

N° d'ordre 452

50376
1989
201

50376
1989
201

T H E S E

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES
DE LILLE FLANDRES ARTOIS

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par



Francine D E N N I N

" SYNTHÈSE DE NOUVEAUX PHÉNOLS HÉTÉROCYCLIQUES ET DÉRIVÉS
EN SÉRIE PYRIDO(1,2-a), PYRIMIDO(1,6-a) ET PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINE "

Soutenue le 1er Décembre 1989 devant la commission d'examen

MM. P. MAITTE, Président, Rapporteur
P. GRANDCLAUDON, Rapporteur
A. COUTURE, Examineur
H. SLIWA, Examineur
D. BLONDEAU, Examineur



9 02 107 1

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de CHIMIE ORGANIQUE de l'Université des Sciences et Techniques de Lille-Flandres-Artois sous la direction de Monsieur SLIWA, Professeur à l'Université des Sciences et Techniques de Lille-Flandres-Artois. Je tiens à lui exprimer toute ma gratitude pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et de l'aide qu'il m'a apportée dans la réalisation de ce travail.

Je prie, Monsieur MAITTE, Professeur à l'Université Pierre et Marie Curie (PARIS VI), d'accepter mes plus vifs remerciements pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et d'avoir bien voulu juger ce travail.

Monsieur GRANDCLAUDON, Professeur à l'Ecole Nationale de Chimie de Lille a accepté de juger ce travail. Qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

Ma gratitude va également à Monsieur COUTURE, chargé de recherche au C.N.R.S., qui m'a fait l'honneur d'examiner ce document et de faire partie de ce jury.

Ce travail a été judicieusement inspiré et guidé efficacement par Monsieur BLONDEAU, Maître de Conférences à l'Université de Lille-Flandres-Artois. Je lui suis infiniment reconnaissante de ses encouragements constants et amicaux qui ont permis de mener à bien ce travail. Je tiens à lui exprimer ici mes remerciements les plus sincères.

Je tiens à remercier Madame SAINLEGER qui a participé à la réalisation matérielle de ce mémoire.

Enfin, j'exprime mon amitié et ma sympathie aux membres de l'équipe du laboratoire et notamment à Madame RICART qui a réalisé la dactylographie de cette thèse.

S O M M A I R E

INTRODUCTION.....	1
<u>PREMIERE PARTIE : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</u>	
METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE.....	7
I. NOMENCLATURE.....	9
II. DIFFERENTES METHODES DE SYNTHESE.....	10
A) Pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4.....	10
B) Pyrimido(1,6-a)pyrimidines one-4.....	14
C) Pyrazino(1,2-a)pyrimidines one-4.....	16
III. METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE.....	16
<u>DEUXIEME PARTIE : SYNTHESE DES PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINES ONE-4.....</u>	
I. SYNTHESE.....	21
A) Synthèse de l'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4....	21
B) Synthèse de l'amino-2 benzyloxy-3 Pyridine.....	23
C) Synthèse de la benzyloxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4.....	25
D) Synthèse de la benzyloxy-9 pyrido(1,2-a) pyrimidine one-4.....	27
E) Obtention des phénols libres.....	30
II. ETUDE STRUCTURALE.....	31
A) Infrarouge.....	31
B) Ultraviolet.....	33
C) RMN du proton.....	33
D) RMN du carbone 13.....	39
E) Spectrométrie de masse.....	41
III. CONCLUSION.....	43

TROISIEME PARTIE : SYNTHESE DES PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINES ONE-4... 45

I.	SYNTHESE.....	48
A)	Synthèse des alcoxy-5 amino-4 pyrimidines.....	48
B)	Synthèse des N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4) aminométhylène- malonate de diéthyle et N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4) aminométhylènemalonate d'isopropylidène.....	50
C)	Synthèse des alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrimido(1,6-a) pyrimidines one-4 et alcoxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidines one-4.....	51
D)	Synthèse des hydroxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrimido(1,6-a) pyrimidine one-4 et hydroxy-9 pyrimido(1,6-a) pyrimidine one-4.....	53
E)	Conclusion.....	54
II.	ETUDE STRUCTURALE.....	54
A)	Infrarouge.....	54
B)	Ultraviolet.....	55
C)	R.M.N. du proton.....	61
D)	R.M.N. du carbone 13.....	67
E)	Spectrometrie de masse.....	72
III.	CONCLUSION.....	75

QUATRIEME PARTIE : SYNTHESE DES PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINES ONE-4... 77

I.	SYNTHESE.....	79
A)	Synthèse des alcoxy-3 amino-2 pyrazines.....	80
B)	Synthèse des N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylène malonate de diéthyle et N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2) aminométhylènemalonate d'isopropylidène.....	81
C)	Synthèse des alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 et alcoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4.....	82

II.	ETUDE STRUCTURALE.....	83
	A) Infrarouge.....	83
	B) R.M.N. du proton.....	84
	C) R.M.N. du carbone 13.....	87
	D) Spectrométrie de masse.....	90
III.	CONCLUSION.....	91

CINQUIEME PARTIE : SYNTHÈSE DES PERCHLORATES DE PYRIDO(1,2-a)
PYRIMIDINIUM ET PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINIUM..... 93

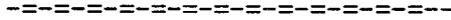
I.	SYNTHÈSE DES PERCHLORATES D'HYDROXY-9 PYRIDO(1,2-a) PYRIMIDINIUM ET DE DIMETHYL-2,4 HYDROXY-9 PYRIDO(1,2-a) PYRIMIDINIUM ET DES ETHERS BENZyliQUES CORRESPONDANTS.....	95
II.	ETUDE STRUCTURALE.....	97
	A) Infrarouge.....	98
	B) Ultraviolet.....	98
	C) R.M.N. du proton.....	101
	D) R.M.N. du carbone 13.....	104
	E) Spectrométrie de masse.....	107
III.	SYNTHÈSE DES PERCHLORATES DE PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINIUM.....	108
IV.	SYNTHÈSE DES PERCHLORATES DE PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINIUM.....	108
	A) Synthèse.....	108
	B) Etude structurale.....	109
V.	CONCLUSION.....	116

CONCLUSION.....	117
-----------------	-----

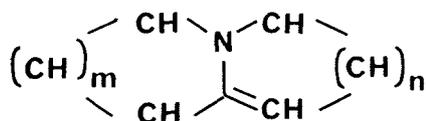
PARTIE EXPERIMENTALE.....	121
---------------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE.....	155
--------------------	-----

I N T R O D U C T I O N



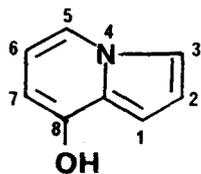
Les hétérocycles à azote ponté ont fait l'objet de nombreuses études que ce soient ceux dérivant de l'accolement d'un cycle à six chaînons avec un cycle pentagonal ou de ceux résultant de la fusion de deux cycles hexagonaux eux-mêmes porteurs de groupes fonctionnels ou comportant dans leur cycle un ou plusieurs atomes d'azote (1, 2).



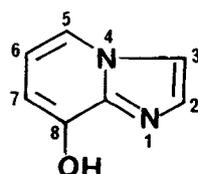
$$m = 2 \quad m = 2$$

$$n = 2 \quad n = 1$$

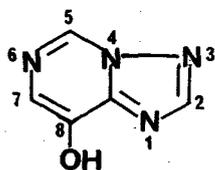
Pour notre part, nous nous sommes plus particulièrement intéressés, dans le cadre du laboratoire, à la synthèse des hétérocycles condensés à 6 et 5 chaînons tels, que l'indolizine 1 (3), l'imidazo(1,2-a)pyridine 2 (4) et les triazolo(1,5-c) et (4,3-c)pyrimidines 3 et 4 (5) comportant une fonction phénol en position -8.



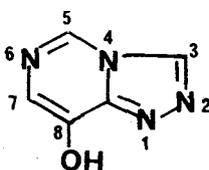
1



2

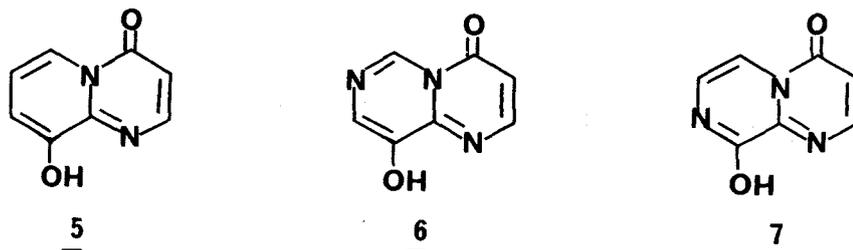


3



4

Il nous a donc paru intéressant d'étendre notre étude à la synthèse des hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 5, pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 6 et pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 7.



En effet, si depuis les travaux de SEIDE (6) et CRIPPA (7), de nombreuses études concernant les pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4 sont rapportées dans la littérature, en revanche, rares sont celles consacrées à la synthèse et à la réactivité d'analogues structuraux tels que les pyrimido(1,6-a)pyrimidines one-4 et pyrazino(1,2-a)pyrimidines one-4.

Indépendamment des propriétés pharmacologiques potentielles que l'on peut escompter pour certains de leurs dérivés (8, 9), les phénols hétérocycliques s'avèrent également intéressants pour leurs propriétés structurales ou complexantes. En effet, ils peuvent donner lieu à des tautoméries du fait des interactions possibles entre l'hydroxyle et les hétéroatomes du cycle (10). Ils peuvent également se comporter en ligand bidentate comme le démontrent des études effectuées antérieurement au laboratoire pour l'hydroxy-8 imidazo (1,2-a)pyridine 2 (11).

Il était donc intéressant de préparer ces nouveaux phénols hétérocycliques ainsi que leurs éthers méthyliques et benzyliques puisque très peu de ces dérivés sont décrits dans la littérature.

Enfin, on notera que les méthodes d'obtention de ces composés peuvent être généralisées à la préparation de sels de pyrido(1,2-a)pyrimidinium 8 et pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 9.

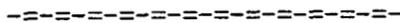


Après avoir rappelé succinctement les principales méthodes de synthèse de ce type d'hétérocycles fusionnés, nous présenterons les résultats que nous avons obtenus dans ce domaine.

Notre exposé comprendra les chapitres suivants :

- I Rappels bibliographiques
- II Synthèse des pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4
- III Synthèse des pyrimido(1,6-a)pyrimidines one-4
- IV Synthèse des pyrazino(1,2-a)pyrimidines one-4
- V Synthèse des perchlorates de pyrido(1,2-a)pyrimidinium et pyrazino(1,2-a)pyrimidinium
- VI Conclusion.

PREMIERE PARTIE



RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

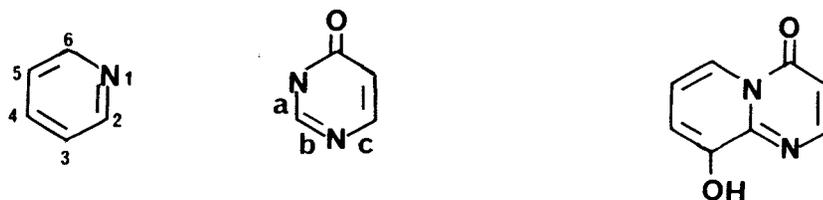
METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE

I. NOMENCLATURE :

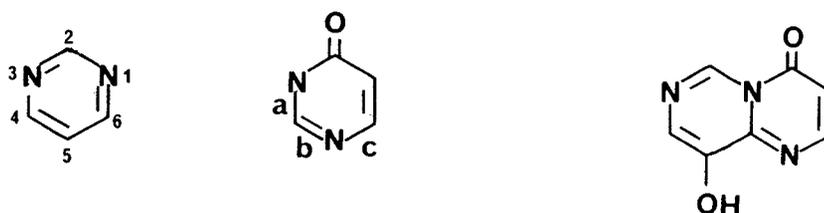
La nomenclature des composés étudiés résulte du mode d'accolement des systèmes hétérocycliques de base :

Fusion du côté -a d'une pyrimidone avec le côté :

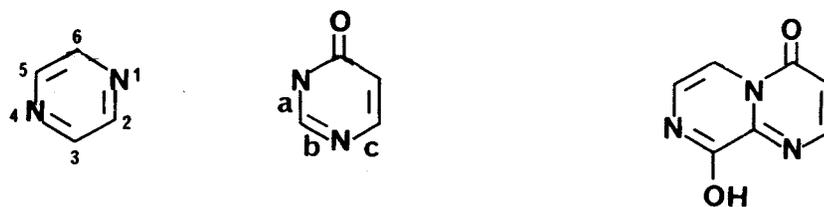
- (1,2) d'une pyridine pour les pyrido(1,2-a)pyrimidines



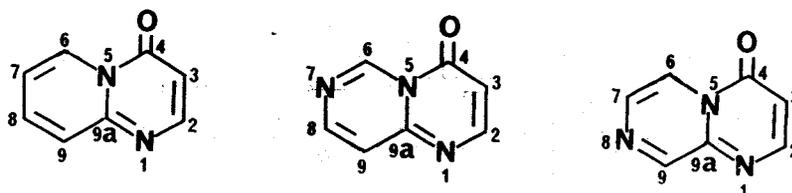
- (1,6) d'une pyrimidine pour les pyrimido(1,6-a)pyrimidines



- (1,2) d'une pyrazine pour les pyrazino(1,2-a)pyrimidines



La numérotation des sommets de ces hétérocycles condensés est explicitée sur le schéma suivant :

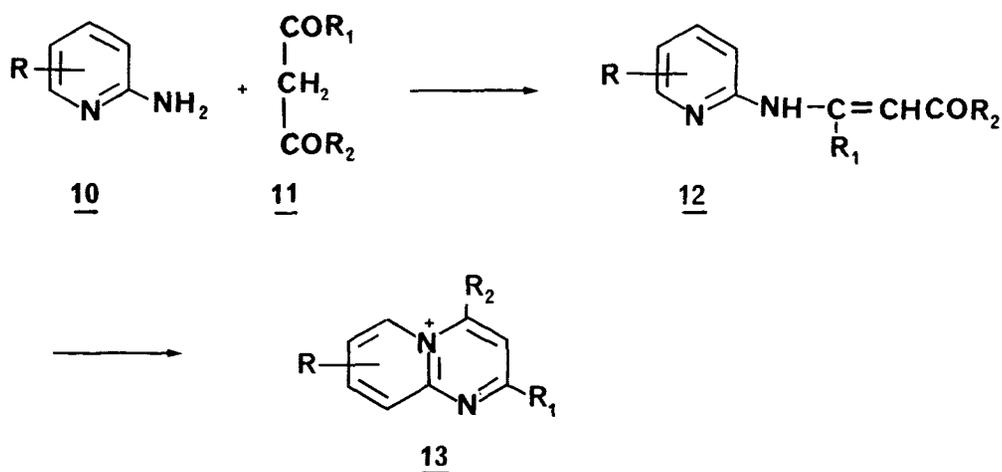


II. DIFFERENTES METHODES DE SYNTHESE :

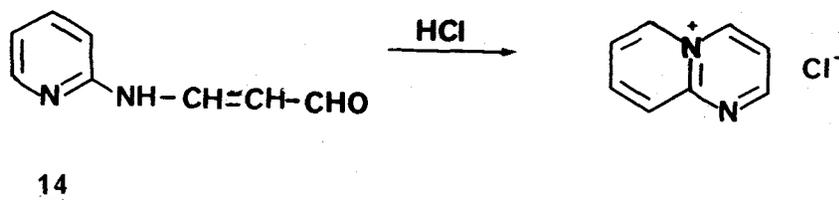
A) PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINES ONE-4 :

La chimie des pyrido(1,2-a)pyrimidines a été précédemment décrite par MOSBY (12) qui note 43 références pour ce système jusqu'en 1957. Depuis cette date, cet hétérocycle a reçu un intérêt particulier et a fait l'objet d'un article général (13) en 1983.

La première méthode de synthèse consiste à faire réagir l'amino-2 pyridine 10 avec un composé dicarboxylé 1,3 11 ou le cétal ou l'acétal de celui-ci en milieu acide. On obtient alors le sel de pyrido(1,2-a)pyrimidinium 13 qui présente un caractère aromatique.

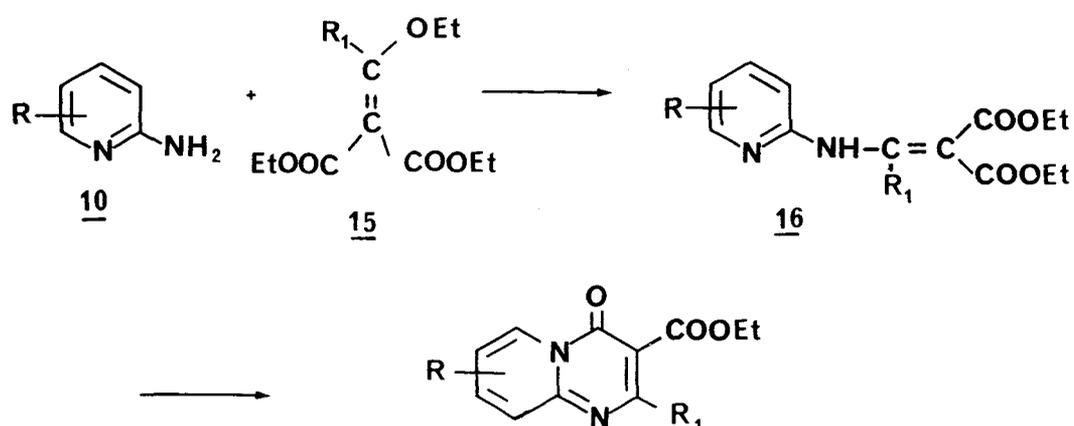


Quand la réaction est conduite en absence d'acide, l'intermédiaire de type énamine 12 peut être isolé. On peut avantageusement remplacer le composé dicarboxylé par un β -chloro vinyl aldéhyde ou une β -chloro vinyl cétone. On notera que dans tous les cas, on obtient le sel de pyrido-pyrimidinium. Le représentant le plus simple de ces composés a été préparé par traitement en milieu acide du composé 14.



Nous ne parlerons pas des composés pyrido(1,2-a)pyrimidines ones-2 qui ont reçu relativement peu d'attention comparativement aux pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4 pour lesquelles il existe de nombreuses méthodes de synthèses.

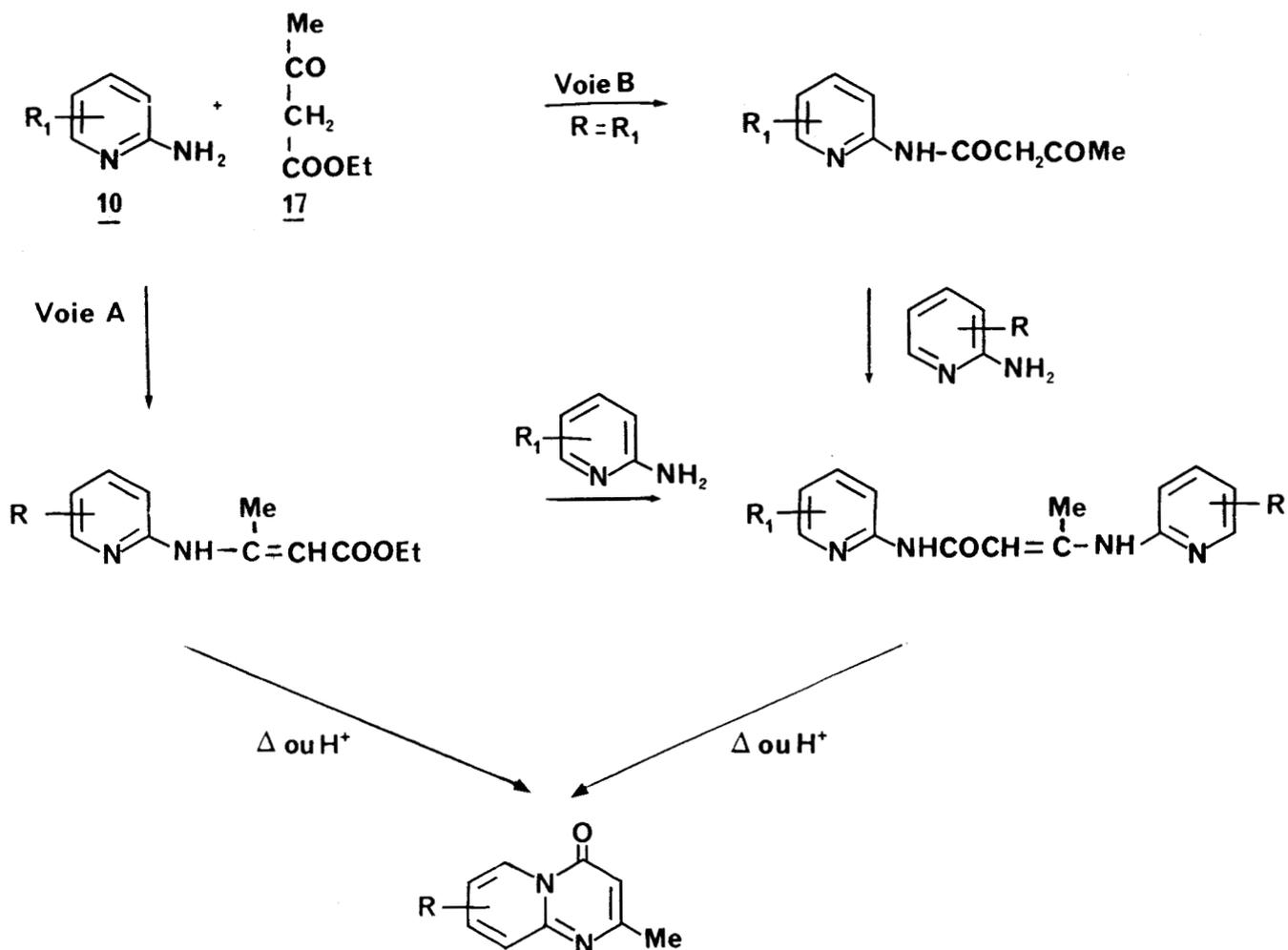
La méthode la plus largement utilisée pour la synthèse de tels composés consiste à condenser une amino-2 pyridine 10 avec un composé bifonctionnel 1,3 15 (β -céto esters, esters maloniques ou esters d'acides alcoxy méthylène maloniques ou de composés dérivés).



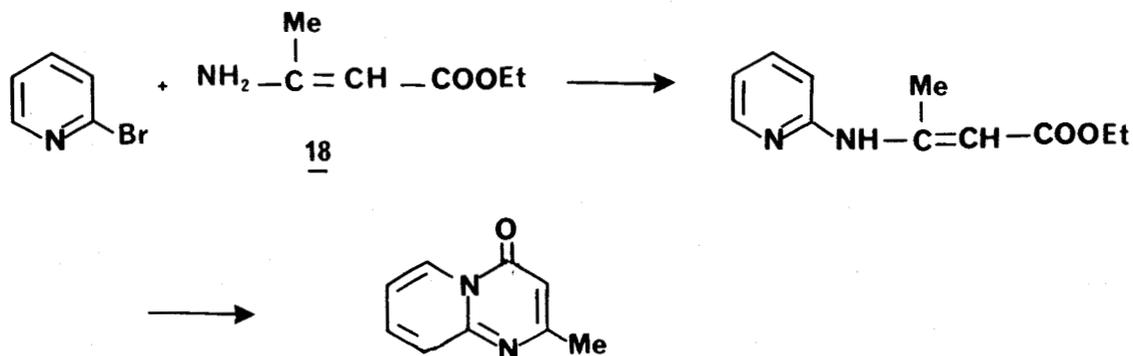
L'intermédiaire postulé pour cette réaction est le composé 16. Il s'agit d'un acide γ -amino acrylique qui se cyclise après isolement ou non sous l'action de la chaleur, d'un acide ou d'une base.

1/ A partir de β -céto esters et de leurs dérivés :

Le premier représentant de cette structure 4H-pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 a été préparé par PALAZZO et Coll. (14) en 1911 à partir de l'amino-2 pyridine et l'acétoacétate d'éthyle. Cet auteur avait d'abord postulé pour le composé obtenu une structure de pyrido(1,2-a)pyrimidine one-2. Cette réaction a pu également être réalisée avec l'amino-2 pyridine 10 et l'éthyl acétoacétate d'éthyle 17 selon le schéma suivant :

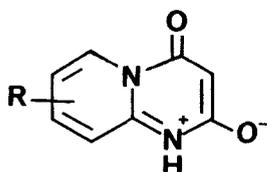


La voie A a été rejetée dans la plupart des cas bien que celle-ci soit la seule possible lorsqu'on fait réagir la bromo-2 pyridine avec l'amino-2 crotonate d'éthyle 18.



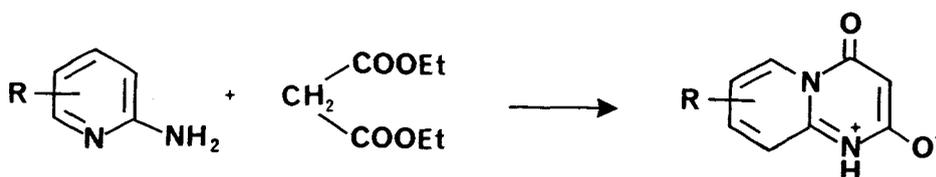
2/ A partir d'esters maloniques et de leurs dérivés :

CHICHIBABIN a préparé le premier représentant de pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 de type 19 par condensation de l' amino-2 pyridine avec le malonate de diéthyle (15).

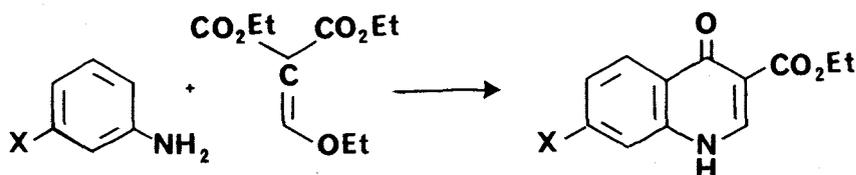


19

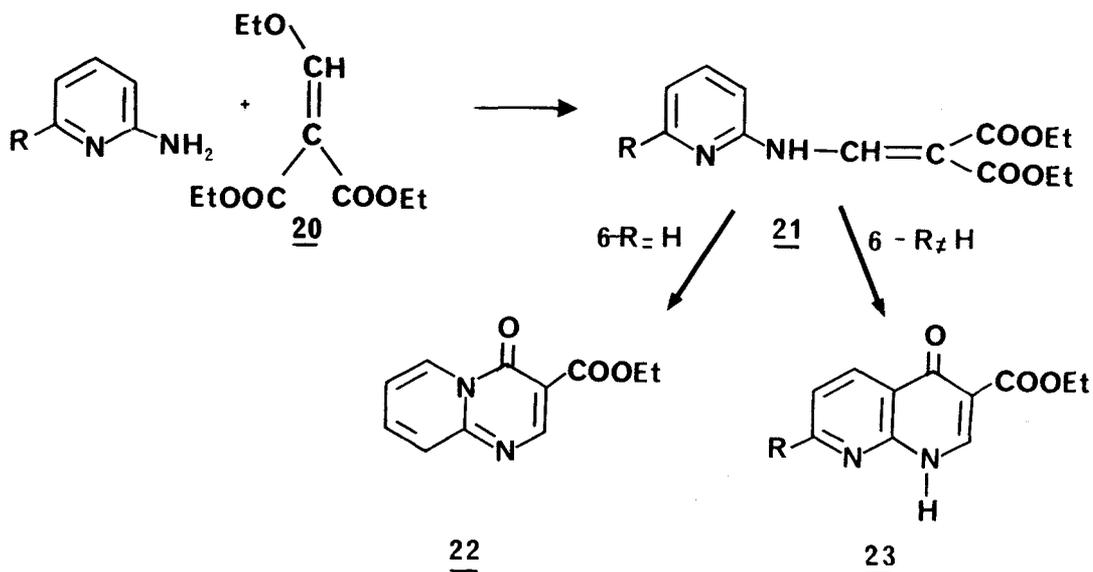
Ses travaux ont été repris par SHUR et ISRAELSTAM (16) qui ont réalisé la condensation de l' amino-2 pyridine avec le malonate de diéthyle dans l'acide polyphosphorique à chaud ou encore par HERMECZ et Coll. (17) qui ont fait, quant à eux, réagir l' amino-2 pyridine avec le malonate de diéthyle dans un mélange de chlorure de phosphore et d'acide polyphosphorique.



Quant aux dérivés de β -céto esters, ils ont été mis en oeuvre par LAPPIN qui condense l' amino-2 pyridine avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle 20 puis cyclise les composés résultants dans un solvant à haut point d'ébullition (DOWTHERM A, 250°C). Cette réaction s'apparente à la réaction de GOULD-JACOBS. On rappellera que cette dernière consiste à condenser l'aniline et ses dérivés avec l'ester éthylique de l'acide éthoxyméthylènemalonique. On obtient alors des dérivés de la quinoline one-4



Dans le cas de la réaction décrite par LAPPIN, quand l'intermédiaire 21 ne porte pas de substituant en position -6, les produits isolés ont une structure de pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 22. Par contre, si l'hétérocycle comporte un substituant en position -6, ce sont des naphthyridines-1,8 23 qui sont alors isolées.



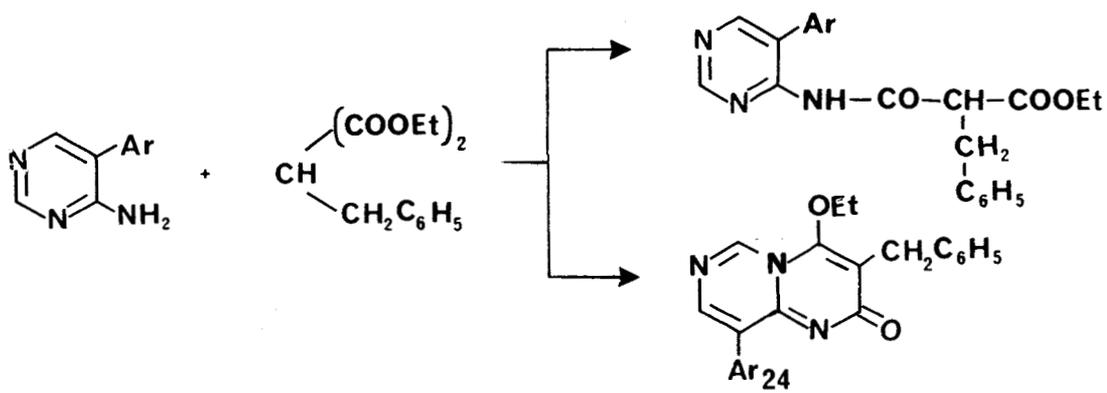
Si LAPPIN (18) avait postulé, pour l'obtention de naphthyridines, un effet stérique du groupement en -6, les résultats ultérieurs obtenus par HERMECZ (19) ont montré que si la cyclisation de ces composés s'effectue initialement sur l'azote pyridinique, le réarrangement ultérieur vers la structure naphthyridine dépend étroitement de la position et de la nature des substituants portés sur l'hétérocycle.

On notera que cette réaction a été étendue à la condensation de l'amino-2 pyridine avec les succinates d'éthyle sous différentes conditions et ont conduit à de nombreux composés (20, 21) dont les pyrido(1,2-a)pyrimidines.

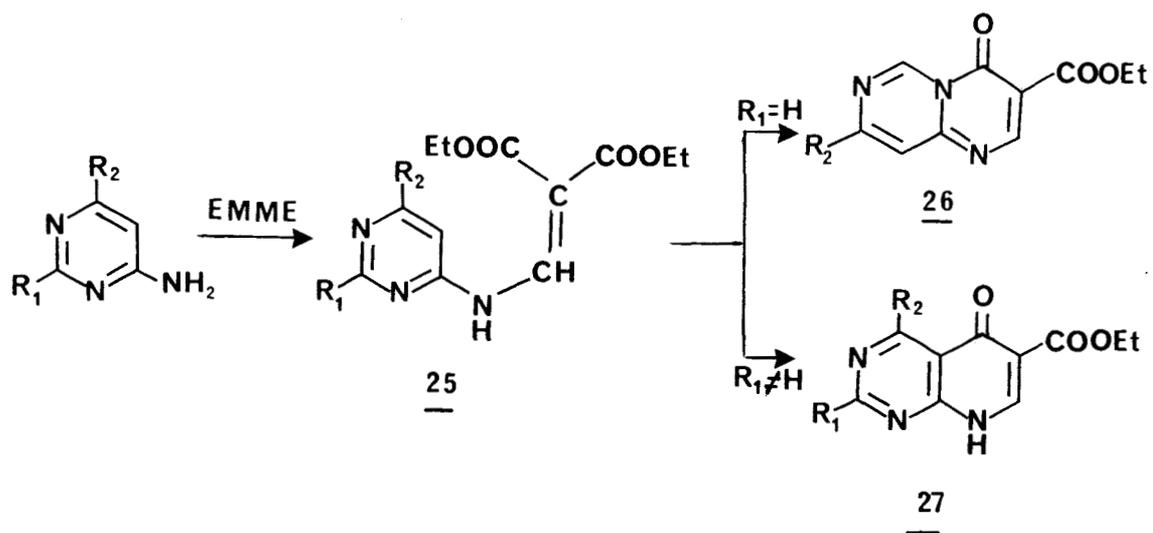
Ces méthodes ont servi de base aux préparations des quelques rares composés décrits en série pyrimido(1,6-a)pyrimidine et pyrazino(1,2-a)pyrimidine.

B) PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINES :

Il n'existe que quelques rares préparations de tels dérivés ; la première d'entre elles consiste à faire réagir une amino-4 pyrimidine avec des alkyl malonates de diéthyle. C'est ainsi qu'ont été obtenues des aryl-9 benzyl-3 éthoxy-4 pyrimido(1,2-a)pyrimidines one-2 24 (22).



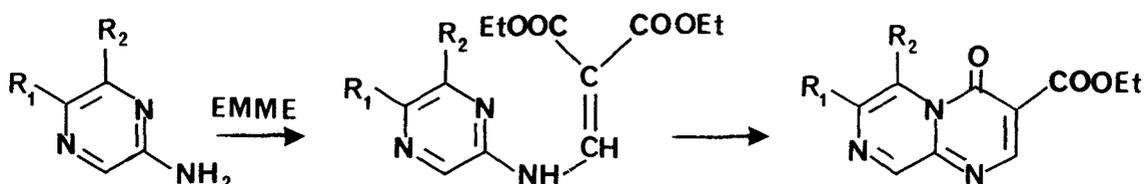
En substituant les alkyl malonates par l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle (EMME), on obtient par condensation avec des amino-4 pyrimidines diversement substituées, des pyrimido(1,6-a)pyrimidines 26 ou des pyrido(2,3-d)pyrimidines 27 suivant que le cycle pyrimidinique est substitué ou non en -2 (23).



Les auteurs en concluent que la cyclisation de 25 dépend de la substitution ou non en position -2 du cycle pyrimidinique. Si $R_1 \neq H$, on obtient la pyrido(2,3-d)pyrimidine 27 par contre si $R_1 = H$ on obtient alors la pyrimido(1,6-a)pyrimidine 26. On observe là encore des résultats comparables à ceux rapportés précédemment en série pyrido(1,2-a)pyrimidines (19).

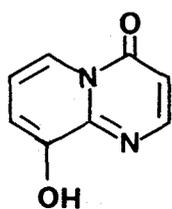
C) PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINES :

Il existe une seule publication (24) décrivant ce type de composé essentiellement obtenu, comme dans le cas des pyrimidines, par condensation d'une amino-2 pyrazine avec l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle selon le schéma suivant :

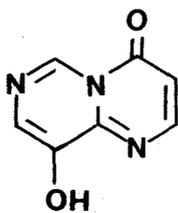


III. METHODE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE :

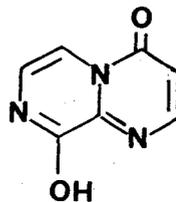
Pour accéder aux composés hydroxylés en position -9 (5, 6, 7), on ne peut envisager une substitution au niveau de l'hétérocycle lui même. En effet, les réactions de substitution sur ces composés sont toutes de type électrophile, la substitution nucléophile s'accompagnant généralement d'une ouverture du cycle à six chaînons. Nous n'avons pas retenu cette possibilité en raison de la difficulté à placer un tel groupement de façon régiosélective sur l'hétérocycle.



5



6

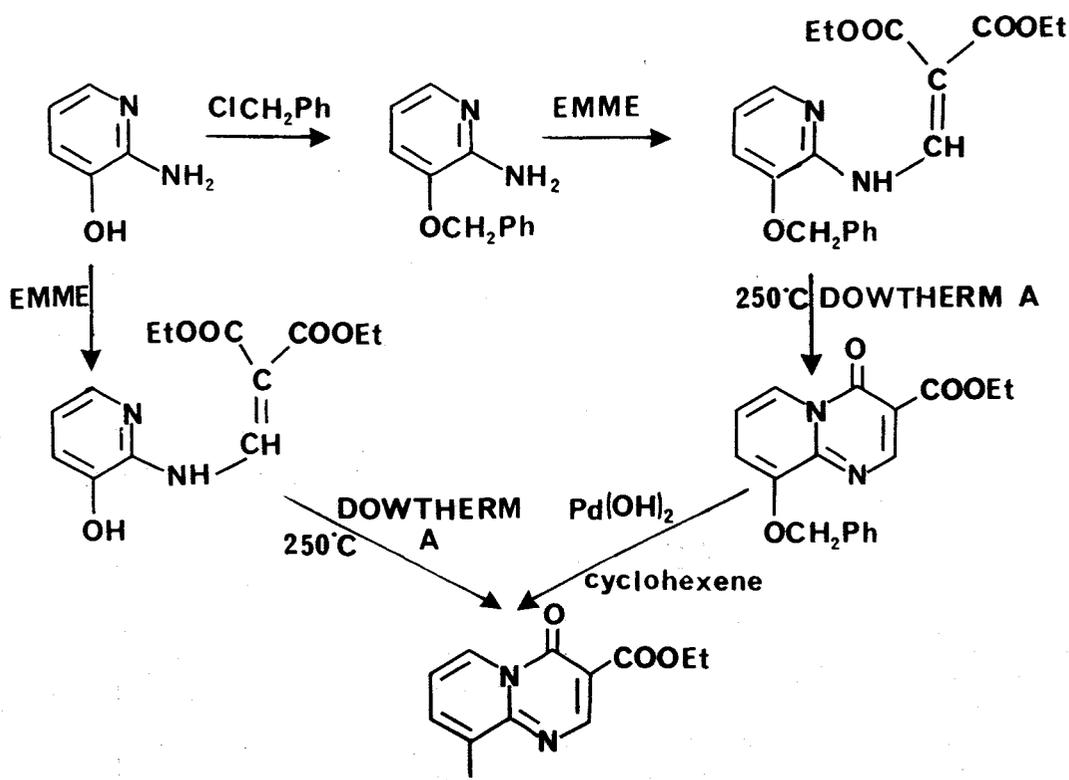


7

Pour obtenir les hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 (5), pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 (6) et pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 (7), il est donc nécessaire d'effectuer la synthèse du système bicyclique au départ respectivement d'une amino-2 pyridine, amino-4 pyrimidine et amino-2 pyrazine dans lesquelles la fonction phénol préexiste respectivement en position -3, -5 ou -3 soit à l'état libre, soit sous forme protégée comme celle d'un éther par exemple.

Dans le cas de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine, YALE et Coll. (25) ont démontré que la réaction de GOULD-JACOBS se déroule selon une N-alkylation suivie d'une cyclisation régiosélective du fait de la plus grande nucléophilie de l'azote hétérocyclique par rapport à l'oxygène de la fonction phénol. Si l'amino-2 hydroxy-3 pyridine peut être considérée comme un réactif aisément accessible, il n'en est pas de même de l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine et de l'amino-2 hydroxy-3 pyrazine dont les synthèses nécessitent le passage par des éthers intermédiaires (26, 27). Comme nous souhaitons par ailleurs réaliser la synthèse d'éthers dérivés de ces "phénols" il nous a semblé plus intéressant d'effectuer les condensations non sur les dérivés hydroxylés eux mêmes mais sur leurs éthers méthyliques et benzyliques. Ces derniers permettent en effet de régénérer aisément la fonction "phénol" par hydrogénéolyse dans des conditions relativement douces.

Encore fallait-il vérifier que l'introduction d'une fonction éther n'entravait en rien le déroulement de la réaction de GOULD-JACOBS. Ceci nous a conduit à effectuer une étude comparative du comportement de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine et de son éther benzylique dans ce type de condensation.



On remarquera enfin, que le réarrangement vers la forme naphthyridine précédemment évoqué pour les composés décrits est ici impossible du fait de la présence de la fonction phénol ou éther de phénol.

DEUXIEME PARTIE



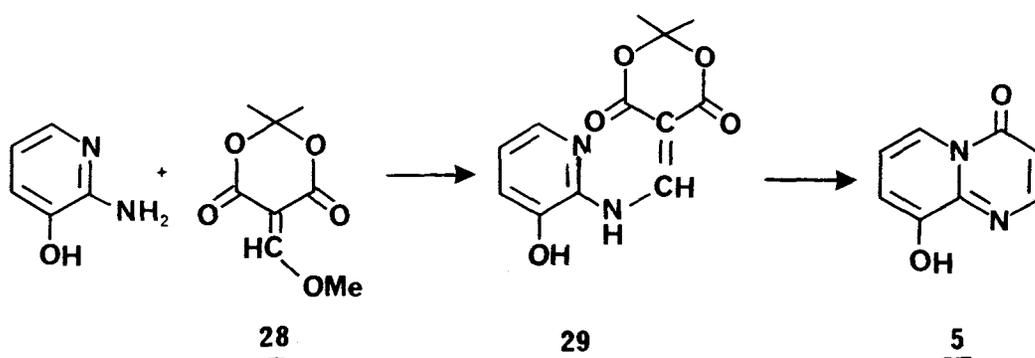
SYNTHESE DES PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINES ONE-4

Dans ce chapitre, nous détaillerons la synthèse des pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4 ; nous avons obtenu celles-ci par condensation d' amino-2 pyridines diversement substituées soit sur l'éthoxyméthylène-malonate de diéthyle, soit sur le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène suivie d'une cyclisation thermique. Le détail des conditions opératoires sera exposé et discuté. Enfin, les structures des composés seront confirmées par des analyses spectrales.

I. SYNTHESE :

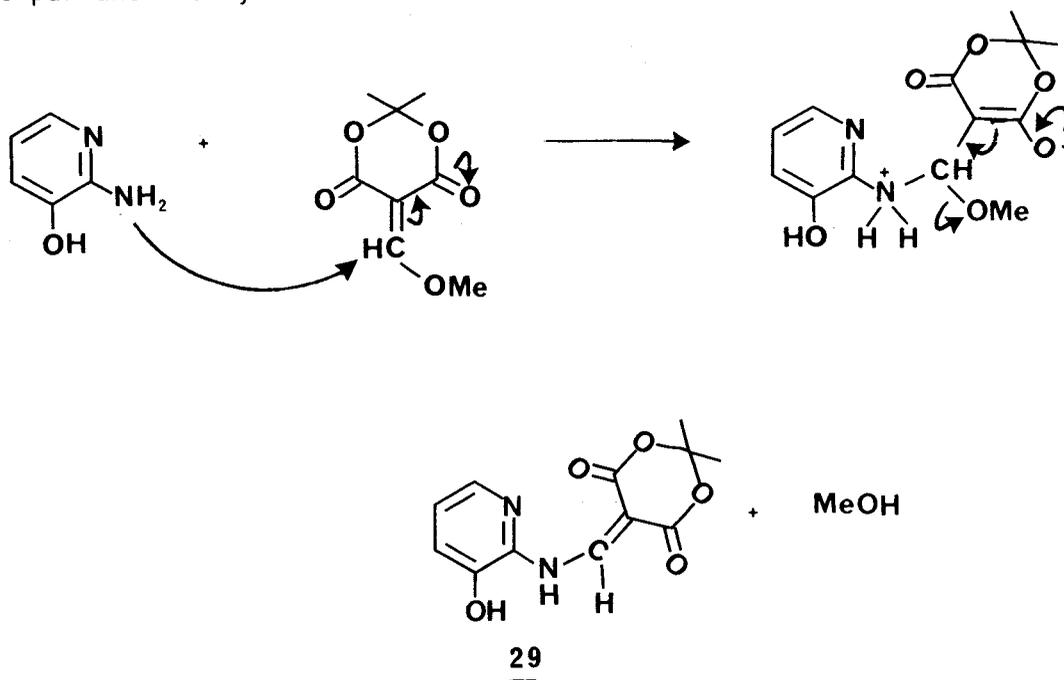
A) SYNTHESE DE L'HYDROXY-9 PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINE ONE-4 :

Celle-ci a été menée à partir de l' amino-2 hydroxy-3 pyridine qui, condensée à 85-90°C sur le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène 28 conduit après 3 heures de réaction au N-(hydroxy-3 pyridyl-2)aminométhylène-malonate d'isopropylidène 29 isolée avec un rendement de 83 %. Ce dernier soumis à l'action de la chaleur (250°C) dans le DOWTHERM A (mélange de diphényl et d'éther de diphényl) conduit après quelques minutes à l'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 5 (Rendement = 81 %).

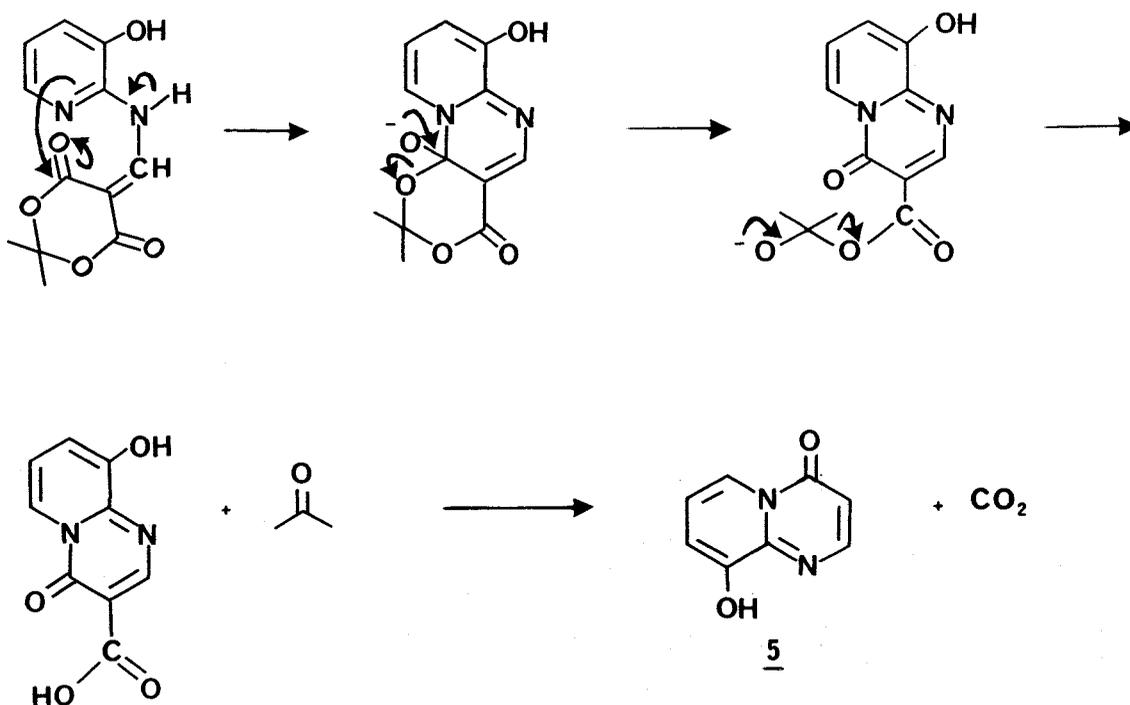


Le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène a été préparé suivant la méthode proposée par BIHLMAYER (28) par condensation de l'acide de Meldrum (diméthyl-2,2 dioxanne-1,3 dione-4,6) sur l'orthoformiate de méthyle avec un rendement de 73 %. Il convient d'utiliser rapidement ce réactif sous peine d'observer sa dégradation. Il est à noter que l'on obtient avec un moins bon rendement le composé éthoxylé correspondant.

Tout comme dans le cas de la réaction de GOULD-JACOBS sur l' amino-2 hydroxy-3 pyridine (décrite lors des rappels bibliographiques), celle-ci débute par une N-alkylation.



Ensuite, on observe la cyclisation thermique conduisant à l'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 du fait de la plus grande nucléophilie de l'azote hétérocyclique par rapport à l'oxygène de la fonction phénol.



Dans la littérature, on ne rencontre qu'un exemple de condensation de ce type mettant en jeu l' amino-2 hydroxy-3 pyridine ; il s'agit de condensation avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle, ou l'acétoacétate d'éthyle ou encore le benzoyl acétate de benzyle, qui conduisent aux dérivés de la pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4. YALE (29) note que si l'on effectue cette condensation au départ de l'éther ortho bromo benzylique, on obtient avec un mauvais rendement le dérivé correspondant. Cet auteur attribue la moindre réactivité du groupe amino en -2 à un effet stérique par suite de l'alkylation du groupe hydroxy en -3. Il était utile de reprendre ces réactions au départ de l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine et d'effectuer les condensations avec la méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène et l'EMME. En effet, comme nous l'avions indiqué dans le chapitre précédent, il était nécessaire d'effectuer ces réactions sur un composé modèle, l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine, avant d'envisager l'application de cette synthèse aux homologues azotés (à savoir les pyrimido(1,6-a)pyrimidines one-4 et pyrazino(1,2-a)pyrimidines one-4 à partir des amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine et amino-2 benzyloxy-3 pyrazine).

B) SYNTHÈSE DE L'AMINO-2 BENZYLOXY-3 PYRIDINE :

La préparation des éthers de l' amino-2 hydroxy-3 pyridine peut être réalisée en faisant appel à deux méthodes différentes.

1/ Méthode de NEDENSKOV (30) :

La plupart des alkylations de pyridinols-3 citées dans la littérature ne conduisent aux produits de O-alkylation qu'avec de faibles rendements, du fait d'une réaction concurrente de N-alkylation (31), cette dernière étant prépondérante dans les solvants protiques comme le méthanol. Par contre, en opérant dans un solvant dipolaire aprotique comme le DMSO, NEDENSKOV observe préférentiellement une O-alkylation des sels de sodium de pyridinols-3. Cette différence de comportement résulte d'effets de solvatation spécifique et peut s'interpréter à l'aide de la théorie HSAB de Pearson (32). Alors que le DMSO

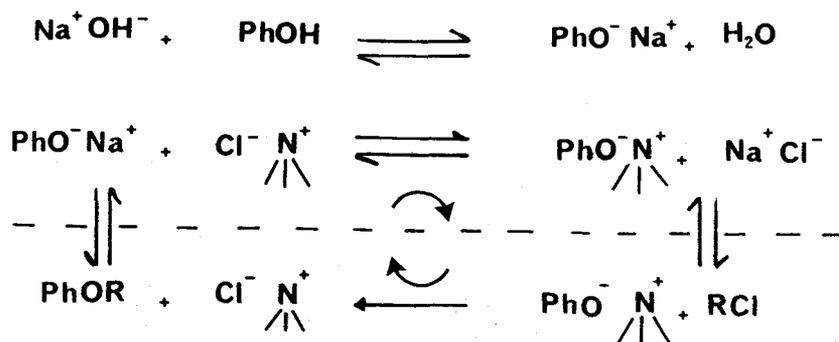
accroît la nucléophilie de l'anion phénate, du fait de la solvataion spécifique du cation sodium favorisant ainsi l'O-alkylation, par contre, le méthanol, acide dur, solvate davantage l'oxygène qui constitue une base plus dure que l'azote pyridinique ou le groupe amino en -2, de sorte que la N-alkylation devient prépondérante dans ce cas.

NEDENSKOV a décrit la préparation selon ce procédé d'un certain nombre d'éthers dérivés d'hydroxy-3 pyridines diversement substituées.

2/ Catalyse à transfert de phases (33, 34) :

Le principe de cette méthode consiste à opérer en milieu biphasique : une phase aqueuse contenant la base nécessaire à la formation de l'anion phénate (généralement la soude) et une phase organique (CH_2Cl_2) comportant l'agent alkylant (chlorure ou bromure d'alkyle). Le phénol se répartit entre les deux phases, mais en l'absence d'agent de transfert on n'observe pas d'alkylation : la soude fournit l'anion phénate, mais le phénate de sodium reste en solution aqueuse alors que le dérivé halogéné demeure dans la phase organique.

En ajoutant une quantité catalytique d'un chlorure de tétraalkylammonium* (qui possède la propriété d'être soluble dans les deux phases), on observe un échange de cation au sein de la paire d'ions que constitue le phénate de sodium. On obtient alors un phénate de trialkylammonium qui passe dans la phase organique où il subit l'alkylation. L'ion chlorure libéré dans la substitution forme alors une paire d'ions avec l'ion tétraalkylammonium, régénérant le catalyseur initial qui retourne en solution aqueuse, où de nouveau le processus se répète.



* Nous avons utilisé l'Adogen 464 qui est un chlorure de méthyl trialkyl (C_8H_{10}) ammonium.

Comment rendre compte d'une O-alkylation préférentielle dans ce cas ? On peut avancer les deux raisons suivantes :

- * La réaction se déroule dans la phase organique où l'anion phénate n'est plus solvaté au niveau de l'oxygène par un solvant protique comme l'eau.
- * De même que le DMSO, dans la méthode NEDENSKOV, solvate spécifiquement le cation sodium, ici le chlorure de méthylène solvate le contre-ion ammonium quaternaire fortement lipophile par ses chaînes alkyles, lesquelles contribuent également à masquer la charge positive de l'azote rendant la paire d'ions plus lâche.

Cette méthode facile à mettre en oeuvre donne généralement de bons rendements. BRISTOL et Coll. (35) l'ont précisément utilisé pour préparer un certain nombre d'éthers dérivés de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine, en particulier l'éther benzylique. Dans le cadre de l'étude de l'hydroxy-8 amino(1,2-a) pyridine effectuée dans notre laboratoire par R. RYDZKOWSKI (36), ce dernier l'a étendue aux cas des éthers allyliques et propargyliques. C'est la méthode à catalyse à transfert de phases que nous avons donc retenue pour la préparation de l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine.

Par cette méthode (voir description en partie expérimentale), nous avons obtenu cet éther avec un rendement de 45 % après recristallisation. Il se présente sous forme d'un solide (F = 93°C).

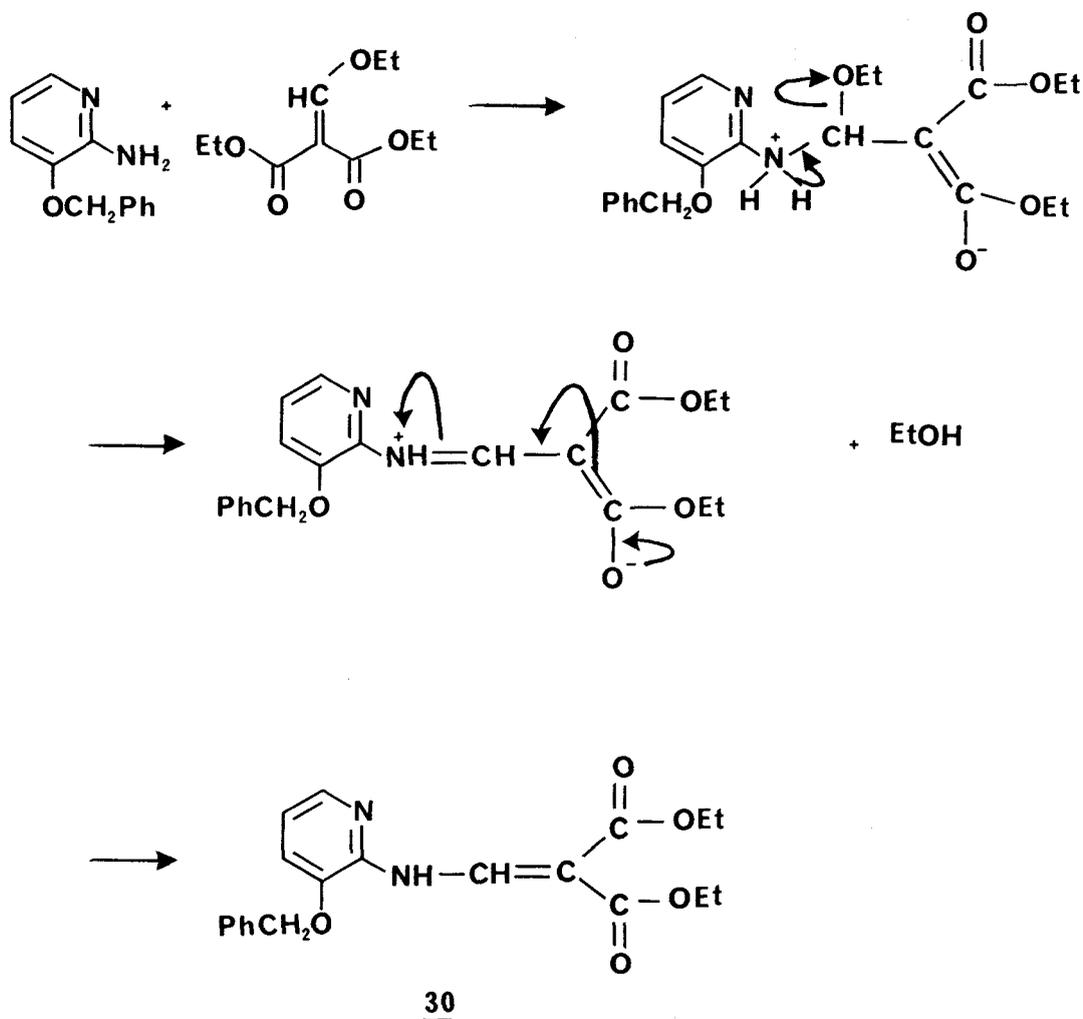
C) SYNTHÈSE DE LA BENZYLOXY-9 ETHOXYCARBONYL-3 PYRIDO(1,2-a)
PYRIMIDINE ONE-4 :

1/ Synthèse de l'intermédiaire 30 : N-(benzyloxy-3 pyridyl-2)
aminométhylénemalonate de diéthyle :

La condensation de l'éthoxyméthylénemalonate de diéthyle sur l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine peut être réalisée en milieu homogène, soit en solution dans le chlorure de méthylène, soit en utilisant un excès d'EMME. On observe alors une réaction complète en trois heures à reflux du chlorure de méthylène

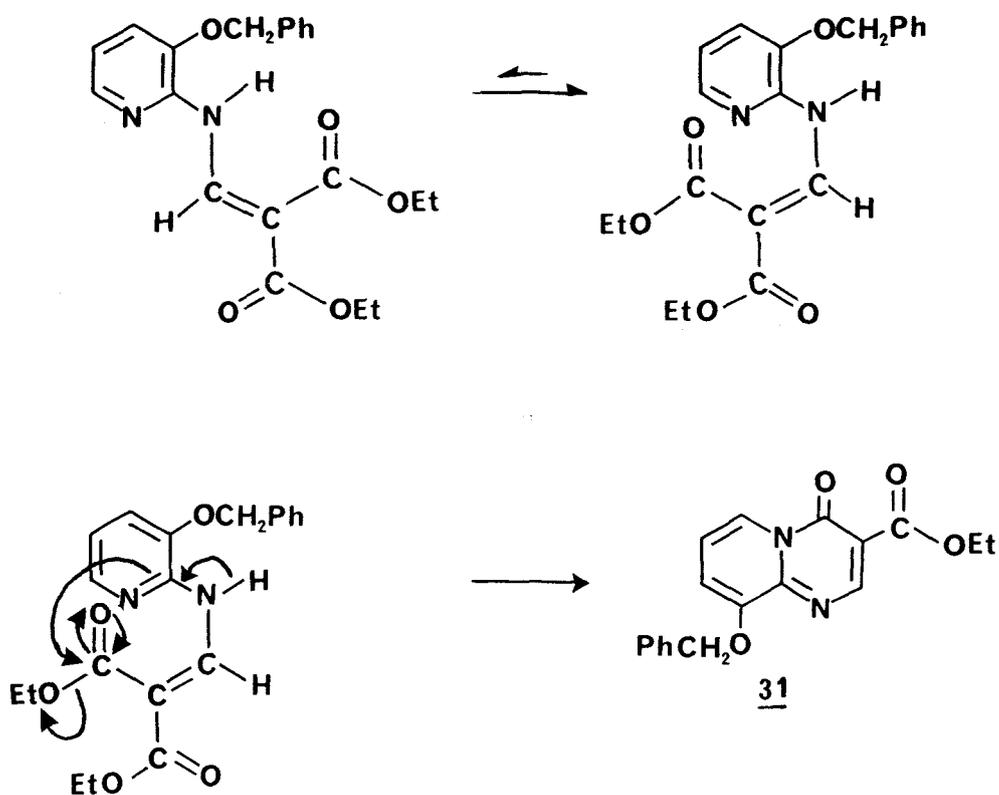
(Eb : 41°C) et en 45 minutes à reflux commençant de l'EMME. Il est à noter que dans les deux cas on observe la précipitation dans le milieu réactionnel du produit désiré qui s'obtient avec un rendement de 78 à 97%.

On peut rendre compte de l'obtention de ce dérivé par le schéma suivant qui s'apparente à une addition de Michaël suivie d'une élimination d'éthanol :



2/ Synthèse du benzyloxy-9 ethoxycarbonyl-3 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 :

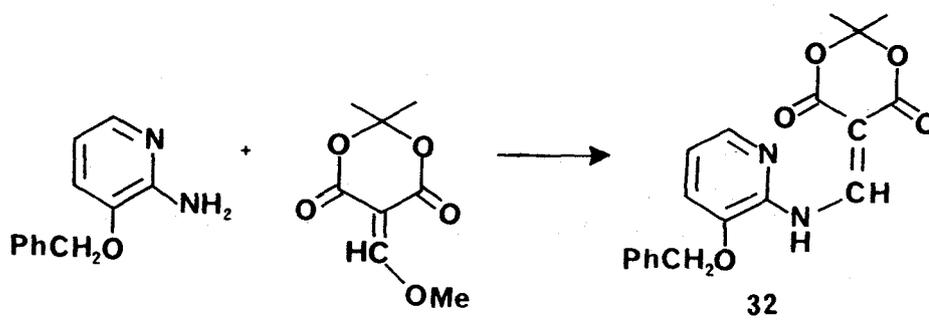
La cyclisation du N-(benzyloxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle **30** est effectuée à 250°C dans le DOWTHERM A pendant une heure. On obtient le composé attendu **31** avec un rendement de 85 %. On peut détailler cette cyclisation par le schéma suivant :



D) SYNTHÈSE DE LA BENZYLOXY-9 PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINE ONE-4 :

1/ Synthèse de l'intermédiaire 32 : N-(benzyloxy-3 pyridyl-2) aminométhylènemalonate d'isopropylidène :

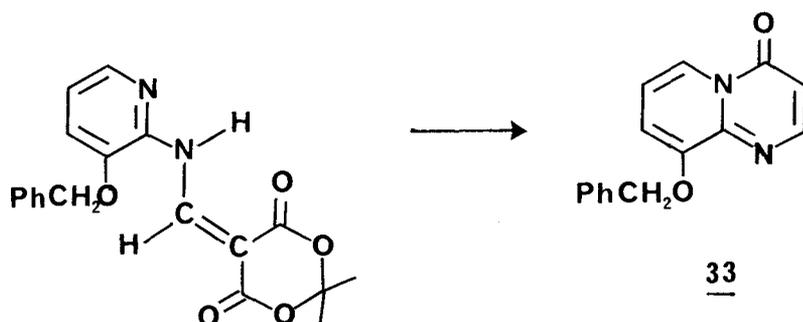
Cette synthèse s'effectue au reflux de l'orthoformiate de méthyle avec l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine et le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène. La condensation de cet intermédiaire sur le composé de départ fournit le produit d'addition 32.



2/ Synthèse de la benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 :

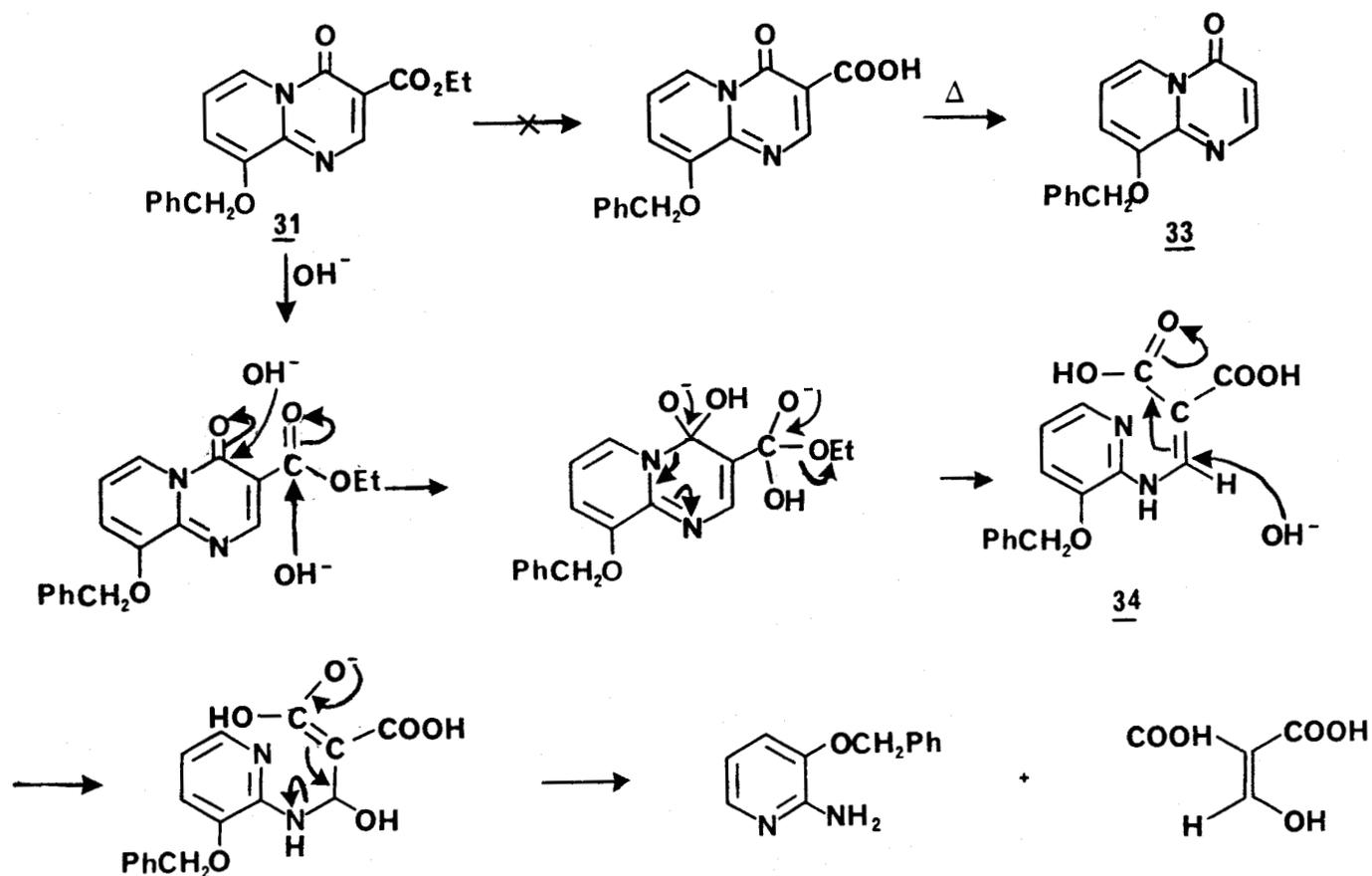
Soumis à l'action de la chaleur (250°C - 5mn), le composé 32 est directement transformé en benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 33 avec un bon rendement (64 %).

Le mécanisme est analogue à celui proposé lors de la cyclisation du produit de condensation de l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine avec l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle. Mais, ici, l'étape finale conduit à la libération d'acétone et à l'obtention de l'intermédiaire acide carboxylique hétérocyclique, lequel dans les conditions de la réaction se décarboxyle aisément et conduit au dérivé attendu 33.



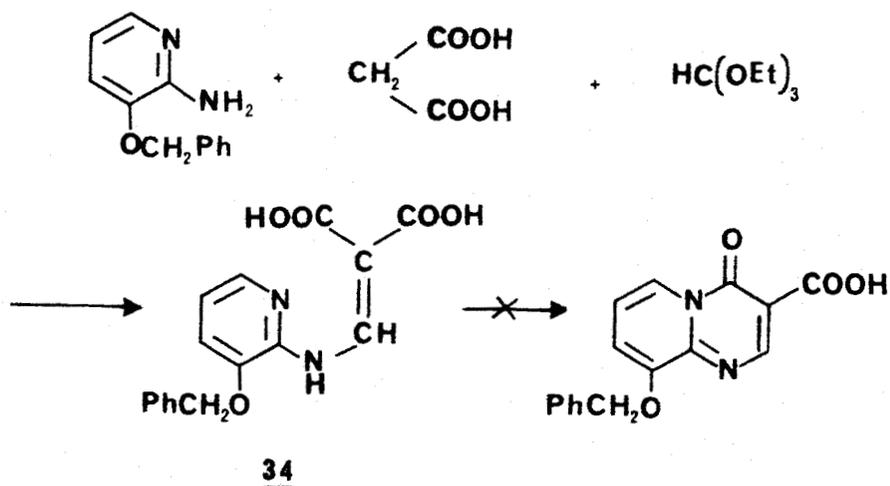
Il est à noter que l'on ne peut obtenir ce dérivé par saponification du composé 31 et décarboxylation du composé résultant.

En effet, cette saponification, qu'elle soit réalisée en milieu basique concentré ou dilué, ne conduit pas au résultat escompté, mais à l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine de départ. Ceci peut s'interpréter par l'ouverture de l'hétérocycle en milieu basique conduisant à un diacide 34 dont la décarboxylation fournit un acide β -amino acrylique. On peut envisager, après hydratation de ce dernier, une fragmentation libérant l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine. Ainsi, l'instabilité du diacide 34 en milieu basique rendrait compte de la décomposition observée.



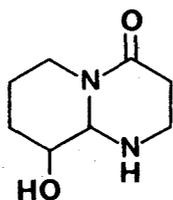
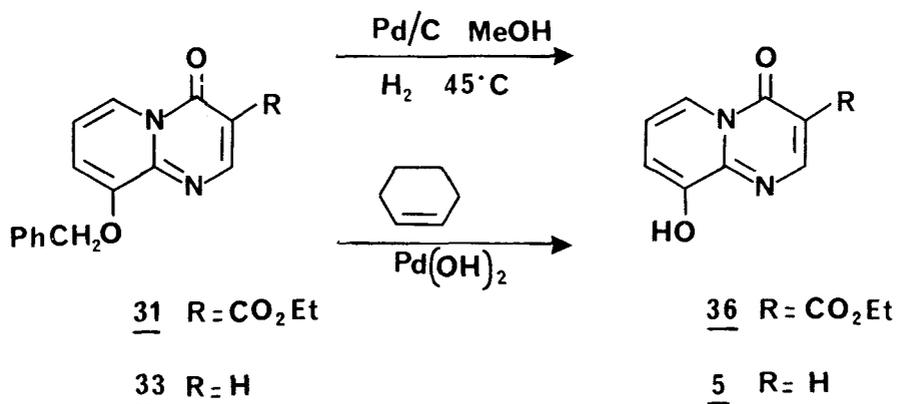
Une seconde voie d'obtention de l'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 pouvait consister à préparer en milieu non basique le diacide 34 précédent et à tenter sa cyclisation ; celle-ci suivie d'une décarboxylation permettrait d'accéder après débenzylation au dérivé 5 désiré.

Par condensation de l'acide malonique avec l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine en présence d'orthoformiate d'éthyle, on isole le diacide 34 attendu avec un bon rendement (71 %). Toutefois, nous n'avons pas réussi à cycliser ce dernier ; par chauffage à 250°C, on observe là encore une décomposition en amino-2 benzyloxy-3 pyridine.



E) OBTENTION DES PHENOLS LIBRES :

Les débenzylations de 31 et 33 ont été initialement effectuées sur palladium sur charbon dans le méthanol sous une pression de 3 bars d'hydrogène pendant huit heures à 45°C (suivant la méthode générale proposée par AUGUSTINE (37)). Mais ces réactions conduisent aux phénols libres correspondants avec des rendements limités (cf. tableau I) ceci est dû au fait que la réaction d'hydrogénolyse de la fonction éther s'accompagne d'une réaction d'hydrogénation partielle ou totale de l'hétérocycle comme nous avons pu le confirmer en isolant dans un cas le dérivé perhydrogéné 35. Aussi avons nous eu recours à une méthode plus sélective préconisée par HANNESSIAN et Coll. (38) qui consiste à traiter les éthers benzyliques par le cyclohexène en présence de Pd(OH)₂ à 10 %. On observe effectivement des rendements fortement améliorés en phénols 5 et 36 escomptés (cf. tableau I).



35

Composés	Pd/C	Pd(OH) ₂
<u>5</u>	30%	75%
<u>36</u>	25%	78%

Tableau I

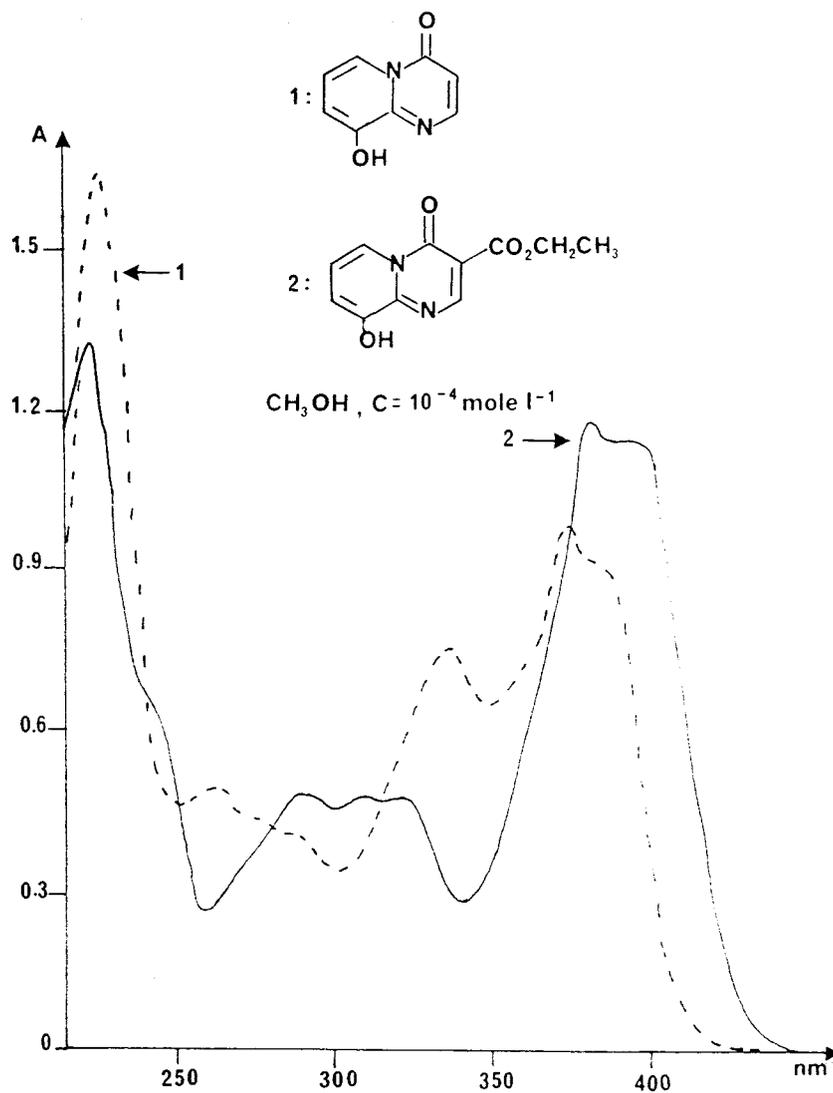
II. ETUDE STRUCTURALE :

Celle-ci a été réalisée en spectroscopie infrarouge et ultraviolette, par étude en résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13 ainsi qu'en spectrométrie de masse.

A) INFRAROUGE :

Pour l' amino-2 benzyloxy-3 pyridine, on note la disparition de la large bande d'absorption centrée sur 2500 cm^{-1} due à la fonction phénol chélatée du produit de départ. La présence des vibrations $\nu\text{N-H}$ à 3460 et 3280 cm^{-1} confirme le maintien de la fonction amine primaire. Les vibrations de liaison C-H hétérocycliques donnent une série de bandes de 3100 à 3200 cm^{-1} . Les vibrations $\nu\text{C=C}$ et $\nu\text{C=N}$ du cycle aromatique donnent naissance à plusieurs bandes d'absorption situées à 1630 , 1580 et 1490 cm^{-1} . Quant à la fonction éther, elle se caractérise par les absorptions à 1220 et 1025 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'élongation $\delta\text{C-C}$, respectivement antisymétrique et symétrique des éthers arylaliphatiques.

L'ensemble des produits de condensation (29, 30 et 32) présente au delà de 3120 cm^{-1} une bande d'absorption unique située à 3240 cm^{-1} correspondant à l'existence d'une fonction amine secondaire, ce qui est en faveur d'une structure énamine. La présence de fonction ester est confirmée par la présence de deux bandes d'absorption situées vers 1730 et 1680 cm^{-1} , cette dernière



Courbe 1

pouvant être attribuée à la vibration C=O d'un ester présentant une chélation par liaison hydrogène (39a). Cette particularité structurale sera confirmée lors de l'étude en R.M.N.. La double liaison C=C, conjuguée avec les fonctions ester, se caractérise par une forte bande d'absorption à 1620 cm^{-1} .

Après cyclisation, les hétérocycles fusionnés obtenus présentent une absorption $\nu\text{C=O}$ de la fonction carbonyle hétérocyclique située vers 1680 cm^{-1} . Pour le dérivé éthoxycarbonylé 31, on observe une seconde vibration située à 1740 cm^{-1} caractéristique de la fonction ester. Ces valeurs sont en concordance avec celles indiquées par YALE (29) pour quelques alcoxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4 (préparées par alkylation du phénol correspondant).

Quant aux phénols, ils se caractérisent par l'existence d'une large bande d'absorption qui s'étend de 3200 cm^{-1} à 2200 cm^{-1} due à la fonction νOH associée.

B) ULTRAVIOLET :

Les spectres U.V. des phénols 5 et 36 sont en accord avec la structure proposée puisqu'ils présentent chacun un maximum respectivement à 230 nm ($\epsilon=15800$) et 226 nm ($\epsilon=13280$) caractéristique de la bande B de la pyrimidine conformément aux données de la littérature (40). L'existence de la fonction phénol est confirmée par l'effet bathochrome observé si l'on compare les spectres U.V. relatifs aux hétérocycles fondamentaux relevés par ailleurs dans la littérature (41).

C) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON :

L'ether benzylique de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine se caractérise par la présence d'un singulet à $5,06\text{ ppm}$ (intensité relative = 2 protons) confirmant la présence d'un carbone méthylénique dans la molécule. Le noyau phényle apparaît sous forme d'un singulet élargi à $7,40\text{ ppm}$ et intégrant pour 5 protons.

La structure des intermédiaires type énamine 29, 30, 32 est confirmée par l'étude structurale détaillée dans le tableau II. En effet, le produit de condensation peut exister sous trois formes tautomères : base de SCHIFF, énamine ou énimine.

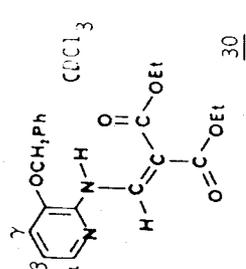
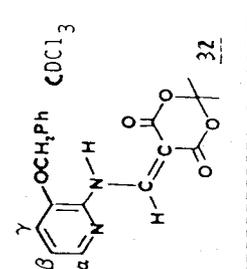
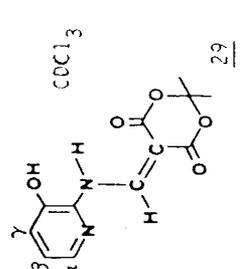
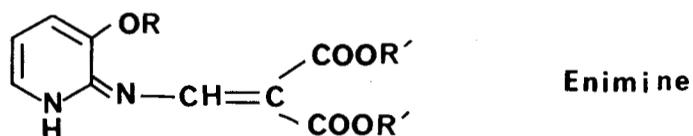
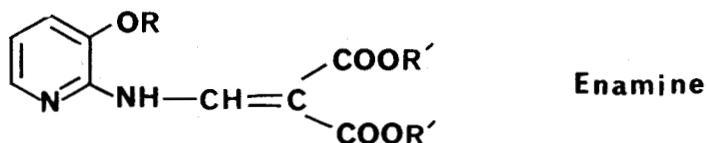
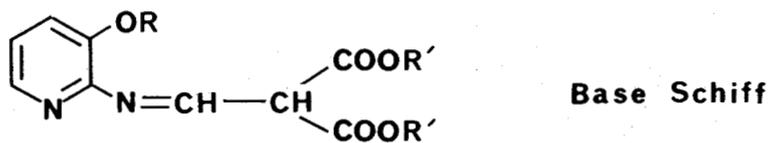
RMN 60 MHz	Déplacements chimiques en ppm							Constantes de couplages Hz		
	H _α	H _β	H _γ	Ph	NH	CH	0-CH ₂ -Ph		CH ₂	CH ₃
COMPOSES										
	7,93	6,90	7,43	11,46	9,23	5,20	4,32	1,32	J _{αβ} = 4,6 J _{αγ} = 1,4 J _{βγ} = 8,0 J _{NH-CH} = 13,6	
	7,99	7,08	7,34	11,83	9,45	5,24	-	1,74	J _{αβ} = 4,8 J _{αγ} = 1,7 J _{βγ} = 8,3 J _{NH-CH} = 13,9	
	7,95	7,41	7,32	11,49	9,16	-	-	1,70	J _{αβ} = 4,7 J _{αγ} = 1,8 J _{βγ} = 8,0 J _{NH-CH} = 14,0	

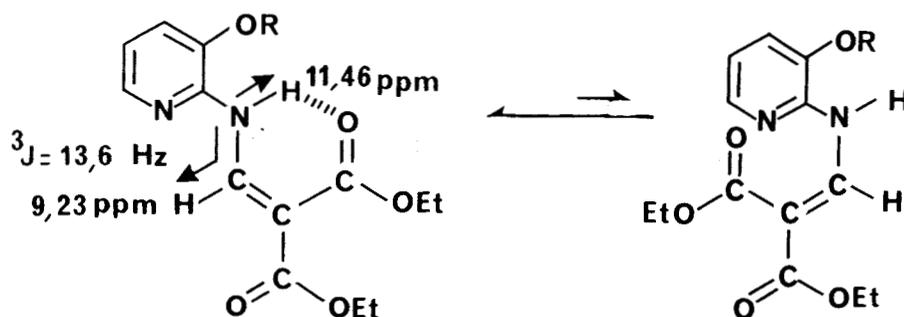
Tableau II



Les spectres R.M.N. du proton confirment que l'on a bien une structure énamine par la présence de deux doublets : le premier caractéristique du proton porté par l'azote et le second pour le proton éthylénique en α de l'azote.

En outre, l'échange H-D avec D_2O observé au cours du temps montre la transformation progressive du doublet de l'hydrogène éthylénique en un singulet et la disparition du doublet pour l'hydrogène porté par l'azote.

En ce qui concerne la stéréochimie de cette énamine, on peut envisager un équilibre entre la conformation s-cis et la conformation s-trans représenté ci-après.



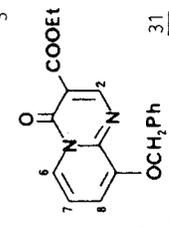
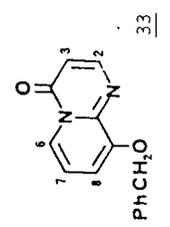
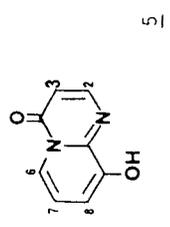
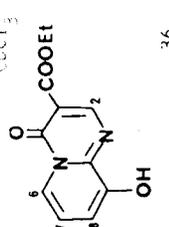
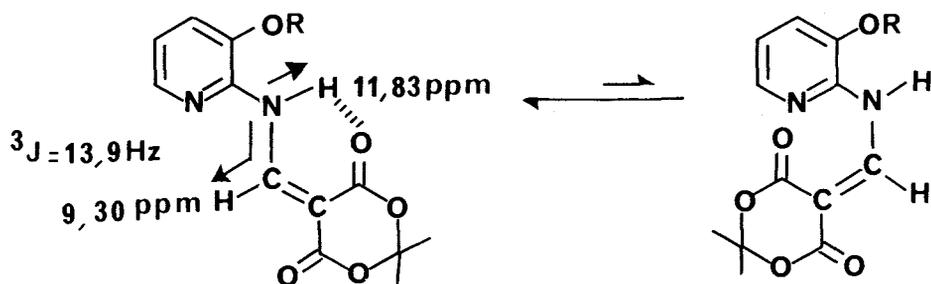
RMN 60 MHz	Déplacements chimiques en ppm										Constantes de							
	H-2	H-3	H-6	OH	H-7	H-8	Ph	O-CH ₂ -Ph	CH ₂	CH ₃	Couplage Hz							
CDCl ₃																		
	9,11	-	8,89	-	7,18	7,42	5,40	4,43	1,42									J _{H6-H7} = 5,6 J _{H7-H8} = 3,4 J _{H6-H8} = 2,4
31																		
CDCl ₃																		
	8,38	6,50	8,71	-	7,01	7,42	5,39	-	-									J _{H2-H3} = 6,3 J _{H6-H7} = 5,1 J _{H7-H8} = 3,9 J _{H6-H8} = 2,8
33																		
CDCl ₃																		
	8,35	6,45	8,55	7,00	7,38													J _{H2-H3} = 6,1 J _{H6-H7} = 5,4 J _{H6-H8} = 2,8
35																		
CDCl ₃																		
	9,01	-	8,81	6,53	7,38													J _{H6-H7} = 6,1 J _{H7-H8} = 3,4 J _{H6-H8} = 2,2
36																		

Tableau III



Conformément aux données de la littérature relative à des (pyridyl-2 aminométhylène)-2 succinates et glutarates (42), le déblindage du proton N-H (11,46 ppm à 11,83 ppm) ainsi que les valeurs élevées des constantes de couplage ($13,7 \text{ Hz} < J < 14 \text{ Hz}$) sont en faveur d'une structure chélatée s-trans prépondérante. Celle-ci place en effet le proton lié à l'azote dans la zone déblindante du cône d'anisotropie du carbonyle de l'ester. On remarquera qu'il en est de même pour le proton porté par le carbone d'où un déplacement exceptionnellement élevé (de 9,1 à 9,5 ppm) pour un proton éthylénique. Du fait de cette structure s-trans particulière, dans laquelle l'une des fonctions esters est chélatée, les deux groupements éthyloxy du diester ne sont pas équivalents en R.M.N. du proton. Cette non équivalence se traduit au niveau des groupes CH_2 qui apparaissent sous forme de deux quadruplets ($\Delta\delta = 0,03 \text{ ppm}$) alors que les groupes CH_3 conduisent à deux triplets confondus.

Le passage aux produits cyclisés se caractérise par un déblindage accentué du proton H-6 (8,89 ppm) qui subit l'effet péri du carbonyle. Le signal correspondant constitue la partie X d'un système ABX dont la partie AB relative aux protons H-7 et H8 apparaît entre 7,00 et 7,50 ppm. Quant aux signaux des protons hétérocycliques H-2 et H-3, ils se présentent sous forme de deux doublets. Enfin, le composé 5 à fonction phénol libre présente un spectre R.M.N. proche de celui de l'éther 33 dont il dérive ; les seules

Déplacements chimiques en ppm													
RMN 80 MHz	C-2	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-3	C-CO ₂ Et	C-2'	C=O	O-CH ₂ -Ph	CH ₂	CH ₃	NH-CH
COMPOSES							C-CO ₂ Et						
<chem>CCOC(=O)C=C(Nc1ccc(Oc2ccccc2)cn1)C(=O)OCC</chem> 30													
<chem>CCOC(=O)C=C(Nc1ccc(Oc2ccccc2)cn1)C(=O)OC1OC(C)OC1=O</chem> 32													
<chem>CCOC(=O)C=C(Nc1ccc(O)cn1)C(=O)OC1OC(C)OC1=O</chem> 29													

Tableau IV

différences notables sont la disparition des cinq protons du groupe benzénique à 7,42 ppm ainsi que des deux protons du carbone méthylénique à 5,39 ppm et l'apparition d'un pic élargi à 7,38 ppm attribué à la fonction phénol comme le confirme l'échange avec D₂O. On observe également un effet blindant sur les protons H-6 et H-8 respectivement en ortho et para de la fonction phénol résultant de la libération de cette dernière. L'attribution complète des signaux des cycles fusionnés consignée dans le tableau III est en bon accord avec les données de la littérature notamment avec celles observées par YALE pour l'hydroxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 36 (25).

D) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 13 :

L'ensemble des résultats en R.M.N. ¹³C pour les intermédiaires ainsi que pour les cycles fusionnés sont consignés dans les tableaux IV et V.

La structure s-trans particulière des composés (dans lesquels les fonctions esters sont chelatées) conduit à une non équivalence des deux groupements éthyloxy du diester pour le composé 30 et des deux groupements carbonyles des fonctions ester pour les composés 32 et 29.

Le spectre des éthers benzyliques présente un signal vers 70-72 ppm correspondant au carbone méthylénique ainsi que trois signaux groupés vers 127-128 ppm que l'on attribue aux carbones placés en position ortho, para et méta sur le cycle benzénique. Le pic du carbone en ipso apparaît à une valeur proche de 135 ppm.

L'attribution des différents signaux pour les produits cyclisés comportant la fonction éther de phénol s'effectue de la façon suivante ; les signaux les plus blindés sont attribués à l'enchaînement CH₂ (61,2 ppm) CH₃ (14,5 ppm) de la fonction ester pour le composé 31. Parmi les autres signaux, les plus intenses sont attribués aux carbones C-2, C-6, C-7 et C-8 pour le composé 31 ainsi qu'à C-3 pour le composé 33 porteurs d'hydrogène. On remarque

Déplacements chimiques en ppm												
RMN 80 MHz	composés											
	C-2	C-4	C-3	C-6	C-2	C-8	C-9a	C-9	O-CH ₂ -Ph:	CO ₂ Et	CH ₂	CH ₃
31	158,1	106,2	120,6	116,9	116,2	147,5	151,8	72,1	i : 134,9 o : 127,4 m : 129,1 p : 128,7	164,7	61,2	14,5
33	153,6	157,7	105,6	119,3	114,3	146,3	151,1	71,6	i : 135,2 o : 127,2 m : 128,8 p : 128,4	-	-	-
36	156,8	154,4	105,7	119,4	117,2	145,7	149,4	-	-	164,5	61,1	14,3
5	152,5	156,8	103,6	117,2	116,4	145,4	150,3	-	-	-	-	-
5					115,4							

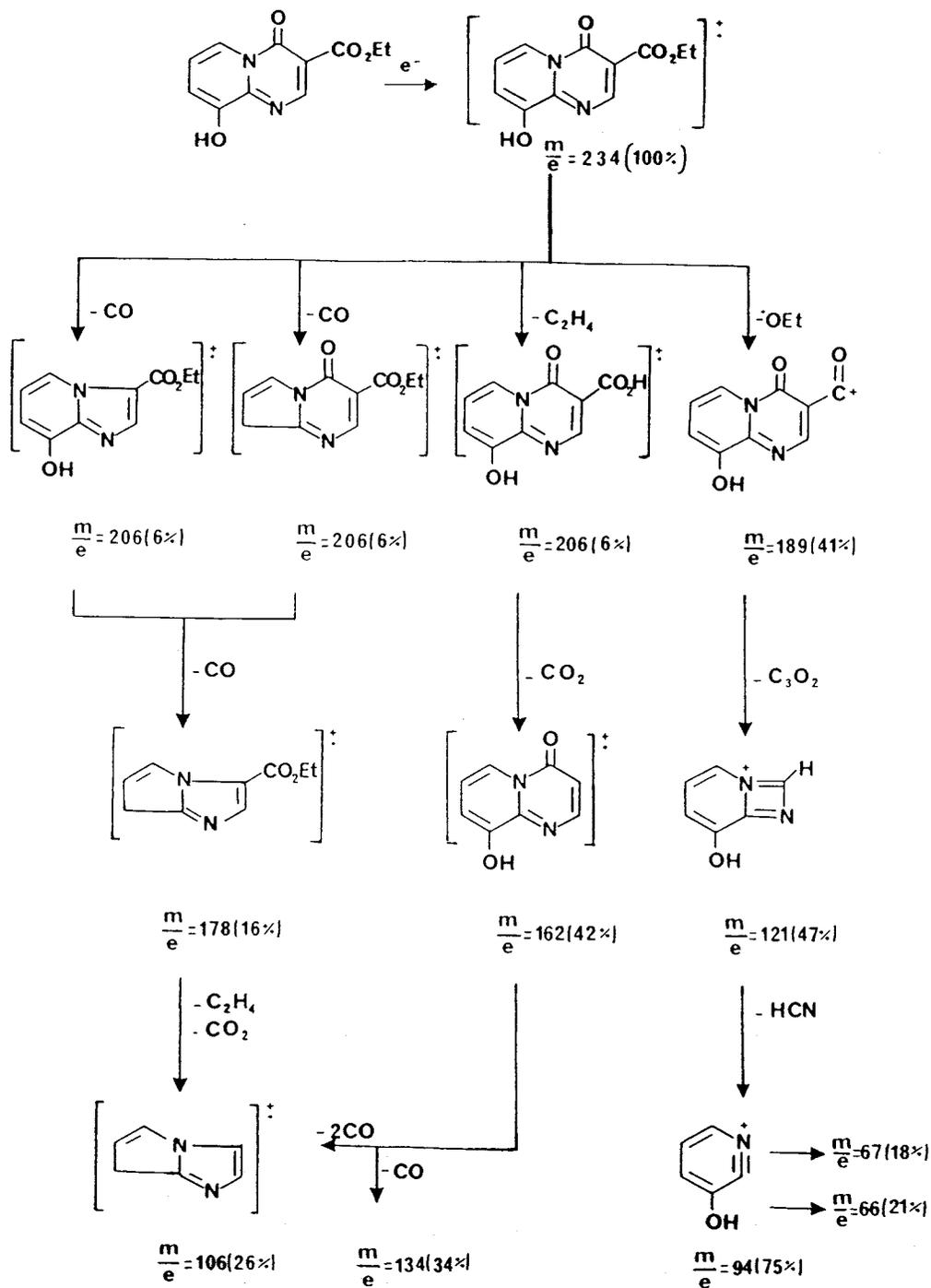
Tableau V

que la disparition de la fonction ester n'affecte pas le déplacement chimique du carbone situé en α (C-3) mais induit un effet blindant sur le carbone C-2. Ce phénomène ainsi que la valeur élevée du signal de ce dernier carbone se retrouve dans la littérature pour un composé pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 tétrahydrogéné au niveau du cycle pyridinique (43). En ce qui concerne les carbones C-7 et C-8, ils apparaissent à des valeurs très proches (de l'ordre du ppm) et n'ont pu être distinguées. Quant aux carbones quaternaires à savoir C-3 (quand le composé comporte une fonction éthoxycarbonyle), C-9a, C-9 et C-4 leurs signaux sont peu intenses et se situent respectivement vers 105, 146, 150 et 154 ppm.

La structure de phénol libre pour les composés 36 et 5 se caractérise par la disparition de pic entre 120 et 140 ppm caractéristique du noyau benzénique ainsi que par la disparition du signal du méthylène. On observe des déplacements chimiques très proches de ceux relevés dans le cas des éthers correspondants. Ce résultat est en bon accord avec le fait que le passage d'un éther de phénol au phénol libre n'engendre pas de perturbation importante (44).

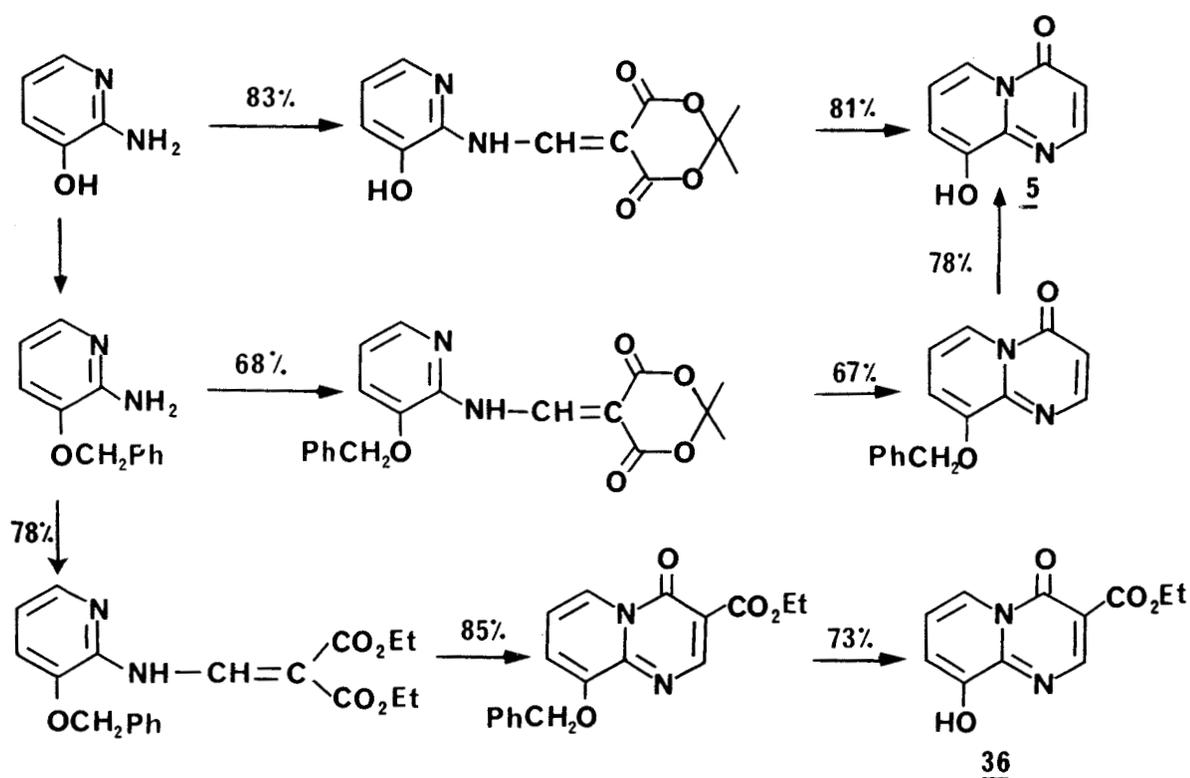
E) SPECTROMETRIE DE MASSE :

Les principales fragmentations observées sont indiquées dans la partie expérimentale ; on observe pour tous les composés comportant l'éther benzylique la présence d'un pic à $m/e = 91$ de forte intensité dû à l'ion tropylium. L'ensemble des fragmentations pour les phénols 36 et 5 est exposé, à titre d'exemple, dans le schéma suivant. Certaines filiations décrites auparavant dans la littérature (45) permettent d'attribuer l'ensemble des pics de masse d'intensité importante. Certaines de ces fragmentations se retrouvent dans les autres composés décrits dans ce travail.

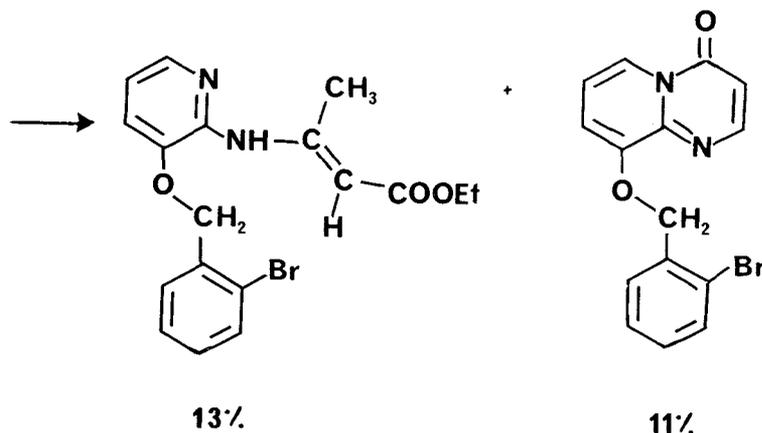
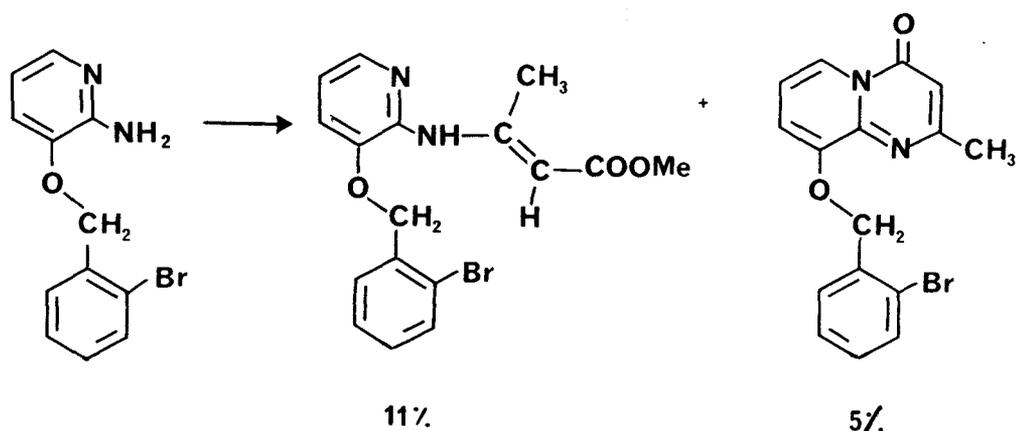
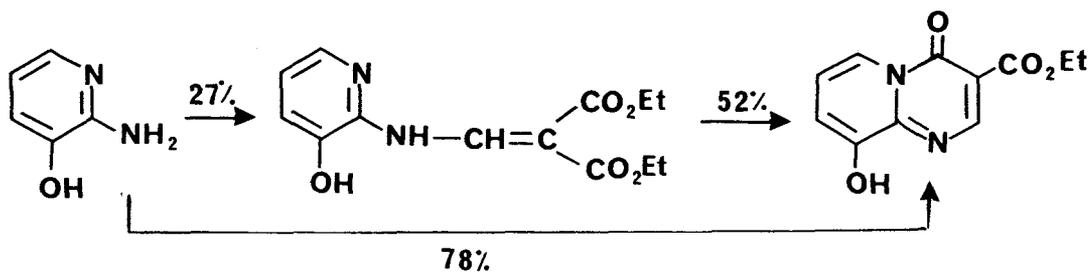


III. CONCLUSION :

Au cours du présent travail, nous avons effectué la synthèse de l'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 5 et de son dérivé éthoxycarbonylé en -3 36 par deux voies différentes ; l'une au départ de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine et l'autre au départ de son éther benzylique. Les deux voies conduisent aux produits escomptés avec de bons rendements.



Il est à noter que si la littérature indique un rendement satisfaisant en éthoxycarbonyl-3 hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 36 (25) au cours de la réaction directe de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine avec l'EMME, les condensations effectuées par YALE au départ d'un éther dérivé de ce phénol ne conduisent qu'à des rendements très limités en produits cyclisés, il en est de même lorsque les intermédiaires énaminoesters ont été isolés (cf. Schémas suivants).



Nous avons, quant à nous, pu accéder aux intermédiaires énaminoesters et aux produits cyclisés au départ de l'éther benzylique de l'amino-2 hydroxy-3 pyridine avec de bons rendements, ce qui constituait le premier objectif de notre travail.

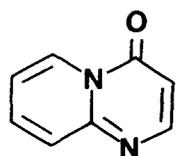
Nous avons poursuivi nos investigations par la synthèse de pyrimido pyrimidines substituées en position -9 par un groupement fonctionnel en utilisant la même méthode que précédemment mais à partir d'éther d'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine.

TROISIEME PARTIE

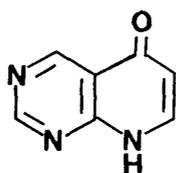


SYNTHESE DES PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINES ONE-4

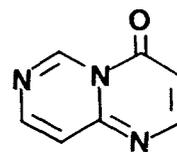
Si les systèmes bicycliques condensés tels que les pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4 37 (46) et pyrido(2,3-d)pyrimidines one-4 38 (47) ont été utilisés comme composés pharmacologiques, peu d'études ont été consacrées à la synthèse de leurs isostères en série pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 39.



37

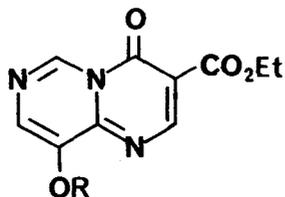


38

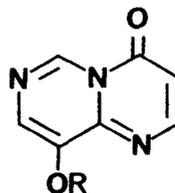


39

Pour préparer les dérivés de l'hétérocycle correspondant porteurs d'une fonction phénol ou éther de phénol, nous nous sommes proposés d'utiliser la voie de synthèse précédemment employée pour obtenir les alcoxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4. La réaction de GOULD-JACOBS doit s'effectuer dans ce cas au départ d'une amino-4 pyrimidine substituée en position -5 par un groupe alcoxy pour conduire aux alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrimido (1,6-a)pyrimidines one-4 40 et alcoxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidines one-4 41.



40



41

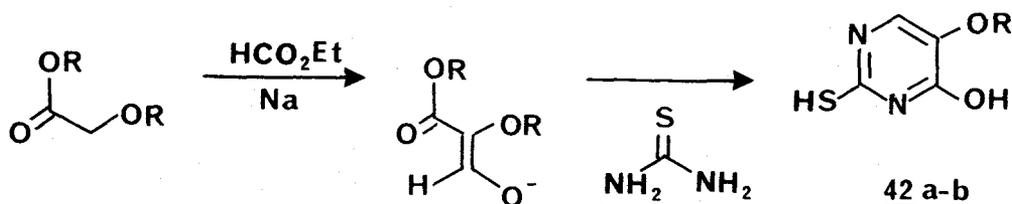
I. SYNTHESE :

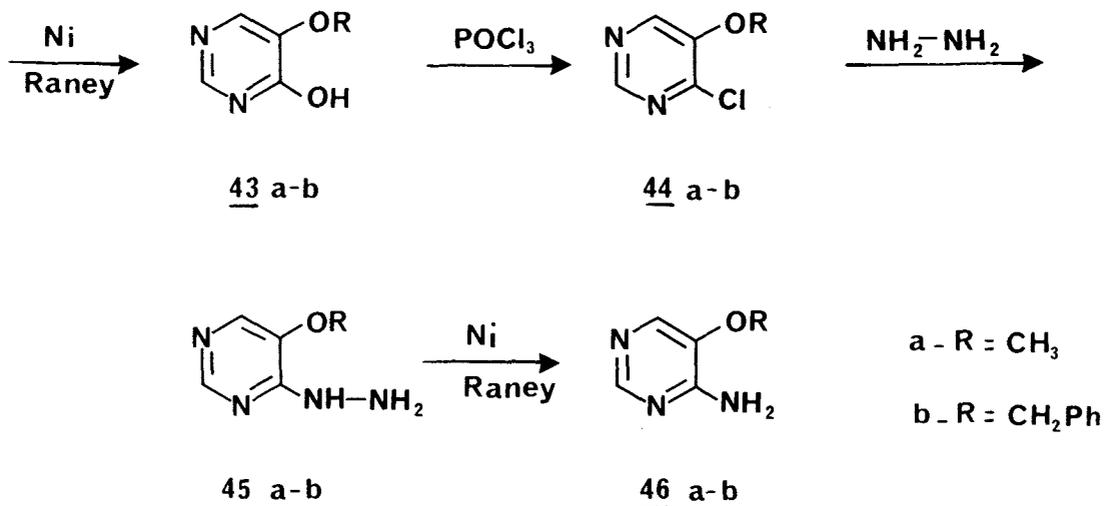
La première étape de la synthèse des alcoxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidines one-4 consiste à préparer des amino-4 pyrimidines fonctionnalisées en position -5. Ces groupements situés sur le sommet -5 préfigurent la fonction en -9 sur l'hétérocycle final.

Ces amino-4 pyrimidines ont été préparées selon les méthodes décrites dans la littérature et que nous exposons ci-dessous.

A) SYNTHESE DES ALCOXY-5 AMINO-4 PYRIMIDINES 46a-b:

La condensation d'un alcoxy acétate sur le formiate d'éthyle en présence de sodium suivie d'une addition de thiourée (48) conduit à la mercapto-2 hydroxy-4 alcoxy-5 pyrimidine 42a-b. La désulfuration en présence de nickel de Raney (48, 49) permet d'obtenir l'hydroxy-4 alcoxy-5 pyrimidine 43a-b, qui traitée par l'oxychlorure de phosphore (48, 49) conduit à la chloro-4 alcoxy-5 pyrimidine 44a-b. Un traitement à l'hydrate d'hydrazine (48, 49) fournit l'hydrazino-4 alcoxy-5 pyrimidine 45a-b. Un dernier traitement au nickel de Raney conduit à l'alcoxy-5 amino-4 pyrimidine 46a-b attendue selon le schéma suivant :





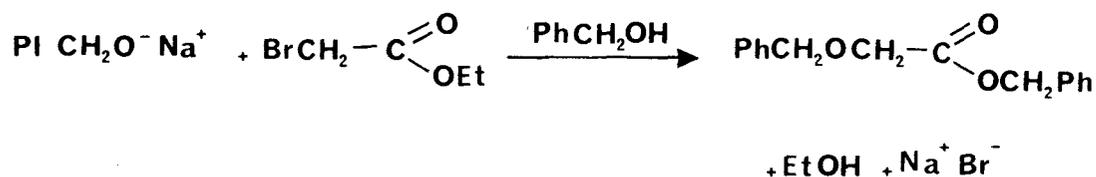
En ce qui concerne le dérivé 44a-b, celui-ci se révèle être particulièrement instable aussi faut-il l'employer brut et fraîchement préparé pour la réaction suivante. Lors de sa préparation, c'est à dire lors de la distillation de POCl₃, il convient de ne pas provoquer une surchauffe de produit au risque d'obtenir une résinification importante du mélange réactionnel.

Nous avons également remarqué que, lors de la préparation de 42a-b, toute tentative de synthèse de ce composé en grande quantité conduit à un rendement beaucoup plus faible. Il convient alors pour préparer ce produit en quantité appréciable de multiplier les synthèses.

Notons que dans cette suite de réactions, les étapes limitantes sont la désulfuration des mercapto pyrimidines 42a-b sur nickel de Raney (rendement maximum 30 % en 42b) ainsi que la coupure de la liaison NH-NH₂ des alcoxy-5 hydrazino-4 45a-b. On obtient alors par cette méthode les alcoxy-5 amino-4 pyrimidines correspondants 46a-b avec un rendement de 39 %.

De plus, dans le cas des dérivés substitués par le groupe benzyloxy, il nous a fallu préparer le benzyloxyacétate de benzyle, qui n'est pas commercial, selon la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (48). L'action

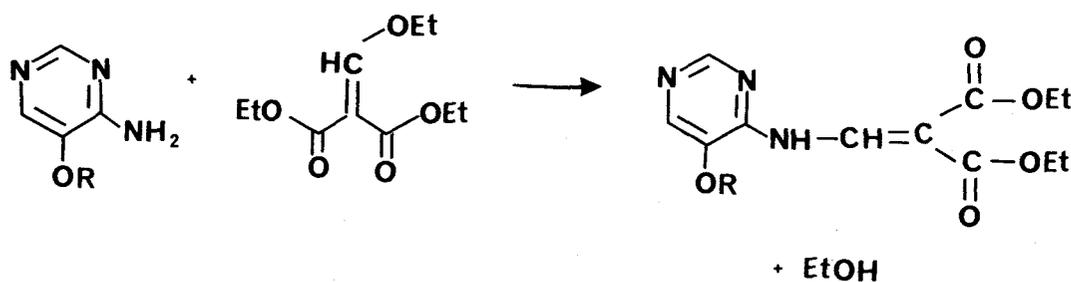
du sel de sodium de l'alcool benzylique sur le bromoacétate d'éthyle en présence d'un excès d'alcool benzylique conduit à l'ester fonctionnalisé attendu. La transestérification est favorisée par distillation de l'éthanol formé au cours de la réaction.



B) SYNTHÈSE DES N-(ALCOXY-5 PYRIMIDYL-4)AMINOMETHYLENEMALONATE DE DIETHYLE ET N-(ALCOXY-5 PYRIMIDYL-4)AMINOMETHYLENEMALONATE D'ISOPROPYLIDENE :

1/ N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate de diéthyle 47a-b :

Cette synthèse s'effectue au départ soit de l'amino-4 méthoxy-5 pyrimidine soit de l'amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine. La condensation de celles-ci sur l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle pendant 18 heures permet d'obtenir les produits désirés avec un rendement de l'ordre de 85 %.

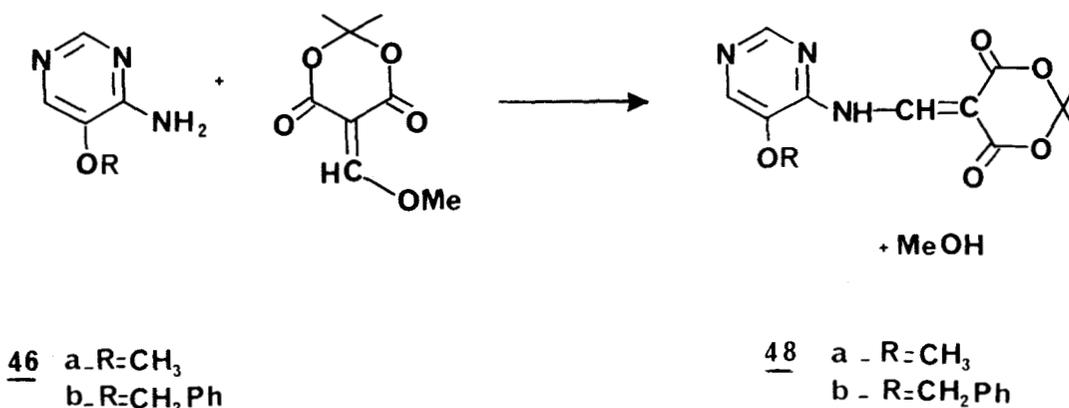


46 a- R = CH₃
b- R = CH₂Ph

47 a- R = CH₃
b- R = CH₂Ph

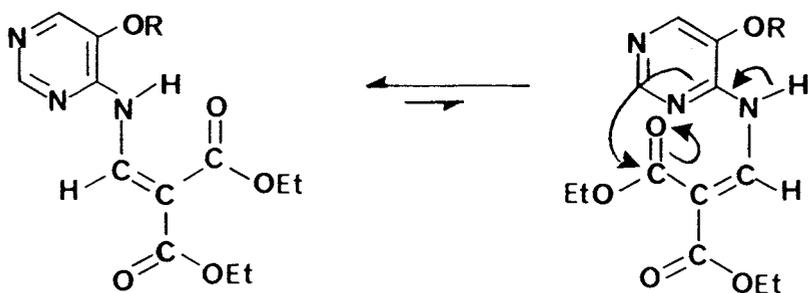
2/ N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 48a-b :

La réaction des amino-4 méthoxy-5 pyrimidine et amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine avec le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène se produit vers 85°C dans l'orthoformiate de méthyle pour conduire respectivement aux N-(méthoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène (Rendement = 85 %) et N-(benzyloxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène (Rendement = 88 %).

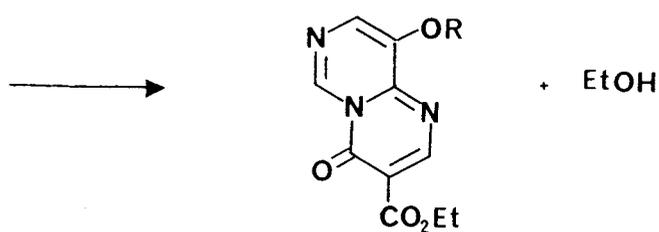


C) SYNTHÈSE DES ALCOXY-9 ETHOXYCARBONYL-3 PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINES ONE-4 et ALCOXY-9 PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINES ONE-4 :

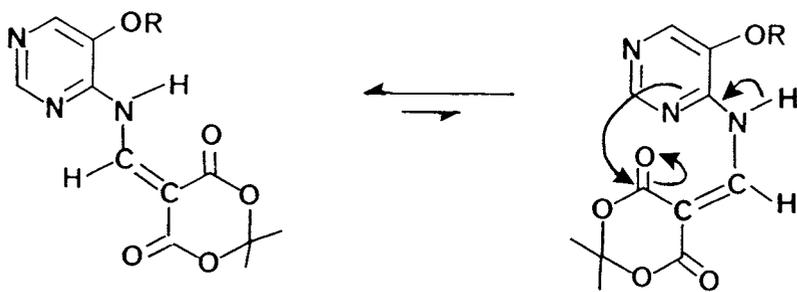
Ces composés sont obtenus par cyclisation à 250°C dans le DOWTHERM A. Les produits de départ étant les N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate de diéthyle et les N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène, nous obtenons selon les schémas réactionnels suivants les produits désirés avec des rendements de 50 à 65 %.



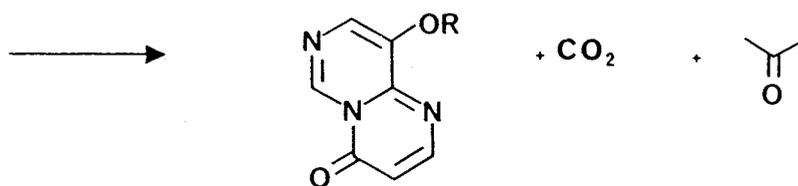
47a-b



40 a - R = CH₃
b - R = CH₂Ph



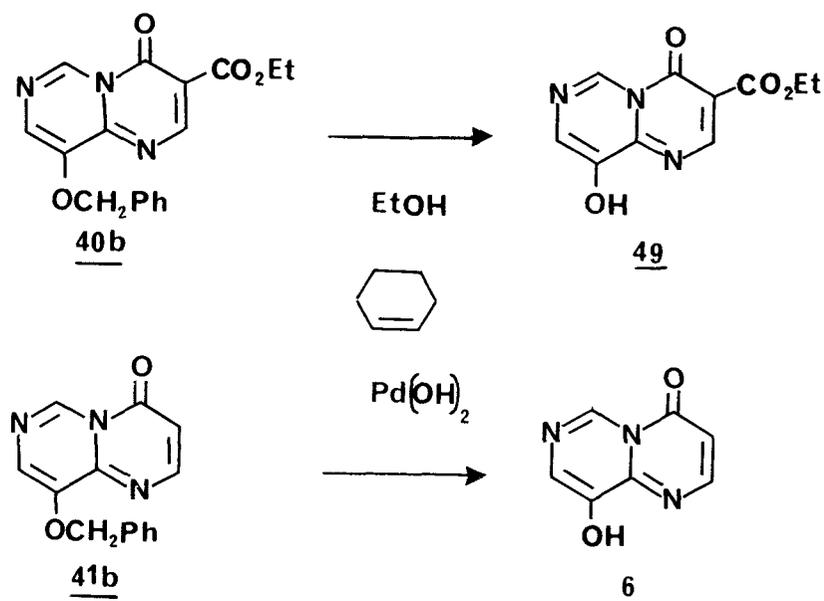
48a-b



41 a-R = CH₃
b-R = CH₂Ph

D) SYNTHÈSE DES ÉTHOXYCARBONYL-3 HYDROXY-9 PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINE ONE-4 ET HYDROXY-9 PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINE ONE-4 :

Les éthoxycarbonyl-3 hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 et hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 49 et 5 sont obtenues avec de bons rendements par hydrogénolyse des éthers benzyliques correspondants en présence d'hydroxyde de palladium dans le cyclohexène à reflux.



Il est noter que ces hydrogénolyses ont été faites également sur palladium sur charbon sous hydrogène (1 Atmosphère) à température ambiante mais si l'on obtient bien les phénols désirés, les rendements de ces réactions sont nettement plus faibles (Tableau VI) tout comme nous l'avions déjà observé lors de l'hydrogénolyse des benzyloxy-9 et éthoxycarbonyl-3 benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4 décrites précédemment.

: Composés :	Pd/C :	Pd(OH) ₂ :	:

: <u>49</u>	: 37 %	: 60 %	:
: <u>5</u>	: 45 %	: 87 %	:

Tableau VI

E) CONCLUSION :

La condensation des alcoxy-5 amino-4 pyrimidines avec l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle ou le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène nous a permis d'accéder, après cyclisation des énaminoesters intermédiaires, aux alcoxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidines one-4. L'hydrogénolyse des éthers benzyliques obtenus nous a conduit aux phénols correspondants qui constituent les premiers exemples isolés dans cette série.

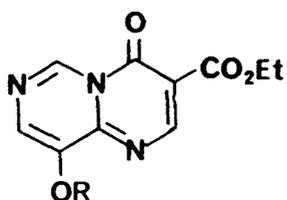
L'ensemble des structures de ces dérivés ont été établies par l'utilisation conjointe des différentes spectroscopies I.R., U.V. et R.M.N. ainsi que par spectrométrie de masse.

II. ETUDE STRUCTURALE :

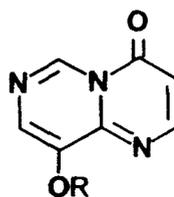
A) INFRAROUGE :

Dans le cas des composés N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate de diéthyle et N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène, on observe une large bande d'absorption à 3240 cm^{-1} caractéristique d'une amine secondaire chélatée. Cette valeur rencontrée par ailleurs dans la littérature (50) indique que l'on a une association par liaison hydrogène avec un groupement carbonyle, ce qui est en faveur d'une structure s-trans chélatée. Quant au cycle pyrimidinique, outre les bandes habituelles vers $1500-1600\text{ cm}^{-1}$, on retrouve pour chaque produit une bande à 800 cm^{-1} correspondant à la vibration du cycle caractéristique d'une pyrimidine disubstituée (51). Enfin, les groupes fonctionnels donnent lieu, pour le groupement benzyloxy, à deux bandes dans l'intervalle $700-750\text{ cm}^{-1}$ caractéristiques du noyau benzénique monosubstitué. Quant au groupement méthoxy, les élongations des liaisons CH du groupe méthyle se caractérisent par un signal à 2980 cm^{-1} .

Pour les hétérocycles fusionnés, on observe pour les composés éthoxy carbonylés 40a-b deux bandes ν_{CO} , la première à 1740 cm^{-1} caractéristique de la fonction carbonyle de l'ester et la seconde à 1610 cm^{-1} qui correspond à la fonction carbonyle hétérocyclique. Ces valeurs sont en bon accord avec celles relevées dans la littérature pour des composés aryl pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 (23). Pour les composés 41a-b seule la bande ν_{CO} de la fonction carbonyle hétérocyclique apparaît à 1690 cm^{-1} .



40



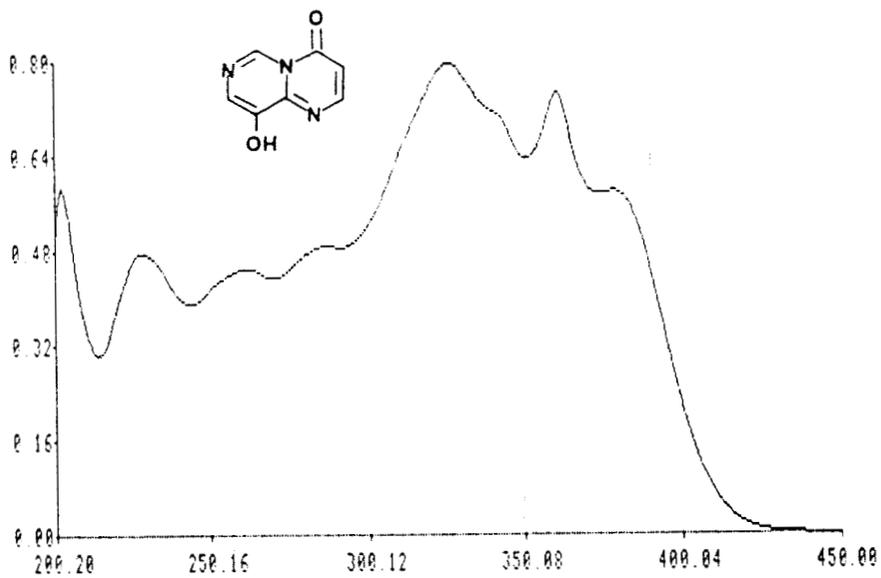
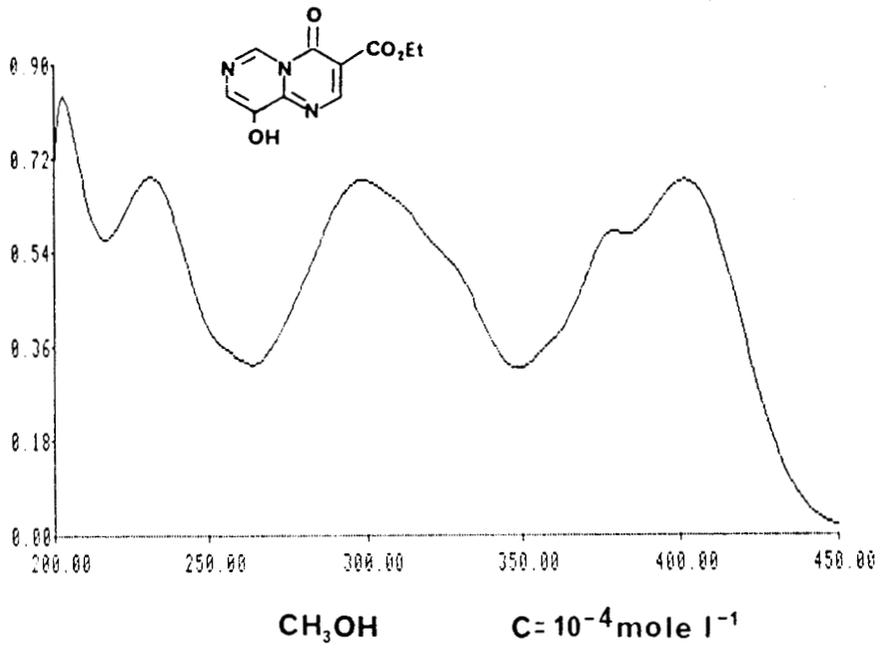
41

Enfin, la fonction phénol dans les molécules 5 et 6 est confirmée par l'existence d'une large bande d'absorption qui s'étend de 3200 à 2200 cm^{-1} . La forme et la largeur de cette bande nous indique que les molécules sont fortement associées, notamment par l'intermédiaire de liaisons hydrogène intermoléculaires (39b).

B) ULTRAVIOLET :

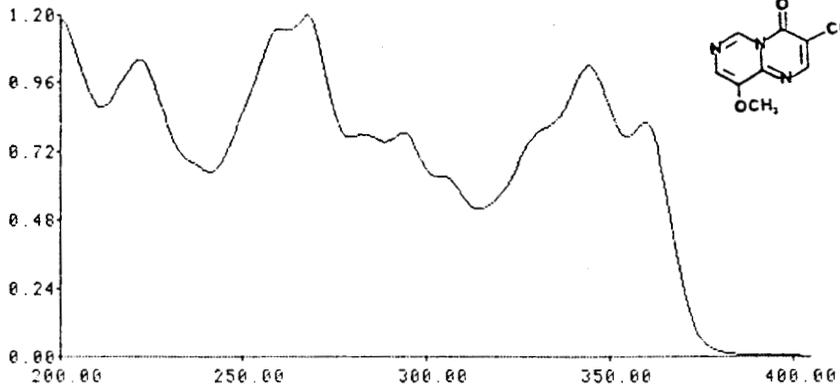
1/ Etude en solution dans le méthanol :

La forme des spectres de nos composés est en accord avec la structure proposée à savoir la juxtaposition d'une pyrimidone et d'une hydroxy ou d'une méthoxy pyrimidine représentées chacune par une large bande respectivement située aux alentours de 230 nm et $300\text{-}350 \text{ nm}$ conformément aux données de la littérature (52, 53). La libération de la fonction phénol s'accompagne d'un effet bathochrome lorsque l'on passe du dérivé méthoxylé à la fonction hydroxy conformément aux données de la littérature (54).

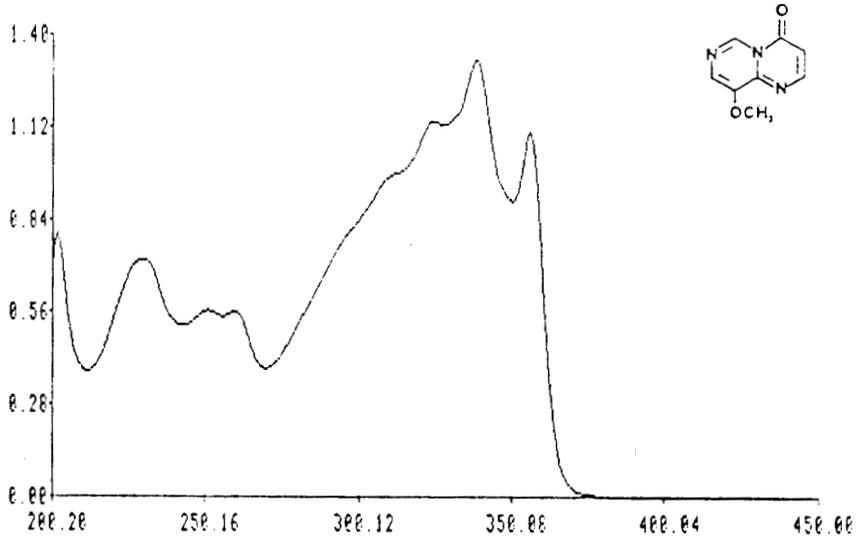


Courbes 2 et 3

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



CH₃OH C=10⁻⁴ mole l⁻¹

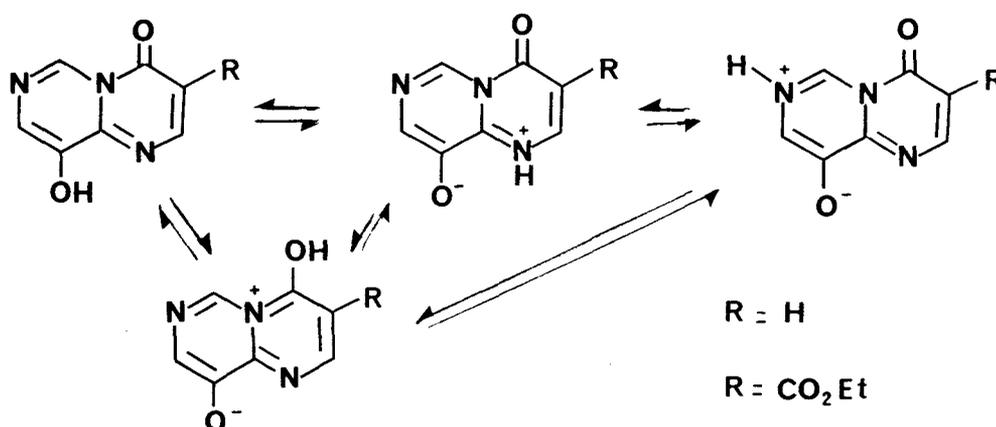


Courbes 3 et 4

2/ Etude en milieu aqueux à différents PH :

Sur le plan structural, on notera que les phénols obtenus sont susceptibles de donner lieu à un équilibre de tautomérie entre leur forme neutre et une forme zwitterionique, résultant du transfert du proton phénolique à un site basique de l'hétérocycle. Cette tautomérie avait été observée dans le cas de l'hydroxy-8 imidazo(1,2-a)pyridine (55) dont le comportement se rapprochait de celui de l'hydroxy-3 pyridine.

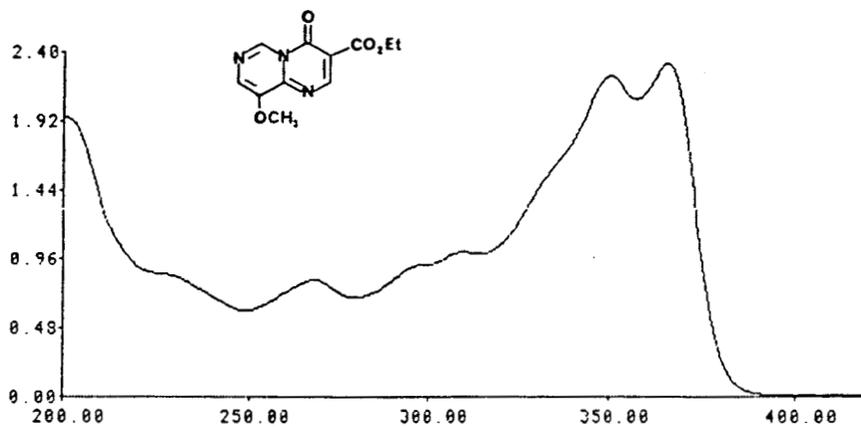
En l'absence de données relatives au site de protonation de ces hétérocycles condensés, on peut envisager les équilibres suivants :



En première approximation, nous avons abordé ce problème, en réalisant une étude U.V. à différents PH. Les résultats de celle-ci sont consignés sur les courbes 7 et 8. Le comportement, en solution aqueuse à différents PH des deux phénols étudiés semblerait ne pas plaider en première analyse en faveur de l'existence d'une forme zwitterionique prépondérante en milieu neutre. En effet, dans les deux cas, ce sont les espèces anioniques et neutres qui présentent l'effet bathochrome le plus marqué, or les résultats observés lors d'une étude antérieure effectuée sur l'hydroxy-3 pyridine et ses dérivés (53) avaient conduit MASON à placer les longueurs d'onde d'absorption des différentes espèces dans l'ordre suivant : zwitterion > anion > cation > neutre.

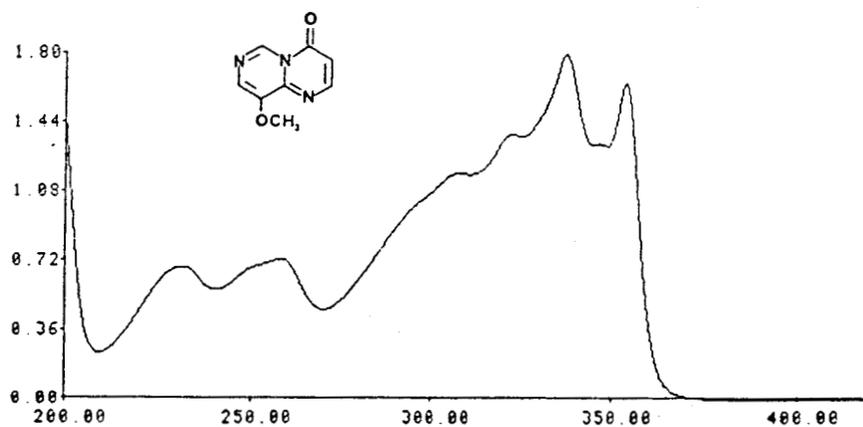
Toutefois, si nos phénols s'apparentent à l'hydroxy-3 pyridine du fait de l'existence d'une fonction phénol en β d'un atome d'azote hétérocyclique, on notera qu'ils s'éloignent notablement de ce modèle pour que l'on puisse généraliser à nos composés les résultats établis par MASON.

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER

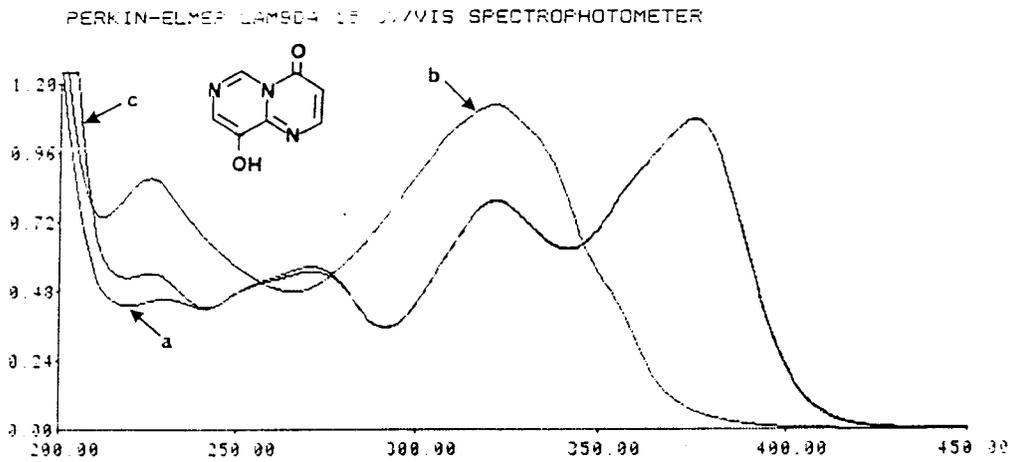
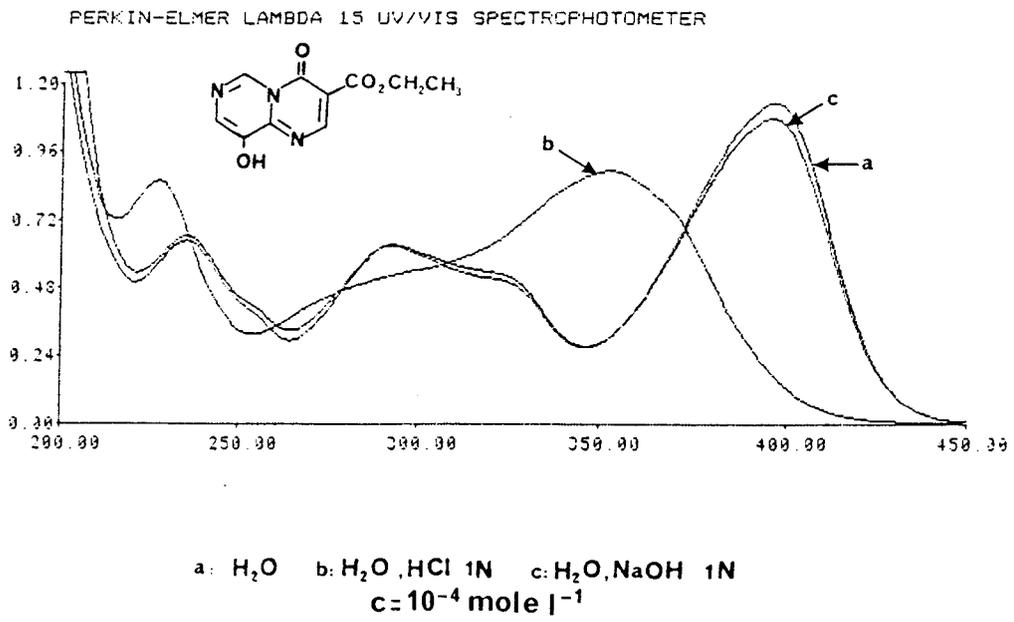


H₂O C=10⁻⁴ mole l⁻¹

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



Courbes 5 et 6



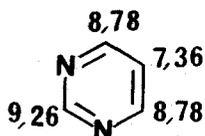
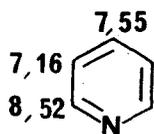
Courbes 7 et 8

En revanche, la comparaison des spectres réalisés en milieu neutre et basique (courbes a et c) montre assez nettement pour l'hydroxy-9 pyrimido(1,2-a)pyrimidine one-4 une concordance entre les deux courbes. On peut donc supposer que nos phénols, en milieu neutre, possèdent une structure anionique ; en effet, on observe une différence très marquée entre les spectres des phénols en milieu neutre et ceux de leur éther méthylique (courbe 5, 6, 7 et 8).

C) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON :

Il n'existe pas dans la littérature d'étude R.M.N. concernant les composés de condensation du type 47a-b et 48a-b. L'analyse spectrale a donc été effectuée d'une part à l'aide des incréments figurant dans les ouvrages généraux (56) quant aux déplacements chimiques de la pyridine et de la pyrimidine et d'autre part par corrélation avec les déplacements chimiques des composés N-(alcoxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle et N-(alcoxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène décrits précédemment.

Les déplacements chimiques relatifs aux protons H-2 et H-6 respectivement en α de deux azotes et en α d'un azote se situent à 8,50 et 8,18 ppm par comparaison avec le spectre des produits 30 et 32 (cf. Tableau VII). On observe donc un déblindage de ces deux protons quand l'on passe d'un cycle pyridinique à un cycle pyrimidinique conformément aux données de la littérature (57a).



δ CDCl_3
TMS

RMN 80 MHz	Déplacements chimiques en ppm							Constantes de couplage J _{NH-CH} Hz		
	H-2	H-6	NH	CH	O-Me : O-CH ₂ -Ph	Ph	2CH ₃		CH ₂	CH ₃
COMPOSES										
CDCl ₃										
	R = Me	8,54	8,17	11,23	9,10	4,00	-	4,27 g	1,33 t	12,5
		s	s	d	d	s	-	et	et	
				élargi				4,34 g	1,36 t	
	a									
	R=CH ₂ Ph	8,52	8,18	11,36	8,86	-	5,27	4,31 g	1,32	12,5
		s	s	d	d	-	s	et	t	
				élargi				4,27 g		
	47	b								
CDCl ₃										
	R = Me	8,58	8,13	11,55	9,38	4,03	-	1,72	-	13,2
		s	d	d	d	s	-	s		
				élargi						
	a									
	R=CH ₂ Ph	8,60	8,35	11,73	9,41	-	5,30	1,74	-	12,5
		s	s	d	d	-	s	s		
				élargi						
	48	b								

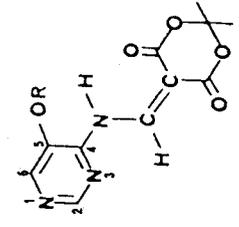
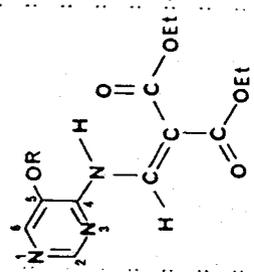
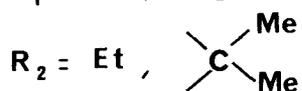
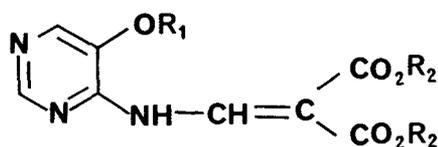
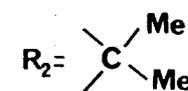
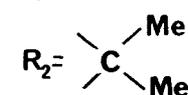
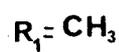
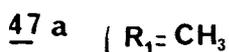
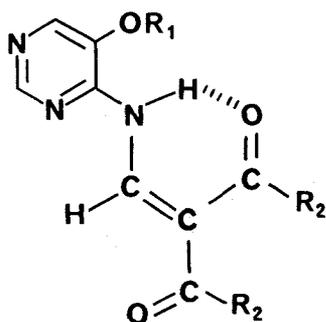


Tableau VII

Par contre, le reste des attributions concernant la chaîne latérale reste inchangé. C'est ainsi que le proton éthylénique se situe vers 9,20 ppm et celui du groupe NH à 11,46 ppm. Ces deux signaux apparaissent sous forme de deux doublets. Par échange avec D₂O, le second disparaît tandis que le premier apparaît sous forme d'un singulet par suite de la suppression du couplage. On peut là encore postuler une structure de type énamine tout comme dans le cas des N-(alcoxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle et N-(alcoxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène.



Les valeurs élevées des déplacements chimiques pour ces deux protons (NH et -CH=) ainsi que leur constante de couplage ($J=12,5$ Hz pour 47a-b, 48b et $13,2$ Hz pour 48a) sont également en faveur d'une structure chelatée s-trans.



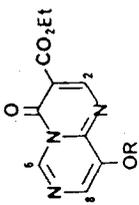
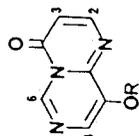
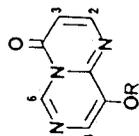
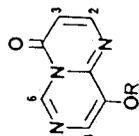
RMN 400 MHz	Déplacements chimiques en ppm										Constantes	
COMPOSES	H-2	H-3	H-6	H-8	0-Me	0-CH ₂ -Ph	Ph	CH ₂	CH ₃	de couplage: J _{H2-113} Hz		
COCl_3 	R = Me	9,04	-	9,54	8,02	4,12	-	-	4,43	1,39	-	-
	a	<u>s</u>		<u>s</u>	<u>s</u>	<u>s</u>			<u>q</u>	<u>t</u>		
COCl_3 	R = CH ₂ Ph	9,06	-	9,50	7,48	-	5,39	7,41	4,41	1,45	-	-
	b	<u>s</u>		<u>s</u>	<u>s</u>	<u>s</u>		<u>m</u>	<u>q</u>	<u>t</u>		
COCl_3 	R = Me	8,28	6,51	9,37	7,80	4,06	-	-	-	-	6,5	
	a	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>s</u>	<u>s</u>	<u>s</u>						
COCl_3 	R = CH ₂ Ph	8,31	6,52	9,36	7,80	-	5,39	7,40	-	-	6,6	
	b	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>s</u>	<u>s</u>	<u>s</u>		<u>m</u>				

Tableau VIII

Cette conformation particulière induit une non équivalence des deux groupements éthyle de la fonction ester dans les composés 47a-b. La chelation de l'un d'entre elles se traduit par une différenciation des groupes CH_2 qui donnent lieu à deux quadruplets ($\Delta\delta = 0,07$ ppm pour 47a et $\Delta\delta = 0,04$ ppm pour 47b). Ce dédoublement apparaît également au niveau du CH_3 pour le composé 47a ($\Delta\delta = 0,03$ ppm) mais n'a pu être décelée pour le composé 47-b dans les conditions où le spectre a été enregistré.

Quant aux signaux des groupements fonctionnels de ces composés 47a-b et 48a-b, ils présentent les caractéristiques usuelles d'un groupe benzyloxy ou méthoxy (cf. Tableau VII).

Pour les composés cyclisés alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 40a-b et alcoxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 41a-b, on observe un déblindage du signal du proton H-6 qui apparaît selon les composés de 9,36 (41b) à 9,54 ppm (40a). Ces valeurs s'expliquent par un effet péri de la fonction carbonyle résultant de la cyclisation des produits de condensation. La comparaison de ces spectres avec ceux de la famille pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 montre que l'on a un déblindage de l'ordre de 0,6 ppm des protons H-6 et H-8 ce qui s'accorde bien avec la présence d'un azote supplémentaire dans l'hétérocycle fusionné. Quant au proton H-2, il résonne à 9,04 ppm (40-a) et 9,06 ppm (40-b) pour les composés éthoxy carbonylés et voit son signal blindé de 0,8 ppm pour les composés 41a-b ne comportant pas cette fonction. De plus on observe alors dans ces derniers produits un couplage $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 6,50$ Hz. Le reste de l'attribution concernant les groupes fonctionnels benzyloxy, méthoxy et éthoxycarbonyle ne pose pas de problème particulier et est résumé dans le Tableau VIII.

La présence d'un hydroxyle phénolique se caractérise par un signal élargi disparaissant par échange avec l'eau lourde, que l'on trouve à 3,7 ppm pour l'éthoxy carbonyl-3 hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 49 et 4 ppm pour l'hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine 6. Les autres protons du cycle apparaissent sur le spectre au delà de 6,4 ppm. La structure des deux phénols est confirmée par la valeur des déplacements chimiques observés au niveau du cycle pyrimidine. En effet, par comparaison avec les déplacements chimiques de l'hétérocycle 50 ne comportant pas de fonction hydroxy et décrits dans la littérature (23), on observe un blindage pour les protons H-6 et H-8 du

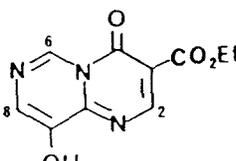
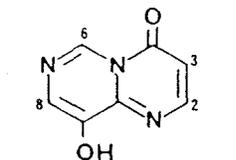
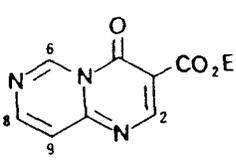
RMN 400 MHz composés	Déplacements chimiques en ppm								Constante
	H-2	H-3	H-6	H-8	OH	CH ₂	CH ₃	H-9	de couplage
DMSO d ₆									
	8,83	-	9,19	8,04	3,7 pic	4,28	1,30	-	-
	<u>s</u>		<u>s</u>	<u>s</u>	élargi	<u>q</u>	<u>t</u>		
<u>49</u>									
DMSO d ₆									
	8,29	6,46	9,09	7,85	4,00 pic	-	-	-	J _{H2-H3} =
	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>s</u>	<u>s</u>	élargi				6,3 Hz
<u>6</u>									
DMSO d ₆									
	8,85	-	9,75	8,62	-	non	non	7,68	-
	<u>s</u>		<u>s</u>	<u>d</u>		indiq.	indiq.	<u>d</u>	
<u>50 (23)</u>									

Tableau IX

composé 49 de respectivement 0,56 et 0,58 ppm. Ces valeurs s'accordent bien avec la présence d'un hydroxyle en position -9 et sont à rapprocher des valeurs observées en série benzénique où les protons en para et ortho d'un phénol sont blindés respectivement de 0,4 et 0,5 ppm (58a). Par contre, le proton du cycle pyrimidone n'est pratiquement pas affecté par l'introduction de l'hydroxyle en position -9.

Quant au composé 6, on retrouve la constante de couplage $J_{H_2-H_3} = 6,3$ Hz déjà observée pour l'éther correspondant ainsi que des déplacements chimiques très proches de ceux précédemment décrits pour des protons H-8 et H-6 respectivement à 7,85 et 9,09 ppm.

D) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 13 :

Il n'existe pas dans la littérature d'analyse spectrale en R.M.N. du ^{13}C de dérivé de la pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4. L'ensemble des attributions a donc été faite à l'aide d'ouvrages généraux (59) ainsi que par corrélation avec l'analyse R.M.N. ^{13}C des composés analogues précédemment décrits dans la série pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4.

Pour les composés N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4)méthylènemalonate de diéthyle et N-(alcoyl-5 pyrimidyl-4)méthylènemalonate d'isopropylidène, la stéréochimie s-trans particulière induit une non équivalence des carbones des fonctions carbonyles ainsi que des CH_2 et CH_3 de la fonction diester pour les composés 47a-b. Les déplacements chimiques correspondants sont attribués sans difficulté particulière par comparaison avec les données relatives aux esters. L'attribution des signaux du cycle pyrimidinique s'effectue de la manière suivante : le signal le plus déblindé et de forte intensité a été attribué au carbone C-2 en α des deux azotes hétérocycliques (de l'ordre de 150 ppm). Parmi les autres signaux, les plus faibles ont été attribués aux carbones C-4 et C-5 (de 147 à 149 ppm) tous deux non porteurs d'hydrogène. Le carbone C-6 lié à un hydrogène présente quant à lui un signal de forte intensité et apparaît selon les composés de 134 à 138 ppm. Ces valeurs sont en bon accord avec celles relevées dans la littérature pour des pyrimidines substituées en position -4 et -5 (60).

RMN 80 MHz		Déplacements chimiques en ppm												
COMPOSES		C-2	C-4	C-5	C-6	NH-CH	C	CH ₂	CH ₃	C=O	C-1'	C-2'	OMe	0-CH ₂ -Ph:
							CO ₂ Et:							
<chem>COc1ccc(Oc2nc(OR)nc2C(=O)C(=O)OCC)cc1</chem>														
COCl ₃														
	R = Me:	150,6	147,0	146,4	137,2	100,0	141,5	60,5	14,2	164,8				
	a:							et	et	et	-	56,3	-	-
								60,9	14,3	167,8				
<chem>COc1ccc(Oc2nc(OR)nc2C(=O)C(=O)OCC)cc1</chem>														
COCl ₃														
	R=CH ₂ Ph:	150,7	148,0	146,1	134,9	100,0	140,4	60,7	14,1	164,7				
	b:							et	et	et	-	-	71,2	m : 128,8
								60,4	14,3	167,5				p : 128,6
<chem>COc1ccc(Oc2nc(OR)nc2C(=O)C(=O)OCC)cc1</chem>														
COCl ₃														
	R = Me:	150,4	149,6	146,6	138,6	105,4	-	-	27,2	et : 141,8	92,2	56,5	-	-
	a:									et : 165,5				
<chem>COc1ccc(Oc2nc(OR)nc2C(=O)C(=O)OCC)cc1</chem>														
COCl ₃														
	R=CH ₂ Ph:	150,7	149,6	146,8	134,4	105,4	-	-	27,3	et : 140,4	92,5	-	71,5	m : 129,0
	b:									et : 165,4				p :

Tableau X

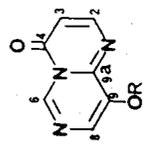
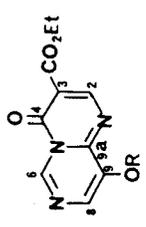
Le reste de l'attribution ne comporte pas de difficultés particulières et est résumé dans le Tableau X.

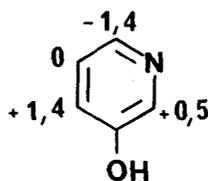
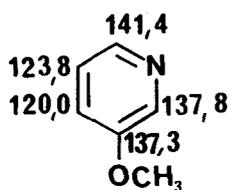
L'attribution des différents signaux pour les produits cyclisés conduit aux résultats suivants : les signaux les plus blindés sont attribués à l'enchaînement CH_2 (61,4 ppm) et CH_3 (14,3 ppm) de la fonction ester pour les composés 49a-b. Parmi les autres signaux, les plus intenses ont été attribués aux carbones porteurs d'hydrogène à savoir C-2, C-6 et C-8 ainsi que C-3 pour les composés 41a-b. Parmi ceux-ci, le signal le plus déblindé a été attribué au carbone C-2 et le plus blindé à C-3 par corrélation avec les déplacements chimiques observés pour les composés de la série pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 (cf. Tableau V). En effet, on remarque que les déplacements de ces signaux ne sont pas influencés par l'introduction d'un azote supplémentaire dans la molécule à l'inverse de ceux des carbones C-6 et C-8 qui se déblindent de 10 ppm et que l'on retrouve respectivement à 134 et 129 ppm. Il est à noter que pour la benzyloxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 41b, le signal du carbone C-8 est très proche des pics caractéristiques du noyau benzénique mais son attribution à la valeur de 128 ppm a quand même pu être fixée grâce à son intensité relative faible par rapport aux carbones aromatiques du benzène. Quant aux signaux de faible intensité ; le plus déblindé a été attribué au carbone C-4 pour les composés 41a-b et au carbone de la fonction carbonyle pour les esters 40a-b. Enfin, dans l'ensemble des spectres, la distinction des carbones C-9 et C-9a s'est effectuée grâce à leur intensité relative. Celle-ci se révèle en effet très faible pour un carbone de jonction de cycle en α de deux azotes. Quant aux carbones des groupements méthoxy et benzyloxy, leur attribution ne comporte pas de difficulté et est résumée dans le Tableau XI.

La structure de phénol libre pour les composés 49 et 6 se caractérise par la disparition du pic à 72 ppm et des pics entre 120 et 140 ppm caractéristiques du groupe benzyle. On observe des déplacements chimiques relativement proches de ceux des éthers correspondants ; une analyse plus fine montre que le passage de l'éther de phénol au phénol libre s'accompagne d'un léger déblindage sur le carbone C-8 en ortho et d'un blindage du carbone C-6 en para. Ceci est en accord avec les variations que l'on peut observer en comparant les spectres ^{13}C des méthoxy-3 et hydroxy-3 pyridines résumées ci-après.

RMN 400 MHz COMPOSES		Déplacements chimiques en ppm												
		C-2	C-3	C-4	C-6	C-8	C-9	C-9a	CO ₂ Et	CH ₂	CH ₃	O-Me	O-CH ₂ Ph	
COCl ₃	R=Me	159,6	110,3	153,9	134,5	129,2	147,8	148,1	163,4	61,5	14,3	57,5	-	-
	a													
40	R=CH ₂ Ph	159,6	110,0	153,8	134,6	131,4	146,7	148,3	163,4	61,4	14,2	-	72,4	i : 134,1 o : 127,4
	b													m : 128,9 p : 128,8
COCl ₃	R=Me	154,6	109,0	156,7	133,8	125,8	147,4	146,0	-	-	-	57,0	-	-
	a													
41	R=CH ₂ Ph	154,9	109,0	156,9	134,1	128,1	146,5	146,4	-	-	-	-	72,1	i : 134,4 o : 127,4
	b													m : 128,9 p : 128,7

Tableau XI



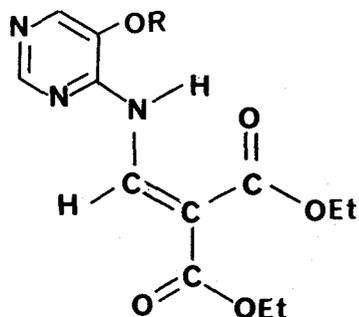


SOLVANT: DMSO
effet blindant ⊖
 " **deblindant** ⊕

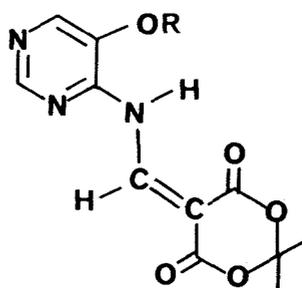
Pour le composé 6 les signaux de C-9 et C-9a relativement proches présentent la même intensité et ne peuvent de ce fait être distingués ; ils sont du reste confondus dans le cas du dérivé 49.

E) SPECTROMETRIE DE MASSE :

Les spectres de masse des N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylène malonate de diéthyle et N-(alcoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène présentent un certain nombre de caractéristiques communes. C'est ainsi que l'on observe pour les composés benzylés un pic principal situé à une valeur du rapport m/e = 91 et que l'on attribue à l'ion tropylium. Les composés 48a-b se caractérisent par la perte d'une molécule d'acétone (immédiate pour le composé 48b) qui donne lieu à un radical cation de rapport m/e égal respectivement à 297 (48b) et 221 (48a). La perte subséquente de CO₂ se traduit par deux pics à m/e = 253 (48b) et m/e = 177 (48a). Quant aux composés éthoxycarbonylés, l'intensité moyenne des pics moléculaires m/e = 371 (45,6 %, 47b) et m/e = 295 (24,9 %, 47a) s'explique par la perte d'un radical [•]CO₂Et.

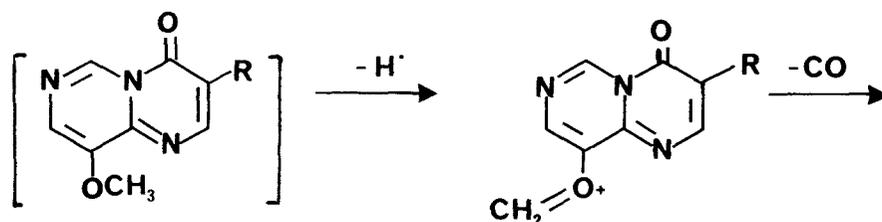


47 a - R = Me
 b - R = CH₂Ph



48 a - R = Me
 b - R = CH₂Ph

Pour les produits cyclisés éthoxycarbonyl-3 méthoxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 et méthoxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4, la principale fragmentation observée est l'élimination d'un radical hydrogène qui se traduit par l'existence d'un pic de forte intensité à une valeur du rapport m/e égale à $M^+ - 1$. A titre d'exemple, nous détaillons ci-dessous les fragmentations observées dans le cas des composés méthoxylés.

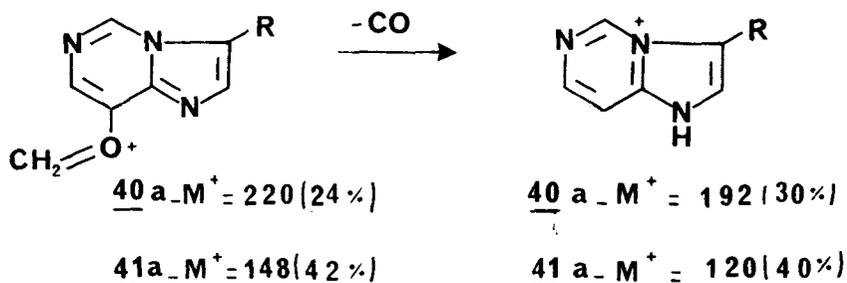


R = CO₂Et 40 a - $M^{++} = 249$ (100%)

40 a - $M^+ = 248$ (75%)

R = H 40 b - $M^{++} = 177$ (100%)

41 a - $M^+ = 176$ (57%)



40 a - $M^+ = 220$ (24%)

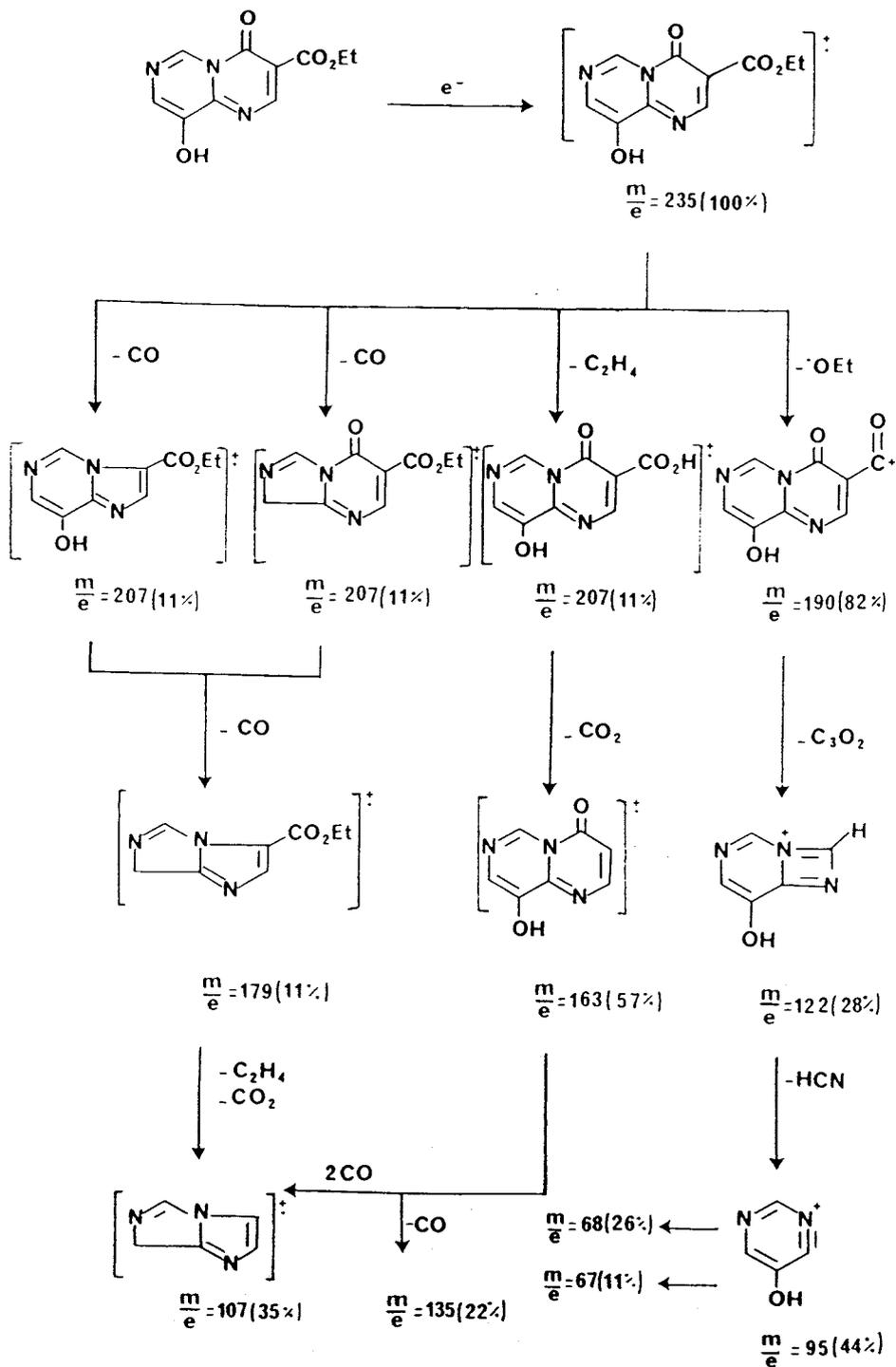
40 a - $M^+ = 192$ (30%)

41 a - $M^+ = 148$ (42%)

41 a - $M^+ = 120$ (40%)

Pour les composés benzylés, les pics moléculaires sont situés à $M^+ = 325$ (59 %) pour 40b et $M^+ = 253$ (18 %) pour 41b. L'ion tropylium devient alors le pic principal ($m/e = 91$). La première fragmentation observable constitue la perte d'une molécule de CO et conduit aux radicaux cations à $m/e = 297$ (40b) et $m/e = 225$ (41b).

L'ensemble des fragmentations exposé ci-après pour les phénols hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 et éthoxycarbonyl-3 hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 présente une grande similitude avec celui de la série pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 précédemment détaillée (deuxième partie). On remarque pour l'ensemble des pics issus des fragmentations un décalage d'une unité par rapport à ceux de la série précédente, conséquence directe de l'introduction d'un azote supplémentaire dans la molécule à la place d'un motif CH.

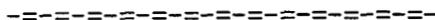


III. CONCLUSION :

Au cours du présent chapitre, nous avons réalisé la synthèse de l'hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 et d'un certain nombre de ses dérivés par condensation d'une alcoxy-5 amino-4 pyrimidine soit avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle, soit avec le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène. L'hydrogénolyse, par deux méthodes différentes, des dérivés benzylés a conduit aux phénols libres correspondants qui se montrent stables.

Cette méthode de synthèse a été étendue aux dérivés pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 et sera décrite dans le chapitre suivant.

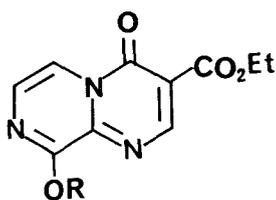
QUATRIEME PARTIE



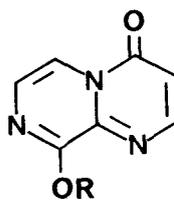
SYNTHESE DES PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINES ONE-4

Il n'existe dans la littérature qu'une seule publication concernant la synthèse et l'étude des pyrazino(1,2-a)pyrimidines one-4 (24). Celle-ci décrit la synthèse de composés alkylés au niveau du cycle pyrazine. Elle s'effectue par condensation de l'EMME sur l' amino-2 pyrazine et conduit à des produits comportant, la fonction éthoxycarbone en -3, aucun composé hydroxylé sur le cycle pyrazinique n'étant décrit à ce jour.

Les méthodes générales de synthèse que nous avons développées précédemment en série pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 et en série pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 ont été appliquées à la série pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 afin de combler cette lacune. Comme pour les cas précédents, la synthèse d'une amino-2 pyrazine substituée en position -3 par une fonction éther de phénol est déterminante afin d'obtenir les alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrazino(1,2-a)pyrimidines one-4 51 ou alcoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidines one-4 52 recherchées, ces composés étant les précurseurs potentiels des phénols hétérocycliques hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4.



51



52

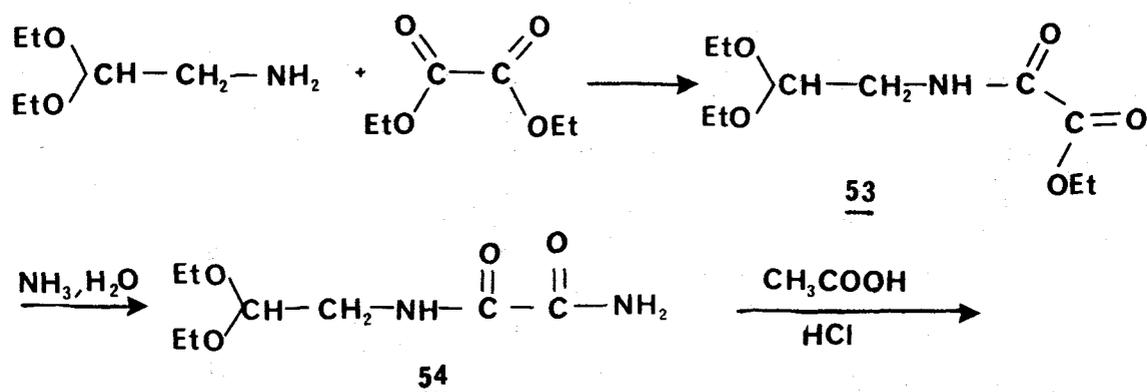
I. SYNTHESE :

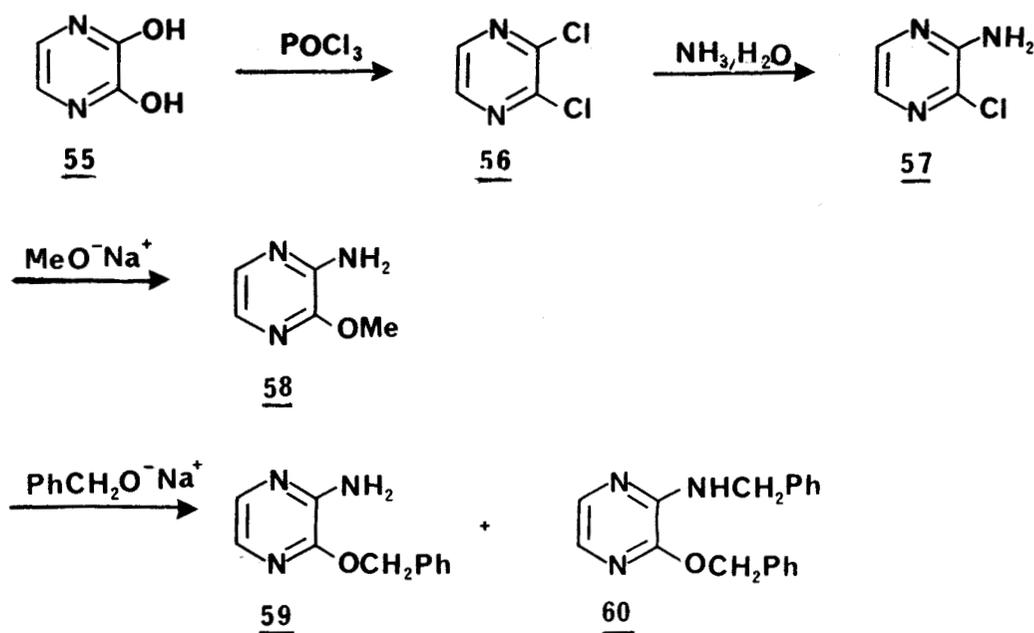
Pour effectuer la synthèse d'alcoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4, il était d'abord nécessaire de préparer des amino-2 pyrazines fonctionnalisées en position -3. Ces groupements situés sur le sommet -3 préfigurent la fonction en -9 sur l'hétérocycle final.

Ces alcoxy-3 amino-2 pyrazines ont été préparées selon les méthodes décrites dans la littérature et que nous exposons ci-après.

A) SYNTHÈSE DES ALCOXY-3 AMINO-2 PYRAZINES 58 et 59 :

La condensation de l'acétaldéhyde diéthylacétal sur l'oxalate de diéthyle (61) conduit au N-(acétaldéhyde diéthylacétal)oxamate d'éthyle 53. Nous avons pu améliorer le rendement de cette réaction (de 70 % (62) à 80 %) en mettant en oeuvre deux équivalents d'oxalate de diéthyle et en effectuant cette réaction à la température de 40°C. Le composé 53 en présence d'ammoniaque (61) conduit à la N-(acétaldéhyde diéthylacétal)oxamide 54 qui après cyclisation dans l'acide acétique à chaud (61) fournit la dihydroxy-2,3 pyrazine 55. Un traitement par l'oxychlorure de phosphore (62) conduit à la dichloro-2,3 pyrazine 56. Ce composé relativement instable est utilisé rapidement et directement pour la réaction suivante à savoir le passage à l'amino-2 chloro-3 pyrazine 57 en présence d'ammoniaque (61). La substitution du chlore par le méthylate de sodium s'effectue de façon classique en solution méthanolique avec un équivalent de réactif. On obtient avec un rendement de 84 % le dérivé méthoxylé 58 correspondant conformément à la littérature (63). Par contre, les divers essais que nous avons effectués au départ de l'alcool benzylique ont montré que l'obtention du dérivé benzyloxylé 59 correspondant est plus difficile. En effet, suivant les expériences, on obtient celui-ci avec un bon rendement (70 %) ou avec un rendement médiocre ; on obtient alors un composé impur et impropre pour la suite des réactions. C'est un phénomène analogue qui est décrit par la seule publication (64) se rapportant à ce composé, celui-ci est obtenu sous forme d'une huile semi cristalline au point de fusion imprécis. Pour notre part, nous avons pu mettre en évidence que cette réaction conduit à un mélange d'amino-2 benzyloxy-3 pyrazine et de benzylamino-2 benzyloxy-3 pyrazine 60 dont la séparation est difficile.

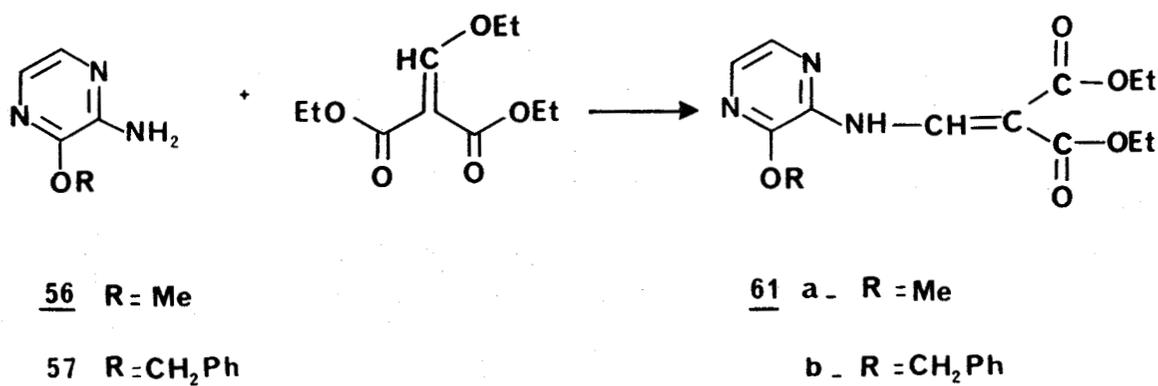




B) SYNTHÈSE DES N-(ALCOXY-3 PYRAZINYL-2)AMINOMETHYLENEMALONATE DE DIETHYLE et N-(ALCOXY-3 PYRAZINYL-2)AMINOMETHYLENEMALONATE D'ISOPROPYLIDENE :

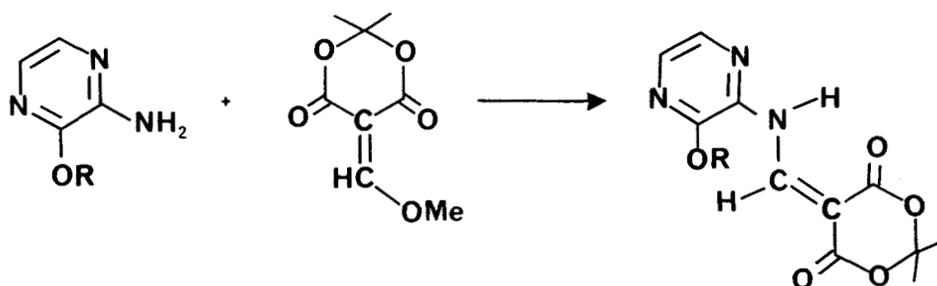
1/ Synthèse des N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 61a-b :

Les composés 61a-b sont obtenus avec un rendement de 85 % et 65 % par condensation des alcoxy-3 amino-2 pyrazines précédentes sur l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle.



2/ Synthèse des N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 62a-b :

La réaction des alcoxy-3 amino-2 pyrazines avec le méthoxyméthylène malonate d'isopropylidène se produit vers 85°C dans l'orthoformiate de méthyle pour conduire aux composés 62a-b attendus.



56 R = Me

57 R = CH₂Ph

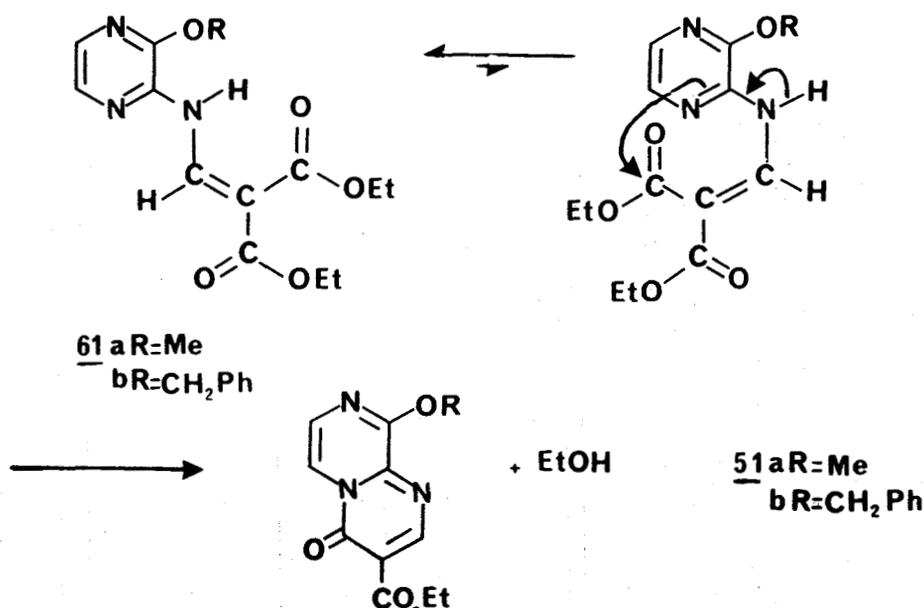
62 a - R = Me

b - R = CH₂Ph

C) SYNTHÈSE DES ALCOXY-9 ÉTHOXYCARBONYL-3 PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINE ONE-4 ET ALCOXY-9 PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINE ONE-4 :

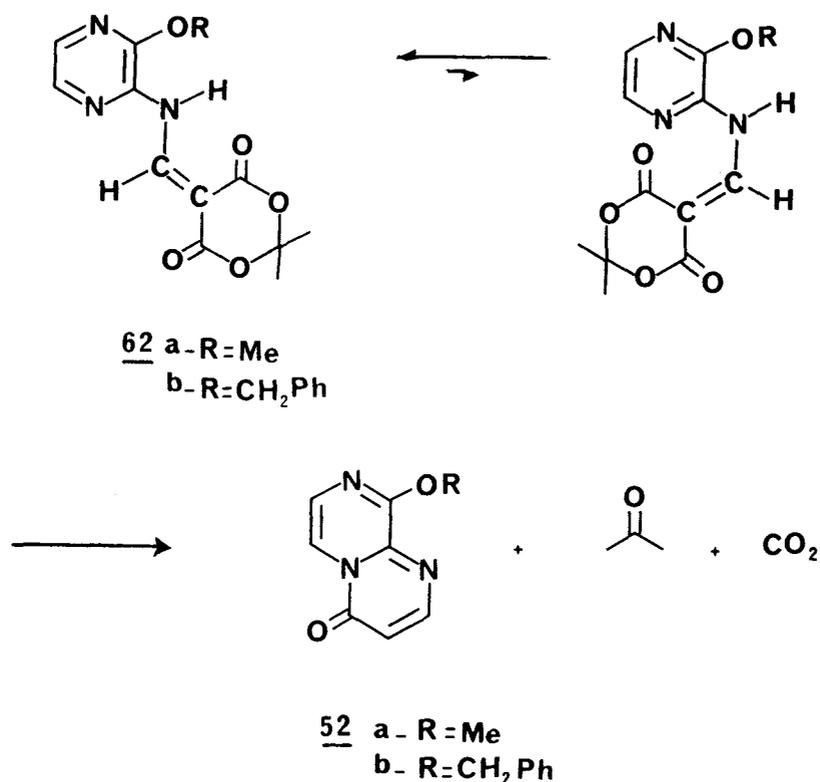
1/ Synthèse des alcoxy-9 éthoxy carbonyl-3 pyrazine(1,2-a) pyrimidines one-4 51a-b :

Ces composés sont obtenus par cyclisation dans le DOWTHERM A à 250°C des composés N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 61a-b avec des rendements de l'ordre de 65 %.



2/ Synthèse des alcoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 52a-b :

C'est par un procédé analogue à celui décrit précédemment que l'on obtient au départ de la N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropyldène 62a-b les produits escomptés avec des rendements de l'ordre de 70 à 75 %.

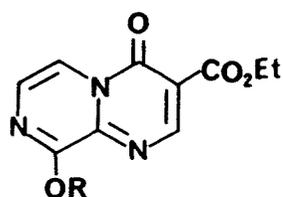


II. ETUDE STRUCTURALE :

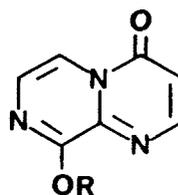
A. INFRAROUGE :

La présence d'une fonction amine secondaire chelatée dans les N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 61a-b et N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropyldène 62a-b se caractérise, conformément aux données de la littérature (50), par une large bande située vers 3300 cm^{-1} ; ce résultat confirme là encore la structure s-trans de nos composés.

Les hétérocycles fusionnés 51a-b et 52a-b présentent quant à eux une absorption $\nu_{C=O}$ de la fonction carbonyle hétérocyclique située vers 1680 cm^{-1} . Une seconde vibration située à 1740 cm^{-1} caractérise la fonction carbonyle de l'ester pour les composés 51a-b. Enfin, les groupes fonctionnels donnent lieu pour le groupement benzyloxy à deux bandes dans l'intervalle $700\text{--}750\text{ cm}^{-1}$ caractéristiques du noyau benzénique monosubstitué et pour le groupement méthoxy à un signal situé à 2980 cm^{-1} caractéristique des liaisons CH du groupe méthyle.



51 a-b

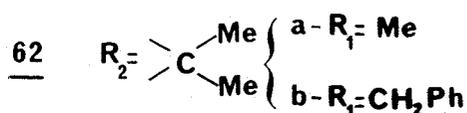
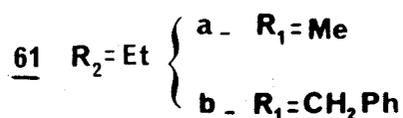
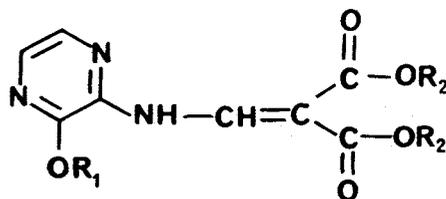


52 a-b

a- R=Me
b- R=CH₂Ph

B. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON :

Les spectres R.M.N. ^1H des N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2) aminométhylène malonate de diéthyle 61a-b et N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2) aminométhylène malonate d'isopropylidène 62a-b présentent chacun deux doublets situés vers 8,8 et 11 ppm caractéristiques respectivement du proton éthylénique et de celui du groupe NH. Par échange avec D_2O , le premier apparaît sous forme de singulet alors que le dernier disparaît. Cette particularité spectrale confirme, tout comme pour les produits de condensation 30, 32, 47a-b et 48a-b précédemment étudiés, une structure de type énamine.



RMN 400 MHz	Déplacements chimiques en ppm										: Constantes de couplage Hz :		
COMPOSES	H-5	H-6	NH	CH	OMe	O-CH ₂ -Ph	Ph	2CH ₃	CH ₂	CH ₃	J _{H5-H6}	J _{NH-CH}	
DMSO d ₆ 61	R=Me	7,90 ou 7,92	10,97	8,87	4,01	-	-	-	et	1,25	2,9	12,6	
	a	d	d	d	s	:	:	:	4,14 q	t	:	:	
DMSO d ₆ 62	R=CH ₂ Ph	7,52 ou 7,11	11,21	8,68	-	5,13	7,32	-	et	1,24	4,5	12,5	
	b	d	d	d	s	s	m	:	4,14 q	t	:	:	
DMSO d ₆ 	R=Me	8,05 ou 8,00	11,21	8,96	4,03	-	-	1,70	-	-	2,8	13,2	
	a	d	d	d	s	:	:	s	:	:	:	:	
DMSO d ₆ 	R=CH ₂ Ph	7,68 ou 7,21	11,55	8,83	-	5,16	7,33	1,67	-	-	4,3	13,7	
	b	d	d	d	s	s	m	s	:	:	:	:	

Tableau XIII

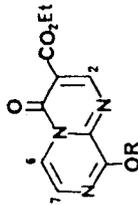
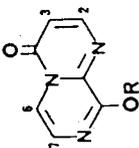
RMN 400 MHz	Déplacements chimiques en ppm										Constantes de couplage Hz			
COMPOSES	H-2	H-3	H-6	H-7	Ph	OMe	OCH ₂ Ph	CH ₂	CH ₃	J _{H2-H3}	J _{H2-H3}	J _{H6-H7}	J _{H6-H7}	
DMSO d ₆														
R=Me	8,83	-	8,40	7,87	-	4,06	-	4,28	2,59	-	-	-	4,7	
a	<u>s</u>		<u>d</u>	<u>d</u>		<u>s</u>		<u>q</u>	<u>t</u>					
														
51														
R=CH ₂ Ph	8,73	-	7,65	7,46	7,33	-	5,10	4,27	1,28	-	-	-	6,2	
b	<u>s</u>		<u>d</u>	<u>d</u>	<u>m</u>		<u>s</u>	<u>q</u>	<u>t</u>					
DMSO d ₆														
R=Me	8,30	6,63	8,26	7,68	-	4,03	-	-	-	6,4	-	-	4,8	
a	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>		<u>s</u>								
														
52														
R=CH ₂ Ph	8,20	6,63	7,57	7,32	-	-	5,08	-	-	6,4	-	-	6,3	
b	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>m</u>			<u>s</u>							

Tableau XIV

Le déblindage du proton NH ainsi que les valeurs des constantes de couplage $J_{\text{NH-CH}}$ élevées (12,5 à 13,7 Hz) sont, ici aussi, en faveur d'une structure *s-trans*. Celle-ci se traduit par une non équivalence des groupes CH_2 de la fonction diester qui apparaissent chacun sous forme de deux quadruplets ($\Delta\delta = 0,08$ ppm). Les doublets situés vers 7 et 8 ppm ont été attribués aux protons pyraziniques H-5 et H-6 sans différenciation possible au vu des incréments figurant dans les ouvrages généraux (54). Quant aux signaux des groupements fonctionnels de ces composés 61a-b et 62a-b, ils présentent les caractéristiques usuelles d'un groupe benzyloxy et méthoxy (cf. Tableau XIII).

L'attribution des signaux, pour les composés cyclisés alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrazino(1,2-a)pyrimidines one-4 51a-b et alcoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidines one-4, s'est effectuée de la manière suivante : le singulet situé à 8,8 ppm (51a-b) a été attribué au proton H-2. Ce dernier subit un déblindage de 0,5 ppm dans les composés 51a-b comportant la fonction ester. Dans les dérivés 52a-b, on observe, de plus, un doublet situé à 6,6 ppm caractéristique du proton H-3. Pour le proton H-6, on observe un déblindage du signal (qui apparaît selon les composés de 7,57 à 8,40 ppm) dû à un effet péri de la fonction carbonyle. Par rapport à la série pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4, on constate que le proton H-7 est déblindé d'environ 0,3 ppm ce qui s'accorde bien avec la présence d'un azote supplémentaire en position-8 dans la molécule. Le reste de l'attribution concernant les groupes fonctionnels benzyloxy, méthoxy et éthoxycarbonyle ne pose pas de problème particulier et est résumé dans le tableau XIV.

C) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 13 :

Il n'existe pas dans la littérature d'analyse spectrale en R.M.N. du ^{13}C de dérivés de la pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4. L'ensemble des attributions a donc été effectué d'une part à l'aide des incréments figurant dans les ouvrages généraux (59) et d'autre part par corrélation avec l'analyse R.M.N. ^{13}C des composés de la série pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 décrite précédemment.

La structure *s-trans* particulière des composés N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 61a-b et N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 62a-b induit une non

RMN 400 MHz		Déplacements chimiques en ppm											
COMPOSES		C-2	C-3	C-4	C-9	C-6	C-7	C-9a	CH ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	OMe	OCH ₂ Ph	
DMSO d ₆													
	R=Me	157,3	109,8	158,3	153,1	129,7 ou 112,5		140,7	163,3	60,6	14,1	55,2	-
	a												
DMSO d ₆													
	R=CH ₂ Ph	156,5	113,3	154,7 ou 153,4		122,6 ou 103,0		148,2	163,1	60,8	14,2	-	135,7 51,3 127,8 128,5
	b												
DMSO d ₆													
	R=Me	153,6	109,6	158,3	156,1	127,7 ou 111,7		139,3	-	-	54,9	-	
	a												
DMSO d ₆													
	R=CH ₂ Ph	152,8	112,6	156,8	154,7	121,1 ou 102,7		145,7	-	-	51,0	135,8 127,6 128,4 127,7	
	b												

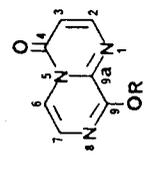
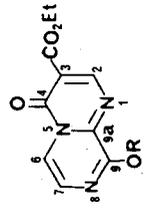


Tableau XVI

équivalence au niveau des groupes carbonyles pour les composés 62a-b ainsi que des groupes CH_2 et CH_3 pour les composés 61a-b. Ceci se traduit par une différenciation des signaux pour chacun d'entre eux : CH_2 ($\Delta\delta = 0,4$ ppm), CH_3 ($\Delta\delta = 0,1$ ppm) et CO ($\Delta\delta = 2,5$ ppm). Quant aux carbones pyraziniques, les signaux de forte intensité situés aux alentours de 120-130 ppm ont été attribués sans différenciation possible aux carbones C-6 et C-7 porteurs d'hydrogène. Par corrélation avec les déplacements chimiques observés pour les composés de la série N-(alcoxy-3 pyridinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle et N-(alcoxy-3 pyridinyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène (cf. Tableau IV), les carbones C-3 et C-2 ont été assignés respectivement aux valeurs de 145 et 150 ppm.

En ce qui concerne les produits cyclisés alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 51a-b et alcoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 52a-b, les signaux les plus blindés ont été attribués à l'enchaînement CH_2 (60 ppm) et CH_3 (14 ppm) de la fonction ester pour les composés 51a-b et les plus déblindés aux carbones des fonctions carbonyles hétérocycliques (157 ppm) et de l'ester (163 ppm). Les carbones C-6 et C-7 génèrent quant à eux, deux signaux situés vers 128 et 110 ppm (51a, 52a) ou vers 120 ppm et 100 ppm (51b, 52b) ; toutefois, nous avons renoncé à une attribution individuelle de ces deux signaux au vu des incréments figurant dans les ouvrages généraux (59). Le signal de forte intensité situé vers 110 ppm (52a-b) a été attribué au carbone C-3. La disparition de la fonction ester dans les composés 52a-b n'affecte pas le déplacement chimique de ce dernier mais induit un effet blindant sur le signal du carbone C-2 (4 ppm) comme nous l'avions déjà observé en série pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 (Tableau V) et pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 (Tableau XI). L'ensemble des divers déplacements observés est récapitulé dans le Tableau XVI.

D) SPECTROMETRIE DE MASSE :

Pour les composés N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 61a-b, on observe les pics moléculaires respectivement situés à une valeur du rapport $m/e = 295$ (24 %) pour 61a et $m/e = 371$ (55 %) pour 61b. La perte du radical $\cdot\text{CO}_2\text{Et}$ donne lieu, pour chacun de ces composés, au pic principal à $m/e = 222$ (61a) et $m/e = 298$ (61b). Quant aux composés N-(alcoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 62a-b, la faible intensité

des pics moléculaires de rapport $m/e = 279$ (16 %) pour 62a et $m/e = 355$ (0,5 %) pour 62b s'explique par une perte d'une molécule d'acétone qui se caractérise par deux radicaux cation à une valeur de rapport $m/e = 221$ (62a) et 297 (62b). Une perte ultérieure de CO_2 conduit alors à deux radicaux cations de rapport m/e respectivement égal à 177 (62a) et à 253 (62b).

Les spectres de masse des produits cyclisés alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 51a-b et alcoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 52a-b présentent un certain nombre de caractéristiques communes : les composés benzylés présentent chacun un pic principal situé à une valeur du rapport $m/e = 91$ caractéristique de l'ion tropylium ; les pics moléculaires apparaissant avec des intensités faibles : $m/e = 325$ (10 %) pour 51b et $m/e = 254$ (4,7 %) pour 52b. Pour les composés 51a et 52a, on observe également un pic moléculaire d'intensité faible, le pic principal apparaissant à $m/e = 177$ pour 51a (perte de $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$ et CO_2 de l'ester) et à $m/e = 148$ pour 52a (perte de H^+ et CO).

III. CONCLUSION :

Comme nous l'espérions, la condensation d'alcoxy-3 amino-2 pyrazines avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle ou le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène nous a permis d'accéder, après cyclisation, aux alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 et alcoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4. Mais les difficultés rencontrées lors de la préparation de l'amino-2 benzyloxy-3 pyrazine ne nous ont pas permis de poursuivre nos investigations jusqu'à l'obtention des phénols dans cette série. Néanmoins, on retiendra que la méthode de synthèse précédemment développée en série pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 et pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 a été appliquée avec succès à la série pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4, démontrant ainsi la généralité de notre méthode.

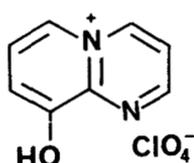
C I N Q U I E M E P A R T I E

SYNTHESE DES PERCHLORATES

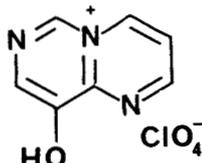
DE PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINIUM ET PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINIUM

Le premier objectif de ce travail a été de préparer les phénols ainsi que les éthers correspondants en série pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4, pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 et pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4.

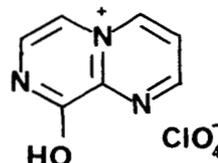
Le second a été de généraliser les méthodes d'obtention de ces composés à la préparation de perchlorates d'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium 63, pyrimido(1,6-a)pyrimidinium 64 et pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 65. Ces structures particulières étant des précurseurs potentiels de composés de type N-oxido pyridinium.



63



64

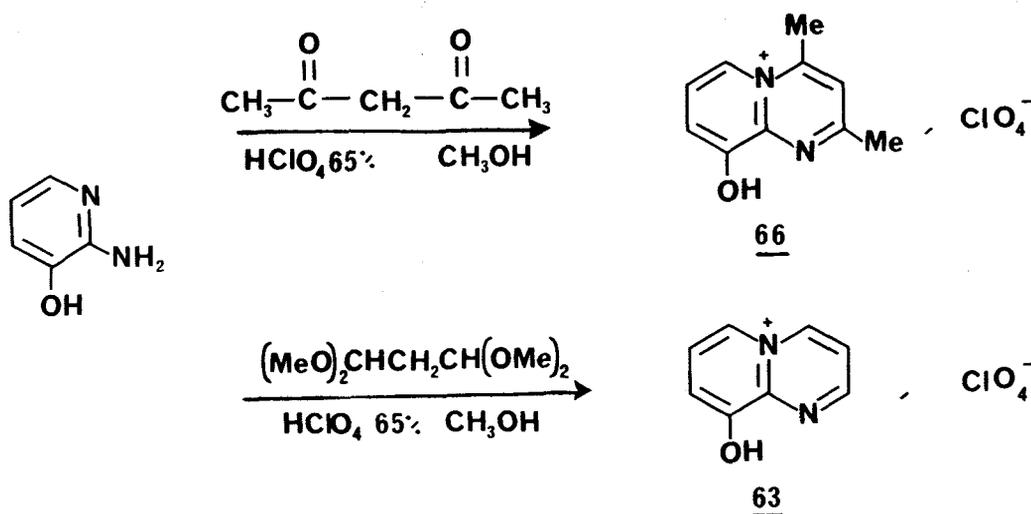


65

I. SYNTHÈSE DES PERCHLORATES D'HYDROXY-9 PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINIUM ET DE DIMETHYL-2,4 HYDROXY-9 PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINIUM ET DES ÉTHERS BÉNZYLIQUES CORRESPONDANTS :

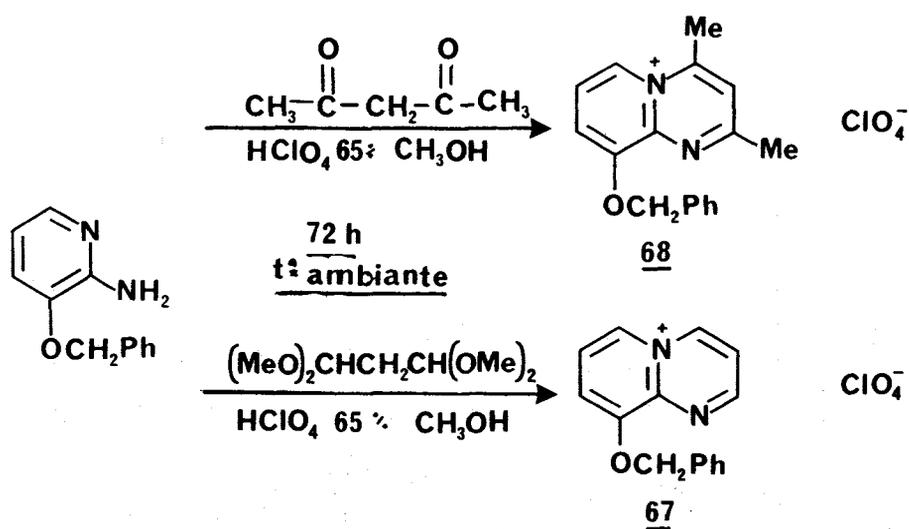
Ceux-ci sont obtenus par réaction de l'amino-2 hydroxy-3 ou benzyloxy-3 pyridine sur un composé dicarbonylé qui est soit sous forme libre telle que la pentadione-2,4 ou encore sous forme protégée comme le tétraméthoxy-1,1,3,3 propane. Il est à noter que dans ce dernier cas, la déprotection des fonctions carbonyles intervient in situ. En effet, toutes ces réactions s'effectuent en milieu acide (HClO_4 65 %) dans le méthanol.

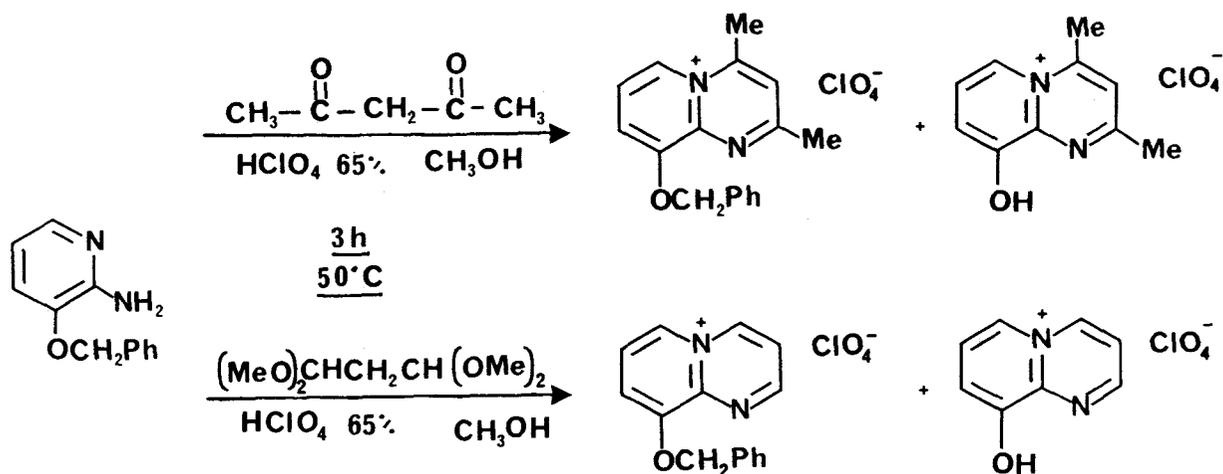
L'obtention des phénols nécessite un chauffage à 50°C du mélange réactionnel pendant 3 heures. C'est ainsi que l'on obtient les composés 66 et 63 avec un rendement de l'ordre de 90 à 95 %.



Quant aux éthers de phénol correspondants 68 et 67 on obtient les composés désirés en agitant le milieu réactionnel à température ambiante pendant 72 heures avec un rendement de 30 %.

Par contre, lorsque ces réactions sont menées à 50°C pendant trois heures, une déprotection partielle du sel est obtenu ; la proportion de phénol libre croît avec la durée du chauffage appliquée.





Cette déprotection peut être assimilée à la coupure des éthers en milieu acide fort ($\text{pH} \sim 1$) comme dans le cas du parabenzyloxyéthoxycarbonyl benzène bien qu'il s'agit alors d'une coupure par l'acide trifluoroacétique (65). On peut penser que dans notre cas le phénomène de coupure est analogue. Nous avons vérifié que la coupure s'effectue bien sur le composé cyclisé et non sur l'amino-2 benzyloxy-3 pyridine. En effet, pour ce dernier, nous n'obtenons pas dans les mêmes conditions de déprotection de la fonction phénol.

II. ETUDE STRUCTURALE :

L'ensemble des structures a été établi par spectroscopie I.R., de masse et U.V. ainsi qu'en R.M.N. du proton et du ^{13}C .

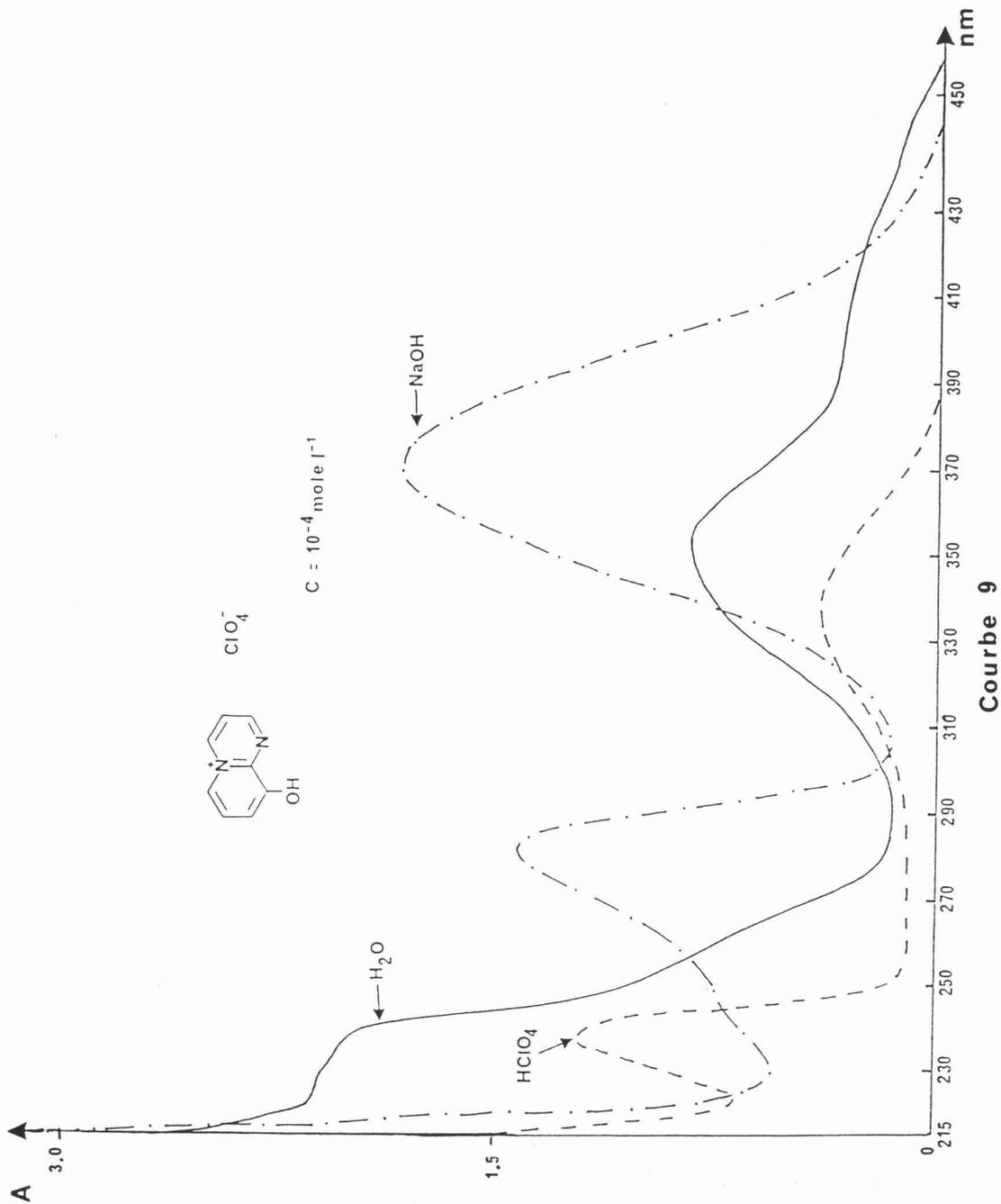
A) INFRAROUGE :

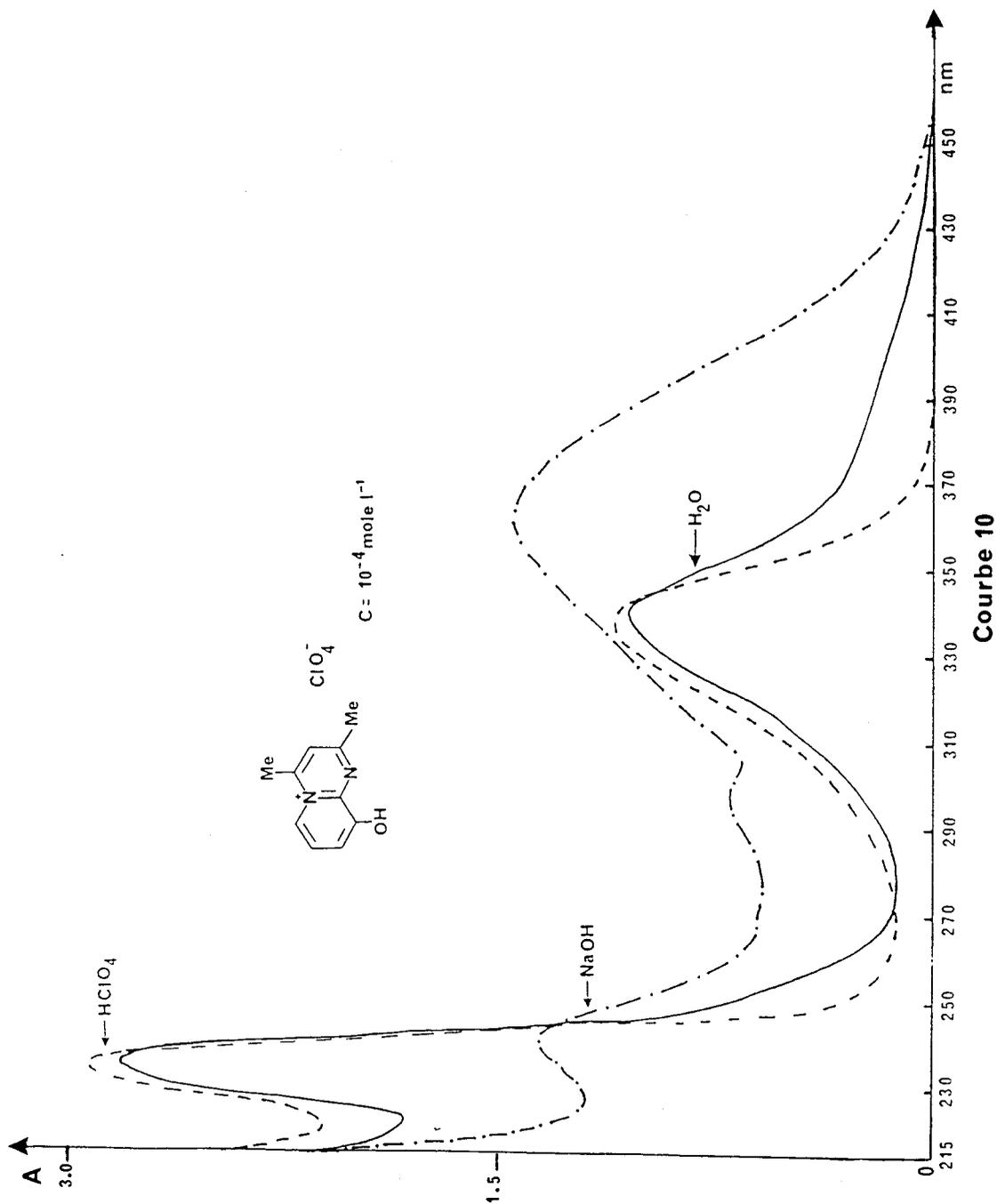
Pour les perchlorates d'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium 63 et de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium 66, on observe une large bande située vers $1040-1160\text{ cm}^{-1}$ caractéristique de l'anion perchlorate. Les vibrations $\nu\text{ C-H}$ aromatiques donnent lieu à une absorption d'intensité moyenne située à 3040 cm^{-1} et les vibrations $\nu\text{ C=C}$ et $\nu\text{ C=N}$ de l'hétérocycle se traduisent par des bandes d'absorption relativement intenses situées respectivement à 1630 , 1575 et 1530 cm^{-1} pour le dérivé 63 et à 1640 , 1575 et 1500 cm^{-1} pour le dérivé diméthylé 66 conformément aux données de la littérature (66).

B) ULTRAVIOLET :

On observe sur les spectres U.V., en milieu aqueux neutre, des perchlorates d'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium 63 et de diméthyl-2,4 pyrido(1,2-a)pyrimidinium 66, une bande située vers 240 nm caractéristique de la bande B de la pyrimidine. Ces composés se caractérisent également par une seconde bande située vers 330 nm due, à la transition $n \rightarrow \pi^*$. L'ensemble de ces résultats est conforme aux données de la littérature (57b, 66).

On remarque, lors de l'étude en solution aqueuse à différents PH de ces deux sels, un effet bathochrome et hyperchrome lorsque l'on passe en milieu basique, ceci confirme la présence d'une fonction phénol. Par contre, on ne remarque pas d'effet notable lors du passage en milieu acide. Ceci s'explique par la structure cationique de nos composés ; en effet, celle-ci défavorise une protonation en milieu acide qui conduirait à une espèce porteuse de deux charges positives. Par contre, en milieu basique, l'ionisation de la fonction phénol en anion phénate conduit en fait à un zwitterion d'où l'effet bathochrome et hyperchrome observés.



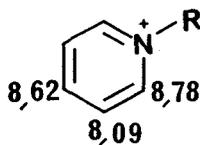
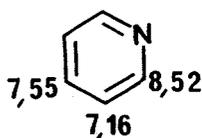


C) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU PROTON :

L'analyse spectrale des perchlorates d'hydroxy-9 et benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium et de leur dérivé-2,4 diméthylé a été effectuée à l'aide de données extraites de la littérature relative à des sels de pyrido(1,2-a)pyrimidinium non hydroxylés (67). De plus, des homodécouplages sélectifs ont permis une attribution définitive de certains pics.

Pour les composés diméthylés 68 et 66, la partie pyridinique de l'hétérocycle se présente sous forme d'un spectre de type AMX ; le signal le plus déblindé (8,75 ppm) a été attribué au proton H-6. Quant aux protons H-7 et H-8, leur attribution a été réalisée d'après leur constante de couplage. Il est en effet connu (58b) que dans une pyridine, des trois constantes de couplage observées, la plus élevée a lieu entre les protons en β et en γ de l'azote et la plus faible entre les protons α et γ . Le proton aromatique restant et qui apparaît sous forme de singulet est bien entendu celui de H-3. Quant aux deux groupes méthyle, nous avons attribué le signal le plus déblindé au méthyle en position -4 à proximité de l'azote positif.

Les produits 63 et 67, comportant un seul groupement fonctionnel en position -9, se présentent chacun sous forme de deux AMX imbriqués mais néanmoins interprétables au premier ordre ; on retrouve sur la partie pyridinique de l'hétérocycle, les déplacements chimiques correspondants aux signaux des protons H-6, H-7 et H-8 qui présentent les mêmes caractéristiques que précédemment. Quant aux protons de la partie pyrimidinique, le signal le plus déblindé à une valeur de 9,60 ppm a été attribué au proton H-4 en α de l'azote cationique. En effet, on observe le déplacement le plus important pour le proton en α de l'azote dans un ion pyridinium (57a).



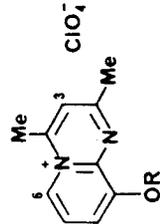
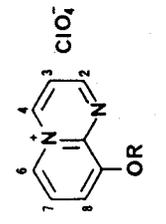
Déplacements chimiques en ppm										: Constantes :		
										de		
RMN 400 MHz	H-4	H-3	H-2	H-6	H-7	H-8	OH	CH ₃ -2	CH ₃ -4	0-CH ₂ -Ph	Ph	couplage
COMPOSES	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	Hz
DMSO d ₆	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H6-H7} =7,0
:R=CH ₂ Ph:	-	8,11	-	8,79	8,13	8,02	-	2,81	2,97	5,52	7,47	:J _{H6-H8} =1,0
<u>68</u>	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H7-H8} =8,3
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H6-H7} =6,8
:R=H	-	8,04	-	8,69	7,94	7,88	11,80	2,81	2,94	-	-	:J _{H6-H8} =1,0
<u>66</u>	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H7-H8} =8,0
DMSO d ₆	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H4-H3} =4,0
:R=CH ₂ Ph:	9,65	8,23	9,44	8,90	8,15	8,21	-	-	5,52	7,47	7,47	:J _{H2-H4} =1,7
<u>67</u>	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H3-H2} =7,1
	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H6-H7} =6,4
:R=H	9,59	8,15	9,46	8,81	8,03	7,92	12,10	-	-	-	-	:J _{H6-H8} =1,0
<u>63</u>	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H7-H8} =8,1
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H4-H3} =4,0
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H2-H4} =1,7
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H3-H2} =7,1
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H6-H7} =6,4
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H6-H8} =1,3
:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:J _{H7-H8} =8,1

Tableau XVII

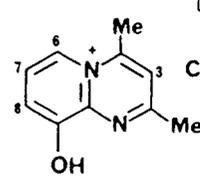
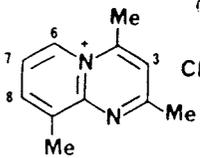
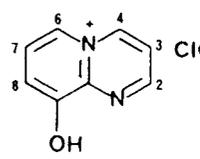
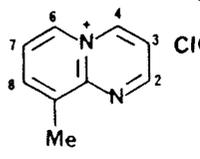
RMN 400 MHz		Déplacements chimiques en ppm						
COMPOSES		H-2	H-4	H-3	H-7	H-8	H-9	H-6
 DMSO d_6 ClO_4^- <u>66</u>		-	-	8,04	7,94	7,88	-	8,69
 CF_3COOH ClO_4^- (67)		-	-	7,98	8,17	8,75 ou 8,45		9,13
 DMSO d_6 ClO_4^- <u>63</u>		9,46	9,59	8,15	8,03	7,92	-	8,81
 CF_3COOH ClO_4^- (67)		9,63 ou 9,41	8,36 ou 8,04			8,79 ou 8,56		9,17

Tableau XVIII

Quant aux signaux des protons H-3 et H-2, ils apparaissent respectivement aux valeurs de 8,20 et 9,45 ppm. L'ensemble des attributions est en bon accord avec les données de la littérature notamment celles relatives à des perchlorates de méthyl-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium-5 et de triméthyl-2,4,9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium-5 (67).

La structure des phénols 63 et 66 est confirmée par les valeurs des déplacements chimiques observées au niveau du cycle pyridinique. En effet, par comparaison avec les déplacements de l'hétérocycle fondamental et de son dérivé diméthylé 2-4 (Tableau XVIII) relevés dans la littérature (67), on observe un blindage pour le proton H-8 en ortho (0,87 à 0,57 ppm) et le proton H-6 en para (0,36 à 0,44 ppm). Ces valeurs s'accordent bien avec la présence d'un hydroxyle en position -9.

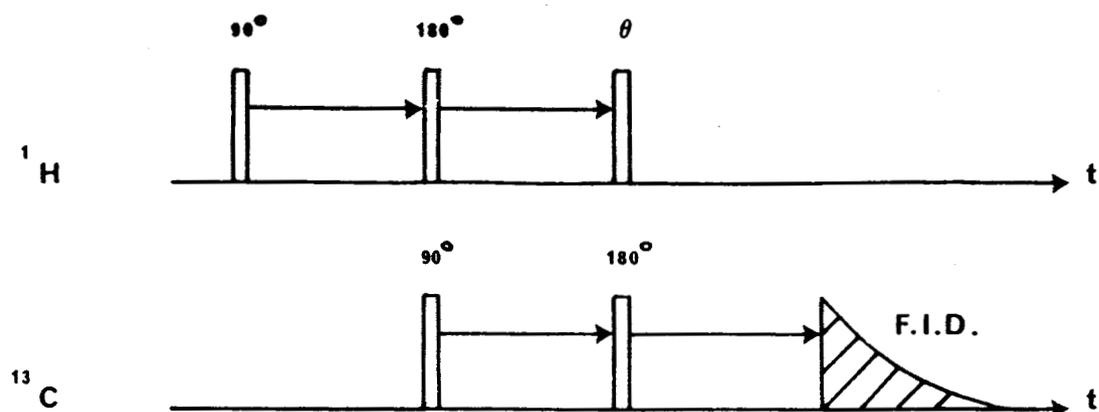
D) RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DU CARBONE 13 :

Malgré l'absence totale de références relatives à la R.M.N. du carbone 13 des composés étudiés, il nous a été facile grâce aux techniques D.E.P.T. et d'irradiation sélective d'attribuer l'ensemble des déplacements chimiques de nos produits.

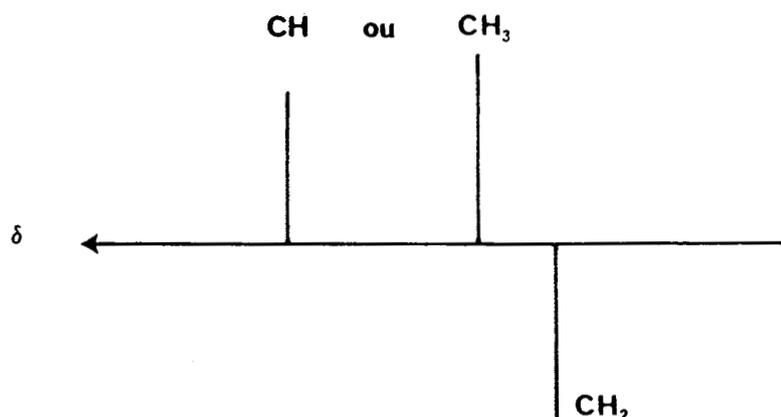
1/ Le D.E.P.T. (distortionless enhancement by polarisation transfer) :

Cette technique dérive des méthodes d'inversion sélective de population (68) (S.P.I. ou S.P.T. pour sélective population transfer) qui ont pour but de faciliter la détection du signal généré par un noyau peu sensible au phénomène R.M.N. (rapport giromagnétique γ faible), dont l'abondance naturelle est faible ($^{13}\text{C} \sim 1,1\%$) ou qui présente des temps de relaxation élevés.

Elle consiste en une double séquence d'irradiation dans le domaine de résonance des atomes de carbone 13 et dans celui des protons. Nous pouvons la résumer par le schéma suivant (θ représente l'angle que fait le vecteur moment magnétique avec la direction de l'impulsion électromagnétique).



Pratiquement, dans notre cas l'angle θ est égal à 135° et les spectres ^{13}C obtenus nous permettent de différencier les groupes CH et CH_3 (signal positif) des carbones méthyléniques (signal négatif). Dans ces conditions expérimentales les carbones quaternaires ne donnent lieu à aucun signal.



2/ Analyse spectrale :

Pour les perchlorates de benzyloxy-9 et d'hydroxy-9 pyrido(1,2-a) pyrimidinium 67 et 63, la comparaison des intensités relatives permet d'attribuer les signaux les moins intenses situés à 152 et 141 ppm aux carbones C-9 et C-9a. La distinction entre ces deux signaux a pu être faite en réalisant un spectre non découplé ; le carbone C-9 présente un signal pour

Déplacements chimiques en ppm	
RMN 400 MHz	
COMPOSES	
DMSO d ₆	
:R=CH ₂ Ph:	168,5 : 124,0 : 152,2 ou 151,3 : 122,5 : 119,1 : 121,0 : 142,2 : 24,9 : 19,8 : 71,3 : 135,1
: <u>68</u> :	167,2 : 123,3 : 151,6 : 123,0 : 120,7 : 121,4 : 141,4 : 24,6 : 19,6 : 71,5 : 128,1
: <u>66</u> :	159,4 : 119,9 : 144,0 : 151,6 : 127,4 : 124,0 : 119,5 : 141,9 : - : 71,5 : 128,5
: <u>67</u> :	158,0 : 119,1 : 143,5 : 152,0 : 127,4 : 124,7 : 122,5 : 141,1 : - : 71,5 : 128,4
: R=H :	158,0 : 119,1 : 143,5 : 152,0 : 127,4 : 124,7 : 122,5 : 141,1 : - : 71,5 : 128,4
: <u>63</u> :	158,0 : 119,1 : 143,5 : 152,0 : 127,4 : 124,7 : 122,5 : 141,1 : - : 71,5 : 128,4

Tableau XIX

à lequel on note un couplage $J^3 = 8,8$ Hz avec l'hydrogène H-8. L'attribution des autres signaux a été effectuée grâce aux irradiations sélectives carbone-proton ; c'est ainsi que le signal le plus déblindé à une valeur de 158 (63) ou 159 ppm (67) a été attribué au carbone C-4 en α de l'azote positif. Quant au carbone C-2 en α de l'azote-1, son signal se situe à un déplacement chimique plus faible à savoir 143,5 ou 144 ppm. En ce qui concerne les quatre signaux restants, leur attribution, effectuée toujours selon la même méthode, a conduit à la séquence suivante : C-6 > C-7 > C-8 > C-3 auxquels on donne respectivement les valeurs 127, 124, 122 et 119 ppm.

Pour les perchlorates de diméthyl-2,4 hydroxy-9 et benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium 66 et 68, la présence de deux groupes méthyle sur les sommets -2 et -4 provoque un glissement des signaux des carbones correspondants respectivement aux alentours de 168 et 151 ppm. On observe donc un effet déblindant respectif de 10 et 7 ppm ce qui correspond à l'ordre de grandeur observé en série benzénique où ils sont de 8,9 ppm (54b). Le signal du carbone C-2 se confond alors avec celui de C-9 (66) ou devient trop proche (68) pour qu'une attribution individuelle puisse être réalisée. Quant au carbone C-3, en α des deux groupements CH_3 , il voit son signal se déblindé de 4 ppm, là aussi conformément à ce que l'on observe en série benzénique. Quand à la série pyridinique, on observe des déplacements voisins de ceux observés dans le cas des dérivés non diméthylés. On notera enfin que l'attribution des carbones des substituants CH_3 s'effectue à l'aide de l'irradiation sélective et aboutit aux résultats suivants. Le carbone du groupement méthyle (CH_3 -4) en α de l'azote positif N-5 a été attribué au signal le plus blindé situé à 19,67 ppm. Ce résultat n'est pas en contradiction avec l'attribution relative des signaux de C-2 et de C-4 dont le plus déblindé avait été assigné au carbone lié à l'azote positif. On peut rappeler que la quaternisation d'un atome d'azote se traduit par un déblindage du carbone en α et un blindage du carbone en β d'un azote positif (69,70).

E) SPECTROMETRIE DE MASSE :

La structure particulière des sels de perchlorate de pyrido(1,2-a)pyrimidinium nécessite l'utilisation de la F.A.B. (Fast Atomic Bombardement).

Les spectres de masse des perchlorates de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium et diméthyl-2,4 benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium présentent pour chacun un pic moléculaire d'intensité relative de 100 % correspondant respectivement à $M^+ = 175$ et $M^+ = 265$. Par contre, pour les composés 63 et 67, substitués uniquement en position -9, si l'on observe également les pics moléculaires correspondants $M^+ = 147$ (63) et $M^+ = 238$ (67), leur intensité relative se révèle être plus faible 42,6 % (63) et 13,3 % (67).

La condensation des amino-2 benzyloxy-3 ou hydroxy-3 pyridines avec un composé dicarboxylé nous a permis d'accéder aux sels d'hydroxy-9 et benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium. Il nous a paru intéressant d'étendre ces réactions à la synthèse des sels de pyrimido(1,6-a)pyrimidinium et pyrazino(1,2-a)pyrimidinium. Les résultats obtenus en ce domaine seront détaillés dans la seconde partie de ce travail.

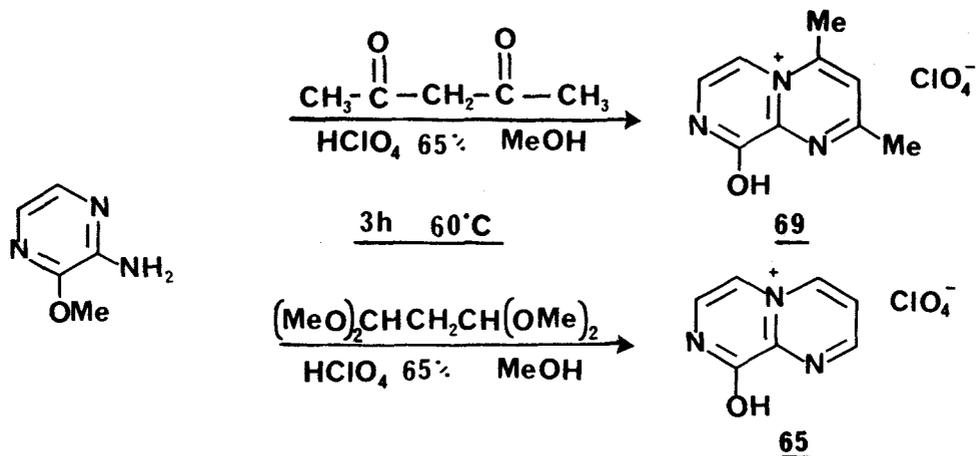
III. SYNTHÈSE DES PERCHLORATES DE PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINIUM :

Malgré les différentes tentatives de condensation d'une part de l'amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine et d'autre part de l'amino-4 hydroxy-5 pyrimidine soit sur la pentadione-2,4, soit sur le tétraméthoxy-1,1,3,3 propane, nous n'avons pas pu obtenir de composés de type pyrimido(1,6-a)pyrimidinium.

IV. SYNTHÈSE DES PERCHLORATES DE PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINIUM :

A) SYNTHÈSE :

La condensation de l'amino-2 méthoxy-3 pyrazine sur la pentadione-2,4 ou encore le tétraméthoxy-1,1,3,3 propane dans un mélange de méthanol et d'acide perchlorique à 65 % conduit respectivement après 3 heures de chauffage à 60°C aux perchlorates de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 69 d'hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 65.

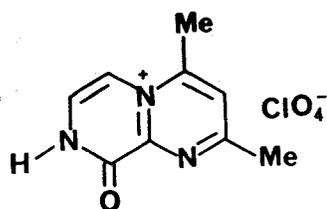


On observe donc un clivage total de la fonction éther dû au milieu acide utilisé ; c'est un cas analogue au clivage observé partiellement sur les éthers benzyliques lors des synthèses effectuées en série pyrido(1,2-a)pyrimidinium.

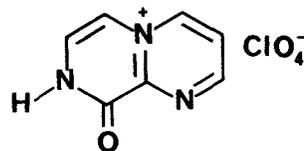
B) ETUDE STRUCTURALE :

1/ Infrarouge :

La présence de l'anion perchlorate dans les sels d'hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 65 et de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 69 se caractérise par une large bande située vers 1100 cm^{-1} conformément aux données de la littérature (71). Les vibrations $\nu\text{C}=\text{C}$ et $\nu\text{C}=\text{N}$ de l'hétérocycle donnent lieu à une série de bandes d'absorption relativement intenses situées respectivement à $1660, 1610$ et 1540 cm^{-1} pour le dérivé 65 et à $1660, 1615$ et 1520 cm^{-1} pour le dérivé diméthylé 69. Ces bandes sont accompagnées, dans les deux cas, par une bande de forte intensité à 1695 cm^{-1} qui n'existait pas dans les sels d'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium correspondants et que l'on doit attribuer à une vibration $\nu\text{C}=\text{O}$. L'étude infrarouge montre donc, que ces structures existent à l'état solide sous la forme tautomère d'amide 65a et 69a ce qui confirme l'existence d'une large bande à 3400 cm^{-1} due à $\gamma \text{ N-H}$ associé.



69 a



65 a

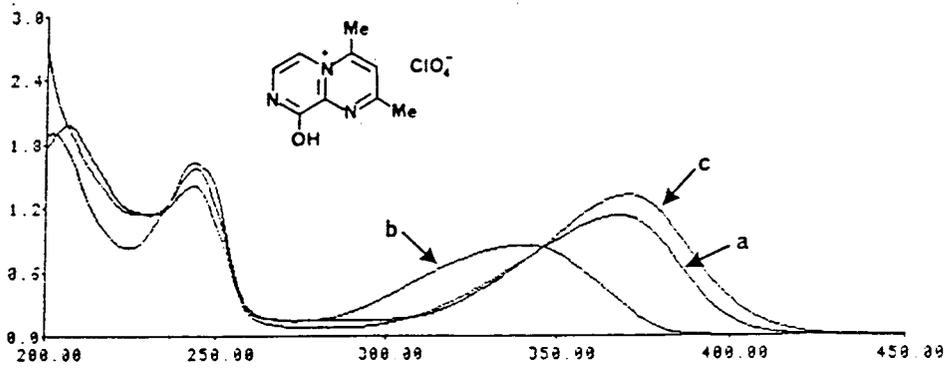
Ce résultat est en accord avec les données de la littérature (57c) qui indiquent que de manière générale la forme amide représente le tautomère prépondérant des α -hydroxyazines.

2/ Ultraviolet :

L'ensemble des phénomènes observés lors de l'étude en solution aqueuse à différents PH confirme la structure des perchlorates d'hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 65 et de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 69. Dans les deux cas, on observe que la longueur d'onde d'absorption maximum est la plus élevée en milieu basique, et la plus faible en milieu acide, tout au moins en ce qui concerne la bande d'absorption la plus proche du visible.

Or en milieu basique, la fonction phénol est totalement ionisée à l'état d'ion phénate : les composés étudiés sont alors sous forme de zwitterion. Ceci est en bon accord avec les résultats observés par MASON et al. (que nous avons déjà relatés lors des études UV précédentes). On remarquera que l'on obtient cet anion phénate (donc la forme zwitterionique) que l'on parte du tautomère phénolique ou du tautomère à fonction amide (65a ou 69a) qui s'avérait être prépondérant à l'état solide d'après l'étude infrarouge précédente. En effet, les deux formes déprotonées résultantes représentent deux formes mésomères du même zwitterion.

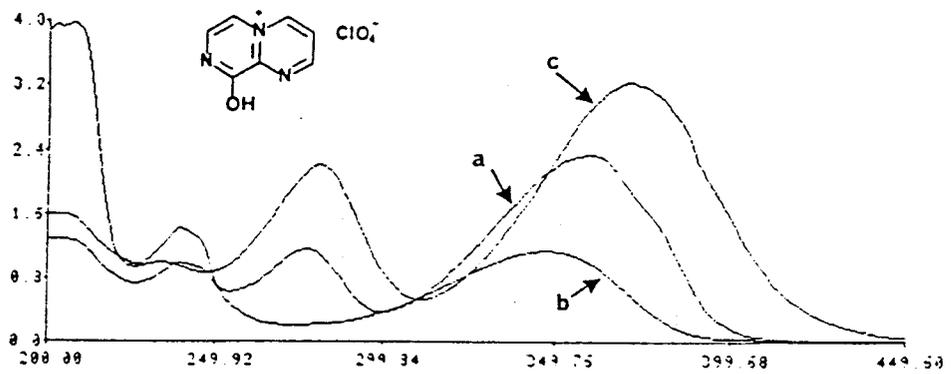
PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



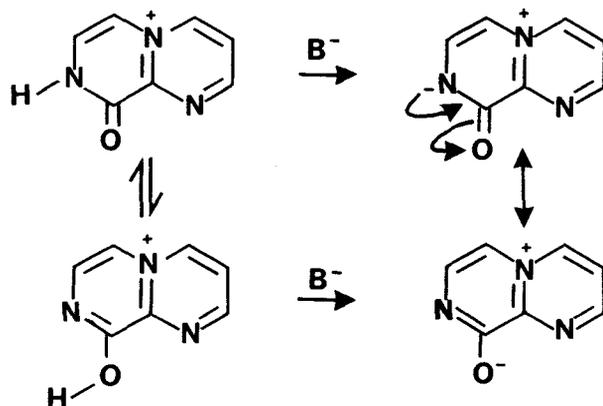
a: H₂O b: H₂O, HClO₄ 65% c: H₂O, NaOH

C = 10⁻⁴ mole l⁻¹

PERKIN-ELMER LAMBDA 15 UV/VIS SPECTROPHOTOMETER



Courbes 11 et 12



Pour le dérivé diméthylé 69 on constate que le spectre en solution neutre est très proche du spectre obtenu en milieu basique ; ceci traduit une ionisation relativement importante de la fonction phénol (ou de la fonction amide de la forme tautomère) de ce composé qui existerait donc de façon prépondérante sous forme zwitterionique en milieu neutre. Par contre, pour le dérivé 65, la similitude des spectres en milieu neutre et basique est beaucoup moins prononcée, le spectre en milieu neutre étant intermédiaire entre le spectre en milieu acide et celui observé en milieu basique. On peut conclure que la forme zwitterionique du composé 65 est moins développée en milieu neutre que dans le cas du dérivé diméthylé précédent. Ce résultat traduirait une plus grande acidité de la fonction phénol (ou de la fonction amide de la forme tautomère) du dérivé 69 comparativement au composé 65 (ce que nous envisageons de vérifier par des études potentiométriques ultérieures).

3/ Résonance Magnétique Nucléaire du proton :

Pour le perchlorate de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium, le singulet situé à 8,26 ppm a été naturellement assigné au proton H-3 du fait de l'absence de tout couplage de celui-ci. Pour les protons H-7 et H-6, respectivement en β et α de l'azote chargé, on observe un déblindage de ce dernier conformément aux données de la littérature (57a).

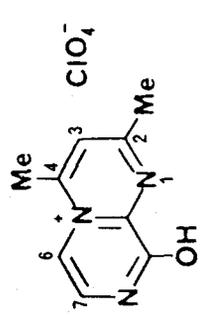
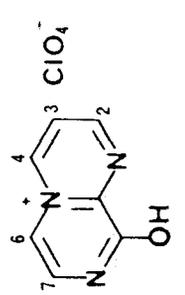
RMN 400 MHz	Déplacements chimiques en ppm						Constantes	
COMPOSES	H-2	H-3	H-7	H-4	H-6	CH ₃ -2	CH ₃ -4	de couplage
	J _{H6-H7} Hz							
D ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-
	8,26	7,70	7,75	2,80	2,87	6,2	-	-
<u>69</u>	<u>s</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>
D ₂ O	-	-	-	-	-	-	-	-
	8,03	9,23	8,72	-	-	-	-	6,6
<u>65</u>	<u>m</u>	<u>dd</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>	<u>d</u>

Tableau XX

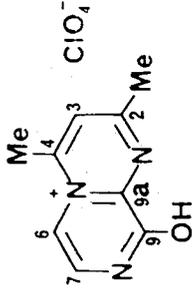
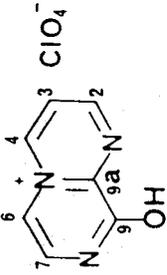
RMN 400 MHz	Déplacements chimiques en ppm									
COMPOSES	C-2	C-7	C-4	C-6	C-3	C-9	C-9a	CH ₃ -4	CH ₃ -2	
<u>D₂O</u>	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
 <chem>Cc1nc2c(nc1)nc(O)c2.[Cl-][O-]</chem>	155,3	106,6	171,3	125,7 ou 125,0	154,0	145,7	19,8	24,6		
	<u>69</u>	:	:	:	:	:	:	:	:	:
<u>D₂O</u>	:	:	:	:	:	:	:	:	:	:
 <chem>c1nc2c(nc1)nc(O)c2.[Cl-][O-]</chem>	147,8	111,8	161,5	130,7	121,3	153,8	145,3	-		
	<u>65</u>	:	:	:	:	:	:	:	:	:

Tableau XXI

Pour le composé 65, la disparition des groupes méthyle en position -2 et -4 se caractérise par la présence d'un multiplet à 8,03 ppm pour les protons H-2 et H-3 et d'un signal fortement déblindé à 9,23 ppm pour le proton H-4 en α de l'azote chargé positivement.

4/ Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13 :

L'attribution des signaux pour les perchlorates d'hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium et de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium s'est effectuée de la manière suivante : le signal le plus déblindé (et qui présente une faible intensité dans le cas de 69) a été attribué au carbone C-4 situé en α de l'azote chargé. Le carbone pyrazinique C-6 apparaît quant à lui à 130 ppm pour le dérivé 65 et à une valeur trop proche de celle observée pour le carbone -3 dans le cas du dérivé 69 pour permettre une attribution individuelle. La présence de deux groupes méthyle en position -2 ou -4 provoque un déblindage des signaux correspondants aux carbones C-2 et C-4 comme nous l'avons déjà observé en série des perchlorates de pyrido(1,2-a)pyrimidinium. Le reste de l'attribution qui ne présente pas de difficulté a été menée selon la méthode déjà exploitée lors de l'étude des sels de pyrido(1,2-a)pyrimidinium.

5. Spectrométrie de masse :

L'utilisation de la F.A.B. pour les perchlorates de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium et hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium nous a permis de mettre en évidence les pics moléculaires de chacun de nos composés : $M^+ = 176$ (100 %) pour 69 et $M^+ = 148$ (72 %) pour 65.

V. CONCLUSION :

Au cours de ce chapitre, nous avons réalisé la synthèse des perchlorates de pyrido(1,2-a)pyrimidinium et pyrazino(1,2-a)pyrimidinium comportant en position -9 une fonction phénol et substitués ou non sur leur cycle pyrimidinique. Ces derniers dont les structures ont été caractérisés par l'ensemble des méthodes spectroscopiques IR, RMN et UV et par spectrométrie de masse, ont été obtenus par condensation d'une amino pyridine ou d'une aminopyrazine fonctionnalisée avec un dérivé β -dicarboxylé en milieu acide. Bien que cette synthèse n'ait pu être généralisée, dans le cadre de ce travail, à la préparation du perchlorate de l'hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidinium, on notera que les dérivés obtenus constituent le premier exemple de ce type de sels hétérocycliques condensés porteurs d'une fonction phénol. Ces derniers sont susceptibles d'exister sous forme zwitterionique et permettent de généraliser la structure de type oxidopyridinium aux deux familles d'hétérocycles condensés étudiés.

C O N C L U S I O N



Au cours du présent travail, nous avons réalisé la synthèse et l'étude structurale de nouveaux phénols hétérocycliques et d'un certain nombre de leurs dérivés.

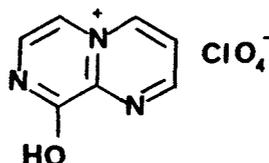
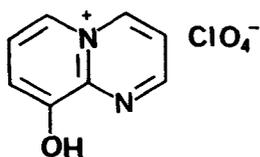
Indépendamment des propriétés pharmacologiques potentielles que l'on peut escompter pour des structures dont ils seraient les précurseurs, ces phénols hétérocycliques peuvent également s'avérer intéressants pour leurs propriétés complexantes.

Dans un premier temps, nous avons préparé les hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidines one-4, hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 ainsi que les éthers de la pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4. Dans ce but, nous avons condensé les amino-2 alcoxy-3 pyridines, amino-4 alcoxy-5 pyrimidines et amino-2 alcoxy-3 pyrazines avec l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle et le méthoxyméthylène malonate d'isopropylidène. Ce dernier réactif permet d'obtenir les hétérocycles ne comportant qu'un substituant alcoyle en position-9 tandis que le premier introduit en outre un groupe éthoxycarbone en -3. Les nouveaux phénols hétérocycliques hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 et hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 ont été obtenus par hydrogénéolyse des éthers benzyliques ainsi préparés.



Dans un second temps, nous avons réalisé la synthèse des perchlorates d'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium et d'hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium (ainsi que celle de leurs dérivés diméthylés en position -2 et

-4), en opposant au tétraméthoxy-1,1,3,3 propane et à la pentadione -2,4 en présence d'acide perchlorique, les ortho alcoxy (ou hydroxy) amino azines utilisées dans les condensations précédentes.



Les structures de l'ensemble des dérivés obtenus ont été établies par l'utilisation conjointe des différentes spectroscopies IR, UV, RMN ainsi que par spectrométrie de masse. L'utilisation de la RMN à haut champ nous a permis d'effectuer l'attribution des déplacements chimiques du ¹H et ¹³C pour la majorité des dérivés préparés dans ces trois séries d'hétérocycles condensés à azote ponté. L'étude en UV des perchlorates d'hydroxy-9 pyrido et pyrazino(1,2-a)pyrimidinium montre que ceux-ci existent, en solution en milieu neutre, au moins partiellement à l'état de zwitterion présentant une structure de type oxydo-pyridinium.

PARTIE EXPERIMENTALE



Les points de fusion ont été pris en tube capillaires à l'aide d'un appareil BUCHI SMP-20 et ne sont pas corrigés.

Les spectres IR ont été enregistrés sur l'appareil PERKIN-ELMER 1420, soit en pastille de KBr, soit en film liquide.

Les spectres ultraviolets ont été obtenus à l'aide de l'appareil BECKMANN 5270 et PERKIN ELMER LAMBDA 15.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire ont été enregistrés sur un appareil BRUKER WP 60 (RMN¹H, 60 MHz), ou sur les spectromètres BRUKER WP 80 (RMN¹H, 80 MHz et ¹³C, 20 MHz) et A.M. 400 WB (¹H, 400 MHz ; ¹³C, 100 MHz ; D.E.P.T.).

Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au T.M.S. (tétraméthylsilane). Les spectres sont décrits avec les abréviations suivantes : s = singulet ; d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; dd = doublet dédoublé ; m = multiplet.

Le service de spectrométrie de masse du Centre Commun de Mesure à réalisé les spectres des produits étudiés sur un appareil RIBER 10-10 (70 ev.) et KRATOS CONCEPT II NH en mode FAB (1mA ; 7 kv ; Xe).

La détermination expérimentale de la composition centésimale des produits a été faite par le service de Microanalyse du C.N.R.S.

PREPARATION DES PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINES ONE-4

Amino-2 benzyloxy-3 pyridine :

Ce composé a été préparé suivant la méthode proposée par RYDZKOWSKI (36) avec un rendement de 45 %.

F = 93-94°C (Litt. (36) F = 93-94°C).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3500-300 (ν NH, amine primaire) ; 3120 (ν CH, noyau aromatique) ; 1630 (ν C=C) ; 1630-1560-1490 (ν C-C et ν C=N dans la pyridine) ; 1460 (ν CH) ; 1210-1050-1020 (ν C-O pour un éther benzylique) ; 750 et 700 (δ C-H pour 5H adjacents dans un cycle aromatique).

RMN¹H (CDCl₃) δ ppm : 4,76 (s élargi, NH₂) ; 5,06 (s, 2H, Ph-CH₂-O) ; 6,51 (dd, 1H, H-5, J_{H4-H5}=7,2Hz, J_{H4-H6}=7,2Hz, J_{H5-H6}=5,0Hz) ; 7,00 (dd, 1H, H-4, J_{H4-H5}=7,2Hz, J_{H4-H6}=1,5Hz) ; 7,40 (s, 5H, phényle) ; 7,72 (dd, 1H, H-6, J_{H4-H6}=1,5Hz, J_{H5-H6}=5,0Hz).

RMN¹³C (CDCl₃) δ ppm : 70,2 (O-CH₂-Ph) 113,5 (C-5) ; 116,8 (C-4) ; o: 127,5 p: 128,2 m: 128,6 (5 carbones du phényle) ; 136,3 (carbone du phényle attaché au CH₂) ; 139,2 (C-6) ; 141,5 (C-3) ; 150,3 (C-2).

SM : M⁺ = 200 (21 %), Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %).

Méthoxy méthylène malonate d'isopropylidène 28 :

Ce composé a été synthétisé selon la méthode proposée par BIHLMAYER et Coll. (28) avec un rendement de 71 %.

F = 120-121°C (Litt. (28) F = 136-137°C pour le dérivé sublimé).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1680 (ν CO).

RMN¹H (CDCl₃) δ ppm : 1,69 (s, 6H, 2CH₃) ; 4,22 (s, 3H, O-CH₃) ; 8,11 (s, 1H, H éthylénique).

SM : M⁺ = 186 (25,3 %) ; M⁺ - CH₃ = 171 (74,5 %).

N-(hydroxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 29 :

1g (10 mmol) d' amino-2 hydroxy-3 pyridine et 2g de méthoxyméthylène-malonate d'isopropylidène sont portés à reflux pendant 5 minutes dans 10cc d'orthoformiate de méthyle. Le produit obtenu est recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 83 %).

F = 210-211°C.

IR (KBr) ν_{cm}⁻¹ : 2500-3200 (ν OH, phénol) ; 1680 (ν C=O) ; 1630-1560 (ν C=C et ν C=N dans la pyridine).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : (voir partie théorique, Tableaux II et IV).

SM : M⁺ = 264 (10 %) ; M⁺ - (CH₃)₂CO = 206 (100 %) ; M⁺ - (CH₃)₂CO-CO₂ = 162 (57,5 %).

Analyse : C₁₂H₁₂N₂O₅

Calc. % : C 54,54 H 4,57 N 10,60 O 30,27

Exp. % : 54,66 4,70 10,39

N-(benzyloxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 30 :

1ère méthode :

On chauffe 2 g (10 mmol) de benzyloxy-3 amino-2 pyridine dans 3cc de diéthyl éthoxyméthylènemalonate (EMME) jusqu'à apparition de fumées blanches (10 mn). Après refroidissement, le produit est filtré et recristallisé dans l'alcool absolu. On obtient ainsi 2,9 g (78 %) du composé 30.

2ème méthode :

Le mélange suivant est porté à reflux pendant 3 heures : 6 g (30 mmol) d' amino-2 benzyloxy-3 pyridine et 6 cc d'EMME dans 100 cc de chlorure de méthylène. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous pression partielle. Le résidu est recristallisé dans l'alcool absolu. Nous obtenons ainsi 10,81 g (97 %) de N-(benzyloxy-3 pyridyl-2) amino méthylène malonate de diéthyle 30.

F = 84-85°C.

IR (KBr) : $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 3220 (ν_{NH}) ; 1700 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1620 ($\nu_{\text{C=C}}$) ; 1270 (C-O pour un éther benzylique).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : (voir partie théorique, Tableaux II et IV).

SM : M⁺ = 370 (2,0 %) ; M⁺ - CO₂Et = 297 (7,2 %) ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %) ; C₅H₅⁺ = 65 (17,3 %).

Analyse : C₂₀H₂₂N₂O₅

Calc. % : C 64,85 H 5,95 N 7,46 O 21,59

exp. % : 64,37 5,98 7,56

Benzyloxy-9 éthoxy carbonyl-3 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 31 :

Un mélange de 5g (13,5 mmol) de N-(benzyloxy-3 pyridyl-2) aminométhylène malonate de diéthyle 30 et de 60 ml de DOWTHERM A est porté à 250°C sous atmosphère d'azote pendant 45 mn. Après refroidissement, le composé est filtré et recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 85 %).

F = 165°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1745 ($\nu_{\text{C=O}}$, ester) ; 1630-1490 ($\nu_{\text{C=C}}$ et $\nu_{\text{C=N}}$ dans la pyridine) ; 750 et 700 ($\nu_{\text{C-H}}$ pour 5H adjacents dans un cycle aromatique).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : (voir partie théorique, Tableaux III et V).

SM : M⁺ = 324 (1,4 %) ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %) ; C₅H₅⁺ = 65 (11,7 %).

Analyse : C₁₈H₁₆N₂O₄

Calc. % : C 66,66 H 4,96 N 8,63 O 19,73

exp. % : 66,93 5,06 8,58

N-(benzyloxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 32 :

8 g (40 mmol) d' amino-2 benzyloxy-3 pyridine, 6,5 g d'acide de Meldrum et 8 cc d'orthoformiate de méthyle dans 20 cc de chlorure de méthylène sont chauffés au moyen d'un bain d'huile porté à 110°C. Après 3 heures, le mélange est refroidi et filtré. On obtient 9,71 g (68,5 %) du composé 32 après recristallisation dans l'acétonitrile.

F = 149-150°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3080 (ν CH dans un cycle aromatique) ; 1730 (ν C=O) ; 1630, 1560, 1490 (ν C=C et ν C=N dans la pyridine) .

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux II et IV.

SM : M⁺ = 354 (3,2 %) ; M⁺-(CH₃)₂CO = 296 (17 %) ; M⁺-(CH₃)₂CO-CO₂ = 252 (10,1 %) ; PhCH₂⁺ = 91 (100 %) ; C₅H₅⁺ = 65 (50,2 %).

Analyse : C₁₉H₁₈N₂O₂

Calc. % : C 64,40 H 5,11 N 7,90 O 27,32

exp. % : 64,12 5,10 7,91

Benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 33 :

3 g (8,4 mmol) du N-(benzyloxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 32 sont ajoutés à 60 cc de DOWTHERM A préalablement chauffés

à 250°C. Le mélange est fortement agité pendant 5 mn. Au mélange réactionnel refroidi, on ajoute 60 cc d'éther de pétrole. Après extraction par l'acide chlorhydrique à 20 % (3x30 cc) et neutralisation par une solution de carbonate de sodium à 20 %, la phase aqueuse est extraite par le chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur $MgSO_4$, filtrées et évaporées sous vide. Le produit marron résiduel est recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 67 %).

F = 131-132°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3100 (ν CH dans un cycle aromatique) ; 1680 (ν C=O) ; 1530 et 1470 (ν C-C) ; 700 et 750 (δ C-H pour 5H adjacents dans un cycle aromatique).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux III et V.

SM : M⁺ = 252 (15,4 %) ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %) ; C₅H₅⁺ = 65 (8,4 %).

Analyse : C₁₅H₁₂N₂O₂

Calc. % : C 71,42 H 4,79 N 11,10 O 12,68

exp. % : 71,71 4,89 11,00

Ethoxy carbonyl-3 hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 36 :

1ère méthode :

1 g (3,0 mmol) de benzyloxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 31 est dissous dans 60 cc de méthanol absolu. Après addition de 0,35 g de catalyseur (Pd/C 10 %), le mélange est placé dans un autoclave et agité à 45°C sous une pression d'hydrogène de 3 bars pendant 8 heures. La solution méthanolique est ensuite filtrée et évaporée. On récupère alors un solide jaunâtre qui est recristallisé dans l'alcool (Rendement = 25 %).

2ème méthode :

1g (3,0 mmol) de benzyloxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 31 est porté à reflux pendant 2 heures dans un mélange de 40 cc d'alcool absolu et de 20 cc de cyclohexène en présence de 300 mg de Pd(OH)₂ à 10 %. La

solution filtrée sur célite est concentrée sous pression partielle. Le résidu obtenu est filtré et recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 78 %).

F = 165°C (Litt. (25) F = 149-173°C).

IR (KBr) ν cm⁻¹ : large bande 2800-3500 (ν OH) ; 1690 (ν C=O, ester) ; 1150 (ν C-O, ester).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux III et V.

SM : M⁺ = 234 (100%) ; M⁺ - CO₂Et = 162 (42,1 %).

Hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 5 :

1/ A partir de la benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 :

1ère méthode :

Dans un autoclave de 250 cc, on introduit 0,8 g (3,1 mmol) de benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 en solution dans 60 cc de méthanol absolu. L'hydrogénation est menée en présence de 350 mg de Pd/C à 10 % sous une pression de 3 bars d'hydrogène pendant 8 heures à 45°C. Le mélange réactionnel est filtré sur célite. Après évaporation du solvant, on recueille un produit jaune que l'on recristallise dans l'alcool (Rendement = 30 %).

2ème méthode :

1,2 g (4,7 mmol) de benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 est porté à reflux pendant 2 heures dans un mélange de 40 cc d'alcool absolu et de 20 cc de cyclohexène en présence de 300 mg de Pd(OH)₂ à 10 %. La solution filtrée sur célite, est concentrée sous pression partielle. Le résidu obtenu est filtré et recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 75 %).

2/ A partir de la N-(hydroxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène :

1 g (3,8 mmol) de N-(hydroxy-3 pyridyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 29 est ajouté à 10 cc de DOWTHERM A préalablement chauffés à 250°C. Le mélange est fortement agité pendant 10 mn. Au mélange réactionnel refroidi à 50°C, on ajoute 40 cc d'hexane. Le produit précipité est recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 81 %).

F = 222-223°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3500-2800 large bande (ν OH) ; 1730 (ν C=O) ; 1640, 1580, 1545 (ν C=C).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux III et V.

SM : M⁺ = 162 (100 %) ; M⁺-CO = 134 (38,3 %).

Analyse : C₈H₆N₂O₂

Calc. % : C 59,26 H 3,72 N 17,27 O 19,73

exp. % : 59,30 4,37 16,57

PREPARATION DES PYRIMIDO(1,6-a)PYRIMIDINES ONE-4

Benzyloxyacétate de benzyle :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (48) avec un rendement de 51 %. Les produits de départ sont l'alcool benzylique et le bromoacétate d'éthyle. La transestérification est favorisée par distillation de l'alcool éthylique formé au cours de la réaction.

Eb_{0,2} = 140-150°C

IR (liquide, KBr) ν cm⁻¹ : 3060-3030 (ν CH aromatique) ; 1750 (ν C=O ester)

RMN¹H (acétone d₆) δ ppm : 4,17 (s, 2H, O-CH₂-C(=O)-) ; 4,67 (s, 2H, Ph-CH₂-O) ; 5,24 (s, 2H, Ph-CH₂-O-C(=O)-) ; 7,39 (s, 10H, phényles).

Hydroxy-4 mercapto-2 méthoxy-5 pyrimidine 42a :

Ce composé a été préparé suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (48) avec un rendement de 65 %.

F (décomposition) : 240°C (Litt. (48) F = 280-281°C (décomposition)).

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3280 (ν OH, phénol) ; 1680 (ν C=O, α-pyridone) ; 1225 (ν CO asym. éther) ; 1230 (ν CO, phénol).

RMN¹H (DMSO) δ ppm : 3,85 (s, 3H, CH₃) ; 7,2 (s, 1H, cycle) ; 12,5 (s élargi, 2H, SH et OH, échange avec D₂O).

SM : M⁺ = 158 (68,5 %), M⁺-H₂S-CO-OMe = 76 (75,9 %).

Hydroxy-4 méthoxy-5 pyrimidine 43a :

Ce composé a été préparé à partir de 42a suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (48) avec un rendement de 55 %.

F = 209-210°C (Litt. (48) F = 210-211°C).

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 2600-3200 (ν OH, phénol) ; 1680 (ν C=O, α-pyridone) ; 1260 (ν CO asym., éther).

RMN¹H (DMSO d₆) δ ppm : 3,69 (s, 3H, O-CH₃) ; 7,51 (s, 1H, H cycle) ; 7,80 (s, 1H, H cycle).

SM : M⁺ = 126 (54,1 %) ; 97 (100 %) perte de CO puis H⁺ ; 83 (10 %) perte de CH₃⁺ et CO.

Chloro-4 méthoxy-5 pyrimidine 44a :

Ce composé a été préparé à partir de 43a suivant la méthode proposée par CHESTERFIEL et Coll. (48). Du fait de son instabilité, le produit brut est utilisé directement pour la synthèse de 45a.

Hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine 45a :

Ce composé a été préparé à partir de 44a suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (48) avec un rendement de 48 %.

F = 184-185°C (Litt. (48) F = 184-185°C)

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3190 et 3300 (ν NH, hydrazine).

RMN¹H (DMSO d₆) δ ppm : 3,80 (s, 3H, O-CH₃) ; 4,78 (s large, 3H, NH-NH₂, échange avec D₂O) ; 7,75 (s, 1H, H cycle) ; 8,16 (s, 1H, H cycle).

SM : M⁺ = 140 (65,5 %) ; M⁺+1 = 141 (4,8 %) ; 125 (25,3 %) perte CH₃ ; 97 (7,7 %) perte de CO.

Amino-4 méthoxy-5 pyrimidine 46a :

Ce composé a été préparé à partir de 45a suivant la méthode proposée par Mc OMIE et Coll. (49) avec un rendement de 45 %.

F = 118-119°C (Litt. (49) F = 118°C).

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3440 (ν NH, amine) ; 1580 (ν C=N, pyrimidine).

RMN¹H (DMSO d₆) δ ppm : 3,77 (s, 3H, O-CH₃) ; 6,64 (s large, 2H, NH₂, échangeable avec D₂O) ; 7,77 (s, 1H, cycle) ; 7,98 (s, 1H, H cycle).

SM : M⁺ = 125 (53,5 %) ; M⁺ - CH₃ = 110 (10,9 %) ; C₃N₂H₄⁺ = 68 (100 %).

Benzyloxy-5 hydroxy-4 mercapto-2 pyrimidine 42b :

Ce composé a été préparé à partir du benzyloxyacétate de benzyle suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (48) avec un rendement de 64 %.

F (décomposition) = 228-229°C (Litt. (48) F = 230-232°C (décomposition)).

IR (KBr) νcm⁻¹ : 3200 (νOH, phénol) ; 1670 (νC=O, α-pyridone) ; 1270 (νCO asym., éther) ; 1240 (νCO, phénol).

RMN¹H (DMSO d₆) δ ppm : 5,5 (s, 2H, -CH₂-) ; 7,65 (s, 1H, H cycle) ; 7,92 (s, 5H, phényle) ; 12,9 (s large, 2H, SH et OH, échange avec D₂O).

SM : M⁺ = 234 (4,6 %) ; M⁺+1 = 235 (0,4 %) ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %).

Benzyloxy-5 hydroxy-4 pyrimidine 43b :

Ce composé a été préparé à partir de 42b suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (48) avec un rendement de 55 %.

F = 93-94°C (Litt. (48) F = 87-90°C)

IR (KBr) νcm⁻¹ = 3400 (νOH, phénol), 1660 (νC=O, α-pyridone).

RMN¹H (DMSO d₆) δ ppm : 5,06 (s, 2H, Ph-CH₂-O) ; 7,40 (s, 5H, phényle) ; 7,62 (s, 1H, H cycle) ; 7,85 (s, 1H, H cycle).

SM : M⁺ = 202 (29, 1%) ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %).

Benzyloxy-5 chloro-4 pyrimidine 44b :

Ce composé a été préparé à partir de 43b suivant la méthode proposée par CHESTERFIELD et Coll. (48). Le produit instable est utilisé directement pour la synthèse de 45b.

Benzyloxy-5 hydrazino-4 pyrimidine 45b :

Ce composé a été préparé à partir de 44b suivant la méthode proposée par Mc OMIE et Coll. (49) avec un rendement de 45 %.

F = 118-119°C (Litt. (49) F = 122-123°C)

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3350 et 3290 (ν NH, hydrazine) ; 3200 (ν CH, aromatique) ; 2890 (ν CH, aliphatique).

RMN¹H (DMSO d₆) δ ppm : 4,40 (s élargi à la base, 2H, NH₂, échangeable avec D₂O) ; 5,17 (s, 2H, Ph-CH₂-O) ; 7,36-7,46 (m, 6H, phényle + imine, échangeable avec D₂O) ; 7,80 (s, 1H, H cycle) ; 8,14 (s, 1H, H cycle).

SM : M⁺ = 216 (4,8 %) ; 125 (6,1 %) perte de Ph-CH₂⁺ ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %).

Amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine 46b :

Ce composé a été préparé à partir de 45b suivant la méthode proposée par Mc OMIE et Coll. (49) avec un rendement de 39 %.

F = 137-138°C (Litt. (49) F = 142-143°C).

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3450 (ν NH, amine) ; 1580 (ν C=N, pyrimidine) ; 1260 (ν CO, éther).

RMN¹H (CDCl₃) δ ppm : 5,09 (s, 2H, Ph-CH₂-O) ; 5,42 (s large, 2H, NH₂, échangeable avec D₂O) ; 7,39 (s, 5H, phényle) ; 7,89 (s, 1H, H cycle) ; 8,23 (s, 1H, H cycle).

SM : M⁺ = 187 (6,6 %) ; 96 (10,0 %) perte de Ph-CH₂⁺ ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %).

N-(méthoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate de diéthyle 47a :

0,5 g (4,0 mmol) d' amino-4 méthoxy-5 pyrimidine 46a et 2cc d'éthoxy-méthylènemalonate de diéthyle sont agités 18 heures à 180°C. Après refroidissement du milieu réactionnel, le solide obtenu (85 %) est filtré puis recristallisé dans l'éthanol absolu.

F = 128-129°C

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3240 (ν NH, amine secondaire) ; 2980 (ν CH).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux VII et X.

SM : M⁺ = 295 (23,9 %) ; M⁺ - CO₂Et = 222 (100 %).

Analyse : C₁₃H₁₇N₃O₅

Calc. % : C 52,87 H 5,80 N 14,23 O 27,09

exp. % : 53,05 5,85 14,16

N-(benzyloxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate de diéthyle 47b :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 47a ; 1 g (5,0 mmol) d' amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine est utilisé. Le produit recueilli est recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 88 %).

F = 136-137°C

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3230 (ν NH, amine) ; 1700 (ν C=O) ; 1270 (C-O pour un éther benzylique).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux VII et X.

SM : M⁺ = 371 (45,6 %) ; M⁺ - CO₂Et = 298 (8,3 %) ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %).

Analyse : C₁₉H₂₁N₃O₅

Calc. % : C 61,44 H 5,69 N 11,31 O 21,54

exp. % : 61,87 5,79 11,03

N-(méthoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 48a :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 48b ; le produit de départ étant l' amino-4 méthoxy-5 pyrimidine. Le produit recueilli (89 %) est recristallisé dans l'alcool absolu.

F = 192-193°C.

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3240 (ν NH) ; 2980 (ν CH, méthyle) ; 1720 (ν C=O).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux VII et X.

SM : M⁺ = 279 (59,6 %) ; M⁺ - (CH₃)₂CO = 221 (100 %) ; M⁺ - (CH₃)₂CO - CO₂ = 177 (30,7 %).

Analyse : C₁₂H₁₃N₃O₅

Calc. % : C 51,61 H 4,69 N 15,04 O 28,64

exp. % : 51,28 4,58 14,67

N-(benzyloxy-5 pyrimidinyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 48b :

Un mélange d'1 g (5,0 mmol) d' amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine et de 2 g de méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène dans 10 cc d'orthoformiate de méthyle est porté à 85°C sous atmosphère d'azote pendant 3 heures. Le produit filtré, est recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 89 %).

F = 206-207°C

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3230 (ν NH) ; 1730 (ν C=O) ; 1440 (ν CH).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux VII et X.

SM : M⁺-(CH₃)₂CO = 297 (11,5 %) ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %) ; C₅H₅⁺ = 65 (13,4 %).

Analyse : C₁₈H₁₇N₃O₅

Calc. % : C 60,83 H 4,82 N 11,82 O 22,51

exp. % : 60,75 4,91 11,79

Ethoxycarbonyl-3 méthoxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 40a :

1 g (3,4 mmol) de N-(méthoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate de diéthyle est ajouté à 100 cc de DOWTHERM A préalablement chauffé à 250°C. Le mélange est fortement agité pendant 10 mn. Le produit est ensuite précipité par addition d'hexane (30 cc) au mélange réactionnel refroidi à 50°C. Le produit est filtré puis recristallisé dans un mélange d'alcool absolu et d'hexane (Rendement = 51 %).

F = 145-146°C

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 1740 (ν CO, ester) ; 1610 (ν CO, hétérocycle).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux VIII et XI.

SM : M^+ = 249 (100 %) ; $M^+ \cdot ^-OEt$ = 204 (54, 1 %) ; $M^+ \cdot ^-C_3O_2$ = 136 (33,3 %) ; $C_5H_5N_2O^+$ = 109 (72,9 %).

Analyse : $C_{11}H_{11}N_3O_4$

Calc. % : C 53,01 H 4,44 N 16,86 O 25,67

exp. % : 52,81 4,49 16,51

Benzyloxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 40b :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 40a, le produit de départ étant la N-(benzyloxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate de diéthyle (1 g, 2,7 mmol). Le produit obtenu est recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 44 %).

F = 130-131°C

IR (KBr) cm^{-1} : 1740 (ν CO, ester) ; 1620 (ν CO, hétérocycle) ; 750 et 700 (δ C-H du benzène).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableau VIII et XI.

SM : M^+ = 325 (59,0 %) ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %) ; C₅H₅⁺ = 65 (18,7 %).

Analyse : $C_{17}H_{15}N_3O_4$

Calc. % : C 62,76 H 4,64 N 12,91 O 19,67

exp. % : 62,31 4,64 12,91

Benzyloxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 41b

1 g (2,8 mmol) de N-(benzyloxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène est ajouté à 100 cc de DOWTHERM A préalablement chauffés à 250°C. Le mélange est fortement agité pendant 10 mn. Le produit est ensuite précipité par addition d'hexane (30 cc) au mélange refroidi à 50°C. Le produit est filtré puis recristallisé dans l'éthanol absolu (Rendement = 65 %).

F = 105-106°C

IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1690 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1520 et 1460 ($\nu_{\text{C-C}}$) ; 700 et 750 ($\delta_{\text{C-H}}$, benzène).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux VIII et XI.

SM : M⁺ = 253 (18,4 %) ; Ph-CH₂⁺ = 91 (100 %) ; C₅H₅⁺ = 65 (18,4 %).

Analyse : C₁₄H₁₁N₃O₂

Calc. % : C 66,39 H 4,37 N 16,59 O 12,63

exp. % : 66,64 4,36 16,63

Méthoxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 41a :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 41b ; le produit de départ étant la N-(méthoxy-5 pyrimidyl-4)amino-méthylènemalonate d'isopropylidène. Le produit recueilli est recristallisé dans l'éthanol absolu (Rendement = 66 %).

F = 160-161°C

IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1610 ($\nu_{\text{C=O}}$) ; 1530 et 1470 ($\nu_{\text{C-C}}$).

RMN¹H et ¹³C (CDCl₃) : voir partie théorique, Tableaux VIII et X.

SM : M⁺ = 177 (100 %) ; M⁺-CO-H = 148 (42,1 %) ; M⁺-CO-H-C₂H₄ = 120 (31,1 %).

Analyse : C₈H₇N₃O₂

Calc. % : C 54,23 H 4,37 N 23,71 O 18,06

exp. % : 53,98 4,36 23,51

Hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 6 :

1ère méthode :

A une suspension agitée de 0,3 g de Pd/C à 10 % et de 100 cc d'alcool absolu saturée en H₂, on ajoute 1 g (3,9 mmol) de benzyloxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4. L'absorption d'hydrogène terminée, la solution est filtrée sur célite. Après évaporation sous pression partielle, le résidu est recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 45 %).

2ème méthode :

1 g (3,9 mmol) de benzyloxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 est porté à reflux pendant 2 heures dans un mélange de 40 cc d'alcool absolu et de 20 cc de cyclohexène en présence de 300 mg de Pd/(OH)₂ à 10 %. La solution filtrée sur célite est concentrée sous pression partielle. Le résidu obtenu est filtré et recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 87 %).

F = 186-187°C

IR (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$: large bande 3200-2200 (ν OH) ; 1700 (ν C=O).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux IX et XII.

SM : M⁺ = 163 (57,8 %) ; M⁺-CO = 135 (22,2 %).

Analyse : C₇H₅N₃O₂

Calc. % : C 51,53 H 3,08 N 25,75 O 19,61

exp. % : 51,18 2,82 25,38

Ethoxycarbonyl-3 hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 49 :

1ère méthode :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 6. Le produit est obtenu avec un rendement de 37 %.

2ème méthode :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 6. Le produit est obtenu avec un rendement de 60 %.

F = 153-154°C

IR (KBr) ν cm⁻¹ : large bande 3100-2200 (ν OH) ; 1730 (ν C=O, ester) ; 1600 (ν C=O, hétérocycle) ; 1150 (ν C-O, ester).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux IX et XII.

SM : M⁺ = 235 (100 %) ; M⁺-CO = 207 (11,1 %) ; M⁺-C₂H₄-CO₂ = 163 (57,8 %).

Analyse : C₁₀H₉N₃O₄

Calc. % : C 51,06 H 3,85 N 17,86 O 27,21

Exp. % : 50,62 4,27 17,44

PREPARATION DES PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINES ONE-4 :

N-(acétaldéhyde diéthylacétal)oxamate d'éthyle 53 :

Ce composé a été préparé selon la méthode proposée par PALAMIDESSI et Coll. (61) avec les modifications suivantes : l'aminoacétaldéhyde diéthyl acétal est additionné à deux équivalents d'oxalate de diéthyle en milieu alcoolique. La solution, laissée une heure à température ambiante, est ensuite chauffée à 40°C pendant 3 heures. Après évaporation du solvant, la solution est distillée sous 2 mm de Hg. On obtient avec un rendement de 80 % (Litt. (61) Rdt = 70 %) le N-(acétaldéhyde diéthylacétal)oxamate d'éthyle 53.

Eb₂ = 104-105°C (Litt. (61) Eb₄ = 146-152°C).

IR (liquide, KBr) ν cm⁻¹ : 3400-3300 (ν NH, amide) ; 2980 (ν CH, CH₃) ; 1700 (ν CO, amide).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 1,20 (m, 9H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 3,46 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 4,33 (m, 3H, CH-CH_2 et CH-CH_2) ; 7,26 (pic élargi, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$).

SM : $\text{M}^+ \cdot \text{OEt} = 188$ (100 %) ; $\text{M}^+ \cdot \text{OEt-C}_2\text{H}_4 = 160$ (40 %) ; $\text{EtO-CH}^+ \cdot \text{OEt} = 103$ (100 %).

N-(acétaldéhyde diéthylacétal)oxalamide 54 :

Ce composé a été préparé à partir de 53 suivant la méthode proposée par PALAMEDISSI et Coll. (61) avec un rendement de 90 %.

F = 139-140°C (Litt. (61) F : 138-140°C).

IR (KBr) γ cm^{-1} : 3320 (γ NH, amine) ; 1700 (γ CO, amide).

RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$) δ ppm : 1,10 (t, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 3,53 (m, 6H, $\text{CH-CH}_2\text{-NH}$ et $\text{CH}_2\text{-CH}_3$) ; 4,60 (t, 1H, CH-CH_2) ; 8,10 (s élargi, 2H, NH_2) ; 8,52 (t élargi, 1H, $\text{CH}_2\text{-NH}$).

SM : $\text{M}^+ \cdot \text{OEt} = 159$ (30 %) ; $\text{EtO-CH}^+ \cdot \text{OEt} = 103$ (79 %).

Dihydroxy-2,3 pyrazine 55 :

Ce composé a été préparé à partir de 54 suivant la méthode proposée par PALAMIDESSI et Coll. (61) avec un rendement de 68 %.

F 350°C (Litt. (61) F = 270°C).

IR (KBr) γ cm^{-1} : 3550-3500 (γ OH) ; 1650 (γ C=C et γ C=N, pyrazine).

RMN ^1H ($\text{DMSO } d_6$) δ ppm : 6,26 (d, 2H, H cycle) ; 10,94 (pic élargi, 2H, OH).

SM : $M^{+} = 112$ (100 %) ; $M^{+} - CO = 84$ (27 %).

Dichloro-2,3 pyrazine 56 :

Ce composé a été préparé à partir de 55 suivant la méthode proposée par BERNARDI et Coll. (62) avec un rendement de 84 %. Du fait de son instabilité, le produit brut est utilisé sans purification préalable pour la synthèse de 57.

Amino-2 chloro-3 pyrazine 57 :

Ce composé a été préparé à partir de 56 suivant la méthode proposée par PALAMIDESSI et Coll. (61) avec un rendement de 78 %.

F = 168-169°C (Litt. (61) F = 165°C).

IR (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$: 3400 et 3300 (ν_{NH} , amine) ; 1640 ($\nu_{C=C}$ et $\nu_{C=N}$).

RMN 1H (DMSO d_6) δ ppm : 6,78 (s élargi, 2H, NH_2) ; 7,56 (d, 1H, H cycle) ; 7,92 (d, 1H, H cycle).

SM : $M^{+} = 129$ (67 %) ; $M^{+} - Cl = 94$ (53 %).

Amino-2 méthoxy-3 pyrazine 58 :

Ce composé a été préparé à partir de 57 suivant la méthode proposée par CAMERINO et Coll. (63) avec un rendement de 84 %.

F = 86-87°C (Litt. (63) F = 85°C).

IR (KBr) $\nu_{cm^{-1}}$: 3400 (ν_{NH} , amine) ; 2830 (ν_{CH} , OMe) ; 1650 ($\nu_{C=C}$, C=N).

RMN ^1H (DMSO d_6) δ ppm : 3,80 (s, 3H, O- $\underline{\text{CH}_3}$) ; 7,22 (d, 1H, H cycle) ; 7,40 (d, 1H, H cycle).

SM : M^+ = 125 (48 %).

Amino-2 benzyloxy-3 pyrazine 59 :

On ajoute 0,5 g de sodium à 20 cc d'alcool benzylique. A la solution d'alcoolate obtenue, on additionne 3 g d' amino-2 chloro-3 pyrazine 57 et on porte le milieu réactionnel à reflux pendant 72 heures. Après refroidissement, le sel de sodium est précipité à l'éther éthylique anhydre. Après filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, on récupère 2,7 g (rendement 58 %) d'un solide jaune que l'on recristallise dans l'alcool.

F = 183-184°C (Litt. (64) F = 68-74°C).

IR (KBr) νcm^{-1} : 3400 (ν NH, amine) ; 1650 (ν C=C, ν C=N) ; 750 et 700 (δ C-H pour 5H adjacents dans un cycle aromatique).

RMN ^1H (DMSO d_6) δ ppm : 5,02 (s, 2H, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph) ; 7,17 (d, 1H, H cycle) ; 7,37 (d, 1H, H cycle) ; 7,87 (s, 5H, Ph).

SM : M^+ = 201 (38 %) ; Ph- CH_2^+ = 91 (100 %) ; C_5H_5^+ = 65 (27 %).

Lors de certaines préparations (voir partie théorique), on obtient au lieu du composé normalement attendu, un mélange dont on isole après plusieurs recristallisations la benzylamino-2 benzyloxy-3 pyrazine 60 caractérisée avec les différentes méthodes d'analyses suivantes.

F (CH_3CN) = 109-110°C.

IR (KBr) νcm^{-1} : 3400 (ν NH, amine) ; 1600 (ν C=C, ν C=N, pyrazine) ; 700 et 750 (δ CH, cycle aromatique).

RMN ^1H (CDCl_3) δ ppm : 4,64 (d, 2H, NH- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph) ; 5,05 (s, 2H, O- $\underline{\text{CH}_2}$ -Ph) ; 6,65 (d, 1H, H cycle) ; 6,88 (d, 1H, H cycle) ; 7,29 (m, 11H, Ph et $\underline{\text{NH-CH}_2}$ -Ph).

SM : M^+ = 291 (19 %) ; $M^+ - PhCH_2^+$ = 200 (100 %) ; $PhCH_2^+$ = 91 (100 %).

Analyse : $C_{18}H_{17}N_3O$

Calc. % : C 74,20 H 5,87 N 14,42 O 5,49

Exp. % : 74,39 5,79 14,45

N-(méthoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 61a :

1g (8 mmol) d' amino-2 méthoxy-3 pyrazine 58 et 4 cc d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle sont introduits dans un ballon de 50 cc. Le mélange obtenu est chauffé 40 mn à 110°C (bain d'huile) sous agitation. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et le solide jaune obtenu recristallisé dans l'alcool (Rendement = 75 %).

F = 187-188°C.

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3240 (ν NH, amine secondaire) ; 2980 (ν CH, méthyle).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d_6) : voir partie théorique, Tableaux XIII et XV.

SM : M^+ = 295 (24,8 %) ; $M^+ - CO_2Et$ = 222 (100 %).

Analyse : $C_{13}H_{17}N_3O_5$

Calc. % : C 52,88 H 5,79 N 14,23 O 27,09

Exp. % : 53,06 5,72 14,27

N-(benzyloxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 61b :

On place, dans un ballon de 50 cc muni d'un réfrigérant, 1 g (5 mmol) d' amino-2 benzyloxy-3 pyrazine 59 et 4 cc d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle. Le mélange ainsi obtenu est agité pendant 2 heures à 110°C. Le réacteur est ensuite refroidi progressivement à température ambiante puis à -20°C. On récupère, après filtration du milieu réactionnel, un solide jaune avec un rendement de 60 %.

F = 74-75°C

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 1680 (ν C=O).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XIII et XV.

SM : M⁺• = 371 (55,3 %) ; M⁺•-CO₂Et = 298 (37,2 %).

Analyse : C₁₉H₂₁N₃O₅

Calc. % : C 61,44 H 5,69 N 11,31 O 21,54

Exp. % : 61,20 5,56 11,46

N-(méthoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 62a :

Un mélange d'1 g (8 mmol) d' amino-2 méthoxy-3 pyrazine 58 et de 2 g de méthoxyméthylène malonate d'isopropylidène dans 10 cc d'orthoformiate de méthyle est porté à 80-90°C sous atmosphère d'azote pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi et le solide blanc obtenu est recristallisé dans l'éthanol (Rendement = 82 %).

F = 177-178°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3280 (ν NH, amine secondaire) ; 1720 (ν CO) ; 1630 et 1550 (ν C=C, ν C=N).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XIII et XV.

SM : M⁺• = 279 (16,1 %) ; M⁺•-(CH₃)₂CO = 221 (38,1 %) ;
M⁺•-(CH₃)₂CO-CO₂ = 177 (32,4 %) ; M⁺•-(CH₃)₂CO-CO₂-CO = 149 (100 %).

Analyse : C₁₂H₁₃N₃O₅

Calc. % : C 51,61 H 4,69 N 15,04 O 28,64

Exp. % : 51,54 4,84 15,12

N-(benzyloxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 62b :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 62a, le produit de départ étant l' amino-2 benzyloxy-3 pyrazine 59. Le produit recueilli (71 %) est recristallisé dans l'alcool absolu.

F = 209-210°C.

IR (KBr) νcm^{-1} : 1730 ($\nu\text{C=O}$) ; 1640 et 1570 ($\nu\text{C=C}$, $\nu\text{C=N}$) ; 1270 ($\nu\text{C-O}$ pour un éther benzylique).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XIII et XV.

SM : M⁺ = 355 (5,3 %) ; M⁺ -(CH₃)₂CO = 297 (48,1 %) ; M⁺ -(CH₃)₂CO-CO₂ = 253 (25,7 %).

Analyse : C₁₈H₁₇N₃O₅

Calc. % : C 60,83 H 4,82 N 11,82 O 22,51

Exp. % : 60,63 4,85 11,66

Ethoxycarbonyl-3 méthoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 51a :

On introduit 1 g (4 mmol) de N-(méthoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 61a dans 10cc de DOWTHERM A préalablement portés à 250°C. Le chauffage est maintenu pendant 15 mn ce qui conduit à un mélange homogène. On refroidit ensuite le réacteur jusqu'à 50°C. L'éthoxycarbonyl-3 méthoxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 est précipité par addition d'hexane. Après filtration, le solide est recristallisé dans l'alcool absolu (Rendement = 63 %).

F = 137-138°C.

IR (KBr) νcm^{-1} : 2980 (νCH , OMe) ; 1740 (νCO , ester) ; 1680 (νCO , hétérocycle).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XIV et XVI.

SM : $M^{+\cdot} = 249$ (14,3 %) ; $M^{+\cdot} - C_2H_4 - CO_2 = 177$ (100 %).

Analyse : $C_{11}H_{11}N_3O_4, \frac{1}{2}H_2O$

Calc. % : C 51,16 H 4,64 N 16,27 O 26,97

Exp. % : 51,60 4,49 16,38

Benzyloxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 51b :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 51a, le produit de départ étant la N-(benzyloxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate de diéthyle 61b. Le produit recueilli (65%) est recristallisé dans l'alcool absolu.

F = 139-140°C.

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1740 (ν CO, ester) ; 1680 (ν CO, hétérocycle) ; 720 et 750 (δ CH du benzène monosubstitué).

RMN 1H et ^{13}C (DMSO d_6) : voir partie théorique, Tableaux XIV et XVI.

SM : $M^{+\cdot} = 325$ (10,4 %) ; $PhCH_2^+ = 91$ (100 %).

Analyse : $C_{17}H_{16}N_3O_4$

Calc. % : C 62,76 H 4,64 N 12,91 O 19,67

Exp. % : 62,82 4,63 12,97

Méthoxy-9pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 52a :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 51a, le produit de départ étant la N-(méthoxy-3 pyrazinyl-2)aminométhylènemalonate d'isopropylidène 62a. Le produit recueilli (73 %) est recristallisé dans l'alcool absolu.

F = 137-138°C

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 2980 (ν CH, OCH₃) ; 1620 (ν C=O).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XIV et XVI.

SM : M⁺ = 177 (49,7 %) ; M⁺-C₂H₄-H⁺ = 148 (100 %).

Analyse : C₈H₇N₃O₂

Calc. % : C 54,23 H 3,98 N 23,71 O 18,06

Exp. % : 53,97 4,02 23,73

Benzyloxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidine one-4 52b :

Le mode opératoire est identique à celui utilisé pour la préparation du composé 51a, le produit de départ étant la N-(benzyloxy-3 pyrazinyl-2) aminométhylènemalonate d'isopropylidène 62b. Le produit recueilli (72 %) est recristallisé dans l'alcool absolu.

F = 239-240°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 1690 (ν C=O) ; 700 et 750 (δ C-H, benzène).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XIV et XVI.

SM : M⁺ = 254 (4,7 %) ; PhCH₂⁺ = 91 (100 %).

Analyse : C₁₄H₁₂N₃O₂, $\frac{1}{2}$ H₂O

Calc. % : C 63,87 H 4,94 N 15,96 O 15,23

Exp. % : 63,45 4,44 15,96

PREPARATION DES PERCHLORATES DE PYRIDO(1,2-a)PYRIMIDINIUM
ET PYRAZINO(1,2-a)PYRIMIDINIUM

Perchlorate d'hydroxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium 63 :

Une solution constituée de 2 g d' amino-2 hydroxy-3 pyridine (0,2 mmol), 2 cc de tétraméthoxy-1,1,3,3 propane et 4 cc d'acide perchlorique à 65 % est chauffée à 50°C pendant 3 heures. Après refroidissement, le résidu est filtré puis recristallisé dans un mélange CH₃OH/HClO₄ (75/25) (Rendement = 92 %).

F = 186-187°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 1640 (ν C=C, ν C=N) ; 1040-1160 (ClO₄⁻).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XVII et XIX.

SM : M⁺ = 147 (42,6 %).

Analyse : C₈H₇N₂O₅Cl, H₂O

Calc. % : C 36,31 H 3,41 N 10,58 Cl 14,37 O 32,43

Exp. % : 36,18 3,10 10,13 14,50

Perchlorate de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrido(1,2-a) pyrimidinium 66 :

Un mélange constitué de 2 g d' amino-2 hydroxy-3 pyridine (0,2 mmol), 2 cc de pentadione-2,4 et 4 cc d'acide perchlorique à 65 % dans 10 cc de méthanol est chauffé durant 3 heures à 50°C. Après refroidissement, le résidu est filtré puis recristallisé dans un mélange CH₃OH/HClO₄ (75/25) (Rendement = 90 %).

F = 183-184°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3200 (ν OH), 1630 (ν C=C, ν C=N) ; 1030-1160 (ClO₄⁻).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XVII et XIX.

SM : M⁺ = 175 (100 %).

Analyse : C₁₀H₁₁N₂O₅, CH₃OH

Calc. % : C 43,06 H 4,26 N 9,12 Cl 12,90 O 30,66

Exp. % : 42,92 4,08 9,42 12,76

Perchlorate de benzyloxy-9 pyrido(1,2-a)pyrimidinium 67 :

2 g d' amino-2 benzyloxy-3 pyridine (0,1 mmol) et 2 cc de tétraméthoxy-1,1,3,3 propane dans un mélange de 10 cc de méthanol et 4 cc d'acide perchlorique à 65 % sont laissés à température ambiante pendant 72 heures. Après filtration, le produit est obtenu avec un rendement de 30 %.

F = 242-243°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 1650 (ν C=C, ν C=N) ; 1040-1160 (ClO₄⁻).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XVII et XIX.

SM - M⁺ = 238 (13,3 %).

Analyse : C₁₅H₁₃N₂O₅Cl

Calc. % : C 53,50 H 3,88 N 8,32 Cl 10,53 O 23,75

Exp. % : 53,14 4,09 7,93 10,82

Perchlorate de benzyloxy-9 diméthyl-2,4 pyrido(1,2-a)pyrimidinium 68 :

2 g d' amino-2 benzyloxy-3 pyridine (0,1 mmol) et 2 cc de pentanedione-2,4 dans un mélange de 10 cc de méthanol et de 4 cc d'acide perchlorique à 65 % sont laissés à température ambiante pendant 72 heures. Après filtration, le produit est obtenu avec un rendement de 32 %.

F = 153-154°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3030 (ν CH aromatique) ; 1040-1160 (ClO₄⁻) ; 700 et 750 (δ CH, 5H adjacents dans un cycle aromatique).

RMN¹H et ¹³C (DMSO d₆) : voir partie théorique, Tableaux XVII et XIX.

SM : M⁺ = 265 (100 %).

Analyse : C₁₇H₁₇N₂O₅Cl

Calc. % : C 55,97 H 4,69 N 7,68 Cl 9,72 O 21,93

Exp. % : 55,47 4,80 7,70 10,13

Perchlorate d'hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 65 :

0,5 g d'amino-2 méthoxy-3 pyrazine (4 mmol) et 1 cc de tétraméthoxy-1,1,3,3 propane sont mis à chauffer 3 heures à 60°C dans un mélange de 10 cc de méthanol et 4 cc d'acide perchlorique à 65 %. Après refroidissement et filtration, on obtient le produit 65 avec un rendement de 58 %.

F = 305-306°C.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 3500 (ν OH).

RMN¹H et ¹³C (D₂O) : voir partie théorique, Tableaux XX et XXI.

SM : M⁺ = 148 (72 %).

Analyse : C₇H₆N₃O₅Cl, H₂O

Calc. % : C 31,63 H 3,01 N 15,81 Cl 13,37 O 36,15

Exp. % : 31,27 2,97 15,47 13,27

Perchlorate de diméthyl-2,4 hydroxy-9 pyrazino(1,2-a)pyrimidinium 69 :

0,5 g d'amino-2 méthoxy-3 pyrazine (4 mmol) et 1 cc de pentanedione-2,4 sont mis à chauffer 3 heures à 60°C dans un mélange de 10 cc de méthanol et 4 cc d'acide perchlorique à 65 %. Après refroidissement et filtration, on obtient le produit avec un rendement de 64 %.

F = 315-316°C.

IR (KBr) $\nu_{\text{cm}^{-1}}$: 1650 ($\nu_{\text{C}=\text{C}}$, $\nu_{\text{C}=\text{N}}$) ; 1100-1200 (ClO_4^-).

RMN ^1H et ^{13}C (D_2O) : voir partie théorique, Tableaux XX et XXI.

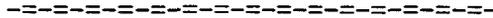
SM : M^+ = 176 (100 %).

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}$, H_2O

Calc. % : C 36,86 H 3,41 N 14,33 Cl 12,11 O 27,30

Exp. % : 36,44 3,76 13,89 12,49.

B I B L I O G R A P H I E



B I B L I O G R A P H I E

1. L.W. MOSBY, "The Chemistry of heterocyclic compounds", Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms, A. Weissberger Ed., Interscience publishers, New York London (1961).
2. A.R. KATRITZKY, C.W. RESS, "Comprehensive heterocyclic chemistry", K.T. Potts Ed., Pergamon Press, Oxford, New York, Toronto, Sydney, Paris, Frankfurt (1984).
3. D. BLONDEAU, H. SLIWA, Tetrahedron Letters, 933 (1976).
4. R. RYDZKOWSKI, D. BLONDEAU, H. SLIWA, Tetrahedron Letters, 2571 (1985).
5. O. ROUSSEAU, D. BLONDEAU, H. SLIWA, Tetrahedron Letters, 3127 (1986).
6. O. SEIDE, Chem. Ber., 58, 352 (1925).
7. G.B. CRIPPA, E. SCEVOLA, Gazz. Chim. Ital., 67, 327 (1937).
8. I. HERMECZ, T. BREINING, Z. MESZAROS, J. Medicin. Chem., 26, 1126 (1983).
9. I. HERMECZ, L. VASVARI-DEBRECZY, A. HORVATH, J. Medicin. Chem., 30, 1543 (1987).
10. J. ELGUERO, C. MARZIN, A.R. KATRITZKY, P. LINDA, "The tautomerism of heterocycles", Academic Press, New York (1976).
11. P. DECOCK, B. DUBOIS, D. BLONDEAU, H. SLIWA, H. KOZLOWSKI, J. Coord. Chem., 20, 1 (1988).
12. W.L. MOSBY, "The chemistry of heterocyclic compounds", Heterocyclic systems with bridgehead nitrogen atoms, A. Weissberger Ed. interscience publishers, New York, London, Part. 2, p. 1141 (1961).
13. I. HERMECZ, Z. MESZAROS, "Advances in heterocyclic chemistry", 33, 241 (1983).

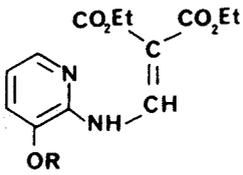
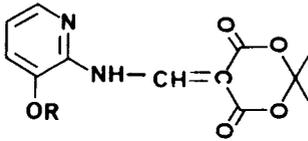
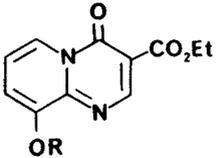
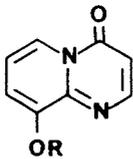
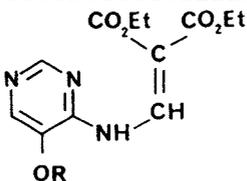
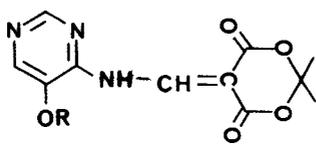
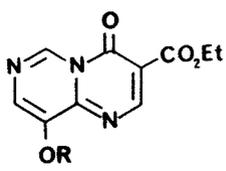
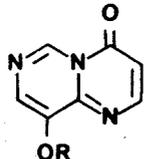
14. F.C. PALAZZO, A. TAMBURINI, *Atti. Accad. Naz. Lincei, Cl. Sci. Fis. Mat. Nat.*, 20, 37 (1911).
15. A.E. CHICHIBABIN, *Chem. Ber.*, 57, 1168 (1924).
16. M. SHUR, S.S. ISRAELSTAM, *J. Org. Chem.*, 33, 3015 (1968).
17. Z. HERMECZ, J. KNOLL, P. SZCENTMIKLOSI, *Arzneim. Forsch.*, 22, 815 (1972).
18. G.R. LAPPIN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 70, 3348 (1948).
19. I. HERMECZ, Z. MESZAROS, L.V. DEBRECZY, *J.C.S. Perkin Trans I*, 785 (1977).
20. Z. MESZAROS, I. HERMECZ, L. VASVARI-DEBRECZY, A. HORVATH, A. DAVID, G. HORVATH, M. DVORTSAK, M. PONGOR-CSAKVARI, V. KOVACS MINDLER, *Magy. Kem. Lapja*, 31, 281 (1976).
21. L. VASVARI, I. HERMECZ, Z. MESZAROS, *J.C.S. Perkin Trans I*, 227 (1980).
22. S. PEDIADOU-KOEMTJOPOULOU, G. TSATSARONIS, *J. Heterocyclic. Chem.*, 23, 335 (1986).
23. J. MATSUMOTO, H. SOGO, S. MIMAMI, *Chem. Pharm. Bull.*, 28, 2148 (1980).
24. TERUO TANAKA, SENICHI NARITA, *Yak. Zass.*, 95, 1092 (1975).
25. H.L. YALE, *J. Heterocyclic. Chem.*, 12, 427 (1975).
26. D.J. BROWN, R.F. EVANS, T.J. BATTERHAM, "The chemistry of heterocyclic compounds", Wiley Interscience, New York, London p. 174 (1970).
27. R. ROBINSON, J.W. COOK, R.D. HAWORTH, I. HEILBRON, E.L. HIRST, A. TODD, "Chemistry of carbon compounds", heterocyclic compounds, E.H. Rodd Ed., New York, London, Vol. IV, Part B, p. 1318 (1959).
28. G.A. BIHLMAYER, G. DERFLINGER, J. DERKOSCH, O.E. POLANSKY, *Monatsch. Chem.*, 98, 564 (1967).

29. H.L. YALE, J. Heterocyclic. Chem., 11, 739 (1974).
30. P. NEDENSKOV, Acta. Chem. Scand., 23, 1791 (1969).
31. H. FURST, H.H. DIETZ, J. Prakt. Chem., 4, 147 (1956).
32. R.G. PEARSON, "Hard and Soft Acid and Bases", Dowden, Hutchinson et Ross Inc. Stroudsburg Pennsylvania (1973).
33. Mc. A. KILLOP, H.C. FIAUD, R.P. HUG, Tetrahedron, 30, 1379 (1974).
34. G.W. GOKEL, N.P. WEBER, J. Chem. Educ., 55, n° 3, 350 (1978).
35. J.A. BRISTOL, I. GROSS, R.G. LOVEY, Synthesis, 971 (1981).
36. R. RYDZKOWSKI, Thèse de Doctorat, Université des Sciences et Techniques de Lille, (1985).
37. R.L. AUGUSTINE, Catalytic hydrogenation, Marcel Dekker Inc. (1965).
38. S. HANNESSIAN, T.J. LIAK, B. VANASSE, Synthesis, 396 (1981).
39. L.J. BELLAMY, "The infrared spectra of complex molecules", Chapman et Hall London, 1, 3ème édition (1975), a : 211, b : 116.
40. M. KAJTAR, J. KAJTAR, I. HERMECZ, J. Heterocyclic. Chem., 24, 393 (1987).
41. R. ADAMS, I. PACTER, J. Amer. Chem. Soc., 74, 5491 (1952).
42. L. VASVARI, I. HERMECZ, Z. MESZAROS, J.C.S. Perkin Trans I, 795 (1978).
43. G. TOTH, C. DE LA CRUZ, I. BITTER, I. HERMECZ, B. PETE, Z. MESZAROS, Org. Magnetic. Resonance, 20, 229 (1982).
44. J.B. STOTHERS, "Carbon-13 RMN Spectroscopy", Academic Press, New York London, p. 197 (1972).

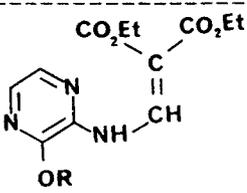
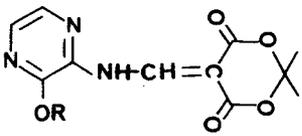
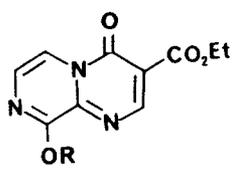
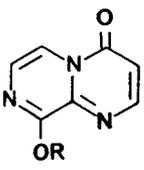
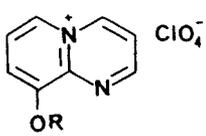
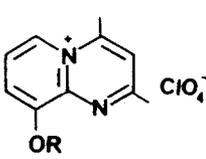
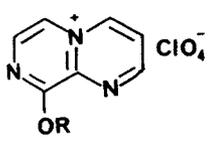
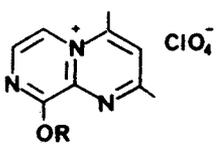
45. J. THIEL, Pol. Journ. of Chem. 53, 1363 (1979).
46. I. HERMECZ, J. BREINING, L. VASVARI-DEBRECZY, A. HORVATH, Z. MESZAROS, I. BITTER, C. DE VOS, L. RODRIGUEL, J. Medicin. Chem., 26, 1494 (1983).
47. SADAO NISHIGAKI, KAZUKO OGIWARA, KEITARO SENGU, SHINOBU FUKAZAWA, KYOKO AIDA, YOSHIHARU MACHIDA, FUNIO YONEDA, Chem. Pharm. Bull., 18, 1385 (1970).
48. J.H. CHESTERFIELD, J.F.W. Mc OMIE , M.S. TUTE, J. Chem. Soc., 4590 (1960).
49. J.F.W. Mc OMIE, A.B. TURNER, J. Chem. Soc., 5590 (1963).
50. G.B.B. SUTHERLAND, Discuss. Faraday. Soc., 9, 275 (1950).
51. L.N. SHURT, H.W. THOMPSON, J. Chem. Soc., 168 (1952).
52. A. LE BERRE, C. RENAULT, Bull. Soc. Chim. France, 3139 (1969).
53. S.F. MASON, J. Chem. Soc. 1253 (1959).
54. H. SYLVERSTEIN, G.C. BASSLER, T.C. MORRILL, "Spectrometric identification of organic compounds", John Wiley et Sons, 4ème edition (1981): a : p. 305 et suivante, b : p. 265.
55. R. RYDZKOWSKI, D. BLONDEAU, H. SLIWA, C. CAZE, J. Chem. Research (S) 50 (1986), J. Chem. Research (M) 670 (1986).
56. A.R. KATRITZKY "Handbook of heterocyclic chemistry", Pergamon Press, London (1985).
57. A.R. KATRITZKY "Handbook of heterocyclic chemistry", Pergamon Press, London, (1985) : a : p. 31 b : p. 39 c : p. 49.
58. L.M. JACKMANN, S. STERNHELL, "Application of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry" Pergamon Press, 2ème edition (1969) a : p. 202 b : p. 307.

59. J.B. STOTHERS, Organic Chemistry, vol 24 "Carbon-13 RMN spectroscopy" Academic Press, New York, London (1972).
60. N.H. CHEESEMAN, C. TURNER, J. BROWN, Org. Magnetic. Resonance., 12, 212 (1979).
61. G. PALAMIDESSI, M. BONANOMI, Gazz. Chim. Ital., 11, 799 (1966).
62. L. BERNARDI, G. PALAMIDESSI, A. LEONE, G. LARINI, Gazz. Chim. Ital., 91, 1431 (1961).
63. B. CAMERINO, G. PALAMIDESSI, Gazz. Chim. Ital., 90, 1807 (1960).
64. J.J. KAMINSKI, J.M. HILBERT, B.N. PRAMANIK, D. M. SOLOMON, D.J. CONN, R.K. RIZVI, A.J. ELLIOT, J. Medicin. Chem., 30, 2031 (1987).
65. J.P. MARSH, L. GOODMAN, J. Org. Chem., 30, 2491 (1965).
66. M. HIDA, S. KAWAKANI, Yak Zass., 95, 1092 (1975).
67. R.H. SAWYER, D.G. WIBBERLEY, J.C.S. Perkin Trans I, 1138 (1973).
68. R. BENN, H. GUNTHER, Angew Chem. Internat. Edn. Eng., 22, 350 (1983).
69. D.G. HAWTHORNE, S.R. JOHNS, R.I. WILLING, Austral. J. Chem., 29, 315 (1976).
70. M. SUGIUNA, N. TAKO, Org. Magnetic. Resonance., 37 (1982).
71. A.D. CROSS, "Introduction à la pratique de la spectroscopie infrarouge", Ed. Azoulay, Paris (1967).



	R=H	R=Me	R=CH ₂ Ph
	-	-	<u>30</u>
	<u>29</u>	-	<u>32</u>
	<u>36</u>	-	<u>31</u>
	<u>5</u>	-	<u>33</u>
	-	<u>47a</u>	<u>47b</u>
	-	<u>48a</u>	<u>48b</u>
	<u>49</u>	<u>40a</u>	<u>40b</u>
	<u>6</u>	<u>41a</u>	<u>41b</u>



	R=H	R=Me	R=CH ₂ Ph
	-	<u>61a</u>	<u>61b</u>
	-	<u>62a</u>	<u>62b</u>
	-	<u>51a</u>	<u>51b</u>
	-	<u>52a</u>	<u>52b</u>
	<u>63</u>	-	<u>67</u>
	<u>66</u>	-	<u>68</u>
	<u>65</u>	-	-
	<u>69</u>	-	-

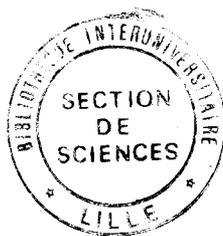
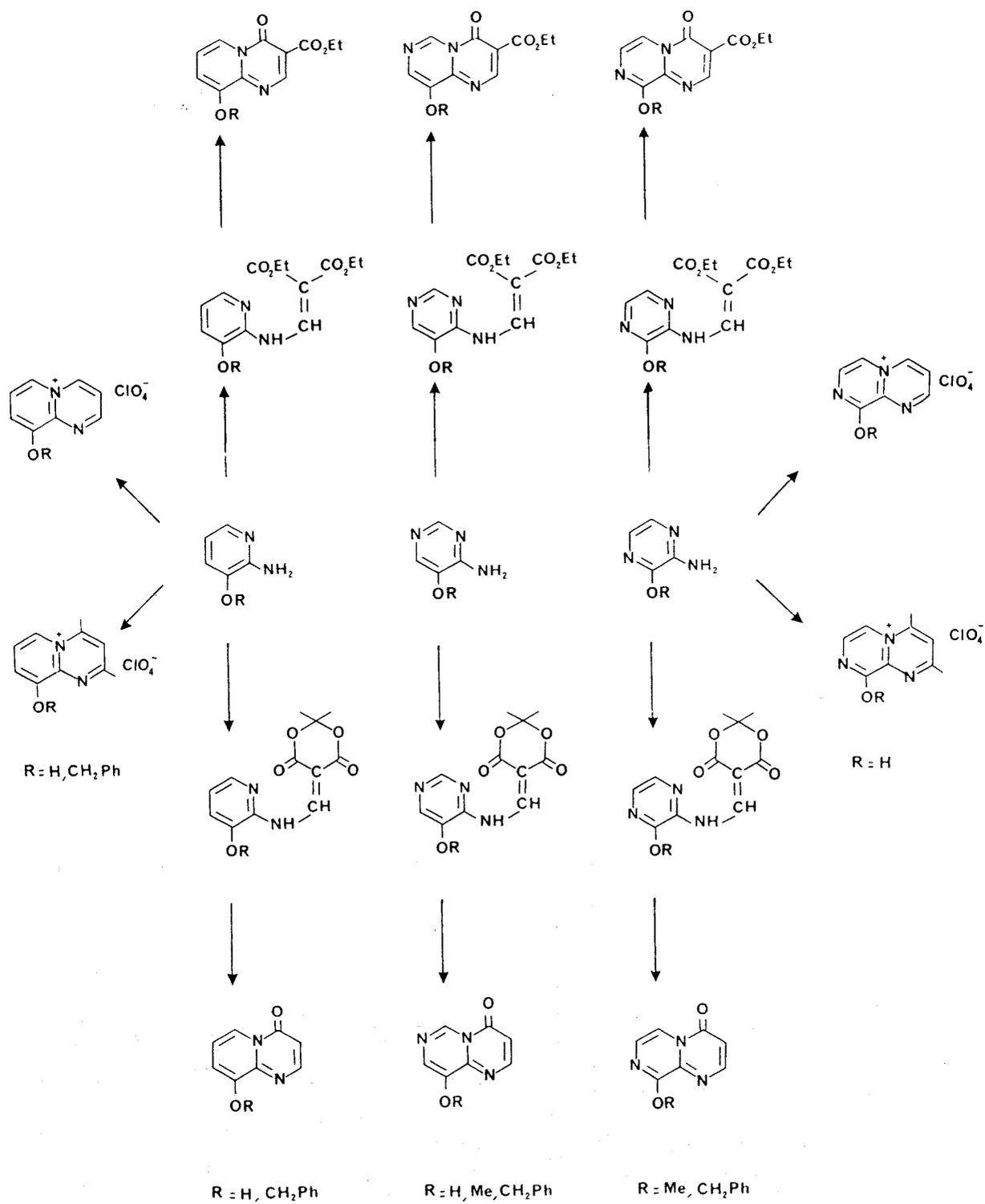


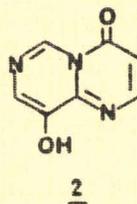
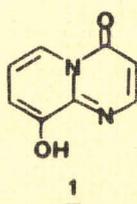
TABLEAU SYNOPTIQUE



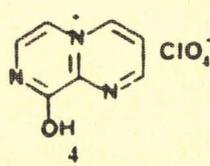
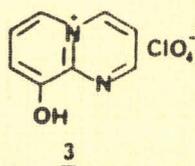
RESUME

La condensation des alcoxy-3 amino-2 pyridines, alcoxy-5 amino-4 pyrimidines et alcoxy-3 amino-2 pyrazines avec l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle ou le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène conduit via des hétéroaryl énamino diesters intermédiaires à des alcoxy-9 pyrido(1,2-a), pyrimido(1,6-a) et pyrazino(1,2-a) pyrimidines one-4 substituées ou non, par un groupe éthoxycarbonyle en position -3.

L'hydrogénolyse des éthers benzyliques ainsi obtenus permet d'obtenir deux nouveaux phénols hétérocycliques : l'hydroxy-9-pyrido(1,2-a)pyrimidine one-4 (1) et l'hydroxy-9 pyrimido(1,6-a)pyrimidine one-4 (2).



L' amino-2 benzyloxy-3 (et hydroxy-3) pyridine et l' amino-2 méthoxy-3 pyrazine (3) opposées au tétraméthoxy-1,1,3,3 propane et à la pentadione-2,4 en présence d'acide perchlorique conduisent respectivement aux perchlorates d'hydroxy-9 pyrido (1,2-a) et pyrazino(1,2-a)pyrimidinium (3 et 4).



La structure des différents produits étudiés a été établie par l'utilisation conjointe des spectroscopies IR, UV, RMN (^1H , ^{13}C) ainsi que par spectrométrie de masse.

MOTS CLES : PHENOL HETEROCYCLIQUE ; HETEROCYCLE AZOTE ; AZINO-PYRIMIDINE ONE-4 ; AZINO-PYRIMIDINIUM ; SPECTROSCOPIES RMN, UV et IR ; SPECTROMETRIE DE MASSE.