

N°d'ordre:

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE CHAHID HAMMA LAKHDAR
EL-OUED**

Faculté des Sciences Exacte



Mémoire de fin d'étude

Présentée pour l'obtention du diplôme de

MASTER ACADEMIQUE

En : **CHIMIE**

Spécialité : **Chimie Organique Analytique**

Par : M^{elle}. SAOUDI Oumelkheir

Thème

**Synthèse des dérivés pyrimidines et sulfapyrimidines par modification de la
réaction de Biginelli**

Soutenue publiquement le 24 /05/2016, devant le jury composé de

M^r S. BAYOU	M.C. /B	Université d'EL-Oued	Président
M^r. M. DEHAMCHIA	M.C. /B	Université d'EL-Oued	Directeur de mémoire
M^r R. OUACH	M.A /A	Université d'EL-Oued	Examineur
M^r. A. REGHIWA	M.A. /A	Université d'EL-Oued	Examineur

Année Universitaire 2015/2016

DÉDICACES

Je dédie ce travail

À mes parents.

À mes frères et mes soeurs.

À mes amis.

À toute ma famille

SAOUDI Oumelkheir

Remerciements

Avant tout, nous remercions le bon dieu qui nous a donné la patience, la vaillance et la force d'esprit afin de réaliser ce travail, merci donc à vous tous pour votre implication dans ce mémoire. Néanmoins, nous tenons à remercier particulièrement :

*Mr. Le professeur **Touhami LANEZ**, directeur de laboratoire de recherche VTRS.*

Nous voudrions lui exprimer ici notre profonde reconnaissance pour nous accueillir dans son laboratoire.

*Nous exprimons notre profonde gratitude au monsieur **Mohamed DEHAMCHIA** docteur de l'université El' Oued pour avoir accepté de nous encadrer durant notre travail. Nous le remercions pour son enseignement, son support à chaque instant, ses précieux conseils. Merci encore pour ton disponibilité et tout ce que tu nous avons appris.*

Nos sincères remerciements vont également aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail:

*Professeur **Samir BAYOU**, Université , Dr. el- Oued . Nous exprimons notre sincère gratitude pour son aimable et a accepté de se joindre au jury composé de M. **Rachid OUACH**, et M. **Abdallah REGHIWA**, pour la présidence du jury de cette mémoire .*

Nous ne voudrions surtout pas oublier de remercier toute nos profs et nos enseignants dans tous les niveaux scolaires et universitaires.

A tous nos amis qui nous ont partagés les bons moments, tout au long de la réalisation de notre mémoire, nous avons remercions.

En fin, ces remerciements ne seraient pas complets sans adresser notre profondes gratitudes à nos deux familles et surtout nos parents qui nous ont soutenu moralement tout au long de notre étude, et sans vous avons ne serions pas en train de lire ces quelque lignes... ..

LISTE DES FIGURES

Figure N°	Titre	Page
INTRODUCTION GENERALE		
01	Les bases pyrimidiniques	02
CHAPITRE I : Les pyrimidines: méthodes de synthèse, réactivité et propriétés biologiques.		
02	Type de synthèse chimique	07
03	Alcynyls et acide phenylboroniques	09
04	les dérivés pyrazolo[3,4-d] pyrimidique	12
05	l'oxypurinol et la 5-fluorouracil	12
06	Structure de l'aciclovir	13
07	Structure de l'AZT	13
08	Les (alocxy-2-pyrimidyl-4)- N-sulanilamides	14
09	Structure de bacimethrin	14
10	Pyrimidin-2-thione anti-inflammatoire et analgésique	15
11	Structure de Flucytosine	15
12	DMT 3024	16
13	Le dérivés S-benzylpyrimidine	16
14	Le diméthylphénylcarbamide pyrimidone	17
CHAPITRE II : Synthèse de pyrimidine et sulfapyrimidine		
15	composés intermédiaires	23
16	Spectre IR de composé <u>SO1</u>	31
17	Spectre IR de composé <u>SO2</u>	32
CONCLUSION GENERALE		
18	Pyrolopyrimidines	43

LISTE DE SCHEMA

Schéma N°	Titre	Page
INTRODUCTION GENERALE		
01	Réaction de Biginelli	02
CHAPITRE I : Les pyrimidines: méthodes de synthèse, réactivité et propriétés biologiques.		
02	La biosynthèse des pyrimidines	07
03	La condensation de type 2	08
04	La condensation de type 3	08
05	synthèse des dérivés 2-aryl-1,4-dihydropyrimidine	09
06	la synthèse des pyrimidines substituées en position 2.	09
07	dihydropyrimido[4,3 d]coumarines	10
08	Alkylation des dérivés dihydropyrimidinthiones	10
09	la synthèse des dérivés pyrimidiniques bicycliques	11
10	Les pyrimido[4,5-d]pyrimidines	11
11	Les thiazolopyrimidines	11
CHAPITRE II : Synthèse de pyrimidine et sulfapyrimidine		
12	La réaction de Biginelli	22
13	Mécanisme de Folkers et Johnson	23
14	Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Sweet et Fissekis	24
15	Mécanisme proposé par Kappe	25
16	/	25
17	/	25
18	/	25
19	/	26
20	/	26
21	/	26
22	/	26
23	/	27
24	/	27
25	/	27

26	/	27
27	/	28
28	/	28
29	/	28
30	Alkylation de pyrimidine	28
31	dérivés pyrimidines et sulfapyrimidine dans les conditions de la réaction de Biginelli	29
32	les trois condensations de proposer	33
33	Mécanisme réactionnelle	34

Abréviations

<u>Symbole</u>	<u>Désignation</u>
Molécules chimiques	
THF	Tetrahydrofurane
DCM	Dichlorométhane
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DMF	Diméthylformamide
TMS	Tétréméthyl silane
Groupement chimique	
Ac	Acétyl
Ar	Aryl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyl
Boc	Tertiobutoxycarbonyl
Ph	Phényl
Bu	Butyl
Me	Méthyl
Et	Ethyl
Bn	Benzyl
<i>i</i> -Pr	IsoPropyl
DHPM	Dihydropyrimidine
SO1	Pyrimidin-2-ones
SO2	Pyrimidin-2-thiones
SO3	1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxydes (sulfapyrimidines)
Techniques d'Analyses	
IR	Spectroscopie infrarouge
Autre abréviation	
ADN	Acide nucléique désoxyribose
ARN	Acide nucléique ribose
mGlu	Métabotropiques du glutamate
FU	Fluorouracil
VIH	Virus d'immunodéficience humaine
SIDA	Syndrome d'immunodéficience acquise
AZT	Azidothymidine

Rdt	Rendement
h	Heure
CCM	Chromatographie sur couche mince
Mm	Masse molaire
T _f	Température de fusion
R _f	Référence frontale

Table des matières

Liste de figure	
Liste de schéma	
Liste de tableau	
Liste de abréviations	
Titre	Page
INTRODUCTION GENERALE.....	01
Références bibliographiques	03
CHAPITRE I : Les pyrimidines: méthodes de synthèse, réactivité et propriétés biologiques.	
Introduction.....	05
I- PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE DES PYRIMIDINES	05
I.1.Synthèse naturelle (la biosynthèse).....	05
I.2. Synthèse chimique.....	06
II. REACTIVITE DES PYRIMIDINES.....	08
II. 1. Réactions de conversion.....	08
II. 2. Les réaction de cyclisation.....	10
II. 2.1 cyclisation en C ₅ /C ₆	10
II. 2.2 .Cyclisation C ₂ / N ₃	11
III. INTERETS BIOLOGIQUES DES PYRIMIDINES.....	11
III.1.Activité anticancéreuse	12
III.2.Activité antivirale.....	12
III.3.Activité antibactérienne.....	13
III.4.Activité antibiotique.....	14
III.5.Activité anti-inflammatoire et activité analgésique.....	14
III-6.Activité antifongique.....	15
III.7. Activité antiparasitaire.....	15
III.8. Activité anti-hypertensive.....	16
III.9. Activité antituberculeuse.....	16
Conclusion.....	17
Références bibliographiques.....	18
CHAPITRE II : Synthèse de pyrimidine et sulfapyrimidine	
Introduction.....	22

I. Aperçu bibliographique sur les modifications de la réaction de Biginelli.....	22
I.1. LA REACTION DE BIGINELLI.....	22
I-2. Mécanisme de la réaction de Biginelli.....	23
I-2-1. Folkers et Johnson (1933).....	23
I-2-2. Sweet and Fissekis.....	24
I-2-3. O. Kappe (1997).....	24
I.2. Les modification de la réaction de Biginelli.....	25
II. PARTIE EXPERIMENTALE	29
II.1. Synthèses des pyrimidines et sulfapyrimidines par la réaction de Biginelli	29
II.2. Résultats et discussion.....	30
II.3. Etude spectrale.....	30
II.4. Mécanisme de la réaction.....	34
Conclusion.....	35
Références bibliographiques.....	36

CHAPITRE III: Partie Expérimentale

I. Généralités	38
I.1. Réactifs	38
I.2. Réactions	39
I. 3. Spectre Infrarouge.....	40
I.4. Point de fusion.....	40
II. Synthèses des dérivés pyrimidines et sulfapyrimidines dans les conditions de la réaction de Biginelli	41
II.1. Synthèse des Pyrimidin-2-ones.....	41
II.2. Synthèse des Pyrimidin-2-thiones.....	41
II.3. Synthèse des 1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxydes (sulfapyrimidines).....	42
Conclusion générale	
Résumé	

INTRODUCTION GENERALE

Les pyrimidines sont connues depuis très longtemps, et ont fait l'objet de nombreuses études. Ces dérivés sont présents dans de nombreuses molécules naturelles [1]. Nous citerons en particulier les bases pyrimidiniques (uracile, thymine et cytosine) (figure 1) qui interviennent dans la construction des acides nucléiques (ADN et ARN).

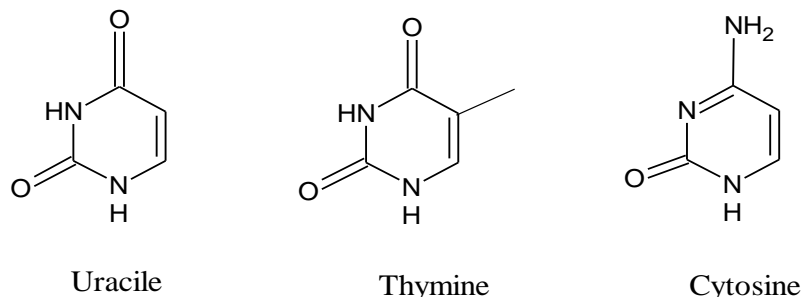


Figure 1. Les bases pyrimidiniques

Ces dernières années, plusieurs travaux de recherche en chimie thérapeutique et pharmacologique ont montré que les dérivés pyrimidiniques manifestent des intérêts biologiques liés aux propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires, anticancéreuses, antifongiques, antiparasitaires, antivirales et anti-tumorales (figure 1) [2-7].

En 1893, Pietro Biginelli a réalisé la synthèse des dérivés pyrimidiniques **4** par condensation multi composants d'un aldéhyde **1**, un β -céto ester **2** et l'urée **3** en présence d'une quantité catalytique d'acide (schéma 1) [8]. Cette condensation est l'une des réactions multi composants les plus utilisées actuellement en synthèse organique car elle consiste à synthétiser de nouveaux dérivés pyrimidiniques. Ces analogues devraient permettre de préparer de nouveaux nucléotides et nucléosides originaux.

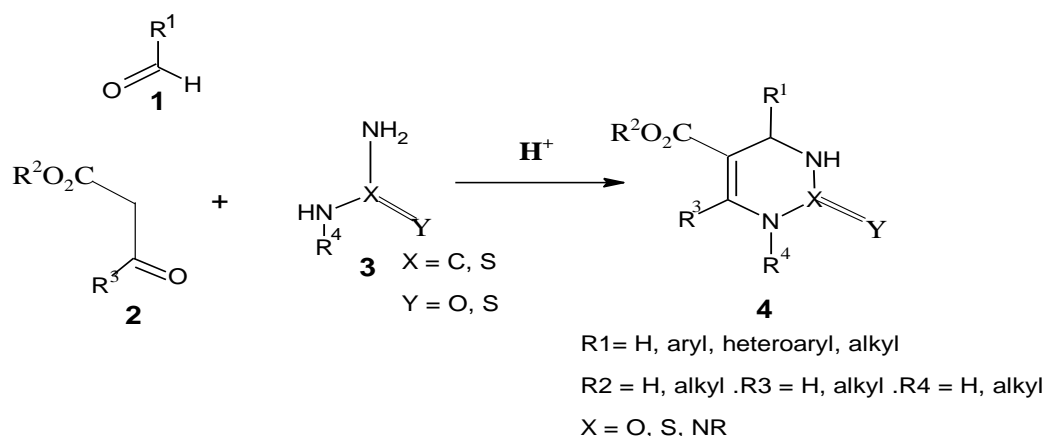


Schéma 1. Réaction de Biginelli

Cette réaction joue un rôle considérable dans la synthèse organique des substances naturelles modifiées comme les bases nucléique constituant les molécules d'ADN et

d'ARN et certaines de ces condensations peuvent conduire à la formation de pyrimidinones.

L'objectif de notre travail, réalisé au cours de ce mémoire, a consisté à optimiser et développer des synthèses multi composants conduisant sélectivement aux dérivés pyrimidines modifier afin d'améliorer encore leurs pouvoirs biologique. Dans un premier chapitre de ce manuscrit, nous ferons d'abord une étude bibliographique sur la réaction Biginelli et les différentes modifications réactionnelles concernant la synthèse des dérivés pyrimidiniques et analogues. Les différentes voies de synthèse des dérivés poly hétérocycliques à base de pyrimidines.

Dans le deuxième chapitre, nous exposerons la synthèse des dérivés dihydropyrimidinones, dihydropyrimidithiones et sulfapyrimidin-1,1-dioxydes dans les conditions de la réaction multicomposants de Biginelli qui nous permettront d'accéder à des pyrolo- pyrimidines.

Les caractéristiques structurales, physico-chimiques des composés synthétisés, et les protocoles expérimentaux sont rassemblés dans le troisième chapitre.

Références bibliographiques

- [1]. Watson, J. D.; Crick, F. H. C. "Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature*, vol. 171, pp: 737-138, **1953**.
- [2]. Bedair, A. H.; Emam, H. A.; El-Hady, N. A.; Ahmed, K. A. R.; El-Agrody, A. M. "synthesis and antibacterial activities of novel naphtho[2,1-b]pyran, pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[2,3-c]-pyrimidine derivatives". *Il farmaco*, vol. 56, pp: 965-973, **2001**.
- [3]. Sadanandam, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, p. V. "Synthesis and biological evaluation of new 3,4-dihydro-6-methyl-5-N-methylcarbamoyl-4-(substituted phenyl)-2(1H)pyrimidinones and pyrimidinethiones ". *Eur. J. Med. Chem*, vol 27, pp: 87-92, **1992**.
- [4]. Ghorab, M. M.; Ragab, F. A.; Alqasoumi, S. I.; Alafeefy, A. M.; Aboulmagd, S. A. "Synthesis of some new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives of expected anticancer and radioprotective activity". *Eur.J.Med.Chem*, vol. 45, pp: 171-178, **2010**.
- [5]. Hargreaves, S. L.; Pilkington, B. L.; Russell, S. E.; Worthington, P. A. "The synthesis of substituted pyridylpyrimidine fungicides using palladium-catalysed cross coupling reactions". *Tetrahedron Lett.* vol. 41, pp: 1653-1656, **2000**.
- [6]. Musonda, C. C.; Whitlock, G. A.; Witty, M. J; Brun, R.; Kaiser, M. "synthesis and evaluation of 2-pyridyl pyrimidines with in vitro antiparasitic and antileishmanial activity". *Bioorg. Med. Chem. Lett*, vol. 19, pp: 401-405, **2009**.
- [7]. Hiroyuki Kimura, Takahiro Katoh, Tetsuya Kajimoto, Manabu Node, Mafakatsu Hisaki, Yoshikazu Sugimoto, Tetsuo Majima, Yofhimasa Uehara and Takao Yamori. «*Modification of Pyrimidine Derivatives From Antiviral Agents to Antitumor Agent*». *ANTICANCER RESEARCH*, vol 26, pp: 91-98, **2006**.

CHAPITRE I

***LES PYRIMIDINES: MÉTHODES
DE SYNTHÈSE, REACTIVITÉ ET
PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES.***

Introduction

Les pyrimidines (ou 1,3-diazines) sont des composés hétérocycliques azotés ($C_4H_4N_2$) comportant deux atomes d'azote. Ces systèmes hétérocycliques se retrouvent notamment dans les bases nucléiques constituant les molécules d'ADN et d'ARN comme la cytosine, la thymine et l'uracile. Ces dérivés peuvent être obtenus par condensation multicomposants d'un aldéhyde, un β -dicarbone et l'urée en présence d'une quantité catalytique d'acide. Certaines de ces combinaisons peuvent conduire à la formation de pyrimidones, analogues des pyridones.

Nous allons donc au cours de ce chapitre , faire une étude bibliographique sur les différentes voies de synthèse des pyrimidines par applications de la réaction Biginelli et leurs intérêts biologiques.

I- PRINCIPALES VOIES DE SYNTHÈSE DES PYRIMIDINES

I.1.Synthèse naturelle (la biosynthèse):

La plupart des micro-organismes sont capables de synthétiser naturellement des pyrimidines. On ne connaît actuellement qu'une voie de biosynthèse commune; cette voie est catalysée par deux complexes multienzymatiques.

L'étape intermédiaire clé est la formation de l'acide orotique, contenant le noyau pyrimidique, à partir du carbamyl phosphate et de l'acide aspartique.

Par la suite, le ribose 5-phosphate est lié à l'acide orotique pour donner l'orotidine 5-phosphate, qui est ensuite conduit à la formation de l'acide uridylique (uridine 5-phosphate) par une réaction de décarboxylation (Schéma I.2).

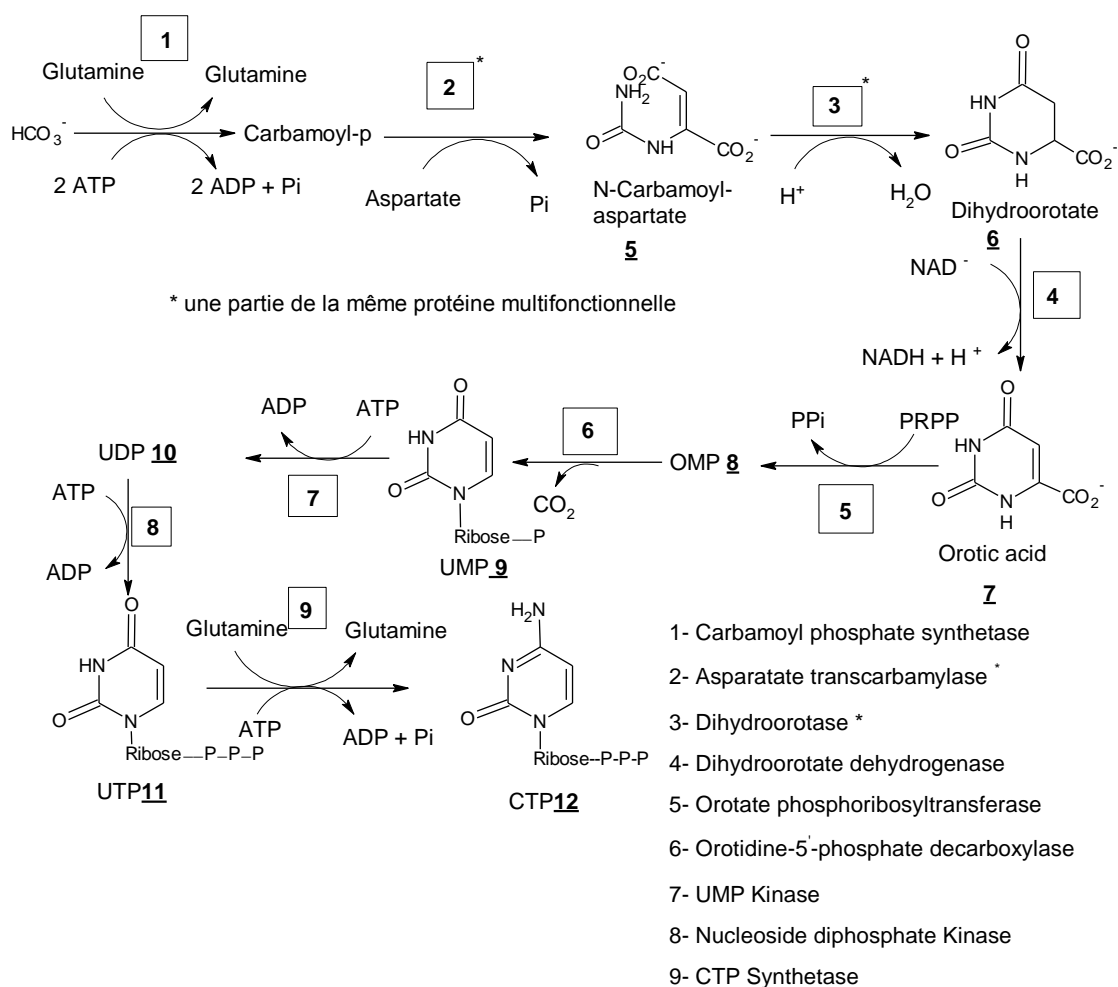


Schéma I.2: La biosynthèse des pyrimidines

I.2. Synthèse chimique:

Le motif pyrimidine est souvent synthétisé suivant plusieurs types de condensation entre les dérivés azotés et les composés carbonyles selon différents modes de fermetures hétérocycliques (Figure I.2). La figure suivante présente les trois grands types de condensation.

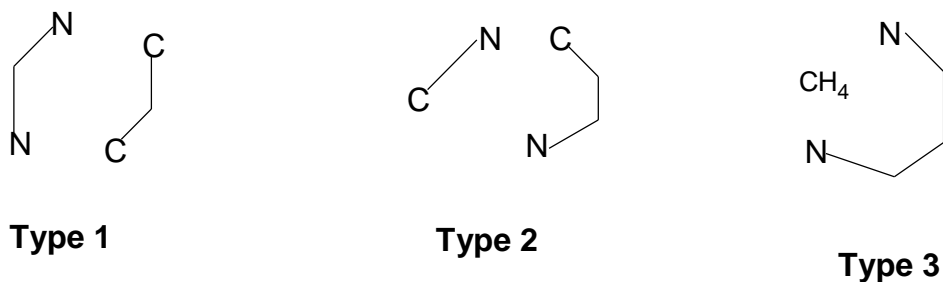


Figure I.2: Type de synthèse chimique.

Type 1 :

La condensation la plus connue et la plus utilisée est celle de type I. Cette réaction conduit à la formation des pyrimidines par double condensation « one- pot » entre les groupes aminés et les fonctions carbonyles des aldéhydes, cétones, acides carboxyliques, esters, chlorure d'acyles. Le mécanisme fait intervenir une condensation suivie d'une élimination des molécules H₂O, alcool ou halogénure d'hydrogène.

Type 2 :

Dans le deuxième type de condensation, l'intermédiaire aminométhylidène **14** est obtenu par condensation d'éthoxyméthylidène **13** avec NH₃ ; le produit obtenu se condense avec les cyanoalcènes pour donner les dérivés pyrimidiques **15** [1] (Schéma I.3).

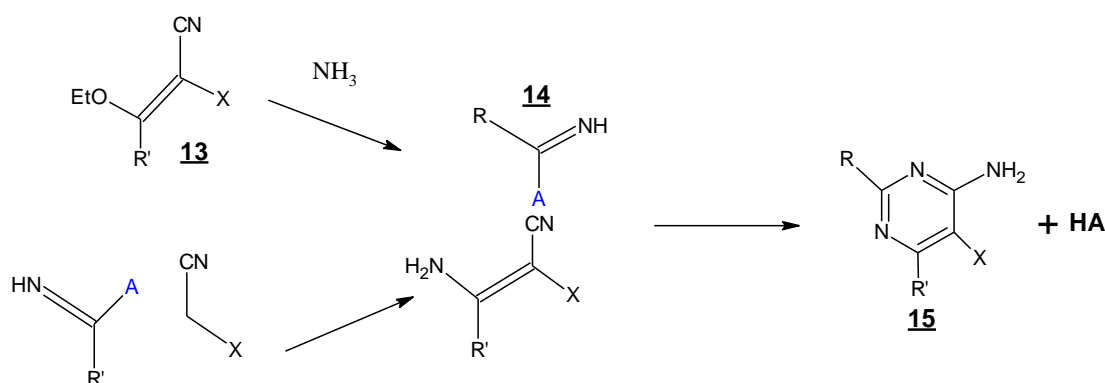


Schéma I.3: La condensation de type 2

Type 3 :

Dans le troisième type de condensation, l'insertion de l'atome du carbone entre les deux atomes d'azotes dans le dérivé **16** est effectuée par plusieurs méthodes conventionnelles ; par exemple traitement par Et₂CO₃, phosgène ou les aldéhydes [2 - 4] (Schéma I.4).

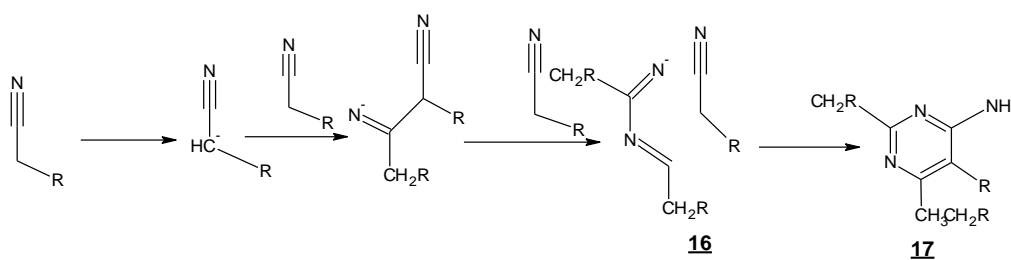


Schéma I.4: La condensation de type 3

II. REACTIVITE DES PYRIMIDINES.

II. 1. Réactions de conversion

En 2004, Lengar et Kappe ont décrit une méthode de synthèse des dérivés 2-aryl-1,4-dihydropyrimidine dans les conditions d'irradiations par micro-ondes. La réaction de couplage est effectuée par la réaction des dérivés 3,4 dihydropyrimidin-2-thione avec l'acide boronique et catalysée par le palladium et le cuivre [5] (Schéma I.5).

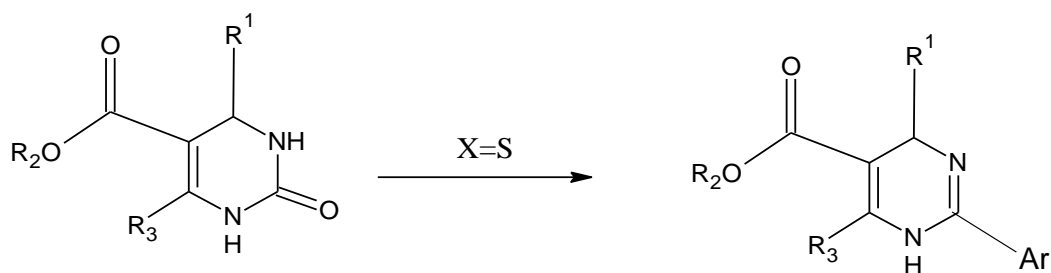


Schéma I.5: synthèse des dérivés 2-aryl-1,4-dihydropyrimidine

Srinivasan et coll. ont décrit la synthèse des pyrimidines substituées en position 2 par le couplage de Suzuki / Sonogashira de 2-chloropyrimidine avec les acides boroniques [6] (Schéma I.6).

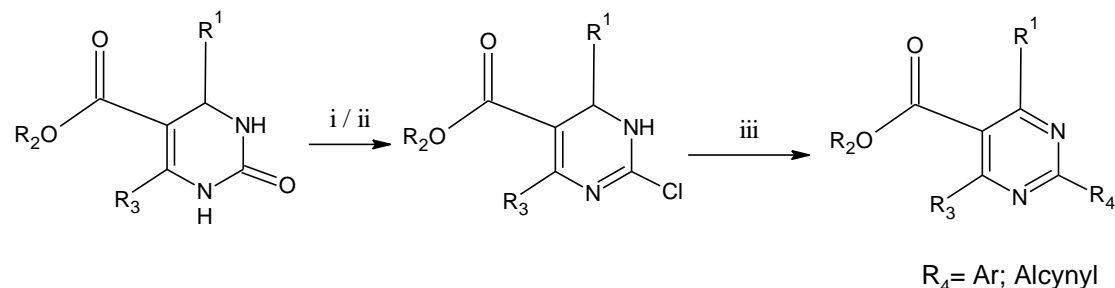


Schéma I.6: la synthèse des pyrimidines substituées en position 2.

i = CAN, Acétone, NaHCO₃, (-5°C-T amb.), 12h.

ii = *N,N*-diméthylaniline, POCl₃, reflux, 12h.

iii = (1.2 équiv.) Acide phenylboroniques/ alcyne, (0.04 équiv.) Pd(OAc)₂, (0.2 équiv.)

PPh₃, sol sat Na₄CO₃-dioxane (4:6 v/v), reflux, 5h.

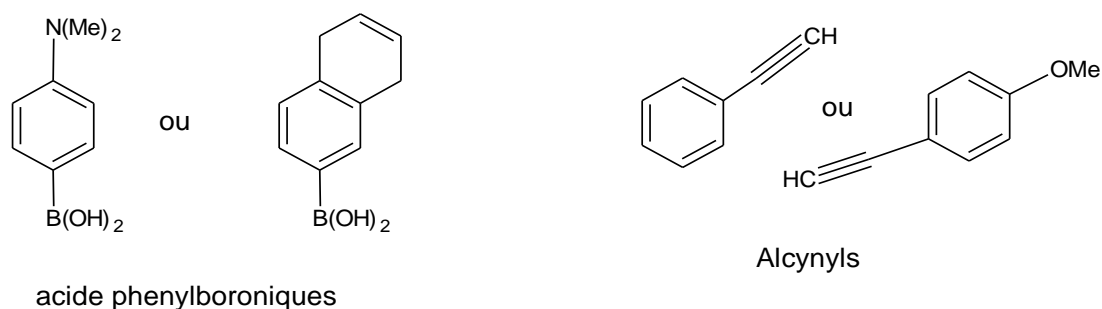


Figure I.3: Alcynyls et acide phenylboroniques.

D. P. Funeriu et *coll.* ont préparé une série de dihydropyrimido[4,3 *d*]coumarines substituées sur le noyau aromatique, à partir de dihydropyrimidinones **18** en présence de TBTU (2-(1H-benzotriazolyl)-1,1,3,3-tetraméthyluronium), et le DIPEA (*N,N*-diisopropyléthylamine) comme une base et le palladium comme catalyseur (Schéma I.7) [7].

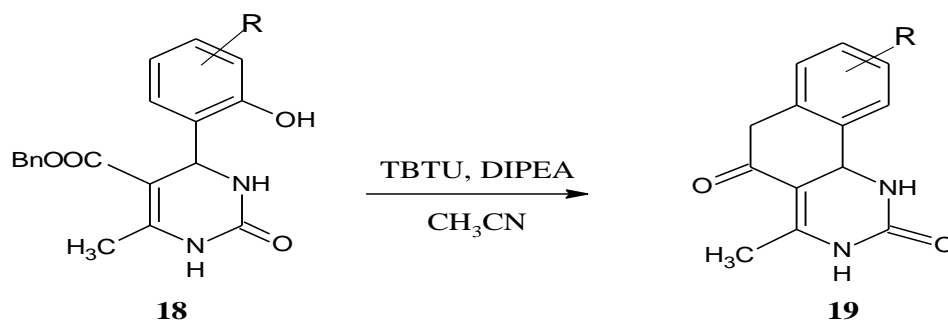


Schéma I.7: dihydropyrimido[4,3 *d*]coumarines

Les dérivés dihydropyrimidinthiones réagit avec les α -bromocarbonyles par une alkylation suivie d'une élimination par les phosphines pour donner les dihydropyrimidines substitués **22** en deux étapes (Schéma I.8) [8].

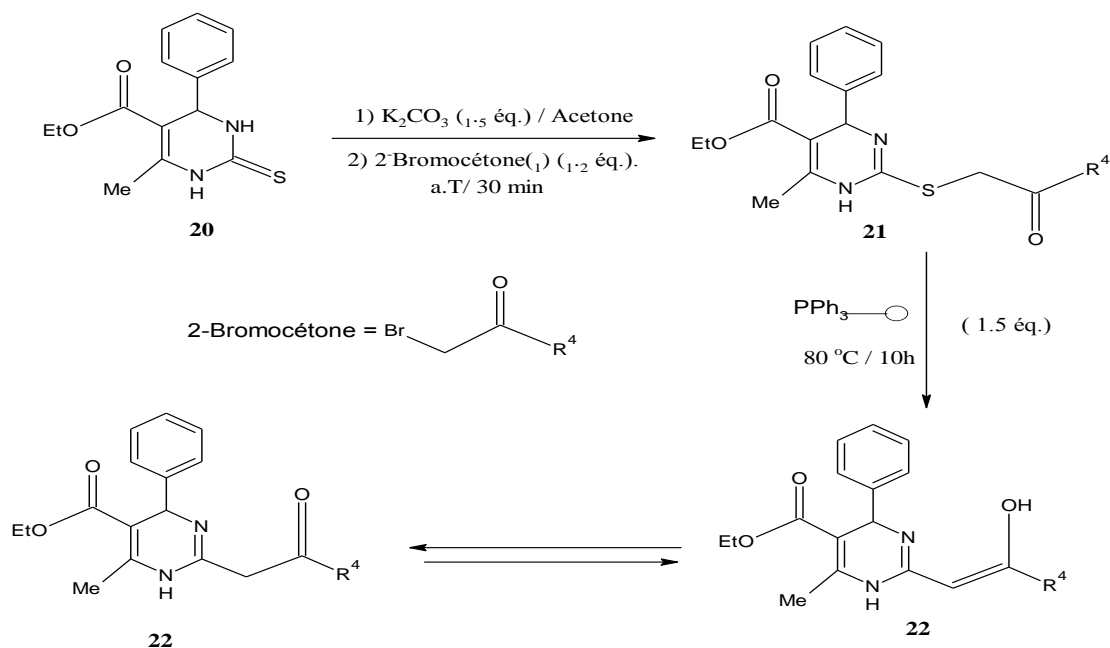


Schéma I.8: Alkylation des dérivés dihydropyrimidinthiones

II. 2. Les réaction de cyclisation

II. 2.1 cyclisation en C_5/C_6

Le groupe de sharma a réalisé la synthèse des dérivés pyrimidiniques bicycliques par une réaction de cyclisation en présence de méthylate de sodium dans le méthanol (schéma I.9) [9].

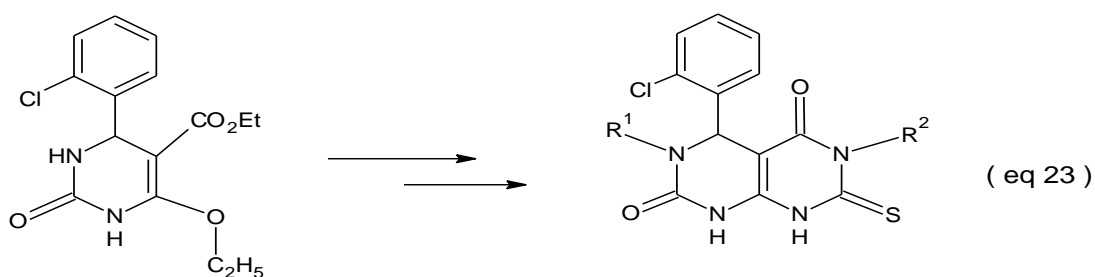


Schéma I.9: la synthèse des dérivés pyrimidiniques bicycliques

Les analogues pyrimido[4,5-d]pyrimidines sont obtenus par hétéro- cyclisation de diels-alder. La double liaison en 5,6 du composé de Biginelli est considérée comme le diénophile (schéma I.10) [10].

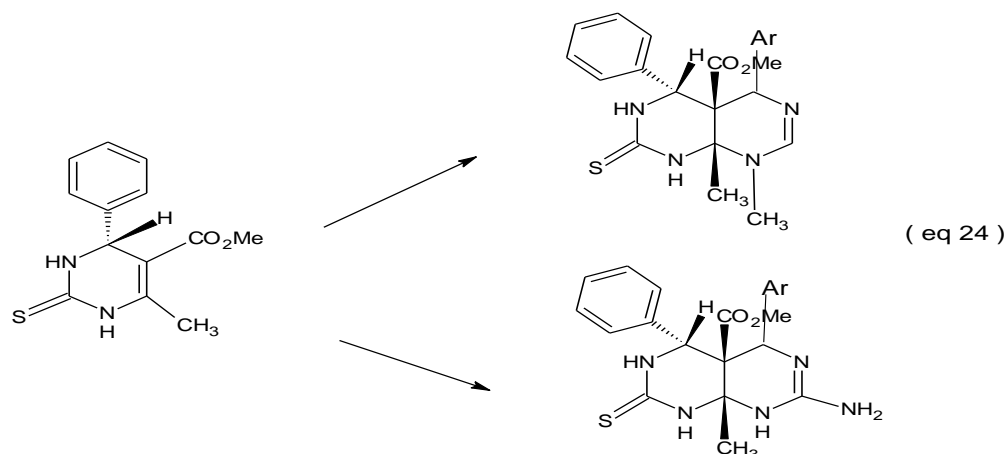


Schéma I.10 : Les pyrimido[4,5-d]pyrimidines

II. 2.2 .Cyclisation C₂/ N₃

Les thiazolopyrimidines peuvent être obtenus par réaction des pyrimidin-2(1H)-thiones avec les α -arylaldéhyde et l'acide α -chloroacétique (schéma I.11)[11]. La réaction de cyclisation est catalysée par $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$.

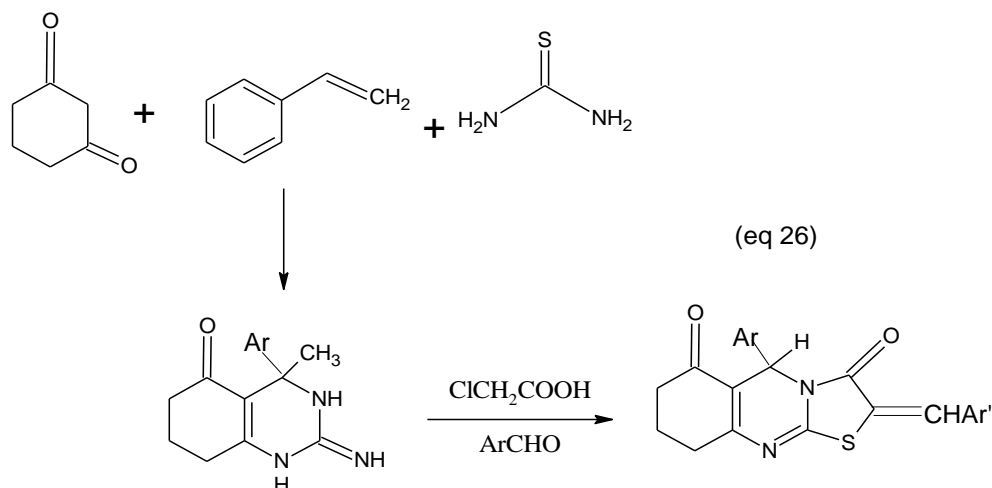


Schéma I.11: Les thiazolopyrimidines

III. INTERETS BIOLOGIQUES DES PYRIMIDINES.

Les pyrimidines, obtenues par la réaction de Biginelli et ses analogues constituent l'un des familles des composés hétérocycliques le plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique. Ces composés ont été étudiés et développés dans le cadre de différents projets de recherche. Ils présentent des activités anti-tumorale, antivirale, antibactérienne, anti-hypertensive, anti-inflammatoire. Elles sont également décrites comme étant des antagonistes des récepteurs métabotropiques du glutamate (mGlu).

III.1. Activité anticancéreuse

Depuis plusieurs années, un nombre important de pyrimidines et leurs analogues a été synthétisé et testé tels que les dérivés pyrazolo[3,4-d] pyrimidique **24**, **25** et **26** (Figure I.4). Ces derniers, ont montré une importante activité anticancéreuse, en particulier, contre la leucémie [12,13].

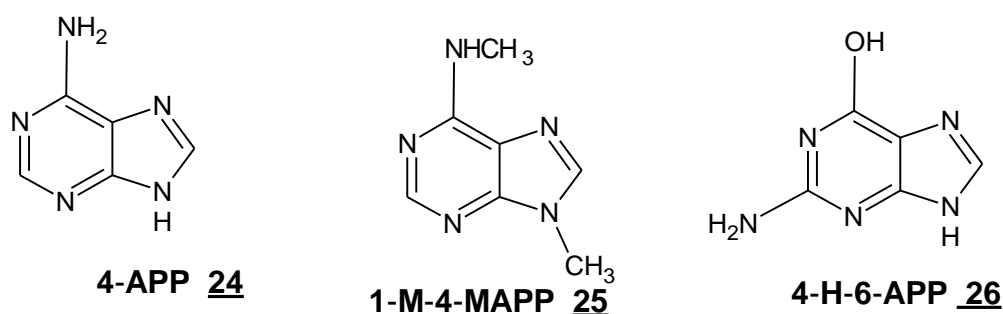


Figure I. 4: les dérivés pyrazolo[3,4-d]pyrimidique

Récemment, l'oxypurinol **27** associé à la 5-fluorouracil **28** (5-FU) (figure I.5) ont été utilisés en clinique pour le traitement des cancers de prostate hormono-résistant [14].

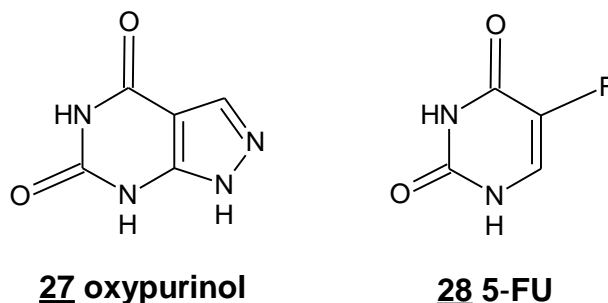


Figure I. 5: l'oxypurinol et la 5-fluorouracil

III.2. Activité antivirale

Les dérivés pyrimidiniques nucléosidiques constituent une famille d'inhibiteurs de la réplication virale contre les virus de l'hépatite B, l'herpès simplex et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) dans les cellules infectées.

Parmi les nucléosides pyrimidiniques qui ont révélé une activité forte activité antivirale, l'aciclovir **29** commercialisé sous les noms de Zovirax, a montré, une faible

cytotoxicité et une forte activité contre certains virus de l'herpès comme l'HSV -1 et 2, et le VZV (Figure I.6).

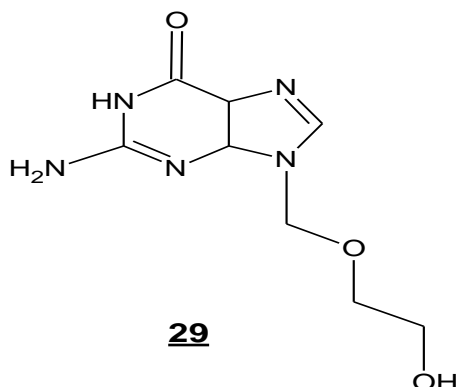


Figure I.6: Structure de l'aciclovir

L'AZT (azidothymidine, ou ZDV) est un agent antirétroviral pyrimidinique utilisé pour le traitement de SIDA commercialisée sous le nom de Retrovir . C'est le premier inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse (NRTI) du virus d'immunodéficience humaine VIH- 1 qui est l'agent causal du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) [15] (Figure I.7).

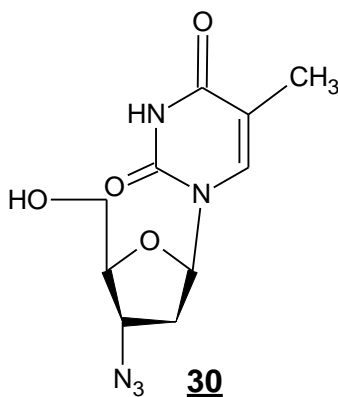


Figure I.7: Structure de l'AZT

III.3. Activité antibactérienne

Yoshihiro N. et coll.[16] ont synthétisé un certain nombre de dérivés (alcoxy-2-pyrimidyl-4)-N- sulfanilamides **31** par condensation des amino-4-pyrimidines sur le chlorure de *p*-nitrobenzène sulfonyle dans la pyridine et examiné leurs activités antimicrobiennes avec les souches des *Shigella flexneri*, *staphylococcus aureus* et *proteus vulgaris*. Les (alcoxy-2-pyrimidyl-4)- N-sulfanilamides possèdent des

propriétés antibactériennes intéressantes, en particulier le dérivé méthoxylé (Figure I.8).

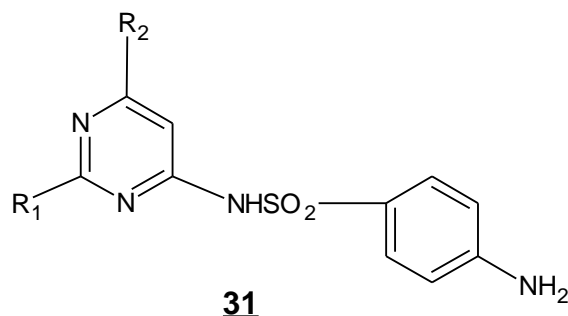


Figure I.8: Les (alocxy-2-pyrimidyl-4)-N-sulanilamides

III.4. Activité antibiotique

Le bacimethrin (4-amino-5-(hydroxyméthyl)-2-méthoxypyrimidine) **32** est un produit naturel isolé par F. Tanaka et *coll.* [17]. Ce dérivé pyrimidinique a montré une activité antibiotique *in vitro* contre plusieurs bactéries et une activité *in vivo* contre les infection à *Staphylococcus aureus* (Figure I.9).

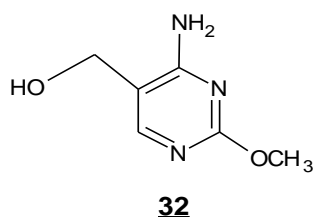


Figure I.9: Structure de bacimethrin

III.5. Activité anti-inflammatoire et activité analgésique

Sham M Sondhi et *coll.*, ont synthétisé une série de dérivés pyrimidin-2-thiones substitués. Les composés préparés ont été évalués pour leurs activités analgésique et anti-inflammatoires. Le 3-cyclopropyl-4-hydroxypyrimidin-2-thion **33** (Figure 10) a montré un large spectre d'activité analgésique et le dérivé 3-(furylméthyl)-4-hydroxypyrimidin-thione **34** a montré une activité anti-inflammatoire intéressante [18] (Figure I.10).

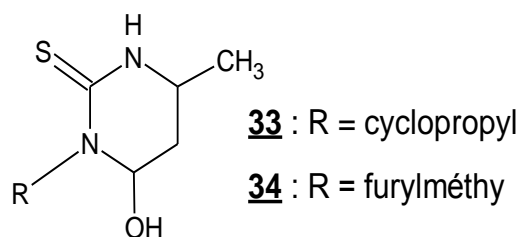


Figure I.10: Pyrimidin-2-thione anti-inflammatoire et analgésique

III-6. Activité antifongique

Polak, A et Scholer, H. J ont étudié l'activité antifongique du flucytosine (4-amino-5-fluoropyrimidine-2-one **35**).[19] Les résultats issus de l'étude microbiologique ont montré que ce dérivé exerce une importante activité antifongique vis-à-vis de *candida* et *cryptococcus* (Figure I.11).

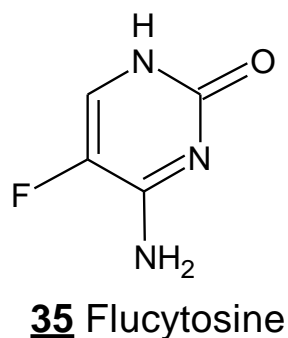


Figure I.11: Structure de Flucytosine

III.7. Activité antiparasitaire

Le paludisme ou la malaria est une maladie infectieuse liée à un parasite du genre *Plasmodium*. C'est la maladie la plus fréquente des infections parasitaire. Le dérivé pyrimidone-amide DMT 3024 présente une activité contre le virus de la malaria. Ce composé inhiba la réplication du pathogène *P. falciparum* [20] (Figure I.12).

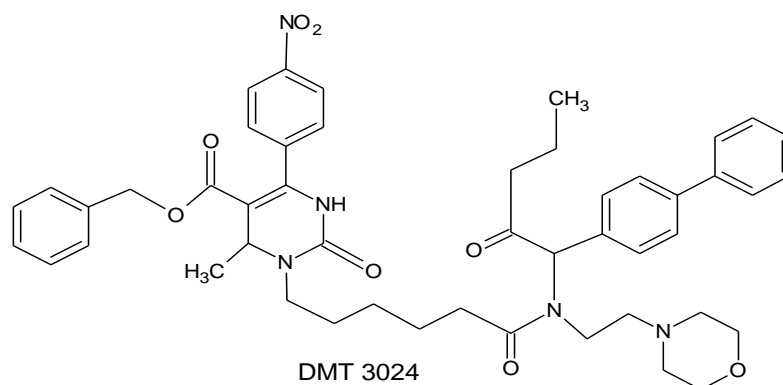


Figure I.12: DMT 3024

III.8. Activité anti-hypertensive

Le dérivés S-benzylpyrimidine **36** est considéré comme un bloqueur des canaux calciques (inhibiteur du calcium). Ce dérivés présente une activité intéressante comme antagoniste du calcium pour le traitement de troubles cardiaques tels que l'hypertension artérielle [21] (Figure I.13).

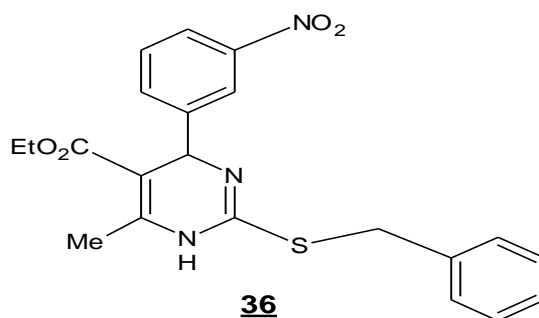


Figure I.13: Le dérivés S-benzylpyrimidine

III.9. Activité antituberculeuse

Le diméthylphénylcarbamide pyrimidone **37** est un présente une activité comme inhibiteur de *mycobacterium tuberculosis* ; bactérie responsable de la tuberculose. [22] (Figure I.14).

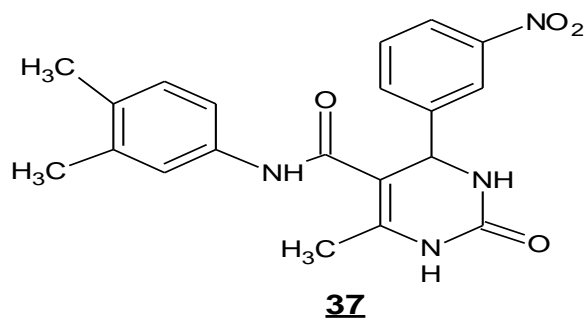


Figure I.14: Le diméthylphénylcarbamide pyrimidone

Conclusion

Les pyrimidines sont classes importantes de composés dans le domaine des produits pharmaceutiques et présentent des propriétés biologiques importantes comme antiviral, antihypertenseur et antibactérien ainsi que des anti-VIH et activités anti tumorales. Certains d'entre eux sont également utilisés avec succès comme les inhibiteurs calciques et a-1a antagonistes En raison de leur importance et large gamme d'applications, différentes méthodes de synthèse sont présentées pour la préparation des pyrimidines lequel d'entre eux la réaction de Biginelli.

Références bibliographiques

- [1]. Watson, J. D.; Crick, F. H. C. "Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature*, vol. 171, pp: 737-138, **1953**.
- [2]. Bedair, A. H.; Emam, H. A.; El-Hady, N. A.; Ahmed, K. A. R.; El-Agrody, A. M. "synthesis and antibacterial activities of novel naphtho[2,1-b]pyran, pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[2,3-c]-pyrimidine derivatives". *Il farmaco*, vol. 56, pp: 965-973, **2001**.
- [3]. Sadanandam, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, p. V. "Synthesis and biological evaluation of new 3,4-dihydro-6-methyl-5-N-methylcarbamoyl-4-(substituted phenyl)-2(1H)pyrimidinones and pyrimidinethiones". *Eur. J. Med. Chem*, vol 27, pp: 87-92, **1992**.
- [4]. Ghorab, M. M.; Ragab, F. A.; Alqasoumi, S. I.; Alafeefy, A. M.; Aboulmagd, S. A. "Synthesis of some new pyrazolo[3,4-d]pyrimidine derivatives of expected anticancer and radioprotective activity". *Eur.J.Med.Chem*, vol. 45, pp: 171-178, **2010**.
- [5]. CHOUGUIAT Louisa. Développement de nouvelles méthodes pour les réactions multicomposants de Hantzsch et de Biginelli: Préparation des 3,4-dihydropyrimidinones et 1,4-dihydropyridines. CHIMIE ORGANIQUE. Faculté des Sciences Exactes de l'Université Mentouri de Constantine pour l'obtention du grade de Magistère, Janvier **2010**, page 30-34.
- [6]. Gholap, A. R.; Toti, K. S.; Shirazi, F.; Deshpande, M. V.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron lett.* **2008**, 64, 10214.
- [7]. Desai, B.; Dollinger, D.; Kappe, C. O. *Tetrahedron lett.* **2006**, 62, 4651.
- [8]. Singh, S.; Schober, A.; Gebinoga, M.; Groß, G. A.; *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 1838.
- [9]. Sharma, P., Rane, N., and Gurram, V.K, *Synthesis and QSAR studies of pyrimido[4,5-d]pyrimidine -2,5-dione derivatives as potential agents.* *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, **14**, (2004), 4185-4190.

- [10]. Sharma, P., Kumar, A., Rane, N., and Guram, V., *Hetero Diels-alder reaction: a novel strategy to regioselective synthesis of pyrimido[4,5-d]pyrimidine analogues from Biginelli derivative*. *Tetrahedron*, 61, (2005), 4237-4248.
- [11]. MELLE TOMASSOLI ,Isabelle .Synthèse et évaluation de nouveaux dérivés quinoléiques impliqués dans les maladies neurodégénératives .Science de la vie et de la santé .école doctorale homme environnement santé, 10décembre 2010 , page 79-83.
- [12]. Skipper, H.E.; Robins, R.K.; Thompson, J. R. *Proc. Soc. Expil. Biol. Med.*, **1955**, 89. 594.
- [13]. Skipper, H. E.; Robins, R. K.; Thompson, J. R.; Cheng, C. C.; Brockman, R. w.; Schabel, Jr, F.M. *Cancer Research*, **1957**, 17, 579.
- [14]. Glazier, D. B.; Heanry, J. A.; Amden, R. J. *J. Urol.*, **1966**, 155, 624.
- [15]. Horwitz, J. P. ; Chua, J. ; Noel, M. ; *J. Org. Chem.* 1964, 29, 2076.
- [16]. Yoshihiro Nitta, Kiyoshi Okui, kiyohiko Ito, Mitsuhsa Togo. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 13 (1965), No 5, pp. 568-573.
- [17]. P.H. Stahl, *Dtsch. Apotheker Zig.* **1965**, 105, 1374 ; F. Tanaka, S. Takeuchi, N. Tanaka, H. Yonehara, H. Umezawa, Y. Sumiki, *J. Antibiol.*, A **1961**, 14, 161.
- [18]. SM Sondhi, M Dinodai, R Rani, R Raghubir. "Synthesis, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of some pyrimidine derivatives". *Indian journal of chemistry. Section B, Organic including medicinal* vol. 48, n° . 2, 273, **2009**.
- [19]. Polak, A.and Scholer, H. J., *Chemotherapy*, 1975, **21**, 113.
- [20]. Chiang, A. N.; Valderramos, J-C.; Balachandran, R.; Chovatiya, R. J.; Mead, B. P.; Schneider, C.; Bell, S. L.; Klein, M. G.; Huryn, D. M.; Chen, X. S.; Day, B. W.; Fidock, D. A.; Wipf, P.; Brodsky, J. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1527.

- [21]. (a) Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; Schwartz, J.; Moreland, S.; Hedberg, A.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M.; F.; Floyd, D. M. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1510. (b) Z, I. S.; Sarac, S.; Celebib, S.; Erolb, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8582. (c) Chikhale, R. V.; Bhol, R. P.; Khedekar, P. B.; Bhusari, K. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3645. (d) Alam, O.; Khan, S. A.; Siddiqui, N.; Ahsan, W.; Verma, S. P.; Gilani, S. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5113. (e) Schon, C. A.; Wang, G.Z.; Viet, A. Q.; Goodman, K. B.; Dowdell, S. E.; Elkins, P. A.; Semus, S. F.; Evans, C.; Jolivette, L. J.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T. Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6631.
- [22]. (a) Trivedi, A. R.; Bhuvra, V. R.; Dholariya, B. H.; Dodiya, D. K.; Kataria, V. B.; Shah, V. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6100. (b) Virsodia, V.; Pissurlenkar, R. R. S.; Manvar, D.; Dholamkia, C.; Adlakha, P.; Shah, A.; Coutinho, E. C. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, *43*, 2103.

CHAPITRE II

SYNTHESE DE PYRIMIDINE ET SULFAPYRIMIDINE

Introduction

Les pyrimidines sont des composés organiques hétérocycliques très utilisés en chimie médicinale. Ces dérivés constituent le groupe des hétérocycles les plus décrits dans la littérature. Ce qui fait que ce système hétérocyclique est associé à un très large éventail d'activités biologiques [1-3]. On les retrouve dans de nombreux produits naturels et synthétiques possédant des propriétés biologiques diverses.

Dans ce travail, nous avons choisi la réaction multicomposant de Biginelli pour la synthèse de nouvelles pyrimidines et sulfapyrimidines modifiées.

I. Aperçu bibliographique sur les modifications de la réaction de Biginelli

I.1. LA REACTION DE BIGINELLI

La réaction de Biginelli [4], est une réaction de cyclocondensation multicomposant. Elle conduit aux dérivés 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **41** à partir de l'acétoacétate d'éthyle **39**, d'un aldéhyde aromatique (tel que le benzaldéhyde **38**), et l'urée **40**. Cette réaction est achevée en chauffant le mélange réactionnel dans l'éthanol en présence d'un catalyseur acide comme les acides de Brønsted ou les acides de Lewis tels que le trifluorure de bore.

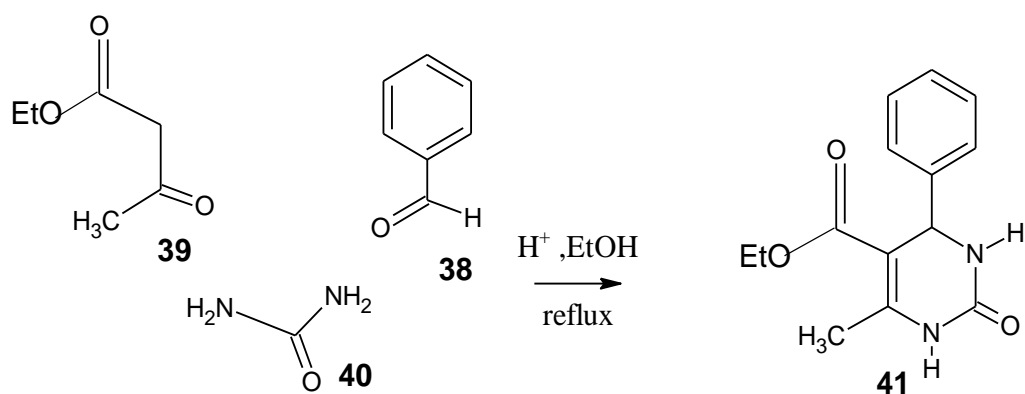


Schéma II.12: La réaction de Biginelli

I-2. Mécanisme de la réaction de Biginelli.

I-2-1. Folkers et Johnson (1933).

Le mécanisme de la réaction de Biginelli a été étudié par plusieurs équipes de recherche et corrigé à plusieurs reprises.

En 1933, Folkers et Johnson [5] ont proposé un mécanisme passant par les trois intermédiaires **42**, **43** et **44** suivants (Figure II.15). Ils prouvent que seul **42** et **43** donnent le composé de Biginelli et que **44** ne peut pas réagir avec l'urée. Par la suite, le composé **43** s'hydrolyse en milieu acide (condition de la réaction) et que seul le produit **42** qui réagit comme intermédiaire clé pour donner le produit de la réaction.

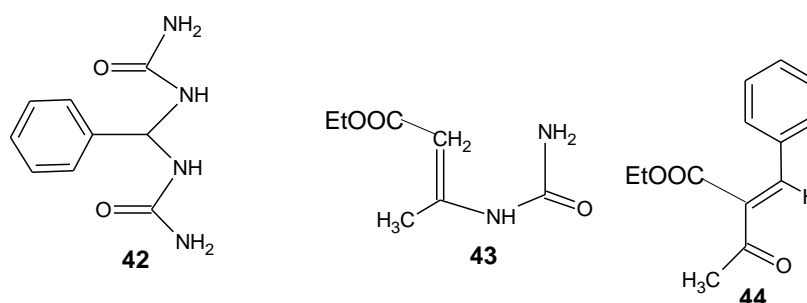


Figure II.15: composés intermédiaires

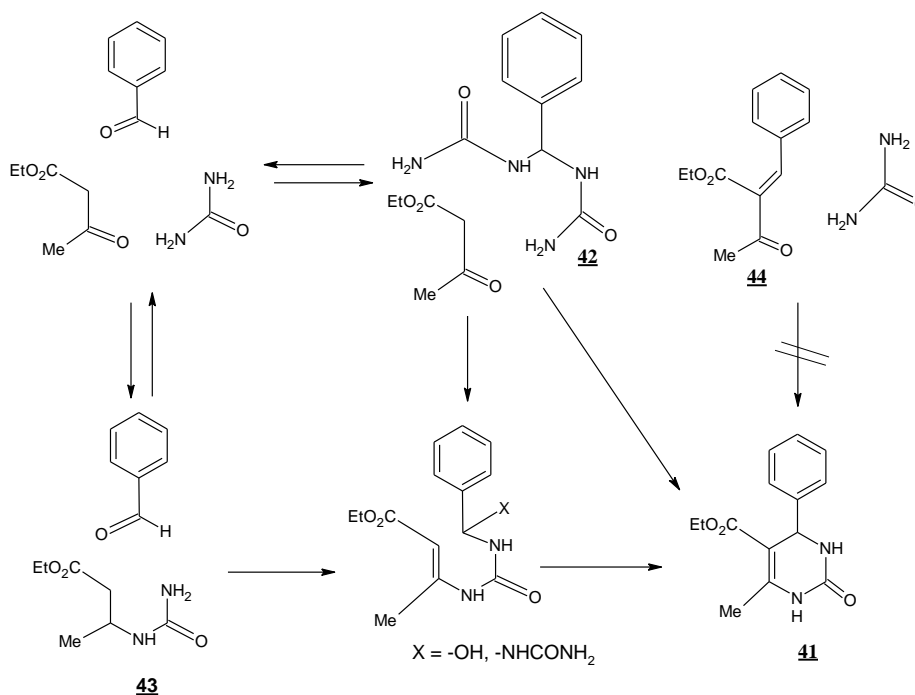


Schéma II. 13: Mécanisme de Folkers et Johnson

I-2-2. Sweet and Fissekis

Le mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Sweet et Fissekis [6] (Schéma I.14) est une condensation aldolique. Dans ce cas, la condensation biomoléculaire entre le dérivé β -dicarboxylés **39** et l'aldéhyde aromatique **38** conduit au carbocation **46**. Ce dernier réagit avec l'urée (addition nucléophile) pour donner l'intermédiaire **47** qui se déshydrate pour donner le produit attendu.

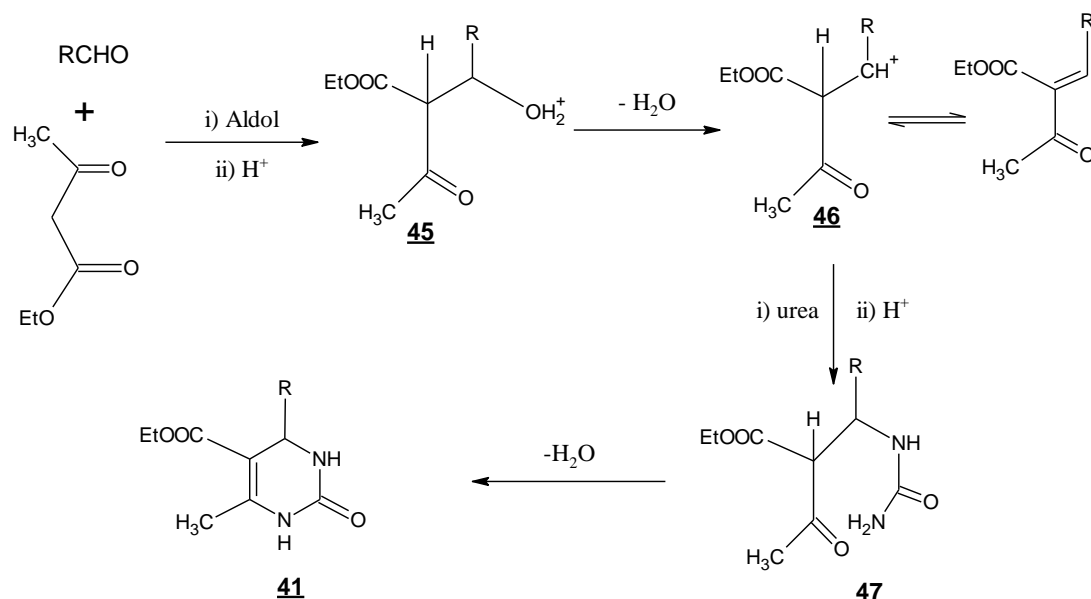


Schéma II. 14: Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Sweet et Fissekis

I-2-3.C. O. Kappe (1997)

Dans ce mécanisme, C. O. Kappe [7] a montré que l'addition nucléophile de l'urée **40** sur l'aldéhyde aromatique **38** est l'étape cinétiquement déterminante de la réaction. L'attaque nucléophile de l'urée sur l'aldéhyde suivie d'une déshydratation en milieu acide conduit au base de Schiff **48**. Le dérivé β -dicarboxylé s'ajoute ensuite pour donner le produit attendu par une réaction de type Michael. La condensation de la fonction amine sur la fonction carbonyle suivie d'une déshydratation conduit au dérivé dihydropyrimidine **41**.

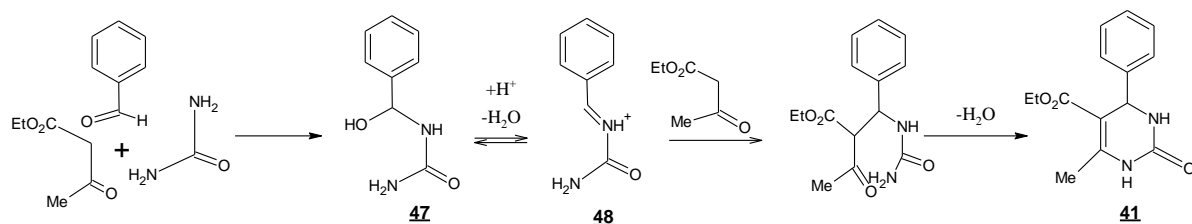


Schéma II.15: Mécanisme proposé par Kappe

I.2. Les modification de la réaction de Biginelli

Les dérivés dihydropyrimidinones, issus de la réaction de Biginelli, sont largement utilisés dans la chimie médicinale, notamment dans le traitement de plusieurs maladie comme hypertension artérielle et le cancer. Pour cela plusieurs modification sur les réactifs de départ (urée, 1,3-dicarbonyles et l'aldéhydes) pour 'améliorer cette réaction [8].

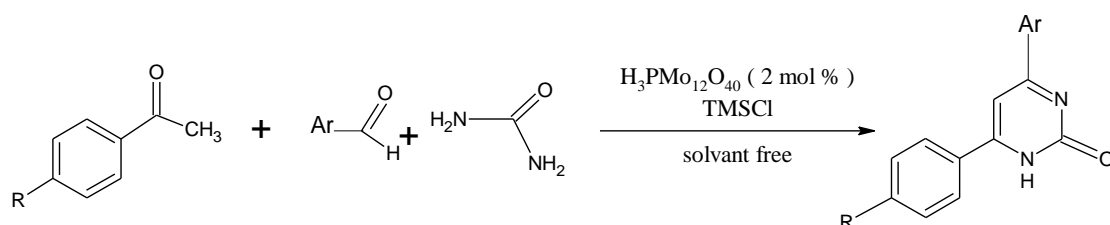


Schéma II.16

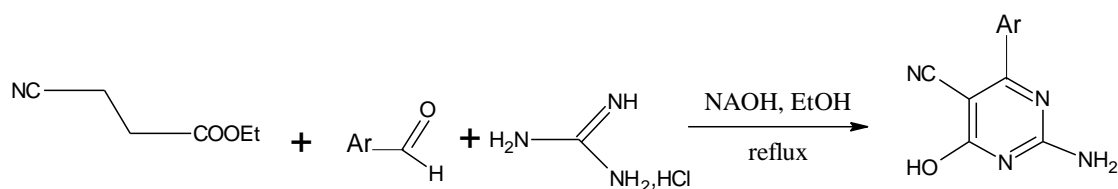


Schéma II.17

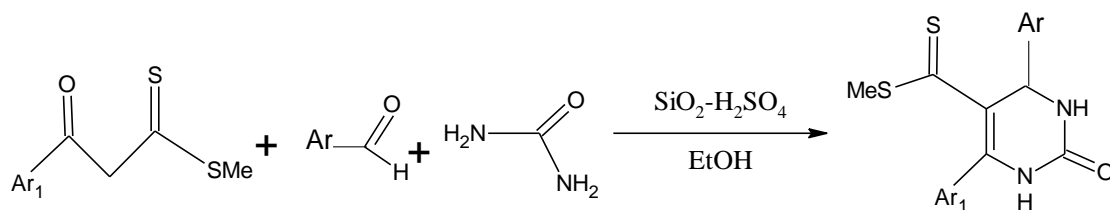


Schéma II.18

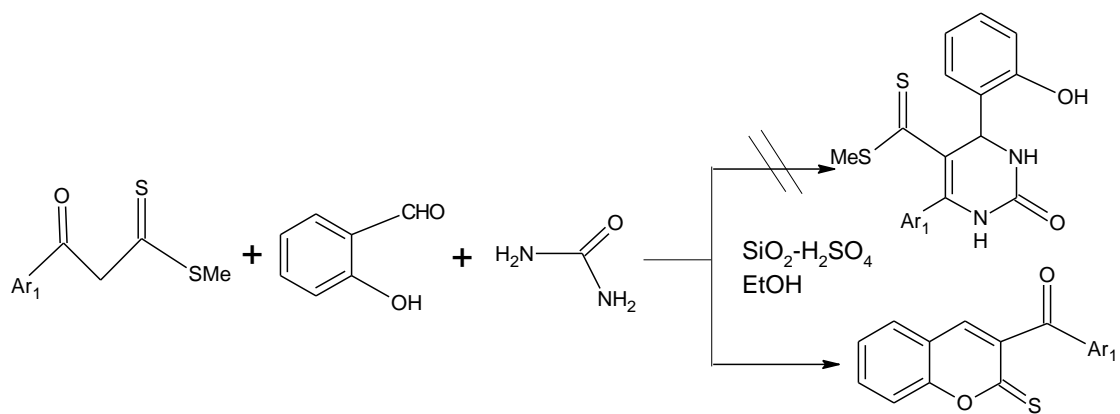


Schéma II.19

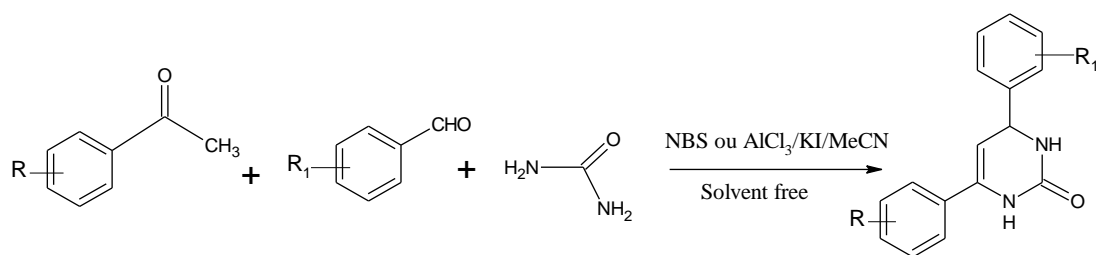


Schéma II.20

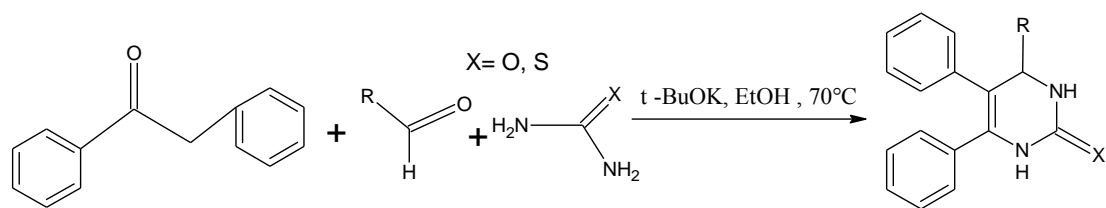


Schéma II.21

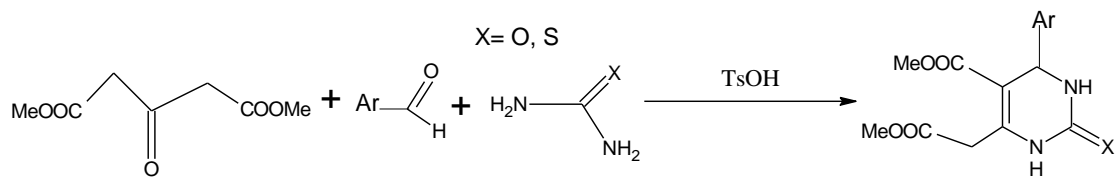


Schéma II.22

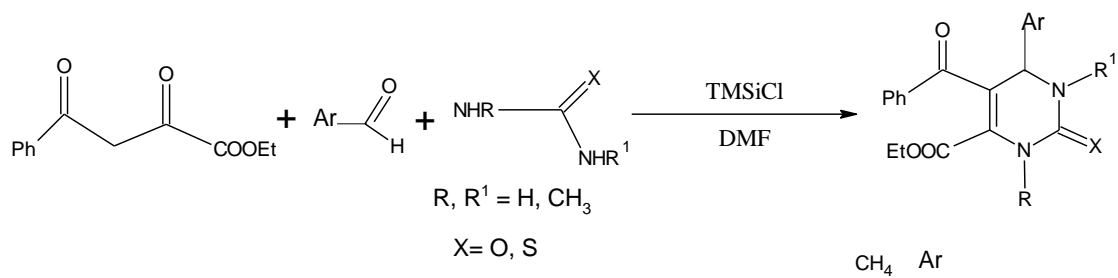


Schéma II.23

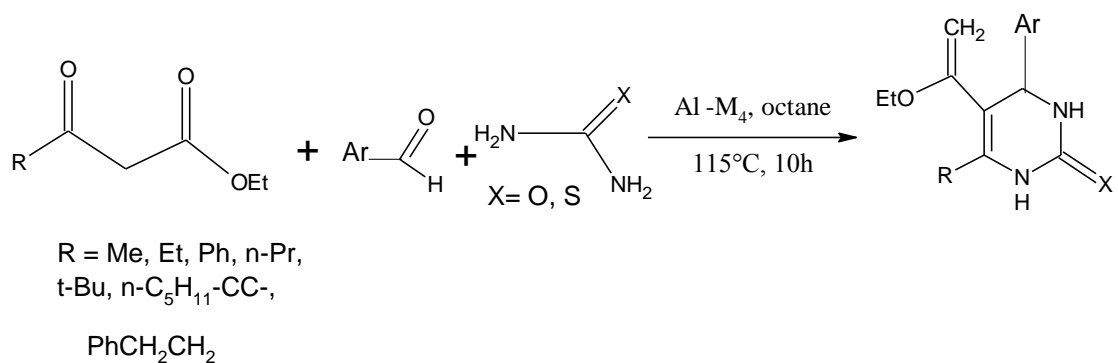


Schéma II.24

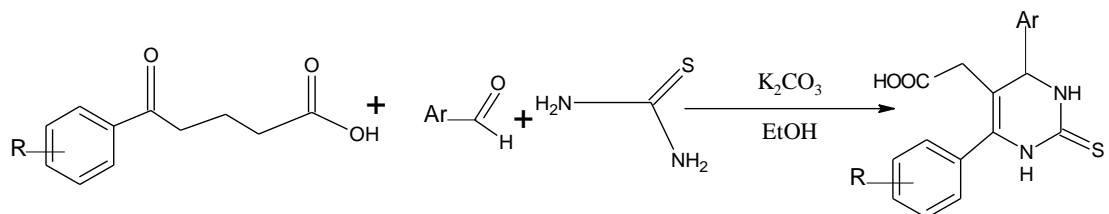


Schéma II.25

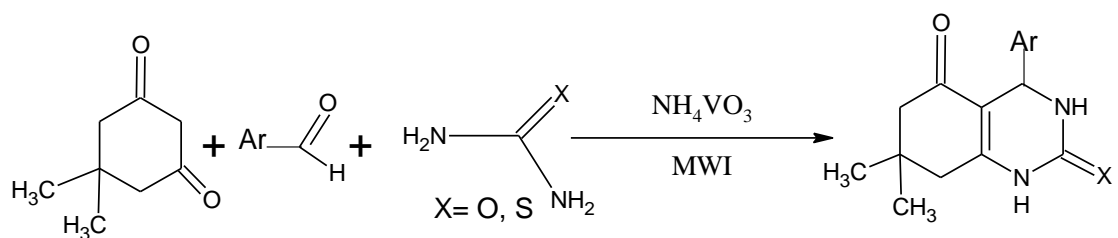


Schéma II.26

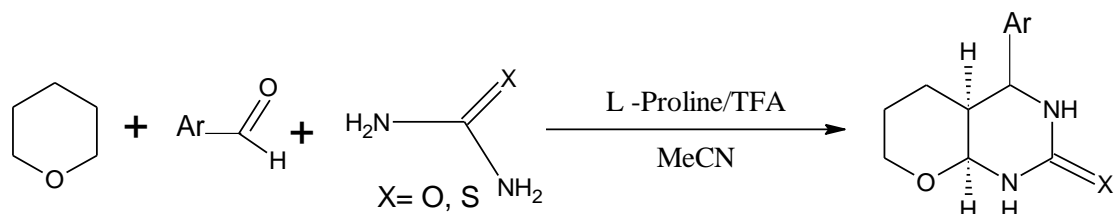


Schéma II.27

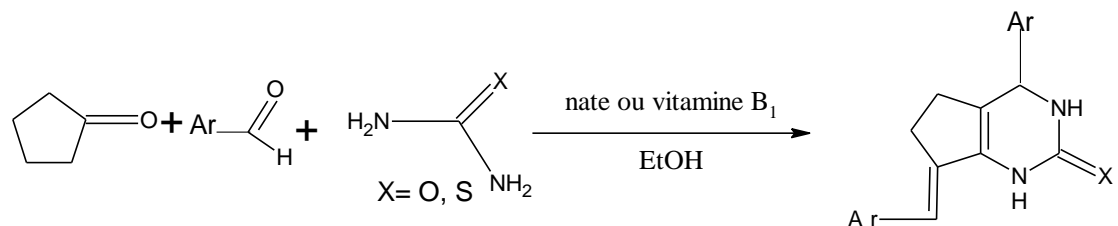


Schéma II.28

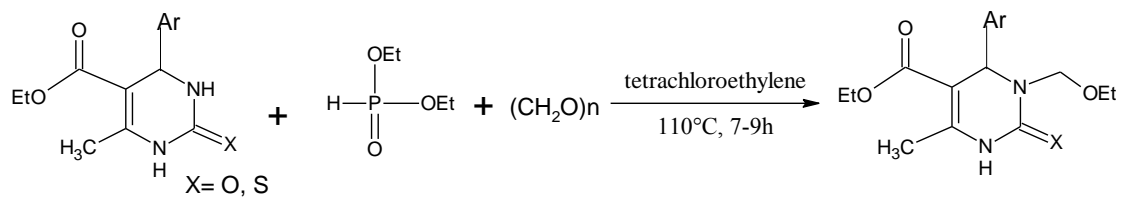


Schéma II.29

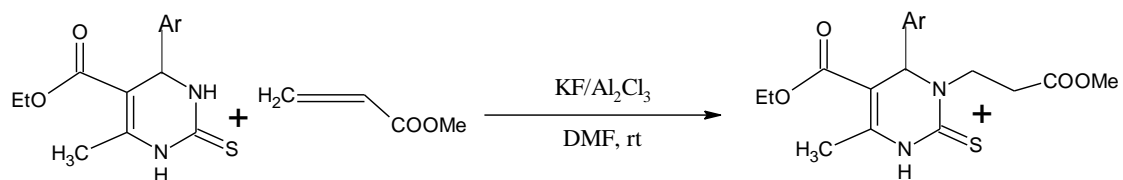


Schéma II.30: Alkylation de pyrimidine

II. PARTIE EXPERIMENTALE

II.1. Synthèses des pyrimidines et sulfapyrimidines par la réaction de Biginelli

Nous avons réalisé la réaction multicomposants de Biginelli en utilisant 1 éq d'oxalacétate de sodium, 1 éq de benzaldéhyde et 1 éq d'urée (Schéma 31) dissous dans le minimum d'éthanol en présence d'une quantité catalytique d'HCl concentré.

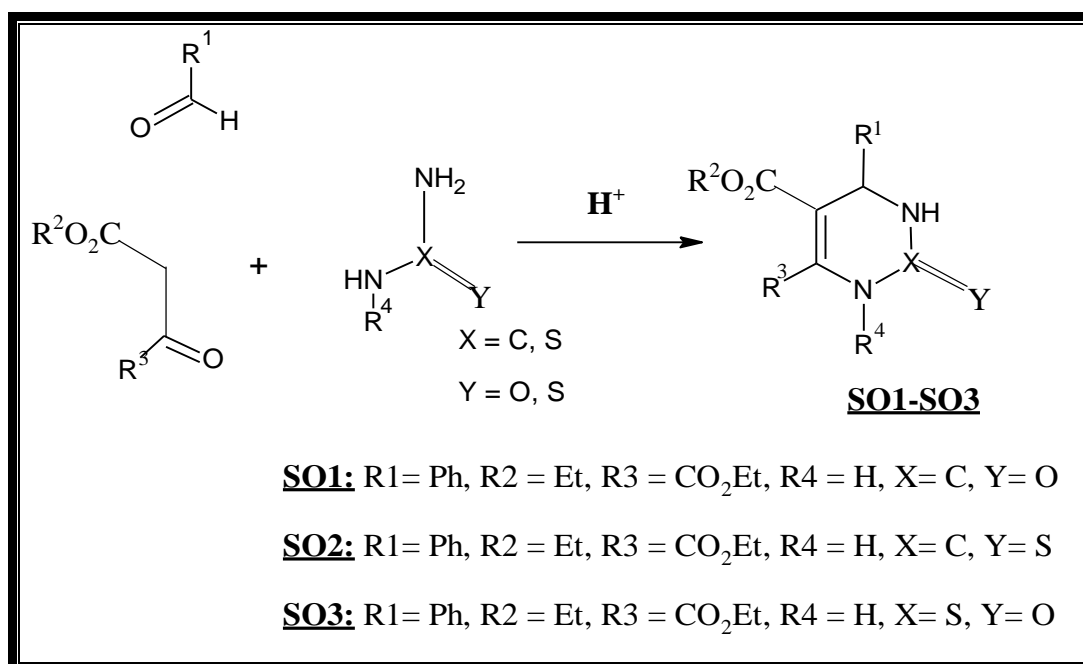


Schéma II.31: dérivés pyrimidines et sulfapyrimidine dans les conditions de la réaction de Biginelli

Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 3 heures et les rendements obtenus sont moyens voir bons. **Le tableau 1** reprend les rendements et les propriétés physico-chimique des produits obtenus.

Tableau I.1: Les temps de réaction et les rendements par les réaction des dérivés pyrimidines dans les conditions da la réaction de Biginelli.

Réf	Réactifs variable	Conventionnel			Spectroscopie IR (KBr): λ (cm ⁻¹)
		Solvant	Temps/T (h/°C)	Rdt %	
<u>SO1</u>	Urée	EtOH	03/110	80	3302.13 (N-H), 1627.92 (C=O amide), 1700 (C=O ester), 1600 (C=C), 847(C-H)
<u>SO2</u>	Thiourée	EtOH	03/115	70	3305.99(N-H), 1556-1560 (C=S), 1700 (C=O ester), 1600 (C=C), 735.09(C-H)
<u>SO3</u>	Sulfamide	EtOH	02/110	73	

II.2. Résultats et discussion

Une étude de la réaction de Biginelli par modification des réactifs dans les conditions conventionnelles nous a permis l'accès aux dérivés pyrimidines: 6-phényle-1,3,6-trihydropyrimidin-2-one-4,5-dicarboxylate de diéthyle **SO1**, 6-phényle-1,3,6-trihydropyrimidin-2-thione-4,5-dicarboxylate de diéthyle **SO2**, 6-phényle-1,3,6-trihydrosulfapyrimidin-1,1-dioxyde-4,5-dicarboxylate de diéthyle **SO3**, susceptible de présenter des intérêts biologiques. Dans cette étude nous avons utilisé l'oxalacétate de sodium comme dérivé 1,3-dicarbonylés au lieu de l'acétoacétate d'éthyle. Ce réactif disponible au laboratoire nous a permis de gérer deux sites électrophiles sur les dérivés pyrimidiniques synthétisés (deux fonctions ester COOEt).

II.3. Etude spectrale

Les spectres Infrarouge des pyrimidines sont caractérisés par la présence de deux bandes successives correspondantes à l'élongation de deux liaisons N-H du noyau DHPM qui apparaissent respectivement vers 3302.13cm⁻¹ et 3068.75 cm⁻¹. La bande 1700 cm⁻¹ est caractéristique du groupement carbonyle (C=O) de la fonction ester(ou

cétone pour les DHPMs **SO1** et **SO2**), celle-ci est suivie par la bande du autre groupement C=O mais celui de la fonction amide en C2 qui donne une bande intense à 1627-1650 cm^{-1} (pour le composé **SO2**, le groupement C=S donne une bande à 1556-1560 cm^{-1}). D'autres bandes enregistrées vers 1600 cm^{-1} sont attribuées aux doubles liaisons C=C du cycle hétérocyclique. Spectres IR dissous.

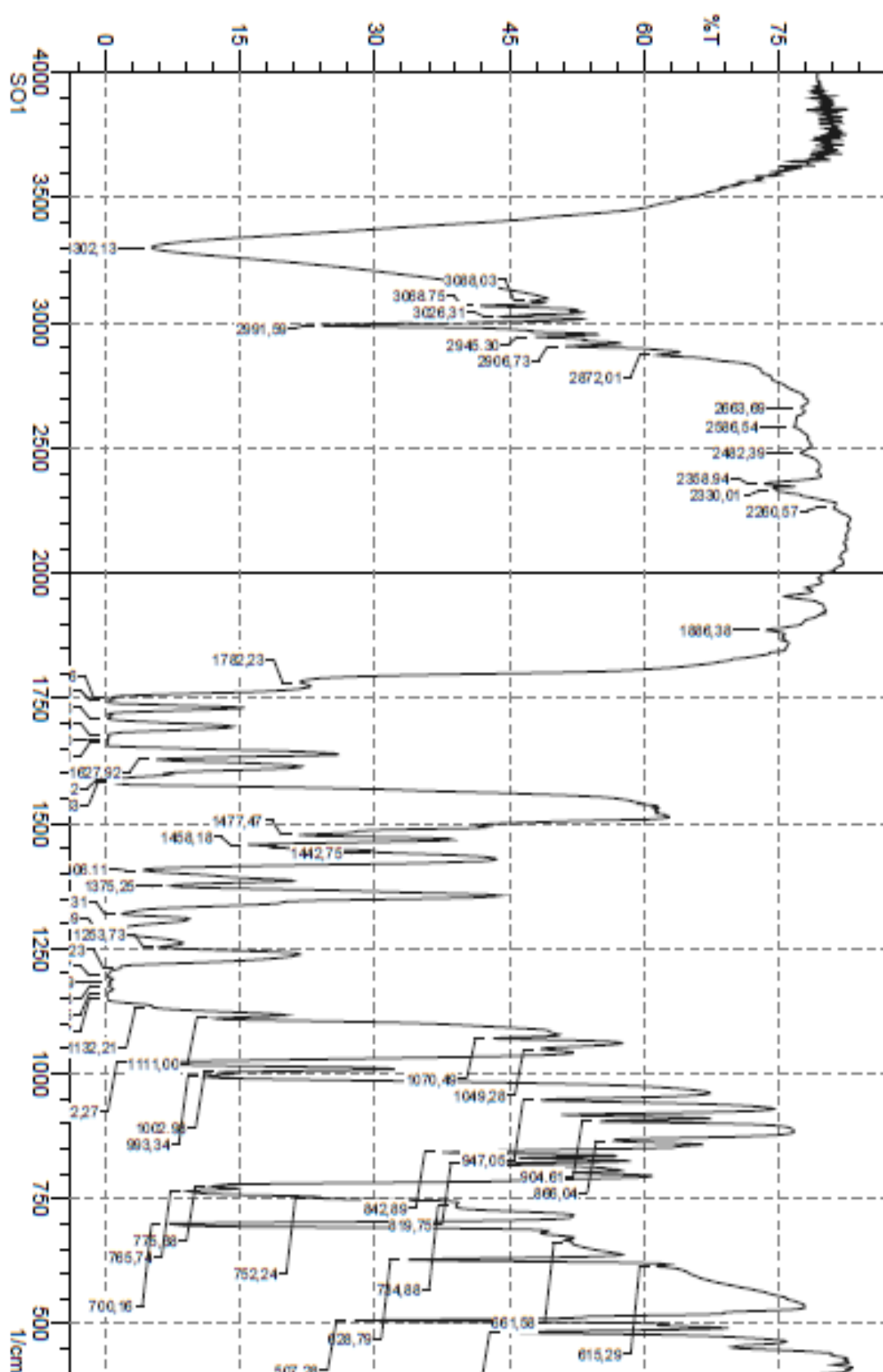


Figure III.6: Spectre IR de composé SO1

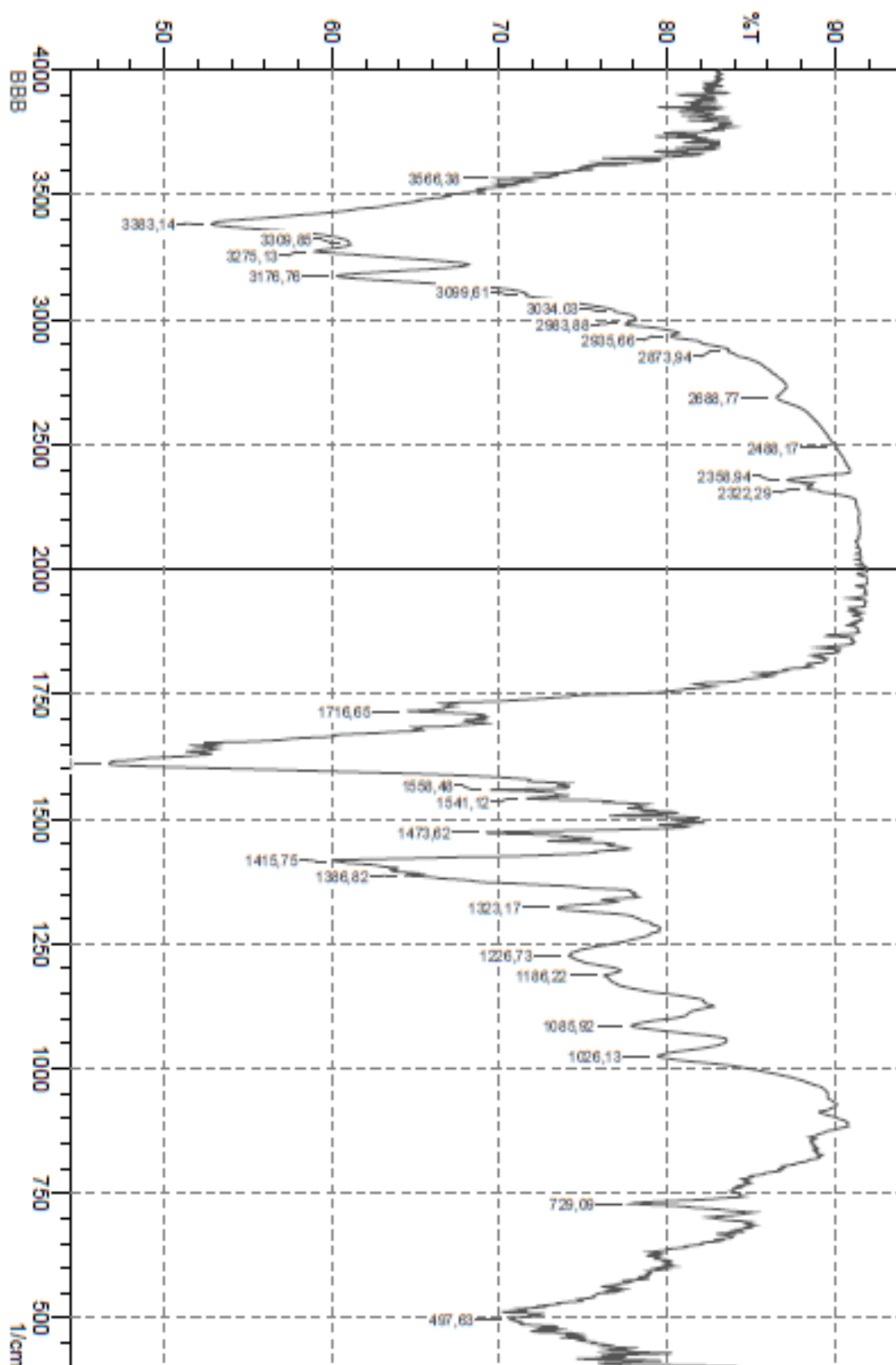


Figure II.17: Spectre IR de composé SO

II.4. Mécanisme de la réaction

A la fin de cette étude nous avons essayé de proposer un mécanisme réactionnel, en déterminant la première étape de cette condensation (l'intermédiaire clé). Nous avons réalisé les trois condensations suivantes (Schéma 32) [8].

- * Réaction du benzaldéhyde **38** avec l'urée **40** à 80°C en présence EtOH.
- * Réaction de l'urée **40** avec l'oxalacétate de sodium **39** dans les mêmes conditions.
- * Réaction du benzaldéhyde **38** avec l'oxalacétate de sodium **39** dans les mêmes conditions.

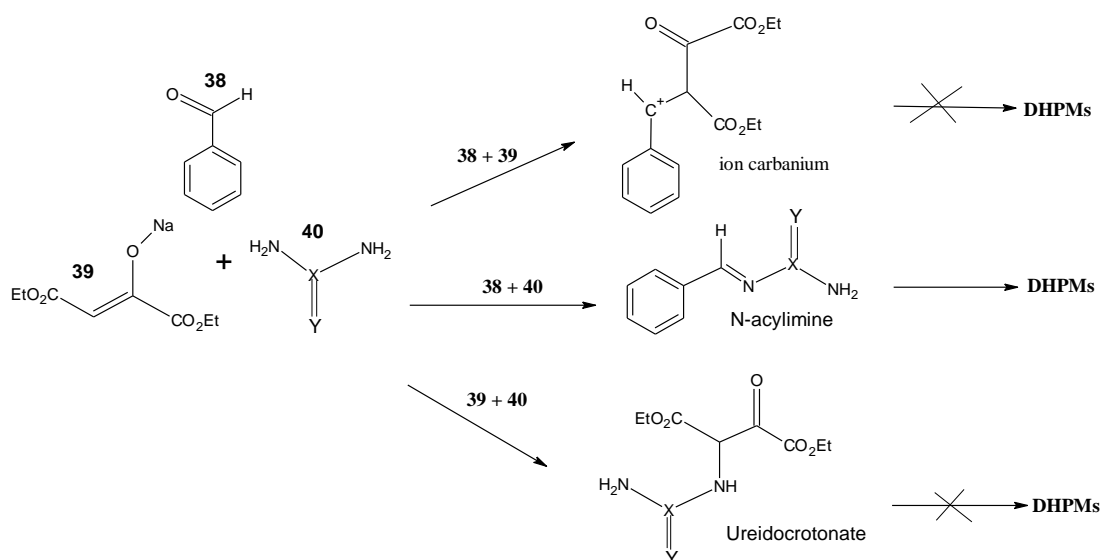


Schéma II.32: les trois condensations de proposer

Mécanisme

Ce mécanisme débute dans un premier étape par une attaque nucléophile de la thiourée **6** sur l'aldéhyde **5** déficient en électron pour donner l'espèce intermédiaire **a** qui mène à la formation de l'ion *N*-acyliminium **b** après une étape de des hydratation. Cette séquence, cinétiquement déterminante, est favorisée en présence d'une source catalytique d'acide. L'oxalacétate de sodium **7** ensuite a la base de Schiff par une réaction de type Michael pour former l'espèce **c**. Une seconde condensation de la thiourée sur la fonction carbonyle suivie d'une des hydratation mène enfin à la 6-phényl-1,3,6-trihydropyrimidin-2-thione -4,5-dicarboxylate **SO2** (schéma 33).

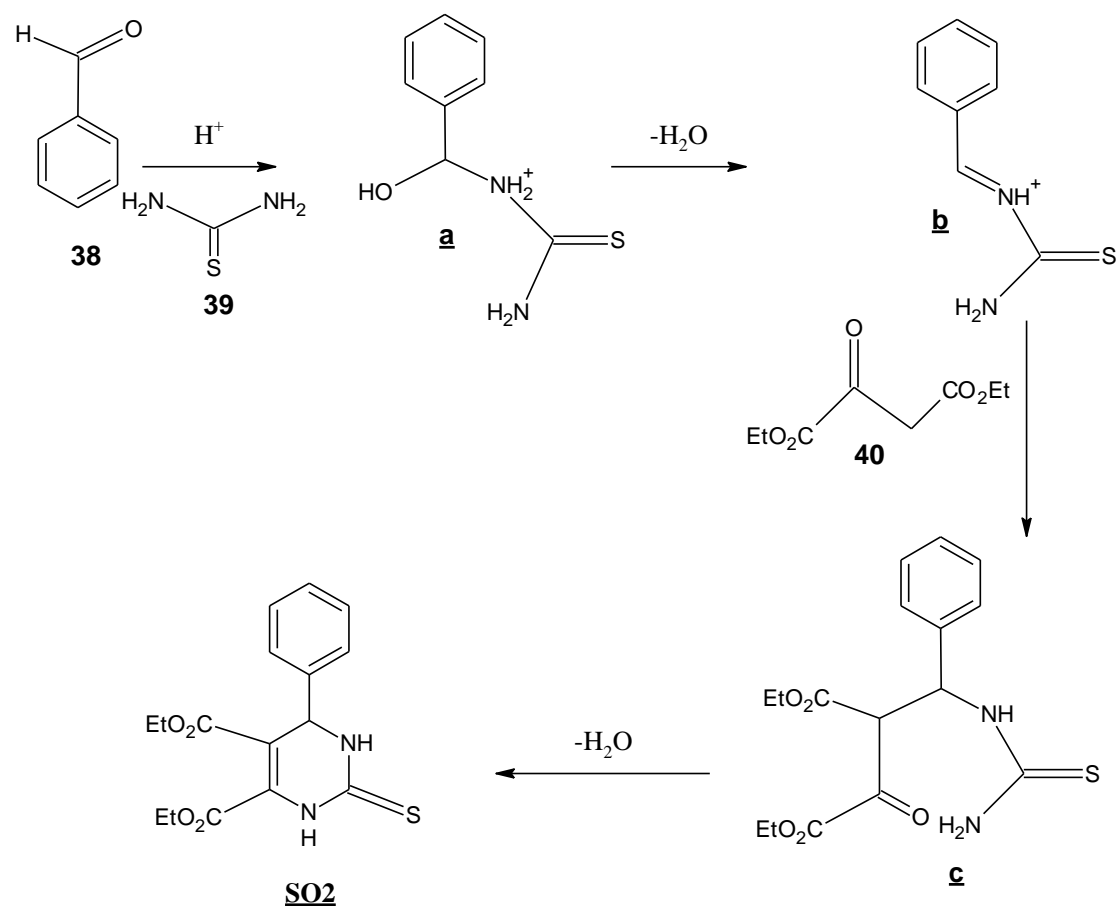


Schéma II.33: Mécanisme réactionnelle

Conclusion

Nous avons développé dans ce chapitre une méthode simple et efficace de la réaction de condensation one pot à trois composants de Biginelli. En effet, cette synthèse en utilisant des substrats commercialement accessibles avec la modification dans lequel, nous avons acquis sur les dérivés pyrimidines en bons rendements.

Dans la synthèse est effectuée dans les conditions conventionnelles (chauffage en présence d'un catalyseur acide). Les structures de ces composés ont été élucidées par la spectroscopiques (IR).

Références bibliographiques

- [1]. Watson, J. D.; Crick, F. H. C. "Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature*, vol. 171, pp: 737-138, **1953**.
- [2]. Bedair, A. H.; Emam, H. A.; El-Hady, N. A.; Ahmed, K. A. R.; El-Agrody, A. M. "synthesis and antibacterial activities of novel naphtho[2,1-b]pyran, pyrano[2,3-d]pyrimidine and pyrano[3,2-e][1,2,4]triazolo[2,3-c]-pyrimidine derivatives". *Il farmaco*, vol. 56, pp: 965-973, **2001**.
- [3]. Sadanandam, Y. S.; Shetty, M. M.; Diwan, p. V. "Synthesis and biological evaluation of new 3,4-dihydro-6-methyl-5-N-methylcarbamoyl-4-(substituted phenyl)-2(1H)pyrimidinones and pyrimidinethiones ". *Eur. J. Med. Chem*, vol 27, pp: 87-92, **1992**.
- [4]. Watson, J. D.; Crick, F. H. C. "Molecular structure of nucleic acids. A structure for deoxyribose nucleic acid". *Nature*, vol. 171, pp: 737-138, **1953**.
- [5]. Folkers, K.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, 55, 3748-3791.
- [6]. Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 7841-8749.
- [7]. Kappe, C.O. *J. Org. Chem.* **1977**, 62, 7201-7204.
- [8]. Suresh and Jagir S. Sandhu. Past, present and future of the Biginelli reaction: a critical perspective. *ARKIVOC*, 2012, pp. 66-133.

CHAPITRE III

PARTIE

EXPERIMENTALE

CONDITIONS GENERALES

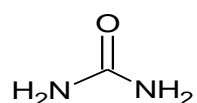
I. Généralités**I.1. Réactifs**

Le produits chimique et le solvants utilisés au cours de ce travail sont des produits commerciaux disponibles au niveau du laboratoire VTRS .

Urée

L'urée ou carbamide est un composé organique de formule chimique $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$.

Structure chimique :



Masse molaire : $60,0553 \pm 0,0018 \text{ g/mol}$

T° fusion : 132,7 à 135 °C

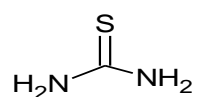
T° ébullition : décomposition

Thio-urée

Le thio-carbamide ou thio-urée (thio-urée) est le dérivé soufré de l'urée . C'est un réactif très utilisé en synthèse organique, notamment en tant que précurseur des hétérocycles. Il est particulièrement employé pour l'industrie textile.

Formule brute : $\text{CH}_4\text{N}_2\text{S}$

Structure chimique :



Masse molaire: $76,121 \pm 0,006 \text{ g/mol}$

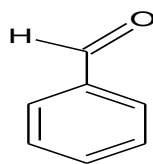
T° fusion : 176 à 178 °C

Benzaldéhyde

Le benzaldéhyde est un liquide incolore à odeur d'amande amère, c'est l'aldéhyde aromatique le plus simple.

Formule brute : $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}$

Structure chimique :



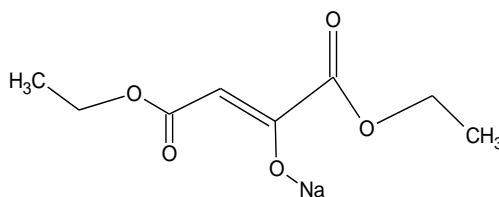
Masse molaire : $106,1219 \pm 0,0063$ g/mol

T° ébullition : 179 °C

Diethyl oxalacétate sodium

Formule brute : $C_8H_{11}O_5.Na$

Structure chimique :



Masse molaire : 210 ,16 g/mol .

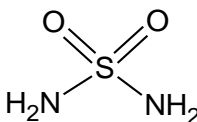
T°fusion : 188-190 °C

Sulfamide

Le sulfamide, également appelé amine sulfurique, est un composé chimique. C'est un solide blanc, cristallisé dans le système orthorhombique.

Formule brute : $SO_2(NH_2)_2$

Structure chimique :



Masse molaire : $96,109 \pm 0,006$ g/mol

T°fusion : 93 °C

I.2. Réactions

Toute les réactions sont effectuées sous atmosphère d'azote avec une agitation magnétique, à moins d'avis contraire. Les solvants de réaction sont préalablement séchés et distillés selon les méthodes usuelles .

L'avancement des réactions et la pureté des produits ont été contrôlés par chromatographie sur couche mince (CCM) de silice sur aluminium (plaques commerciales Merck Kieselgel 60 F254, épaisseur de silice 0,2mm).

La séparation des produits a été effectuée soit par recristallisation ou précipitation.

I. 3. Spectre Infrarouge.

Les spectres Infrarouge sont réalisés à l'aide du Spectrophotomètre à transformée de Fourier (IR Affinity-1SHIMADZU) à partir d'échantillons dispersés dans une matrice de bromure de potassium. Les fréquences caractéristiques sont repérées par leur nombre d'onde exprimé en cm^{-1} .

I.4. Point de fusion.

Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés en utilisant un Appareil à point de fusion PRINCETON Instruments WRS-2. Toutes les réactions ont été effectuées dans un tube en verre de 10ml scellé avec un bouchon de téflon.

II. Synthèses des dérivés pyrimidines et sulfapyrimidines dans les conditions de la réaction de Biginelli

II.1.Synthèse des Pyrimidin-2-ones.

Mode opératoire

Un mélange d'éthyle oxalacétate de sodium (2.101 g) et benzaldéhyde (1.01 ml) et d'urée (0.60 g) est maintenue au reflux sous agitation magnétique pendant 3h en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique concentré (HCl) à une température 110°C . L'évolution de la réaction est suivie par *ccm* jusqu'à ce que les produits de départ aient complètement disparu. Lorsque la réaction est terminée, le mélange réactionnel est refroidi à 25°C dans un bain de glace. Le mélange est alors laissé au à 0°C jusqu'à précipitation. Le produit est récupéré par filtration puis recristallisé dans l'éthanol.

Diéthyl 6-phényl-1,3-dihydropyrimidin-2-(1H)-one-4,5-dicarboxylates : SO1

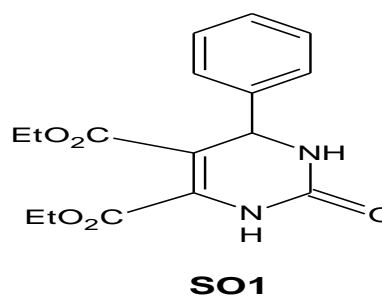
Formule Chimique: C₁₆H₁₈N₂O₅

Mm = 318.176 g/mol

Poudre Blanche:80%

R_f =0.56[SiO₂,CH₂Cl₂/MeOH (95:5)]

T_f °C = 109 °C



IR(KBr, v cm⁻¹) 3302.13 (N-H), 1627.92 (C=O amine),
1700 (C=O ester),1600 (C=C)

II.2. Synthèse des Pyrimidin-2-thiones.

Mode opératoire

Un mélange d'éthyle oxalacétate de sodium (2.101 g) et benzaldéhyde (1.01ml) et le thiourée (0.76 g) est maintenue au reflux sous agitation magnétique pendant 3h en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique concentré (HCl) à une température 115°C . L'évolution de la réaction est suivie par *ccm* jusqu'à ce que les produits de départ aient complètement disparu. Lorsque la réaction est terminée, le mélange réactionnel est refroidi à 25°C dans un bain de glace . Le mélange est alors laissé au à 0°C jusqu'à précipitation. Le produit est récupéré par filtration puis recristallisé dans l'éthanol .

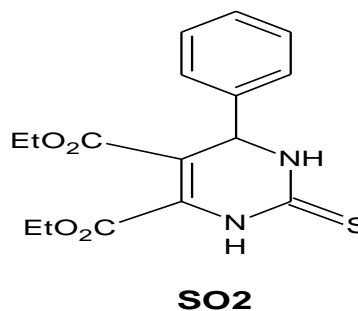
Diéthyl 6-phényl-1,3-dihydropyrimidin-2-(1H)-thione-4,5-dicarboxylates : SO2Formule Chimique: C₁₆H₁₈N₂O₄S

Mm = 334.06 g/mol

Poudre Jaune :70 %

R_f = 0.45 [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:5)]T_f °C = > 250 °CIR(KBr, ν cm⁻¹)

3305.99(N-H), 1556-1560 (C=S), 1700 (C=O ester), 1600 (C=C)

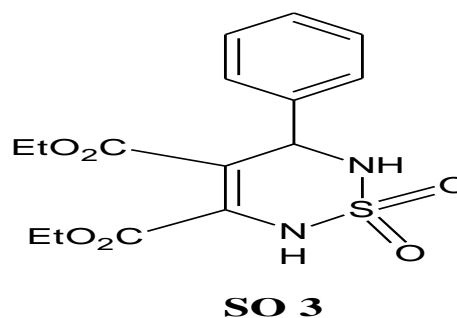
**II.3. Synthèse des 1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxydes (sulfapyrimidines)****Mode opératoire**

Un mélange d'éthyle oxalacétate de sodium (2.101 g) et benzaldéhyde (1.01 ml) et du sulfamide (0.96 g) est maintenue au reflux sous agitation magnétique pendant 3h en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique concentré (HCl) à une température 112°C. L'évolution de la réaction est suivie par *ccm* jusqu'à ce que les produits de départ aient complètement disparu. Lorsque la réaction est terminée, le mélange réactionnel est refroidi à 25°C dans un bain de glace .Le mélange est alors laissé au à 0°C jusqu'à précipitation. Le produit est récupéré par filtration puis recristallisé dans l'éthanol .

Diéthyl 6-phényl-1,3-dihydropyrimidin-2-(1H)-one-4,5-1,1-dioxyde dicarboxylates : SO3Formule Chimique: C₁₅H₁₈N₂O₆S

Mm = 354.225 g/mol

Poudre Blanche:73 %

R_f = [SiO₂, CH₂Cl₂/MeOH (95:5)]T_f °C =°CIR(KBr, ν cm⁻¹)

CONCLUSION GENERALE
ET PERSPECTIVES

Le principal objectif de notre travail est la synthèse des dérivés pyrimidiniques: les 3,4-dihydropyrimidine-2-(H)-ones, et sulfapyrimidine et pyrimidin-thiones par modification de la réaction multicomposants de Biginelli. Ces dérivés hétérocycliques sont associés à un très large éventail d'activités biologique.

Dans le premier chapitre, nous avons soulignées les différentes modifications réactionnelles dans la synthèse des pyrimidines par la réaction multicomposants de Biginelli. Cette réaction constitue une méthode de synthèse d'une variété de pyrimidines avec de bons rendements. Nous avons également rappelé les intérêts biologiques et pharmacologiques des différents noyaux pyrimidiques et mis en évidence la place importante qu'occupent ces composés dans la chimie médicinale.

Dans le deuxième chapitre, nous avons préparé les 3,4-dihydropyrimidine-2-(1H)-one, 3,4-dihydropyrimidine-2-(1H)-thiones et sulfapyrimidine par condensation d'un aldéhyde aromatique sur l'oxalacétate de sodium et un dérivés diamino comme l'urée, le sulfamide, la guanidine ou le thiourée dans l'éthanol en présence d'un catalyseur acide.

Le troisième chapitre rassemble les protocoles expérimentaux et les caractéristiques physico-chimiques des composés synthétisés. La spectroscopie IR a été mise en oeuvre pour établir les groupement fonctionnels des produits synthétisés.

PERSPECTIVES

Les composés synthétisés pourraient être des précurseurs pour l'élaboration des nouvelles séries des pyrolopyrimidines substitués par condensation sur les amines, les arylamines ou les aminoacides.

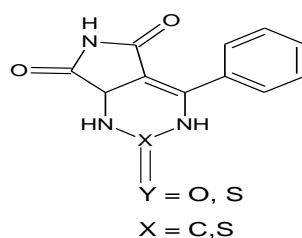


Figure 18: pyrolopyrimidines

Ce travail peut être compléer aussi par des études de l'activité biologique et pharmacologique.

RÉSUMÉ

«synthèse des pyrimidines et sulfapyrimidines par modification de la réaction de Biginelli»

Au cours de ce travail, nous avons réalisé la synthèse des pyrimidines et sulfapyrimidines par modification de la réaction de Biginelli dans le but d'obtenir de nouveaux composés biologiquement actifs.

La première partie résume une étude bibliographique sur les pyrimidines et leurs dérivés ainsi que les principales voies de synthèse par la réaction de Biginelli. Elle présentera aussi les intérêts biologiques des pyrimidines cités dans la littérature pour définir les molécules ayant les activités les plus intéressantes en fonction structure.

La deuxième partie de ce travail est consacré à la synthèse des dérivés pyrimidiniques, sulfapyrimidiniques et pyrimidinthiones par modification de la réaction de Biginelli. Ces noyaux sont considérés comme des structures de base d'un grand nombre de produits biologiquement actif.

La spectroscopie **IR** a été mise en œuvre pour établir les groupes fonctionnels des produits synthétisés.

Mots –clés:

Pyrimidines; Réaction de Biginelli; réaction multicomposants; les bases pyrimidiniques; ADN; ARN.

ABSTRACT

«Synthesis Of pyrimidines and sulfapyrimidines by modification of Biginelli reaction.»

Synthesis Of pyrimidines and sulfapyrimidines were done by modifications of Biginelli reactions to have new compounds having a biological activities.

Part one had a theoretical study on pyrimidines and their derivatives and the general principals of synthesis by Biginelli reactions, biological activity of pyrimidines were discussed to determine the most activity molecules and their relationship with function structure.

Part two had a practical study to synthesis of pyrimidines and SulfaPyrimidines derivatives by modification of Biginelli reaction, which considers as base structures of many biological activity products.

IR spectroscopy used to determine the function groups of synthesized products.

Key words:

Pyrimidines, Sulfapyrimidine, Biginelli reaction, multicomponents reaction, pyrimidines base, ADN, ARN.

المخلص

«اصطناع البيريميدين و السيلفابيريميدين عن طريق التغيير في تفاعل بيجينيلى»

الهدف الرئيسي لهذا العمل اصطناع البيريميدين و السيلفابيريميدين بالتعديل في تفاعل بيجينيلى .
الجزء الأول لهذه المذكرة يرتكز على دراسة نظرية للبيريميدينات ومشتقاتها والمبادئ الأساسية العامة للإصطناع تفاعل بيجينيلى. نوقش النشاط البيولوجي للبيريميدينات لتحديد الجزينات الأكثر نشاطا وعلاقتها بالبنية الوظيفية .

في حين تم تكريس الجزء الثاني لهذه المذكرة في اصطناع البيريميدينات ومشتقاتها و السيلفابيريميدين بالتعديل في تفاعل بيجينيلى حيث استخدمت أطيف الأشعة تحت الحمراء لتحديد المجموعات الوظيفية للمنتجات المركبة.

أما الجزء الثالث والأخير من المذكرة ذكرت فيه طريقة العمل المتبعة والخصائص الفيزيائية والكيميائية للمركبات المصنعة .

الكلمات المفتاحية:

بيريميدين, تفاعل بيجينيلى, تفاعل متعدد المركبات, قاعدة بريميدينية, الحمض الريبوزي النووي, الحمض الريبى النووي .

