l'influence des inhibiteurs sur les réactions électrochimiques partielles de corrosion à l'aide d'un couplage de mesures pondérales « gravimétriques », du tracé des courbes de polarisation et des diagrammes d'impédance électrochimique, et d'autre part la mise en évidence de l'importance du processus d'adsorption dans les interactions métal-inhibiteur.

II. Généralités

II-1. Définition

Selon la norme ISO 8044 ^[270], la corrosion est définie comme « l'interaction physicochimique entre un métal et son milieu environnant entraînant des modifications dans les propriétés du métal et pouvant conduire à une dégradation significative de la fonction du métal, du milieu environnant ou du système technique dont ils font partie. »



Les causes de la corrosion sont multiples et complexes et elles résultent d'interactions chimiques et /ou physiques entre le matériau et son environnement. La corrosion jusqu'à ce jour n'est pas complètement éclairée et cela est expliqué par les essais de laboratoire qui ne permettent pas de prévoir avec certitude le comportement d'un métal ou d'un alliage donné lorsqu'il est exposé à la corrosion et de même il n'y a pas de métal résistant, d'une manière générale un métal résiste à la corrosion dans des conditions bien déterminées. En général on peut résumer les différents processus de la corrosion comme ci-dessous :

- Corrosion chimique (sèche).
- Corrosion électrochimique (humide).
- Corrosion biochimique.
- Corrosion accompagnée d'érosion (mécanique).

II-2. Les facteurs de la corrosion

Les phénomènes de corrosion dépendent de plusieurs facteurs qui peuvent être classés en quatre groupes principaux tels que les :

- facteurs définissant les modes d'attaque (concentration du réactif, teneur en oxygène, pH du milieu, additions d'inhibiteurs, température, pression),
- facteurs métallurgiques (composition de l'alliage, procédé d'élaboration, impuretés, traitements thermiques, traitements mécaniques, additions protectrices),
- facteurs définissant les conditions d'emploi (état de surface, forme des pièces, sollicitations mécaniques, emploi d'inhibiteurs, procédés d'assemblage),

- facteurs dépendant du temps (vieillessement, tensions mécaniques, température, modification des revêtements protecteurs).

II-3. Différentes types de corrosion

D'après l'aspect du métal corrodé, différentes formes de corrosion peuvent être classées, la figure 106 schématise la distribution des réactions anodiques et cathodiques pour une corrosion uniforme et une corrosion localisée.

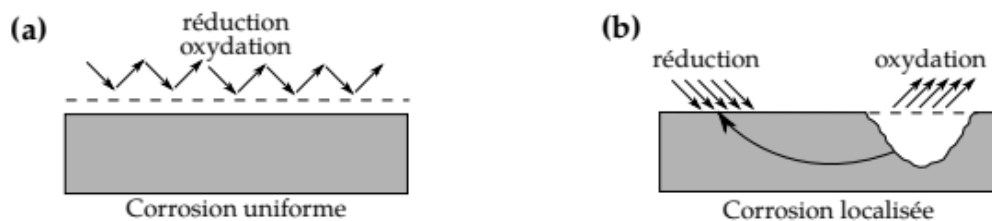


Figure 106. (a) une corrosion uniforme. (b) une corrosion localisée.

- **Corrosion généralisée :** De façon globale, la corrosion généralisée progresse sur l'ensemble de la surface du métal exposé au milieu corrosif. Si la progression de cette corrosion généralisée s'accomplit à une vitesse uniforme en tout point de la surface, on parle de corrosion uniforme. Si la progression des vitesses de corrosion est non homogène, on parle de corrosion localisée.
- **Corrosion localisée :** Contrairement à la corrosion généralisée, la corrosion localisée focalise l'attaque dans certains points discrets. L'amorçage est lié à la rupture du film passif^[271]. Les différentes formes de la corrosion localisée incluent :
 - la piqûre ;
 - la corrosion intergranulaire dans des joints de grains ;
 - la corrosion caverneuse dans une zone confinée ;
 - la propagation de fissures, en présence des contraintes

II-4. Inhibiteurs de la corrosion

Etant donné que la corrosion résulte de l'action de deux partenaires, le métal ou l'alliage d'une part, le milieu agressif d'autre part, il sera possible de lutter contre ces effets en agissant sur l'un ou l'autre des deux partenaires.

Les inhibiteurs de corrosion constituent un moyen de lutte original contre la corrosion des métaux et des alliages. L'originalité provient de ce que le traitement anticorrosion ne se fait pas sur le métal lui-même (choix du matériau intrinsèquement résistant à la corrosion), mais

par l'intermédiaire du milieu corrosif. Il ne s'agit pas, cependant, de modifier la nature de ce milieu, mais d'ajouter la formulation inhibitrice (molécule isolée, mélange de molécules) en faible quantité au milieu corrosif.

La définition d'un inhibiteur selon la norme ISO 8044 : « Substance chimique ajoutée au système de corrosion à une concentration choisie pour son efficacité, et qui entraîne une diminution de la vitesse de corrosion sans modifier de manière significative la concentration en agent corrosif contenu dans le milieu agressif ».

D'une manière générale un inhibiteur doit :

- abaisser la vitesse de corrosion d'un métal, sans en affecter les caractéristiques physicochimiques, en particulier la résistance mécanique (par exemple, risque de fragilisation par l'hydrogène en milieu acide) ;
- être stable en présence des autres constituants du milieu, en particulier vis-à-vis des oxydants ;
- être stable aux températures d'utilisation ;
- être efficace à faible concentration ;
- être compatible avec les normes de non-toxicité ;
- être peu onéreux.

II-4-1. Classification des inhibiteurs de corrosion

Les inhibiteurs de corrosion peuvent être classés selon différentes possibilités, celles-ci se distinguant les unes des autres de diverses manières, sont regroupées dans le diagramme de la figure 107.^[272]

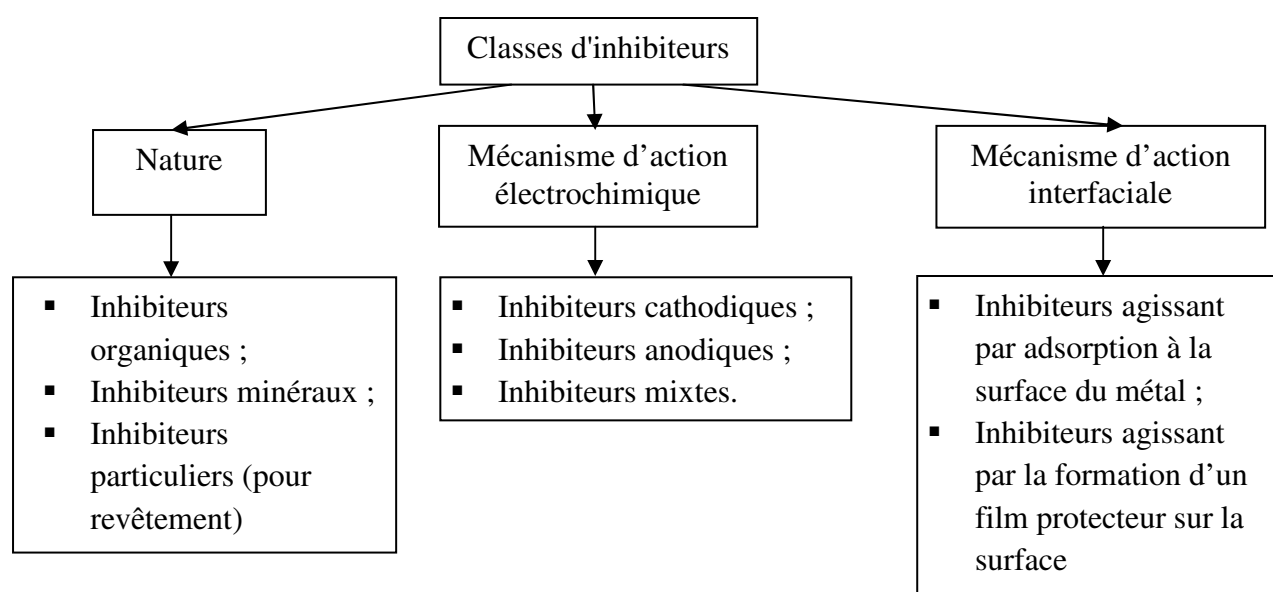


Figure 107. Classification des inhibiteurs de corrosion

a. Nature des molécules inhibitrices de corrosion

➤ Inhibiteurs organiques

Les molécules organiques sont promises à un développement plus que certain en termes d'inhibiteurs de corrosion : leur utilisation est actuellement préférée à celle des inhibiteurs inorganiques pour des raisons d'écotoxicité essentiellement. À partir d'une molécule « mère » possédant une certaine efficacité, il est toujours possible de synthétiser des composés de plus en plus complexes dans le but d'améliorer l'efficacité inhibitrice ou encore certaines propriétés physiques ^[273] (solubilité en milieu aqueux ou non aqueux, pouvoir mouillant, température d'ébullition...). Ils possèdent au moins un centre actif susceptible d'échanger des électrons avec le métal, tels que l'azote, l'oxygène, le phosphore ou le soufre. Les groupes fonctionnels usuels, permettant leur fixation sur le métal, sont :

- ✓ **La fonction amine (-NH₂)** : les composés azotés peuvent avoir des effets spécifiques tels que, l'effet de neutralisation ou d'alcalinisation du milieu corrosif, l'action filmante à la surface du métal et/ ou l'hydrophobisation de la surface du métal.
- ✓ **La fonction thiol (-SH)** : ces composés sont d'une utilisation moins courante que les précédents, quoiqu'ils puissent être largement aussi efficaces, notamment à température élevée qui entraîne une augmentation du taux de recouvrement de la surface métallique par cet inhibiteur ^[274]. L'inconvénient majeur résultant de l'emploi des composés soufrés en milieu acide, est le risque de décomposition avec formation de sulfure d'hydrogène favorisant la pénétration d'hydrogène et la fragilisation des aciers en particulier comme déjà cité par Smanio-Renaud dans ses travaux de thèse ^[275].
- ✓ **La fonction alcool (-OH)** : et la fonction carboxyle (-COOH) : ces composés organiques où l'oxygène est le centre actif responsable des propriétés inhibitrices sont peu nombreux au regard des composés azotés ou soufrés cités précédemment. Pour les fonctions (-OH), comme les alcools acétyléniques sont très utilisés en tant qu'inhibiteurs en milieu acide. Par ailleurs, les acides carboxyliques et carboxylates sont de bons inhibiteurs pour les aciers ordinaires, et, dans une moindre mesure, pour l'aluminium et le cuivre. Ils ont l'avantage de ne pas être dangereux s'ils sont utilisés à faible concentration et ne présentent pas de toxicité apparente.

➤ Inhibiteurs inorganiques

Les molécules minérales sont utilisées le plus souvent en milieu proche de la neutralité, voire en milieu alcalin, et plus rarement en milieu acide. Ces composés sont ioniques et ce sont leurs produits de dissociation dans l'eau qui assurent les phénomènes d'inhibition (anions ou cations). Les principaux anions inhibiteurs sont les oxo-anions de type MeO_4^{x-} ,

tels les chromates, molybdates, tungstates, vanadates... Les cations sont essentiellement Ca^{2+} et Zn^{2+} et ceux qui forment des sels insolubles avec certains anions tels que l'hydroxyle OH^- [276]. Le nombre de composés en usage à l'heure actuelle va en se restreignant, car la plupart des produits efficaces sont bannis pour des raisons environnementales.

b. Mécanismes d'action électrochimique

Les inhibiteurs de corrosion peuvent aussi être classés en fonction de leur mode d'action électrochimique. On distingue alors [277]: les inhibiteurs anodique, cathodique ou mixte (regroupant alors les deux premières propriétés). L'inhibiteur de corrosion forme une couche barrière sur la surface métallique, qui modifie les réactions électrochimiques en bloquant soit les sites anodiques (siège de l'oxydation du métal), soit les sites cathodiques (siège de la réduction de l'oxygène en milieu neutre aéré ou siège de la réduction du proton H^+ en milieu acide).

c. Mécanismes d'action interfaciale (d'inhibition)

Le mécanisme d'action d'un inhibiteur peut être considéré sous deux aspects :

- Un aspect où l'inhibiteur intervient dans les processus fondamentaux de la corrosion,
- Un aspect où l'inhibiteur intervient dans la structure interfaciale.

De plus, le mécanisme d'action d'un inhibiteur peut subir des variations en fonction des caractéristiques du milieu, notamment le pH.

II-4-2. Techniques d'essais électrochimiques

Les méthodes d'étude des inhibiteurs de corrosion sont celles de la corrosion d'une manière générale. Ces méthodes peuvent être électrochimiques ou non électrochimiques. Parmi ces méthodes on peut citer :

a. Méthode gravimétrique

Cette méthode relativement simple, ne nécessite pas un appareillage important, mais ne permet pas l'approche des mécanismes mis en jeu lors de la corrosion. Elle consiste à exposer des échantillons de surface (S) dans un milieu corrosif maintenue à température constante pendant un temps (t), et à mesurer la différence de masse des échantillons avant m_i et après m_f chaque essai.

La vitesse de corrosion est donnée par la relation suivante :

$$V_{corr} = \frac{\Delta m}{t.s}$$

- V_{corr} peut être exprimé en $\text{mg}/\text{cm}^2.\text{min}$
- $\Delta m = m_i - m_f$ perte de masse exprimé en mg
- S : surface de l'échantillon exposé en cm^2
- t : temps d'immersion en min

L'efficacité inhibitrice est mesurée par la relation suivante :

$$EI \% = \frac{V_{\text{corr}} - V_{\text{corr}}^{\text{inh}}}{V_{\text{corr}}} \times 100$$

Avec V_{corr} et $V_{\text{corr}}^{\text{inh}}$ sont les vitesses de corrosion de l'échantillon après immersion dans la solution respectivement sans et avec inhibiteur.

b. Méthodes électrochimiques

Les méthodes électrochimiques permettent la caractérisation de l'interface métal/électrolyte. L'aspect plus quantitatif (courbes de polarisation à vitesse de balayage modérée, spectroscopie d'impédance électrochimique,...) permet, d'accéder à des vitesses de réaction et des valeurs de paramètres physiques décrivant l'état du système (capacité de double couche, résistance de transfert, capacité du film,...). Les méthodes électrochimiques peuvent être classées selon deux groupes distincts : les méthodes stationnaires et les méthodes non-stationnaires dites transitoires.

- ✓ **Méthodes stationnaires (courbes de polarisation)** : Cette méthode permet de déterminer d'une façon précise les paramètres électrochimiques d'un métal au contact d'un électrolyte à savoir : la vitesse instantanée de corrosion I_{corr} , le potentiel de corrosion E_{corr} , les pentes de Tafel, la résistance de polarisation R_p , les courants limites de diffusion. Elle donne des mesures rapides et sa mise en œuvre est relativement simple.
- ✓ **Méthodes transitoires (la spectroscopie d'impédance électrochimique SIE)**

La spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE) est une technique transitoire, qui permet d'avoir des informations sur les étapes élémentaires du processus électrochimique global, se déroulant à l'interface électrode/électrolyte qui y prennent place en termes de circuits électriques équivalents. Ces circuits ont une impédance qui peut être mesurée expérimentalement et qui dépend de la fréquence de l'excitation sinusoïdale de l'électrode. Les différents processus (transfert de charge, diffusion, adsorption,...) sont symbolisés par des éléments électriques équivalents (résistance, capacité, ...) qui sont placés en parallèle en série dans un circuit dont on tire la fonction de transfert. A partir de cette fonction on simule des courbes d'impédance que l'on cherche à faire correspondre avec les courbes expérimentales en faisant varier les paramètres des éléments électriques équivalents.

III. Etude de l'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu acide par deux dérivés de triazolopyrimidine

La corrosion dépend d'un système extrêmement complexe dont les effets se manifestent. Pour connaître le type de corrosion auquel on se trouve confronté, il est nécessaire de faire appel à plusieurs méthodes expérimentales pour déterminer le taux de corrosion et la nature des mécanismes intervenant lors de l'attaque du métal.

Pour notre part, nous avons utilisé des méthodes électrochimiques associées aux mesures gravimétriques pour l'étude de la corrosion de l'acier doux. Nous nous sommes intéressés à l'étude de l'effet inhibiteur de deux composés hétérocycliques dérivés de composés de la triazolo[1,5-*a*]pyrimidine.

III-1. Matériel et solution utilisés

Un acier doux a été utilisé sous forme de feuilles de dimensions 1,5 cm × 1,5 cm × 0,5 cm. Sa composition chimique est donnée dans le Tableau 30.

Tableau 30. Teneur en masse des impuretés présentes dans l'acier doux.

Eléments	Fe	C	Mn	P	Si
% en masse	98.96	0.05	0.6	0.36	0.03

Les échantillons d'acier doux étaient nettoyés à l'acétone, séchés et stockés à l'air sec, dans un dessiccateur.

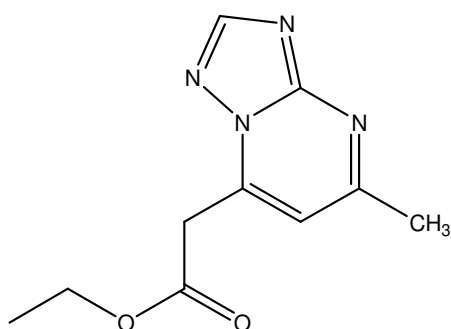
Lors de cette étude expérimentale, le système électrochimique métal / solution considérée est composé par :

- Une électrode d'acier de carbone.
- Un milieu d'acide.
- Nous avons étudié l'effet du composé sur le taux d'inhibition de la corrosion de l'acier en milieu HCl 1M.

La concentration en acide chlorhydrique est tenue à 1mol/l, obtenue par dilution de l'acide concentré ; d=1,19 et 37% en poids de marque Riedel de Haen avec l'eau distillée. La température est fixée à 35°C. L'addition des composés à des concentrations entre 10^{-3} et 10^{-6} M.

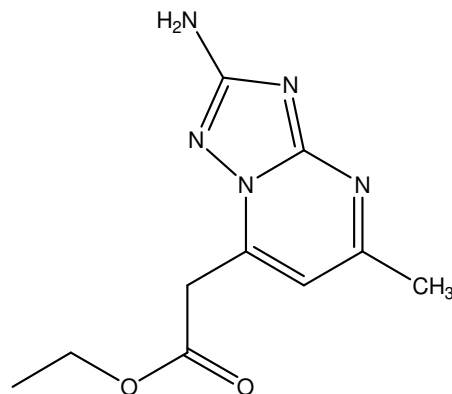
III-2. Inhibiteurs utilisés

Les structures des composés inhibiteurs testés sont présentées dans la figure 108.



2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl}acétate d'éthyle

185a



2-(2-amino-5-méthyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétate d'éthyle

185b

Figure 108. Structures moléculaires des inhibiteurs testés.

III-3. Résultats et discussion

III-3-1. Mesures de perte de masse

Dans l'expérience gravimétrique, un coupon en métal (acier doux) pesé précédemment était complètement immergé dans 100ml Solution d'HCl 1 M sans et avec différentes concentrations de **185a** et **185b** dans un bécher ouvert. Le bécher était inséré dans un bain-marie maintenu à 35°C. À partir des résultats de perte de masse, l'efficacité d'inhibition (E%) du l'inhibiteur et le degré de couverture de surface (θ) ont été calculés à l'aide des équations suivantes ^[278]:

$$E\% = (1 - w_0 / w_i) * 100$$

$$\theta = E\% / 100$$

Où w_0 et w_i sont les pertes de masse de l'acier en l'absence et en la présence de l'inhibiteur in 1M HCl, θ représente le degré de couverture de surface de l'inhibiteur.

Les valeurs d'efficacité d'inhibition en pourcentage et du taux de corrosion obtenues par la méthode de perte de masse pour différentes concentrations des composés **185a** et **185b** à 35°C sont résumées dans le tableau 31.

Tableau 31. Vitesse de corrosion (CR) et efficacités inhibitrices (E_w) de différents composés triazolopyrimidines à différentes concentrations (C) dans HCl (1M) à $T=35^\circ\text{C}$.

Inhibiteur	Concentrations (mol/l)	W ($\text{mg.cm}^{-2}\text{h}^{-1}$)	E_w (%)	Couverture de surface (θ)
1M HCl	--	0.91	--	--
185a	10^{-6}	0.22	76	0.76
	10^{-5}	0.18	80	0.80
	10^{-4}	0.14	85	0.85
	10^{-3}	0.11	88	0.88
185b	10^{-6}	0.14	85	0.85
	10^{-5}	0.15	89	0.89
	10^{-4}	0.07	92	0.92
	10^{-3}	0.04	96	0.96

L'examen des valeurs du tableau 31 indique clairement une diminution nette du taux de corrosion de l'acier doux en présence des inhibiteurs étudiés **185a** et **185b**. Ainsi, leur efficacité d'inhibition est augmentée pour atteindre une valeur maximale de 88% pour **185a** et 96% pour **185b** à 10^{-3}M .

Nous pouvons interpréter ces résultats par la présence des noyaux bi-cycliques et des hétéroatomes qui facilitent le processus d'adsorption. La variation du degré de couverture de surface et du taux de corrosion en présence de ces deux composés peut être attribuée à l'ajout d'un autre atome d'azote dans la structure **185b**, par conséquent, l'efficacité augmente de 88% pour **185a** à 96% pour **185b** à une concentration de 10^{-3}M .

III-3-2. Paramètres thermodynamiques du processus d'adsorption

➤ Isotherme d'adsorption

L'inhibition de la corrosion au moyen de ces composés organiques résulte de leur adsorption à la surface du métal. Ces phénomènes d'adsorption peuvent être décrits par deux principaux types d'interaction chimisorption et physisorption. Ces deux types d'adsorption sont influencés par la nature et la charge du métal, la structure moléculaire de ces composés organiques et le type d'électrolyte.

L'adsorption est un phénomène de surface universel car toute surface est constituée d'atomes n'ayant pas toutes leurs liaisons chimiques satisfaites. Cette surface a donc tendance

à combler ce manque en captant atomes et molécules se trouvant à proximité. Deux types d'interaction sont principalement responsables de la liaison inhibiteur/surface métallique, il s'agit de la physisorption (formation de liaisons faibles) et la chimisorption. Ces deux types d'adsorption sont influencés par la nature et la charge du métal, la structure chimique du produit organique et le type d'électrolyte ^[279]. L'ensemble des modes d'adsorption possibles est représenté sur la figure 109.

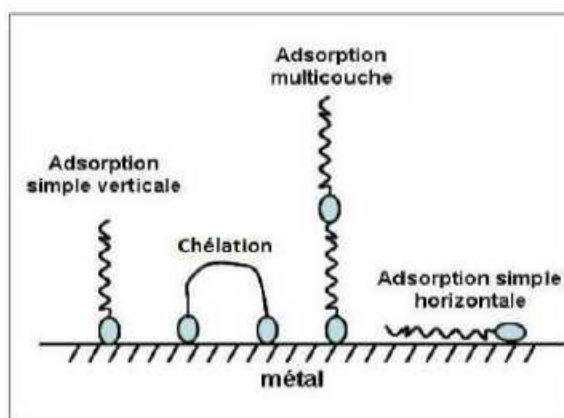
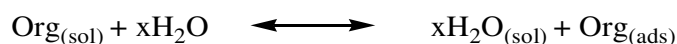


Figure 109. Représentation schématique des modes d'adsorption de molécules organiques inhibitrices sur une surface métallique.

De plus, les molécules de H_2O de solvant peuvent être adsorbées à l'interface métal / solution. Par conséquent, l'adsorption de composés organiques inhibiteurs de la solution aqueuse peut être considérée comme un processus de quasi-substitution entre les molécules organiques de la phase aqueuse $Org_{(sol)}$ et les molécules d'eau à la surface de l'électrode $H_2O_{(ads)}$ ^[280].



Où x est le nombre de molécules d'eau modifiées par un inhibiteur organique. L'isotherme d'adsorption peut donner des informations sur les propriétés des inhibiteurs testés. Les valeurs de degré de couverture de surface (θ) des inhibiteurs étudiés sont calculées afin de déterminer l'isotherme d'adsorption.

Dans cette étude, les valeurs de degré de couverture de surface (θ) pour les concentrations d'inhibiteurs vont de 10^{-3} M à 10^{-6} M dans des solutions de HCl 1 M pour les inhibiteurs de **185a** et **185b** sont présentées dans le tableau 28.

L'isotherme d'adsorption de Langmuir est décrite par les équations suivantes:

$$\frac{\theta}{1-\theta} = K_{ads} C_{inh}$$

$$\frac{C_{inh}}{\theta} = \frac{1}{K_{ads}} + C_{inh}$$

Où K_{ads} est la constante d'équilibre d'adsorption, C_{inh} est la concentration d'inhibiteur et θ est le degré de couverture de la surface. La figure 110 montre les graphiques de C_{inh} / θ en fonction de C_{inh} et la corrélation linéaire estimée est obtenue pour **185a** et **185b**.

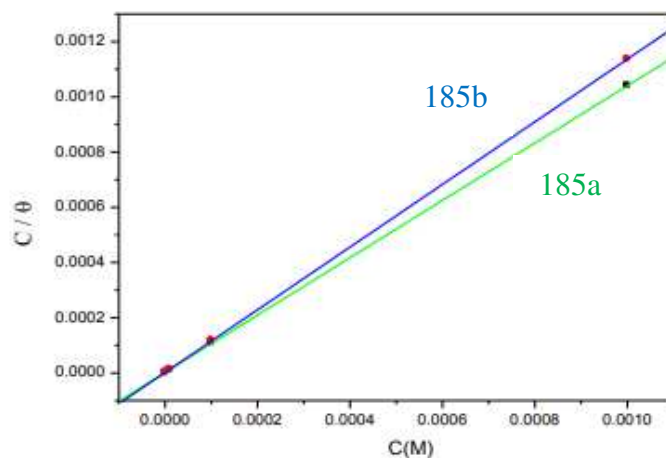


Figure 110. Diagramme isotherme d'adsorption de Langmuir pour acier doux dans HCl 1M à différentes concentrations de 185a et 185b.

Les fortes corrélations ($R^2 = 0,99999$ et $R^2 = 0,99998$) confirment la validité de cette approche. La constante d'équilibre d'adsorption (K_{ads}) s'établit à $5,58E5 \text{ M}^{-1}$ pour **185a** et à $5,71E5 \text{ M}^{-1}$ pour **185b** (Tableau 31), ce qui suggère que les molécules d'inhibiteur adsorbées forment une monocouche à la surface de l'acier doux et qu'il n'existe aucune interaction entre les molécules inhibitrices adsorbées ^[281]. D'autre part, la valeur élevée de la constante d'équilibre d'adsorption reflète la forte capacité d'adsorption de **185a** et **185b** sur une surface d'acier doux ^[282,283]. L'énergie libre standard d'adsorption (ΔG°_{ads}) peut être déterminée à l'aide de l'équation suivante:

$$\Delta G^\circ_{ads} = -RT \ln(55.5 K_{ads})$$

Où R est la constante des gaz ($8.314 \text{ J K}^{-1} \text{ mol}^{-1}$), T est la température absolue (K), la valeur 55.5 est la concentration en eau de la solution exprimée en M et $K_{ads} = 55,5 K_{eq}$.

Tableau 31. Paramètres thermodynamiques pour l'adsorption de 185a et 185b dans HCl 1 M sur l'acier doux à 35°C.

Inhibiteur	Pente	$K_{ads} (M^{-1})$	$-\Delta G^{\circ}_{ads} (kJ.mol^{-1})$	R^2
185a	1.04	5.58E5	44.15	0.99998
185b	1.13	5.71E5	43.20	0.99999

La valeur ads de ΔG° est calculée à - 44,15 kJ.mol⁻¹ pour **185a** et -43.20 kJ.mol⁻¹ pour **185b**.

Afin d'interpréter la nature et le caractère d'adsorption, Bransoi *et al.* [284] ont estimé G°_{ads} comprise entre 0 jusqu'à -20 KJ/mol, il y a action électrostatique réciproque entre les molécules chargées et le métal ce qui entraîne la physisorption (adsorption physique). Par contre, Moretti *et al.* [285] ont montré que des valeurs plus négatives que -40 KJ/mol impliquent un partage ou un transfert d'électrons entre les sites actifs de l'inhibiteur et les orbitales « d » vacantes du métal pour former une liaison de coordination (liaison covalente), il s'agit d'une chimisorption.

Les valeurs de ΔG° calculées dans cette étude sont comprises entre 44,15 kJ.mol⁻¹ et 43,20 kJ.mol⁻¹, ce qui suggère que l'adsorption de nos inhibiteurs présente le type d'interactions: chimisorptions [286].

III-3-3. Études d'inhibition de la corrosion

➤ Mesures de polarisation

Les propriétés d'inhibition électrochimique de **185a** et **185b** ont été analysées par extrapolation des droites de Tafel. Les expériences de polarisation ont été effectuées à différentes concentrations d'inhibiteurs afin d'estimer la vitesse de corrosion à la surface de l'électrode. L'extrapolation de Tafel a été appliquée pour déterminer le taux de corrosion ou d'inhibition de la corrosion. L'efficacité d'inhibition a ensuite été calculée en utilisant l'expression:

$$E_p \% = \frac{I_{corr}^{\circ} - I_{corr}}{I_{corr}^{\circ}} \times 100$$

Où I_{corr}° et I_{corr} représentent les valeurs de la densité de courant de corrosion de l'acier doux déterminé par extrapolation des droites de Tafel au potentiel de corrosion E_{corr} , après immersion en milieu acide respectivement sans et avec addition d'inhibiteur.

Les taux de corrosion (tableau 32) ont été mesurés après une exposition de la surface du métal à un milieu corrosif pendant 1/2 heure en présence de composés à différentes concentrations. Cela nous permet de dire que, l'ajout des différents inhibiteurs affecte les courbes de polarisation par diminution du taux de corrosion de façon significative au fur et à mesure que la concentration des produits testés augmente. Cela indique que le mécanisme d'inhibition de la corrosion sur la surface métallique ne fait que présenter un phénomène d'adsorption qui entrave les réactions anodiques et cathodiques.

Les données montrent qu'en présence d'inhibiteur, le courant de polarisation est considérablement diminué, ce qui signifie que l'intensité de la corrosion est réduite. Par exemple, pour la courbe avant l'addition de **185a** ou **185b** au milieu corrosif (HCl 1 M), la densité de courant était de $1386 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ et elle était considérablement réduite à $62 \mu\text{A} / \text{cm}^2$ pour **185b** (10^{-3} M), et pour **185a**, il a été réduit à $72 \mu\text{A} / \text{cm}^2$, en observant que la densité de courant est diminuée dans les branches cathodiques et anodiques (figures 111 et 112).

Tableau 32. Paramètres cinétiques calculés à partir des mesures d'extrapolation de Tafel après 30 minutes d'immersion dans une solution d'HCl 1M sans et avec différentes concentrations d'inhibiteurs à 35°C.

<i>Inhibiteur</i>	<i>Inhibiteur</i> (M)	E_{corr} (mV/SCE)	I_{corr} ($\mu\text{A}/\text{cm}^2$)	β_c (mV dec ⁻¹)	B_a (mV dec ⁻¹)	E_p (%)
1M HCl	-	-464	1386	-193	113	--
185a (1 HCl)	10^{-3}	-452	172	-109	73.9	87
	10^{-4}	-454	213	-104	76	84
	10^{-5}	-457	313	-98	79.5	77
	10^{-6}	-453	348	-201	81	74
185b (1 HCl)	10^{-3}	-469	62	-100	73.9	95
	10^{-4}	-461	98	-105	75	92
	10^{-5}	-461	160	-109	76	88
	10^{-6}	-465	228	-192	89	83

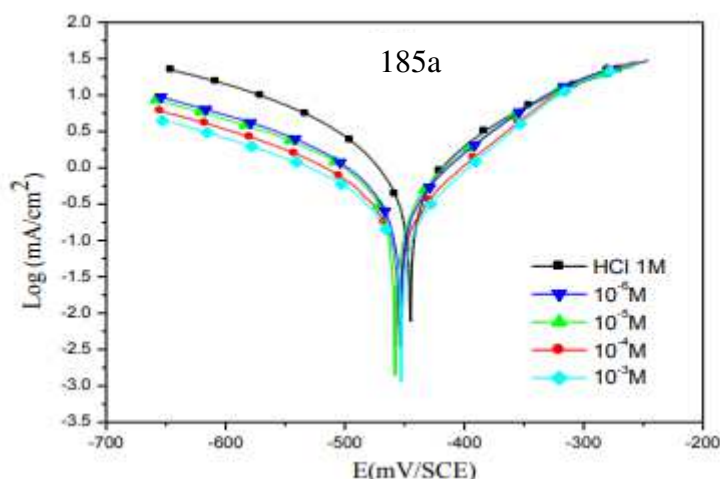


Figure 111. Courbes de polarisation potentiodynamique pour acier doux à 35°C dans une solution de HCl 1 M en l'absence et en présence de diverses concentrations de 185a.

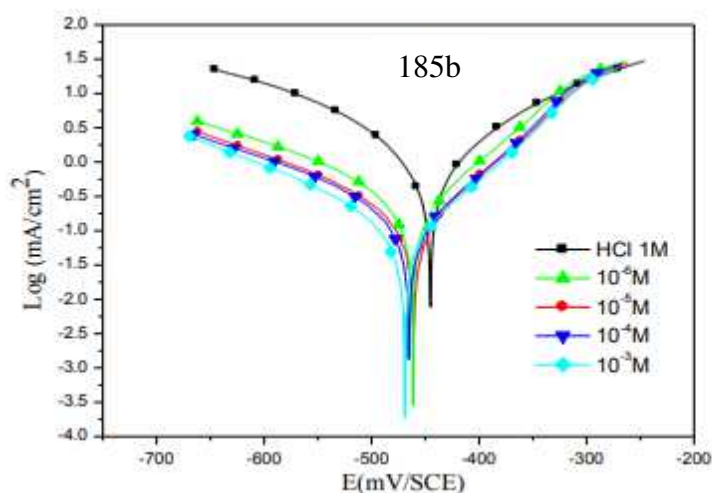


Figure 112. Courbes de polarisation potentiodynamique pour acier doux à 35°C dans une solution de HCl 1 M en l'absence et en présence de diverses concentrations de 185b.

III-3-4. La spectroscopie d'impédance électrochimique

Le comportement à la corrosion de l'acier doux dans du HCl 1 M à la température de 35°C en absence et en présence de différents inhibiteurs (**185a** et **185b**) a été étudié par spectroscopie d'impédance électrochimique. Les diagrammes de Nyquist dans des solutions d'acide non inhibées et inhibées (HCl 1M) sont donnés aux figures 113 et 114. Les paramètres électrochimiques calculés à partir des diagrammes de Nyquist sont donnés au tableau 29. L'efficacité d'inhibition de la corrosion de l'acier doux est calculée à partir d'équation ci-dessous en utilisant la résistance de transfert de charge:

$$E\% = [1 - R_{ct} / R_{inh}]$$

Où R_{ct} et R_{inh} sont les valeurs respectivement, de résistance de transfert de charge sans et avec l'inhibiteur.

Les diagrammes de Nyquist de l'acier doux immergé dans la solution d'acide HCl 1M obtenus expérimentalement sans et avec addition de différentes concentrations en molécules étudiées, sont enregistrés sur les figures 113 et 114. Ces diagrammes d'impédance ne sont pas des demi-cercles parfaits, phénomènes attribués à la dispersion en fréquence de l'impédance interfaciale ^[288-291], généralement due à l'hétérogénéité de la surface de l'électrode. Cette hétérogénéité peut résulter de la rugosité, des impuretés, de l'adsorption de l'inhibiteur et de la formation de couches poreuses. ^[292-297]

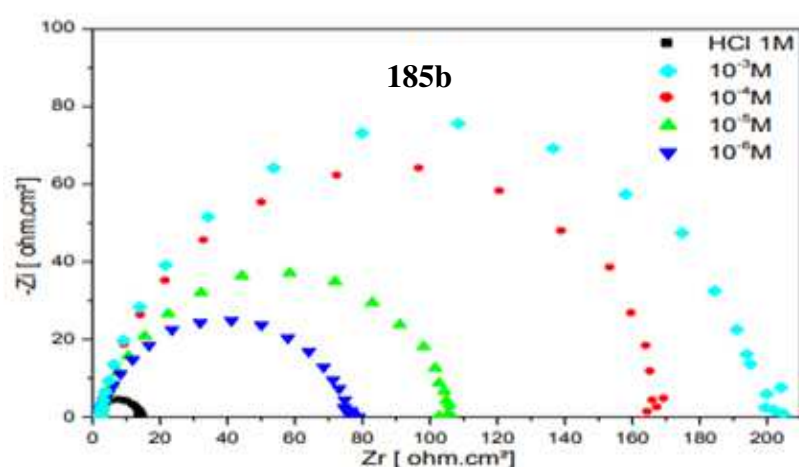


Figure 113. Diagrammes d'impédance de Nyquist de l'interface d'acier doux / 1M HCl, sans et avec différentes concentrations de l'inhibiteur étudié 185b à 35°C.

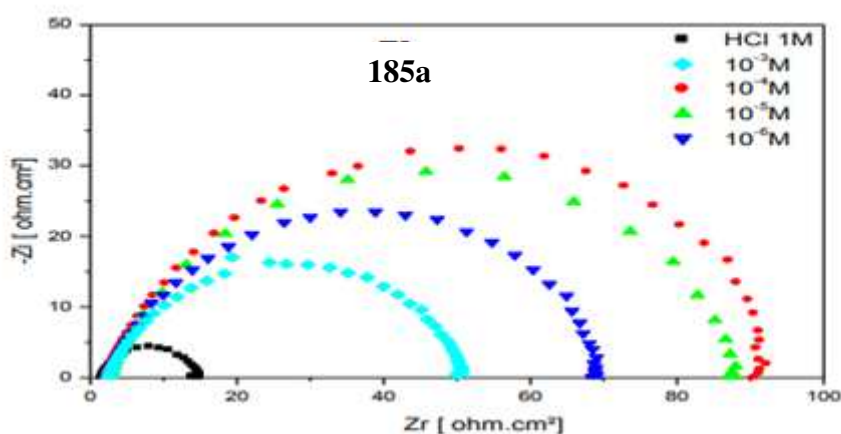


Figure 114. Diagrammes d'impédance de Nyquist de l'interface d'acier doux / 1M HCl, sans et avec différentes concentrations de l'inhibiteur étudié 185a à 35°C.

Les données d'impédance obtenues ont été ajustées sur le circuit électrique équivalent (Figure 115) afin de modéliser l'interface acier doux / solution en absence et la présence de l'inhibiteur ^[297]. Le circuit est composé de R_s , la résistance de l'électrolyte, R_{ct} de la résistance de transfert de charge et l'élément à phase constante CPE. Nous avons utilisé le CPE à la place de la capacité à double couche (C_{dl}) afin d'ajuster plus précisément les résultats expérimentaux ^[298]. L'utilisation de CPE est nécessaire pour modéliser la dispersion de fréquence généralement liée à l'hétérogénéité de surface ^[299]. La forme des boucles capacitives montre que le processus de corrosion est contrôlé par transfert de charge. Nous avons constaté que les réponses d'impédance obtenues étaient considérablement modifiées par l'ajout de différentes concentrations d'inhibiteurs. Le diamètre de ces boucles capacitives augmente progressivement avec l'augmentation d'inhibiteurs de concentrations de **185a** et **185b**, indiquant un renforcement du film inhibiteur.

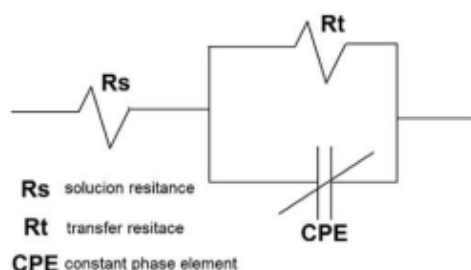


Figure 115. Circuit équivalent électrique avec un CPE

Les valeurs des paramètres électrochimiques et de l'efficacité inhibitrice pour différentes concentrations des triazolopyrimidines **185a** et **185b** pour la corrosion de l'acier en milieu HCl 1M obtenues par la spectroscopie d'impédance électrochimique (SIE) sont réunies dans le tableau 33.

Tableau 33. Mesures d'impédance électrochimique pour l'acier doux immergé dans du HCl 1M pendant 30 minutes en l'absence et en la présence de différentes concentrations d'inhibiteurs.

Inhibiteur	Concentrations (M)	R _{ct} (Ω.cm ²)	C _{dl} (μf.cm ⁻²)	E (%)
1M HCl	-	15	200	--
185a	10 ⁻³	91	70	84
	10 ⁻⁴	86	74	82
	10 ⁻⁵	66	75	78
	10 ⁻⁶	48	82	69
185b	10 ⁻³	200	50	93
	10 ⁻⁴	168	59	91
	10 ⁻⁵	104	61	85
	10 ⁻⁶	75	86	78

Les résultats du tableau 33 montrent que la résistance au transfert de charge (R_{ct}) et le rendement (E%) augmentent avec l'augmentation de la concentration d'inhibiteurs. Cependant, la valeur de la capacité à double couche (C_{dl}) diminue car il est inversement proportionnel à la résistance de transfert de charge pour toutes les concentrations. Ce résultat peut être attribué à la formation d'une couche protectrice sur la surface de l'électrode ^[300]. En augmentant la concentration de l'inhibiteur, les efficacités inhibitrices augmentent pour atteindre une valeur maximale à 10⁻³M de 84% pour **185a** et 93% pour **185b**.

Les E (%) obtenus à partir des techniques EIS, la perte de masse et ceux calculés à partir des courbes de polarisation sont en bon accord pour les deux inhibiteurs.

IV- Conclusion

Dans ce chapitre, lors de l'étude de l'action inhibitrice des composés de type «1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine» vis-à-vis de la corrosion de l'acier, nous avons utilisé des techniques de mesures électrochimiques pour examiner l'effet de l'inhibition de la corrosion de l'acier doux dans le milieu acide 1M HCl. Les composés **185a** et **185b** présentent de bonnes propriétés inhibitrices de la corrosion de l'acier doux. En se basant sur les résultats obtenus par les méthodes de mesures (perte de masse, spectroscopie d'impédance électrochimique et polarisation potentiodynamique), nous pouvons tirer les conclusions suivantes:

- Les résultats obtenus par les méthodes de polarisation ont été confirmés par les mesures électrochimiques d'impédance. Ils ont montré que l'addition des composés étudiés en milieu 1M HCl ralentit le processus de la corrosion de l'acier doux, et cela s'est traduit par une augmentation de l'efficacité inhibitrice, et que l'efficacité d'inhibition de l'inhibiteur **185b** est supérieure à celle de l'inhibiteur **185a**.
- Les mesures EIS montrent également que l'ajout d'inhibiteurs, augmente la résistance au transfert de charge et indique que les performances inhibitrices dépendent de l'adsorption des molécules à la surface du métal.
- Le pouvoir inhibiteur augmente avec l'augmentation de la concentration en inhibiteurs testés pour atteindre une valeur maximale à 10^{-3} M de 84% pour **185a** et 93% pour **185b**.
- Les mesures de polarisation indiquent que les inhibiteurs **185a** et **185b** agissent comme des inhibiteurs de type cathodique.
- Le modèle d'adsorption à la surface métallique s'effectue selon le modèle de l'isotherme de Langmuir à 35°C.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités et notes techniques

I- Purifications des produits :

L'évolution des réactions est suivie par chromatographie sur couche mince (CCM), sur des feuilles d'aluminium recouvertes de gel de silice Merck 60 F254 (épaisseur 0,2 mm). La révélation est réalisée sous lampe à ultra-violet à 254.

Les purifications par chromatographie sur colonne sont effectuées sur gel de silice Merck 40- 70 μm (230-400 mesh).

II- Techniques d'analyses et appareillages :

➤ Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN^1H , 250 MHz ou 400 MHz) et du carbone (RMN^{13}C , 62,5 MHz ou 100 MHz) sont enregistrés en solution sur un appareil Bruker Avance DPX250 (250,131 MHz) ou sur un appareil Bruker Avance II (400 MHz).

- La multiplicité des signaux est représentée de la manière suivante : singulet (s), singulet large (sl), doublet (d), doublet dédoublé (dd), doublet dédoublé dédoublé (ddd), triplet (t), triplet dédoublé (dt), quadruplet (q), multiplet (m). Les constantes de couplages (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

Les déplacements chimiques (δ) sont mesurés en partie par million (ppm) par rapport aux références internes appropriées à chaque type de solvant :

Pour le proton :

- ✓ Au tétraméthylsilane pris comme référence interne pour les spectres effectués dans le chloroforme deutérié (CDCl_3).
- ✓ Signal du solvant résiduel (2,50 ppm) dans le DMSO- d_6 .

Pour le carbone :

- ✓ CDCl_3 (raie centrale à 77,16 ppm).
- ✓ DMSO- d_6 (raie centrale à 39,52 ppm).

➤ Spectrométrie de masse

Les spectres de masse (MS) sont réalisés sur un appareil Perkin Elmer Sciex de type API 300. Les échantillons sont ionisés par la technique d'Impact Electronique.

➤ **Les analyses radiocristallographiques**

Les analyses radiocristallographiques ont été réalisées dans les Laboratoires ci-après :

- ✓ Laboratoire de Chimie du Solide Appliquée, Faculté des Sciences, Université Mohammed V, Maroc.
- ✓ Département de chimie, Université Tulane, Nouvelle-Orléans, États-Unis.
- ✓ Département de chimie, Keene State College, États-Unis.

Les ORTEP des produits ont été réalisés avec des diffractomètres de type

- ✓ Bruker D8 VENTURE PHOTON 100
- ✓ Bruker Smart APEX CCD
- ✓ Bruker D8 VENTURE PHOTON 100 CMOS

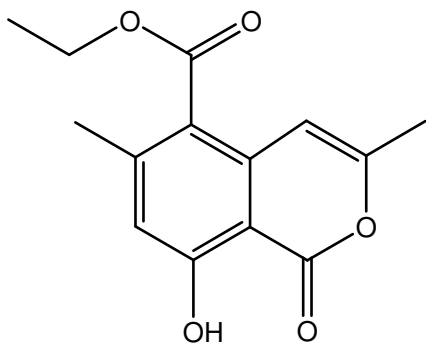
➤ **Températures de fusion**

Les points de fusion sont mesurés dans un tube capillaire au moyen d'un appareil électrothermal et ne sont pas corrigés.

Les produits synthétisés

Partie I-Chapitre II :**II-2. Action de 2-aminopyridine sur la 4-hydroxy-6-méthyl-pyra-2-one**➤ **Mode opératoire générale :**

À une solution de la 4-hydroxy-6-méthylpyrone **3** (1,5 g, 11,89 mmol) dans 30 ml de l'éthanol, est additionnée la 2-aminopyridine **146** (1,12 g, 11,89 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 6 h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le mélange est séparé par chromatographie sur gel de silice (éluant : Hexane/acétate d'éthyle) ; ce qui permet d'isoler les composés **147-151**.

8-hydroxy-3,6-diméthyl-1-oxo- 1H-isochromene-5-carboxylate d'éthyle**147**C₁₄H₁₄O₅, Cristaux incolores

Rdt : 20%, F (°C) : 60–62 (EtOH)

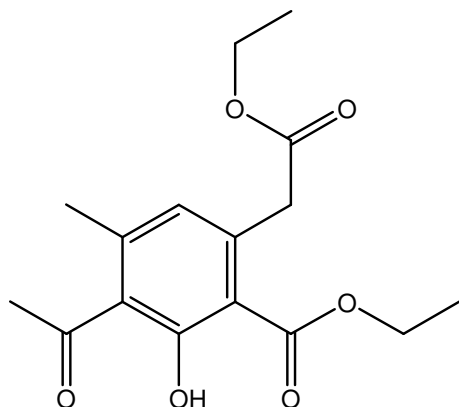
M = 262.06 g.mol⁻¹

Éluant : Hexane

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.43 (t, 3H, CH₃, J = 7.1 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.46 (s, 3H, CH₃), 4.45 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H, CH), 6.81 (s, 1H, CH), 11.34 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (75.5 MHz, CDCl₃) δ(ppm) : δ14.29, 19.75, 21.76(CH₃), 61.41(CH₂); 102.17, 116.62(CH); 103.67, 119.54, 136.63, 147.68, 154.99, 162.57, 166.41, 167.52(Cq)

Masse (E.I⁺) m/z (%) : 262.0583.

3-acetyl-6-(2-éthoxy-2-oxoéthyl)-2-hydroxy- 4-méthylbenzoate d'éthyle**148** $C_{16}H_{20}O_6$, Cristaux incolores

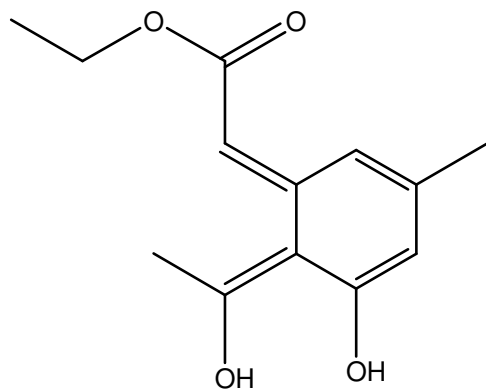
Rdt : 35%, F (°C) : 87–89 (EtOH)

M = 308.32 g.mol⁻¹

Éluant : Hexane / acétate éthyle (95/5)

RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 1.16, 1.26 (t, 3H, CH₃, J = 7.1 Hz, 1H), 2.15, 2.46 (s, 3H, CH₃), 3.33 (s, 1H, OH), 3.86 (s, 2H, CH₂), 4.05, 4.28 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz), 6.75 (s, 1H, CHar); 11.14 (s, 1H, OH)

RMN ¹³C (75.5 MHz, DMSO) δ(ppm): 4.02, 14.51, 19.38, 32.26(CH₃), 41.27, 60.75, 62.33(CH₂); 126.49(CH); 112.88, 130.32, 137.38, 140.54, 157.45, 169.73, 171.21, 204.17(Cq).

Masse (E.I⁺) m/z (%): 308.1234**2-(2-acétyl-3-hydroxy-5-méthylphenyl) acétate d'éthyle****149** $C_{13}H_{16}O_4$, Cristaux incolores

Rdt : 15%, F (°C) : 80-82 (EtOH)

M = 236.26 g.mol⁻¹ ;

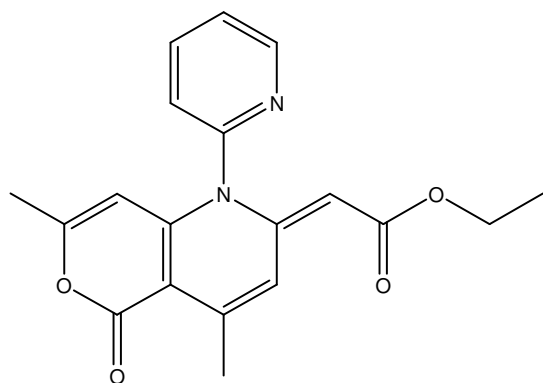
Éluant : Hexane / acétate éthyle (85/15)

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.30 (t, 3H, CH₃, J = 7.1 Hz), 2.12, 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.63 (s, 1H, OH), 4.17 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz), 5.96 (s, 1H, CH), 6.88, 7.70 (s, 1H, CHar).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 14.40, 19.12, 20.05(CH₃), 59.34 (CH₂), 99.10, 102.76, 106.62 (CH), 100.80, 136.75, 152.63, 163.59, 164.26, 168.50(Cq).

Masse (E.I⁺) m/z (%): 308.1234.

(E)-2-(4,7-diméthyl-5-oxo-1-(pyridin-2-yl)-1H-pyrano[4,3-b] pyridin-2(5H)-ylidene) acetate d'éthyle



150

$C_{19}H_{18}N_2O_4$, Cristaux orange

Rdt : 23%

$M = 338.35 \text{ g.mol}^{-1}$

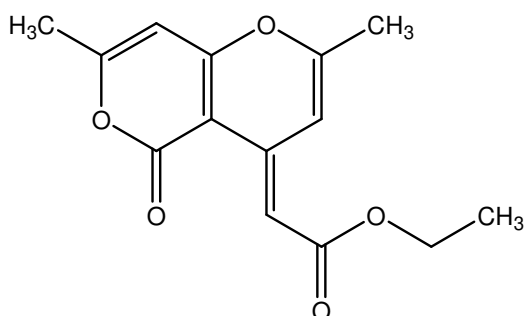
Éluant : Hexane / acétate éthyle (70/30)

RMN¹H (400 MHz, DMSO) δ (ppm): 8.80, 8.22, 7.73, 7.61(m, 4H, CH_{pyridine}), 7.97 (s, 1H, CH_{pyrone}), 5.27(s, 1H, CH_{arm}), 3.89 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz), 3.58(s, 1H, =CH), 2.46, 2.08(s, 3H, CH₃), 1.06 (t, 3H, CH₃ester, J = 7.1 Hz)

RMN¹³C (101 MHz, DMSO) δ (ppm) : 14.85, 20.14 et 23.17 (CH₃), 58.53 (CH₂) ; 84.63, 97.07, 118.34, 124.36, 126.38, 141.85, 145.13 et 152.03 (CH) ; 100.48, 142.47, 150.69, 150.72, 152.12, 159.54, 163.52 et 166.79(Cq).

Masse (E.I⁺) m/z (%) : 338.0563.

2-[(4E)-2,7-diméthyl-5-oxo-4H,5H- pyrano[4,3-b]pyran-4-ylidene]acétate d'éthyle



151

$C_{14}H_{14}O_5$, Cristaux incolores

Rdt : 5%, F (°C) : 138-140 (EtOH)

$M = 262.25 \text{ g.mol}^{-1}$

Éluant : Hexane / acétate éthyle (90/10)

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.30 (t, 3H, CH₃, J = 7.1 Hz, 1H), 2.12, 2.29(s, 3H, CH₃), 4.17 (q, 1H, J = 7.1 Hz, CH₂), 5.96, 6.88 (s, 1H, CH_{ar}); 7.70(s, 1H, =CH).

RMN¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 14.40, 19.12, 20.06 (CH₃), 59.34(CH₂); 99.1, 102.77(CH_{ar}), 106.62(=CH); 100.80, 136.74, 152.62, 160.18, 163.59, 164.26, 168.50(Cq).

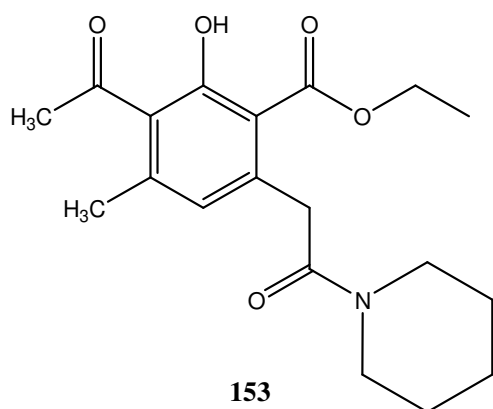
Masse (E.I⁺) m/z (%) : 262.0734.

III. Ethanolyse de la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one en présence de la piperidine

➤ Méthode générale :

À une solution de la 4-hydroxy-6-méthylpyrone **3** (1g, 7.93 mmol) dans 30 ml de l'éthanol, est additionnée la pipéridine **152** (1.96 ml, 19.82 mmol). Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux pendant 6-7 h. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le mélange est séparé par chromatographie sur gel de silice (éluant : Hexane/acétate d'éthyle) ; ce qui nous a permis d'obtenir les composés **153-155**.

3-acetyl-2-hydroxy-4-méthyl-6-(2-oxo-2-(piperidin-1-yl) éthyl) benzoate d'éthyle



$C_{19}H_{25}NO_5$, Cristaux incolores

Rdt : 40%, F (°C) : 113-115 (EtOH)

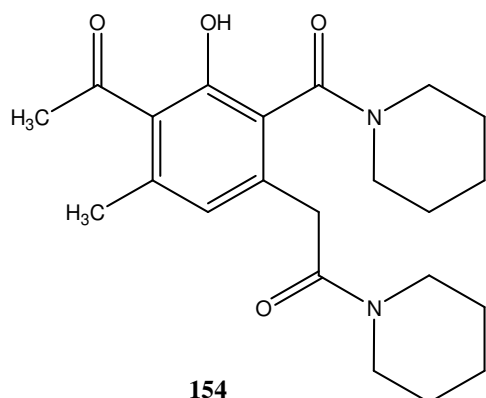
M = 347.40 g.mol⁻¹ ;

Éluant : Hexane / acétate éthyle (95/5)

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.41(t, 3H, CH₃ ester), 1.45-1.67 (m, 6H, CH₂ piperidine), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.54 (s, 3H, CH₃), 3.51, 3.39 (m, 2H, CH₂ piperidine), 3.70 (s, 2H, CH₂), 4.42(q, 2H, CH₂ester, $J = 7.1$ Hz), 6.56 (s, 1H, CH), 11.91 (OH).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 204.38, 170.72, 167.97(C=O), 160.09 (C-OH), 141.55, 138.89, 129.54, 125.60 (Cq), 61.80 (CH₂ester), 42.80(CH₂), 25.50- 46.99 (CH₂piperidine).

2-[4-acétyl-3-hydroxy-5-méthyl-2-(piperidine-1-carbonylméthyl)phenyl]-1-(piperidin-1-yl)éthan-1-one



$C_{22}H_{30}N_2O_4$, Cristaux incolores

Rdt : 23%, F (°C) : 128-130 (EtOH)

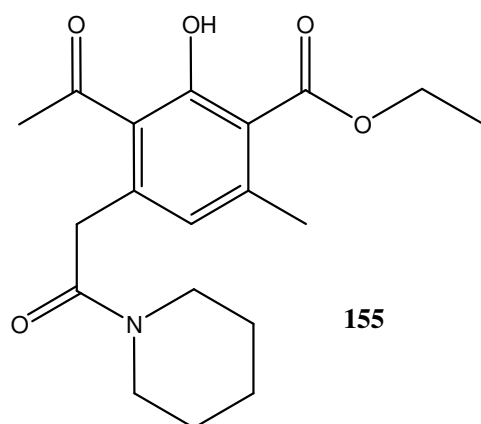
M = 386.48 g.mol⁻¹

Éluant : Hexane / acétate éthyle (80/20)

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.49-1.55 (m, 12H, CH₂_{piperidine}), 2.59, 2.67 (s, 3H, CH₃), 3.58, 3.41 (m, 4H, CH₂_{piperidine}), 3.67 (s, 2H, CH₂), 6.68 (s, 1H, CH).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 33.36, 24.58 (CH₃), 37.67(CH₂). 47.10 - 24.46(CH₂_{piperidine}), 139.81, 139.73, 124.80, 119.87 (Cq), 159.08 (C-OH), 205.70, 167.87, 165.92(C=O).

3-acétyl-2-hydroxy-6-méthyl-4-[2-oxo-2-(piperidin-1-yl)éthyl]benzoate d'éthyle



$C_{19}H_{25}NO_5$, Cristaux incolores

Rdt : 30%, F (°C): 162-164 (EtOH)

M = 347.40 g.mol⁻¹ ;

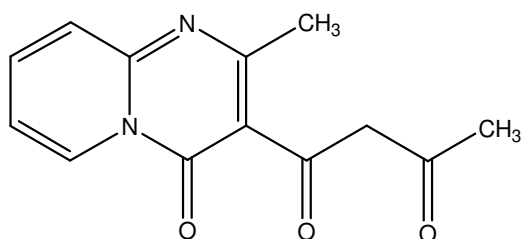
Éluant : Hexane / acétate éthyle (80/20)

RMN¹H (250 MHz, DMSO) δ ppm: 1.38 (t, 3H, CH₃ ester), 1.43-1.63(m, 6H, CH₂_{piperidine}), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.45(s, 3H, CH₃), 3.06, 3.51 (m, 4H, CH₂_{piperidine}), 3.34(s, 2H, CH₂), 3.72 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz), 6.56 (s, 1H, CH), 10.14(s, 1H, OH)

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO) δ ppm: 20.58, 31.36, 32.75, (CH₃), 24.44-46.70(CH₂_{piperidine}), 42.67, 61.99(CH₂), 124.70 (CH), 136.72, 136.11, 127.42, 125.03 (Cq), 151.76 (C-OH), 205.32, 167.90, 165.54 (C=O).

Partie I - Chapitre III :**III. Etude de la condensation des 2-aminopyridines avec l'acide déhydracétique****➤ Mode opératoire :**

On porte à reflux dans le n-butanol 1g (10.6 mmol) la 2-amino-pyridine **146** et 1.78g (10.6 mmol) d'acide déhydracétique **2** pendant 12 h. Après évaporation du solvant de la réaction, sous pression réduite, le produit **161** est obtenu.

2-méthyl-3-(3-oxobutanoyl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one**161**C₁₃H₁₂N₂O₃, poudre jaune

Rdt : 65%, F (°C) : 157–159 (BuOH)

M = 244.25 g.mol⁻¹

RMN ¹H (CDCl₃) δ (ppm): 7.16 - 8.55 (m, 4H, Harom.), 6.24 (s, 1H, =CH b), 4.18 (s, 0,72 H, CH₂ a), 2.72 (s, 3H, CH₃ a), 2.64 (s, 1,92 H, CH₃ b), 2.30 (s, 3H, CH₃ a), 2.15 (s, 3H, CH₃ b).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 195.6, 190.7, 185.02, 167.2, 164.01, 155.2, 148.7, 148.5 (Cq) ; 118.5, 117.20, 116.51, 116.5, 115.2, 103.5 (=CH) , 58.7 (CH₂), 25.43 (CH₃), 24.9 (CH₃), 24.61 (CH₃).

Masse (IE) m/z (%) : 260 (8) ; 245 (6) ; 217 (16) ; 203 (15) ; 176 (5) ; 148 (10) ; 135 (76) ; 94 (72) ; 85 (40) ; 69 (100).

IV. Synthèse de nouveaux dérivés hétérocycliques à partir de la pyrido[1,2-a]pyrimidine :

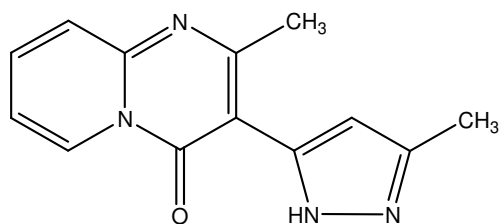
IV-1. Action de l'hydrate d'hydrazine et le chlorhydrate d'hydroxylamine sur la pyrido[1,2-a]pyrimidine

IV-1-1. Action de l'hydrate d'hydrazine sur le composé 161

➤ Mode opératoire :

2g (8.18 mmol) du composé **161** et 0.8 ml (16.36 mmol) d'hydrazine hydratée sont portés à reflux dans 30ml d'éthanol pendant 2 heures. Le précipité formé **162** est filtré et rincé à l'éthanol froid.

2-méthyl-3-[3-méthylpyrazol]-5-yl-pyrido[1,2-a] pyrimidine



162

$C_{12}H_{12}N_4O$, cristaux incolores

Rdt : 85%, F (°C) : 196–198 (EtOH)

M = 240.27 g.mol⁻¹

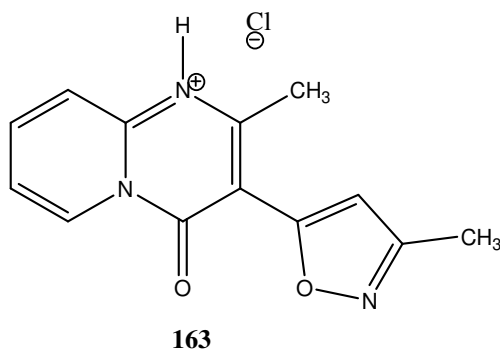
RMN¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.42, 2.80 (s, 3H, CH₃), 6.43(s, 1H, CH_{pyrazole}), 7.26–9.16 (m, 4H, CH)

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 22.01 (CH₃), 13.46 (CH₃), 85.96 (CH_{pyrazole}), 116.02, 120.96, 134.08, 133.96 (CH_{arm}), 108.85, 141.37, 144.55, 151.35, 155.06, 164.21 (Cq).

IV-1-2. Action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur la pyridopyrimidine

➤ Mode opératoire :

Un mélange de 1-(2-méthyl-4-oxo-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-yl) butane-1,3-dione **161** (0,7 g, 2,86 mmol) et de chlorhydrate d'hydroxylamine (0,4 g, 5,75 mmol) dans le méthanol (30 ml), a été chauffé au reflux pendant 4 h. Le solide obtenu après refroidissement du mélange a été recristallisé dans l'éthanol pour donner des cristaux orange.

Chlorure 2-méthyl-3-(3-méthylisoxazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-1-ium

$C_{13}H_{12}N_3O_2^+ \cdot Cl^-$, cristaux orange

Rdt : 90%, F (°C):192-194 (EtOH)

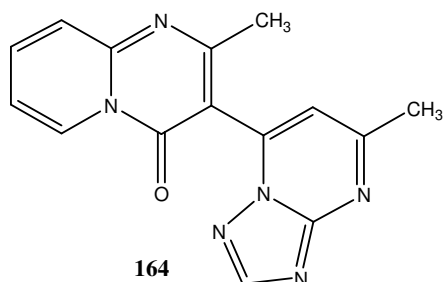
M= 277.70 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO) δ ppm: 2.33, 2.70 (s, 6H, CH₃), 6.89 (s, 1H, CH_{isoxazole}), 7.60-9.14 (m, 4H, CH_{pyridine}), 11.96 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (MHz, DMSO) δ ppm: 23.01, 11.46 (CH₃), 141.96, 129.08, 122.96, 119.02, 106.89 (CH), 102.85, 141.93, 148.37, 154.55, 160.06, 163.93.

IV-2. Action du 3-amino-1,2,4-triazole sur la pyrido[1,2-a]pyrimidine**➤ Mode opératoire :**

A 1g (4 mmol) de pyrido[1,2-a]pyrimidine**161** dissous dans 20ml d'éthanol est ajouté, sous agitation magnétique, (0.34g, 4mmol) de 3-amino-1, 2, 4-triazole puis le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 6 heures (le développement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à disparition du produit de départ). Après refroidissement, le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

2-méthyl-3-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one

$C_{15}H_{12}N_6O$, cristaux jaune pale

Rdt : 80%, F (°C):145-147 (EtOH)

M= 292.31 g.mol⁻¹

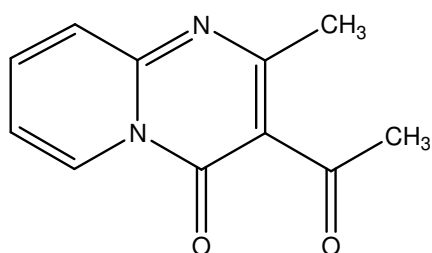
RMN ¹H (CDCl₃) δ ppm: 2,27 (s, 3H, CH₃) ; 2,71 (s, 3H, CH₃) ; 7.44 (s, 1 H, CH_{pyrimidine}).7,48–9.01 (m,1H,H_{arom}) ; 8.53 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (CDCl₃) δ (ppm) : 25.16, 23.54 (CH₃), 114.33 (CH_{pyrimidine}) ; 117.82- 139.85 (CH_{arom}), 155.58 (CH_{triazole}) ; 105.46, 142.95, 150.84, 155.36,155.40, 163.96, 165.39 (Cq)

IV-3. Action des o-phénylènediamines sur la pyrido [1,2-a] pyrimidine

➤ Mode opératoire :

Un mélange de 1- (2-méthyl-4-oxo-4H-pyrido [1,2-a] pyrimidin-3-yl) butane-1,3-dione **161** (0,7 g, 2,86 mmol) et d'o-phénylènediamine (0,93g, 8,58 mmol) a été agité dans l'acide acétique (20 ml), le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 8 h (le déroulement de la réaction est suivie par CCM jusqu'à disparition du produit de départ). Après refroidissement, le mélange est concentré sous pression réduite. Le produit **166** est obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle (3 :7)).

3-acétyl-2-méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one**166**C₁₁H₁₀N₂O₂, Cristaux incolores

Rdt : 42%, F (°C) : 75-77 (AcOH)

M = 202.21 g.mol⁻¹ ;

Éluant : Hexane / acétate éthyle (3:7)

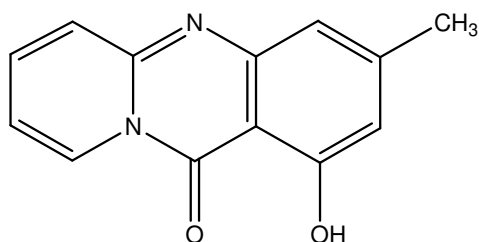
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.27 (=CH₂), 2.72, 2.64 (s, 6H, CH₃), 7.24-9.14 (m, 4H, CH_{arm}).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 24.69, 32.04 (CH₃), 29.69 (=CH₂), 116.19, 126.10, 127.77, 138.15 (CH_{arm}), 114.65, 150.37, 156.72, 166.53, 200.53 (Cq).

IV-4. Action le l'hydroxyde de potassium sur la pyrido [1,2-a] pyrimidine

➤ *Mode opératoire :*

1.5g (6.14mmol) de la la pyrido [1,2-a] pyrimidine **161** est portée à reflux dans 30ml d'éthanol en présence de 0.51 g (9.21 mmol) de l'hydroxyde de potassium (KOH) pendant 6 heures. Après évaporation du solvant à sec, Le résidu est ensuite dilué avec le dichlorométhane (CH₂Cl₂) (15mL) et décanté. La phase organique est séparée puis séchée sur MgSO₄ anhydre. Le mélange réactionnel est ensuite placé dans une colonne de gel de silice puis élué avec le mélange : hexane /acétate d'éthyle (8 / 2).

1-hydroxy-3-méthyl-11H-pyrido[2,1-b] quinazolin-11-one**168**C₁₃H₁₀N₂O₂, cristaux jaune

Rdt : 67%, F (°C):143-144 (EtOH)

M= 226.23 g.mol⁻¹

Éluant : Hexane / acétate éthyle (8:2)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δppm : 2.41 (CH₃), 8.69- 6.69 (m, 6H, CH_{quinazoline}), 11.43 (s, 1H, OH).

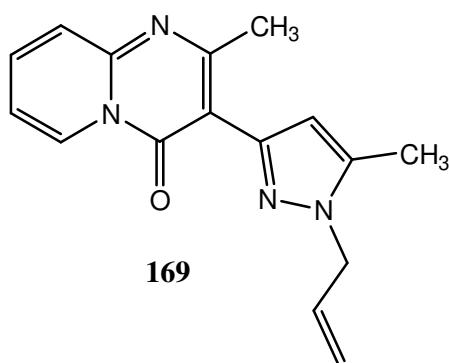
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ppm: 22.57 (CH₃), 111.18, 113.99, 116.78, 126.11, 135.85 (CH_{quinazoline}), 102.41, 148.58, 149.26, 159.65, 161.94 (Cq).

IV-5. Alkylation de la 2-méthyl-3-(5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl) -4H-pyrido[1,2-a] pyrimidin-4-one

➤ *Mode opératoire :*

A 4.09 mmol du composé **162** dans 15 mL de DMF, on ajoute 6.13 mmol de carbonate de potassium, 0.4 mmol de bromure de tétra-n-butyl ammonium (BTBA) et 1,2 éq de bromure d'allyle. On maintient le mélange sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24h. Après élimination des sels par filtration, le DMF est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissous dans le dichlorométhane. Le reste des sels est extrait avec de l'eau distillée et le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane (2/8)).

3-(1-allyl-5-méthyl-1H-pyrazol-3-yl)-2-méthyl-4H-pyrido[1,2-a] pyrimidin-4-one



$C_{16}H_{16}N_4O$, cristaux incolore

Rdt : 65%, F(°C) : 71-73 (EtOH)

M = 280.32 g.mol⁻¹

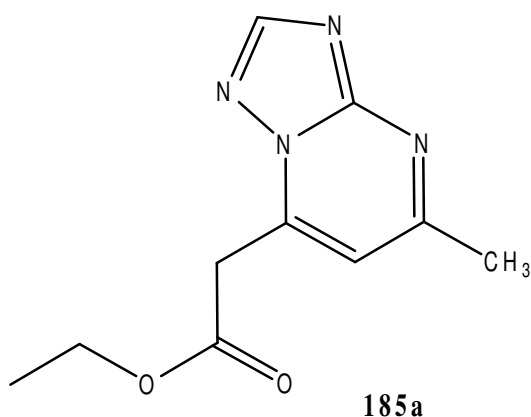
Éluant : Hexane / acétate éthyle (8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2.60, 2.32 (CH₃) , 4.74 (d, 2H, N-CH₂), 5.12 (dd, 2H, =CH₂), 6.01 (m, 1H, CH=), 6.41 (s, 1H, CHpyrazole), 5.96-9.06 (m, 4H, CH_{pyridine}).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δppm: 11.09, 24.28 (CH₃), 51.77 (CH₂), 116.86 (=CH₂) 107.71, 111.16, 115.02, 125.74, 127.47, 133.17, 135.68 (CH) 138.76, 144.56, 149.01, 157.24, 163.44 (Cq).

Partie I-Chapitre IV :**III. Etude de la condensation du 3-amino-1,2,4-triazole et du 3,5-diamino-1,2,4-triazole avec la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one****➤ Mode opératoire générale :**

On porte à reflux dans l'éthanol (20 mmol) de 3-amino-1,2,4-triazole **62a** (ou 3,5-diamino-1,2,4-triazole **62b**) et (20 mmol) 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **3** pendant 12h. L'évolution de la réaction est contrôlée par CCM jusqu'à l'épuisement du produit de départ. Le solvant est évaporé et le résidu obtenu est filtré puis le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl}acétate d'éthyle

$C_{10}H_{12}N_4O_2$, Cristaux jaune pâle

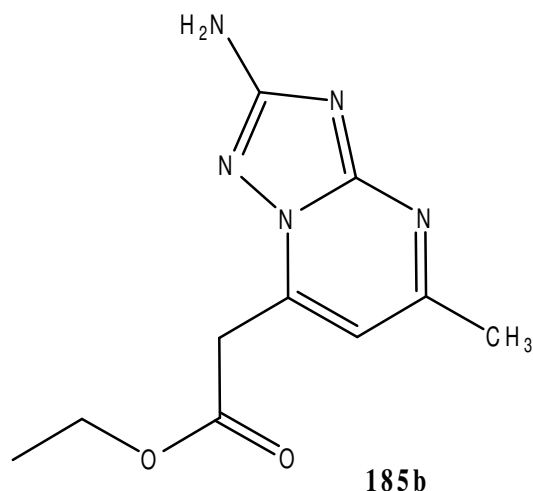
Rdt : 70%, F(°C) : 135-136

M = 220.24 g.mol⁻¹

RMN ¹H(400 MHz, CDCl₃) δppm: 1.29 (t, 3H, CH₃, J = 7.1 Hz), 2.74 (s, 3H, CH₃), 4.20 (s, 2H, CH₂), 4.26 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz), 7.00 (s, 1H, CH), 8.44 (s, 1H, CH_{triazole}),

RMN ¹³C(101 MHz, CDCl₃) δppm: 14.05, 25.18(CH₃), 36.16, 62.07(CH₂), 111.51(CH_{pyrimidine}), 155.52(CH_{triazole}), 42.07(Cq), 76.70(Cq), 77.01(Cq), 77.33(Cq), 142.34(Cq), 155.25(Cq), 165.07(Cq), 166.94 (Cq).

IR (ν max, cm⁻¹): 2918 (C-H, aromatic), 1734 (C=O), 1170 (C-O_{ester}), 1637 (C-N_{triazole}), 1554 (C=C_{arm}), 1371 (CH₃).

2-(2-amino-5-méthyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétate d'éthyle

$C_{10}H_{13}N_5O_2$, poudre jaune pâle

Rdt : 72%, F (°C) : 153- 155°C (EtOH)

M= 235.24 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm: 1.14 (t, 3H, CH₃, J = 7.1 Hz), 2.46 (s, 3H, CH₃), 4.07 (s, 2H, CH₂), 4.08 (q, 2H, CH₂, J = 7.1 Hz), 6.31 (s, 2H, NH₂), 6.89 (s, 1H, CH).

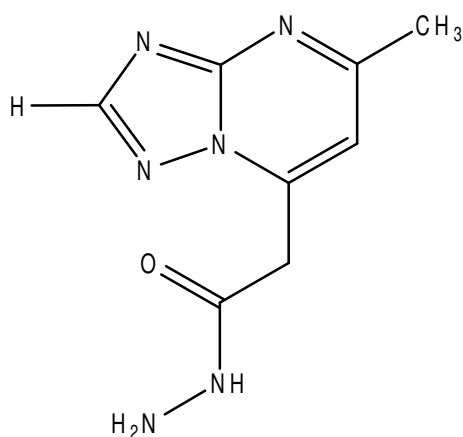
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δppm: 14.41, 24.58 (CH₃), 36.37, 61.49(CH₂), 109.61 (CH_{pyrimidine}), 141.04, 155.05, 161.89, 167.23, 167.83 (Cq).

IV. Etude de la réaction de condensation sur les dérivés de la [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidine

IV-1. Action de l'hydrate d'hydrazine sur la triazolo-[1,5-a] pyrimidine

➤ Mode opératoire générale :

On porte à reflux dans l'éthanol sous agitation (5 mmol) du 2-{5-méthyl-1-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidin- 7-yl}acétate d'éthyle **185a** (2-(2-amino-5-méthyl-1,2,4-triazolo-[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétate d'éthyle **185b**) et 2.5 équivalents de l'hydrazine hydratée pendant 6h. L'évolution de la réaction est contrôlée par CCM jusqu'à l'épuisement du produit de départ. Après évaporation du solvant, le produit obtenu **186a** (**186b**) est recristallisé dans l'éthanol.

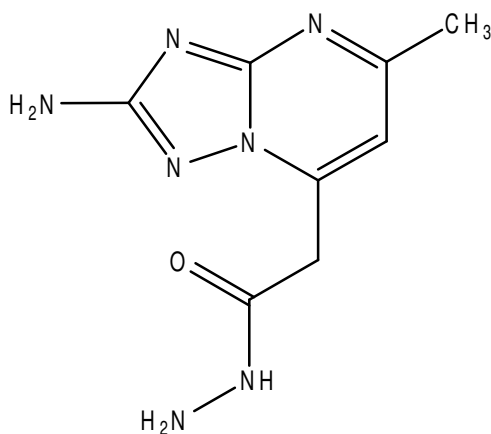
2-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétohydrazide**186a** $C_8H_{10}N_6O$, poudre blanche

Rdt: 75%, F (°C): 210- 211°C (EtOH)

M= 206.20 g.mol⁻¹

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm: 2.52 (s, 3H, CH₃), 4.13 (s, 2H, CH₂), 6.25 (s, 2H, NH₂), 6.78 (s, 1H, CH), 8.72(s, 1H, CH_{triazole}), 9.48 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δppm: 24.51 (CH₃), 36.14 (CH₂), 109.53(CH_{pyrimidine}), 145.87, 155.31, 161.85, 169.71 (Cq).

2-(2-amino-5-méthyl- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin-7-yl) acétohydrazide**186b** $C_8H_{11}N_7O$, Cristaux incolores

Rdt: 78%, F (°C): 248- 250°C (EtOH)

M= 221.22 g.mol⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ ppm: 2.43 (s, 3H, CH₃), 3.81 (s, 2H, CH₂), 6.86 (s, 1H, CH_{arm}), 6.27 (s, 2H, NH₂), 9.34 (s, 1H, NH).

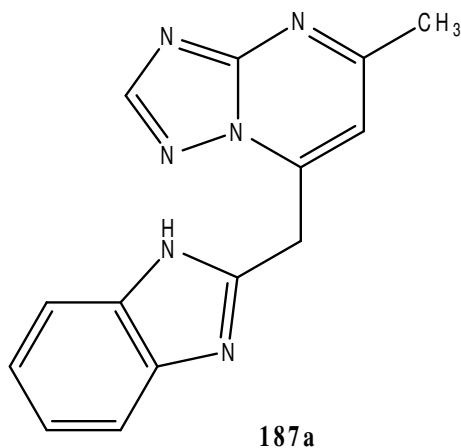
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ppm: 24.55 (CH₃); 35.84 (CH₂) 109.34 (CH), 143.12, 155.35, 162.01, 167.11, 168.05 (Cq).

IV-2. Action des *o*-phénylène diamines sur le 2- {5-méthyl-1- [1,2,4] triazolo[1,5-*a*] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle **185a**

➤ Mode opératoire générale :

On dissout 1g de 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidin-7-yl}acétate d'éthyle **185a** dans 30 ml de xylène. On ajoute *o*-phénylène diamine **165** (**a** ou **b**) en excès et laisse sous agitation à reflux, pendant 48 heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 2/8).

7-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl) méthyl)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-*a*]pyrimidine



$C_{14}H_{12}N_6$, poudre marron

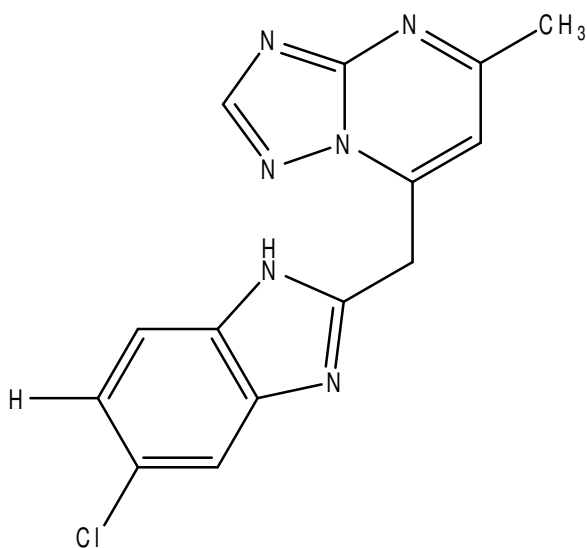
Rdt : 75%, F(°C) > 268

M= 264.28 g.mol⁻¹

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ ppm: 2.50 (s, 3H, CH₃), 4.59 (s, 2H, CH₂), 8.59 (s, 1H, CH_{triazole}), 7.65 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 7.04-7.80 (m, 4H, CH_{arm}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ppm: 25.29 (CH₃), 31.48 (CH₂); 112.25, 116.41, 120.87, 121.64, 122.15, 155.95 (CH), 145.62, 149.92, 153.42, 155.10, 155.95, 166.12 (Cq).

7-((5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-2-yl)méthyl)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine



187b

C₁₄H₁₁N₆Cl, Poudre marron

Rdt : 70%, F(°C) : 219-221 (EtOH)

M = 298.73 g.mol⁻¹

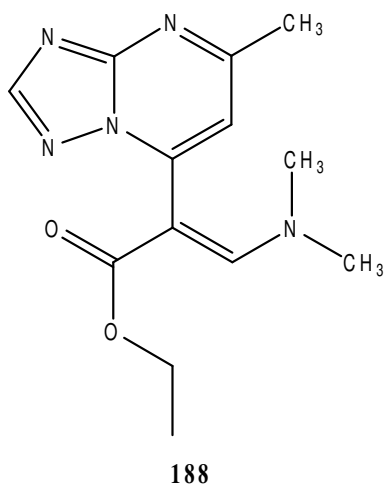
RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ ppm: 2.61 (s, 3H, CH₃), 4.77 (s, 2H, CH₂), 8.21 (s, 1H, CH_{triazole}); 7.25 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 7.05-7.49 (m, 1H, CH_{arm}), 7.54 (s, 1H, CH_{arm}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ppm: 25.11(CH₃), 30.64(CH₂); 111.99, 118.43, 120.09, 122.64, 155.57(CH); 165.50, 155.18, 151.83, 150.83, 145.62, 113.06, 111.52 (Cq).

IV-3. Action du N,N-Diméthyl formamide/diéthyl acétal sur le 2-{5-méthyl-1-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin- 7-yl}acétate d'éthyle 185a

➤ Mode opératoire générale :

1 g (4,5 mmol) 2-(5-méthyl-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétate d'éthyle **185a** est portée à fusion à 149°C, avec 0.94 ml (5.4 mmol) N,N-diméthylformamide diéthyl acétal (DMF/DEA) jusqu'à ce que le mélange se solidifie. Après refroidissement, on ajoute de l'éthanol et le produit obtenu est purifié sur colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle : 2/8) puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

(E)-éthyl 3-(diméthylamino)-2-(5-méthyl-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acrylate

$C_{13}H_{17}N_5O_2$, Cristaux incolores

Rdt : 70%, F(°C) : 179-181°C (EtOH)

M=275.32 g.mol⁻¹

Éluant : Hexane / Acétate éthyle (2:8)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δppm: 1.01 (t, 3H, CH₃), 2.59 (s, 3H, CH₃), 2.48 (s, 6H, N-CH₃) 3.96 (q, 2H, CH₂), 7.03 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 7.78(s,1H, CH-N), 8.45 (s,1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ppm: 14.78, 24.97(CH₃), 40.19(N-CH₃), 59.64 (CH₂ester), 114.16, 153.75, 155.18 (CH), 164.22, 145.05, 87.19 (Cq), 166.56 (C=O).

V. Etude des réactions d'alkylation du 2- {5-méthyl-1- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle 185a

▪ **Action du bromure de propargyle, bromure d'allyle et de chlorure de 4-vinylbenzyle**

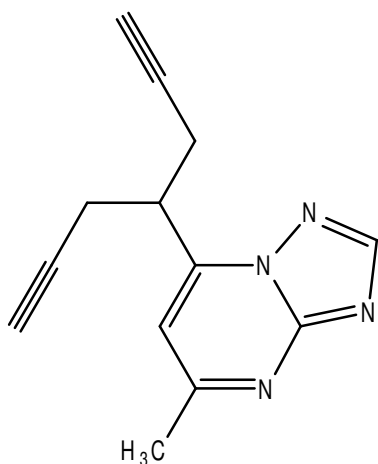
➤ **1) Mode opératoire générale dans les conditions basiques :**

A une solution de 0.01 mole du 2- {5-méthyl-1- [1,2,4]-triazolo[1,5-a] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle **185a** dans 30 mL d'acétone. On ajoute un 1.2 équivalent de KOH dissout dans 5 mL d'eau distillée et 0.03 mole de l'agent alkylant. Le mélange réactionnel est mis sous agitation magnétique à température ambiante pendant 12 heures. Après évaporation de l'acétone, KOH est éliminé par extraction avec l'eau distillée et le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/ hexane).

➤ 2) Mode opératoire générale dans les conditions de la catalyse par transfert de phase solide-liquide (CTP) :

A une solution de 0,01 mole de 2- {5-méthyl-1- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle **185a** dans 30 mL de DMF, on ajoute 0,03 mole de l'agent alkylant, 0,03 mole de K_2CO_3 et 20 mg du BTBA. Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante, pendant 24 heures. Après filtration, le solvant est évaporé à sec sous pression réduite. Le produit, ainsi, obtenu est solubilisé dans le dichlorométhane (30 mL) puis lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur le sulfate de sodium, le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice, éluant un mélange (acétate d'éthyle/hexane).

7-(hepta-1,6-diyne-4-yl)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine



191

$C_{13}H_{12}N_4$, Cristaux incolores

Rdt : 45%, F(°C) : 84-86°C (EtOH)

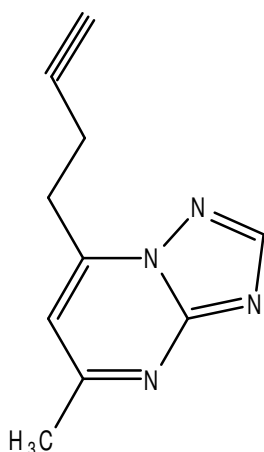
M=224.27g.mol⁻¹

Éluant : hexane/ acétate d'éthyle (9.5/0.5)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δppm : 2.68 (s, 3H, CH₃), 2.48(t, 2H, CH₂), 2.47 (t, 2H, CH₂), 2.86(t, 1H, CH), 3.03(t, 1H, HC≡C-), 7.47(s, 1H, CH_{ar}), 8.61(s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 25.40 (CH₃), 23.04 (2CH₂), 38.70, 74.14, 110.19, 155.60 (CH), 80.93, 155.12, 165.71, 168.82 (Cq).

IR (ν max, cm⁻¹): 2918 (C-H_{ar}), 1617 (C-N_{Triazole}), 1544 (C=C_{ar}), 1371 (CH₃), 3228 and 3258 (C≡CH).

7-(but-3-ynyl)-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidine

192

 $C_{10}H_{10}N_4$, Cristaux incolores

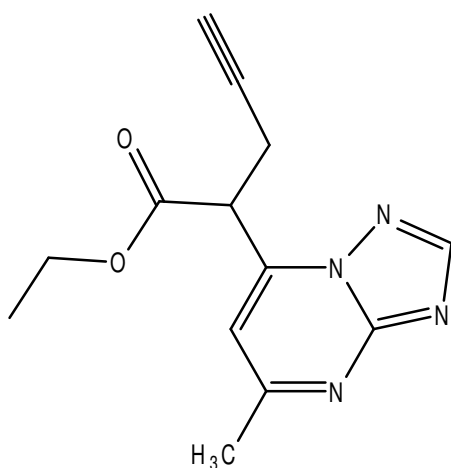
Rdt : 35%, F(°C) : 75-77°C (EtOH)

M= 186.22 g.mol⁻¹

Éluant : Hexane/ Acétate d'éthyle (9/1)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm: 8.37 (s, 1H, CH_{triazole}); 6.87 (s, 1H, CH_{pyrimidine}); 3.31 (t, 2H, CH₂, J = 6.9 Hz, 2H), 2.79 (td, 2H, CH₂), 2.66 (s, 3H, CH₃); 1.98 (t, 1H, CH, J = 2.7 Hz).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃) δ ppm: 25.17 (CH₃), 15.44, 29.66 (CH₂), 70.64, 110.29, 155.44 (CH) 164.94, 155.43, 147.65, 81.31 (Cq).

2-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)pent-4-ynoate d'éthyle

193

 $C_{13}H_{14}N_4O_2$, Cristaux incolores

Rdt : 18% (1) ; 49% (2)

F (°C) : 93 - 94°C (EtOH)

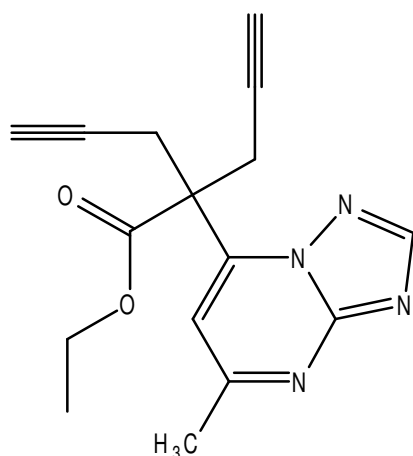
M= 258.28g.mol⁻¹

Éluant : Hexane/ Acétate d'éthyle (8/2)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm : 1.18 (t, 3H, CH₃ester, J = 7.1 Hz), 2.00 (t, 1H, HC≡C-, J = 2.6 Hz), 2.74 (s, 3H, CH₃), 3.14 (m, 2H, CH₂), 4.21 (m, 2H, CH₂ester), 4.53 (dd, 1H, CH), 7.05 (s, 1H, CH_{pyrimidine}), 8.41 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δppm : 13.95, 25.31 (CH₃); 19.12, 62.31 (CH₂); 45.96, 71.76, 110.87, 155.37 (CH) 79.20, 144.79, 155.31, 165.19, 168.08 (Cq).

2-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-2-(prop-2-ynyl)pent-4-ynoate d'éthyle

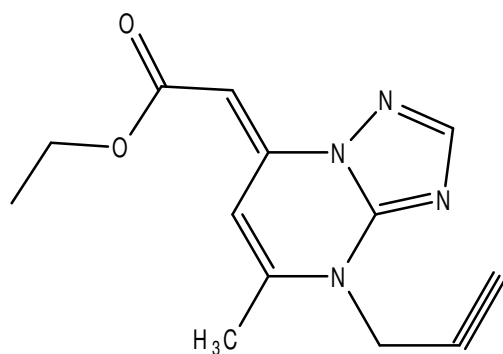


194

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.06 (t, 3H, CH_3 , $J = 7.1$ Hz), 2.02 (t, 2H, $\text{HC}\equiv\text{C}-$), 2.74 (s, 3H, CH_3), 3.19, 3.40 (d, 4H, CH_2 , $J = 2.7$ Hz), 4.13 (q, 2H, CH_2 ester, $J = 7.1$ Hz), 6.89 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrimidine}}$), 8.36 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$).

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3) δ ppm: 13.85, 25.54 (CH_3), 23.33, 62.40 (CH_2), 77.39, 109.87, 155.05 (CH), 51.63, 77.38, 146.65, 155.45, 165.08, 168.82 (Cq).

2-[7(Z)-5-méthyl-4-(prop-2-yn-1-yl)-4H, 7H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-ylidene]acétate d'éthyle



195

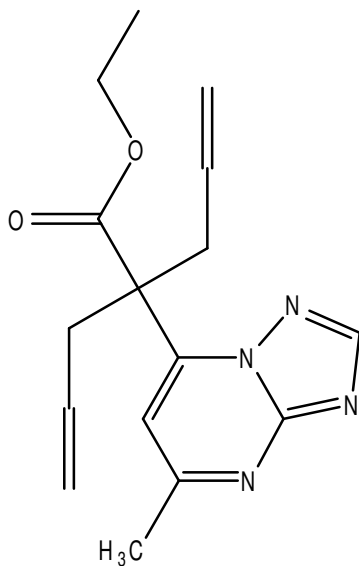
$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$, Cristaux incolores

Rdt : 10%

$M = 258.28 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$

Éluant : Hexane/ Acétate d'éthyle (7/3)

2-allyl-2-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)pent-4-enoate d'éthyle



196

$C_{16}H_{20}N_4O_2$, Cristaux incolores

Rdt : 42% (1) ; 30% (2)

F (°C) : 91-93 (EtOH)

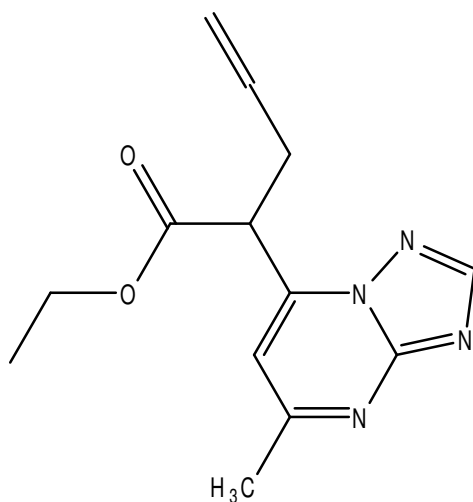
M= 300.36g.mol⁻¹

Éluant : Hexane/ Acétate d'éthyle (7/3)

RMN ¹H (300 MHz, DMSO) δ ppm: 1.23 (t, 3H, CH₃), 2.65 (s, 3H, CH₃), 2.78, 2.89 (m, 2H, CH₂), 4.16 (q, 2H, CH₂), 5.41 (m, 4H, CH₂), 5.83 (m, 2H, CH=), 6.97 (s, 1H, CH_{ar}), 8.41 (s, 1H, CH_{triazole}).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO) δ ppm: 14.31, 25.20 (CH₃), 35.88, 62.35, 119.11 (CH₂), 110.51, 132.23, 155.17 (CH), 49.88, 157.24, 149.94, 150.32, 174.56 (Cq).

2-(5-methyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)pent-4-enoate d'éthyle



197

$C_{13}H_{14}N_4O_2$, Cristaux incolores

Rdt : 55% (1) ; 66% (2)

F (°C) : 96-98 (EtOH)

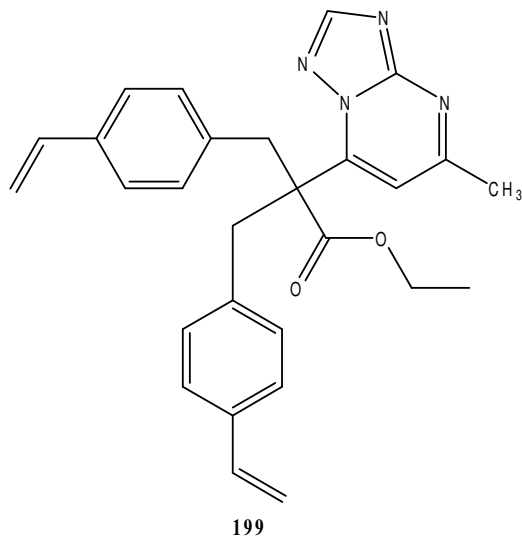
M= 258.28 g.mol⁻¹

Éluant : Hexane/ Acétate d'éthyle (8/2)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.20 (t, 3H, CH_3), 2.70 (s, 3H, CH_3), 2.90 (m, 2H, CH), 4.19 (q, 2H, CH_2), 4.54 (t, 1H, CH, $J = 7.5$ Hz), 5.06 (m, 4H, CH_2), 5.75 (m, 2H, $\text{CH} =$, $J = 17.0$), 6.97 (s, 1H, CH_{ar}), 8.41 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ ppm: 14.01, 25.28 (CH_3), 34.11, 61.94, 118.59 (CH_2); 45.99, 109.90, 133.10, 155.34 (CH), 146.26, 155.27, 165.07, 169.41 (Cq).

2-(4-vinylbenzyl)-2-(5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-3-(4-vinylphenyl)propanoate d'éthyle



$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$, Cristaux rouges

Rdt : 65%

F ($^{\circ}\text{C}$) : 270-272 (EtOH)

M = 452.54 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

RMN ^1H (250 MHz, DMSO) δ ppm : 0.82 (t, 3H, CH_3), 2.48 (s, 3H, CH_3), 3.58, 3.24 (d, 4H, CH_2 , $J = 13.7$ Hz), 3.90 (q, 2H, $\text{CH}_{2\text{ester}}$, $J = 7.1$ Hz), 5.19, 5.74 (d, 4H, $=\text{CH}_2$), 6.63 (dd, 2H, $\text{CH} =$), 7.17 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{pyrimidine}}$), 7.28, 6.86 (d, 8H, H_{arm}), 8.58 (s, 1H, $\text{CH}_{\text{triazole}}$);

RMN ^{13}C (63 MHz, DMSO) δ ppm : 25.12, 13.93 (CH_3), 37.25, 61.46 (CH_2), 114.75 ($2\text{CH}_2 =$), 126.41, 130.66 (CH_{arm}), 136.61 ($\text{CH} =$), 110.87, 155.27 (CH), 55.57, 135.37, 136.39, 149.45, 155.14, 165.58, 170.29 (Cq).

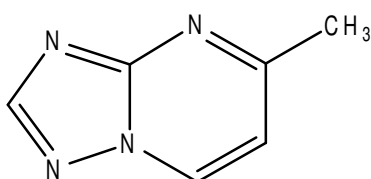
IR (ν_{max} , cm^{-1}): 3089.68 ($\text{C}-\text{N}_{\text{triazole}}$), 2977.88 ($\text{C}-\text{H}_{\text{aromatic}}$), 1743.36 ($\text{C}=\text{O}$), 1615.25 ($\text{C}=\text{C}$).

▪ Action du chlorhydrate de la bis(2-chloroéthyl)amine

➤ Mode opératoire :

A une solution de 0,01 mole du 2- {5-méthyl-1- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidin- 7-yl} acétate d'éthyle **185a** dans 30 mL de DMF, on ajoute 0,03 mole du chlorhydrate de la bis (2- chloroéthyl) amine, 0,03 mole de K_2CO_3 et 20 mg du BTBA, le mélange est mis sous agitation magnétique à 80°C pendant 12h. Après élimination des sels par filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est dissout dans le dichlorométhane. Le reste des sels est extrait avec l'eau distillée et le mélange obtenu est chromatographié sur colonne de gel de silice éluant un mélange (acétate d'éthyle/hexane (9/1)).

5-méthyl- [1,2,4] triazolo[1,5-a] pyrimidine



$C_6H_6N_4$, Cristaux incolores

Rdt : 40% ; F (°C) : 90-92 (EtOH)

M= 134.15 g.mol⁻¹

200

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δppm: 2.75 (s, 3H, CH₃), 7.00 (d, 1H, CH, J = 7.0 Hz), 8.46 (s, 1H, CH), 8.72(d, 1H, CH, J = 7.0 Hz).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ ppm: 25.23 (CH₃), 111.19, 134.88, 156.11 (CH), 155.08, 165.67 (Cq).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ¹ MORENO-MANAS, M. et PLEIXATS, R. Naturally Occurring Oxygen Ring Systems. 1992. p 21.
- ² PRATAP, Ramendra et RAM, Vishnu Ji. 2H-Pyran-2-ones and their annelated analogs as multifaceted building blocks for the fabrication of diverse heterocycles. *Tetrahedron*, 2017, vol. 73, no 18, p. 2529-2590.
- ³ (a) LI, Yi-Bin, LIU, Jun, HUANG, Zhi-Xing, *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of 2-substituted 3-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one derivatives as *Pseudomonas aeruginosa* biofilm inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 2018, vol. 158, p. 753-766. (b) SAHER, Liza, MAKHLOUFI-CHEBLI, Malika, DERMECHE, Leila, *et al.* 10-(4-Hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H, 10H-pyrano [4, 3-b] chromen-1-ones from a pseudo-multicomponent reaction and evaluation of their antioxidant activity. *Tetrahedron*, 2018, vol. 74, no 8, p. 872-879.
- ⁴(a) VARA PRASAD, J. V. N., PARA, Kimberly S., LUNNEY, Elizabeth A., *et al.* Novel series of achiral, low molecular weight, and potent HIV-1 protease inhibitors. *Journal of the American Chemical Society*, 1994, vol. 116, no 15, p. 6989-6990. (b) DOUGLAS, Christopher J., SKLENICKA, Heather M., SHEN, Hong C., *et al.* Synthesis and UV studies of a small library of 6-aryl-4-hydroxy-2-pyrones. A relevant structural feature for the inhibitory property of arisugacin against acetylcholinesterase. *Tetrahedron*, 1999, vol. 55, no 48, p. 13683-13696. (c) HAGEN, Susan E., VARA PRASAD, J. V. N., BOYER, Frederick E., *et al.* Synthesis of 5, 6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrones as HIV-1 protease inhibitors: the profound effect of polarity on antiviral activity. *Journal of medicinal chemistry*, 1997, vol. 40, no 23, p. 3707-3711.
- ⁵ (a) CLAYDON, N., ALLAN, M., HANSON, J. R., *et al.* Antifungal alkyl pyrones of *Trichoderma harzianum*. *Transactions of the British Mycological Society*, 1987, vol. 88, no 4, p. 503-513. (b) SIMON, A., DUNLOP, R. W., GHISALBERTI, E. L., *et al.* *Trichoderma koningii* produces a pyrone compound with antibiotic properties. *Soil biology and biochemistry*, 1988.,20, 263.
- ⁶ (a) LIU, Zhi et MEINWALD, Jerrold. 5-(Trimethylstannyl)-2 H-pyran-2-one and 3-(Trimethylstannyl)-2 H-pyran-2-one: New 2 H-Pyran-2-one Synthons. *The Journal of organic chemistry*, 1996, vol. 61, no 19, p. 6693-6699. (b) CHEN, K. K. et KOVARÍKOVÁ, Alena. Pharmacology and toxicology of toad venom. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1967, vol. 56, no 12, p. 1535-1541.
- ⁷ AYTEMIR, Mutlu Dilsiz, ÇALIŞ, Ünsal, et OEZALP, Meral. Synthesis and Evaluation of Anticonvulsant and Antimicrobial Activities of 3-Hydroxy-6-methyl-2-substituted 4H-Pyran-4-one Derivatives. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 2004, vol. 337, no 5, p. 281-288.
- ⁸ (a) YAO, Tuanli et LAROCK, Richard C. Synthesis of isocoumarins and α -pyrones via electrophilic cyclization. *The Journal of organic chemistry*, 2003, vol. 68, no 15, p. 5936-5942.; (b) FAIRLAMB, Ian JS, MARRISON, Lester R., DICKINSON, Julia M., *et al.* 2-Pyrones possessing antimicrobial and cytotoxic activities. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2004, vol. 12, no 15, p. 4285-4299.
- ⁹ SHI, Xiongwei, LEAL, Walter Soares, LIU, Zhi, *et al.* A new synthesis of alkylated 2H-pyran-2-ones and its application to the determination of the relative and absolute configuration of supellapyrone, sex pheromone of the brownbanded cockroach, *Supella longipalpa*. *Tetrahedron letters*, 1995, vol. 36, no 1, p. 71-74.

¹⁰ Allen, M. Chem. Br. 1996, May, 35.

- ¹¹ KONDOH, Masuo, USUI, Takeo, KOBAYASHI, Shinichi, *et al.* Cell cycle arrest and antitumor activity of pironetin and its derivatives. *Cancer letters*, 1998, vol. 126, no 1, p. 29-32.
- ¹² KOBAYASHI, Shinichi, TSUCHIYA, Kouichi, HARADA, Takashi, *et al.* Pironetin, a novel plant growth regulator produced by *Streptomyces* sp. NK10958. *The Journal of antibiotics*, 1994, vol. 47, no 6, p. 697-702.
- ¹³ TSUCHIYA, Kouichi, KOBAYASHI, Shinichi, NISHIKIORI, Takaaki, *et al.* NK10958P, a novel plant growth regulator produced by *Streptomyces* sp. *The Journal of antibiotics*, 1997, vol. 50, no 3, p. 259-260.
- ¹⁴ ICHIHARA, Akitami, TAZAKI, Hiroyuki, *et al.* SAKAMURA, Sadao. Solanapyrones A, B and C, phytotoxic metabolites from the fungus *Alternaria solani*. *Tetrahedron Letters*, 1983, vol. 24, no 48, p. 5373-5376.
- ¹⁵ CHMIELEWSKI, Marek *et al.* JURCZAK, Janusz. Organic syntheses under high pressure. 3. General approach to the synthesis of naturally occurring. delta.-lactones. *The Journal of Organic Chemistry*, 1981, vol. 46, no 11, p. 2230-2233.
- ¹⁶ HERNÁNDEZ-GALÁN, Rosario, SALVÁ, Javier, MASSANET, Guillermo M., *et al.* An improved synthesis of 3-(1, 1-dimethylallyl) coumarins. *Tetrahedron*, 1993, vol. 49, no 8, p. 1701-1710.
- ¹⁷ BOULANGER, William A. *et al.* KATZENELLENBOGEN, John A. Structure-activity study of 6-substituted 2-pyranones as inactivators of. alpha.-chymotrypsin. *Journal of medicinal chemistry*, 1986, vol. 29, no 7, p. 1159-1163.
- ¹⁸ COOK, Luisa, TERNAL, Bela, *et al.* GHOSH, Peter. Inhibition of human sputum elastase by substituted 2-pyrones. 2. *Journal of medicinal chemistry*, 1987, vol. 30, no 6, p. 1017-1023.
- ¹⁹ GOEL, Atul *et al.* RAM, Vishnu J. Natural and synthetic 2H-pyran-2-ones and their versatility in organic synthesis. *Tetrahedron*, 2009, vol. 65, no 38, p. 7865-7913.
- ²⁰ Arndt, F. *In Organic Synthesis*; Allen, C. F. H., Ed.; Wiley: New York, NY, 1940; p 26.
- ²¹ J. N. Collie, *J. Chem. Soc.* 1891, 59, 607.
- ²² WILEY, Richard H. *et al.* SMITH, Newton R. Coumalic acid. *Organic Syntheses*, 2003, vol. 31, p. 23-23.
- ²³ HARRIS, Th M., HARRIS, C. M., *et al.* HINDLEY, K. B. Biogenetic-type syntheses of polyketide metabolites. In : *Fortschritte der Chemie Organischer Naturstoffe/Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*. Springer, Vienna, 1974. p. 217-282.
- ²⁴ NARASIMHAN, Nurani S. *et al.* AMMANAMANCHI, RadhaKrishna. Mechanism of acylation of dilithium salts of. beta.-keto esters: an efficient synthesis of anibine. *The Journal of Organic Chemistry*, 1983, vol. 48, no 22, p. 3945-3947.
- ²⁵ MINGO, Pamela, ZHANG, Shijie, *et al.* LIEBESKIND, Lanny S. One-step synthesis of substituted α -pyrones from cyclobutenediones and lithiated O-silyl cyanohydrins. *The Journal of organic chemistry*, 1999, vol. 64, no 6, p. 2145-2148.
- ²⁶ KATRITZKY, Alan R., WANG, Zuoquan, WANG, Mingyi, *et al.* Facile syntheses of 2, 2-dimethyl-6-(2-oxoalkyl)-1, 3-dioxin-4-ones and the corresponding 6-substituted 4-hydroxy-2-pyrones. *The Journal of organic chemistry*, 2005, vol. 70, no 12, p. 4854-4856.
- ²⁷ AKUÉ-GÉDU, Rufine, HÉNICHART, Jean-Pierre, COUTURIER, Daniel, *et al.* Synthesis of 2-pyrone-4-carboxaldehydes from acetylene dicarboxaldehyde monoacetal. *Tetrahedron letters*, 2004, vol. 45, no 50, p. 9197-9201.
- ²⁸ GERUS, Igor I., TOLMACHOVA, Nataliya A., VDOVENKO, Sergey I., *et al.* A convenient synthesis and chemical properties of 3-acylamino-6-polyfluoroalkyl-2H-pyran-2-ones. *Synthesis*, 2005, vol. 2005, no 08, p. 1269-1278.

- ²⁹ KEPE, Vladimir, KOČEVAR, Marijan, et POLANC, Slovenko. One-pot synthesis of some 2H-Pyran-2-one derivatives. *Journal of heterocyclic chemistry*, 1996, vol. 33, no 6, p. 1707-1710.
- ³⁰ ITO, Tatsuya, AOYAMA, Toyohiko, et SHIOIRI, Takayuki. The first example of the [4+2] cycloaddition reaction of silylketenes with 1, 3-dienes: A convenient preparation of 2-pyranones and isochromenes. *Tetrahedron letters*, 1993, vol. 34, no 41, p. 6583-6586.
- ³¹ EFFENBERGER, Franz, ZIEGLER, Thomas, SCHÖNWÄLDER, Karl-Heinz, *et al.* Enolether, XVII. Die Acylierung von (Trimethylsilyl) enolethern mit Malonyldichlorid-Darstellung von 4-Hydroxy-2H-pyran-2-onen. *Chemische Berichte*, 1986, vol. 119, no 11, p. 3394-3404.
- ³² LAROCK, Richard C., DOTY, Mark J., et HAN, Xiaojun. Synthesis of isocoumarins and α -pyrones via palladium-catalyzed annulation of internal alkynes. *The Journal of organic chemistry*, 1999, vol. 64, no 24, p. 8770-8779.
- ³³ T. Kondo, Y. Taguchi, Y. Kancko, M. Nimi, T. Mitsuda. *Angew. Chem.* 2004, 116, 5483.
- ³⁴ LUO, Tuoping, DAI, Mingji, ZHENG, Shao-Liang, *et al.* Syntheses of α -Pyrones Using Gold-Catalyzed Coupling Reactions. *Organic letters*, 2011, vol. 13, no 11, p. 2834-2836.
- ³⁵ AUDIN, Patrick, PIVETEAU, Nathalie, DUSSERT, Anne-Sophie, *et al.* Dimethyl 3-methylglutaconate: a useful reagent for the diastereoselective synthesis of functionalized 5, 6-dihydro-2H-pyran-2-ones. *Tetrahedron*, 1999, vol. 55, no 25, p. 7847-7858.
- ³⁶ ROSAS, Noé, SALMON, Manuel, SHARMA, Pankaj, *et al.* Nickel catalyzed cascade conversion of propargyl halide and propargyl alcohol into 4, 6-dimethyl-5-cyano-2-pyrone in water. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 2000, no 10, p. 1493-1494.
- ³⁷ NAIR, M. S. R. et CAREY, Susan T. Metabolites of pyrenomycetes: XII. Polyketides from the Hypocreales. *Mycologia*, 1979, vol. 71, no 5, p. 1089-1096.
- ³⁸ BARRERO, Alejandro F., OLTRA, Juan E., HERRADOR, María M., *et al.* Gibepyrone: α -pyrones from *Gibberella fujikuroi*. *Tetrahedron*, 1993, vol. 49, no 1, p. 141-150.
- ³⁹ SHI, Xiongwei, LEAL, Walter Soares, LIU, Zhi, *et al.* A new synthesis of alkylated 2H-pyran-2-ones and its application to the determination of the relative and absolute configuration of supellapyrone, sex pheromone of the brownbanded cockroach, *Supella longipalpa*. *Tetrahedron letters*, 1995, vol. 36, no 1, p. 71-74.
- ⁴⁰ SCHLINGMANN, Gerhard, MILNE, Lisa, et CARTER, Guy T. New α -pyrones produced by fungal culture LL-11G219 function as androgen receptor ligands. *Tetrahedron*, 1998, vol. 54, no 43, p. 13013-13022.
- ⁴¹ SWIDORSKI, Jacob J., WANG, Jiashi, et HSUNG, Richard P. A concise total synthesis of (-)-cylindricine C through a stereoselective intramolecular aza-[3+ 3] annulation strategy. *Organic letters*, 2006, vol. 8, no 4, p. 777-780.
- ⁴² ZHANG, Xuejun, MCLAUGHLIN, Michael, MUNOZ, R. Lizeth P., *et al.* Syntheses of 2-Pyrones via Electrophilic Substitutions at C7 of 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyrone through Mono-or Dianion Formation. *Synthesis*, 2007, vol. 2007, no 05, p. 749-753.
- ⁴³ MARCH, P. de, MORENO-MAÑAS, M., et RIPOLL, I. Functionalization of 4-Hydroxy-6-Methyl-2-Pyrone at C-5 Through [2, 3] Sigmatropic Rearrangements of Allylic Sulphonium Ylides. *Synthetic Communications*, 1984, vol. 14, no 6, p. 521-532.
- ⁴⁴ PRATAP, Ramendra, KUMAR, Brijesh, et RAM, Vishnu Ji. An efficient substituent dependent synthesis of congested pyridines and pyrimidines. *Tetrahedron*, 2007, vol. 63, no 41, p. 10309-10319.
- ⁴⁵ Pratap, R.; Kushwaha, S. M.; Goel, A.; Ram, V. J. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 549
- ⁴⁶ JACINTO DEMUNER, Antonio, MOREIRA VALENTE, Vania Maria, ALMEIDA BARBOSA, Luiz Claudio, *et al.* Synthesis and phytotoxic activity of new pyridones derived from 4-hydroxy-6-methylpyridin-2 (1H)-one. *Molecules*, 2009, vol. 14, no 12, p. 4973-4986.

- ⁴⁷ Elotmani, B.; El Hakmoui, A.; Essassi, E.; Fifani, J.; Gueiffier, A. C. R. Acad. Sci. Paris, Chemistry. 2001, 4, 285.
- ⁴⁸ R. Aggarwal, Ch. Rani, R. Kumar, G. Garg, et J. Sharmab ; Rosa Ma Claramunt Arkivoc, 2014,120-134.
- ⁴⁹ ELOTMANI, Bouchaïb, EL MAHI, Mohammed, et ESSASSI, El Mokhtar. Synthèse de nouvelles 7 (5)-[benzimidazol-2-yl] méthyl-2 (7)-méthyl-1, 2, 4-triazolo [1, 5-a]([4, 3-a]) pyrimidines. *Comptes Rendus Chimie*, 2002, vol. 5, no 6-7, p. 517-523.
- ⁵⁰ B.El Otmani et E.M.Essassi ; *J.MAR.CHIM.HETEROCY*, 2003, 2, 1.
- ⁵¹ NAGAWADE, Rahul R., KHANNA, Vijay V., BHAGWAT, Sachin S., *et al.* Synthesis of new series of 1-Aryl-1, 4-dihydro-4-oxo-6-methyl pyridazine-3-carboxylic acid as potential antibacterial agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2005, vol. 40, no 12, p. 1325-1330.
- ⁵² PINILLA, Elena, TORRES, M. D. R., CLARAMUNT, Rosa M., *et al.* The structure of 2, 3-dihydro-3-(2, 4-dioxo-6-methylpyran-3-ylidene)-2-(2-nitrobenzyl)-1, 4-benzothiazine and the problem of orthogonal interactions. 2006.
- ⁵³ PRAKASH, Om, KUMAR, Ajay, SADANA, Anil, *et al.* Study of the reaction of chalcone analogs of dehydroacetic acid and o-aminothiophenol: synthesis and structure of 1, 5-benzothiazepines and 1, 4-benzothiazines. *Tetrahedron*, 2005, vol. 61, no 27, p. 6642-6651.
- ⁵⁴ PURANDHAR, Koilkonda, ADHARVANA CHARI, Murugulla, PRATAP REDDY, Padi, *et al.* An Efficient One-pot Synthesis of Substituted 1, 5-benzoxazepines and 1, 5-benzothiazepines Using Potassium Dodecatungstocobaltate Trihydrate (PDTC, K₅CoW₁₂O₄₀. 3H₂O) as Heterogeneous Catalyst. *Letters in Organic Chemistry*, 2014, vol. 11, no 2, p. 81-90.
- ⁵⁵ Grunwald, C.; Kronbach, C.; Egerland, U.; Schindler, R.; Dieckmann, R.; Heinecke, K.; Höfgen, N.; Unverferth, K. *Die Pharmazie*, 2011,66, 98-104.
- ⁵⁶ ESSASSI, E. M. et SALEM, M. Synthèse Des Pyrazolo [2, 3-b] Benzotriazepines-1, 3, 5 A Partir Des Alkyl-1 Benzodiazepine 1, 5 Ones-2. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 1988, vol. 97, no 5, p. 387-394.
- ⁵⁷ El Abbassi Doctorat d'état 1990 Fac.des sciences de Rabat
- ⁵⁸ EL ABBASSI, M., DJERRARI, B., ESSASSI, E. M., *et al.* L'acide dehydracetique, precurseur de synthese de benzodiazepines. *Tetrahedron letters*, 1989, vol. 30, no 50, p. 7069-7070.
- ⁵⁹ ESSASSI, E. M., ELABBASSI, M., et FIFANI, J. Synthèse des Benzimidazolyl-2 Méthyl-5' Pyrazolyl-3' Méthanes a Partir des Acétylméthylène-4 Benzodiazepine-1, 5 Ones-2. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 1987, vol. 96, no 3, p. 225-228.
- ⁶⁰ FARHANULLAH,, AGARWAL, Nidhi, GOEL, Atul, *et al.* Synthesis of Aminonicotinonitriles and Diaminopyridines through Base-Catalyzed Ring Transformation of 2 H-Pyran-2-ones. *The Journal of organic chemistry*, 2003, vol. 68, no 7, p. 2983-2985.
- ⁶¹ B.El Otmani, M. El Mahi, E.M.Essassi, Y. Bakri, et A. Benjjouad; *J.MAR.CHIM.HETEROCY*, 2005, 4, 1.
- ⁶² BISAGNI, Emile, CIVIER, Alain, et MARQUET, Jean-Pierre. Furannes et pyrroles disubstitués en 2, 3. XVI synthèse de furo [3, 2-c] pyranones-4 et nouvelle voie d'accès aux furo [3, 2-c] pyridines. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1975, vol. 12, no 3, p. 461-465.
- ⁶³ GLOMBIK, Heiner et TOCHTERMANN, Werner. Eine variationsfähige Synthese von 2, 3-disubstituierten Furanen. *Chemische Berichte*, 1983, vol. 116, no 10, p. 3366-3374.
- ⁶⁴ ADIB, Mehdi, ANSARI, Samira, ZHU, Long-Guan, *et al.* A Simple Synthesis of 2-[(Arylmethylidene)hydrazinylidene]-3-hydroxy-4H-furo[3,2-c]pyran-4(3H)-ones. *Helvetica Chimica Acta*, 2013, vol. 96, no 4, p. 675-681.

- ⁶⁵ YOSHIDA, Masahiro, OHNO, Shoko, EGUCHI, Sayaka, *et al.* Direct cyclization of 1, 3-diaryl propargylic alcohols with β -dicarbonyl compounds by palladium-boric acid dual-catalyst system. *Tetrahedron*, 2016, vol. 72, no 36, p. 5633-5639.
- ⁶⁶ EL-KHOLY, Ibrahim El-Sayed, MISHRIKEY, Marcos Michael, et FUID-ALLA, Hassan Mostafa. Reactivity of 3-amino-, 3-halogeno-, and 3-nitro-2-pyrones and thiopyrones. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1975, vol. 12, no 1, p. 129-133.
- ⁶⁷ SAGAR, Ram, SINGH, Pushpa, KUMAR, Rishi, *et al.* Diastereoselective annulation of 4-hydroxypyran-2H-ones with enantiopure 2, 3-dideoxy- α , β -unsaturated sugar aldehydes derived from respective glycals. *Carbohydrate research*, 2005, vol. 340, no 7, p. 1287-1300.
- ⁶⁸ SIL, Diptesh et RAM, Vishnu Ji. An efficient synthesis of 4H, 5H-pyrano [3, 4-c] pyran-4, 5-diones from a suitably functionalized 2H-pyran-2-one. *Tetrahedron letters*, 2004, vol. 45, no 44, p. 8195-8197.
- ⁶⁹ K. Kato, Y. Hirata, S. Yamamura, *J. Chem. Soc. (C)*, 1997 (1969).
- ⁷⁰ Y. Shizuki, K. Kato, Y. Hirata, *J. Chem. Soc. (C)*, 2774, 1969.
- ⁷¹ CATTEL, L., NOBILI, G., CAPUTO, O., *et al.* Synthesis of radicinin analogs. I. *II Farmaco; edizione scientifica*, 1971, vol. 26, no 3, p. 247-266.
- ⁷² Fleischmann, F. N. A. *J. Chem. Soc.* 1907, 250
- ⁷³ KIANG, A. K. et TAN, S. F. A BY-PRODUCT FROM PREPARATION OF DEHYDROACETIC ACID-FLEISCHMANN'S PYRONE-LACTONE. *JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY*, 1965, no MAR, p. 2283-&.
- ⁷⁴ SCOTT, A. L., GUILFORD, H., et SKINGLE, D. Biogenetic-type synthesis of polyketides Part IX: A model for the biosynthesis of 6-methyl salicylic acid. *Tetrahedron*, 1971, vol. 27, no 14, p. 3039-3049.
- ⁷⁵ SHI, Da-Qing, ZHOU, Yao, et RONG, Shao-Feng. Ionic Liquid, [bmim] Br, as an Efficient Promoting Medium for Synthesis of 3-Acetoacetyl coumarin Derivatives Without the Use of Any Catalyst. *Synthetic Communications®*, 2009, vol. 39, no 19, p. 3500-3508.
- ⁷⁶ AKHREM, A. A., MOISEENKOV, A. M., LAKHVICH, F. A., *et al.* Synthesis of heterocycles from the methyl ester of dehydroacetic acid. *Russian Chemical Bulletin*, 1971, vol. 20, no 5, p. 1014-1015.
- ⁷⁷ SOMOGYI, László et SOHÁR, Pál. Tricarbonylmethane acylhydrazones: Reactions under acylating conditions and formation of fused isoxazole derivatives with concomitant N-N bond cleavage. *Liebigs Annalen*, 1995, vol. 1995, no 10, p. 1903-1906.
- ⁷⁸ FADDA, A. A., AMINE, M. S., AREIF, M. M. H., *et al.* Novel synthesis, antimicrobial evaluation and reactivity of dihydroacetic acid with N, C-nucleophiles. *Pharmacologia*, 2014, vol. 5, p. 1-11.
- ⁷⁹ BENDAAS, Abderrahman, HAMD, Maamar, et SELLIER, Nicole. Synthesis of bipyrazoles and pyrazoloisoxazoles from 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one. *Journal of heterocyclic chemistry*, 1999, vol. 36, no 5, p. 1291-1294.
- ⁸⁰ INOUE, Atsuko et IGUCHI, Sadao. On the reaction of dehydroacetic acid to hydroxylamine. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1964, vol. 12, no 3, p. 381-382.
- ⁸¹ Lahmidi, Sanae, Benchidmi Mohamed, Essassi, El Mokhtar; Saadi, Mohamed; Ammari, L. E. Crystal structure of 3-methyl-4-(3-methyl-isoxazol-5-yl)isoxazol-5(2H)-one monohydrate. *Journal Marocain de Chimie Hétérocyclique*, 2014, 13, 53-59.
- ⁸² GELIN, Suzanne, CHANTEGREL, Bernard, et NADI, Abdel Ilah. Synthesis of 4-(acylacetyl)-1-phenyl-2-pyrazolin-5-ones from 3-acyl-2H-pyran-2, 4 (3H)-diones. Their synthetic applications to functionalized 4-oxopyrano [2, 3-c] pyrazole derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 1983, vol. 48, no 22, p. 4078-4082.

- ⁸³ GANTOS, A., DE MARCH, P., MORENO-MANAS, M., *et al.* Synthesis of pyrano [4, 3-c] pyrazol-4 (1H)-ones and-4 (2H)-ones from dehydroacetic acid. Homo-and eteronuclear selective NOE measurements for unambiguous structure assignment. *Bull. Chem. Soc. Jpn*, 1987, vol. 60, p. 4425-4431.
- ⁸⁴ PRAKASH, Om, KUMAR, Ajay, SADANA, Anil, *et al.* Study of the reaction of chalcone analogs of dehydroacetic acid and o-aminothiophenol: synthesis and structure of 1, 5-benzothiazepines and 1, 4-benzothiazines. *Tetrahedron*, 2005, vol. 61, no 27, p. 6642-6651.
- ⁸⁵ BARRERO, Alejandro F., OLTRA, Juan E., HERRADOR, María M., *et al.* Gibepyrone: α -pyrones from *Gibberella fujikuroi*. *Tetrahedron*, 1993, vol. 49, no 1, p. 141-150.
- ⁸⁶ SHI, Xiongwei, LEAL, Walter Soares, LIU, Zhi, *et al.* A new synthesis of alkylated 2H-pyran-2-ones and its application to the determination of the relative and absolute configuration of supellapyrone, sex pheromone of the brownbanded cockroach, *Supella longipalpa*. *Tetrahedron letters*, 1995, vol. 36, no 1, p. 71-74.
- ⁸⁷ SCHLINGMANN, Gerhard, MILNE, Lisa, et CARTER, Guy T. New α -pyrones produced by fungal culture LL-11G219 function as androgen receptor ligands. *Tetrahedron*, 1998, vol. 54, no 43, p. 13013-13022.
- ⁸⁸ FAIRLAMB, Ian JS, MARRISON, Lester R., DICKINSON, Julia M., *et al.* 2-Pyrones possessing antimicrobial and cytotoxic activities. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2004, vol. 12, no 15, p. 4285-4299.
- ⁸⁹ Penning, G. M. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2001, 33, 13-28.
- ⁹⁰ HAGEN, Susan, PRASAD, JVN Vara, et TAIT, Bradley D. Nonpeptide inhibitors of HIV protease. In : *Advances in Medicinal Chemistry*. Elsevier, 2000. p. 159-195.
- ⁹¹ KIM, Won-Gon, CHO, Kyung-Mi, LEE, Chong-Kil, *et al.* Terreulactones A, B, C, and D: Novel Acetylcholinesterase Inhibitors Produced by *Aspergillus terreus* II. Physico-chemical Properties and Structure Determination. *The Journal of antibiotics*, 2003, vol. 56, no 4, p. 351-357.
- ⁹² ALTMANN, Karl-Heinz et GERTSCH, Jürg. Anticancer drugs from nature—natural products as a unique source of new microtubule-stabilizing agents. *Natural product reports*, 2007, vol. 24, no 2, p. 327-357.
- ⁹³ BISKUPIAK, Joseph E. et IRELAND, Chris M. Pectinatone, a new antibiotic from the mollusc *Siphonaria pectinata*. *Tetrahedron Letters*, 1983, vol. 24, no 30, p. 3055-3058.
- ⁹⁴ NORTE, Manuel, CATALDO, Fernando, GONZÁLEZ, Antonio G., *et al.* New metabolites from the marine mollusc *Siphonaria grisea*. *Tetrahedron*, 1990, vol. 46, no 5, p. 1669-1678.
- ⁹⁵ BIRKBECK, Anthony A. et ENDERS, Dieter. The total synthesis of (+)-pectinatone: an iterative alkylation approach based on the SAMP-hydrazone method. *Tetrahedron letters*, 1998, vol. 39, no 43, p. 7823-7826.
- ⁹⁶ ZHANG, Xiu-feng, WANG, Hong-mei, SONG, Yuan-li, *et al.* Isolation, structure elucidation, antioxidative and immunomodulatory properties of two novel dihydrocoumarins from *Aloe vera*. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2006, vol. 16, no 4, p. 949-953.
- ⁹⁷ KAMPERDICK, Christine, VAN, Nguyen Hong, et VAN SUNG, Tran. Constituents from *Miliusa balansae* (Annonaceae). *Phytochemistry*, 2002, vol. 61, no 8, p. 991-994.
- ⁹⁸ MURAKAMI, Takanori, TAKADA, Noboru, HEHRE, Warren, *et al.* Structure and biosynthesis of norneolambertellin produced by *Lambertella* sp. 1346. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2008, vol. 18, no 16, p. 4547-4549.
- ⁹⁹ NDEBELE, Kenneth, TCHOUNWOU, Paul, et MCMURRAY, Robert. Coumestrol, bisphenol-A, DDT, and TCDD modulation of interleukin-2 expression in activated CD+ 4 Jurkat T cells. *International Journal of environmental research and public health*, 2004, vol. 1, no 1, p. 3-11.

- ¹⁰⁰ HUANG, Xin-an, JIANG, Hong-yu, et HAO, Gang. Direct HPLC detection of benzodilactones and quinones in glands of *Lysimachia fordiana*. *Fitoterapia*, 2009, vol. 80, no 3, p. 173-176.
- ¹⁰¹ HUANG, Xian A., YANG, Renzhou, CAI, Xiaoling, *et al.* Analysis of new benzo-dilactones and quinones from *Lysimachia Fordiana* Oliv. *Journal of molecular structure*, 2007, vol. 830, no 1-3, p. 100-105.
- ¹⁰² OTOGURO, Kazuhiko, KUNO, Fumiyoshi, et ŌMURA, Satoshi. Arisugacins, selective acetylcholinesterase inhibitors of microbial origin. *Pharmacology & therapeutics*, 1997, vol. 76, no 1-3, p. 45-54.
- ¹⁰³ NOGAWA, Toshihiko, KAMANO, Yoshiaki, YAMASHITA, Ayano, *et al.* Isolation and structure of five new cancer cell growth inhibitory bufadienolides from the Chinese traditional drug Ch'an Su. *Journal of natural products*, 2001, vol. 64, no 9, p. 1148-1152.
- ¹⁰⁴ JANSEN, Rolf, KUNZE, Brigitte, REICHENBACH, Hans, *et al.* Antibiotics from Gliding Bacteria, XLVII. Thiagazole: A Novel Inhibitor of HIV-1 from *Polyangium spec.* *Liebigs Annalen der Chemie*, 1992, vol. 1992, no 4, p. 357-359.
- ¹⁰⁵ MANE, P. S., SHIRODKAR, S. G., ARBAD, B. R., *et al.* Synthesis and characterization of manganese (II), cobalt (II), nickel (II), and copper (II) complexes of Schiff base derivatives of dehydroacetic acid. *Indian Journal of Chemistry* (2001), 40, 648.
- ¹⁰⁶ THAISRIVONGS, Suvit, ROMERO, Donna L., TOMMASI, Ruben A., *et al.* Structure-based design of HIV protease inhibitors: 5, 6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrones as effective, nonpeptidic inhibitors. *Journal of medicinal chemistry*, 1996, vol. 39, no 23, p. 4630-4642.
- ¹⁰⁷ SWAMY, PM Gurubasavaraja, SRI, B. Ramya, GILES, D., *et al.* Synthesis, anticancer, and molecular docking studies of pyranone derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, 2013, vol. 22, no 10, p. 4909-4919.
- ¹⁰⁸ REHSE, Klaus et SCHINKEL, Wilhelm. Anticoagulante 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone. *Archiv der Pharmazie*, 1983, vol. 316, no 12, p. 988-994.
- ¹⁰⁹ MINASSI, Alberto, CICIONE, Lavinia, KOEBERLE, Andreas, *et al.* A Multicomponent Carba-Betti Strategy to Alkylidene Heterodimers—Total Synthesis and Structure–Activity Relationships of Arzanol. *European Journal of Organic Chemistry*, 2012, vol. 2012, no 4, p. 772-779.
- ¹¹⁰ REHSE, Klaus et SCHINKEL, Wilhelm. Anticoagulante 3-Aralkyl-4-hydroxy-2-pyrone. *Archiv der Pharmazie*, 1983, vol. 316, no 12, p. 988-994.
- ¹¹¹ ALTOMARE, Claudio, PERRONE, Giancarlo, ZONNO, Maria Chiara, *et al.* Biological characterization of fusapyrone and deoxyfusapyrone, two bioactive secondary metabolites of *Fusarium semitectum*. *Journal of Natural Products*, 2000, vol. 63, no 8, p. 1131-1135.
- ¹¹² KLEIN, E. et ROJAHN, W. Isolation, structure and synthesis of dhelwangin. *Tetrahedron letters*, 1969, no 27, p. 2279.
- ¹¹³ OSAWA, K., MATSUMOTO, T., MARUYAMA, T., *et al.* Studies of the antibacterial activity of plant extracts and their constituents against periodontopathic bacteria. *The Bulletin of Tokyo Dental College*, 1990, vol. 31, no 1, p. 17-21.
- ¹¹⁴ YI, Yu-Yang, HE, Jing-Jin, SU, Jun-Quan, *et al.* Synthesis and antimicrobial evaluation of pogostone and its analogues. *Fitoterapia*, 2013, vol. 84, p. 135-139.
- ¹¹⁵ BENAVENTE-GARCÍA, Obdulio, CASTILLO, Julian, MARIN, Francisco R., *et al.* Uses and properties of citrus flavonoids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 1997, vol. 45, no 12, p. 4505-4515.
- ¹¹⁶ MANACH, Claudine, MAZUR, Andrzej, et SCALBERT, Augustin. Polyphenols and prevention of cardiovascular diseases. *Current opinion in lipidology*, 2005, vol. 16, no 1, p. 77-84.

- ¹¹⁷ PUUPPONEN-PIMIÄ, R., NOHYNEK, Liisa, MEIER, C., *et al.* Antimicrobial properties of phenolic compounds from berries. *Journal of applied microbiology*, 2001, vol. 90, no 4, p. 494-507.
- ¹¹⁸ Samman, S., P.M. Lyons Wall and N.C. Cook, 1998. Flavonoids and coronary heart disease: Dietary perspectives. In "Flavonoids in health and Disease" C. A. Rice-Evans and Lester Packer (Eds.), Marcel & Dekker. USA, pp: 469-482.
- ¹¹⁹ HABAUZIT, Vèronique et MORAND, Christine. Evidence for a protective effect of polyphenols-containing foods on cardiovascular health: an update for clinicians. *Therapeutic advances in chronic disease*, 2012, vol. 3, no 2, p. 87-106.
- ¹²⁰ OZDAL, Tugba, SELA, David A., XIAO, Jianbo, *et al.* The reciprocal interactions between polyphenols and gut microbiota and effects on bioaccessibility. *Nutrients*, 2016, vol. 8, no 2, p. 78.
- ¹²¹ Barry, R.D. Isocoumarins. Development since 1950. *Chem. Rev.*, 1964, 64, 229-260.
- ¹²² NAPOLITANO, Elio. The synthesis of isocoumarins over the last decade. A review. *Organic preparations and procedures international*, 1997, vol. 29, no 6, p. 631-664.
- ¹²³ WIJERATNE, EM Kithsiri, PARANAGAMA, Priyani A., et GUNATILAKA, AA Leslie. Five new isocoumarins from Sonoran desert plant-associated fungal strains *Paraphaeosphaeria quadrisepata* and *Chaetomium chiversii*. *Tetrahedron*, 2006, vol. 62, no 36, p. 8439-8446.
- ¹²⁴ HALLOCK, Yali F., CLARDY, Jon, KENFIELD, Doug S., *et al.* De-O-methyldiaporthin, a phytotoxin from *Drechslera siccans*. *Phytochemistry*, 1988, vol. 27, no 10, p. 3123-3125.
- ¹²⁵ KAM, Chih Min, FUJIKAWA, Kazuo, et POWERS, James C. Mechanism-based isocoumarin inhibitors for trypsin and blood coagulation serine proteases: new anticoagulants. *Biochemistry*, 1988, vol. 27, no 7, p. 2547-2557.
- ¹²⁶ NOZAWA, KOOHEI, YAMADA, MIKIKO, TSUDA, YOSHIKO, *et al.* Antifungal activity of oosponol, oospolactone, phyllodulcin, hydrangenol, and some other related compounds. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 1981, vol. 29, no 9, p. 2689-2691.
- ¹²⁷ FURUTA, Takuya, FUKUYAMA, Yoshiyasu, et ASAKAWA, Yoshinori. Polygonolide, an isocoumarin from *Polygonum hydropiper* possessing anti-inflammatory activity. *Phytochemistry*, 1986, vol. 25, no 2, p. 517-520.
- ¹²⁸ MATSUDA, Hisashi, SHIMODA, Hiroshi, et YOSHIKAWA, Masayuki. Structure-requirements of isocoumarins, phthalides, and stilbenes from *Hydrangeae Dulcis Folium* for inhibitory activity on histamine release from rat peritoneal mast cells. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 1999, vol. 7, no 7, p. 1445-1450.
- ¹²⁹ SHIKISHIMA, Yasuhiro, TAKAISHI, Yoshihisa, HONDA, Gisho, *et al.* Chemical constituents of *Prangos tschimganica*; structure elucidation and absolute configuration of coumarin and furanocoumarin derivatives with anti-HIV activity. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 2001, vol. 49, no 7, p. 877-880.
- ¹³⁰ GOLDMAN, M. E., SALITURO, G. S., BOWEN, J. A., *et al.* Inhibition of human immunodeficiency virus-1 reverse transcriptase activity by rubromycins: competitive interaction at the template. primer site. *Molecular pharmacology*, 1990, vol. 38, no 1, p. 20-25.
- ¹³¹ (a) KAWANO, Takeshi, AGATA, Naoki, KHARBANDA, Surender, *et al.* A novel isocoumarin derivative induces mitotic phase arrest and apoptosis of human multiple myeloma cells. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2007, vol. 59, no 3, p. 329-335.
- (b) RIVEIRO, Maria E., MOGLIONI, Albertina, VAZQUEZ, Ramiro, *et al.* Structural insights into hydroxycoumarin-induced apoptosis in U-937 cells. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2008, vol. 16, no 5, p. 2665-2675.

- ¹³² GAGE, Brian F. Pharmacogenetics-based coumarin therapy. *ASH Education Program Book*, 2006, vol. 2006, no 1, p. 467-473.
- ¹³³ WHYTE, Authrine C., GLOER, James B., SCOTT, James A., *et al.* Cercophorins A– C: Novel antifungal and cytotoxic metabolites from the coprophilous fungus *Cercophora areolata*. *Journal of natural products*, 1996, vol. 59, no 8, p. 765-769.
- ¹³⁴ KHAFAGY, Mostafa M., EL-WAHAB, Ashraf HF Abd, EID, Fathy A., *et al.* Synthesis of halogen derivatives of benzo [h] chromene and benzo [a] anthracene with promising antimicrobial activities. *Il Farmaco*, 2002, vol. 57, no 9, p. 715-722.
- ¹³⁵ Smith, W. P.; Sollis, L. S.; Howes, D. P.; Cherry, C. P.; Starkey, D. I.; Cobley, N. K.; Weston, H.; Scicinski, J.; Merritt, A.; Whittington, A.; Wyatt, P.; Taylor, N.; Green, D.; Bethell, R.; Madar, S.; Fenton, R. J.; Morley, P. J.; Pateman, T.; Beresford, A.; *J. Med. Chem.* 1998, 41, 787
- ¹³⁶ Dell, C.P., Smith, C.W., 1993. Eur. Pat. Appl. 537,949. Chem. Abstr. 119, 139102d
- ¹³⁷ MOHR, Stephen J., CHIRIGOS, Michael A., FUHRMAN, Frederick S., *et al.* Pyran copolymer as an effective adjuvant to chemotherapy against a murine leukemia and solid tumor. *Cancer research*, 1975, vol. 35, no 12, p. 3750-3754.
- ¹³⁸ AHMAD, Saboor. Flindersine from *Fagara heitzii*. *Journal of Natural Products*, 1984, vol. 47, no 2, p. 391-392.
- ¹³⁹ YAMADA, Noboru, KADOWAKI, Shuichiro, TAKAHASHI, Kazuo, *et al.* MY-1250, a major metabolite of the anti-allergic drug repirinast, induces phosphorylation of a 78-kDa protein in rat mast cells. *Biochemical pharmacology*, 1992, vol. 44, no 6, p. 1211-1213.
- ¹⁴⁰ KOLOKYTHAS, George, POULI, Nicole, MARAKOS, Panagiotis, *et al.* Design, synthesis and antiproliferative activity of some new azapyranoxanthenone aminoderivatives. *European journal of medicinal chemistry*, 2006, vol. 41, no 1, p. 71-79.
- ¹⁴¹ SRIVASTAVA, Sandeep Kumar, TRIPATHI, Rama Pati, *et* RAMACHANDRAN, Ravishankar. NAD⁺-dependent DNA ligase (Rv3014c) from mycobacterium tuberculosis crystal structure of the adenylation domain and identification of novel inhibitors. *Journal of Biological Chemistry*, 2005, vol. 280, no 34, p. 30273-30281.
- ¹⁴² S. Toshiro, W. Noriko, Eur. Pat. Appl. EP 647445 A1 19950412 (1995)
- ¹⁴³ K. Goto, O. Yaoka, T. Oe, PCT Int. Appl. WO 8401711 A1 19840510 (1984)
- ¹⁴⁴ MARUYAMA, Y., GOTO, K., *et* 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, vol. 3010751, p. 19810806.
- ¹⁴⁵ UKAWA, KIYOSHI, ISHIGURO, TOSHIHIRO, KURIKI, HISASHI, *et al.* Synthesis of the metabolites and degradation products of 2-amino-7-isopropyl-5-oxo-5H-[1] benzopyrano [2, 3-b] pyridine-3-carboxylic acid (Amoxanox). *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 1985, vol. 33, no 10, p. 4432-4437.
- ¹⁴⁶ GREEN, G. R., EVANS, J. M., VONG, A. K., *et al.* Comprehensive heterocyclic chemistry II. *Pyran and Their Benzo Derivatives, Synthesis*, 1995, vol. 5, p. 469.
- ¹⁴⁷ UHER, M., KONECNY, V., *et* RAJNIAKOVA, O. Synthesis of 5-hydroxy-2-hydroxymethyl-4H-pyran-4-one derivatives with pesticide activity. *Chem Pap*, 1994, vol. 48, p. 282-284.
- ¹⁴⁸ PÉREZ-PÉREZ, María-Jesús, BALZARINI, Jan, ROZENSKI, Jef, *et al.* Synthesis and antiviral activity of phosphonate derivatives of enantiomeric dihydro-2H-pyranyl nucleosides. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 1995, vol. 5, no 11, p. 1115-1118.
- ¹⁴⁹ TAKAO, H. Murai KJ Yasudomi N, Goto T, Umetsu N, Horie T. *Pestic sci*, 1994, vol. 19, p. 131.
- ¹⁵⁰ LEUTBECHER, Heiko, WILLIAMS, Lawrence AD, RÖSNER, Harald, *et al.* Efficient synthesis of substituted 7-methyl-2H, 5H-pyrano [4, 3-b] pyran-5-ones and evaluation of their

in vitro antiproliferative/cytotoxic activities. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2007, vol. 17, no 4, p. 978-982.

¹⁵¹ CHUNG, Hwan-Suck, KIM, Youngeun, OH, Sei Joong, *et al.* A synthetic compound, 4-acetyl-3-methyl-6-(3, 4, 5-trimethoxyphenyl) pyrano [3, 4-c] pyran-1, 8-dione, ameliorates ovalbumin-induced asthma. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 2013, vol. 21, no 21, p. 6359-6365.

¹⁵² FAN, Xuesen, FENG, Dong, QU, Yingying, *et al.* Practical and efficient synthesis of pyrano [3, 2-c] pyridone, pyrano [4, 3-b] pyran and their hybrids with nucleoside as potential antiviral and antileishmanial agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2010, vol. 20, no 3, p. 809-813.

¹⁵³ PARTHASARATHY, K., PRAVEEN, C., BALACHANDRAN, C., *et al.* Cu (OTf) 2 catalyzed three component reaction: Efficient synthesis of spiro [indoline-3, 4'-pyrano [3, 2-b] pyran derivatives and their anticancer potency towards A549 human lung cancer cell lines. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2013, vol. 23, no 9, p. 2708-2713.

¹⁵⁴ (a) BUFFAT, Maxime GP. Synthesis of piperidines. *Tetrahedron*, 2004, vol. 60, no 8, p. 1701-1729. (b) BUFFAT, Maxime GP. Synthesis of piperidines. *Tetrahedron*, 2004, vol. 60, no 8, p. 1701-1729. (c) WEINTRAUB, Philip M., SABOL, Jeffrey S., KANE, John M., *et al.* Recent advances in the synthesis of piperidones and piperidines. *Tetrahedron*, 2003, vol. 59, no 17, p. 2953-2989. (d) LASCHAT, Sabine et DICKNER, Tim. Stereoselective synthesis of piperidines. *Synthesis*, 2000, vol. 2000, no 13, p. 1781-1813.

¹⁵⁵ DALY, John W., SPANDE, Thomas F., et GARRAFFO, H. Martin. Alkaloids from amphibian skin: a tabulation of over eight-hundred compounds. *Journal of natural products*, 2005, vol. 68, no 10, p. 1556-1575.

¹⁵⁶ WATSON, Paul S., JIANG, Bin, et SCOTT, Brian. A diastereoselective synthesis of 2, 4-disubstituted piperidines: scaffolds for drug discovery. *Organic letters*, 2000, vol. 2, no 23, p. 3679-3681.

¹⁵⁷ PETUKHOV, Pavel A., ZHANG, Jianrong, WANG, Cheng Z., *et al.* Synthesis, molecular modeling, and biological studies of novel piperidine-based analogues of cocaine: Evidence of unfavorable interactions proximal to the 3 α -position of the piperidine ring. *Journal of medicinal chemistry*, 2004, vol. 47, no 12, p. 3009-3018.

¹⁵⁸ WONG, Heilam, GARNIER-AMBLARD, Ethel C., et LIEBESKIND, Lanny S. Organometallic Enantiomeric Scaffolding: A Strategy for the Enantiocontrolled construction of regio- and stereodivergent trisubstituted piperidines from a common precursor. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, vol. 133, no 19, p. 7517-7527.

¹⁵⁹ FINKE, Paul E., OATES, Bryan, MILLS, Sander G., *et al.* Antagonists of the human CCR5 receptor as anti-HIV-1 agents. Part 4: synthesis and structure-Activity relationships for 1-[N-(Methyl)-N-(phenylsulfonyl) amino]-2-(phenyl)-4-(4-(N-(alkyl)-N-(benzyloxycarbonyl) amino) piperidin-1-yl) butanes. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2001, vol. 11, no 18, p. 2475-2479.

¹⁶⁰ TRABANCO, Andrés A., AERTS, Nancy, ALVAREZ, Rosa M., *et al.* 4-Phenyl-4-[1H-imidazol-2-yl]-piperidine derivatives as non-peptidic selective δ -opioid agonists with potential anxiolytic/antidepressant properties. Part 2. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2007, vol. 17, no 14, p. 3860-3863.

¹⁶¹ (a) KOBAYASHI, Jun'ichi et ISHIBASHI, Masami. Sphingosine-related marine alkaloids: Cyclic amino alcohols. *Heterocycles*, 1996, vol. 2, no 42, p. 943-970. (b) NINOMIYA, Ichiya, KIGUCHI, Toshiko, et NAITO, Takeaki. Pseudodistomins: Structure, Synthesis, and Pharmacology. In : *The Alkaloids: Chemistry and Biology*. Academic Press, 1998. p. 317-342.

- ¹⁶² (a) MURATA, Kiyoshi, TAKANO, Fumihide, FUSHIYA, Shinji, *et al.* Enhancement of NO production in activated macrophages in vivo by an antimalarial crude drug, Dichroa febrifuga. *Journal of natural products*, 1998, vol. 61, no 6, p. 729-733. (b) KOBAYASHI, Shū, UENO, Masaharu, SUZUKI, Ritsu, *et al.* Catalytic asymmetric synthesis of antimalarial alkaloids febrifugine and isofebrifugine and their biological activity. *The Journal of organic chemistry*, 1999, vol. 64, no 18, p. 6833-6841. (c) TAKAYA, Yoshiaki, TASAKA, Hidehisa, CHIBA, Tomoyuki, *et al.* New type of febrifugine analogues, bearing a quinolizidine moiety, show potent antimalarial activity against Plasmodium malaria parasite. *Journal of medicinal chemistry*, 1999, vol. 42, no 16, p. 3163-3166.
- ¹⁶³ BOSWELL JR, Robert F., WELSTEAD JR, William J., DUNCAN JR, Robert L., *et al.* [1-[3-(Phenothiazin-10-yl) propyl]-4-piperidinyl] phenylmethanones, a novel class of long-acting neuroleptic agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1978, vol. 21, no 1, p. 136-139.
- ¹⁶⁴ HARRIMAN, Geraldine CB, CHI, Shannon, ZHANG, Min, *et al.* Synthesis of 4-trifluoromethylpyrido [1, 2-a] pyrimidin-2-ones utilizing activated alkynoates. *Tetrahedron letters*, 2003, vol. 44, no 18, p. 3659-3662.
- ¹⁶⁵ SMITH, Randy L., BARRETT, Robert J., *et* SANDERS-BUSH, Elaine. Neurochemical and behavioral evidence that quipazine-ketanserin discrimination is mediated by serotonin_{2A} receptor. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1995, vol. 275, no 2, p. 1050-1057.
- ¹⁶⁶ AWOUTERS, Frans, VERMEIRE, Jozef, SMEYERS, Frans, *et al.* Oral antiallergic activity in ascaris hypersensitive dogs: a study of known antihistamines and of the new compounds ramastine (R 57 959) and levocabastine (R 50 547). *Drug Development Research*, 1986, vol. 8, no 1-4, p. 95-102.
- ¹⁶⁷ (a) Matsutani, S.; Mizushima, Y. Chem. Abstr. 1990, 112, 98557. (d) YANAGIHARA, Yukiyo, KASAI, Hiroshi, KAWASHIMA, Toshio, *et al.* Immunopharmacological studies on TBX, a new antiallergic drug (1) Inhibitory effects on passive cutaneous anaphylaxis in rats and guinea pigs. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 1988, vol. 48, no 1, p. 91-101.
- ¹⁶⁸ YANAGIHARA, Yukiyo, KASAI, Hiroshi, KAWASHIMA, Toshio, *et al.* Immunopharmacological studies on TBX, a new antiallergic drug (1) Inhibitory effects on passive cutaneous anaphylaxis in rats and guinea pigs. *The Japanese Journal of Pharmacology*, 1988, vol. 48, no 1, p. 91-101.
- ¹⁶⁹ SHULMAN, David G., AMDAHL, Larry, WASHINGTON, Camisha, *et al.* A combined analysis of two studies assessing the ocular comfort of antiallergy ophthalmic agents. *Clinical therapeutics*, 2003, vol. 25, no 4, p. 1096-1106.
- ¹⁷⁰ FURST, S., GYIRES, K., *et* KNOLL, J. Analgesic profile of rimazolium as compared to different classes of pain killers. *Arzneimittel-Forschung*, 1988, vol. 38, no 4, p. 552-557.
- ¹⁷¹ KENNIS, Ludo EJ, BISCHOFF, François P., MERTENS, Carolus J., *et al.* New 2-substituted 1, 2, 3, 4-tetrahydrobenzofuro [3, 2-c] pyridine having highly active and potent central α_2 -antagonistic activity as potential antidepressants. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 2000, vol. 10, no 1, p. 71-74.
- ¹⁷² PETTERSSON, Anders, GRADIN, Kathryn, HEDNER, Thomas, *et al.* Antihypertensive mechanism of action of ketanserin and some ketanserin analogues in the spontaneously hypertensive rat. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*, 1985, vol. 329, no 4, p. 394-397.
- ¹⁷³ (a) CULLEN, William R. *et* WICKENHEISER, Eugene B. Rhodium (I) complexes of β -diketonates and related ligands as hydrosilylation catalysts. *Journal of organometallic chemistry*, 1989, vol. 370, no 1-3, p. 141-154. (b) LEWIS, Frederick D., MILLER, Alan M., *et* SALVI, Gwen D. Spectroscopy and Photochemistry of Nickel (II), Palladium (II), and Platinum (II). beta.-Diketonates. *Inorganic Chemistry*, 1995, vol. 34, no 12, p. 3173-3181.

- ¹⁷⁴ RAO, C. D. et RASE, H. F. Rhodium (I) complexes of β -diketonates and related ligands as hydrosilylation catalysts. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.*, 1981, vol. 20, p. 95.
- ¹⁷⁵ LEWIS, Frederick D., MILLER, Alan M., et SALVI, Gwen D. Spectroscopy and Photochemistry of Nickel (II), Palladium (II), and Platinum (II). beta.-Diketonates. *Inorganic Chemistry*, 1995, vol. 34, no 12, p. 3173-3181.
- ¹⁷⁶ WENZEL, Thomas J., WILLIAMS, Eric J., HALTIWANGER, R. Curtis, *et al.* Studies of metal chelates with the novel ligand 2, 2, 7-trimethyl-3, 5-octanedione. *Polyhedron*, 1985, vol. 4, no 3, p. 369-378.
- ¹⁷⁷ SIEVERS, Robert E. et SADLOWSKI, Jean E. Volatile metal complexes. *Science*, 1978, vol. 201, no 4352, p. 217-223.
- ¹⁷⁸ AHO, P., BACKSTROM, R., HONKANEN, E., *et al.* nr 163044B1. pl Patent 1994.
- ¹⁷⁹ Miyamoto M, Murata T., Yokotani H., nr 3708504, US Patent 1973
- ¹⁸⁰ AHO, P., BACKSTROM, R., KOPONEN, A., *et al.* nr 745338, AU Patent 2002. d) Odunola O., Woods J.: Synthesis, Electronic and Magnetic properties of some 3-substituted-2, 4-pentanedioneato oxovanadium (IV) complexes and their methylpyridine adducts. *Synth. React. Inorg. Met. Org. Chem*, 2001, vol. 31, no 7, p. 1297.
- ¹⁸¹ ODUNOLA, O. A. et WOODS, J. A. O. Synthesis, electronic, and magnetic properties of some 3-substituted 2, 4-pentanedioneato oxovanadium (IV) complexes and their 4-methylpyridine adducts. *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 2001, vol. 31, no 7, p. 1297-1310.
- ¹⁸² KIEFER, R. L., ANDERSON, R. A., KIM, M.-HY, *et al.* Modified polymeric materials for durability in the atomic oxygen space environment. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2003, vol. 208, p. 300-302.
- ¹⁸³ Gay M., Hendrio F., nr 6455621, US Patent 2002.
- ¹⁸⁴ SCHUBERT, Ulrich. Silica-based and transition metal-based inorganic-organic hybrid materials—A comparison. *Journal of sol-gel science and technology*, 2003, vol. 26, no 1-3, p. 47-55.
- ¹⁸⁵ ZHANG, Jun, LUO, Shengcheng, GUI, Linlin, *et al.* Poly (methyl methacrylate)-titania hybrid materials by sol-gel processing. *MRS Online Proceedings Library Archive*, 1996, vol. 435.
- ¹⁸⁶ MESHKOVA, Svetlana B. The dependence of the luminescence intensity of lanthanide complexes with β -diketones on the ligand form. *Journal of Fluorescence*, 2000, vol. 10, no 4, p. 333-337.
- ¹⁸⁷ H. Böttime et K.H. Weisel, *Arch. Pharm.* (Weinheim. Ger.), 1976, 309, 959.
- ¹⁸⁸ HERMECZ, István. Recent Development in the Chemistry of Pyrido-oxazines, Pyrido-thiazines, Pyrido-diazines and Their Benzologs. Part 2. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 2003, vol. 85, p. 175-286.
- ¹⁸⁹ C.K. Lin, F.S. Chem. Zhoughna Yaouxue Zazhi. 1992, 44 (2), 97.
- ¹⁹⁰ G.L. Thomas, R.C. Wasson, D.K.F. King, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 1984, 1(11), 2517
- ¹⁹¹ B.El Otmani, M. El Mahi, E.M.Essassi, Y. Bakri, et A. Benjjouad ; *Journal MAR.CHIM.HETEROCY*, 2005, 4, 1.
- ¹⁹² DJERRARI, Bahia, ESSASSI, El Mokhtar, FIFANI, Jilali, *et al.* L'acide déhydracétique, précurseur de nouvelles pyridopyrimidines, thiazolopyrimidines et pyridones. *Comptes Rendus Chimie*, 2002, vol. 5, no 3, p. 177-183.
- ¹⁹³ B. El Otmani ; Thèse de doctorat, Rabat., 2005.
- ¹⁹⁴ FISCHER, Gunther. 1, 2, 4-Triazolo [1, 5-a] pyrimidines. In : *Advances in heterocyclic chemistry*. Academic Press, 1993. p. 81-138.

- ¹⁹⁵ LAURIA, Antonino, ABBATE, Ilenia, PATELLA, Chiara, *et al.* New annelated thieno [2, 3-e][1, 2, 3] triazolo [1, 5-a] pyrimidines, with potent anticancer activity, designed through VLAK protocol. *European journal of medicinal chemistry*, 2013, vol. 62, p. 416-424.
- ¹⁹⁶ NOVINSON, Thomas, SPRINGER, Robert, O'BRIEN, D. E., *et al.* 2-(Alkylthio)-1, 2, 4-triazolo [1, 5-a] pyrimidines as adenosine 3', 5'-monophosphate phosphodiesterase inhibitors with potential as new cardiovascular agents. *Journal of medicinal chemistry*, 1982, vol. 25, no 4, p. 420-426.
- ¹⁹⁷ ASHOUR, Hayam M., SHAABAN, Omaima G., RIZK, Ola H., *et al.* Synthesis and biological evaluation of thieno [2', 3': 4, 5] pyrimido [1, 2-b][1, 2, 4] triazines and thieno [2, 3-d][1, 2, 4] triazolo [1,5-a] pyrimidines as anti-inflammatory and analgesic agents. *European journal of medicinal chemistry*, 2013, vol. 62, p. 341-351.
- ¹⁹⁸ LUO, Yin, ZHANG, Shuai, LIU, Zhi-Jun, *et al.* Synthesis and antimicrobial evaluation of a novel class of 1, 3, 4-thiadiazole: Derivatives bearing 1, 2, 4-triazolo [1, 5-a] pyrimidine moiety. *European journal of medicinal chemistry*, 2013, vol. 64, p. 54-61.
- ¹⁹⁹ ABD EL-WAHAB, Ashraf HF. Synthesis, reactions and evaluation of the antimicrobial activity of some 4-(p-Halophenyl)-4H-naphthopyran, pyranopyrimidine and pyranotriazolopyrimidine derivatives. *Pharmaceuticals*, 2012, vol. 5, no 7, p. 745-757.
- ²⁰⁰ ABDEL-AZIEM, Anhar, EL-GENDY, Marwa Sayed, et ABDELHAMID, Abdou Osman. Synthesis and antimicrobial activities of pyrido [2, 3-d] pyrimidine, pyridotriazolopyrimidine, triazolopyrimidine, and pyrido [2, 3-d: 6, 5d'] dipyrimidine derivatives. *European Journal of Chemistry*, 2012, vol. 3, no 4, p. 455-460.
- ²⁰¹ GAMI, Sagar P., VILAPARA, Kalpesh V., KHUNT, Hasmukh R., *et al.* Synthesis and antimicrobial activities of some novel triazolo [1, 5-a] pyrimidine derivatives. *International Letters of Chemistry, Physics and Astronomy*, 2014, vol. 11, p. 127-134.
- ²⁰² ZHANG, Nan, AYRAL-KALOUSTIAN, Semiramis, NGUYEN, Thai, *et al.* Synthesis and SAR of [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyrimidines, a class of anticancer agents with a unique mechanism of tubulin inhibition. *Journal of medicinal chemistry*, 2007, vol. 50, no 2, p. 319-327.
- ²⁰³ ZHAO, Xiang-Lin, ZHAO, Yan-Fang, GUO, Shu-Chun, *et al.* Synthesis and anti-tumor activities of novel [1, 2, 4] triazolo [1, 5-a] pyrimidines. *Molecules*, 2007, vol. 12, no 5, p. 1136-1146.
- ²⁰⁴ (a) ŁAKOMSKA, Iwona, FANDZLOCH, Marzena, MUZIOŁ, Tadeusz, *et al.* Synthesis, characterization and antitumor properties of two highly cytotoxic ruthenium (III) complexes with bulky triazolopyrimidine ligands. *Dalton Transactions*, 2013, vol. 42, no 17, p. 6219-6226. (b) HASSAN, Ghada S., EL-SHERBENY, Magda A., EL-ASHMAWY, Mahmoud B., *et al.* Synthesis and antitumor testing of certain new fused triazolopyrimidine and triazoloquinazoline derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*, 2017, vol. 10, p. S1345-S1355.
- ²⁰⁵ CHEN, Qiong, ZHU, Xiao-Lei, JIANG, Li-Li, *et al.* Synthesis, antifungal activity and CoMFA analysis of novel 1, 2, 4-triazolo [1, 5-a] pyrimidine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, vol. 43, no 3, p. 595-603.
- ²⁰⁶ URYU, Shigeko, TOKUHIRO, Shinya, MURASUGI, Takako, *et al.* A novel compound, RS-1178, specifically inhibits neuronal cell death mediated by β -amyloid-induced macrophage activation in vitro. *Brain Research*, 2002, vol. 946, no 2, p. 298-306.
- ²⁰⁷ (a) RAMÍREZ-MACÍAS, Inmaculada, MARÍN, Clotilde, SALAS, Juan Manuel, *et al.* Biological activity of three novel complexes with the ligand 5-methyl-1, 2, 4-triazolo [1, 5-a] pyrimidin-7 (4 H)-one against *Leishmania* spp. *Journal of antimicrobial chemotherapy*, 2011, vol. 66, no 4, p. 813-819. (b) ŁAKOMSKA, Iwona et FANDZLOCH, Marzena. Application of 1, 2, 4-triazolo [1, 5-a] pyrimidines for the design of coordination compounds with interesting structures and new biological

- properties. *Coordination Chemistry Reviews*, 2016, vol. 327, p. 221-241. (c) SABATINO, Piera, D'AGOSTINO, Simone, ISOPI, Jacopo, *et al.* Nanowire iron(III) coordination polymer based on 1,2,4-triazolo[1,5-*a*]pyrimidine and chloride ligands. *Polyhedron*, 2019, vol. 162, p. 45-51.
- ²⁰⁸ EL-GENDY, Mervat MA, SHAABAN, Mohamed, SHAABAN, Khaled A., *et al.* Essramycin: a first triazolopyrimidine antibiotic isolated from nature. *The Journal of antibiotics*, 2008, vol. 61, no 3, p. 149.
- ²⁰⁹ SALAS, J. M. et ROMERO, M. A. Sánchez MP, Quiros M. *Coord. Chem. Rev.*, 1999, vol. 193, p. 1119.
- ²¹⁰ RUISI, Giuseppe, CANFORA, Loredana, BRUNO, Giuseppe, *et al.* Triorganotin (IV) derivatives of 7-amino-2-(methylthio)[1, 2, 4] triazolo [1, 5-*a*] pyrimidine-6-carboxylic acid. Synthesis, spectroscopic characterization, in vitro antimicrobial activity and X-ray crystallography. *Journal of Organometallic Chemistry*, 2010, vol. 695, no 4, p. 546-551.
- ²¹¹ GIRASOLO, Maria Assunta, CANFORA, Loredana, SABATINO, Piera, *et al.* Synthesis, characterization, crystal structures and in vitro antistaphylococcal activity of organotin (IV) derivatives with 5, 7-disubstituted-1, 2, 4-triazolo [1, 5-*a*] pyrimidine. *Journal of inorganic biochemistry*, 2012, vol. 106, no 1, p. 156-163.
- ²¹² ROMERO, Maria A., SALAS, Juan M., QUIRÓS, Miguel, *et al.* Cobalt (II) complexes of 5, 7-dimethyl [1, 2, 4]-triazolo-[1, 5-*a*]-pyrimidine. Spectroscopic characterization, XRD study and antimicrobial activity. *Transition Metal Chemistry*, 1993, vol. 18, no 6, p. 595-598.
- ²¹³ BAVELAAR, Koen, KHALIL, Ramzi, MUTIKAINEN, Ilpo, *et al.* A dinuclear silver compound with 5, 6, 7-trimethyl-[1, 2, 4] triazolo [1, 5-*a*] pyrimidine with a short Ag–Ag bond. Synthesis, characterization, single-crystal structure analysis and cytostatic activity. *Inorganica Chimica Acta*, 2011, vol. 366, no 1, p. 81-84.
- ²¹⁴ GIRASOLO, Maria Assunta, ATTANZIO, Alessandro, SABATINO, Piera, *et al.* Organotin (IV) derivatives with 5, 7-disubstituted-1, 2, 4-triazolo [1, 5-*a*] pyrimidine and their cytotoxic activities: The importance of being conformers. *Inorganica Chimica Acta*, 2014, vol. 423, p. 168-176.
- ²¹⁵ ŁAKOMSKA, Iwona, FANDZLOCH, Marzena, et WOJTCZAK, Andrzej. Dimeric ruthenium-triazolopyrimidine complex: Synthesis and structural characterization. *Inorganic Chemistry Communications*, 2014, vol. 49, p. 24-26.
- ²¹⁶ ŁAKOMSKA, Iwona, HOFFMANN, Kamil, TOPOLSKI, Adrian, *et al.* Spectroscopic, kinetic and cytotoxic in vitro study of hexafluoroglutarate platinum (II) complex with 5, 7-dimethyl-1, 2, 4-triazolo [1, 5-*a*] pyrimidine. *Inorganica Chimica Acta*, 2012, vol. 387, p. 455-459.
- ²¹⁷ HOFFMANN, Kamil, ŁAKOMSKA, Iwona, WIŚNIEWSKA, Joanna, *et al.* Acetate platinum (II) compound with 5, 7-ditertbutyl-1, 2, 4-triazolo [1, 5-*a*] pyrimidine that overcomes cisplatin resistance: structural characterization, in vitro cytotoxicity, and kinetic studies. *Journal of Coordination Chemistry*, 2015, vol. 68, no 17-18, p. 3193-3208.
- ²¹⁸ ŁAKOMSKA, Iwona, BABINSKA, Magdalena, WOJTCZAK, Andrzej, *et al.* Synthesis, characterization and in vitro cytotoxicity of three types of platinum (II) complexes containing 5, 7-diethyl-1, 2, 4-triazolo [1, 5-*a*] pyrimidine. *Inorganica Chimica Acta*, 2016, vol. 453, p. 516-521.
- ²¹⁹ HOFFMANN, Kamil, WIŚNIEWSKA, Joanna, WOJTCZAK, Andrzej, *et al.* Rational design of dicarboxylato platinum (II) complexes with purine-mimetic ligands as novel anticancer agents. *Journal of inorganic biochemistry*, 2017, vol. 172, p. 34-45.
- ²²⁰ CABALLERO, Ana B., RODRÍGUEZ-DIÉGUEZ, Antonio, QUIRÓS, Miguel, *et al.* Triazolopyrimidine compounds containing first-row transition metals and their activity

- against the neglected infectious Chagas disease and leishmaniasis. *European journal of medicinal chemistry*, 2014, vol. 85, p. 526-534.
- ²²¹ CABALLERO, Ana B., MARÍN, Clotilde, RAMÍREZ-MACÍAS, Inmaculada, *et al.* Structural consequences of the introduction of 2, 2'-bipyrimidine as auxiliary ligand in triazolopyrimidine-based transition metal complexes. In vitro antiparasitic activity. *Polyhedron*, 2012, vol. 33, no 1, p. 137-144.
- ²²² G. Fisher, *Zeitschrift Fur Diego*, 1990, 49, 277.
- ²²³ A.E. Mohammed et Z.N. Adel, *Advances in Heterocycl Chemistry* ed by K. Atritsky A.R. Academic Press In San Diego, 49, 277 (1990).
- ²²⁴ K. Kozolowski, B. Paczkowska et R. Gogalin, *Pol. PL*, 119, 813 (1982).
- ²²⁵ T. Lesiak, B. Gnicewicz, B. Sila et R. Jurkowski, *Pol.*, 1980, 104, 584.
- ²²⁶ A.E. Mohammed et Z.N. Adel, *Advances in Heterocycl Chemistry* ed by K. Atritsky A.R. Academic Press In San Diego, 1990, 49, 277.
- ²²⁷ Essam Abdelghani, Said Aly Said, M. G. Assy, Atef M. Abdel Hamid, Utility of 6-Aryl-5-Cyano-2-Thiouracil Derivative as a Precursor for the Synthesis of Some New Pyrimidines, *American Journal of Organic Chemistry*, 2013, 3 (1), p 16-23.
- ²²⁸ Takayuki Okabe, Eiji Taniguchi and Kazuyuki Maekawa, Syntheses of Triazolopyrimidine Derivatives from Amitrole and their Biological Activity, *Science bulletin of the Faculty of Agriculture, Kyushu University*, 1972, 26(1/4), 105-115.
- ²²⁹ ZARGUIL, A., BOUKHRIS, S., EL EFRIT, M. L., *et al.* Easy access to triazoles, triazolopyrimidines, benzimidazoles and imidazoles from imidates. *Tetrahedron Letters*, 2008, vol. 49, no 41, p. 5883-5886.
- ²³⁰ MILCENT, René. *Chimie organique: stéréochimie, entités réactives et réactions*. EDP sciences, 2012.
- ²³¹ CAREY, Francis A. *Chimie organique avancée*. vol2, réactions et synthèses. 1997.
- ²³² Caleb, Thèse de Doctorat., (2011). Faculté des Sciences de Rabat.
- ²³³ RICE-EVANS, Catherine A., MILLER, Nicholas J., BOLWELL, Paul G., *et al.* The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free radical research*, 1995, vol. 22, no 4, p. 375-383.
- ²³⁴ BURDA, Stanislaw et OLESZEK, Wieslaw. Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2001, vol. 49, no 6, p. 2774-2779.
- ²³⁵ ANTOLOVICH, Michael, PRENZLER, Paul D., PATSALIDES, Emilios, *et al.* Methods for testing antioxidant activity. *Analyst*, 2002, vol. 127, no 1, p. 183-198.
- ²³⁶ BARTOSZ, Grzegorz. Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology*, 2003, vol. 9, no 1, p. 5-21.
- ²³⁷ Ricardo da Silva J.M., Darmon N., Fernandez Y., Mitjavila S. Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1991, 39, p. 549-1552.
- ²³⁸ BENZIE, Iris FF et STRAIN, John J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical biochemistry*, 1996, vol. 239, no 1, p. 70-76.
- ²³⁹ RE, Roberta, PELLEGRINI, Nicoletta, PROTEGGENTE, Anna, *et al.* Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free radical biology and medicine*, 1999, vol. 26, no 9-10, p. 1231-1237.
- ²⁴⁰ SHARMA, Om P. et BHAT, Tej K. DPPH antioxidant assay revisited. *Food chemistry*, 2009, vol. 113, no 4, p. 1202-1205.
- ²⁴¹ BRAND-WILLIAMS, Wendy, CUVELIER, Marie-Elisabeth, et BERSSET, C. L. W. T. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, 1995, vol. 28, no 1, p. 25-30.

- ²⁴² PINELO, Manuel, MANZOCCO, Lara, NUNEZ, Maria José, *et al.* Solvent effect on quercetin antioxidant capacity. *Food Chemistry*, 2004, vol. 88, no 2, p. 201-207.
- ²⁴³ AWIKA, Joseph M., ROONEY, Lloyd W., WU, Xianli, *et al.* Screening methods to measure antioxidant activity of sorghum (*Sorghum bicolor*) and sorghum products. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2003, vol. 51, no 23, p. 6657-6662.
- ²⁴⁴ ARTS, Mariken JTJ, HAENEN, Guido RMM, VOSS, Hans-Peter, *et al.* Antioxidant capacity of reaction products limits the applicability of the Trolox Equivalent Antioxidant Capacity (TEAC) assay. *Food and Chemical Toxicology*, 2004, vol. 42, no 1, p. 45-49.
- ²⁴⁵ OSMAN, A. M., WONG, K. K. Y., HILL, S. J., *et al.* Isolation and the characterization of the degradation products of the mediator ABTS-derived radicals formed upon reaction with polyphenols. *Biochemical and biophysical research communications*, 2006, vol. 340, no 2, p. 597-603.
- ²⁴⁶ BENZIE, Iris FF et STRAIN, John J. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of "antioxidant power": the FRAP assay. *Analytical biochemistry*, 1996, vol. 239, no 1, p. 70-76.
- ²⁴⁷ OU, Boxin, HUANG, Dejian, HAMPSCH-WOODILL, Maureen, *et al.* Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays: a comparative study. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2002, vol. 50, no 11, p. 3122-3128.
- ²⁴⁸ OU, Boxin, HAMPSCH-WOODILL, Maureen, et PRIOR, Ronald L. Development and validation of an improved oxygen radical absorbance capacity assay using fluorescein as the fluorescent probe. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2001, vol. 49, no 10, p. 4619-4626.
- ²⁴⁹ LOPEZ, M., MARTINEZ, F., DEL VALLE, C., *et al.* Study of phenolic compounds as natural antioxidants by a fluorescence method. *Talanta*, 2003, vol. 60, no 2-3, p. 609-616.
- ²⁵⁰ SALAH, Nida, MILLER, Nicholas J., PAGANGA, George, *et al.* Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants. *Archives of biochemistry and biophysics*, 1995, vol. 322, no 2, p. 339-346.
- ²⁵¹ ŞAHİN, Fikretin, ÇAKMAKÇI, Ramazan, et KANTAR, Faik. Sugar beet and barley yields in relation to inoculation with N₂-fixing and phosphate solubilizing bacteria. *Plant and soil*, 2004, vol. 265, no 1-2, p. 123-129.
- ²⁵² BRAND-WILLIAMS, Wendy, CUVELIER, Marie-Elisabeth, et BERSET, C. L. W. T. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *LWT-Food science and Technology*, 1995, vol. 28, no 1, p. 25-30.
- ²⁵³ Oyaizu, M. Studies on products of browning reactions: Antioxidative activities of products of browning reaction prepared from glucosamine. *Japanese Journal of Nutrition*, 1986, 44, 307-315.
- ²⁵⁴ Nauciel C and Vildé JL. Bactériologie médicale. 2e édition. Masson. 2005 P: 5-33-34-35-121.
- ²⁵⁵ Levy SB. Le paradoxe des antibiotiques. Editions Belin 1999 p: 42.
- ²⁵⁶ EL-GABY, M. S. A., EL-SHARIEF, A. M., AMMAR, Y. A., *et al.* Some nucleophilic reactions with 6-benzoyl-2, 3-dichloroquinoxaline: Synthesis of tetrazolo [1, 5-a] quinoxaline, 2-methylidene-1, 3-dithiolo [4, 5-b] quinoxalines, quinoxalino [2, 3-b] quinoxalines and pyrazolo [1', 5': 1, 2] imidazolo [4, 5-b] quinoxalines. 2001.
- ²⁵⁷ SEITZ, Laine E., SULING, William J., et REYNOLDS, Robert C. Synthesis and antimycobacterial activity of pyrazine and quinoxaline derivatives. *Journal of medicinal chemistry*, 2002, vol. 45, no 25, p. 5604-5606.

- ²⁵⁸ CANILLAC, N. et MOUREY, A. Effet des huiles essentielles de sapin et de pin sur quelques microorganismes d'affinage. *MAN Microbiologie, aliments, nutrition*, 1995, vol. 13, no 3, p. 267-273.
- ²⁵⁹ SMITH-PALMER, A., STEWART, J., et FYFE, Lorna. Antimicrobial properties of plant essential oils and essences against five important food-borne pathogens. *Letters in applied microbiology*, 1998, vol. 26, no 2, p. 118-122.
- ²⁶⁰ OUMZIL, H., GHOULAMI, S., RHAJAOU, M., *et al.* Antibacterial and antifungal activity of essential oils of *Mentha suaveolens*. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, 2002, vol. 16, no 8, p. 727-731.
- ²⁶¹ DAVIDSON, P. M. Methods for testing the efficacy of food antimicrobials. *Food technology*, 1989, vol. 43, p. 148-155.
- ²⁶² SATRANI, Badr, GHANMI, Mohamed, FARAH, Abdellah, *et al.* Composition chimique et activité antimicrobienne de l'huile essentielle de *Cladanthus mixtus*. *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 2007, vol. 146, p. 85-96.
- ²⁶³ BSSAIBIS, F., GMIRA, N., et MEZIANE, M. Activité antibactérienne de *Dittrichia viscosa* (L.) W. Greuter. *Revue de Microbiologie Industrielle, Santé et environnement*, 2009, vol. 3, p. 44-55.
- ²⁶⁴ NACE Glossary of Corrosion Terms. *Materials Protection*, 1965, vol. 4, n°1, pp. 79-80
- ²⁶⁵ ISSAADI, S., DOUADI, T., et CHAFAA, S. Adsorption and inhibitive properties of a new heterocyclic furan Schiff base on corrosion of copper in HCl 1 M: experimental and theoretical investigation. *Applied Surface Science*, 2014, vol. 316, p. 582-589.
- ²⁶⁶ ISSAADI, S., DOUADI, T., ZOUAOU, A., *et al.* Novel thiophene symmetrical Schiff base compounds as corrosion inhibitor for mild steel in acidic media. *Corrosion Science*, 2011, vol. 53, no 4, p. 1484-1488.
- ²⁶⁷ DAOUD, Djamel, DOUADI, Tahar, ISSAADI, Saifi, *et al.* Adsorption and corrosion inhibition of new synthesized thiophene Schiff base on mild steel X52 in HCl and H₂SO₄ solutions. *Corrosion science*, 2014, vol. 79, p. 50-58.
- ²⁶⁸ YILDIZ, Reşit, DÖNER, Ali, DOĞAN, Turgut, *et al.* Experimental studies of 2-pyridinecarbonitrile as corrosion inhibitor for mild steel in hydrochloric acid solution. *Corrosion Science*, 2014, vol. 82, p. 125-132.
- ²⁶⁹ ZHANG, Q. B. et HUA, Y. X. Corrosion inhibition of mild steel by alkylimidazolium ionic liquids in hydrochloric acid. *Electrochimica Acta*, 2009, vol. 54, no 6, p. 1881-1887.
- ²⁷⁰ ISO 8044, "Corrosion des métaux et alliages – Termes principaux et définitions," (2000). URL: http://www.iso.org/iso/fr/home/store/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=26132.
- ²⁷¹ FRANKEL, G. S. Errata: "Pitting Corrosion of Metals. A Review of the Critical Factors" [J. Electrochem. Soc., 145, 2186 (1998)]. *Journal of the Electrochemical Society*, 1998, vol. 145, no 8, p. 2970-2970.
- ²⁷² BÉRANGER, Gérard et MAZILLE, Henri. Corrosion des métaux et alliages—mécanismes et phénomènes. *Hermès (éd.), Traité MIM*, 2002, p. 365.
- ²⁷³ DARIVA, Camila G. et GALIO, Alexandre F. Corrosion inhibitors—principles, mechanisms and applications. In : *Developments in corrosion protection*. IntechOpen, 2014.
- ²⁷⁴ POPOVA, A., SOKOLOVA, E., RAICHEVA, S., *et al.* AC and DC study of the temperature effect on mild steel corrosion in acid media in the presence of benzimidazole derivatives. *Corrosion science*, 2003, vol. 45, no 1, p. 33-58.
- ²⁷⁵ SMANIO-RENAUD, Véronique. *Étude des mécanismes de fragilisation par l'hydrogène des aciers non alliés en milieu H₂S humide: contribution de l'émission acoustique*. 2008. Thèse de doctorat.

- ²⁷⁶ P. R. Roberge, Handbook of corrosion engineering. New York, 2012.
- ²⁷⁷ PUTILOVA, Ilja Nikolaevna, BALEZIN, Stepan Afanas'evič, et BARANNIK, Valerij Pavlovič. *Metallic corrosion inhibitors*. Pergamon Press, 1960.
- ²⁷⁸ BENABDELLAH, M., AOUNITI, A., DAFALI, A., *et al.* Investigation of the inhibitive effect of triphenyltin 2-thiophene carboxylate on corrosion of steel in 2 M H₃PO₄ solutions. *Applied surface science*, 2006, vol. 252, no 23, p. 8341-8347.
- ²⁷⁹ Thomas J.G.N, *5th European Symposium on Corrosion Inhibitors*, Ann. Univ. Ferrara, Italy, 1980, 453.
- ²⁸⁰ WANG, Xiumei, YANG, Huaiyu, et WANG, Fuhui. A cationic gemini-surfactant as effective inhibitor for mild steel in HCl solutions. *Corrosion Science*, 2010, vol. 52, no 4, p. 1268-1276.
- ²⁸¹ EBENSO, Eno E., OBOT, Ime B., et MURULANA, L. C. Quinoline and its derivatives as effective corrosion inhibitors for mild steel in acidic medium. *Int. J. Electrochem. Sci*, 2010, vol. 5, p. 1574-1586.
- ²⁸² MIGAHED, M. A. Electrochemical investigation of the corrosion behaviour of mild steel in 2 M HCl solution in presence of 1-dodecyl-4-methoxy pyridinium bromide. *Materials chemistry and physics*, 2005, vol. 93, no 1, p. 48-53.
- ²⁸³ WANG, Xiumei, YANG, Huaiyu, et WANG, Fuhui. An investigation of benzimidazole derivative as corrosion inhibitor for mild steel in different concentration HCl solutions. *Corrosion science*, 2011, vol. 53, no 1, p. 113-121.
- ²⁸⁴ Bransoi V, Baibarac M, Brancoi F; International. *Cong. Chemical Engineering, Romania.*, 2001, 215.
- ²⁸⁵ MORETTI, G., GUIDI, F., et GRION, G. Tryptamine as a green iron corrosion inhibitor in 0.5 M deaerated sulphuric acid. *Corrosion science*, 2004, vol. 46, no 2, p. 387-403.
- ²⁸⁶ ÖZCAN, Muzaffer, SOLMAZ, Ramazan, KARDAŞ, Gülfeza, *et al.* Adsorption properties of barbiturates as green corrosion inhibitors on mild steel in phosphoric acid. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 2008, vol. 325, no 1-2, p. 57-63.
- ²⁸⁷ MARTINEZ, Sanja et METIKOŠ-HUKOVIĆ, Mirjana. A nonlinear kinetic model introduced for the corrosion inhibitive properties of some organic inhibitors. *Journal of Applied Electrochemistry*, 2003, vol. 33, no 12, p. 1137-1142.
- ²⁸⁸ ELAYYACHY, M., EL IDRISI, A., et HAMMOUTI, B. New thio-compounds as corrosion inhibitor for steel in 1 M HCl. *Corrosion Science*, 2006, vol. 48, no 9, p. 2470-2479.
- ²⁸⁹ MANSFELD, Florian. Recording and analysis of AC impedance data for corrosion studies. *Corrosion*, 1981, vol. 37, no 5, p. 301-307.
- ²⁹⁰ MCCAFFERTY, E. On the determination of distributed double-layer capacitances from Cole-Cole plots. *Corrosion Science*, 1997, vol. 39, no 2, p. 243-254.
- ²⁹¹ GHAZOU, A., BENCHAT, N., EL-HAJJAJI, F., *et al.* The study of the effect of ethyl (6-methyl-3-oxopyridazin-2-yl) acetate on mild steel corrosion in 1M HCl. *Journal of Alloys and Compounds*, 2017, vol. 693, p. 510-517.
- ²⁹² LORENZ, W. J. Dechema monographs. *Weinheim Verlag Chemie*, 1986, vol. 101, p. 185.
- ²⁹³ LI, P., LIN, J. Y., TAN, K. L., *et al.* Electrochemical impedance and X-ray photoelectron spectroscopic studies of the inhibition of mild steel corrosion in acids by cyclohexylamine. *Electrochimica Acta*, 1997, vol. 42, no 4, p. 605-615.
- ²⁹⁴ POPOVA, A., RAICHEVA, S., SOKOLOVA, E., *et al.* Frequency dispersion of the interfacial impedance at mild steel corrosion in acid media in the presence of benzimidazole derivatives. *Langmuir*, 1996, vol. 12, no 8, p. 2083-2089.
- ²⁹⁵ STOYNOV, Z. Impedance modelling and data processing: structural and parametrical estimation. *Electrochimica Acta*, 1990, vol. 35, no 10, p. 1493-1499.

-
- ²⁹⁶ YURT, A., ULUTAS, S., et DAL, H. Electrochemical and theoretical investigation on the corrosion of aluminium in acidic solution containing some Schiff bases. *Applied Surface Science*, 2006, vol. 253, no 2, p. 919-925.
- ²⁹⁷ BENTISS, F., LAGRENEE, M., TRAISNEL, M., *et al.* The corrosion inhibition of mild steel in acidic media by a new triazole derivative. *Corrosion Science*, 1999, vol. 41, no 4, p. 789-803.
- ²⁹⁸ BEHPOUR, M., GHOREISHI, S. M., SOLTANI, N., *et al.* The inhibitive effect of some bis-N, S-bidentate Schiff bases on corrosion behaviour of 304 stainless steel in hydrochloric acid solution. *Corrosion Science*, 2009, vol. 51, no 5, p. 1073-1082.
- ²⁹⁹ DÖNER, Ali, SOLMAZ, Ramazan, ÖZCAN, Muzaffer, *et al.* Experimental and theoretical studies of thiazoles as corrosion inhibitors for mild steel in sulphuric acid solution. *Corrosion Science*, 2011, vol. 53, no 9, p. 2902-2913.
- ³⁰⁰ LEBRINI, M. M. Lagrené e, H. Vezin, M. Traisnel, F. Bentiss. *Corros. Sci.*, 2007, vol. 49, p. 2254.

*CONCLUSION GÉNÉRALE
ET PERSPECTIVES*

CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES

Les objectifs de ce travail s'attachaient à la mise à profit de la pyran-2-one en tant que précurseur de synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques ou aromatiques à potentiel thérapeutique. La méthode, que nous avons, ainsi, adoptée, met en jeu l'ouverture du cycle pyranique par des réactifs nucléophiles tels que l'éthanol, la 2-aminopyridine, la 2-amino-1,2,4-triazole et le 3,5-diamino-1,2,4-triazole. Les structures de tous les composés préparés ont été élucidées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , MS), et par l'utilisation d'autres méthodes d'analyse complémentaires tels que les spectres 2D et la diffraction des Rayons X. de même, nous avons évalué nos produits synthétisés, en réalisant des études relatives aux propriétés biologiques et physico-chimiques *in vitro*.

Ce travail présenté est divisé en **deux parties**,

La première partie a été consacrée à la préparation de nouvelles classes de composés susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes. Cette partie est subdivisée en quatre chapitres,

Le premier chapitre est présenté sous forme d'une mise au point, recueillant plusieurs données bibliographiques sur la synthèse, la réactivité, ainsi que l'aspect biologique des dérivés de la pyran-2-one.

Dans le **deuxième chapitre**, nous avons montré que l'action de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one sur les réactifs nucléophiles, tels que la 2-aminopyridine et la pipéridine, dans l'éthanol à reflux, constitue une méthode originale de synthèse d'une variété de composés hétérocycliques et aromatiques à propriétés biologiques potentielles et susceptibles d'être utilisées comme précurseurs de synthèse d'autres composés organiques. Nous avons montré que l'éthanol a joué un rôle essentiel, permettant l'ouverture du cycle pyranique, donnant naissance à de nouveaux intermédiaires, qui, selon des réactions de type aldol et des cyclisations intramoléculaires, ont conduit aux composés isolés tels que les dérivés phénoliques polysubstitués, l'isocoumarine, la pyridopyranone et les pyranopyrones. Des mécanismes plausibles, expliquant la formation des composés isolés ont été proposés. Les structures des systèmes hétérocycliques synthétisés ont été identifiées sur la base des données spectrales de RMN ^1H , ^{13}C , Masse et ont été confirmées par des études cristallographiques.

Dans le **troisième chapitre**, nous avons décrit la synthèse de la pyrido[1,2-a] pyrimidin-4-one issue de l'acide déhydroacétique. Cette dernière, a été, par la suite, engagé dans des réactions de condensation avec différents réactifs binucléophiles, permettant de préparer de divers composés de la série pyrido[1,2-a] pyrimidines. Par la suite, nous avons développé une nouvelle voie de synthèse facile à mettre en œuvre, permettant d'accéder à une nouvelle structure de type pyrido[2,1-b] quinazoline.

De même, dans le **quatrième chapitre**, nous nous sommes intéressés à la condensation de 4-hydroxy-6-méthylpyrone avec la 3-amino-1,2,4-triazole pour obtenir des triazolo[1,5-a] pyrimidines. Dans le but de mettre au point une chimiothèque riche et diversifiée en produits, nous avons, ainsi, eu recours à différentes réactions de condensation et d'alkylation, via différents agents alkylants, sur les triazolo[1,5-a] pyrimidines. Au cours de cette étude, nous avons observé la grande labilité des atomes d'hydrogène portés par le carbone α du groupe ester de la triazolo[1,5-a] pyrimidine. Les réactions d'alkylations ont été réalisées dans des conditions de la catalyse par transfert de phase (solide/liquide) et en présence de la potasse aqueuse dans l'acétone.

Nous avons consacré la **deuxième partie** de ce mémoire à la valorisation de certaines molécules précédemment préparées. Elle comporte deux chapitres.

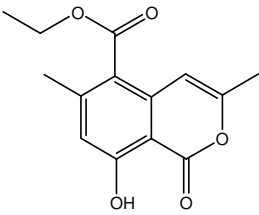
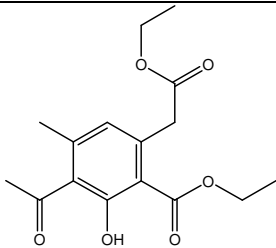
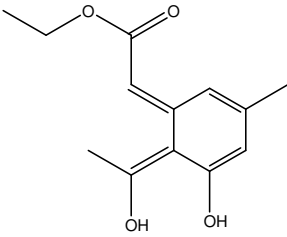
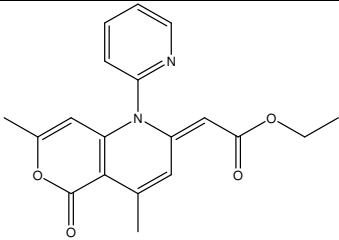
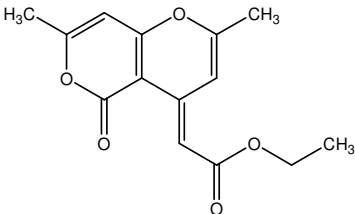
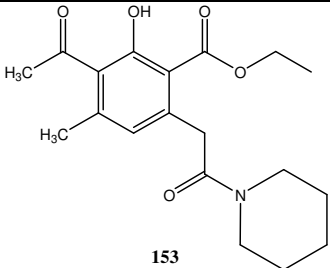
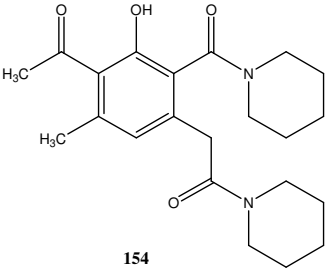
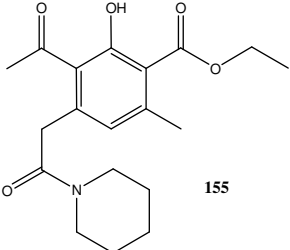
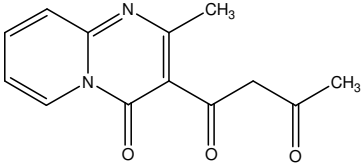
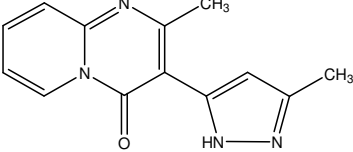
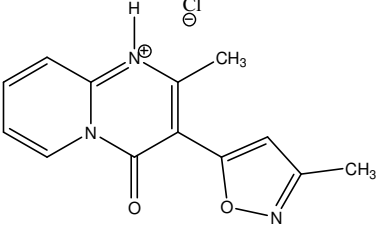
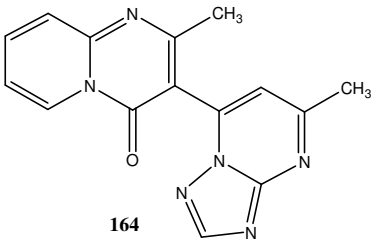
Le **premier chapitre**, a été consacré à l'étude de l'activité antioxydante et antibactérienne de quelques molécules synthétisées. Les essais antioxydants ont révélé que tous les composés ont une capacité antioxydante, spécialement, la 2-(2-amino-5-méthyl-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)acétohydrazide (**186b**), qui a présenté un pouvoir réducteur intéressant du Fe^{3+} en Fe^{2+} , comparativement, à un antioxydant de référence : (BHT). De même, les résultats des tests antibactériens, *in vitro*, ont montré que les produits testés semblent être doués d'une activité inhibitrice vis-à-vis des certaines classes de micro-organismes testées.

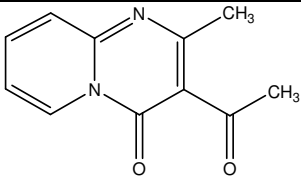
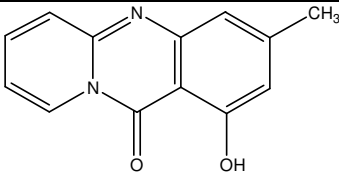
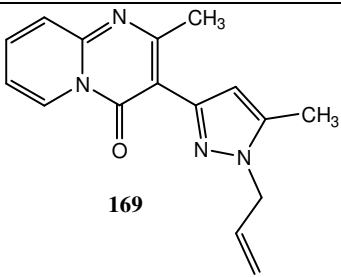
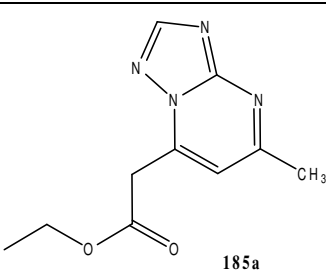
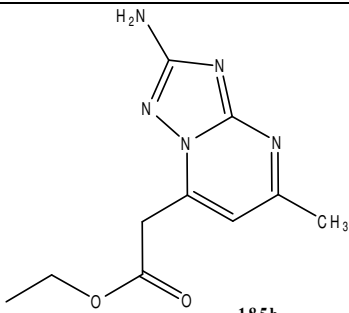
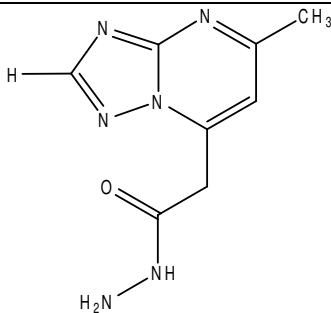
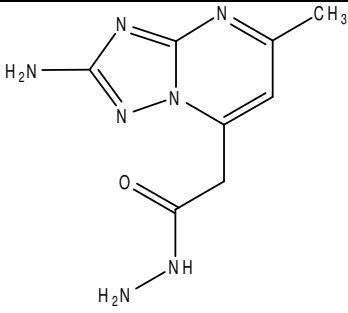
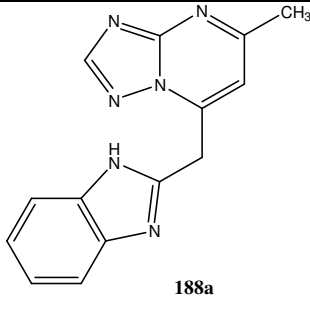
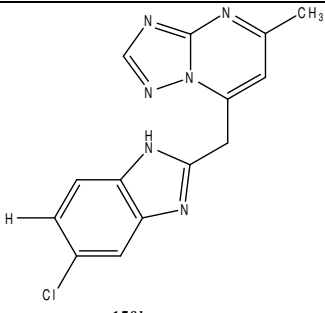
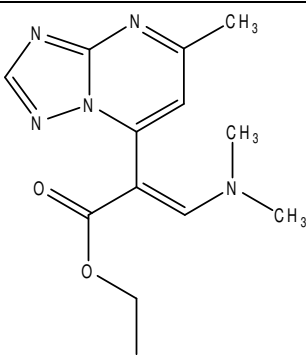
Dans le **second chapitre**, nous avons examiné l'efficacité inhibitrice de corrosion de deux composés de type « triazolo[1,5-a] pyrimidines » synthétisés dans la partie précédente. Les résultats obtenus par les méthodes de mesures (perte de masse, spectroscopie d'impédance électrochimique et polarisation potentiodynamique) ont montré que les deux composés triazolo[1,5-a] pyrimidiniques ont présenté de bonnes propriétés inhibitrices de la corrosion de l'acier doux dans un milieu HCl 1M.

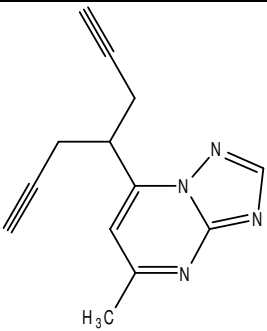
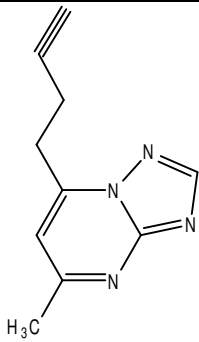
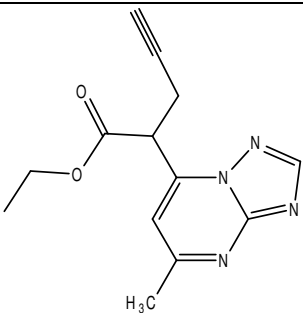
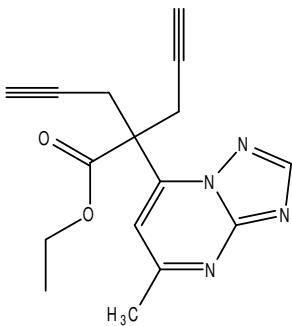
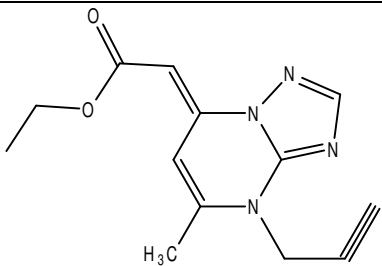
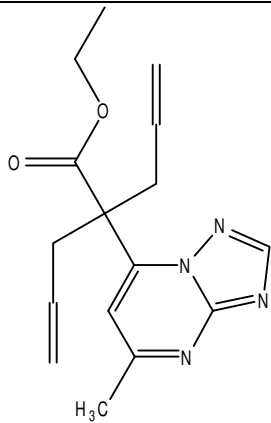
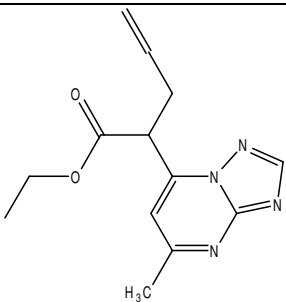
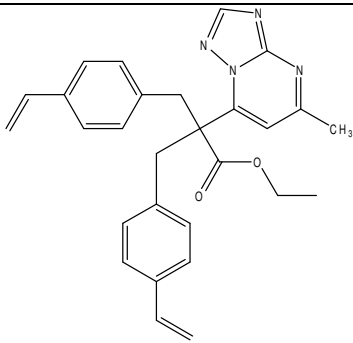
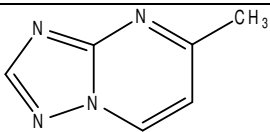
Les résultats obtenus ouvrent de larges **perspectives** dans la préparation d'autres produits de structures diversifiées, en généralisant la réaction de la pyran-2-one avec d'autres

nucléophiles et dans différents alcools, afin de développer une nouvelle famille de composés à visée thérapeutique. De plus, les composés synthétisés dans le premier chapitre de la partie I, pourront être utilisés comme précurseurs dans la synthèse d'autres produits hétérocycliques ou aromatiques dotés d'activités pharmacologiques potentielles. D'autre part, nous proposons de valoriser par une étude de la toxicité de ces composés sur des souches bactériennes et autres propriétés biologiques. Ainsi, nous envisageons de réaliser de travaux de modélisation moléculaire concernant l'étude des mécanismes de formations de ces molécules synthétisées et des calculs DFT, devant nous permettre de connaître les énergies d'activation et les barrières énergétiques des différents états de transition possibles.

Récapitulatif des produits synthétisés :

 147	 148
 149	 150
 151	 153
 154	 155
 161	 162
 163	 164

 166	 168
 169	 185a
 185b	 186a
 186b	 188a
 178b	 188

 191	 192
 193	 194
 195	 196
 197	 199
 200	

Résumé

Le présent travail entre dans le cadre des recherches réalisées au sein du Laboratoire de Chimie Organique Hétérocyclique concernant la synthèse, la réactivité et les études des propriétés biologiques et physico-chimiques de nouveaux systèmes hétérocycliques issus des dérivés de la pyran-2-one.

Nous avons envisagé l'élaboration de nouveaux composés associant différents hétérocycles, connus pour leurs potentialités thérapeutiques et possédant également une grande réactivité en synthèse organique, tels que les dérivés phénoliques substitués, les isocoumarines, les pyranopyrones, les pyranopyridines, les pyridopyrimidines et les triazolopyrimidines, en utilisant la pyrone hydroxylée comme précurseur de départ, dans des réactions de type 'aldol' ou de cyclisation intramoléculaire. Des études de l'activité antioxydante, antibactérienne ont été également effectuées. De même, l'efficacité inhibitrice de corrosion de quelques produits a été examinée.

Mots-clefs (8): pyran-2-one, isocoumarine, phénol substitué, pyridoyrimidine, triazolopyrimidine, condensation, antioxydant, antibactérien, corrosion.

Abstract

In present work, as part on research conducted in the Laboratory of Heterocyclic Organic Chemistry, we synthesized new heterocyclic systems derived from pyran-2-one. These compounds approved for pharmacological and therapeutic activities given in the studies reported in the literature, such as substituted phenol derivatives, isocoumarines, pyranopyrones, pyranopyridines, pyridopyrimidines and triazolopyrimidines, using the hydroxylated pyrone as starting precursor, in 'aldol' or intramolecular cyclization reactions. The antioxidant and antibacterial activities of some compounds were examined. The inhibition efficiency has been evaluated by weight loss, polarization curves and electrochemical impedance spectroscopy (EIS) methods.

Mots-clefs (8): pyran-2-one, isocoumarin, substituted phenol, pyridoyrimidine, triazolopyrimidine, condensation, antioxidant, antibacterial, corrosion.