



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université ZIANE ACHOUR de DJELFA

FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

Département des Sciences de la Matière



## Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

### Master académique

Spécialité : Chimie organique

Présenté par :

**Abzouzi Rokia**

## Thème

# Synthèse des structures tétra hydroypyrimidine

Soutenu publiquement le : 12 / 10 / 2014 devant le jury d'examen composé de :

M<sup>me</sup> H.Kherkhache M.A ..... Université de Djelfa ..... Présidente

M<sup>me</sup> R.Bechar M.A ..... Université de Djelfa ..... Examinatrice

M<sup>r</sup> M. Derdour M.A ..... Université de Djelfa ..... Promoteur

# *Dédicace*

*Grace à Dieu tout puissant qui m'a donné le courage, la volonté et la force pour réaliser ce mémoire.*

*Je dédie ce modeste travail que j'espère utile :*

*A ma très chère mère : Saada*

*A mon père : Yousef*

*A mes frères : Bayezid, Mohammed, Souleymane, Ahmad, Bilal.*

*A mes gentilles sœurs : Fatima, Yamna, Khira, Naima, Nasira.*

*A les enfants :*

*(Ishak, Houda, Amina, Ikarm, Ousama, Yasin, Aya, Manal, Hiyba, Marwa, Ikhlas, Iyad, Chaima, Kholoud).*

*A toute la famille : ABZOUZI, NOUAOUR.*

*A mes amies : Souad, Saadia, Hanan, Amel, Nour lhouda, Khadidja, Wassila, Kheira.*

# REMERCIEMENTS

*Le grand merci c'est à Dieu le très haut qui m'a aidé de réaliser ce travail*

*J'exprime mes remerciements les plus distingués à Mon encadreur **M' DERDOUR MAAMAR**, en reconnaissance de sa compétence, de son dévouement et de ses conseils judicieux qui m'ont été d'un grand soutien moral et qui m'ont amené à réaliser ce travail.*

*J'exprime mes grands remerciements à H.Kherkhache de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.*

*Je voudrais remercier très sincèrement R.Bechar, d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*J'adresse mes sincères remerciements au **Prof. FODILIM** pour m'avoir ouvert les portes de laboratoire de valorisation des substances naturelles pour réaliser ce travail, pour ses encouragements, et ses conseils.*

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance à toutes les personnes ayant aidé de près ou de loin à l'achèvement de cette études plus particulièrement: **Ben Messaoud Souad***

# SOMMAIRE

Introduction.....	01
-------------------	----

## **CHAPITRE I : Mise au point bibliographique**

I-1- Généralités.....	04
I-2- Synthèse des pyridazines.....	04
I-3- synthèse des pyrimidines.....	06
I-4- synthèse des pyrazines.....	10

## **Chapitre II :différentes voies de synthèse des pyrimidines**

II-1- Intérêt biologique et/ou thérapeutiques de la structure pyrimidine.....	13
II-2- Principales méthodes de synthèse.....	19

## **CHAPITRE III : Synthèse des Structures Pyrimidinique à Partir Du DHA**

III-1- Aperçu bibliographique.....	29
III-2-Préparation de Composé1.....	30
III-2-1- Action de 4-hydroxy benzaldéhyde sur le DHA .....	30
III-2-2- Les Données physiques de Composé2.....	30
III-3- Obtention de structure pyrimidine.....	31
III-3-1- Préparation de la structure pyrimidine.....	31
III-3-2- Les Données physiques de composé2.....	32
III-3-3- Analyse spectroscopique.....	32
III-4-Discussion sur le mécanisme de la réaction.....	33
PARTIE EXPERIMENTALE.....	35
Conclusion.....	40

Bibliographie

Annexe

## *Liste des abréviations*

<b>Abs</b>	absolu(e)
<b>aq:</b>	aqueux(se)
<b>Ar:</b>	groupement aryle
<b>Arom:</b>	Aromatique
<b>Bn :</b>	Benzyle
<b>Boc:</b>	<i>Tert</i> -Butyloxycarbonyle
<b>Bz:</b>	Benzoyle
<b>cat:</b>	Quantité catalytique
<b>Cbz:</b>	Benzyloxycarbonyle
<b>DCC:</b>	Dicyclohexylcarbodiimide
<b>DEAD:</b>	Diéthylazodicarboxylate
<b>DHA:</b>	Acidedéhydroacétique
<b>DMAP:</b>	4-Diméthylaminopyridine
<b>éq:</b>	équivalent
<b>Et:</b>	Ethyle
<b>EtOH:</b>	Ethanol
<b>g:</b>	gramme
<b>h:</b>	heure
<b>HMPA:</b>	hexaméthylphosphoramide
<b>HMTA:</b>	hexaméthyltétramine
<b>Me:</b>	Methyl
<b>MeOH:</b>	Methanol
<b>min:</b>	minutes
<b>mL:</b>	millilitre
<b>O-PDA:</b>	l'o-phénylènediamine
<b>P:</b>	pression
<b>Ph:</b>	groupement phényle
<b>PhMe:</b>	Tol toluène
<b>ppm:</b>	partie par million
<b>Py/Pyr:</b>	pyridine
<b>q:</b>	quadruplet
<b>Rdt:</b>	Rendement
<b>RMN:</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>Sat:</b>	saturé(e)
<b>Ta:</b>	Température Ambiante
<b>TEA:</b>	Triéthylamine
<b>THP:</b>	tétrahydropyridine
<b>TMS:</b>	Triméthylsilyle
<b>TMSCl:</b>	chlorure de triméthylsilyle

# *Liste des Photos*

**Photo 01** : ... *spectromètre Bruker* ..... **35**

**Photo 02** : ... *Composé 1* ..... **36**

**Photo 03** : ... *Composé 2* ..... **37**

# *Liste des Tableaux*

Tableau 01 : Propriétés physiques et chimiques de diazines .....	04
Tableau 02 : Données physiques de composé <u>1</u> .....	31
Tableau 03 : Données physiques de composé <u>2</u> .....	32
Tableau 04 : préparation des réactifs (composé 1 ). .....	36
Tableau 05 : préparation des réactifs (composé 2 ). .....	38
Tableau 06 : <i>Déplacements chimiques <math>\delta</math> (ppm) en RMN <math>^{13}C</math>.</i> .....	39

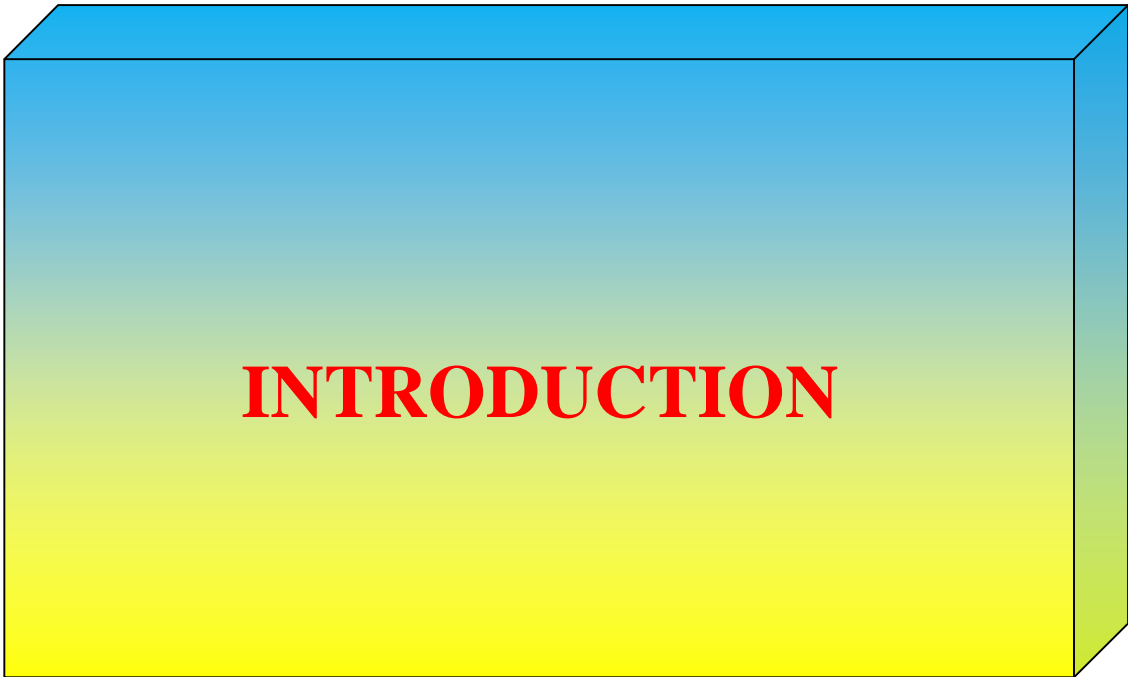
# *Liste des Figures*

Figure 1 : bases azotées constituant les cycles glucidiques d'un acide nucléique. . . . .	01
Figure 2 : Des nucléosides efficaces contre le virus du VIH . . . . .	02
Figure 3 : Vitamine acide folique. . . . .	02
Figure 4: Diazines. . . . .	04
Figure5 : Ammi majus Linnaeus. . . . .	13
Figure6 : Structure pyrimidinique a activité antimicrobienne.....	14
Figure7 : Antagonistes des récepteurs des œstrogènes . . . . .	15



# *Liste des Schémas*

Schéma 1 : Synthèse des pyridazines substituées : . . . . .	05
Schéma 2 : Synthèse des pyrimidines. . . . .	07
Schéma 3 : Synthèse de Coelentérazine: . . . . .	12
Schéma 4 : Photoadduit bloquant la réplication de l'ADN. . . . .	14
Schéma 5: Principales voies de métabolisme de l'azathioprine. . . . .	16
Schéma 6 : Carba BVDU est un agent antiviral. . . . .	17
Schéma 7 : Synthèse de Pyrazino [2,3-d] pyrimidines: . . . . .	18
Schéma 8 : Synthèse de la pyrimidine en utilisant le glucose. . . . .	18
Schéma 9 : Synthèse de composés triazolopyrimidines. . . . .	21
Schéma 10 : Synthèse des premiers dérivés de THP pyrimidine. . . . .	22
Schéma 11 : Cyclo condensation en présence de thiourée . . . . .	23
Schéma 12 : Synthèse du dérivé N-boc: . . . . .	25
Schéma 13 : Synthèse de composés 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine. . . . .	25
Schéma 14 : Synthèse d'analogues de la 2-pyridyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines. . . . .	28
Schéma 15 : Déplacements chimique . . . . .	32
Schéma 16 : mécanisme de la réaction (étape 1). . . . .	33
Schéma 17 : mécanisme de la réaction (étape 2). . . . .	34



## **Introduction**

Les hétérocycles à structure pyrimidinique ont attiré l'attention des chimistes depuis long temps, l'intérêt de ce genre de composés s'expliquant par leurs nombreuses applications dans le domaine pharmacologique[1].

Un certain nombre de structure synthétisé avec des propriétés antibactériennes, antimicrobiennes, et antifongiques. Les activités antifongiques [2-4] sont basées sur le motif de pyrimidyle. En outre ,les pyrimidines sont présentes dans de nombreux produits naturels et, de manière significative.

La pyrimidine et ses dérivés se retrouvent notamment dans les bases azotées constituant les cycles glucidiques d'un acide nucléique : l'adénine, la guanine, la thymine, et la cytosine(Figure 1). Par association avec des protéines ces ADN forment les dés oxyribonucléo protéines [5] dont sont constitués les chromosomes, et qui jouent un rôle essentiel dans la biosynthèse des protéines spécifiques à l'espèce et à l'individu.

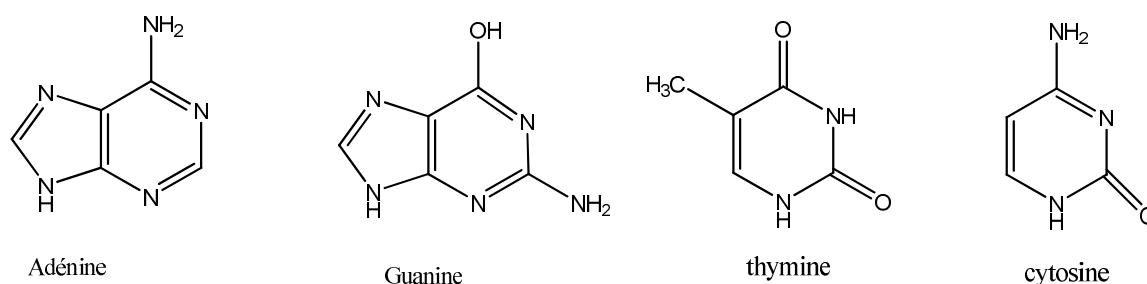


Figure 1 : bases azotées constituant les cycles glucidiques d'un acide nucléique

Ainsi la structure pyrimidinique retrouve dans quelques nucléosides et quelques antibiotiques nucléosidiques ; le figure2 représente les nucléosides qui sont approuvés comme des médicaments pour le traitement clinique de

SIDA, et idoxuridine qui est utilisé dans le traitement des infections herpétiques de l'œil [6].

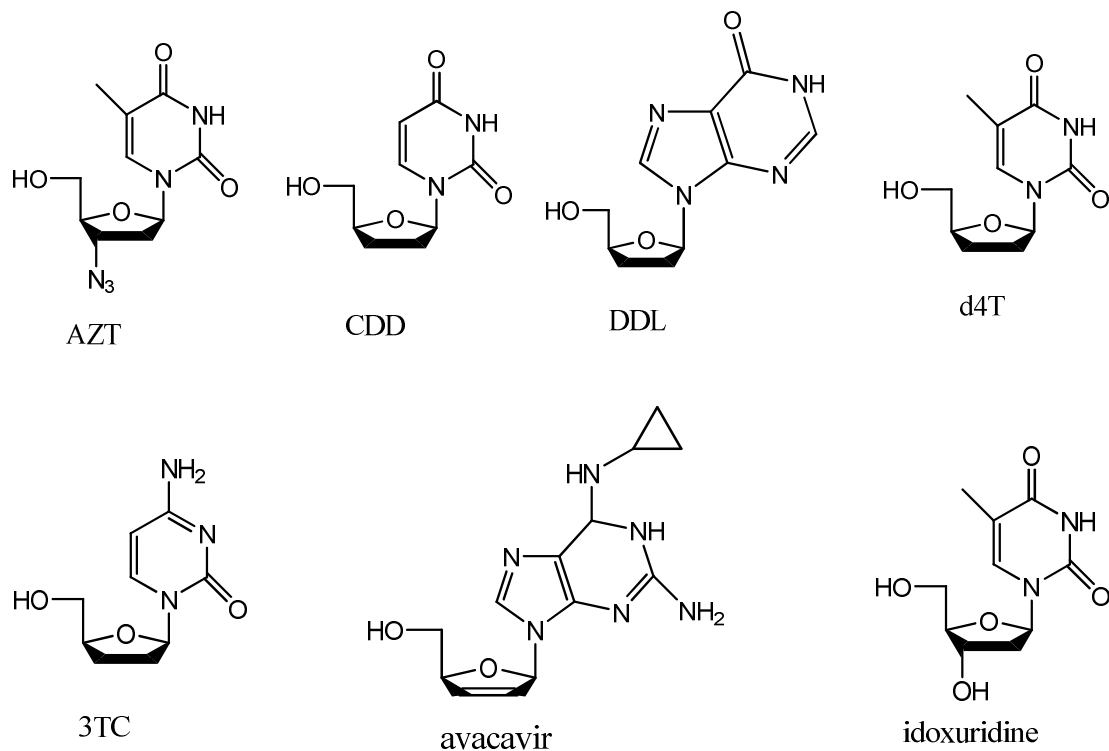


Figure 2 : Des nucléosides efficaces contre le virus du VIH.

La découverte montrent que la pyrazino [2,3-d] pyrimidine est un noyau des pigments de ptérine qui est partagée par la vitamine de l'acide folique, [7-8] a causé une augmentation spectaculaire de l'intérêt pour cet hétérocycle dans un effort pour comprendre son rôle dans la prévention de la maladie. [9-13].

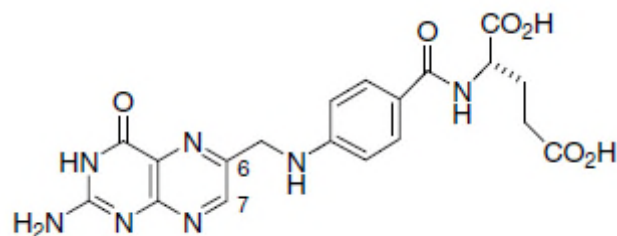


Figure 3 : Vitamine acide folique

Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit dans la continuité de la synthèse des composés hétérocycliques à six chaînons réalisée dans notre laboratoire.

Dans ce travail nous nous sommes intéressés à la synthèse des structures pyrimidinique au départ de l'acide déhydroacétique, avec de bons rendements.

•  
Les produits obtenus ont été caractérisés par R.M.N.  $^{13}\text{C}$ .

Les travaux seront exposés en trois chapitres :

Le premier chapitre tente de faire le point sur les diazaines.

Le deuxième chapitre est consacré aux différentes voies de synthèse des structures pyrimidinique et leurs propriétés biologiques et/ou thérapeutiques

•  
Dans le troisième chapitre, nous étudierons les possibilités d'obtention de la structure pyrimidinique à partir de l'acide déhydroacétique.

Nous terminerons ce travail par une conclusion.



# **CHAPITRE I**

**Mise au point bibliographique**

## I-1- Généralités

Les diazines (pyridazine, pyrimidine ,et pyrazine) sont des composés hétérocycliques diazoté; sont des composés incolores, stables et solubles dans l'eau

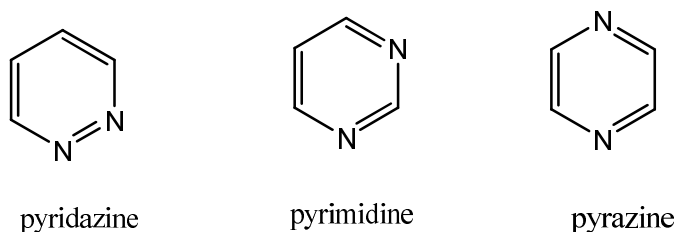


Figure 4:Diazines

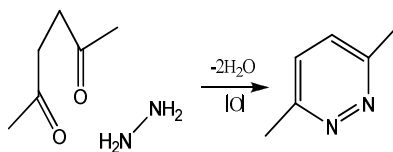
Les propriétés physiques et chimiques de diazines sont répertoriées dans le tableau suivant [14] :

Tableau1 : Propriétés physiques et chimiques de diazines

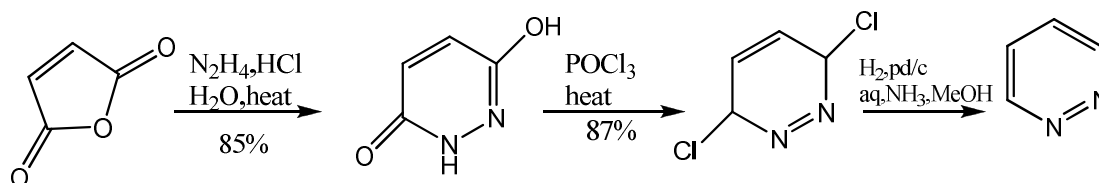
Propriétés		pyrazine	pyrimidine	pyridazine
Propriétés chimiques	Formule brute	C <sub>4</sub> H <sub>4</sub> N <sub>2</sub>		
	Masse molaire	80.09 g/mol		
	pKa à 25 (°C)	/	1.10	/
Propriétés physiques	T° fusion (°C)	52	20–22	–8
	T° ébullition (°C)	115	123–124	208

## I-2- synthèse des pyridazines

a)-De loin, la méthode la plus courante pour la synthèse d'un composé consiste pyridazines 1,4-dicarbonylé réagir avec l'hydrazine; à moins quel composant de quatre carbone insaturée, une étape d'oxydation finale est nécessaire pour donner une pyridazine aromatique.



**b)**-L'anhydride maléique et l'hydrazine donnent le hydroxypyridazinone directement par l'addition insaturée dans le composant 1,4-dicarbonylé[15]



**c)**-Le tétrazine a des substituant électro-attracteur, mais une grande variété de substituant peut être constituée sur l'acétylène, triméthylsilyle, et triméthyl étain, offrant des itinéraires de pyridazines substituées[16] n'est pas facilement disponibles par d'autres méthodes.

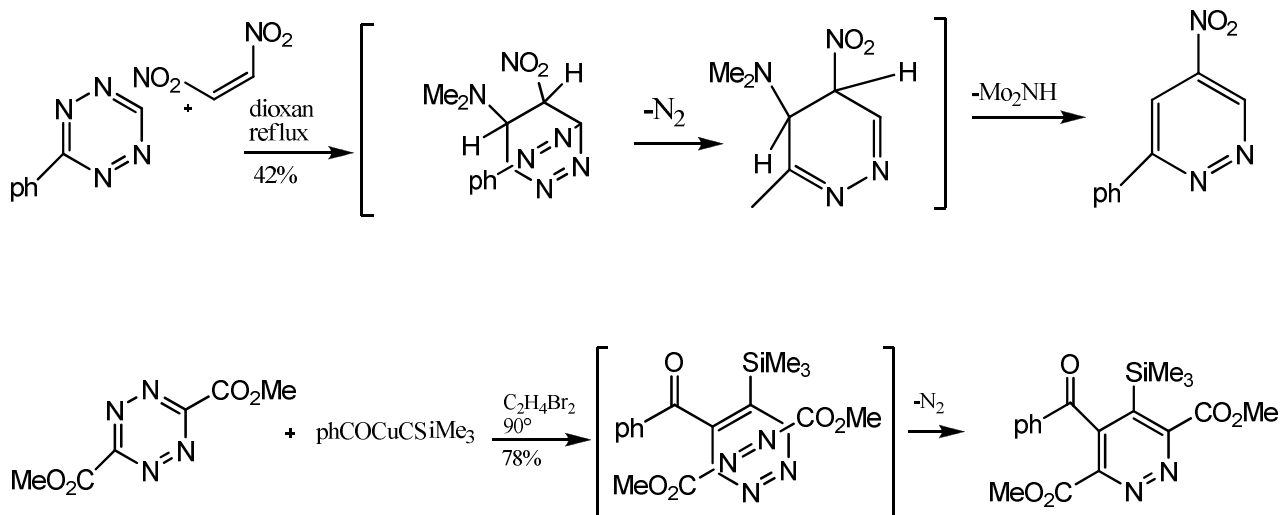
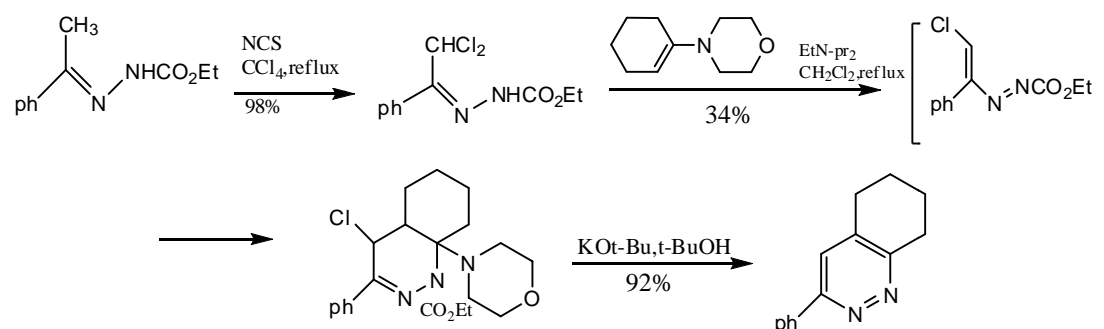


Schéma 1 : Synthèse des pyridazines substituées

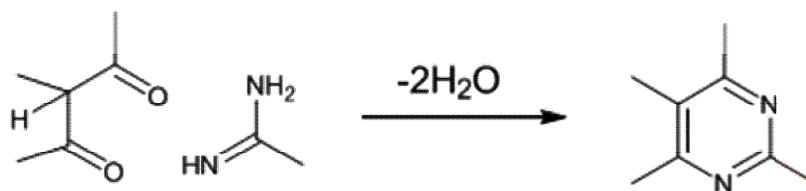
**d)**-Di et trihalohydrazones réagissent avec des éthers d'énol ou énamines, en milieu basique et donne pyridazines par l'intermédiaire d'un azadiène. Le pyridazine finale peut être formée directement dans le mélange réactionnel[17].





### I-3- synthèse des pyrimidines

a)-La synthèse la plus générale de pyrimidine implique la combinaison d'un composant 1,3-dicarbonylé avec un fragment N-C-N comme une urée, une amidine, ou guanidine.



b)-Le choix du composant N-C-N-amidine, [18]guanidine, [19]ou une urée [20](thio-urée [21]) –orienter la substitution en C-2 dans le produit de l'hétérocycle. Ainsi que l'ammoniac[22]peut servir à la place de ce type d'approche. L'hétérocycle résultant portant maintenant un amino substitué, comme indiqué dans les exemples ci-dessous. [23]L'utilisation de 2-bromo-1,1,3,3-tétraméthoxypropane fournit une voie de synthèse de 5-bromopyrimidine [24] par la réaction des amidines avec méthane tricarboxaldehyde . [25]

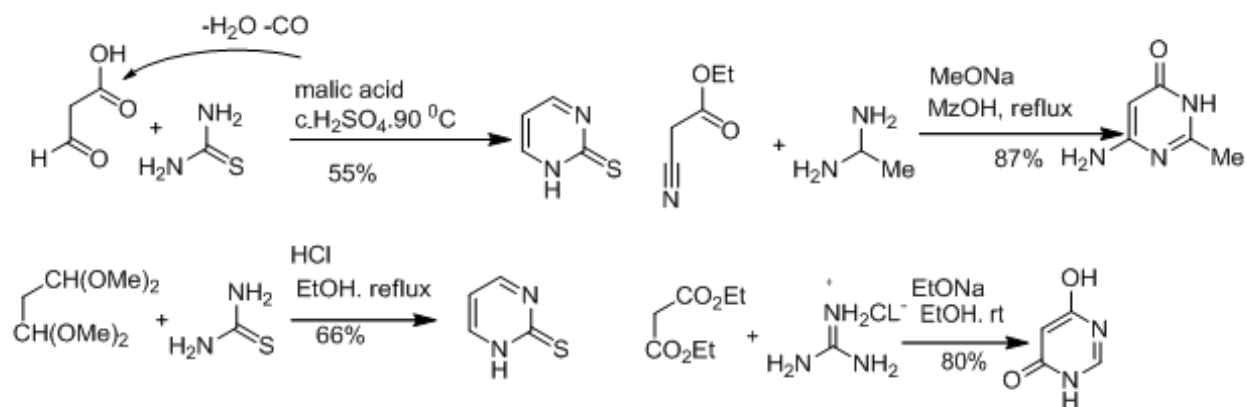
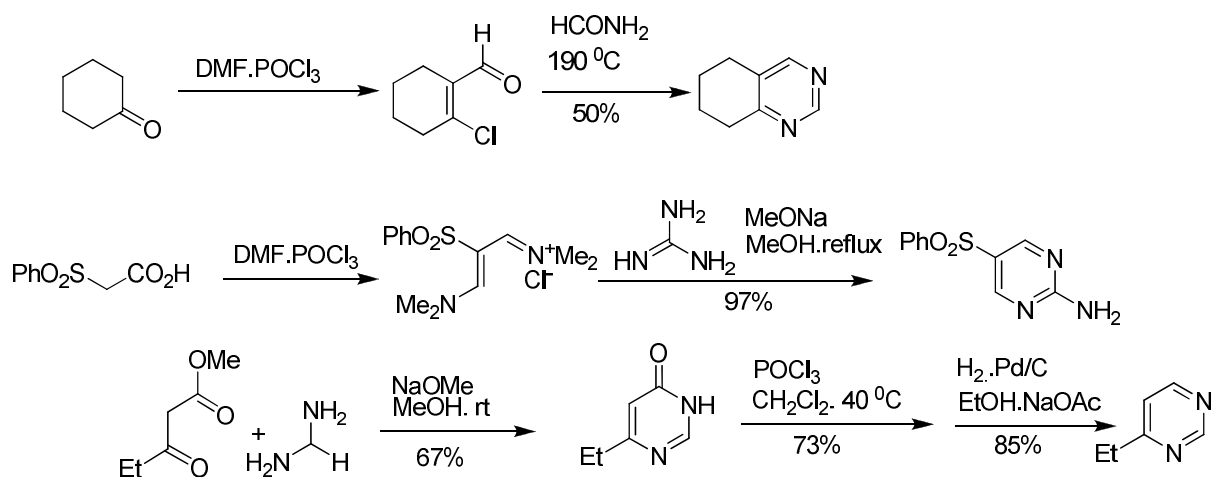


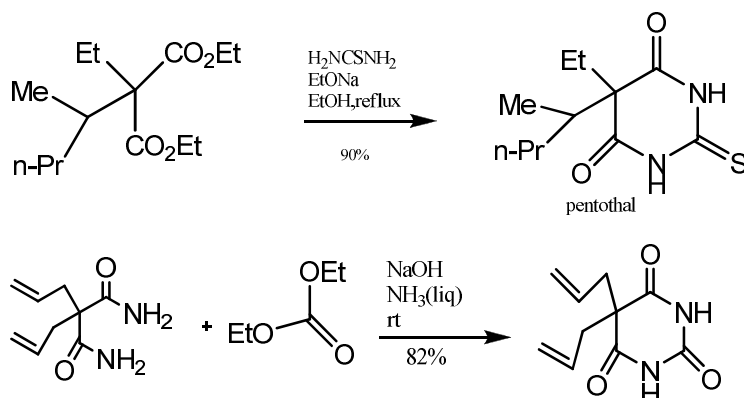
Schéma 2: Synthèse des pyrimidines

c)-D'autres méthodes de synthèse pour les composés 1,3-dicarbonylés qui ont été appliqués contiennent  $\beta$ -chloro- $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés de cétones et d'aldéhydes, [26]  $\beta$ -amino- $\alpha$ ,  $\beta$ -cétones insaturés, [27] Selles des vinyl amidinium [28], et acide propiolique, chacun réagit avec urée et donne l'uracile directement dans un rendement d'environ 50%. [29] 1,3-cétoesters avec de la formamidine produisent 4-pyrimidones. [30]

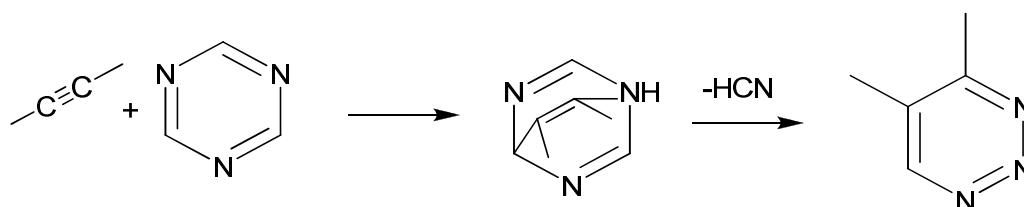
2-Aminomalondialdéhyde conduit à 5-aminopyrimidines. [31] Par analogie, les pyrimidines condensées à d'autres cycles, par exemple de quinazolines, peuvent être réalisées à partir d'ortho-aminonitriles [32] et, en général, à partir de  $\beta$ -enaminoesters [33]



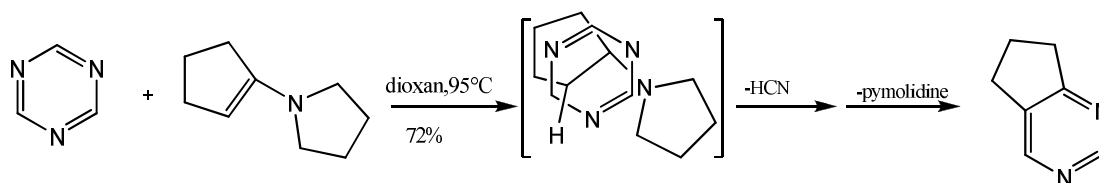
**d)**-L'acide barbiturique et des barbituriques peuvent être synthétisés par réaction d'un malonate avec une urée[34],ou un amide primaire d'un acide bis malonique substitué avec du carbonate de diéthyle. [35]



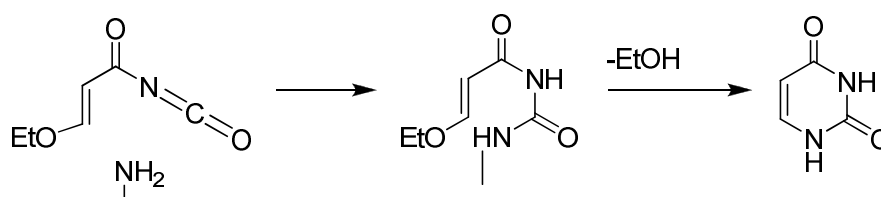
**e)**-La cycloaddition d'un 1, 3,5-triazine avec un alcyne(ou son équivalent) donne la perte de cyanure d'hydrogène de pyrimidine.



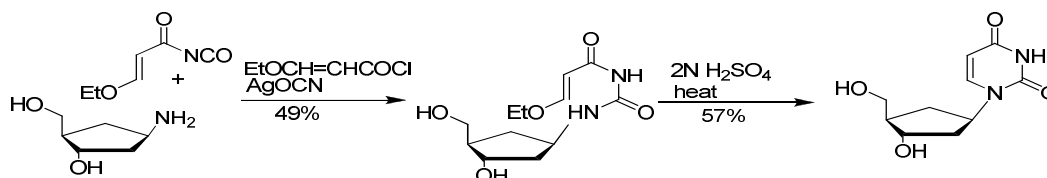
**f)**-La formation de pyrimidines[36]par l'intermédiaire de réactions aza-Diels-Alder est similaire à la préparation de pyridazines a partir de tétrazines



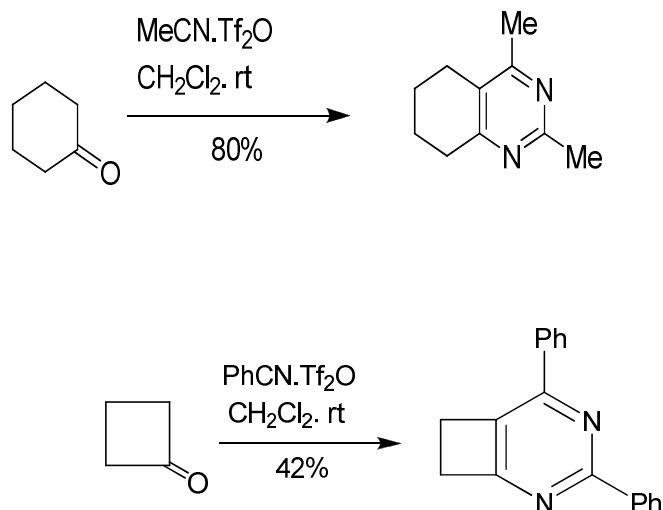
**g)**-Les amines primaires peuvent être additionnées avec le groupe isocyanate dans 3-éthoxyacryloyl isocyanate ; la fermeture de cycle donne alors pyrimidines via déplacement intramoléculaire du groupe éthoxy.



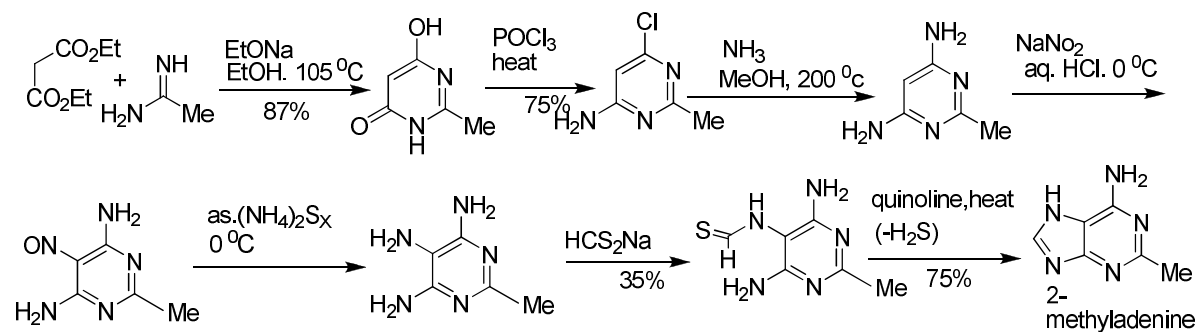
**h)**-Uraciles peuvent être préparés par réaction d'amines primaires avec du 3-éthoxyacryloylisocyanate; [37]Ce procédé est particulièrement adapté pour des amines complexes.[38].



**i)**-La condensation de cétones et de deux équivalents molaires d'un nitrile en présence d'anhydride d'acide trifluorométhane sulfonique est un procédé utile pour la production d'une gamme limitée de pyrimidines, où les substituant en C-2 et C-4 sont identiques.[39]

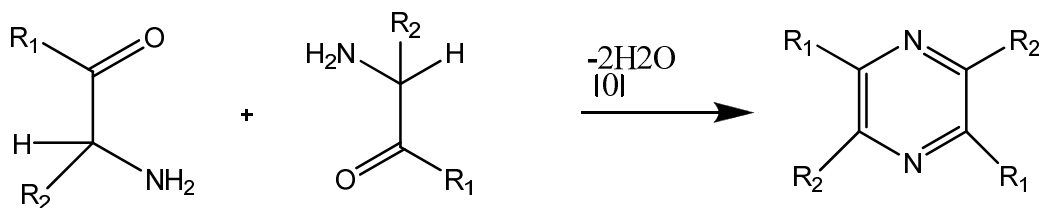


j)-4,6-Diamino-5-thioformamido-2-méthyl-pyrimidine peut être converti en 2-méthyladénine.

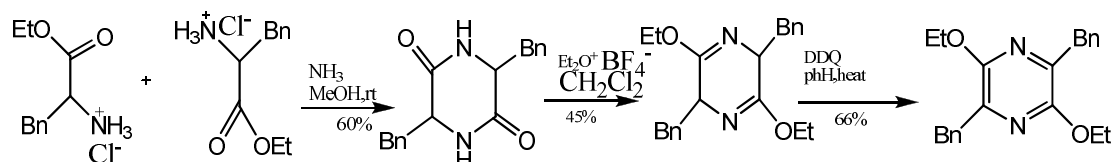


## I-4- synthèse des pyrazines

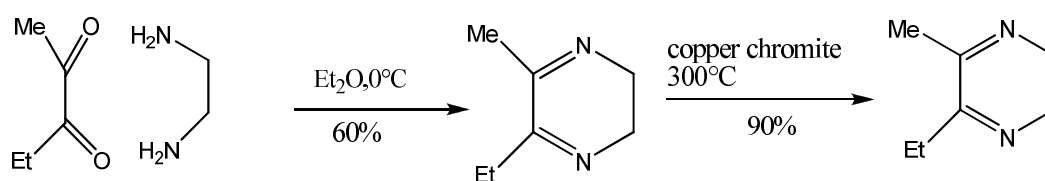
a)-Pyrazines symétriques résultent de l'auto-condensation de deux mous équivalents spontanés d'un 2-aminocétone ou 2-aminoaldéhyde, suivie d'une oxydation.



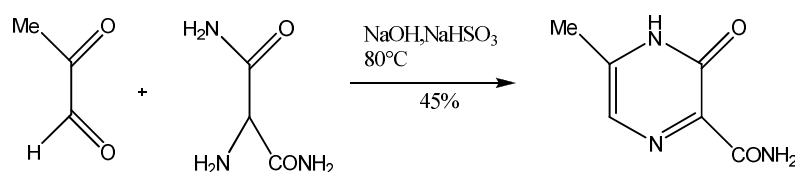
**b)**- $\alpha$ -amino-esters sont plus stables que les  $\alpha$ -amino-cétones, mais néanmoins facilement condense pour donnent des hétérocycles connus comme 2,5-dicétopipérazines. Ces composés résistant à l'oxydation, mais peuvent être utilisés pour préparer des pyrazines aromatiques. [40]



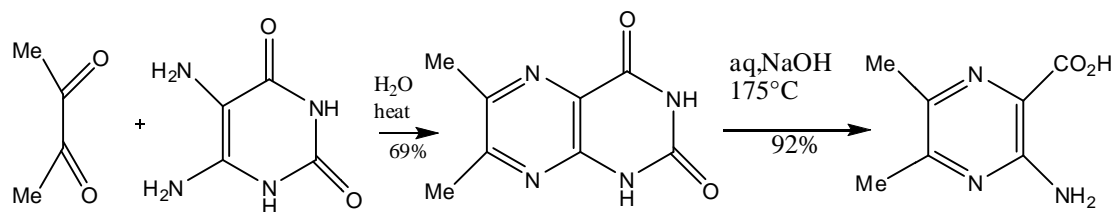
**c)**-La formation des pyrazines symétriques, [41] si chaque dicétone et diamine ne sont pas symétriques, deux isomères de pyrazines sont formés.



**d)**-D'autres composants de diazote qui portent également instauration sont  $\alpha$ -amino acidamides, [42] peuvent être formes des pyrazinones. [43]



**e)**-Une modification de la méthode générale utilise 5,6-diaminouracile comme 1,2-diamine insaturé. Les produits peuvent être hydrolysé avec le clivage de cycle pyrimidone pour donner finalement l'acide amino-pyrazine [44]



f)-Coelentérazine, un composé de la méduse a été synthétisé avec un rendement global de 25% de chloropyrazine. [45]Schéma3

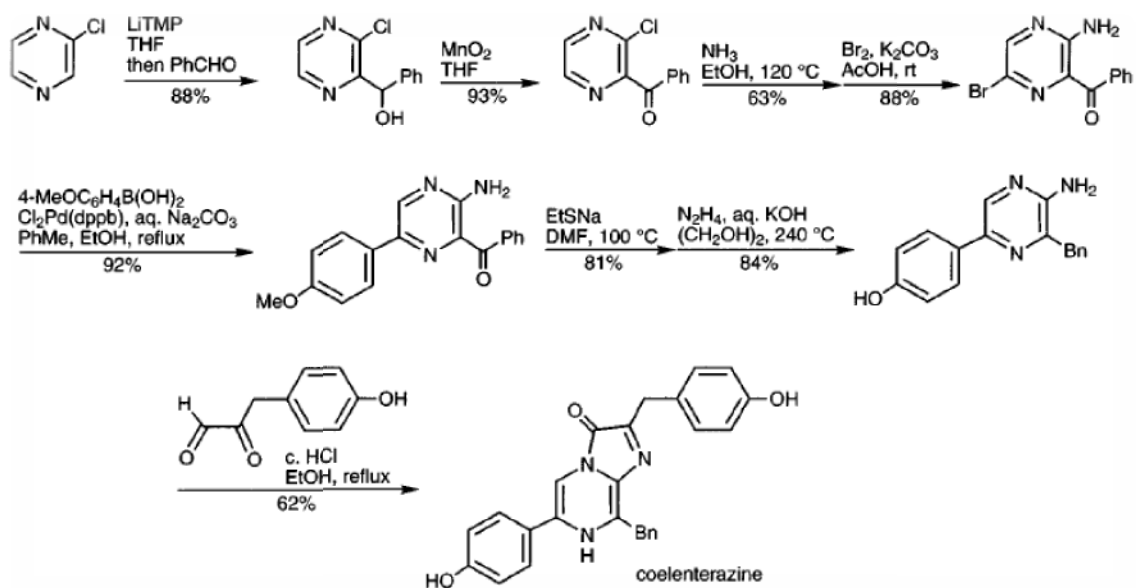


Schéma 3: Synthèse de Coelentérazine



## **CHAPITRE II**

### **Différentes voies de synthèse des pyrimidines**



Dans ce chapitre, nous résumerons les propriétés biologiques et/ou thérapeutiques de ces hétérocycles (structure pyrimidinique), puis nous rappellerons leurs différentes voies de synthèse

### II-1- Intérêt biologique et/ou thérapeutiques de la structure pyrimidine

La Chimie des pyrimidines représente un des développements majeurs dans le domaine de la chimie fine. L'importance biologique de ses composés est apparue dès la première moitié du vingtième siècle. Ces molécules sont des éléments essentiels du vivant puisqu'ils sont présents dans de nombreuses molécules naturelles

Nous présenterons ci-dessous quelques structures pyrimidine dont l'intérêt biologique et/ou thérapeutiques :

**a)-** L'extrait des composés cristallins de l'*AmmimajusLinnaeus*(Figure5)qu'il identifie comme le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) est utilisées dans le traitement du psoriasis, les psoralènes vont s'intercaler entre deux brins d'ADN ou d'ARN et réaliser un pontage entre deux bases azotées (la thymine). Cet insertion va bloquer la réplication de l'ADN et donc stopper le développement de la maladie.(Schéma4)[46]



Figure5 : Ammi majusLinnaeus

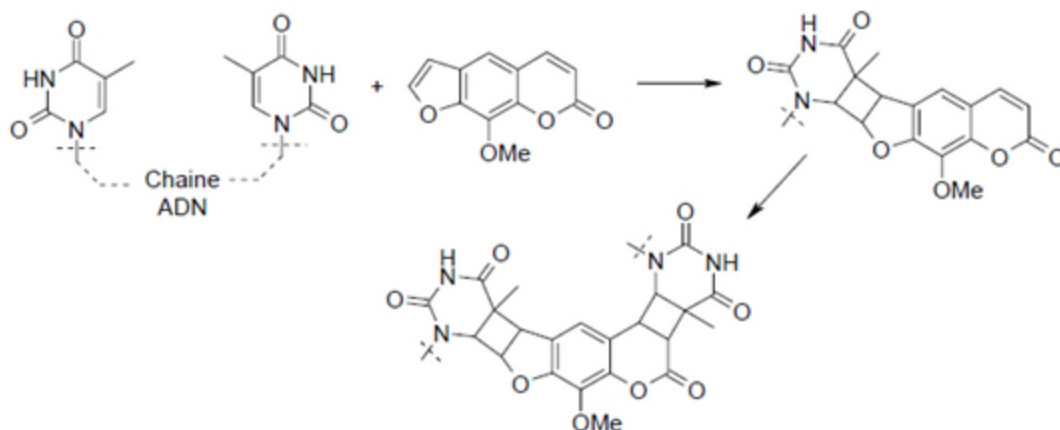


Schéma 4 : Photoadduit bloquant la réplication de l'ADN

**b)-**Une synthèse d'analogues de la : 3-Aryl-2-[3-(4-méthylphényl) phényl-1Hpyrazol-4-méthylidènehydrazono]-2,3-dihydrothiazolo [4,5d] pyrimidin-7(6H) ones a été réalisée. Ces derniers produits présentent une activité antimicrobienne [47].

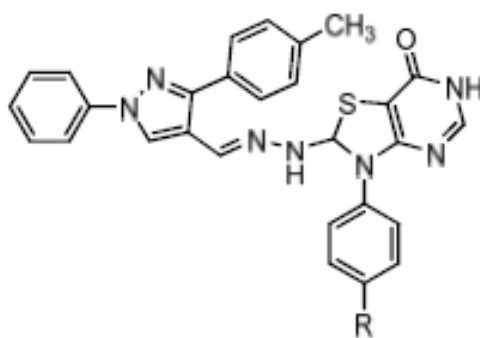


Figure6 : Structure pyrimidinique aactivité antimicrobienne

**c)-**Les travaux menés par l'équipe de Katzenellenbogen[48-50] (composés **I** et **II**) ont montré l'intérêt des 2,3-diarylpyrazolo[1,5-a]pyrimidines comme antagonistes des récepteurs des œstrogènes.

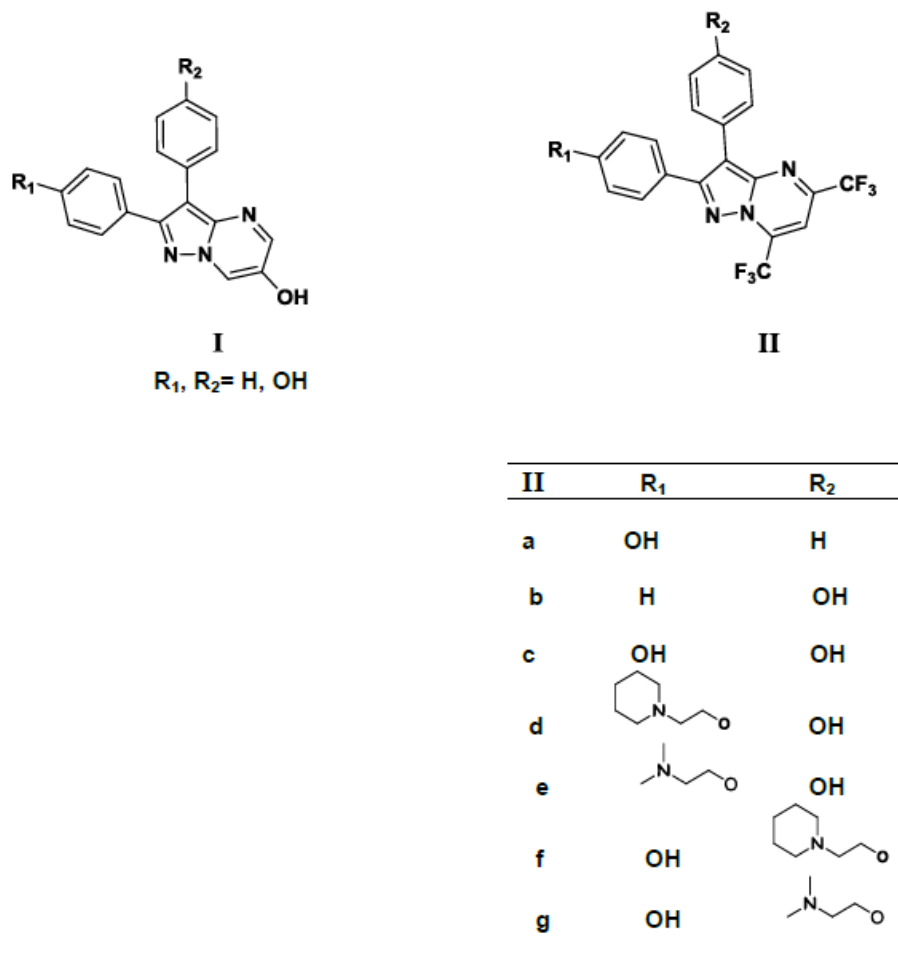


Figure7 : Antagonistes des récepteurs des œstrogènes

**d)** Environ 50% de la dose d'azathioprine (4-(9H-Purin-6-ylthio)-3- méthyl-5-1H-imidazol-3-ium) est absorbée après administration par voie orale, avec une concentration plasmatique maximale atteinte après 1-2 h. L'azathioprine et le métabolite actif 6-MP sont modérément liés (30% environ) aux protéines plasmatiques [51].(Schema5)

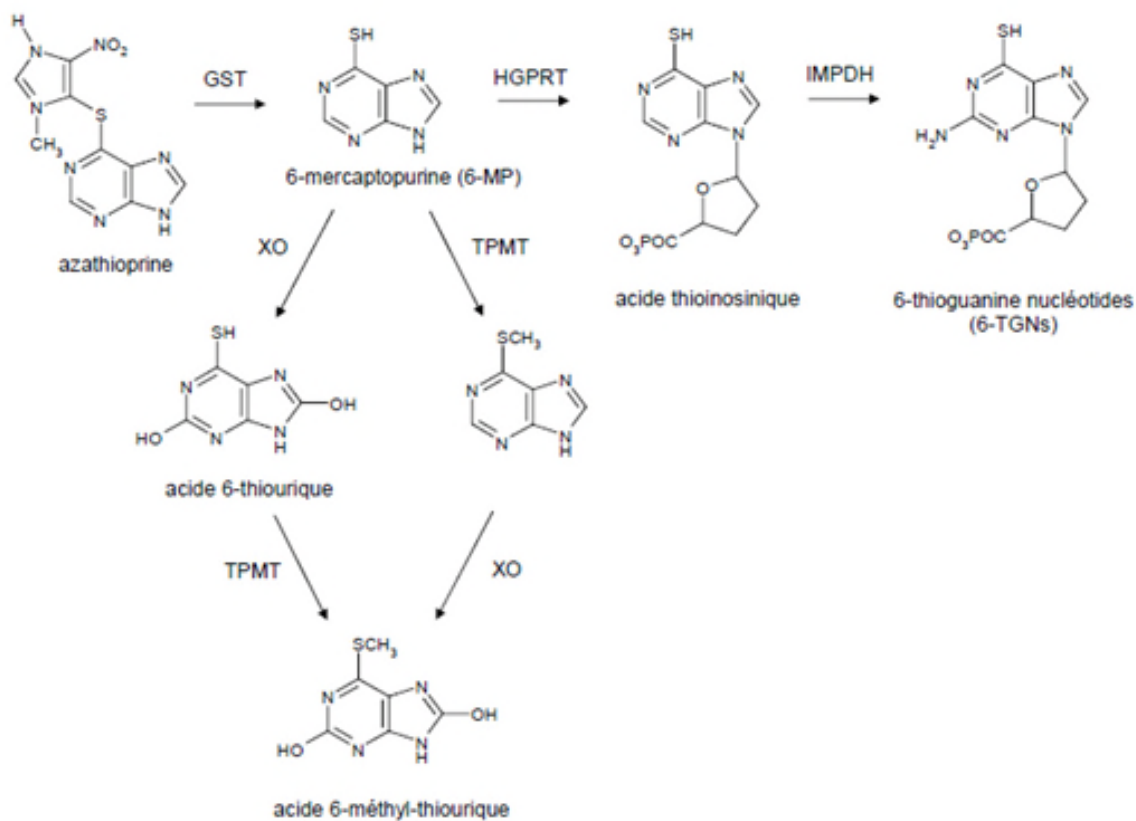
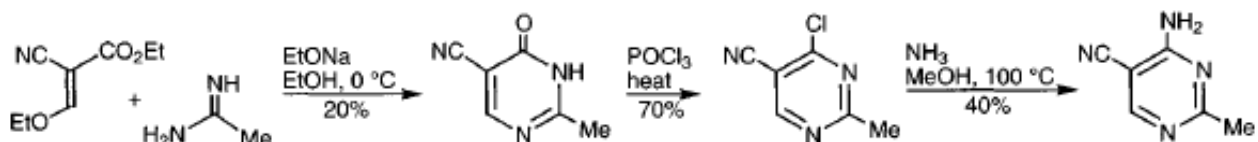


Schéma 5: Principales voies de métabolisme de l'azathioprine

e)-4-Amino-5-cyano-2-méthyl-pyrimidine [52], est un intermédiaire utilisé dans la synthèse de la thiamine (vitamine B1).



f)-Bromovinyldésoxyuridine Carbocyclique(CarbaBVDU) est un agent antiviral. [53]

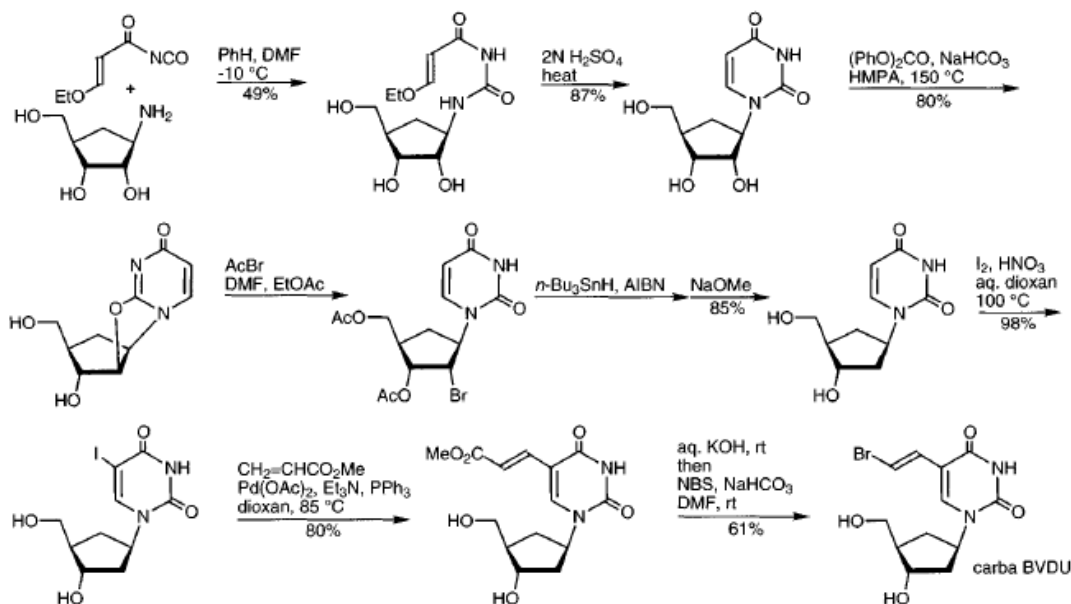


Schéma6 : Carba BVDU

g)- Pyrazino[2,3-d] pyrimidines sont connus comme ptéridines[54], parce que les premiers exemples de ces hétérocycles ont été trouvés dans les pigments, comme xanthopterin(jaune), dans les ailes des papillons(lépidoptères). Le système cyclique de ptéridine a été trouvé en coenzymes qui utilisent l'acide tétrahydrofolique(dérivé de la vitamine acide folique) et dans le cofacteur des oxomolybdoenzymes[55].Il est également présent dans le médicament méthotrexate (anticancéreux).La synthèse du système de cycle ptéridine a été approchée parla fusion du cycle pyrazine sur 4,5-diaminopyrimidine. [56-58]

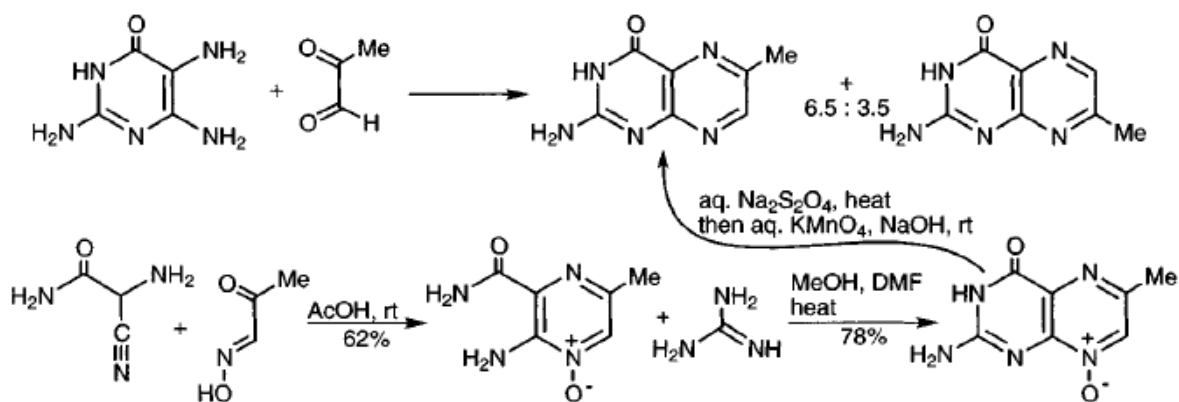
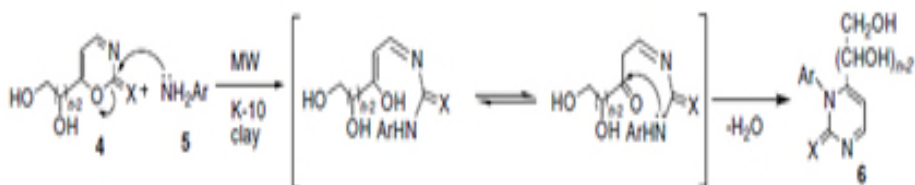
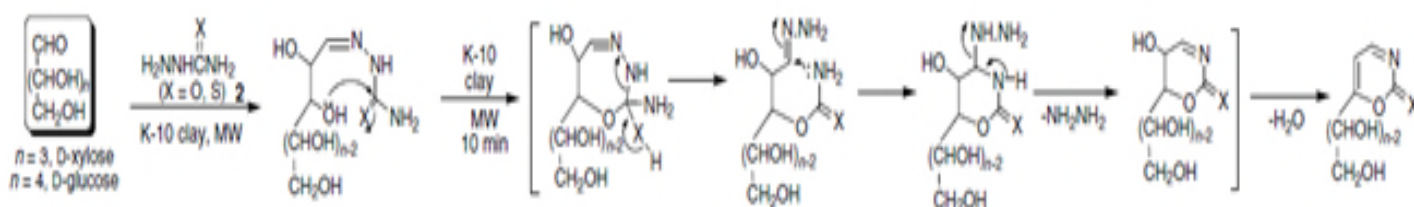


Schéma7 : Synthèse de Pyrazino [2,3-d] pyrimidines

**h)-**Pour la synthèse de la pyrimidine en utilisant le glucose / D-1,3-oxazine-2-ones D-xylose dérivé (thiones) et des amines aromatiques.[59] particulier en utilisant des hydrates de carbone comme matières premières. [60] En outre, le protocole de synthèse présenté est en accord avec les «ressources renouvelables», un nouveau concept de développement rapide en sciences de l'environnement et la chimie qui concerne la large utilisation de matériaux bio renouvelable pour l'industrie. [61] 1,3-oxazine-2-ones (thiones), sont des matières de départ pour le protocole de synthèse envisagée, ont été synthétisés dans des rendements 79 à 85% par micro-ondes sans solvant (MW) .



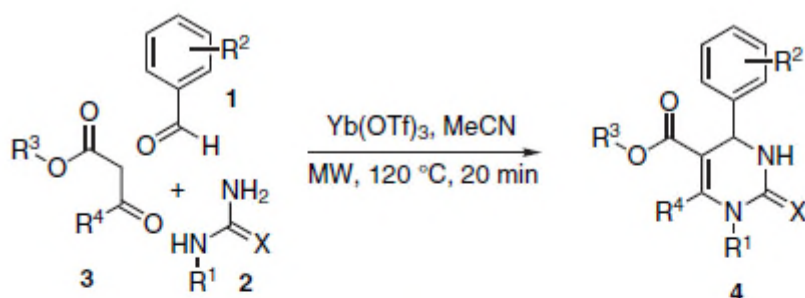
X	n	Ar	X	n	Ar		
a	O	3	Ph	g	O	4	Ph
b	O	3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	h	O	4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
c	O	3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	i	O	4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
d	S	3	Ph	j	S	4	Ph
e	S	3	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	k	S	4	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
f	S	3	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	l	S	4	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>

Schéma8 : synthèse de la pyrimidine en utilisant le glucose

## II-2- Principales méthodes de synthèse

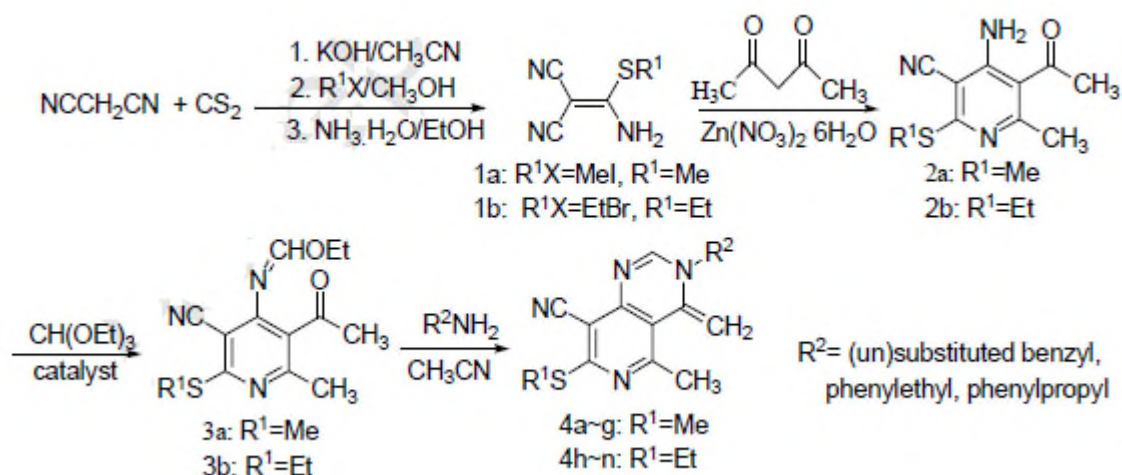
Nous présenterons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes de composés de structure pyrimidine

**a)**-Le catalysée par un acide de Lewis à plusieurs cyclocondensation d'un aldéhyde, de l'urée, et un  $\beta$ -cétoester (Biginelli condensation) constitue la synthèse la plus élégante de multifonction 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones (DHPMs) et a été largement rapportés dans la littérature. [62, 63]

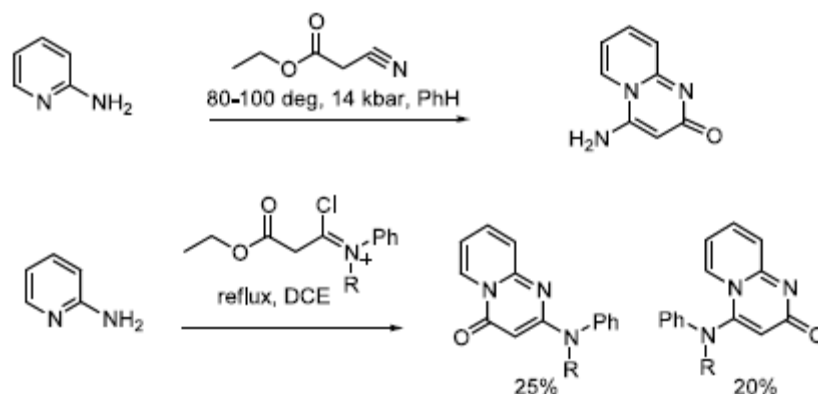


$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	$\text{R}^3$	$\text{R}^4$	X	Yield (%) <sup>b</sup>
H	H	Bn	Me	O	62
H	H	Bn	Ph	O	17
Me	H	Bn	Me	O	28
H	4-Me	Bn	Me	O	43
Me	3-NO <sub>2</sub>	Allyl	Me	O	35
H	H	Allyl	Me	S	46
H	4-Cl	Allyl	Me	O	74
H	4-Br	Allyl	Me	O	48
H	3-NO <sub>2</sub>	Allyl	Me	S	61
H	4-Me	Allyl	Me	S	67
H	2-Cl	Allyl	Me	S	37

**b)**-Les méthodes aperçurent à ce jour sur la préparation de pyrido[d] pyrimidines portent principalement sur la formation de cycle pyridine ou pyrimidine par cyclisation de substituant convenables d'un autre cycle[64].



c)-La préparation de pyrido[1,2-a] pyrimidine-2-ones s'appuie sur la cyclisation de 2-aminopyridine avec le cyanoacétate d'éthyle à haut température, [65] ou la cyclisation de la 2-aminopyridine avec un réactif de Vilsmeier-Haack préparé dans N, N-dialkyl ethoxycarbonylacétamide et oxychlorure de phosphore. [66]



d)-La synthèse de composés polyhétérocycliques [67–69], associant le benzimidazole aux triazolopyrimidines. Le choix de ces deux noyaux repose principalement sur leurs propriétés pharmacologiques [70–72] et agrochimiques [73–75], ainsi que sur leur implication environnementale par la complexation des métaux lourds [76–78]. Pour la préparation des triazolopyrimidines par l'utilisation des 4-hydroxy-2-pyrones



en synthèse hétérocyclique [79–82], nous avons examiné l'action du 3-amino-1, 2,4-triazole sur la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one.

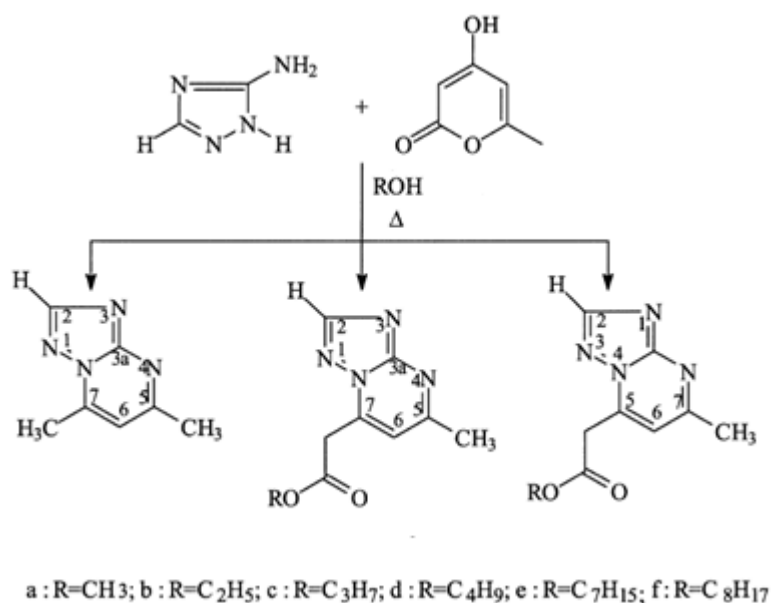
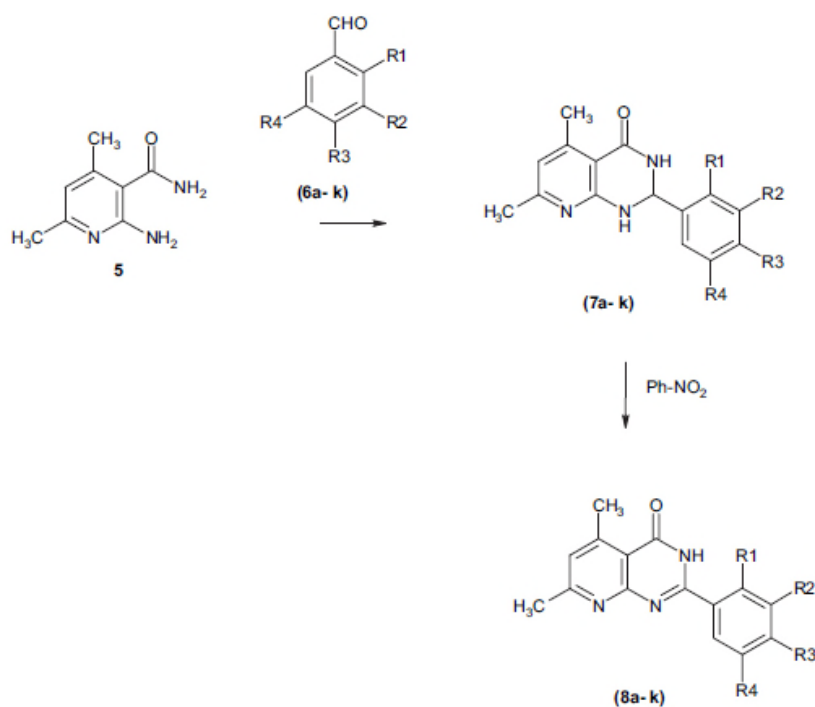


Schéma9 : synthèse de composés triazolopyrimidines

e)-Dans une réaction de 2-amino-4,6-diméthylnicotinamide avec des aldéhydes d'aryle en présence de quantités catalytiques d'acide acétique glacial a donné le 2-substitué-5,7-diméthyl-dihydropyrido [2,3-d] pyrimidin- 4 (1H) -ones avec des rendements quantitatifs. [83]



	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>
a	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H
b	H	H	OCH <sub>3</sub>	H
c	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>
d	OCH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	H
e	Cl	Cl	H	H
f	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
g	H	H	OAc	H
h	H	OCH <sub>3</sub>	OH	H
i	H	CH <sub>3</sub>	OH	CH <sub>3</sub>
j	OH	H	OCH <sub>3</sub>	H
k	OH	H	H	H

f)- Le premier dérivé de tétrahydropyrido pyrimidines (THP pyrimidines) a été décrit en 1976 [84,85]. Ce groupe a notamment décrit la formation du cycle pyrimidine par réaction de d'amidines diversement substituées (R<sub>1</sub>=H, alkyles, aryles, amines substituées) afin de synthétiser des composés anti-inflammatoires.

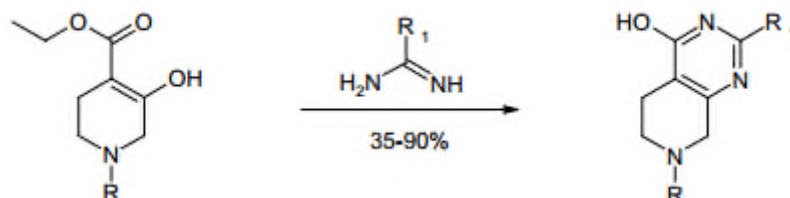
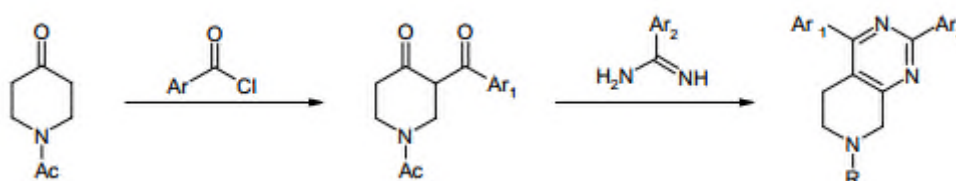
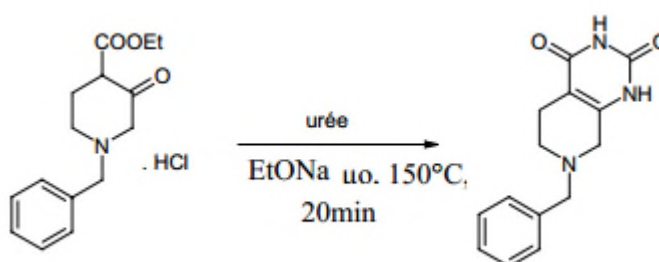


Schéma 10 : Synthèse des premiers dérivés de THP pyrimidine

**g)-** Le premier exemple de 2,4-diphényl THP pyrimidine a été décrit en 1992 [86]. La synthèse de la THP pyrimidine était réalisée en 2 étapes à partir de la N-acétyl-4-pipéridone. La première étape est une C-acylation en alpha de la cétone, puis la seconde une cyclocondensation avec des benzamidines diversement substituées.



**h)-** La cyclocondensation de l'urée sur la 1-benzyl-3-oxo-piperidine-4-carboxylate d'éthyle 128a. était effectuée uniquement en présence d'urée par chauffage micro-ondes[87]



**i)-** De la même manière que précédemment (avec l'urée) le céto-ester est engagé dans une réaction de cyclocondensation en présence de thiourée dans une solution d'éthanolate de sodium dans l'éthanol. Par recristallisation, on obtient le thioamide avec un rendement quantitatif ; Le thioamide a est engagé dans une réaction de Liebeskind, dans l'espoir d'introduire un aromatique en position 2[88].

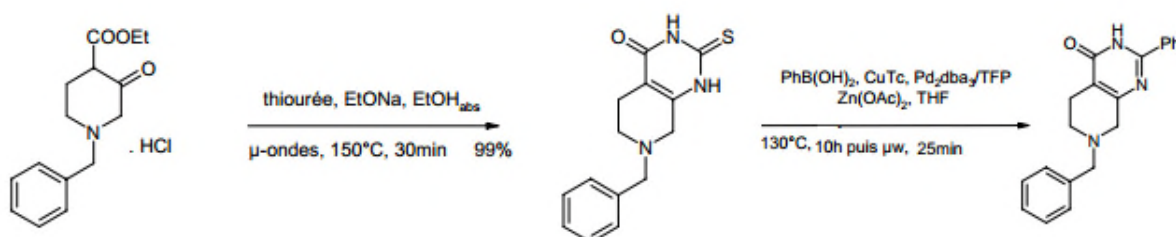
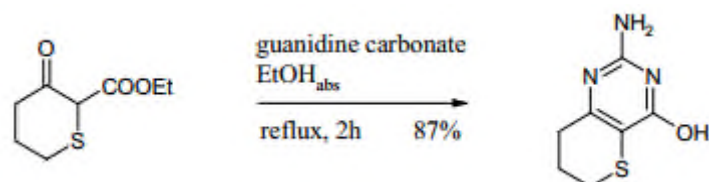
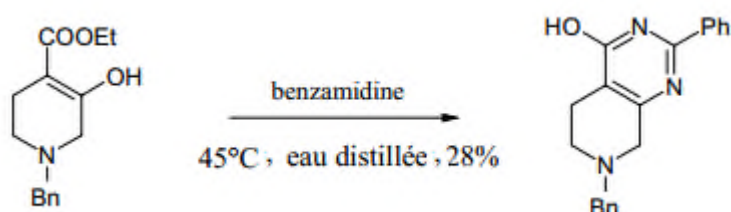


Schéma 11 : Cyclocondensation en présence de thiourée

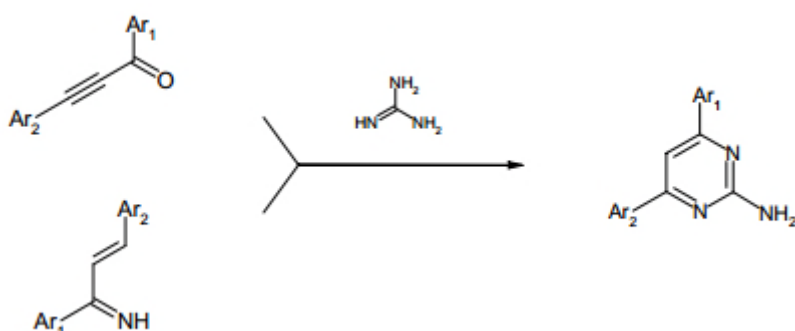
**j)**-Un protocole décrit en 1986 [89] où le céto-ester est engagé dans une réaction de cyclocondensation en présence de guanidine carbonate dans l'éthanol absolu à reflux pendant 2h. La 2-amino thiopyrano-pyrimidone est obtenue avec un rendement de 87%.



**k)**- La Cyclocondensation de benzamidines sur le céto-ester est réalisé selon le protocole décrivant la synthèse de la pyrimidone par chauffage à 45°C une suspension de benzamidine et du céto-ester dans de l'eau distillée [90].



**l)**- le cycle pyrimidine est formé en une seule étape en faisant réagir la guanidine sur une alkyne avec un rendement de 54% [91], ou une imine  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturée [92], le but n'étant pas de créer de la diversité sur les 2 points de substitution de la pyrimidine, mais une plus grande diversité d'hétérocycles à partir d'un même intermédiaire.



**m)**- le dérivé N-boc est synthétisé en 3 étapes à partir du céto-ester avec un rendement global de 84%.Le céto-ester est soumis à une réaction d'hydrogénation catalytique,

suivie par une protection de l'azote de la pipéridine en présence de di-terbutyldicarbonate ( $\text{Boc}_2\text{O}$ ). En fin l'hétérocycle est formé par condensation de la guanidine en présence d'éthanolate de sodium.

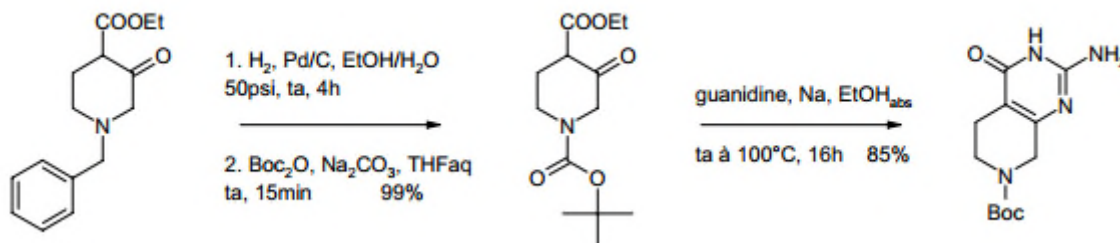


Schéma 12 : Synthèse du dérivé N-boc

**n)-** Une synthèse de composés 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine a été réalisée, à partir de composés 1,3-dicarbonylés réagissant avec la thiourée en présence de benzaldéhydes substitués. La condensation de l'intermédiaire obtenu sur les  $\alpha$ -bromo-phenylacétaldéhydes substitués aboutit aux dérivés pyrimidines [93].

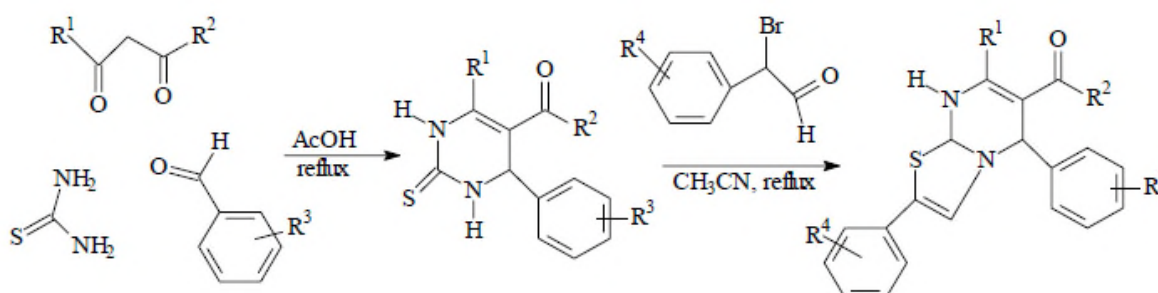
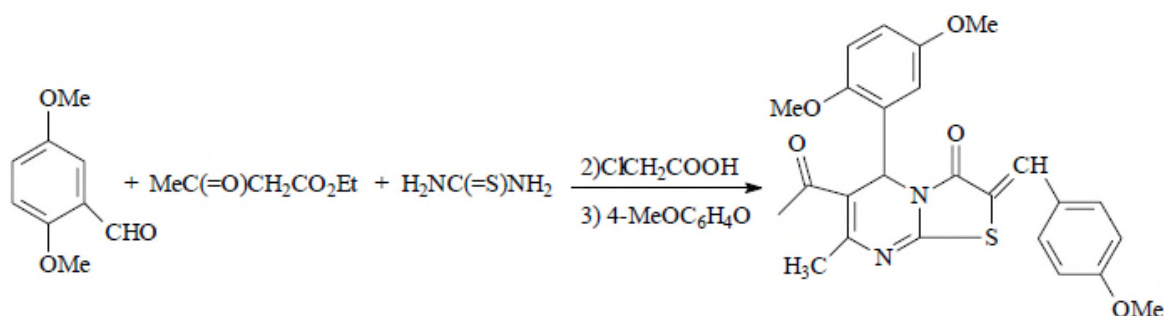
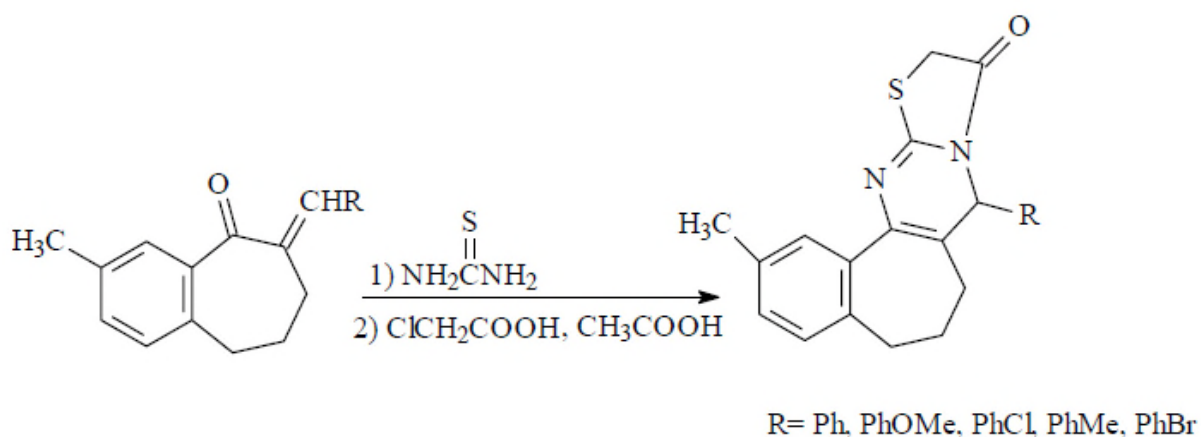


Schéma 13 : synthèse de composés 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine

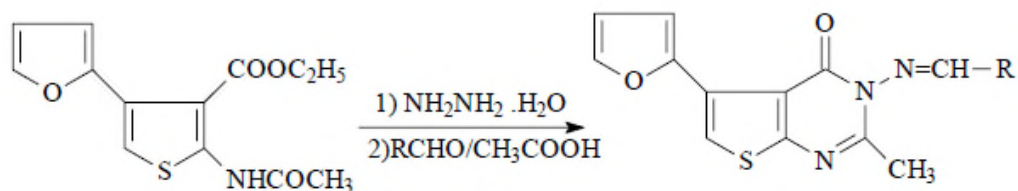
Cette stratégie de synthèse est généralisée à divers autres réactifs dicarboxylés [94].



**o)-** L'obtention des thiazolopyrimidinebenzocycloheptenes, présentant une activité antimicrobienne, est réalisée selon le schéma réactionnel suivant [95] :

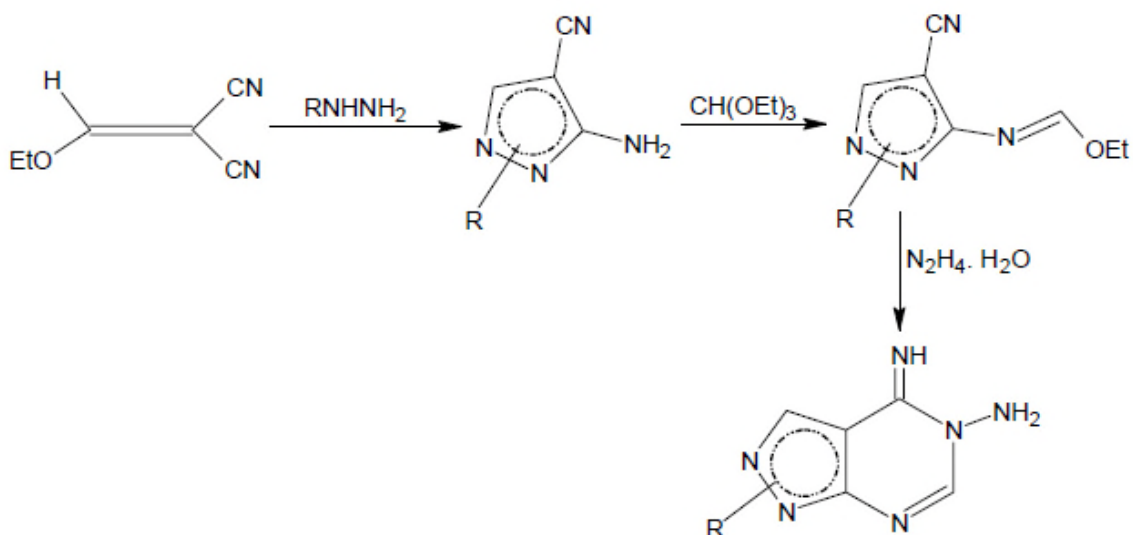


**p)-** L'accès aux composés N-[5-(2-furanyl)-2-méthyl-4-oxo-4H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl]-carboxamides, possédant en particulier des propriétés antibactériennes se fait à partir du 2-acétylamido-4-(2-furanyl)-thiophène-3-carboxylic acide éthyl ester [96]



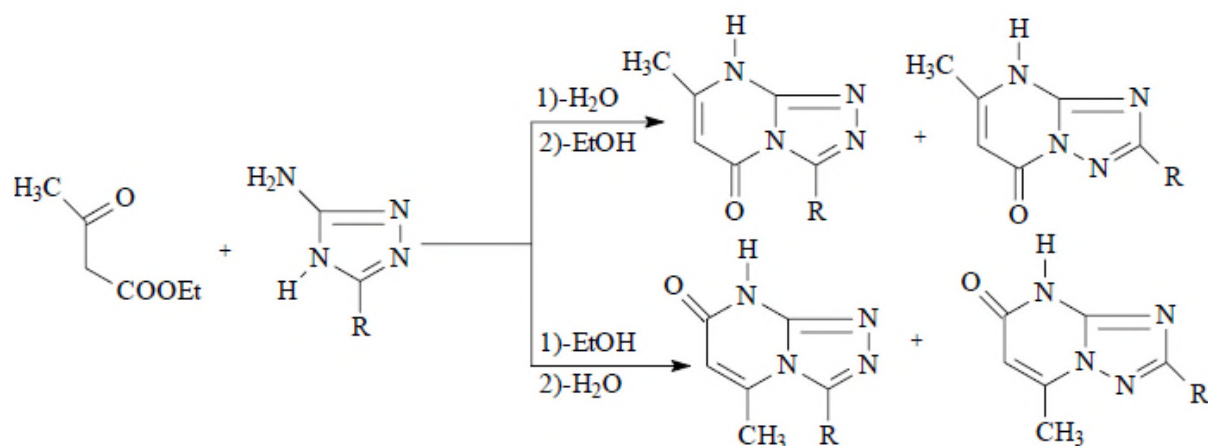
R= Phenyl, 4-Chlorophenyl, 2,4-Dichlorophenyl,  
4-Fluorophenyl, 2-Furyl, 2-Thienyl

**q)-** La série 5-Amino-4-imino-1(2)-substituée-1(2)H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines a été obtenue selon la même approche de synthèse nécessitant, cependant, un plus grand nombre d'étapes réactionnelles[97].



R= N<sup>1</sup>-phényl, N<sup>1</sup>-2-phényléthyl, N<sup>2</sup>-méthyl

**r)-** Une synthèse analogue des 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidines a été effectuée, par condensation de β-céto-esters sur des 3-amino-1,2,4-triazoles[98].



s)-La synthèse d'analogues de la 2-pyridyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines a été réalisée avec bon rendement . Ces derniers produits présentent une activité antimicrobienne [99].

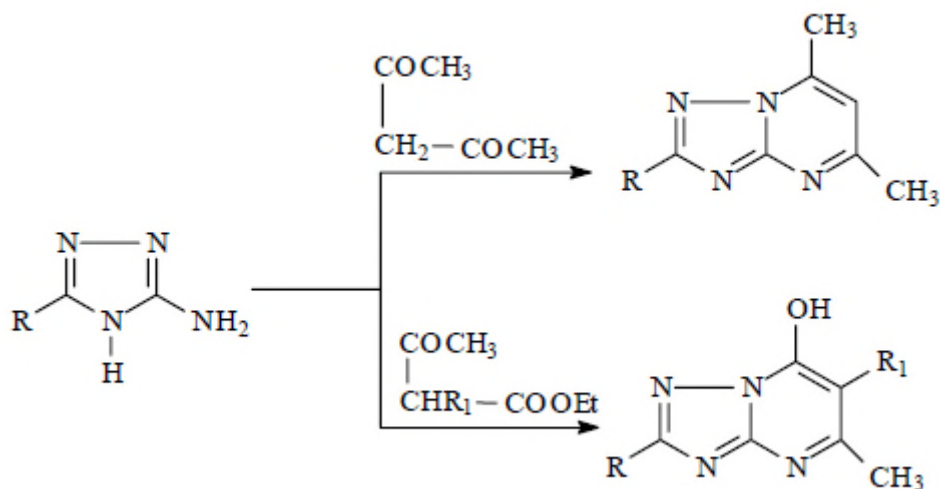


Schéma 14 : synthèse d'analogues de la 2-pyridyl-1, 2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidines

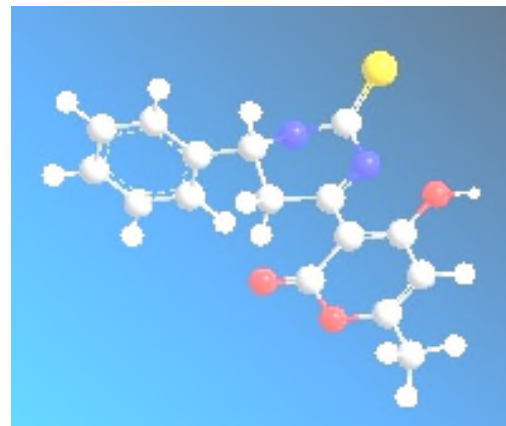
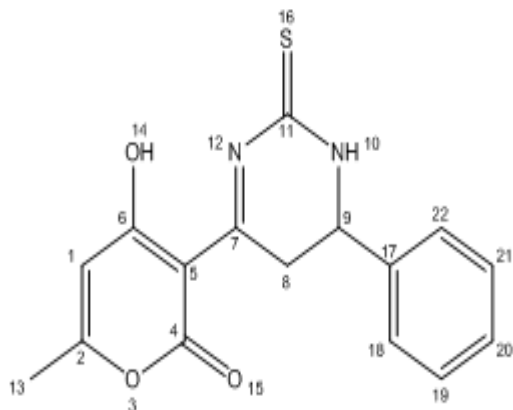




## **CHAPITRE III**

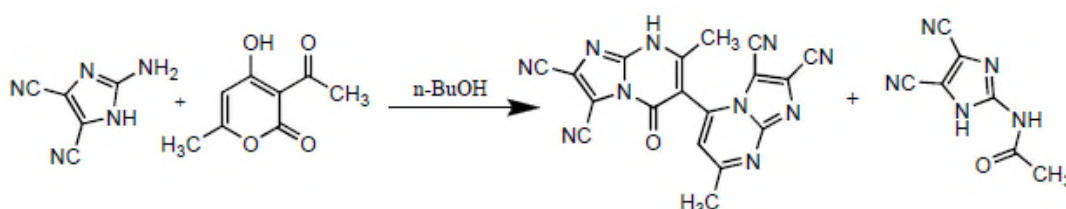
### **Synthèse des Structures Pyrimidinique à Partir Du DHA**

Nous rapportons dans ce chapitre la synthèse de structure pyrimidine (4-hydroxy-6-méthyl-3-(6-phényl-2-thioxo-1, 2, 5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-2H-pyran-2-one) à Partir de l'acide déhydroacétique .

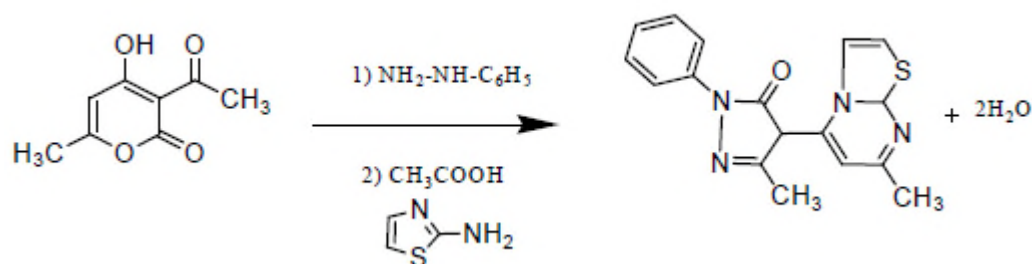


### III-1- Aperçu bibliographique:

**a)-** Une synthèse récente utilisant l'acide déhydroacétique subit l'ouverture du cyclepyronique sous l'action d'agents binucléophiles. Cette réaction donne un mélange dedeux produits [100] dont la pyrimidine qui a été séparée par chromatographie surcolonne de silice.

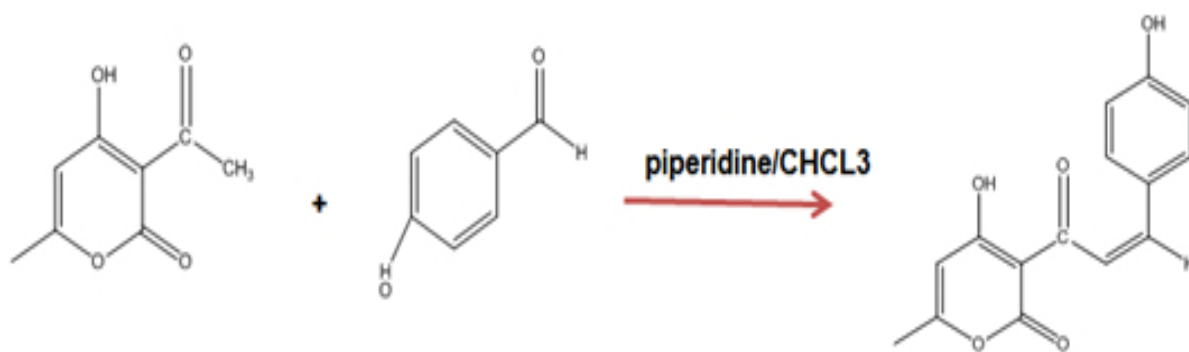


**b)-** La pyrazolidénethiazolopyrimidine, est obtenue par action de l'acétoacetylpyrazole sur l'aminothiazole à reflux dans le butanol selon la réaction suivante [101]



### III-2-Préparation de Composé 1(4-hydroxy-6-methyl-3-(3-phenylacryloyl)-2H-pyran-2-one) :

Nous avons fait réagir le benzaldéhyde sur l'acide déhydroacétique au reflux dans le pipéridine et le chloroforme. La réaction conduit à 4-hydroxy-6-methyl-3-(3-phenylacryloyl)-2H-pyran-2-one (Composé 1).




#### III-2-1- Action de benzaldéhyde sur le DHA :

Afin d'étudier le comportement de l'acide déhydroacétique vis-à-vis de benzaldéhyde; une solution, contenant du pipéridine, chloroforme, DHA, et benzaldéhyde, quantité équimolaire, est laissée sous agitation magnétique et à reflux pendant 4 h, puis à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité

#### III-2-2- Les Données physiques de Composé 1:

Les rendements et les points de fusion de composé 1 ainsi formés sont donnés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Données physiques de composé 1**

Composé	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps de la réaction (h)	solubilité	Photo
<u>1</u>	21.38	[188-192]	4	CHCl <sub>3</sub> /CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	

**III-3- Obtention de structure pyrimidine 2(4-hydroxy-6-methyl-3-(6-phenyl-2-thioxo-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-2H-pyran-2-one) :**


**III-3-1- Préparation de la structure pyrimidine**

Si on fait réagir pendant 4 heures le composé préparé 1 avec 1 équivalent de la thiourée au reflux dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique (20 ml), on isole le composé 2, après avoir évaporé le solvant et repris le résidu à l'éther.

**III-3-2- Les Données physiques de composé 2:**

Les rendements et les points de fusion de composé 2 ainsi formés sont donnés dans le tableau 3.

**Tableau 3 : Données physiques de composé 2**

<b>Composé</b>	<b>Rdt (%)</b>	<b>Pf (°C)</b>	<b>Temps de la réaction (h)</b>	<b>solubilité</b>	<b>Photo</b>
<b><u>2</u></b>	<b>67.27</b>	<b>&gt;260</b>	<b>5</b>	<b>DMSO</b>	

### **III-3-3- Analyse spectroscopique**

Le composé a été caractérisé par RMN <sup>13</sup>C à 300MHz dans le CDCl<sub>3</sub>.

La structure du produit est confirmée par les données ci-dessous

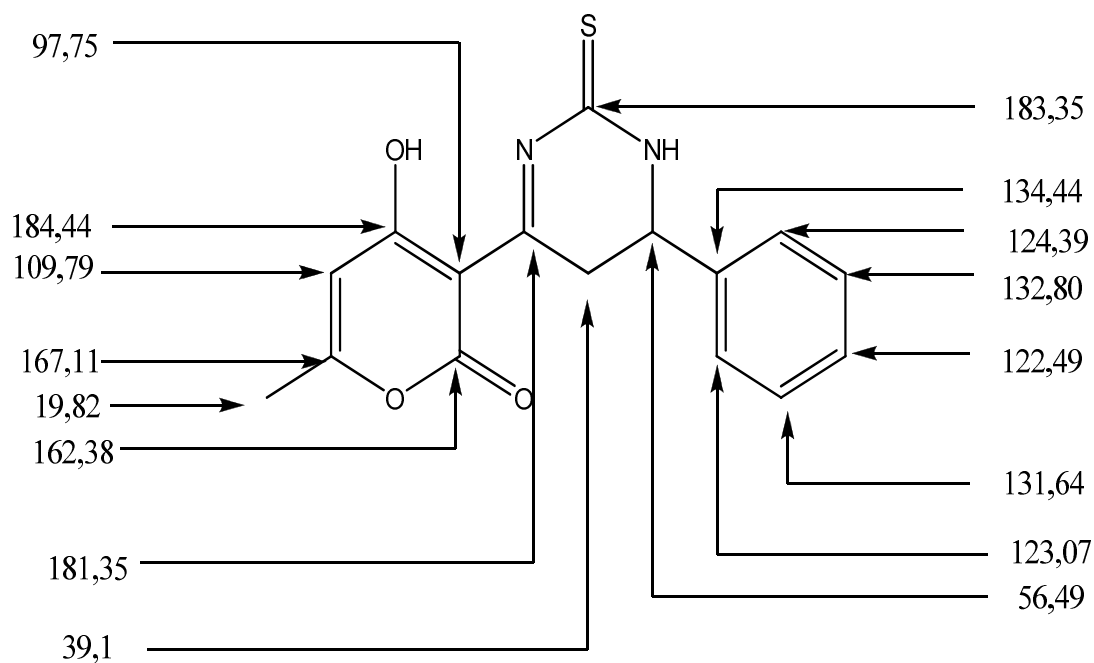
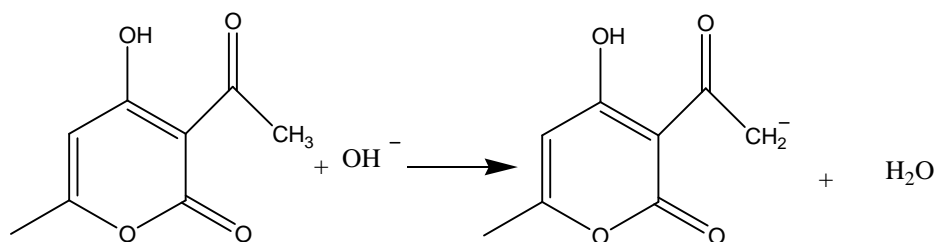
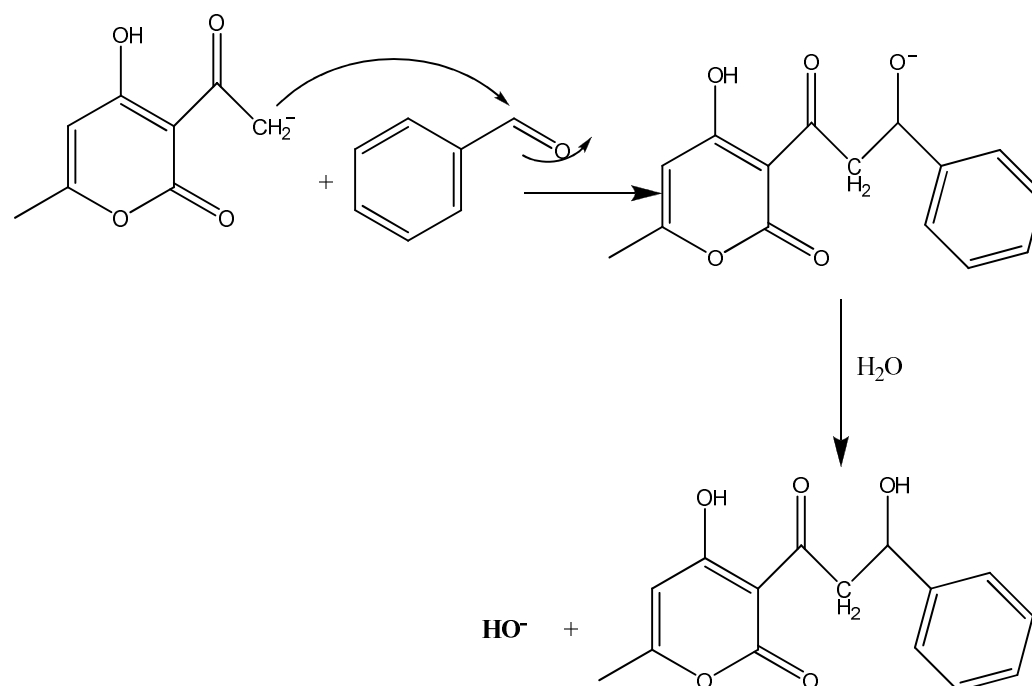


Schéma15: Déplacements chimique de Spectre  $^{13}\text{C}$  de composé 2 ( $\delta$  en ppm)

### III-4-Discussion sur le mécanisme de la réaction:

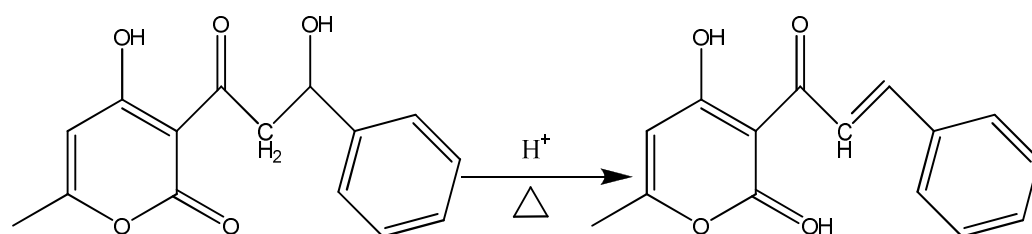
a)- composé 1 : En milieu basique ( $\text{OH}^-$ ) 2 l'aldéhyde et l'acide déhydroacétique peuvent s'additionner pour donner un aldol à basse température ( $5^\circ\text{C}$ ).



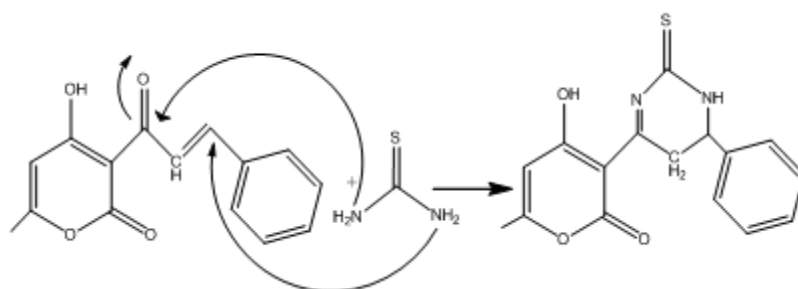


**Schémas16 : mécanisme de la réaction (étape 1)**

À température plus élevée, il se produira une crotonisation de l'aldol (l'aldol se déshydrate en donnant une Crotone).



**b)- composé 2 :**



**Schéma17 : mécanisme de la réaction (étape 2)**

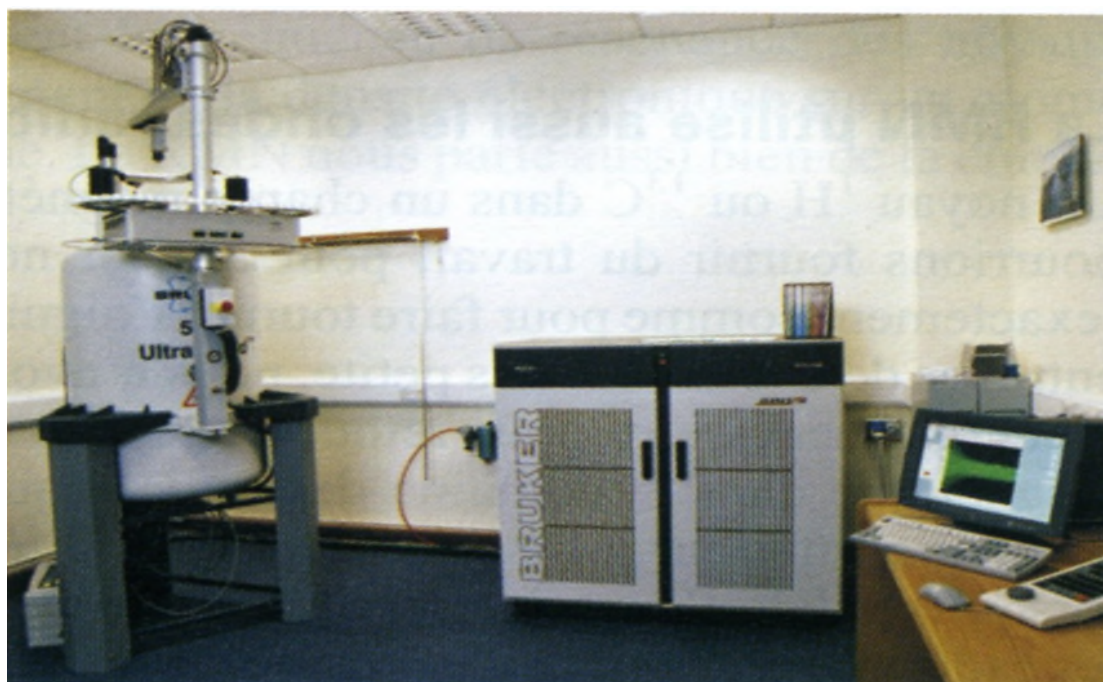


**PARTIE EXPERIMENTALE**



## **PARTIE EXPERIMENTALE**

- \*- Les spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  ont été effectués sur un spectromètre Bruker t AC300MHz les déplacements chimiques sont donnés en ppm.  
CDCl<sub>3</sub> (raie centrale à 77,16 ppm).  
DMSO-d<sub>6</sub> (raie centrale à 39,52 ppm).



*Photo1 : spectromètre Bruke*

- \*- Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc Köfler.

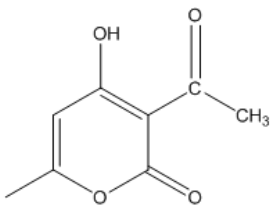
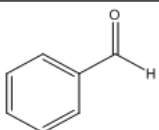
Composé 1

\*- **Nomenclature:** 4-hydroxy-6-methyl-3-(3-phenylacryloyl)-2H-pyran-2-one

Photo 2 : Composé 1

\*- **Préparation :** on a préparé les réactifs selon le tableau suivant :

Tableau 4 : préparation des réactifs

Tableau des réactifs :					
Composé	Formule brute	M (g / mol)	m (g)	n (mol)	E (eq)
 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one	$C_8H_8O_4$	168,15	3,0000	0,0178	1
 benzaldehyde	$C_7H_6O$	106,12	1,8933	0,0178	1

**\*-Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100ml, on introduit 3.0g (0.0178mole) d'acide déhydroacétique, 1.893g (0.0178mole) de benzaldéhyde, 20 goutte de pipéridine, et 60ml de chloroforme . Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique à reflux pendant 4h. , puis à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité. On a filtré le précipité obtenu. Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol pour donner le produit **1**.

Rdt =21.38%, P.F (°C)= [188 - 192].

**Composé 2**

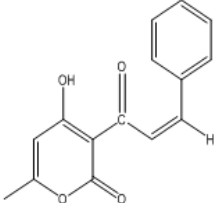
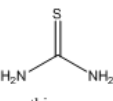
**\*- Nomenclature:** 4-hydroxy-6-methyl-3-(6-phenyl-2-thioxo-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-2H-pyran-2-one



*Photo 3 : Composé 2*

**\*-Préparation :** on a préparé les réactifs selon le tableau suivant :

Tableau 5 : préparation des réactifs

02 / Tableau des reactifs :					
Composé	Formule brute	M (g / mol)	m (g)	n (mol)	E (eq)
 <p>(Z)-4-hydroxy-6-méthyl-3-(3-phénylacryloyl)-2H-pyran-2-one</p>	<b>C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>O<sub>4</sub></b>	256,25	0,5000	0,0020	1
 <p>thiourea</p>	<b>CH<sub>4</sub>N<sub>2</sub>S</b>	76,12	0,1485	0,0020	1

**\*-Mode opératoire :**

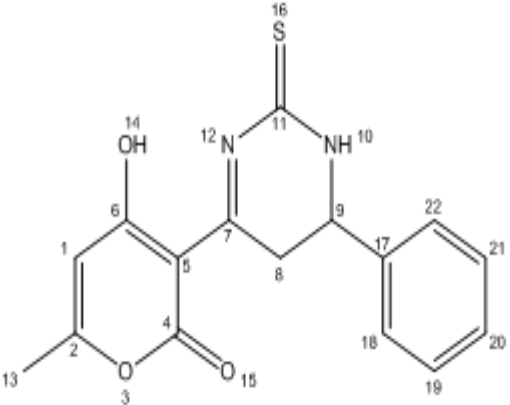
Dans un ballon de 100ml, on introduit 0.5g (0.002mole) de composé **1**, 0.1485g (0.002mole) de thiourée, et 20ml d'acide acétique. Le mélange réactionnel est porté sous agitation magnétique à reflux pendant 4h. , puis à température ambiante jusqu'à formation d'un précipité. On a filtré le précipité obtenu. Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol pour donner le produit **2**.

**Rdt =67.27%, P.F (°C)>260.**

**\*-RMN <sup>13</sup>C**

Les résultats de l'analyse RMN <sup>13</sup>C sont répertoriés dans le tableau suivant :

**Tableau 6 : Déplacements chimique en RMN <sup>13</sup>C du composé 2.**

N°	Déplacements chimique $\delta$ (ppm)	Structure
<b>C<sub>1</sub></b>	109.79	
<b>C<sub>2</sub></b>	167.04	
<b>C<sub>4</sub></b>	162.38	
<b>C<sub>5</sub></b>	97.75	
<b>C<sub>6</sub></b>	184.44	
<b>C<sub>7</sub></b>	181.35	
<b>C<sub>8</sub></b>	39.1	
<b>C<sub>9</sub></b>	56.49	
<b>C<sub>11</sub></b>	183.35	
<b>C<sub>13</sub></b>	19.82	
<b>C<sub>17</sub></b>	134.44	
<b>C<sub>18</sub></b>	123.07	
<b>C<sub>19</sub></b>	131.64	
<b>C<sub>20</sub></b>	122.49	
<b>C<sub>21</sub></b>	132.80	
<b>C<sub>22</sub></b>	124.39	



## **Conclusion**

Nos travaux de thèse ont portés sur l'étude et le développement de nouvelles méthodologies de synthèse, originale et aisée permettant l'accès à différents dérivés pyrimidiniques diversement fonctionnalisés.

Ce travail est composé de deux étapes, la première a été consacrée pour la préparation de l'intermédiaire 1 (4-hydroxy-6-méthyl-3-(3-phénylacryloyl)-2H-pyran-2-one) ; la deuxième est, quant à elle, consacrée à l'utilisation de l'intermédiaire pour accéder à un motif pyrimidine porteur d'un résidu pyronique (4-hydroxy-6-méthyl-3-(6-phényl-2-thioxo-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-2H-pyran-2-one), après condensation avec la thiourée dans des conditions opératoires pratiquement faciles.

Nous avons confirmé la structure 2 par méthodes spectroscopiques.

Les résultats obtenus permettent de confirmer l'intérêt de l'acide déhydroacétique dans la synthèse des composés pyrimidiniques.

## ***Référence Bibliographique***

- [1]. Brown, D. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A.R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1996; Vol 3, Chapter 2.13.
- [2]. Ahluwalia, V. K.; Kaila, N.; Bala, S. *Indian J. Chem.* 1987, 26B, 700.
- [3]. El-Hashash, M. A.; Mahmoud, M. R.; Madboli, S. A. *Indian J.Chem.* 1993, 32B, 449.
- [4]. Keutzberger, A.; Gillessen, J. *Arch. Pharm.* 1985, 318, 370.
- [5]. (a) Brown, D. J. In *The Pyrimidines*; Weissberger, A., Ed.; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley Interscience: New York, 1970; Vol. 16;  
(b) Lister, J. H. In *Fused Pyrimidines, Part II, The Purines*; Weissberger, A., Taylor, E. C., Eds.; *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley Interscience: New York, 1971; Vol.24;  
(c) Hoffmann, M. G. In *Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie*; Schaumann, E., Ed.; G. Thieme: Stuttgart, 1996; Vol. E9;  
(d) Hurst, D. T. In *An Introduction to the Chemistry and Biochemistry of Pyrimidines, Purines and Pteridines*; Wiley: Chichester, 1980;  
(e) Bojarski, J. T.; Mokrosz, J. L.; Bartoń, H. J.; Paluchowska, M. H. *Adv. Heterocycl. Chem.* 1985, 38, 229;  
(f) Brown, D. J. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1984; Vol. 3; Chapter 2.13.
- [6]. Ichikawa, E.; Kato, K.; *Cur. Med. Chem.* ;2001,8,385.
- [7]. Mitchell, H. K.; Snell, E. E.; Williams, R. J. *J. Am. Chem.Soc.* 1941, 63, 2284.
- [8]. Scott, J. M.; Weir, D. G.; Kirke, P. N. *Folate and Neural Tube Defects. In Folate in Health and Disease*; Bailey, L.B., Ed.; Marcel Dekker: New York, 1995; pp 329–360.
- [9]. (a) Taylor, E. C.; Palmer, D. C.; George, T. J.; Fletcher, S.R.; Tseng, C. P.; Harrington, P. J.; Beardsley, G. P. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 4852;  
(b) DeGraw, J. I.; Christie, P. H.; Colwell, W. T.; Sirotnak, F. M. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 320;  
(c) Borrell, J. I.; Teixido, J.; Matallana, J.L.; Martinez-Teipel, B.; Colominas, C.; Costa, M.; Balcells, M.; Schuler, E.; Castillo, M. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 2366.
- [10]. Grivsky, E. M.; Lee, S.; Sigel, C. W.; Duch, D. S.; Nichol, C. A. *J. Med. Chem.* 1980, 23, 327.
- [11]. (a) Matsumoto, J.; Minami, S. *J. Med. Chem.* 1975, 18, 74;  
(b) Suzuki, N. *Chem. Pharm. Bull.* 1980, 28, 761;  
(c) Oakes, V.; Rydon, N. H. *J. Chem. Soc.* 1956, 4433;  
(d) DeGraw, J. I.; Kisliuk, R. L.; Gaumont, Y.; Baugh, C. M. *J. Med. Chem.* 1974, 17, 470; Zakharov, A. V.; Gavrilov, M. Yu.; Novoselova, G. N.; Vakhnin, M. I.; Konshin, M.E. *Khim.-Farm. Zh.* 1996, 30, 39.



- [12]. Deyanov, A. B.; Niyazov, R. K.; Nazmetdinov, F. Y.; Syropyatov, B. Y.; Kolla, V. E.; Konshin, M. E. *Khim.-Farm. Zh.* 1991, 25, 26.
- [13]. Heckler, R. E.; Jourdan, G. P. *Eur. Patent* 1991, 414 386; *Chem. Abstr.* 1991, 115, 71630.
- [14]. Brown, H.C., et al., in Baude, E.A. and Nachod, F.C., *Determination of Organic Structures by Physical Methods*, Academic Press, New York, 1955.
- [15]. Mizzoni, R. H. and Spoerri, P. E., / *Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 1873; Horning, R. H. and Amstutz, E. D., / *Org. Chem.*, **1955**, 20, 707; Atkinson, C. M. and Sharpe, C. J., / *Chem. Soc.* **1959**, 3040.
- [16]. Marcelis, A. T. M. and van der Plas, H. C., *Heterocycles*, **1985**, 23, 683; Birkofer, L. and Hansel, E., *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 3154; Boger, D. L. and Patel, M., *J. Org. Chem.*, **1988**, 52, 1405; Sakamoto, T., Funami, N., Kondo, Y., and Yamanaka, H., *Heterocycles*, **1991**, 32, 1387.
- [17]. South, M. S., Jakuboski, T. L., Westmeyer, M. D., and Dukesherer, D. R., *Org. Chem.*, **1996**, 61, 8921.
- [18]. Kenner, G. W., Lythgoe, B., Todd, A. R., and Topham, A., / *Chem. Soc.* **1943**, 388.
- [19]. Burgess, D. M., / *Org. Chem.*, **1956**, 21, 97; VanAllan, J. A., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 245.
- [20]. Foster, H. M. and Snyder, H. R., *Org. Synth., Coll. Vol. IV*, **1963**, 638; Crosby, D. G., Berthold, R. V., and Johnson, H. E., *ibid.*, Vol. V, **1973**, 703.
- [21]. Bredereck, H., Gompper, R., and Morlock, G., *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 942; Bredereck, H., Gompper, R., and Herlinger, H., *Chem. Ber.*, **1958**, 91, 2832.
- [22]. Papet, A.-L. and Marsura, A., *Synthesis*, **1993**, 478.
- [23]. Davidson, D. and Baudisch, O., / *Am. Chem. Soc.* **1926**, 48, 2379; Hunt, R. R., McOmie, J. F. W., and Sayer, E. R., / *Chem. Soc.* **1959**, 525; Maggiolo, A., Phillips, A. P., and Hitchings, G. H., / *Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 106; Kenner, G. W., Lythgoe, B., Todd, A. R., and Topham, A., / *Chem. Soc.* **1943**, 388.
- [24]. Bredereck, H., Effenberger, F., and Schweizer, E. H., *Chem. Ber.*, **1962**, 95, 803.
- [25]. Takagi, K., Bajnati, A., and Hubert-Habert, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1990**, 660.
- [26]. Ziegenbein, W. and Franke, W., *Angew. Chem.*, **1959**, 71, 628.
- [27]. Bredereck, H., Herlinger, H., and Renner, J., *Chem. Ber.*, **1960**, 93, 230; Bredereck, H., Herlinger, H., and Schweizer, E. H., *ibid.*, 1208; Mosti, L., Menozzi, G., and Schenone, P., / *Heterocycl. Chem.*, 1983, 20, 649.

- [28]. Gupton, J. T., Gall, J. E., Riesinger, S. W., Smith, S. Q., Bevirt, K. M., Sikorski, J. A., Dahl, M. L., and Arnold, Z., / *Heterocycl. Chem.*, **1991**, 25,1281.
- [29]. De Pasquale, R. J., / *Org. Chem.*, **1977**, 42, 2185.
- [30]. Butters, M., / *Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 1369.
- [31]. Reichardt, C. and Schagerer, K., *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1982**, 530.
- [32]. Ch. II in 'o-Aminonitriles', Taylor, E. C. and McKillop, A., *Adv. Org. Chem.*, **1970**, 7, 79
- [33]. 'Heterocyclic / $\beta$ -enaminoesters, versatile synthons in heterocyclic synthesis', Wamhoff, H., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1985**, 38, 299.
- [34]. Dickey, J. B. and Gray, A. R., *Org. Synth., Coll. Vol. II*, **1943**, 60.
- [35]. Shimo, K. and Wakamatsu, S., / *Org. Chem.*, **1959**, 24, 19.
- [36]. Boger, D. L., Schumacher, J., Mullican, M. D., Patel, M., and Panek, J. S., / *Org. Chem.*, **1982**, 47, 2673; Boger, D. L. and Menezes, R. F., *ibid.*, **1992**, 57, 4331.
- [37]. Shaw, G. and Warrenner, R. N., / *Chem. Soc.*, **1958**, 157.
- [38]. Hronowski, L. J. J. and Szarek, W. A., *Can. J. Chem.*, **1985**, 63, 2787.
- [39]. Martinez, A. G., Fernandez, A. H., Jimenez, F. M., Fraile, A. G., Subramanian, L. R., and Hanack, M., / *Org. Chem.*, **1992**, 57, 1627; Herrera, A., Martinez, R., Gonzalez, B., Illescas, B., Martin, N., and Seoane, C, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 4873.
- [40]. Blake, K. W., Porter, A. E. A., and Sammes, P. G., / *Chem. Soc, Perkin Trans. I*, **1972**,2494.
- [41]. Flament, I. and Stoll, M., *Helv. Chim. Ada*, **1967**, 50, 1754.
- [42]. Bradbury, R. H., Griffiths, D., and Rivett, J. E., *Heterocycles*, **1990**, 31, 1647.
- [43]. Muehlmann, F. L. and Day, A. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 242.
- [44]. Weijlard, J., Tishler, M., and Erickson, A. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1945**, 67, 802.
- [45]. Jones, K., Keenan, M., and Hibbert, F., *Synlett*, **1996**, 509; Keenan, M., Jones, K., and Hibbert, F., *Chem. Commun.*, **1997**, 323.
- [46]. Poulin L., Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures de l'Université Laval pour l'obtention du grade de maître ès sciences en biochimie, 2005
- [47]. K. A. Potts, R. Dugas, C.R. Surapaneni, *J. Heterocycl. Chem.*, 10 821, **1973**.
- [48]. Compton, D. R.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 5681.

- [49]. Compton, D. R.; Sheng, S.; Carlson, K. E.; Rebacz, N. A.; Lee, I. Y.; Katzenellenbogen, B. S.; Katzenellenbogen, J.A. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 5872.
- [50]. Zhou, H. B.; Sheng, S.; Compton, D. R.; Kim, Y.; Joachimiak, A.; Sharma, S.; Carlson, K. E.; Katzenellenbogen, B.S.; Nettles, K. W.; Greene, G. L.; Katzenellenbogen, J. A. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 399.
- [51]. Hong JC, Kahan BD. Immunosuppressive agents in organ transplantation: past,present, and future. *Semin Nephrol* 2000;20:108-25.
- [52]. Todd., A. R. and Bergel, F., *. Chem. Soc*, **1937**, 364.
- [53]. Herdewijn, P., De Clerq, E., Balzarini, J., and Vandehaeghe, H., *. Med. Chem.*, **1985**,28, 550.
- [54]. 'Pteridine Chemistry', Pfleiderer, W. and Taylor, E. C, Eds., Pergammon Press, London,**1964**; 'Pteridines. Properties, reactivities and biological significance', Pfleiderer, W., *.Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 583.
- [55]. For reviews see *. Biol. Inorg. Chem.*, **1997**, 2, 772, 773, 782, 786, 790, 797, 804, 810, and817.
- [56]. Waring, P. and Armarego, W. L. F., *Aust. J. Chem.*, **1985**, 38, 629.
- [57]. Taylor, E. C, Perlman, K. L., Sword, I. P., Sequin-Frey, M., and Jacobi, P. A., *. Am.Chem. Soc*, **1973**, 29, 3610.
- [58]. Cook, A. H., Heilbron, L, and Smith, E., *. Chem. Soc*, **1949**, 1440.
- [59]. (a) Yadav, L. D. S.; Rai, A.; Rai, V. K.; Awasthi, C. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 687;  
(b) Yadav, L. D. S.; Awasthi, C.; Rai, V. K.; Rai,A. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8033;  
(c) Yadav, L. D. S.; Rai, V. K. *Tetrahedron* 2007, 63, 6924; (d) Yadav, L. D. S.; Rai, V. K. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 395;  
(e) Yadav, L. D. S.; Yadav, S.;Rai, V. K. *Green Chem.* 2006, 8, 455;  
(f) Yadav, L. D. S.; Yadav, S.;Rai, V. K. *Tetrahedron* 2005, 61, 10013.
- [60]. (a) Yadav, L. D. S.; Rai, A.; Rai, V. K.; Awasthi, C. *Synlett* 2007,1905; (b) Yadav, L. D. S.; Awasthi, C.; Rai, V. K.; Rai, A. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 4899.
- [61]. *Renewable Bioresources: Scope and Modification for Non-Food Applications*; Stevens, C. V., Verhe', R. G., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, England, 2004.
- [62]. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* 1893, 23, 360.
- [63]. (a) Kappe, C. O. *Tetrahedron* 1993, 49, 6937; (b) Kappe, C. O. *Acc. Chem. Res.* 2000, 33, 879; (c) Kappe, C. O.; Stadler, A. *Org. React.* 2004, 63, 1.

- [64]. (a) W. G. Rewcastle, D. B. Palmer, A. M. Thompson, A. J. Bridges, D. R. Cody, H. R. Zhou, D. W. Fry, A. McMichael, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, 39 (1996) 1823–1835;  
(b) Brown, T.B.; Stevens, M.F.. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, (1975) 1023.  
(c) A. M. Thompson, A. J. Bridges, D. W. Fry, A. J. Kraker, W. A. Denny, *J. Heterocyclic Chem.*, 38 (1995) 3780–3788;  
(d) J. C. Liu, H. W. He, M. W. Ding, *Helv Chim Acta*, 90 (2007) 1337-1343.
- [65]. Dorokhov, V. A.; Baranin, S. V.; Dib, A.; Bogdanov, V.S.; Yakovlev, I. P.; Stashina, G. A.; Zhulin, V. M. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci. (Engl. Transl.)* 1990, 39, 1918–1923.
- [66]. Roma, G.; DiBraccio, M. B.; Albi, A.; Mazzei, M.; Ermili, A. *J. Heterocyclic Chem.* 1987, 24, 329.
- [67]. J. Fifani, E.M. Essassi, *Bull. Soc. Chim. Belg* 96 (1987) 63.
- [68]. I. Hmamsi, J. Fifani, E.M. Essassi, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 103 (1994) 1003.
- [69]. (a) El Abbassi M., Fifani J. et Essassi E.M., *Bull. Soc. Chim. Belg.* 96 (1987) 225 ; (b) *Bull. Soc. Chim. Fr.* 127 (1990) 117..
- [70]. R.E. Chipkin, J.T. Witkowshi, *PCT Int. Appl. WO* 85 (02) (1986) 846.
- [71]. K. Hirai, M. Tsutsuminchi, *Jpn Kokai Tokyo Koho TP* 61 (57) (1986) 587.
- [72]. W. Gauss, H. Herlinger, H. Thomas, M. Plempel, *S. Afr* (68 05030) (1969).
- [73]. W. Gauss, H. Herlinger, M. Plempel, *Belg.* (016) (1971).
- [74]. N.R. Person, C.M. Carson, *PCT. Int. Appl. WO* 89 (10) (1989) 368.
- [75]. J.V. Ran, D.S. Kushwaha, L. Mishra, *Ind. J. Chem., Sect (B* 28(3)) (1989) 242.
- [76]. L.K. Thomson, B.B. Ranswany, A. Seymour, *Can. J. Chem.* 55 (1971) 878.
- [77]. J.-M. Salas, M.-A. Romero, A.B. Rahmani, *Acta Crystallogr. (C* 50) (1954) 510.
- [78]. J.-M. Salas, M.-A. Romero, D.J. Williams, *Trans. Met. Chem. Int* 18 (6) (1993) 595.
- [79]. M. El Abbassi, J. Fifani, E.M. Essassi, *Tetrahedron Lett.* 28 (1987) 1389.
- [80]. E.M. Rakib, M. BENCHIDMI, E.M. Essassi, A. El Bouadili, M. Visseaux, M. Dolors Pujol, *Heterocycles* 53 (2000) 2617.
- [81]. A. El Kihel, M. BENCHIDMI, E.M. Essassi, R. Danion-Bougot, *Synth. Commun.* 29 (1999) 2435.
- [82]. B. El Otmani, A. El Hakmaoui, E.M. Essassi, J. Fifani, A. Gueffier, *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser IIc* (4) (2001) 285.

- [83]. A. Monge, V. Martinez-Merino, M.A. Simon, C. Sanmartin, J. Heterocycl.Chem. 29 (1992) 1545e1549.
- [84]. Ozdowska, Zofia; Szczycinski, Bohdan. Roczniki Chemii 1976, 50, 1771-5.
- [85]. Ozdowska, Zofia; Szczycinski, Bohdan. Roczniki Chemii 1976, 50, 1777-80.
- [86]. Sanfilippo, P. J.; Urbanski, M.; Williams, L.; Press, J. B.; Katz, L. B.; Shriver, D. A.; Fernandez, J. A.; Shatynski, D.; Offord, S. J. European Journal of Medicinal Chemistry 1992,27, 655-661.
- [87]. Benderitter Pascal , L'Université Louis Pasteur de Strasbourg I ,2006 ,53
- [88]. Liebeskind, Jiri Srogland Lanny S. Organic Letters 2002, 4, 979-981.
- [89]. Ohno, Sachio; Mizukoshi, Kiyoshi; Komatsu, Osamu; Kuno, Yasuo; Nakamura, Yoshiki; Kato, Eiichi; Nagasaka, Mitsuaki. Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1986, 34, 4150-4165.
- [90]. Meisel, E. Kretzschmar and P. Pharmazie 1988, 43, 475-476.
- [91]. Bagley M. C., David D. Hughes, M. Caterina Lubinu, Eleanor A.Merritt, Paul H. Taylor and Nicholas C. O. Tomkinson. QSAR & Combinatorial Science 2004, 23, 859-867.
- [92]. Kiselyov, Alexander S. Tetrahedron Letters 2006, 47, 2941–2944.
- [93]. J. Wichmann, G. Adem, S. Kolczewski, V. Mutel, T. Woltering, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 1573, **1999**.
- [94]. M. M. F. Ismail, Al-Azhar. *J. Pharma. Sciences*, 23, 1, **1999**.
- [95]. V. Peesapati, K. Anuradha, P. Sreelakshmi, *Synth. Commun.* 29(24), 4381, **1999**.
- [96]. R. V. Chambhare, B. G. Khadse, A. S. Bobde, R. H. Bahekar, *Europ. J. Med. Chem.* 38, 89, **2003**.
- [97]. P. G. Baraldi, H. El-Kashef, A. –R. Farghaly, P. Vanelle, F. Fruttarolo, *Tetrahedron* 60, 5093, **2004**.
- [98]. C. F. Mainkur, *Ger. Pat.* 951, 992, [CA53, 4314], **1956**.
- [99]. V. J. Ram, D. S. Kushwaha, L. Mishra, *Indian J Chem*, 28B, 242, **1989**.
- [100]- V. A. Chuiguk, A. M. Khmaruk, *Ukr. Khim. Zh.* 41, 186 [CA83, 9972], **1975**.
- [101]- B. DJerrai, E.M.Essassi, J. Fifarri , M. Pierrot, *Actacryst*, ES7, 0500-0501, **2001**.

**Résumé :** Ce travail est composé de deux étapes, la première a été consacrée pour la préparation de l'intermédiaire **1** (4-hydroxy-6-methyl-3-(3-phenylacryloyl)-2H-pyran-2-one) ; la deuxième est, quant à elle, consacrée à l'utilisation de l'intermédiaire pour accéder à un motif pyrimidine porteur d'un résidu pyronique (4-hydroxy-6-methyl-3-(6-phenyl-2-thioxo-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-2H-pyran-2-one), après condensation avec la thiourée dans des conditions opératoires pratiquement faciles.

Les produits obtenus ont été caractérisés par R.M.N.  $^{13}\text{C}$

**Mots clés:** DHA, thio-urée, pyrimidine

**Abstract :** This work is divided into two stages, the first has been devoted to the preparation of Intermediate 1 (4-hydroxy-6-methyl-3-(3-phenylacryloyl) 2H-pyran-2-one); the second is, in turn, dedicated to the use of an intermediary to access a pyrimidine motif bearing a 4-hydroxy-6-methyl-3-pyronique residue ((6-phenyl-2-thioxo-1, 2,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl) 2H-pyran-2-one), after condensation with thiourea under substantially operating conditions easy.

The products obtained were characterized by  $^{13}\text{C}$  NMR.

**Key words :** DHA , thio-urée , pyrimidine

**ملخص :** ينقسم هذا العمل إلى مرحلتين، الأولى تم تكريسها لتحضير المركب المرحلي (4- هيدروكسي-6-ميثيل-3- (3- فينيل أكريلويل بيران-2-ون. والمرحلة الثانية خصصت لاستخدام المركب الوسيط للوصول إلى البيريميدين المستهدف بعد التكثيف مع ثيوريا تحت شروط تجريبية في متناولنا و سهولة التحقيق .

المركبات الناتجة عوينة باستخدام الرنين المغناطيسي النووي  $^{13}\text{C}$  R.M.N.

**الكلمات المفتاحية :** حمض دي هيدرواسيتيك ، ثيوريا ، بيريميدين