



REPUBLIQUE ALGERIEENE 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

Ben Messaoud Souad

Thème

Synthèse des structures pyrimidine porteur d'un résidu pyronique

Soutenu publiquement le : 13 / 10 / 2014 devant le jury d'examen composé de :

M^{me} H.Kherkhache M.AUniversité de Djelfa.....Présidente

M^{me} S.Ben alia M.AUniversité de DjelfaExamineur

M^f 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 Noura

A mon père Belkacem

A mon grand-père Ahmed

*A mes frères : Tedjani, Faissal, Mohamed Aziz, Khalil
Ismail*

A mes gentilles sœurs : Zineb, warda, Amel

A toute la famille : Ben Messaoud, kirash, Malek, Othman.

*Ames amies : Rekaya, Hanan, Amel, Saadia, Nour lhouda, est
toutes les amies de chimie académique et professionnelles .*

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^r 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.Kherkhach de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je voudrais remercier très sincèrement S.Ben alia d'avoir accepté d'examiner ce travail.

*J'adresse mes sincères remerciements au **Prof. FODILI** 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 étude et plus particulièrement: **Abzouzi Rokia***

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.....	18

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- Obtention 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

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

Liste des Photos

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

Photo 02 : ... *Composé 1* **36**

Photo 03 : ... *Composé 2* **37**

Liste des Tableaux

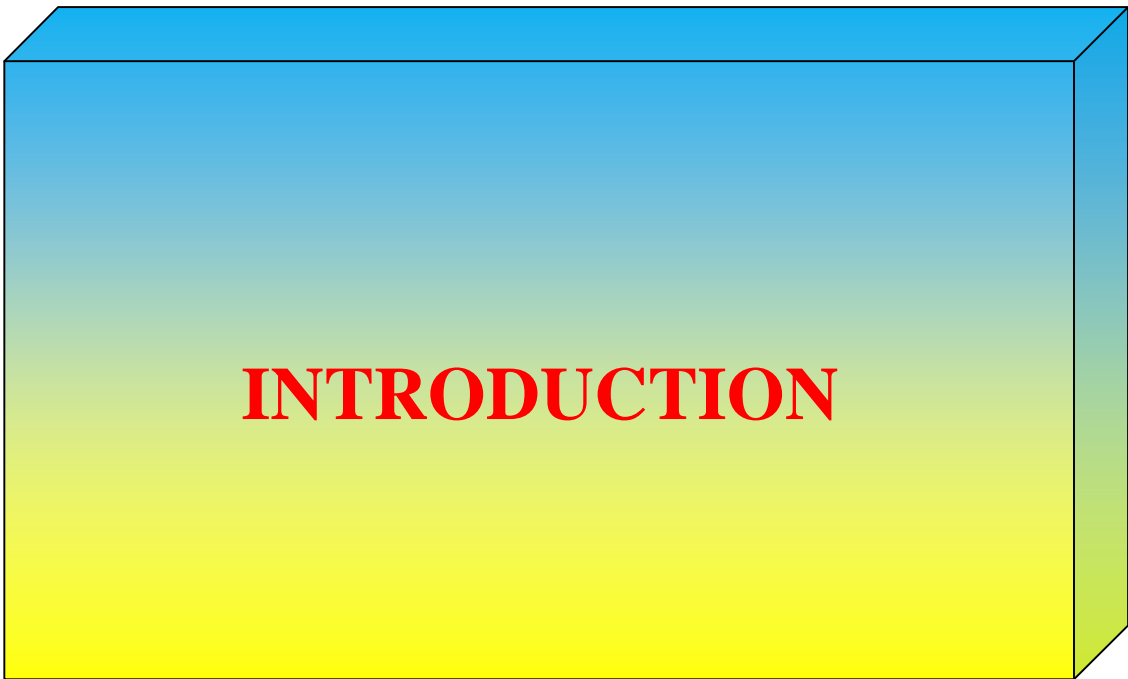
Tableau 01 : Propriétés physiques et chimiques de diazines.	04
Tableau 02 : Données physiques de composé <u>1</u>	31
Tableau 03 : Données physiques de composé <u>2</u>	32
Tableau 04 : préparation des réactifs (composé 1).	36
Tableau 05 : préparation des réactifs (composé 2).	38
Tableau 06 : <i>Déplacements chimiques δ(ppm) en RMN¹³C.</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 : molécules à intérêt biologique.	03
Figure 4: Diazines.	04
Figure5 : Ammi majus Linnaeus.	13
Figure6 :vertus thérapeutiques de pyrimidine.	14
Figure7 : pyrimidines comme antagoniste des récepteurs CRF1.....	15
Figure8 : Complex4-carboxyphénylporphyrine-acide folique	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 : CarbaBVDU est un agent antiviral.	16
Schéma 6 : Synthèse de Pyrazino [2,3-d] pyrimidines	17
Schéma 7 : synthèse de la pyrimidine en utilisant le glucose:	18
Schéma 8 : synthèse de composés triazolopyrimidines.	21
Schéma 9 : Synthèse des premiers dérivés de THP pyrimidine.	22
Schéma 10 : Cyclo condensation en présence de thiourée.	23
Schéma 11 : Synthèse du dérivé N-boc:	25
Schéma 12 : Synthèse de composés 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine.	25
Schéma 13 : Synthèse d'analogues de la 2-pyridyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines.	28
Schéma 14 : Spectre ^{13}C de composé 2 (Déplacements chimique δ (ppm)).	32
Schéma 15 : mécanisme de la réaction (étape 1).	33
Schéma 16 : mécanisme de la réaction (étape 2).	34



Introduction

Les Pyrimidine sont évaluées pas seulement pour leur chimie riche et variée, mais aussi pour de nombreuses propriétés biologiques importantes. [1] Ils représentent une large classe de composés qui ont reçu une attention considérable en raison de leur large éventail d'activités biologiques. [2-7] Plusieurs brevets rapportés sur la préparation de ces hétérocycles, les dérivés qui sont utiles comme bronchodilatateurs, anti cancer [8,9] vasodilatateurs, antiallergique, [10], antihypertenseur, [11], anti-inflammatoire et des propriétés antimicrobien [12]. Et certaines pyrimidines ont été rapportées comme étant des composés agricoles (herbicide), et activités fongicides [13], qui ont attiré notre intérêt intensément.

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 oxyri bonucléoprotéines dont sont constitués les chromosomes, et qui jouent un rôle essentiel dans la biosynthèse des protéines spécifiques à l'espèce et à l'individu.

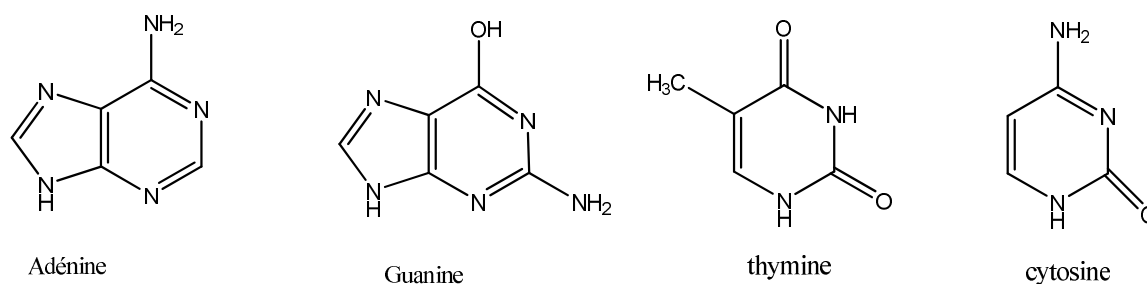


Figure 1 : bases azotées constituant les cycles glucidiques d'un acide nucléique

Ainsi la structure pyrimidinique retrouve dans quelques nucléosides et quelques antibiotiques nucléosidiques ; des nucléosides 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 [14] (figure2).

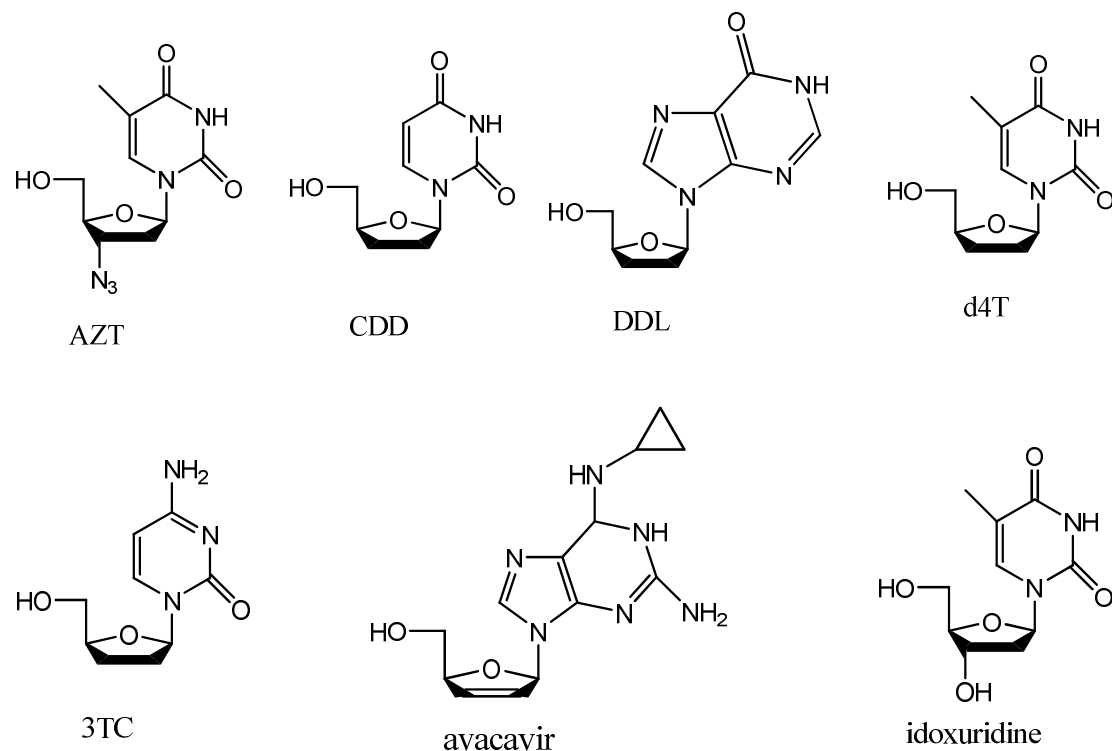
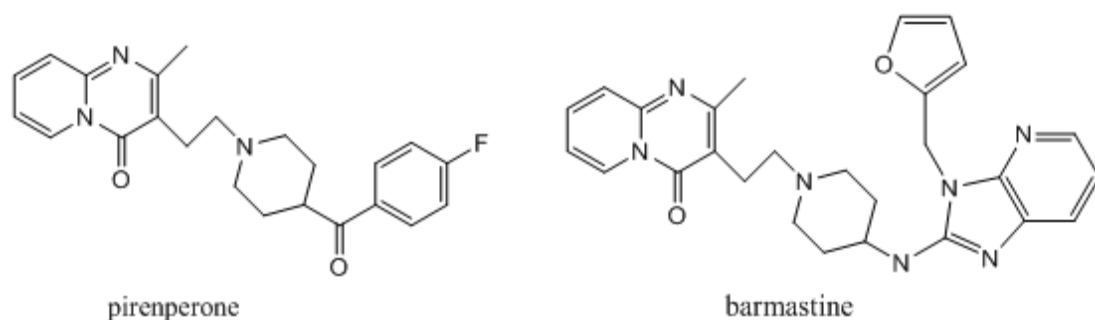


Figure 2 : Des nucléosides efficaces contre le virus du VIH.

Pour le développement de molécules d'intérêt biologique, y compris le pirenperone comme un tranquillisant [15], barmastine comme un agent antiallergique [16], un agent antiulcéreux, et l'agent antiasthmatique [17,18] (Fig.3).



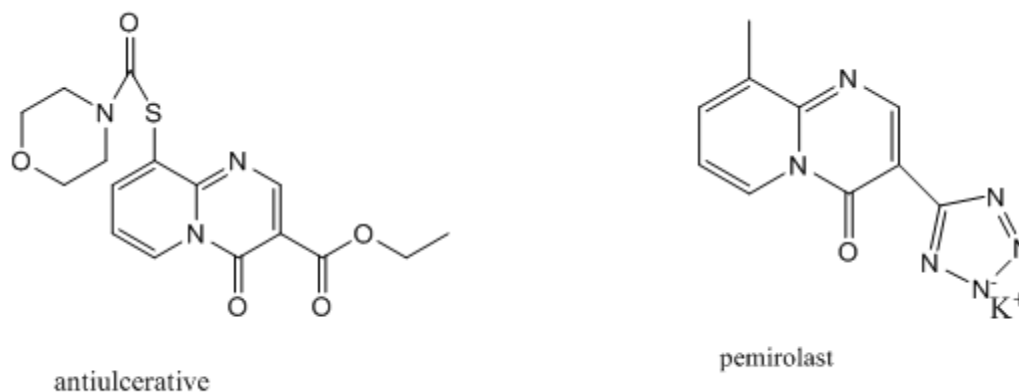


Figure 3 : molécules à intérêt biologique

L'objectif de notre travail, correspondant à l'un des axes majeurs de notre laboratoire, visait la synthèse des hétérocycles à six chaînons.

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 analysés par R.M.N.¹³C.

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

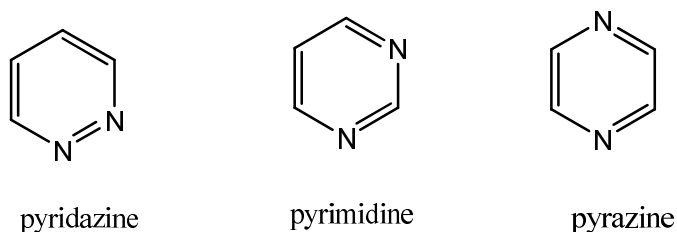


Figure 4: Diazines

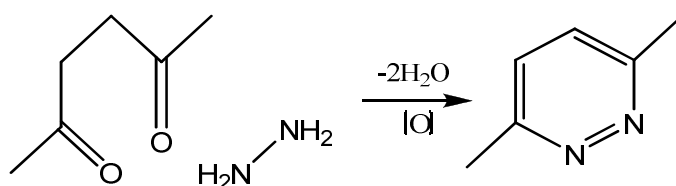
Les propriétés physiques et chimiques de diazines sont répertoriées dans le tableau suivant [19] :

Tableau1 : Propriétés physiques et chimiques de diazines

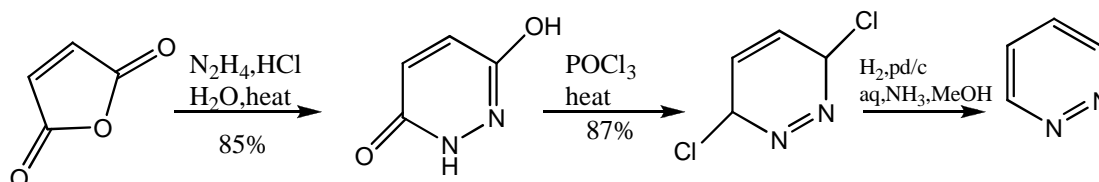
Propriétés		pyrazine	Pyrimidine	pyridazine
Propriétés chimiques	Formule brute	C ₄ H ₄ N ₂		
	Masse molaire	80.09 g/mol		
	pKa à 25 (°C)	/	1.10	/
Propriétés physiques	T° fusion(°C)	52	20–22	–8
	T° ébullition(°C)	115	123–124	208

I-2- synthèse des pyridazines

a)-De loin, la méthode la plus courante pour la synthèse d'un composé pyridazines consiste 1,4-dicarbonylé réagir avec l'hydrazine; à moins que le 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[20]



c)-Le tétrazine a des substituants électro-attracteur, mais une grande variété de substituant peut être constituée sur l'acétylène, triméthylsilyle, et triméthylétain, offrant des itinéraires de pyridazines substituées[21] n'est pas facilement disponibles par d'autres méthodes.

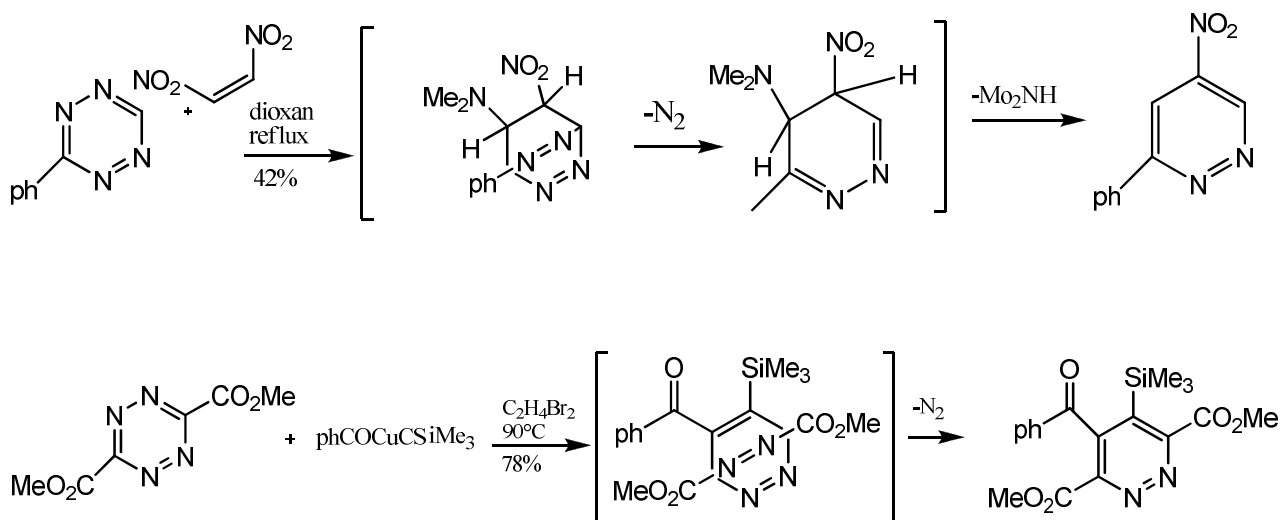
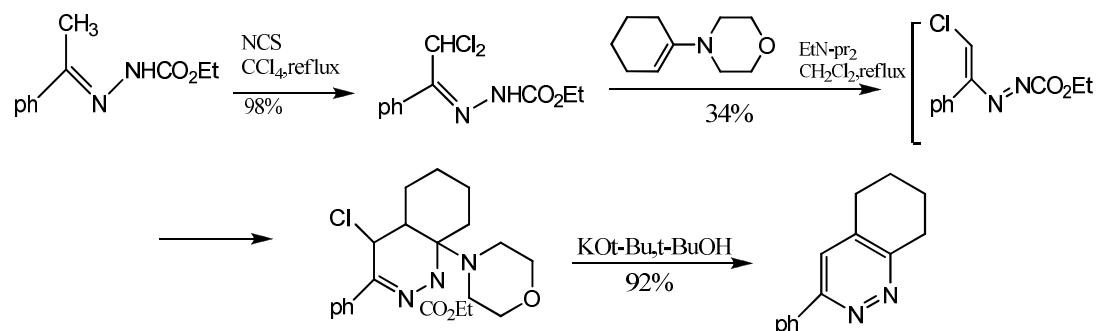


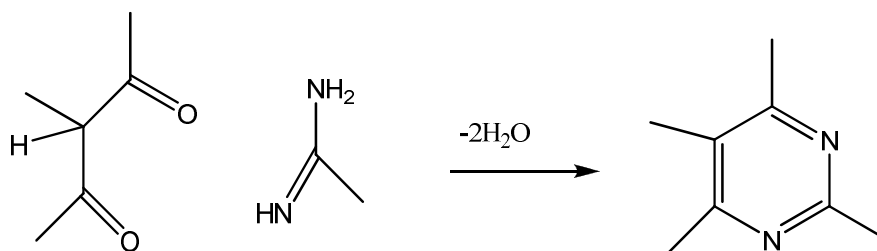
Schéma 1 : Synthèse des pyridazines substituées

d)-Di et tri halohydrzones 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[22].



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-amidaine, [23]guanidine, [24]ou une urée[25](thio-urée [26]) –orienter la substitution en C-2 dans le produit de l'hétérocycle. Ainsi que l'ammoniac[27]peuvent servir à la place de ce type d'approche.l'hétérocycle résultant portant maintenant un amino substituent, comme indiqué dans les exemples ci-dessous. [28]L'utilisation de 2-bromo-1, 1,3,3-tétraméthoxypropane fournit une voie de 5-bromopyrimidine [29]et méthane tricarboxaldéhyde réagir avec des amidines et donner le 5-formylpyrimidines. [30]

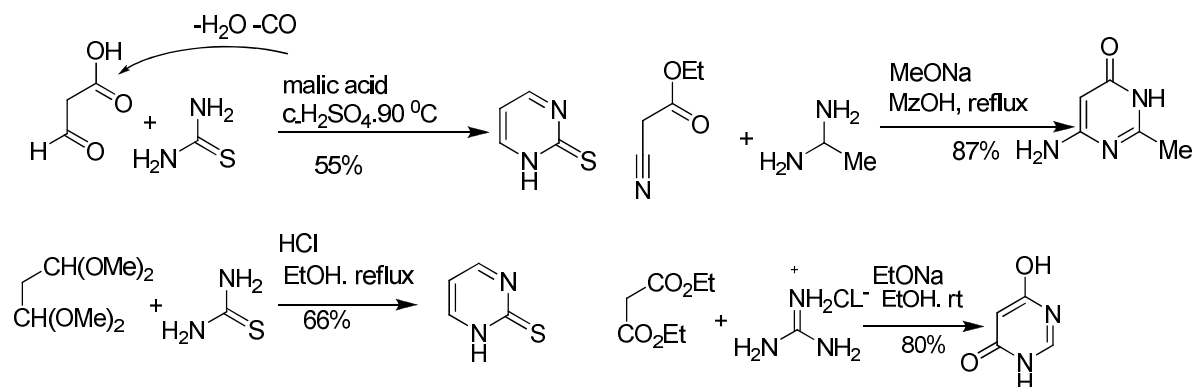
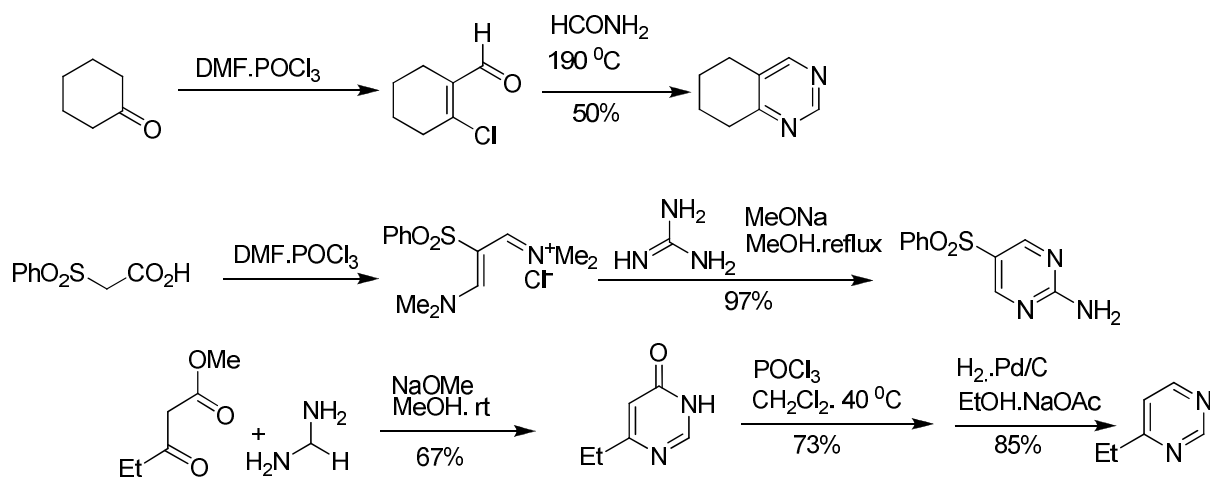


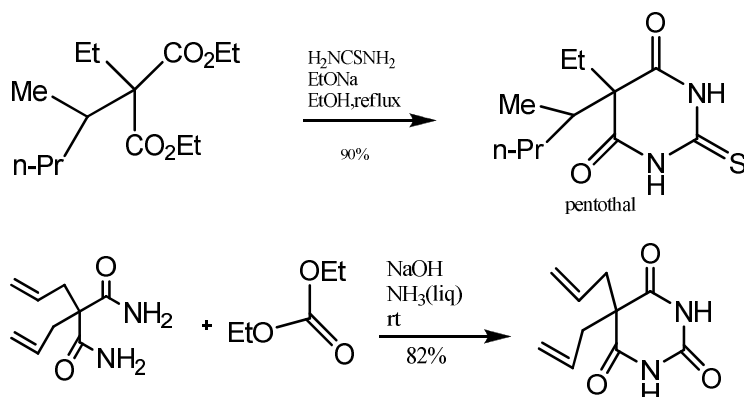
Schéma 2: Synthèse des pyrimidines

c)-D'autres synthons pour les composés 1,3-dicarbonylés qui ont été appliqués contiennent β -chloro- α , β -insaturés de cétones et d'aldéhydes, [31] β -amino- α , β -cétones insaturés, [32] Selles des vinyl amidinium [33], et acide propiolique, chacun réagit avec urée et donne l'uracile directement dans un rendement d'environ 50%. [34] 1,3-cétoesters avec de la formamidine produisent 4-pyrimidones. [35]

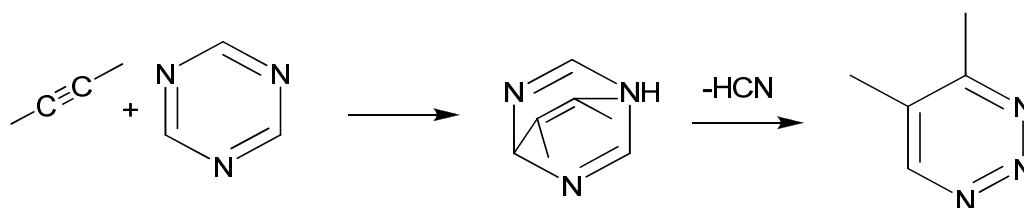
2-Aminomalondialdéhyde conduit à 5-aminopyrimidines. [36] Par analogie, les pyrimidines condensées à d'autres cycles, par exemple de quinazolines, peuvent être réalisées à partir de ortho-aminonitriles [37] et, en général, à partir de β -enamino esters [38]



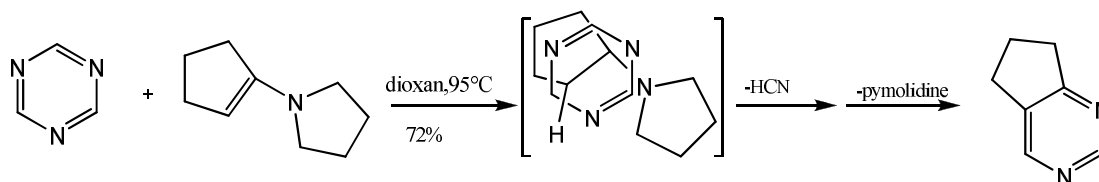
d)-L'acide barbiturique et des barbituriques peuvent être synthétisés par réaction d'un malonate avec une urée[39],ou un amide primaire d'un acide bis malonique substitué avec du carbonate de diéthyle. [40]



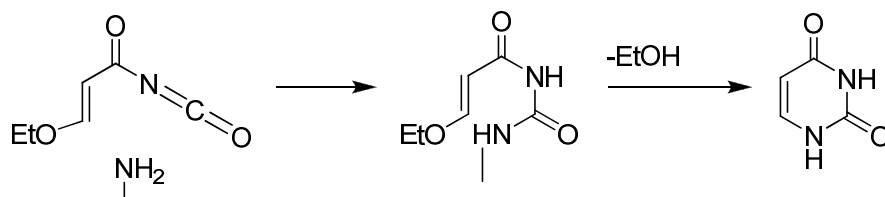
e)-La cyclo addition d'un 1, 3,5-triazine avec un alcyne(ou son équivalent) donne un pyrimidine après la perte de cyanure d'hydrogène.



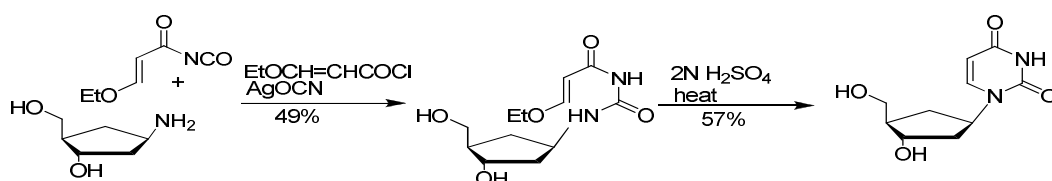
f)-La formation de pyrimidines[41]par l'intermédiaire de réactions aza-Diels-Alder est similaire à la préparation de pyridazines à partir de tétrazines



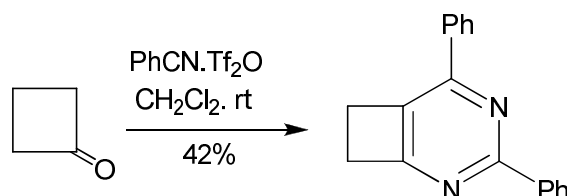
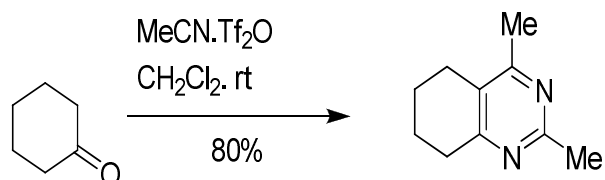
g)-Les amines primaires peuvent être additionnées avec le groupe iso cyanate dans 3-ethoxyacryloyl iso cyanate ; la fermeture de cycle donne alors pyrimidines via le déplacement intramoléculaire du groupe éthoxy.



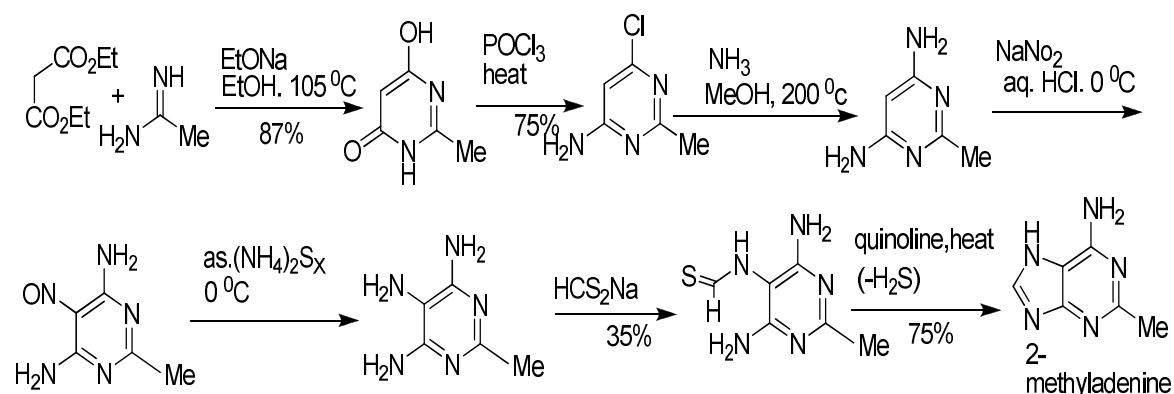
h)-Uraciles peuvent être préparés par réaction d'amines primaires avec du 3-ethoxyacryloylisocyanate; [42]Ce procédé est particulièrement adapté pour des amines complexes.[43].



i)-La condensation de cétones et de deux équivalents molaires d'un nitrile en présence d'anhydride d'acide trifluoro méthane 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.[44]

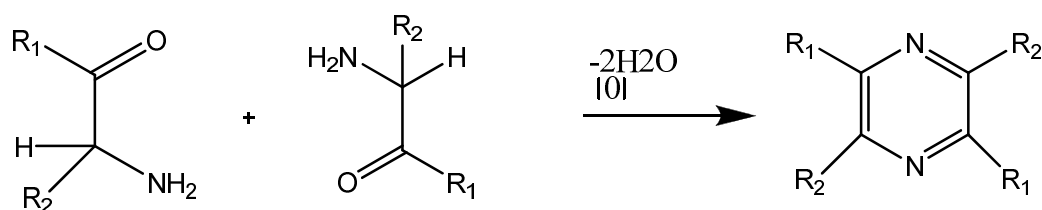


j)-4,6-Diamino-5-thioformamido-2-méthyl-pyrimidine peut être converti en 2-méthyladénine.

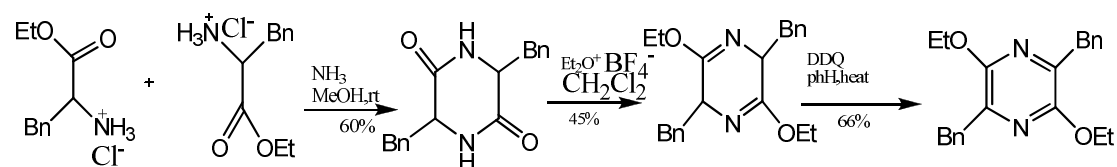


I-4- synthèse des pyrazines

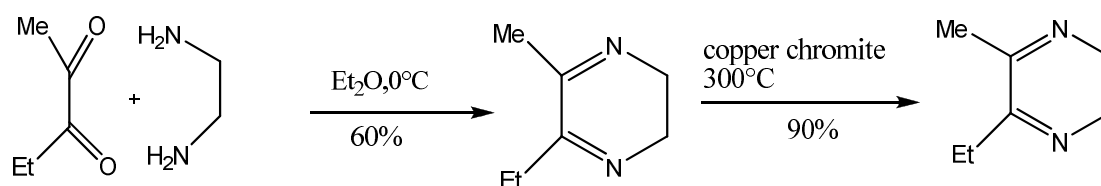
a)-Pyrazines symétriques résultent de l'auto-condensation de deux mouts équivalents spontanés d'un 2-aminocétone ou 2-aminoaldéhyde, suivie d'une oxydation.



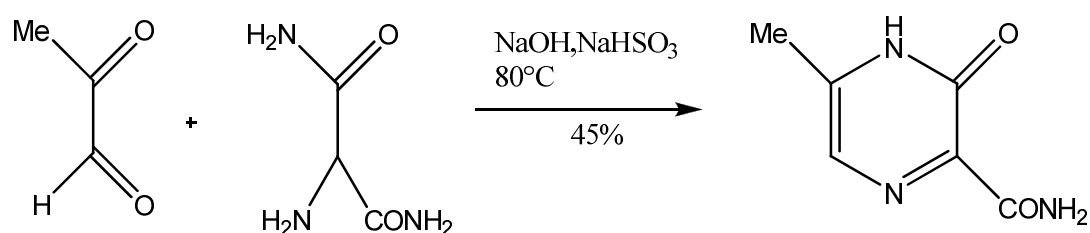
b)- α -amino-esters sont plus stables que les α -amino-cétones, mais néanmoins facilement condense pour donnent des hétérocycles connus comme 2,5-dicétopipérazines. Ces composés résistant à l'oxydation, mais peuvent être utilisés pour préparer des pyrazines aromatiques. [45]



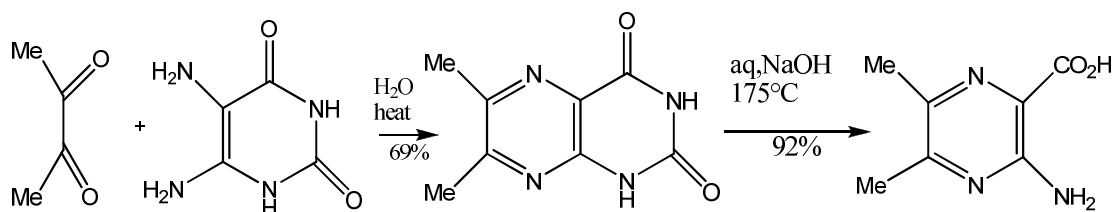
c)-La formation de deux isomères de pyrazines sont formés [46], si chaque dicétone et diamine ne sont pas symétriques,.



d)-D'autres composants de diazote qui portent également instauration sont α -aminoacidamides, [47] peuvent être formes des pyrazinones. [48]



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 [49]



f)-Coelentérazine, un composé de la méduse a été synthétisé avec un rendement global de 25% de chloropyrazine. [50]Schéma3

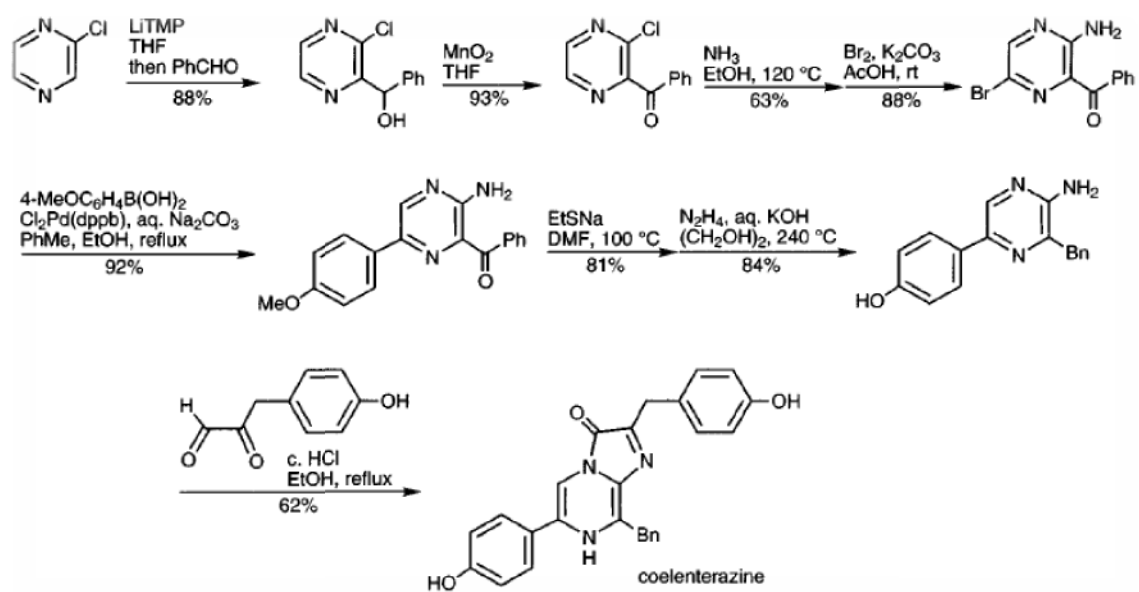


Schéma 3: Synthèse de Coelentérazine



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'*Ammi majus* Linnaeus (Figure5) qu'il identifie comme le 8-méthoxypsoralène (8-MOP) est utilisée 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. (Schéma 4) [51]



Figure5 : Ammi majus Linnaeus

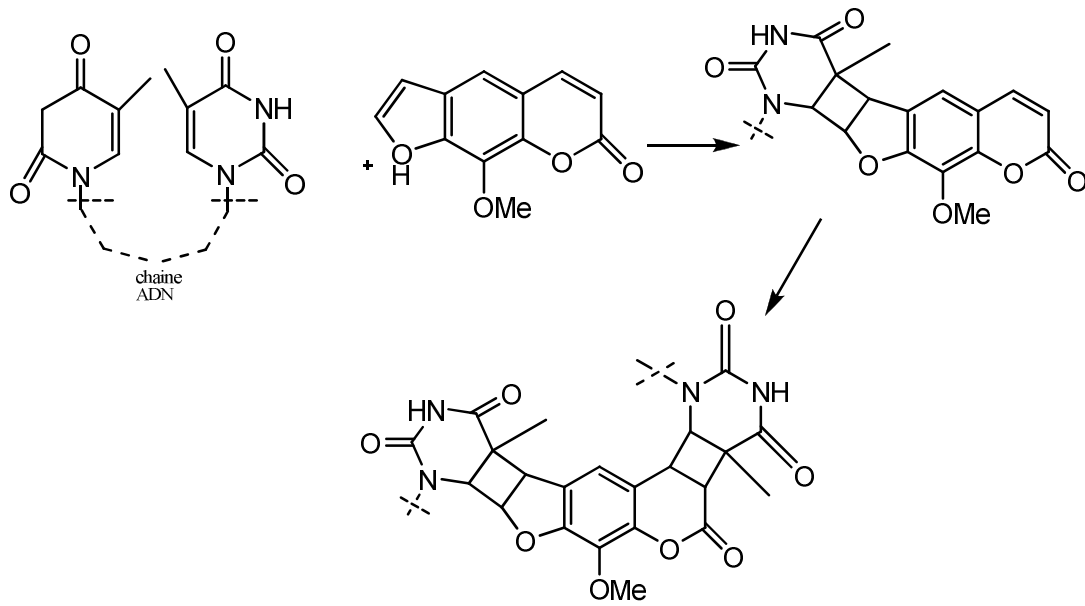


Schéma 4 : Photoadduit bloquant la réplication de l'ADN

b)- Le système pyrimidine se retrouve dans un grand nombre de composés connus pour leurs vertus thérapeutiques. Nous citons à titre d'exemple : un tranquillisant, anti-allergique et anti-ulcéreuse [52-55].

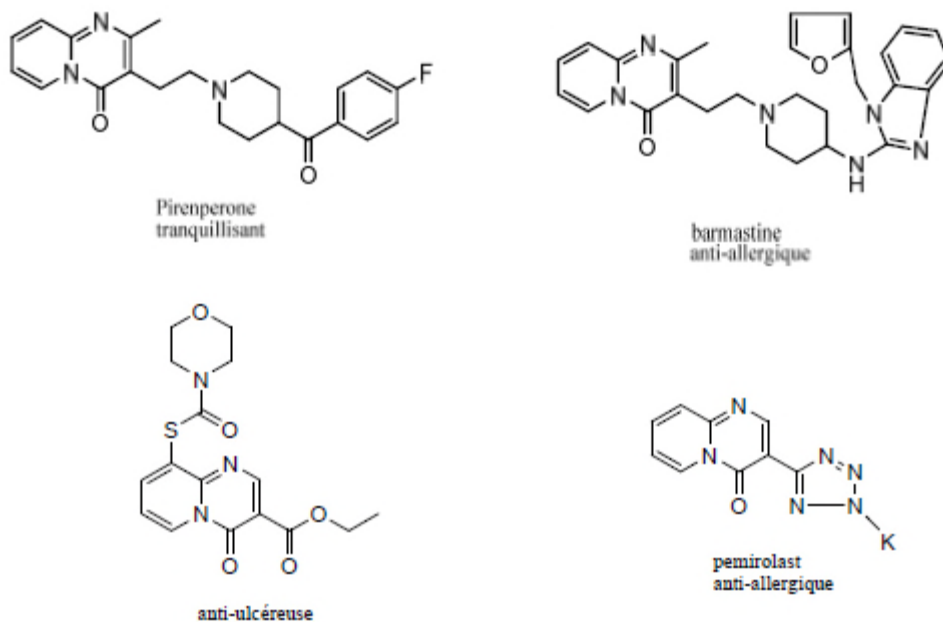


Figure6 : vertus thérapeutiques de pyrimidine

c)- Les travaux cités dans la littérature de Gilligan et coll. [56] (molécule **I**), Chen et coll. [57] (molécule **II**) et Wustrow et coll. [58] (molécule **III**) ont également révélé l'importance des 7-alkylamino-3-arylpirazolo[1,5-*a*]pyrimidines comme antagoniste des récepteurs CRF1 (facteur de libération de corticotropine 1) pour traiter des troubles psychiques et des maladies neurologiques.

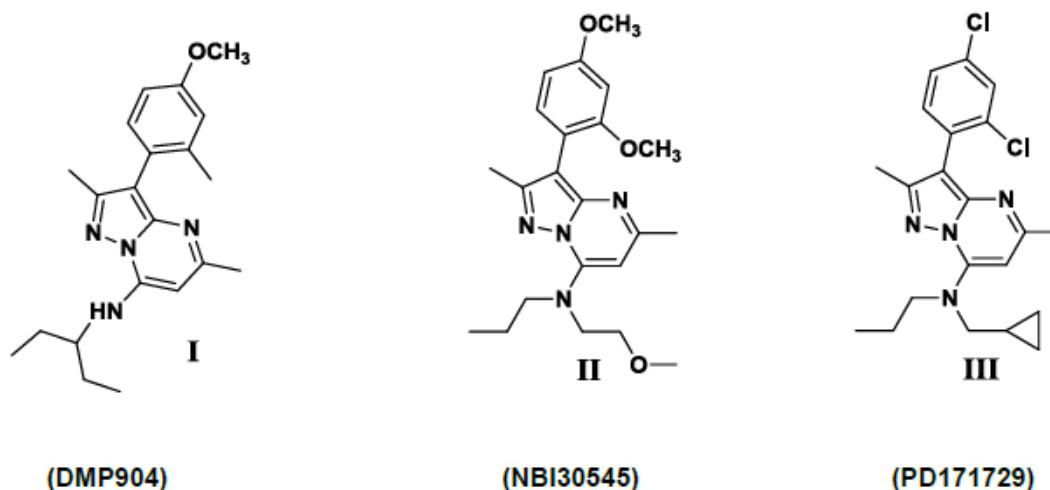


Figure7 : pyrimidines comme antagoniste des récepteurs CRF1

d)- Le complexe 4-carboxyphénylporphyrine-acide folique (Por-COOH-Fa) est une molécule ciblant les récepteurs à acide folique. Ces récepteurs sont en effet sur exprimés à la surface de nombreuses cellules cancéreuses (cancer du cerveau, des ovaires, des poumons...) et sont difficiles d'accès à la surface des cellules saines. Ce sont donc des cibles privilégiées. [59]

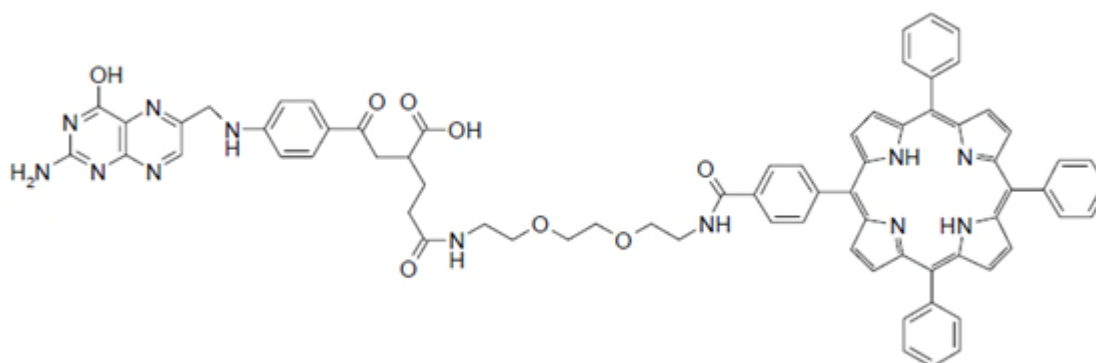
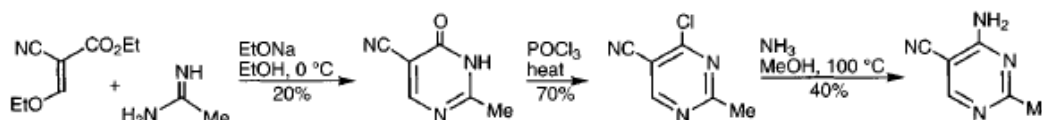
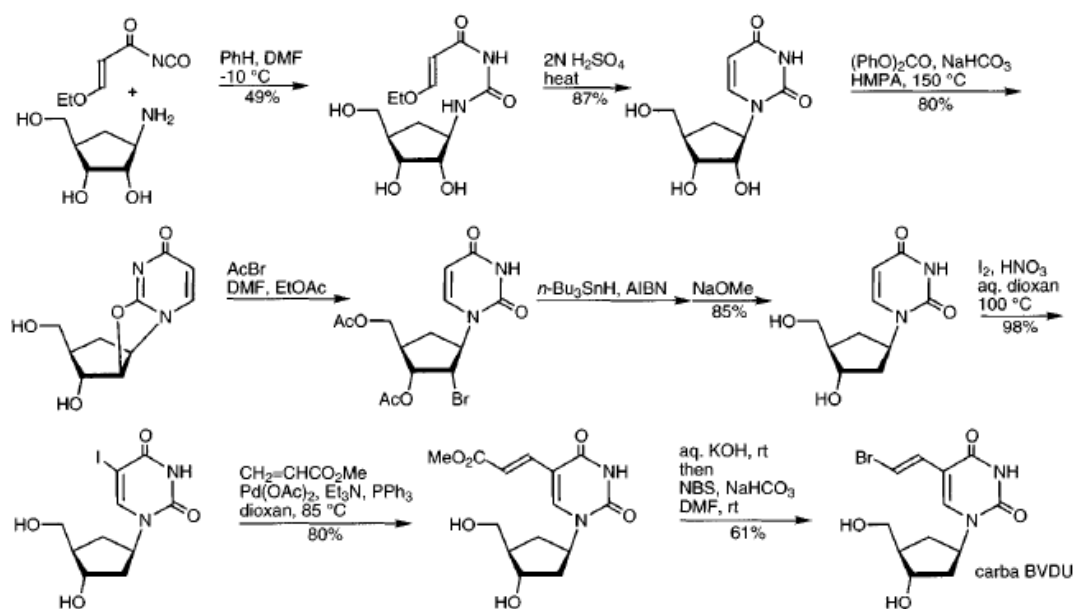


Figure8 : Complexe 4-carboxyphénylporphyrine-acide folique

e)- 4-Amino-5-cyano-2-méthyl-pyrimidine [60], est un intermédiaire utilisé dans la synthèse de la thiamine (vitamine B1).



f)- Bromovinyl dés oxyuridine Carbocyclique (Carba BVDU) est un agent antiviral. [61]



7

Schéma 5 : Carba BVDU

g)- Pyrazino [2,3-d] pyrimidines sont connus comme ptéridines [62], 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 [63]. Il est également présent dans le médicament méthotrexate (anticancéreux). La synthèse du système de cycle ptéridine a été approchée par la fusion du cycle pyrazine sur 4,5-diaminopyrimidine. [64-66]

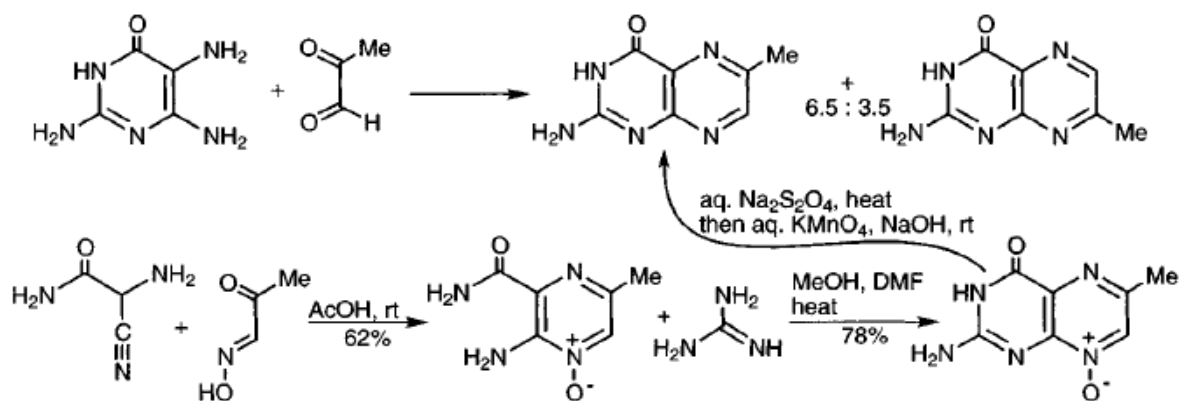


Schéma 6 : Synthèse de Pyrazino [2,3-d] pyrimidines

h)- Pour la synthèse de la pyrimidine en utilise le glucose / D-1,3-oxazine-2-ones D-xylose dérivé (thiones) et des amines aromatiques[67]. En particulier l'utilisation des hydrates de carbone comme matières premières. [68] 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. [69] 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).

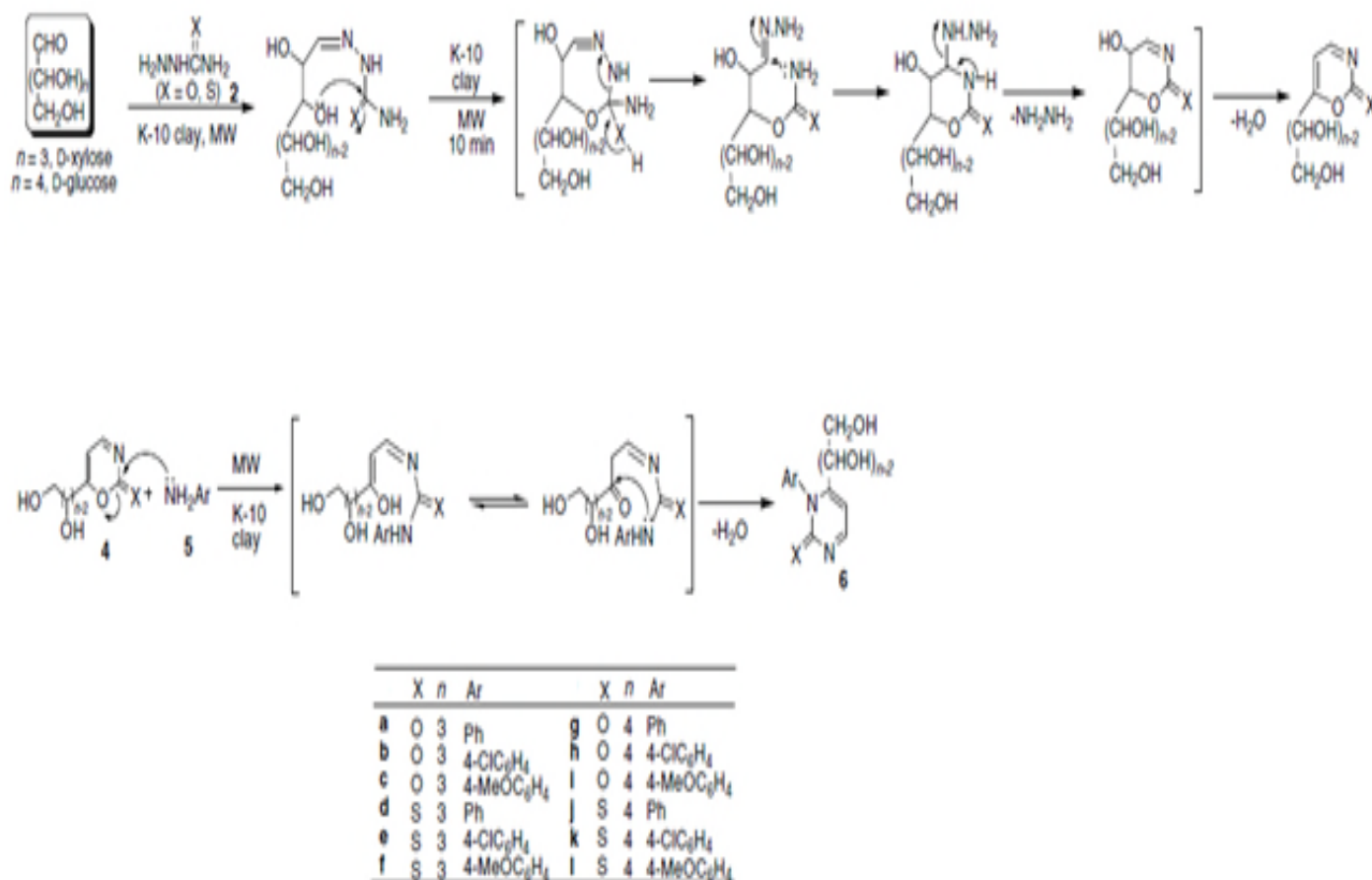
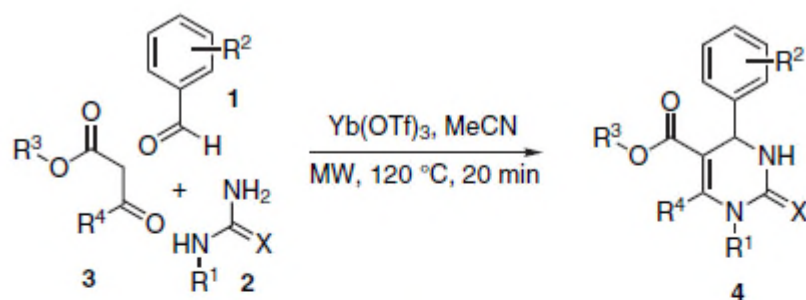


Schéma 7 : synthèse de la pyrimidine en utilisant le glucose

II-2- Principales méthodes de synthèse

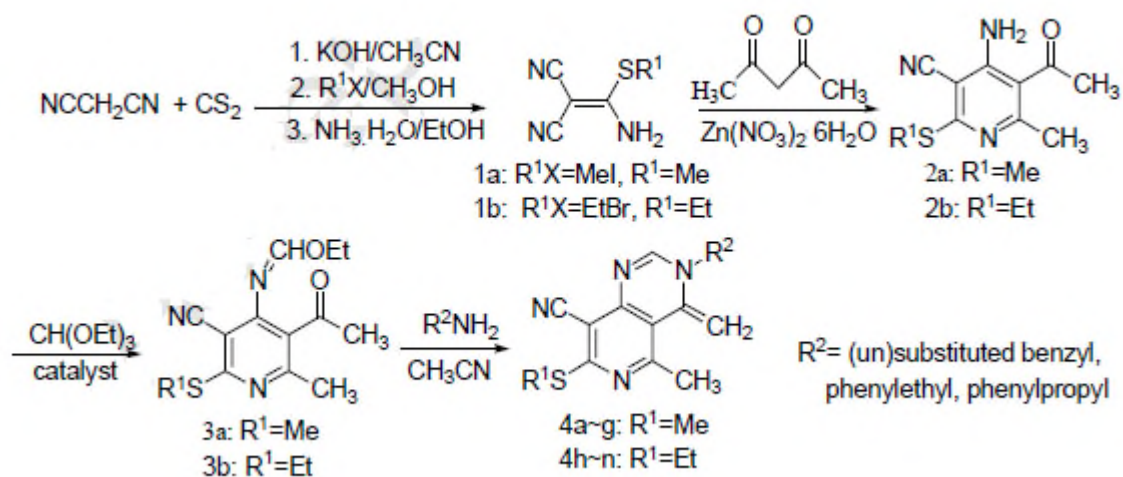
Nous présenterons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes de composés de structure pyrimidine

a)- Le catalysée par un acide de Lewis à plusieurs cyclocondensation d'un aldéhyde, de l'urée, et un β -cétoster (Biginelli condensation) constitue la synthèse la plus élégante de multi fonction 3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -ones (DHPMs) et a été largement rapportés dans la littérature. [70, 71]

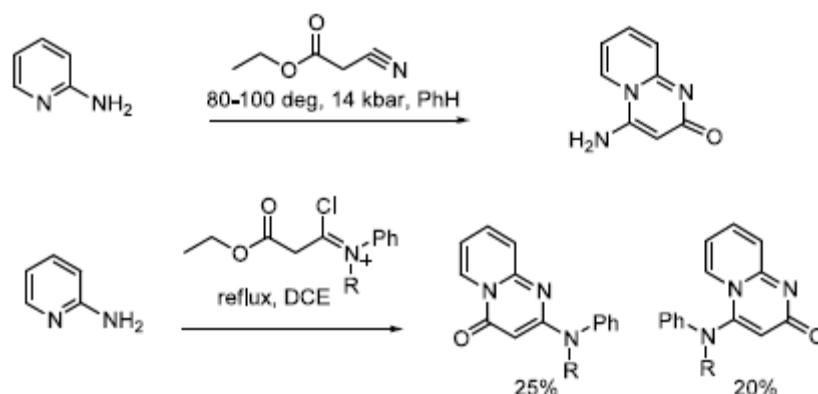


R ¹	R ²	R ³	R ⁴	X	Yield (%) ^b
H	H	Bn	Me	O	62
H	H	Bn	Ph	O	17
Me	H	Bn	Me	O	28
H	4-Me	Bn	Me	O	43
Me	3-NO ₂	Allyl	Me	O	35
H	H	Allyl	Me	S	46
H	4-Cl	Allyl	Me	O	74
H	4-Br	Allyl	Me	O	48
H	3-NO ₂	Allyl	Me	S	61
H	4-Me	Allyl	Me	S	67
H	2-Cl	Allyl	Me	S	37

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 [72].



c)- La préparation des pyrido [1,2-a] pyrimidine-2-ones s'appuie sur la cyclisation de 2-aminopyridine avec le cyanoacétate d'éthyle à haut température, [73] ou la cyclisation de la 2-aminopyridine avec un réactif de Vilsmeier-Haack préparé dans N, N-dialkylethoxycarbonylacétamide et oxychlorure de phosphore (figure 3.). [74]



d)-La synthèse de composés poly hétérocycliques [75–77], associant le benzimidazole aux triazolo pyrimidines. Le choix de ces deux noyaux repose sur leurs propriétés pharmacologiques [78–80] et agrochimiques [81–83], ainsi que sur leur implication environnementale par la complexation des métaux lourds [84–86]. Pour la préparation des triazolopyrimidines par l'utilisation des 4-hydroxy-2-pyrones en synthèse hétérocyclique [87–90], nous avons examiné l'action du 3-amino-1, 2,4-triazole sur la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one.

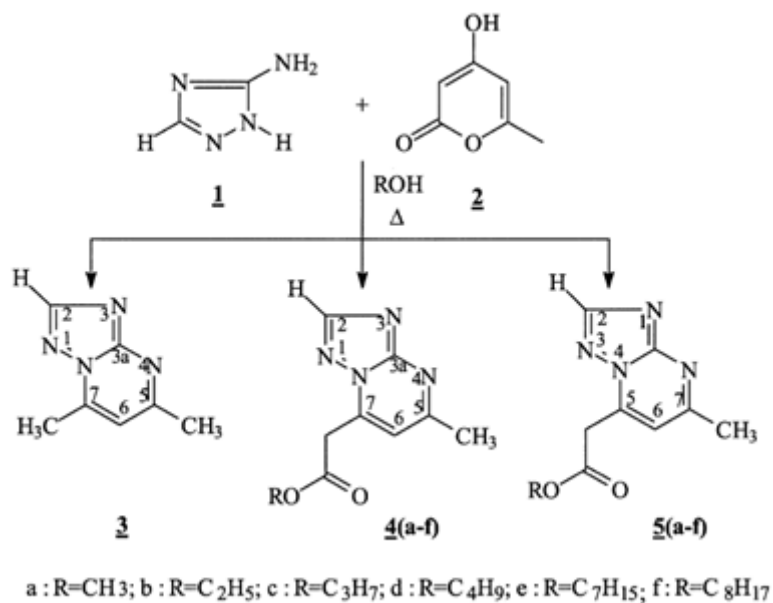
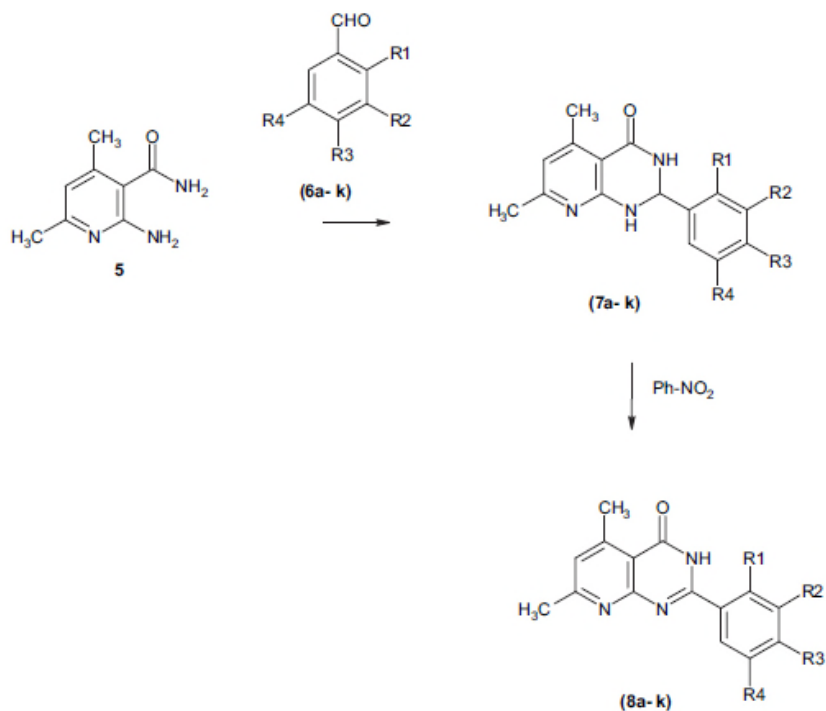


Schéma 8 : synthèse de composés triazolopyrimidines

e)- La réaction de 2-amino-4,6-diméthylnicotinamide avec des aldéhydes d'aryle en présence de quantités catalytiques d'acide acétique glacial donne le 2-substitué-5,7-diméthyl-dihydropyrido [2,3-d] pyrimidin- 4 (1H) -one avec des rendements quantitatifs. [91]



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

f)- Le premier dérivé de tétrahydropyrido pyrimidines (THPpyrimidines) a été décrit en 1976 [92,93]. Ce groupe a notamment décrit la formation du cycle pyrimidine par réaction de d'amidines diversement substituées (R₁=H, alkyles, aryles, amines substituées) afin de synthétiser des composés anti-inflammatoires .

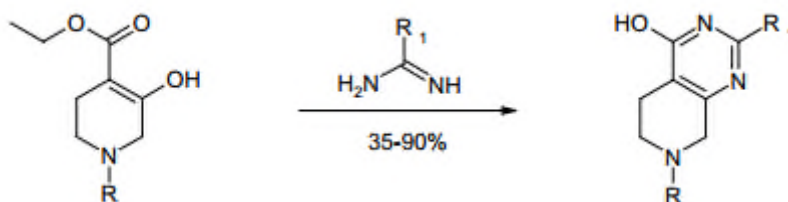
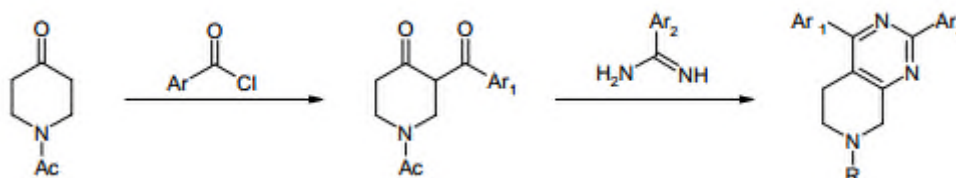
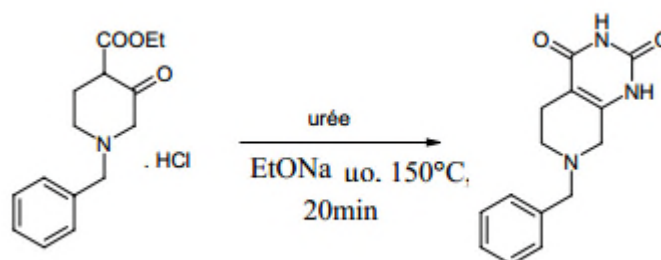


Schéma 9 : Synthèse des premiers dérivés de THP pyrimidine

g)- Le premier exemple de 2,4-diphényl THP pyrimidine a été décrit en 1992 [94]. 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. a effectuée uniquement en présence d'urée par chauffage micro-ondes [95]



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 [96].

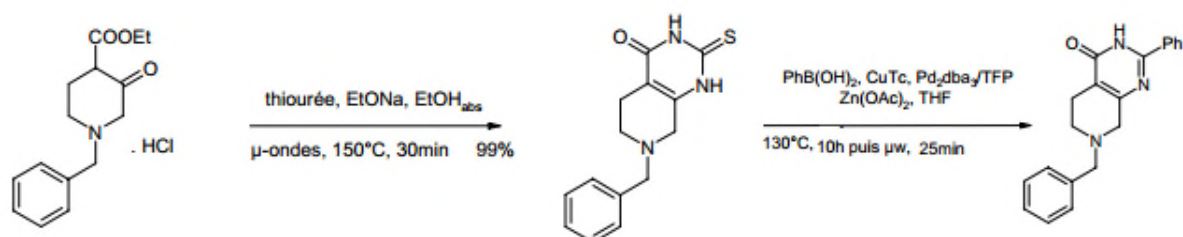
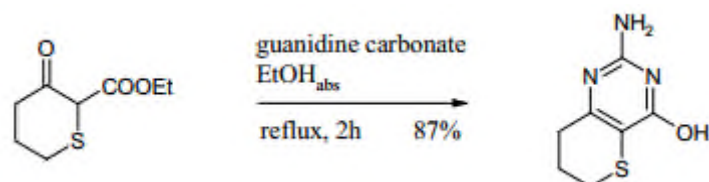
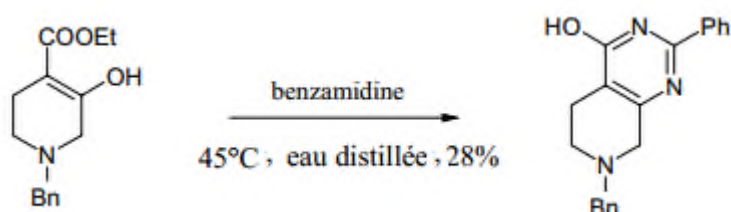


Schéma 10 : Cyclo condensation en présence de thiourée

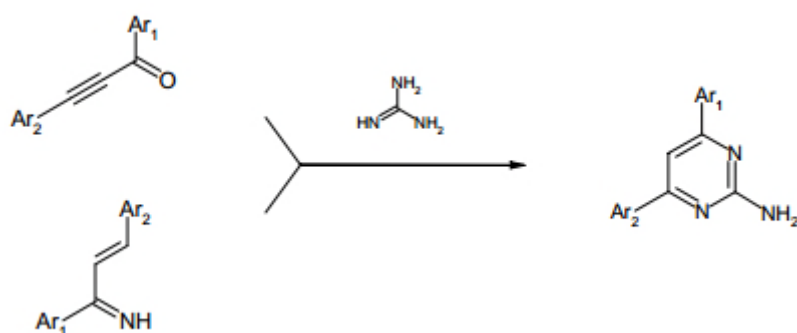
j)-Un protocole décrit en 1986 [97] où le céto-ester est engagé dans une réaction de cyclocondensation en présence de guanidine carbonate dans l'éthanol absolu à reflux pendant 2h. La 2-amino thiopyrano-pyrimidone est obtenue avec un rendement de 87%.



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 [98].



l)- le cycle pyrimidine est formé en une seule étape en faisant réagir la guanidine sur une alkyne ou une imine α, β -insaturée avec un rendement de 54% [99,100], 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 (Boc_2O). Enfin l'hétérocycle est formé par condensation de la guanidine en présence d'éthanolate de sodium.

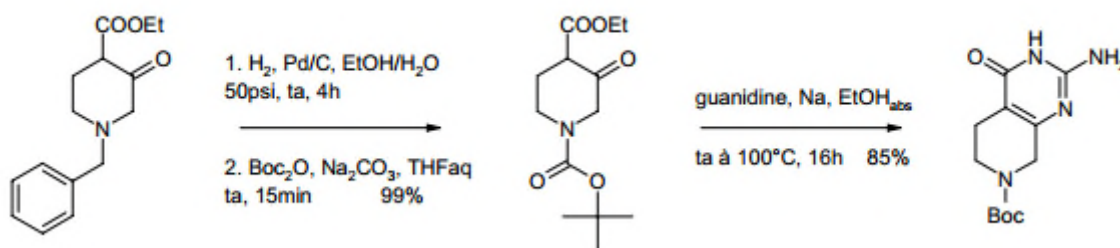


Schéma 11 : Synthèse du dérivé N-boc

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 α -bromo-phenylacétaldéhydes aboutit aux dérivés pyrimidines [101].

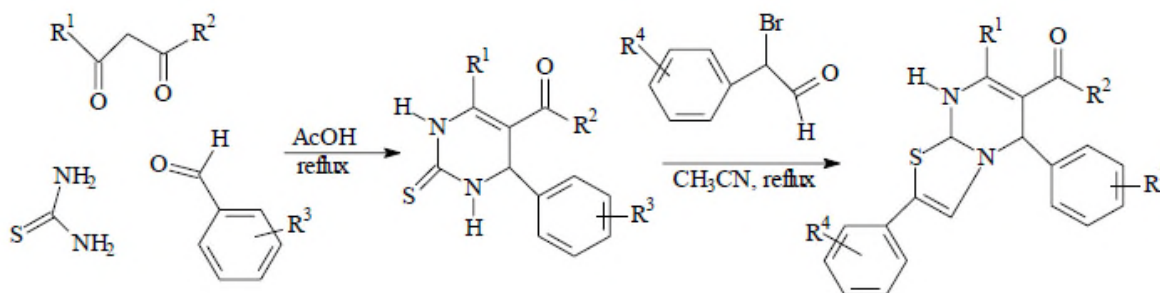
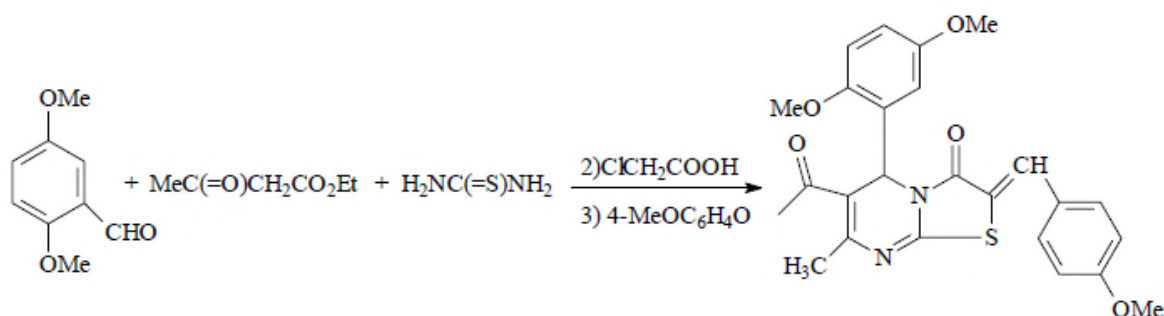
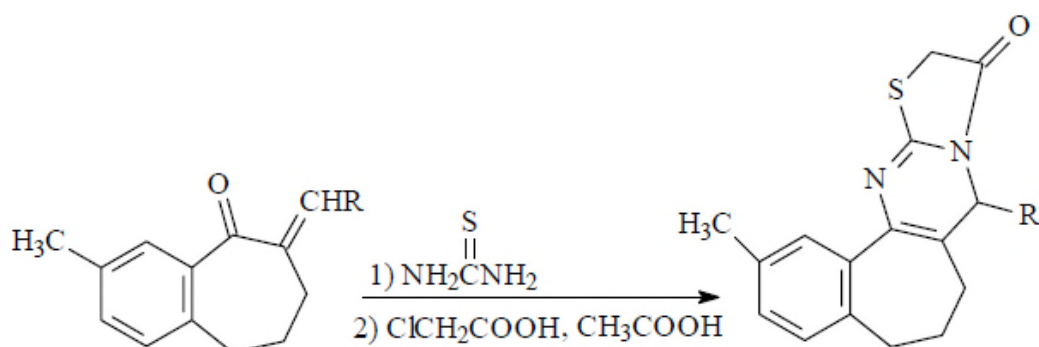


Schéma 12 : synthèse de composés 5H-thiazolo [3,2-a]pyrimidine

Cette stratégie de synthèse est généralisée à divers autres réactifs dicarboxylés [102].

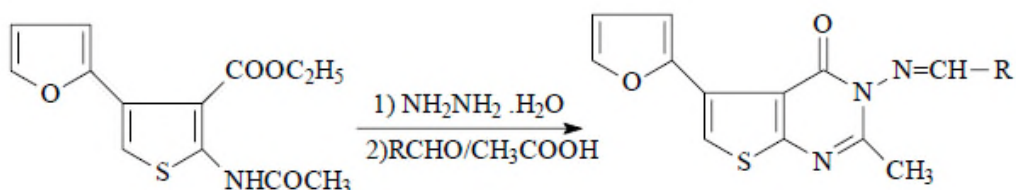


o)- L'obtention des thiazolopyrimidine benzocycloheptenes, présentant une activité antimicrobienne, est réalisée selon le schéma réactionnel suivant [103] :



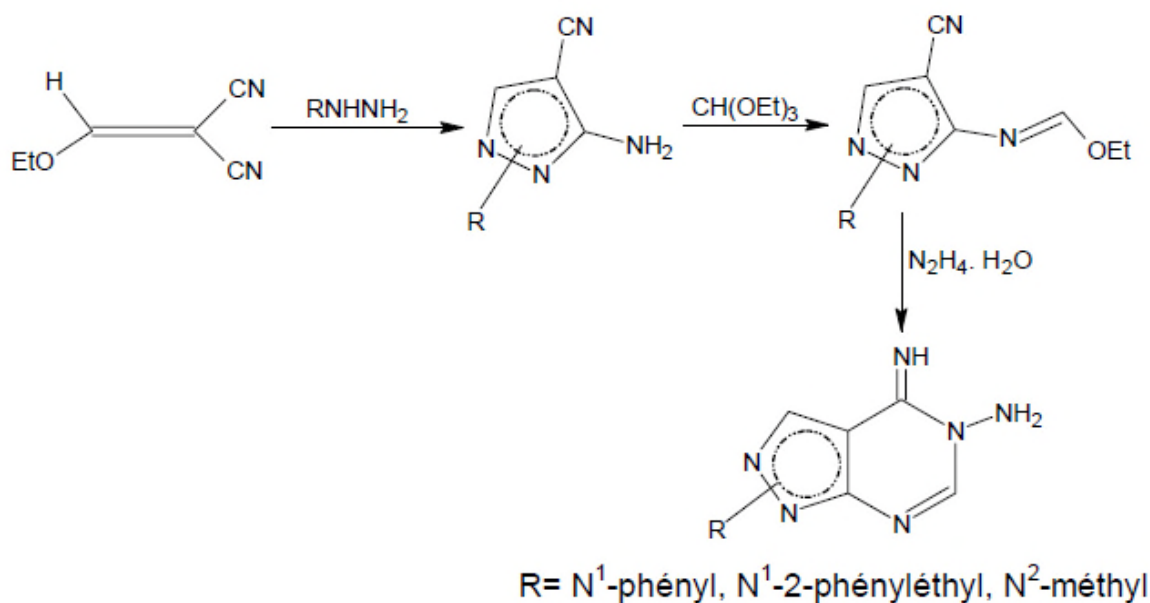
R= Ph, PhOMe, PhCl, PhMe, PhBr

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-acétamido-4-(2-furanyl)-thiophène-3-carboxylic acide éthyl ester [104]

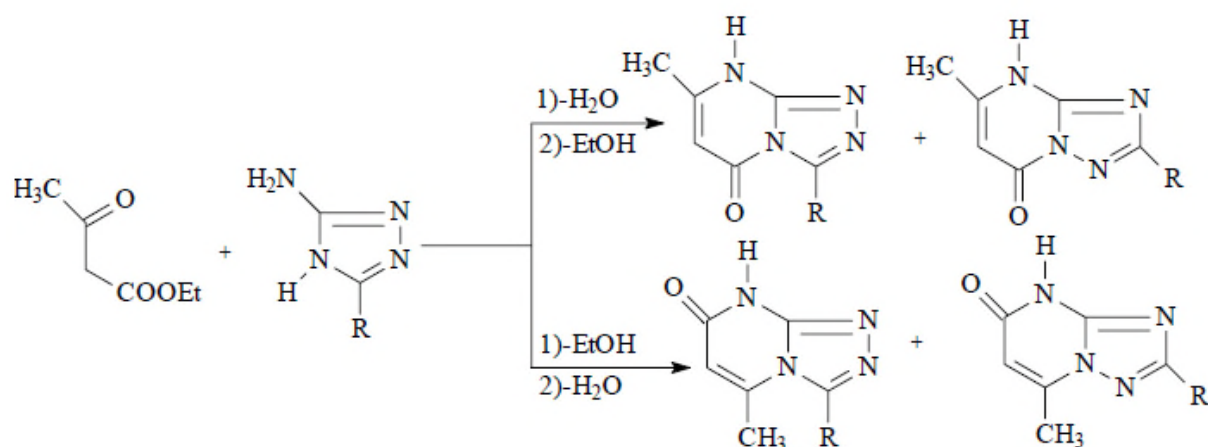


R= Phenyl, 4-Chlorophenyl, 2,4-Dichlorophenyl, 4-Fluorophenyl, 2-Furyl, 2-Thienyl

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 [105].



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 [106].



s)- La synthèse d'analogues de la 2-pyridyl-1, 2,4-triazolo [1,5-a]pyrimidines a été réalisée. Ces derniers produits présentent une activité antimicrobienne [107].

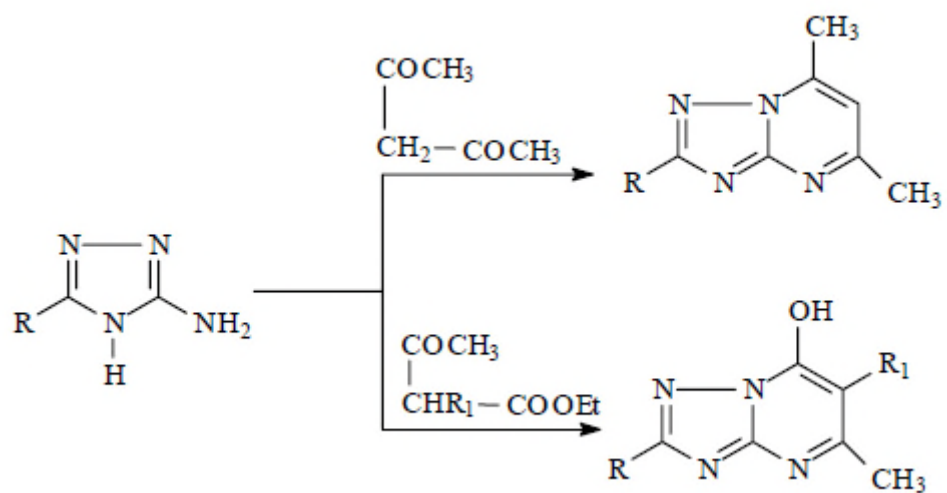


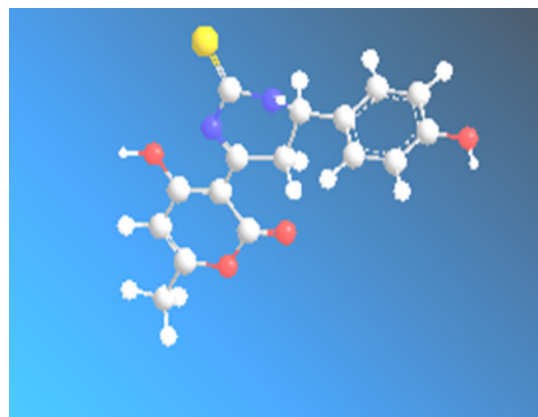
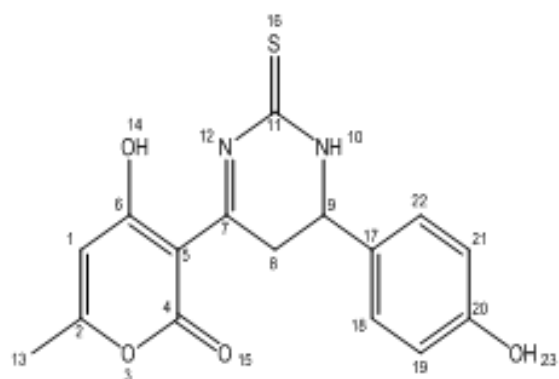
Schéma 13 : synthèse d'analogues de la 2-pyridyl-1, 2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines



CHAPITRE III

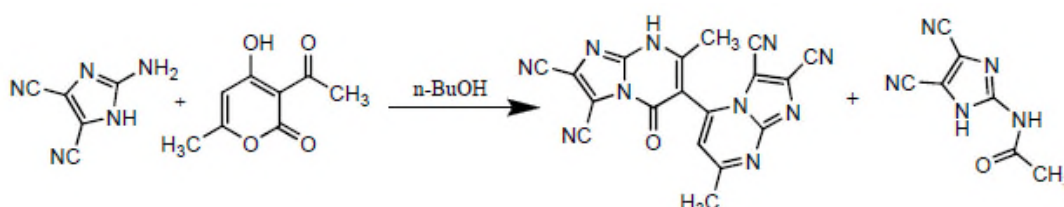
**Synthèse des Structures
Pyrimidinique à Partir Du
DHA**

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

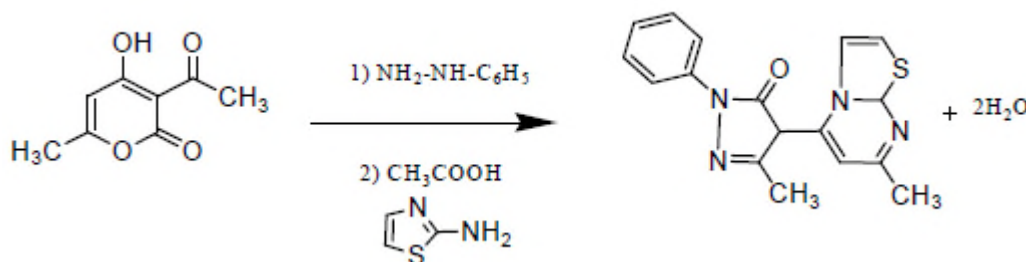


III-1- Aperçu bibliographique:

a)- Une synthèse récente utilisant l'acide déhydroacétique qui est subit l'ouverture du cycle pyronique sous l'action d'agents binucléophiles. Cette réaction donne un mélange de deux produits [108].



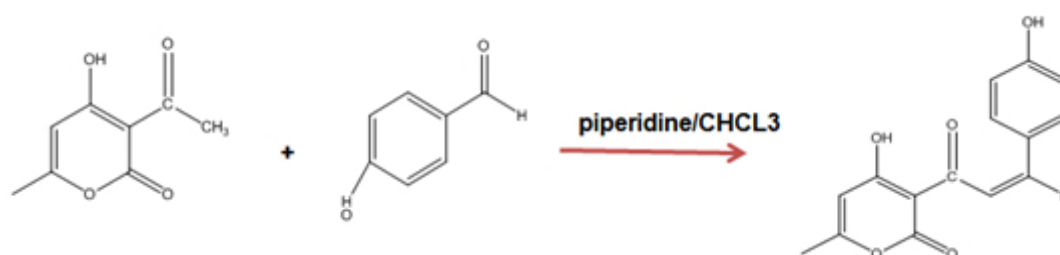
b)- La pyrazolidéne thiazolopyrimidine, est obtenue par action de l'acétoacetylpyrazole sur l'aminothiazole à reflux dans le butanol selon la réaction suivante [109]



III-2-Préparation de Composé I(4-hydroxy-3-(3-(4-hydroxy phenyl)acryloyl)-6-methyl--2H-pyran-2-one) :

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

(Composé I)




III-2-1- Action de 4-hydroxy benzaldéhyde sur le DHA :

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

III-2-2- Les Données physiques de Composé I:

Les rendements et les points de fusion de composé I 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>	62,65%	>266	4h	CHCl ₃	

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


III-3-1- Obtention 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 des 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

Composé	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps de la réaction (h)	solubilité	Photo
<u>2</u>	48,27	>260	4	DMSO	

III-3-3- Analyse spectroscopique

Le composé a été caractérisé par RMN ¹³Cà300MHz dans le CDCl₃.

La structure du produit est confirmée par les données ci-dessous (Schéma 14).

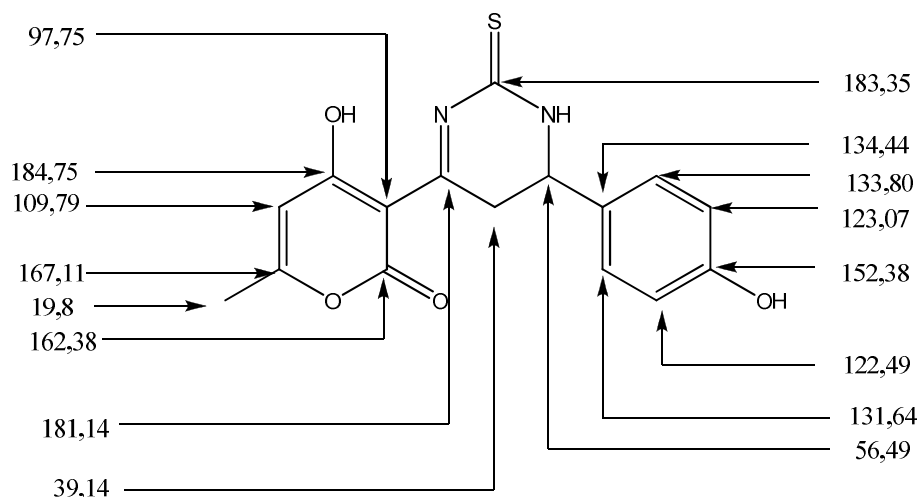


Schéma 14 : Déplacements chimique de Spectre ¹³C de composé 2 (δ en ppm)

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

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

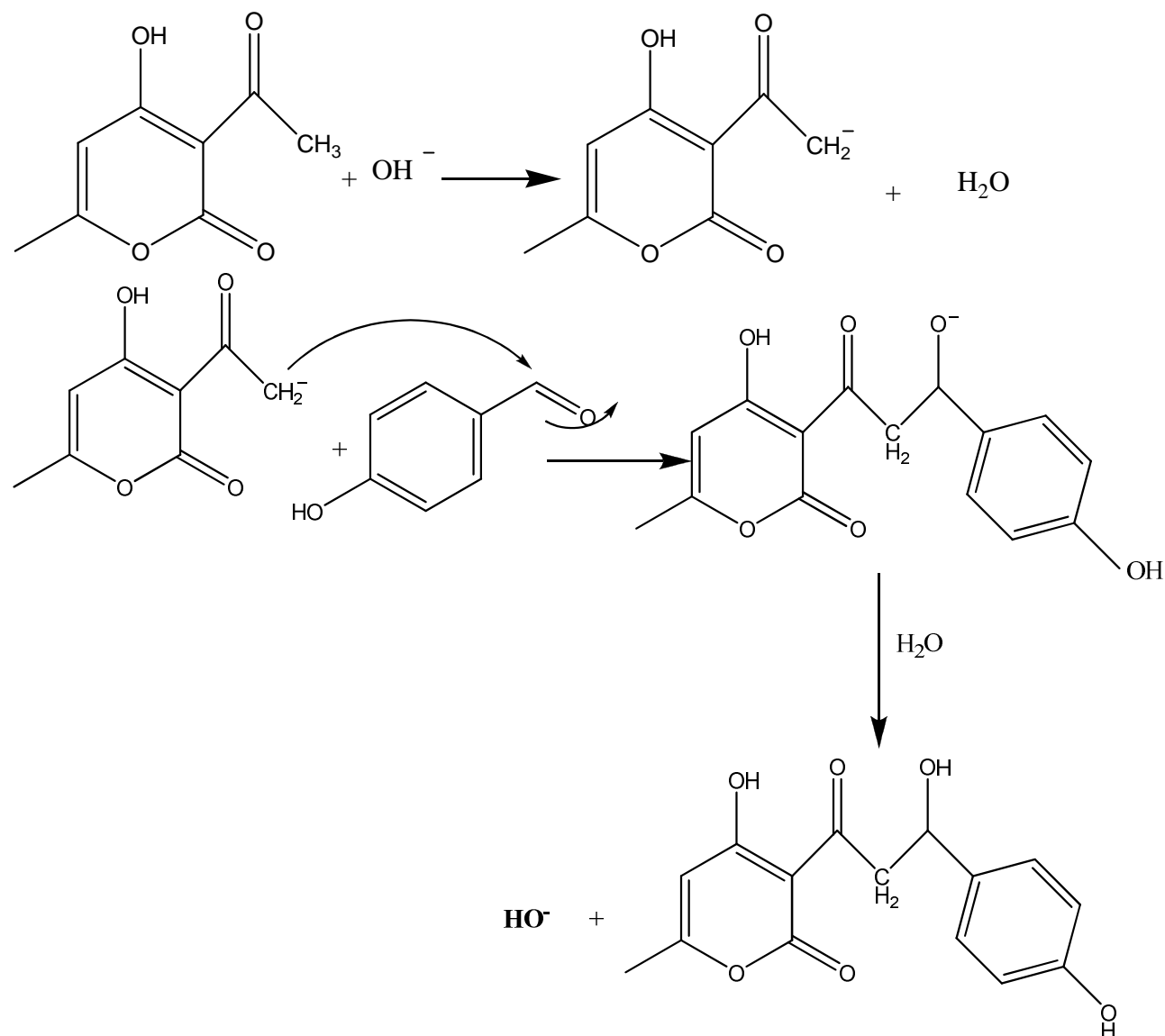
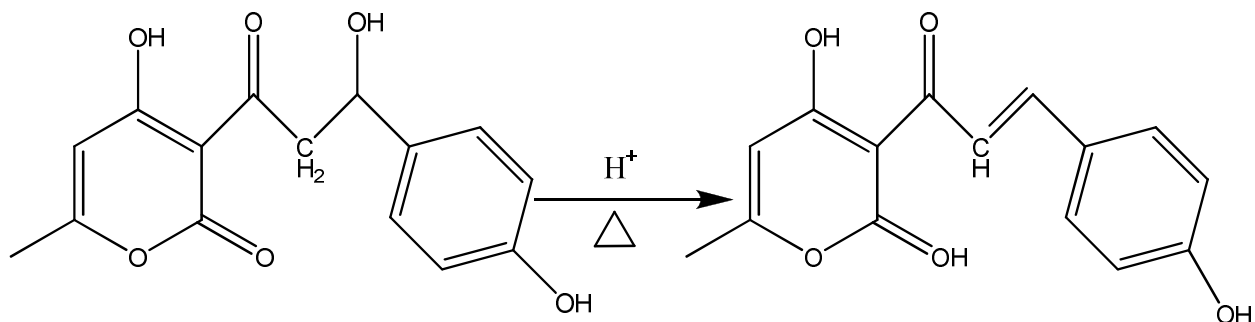


Schéma 15 : mécanisme de la réaction (étape 1)

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



b)- composé 2 :

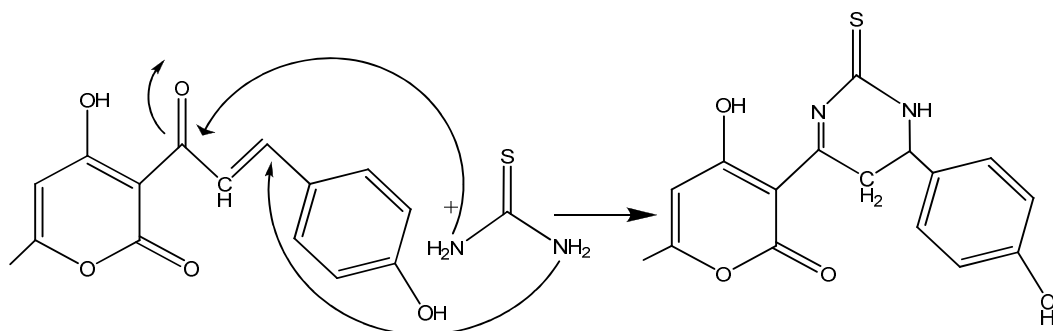


Schéma16 : mécanisme de la réaction (étape 2)



PARTIE EXPERIMENTALE

PARTIE EXPERIMENTALE

- * - Les spectres de RMN ^{13}C ont été effectués sur un spectromètre Bruker t AC300MHz les déplacements chimiques sont donnés en ppm.
CDCl₃ (raie centrale à 77,16 ppm).
DMSO-d₆ (raie centrale à 39,52 ppm).



Photo1 : spectromètre Bruke

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

Composé 1

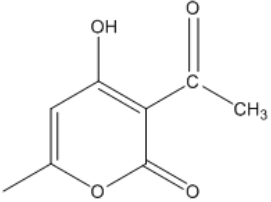
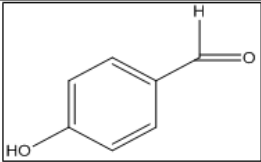
*- **Nomenclature:** 4-hydroxy-3-(3-(4-hydroxy phenyl)acryloyl) -6-methyl--2H-pyran-2-one)



Photo 2 : Composé 1

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

Tableau 4 : préparation des réactifs

Tableau des reactifs :					
Composé	Formule brute	M (g / mol)	m (g)	n (mol)	E (eq)
 3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one	C₈H₈O₄	168,15	2,0000	0,0119	1
 4-hydroxybenzaldehyde	C₇H₆O₂	106,12	2,5244	0,0238	1

***-Mode opératoire :**

Dans un ballon de 100ml, on introduit 2.0g (0.0119mole) d'acide déhydroacétique, 2.5244g (0.0119mole) de 4-hydroxy benzaldéhyde, 20 gouttes de pipéridine, et 60 ml 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 obtenu un précipité après la filtration.

Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol pour donner le produit **1**.

Rdt =62.65%, P.F (°C)>266.

Composé 2

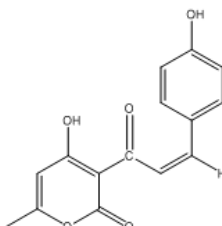
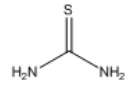
***- Nomenclature :** 4-hydroxy-3-(6-hydroxyphenyl)-2-thioxo-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-6-methyl-2h-pyran-2-one



Photo 3 : Composé 2

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

Tableau 5 : préparation des réactifs

Tableau des des reactifs					
Composé	Formule brute	M (g / mol)	m (g)	n (mol)	E (eq)
 <p>(Z)-4-hydroxy-3-(3-(4-hydroxyphenyl)acryloyl)-6-methyl-2H-pyran-2-one</p>	C₁₅H₁₂O₅	272,25	0,5000	0,0018	1
 <p>thiourea</p>	CH₄N₂S	76,12	0,1398	0,0018	1

*-Mode opératoire :

Dans un ballon de 100ml, on introduit 0.5g (0.0018mole) de composé 1, 0.1398g (0.0018mole) de thio-urée, 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 =48.27%, P.F (°C)>260

***-RMN ¹³C**

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

Tableau 6 : Déplacements chimique en RMN ¹³C du composé 2.

N°	Déplacements chimique δ (ppm)	Structure
C₁	109.79	
C₂	167.14	
C₄	162.38	
C₅	97.75	
C₆	184.75	
C₇	181.14	
C₈	39.14	
C₉	56.49	
C₁₁	183.35	
C₁₃	19.80	
C₁₇	134.44	
C₁₈	131.64	
C₁₉	122.49	
C₂₀	152.38	
C₂₁	123.07	
C₂₂	133.80	



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-3-(3-(4-hydroxy phenyl)acryloyl)-6-methyl-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-3-(6-hydroxyphenyl)-2-thioxo-1,2,5,6-tetrahydropyrimidin-4-yl)-6-methyl-2H-pyran-2-one), après condensation avec la thiourée dans des conditions opératoires pratiquement faciles.

Nous avons clairement 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]. Melik-Ogandzhanyan, R. G.; Khachatryan, V. E.; Gapoyan, A. S. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 54, 262, and references cited therein.
- [2]. Castle, R. N.; Philips, S. D. In *Katritzky, A., Rees, C., Eds.; Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Boulton, A. J., McKillop, A., Eds.; Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 3, p 329ff.
- [3]. Melik-Ogan Zhanyan, R. G.; Khachatryan, V. E.; Gapoyan, A. S. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 54, 262–268.
- [4]. Taylor, E. C.; Knopf, R. J.; Meyer, R. F.; Holmes, A.; Hoefle, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 5711–5718.
- [5]. Figueroa-Villar, J. D.; Carneiro, C. L.; Cruz, E. R. *Heterocycles* 1992, 34, 891–894.
- [6]. Campaigne, E.; Eliss, R. L.; Bradford, M.; Ho, J. J. *Med. Chem.* 1969, 12, 339–342.
- [7]. Blume, F.; Arndt, F.; Röss, R. Ger. Patent 3712782, 1988; *Chem. Abstr.* 1989, 110, 154312e.
- [8]. Coates, W. J. Eur. Patent 351058, 1990; *Chem Abstr.* 1990, 113,40711.
- [9]. Ramsey, A. A. U.S. Patent 3830812, 1974, FMC Corp.; *Chem. Abstr.* 1974, 81, 13617.
- [10]. Kitamura, N.; Onishi, A. Eur. Patent 163599, 1984; *Chem Abstr.* 1984, 104, 18639.
- [11]. Raddatz, P.; Bergmann, R. Ger. Patent 360731, 1988; *Chem Abstr.* 1988, 109, 54786.
- [12]. (a) A. M. Thompson, D. K. Murray, W. L. Elliott, D. W. Fry, J. A. Nelson, H. D. H. Showalter, B. J. Roberts, P. W. Vincent, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, 40 (1997) 3915–3925;
(b) D. W. Fry, J. A. Nelson, V. Slintak, P. R. Keller, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, H. R. Zhou, A. J. Bridges, *Biochemical Pharmacology*, 54 (1997) 877–887;
(c) J. B. Smaill, D. B. Palmer, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, D. J. McNamara, E. M. Dobrusin, A. J. Brodges, H. R. Zhou, H. D. H. Showalter, R. T. Winters, D. W. Fry, J. M. Nelson, V. Slintak, W. L. Elliot, B. J. Roberts, P. W. Vincent, S. J. Patmore, *J. Med. Chem.*, 42 (1999) 1803–1815;
(d) E. F. Elselarge, J. Clarke, P. Jacob, *J. Heterocyclic Chem.*, 9 (1972) 1113–1121;
(e) A. Rosowsky, H. Bader, R. G. Moran, *J. Heterocyclic Chem.*, 26 (1989) 509–516;
(f) R. Andrew, E. M. Clara, F. Q. Sherry, *J. Heterocyclic Chem.*, 32 (1995) 335–340;
(g) E. S. Hussein, M. A. Z. Suhair, A. M. Mona, *J. Med. Chem.*, 43 (2000) 2915–2921.
- [13]. (a) K. E. Brighty, J. A. Lowe, US5037834, 1991. K. E. Brighty, J. A. Lowe, *Chem. Abstr.* 112 (1991) P77161s;
(b) R. E. Hackler, G. P. Jourdan, EP0414386, 1991. R. E. Hackler, G. P. Jourdan, *Chem. Abstr.* 115 (1991) P71630j;
(c) H. Yamada, K. Tanaka, H. Adachi, S. Yamada, S. Shimoda, EP 0665224, 1995. H. Yamada, K. Tanaka, H. Adachi, S. Yamada, S. Shimoda, *Chem. Abstr.* 121 (1995) P230784c;
(d) W. Y. Mo, H. W. He, *Chinese J. Struct. Chem.*, 26 (2007) 172–176;

- [14]. Ichikawa, E.; Kato, K.; *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 385.
- [15]. Smith, R. L.; Barrett, R. J.; Sanders-Bush, E. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, *275*, 1050–1057
- [16]. Awouters, F.; Vermeire, J.; Smeyers, F.; Vermote, P.; Van Beek, R.; Niemegeers, C. J. E. *Drug Dev. Res.* **1986**, *8*, 95–102
- [17]. Matsutani, S.; Mizushima, Y. *Eur. Pat. Appl.* 1989, EP 89-102635 19890216
- [18]. Yanagihara, Y.; Kasai, H.; Kawashima, T.; Shida, T. *Jpn. J. Pharmacol.* **1988**, *48*, 91–101.
- [19]. 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.
- [20]. Mizzoni, R. H. and Spoerri, P. E., / *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, *73*, 1873; Horning, R. H. and Amstutz, E. D., / *J. Org. Chem.*, 1955, *20*, 707; Atkinson, C. M. and Sharpe, C. J., / *J. Chem. Soc.*, 1959, 3040.
- [21]. 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.
- [22]. South, M. S., Jakuboski, T. L., Westmeyer, M. D., and Dukesherer, D. R., *J. Org. Chem.*, 1996, *61*, 8921.
- [23]. Kenner, G. W., Lythgoe, B., Todd, A. R., and Topham, A., / *J. Chem. Soc.*, 1943, 388.
- [24]. Burgess, D. M., / *J. Org. Chem.*, 1956, *21*, 97; VanAllan, J. A., *Org. Synth.*, Coll. Vol. IV, 1963, 245.
- [25]. Sherman, W. R. and Taylor, E. C., *Org. Synth.*, Coll. Vol. IV, 1963, 247.
- [26]. Bredereck, H., Gompper, R., and Morlock, G., *Chem. Ber.*, 1957, *90*, 942; Bredereck, H., Gompper, R., and Herlinger, H., *Chem. Ber.*, 1958, *91*, 2832.
- [27]. Papet, A.-L. and Marsura, A., *Synthesis*, 1993, 478.
- [28]. Davidson, D. and Baudisch, O., / *J. Am. Chem. Soc.*, 1926, *48*, 2379; Hunt, R. R., McOmie, J. F. W., and Sayer, E. R., / *J. Chem. Soc.*, 1959, 525; Maggiolo, A., Phillips, A.P., and Hitchings, G. H., / *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, *73*, 106; Kenner, G. W., Lythgoe, B., Todd, A. R., and Topham, A., / *J. Chem. Soc.*, 1943, 388.
- [29]. Bredereck, H., Effenberger, F., and Schweizer, E. H., *Chem. Ber.*, 1962, *95*, 803.
- [30]. Takagi, K., Bajnati, A., and Hubert-Habert, M., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1990, 660.
- [31]. Ziegenbein, W. and Franke, W., *Angew. Chem.*, 1959, *71*, 628.

- [32]. 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.
- [33]. 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.
- [34]. De Pasquale, R. J., / . Org. Chem., 1977, 42, 2185.
- [35]. Butters, M., / . Heterocycl. Chem., 1992, 29, 1369.
- [36]. Reichardt, C. and Schagerer, K., Justus Liebigs Ann. Chem., 1982, 530.
- [37]. Ch. II in 'o-Aminonitriles', Taylor, E. C. and McKillop, A., Adv. Org. Chem., 1970, 7, 79
- [38]. 'Heterocyclic / β -enaminoesters, versatile synthons in heterocyclic synthesis', Wamhoff, H., Adv. Heterocycl. Chem., 1985, 38, 299.
- [39]. Dickey, J. B. and Gray, A. R., Org. Synth., Coll. Vol. II, 1943, 60.
- [40]. Shimo, K. and Wakamatsu, S., / . Org. Chem., 1959, 24, 19.
- [41]. 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.
- [42]. Shaw, G. and Warrenner, R. N., / . Chem. Soc, 1958, 157.
- [43]. Hronowski, L. J. J. and Szarek, W. A., Can. J. Chem., 1985, 63, 2787.
- [44]. 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.
- [45]. Blake, K. W., Porter, A. E. A., and Sammes, P. G., / . Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 1972, 2494.
- [46]. Flament, I. and Stoll, M., HeV. Chim. Ada, 1967, 50, 1754.
- [47]. Bradbury, R. H., Griffiths, D., and Rivett, J. E., Heterocycles, 1990, 31, 1647.
- [48]. Muehlmann, F. L. and Day, A. R., J. Am. Chem. Soc, 1956, 78, 242.
- [49]. Weijlard, J., Tishler, M., and Erickson, A. E., J. Am. Chem. Soc, 1945, 67, 802.
- [50]. Jones, K., Keenan, M., and Hibbert, F., Synlett, 1996, 509; Keenan, M., Jones, K., and Hibbert, F., Chem. Commun., 1997, 323. 51. Todd, A. R. and Bergel, F., / . Chem. Soc, 1937, 364.

- [51]. 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
- [52]- R. L. Smith, R. J. Barrett, E.J.Sanders-Bush, *JPharmacol*, 275, 1050, **1995**.
- [53]- F. Awouters, J. Vermeire, F. Smeyers, P. Vermote, R. Van Beek, C. J. E. Niemegeers, *Drug Dev. Res*, 8, 95, **1986**.
- [54]- S. Matsutani, Y. Mizushima, *Eur. Pat. Appl. EP89-102635 19890216*, **1989**.
- [55]- Y. Yanagihara, H. Kasai, T. Kawashima, T. Shida, *Jpn. J. Pharmacol*, 48, 91, **1988**.
- [56]- Gilligan, P.J.; Baldauf, C.; Cocuzza, A.; Chidester, D.; Zaczek, R.; Fitzgerald, L.W.; McElroy, J.; Smith, M.A.; Shen, H.-S. L.; Saye, J. A.; Christ, D.; Trainor, G.; Robertson, D. W.; Hartig, P. *Bioorg. Med. Chem.*, **2000**, 8, 181.
- [57]- Chen, C.; Wilcoxon, K.M.; Huang, C. Q.; McCarthy, J. R.; Chen, T.; Grigoriadis, D.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 3669.
- [58]- Wustrow, D. J.; Capiris, T.; Rubin, R.; Knobelsdorf, J. A.; Akunne, H.; Davis, M. D.; MacKenzie, R.; Pugsley, T. A.; Zoski, K. T.; Heffner, T. G.; Wise, L. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 2067
- [59]. Varamo M., Thèse de chimie organique : Stratégies de synthèses de macrocycles tétrapyrroliques *méso*-substitués dissymétriques : application en thérapie photodynamique, 2005, Faculté des Sciences Orsay.
- [60]. Todd., A. R. and Bergel, F., *J. Chem. Soc*, **1937**, 364.
- [61]. Herdewijn, P., De Clerq, E., Balzarini, J., and Vandehaeghe, H., *J. Med. Chem.*, **1985**, 28, 550.
- [62]. 'Pteridine Chemistry', Pfliegerer, W. and Taylor, E. C, Eds., Pergamon Press, London, **1964**; 'Pteridines. Properties, reactivities and biological significance', Pfliegerer, W., *J. Heterocycl. Chem.*, **1992**, 29, 583.
- [63]. For reviews see *J. Biol. Inorg. Chem.*, **1997**, 2, 772, 773, 782, 786, 790, 797, 804, 810, and 817.
- [64]. Waring, P. and Armarego, W. L. F., *Aust. J. Chem.*, **1985**, 38, 629.
- [65]. Taylor, E. C, Perlman, K. L., Sword, I. P., Sequin-Frey, M., and Jacobi, P. A., *J. Am. Chem. Soc*, **1973**, 29, 3610.
- [66]. Cook, A. H., Heilbron, L, and Smith, E., *J. Chem. Soc*, **1949**, 1440.
- [67]. (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.

[68]. (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.

[69]. *Renewable Bioresources: Scope and Modification for Non-Food Applications*; Stevens, C. V., Verhe', R. G., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, England, 2004.

[70]. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* 1893, 23, 360.

[71]. (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.

[72]. (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.

[73]. 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.

[74]. Roma, G.; DiBraccio, M. B.; Albi, A.; Mazzei, M.; Ermili, A. *J. Heterocyclic Chem.* 1987, 24, 329.

[75] J. Fifani, E.M. Essassi, *Bull. Soc. Chim. Belg* 96 (1987) 63.

[76] I. Hmamsi, J. Fifani, E.M. Essassi, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 103 (1994) 1003.

[77] (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.

[78] R.E. Chipkin, J.T. Witkowshi, *PCT Int. Appl. WO 85 (02)* (1986) 846.

[79] K. Hirai, M. Tsutsuminchi, *Jpn Kokai Tokyo Koho TP 61 (57)* (1986) 587.

[80] W. Gauss, H. Herlinger, H. Thomas, M. Plempel, *S. Afr* (68 05030) (1969).

[81] W. Gauss, H. Herlinger, M. Plempel, *Belg.* (016) (1971).

[82] N.R. Person, C.M. Carson, *PCT. Int. Appl. WO 89 (10)* (1989) 368.

[83] J.V. Ran, D.S. Kushwaha, L. Mishra, *Ind. J. Chem., Sect (B 28(3))* (1989) 242.

[84] L.K. Thomson, B.B. Ranswany, A. Seymour, *Can. J. Chem.* 55 (1971) 878.

- [85] J.-M. Salas, M.-A. Romero, A.B. Rahmani, *Acta Crystallogr. (C50)* (1954) 510.
- [86] J.-M. Salas, M.-A. Romero, D.J. Williams, *Trans. Met. Chem. Int*18 (6) (1993) 595.
- [87] M. El Abbassi, J. Fifani, E.M. Essassi, *TetrahedronLett.* 28 (1987)1389.
- [88] E.M. Rakib, M. Benchidmi, E.M. Essassi, A. El Bouadili, M. Visseaux, M. Dolors Pujol, *Heterocycles* 53 (2000) 2617.
- [89] A. El Kihel, M. Benchidmi, E.M. Essassi, R. Danion-Bougot, *Synth. Commun.* 29 (1999) 2435.
- [90] B. El Otmani, A. El Hakmaoui, E.M. Essassi, J. Fifani, A. Gueffier, *C. R. Acad. Sci. Paris, SerIIc* (4) (2001) 285.
- [91]. A. Monge, V. Martinez-Merino, M.A. Simon, C. Sanmartin, *J. Heterocycl.Chem.* 29 (1992) 1545e1549.
- [92]. Ozdowska, Zofia; Szczycinski, Bohdan. *RocznikiChemii* 1976, 50, 1771-5.
- [93]. Ozdowska, Zofia; Szczycinski, Bohdan. *RocznikiChemii* 1976, 50, 1777-80.
- [94]. 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.
- [95]. Benderitter Pascal ,L'Université Louis Pasteur de Strasbourg I ,2006 ,53
- [96]. Liebeskind, Jiri Srogland Lanny S. *Organic Letters* 2002, 4, 979-981.
- [97]. Ohno, Sachio; Mizukoshi, Kiyoshi; Komatsu, Osamu; Kuno, Yasuo; Nakamura, Yoshiki; Kato, Eiichi; Nagasaka, Mitsuaki. *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 1986, 34, 4150-4165.
- [98]. Meisel, E. *Kretschmar and P. Pharmazie* 1988, 43, 475-476.
- [99]. 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.
- [100]. Kiselyov, Alexander S. *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 2941–2944.
- [101]. J. Wichmann, G. Adem, S. Kolczewski, V. Mutel, T. Woltering, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 1573, **1999**.
- [102]. M. M. F. Ismail, Al-Azhar. *J. Pharma. Sciences*, 23, 1, **1999**.
- [103]. V. Peesapati, K. Anuradha, P. Sreelakshmi, *Synth. Commun.* 29(24), 4381, **1999**.

[104]. R. V. Chambhare, B. G. Khadse, A. S. Bobde, R. H. Bahekar, *Europ. J. Med. Chem.* 38,89, **2003**.

[105]. P. G. Baraldi, H. El-Kashef, A. –R. Farghaly, P. Vanelle, F. Fruttarolo, *Tetrahedron* 60,5093, **2004**.

[106]. C. F. Mainkur, *Ger. Pat.* 951, 992, [CA53, 4314], **1956**.

[107]. V. J. Ram, D. S. Kushwaha, L. Mishra, *Indian J Chem*, 28B, 242, **1989**.

[108]- V. A. Chuiguk, A. M. Khmaruk, *Ukr. Khim. Zh.* 41, 186 [CA83, 9972], **1975**.

[109]- 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 4-hydroxy-3-(3-(4-hydroxy phenyl)acryloyl) -6-methyl--2H-pyran-2-one) ; la deuxième est, quant à elle, consacrée a l'utilisation de l'intermédiaire pour accéder à un motif pyrimidine porteur d'un résidu pyronique 4-hydroxy-3-(6-hydroxyphenyl)-2-thioxo-1, 2, 5,6-tetrahydropyrimidin-4-4yl)-6-methyl-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}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 4-hydroxy-3-(3-(4-hydroxy phenyl)acryloyl) -6-methyl--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-3-(6-hydroxyphenyl)-2-thioxo-1, 2, 5,6-tetrahydropyrimidin-4-4yl)-6-methyl-2H-pyran-2-one, after condensation with thiourea under substantially operating conditions easy.

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

Key words : DHA, thiourée, pyrimidine

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

المركبات الناتجة عوينت باستخدام الرنين المغناطيسي النووي ^{13}C R.M.N.

الكلمات المفتاحية : حمض دي هيدرواسيتيك ، ثيوريا ، بيريميدين