

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DES SCIENCES ET DES TECHNIQUES

ÉCOLE DOCTORALE – MATIÈRE, MOLÉCULES, MATÉRIAUX EN PAYS DE LA LOIRE

Année 2010

N° attribué par la bibliothèque

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Conception de plates-formes moléculaires
hétérocycliques – Application à la
synthèse d’analogues de nucléosides

THÈSE DE DOCTORAT

Discipline : Chimie fine
Spécialité : Chimie organique

Présentée et soutenue publiquement par

Sylvain GROSJEAN

Le 29 octobre 2010, devant le jury ci-dessous

Rapporteurs	M. Vincent DALLA M. Sylvain ROUTIER	Professeur – Université du Havre Professeur – Université d’Orléans
Examineurs	M. Erwan POUPON M. David DENIAUD Mme. Karine JULIENNE	Professeur – Université Paris-Sud 11 Maître de conférences – Université de Nantes Maître de conférences – Université de Nantes

Directeur de thèse : M. David DENIAUD, Maître de conférences – Université de Nantes

∴ ∴ ∴

Le travail qui est présenté ici a été réalisé à l'Université de Nantes, dans les laboratoires de l'unité de recherche CEISAM (Chimie Et Interdisciplinarité : Synthèse, Analyse, Modélisation) dirigée par Monsieur Bruno BUJOLI. Je lui exprime ici toute ma reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser cette thèse. Je remercie le Conseil Général de Loire-Atlantique pour son soutien financier.

Je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse pour avoir aimablement accepté de juger ce travail :

Le Professeur Vincent DALLA, de l'Unité de Recherche en Chimie Organique et Macromoléculaire de l'Université du Havre, en qualité de Président du jury et de rapporteur de cette thèse.

Le Professeur Sylvain ROUTIER, de l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans, en qualité de rapporteur.

Le Professeur Erwan POUPON, du Laboratoire de Pharmacognosie de l'Université de Paris-Sud, en tant qu'examineur.

Je remercie très sincèrement et très chaleureusement mes deux encadrants de thèse, les Docteurs Karine JULIENNE et David DENIAUD. Pour m'avoir pris dans l'équipe Hétérochimie en stage de master, puis pour m'avoir permis de continuer en thèse ; pour votre disponibilité et pour votre ouverture lors des discussions (scientifiques et autres) ; pour la grande autonomie que vous m'avez laissée et pour la confiance que vous m'avez accordée... Enfin, pour la qualité des relations que nous avons entretenues au cours de ces quatre années, bien loin du strict rapport directeur de thèse / étudiant. Merci pour tout, vraiment.

Je tiens également à remercier les personnes suivantes qui ont contribué au bon déroulement de cette thèse :

- Louis RYO, pour toutes les réparations de verrerie ou de matériel en tout genre, pour les coups de pouce et les menus services.
- Virginie SYLVESTRE, pour sa grande disponibilité pour toutes les questions relatives aux analyses par RMN.
- Julie HÉMEZ, pour toutes les analyses HRMS, nombreuses, et pourtant réalisées en un temps record.

Un grand merci au Professeur Smail TRIKI de l'Université de Brest, et au Professeur Nicolas MERCIER de l'Université d'Angers, pour la résolution des structures par diffraction des rayons X.

Je voudrais mentionner quelques membres du corps professoral qui – par leurs qualités humaines et / ou professionnelles et pédagogiques – ont réveillé, enrichi et maintenu ma curiosité pour la chimie en général, et pour la chimie organique en particulier. Merci à Madame GODARD à Besançon, et Messieurs QUINTARD, KIRSCHLÉGER, et LEBRETON ici à Nantes.

J'adresse un merci chaleureux à tous les membres de l'équipe Hétérochimie, les nouveaux et les anciens, qui ont contribué à mettre une bonne ambiance dans les bureaux et dans les labos : Sébastien, Ewen, Vincent K., Aenny, Phuong, Emmanuelle, Mélissa... avec une mention très spéciale pour les deux zouaves qui partageaient le labo avec moi, Vincent C. (Toto !) le chanteur fou^Δ, et Mathieu (Mév' !).

Sans citer tout le monde, j'aimerais encore remercier et saluer les collègues & amis des différentes équipes du laboratoire : Loïxm, Julie, Pierre, Nico, tous les Julien's, Clément, Gaëlle, Yann, Martina, Fabrice, etc ...

Parce qu'il faut aussi penser à la nourriture de l'esprit, je remercie Alexandre DUMAS pour *Les Trois Mousquetaires*, Alain DAMASIO pour *La Horde du Contrevent*, Orson S. CARD pour *La Stratégie Ender*, et Denys ARCAND pour *Les Invasions Barbares*.

Enfin, mes derniers remerciements s'adressent à mes parents, Martine et Christian, qui m'ont toujours soutenu en toutes circonstances, et à Camille, ma chère et tendre moitié.

^Δ « J'aurais voulu être un chimiste
Pour pouvoir faire des chromatogrammes
Chromatogrammes sur gel de silice
Au méthanol et au dichlorométhane... »

Sommaire

<i>Introduction générale</i>	<i>1</i>
Chapitre 1. Synthèse de pyrimidines	9
Introduction	10
I. Synthèse des enchaînements hétérodiéniques	13
I. 1. 1-Azabuta-1,3-diène (Y = CH)	13
I. 2. 1,3-Diazabuta-1,3-diène (Y = N).....	14
II. Réaction de cyclisation	18
II. 1. A partir du couple azadiène / iso(thio)cyanate	18
II.1. i. Pyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones et pyrimidine-2(1 <i>H</i>)-thiones.....	18
II.1. ii. Pyrimidin-4(1 <i>H</i>)-ones.....	21
II. 2. A partir du couple diazadiène / chlorure d'acide	21
II.2. i. Pyrimidin-4(3 <i>H</i>)-ones.....	21
II. 3. D'autres combinaisons diazadiène / électrophile.....	27
II.3. i. Iso(thio)cyanates	27
II.3. ii. Chlorures d'acide sulfonique	28
II.3. iii. Acrylates	29
II.3. iv. α -bromocétones	30
Conclusions	32
Chapitre 2. Synthèse de pyrimidopyrimidines	35
Introduction	36
I. Pyrimidine-2(1<i>H</i>)-(thi)ones et pyrimidine-4(1<i>H</i>)-ones	44
I. 1. Pyrimido[1,2- <i>c</i>]pyrimidine-4,6-diones	44
I. 2. Pyrimido[1,2- <i>a</i>]pyrimidine-4,6-diones	45
I.2. i. L'oxone [®]	46
I.2. ii. Le diméthylidioxirane (DMDO)	47
I.2. iii. Présentation des résultats.....	49
II. Pyrimidine-4(3<i>H</i>)-ones	51
II. 1. Substitution du groupement S-méthyle	51
II.1. i. Substitution directe	51
II.1. ii. Substitution après oxydation.....	52
II.1. iii. Substitution du S-méthyle : bilan.....	56
II. 2. Accès aux pyrimido[1,2- <i>a</i>]pyrimidine-2,6-diones	58
Conclusions	62
Chapitre 3. Synthèse d'analogues nucléosidiques	65
Introduction	66
I. Analogues nucléosidiques pyrimidiques	74
I. 1. Glycosylisothiocyanates.....	74
I.1. i. Glycosides cycliques : glucopyranose / ribofuranose	75
I.1. ii. Sucre acyclique	78
I. 2. Glycosyldiazadiènes.....	79
I. 3. Nucléosides pyrimidiques	81
II. Analogues nucléosidiques bicycliques	83
II. 1. Substitution du S-méthyle	83

II.1. i. Substitution directe	83
II.1. ii. Substitution après oxydation	84
II. 2. Accès aux analogues bicycliques	86
II. 3. Déprotection des fonctions hydroxyles.....	88
II.3. i. Déprotection par NH ₃ / MeOH.....	88
II.3. ii. Déprotection par MeONa / MeOH	89
II.3. iii. Déprotection des hydroxyles : quel bilan ?	90
Conclusions	91
 <i>Conclusion générale.....</i>	 93
 <i>Partie expérimentale</i>	 101
Informations générales	102
Modes opératoires et caractérisations des composés	104
Diméthylidioxirane – Préparation & Dosage	104
Chapitre 1	106
Chapitre 2.....	157
Chapitre 3.....	195
 <i>Annexe. Données cristallographiques.....</i>	 245
Données cristallographiques pour 13a	246
Données cristallographiques pour 24j.....	249
 <i>Tables des illustrations.....</i>	 253
 <i>Bibliographie.....</i>	 257

Abréviations

Abréviations

Ac	acétyle
ADN	acide 2-désoxyribonucléique
AE	acétate d'éthyle
AIBN	azobisisobutyronitrile
aq.	aqueux
ARN	acide ribonucléique
AZT	azidothymidine
Bn	benzyle
Boc	<i>tertio</i> -butyloxycarbonyle
Bu	butyle
BV	orbitale moléculaire la plus basse vacante
Bz	benzoyle
CCM	chromatographie sur couche mince
cHx	cyclohexyle
com.	produit commercial
cond.	conditions
CuMeSal	3-méthylsalicylate de cuivre (I)
CuTC	2-thiophénecarboxylate de cuivre (I)
dba	dibenzylidène acétone
DCM	dichlorométhane
DMDO	diméthylidioxirane
DIPEA	diisopropyléthylamine
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMF-DMA	diméthylacétal du <i>N,N</i> -diméthylformamide
DRX	diffraction des rayons X
EP	éthers de pétrole
éq.	équivalent(s)
Et	éthyle
GP	groupe partant
HMDS	hexaméthylidisilazane
HO	orbitale moléculaire la plus haute occupée
<i>i</i> Pr	isopropyle
<i>m</i> -CPBA	acide <i>méta</i> -chloroperbenzoïque

Me	méthyle
MM	masse molaire
M.O.	micro-onde
<i>mPhCl₂</i>	3,5-dichlorophényle
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
NMP	<i>N</i> -méthyl-2-pyrrolidone
Nu	nucléophile
Ph	phényle
PMB	<i>para</i> -méthoxybenzyle
<i>pTol</i>	<i>para</i> -tolyle
Pyr	pyridine
Rdt	rendement
t.a.	température ambiante
Tf	trifluorométhylsulfonyle
THF	tétrahydrofurane
TMS	triméthylsilyle
VIH	virus de l'immunodéficience humaine
VHS	virus <i>Herpes simplex</i>

Introduction générale

Les composés hétérocycliques constituent une vaste classe de molécules qui intéresse les chimistes et les biologistes depuis de très nombreuses années. Ils correspondent à la définition suivante : ce sont des molécules organiques cycliques, dont au moins l'un des centres est un hétéroatome (principalement l'azote, l'oxygène et le soufre, mais aussi le phosphore, le sélénium...). Ces composés sont omniprésents et sont à la fois les supports et les acteurs d'une multitude de processus biologiques vitaux. L'exemple le plus marquant et le plus connu est celui des acides nucléiques (ADN et ARN) dont la structure même est hétérocyclique ; la figure ci-dessous représente un fragment de l'un des brin de l'ADN (Figure 1).

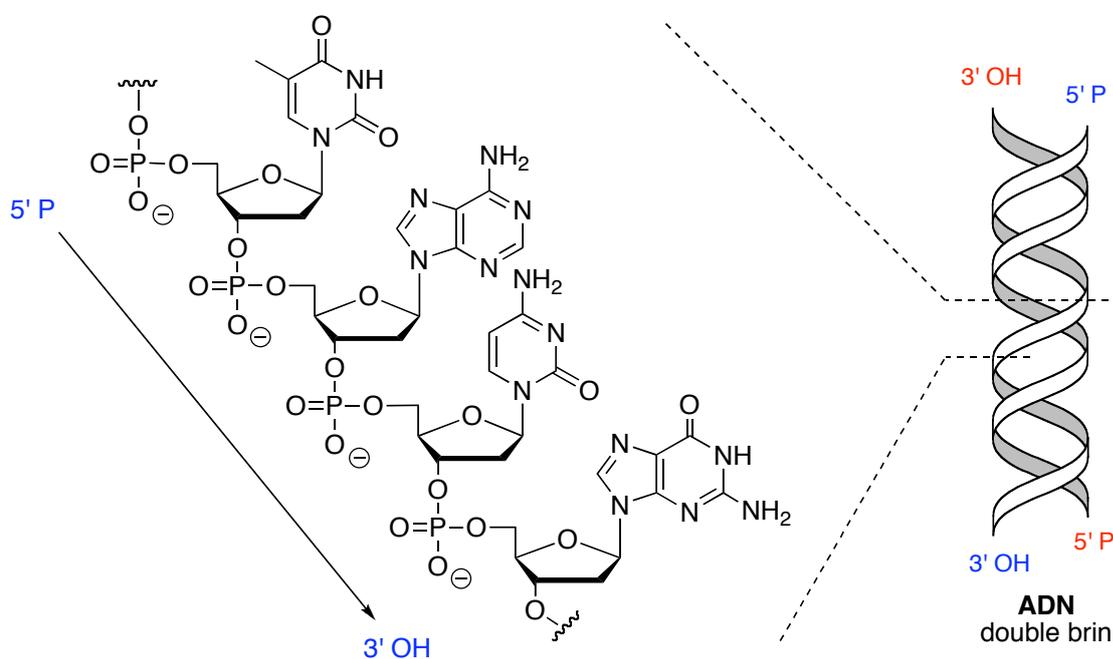


Figure 1. Fragment d'un brin d'ADN.

On estime que 60 à 70 % des médicaments appartiennent à la classe des molécules hétérocycliques ; leur proportion est peut-être encore plus importante dans les produits phytosanitaires.^[1] A titre d'exemple, la figure ci-dessous montre la structure du principe actif de quatre médicaments parmi les plus vendus dans le monde au cours de l'année 2008,^[2] ainsi que celle de deux insecticides, le Gaucho[®] et le Regent TS[®], dont l'utilisation en France est désormais restreinte en raison de leur grande toxicité contre les abeilles (Figure 2).

[1] Milcent, R. ; Chau, F. *Chimie Organique Hétérocyclique*; EDP Sciences ed., **2003**.
 [2] Etude IMS Health, *Décembre 2009*.

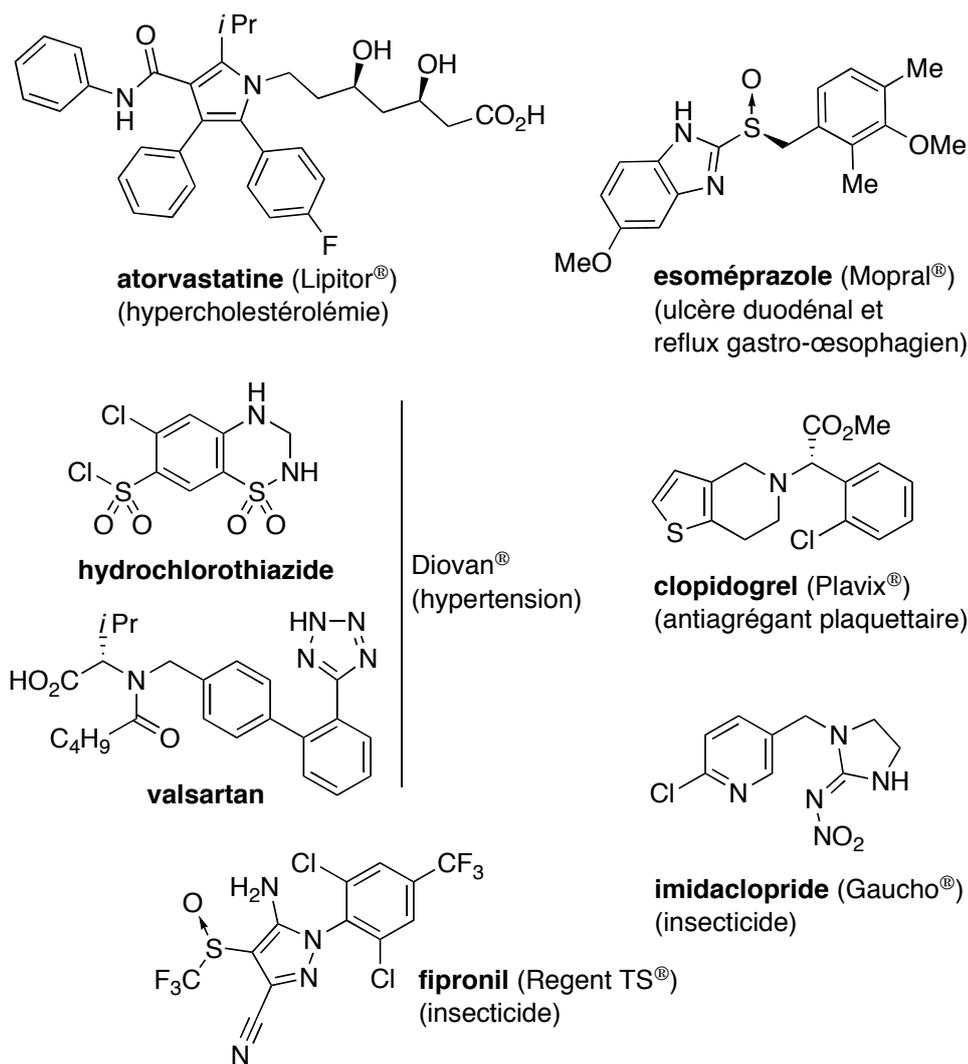


Figure 2. Structures de composés hétérocycliques biologiquement actifs.

La présence d'un ou plusieurs hétéroéléments au sein de ces structures, qui est à l'origine des processus et interactions biologiques déjà évoqués, est aussi la source d'une réactivité bien particulière. Dans ce contexte, les hétérocycles constituent des cibles privilégiées pour les chimistes organiciens. La chimie hétérocyclique est la branche de la chimie organique qui s'intéresse à cette problématique ; elle se fixe pour objectif de mettre au point des méthodes de synthèse efficaces et généralisables de tels composés, la priorité étant donnée aux méthodes donnant accès à des structures variées.

Lorsque l'on évoque la méthodologie en chimie hétérocyclique, il convient de rappeler l'idéal vers lequel on tend. Nous avons parlé de « méthodes de synthèses efficaces et généralisables » : il est entendu que le terme « *généralisable* » rend compte de la grande variété de structures auxquelles nous souhaitons avoir accès. Quant au terme « *efficace* », il fait appel aux contraintes que l'on s'impose : substrats de départ facilement accessibles

(simples, commerciaux et bons marchés), rendements élevés, traitements aisés, simplicité de mise en œuvre des réactions (temps réactionnels courts, pas d'appareillage trop spécifique)...

C'est dans cet esprit que travaille notre équipe de recherche, dont la thématique est axée sur la formation de composés hétérocycliques azotés et / ou soufrés, diversement substitués, par réaction de cyclisation entre des composés hétérodiéniques nucléophiles et divers électrophiles ou diénophiles. Un intérêt particulier est porté aux hétérodiènes de type *aminothia(za)diène*, qui co-existent sous deux formes prototropiques en équilibre (Schéma 1, [a] et [b]) : la forme *thia(za)diène* fait apparaître une fonction thioamide, tandis que la forme *(di)azadiène* fait apparaître une fonction iminethiol.

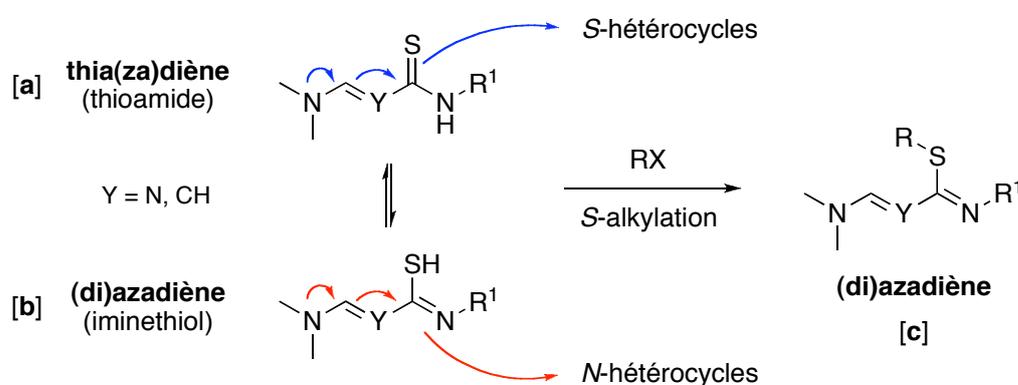


Schéma 1. Réactivité de l'enchaînement thia(za)diène / (di)azadiène.

Les éléments constitutifs de ces hétérodiènes – la présence du groupement donneur mésomère diméthylamino (NMe₂) à l'extrémité de l'enchaînement hétérodiénique, associée à celle d'un groupement attracteur mésomère (thioamide ou iminethiol) à l'autre extrémité – confèrent à ces composés des propriétés nucléophiles particulièrement intéressantes dans les processus de cyclisation. Ces différents éléments contribuent à la formation d'un enchaînement avec un fort effet « push-pull » qui peut conduire à la formation d'hétérocycles soufrés ou azotés. Chacune des deux formes prototropiques possède une réactivité qui lui est propre, et montre des affinités plus ou moins marquées avec les électrophiles qui leur sont opposés ; l'équilibre est alors déplacé en faveur de l'une ou l'autre de ces formes.^[3,4] Par ailleurs, il est possible de figer l'enchaînement hétérodiénique sous la forme *(di)azadiène* par alkylation de l'atome de soufre (Schéma 1, [c]), ce qui permet d'orienter le processus de

[3] Friot, C. ; Reliquet, A. ; Reliquet, F. ; Meslin, J.-C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *156*, 135-149.

[4] Landreau, C. ; Deniaud, D. ; Reliquet, F. ; Reliquet, A. ; Meslin, J.-C. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2667-2677.

cyclisation vers des structures azotées de manière très efficace.^[5,6] Cette réaction d'alkylation engendre *de facto* l'introduction sur la structure hétérocyclique d'un groupement méthylsulfanyl (SMe) dont la présence est prépondérante dans le travail qui est présenté ici.

C'est sur la base de ces observations – équilibre prototropique entre thia(za)diène et (di)azadiène d'une part, et possibilité d'alkylation du soufre d'autre part – qu'a été réalisée la synthèse de divers composés hétérocycliques soufrés et azotés, à cinq ou six centres et diversement substitués en fonction de la nature de l'électrophile qui est engagé dans la réaction de cyclisation (Figure 3).^[7,8]

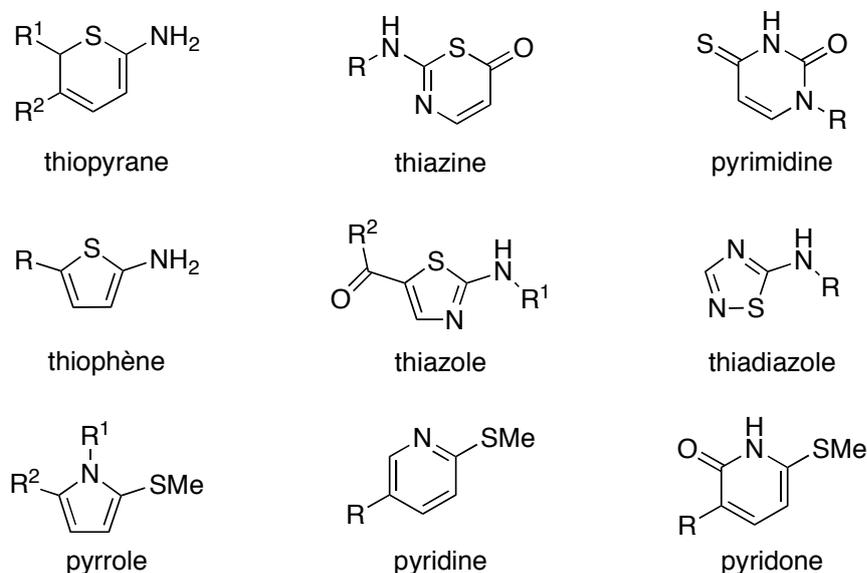


Figure 3. Quelques hétérocycles synthétisés au laboratoire.

Les électrophiles ou diénophiles opposables aux hétérodiènes peuvent être très variés ; ceux qui seront utilisés ou simplement évoqués dans ce travail sont principalement les chlorures d'acide carboxylique et les iso(thio)cyanates, mais aussi les acrylates, les chlorures d'acide sulfonique, les dérivés acétyléniques et les α -bromocétones. Notons ici que pour des raisons de simplicité, nous ne ferons pas la distinction entre *électrophile* et *diénophile*, les partenaires de cyclisation de manière générale seront désignés par le terme générique *électrophile*.

[5] Friot, C. ; Reliquet, A. ; Reliquet, F. ; Meslin, J.-C. *Synthesis* **2000**, 695-702.

[6] Landreau, C. ; Deniaud, D. ; Reliquet, A. ; Reliquet, F. ; Meslin, J.-C. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 93-98.

[7] Landreau, C. ; Deniaud, D. ; Reliquet, A. ; Meslin, J.-C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 2651-2659.

[8] Robin, A. ; Meslin, J.-C. ; Deniaud, D. *Synthesis* **2004**, 1633-1640.

Parmi les différentes structures accessibles à partir d'un enchaînement hétérodiénique azoté, nous avons choisi de porter notre attention sur le motif *pyrimidine*, à la fois en raison de sa relative simplicité structurale et parce qu'on le retrouve dans la structure de nombreux composés naturels ou synthétiques aux propriétés variées.^[9-11] Nous nous intéresserons en particulier à la synthèse de deux familles isomères de pyrimidines carbonylées, à partir d'un azadiène (Y = CH) ou diazadiène (Y = N) *S*-méthylé (Schéma 2).



Schéma 2. Synthèse de pyrimidinones isomères.

Sur la base de notre savoir-faire en méthodologie hétérocyclique, l'objectif du travail qui est présenté ici a été de réaliser, à partir d'un enchaînement hétérodiénique, la synthèse de composés hétérobicycliques azotés, selon une stratégie qui s'appuie sur la présence du groupement méthylsulfanyle. En effet, après une première réaction de cyclisation, la présence d'un fragment thioénol (Y = CH) ou iminethiol (Y = N) est une donnée commune à tous les composés accessibles par notre voie de synthèse. Il est alors envisageable de substituer le groupement *S*-méthyle par un nouvel enchaînement hétérodiénique au sein de la structure, à l'origine de la formation du second hétérocycle (Schéma 3).

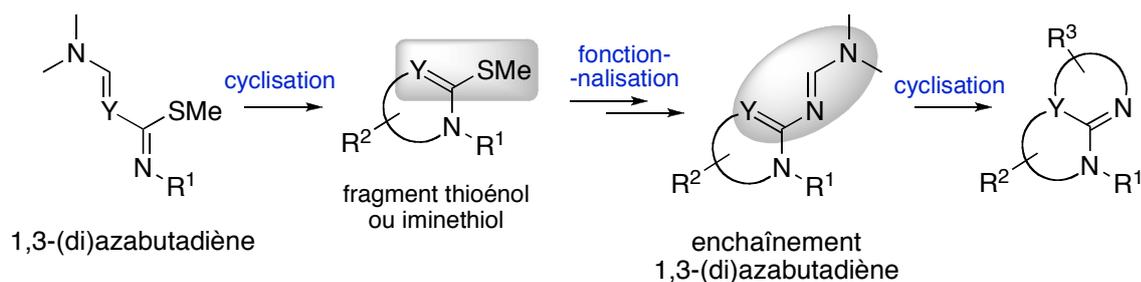


Schéma 3. Stratégie de formation des composés bicycliques.

La synthèse des 1,3-(di)azabutadiènes, ainsi que la formation des pyrimidinones *S*-méthylées seront développées dans le chapitre 1. Le chapitre 2 sera axé sur la formation de

[9] Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 22, 627-646.

[10] Lagoja, I. M. *Chem. Biodiversity* **2005**, 2, 1-50.

[11] Erian, A. W. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1991-2005.

composés bicycliques de type pyrimidopyrimidine, à partir des pyrimidinones obtenues au chapitre 1, selon une stratégie de synthèse qui sera présentée et développée.

Enfin, nous exposerons au cours du chapitre 3 une application de la méthodologie présentée dans les deux premiers chapitres, en réalisant la synthèse d'analogues de nucléosides à bases puriques. En effet, la stratégie que nous avons développée permet d'envisager le remplacement du groupement R^1 porté par l'azote par un groupement glycosyle, ouvrant ainsi la voie à la synthèse d'analogues nucléosidiques (Schéma 4).

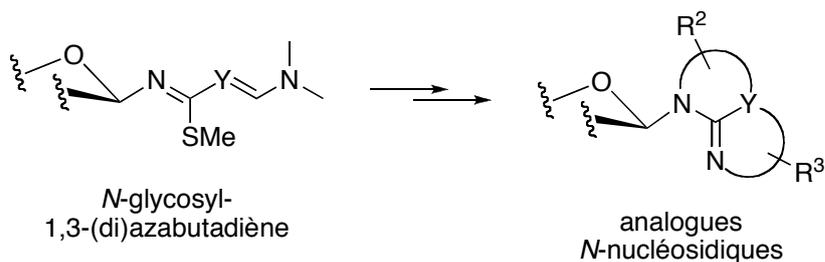


Schéma 4. Synthèse d'analogues nucléosidiques.

Chapitre 1. Synthèse de pyrimidines

Introduction

Nous l'avons dit, le squelette pyrimidique est un motif hétérocyclique qui a été très largement étudié ; il existe dans la littérature de nombreuses méthodes de synthèse de ce motif et de ses dérivés.^[12]

Parmi les différentes approches, on peut citer l'une de celles qui apparaissent le plus souvent, provenant de la synthèse de Pinner,^[13] et qui fait intervenir une réaction de condensation entre une amidine 2-substituée d'une part, et un dérivé carbonyle α,β -insaturé ou un dérivé 1,3-dicarbonylé d'autre part (Schéma 5). L'intérêt principal de cette approche réside dans la possibilité de faire varier la nature du substituant sur l'amidine, où le groupement R^3 peut être de type alkyle, aryle, alkoxy ou alkylsulfanyle (l'amidine dérive alors de l'urée ou de la thiourée), ou encore amino (guanidine).^[14,15]

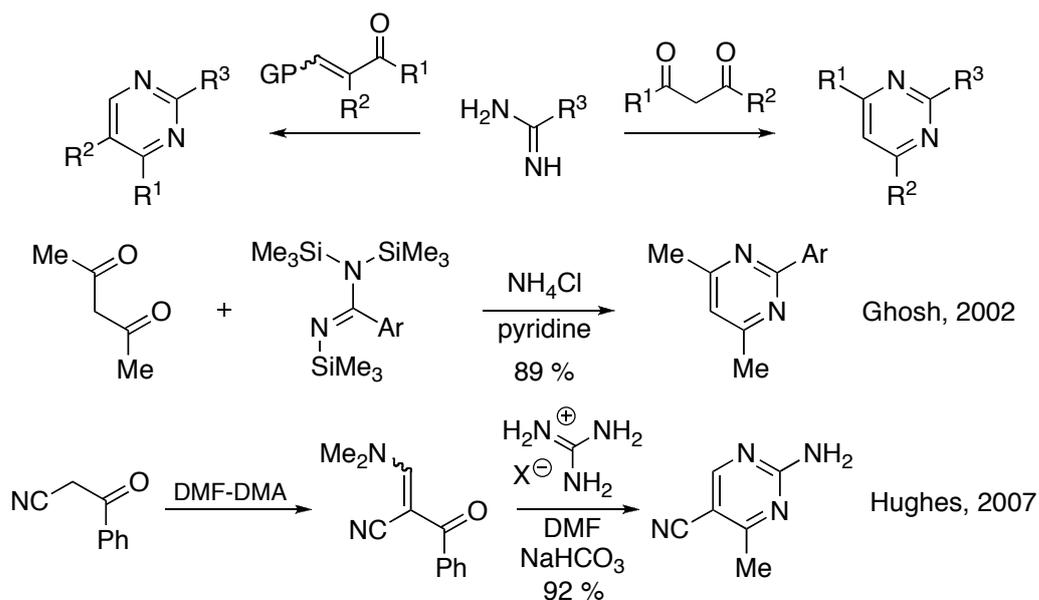


Schéma 5. Synthèse de pyrimidines substituées à partir d'amidines.

[12] Hill, M. D. ; Movassaghi, M. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 6836-6844.

[13] Pinner, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2361-2365.

[14] Ghosh, U. ; Katzenellenbogen, J. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1101-1104.

[15] Hughes, T. V. ; Emanuel, S. L. ; Beck, A. K. ; Wetter, S. K. ; Connolly, P. J. ; Karnachi, P. ; Reuman, M. ; Seraj, J. ; Fuentes-Pesquera, A. R. ; Gruninger, R. H. ; Middleton, S. A. ; Lin, R. H. ; Davis, J. M. ; Moffat, D. F. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3266-3270.

Une autre approche également utilisée pour la synthèse de pyrimidines substituées fait intervenir des nitriles avec un dérivé 1,3-dicarbonylé ou un composé de type *N*-vinylamide (Schéma 6) ; là encore la nature du groupement R³ entre les deux atomes d'azote peut être variée.^[16,17]

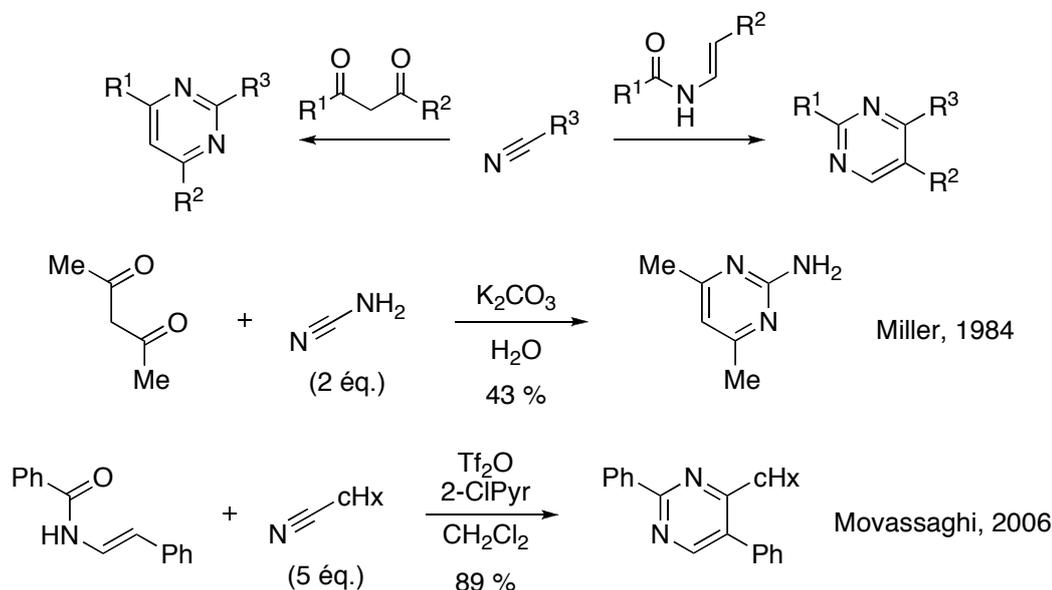


Schéma 6. Synthèse de pyrimidines substituées à partir de nitriles.

Dans le cadre de notre travail, la stratégie que nous avons choisi d'employer pour la formation des pyrimidinones consiste en une réaction de cyclocondensation entre un composé hétérodiénique et un électrophile. Ces travaux se rapprochent de ceux, plus anciens, du professeur Mahajan, mais sur des structures hétérodiéniques différentes.^[18,19] A partir de deux couples hétérodiène / électrophile différents, mais selon un mécanisme comparable, cette approche conduit à la formation de deux familles de pyrimidine(thi)ones isomères. Le couple *azadiène / iso(thio)cyanate* conduit aux **pyrimidine-2(1H)-(thi)ones** (Schéma 7, [a]) ; le couple *diazadiène / chlorure d'acide*, quant à lui, permet la formation de **pyrimidin-4(3H)-ones** (Schéma 7, [b]). Nous montrerons à travers un exemple qu'il est également possible, par modification structurale, d'isoler des **pyrimidin-4(1H)-ones** à partir des pyrimidin-2(1H)-ones (Schéma 7, [c]). Ainsi, selon des stratégies similaires, nous pouvons préparer trois types de pyrimidines (thio)carbonylées diversement substituées.

[16] Miller, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4072-4074.

[17] Movassaghi, M. ; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254-14255.

[18] Mazumdar, S. N. ; Ibnusaud, I. ; Mahajan, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5875-5876.

[19] Mazumdar, S. N. ; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1473-1484.

I. Synthèse des enchaînements hétérodiéniques

Les enchaînements hétérodiéniques *1-azabuta-1,3-diène* ($Y = \text{CH}$) et *1,3-diazabuta-1,3-diène* ($Y = \text{N}$), bien que de structures voisines, sont obtenus selon deux voies de synthèse différentes que nous allons présenter.

I. 1. *1-Azabuta-1,3-diène* ($Y = \text{CH}$)

La formation de cet hétérodiène est réalisée en deux étapes, à partir du 3-diméthylaminoacrylonitrile commercial (Schéma 8). Le 1-thiabuta-1,3-diène **1** est obtenu par transformation de la fonction nitrile en thioamide, par action du sulfure d'hydrogène dans un mélange volume à volume de pyridine et de triéthylamine. Le gaz en excès est piégé dans une solution de soude et d'hypochlorite de sodium ($\text{NaOH} / \text{NaOCl}$).^[20] Ainsi que nous l'avons évoqué en introduction, le composé **1** existe sous deux formes par le biais d'un équilibre prototropique, et peut être figé sous sa forme 1-azadiène par réaction avec l'iodométhane, conduisant ainsi à l'enchaînement souhaité sous la forme d'un sel iodhydrique, l'iodure de 2-méthylsulfanyl-1-azabuta-1,3-diénium **2**.

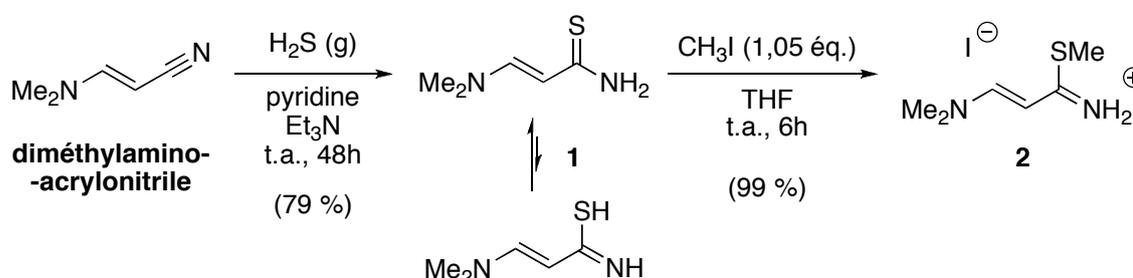


Schéma 8. Synthèse de l'iodure de 1-azabuta-1,3-diénium **2**.

Différentes expériences ont été menées pour tenter d'isoler le composé 1-azabuta-1,3-diène sous forme neutre (Schéma 9) après traitement du composé **2** par diverses bases (hydrogénocarbonate de sodium, triéthylamine, hydrure de sodium) mais aucune de ces tentatives n'a abouti à un résultat satisfaisant. Dans les conditions utilisées, le produit de départ ne conduit pas au produit attendu, il se dégrade et n'est pas récupéré. Nous verrons ultérieurement que ce n'est pas un obstacle pour la suite de la synthèse et qu'il est tout à fait possible de partir directement de la forme protonée **2** pour mener à bien la réaction de

[20] Chen, L. ; Huang, J. ; Yang, C. L. *Environ. Prog.* **2001**, *20*, 175-181.

cyclisation. La littérature rapporte que les composés 1-azadiènes non substitués de ce type sont instables, ils sont souvent générés *in situ* au cours du processus de cyclisation par l'utilisation de conditions réactionnelles basiques.^[21]

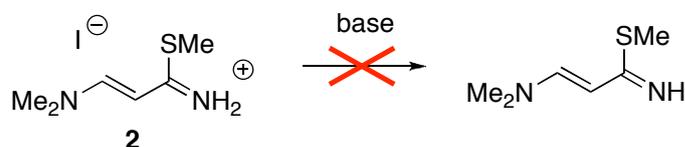


Schéma 9. Tentatives d'obtention du 1-azabuta-1,3-diène neutre.

Notons que cette séquence réactionnelle, si elle est rapide et conduit au produit attendu avec un bon rendement global, ne permet pas en revanche l'introduction de divers groupements sur l'azote. Il est toutefois possible de protéger l'azote par un groupement *tertio*-butyloxycarbone (Boc) – ce qui correspond à une certaine forme de substitution – et dans ce cas, d'isoler la forme neutre (Schéma 10).

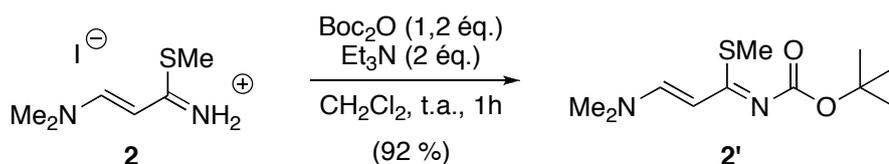


Schéma 10. Synthèse du 1-Boc-1-azadiène 2'.

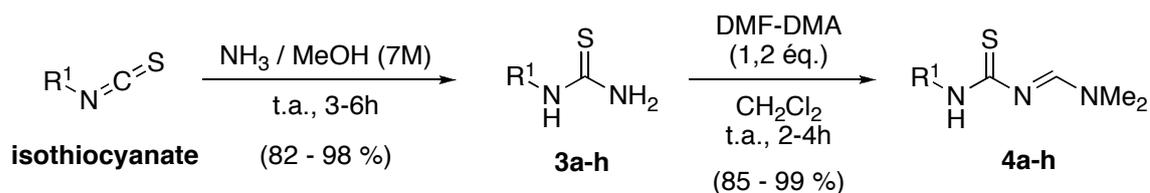
I. 2. 1,3-Diazabuta-1,3-diène ($Y = N$)

L'enchaînement 1,3-diazadiène est obtenu en quatre étapes à partir de produits de départ commerciaux de type isothiocyanate. Ce sont des composés très importants et très intéressants en chimie hétérocyclique ;^[22] ils peuvent être utilisés comme électrophiles dans diverses réactions de cyclisation, ils sont également le point de départ de nombreuses synthèses comme c'est le cas dans notre travail. L'attaque de l'ammoniac en solution dans le méthanol sur la fonction isothiocyanate conduit à la formation de la thiourée **3** correspondante (Schéma 11) ; celle-ci réagit alors avec le diméthylacétal du *N,N*-diméthylformamide (DMF-DMA) pour former le 2-amino-1,3-thiazabuta-1,3-diène **4**.^[23]

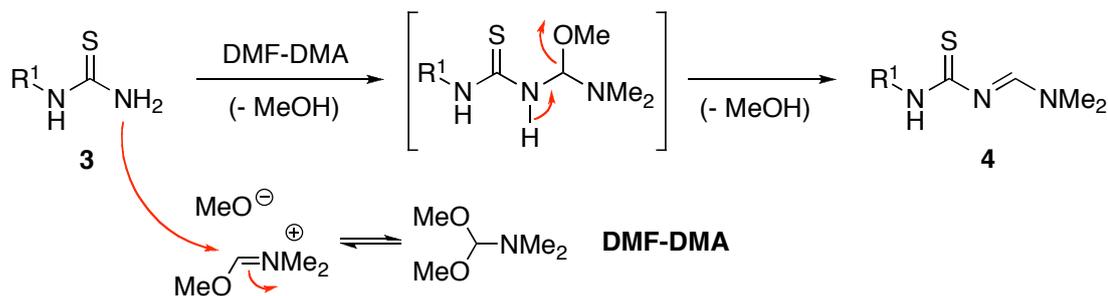
[21] Groenendaal, B. ; Ruijter, E. ; Orru, R. V. A. *Chem. Commun.* **2008**, 5474-5489.

[22] Mukerjee, A. K. ; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1-24.

[23] Lin, Y. ; Lang, S. A. ; Petty, S. R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3750-3753.

Sch\u00e9ma 11. Synth\u00e8se des 1,3-thiazabuta-1,3-di\u00e8nes **4a-h**.

De fa\u00e7on formelle, cette seconde \u00e9tape consiste en la formation d'une fonction imine par r\u00e9action de condensation entre le groupement NH_2 de la thiour\u00e9e **3** et le *N,N*-dim\u00e9thylformamide (DMF). L'*ac\u00e9tal dim\u00e9thylique* du DMF poss\u00e8de une meilleure r\u00e9activit\u00e9 que le DMF lui-m\u00eame vis-\u00e0-vis de ce genre de substrats, ce qu'on explique par l'existence d'une forme limite de type *iminium* dont le carbone \u00e9lectrophile est le si\u00e8ge de la r\u00e9action d'addition (Sch\u00e9ma 12).^[24,25] L'attaque du doublet libre de l'azote sur ce carbone s'accompagne de l'\u00e9limination d'une mol\u00e9cule de m\u00e9thanol et conduit \u00e0 la formation d'un interm\u00e9diaire r\u00e9actionnel qui n'est pas isol\u00e9 ; l'\u00e9limination spontan\u00e9e d'une seconde mol\u00e9cule de m\u00e9thanol aboutit \u00e0 la formation du 1-thia-3-azabuta-1,3-di\u00e8ne **4**.



Sch\u00e9ma 12. M\u00e9canisme de la r\u00e9action de condensation avec le DMF-DMA.

Par cette s\u00e9quence, nous avons r\u00e9alis\u00e9 la synth\u00e8se de huit analogues du thiazadi\u00e8ne **4** avec de bons rendements (Tableau 1) en faisant varier la nature du groupement R^1 , qui peut \u00eatre un hydrog\u00e8ne (entr\u00e9e 1), un groupement aryle ou alkyle (entr\u00e9es 2-6), ou encore un groupement \u00e9lectro-attracteur ou \u00e9lectro-donneur (entr\u00e9es 7 et 8).

[24] Osek, J. ; Oszczapowicz, J. ; Drzewinski, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1961-1964.
 [25] Oszczapowicz, J. ; Osek, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1919-1923.

Entrée	R ¹	(5) Rendement	Composé	(6) Rendement	Cond. ^[a]	Composé
1	H	99	5a	0	(A), (B)	6a
2	Ph	95	5b	98	(A)	6b
3	<i>p</i> Tol	100	5c	96	(A)	6c
4	<i>m</i> PhCl ₂	98	5d	94	(A)	6d
5	Me	98	5e	93	(B)	6e
6	cHx	98	5f	88	(A)	6f
7	Ac	98	5g	-	-	6g
8	NMe ₂	95	5h	-	-	6h

^[a] (A) NaHCO₃ aq., Et₂O, t.a., 1h. (B) Et₃N, CH₂Cl₂, t.a., 1h.

Tableau 2. Rendements isolés des composés **5a-h** et **6b-f**.

Ces quatre étapes de synthèse constituent une séquence réactionnelle efficace, au sens que nous lui avons donné en introduction. Cette voie de synthèse permet en effet d'introduire un premier degré de variabilité, dû à la nature du substituant présent sur le produit de départ (isothiocyanate ou thiourée). Ainsi le groupement R¹ peut être un proton, un groupement aryle ou alkyle, ou encore un groupe fonctionnel électro-attracteur ou électro-donneur. Les conditions opératoires ont été optimisées de façon à conduire aux composés attendus avec de bons rendements et des traitements aisés (il s'agit le plus souvent d'une simple filtration). Cette séquence réactionnelle, de plus, peut être menée à une échelle de plusieurs dizaines de grammes ; ainsi quarante grammes du diazadiène **6c** (R¹ = *para*-tolyle) ont pu être obtenus en une seule fois avec un rendement de 94 % sur les quatre étapes de synthèse à partir du *para*-tolylisothiocyanate.

Comme nous l'avons fait précédemment avec l'iodure d'azadiénium **2** (Schéma 10, p. 14), il est également possible ici, à partir de l'iodure de diazadiénium **5a** (R¹ = H), de protéger l'azote par un groupement *tertio*-butyloxycarbonyle (Schéma 15). Le composé **6i** est cependant obtenu avec un rendement plus modeste que le composé **2'** correspondant.

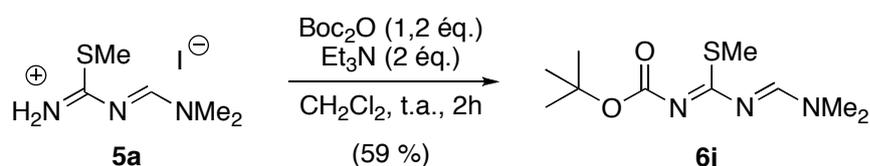


Schéma 15. Synthèse du 1-Boc-1,3-diazadiène **6i**.

II. Réaction de cyclisation

Cette première réaction de cyclisation est l'une des étapes-clé de la synthèse. Elle fait intervenir l'un des enchaînements hétérodiéniques azotés présentés précédemment dans une réaction de cyclocondensation avec un électrophile, de type iso(thio)cyanate ou chlorure d'acide carboxylique.

Le premier cas qui sera présenté sera celui de la réaction entre l'azadiène **2** et un iso(thio)cyanate ; ici les deux partenaires de la cycloaddition apportent chacun l'un des deux atomes d'azote du cycle pyrimidique, et la variété de substitution des structures obtenues est apportée par l'iso(thio)cyanate seul.

Le second cas traitera de la réaction entre un diazadiène **6** et un chlorure d'acide ; dans ce cas les deux partenaires peuvent être la source d'une certaine variation structurale. Ici c'est le diazadiène seul qui apporte les deux atomes d'azote du cycle.

II. 1. A partir du couple azadiène / iso(thio)cyanate

II.1. i. Pyrimidin-2(1H)-ones et pyrimidine-2(1H)-thiones

La réaction de cyclisation intervient entre l'iodure d'azadiénium **2** et un isocyanate ou isothiocyanate en conditions basiques, et conduit à la formation de pyrimidine-2(1H)-(thi)ones **7** (Schéma 16). La présence de la triéthylamine permet la formation *in situ* de l'enchaînement sous sa forme neutre. Celui-ci réagit ensuite avec l'iso(thio)cyanate selon un mécanisme dont nous allons discuter, et qui conduit à la formation de l'intermédiaire réactionnel **7'** ; cet intermédiaire n'est pas isolé, il évolue spontanément vers la formation du composé **7** par perte de diméthylamine. L'obtention d'une structure conjuguée plus stable est la force motrice de cette réaction. Notons que la présence d'un hydrogène sur l'azote de l'azadiène est nécessaire au processus d'élimination.

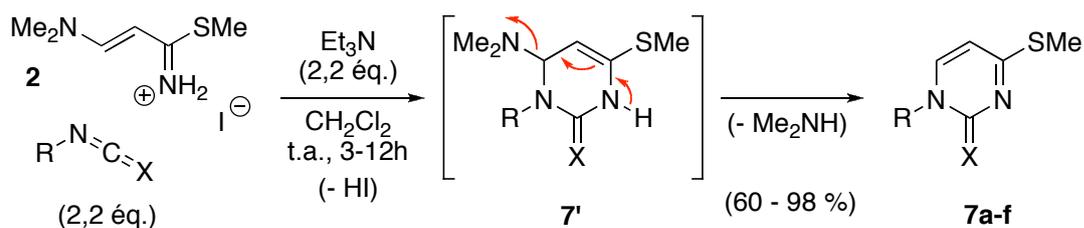


Schéma 16. Synthèse des pyrimidin-2(1H)-(thi)ones **7a-f**.

Le mécanisme de formation du cycloadduit **7'** peut être envisagé selon deux approches distinctes : une approche *ionique* ou une approche *orbitale* (Schéma 17).

Selon l'approche ionique (voie A), la réaction s'effectue en deux temps *via* un mécanisme non concerté sous contrôle de charge. L'azadiène exprime son caractère nucléophile par le biais d'un effet « push-pull », par délocalisation du doublet de l'azote du groupe diméthylamino (Me_2N) à l'azote 1 du butadiène, ce qui conduit à l'attaque du carbone électrophile de l'iso(thio)cyanate. La fermeture du cycle n'intervient que dans un second temps et conduit à la formation du cycloadduit **7'**.

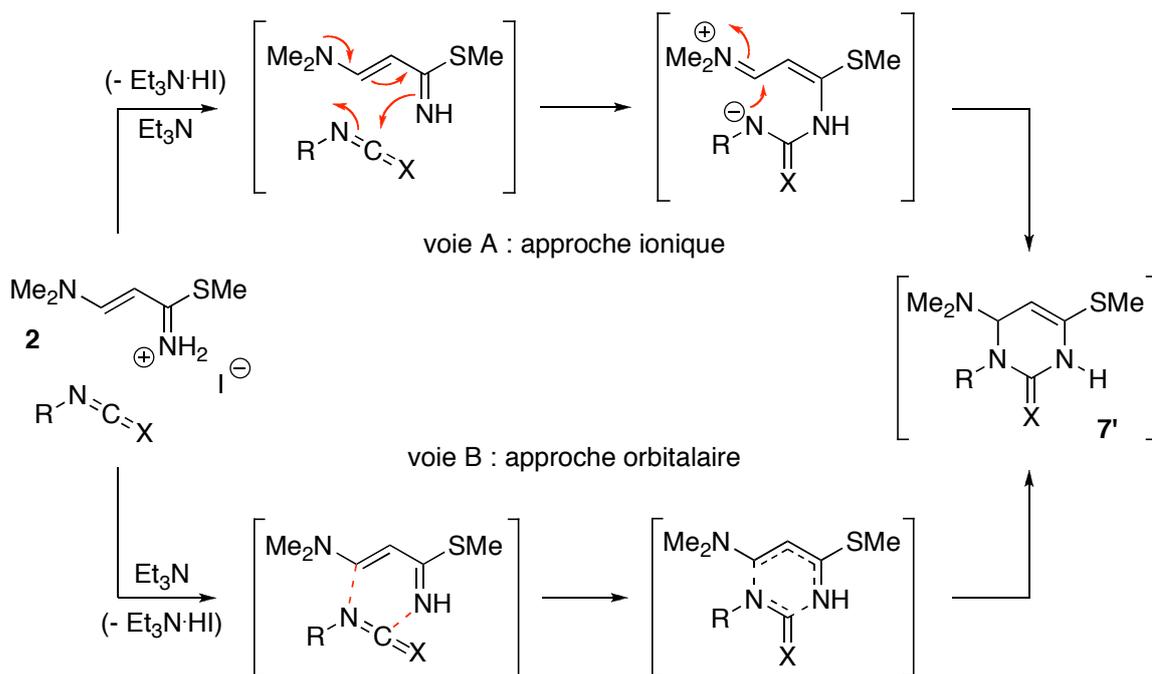


Schéma 17. Deux approches mécanistiques : *ionique* ou *orbitale*.

Selon l'approche orbitale (voie B), la formation du cycloadduit **7'** intervient selon un mécanisme concerté de type hétéro Diels-Alder. Il se forme alors un état de transition péricyclique à six centres entre le diène et le diénoophile, où les six électrons π participant à la cycloaddition sont délocalisés au sein du cycle. Dans cette approche, il s'agit d'une réaction d'hétéro Diels-Alder à demande normale en électrons, où les orbitales frontières concernées sont la HO de l'azadiène (orbitale la plus Haute Occupée, exprime un caractère nucléophile) et la BV du diénoophile (orbitale la plus Basse Vacante, exprime un caractère électrophile).

La libération de diméthylamine dans le milieu est à l'origine d'une réaction concurrente à la réaction de cyclisation : en effet cette amine secondaire est une espèce

nucléophile qui réagit avec l'iso(thio)cyanate pour former la thiourée correspondante (Schéma 18). Quelles que soient les conditions opératoires utilisées (ordre d'addition des réactifs, addition lente ou fractionnée, température de réaction plus basse, dégazage du milieu réactionnel en cours de réaction), il n'a pas été possible d'éviter ou de limiter la formation de ce produit secondaire.

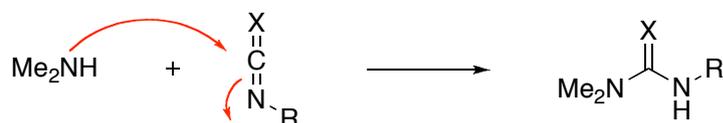


Schéma 18. Formation du produit secondaire (urée ou thiourée).

En pratique, il apparaît que cette réaction secondaire entre ces deux entités est plus rapide que le processus de cyclisation lui-même. En conséquence, lorsque la réaction est menée en conditions stœchiométriques (diazadiène / iso(thio)cyanate : 1 / 1) elle ne conduit qu'à une conversion incomplète du diazadiène en pyrimidine (thio)carbonylée, le milieu contenant alors à la fois le diazadiène n'ayant pas réagi, la pyrimidine(thi)one et la thiourée. C'est la raison pour laquelle au moins deux équivalents de l'électrophile sont nécessaires pour aboutir à une conversion totale du diazadiène. Le mélange pyrimidine(thi)one / thiourée est facilement séparable par colonne de chromatographie sur gel de silice.

Cette réaction de cycloaddition a finalement permis la synthèse de six analogues du composé **7**, en faisant varier la nature du groupement R (alkyle, aryle) et de l'atome X (O, S), avec de bons rendements (Tableau 3).

Entrée	R	X	Rendement	Composé
1	Ph	S	70	7a
2	<i>p</i> Tol	S	97	7b
3	Bn	S	60	7c
4	Me	S	69	7d
5	Ph	O	75	7e
6	<i>p</i> Tol	O	80	7f

Tableau 3. Rendements isolés des pyrimidine-2(1*H*)-(thi)ones **7a-f**.

II.1. ii. Pyrimidin-4(1*H*)-ones

Au cours de nos travaux, il nous est apparu que la présence du groupement thiocarbonyle ($X = S$) pouvait être à l'origine de la formation, moyennant quelques modifications mineures, de pyrimidinones isomères des précédentes : les pyrimidin-4(1*H*)-ones (Schéma 19). Une réaction d'hydrolyse basique permet en effet d'introduire une fonction carbonyle en lieu et place du groupement *S*-méthyle du composé **7b** pour former la 2-thioxopyrimidin-4(1*H*,3*H*)-one **8** ; celle-ci réagit alors avec l'iodométhane pour aboutir à la 2-méthylsulfanylpyrimidin-4(1*H*)-one **9**, isomère de position de la pyrimidinone **7f**.

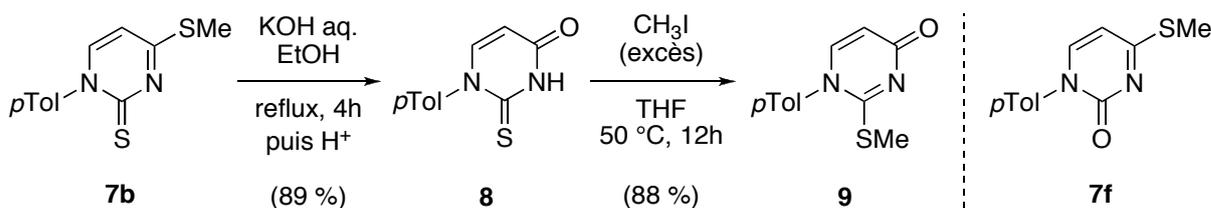


Schéma 19. Synthèse de la pyrimidinone **9**.

On peut ainsi obtenir, en deux étapes rapides et avec un bon rendement, des structures pyrimidiques isomères des pyrimidinones **7** initialement obtenues. Le composé **9**, qui possède lui aussi le motif iminethiol dont nous avons déjà parlé, sera un substrat possible pour notre stratégie conduisant à l'obtention de bicycles azotés.

II. 2. A partir du couple diazadiène / chlorure d'acide

II.2. i. Pyrimidin-4(3*H*)-ones

Les pyrimidin-4(3*H*)-ones sont obtenues par une réaction de cyclisation entre un 1,3-diazadiène **5** (iodhydrate) et un chlorure d'acide carboxylique (Schéma 20). La réaction est menée en milieu basique, ce qui permet la neutralisation du milieu (élimination d'acides iodhydrique HI et chlorhydrique HCl). Selon un processus comparable au cas précédent (Schéma 16, p. 18), le diazadiène **6** formé *in situ* réagit avec le chlorure d'acide pour conduire à l'intermédiaire réactionnel **10'** qui n'est pas isolé, et qui évolue en pyrimidinone **10** par perte spontanée de diméthylamine. Ceci implique obligatoirement la présence de deux

hydrogènes en α du carbonyle du chlorure d'acide, sans quoi le processus de cyclisation / conjugaison ne peut aboutir.

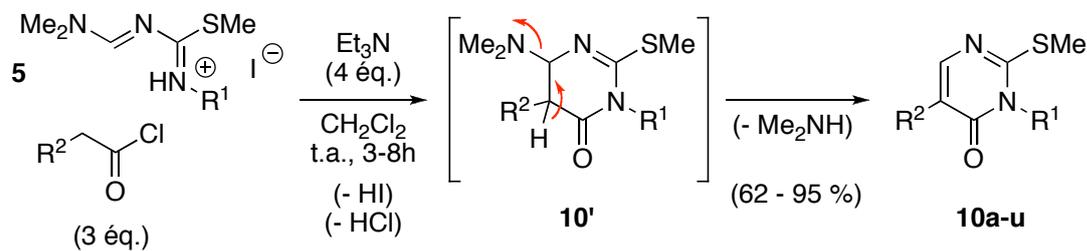


Schéma 20. Synthèse des pyrimidinones **10a-u**.

Notons ici que, comme pour la synthèse des pyrimidin-2(1*H*)-(thi)ones **7** à la section précédente, la réaction de cyclisation est réalisée à partir de l'iodure de diazadiénium **5** (iodhydrate) et non à partir du diazadiène **6** (forme neutre). Une étude réalisée sur plusieurs exemples a montré que la réaction de cyclisation conduit à des rendements équivalents, que l'on parte du diazadiène **6**, ou bien du iodhydrate **5** avec un équivalent de base supplémentaire. Partir des iodhydrates simplifie grandement la mise en œuvre des réactions de cyclisation dans la mesure où certains des analogues diazadiéniques **6** sont des liquides plus ou moins visqueux, tandis que les composés **5** sont des solides.

Comme précédemment la libération de la diméthylamine dans le milieu réactionnel conduit à la formation d'un amide comme produit secondaire dont il n'a pas été possible de limiter la formation par modification des conditions opératoires (Schéma 21). Cette réaction parasite est à l'origine de l'utilisation de trois équivalents de chlorure d'acide. Le produit secondaire est alors, en fonction de la nature de R^2 , soit éliminé par un lavage aqueux lors du traitement de la réaction, soit séparé du produit attendu par chromatographie sur gel de silice.

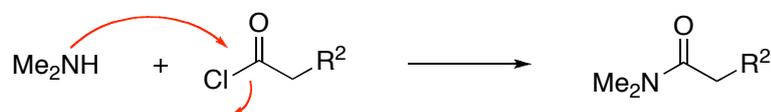


Schéma 21. Formation du produit secondaire.

Quant au mécanisme de cette réaction, on peut également considérer les deux approches, ionique ou orbitale, développées au paragraphe précédent (Schéma 22, voies A et B). Par rapport aux conditions utilisées lors de l'emploi d'isothiocyanate, l'ajout d'un

équivalent de base supplémentaire est ici nécessaire afin de former un cétène intermédiaire à partir du chlorure d'acide.

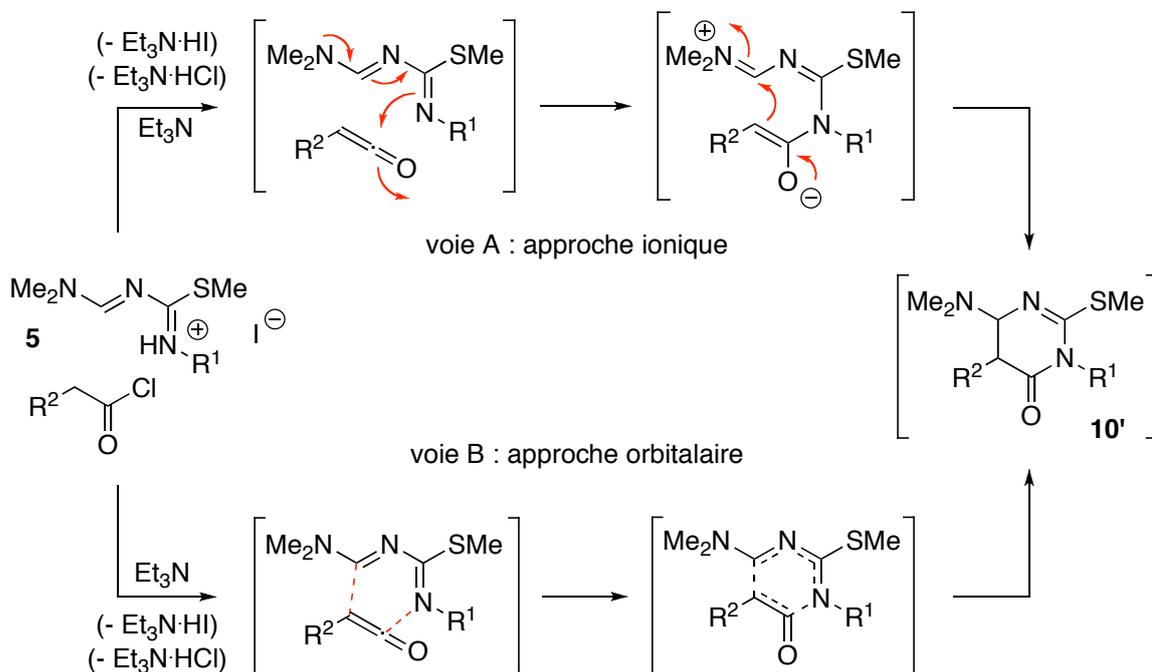


Schéma 22. Deux approches mécanistiques : *ionique* ou *orbitale*.

Nous pourrions également envisager un mécanisme purement ionique (voie C), sans passage par un cétène, avec attaque directe de l'azote sur le carbone électrophile du chlorure d'acide (Schéma 23) ; l'intermédiaire énol formé induirait alors la fermeture du cycle.

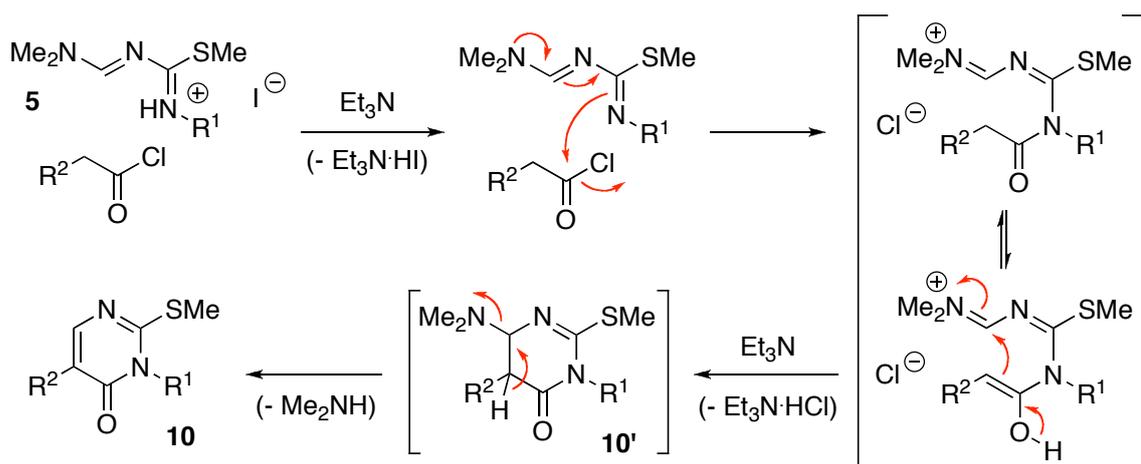


Schéma 23. Mécanisme purement ionique (voie C).

Sur la base de différents travaux concernant des structures proches des nôtres, il apparaît que le mécanisme de cyclisation pourrait être très dépendant de la nature des

groupements présents sur les deux partenaires de la cyclocondensation, à la fois en terme d'effets électroniques et d'effets stériques.^[26,27] En tout état de cause, il est difficile ici d'affirmer que la réaction suive préférentiellement l'une ou l'autre de ces trois approches mécanistiques.

A partir des enchaînements diazadiéniques **5** synthétisés, et compte tenu du grand nombre de chlorures d'acide disponibles dans le commerce, nous avons potentiellement accès à un (très) grand nombre de pyrimidinones diversement substituées. Dans un premier temps, nous avons limité notre choix à cinq chlorures d'acides, de façon à balayer la gamme des effets électroniques : les chlorures d'acétyle, de propionyle, de méthoxyacétyle, de phénylacétyle, et de méthyle malonyl (le groupement R² correspond respectivement à H, Me, OMe, Ph et CO₂Me). Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 4).

Entrée	R ¹	R ²	Rdt	Composé	Entrée	R ¹	R ²	Rdt	Composé
1	<i>p</i> Tol	CO ₂ Me	95	10a	11	<i>m</i> PhCl ₂	CO ₂ Me	79	10k
2	<i>p</i> Tol	H	95	10b	12	<i>m</i> PhCl ₂	H	78	10l
3	<i>p</i> Tol	Ph	85	10c	13	<i>m</i> PhCl ₂	Ph	95	10m
4	<i>p</i> Tol	OMe	90	10d	14	<i>m</i> PhCl ₂	OMe	71 ^[a]	10n
5	<i>p</i> Tol	Me	95 ^[a]	10e	15	NMe ₂	CO ₂ Me	76	10o
6	Me	CO ₂ Me	91	10f	16	NMe ₂	H	84	10p
7	Me	H	86	10g	17	NMe ₂	Ph	72	10q
8	Me	Ph	74	10h	18	Ac	CO ₂ Me	69	10r
9	Me	OMe	62	10i	19	Ac	H	65	10s
10	Me	Me	73	10j	20	Ac	Ph	10	10t

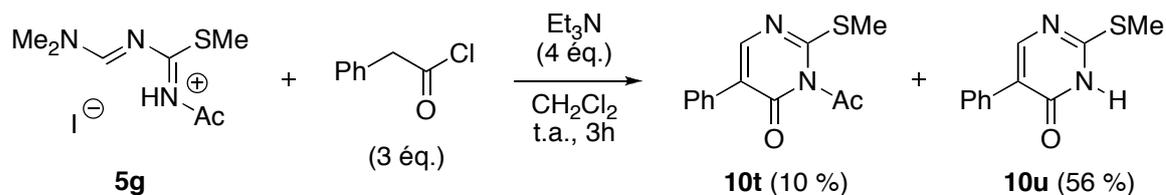
^[a] Irradiation micro-onde

Tableau 4. Rendements isolés des pyrimidin-4(3*H*)-ones **10a-t**.

Cette réaction de cycloaddition conduit aux produits attendus avec de bons rendements et ne semble pas être dépendante de la nature des différents groupements R¹ ou R², à l'exception du composé **10t** (R¹ = Ac, entrée 20). Celui-ci est isolé avec un modeste rendement de 10 %, le composé majoritaire de la réaction étant le produit de désacétylation **10u** (R¹ = H, Schéma 24).

[26] Mukherjee, S. ; Mazumdar, S. N. ; Sharma, A. K. ; Mahajan, M. P. *Heterocycles* **1998**, *47*, 933-950.

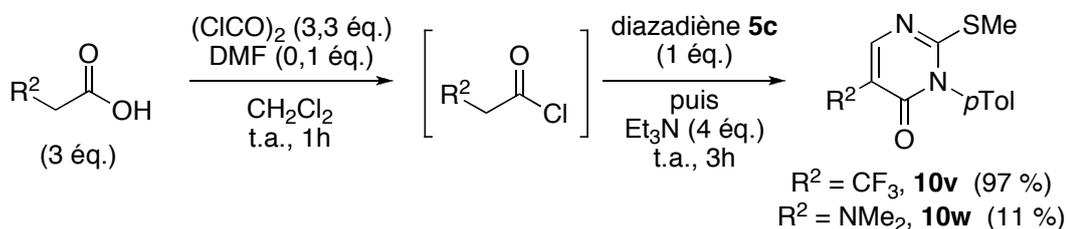
[27] Rossi, E. ; Abbiati, G. ; Pini, E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14107-14114.

Schéma 24. Synthèse des pyrimidinones **10t** et **10u**.

Notons que pour les analogues **10e** et **10n** (entrées 5 et 14) l'utilisation de la technologie micro-onde a permis une nette amélioration du rendement, de 65 à 95 % pour **10e** et de 51 à 71 % pour **10n**. Pour ces deux expériences, la réaction est réalisée à l'aide d'une plate-forme micro-onde dédiée à la synthèse organique, dans un réacteur micro-onde scellé. La température du milieu réactionnel est mesurée par fibre optique, et l'appareil régule la puissance de l'irradiation en fonction de la température mesurée.

Pour la suite de l'étude qui sera exposée au chapitre 2, nous avons souhaité disposer de trois nouveaux groupements R^2 pour affiner la gamme des propriétés électroniques. A partir du diazadiène **5c** ($R^1 = para\text{-tolyle}$), trois nouvelles pyrimidinones ont été synthétisées, avec les groupements trifluorométhyle ($R^2 = \text{CF}_3$), diméthylamino ($R^2 = \text{NMe}_2$) et bromo ($R^2 = \text{Br}$).

Les chlorures d'acide correspondant aux groupements CF_3 et NMe_2 ne sont pas commerciaux, ils ont été obtenus à partir des acides carboxyliques correspondants (respectivement l'acide 3,3,3-trifluoropropionique et la *N,N*-diméthylglycine) selon le protocole faisant intervenir du chlorure d'oxalyle et du *N,N*-diméthylformamide (DMF) en quantité catalytique (Schéma 25).

Schéma 25. Synthèse des pyrimidinones **10v,w**.

Dans ces conditions l'analogue **10v** ($R^2 = \text{CF}_3$) a été obtenu avec le meilleur rendement observé pour cette réaction de cycloaddition, tandis que l'analogue **10w** ($R^2 = \text{NMe}_2$) n'a pu être obtenu qu'à hauteur de 11 % dans le meilleur des cas. Ce rendement

médiocre est probablement dû à la très faible solubilité de la *N,N*-diméthylglycine dans le dichlorométhane. L'expérience a été répétée dans différents solvants (THF, acétonitrile ou DMF) mais sans aboutir à de meilleurs résultats.

L'analogue **10x** portant le groupement $R^2 = \text{Br}$ est quant à lui obtenu à partir du bromure d'acide bromoacétique (Schéma 26). L'expérience est réalisée dans les mêmes conditions qu'avec un chlorure d'acide, mais ne conduit au produit attendu qu'avec un faible rendement (33 %). Le composé majoritaire de cette réaction, isolé à hauteur de 60 %, correspond au composé **10c** ($R^2 = \text{H}$).

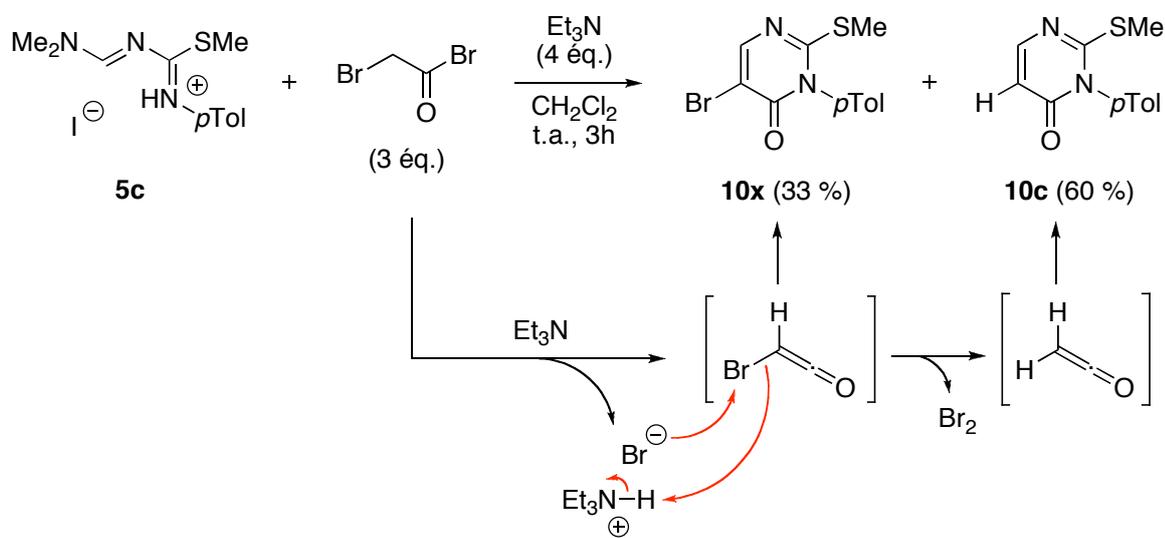


Schéma 26. Mécanisme supposé de la formation du composé **10c**.

Dans ce cas particulier, le milieu réactionnel prend une intense coloration violette dès l'addition du bromure d'acide, indiquant une libération de dibrome. Pour expliquer la formation du composé **10c**, un processus de débromation / protonation de l'analogue **10x** ne nous semble pas chimiquement viable. Nous envisageons alors la possibilité suivante (Schéma 26) : la formation d'un bromocétène (2-bromoéthénone) à partir du bromure d'acide en présence de triéthylamine constitue le processus « normal » qui précède la cyclisation. Ce bromocétène peut alors subir une débromation qui conduit à la formation d'éthénone et s'accompagne de la libération de dibrome.

Dans le cadre de travaux sur des structures proches des nôtres impliquant divers halogénocétènes, certains auteurs observent dans le cas du bromocétène une compétition entre

les groupements bromo et diméthylamino lors de l'étape d'élimination (Schéma 27).^[28] Cette compétition se traduit par la formation de deux composés dans un rapport équimolaire. Nous n'avons pour notre part jamais observé un tel comportement.

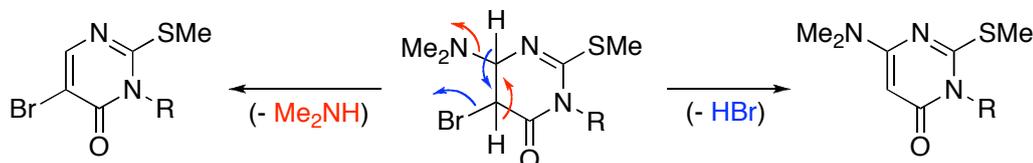


Schéma 27. Processus d'élimination : compétition Me₂NH / HBr.

II. 3. D'autres combinaisons diazadiène / électrophile

Comme nous venons de le voir, l'enchaînement diazadiène **5** est un synthon intéressant pour la synthèse de composés hétérocycliques. Cet enchaînement a été opposé à d'autres électrophiles, avec plus ou moins de réussite, pour la synthèse de diverses structures hétérocycliques incluant au moins deux atomes d'azote.

II.3. i. Iso(thio)cyanates

Comme l'iodure d'azadiénium **2**, l'iodure de diazadiénium **5** peut réagir avec des iso(thio)cyanates pour conduire aux 1,3,5-triazin-2(1H)-(thi)ones **11** (Schéma 28, Tableau 5). D'après le mécanisme décrit à la section II. 1 (Schéma 16, p. 18), nous sommes limités à l'utilisation du diazadiène non substitué **5a** (R¹ = H), sans quoi le processus de cycloaddition ne peut aboutir. Comme pour la synthèse des pyrimidine(thi)ones **7**, la réaction s'accompagne de la libération de diméthylamine et de la formation d'un produit secondaire de type urée ou thiourée.

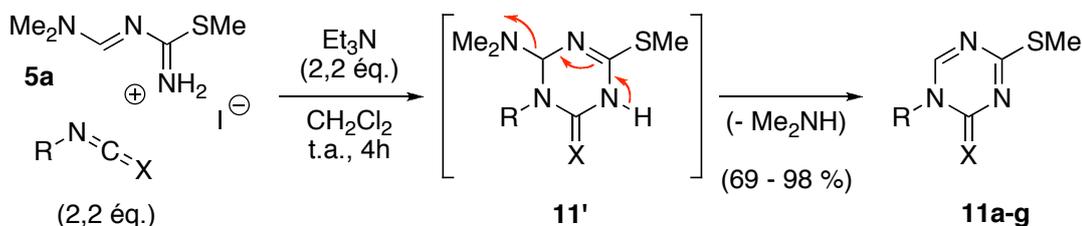


Schéma 28. Synthèse des triazine(thi)ones **11a-g**.

[28] Mazumdar, S. N. ; Mukherjee, S. ; Sharma, A. K. ; Sengupta, D. ; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7579-7588.

Entrée	R	X	Rendement	Composé
1	Ph	S	76	11a
2	<i>p</i> Tol	S	69	11b
3	Bn	S	80	11c
4	Me	S	71	11d
5	Ph	O	71	11e
6	<i>p</i> Tol	O	72	11f
7	Bn	O	98	11g

Tableau 5. Rendements isolés des 1,3,5-triazine(thi)ones **11a-g**.

II.3. ii. Chlorures d'acide sulfonique

Les chlorures d'acide sulfonique peuvent être utilisés comme électrophiles dans les réactions de cycloaddition, ils donnent accès au squelette *thiadiazine* avec des rendements modestes selon la séquence réactionnelle suivante (Schéma 29, Tableau 6).

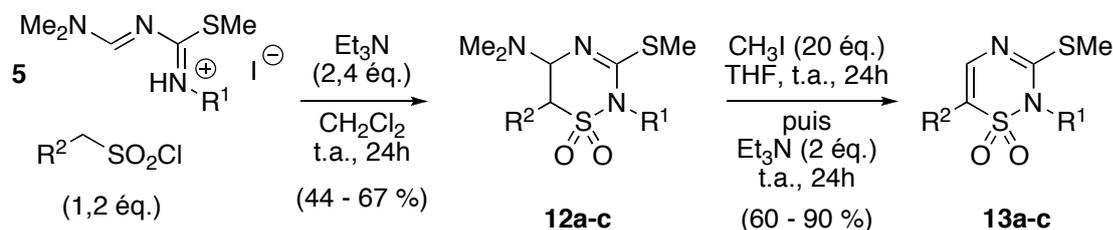


Schéma 29. Synthèse des composés **12a-c** et **13a-c**.

Dans ce cas particulier, le cycloadduit **12** formé est isolé, la perte de diméthylamine n'étant pas un processus spontané. Elle est initiée par l'ajout d'iodométhane puis d'une base, selon le mécanisme de l'élimination d'Hofmann et conduit à la formation des 1,1-dioxo-2*H*-1,2,4-thiadiazines **13**.

Entrée	R ¹	R ²	(12) Rdt	Composé	(13) Rdt	Composé
1	<i>p</i> Tol	Ph	46	12a	60	13a
2	Ph	Ph	67	12b	89	13b
3	Me	Ph	44	12c	90	13c

Tableau 6. Rendements isolés des composés **12a-c** et **13a-c**.

Le composé **13a** a pu être cristallisé, permettant ainsi de confirmer sa structure par un cliché de diffraction des rayons X (Figure 4 et Annexe).

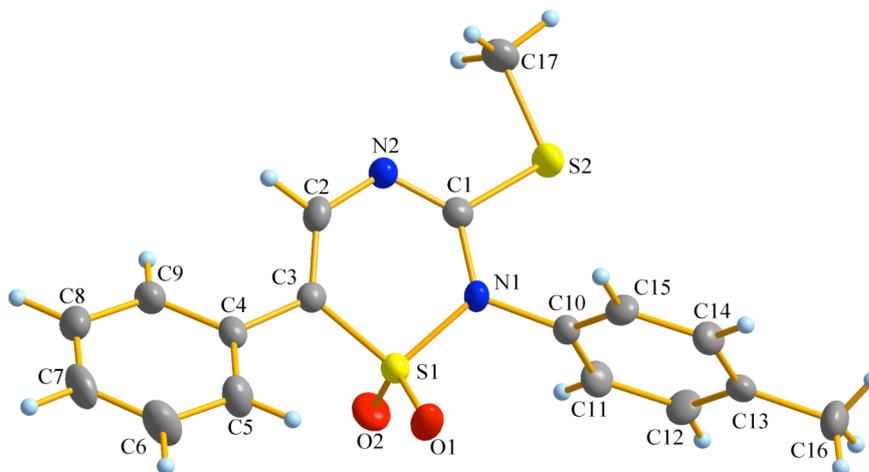


Figure 4. Cliché DRX du composé **13a**.

II.3. iii. Acrylates

Le diazadiène **5** réagit également avec les acrylates, cette association permet la formation des 1,6-dihydropyrimidines **14** (Schéma 30) :

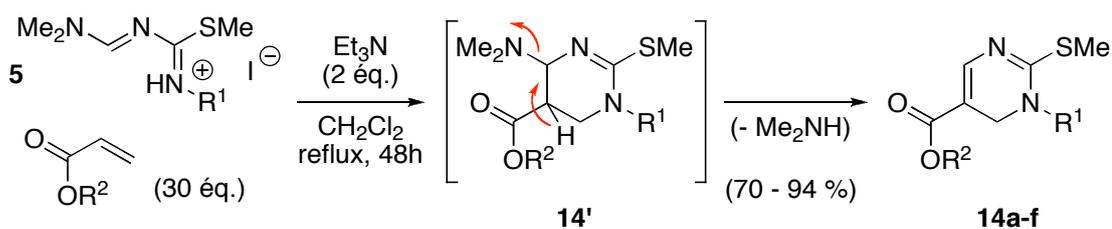


Schéma 30. Synthèse des dihydropyrimidines **14a-f**.

Les rendements de cette réaction sont relativement bons (Tableau 7), mais les conditions opératoires qui permettent d'y parvenir sont drastiques : la réaction est réalisée au reflux du dichlorométhane avec un large excès d'acrylate (co-solvant de la réaction) pendant quarante-huit heures. Les différentes tentatives de cyclisation réalisées en diminuant le

nombre d'équivalents d'acrylate se sont soldées par une baisse importante du rendement de la réaction (celui-ci ne dépasse pas 20 % lorsqu'on utilise 5 équivalents d'acrylate).

Entrée	R ¹	OR ²	Rendement	Composé
1	<i>p</i> Tol	OMe	70	14a
2	<i>p</i> Tol	OEt	83	14b
3	Ph	OMe	77	14c
4	Ph	OEt	94	14d
5	Me	OMe	92	14e
6	Me	OEt	88	14f

Tableau 7. Rendements isolés des pyrimidines **14a-f**.

II.3. iv. α -bromocétones

Enfin, les α -bromocétones sont de possibles partenaires de cyclisation ; ces composés induisent une réaction de cyclisation [4+1] (on parle ici d'atomes, pas d'électrons) pour former les 1*H*-imidazoles **15** (Schéma 31, Tableau 8).

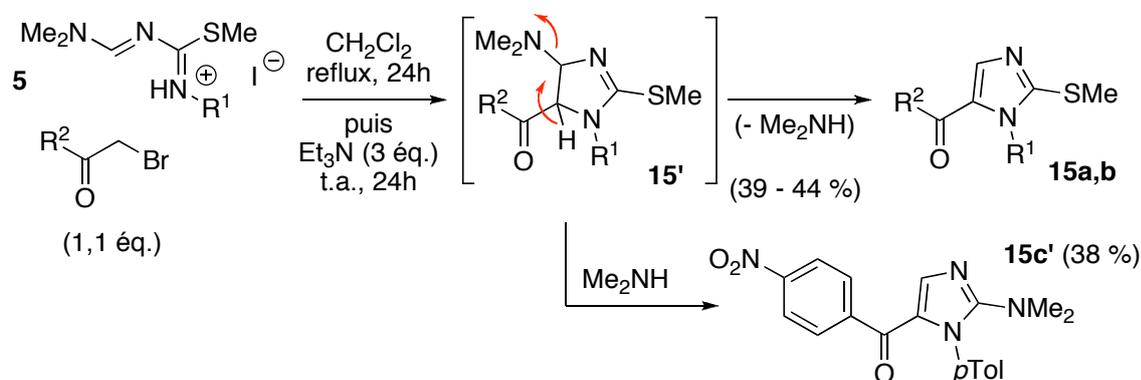


Schéma 31. Synthèse des imidazoles **15a,b** et **15c'**.

Il est intéressant de noter que la réaction du diazadiène **5c** avec la *para*-nitroacétophénone ne permet pas d'isoler le produit **15c** attendu, mais le composé **15c'** dérivant de la substitution du groupement méthylsulfanyl par la diméthylamine libérée dans le milieu. Ce phénomène, que nous n'avons pas observé lors de la formation des autres analogues, montre bien que la nature des substituants influence la réactivité de l'hétérocycle.

Entrée	R ¹	R ²	Rendement	Composé
1	<i>p</i> Tol	Ph	39	15a
2	<i>p</i> Tol	PhOMe	44	15b
3	<i>p</i> Tol	PhNO ₂	38	15c'

Tableau 8. Rendements isolés des composés **15a,b** et **15c'**.

Le mécanisme de cette réaction de cyclisation s'apparente à la voie « purement ionique » que nous avons présentée pour la synthèse des pyrimidinones **10** (Schéma 23, p. 23). L'iodure de diazadiénium **5** réagit en présence de triéthylamine avec l' α -bromocétone par le biais d'un effet « push-pull », qui conduit à l'alkylation de l'azote par substitution du brome (Schéma 32). L'intermédiaire acyclique formé est en équilibre avec une forme énolique qui peut réagir (de façon intramoléculaire) avec le carbone électrophile de l'iminium en bout de chaîne. Le cycloadduit **15'** formé évolue ensuite en imidazole par perte de diméthylamine.

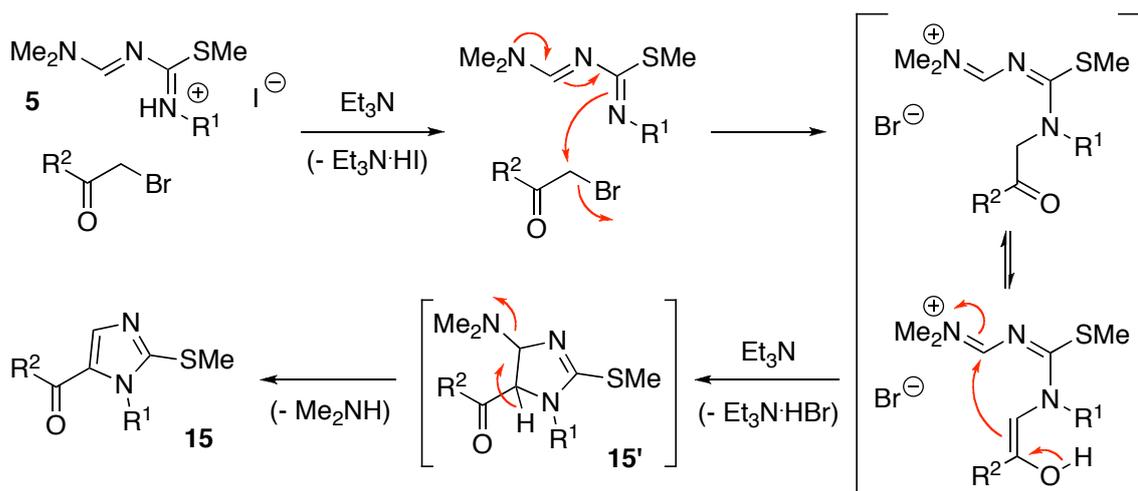


Schéma 32. Mécanisme ionique de formation des imidazoles **15**.

Conclusions

Au cours de ce premier chapitre, nous avons décrit la synthèse de plusieurs familles de pyrimidines carbonylées ou thiocarbonylées, qui sont les intermédiaires-clés de notre étude sur la formation de composés bicycliques azotés et qui constituent le matériel de base du travail exposé au chapitre 2.

Les hétérocycles pyrimidiques ont été obtenus par une réaction de cyclocondensation entre deux types d'électrophiles (iso(thio)cyanate ou chlorures d'acide carboxylique) et des enchaînements hétérodiéniques azotés (azadiène ou diazadiène) dont nous avons décrit la synthèse et montré la réactivité.

Le schéma suivant récapitule les résultats obtenus au cours de la première partie de la synthèse et indique les rendements calculés à partir des produits commerciaux (Schéma 33). Pour chacune des étapes de synthèse, les conditions opératoires ont été optimisées pour réduire au maximum les temps réactionnels et les quantités de réactifs utilisés.

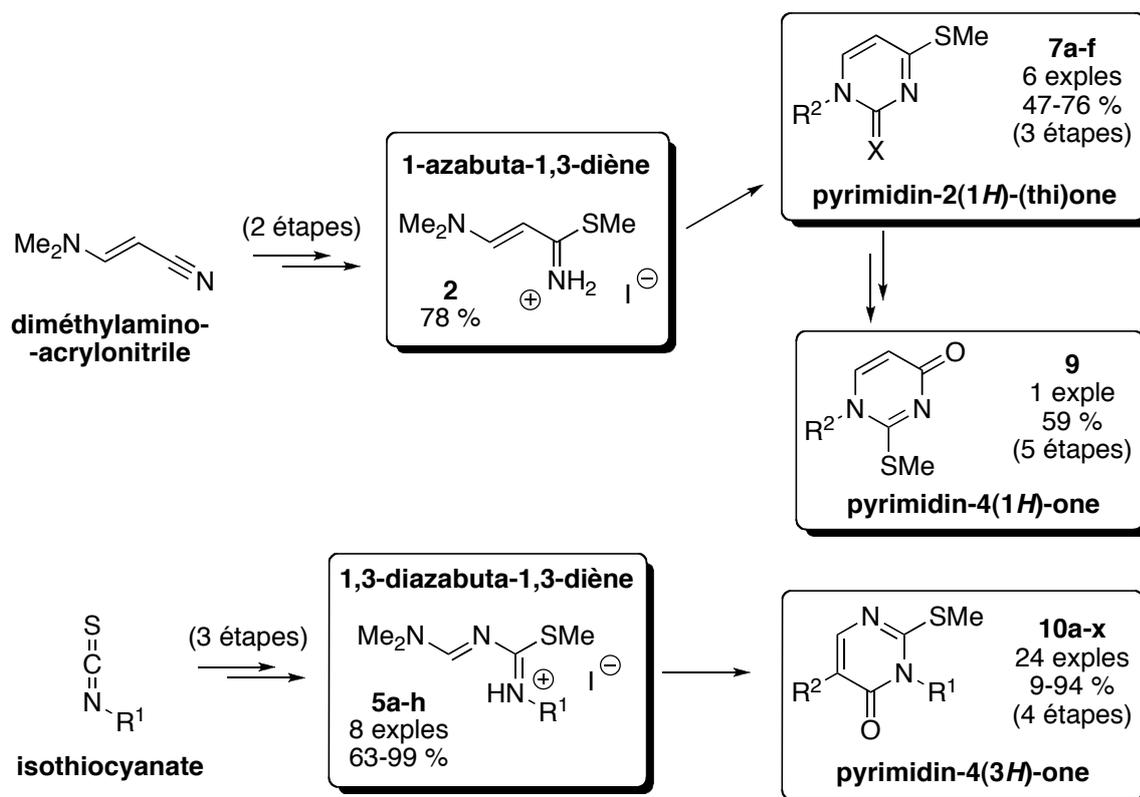


Schéma 33. Bilan de synthèse / chapitre 1.

Le 1-azabuta-1,3-diène **2** a été obtenu en deux étapes à partir d'un acrylonitrile commercial, il a permis la formation de six pyrimidin-2(1*H*)-(thi)ones **7** avec un rendement global de 47 à 76 % pour les trois étapes de synthèse.

Nous avons montré, sur un exemple, qu'il était possible de transformer les pyrimidinethiones **7** en pyrimidinones **9** en deux étapes rapides.

Les 1,3-diazabutadiènes **5**, diversement substitués, ont été obtenus en trois étapes à partir d'isothiocyanates commerciaux avec un rendement de 63 à 99 % sur l'ensemble de la séquence. Leur synthèse sur une échelle de plusieurs dizaines de grammes est possible et nous avons montré qu'ils pouvaient directement conduire à la formation des pyrimidin-4(3*H*)-ones **10** sans nécessité d'isoler les diazadiènes neutres **6** correspondant.

La synthèse de vingt-quatre analogues des pyrimidinones **10** a pu être réalisée avec un rendement global compris entre 60 et 94 % (sur quatre étapes) si l'on excepte les cas particuliers : le rendement est de 9 à 35 % pour les analogues **10r,t,w,x** pour les raisons déjà évoquées.

Les diazadiènes **5** sont également capables de réagir avec d'autres espèces électrophiles telles que les iso(thi)ocyanates, les chlorures d'acide sulfonique, les acrylates, et les α -bromocétones. La réaction de cyclisation mène alors à des squelettes hétérocycliques variés : les triazinones ou triazinethiones **11**, les thiadiazines **13**, les dihydropyrimidines **14**, et les imidazoles **15**.

L'ensemble des pyrimidines synthétisées, par la variété des substituants qu'elles portent, constitue un panel de choix pour l'étude méthodologique qui suit ; cependant tous les analogues synthétisés ne seront pas utilisés lors des travaux que nous allons présenter. Afin de ne pas multiplier les exemples nous avons sélectionné certains d'entre eux pour réaliser la suite de la synthèse de bicycles. En particulier, les analogues portant le groupement R *para*-tolyle ont été utilisés préférentiellement pour deux raisons majeures : d'une part ce sont les analogues qui ont été obtenus avec les meilleurs rendements ; d'autre part ce groupement montre des signaux caractéristiques en RMN du proton (dans le chloroforme deutéré : un singulet dans la zone 2,4 – 2,6 ppm, et un système AB dans la zone 7,0 – 8,0 ppm) qui en font un outil très pratique pour le suivi des réactions.

Chapitre 2. Synthèse de pyrimidopyrimidines

Introduction

Comme nous l'avons évoqué en introduction de ce manuscrit, la stratégie que nous avons développée pour conduire à la formation de composés bicycliques s'appuie sur la présence du groupement méthylsulfanyle sur la structure hétérocyclique.

Nous décrivons dans ce second chapitre les différentes expériences qui ont été menées à partir des pyrimidinones et pyrimidinethiones dont la préparation a été exposée dans le chapitre 1. Le principe consiste à introduire une fonction amine sur l'hétérocycle, par substitution du groupement *S*-méthyle. L'amine est ensuite fonctionnalisée en amidine, faisant ainsi apparaître un nouvel enchaînement diazadiène au sein de la structure (Schéma 34). Cette amidine sera le substrat des réactions de cyclisation.

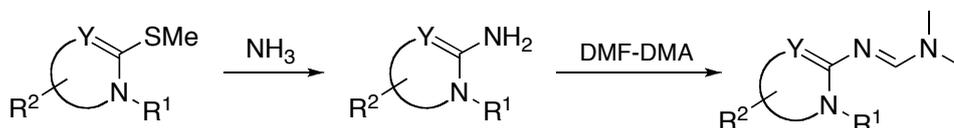


Schéma 34. Construction du nouvel enchaînement diazadiène.

Nous nous intéresserons dans ce second chapitre à la formation du squelette pyrimidopyrimidine. Au même titre que les pyrimidines monocycliques, le motif bicyclique pyrimidopyrimidique est très largement représenté dans la structure de molécules d'origine naturelle ou synthétique. Le terme « pyrimidopyrimidine » englobe plusieurs familles de composés, qui diffèrent les unes des autres par le nombre et la position relative des atomes d'azote. Cette position relative est exprimée par le terme entre crochets dans le nom de ces composés. Il existe cinq familles de pyrimidopyrimidines (Figure 5), qui sont inégalement représentées dans la littérature ; on peut les rassembler en deux catégories en fonction du nombre d'atomes d'azote qu'elles possèdent :

- *4 atomes d'azote* (2 familles) : ce sont de loin les pyrimidopyrimidines les plus courantes, il s'agit des pyrimido[4,5-*d*]pyrimidines^[29-31] et des

[29] Gebauer, M. G. ; McKinlay, C. ; Gready, J. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 719-728.

[30] Prajapati, D. ; Borah, K. J. ; Gohain, M. *Synlett* **2007**, 595-598.

[31] Sharma, P. ; Rane, N. ; Gurram, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 4185-4190.

pyrimido[5,4-*d*]pyrimidines.^[32,33] Les molécules représentées en exemple sont étudiées pour leur activité biologique antimicrobienne ou antitumorale.

- 3 atomes d'azote (3 familles) : dans ce cas l'un des atomes d'azote est commun aux deux cycles pyrimidiques, il s'agit des pyrimido[1,2-*a*]pyrimidines,^[34-37] des pyrimido[1,6-*c*]pyrimidines, et des pyrimido[1,2-*c*]pyrimidines.^[38] Ces familles montrent également un potentiel intéressant en terme d'activité biologique.

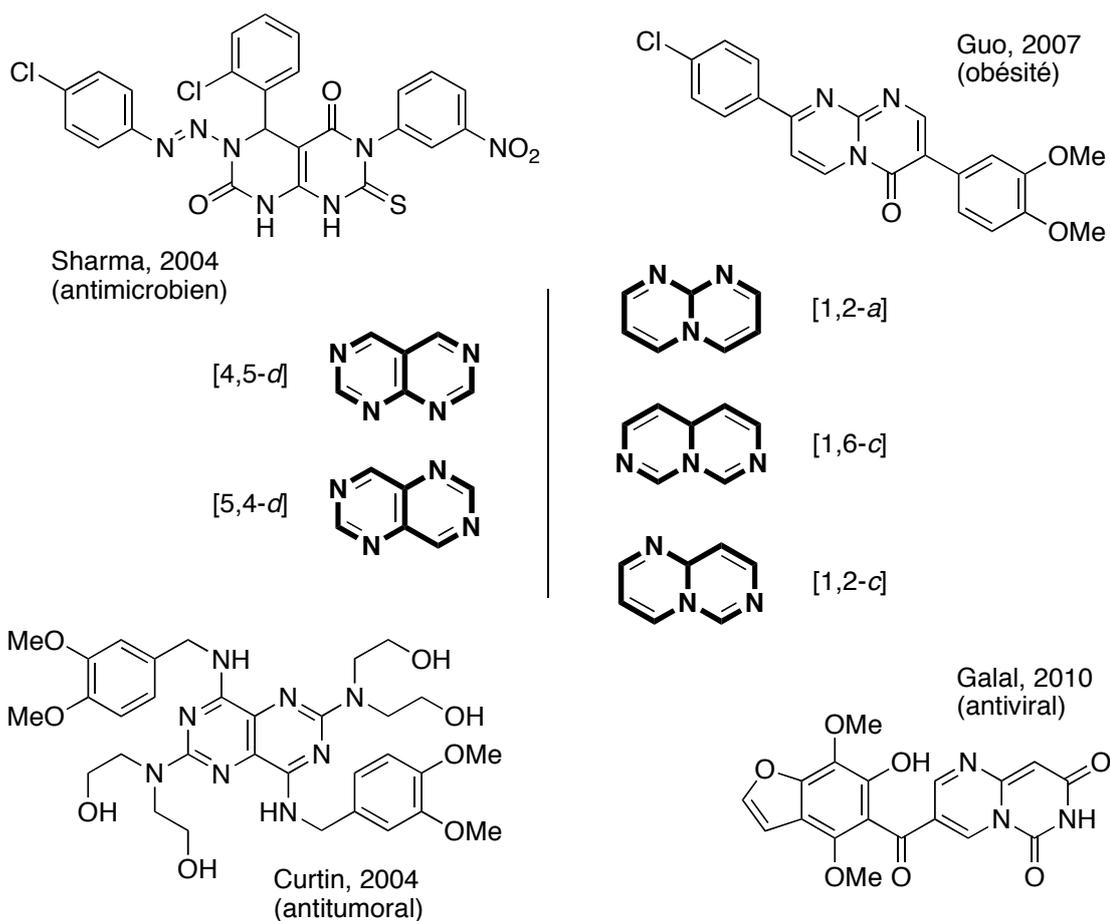


Figure 5. Squelettes des cinq familles de pyrimidopyrimidines. Exemples.

- [32] Curtin, N. J. ; Barlow, H. C. ; Bowman, K. J. ; Calvert, A. H. ; Davison, R. ; Golding, B. T. ; Huang, B. ; Loughlin, P. J. ; Newell, D. R. ; Smith, P. G. ; Griffin, R. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4905-4922.
- [33] Ghose, A. K. ; Sanghvi, Y. S. ; Larson, S. B. ; Revankar, G. R. ; Robins, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3622-3628.
- [34] Vanden Eynde, J. J. ; Hecq, N. ; Kataeva, O. ; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1785-1791.
- [35] Elliott, M. C. ; Long, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2003-2011.
- [36] Adib, M. ; Sayahi, M. H. ; Ziyadi, H. ; Bijanzadeh, H. R. ; Zhu, L. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11135-11140.
- [37] Guo, T. ; Hunter, R. C. ; Zhang, R. ; Greenlee, W. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 613-615.
- [38] Galal, S. A. ; Abd El-All, A. S. ; Hegab, K. H. ; Magd-El-Din, A. A. ; Youssef, N. S. ; El-Diwani, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3035-3046.

Parmi les familles à trois atomes d'azote, les pyrimido[1,2-*a*]pyrimidines ont fait l'objet d'un certain nombre de dépôt de brevets pour leurs propriétés thérapeutiques potentielles.^[39-42] Ces composés trouvent aussi une application en tant que ligands dans des processus catalytiques.^[43,44]

Selon la stratégie que nous présentons ici, nous devrions avoir accès à des pyrimidopyrimidines dicarboxylées isomères, qui diffèrent par la position relative des atomes d'azote, et celle des groupements carbonyle (Schéma 35). Ainsi les pyrimidinones **7**, **9** et **10** devraient respectivement conduire à la formation de **pyrimido[1,2-*c*]pyrimidine-4,6-diones**, de **pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-4,6-diones** et de **pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-diones**.

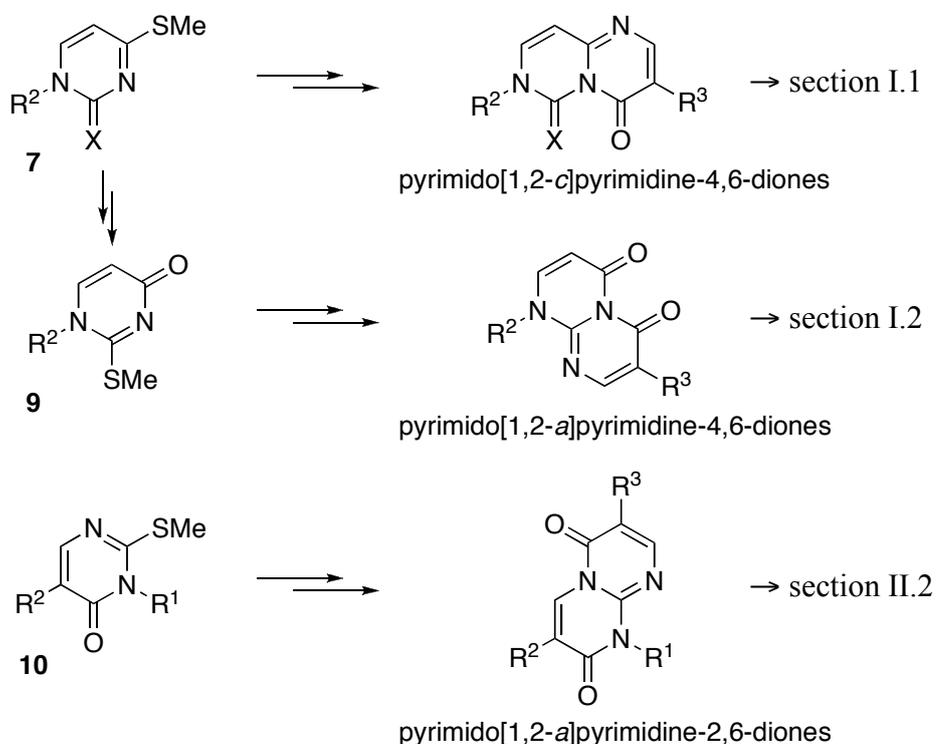


Schéma 35. Nos différentes cibles.

[39] Chereze, N. ; Lothead, A. ; Saady, M. ; Slowinsky, F. ; Yaiche, P., WO 2005/058908 A1, **2005**[40] Poitout, L. ; Brault, V., WO 2008/090286, **2008**[41] Salimbeni, A. ; Poma, D. ; Renzetti, A. ; Scolastico, C., WO 1994/17067, **1994**[42] Spohr, U. D. ; Malone, M. J. ; Mantlo, N. B. ; Zablocki, J. A., WO 1998/024780, **1998**.

[43] Coles, M. P. ; Hitchcock, P. B. *Organometallics* **2003**, 22, 5201-5211.

[44] Wild, U. ; Roquette, P. ; Kaifer, E. ; Mautz, J. ; Hubner, O. ; Wadepohl, H. ; Himmel, H. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 1248-1257.

Le groupement *S*-méthyle est souvent considéré comme un groupe partant nucléofuge, sa présence peut être à l'origine de nombreuses réactions de substitution ou assimilées comme telles (Schéma 36) ; nous allons illustrer cette propriété par des exemples issus de la littérature. Les substrats hétérocycliques de toutes ces réactions de « substitution » peuvent être très variés, allant de structures monocycliques simples comme les pyridines ou les pyrimidines à des structures polycycliques plus complexes de type ptéridine, quinazoline, purine, etc...

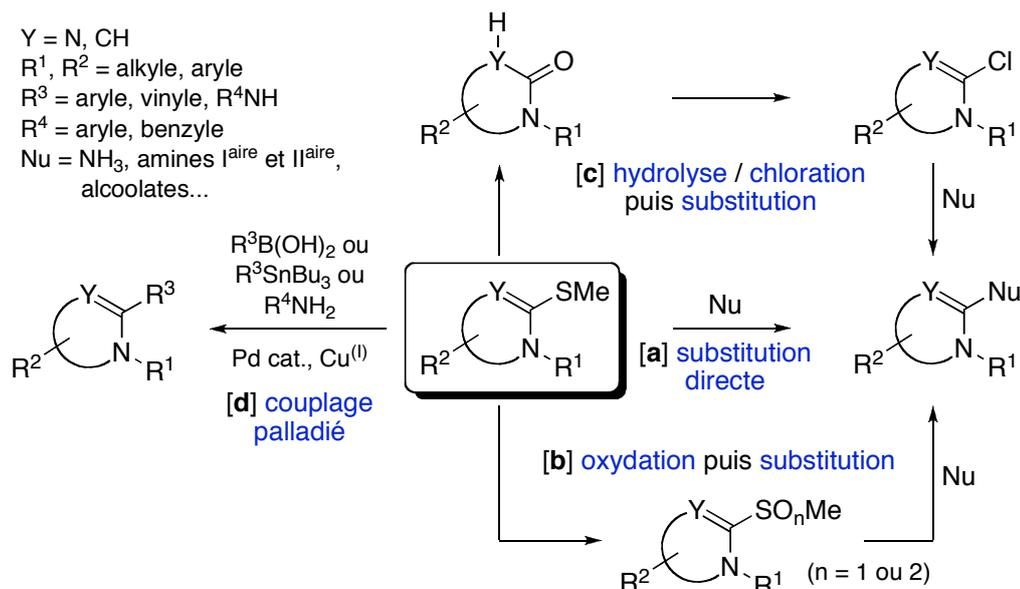


Schéma 36. « Substitution » du *S*-méthyle : plusieurs stratégies possibles.

La substitution directe (Schéma 36, [a]) de ce groupement par différents nucléophiles conduit souvent à des structures hétérocycliques variées avec de bons rendements. Ainsi de nombreux travaux font état de réactions de substitution nucléophile du groupement méthylsulfanyl par de l'ammoniac,^[45] par de l'hydrazine,^[46] ou par des amines primaires et secondaires,^[47-50] permettant la formation d'une nouvelle liaison carbone-hétéroatome (Schéma 37).

[45] Peters, J. U. ; Lubbers, T. ; Alanine, A. ; Kolczewski, S. ; Blasco, F. ; Steward, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 256-261.

[46] Khodair, A. I. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 1157-1173.

[47] Briel, D. ; Drescher, S. ; Dobner, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 841-846.

[48] Drescher, S. ; Ramsbeck, D. ; Briel, D. ; Dobner, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 757-763.

[49] Novakov, I. A. ; Orlinson, B. S. ; Mai, A. ; Artico, M. ; Rotili, D. ; Navrotskii, M. B. ; Gordeeva, E. A. ; Savel'ev, E. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 773-776.

[50] Peters, J. U. ; Lubbers, T. ; Alanine, A. ; Kolczewski, S. ; Blasco, F. ; Steward, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 262-266.

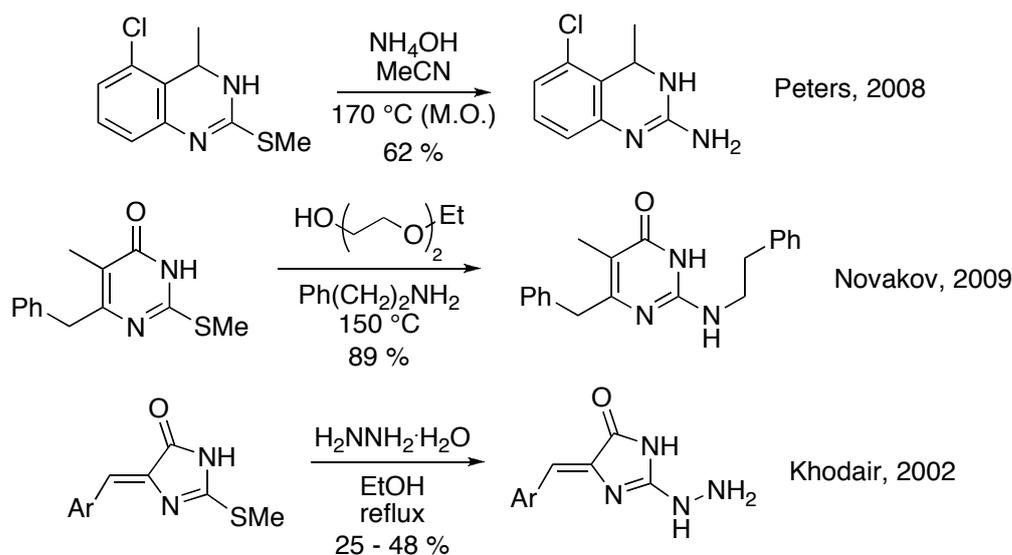


Schéma 37. Exemples de substitution directe.

Néanmoins, ce caractère nucléofuge est dans certains cas assez peu marqué, et semble être dépendant à la fois de la nature de l'hétérocycle, de la position du groupement alkylsulfanyl, et de la nature et de la position des éventuels substituants présents sur l'hétérocycle. En tout état de cause, la capacité du groupement *S*-méthyle à être ou non un bon groupe partant est un comportement qui semble *a priori* difficile à prédire. Lorsque ce caractère ne s'exprime pas, une activation préalable du groupement méthylsulfanyl s'avère alors nécessaire afin d'augmenter l'électrophilie du carbone qui le porte.

Parmi les différents modes d'activation possibles dont fait état la littérature, le recours à l'oxydation du sulfure en sulfoxyde ou en sulfone est la méthode la plus employée (Schéma 36, [b]). Celle-ci peut être réalisée par des oxydants divers tels que l'eau oxygénée,^[51,52] l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (*m*-CPBA),^[53-55] le peroxomonosulfate de potassium (KHSO₅, nom commercial : oxone[®] ou caroate[®]),^[56] le permanganate de

[51] Briel, D. ; Pohlers, D. ; Uhlig, M. ; Vieweg, S. ; Scholz, G. H. ; Thormann, M. ; Hofmann, H. *J. J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1849-1854.

[52] Hwang, B. H. ; Park, S. H. ; Choi, E. B. ; Pak, C. S. ; Lee, H. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6698-6704.

[53] Badarau, E. ; Suzenet, F. ; Finaru, A. L. ; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3619-3627.

[54] Crawford, J. A. ; Fraser, W. ; Ramsden, C. A. *Synthesis* **2009**, 1271-1278.

[55] Chen, J. J. ; Thakur, K. D. ; Clark, M. P. ; Laughlin, S. K. ; George, K. M. ; Bookland, R. G. ; Davis, J. R. ; Cabrera, E. J. ; Easwaran, V. ; De, B. ; Zhang, Y. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5633-5638.

[56] Abad, J.-L. ; Gaffney, B. L. ; Jones, R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6575-6582.

potassium^[57,58] ou encore le diméthylidioxirane (DMDO).^[59-61] La substitution du groupement méthylsulfinyle (sulfoxyde) ou méthylsulfonyl (sulfone) peut alors être réalisée par divers nucléophiles azotés (ammoniac, amines primaires et secondaires, azotures) ou par des alcoolates (Schéma 38).

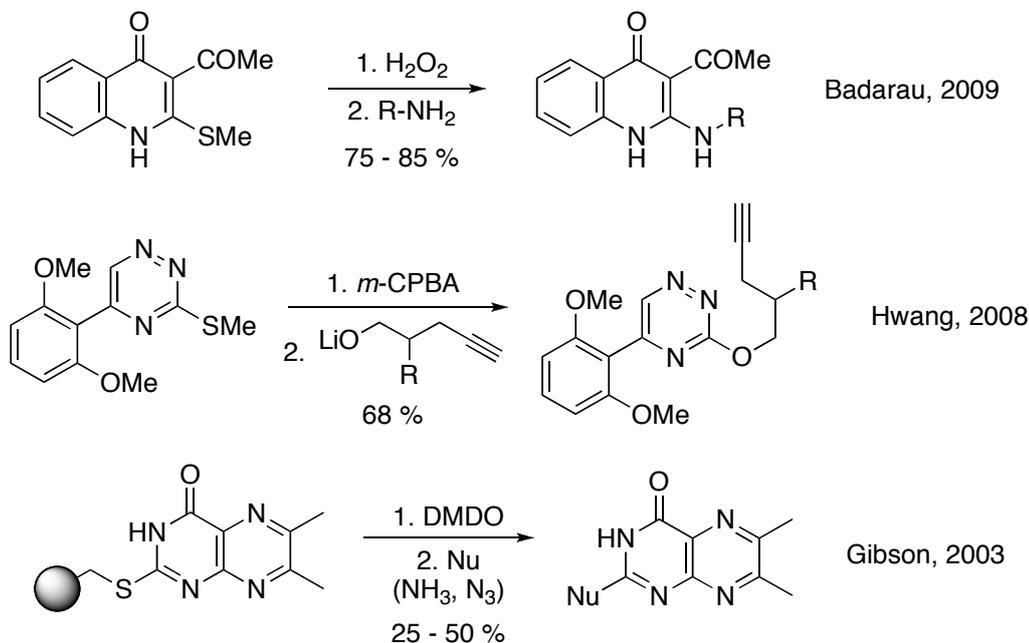


Schéma 38. Exemples de substitution après oxydation.

Il existe encore d'autres stratégies qui correspondent formellement à une substitution du groupement *S*-méthyle. Parmi celles-ci on peut citer celle qui consiste à remplacer le groupement méthylsulfonyl par un halogène (chlore) afin de favoriser une autre substitution ultérieure (Schéma 36, [c]) ; l'introduction du chlore est réalisée par une séquence hydrolyse / chloration par le trichlorure de phosphore POCl₃ (Schéma 39).^[62,63] Le chlore peut alors être substitué par des amines, des dérivés organométalliques, etc...

- [57] Karczmarzyk, Z. ; Mojzych, M. ; Rykowski, A. *J. Mol. Struct.* **2007**, *829*, 22-28.
 [58] Mojzych, M. ; Rykowski, A. *Heterocycles* **2007**, *71*, 2449-2456.
 [59] Gibson, C. L. ; La Rosa, S. ; Suckling, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1909-1918.
 [60] D'Accolti, L. ; Fusco, C. ; Annese, C. ; Rella, M. R. ; Turteltaub, J. S. ; Williard, P. G. ; Curci, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8510-8513.
 [61] Kikelj, V. ; Grosjean, S. ; Meslin, J.-C. ; Julienne, K. ; Deniaud, D. *Synthesis* **2010**, 2811-2815.
 [62] Lu, Y. L. ; Xiang, T. J. ; Bartberger, M. D. ; Bernard, C. ; Bostick, T. ; Huang, L. ; Liu, L. B. ; Siegmund, A. ; Sukay, G. ; Guo, G. ; Elipe, M. S. ; Tormos, W. ; Dominguez, C. ; Koch, K. ; Burgess, L. E. ; Basil, T. C. ; Ibrahim, P. ; Hummel, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11714-11723.
 [63] Zhang, D. ; Sham, K. ; Cao, G.-Q. ; Hungate, R. ; Dominguez, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8901-8903.

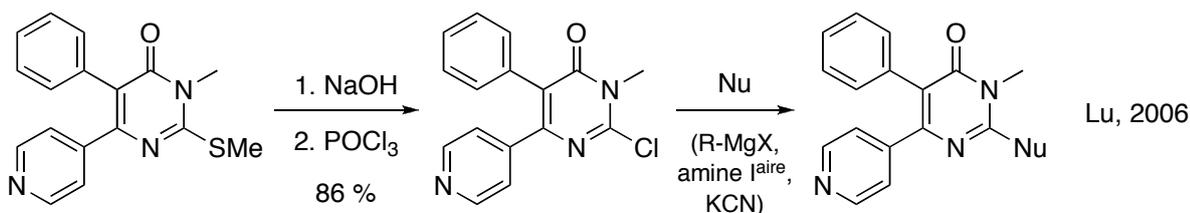


Schéma 39. Exemple pour la séquence chloration / substitution.

Enfin, les groupements alkylsulfanyles (dont le *S*-méthyle) peuvent également être utilisés comme substrats dans des réactions de couplages palladiés (Stille, Suzuki, Sonogashira, Buchwald-Hartwig) en remplacement des habituels dérivés halogénés ou triflates, permettant ainsi la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone ou carbone-azote (Schéma 36, [d]). Plusieurs groupes de recherche s'intéressent à cette thématique depuis une dizaine d'années. Les travaux de Liebeskind^[64,65] décrivent la mise au point d'un système catalytique efficace permettant le couplage entre des hétérocycles portant un groupement alkylsulfanyle et des acides boroniques, en présence de palladium et de cuivre (I) (Schéma 40).

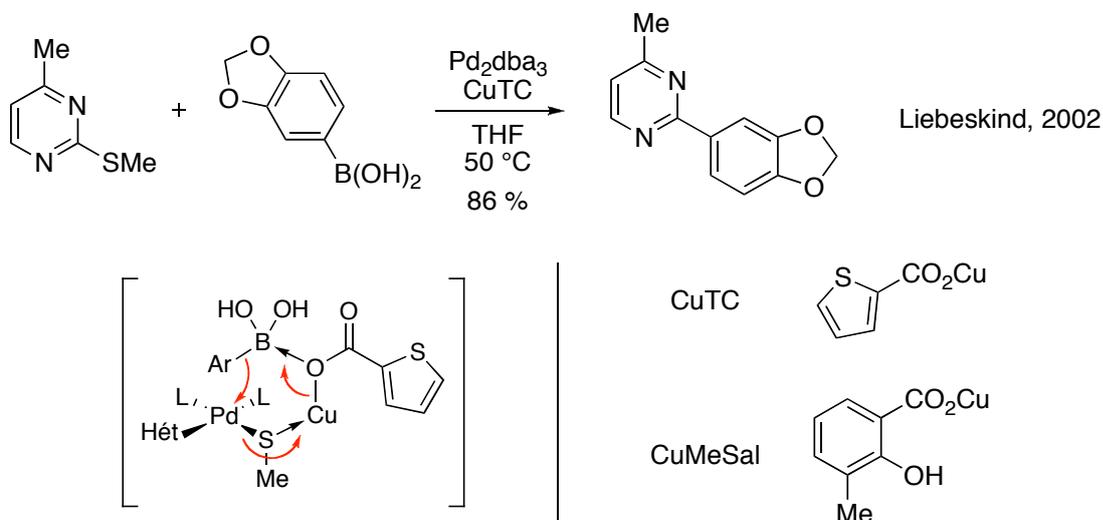


Schéma 40. Couplage de Liebeskind-Strogl.

Le dérivé de cuivre utilisé ici est le 2-thiophénecarboxylate de cuivre (I) (CuTC) ; ce réactif joue un double rôle qui favorise l'étape de transmétallation : polarisation de la liaison Pd-S par le cuivre d'une part, et activation de l'acide boronique par le carboxylate d'autre

[64] Liebeskind, L. S. ; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, 4, 979-981.

[65] Kusturin, C. ; Liebeskind, L. S. ; Rahman, H. ; Sample, K. ; Schweitzer, B. ; Srogl, J. ; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4349-4352.

part. Le 3-méthylsalicylate de cuivre (I) (CuMeSal, Schéma 40), dont les propriétés sont similaires à celles du CuTC, est un autre dérivé de cuivre (I) utilisé pour ce type de réactions.

A la suite de ces travaux, les équipes de Suzenet,^[66-68] de Routier,^[69,70] et de Van der Eycken,^[71,72] notamment, ont développé des réactions de couplage impliquant des hétérocycles *S*-méthylés et des dérivés stannilés, acétyléniques ou aminés (Schéma 41).

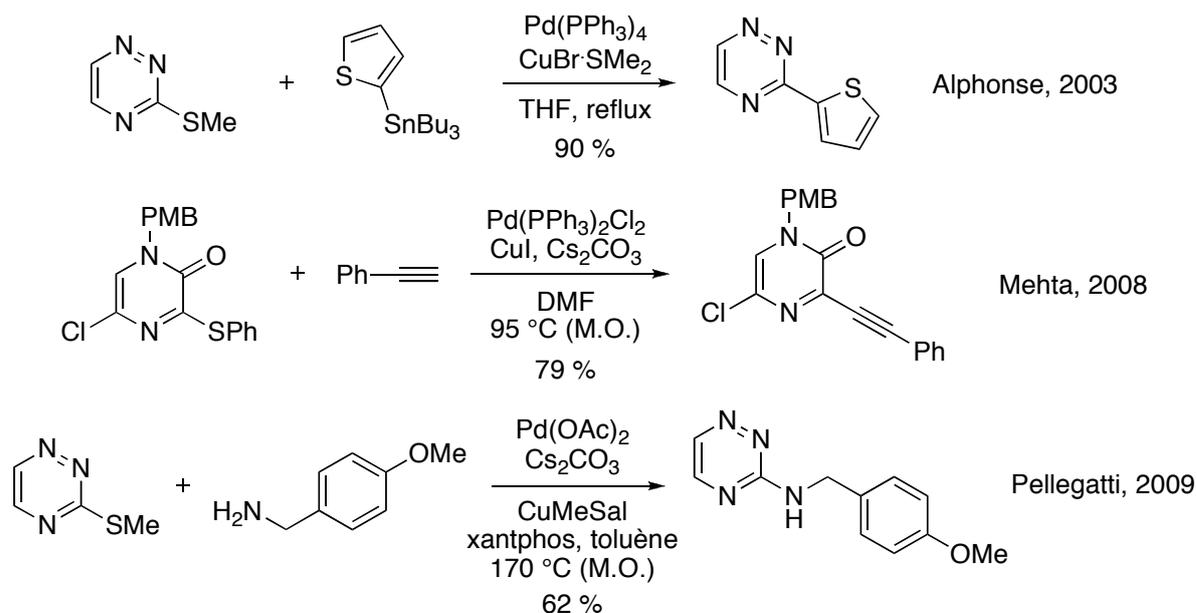


Schéma 41. Exemples de couplages palladiés.

[66] Alphonse, F. A. ; Suzenet, F. ; Keromnes, A. ; Leuret, B. ; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-805.

[67] Silva, S. ; Tardy, S. ; Routier, S. ; Suzenet, F. ; Tatibouet, A. ; Rauter, A. P. ; Rollin, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5583-5586.

[68] Silva, S. ; Sylla, B. ; Suzenet, F. ; Tatibouet, A. ; Rauter, A. P. ; Rollin, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 853-856.

[69] Pellegatti, L. ; Vedrenne, E. ; Leger, J. M. ; Jarry, C. ; Routier, S. *Synlett* **2009**, 2137-2142.

[70] Pellegatti, L. ; Vedrenne, E. ; Leger, J. M. ; Jarry, C. ; Routier, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4383-4389.

[71] Mehta, V. P. ; Sharma, A. ; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1147-1150.

[72] Mehta, V. P. ; Sharma, A. ; Van Hecke, K. ; Van Meervelt, L. ; Van der Eycken, E. D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2382-2388.

I. Pyrimidine-2(1*H*)-(thi)ones et pyrimidine-4(1*H*)-ones

A partir des pyrimidine(thi)ones **7**, puis des pyrimidinones **9** qui en dérivent, nous allons décrire les travaux réalisés en vue de l'obtention de bicycles pyrimidopyrimidiques.

I. 1. *Pyrimido*[1,2-*c*]pyrimidine-4,6-diones

La première étape consiste à substituer le groupement méthylsulfanyle par un groupement amino. Il n'est pas nécessaire ici d'activer au préalable le groupement *S*-méthyle, et la réaction est effectuée à 60 °C en tube scellé dans une solution d'ammoniac dans le méthanol (solution commerciale, 7 M) (Schéma 42). L'aminopyrimidinone **16** obtenue réagit ensuite avec le DMF-DMA dans une réaction de condensation qui conduit à la formation de la formamidine **17** correspondante, avec de bons rendements.

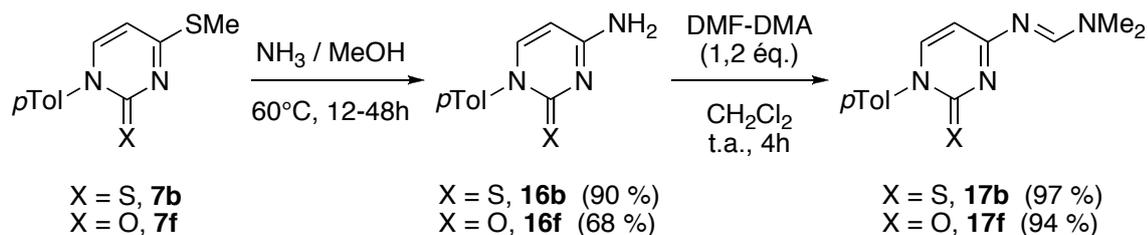


Schéma 42. Synthèse des composés **16b,f** et **17b,f**.

L'introduction de la fonction amidine en position 4 de l'hétérocycle fait apparaître au sein même de la structure un enchaînement diazadiène que nous souhaitons voir réagir avec un chlorure d'acide pour former la pyrimido[1,2-*c*]pyrimidine-4,6-dione attendue (Schéma 43). Les différentes tentatives ont été menées en faisant varier la nature du solvant (dichlorométhane, acétonitrile), la substitution du chlorure d'acide (R = H, Ph, OMe, CO₂Me), le rapport stœchiométrique (de 2 à 10 équivalents de chlorure d'acide), la température (de 20 °C à 80 °C) et le mode d'activation (activation thermique traditionnelle ou irradiation micro-onde). Malheureusement, quelles que soient les conditions réactionnelles mises en œuvre, le composé **17** est parfaitement inerte vis-à-vis des chlorures d'acide carboxylique et il est récupéré de façon quantitative en fin de réaction.

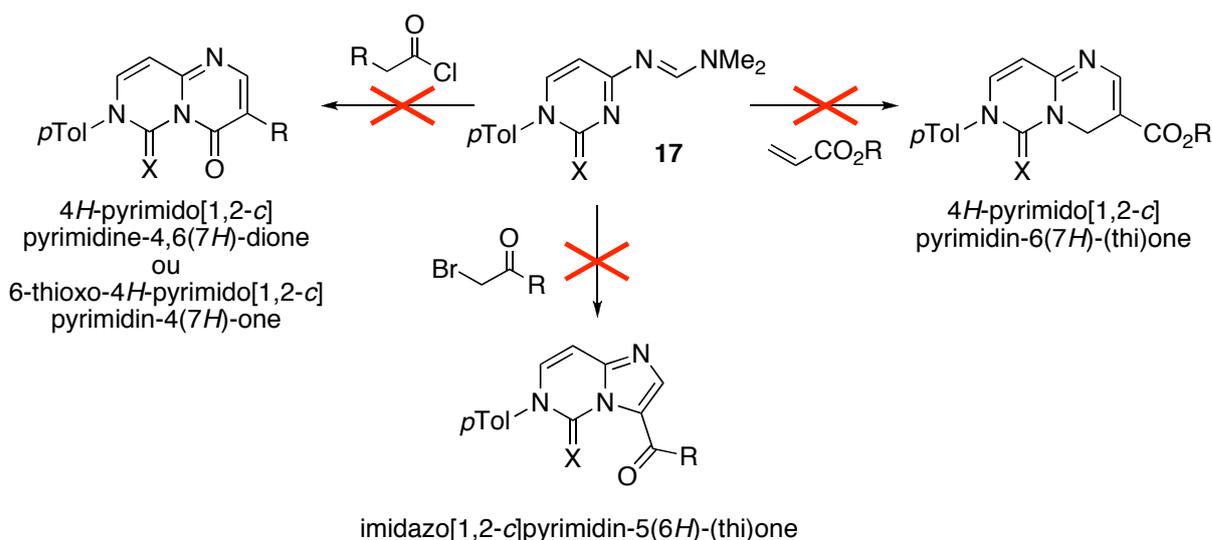


Schéma 43. Diverses tentatives de cyclisation à partir du composé **17**.

D'autres tentatives de cyclisation ont été réalisées, en opposant cette fois le composé **17** à des électrophiles de type acrylate ou α -bromocétone. Là encore, la formamidine se révèle être parfaitement inerte. Ce manque de réactivité est peut-être dû à la présence du groupement (thio)carbonyle en position 2, dont la proximité avec l'azote du diazadiène désactiverait le caractère nucléophile de cet enchaînement (Schéma 44).

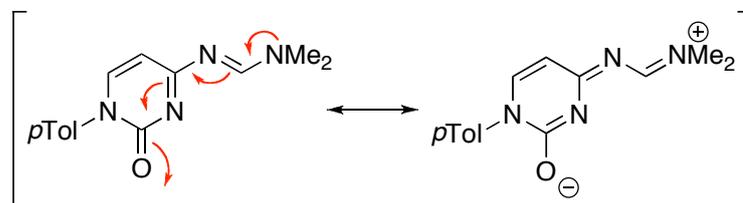


Schéma 44. Désactivation par délocalisation électronique.

Devant ces échecs, nous avons abandonné cette voie de synthèse pour porter notre attention aux autres structures pyrimidiques.

1. 2. *Pyrimido*[1,2-*a*]pyrimidine-4,6-diones

Nous avons vu que la pyrimidinethione **7b** pouvait être facilement convertie, en deux étapes, en pyrimidinone **9**. Ce composé est alors soumis aux mêmes conditions réactionnelles que précédemment afin d'introduire une fonction amine en position 2 de l'hétérocycle

(Schéma 45). Dans ce cas, que l'on opère en tube scellé dans une solution de méthanol ammoniacal, ou bien par bullage d'ammoniac gazeux dans le toluène, le composé **9** n'est pas sensible à la substitution et est entièrement récupéré après évaporation du solvant.

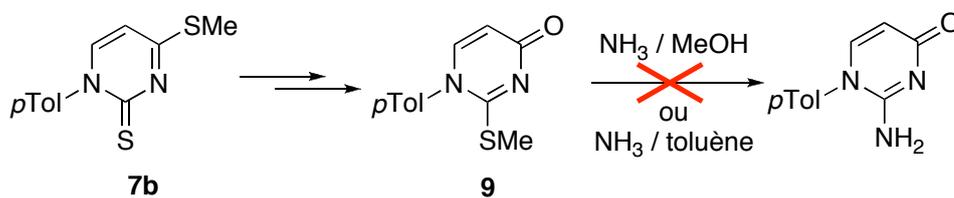


Schéma 45. Tentatives de substitution par l'ammoniac.

Nous avons mentionné en introduction de ce chapitre plusieurs méthodes d'activation du groupement *S*-méthyle. Afin de rendre possible cette réaction de substitution, nous avons eu recours à l'oxydation du sulfure en sulfoxyde ou en sulfone, ce qui a pour effet d'augmenter le caractère électrophile du carbone qui porte cette fonction.

Les oxydants que nous avons utilisés sont le *m*-CPBA, l'oxone[®] et le diméthyldioxirane (DMDO).^[73-75] Nous ne reviendrons pas sur l'utilisation du *m*-CPBA qui est un réactif usuel en chimie organique, mais les deux autres oxydants mentionnés méritent un rappel avant la présentation des résultats obtenus.

I.2. i. L'oxone[®]

L'oxone[®] – également connu sous l'appellation caroate[®] – est un réactif oxydant inorganique composé d'un triple sel de peroxomonosulfate de potassium (KHSO₅, espèce active), de sulfate et d'hydrogénosulfate de potassium (K₂SO₄ et KHSO₄). L'espèce active correspond au sel de potassium de l'acide de Caro (H₂SO₅). Il a été initialement préparé au début des années 1900 dans un rapport 1 KHSO₅ / 7 KHSO₄ / 2 K₂SO₄ par addition d'acide sulfurique concentré puis de sulfate de potassium sur du persulfate de potassium (K₂S₂O₈). Ce réactif, instable et potentiellement explosif, devait être à l'origine préparé immédiatement avant son utilisation. Afin d'en faciliter et d'en sécuriser l'emploi, sa formulation

[73] Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, 89, 1187-1201.

[74] Renz, M. ; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.

[75] Caron, S. ; Dugger, R. W. ; Ruggeri, S. G. ; Ragan, J. A. ; Ripin, D. H. B. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2943-2989.

commerciale actuelle est une poudre blanche stable de composition 2 KHSO_5 / 1 KHSO_4 / 1 K_2SO_4 .

L'oxone[®] est un réactif nucléophile, utilisé en chimie organique en tant qu'agent d'oxydation de composés électrophiles ou déficients en électrons comme des oléfines désactivées, ou des fonctions carbonyles ou imines, conduisant alors respectivement à la formation d'époxydes, de dioxiranes ou d'oxaziridines. Bien que de nature nucléophile, c'est un réactif qui est également capable d'oxyder d'autres entités nucléophiles comme les thioéthers.^[76]

L'un des inconvénients majeurs de ce réactif est sa faible solubilité dans les solvants organiques usuels, il nécessite souvent l'addition d'eau comme co-solvant ce qui est un frein pour toutes sortes de réactions. Afin d'en améliorer la solubilité, certains auteurs proposent de remplacer le contre-ion potassium : l'addition d'oxone[®] en milieu acide sur diverses amines a alors conduit à la formation de persulfates d'ammonium plus solubles que l'oxone[®], mais dont le caractère nucléophile a été atténué.^[77]

I.2. ii. Le diméthyl-dioxirane (DMDO)

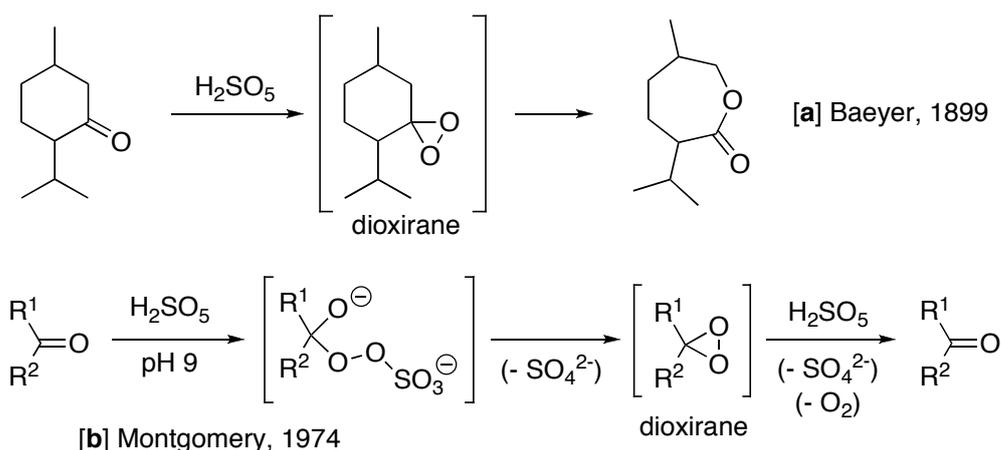
Bien que le terme « dioxirane » apparaisse pour la première fois dans la littérature à la fin du XIX^{ème} siècle, il a fallu attendre les années 1970 pour voir les premières études relatives à cette famille de composés. Baeyer et Villiger ont décrit en 1899 la réaction qui porte désormais leurs noms,^[78] en postulant l'existence d'un intermédiaire dioxirane lors de la conversion d'une cétone cyclique en lactone (Schéma 46, [a]) par l'acide monoperoxy-sulfurique (H_2SO_5). Montgomery, en 1974, fait état de la dégradation de cet acide par certaines cétones,^[79] et propose à son tour la formation d'un composé de type dioxirane afin de rationaliser ses observations (Schéma 46, [b]).

[76] Greenhalgh, R. P. *Synlett* **1992**, 235-236.

[77] Adamo, M. F. A. ; Aggarwal, V. K. ; Sage, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8317-8318.

[78] Baeyer, A. ; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625-3633.

[79] Montgomery, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7820-7821.


 Schéma 46. Intermédiaires *dioxiranes*.

Ce sont les travaux complémentaires de Curci, de Corey, de Murray et d'Adam au cours des années 1980 qui ont ouvert la voie à l'usage du diméthyl-dioxirane en synthèse organique en tant qu'agent d'oxydation. Curci a d'abord mis en évidence la formation de diméthyl-dioxirane *in situ* à partir d'un mélange oxone[®] (KHSO₅) / acétone / eau en milieu basique.^[80] Consécutivement à ces travaux, la préparation de ce réactif a été simplifiée par Corey par simple ajout d'une solution tampon de NaHCO₃, ce qui évite l'addition régulière d'une base au cours de la réaction.^[81] Par la suite, Murray a mis au point une méthode permettant d'isoler le DMDO en solution dans l'acétone par distillation sous pression réduite, à une concentration comprise entre 0,04 et 0,185 mol.L⁻¹.^[82] Les conditions opératoires ont finalement été optimisées par Adam au début des années 1990,^[83,84] ce sont les conditions que nous avons utilisées (Schéma 47), elles permettent notamment une bonne reproductibilité de l'expérience avec une concentration comprise entre 0,07 et 0,10 mol.L⁻¹.

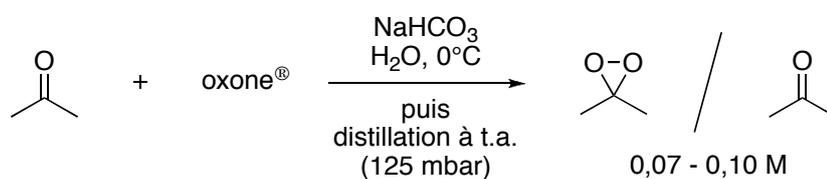


Schéma 47. Synthèse du DMDO.

[80] Curci, R. ; Fiorentino, M. ; Troisi, L. ; Edwards, J. O. ; Pater, R. H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758-4760.

[81] Corey, P. F. ; Ward, F. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1925-1926.

[82] Murray, R. W. ; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.

[83] Adam, W. ; Bialas, J. ; Hadjarapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377-2377.

[84] Adam, W. ; Chan, Y. Y. ; Cremer, D. ; Gauss, J. ; Scheutzow, D. ; Schindler, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2800-2803.

Si l'on considère maintenant la réactivité du DMDO, les différentes études menées par les groupes que nous avons cités s'accordent à définir ce composé comme un oxydant électrophile,^[85] particulièrement efficace lors des réactions d'oxydation d'hétéroatomes – dont le soufre – ou d'insaturations riches en électrons. Par ailleurs, ce réactif est également capable d'oxyder des oléfines pauvres en électrons, ce qui rend compte de la grande réactivité de cet oxydant. Le DMDO constitue donc un réactif de choix pour toutes sortes de réactions impliquant un « transfert d'oxygène » (Schéma 48).^[60,86,87]

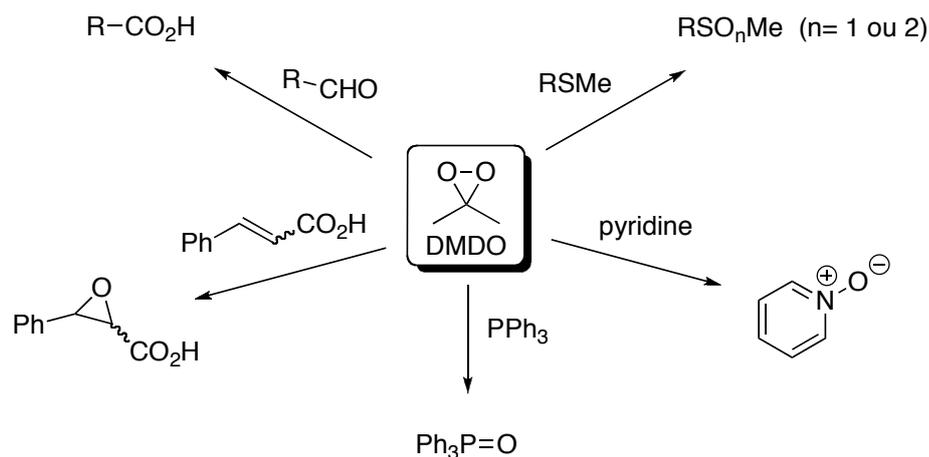


Schéma 48. Diverses réactions d'oxydation par le DMDO.

I.2. iii. Présentation des résultats

L'oxydation a donc été réalisée par le *m*-CPBA et par l'oxone[®]. Dans ces conditions le produit d'oxydation (sulfoxyde ou sulfone) se forme probablement mais la présence d'eau dans le milieu, inhérente à ce genre de réactifs, conduit à sa substitution et seul le produit d'hydrolyse dicarboxylé **18** est isolé en fin de réaction (Schéma 49).

[85] Annese, C. ; D'Accolti, L. ; Dinoi, A. ; Fusco, C. ; Gandolfi, R. ; Curci, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1197-1204.

[60] D'Accolti, L. ; Fusco, C. ; Annese, C. ; Rella, M. R. ; Turteltaub, J. S. ; Williard, P. G. ; Curci, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8510-8513.

[86] Murray, R. W. ; Jeyaraman, R. ; Pillay, M. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 746-748.

[87] Gaggero, N. ; D'Accolti, L. ; Colonna, S. ; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5559-5562.

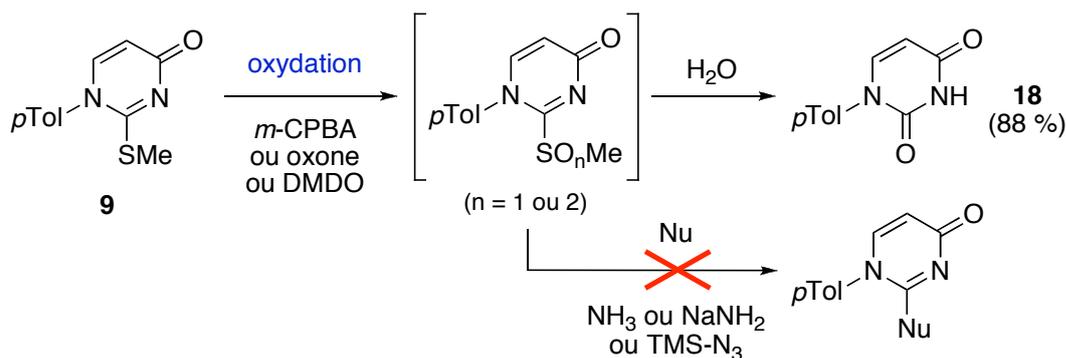


Schéma 49. Oxydation de la pyrimidinone 9.

C'est pour nous affranchir de cette réaction d'hydrolyse que nous avons été amenés à utiliser le DMDO comme oxydant, que l'on peut obtenir de façon anhydre par distillation (Schéma 47, p. 48). Hélas, dans le cas présent et dans ces conditions, si la sulfone a été obtenue (sans être isolée) elle reste trop réactive et subit l'hydrolyse lors de la mise en œuvre de la réaction de substitution par l'ammoniac. Toutes les expériences réalisées en vue de piéger la sulfone par un nucléophile (ammoniac, amidure de sodium, azotures) immédiatement après sa formation se sont soldées par des échecs, et aucun produit de substitution n'a pu être isolé.

II. Pyrimidine-4(3*H*)-ones

II. 1. Substitution du groupement *S*-méthyle

II.1. i. Substitution directe

Selon un processus désormais classique, l'introduction d'un groupement amino en lieu et place du groupe méthylsulfanyle est effectuée en tube scellé, dans une solution de méthanol ammoniacal. Nous avons déjà mentionné les différences de réactivité observées, tant dans la littérature que dans nos travaux, lors de cette étape de substitution. Elles se confirment dans le cas présent, puisque seuls les analogues portant un groupement R^2 électro-attracteur ont permis l'obtention des aminopyrimidinones **19** correspondantes par substitution directe du *S*-méthyle (Schéma 50). Ainsi les composés **19a,b** ($R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$) et **19c** ($R^2 = \text{CF}_3$) ont pu être isolés, avec de bons rendements.

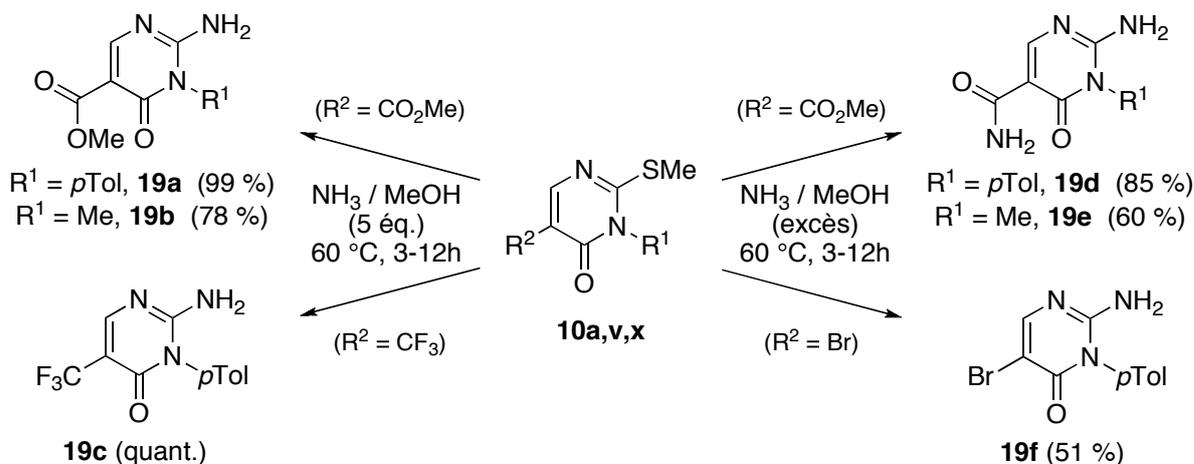


Schéma 50. Synthèse des 2-aminopyrimidinones **19a-f**.

Par ailleurs, l'utilisation d'un large excès d'ammoniac par rapport au substrat (plus de 100 équivalents au lieu de 5 équivalents) a conduit à la formation des composés **19d** et **19e**, pour lesquels le groupement carboxylate de méthyle ($R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$) a été transformé en carboxamide ($R^2 = \text{CONH}_2$). Cette synthèse présente l'intérêt d'être contrôlable par la stœchiométrie de la réaction et permet en outre l'introduction d'un nouveau groupement R^2 dans notre étude.

Les résultats obtenus à partir de l'analogue halogéné **10x** ($R^2 = \text{Br}$) sont intéressants, dans la mesure où ils expriment bien le caractère « ambident » de ce groupement, à la fois donneur mésomère et attracteur inductif. [On se rappelle les règles de Holleman qui régissent la polysubstitution lors des réactions de substitution électrophile aromatique (SEAr), où la présence de substituants halogénés oriente la substitution en *ortho* et *para* (donneur mésomère), mais désactive le cycle (attracteur inductif)]. Dans notre cas la substitution nucléophile directe du groupement *S*-méthyle par l'ammoniac est possible mais la réaction est lente ou incomplète et n'a permis d'isoler l'aminopyrimidine **19f** qu'à hauteur de 51 %.

Les analogues portant des groupements R^2 non électro-attracteurs sont en revanche parfaitement inertes dans ces conditions. L'activation du groupement méthylsulfanyle par oxydation a alors été entreprise.

II.1. ii. Substitution après oxydation

Comme dans le paragraphe précédent (section I.2. iii, p. 49) – et sans réelle surprise – l'utilisation de *m*-CPBA ou d'oxone[®] n'a conduit qu'à l'obtention des « produits d'hydrolyse » dicarboxylés, les pyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-diones **20** (Schéma 51, Tableau 9).

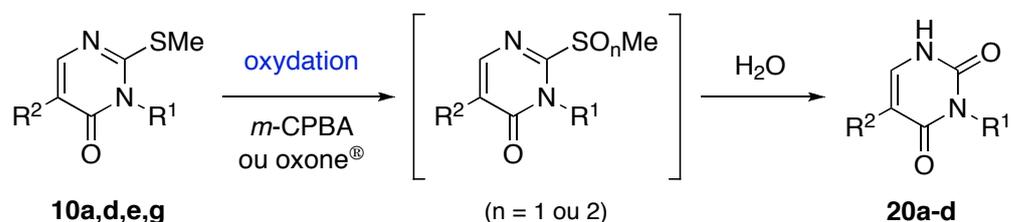


Schéma 51. Formation des pyrimidines dicarboxylées **20a-d**.

Entrée	R ¹	R ²	Rendement	Composé
1	<i>p</i> Tol	CO ₂ Me	94	20a
2	<i>p</i> Tol	OMe	81	20b
3	<i>p</i> Tol	Me	83	20c
4	Me	H	76	20d

Tableau 9. Rendements isolés des pyrimidine-2,4-diones **20a-d**.

Enfin, l'utilisation du DMDO comme oxydant anhydre a permis la formation du produit d'oxydation et les sulfones **21g-j** ont pu être isolées et caractérisées (Schéma 52, Tableau 10).

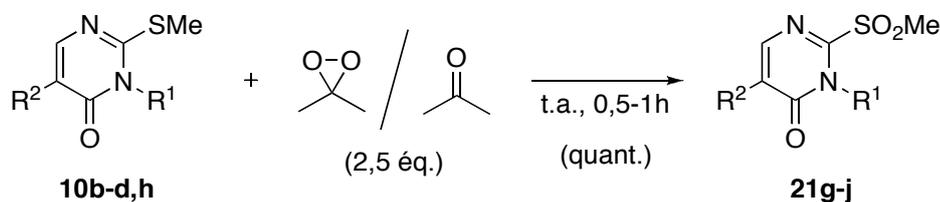


Schéma 52. Synthèse des sulfones **21g-j** par le DMDO.

Entrée	R ¹	R ²	Rendement	Composé
1	<i>p</i> Tol	H	100	21g
2	<i>p</i> Tol	Ph	100	21h
3	<i>p</i> Tol	OMe	100	21i
4	Me	Ph	100	21j

Tableau 10. Rendements isolés des sulfones **21g-j**.

La réaction est obligatoirement menée avec 2,5 équivalents d'oxydant par rapport au substrat afin d'obtenir la sulfone de façon univoque. D'abord parce que les expériences ont montré qu'à la différence de la sulfone, le sulfoxyde correspondant n'est pas suffisamment activé et ne permet pas de mener à bien la réaction de substitution. Ensuite parce que l'utilisation d'un ratio oxydant / substrat inférieur à 2 / 1 conduit à un mélange de composés (Schéma 53) : l'emploi d'1 équivalent d'oxydant entraîne une conversion incomplète du substrat et conduit à un mélange équimolaire du produit de départ, du sulfoxyde et de la sulfone (Tableau 11, entrée 1), tandis que l'utilisation de 1,5 équivalents de DMDO aboutit à la disparition du produit de départ au profit des deux composés oxydés dans un rapport de 2 / 1 en faveur de la sulfone (entrée 2).

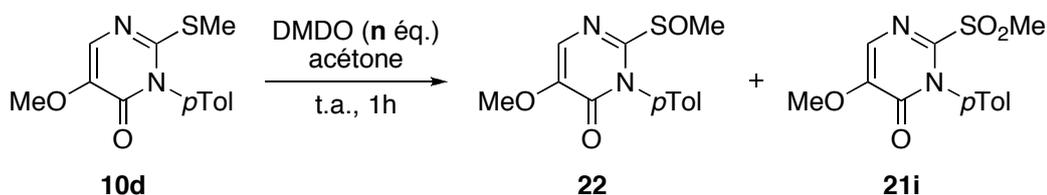


Schéma 53. Étude de la stœchiométrie de la réaction d'oxydation.

Entrée	n (éq. DMDO)	R-SMe (10d)	R-SOMe (22)	R-SO ₂ Me (21i)
1	1	1	1	1
2	1,5	0	1	2
3	> 2	0	0	1

Tableau 11. Étude de la stœchiométrie de la réaction d'oxydation.

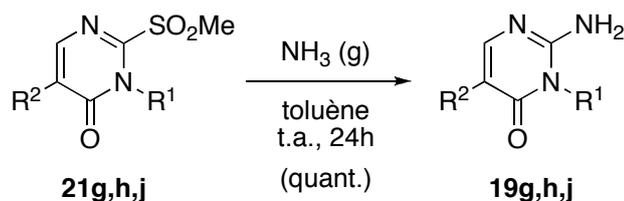
Ces résultats montrent que les deux réactions d'oxydation (du sulfure en sulfoxyde, puis du sulfoxyde en sulfone) interviennent à des vitesses relatives très proches : il n'est donc pas possible, dans notre cas, de nous arrêter au stade intermédiaire *sulfoxyde*. Ceci est en bon accord avec des études cinétiques et mécanistiques publiées récemment.^[88]

Le DMDO en solution dans l'acétone est un réactif qui s'est révélé être incontournable pour l'obtention des sulfones, mais il présente cependant un inconvénient majeur : outre que sa préparation est fastidieuse, elle ne permet la synthèse que d'une faible quantité de matière à chaque expérience. La distillation de ce réactif fournit en moyenne entre 30 et 40 mL d'une solution à une concentration de $8 \cdot 10^{-2}$ M, ce qui correspond à une quantité de matière de 2,5 à 3 mmol. Compte tenu de la stœchiométrie de la réaction d'oxydation (2,5 équivalents d'oxydant), la quantité de substrat que l'on peut transformer à chaque expérience est donc de 1 mmol au maximum.

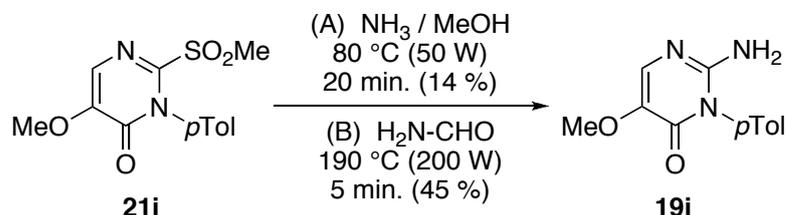
Bien qu'ayant pu être isolées, les sulfones **21** obtenues sont relativement instables et il convient de les engager rapidement (le jour même) dans la réaction de substitution. Un seul analogue se révèle être stable, il s'agit de l'analogue **21i** portant un groupement R² méthoxy. C'est par ailleurs le seul composé dont l'oxydation a pu être réalisée par le *m*-CPBA sans subir l'hydrolyse.

La substitution du groupement méthylsulfonyle des sulfones **21** est réalisée par bullage d'ammoniac gazeux dans le toluène à température ambiante et conduit alors aux aminopyrimidinones **19** de façon quantitative (Schéma 54), à l'exception de l'analogue **21i** qui, lui, ne réagit pas dans ces conditions. On suppose que la présence d'un groupement électro-donneur (R² = OMe) enrichit la densité électronique du cycle, le rendant ainsi non réactif vis-à-vis de l'ammoniac.

[88] Hanson, P. ; Hendrickx, R. A. A. J. ; Smith, J. R. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 762-771.

Schéma 54. Synthèse des aminopyrimidinones **19g,h,j**.

Dans ce cas précis, nous avons eu recours à l'activation par irradiation micro-onde pour obtenir le produit désiré (Schéma 55). Les expériences micro-onde sont réalisées dans de petits réacteurs équivalents à des tubes scellés, d'une contenance de 5 mL. Le volume maximum du milieu réactionnel est de 2,5 mL et la quantité de produit transformable à chaque expérience est donc limitée (jusqu'à 1 mmol). La réaction effectuée à 80 °C (50 W) dans une solution d'ammoniac dans le méthanol pendant vingt minutes conduit à l'aminopyrimidinone **19i** avec un rendement de 14 % dans le meilleur des cas (le produit d'hydrolyse **20b** étant isolé ici à hauteur de 81 %). Une autre méthode, permettant de générer de l'ammoniac *in situ* par décomposition thermique du formamide (à $T > 175$ °C),^[89,90] nous a permis d'augmenter le rendement d'un facteur 3 (45 %) : le formamide est le solvant de la réaction et le milieu réactionnel est chauffé à 190 °C (200 W) pendant cinq minutes.

Schéma 55. Synthèse de l'aminopyrimidinone **19i**.

Au terme de cette étape de substitution, nous avons pu réaliser la synthèse de dix aminopyrimidinones **19** (Tableau 12) soit de façon directe (entrées 1-6), soit après oxydation du sulfure en sulfone (entrées 7-10). Les différents composés **19** ont été obtenus avec de bons rendements, exception faite des analogues **19f** ($R^2 = \text{Br}$) et **19i** ($R^2 = \text{OMe}$).

[89] Noura, I. ; Kostakis, I. K. ; Dubouilh, C. ; Chosson, E. ; Iannelli, M. ; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7033-7036.

[90] Kostakis, I. K. ; Elomri, A. ; Seguin, E. ; Iannelli, M. ; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6609-6613.

Entrée	R ¹	R ²	(21)	Rdt	Composé	(19)	Rdt	Composé
1	<i>p</i> Tol	CO ₂ Me	-	-	-	-	99	19a
2	Me	CO ₂ Me	-	-	-	-	78	19b
3	<i>p</i> Tol	CF ₃	-	-	-	-	100	19c
4	<i>p</i> Tol	CONH ₂	-	-	-	-	85	19d
5	Me	CONH ₂	-	-	-	-	72 ^[a]	19e
6	<i>p</i> Tol	Br	-	-	-	-	51	19f
7	<i>p</i> Tol	H	100		21g		100	19g
8	<i>p</i> Tol	Ph	100		21h		100	19h
9	<i>p</i> Tol	OMe	100		21i		45 ^[a]	19i
10	Me	Ph	100		21j		100	19j

^[a] Taux de conversion minimum.

Tableau 12. Rendements isolés des composés **21g-j** et **19a-j**.

Notons ici qu'en raison des faibles quantités de produit engagées dans la réaction et de la faible solubilité des composés formés, les analogues **19e** et **19j** n'ont pas été isolés. Les solvants ont été évaporés puis les produits engagés sans purification dans la réaction suivante. Les valeurs indiquées dans le tableau sont les rendements obtenus à l'étape suivante, elles sont donc assimilables à des taux minimum de conversion, et non à des rendements de réaction.

II.1. iii. Substitution du *S*-méthyle : bilan

Les différents résultats qui viennent d'être présentés nous ont permis de mettre clairement en évidence de grandes différences de réactivité des analogues **10** en fonction de la nature des substituants présents sur le cycle. Nous avons pu ainsi établir, de façon qualitative, une carte de la réactivité de ces analogues dans la réaction de substitution.

La figure ci-dessous résume nos différentes observations et l'interprétation que nous en faisons (Figure 6) : on considère ici la réaction d'attaque nucléophile de l'ammoniac sur le carbone électrophile qui porte le groupement méthylsulfanyl (en position 2 de l'hétérocycle). Nous avons représenté les niveaux énergétiques relatifs des orbitales frontières mises en jeu dans la réaction (orbitale HO du nucléophile, orbitale BV de l'électrophile).

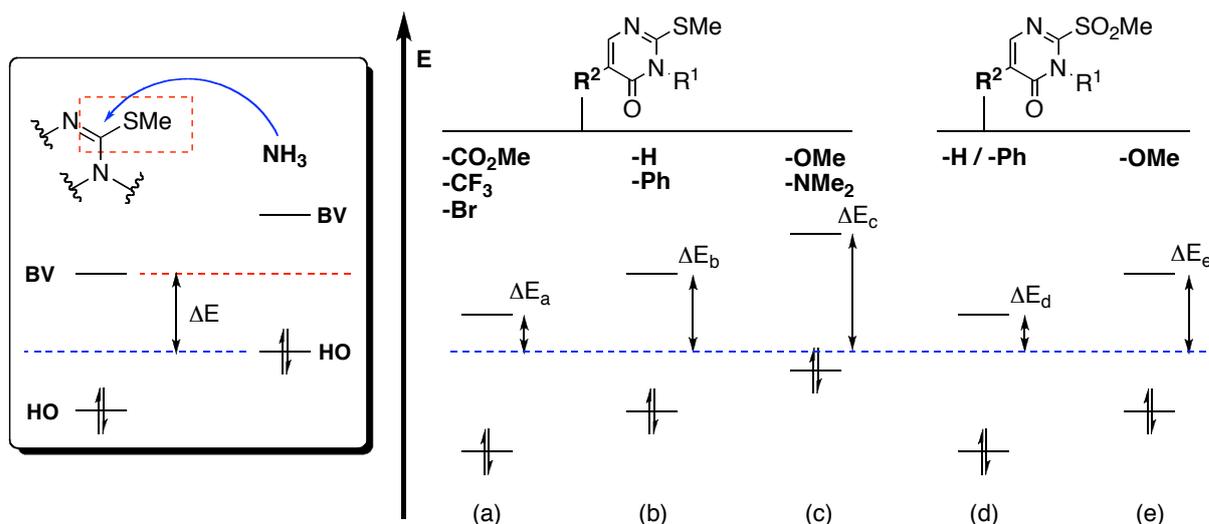


Figure 6. Étude qualitative de la substitution du *S*-méthyle par NH_3 .

On s'intéresse ici à la différence d'énergie, notée ΔE , qui sépare la HO de l'ammoniac (en bleu sur la figure, niveau énergétique constant) et la BV de l'électrophile (en rouge) dont le niveau varie en fonction de la nature des substituants :

- Lorsque R^2 est un groupement attracteur (CO_2Me , CF_3 , Br) : les orbitales frontières des espèces en présence sont proches, la différence d'énergie ΔE_a qui les sépare est faible et la réaction de substitution est possible sans besoin d'une activation préalable.
- Lorsque R^2 est un groupement électroniquement neutre (H , Ph) : la différence d'énergie ΔE_b entre les orbitales est trop grande pour permettre une substitution directe sans activation. L'oxydation en sulfone permet d'abaisser les niveaux énergétiques des orbitales frontières de la pyrimidinone, la différence d'énergie ΔE_d devient alors acceptable pour permettre la réaction de substitution par l'ammoniac.
- Lorsque R^2 est un groupement donneur (OMe) : la différence d'énergie ΔE_c qui sépare les orbitales est bien trop grande pour permettre la substitution directe. Malgré l'oxydation en sulfone, la différence d'énergie ΔE_e reste très élevée et la réaction de substitution n'est rendue possible que par l'utilisation de la technologie micro-onde, avec un rendement tout juste satisfaisant.

Ces observations sont en bonne adéquation avec les travaux de Gala sur la substitution d'un groupement *S*-méthyle lors de la synthèse d'imidazopyrimidines tricycliques.^[91] La

[91] Gala, D. ; DiBenedetto, D. J. ; Kugelmann, M. ; Mitchell, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2721-2723.

stratégie adoptée par les auteurs consiste à introduire sur l'hétérocycle un groupement électro-attracteur (ici un groupement nitro), appauvrissant la densité électronique de l'ensemble de la structure et rendant ainsi possible la substitution du groupement méthylsulfanyle par une amine primaire (Schéma 56).

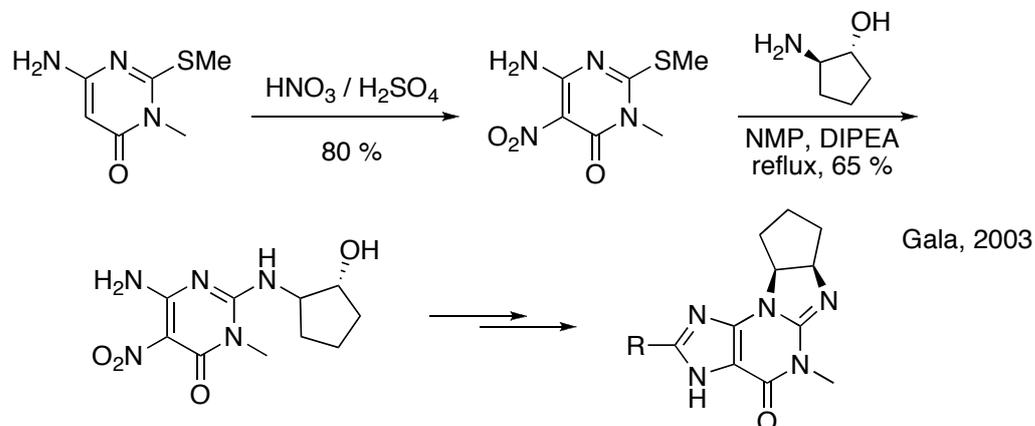


Schéma 56. Substitution directe, après introduction d'un groupement électro-attracteur.

II. 2. Accès aux pyrimido[1,2-a]pyrimidine-2,6-diones

Les aminopyrimidinones **19** synthétisées sont ensuite transformées en formamidines **23** par réaction de condensation avec le DMF-DMA (Schéma 57). La fonction imine nouvellement créée fait apparaître au sein de la structure hétérocyclique un nouvel enchaînement diazadiénique, précurseur de la formation d'un second cycle.

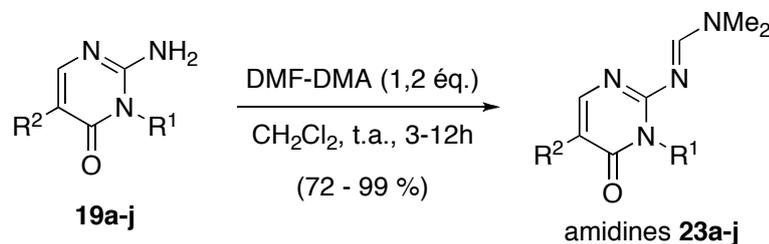


Schéma 57. Synthèse des formamidines **23a-j**.

Les amidinopyrimidinones **23** ont été obtenues avec de très bons rendements (Tableau 13) comparables aux résultats obtenus lors des utilisations antérieures du DMF-DMA, à l'exception des analogues **23e** et **23i** pour lesquels les rendements sont plus modestes. Ces

deux cas correspondent aux expériences pour lesquelles les aminopyrimidinones **19** n'ont pu être isolées ; les rendements indiqués sont calculés sur deux étapes.

Entrée	R ¹	R ²	Rendement	Composé
1	<i>p</i> Tol	CO ₂ Me	89	23a
2	Me	CO ₂ Me	99	23b
3	<i>p</i> Tol	CF ₃	92	23c
4	<i>p</i> Tol	CONH ₂	90	23d
5	Me	CONH ₂	72 ^[a]	23e
6	<i>p</i> Tol	Br	86	23f
7	<i>p</i> Tol	H	78	23g
8	<i>p</i> Tol	Ph	91	23h
9	<i>p</i> Tol	OMe	45 ^[b]	23i
10	Me	Ph	96	23j

^[a] Calcul sur deux étapes à partir de **10f**.

^[b] Calcul sur deux étapes à partir de **21i**.

Tableau 13. Rendements isolés des formamidines **23a-j**.

A la différence des amidines **17** présentées dans la section I. 1 (p. 44), le groupement carbonyle en position 4 sur les amidines **23** ne semble pas avoir d'influence sur la réactivité de l'enchaînement diazadiène. Ces composés sont dès lors capables de réagir avec différents chlorures d'acide carboxylique en présence de triéthylamine pour former les pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-diones **24** attendues (Schéma 58). Pour ne pas multiplier les exemples, chacun des composés **23** a été couplé à trois chlorures d'acide : les chlorures d'acétyle, de méthoxyacétyle et de méthyle malonyle.

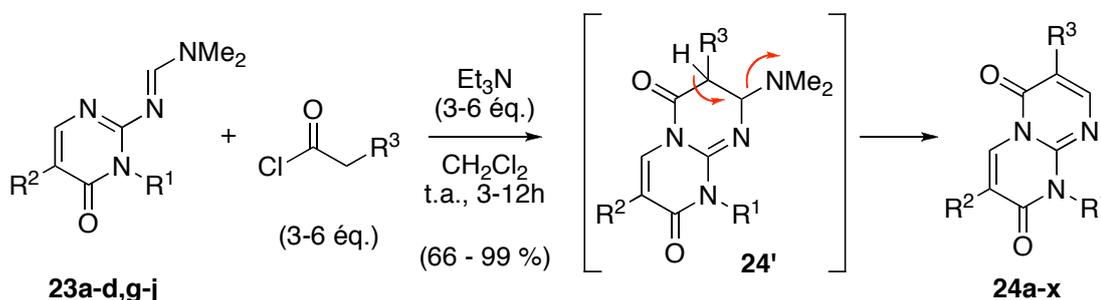


Schéma 58. Synthèse des pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-diones **24a-x**.

Il est à noter que pour toutes les amidines **23** portant un groupement R² électro-attracteur l'addition de trois équivalents supplémentaires de chlorure d'acide et de triéthylamine est nécessaire pour aboutir à une conversion totale du produit de départ. De

façon surprenante, l'un de ces composés s'est révélé être non-réactif dans ces conditions : l'analogue **23e** ($R^1 = \text{Me}$; $R^2 = \text{CONH}_2$) n'a jamais permis d'obtenir de produit de cyclisation tandis que l'analogue **23d** ($R^1 = p\text{Tol}$; $R^2 = \text{CONH}_2$) réagit « normalement ». Cette réaction a permis la synthèse de vingt-quatre analogues bicycliques en faisant varier les trois groupements R^1 , R^2 et R^3 avec de très bons rendements (Tableau 14).

Entrée	R^1	R^2	R^3	Rendement	Composé
1	<i>p</i> Tol	CO ₂ Me	CO ₂ Me	84	24a
2	<i>p</i> Tol	CO ₂ Me	H	89	24b
3	<i>p</i> Tol	CO ₂ Me	OMe	76	24c
4	<i>p</i> Tol	CONH ₂	CO ₂ Me	72	24d
5	<i>p</i> Tol	CONH ₂	H	71	24e
6	<i>p</i> Tol	CONH ₂	OMe	94	24f
7	<i>p</i> Tol	CF ₃	CO ₂ Me	94	24g
8	<i>p</i> Tol	CF ₃	H	93	24h
9	<i>p</i> Tol	CF ₃	OMe	95	24i
10	<i>p</i> Tol	H	CO ₂ Me	72	24j
11	<i>p</i> Tol	H	H	77	24k
12	<i>p</i> Tol	H	OMe	84	24l
13	<i>p</i> Tol	Ph	CO ₂ Me	86	24m
14	<i>p</i> Tol	Ph	H	86	24n
15	<i>p</i> Tol	Ph	OMe	89	24o
16	<i>p</i> Tol	OMe	CO ₂ Me	99	24p
17	<i>p</i> Tol	OMe	H	99	24q
18	<i>p</i> Tol	OMe	OMe	88	24r
19	Me	CO ₂ Me	CO ₂ Me	92	24s
20	Me	CO ₂ Me	H	66	24t
21	Me	CO ₂ Me	OMe	72	24u
22	Me	Ph	CO ₂ Me	98	24v
23	Me	Ph	H	95	24w
24	Me	Ph	OMe	99	24x

Tableau 14. Rendements isolés des pyrimido[1,2-*a*]pyrimidinediones **24a-x**.

La structure de ces composés bicycliques a été confirmée par l'obtention de clichés de diffraction des rayons X sur monocristaux pour l'analogue **24j** ($R^1 = p\text{Tol}$, $R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$) (Figure 7 et Annexe). Le cliché fait clairement apparaître la structure plane du squelette bicyclique, par rapport auquel le cycle aromatique *para*-tolyle est quasiment perpendiculaire (angle dièdre $\Phi = 77^\circ$) de façon à minimiser les interactions stériques.

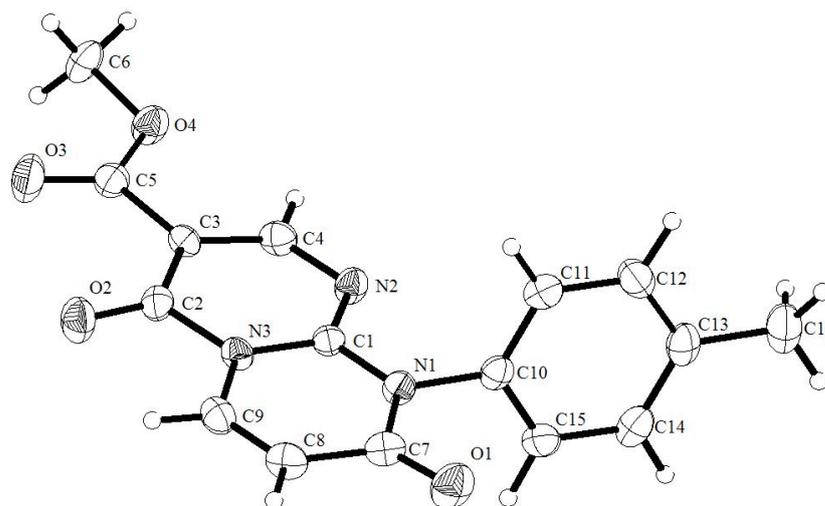


Figure 7. Cliché DRX du composé bicyclique **24j**.

Encouragés par ces résultats, nous avons alors engagé les composés **23** dans des réactions de cyclisation impliquant d'autres électrophiles, devant permettre l'accès à des structures bicycliques diverses (Schéma 59) : les pyrimido[1,2-*a*]pyrimidin-2-ones (acrylates), les imidazo[1,2-*a*]pyrimidin-7-ones (α -bromocétones) ou les pyrimido[1,2-*b*]thiadiazin-6-ones (chlorures d'acide sulfonique). Malheureusement aucun de ces bicycles n'a pu être isolé, l'enchaînement diazadiène reste inerte vis-à-vis de ces électrophiles.

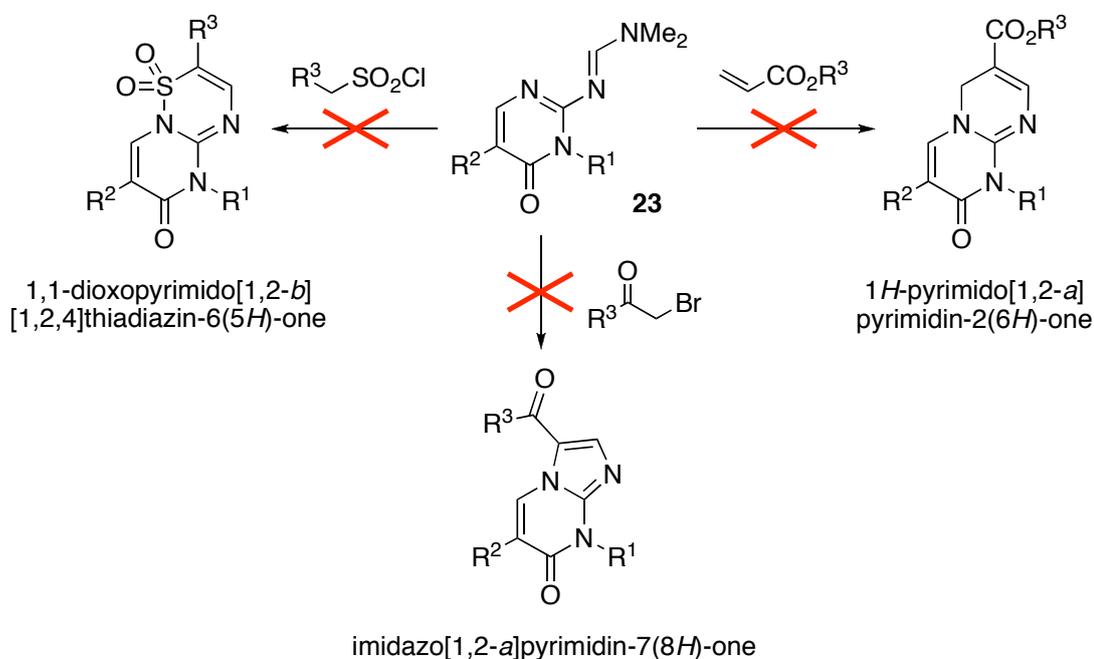


Schéma 59. Diverses tentatives de cyclisation à partir du composé **23**.

Conclusions

Au cours de ce second chapitre, nous avons exposé les tentatives réalisées en vue de la synthèse de plusieurs types de composés azotés bicycliques à partir de trois familles de pyrimidinones dont la préparation a été décrite au chapitre 1. Une seule de ces familles, celle des pyrimidin-4(3*H*)-ones **10**, a permis d'accéder aux bicycles souhaités (Schéma 60).

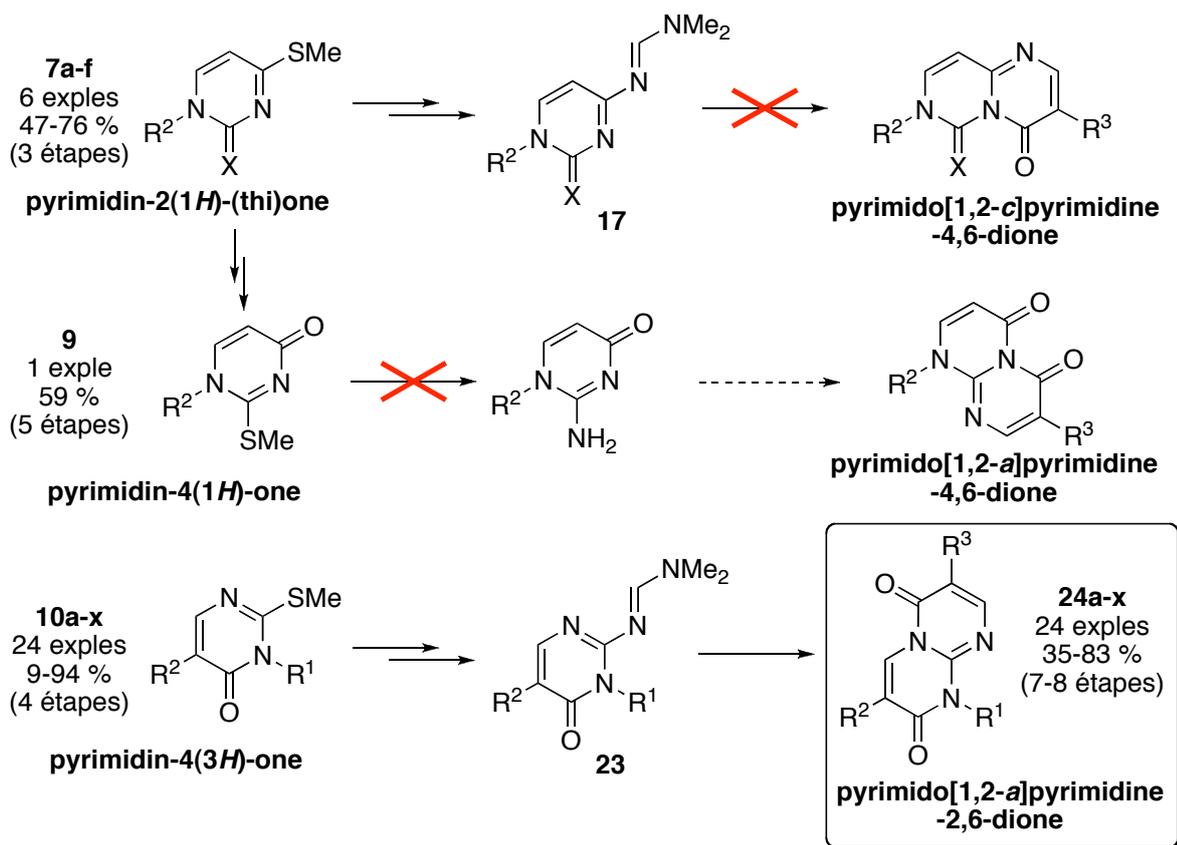


Schéma 60. Bilan de synthèse / chapitre 2.

Bien que relativement proches structurellement, nous avons pu observer de notables différences de réactivité entre ces différentes familles : ainsi les pyrimidine-2(1*H*)-(thi)ones **7** sont aisément transformées en aminopyrimidine(thi)ones **16** par substitution directe du groupement *S*-méthyle, puis en formamidines **17** par réaction avec le DMF-DMA. Malheureusement nous avons été contraints d'abandonner cette voie de synthèse car l'ultime étape de cyclisation n'a pas été possible.

Les pyrimidin-4(1*H*)-ones **9**, obtenues à partir des pyrimidine(thi)ones **7** précédentes, n'ont jamais permis d'obtenir de produit de substitution, et ce quelles que soient les conditions opératoires utilisées.

Enfin les pyrimidin-4(3*H*)-ones **10** nous ont permis de mener la synthèse de composés bicycliques à son terme, et de valider ainsi la stratégie de synthèse que nous avons élaborée. Nous avons également observé d'importantes différences de réactivité au sein même de cette famille, notamment lors de l'étape de substitution du *S*-méthyle par l'ammoniac. En faisant varier les conditions réactionnelles, nous avons été capables de réaliser la synthèse de vingt-quatre bicycles azotés avec de très bons rendements. Les pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-diones **24** ont ainsi pu être obtenues avec un rendement global compris entre 50 et 83 % pour les sept ou huit étapes que compte la synthèse, avec cependant un bémol pour les trois analogues portant le groupement R² méthoxy, pour lesquels le rendement global tombe à environ 35 % en raison des difficultés rencontrées lors de l'étape de substitution du *S*-méthyle.

Chapitre 3. Synthèse d'analogues nucléosidiques

Introduction

Ce chapitre constitue une application directe de l'étude méthodologique que nous avons présentée au cours des deux premiers chapitres. En nous appuyant sur la voie de synthèse de composés bicycliques que nous avons élaborée, l'objectif est dorénavant de réaliser la synthèse d'analogues de nucléosides.

Avant de développer la séquence réactionnelle qui aboutit à l'obtention d'analogues nucléosidiques, il convient d'en rappeler la définition et la structure, ainsi que la place importante qu'ils occupent dans le monde du vivant. Nous évoquerons et illustrerons par quelques exemples les différentes stratégies de synthèse mises en place au cours des années pour parvenir à la formation de tels composés.

Structure et rôle des nucléosides

Les acides nucléiques – ADN (acide 2-désoxyribonucléique) et ARN (acide ribonucléique) – comptent probablement parmi les composés les plus importants qui existent pour les êtres vivants : des petits organismes unicellulaires les plus simples et les plus archaïques (bactéries) aux êtres vivants pluricellulaires les plus complexes (mammifères), tous possèdent en commun ces acides nucléiques, qui sont les supports de l'information génétique à la base de la vie et de la capacité de celle-ci à se perpétuer. L'ADN contient le code génétique de chaque individu, à partir duquel est engagé tous le processus enzymatique qui conduit à la formation des différents éléments indispensables à l'activité biologique.

De façon très schématique, on peut résumer ce processus de la façon suivante : l'ADN est le premier maillon de la chaîne biologique, il est le support de la formation de l'ARN au cours d'un processus que l'on nomme la *transcription* (Figure 8). L'étape suivante est la *traduction*, qui permet la formation des polypeptides (enchaînements d'acides aminés) à partir de l'ARN.

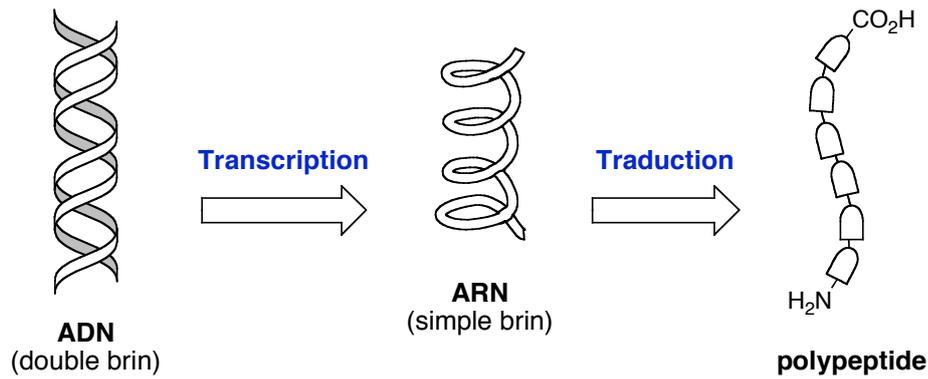


Figure 8. De l'ADN aux polypeptides.

La structure tridimensionnelle de l'ADN (son agencement dans l'espace) se présente sous la forme d'une double hélice constituée de deux chaînes linéaires de nucléotides (on parle d'*ADN double brin*). Cette structure très particulière a été élucidée dans les années 1950 par Watson et Crick, qui ont reçu le prix Nobel de physiologie et de médecine pour cette découverte.^[92] La stabilité de cette structure en double hélice est due à la formation de liaisons hydrogène entre les différentes bases nucléiques (Figure 9) : celles-ci s'apparient deux à deux pour former un édifice macromoléculaire particulièrement stable. La cytosine (notée C) s'associe spécifiquement à la guanine (G) en formant trois liaisons hydrogène, tandis que la thymine (T) et l'adénine (A) s'apparient en formant deux liaisons hydrogène ; on parle de *complémentarité des bases nucléiques*.

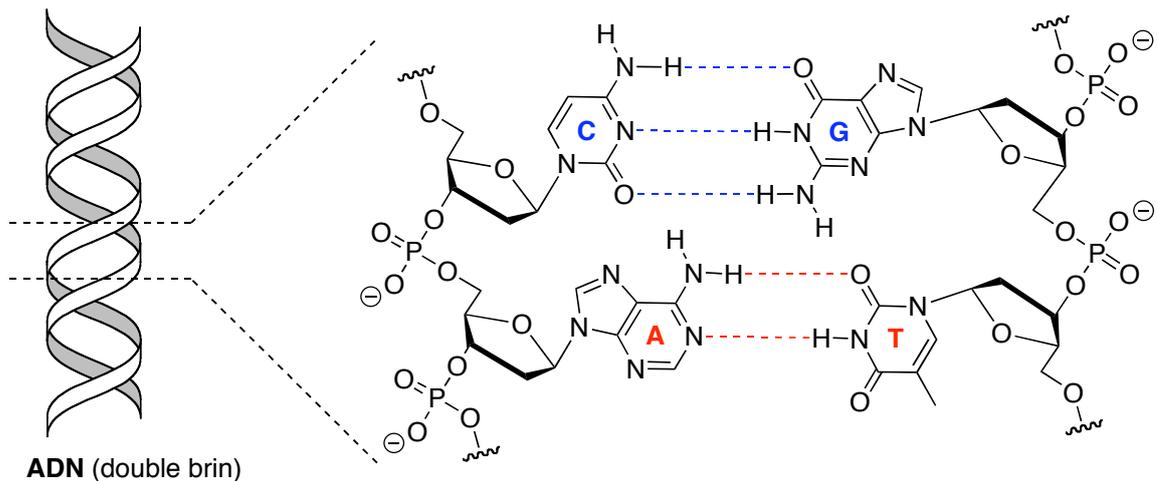


Figure 9. Structure hélicoïdale de l'ADN double brin / liaisons hydrogène.

[92] Watson, J. D. ; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, 171, 737-738.

Si l'on se place maintenant du point de vue du chimiste organicien, les acides nucléiques possèdent une structure moléculaire complexe qui est désormais bien connue : ce sont des polymères linéaires constitués de plusieurs milliers de monomères qu'on appelle des *nucléotides* (Figure 10). Les monomères nucléotidiques sont eux-mêmes formés par l'assemblage de trois sous-unités : une *base nucléique azotée* pyrimidique (cytosine, thymine et uracile) ou purique (adénine et guanine), un *sucré* de type ribose (2-désoxyribofuranose pour l'ADN ou ribofuranose pour l'ARN), et une *unité phosphate*. L'association d'une base nucléique et d'un sucre correspond à un *nucléoside*, le groupement phosphate est le lien qui unit deux unités nucléosidiques.

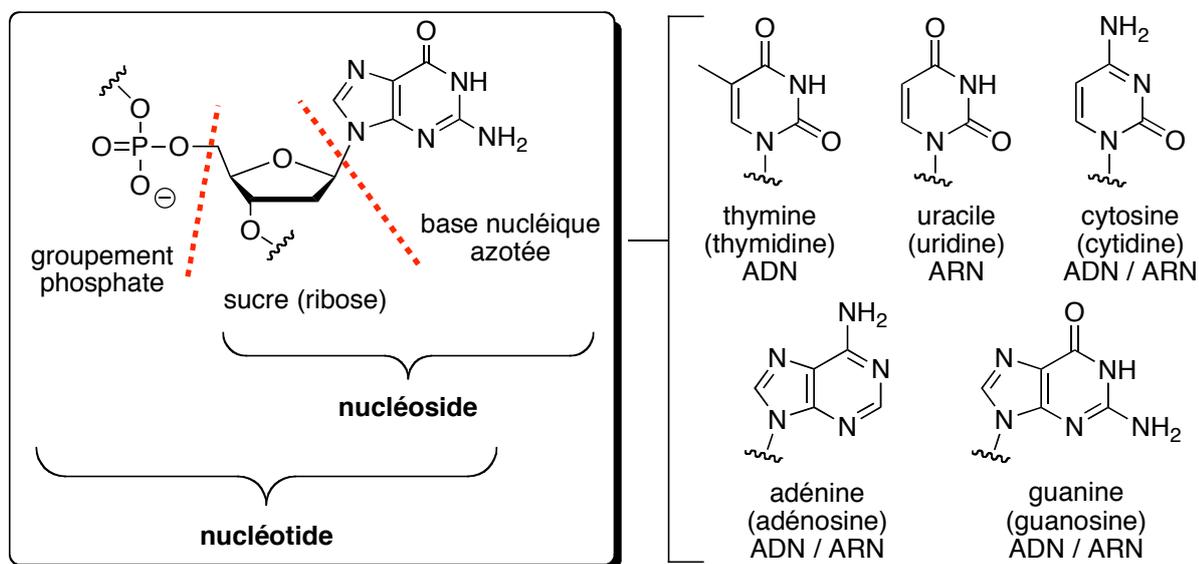


Figure 10. Structure d'un nucléotide / nucléoside.

Le rôle central que jouent l'ADN et l'ARN dans tous les processus liés à la conservation de la vie fait d'eux des cibles privilégiées pour la chimie thérapeutique. En effet, la modification de certains des éléments de la structure de ces composés peut entraîner de nombreuses perturbations lors des processus de traduction ou de transcription déjà mentionnés. Par ailleurs, la complexité structurale de ces composés offre diverses possibilités de modification : dans le cas des nucléosides, par exemple, chacun des éléments (base nucléique, sucre) peut être transformé pour fournir des analogues de nucléosides, dont le potentiel thérapeutique peut ensuite être évalué.

La figure ci-dessous montre quelques exemples d'analogues nucléosidiques de synthèse, pour lesquels les modifications par rapport aux structures originelles ont entraîné de

remarquables activités biologiques (Figure 11). Dans le cas de l'azidothymidine (AZT), de l'acyclovir et de la lamivudine – qui sont respectivement des analogues de la thymidine, de la guanosine et de la cytidine – c'est la partie osidique qui a été modifiée tandis que la base nucléique est naturelle.^[93-96] Ces composés sont actuellement utilisés dans le traitement d'infections virales ; ce sont également les produits de référence lors de l'étude de propriétés antivirales de nouveaux composés. La 5-azacytidine et la 6-azacytidine, quant à elles, sont des analogues dont c'est la base nucléique qui a été modifiée, par remplacement d'un atome de carbone par un atome d'azote.^[97,98]

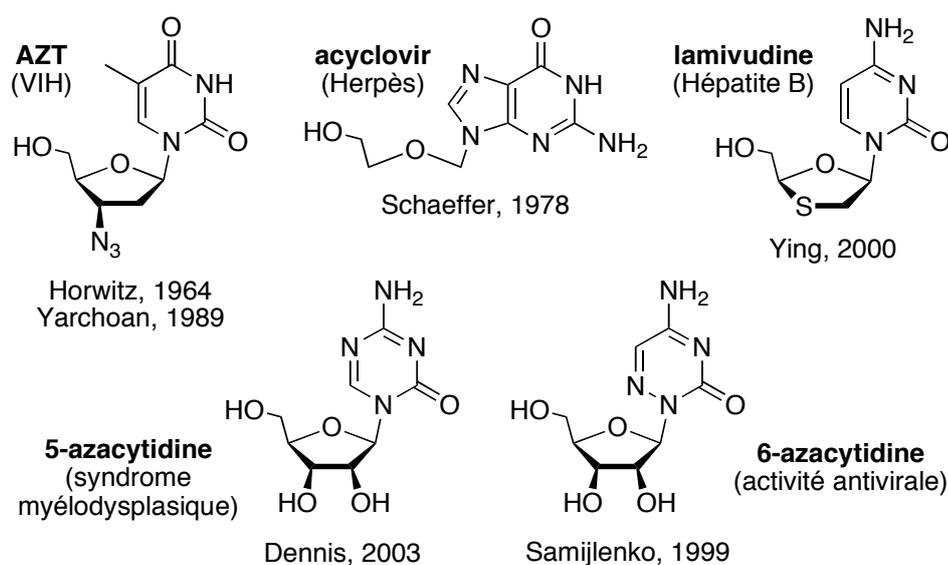


Figure 11. Analogues nucléosidiques synthétiques.

Synthèse d'analogues nucléosidiques

Devant l'importance majeure de cette famille de composés, les nucléosides naturels et leurs analogues synthétiques ont été l'objet d'un nombre d'études considérable, dont il ressort trois grandes stratégies de synthèse :

- [93] Horwitz, J. P. ; Chua, J. ; Noel, M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2076-2078.
 [94] Schaeffer, H. J. ; Beauchamp, L. ; Miranda, P. D. ; Elion, G. B. ; Bauer, D. J. ; Collins, P. *Nature* **1978**, *272*, 583-585.
 [95] Yarchoan, R. ; Broder, S. *Pharmacol. Ther.* **1989**, *40*, 329-348.
 [96] Ying, C. ; De Clercq, E. ; Neyts, J. *J. Viral Hepatitis* **2000**, *7*, 79-83.
 [97] Dennis, C. *Nature* **2003**, *421*, 686-688.
 [98] Samijlenko, S. P. ; Alexeeva, I. V. ; Palchykivs'ka, L. H. ; Kondratyuk, I. V. ; Stepanyugin, A. V. ; Shalamay, A. S. ; Hovorun, D. M. *J. Mol. Struct.* **1999**, *484*, 31-38.

- Le *couplage glycosidique* (voie A), qui consiste à créer la liaison entre l'unité glycosylée et l'hétérocycle
- La *construction de la partie glycosidique* (voie B), à partir d'une structure hétérocyclique judicieusement fonctionnalisée
- La *construction de la partie hétérocyclique* (voie C), à partir d'une structure glycosidique judicieusement fonctionnalisée

Couplage glycosidique (voie A)

Le couplage glycosidique est la voie la plus couramment employée car elle présente un intérêt majeur : c'est une stratégie de synthèse convergente, où la préparation de chacun des éléments (base nucléique et sucre) est réalisée en parallèle. Le couplage osidique étant l'étape ultime de la synthèse, il s'agit d'une stratégie particulièrement attrayante pour la formation d'analogues nucléosidiques. On peut notamment citer les travaux initiés par Vorbrüggen,^[99-101] qui font intervenir un sucre peracétylé et une pyrimidine en présence d'un acide de Lewis (Schéma 61). Selon la même approche, Gaubert a réalisé la synthèse de l'énantiomère L de la 5-azacytidine à partir d'une triazine et de β -L-ribofuranose péracétylé.^[102]

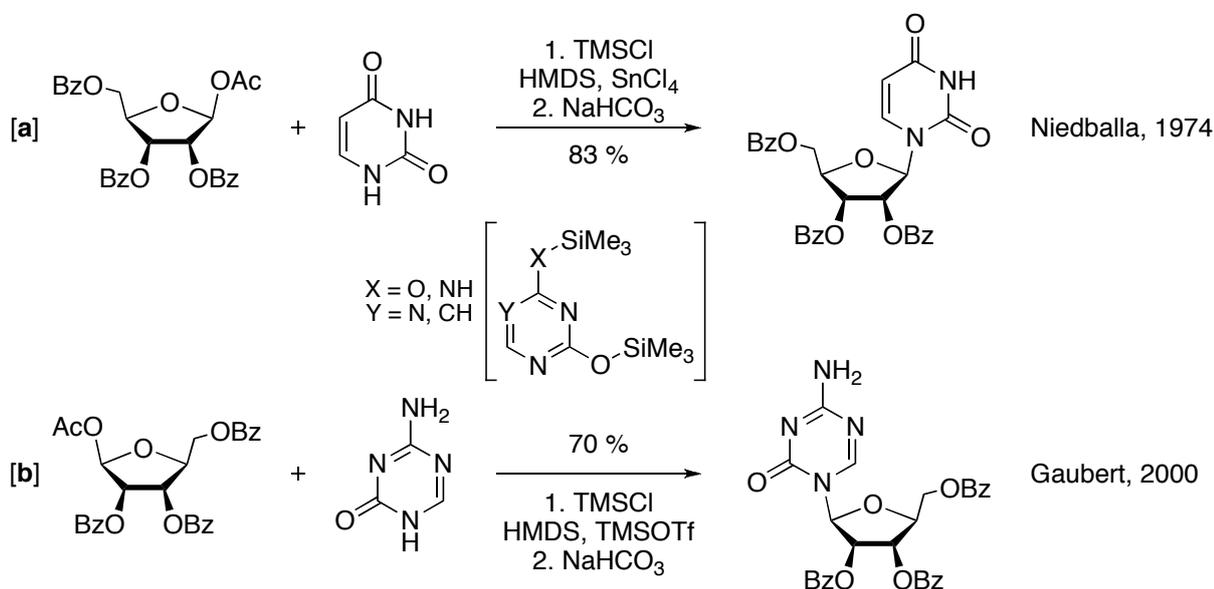


Schéma 61. Exemples de couplage glycosidique (ionique).

[99] Niedballa, U. ; Vorbrüggen, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3668-3671.

[100] Niedballa, U. ; Vorbrüggen, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654-3660.

[101] Vorbrüggen, H. ; Krolkiewicz, K. ; Bennua, B. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1234-1255.

[102] Gaubert, G. ; Mathe, C. ; Imbach, J. L. ; Eriksson, S. ; Vincenzetti, S. ; Salvatori, D. ; Vita, A. ; Maury, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1011-1019.

Le couplage glycosidique peut également intervenir selon un processus radicalaire^[103] ou par couplage palladié,^[104] permettant ainsi la synthèse de C-nucléosides (Schéma 62).

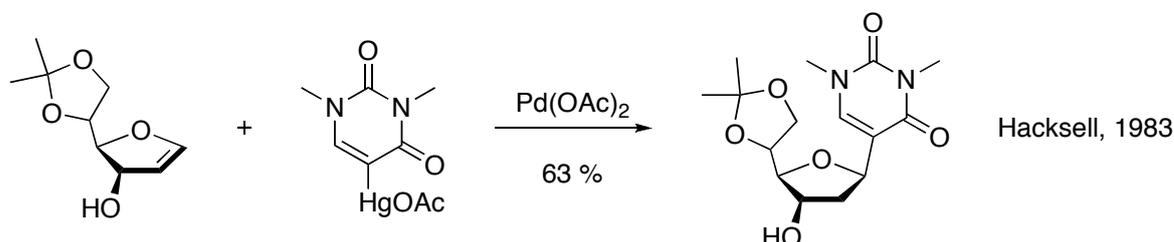


Schéma 62. Exemple de couplage glycosidique (palladié).

Construction de la partie osidique (voie B)

La construction de la partie osidique à partir d'hétérocycles pré-fonctionnalisés est moins courante ; elle est plus complexe et nécessite une analyse rétrosynthétique soignée. Ceci est illustré par les travaux de Dulcère qui conduisent, à partir d'une *N*-vinylpyrimidine et après plusieurs modifications, à la synthèse d'analogues de la thymidine par une ultime étape de cyclisation radicalaire (Schéma 63).^[105]

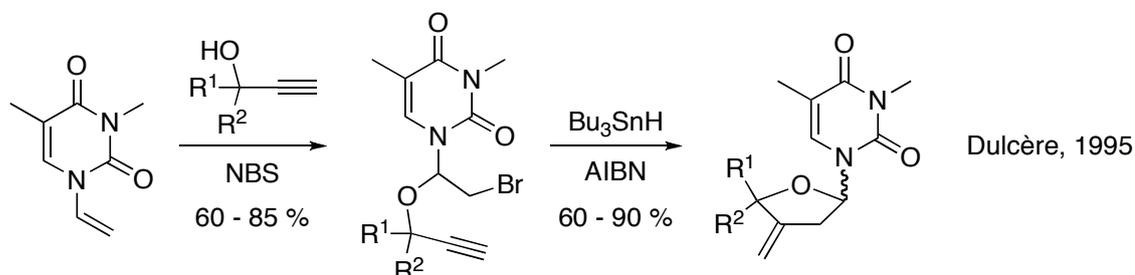


Schéma 63. Exemple de construction de la partie osidique.

Construction de la partie hétérocyclique (voie C)

La troisième stratégie, qui consiste à construire la partie hétérocyclique à partir de composés glycosidiques, ouvre la voie à de très nombreuses synthèses. Elle nécessite

[103] Togo, H. ; Ishigami, S. ; Fujii, M. ; Ikuma, T. ; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2931-2942.

[104] Hacksell, U. ; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2870-2876.

[105] Dulcère, J. P. ; Baret, N. ; Rodriguez, J. *Synlett* **1995**, 923-924.

l'introduction sur le sucre d'une fonction qui sera le point de départ de la formation de l'hétérocycle. On peut ainsi envisager différentes fonctionnalisations, suivant la stratégie choisie pour la synthèse de l'hétérocycle. Parmi tous les composés envisageables, les glycosylamines et les glycosyliso(thio)cyanates (Schéma 64)^[106,107] sont des substrats particulièrement intéressants pour la synthèse d'analogues *N*-nucléosidiques, puisque la liaison C–N entre le sucre et l'hétérocycle est préformée.

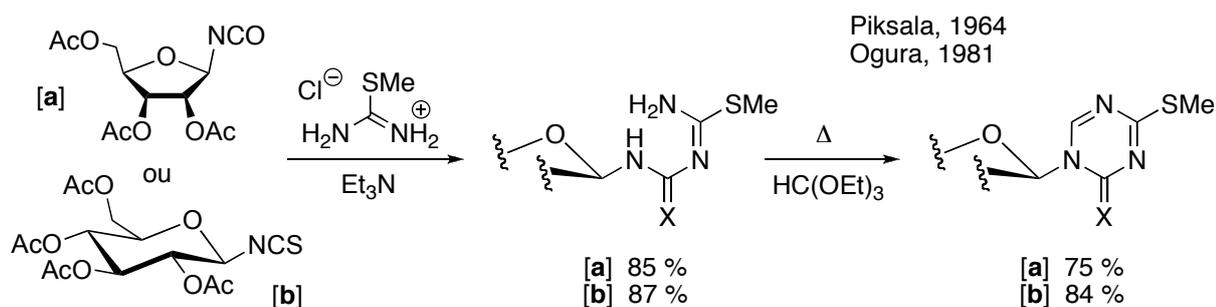


Schéma 64. Exemple de construction de la partie hétérocyclique (*N*-nucléosides).

Cette stratégie permet aussi la formation d'analogues *C*-nucléosidiques par toutes sortes de réaction d'hétérocyclisation, comme par exemple la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un nitrile *N*-oxyde, ou la synthèse de pyrimidines par la réaction multi-composants de Biginelli (Schéma 65).^[108,109]

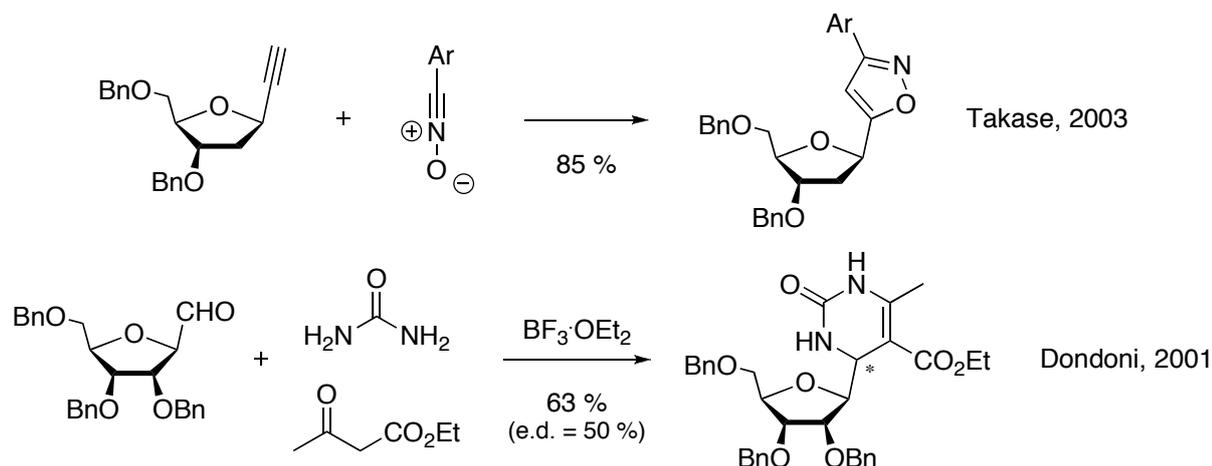


Schéma 65. Exemple de construction de la partie hétérocyclique (*C*-nucléosides).

[106] Ogura, H. ; Takahashi, H. ; Sato, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 1838-1842.

[107] Piksala, A. ; Sorm, F., GB 1971/1227691, **1971**.

[108] Dondoni, A. ; Massi, A. ; Sabbatini, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4495-4497.

[109] Takase, M. ; Morikawa, T. ; Abe, H. ; Inouye, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 625-628.

Nos travaux

La voie de synthèse que nous avons développée en série « classique » conduit à la formation de composés bicycliques azotés à partir d'isothiocyanates. Sur la base de cette première étude mais en utilisant des glycosylisothiocyanates comme produits de départ, nous espérons pouvoir réaliser la synthèse d'analogues *N*-nucléosidiques (Schéma 66).

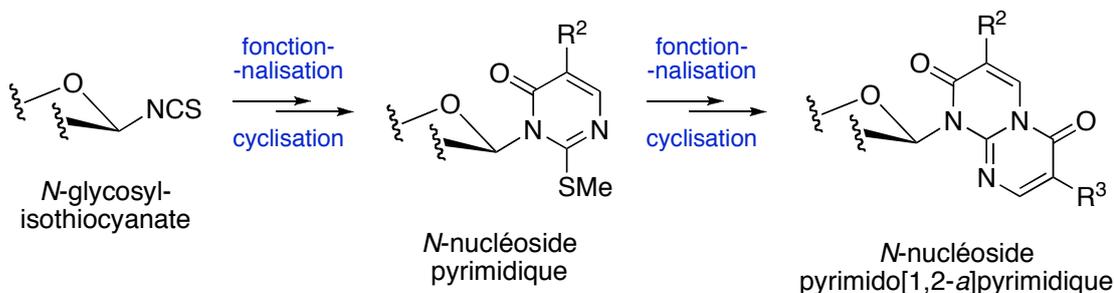


Schéma 66. Objectifs de synthèse.

Notre étude se limitera ici à trois groupements glycosyles ou apparentés (Figure 12, [a]) : le glucopyranose, le ribofuranose, et une chaîne de type éther (on parlera de « sucre acyclique »). La chaîne éther, si elle ne correspond pas à la définition classique d'un groupement glycosylé, est pourtant d'un réel intérêt lors de la synthèse d'analogues nucléosidiques. En effet, ce groupement joue le rôle de mime du ribose en milieu biologique, on le trouve notamment dans la structure de l'acyclovir (Figure 12, [b]), qui est un analogue synthétique de la guanosine utilisé en tant qu'agent antiviral pour le traitement de l'Herpès (c'est le principe actif du Zovirax®).^[110]

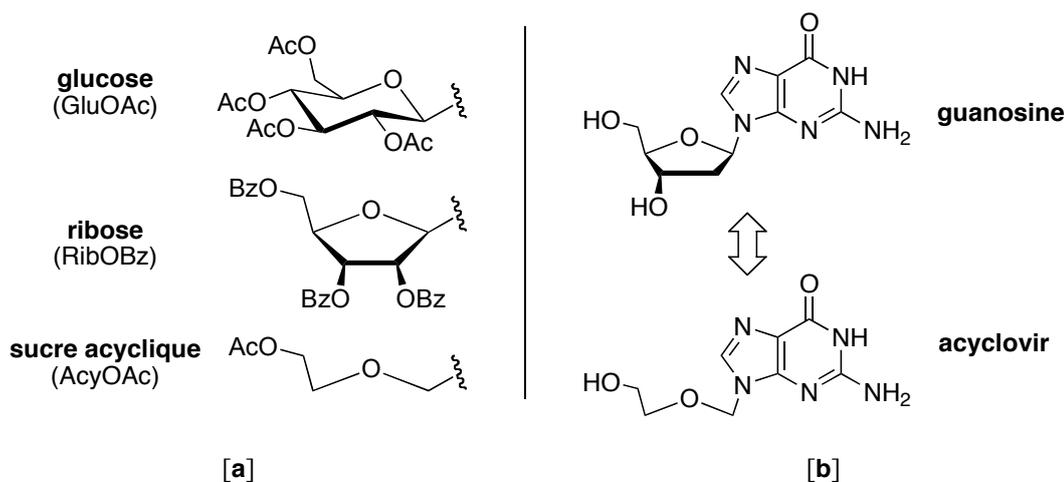


Figure 12. Groupements glycosylés ou apparentés.

[110] McLaren, C. ; Ellis, M. N. ; Hunter, G. A. *Antiviral Res.* **1983**, 3, 223-234.

I. Analogues nucléosidiques pyrimidiques

I. 1. Glycosylisothiocyanates

Nous l'avons mentionné en introduction de ce chapitre, les glycosylisothiocyanates^[111] sont des intermédiaires très intéressants pour la synthèse de composés bioactifs et d'analogues nucléosidiques, dont ils constituent le point de départ. Il existe plusieurs méthodes de préparation de ces composés : parmi les principales voies de synthèse décrites dans la littérature, on peut mentionner celle faisant intervenir le thiophosgène^[112,113] sur des glycosylamines, ou encore l'utilisation de l'ion thiocyanate sur des glycols^[114,115] ou sur des composés halogénés (Schéma 67).^[116-118]

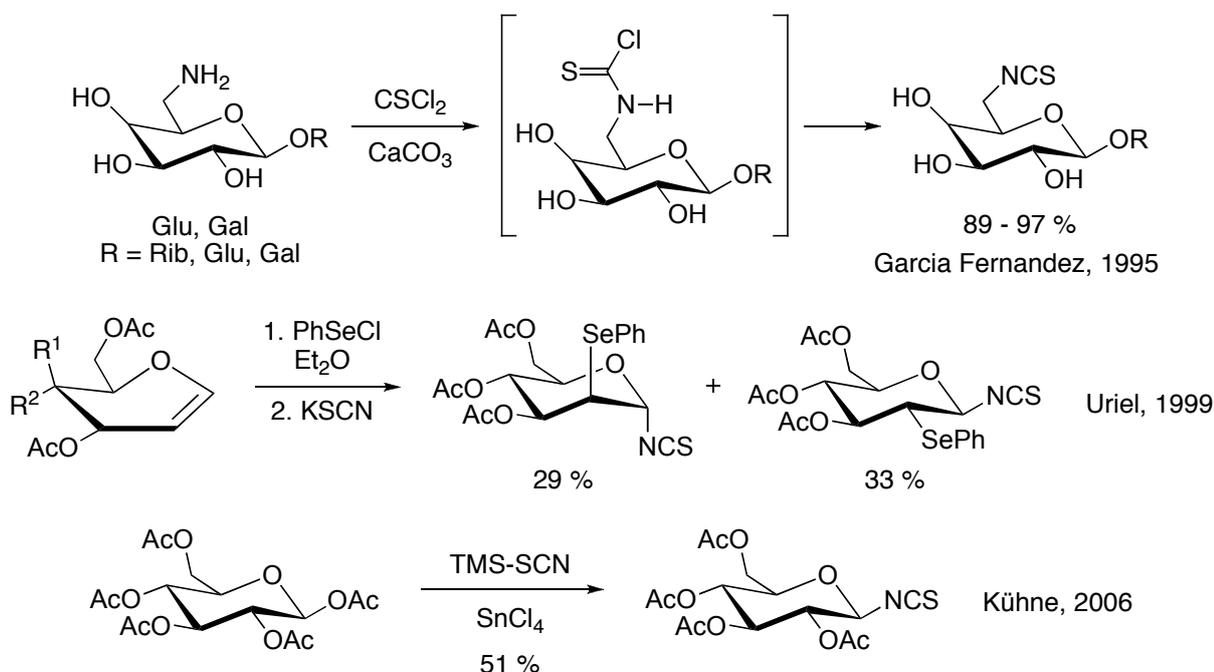


Schéma 67. Synthèse de glycosylisothiocyanates.

[111] Witczak, Z. J. *Adv. Carbohydr. Chem. Bi.* **1986**, *44*, 91-145.

[112] Garcia Fernandez, J. M. ; Ortiz Mellet, C. ; Jimenez Blanco, J. L. ; Fuentes Mota, J. ; Gabelle, A. ; Coste-Sarguet, A. ; Defaye, J. *Carbohydr. Res.* **1995**, *268*, 57-71.

[113] Jimenez Blanco, J. L. ; Sylla, B. ; Ortiz Mellet, C. ; Garcia Fernandez, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4547-4550.

[114] Santoyo Gonzalez, F. ; Garcia CalvoFlores, F. ; Isac Garcia, J. ; Hernandez Mateo, F. ; Garcia Mendoza, P. ; Robles Diaz, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2877-2894.

[115] Uriel, C. ; Santoyo-Gonzalez, F. *Synthesis* **1999**, 2049-2052.

[116] Marino, C. ; Varela, O. ; De Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 257-260.

[117] Lindhorst, T. K. ; Kieburg, C. *Synthesis* **1995**, 1228-1230.

[118] Kühne, M. ; Gyorgydeak, Z. ; Lindhorst, T. K. *Synthesis* **2006**, 949-951.

Les conditions que nous avons choisi d'employer pour la synthèse des glycosylisothiocyanates cycliques (glucopyranose et ribofuranose) ont été décrites par Camarasa en 1984,^[119] elles consistent à substituer un composé glycosylé halogéné en position anomérique par l'ion isothiocyanate. Le cas du sucre acyclique est un peu différent, il sera traité à part.

I.1. i. Glycosides cycliques : glucopyranose / ribofuranose

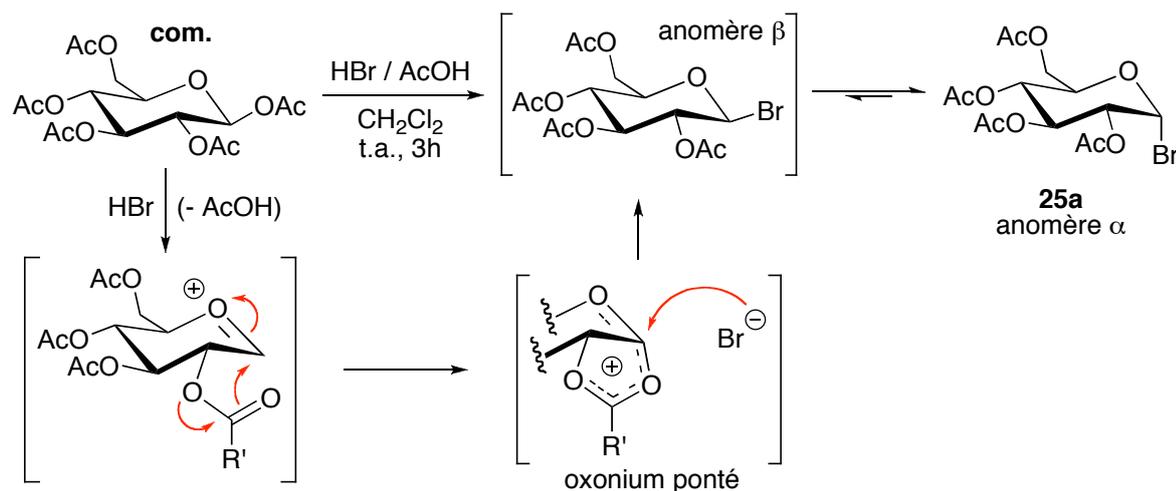
Halogénéation en position anomérique

Les composés de départ sont les glycosides cycliques peracétylés commerciaux, *O*-acétylés en position anomérique : le 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- β -D-glucopyranose et le 1-*O*-acétyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose.

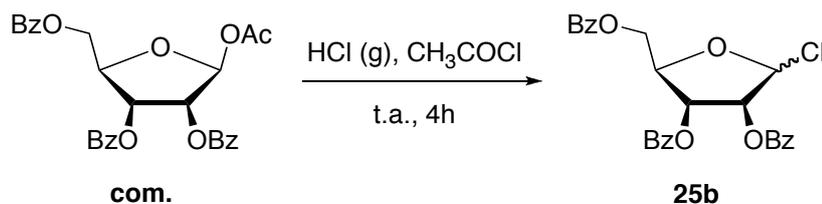
Selon des conditions opératoires décrites dans la littérature, le glucose peracétylé est bromé en position anomérique par l'utilisation d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique (Schéma 68).^[120] Dans ces conditions, la présence d'un groupement *O*-acétyle équatorial en position 2 conduit à la formation d'un intermédiaire oxonium ponté, l'attaque nucléophile du brome sur le carbone anomérique activé intervient alors par la face supérieur du plan moyen du cycle (face la moins encombrée) et conduit dans un premier temps au glucopyranose bromé de configuration β (produit cinétique de la réaction). Ce composé s'isomérisé et évolue vers la formation du bromoglucopyranose de configuration α , plus stable (produit thermodynamique). Ce surcroît de stabilité est dû à l'effet anomère, qui intervient sur les structures pyraniques, et qui stabilise le brome en position axiale par interaction entre le doublet électronique axial de l'oxygène intracyclique et l'orbitale anti-liante σ^* de la liaison C–Br.

[119] Camarasa, M. J. ; Fernandez-Resa, P. ; Garcia-Lopez, M. T. ; De Las Heras, F. G. ; Mendez-Castrillon, P. P. ; San Felix, A. *Synthesis* **1984**, 509-510.

[120] Andreana, P. R. ; Xie, W. H. ; Cheng, H. N. ; Qiao, L. ; Murphy, D. J. ; Gu, Q. M. ; Wang, P. *G. Org. Lett.* **2002**, 4, 1863-1866.

Schéma 68. Formation du bromoglucopyranose **25a**.

Dans la mesure où l'effet anomère n'exerce pas son influence sur des structures furanoses, le cas du ribose est un peu différent et la bromation de la position anomérique, dans les mêmes conditions, conduit à la formation d'un mélange d'isomères α et β . Par ailleurs le dérivé bromé s'avère trop instable, et nous avons choisi de travailler préférentiellement avec le dérivé chloré, moins sensible à l'hydrolyse que son analogue bromé.^[121] La réaction de chloration est réalisée par bullage de chlorure d'hydrogène gazeux dans le chlorure d'acétyle (Schéma 69).^[116] Ici le gaz est généré par addition d'une solution d'acide sulfurique concentré dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. Le ribose chloré obtenu est directement engagé dans la réaction suivante.

Schéma 69. Formation du chlororibofuranose **25b**.

Qu'il s'agisse du glucose ou du ribose, les intermédiaires halogénés sont peu stables ; il est toutefois possible de les purifier par chromatographie sur gel de silice, mais au prix d'une chute de rendement non négligeable. En pratique, cette réaction est totale et les bruts réactionnels sont très propres ; le milieu est simplement dégazé et le solvant évaporé, le produit brut est alors engagé directement dans la réaction suivante.

[121] Brodfuehrer, P. R. ; Sapino, C. ; Howell, H. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2597-2598.

[116] Marino, C. ; Varela, O. ; De Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 257-260.

Synthèse des glycosylisothiocyanates

L'introduction de la fonction isothiocyanate en position anomérique est effectuée à partir des glycosides halogénés dans l'acétonitrile en présence de thiocyanate de potassium (KSCN), de tamis moléculaire et d'un sel d'ammonium quaternaire (bromure de tétrabutylammonium, $n\text{Bu}_4\text{NBr}$) (Schéma 70).^[119] La réaction est menée au reflux de l'acétonitrile pendant deux heures et conduit à la formation exclusive des glycosylisothiocyanates de configuration β avec de bons rendements sur les deux étapes (Tableau 15).

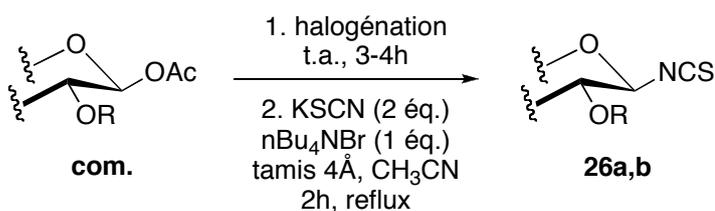


Schéma 70. Synthèse des β -glycosylisothiocyanates **26a,b**.

Entrée	R ¹	(25)	Rdt	Composé	(26)	Rdt ^[a]	Composé
1	GluOAc		> 95	25a		86	26a
2	RibOBz		> 95	25b		91	26b

^[a] Calcul sur deux étapes à partir des produits commerciaux.

Tableau 15. Rendements isolés des composés **26a,b** (2 étapes).

Sur la base des études décrites dans la littérature sur de tels substrats,^[122] la formation exclusive des isothiocyanates R-NCS – et non des thiocyanates R-SCN – peut s'expliquer de la façon suivante : les conditions de la réaction conduisent à la formation d'une paire d'ions intimes entre l'oxonium ponté et l'ion thiocyanate (Schéma 71). Celui-ci peut alors attaquer le carbone anomérique soit par l'atome de soufre (→ thiocyanate, produit cinétique), soit par l'atome d'azote (→ isothiocyanate, produit thermodynamique). La présence d'un équilibre entre le glycosylthiocyanate et la paire d'ions intimes d'une part, et les conditions de la réaction (reflux) d'autre part conduisent la formation exclusive du produit thermodynamique, le glycosylisothiocyanate.

[119] Camarasa, M. J. ; Fernandez-Resa, P. ; Garcia-Lopez, M. T. ; De Las Heras, F. G. ; Mendez-Castrillon, P. P. ; San Felix, A. *Synthesis* **1984**, 509-510.

[122] Drobica, L. ; Kristián, P. ; Augustin, J. In *The Chemistry of Cyanates and their Thio Derivates*; Patai, S. (Ed.); Wiley-Interscience, New York, **1977**, pp 1003-1221.

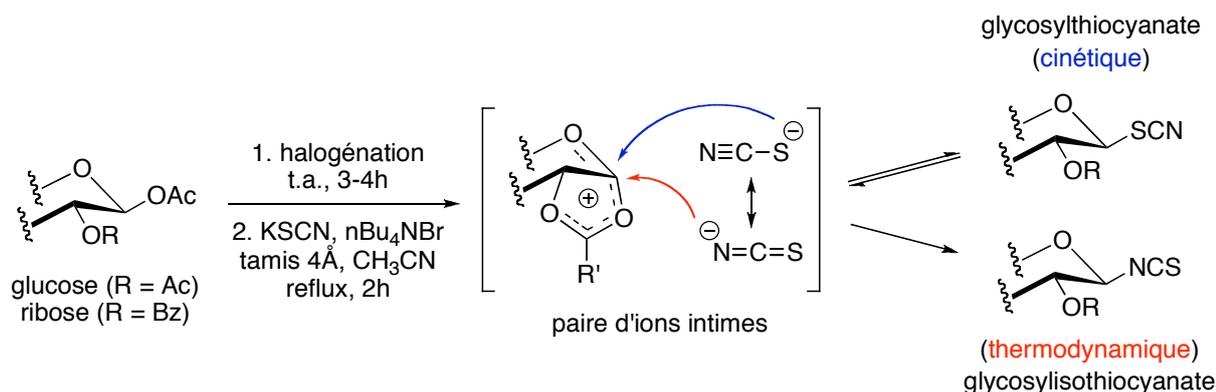


Schéma 71. Mécanisme de formation des glycosylisothiocyanates.

La formation des glycosylisothiocyanates de configuration β a été confirmée par les données analytiques de ces composés :^[116,117]

- la présence d'un signal en RMN du carbone ¹³C à 144 ppm (au lieu de 108 ppm pour le -SCN) et d'une large bande IR d'intensité moyenne entre 2010 et 2050 cm⁻¹ (au lieu de 2200 cm⁻¹ pour le -SCN) est caractéristique de la fonction isothiocyanate.
- les valeurs des constantes de couplages ³J entre les hydrogènes H¹ et H² en RMN du proton ¹H correspondent à une position axiale des deux hydrogènes, confirmant la configuration β du composé formé (³J_{ax/ax} = 8-10 Hz pour le glucopyranose ; ³J_{ax/ax} < 2 Hz pour le ribofuranose).

I.1. ii. Sucre acyclique

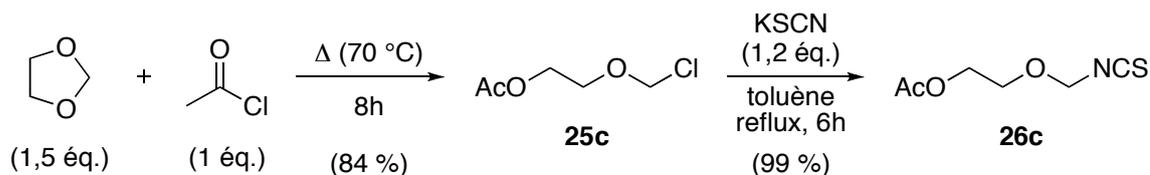
La synthèse de l'isothiocyanate a été réalisée en deux étapes selon le protocole décrit par Foye en 1986, à partir de 1,3-dioxolane et de chlorure d'acétyle, puis de thiocyanate de potassium (Schéma 72).^[123] La réaction entre le dioxolane et le chlorure d'acétyle conduit à la formation de l'acétate de 2-(chlorométhoxy)éthyle **25c**, qui est isolé par distillation sous pression réduite.^[124] Le composé chloré réagit ensuite avec le thiocyanate de potassium au reflux du toluène pour former l'isothiocyanate **26c** avec un rendement de 83 % pour les deux étapes.

[116] Marino, C. ; Varela, O. ; De Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1997**, 304, 257-260.

[117] Lindhorst, T. K. ; Kieburg, C. *Synthesis* **1995**, 1228-1230.

[123] Foye, W. O. ; Banijamali, A. R. ; Patarapanich, C. *J. Pharm. Sci.* **1986**, 75, 1180-1184.

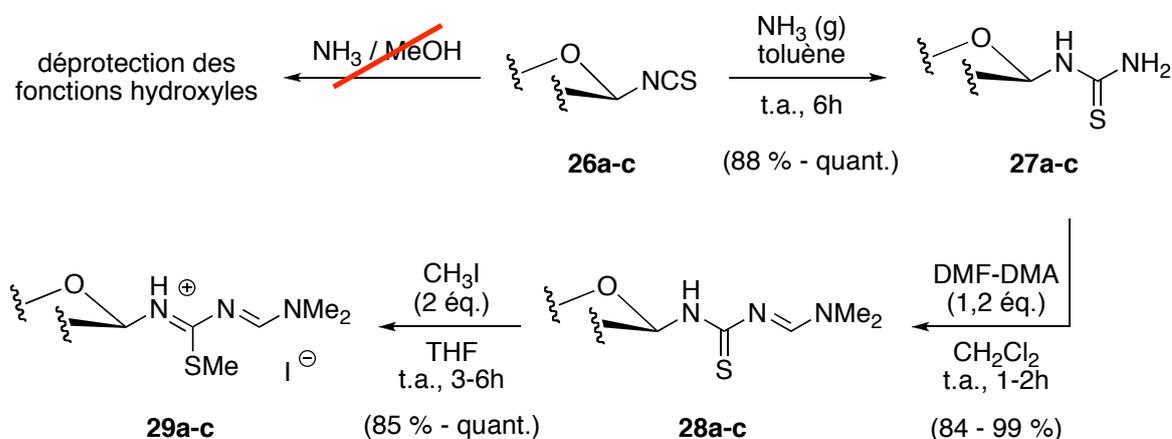
[124] Franklin, G. W., US 1945/2377878, **1945**.

Sch\u00e9ma 72. Synth\u00e8se du glycosylisothiocyanate **26c** (sucre acyclique).

I. 2. Glycosyldiazadi\u00e8nes

A partir des glycosylisothiocyanates, la s\u00e9quence r\u00e9actionnelle conduisant aux compos\u00e9s bicycliques sera sensiblement identique \u00e0 celle qui a d\u00e9j\u00e0 \u00e9t\u00e9 pr\u00e9sent\u00e9e dans l'\u00e9tude m\u00e9thodologique. N\u00e9anmoins la nature m\u00eame des groupements glycosyles – et notamment la pr\u00e9sence de fonctions hydroxyles prot\u00e9g\u00e9es – implique d'apporter des modifications \u00e0 certaines des conditions op\u00e9ratoires pr\u00e9sent\u00e9es en s\u00e9rie « classique ».

En effet, certaines conditions r\u00e9actionnelles sont incompatibles avec de tels groupements ; c'est le cas de la r\u00e9action de transformation de la fonction isothiocyanate en thiour\u00e9e. Dans les conditions pr\u00e9c\u00e9demment d\u00e9crites, la solution de m\u00e9thanol ammoniacal conduit \u00e0 une d\u00e9protection des fonctions hydroxyles pr\u00e9sentes sur le sucre, *via* une r\u00e9action de transest\u00e9rification des groupements *O*-ac\u00e9tyles ou *O*-benzoyles par le m\u00e9thanol en milieu basique (Sch\u00e9ma 73). La formation des glycosylthiour\u00e9es **27** a pu \u00eatre r\u00e9alis\u00e9e par bullage d'ammoniac gazeux dans le tolu\u00e8ne : ces conditions permettent de ne toucher s\u00e9lectivement qu'au la fonction isothiocyanate et conduisent aux thiour\u00e9es attendues avec de bons rendements.

Sch\u00e9ma 73. Synth\u00e8se des compos\u00e9s **27a-c**, **28a-c** et **29a-c**.

La réaction de condensation des glycosylthiourées **27a-c** avec le DMF-DMA permet la formation efficace des glycosylaminothiazadiènes **28a-c** ; l'enchaînement thiazadiène formé réagit alors avec l'iodométhane pour conduire aux iodures de diazadiénium glycosylés **29a-c** correspondant. Cette dernière transformation nécessite l'utilisation de deux équivalents du dérivé halogéné – au lieu d'un seul en série classique – sans quoi la réaction n'est pas totale. L'ensemble de la séquence, comme lors de l'étude méthodologique, se caractérise par une grande facilité de mise en œuvre des réactions, des traitements aisés et de très bons rendements (Tableau 16).

Entrée	R ¹	(27) Rdt	Composé	(28) Rdt	Composé	(29) Rdt	Composé
1	GluOAc	100	27a	99	28a	100	29a
2	RibOBz	100	27b	84	28b	85	29b
3	AcyOAc	88	27c	99	28c	100	29c

Tableau 16. Rendements isolés des composés **27a-c**, **28a-c** et **29a-c**.

En ce qui concerne l'étape de neutralisation des iodures **29**, la réaction ne peut être effectuée dans les conditions décrites précédemment : la solution aqueuse d'hydrogencarbonate conduirait sans aucun doute à une déprotection des fonctions hydroxyles. L'emploi de deux équivalents de triéthylamine dans le dichlorométhane conduit aux diazadiènes **30a-c** sous forme neutre avec de bons rendements (Schéma 74, Tableau 17).



Schéma 74. Synthèse des *N*-glycosyl-1,3-diazadiènes **30a-c**.

Entrée	R ¹	Rendement	Composé
1	GluOAc	98	30a
2	RibOBz	97	30b
3	AcyOAc	93	30c

Tableau 17. Rendements isolés des glycosyldiazadiènes **30a-c**.

I. 3. Nucléosides pyrimidiques

A la différence de ce que nous avons décrit au chapitre 1 (section II.2. i, p. 21), la réaction de cyclisation entre l'enchaînement diazadiénique et le chlorure d'acide conduit à des résultats différents en série glycosylée, que l'on travaille à partir du sel de diazadiénium **29** avec un équivalent de base supplémentaire, ou bien à partir du diazadiène **30** sous forme neutre. En partant de l'iodure de diazadiénium **29**, la réaction mène à la formation des glycosylpyrimidinones **31** avec un rendement moyen de l'ordre de 50 %. En revanche, le fait d'isoler la forme neutre **30** avant de l'engager dans la réaction de cyclisation permet l'obtention du produit attendu avec un rendement de l'ordre de 80 % (Schéma 75).

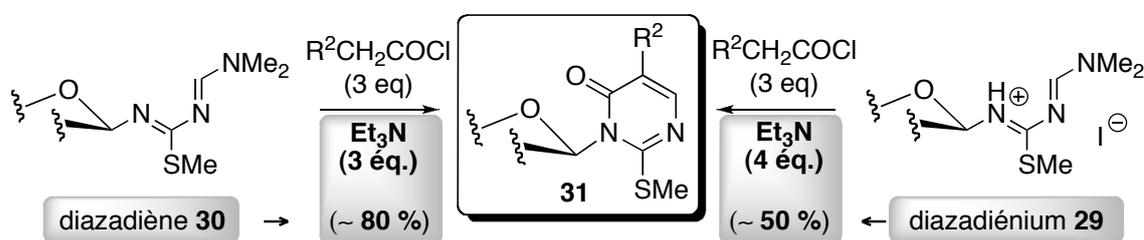


Schéma 75. Comparaison diazadiénium / diazadiène.

Nous supposons que l'acide iodhydrique libéré *in situ* à partir du composé **29** est à l'origine de cette chute de rendement, en réalisant une déprotection partielle des fonctions hydroxyles présentes sur le sucre. En pratique, l'analyse du milieu réactionnel par CCM et par RMN du proton montre la présence de nombreux composés glycosyles en plus du produit attendu, ce qui tend à confirmer notre hypothèse.

Sur la base de ces observations, la réaction de cyclisation est donc menée à partir du glycosyldiazadiène **30** sous forme neutre, en présence de trois équivalents de chlorure d'acide et de triéthylamine (Schéma 76). Selon le mécanisme déjà présenté, la réaction conduit au cycloadduit **31'** qui évolue vers la formation de la 3-glycosylpyrimidin-4(3*H*)-one **31** attendue par perte de diméthylamine.

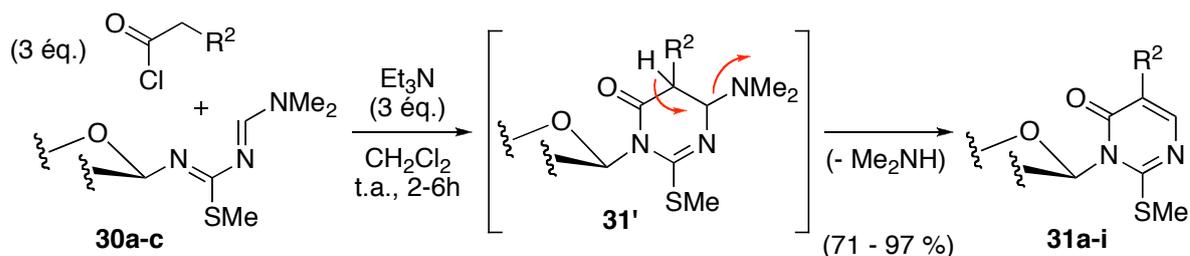


Schéma 76. Synthèse des 3-glycosylpyrimidin-4(3*H*)-ones **31a-i**.

Les chlorures d'acide carboxylique utilisés sont le chlorure d'acétyle ($R^2 = H$), le chlorure de phénylacétyle ($R^2 = Ph$) et le chlorure de méthyle malonyle ($R^2 = CO_2Me$). Dans ces conditions, nous avons pu réaliser la synthèse de neuf analogues pyrimidiques portant les trois groupements glycosylés (glucose, ribose, sucre acyclique) ; les rendements obtenus sont très bons, compris entre 71 et 97 % (Tableau 18).

Entrée	R ¹	R ²	Rendement	Composé
1	GluOAc	CO ₂ Me	79	31a
2	GluOAc	H	94	31b
3	GluOAc	Ph	80	31c
4	RibOBz	CO ₂ Me	71	31d
5	RibOBz	H	97	31e
6	RibOBz	Ph	97	31f
7	AcyOAc	CO ₂ Me	92	31g
8	AcyOAc	H	84	31h
9	AcyOAc	Ph	76	31i

Tableau 18. Rendements isolés des *N*-glycosylpyrimidinones **31a-i**.

II. Analogues nucléosidiques bicycliques

A partir des glycosylpyrimidinones **31** obtenues précédemment, nous allons maintenant poursuivre la synthèse qui conduit aux composés bicycliques selon la stratégie présentée au chapitre 2. Celle-ci commence par la substitution du groupement méthylsulfanyle par l'ammoniac.

II. 1. Substitution du *S*-méthyle

II.1. i. Substitution directe

En série classique, la présence sur l'hétérocycle pyrimidique d'un groupement R^2 électro-attracteur en position *para* du *S*-méthyle avait rendu possible la substitution directe de ce groupement par l'ammoniac. C'est l'expérience qui a été entreprise avec les trois analogues **31** portant un groupement carboxylate de méthyle ($R^2 = \text{CO}_2\text{Me}$) ; cependant la réaction est réalisée ici par bullage d'ammoniac dans le toluène au lieu d'utiliser la solution de méthanol ammoniacal, encore une fois pour ne pas risquer une déprotection intempestive des groupements hydroxyles (Schéma 77).

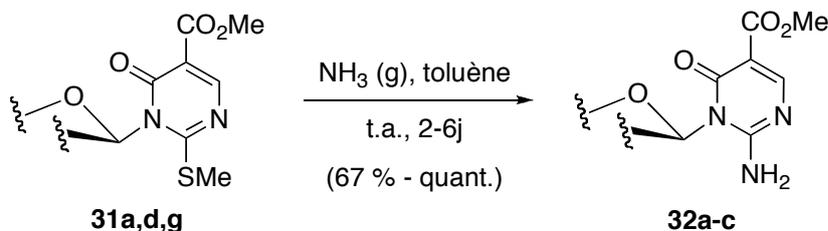


Schéma 77. Synthèse des 2-aminopyrimidinones **32a-c** par substitution directe.

En pratique, le bullage d'ammoniac gazeux est mis en place pendant une heure, puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère saturée d'ammoniac. Pour les deux analogues portant les groupements glucopyranose (**31a**) et ribofuranose (**31d**) la conversion est totale au bout de quarante-huit heures et les 3-glycosyl-2-aminopyrimidinones **32a,b** correspondantes sont obtenues avec un rendement quantitatif (Tableau 19, entrées 1 et 2). En revanche, la réaction menée à partir de l'analogue **31g** portant le sucre acyclique nécessite six jours d'agitation pour aboutir à une conversion correcte et conduit au composé

32c avec un rendement de 67 %. Les expériences que nous avons menées pour tenter de réduire ce temps de réaction – durée du bullage plus longue, dilution ou concentration du milieu réactionnel, chauffage – n’ont pas conduit à de meilleurs taux de conversion.

Entrée	R ¹	R ²	Rendement	Composé
1	GluOAc	CO ₂ Me	100	32a
2	RibOBz	CO ₂ Me	100	32b
3	AcyOAc	CO ₂ Me	67	32c

Tableau 19. Rendements isolés des composés **32a-c**.

Comme nous nous y attendions, la substitution directe du groupement méthylsulfanylé des autres analogues **31** (avec R² = H, Ph) n’est pas effective et le produit de départ est récupéré de façon quantitative après évaporation du solvant. Pour ces analogues l’activation du groupement *S*-méthyle par oxydation est alors nécessaire.

II.1. ii. Substitution après oxydation

Au regard des expériences réalisées en série classique, nous avons d’emblée éliminé l’emploi de *m*-CPBA ou d’oxone[®] pour mener à bien la réaction d’oxydation, pour nous intéresser directement au DMDO. Ce réactif nous avait permis d’obtenir, à partir des pyrimidinones *S*-méthylées **10**, les sulfones **21** correspondantes avec des rendements quantitatifs. En série glycosylée cette fois, l’utilisation du DMDO a conduit à des résultats différents, selon que le groupement R² est un hydrogène ou un groupement phényle.

Lorsque R² est un hydrogène, la réaction d’oxydation des analogues **31b,e,h**, réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, conduit bien aux sulfones **33** correspondantes (Schéma 78). Cependant ces composés se sont révélés être particulièrement instables et subissent une réaction d’hydrolyse de façon immédiate dès que l’on tente de les isoler. La présence des sulfones **33** a bien été confirmée par RMN du proton, mais on observe également le produit d’hydrolyse **34** dans des proportions de plus en plus grandes au cours du temps, jusqu’à disparition complète de la sulfone au bout de trois expériences RMN consécutives (environ 25 minutes). Malgré toutes les précautions prises pour éviter cette réaction parasite, nous ne sommes jamais parvenu ni à les isoler, ni à entreprendre directement la réaction de substitution par l’ammoniac.

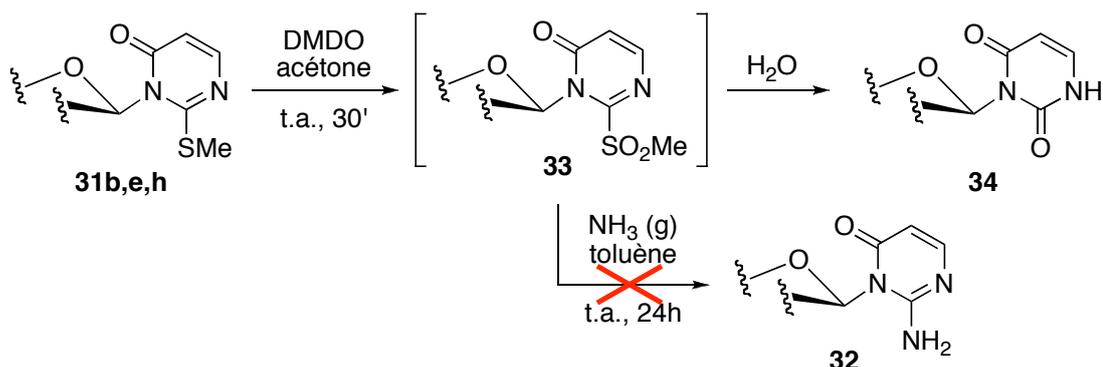


Schéma 78. Séquence oxydation / substitution sur les analogues **31b,e,h** ($R^2 = H$).

A contrario, l'oxydation par le DMDO des analogues **31** portant un groupement phényle ($R^2 = Ph$) a conduit à la formation des sulfones **33d-f** de façon quantitative. Celles-ci ont pu être isolées et caractérisées, avant d'être engagées dans la réaction de substitution par l'ammoniac dans le toluène, permettant l'obtention des 2-aminopyrimidinones **32d-f** avec de bons rendements (Schéma 79, Tableau 20).

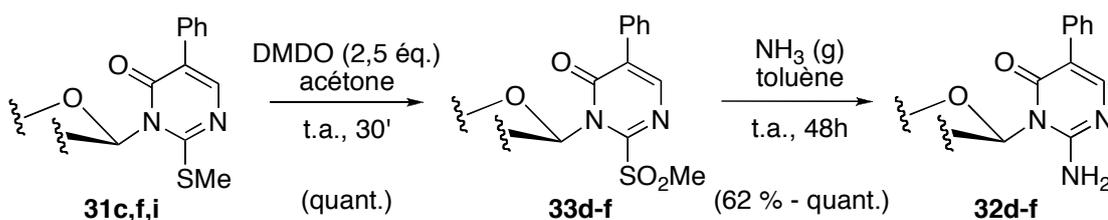


Schéma 79. Synthèse des 2-aminopyrimidinones **32d-f** par oxydation / substitution.

Entrée	R ¹	R ²	(33)	Rdt	Composé	(32)	Rdt	Composé
1	GluOAc	Ph		100	33d		100	32d
2	RibOBz	Ph		100	33e		100	32e
3	AcyOAc	Ph		100	33f		62	32f

Tableau 20. Rendements isolés des composés **33d-f** et **32d-f**.

Pour tenter de rationaliser cette différence de comportement entre les analogues qui portent un groupement $R^2 = H$ et ceux qui portent un groupement $R^2 = Ph$, on peut supposer que la nature aromatique du groupement phényle confère une stabilité relative à la sulfone formée en enrichissant la densité électronique de l'hétérocycle. L'hydrogène seul n'a aucune propriété stabilisante, ce qui rend l'hétérocycle plus réactif et donc plus sensible à l'hydrolyse.

II. 2. Accès aux analogues bicycliques

Les aminopyrimidinones **32** obtenues à l'étape précédente sont engagées dans une réaction de condensation avec le DMF-DMA qui permet la formation d'une fonction imine et fait apparaître un nouvel enchaînement diazadiène au sein de la structure hétérocyclique (Schéma 80).

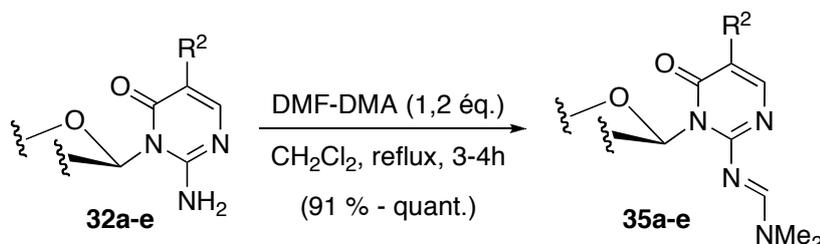


Schéma 80. Synthèse des glycosylamidines **35a-e**.

Les amidines **35a-e** sont obtenues avec d'excellents rendements supérieurs à 90 % (Tableau 21). En revanche, l'aminopyrimidinone **32f** ($R^1 = \text{AcyOAc}$ / $R^2 = \text{Ph}$, entrée 6) ne permet pas d'obtenir le composé **35f** correspondant. Alors que les autres analogues **32** réagissent de façon efficace et très propre, la réaction effectuée à partir du composé **32f** conduit à un mélange de composés qui n'ont pas pu être séparés. Aucun des signaux caractéristiques ni du produit de départ, ni du composé attendu n'ont pu être observés dans l'analyse RMN- ^1H du brut réactionnel.

Entrée	R ¹	R ²	Rendement	Composé
1	GluOAc	CO ₂ Me	98	35a
2	RibOBz	CO ₂ Me	96	35b
3	AcyOAc	CO ₂ Me	100	35c
4	GluOAc	Ph	91	35d
5	RibOBz	Ph	96	35e
6	AcyOAc	Ph	0	35f

Tableau 21. Rendements isolés des composés **35a-e**.

Les formamidines **35a-e** sont alors engagées dans la réaction de cyclisation qui constitue l'ultime étape de la synthèse des composés bicycliques. Cette réaction intervient entre l'enchaînement diazadiène et un chlorure d'acide (chlorures d'acétyle, de méthyle malonyle, et de méthoxyacétyle) en conditions basiques. Elle conduit à la formation des

pyrimido[1,2-*a*]pyrimidinones glycosylées **36** avec des rendements compris entre 75 et 97 % (Schéma 81, Tableau 22).

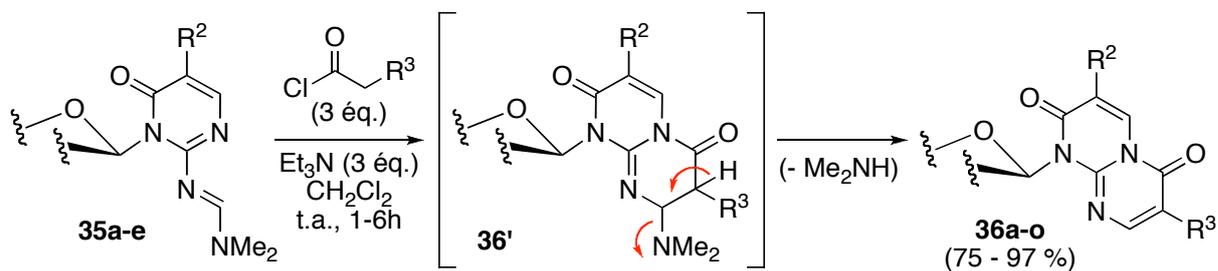


Schéma 81. Formation des glycosylpyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-diones **36a-o**.

Ainsi que nous l'avons observé en série classique, la formation des analogues **36a-i** (entrées 1-9) portant un groupement R^2 électro-attracteur nécessite l'emploi de six équivalents de chlorure d'acide et de triéthylamine – au lieu de trois pour les autres analogues – pour aboutir à une conversion complète du produit de départ.

De façon surprenante, et sans que l'on puisse apporter d'explication à ce phénomène, les composés **36j** ($R^1 = \text{GluOAc} / R^2 = \text{Ph} / R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$, entrée 10) et **36m** ($R^1 = \text{RibOBz} / R^2 = \text{Ph} / R^3 = \text{CO}_2\text{Me}$, entrée 13) n'ont jamais pu être synthétisés, les produits de départ sont récupérés de façon quantitative.

Entrée	R^1	R^2	R^3	Rendement	Composé
1	GluOAc	CO ₂ Me	CO ₂ Me	80	36a
2	GluOAc	CO ₂ Me	H	86	36b
3	GluOAc	CO ₂ Me	OMe	76	36c
4	RibOBz	CO ₂ Me	CO ₂ Me	92	36d
5	RibOBz	CO ₂ Me	H	87	36e
6	RibOBz	CO ₂ Me	OMe	75	36f
7	AcyOAc	CO ₂ Me	CO ₂ Me	87	36g
8	AcyOAc	CO ₂ Me	H	97	36h
9	AcyOAc	CO ₂ Me	OMe	85	36i
10	GluOAc	Ph	CO ₂ Me	0	36j
11	GluOAc	Ph	H	97	36k
12	GluOAc	Ph	OMe	83	36l
13	RibOBz	Ph	CO ₂ Me	0	36m
14	RibOBz	Ph	H	99	36n
15	RibOBz	Ph	OMe	85	36o

Tableau 22. Rendements isolés des analogues bicycliques **36a-o**.

II. 3. Déprotection des fonctions hydroxyles

La synthèse de composés bicycliques azotés portant divers groupements glycosylés a été menée à son terme, il reste cependant une dernière étape avant l'obtention d'analogues nucléosidiques proprement dits : il s'agit de la déprotection des fonctions hydroxyles présentes sur les sucres.

Les fonctions hydroxyles, ici, sont protégées sous la forme de fonctions ester (*O*-acétyle pour le glucose et le sucre acyclique, et *O*-benzoylé pour le ribose), dont la déprotection peut être réalisée de façon classique en chimie des sucres par l'ammoniac ou par le méthanolate de sodium dans le méthanol.^[125,126] Nous avons entrepris la déprotection de nos analogues bicycliques par ces deux méthodes ; elles s'accompagnent toutes deux, dans notre cas, de réactions secondaires qui modifient la structure hétérocyclique.

II.3. i. Déprotection par NH₃ / MeOH

A titre d'essai, la réaction de déprotection a été menée sur le composé **36h** ($R^1 = \text{AcyOAc} / R^2 = \text{CO}_2\text{Me} / R^3 = \text{H}$) pour lequel nous disposons d'une quantité suffisante de produit. Cette réaction est réalisée dans une solution de méthanol ammoniacal en tube scellé et à température ambiante ; elle nécessite l'utilisation d'un large excès d'ammoniac par rapport au substrat (100 équivalents) et conduit à la formation du composé **37h** dont le groupement glycosylé a bien été déprotégé, mais dont le groupement carboxylate de méthyle a été parallèlement transformé en groupement carboxamide (Schéma 82).

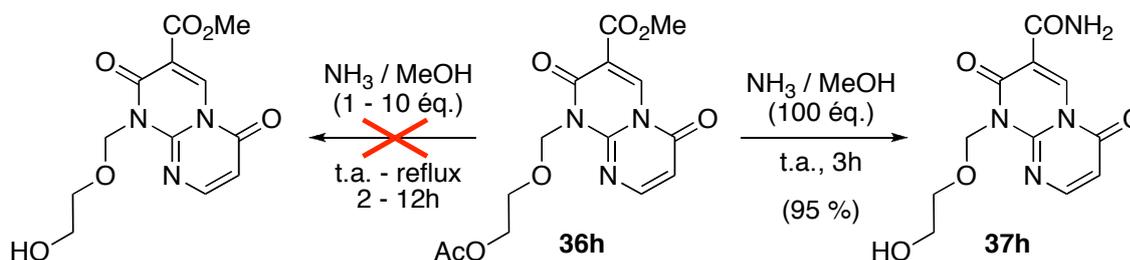


Schéma 82. Déprotection par NH₃ / MeOH.

Cette réaction secondaire avait déjà été observée au chapitre 2 lors de l'étape de substitution du groupement *S*-méthyle par l'ammoniac dans les mêmes conditions ; nous

[125] Marino, C. ; Herczegh, P. ; de Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **2001**, 333, 123-128.

[126] Francom, P. ; Janeba, Z. ; Shibuya, S. ; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6788-6796.

avons alors pu l'éviter par l'utilisation d'un plus faible rapport stœchiométrique. Dans le cas présent, l'emploi de un à dix équivalents d'ammoniac par rapport au substrat ne conduit pas au produit attendu et le produit de départ est entièrement récupéré après évaporation du solvant. Les conditions opératoires ont été modifiées (durée de l'agitation, température du milieu réactionnel, rapport stœchiométrique) mais aucune d'entre elle n'a permis l'obtention du produit attendu.

II.3. ii. Déprotection par MeONa / MeOH

L'utilisation de méthanolate de sodium dans le méthanol est de loin la méthode de déprotection des hydroxyles *O*-acylés la plus employée dans la chimie des sucres. En théorie, l'emploi d'une quantité catalytique de méthanolate est suffisante pour effectuer la déprotection de toutes les fonctions hydroxyles présentes sur le groupement glycosyle. Ceci ne se vérifie pas en pratique, puisque la réaction menée avec 0,3 équivalent de méthanolate ne conduit pas à l'élimination des groupements protecteurs des fonctions hydroxyles. Il a fallu augmenter le rapport stœchiométrique jusqu'à trois équivalents de méthanolate par fonction protectrice (donc douze équivalents pour le glucose, et neuf équivalents pour le ribose) pour finalement aboutir à une structure glycosidique portant les fonctions hydroxyles libres. Néanmoins, ces conditions réactionnelles conduisent à une modification de la structure bicyclique, qui subit une attaque nucléophile par le méthanolate de sodium en position 8 de l'hétérocycle selon un mécanisme d'addition 1,4 (Schéma 83).

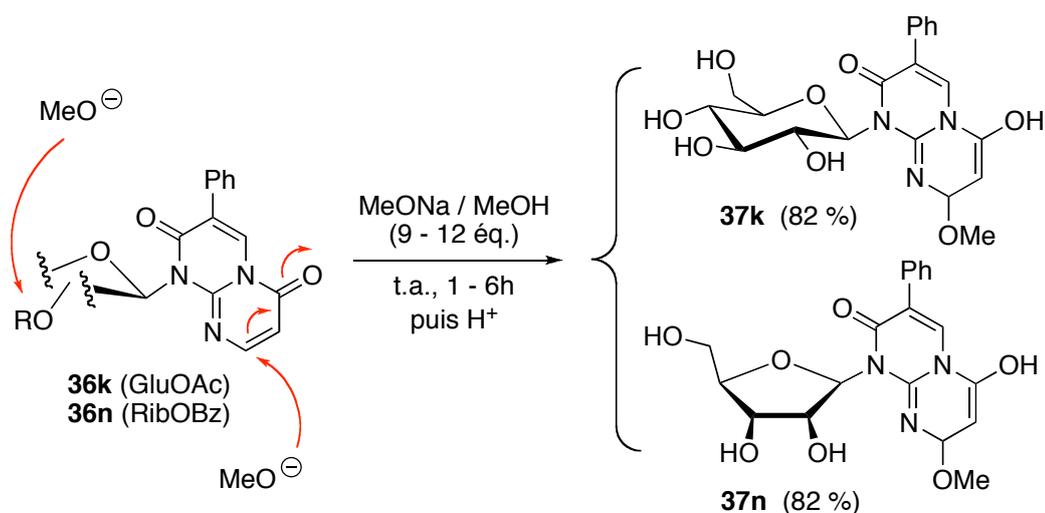


Schéma 83. Déprotection par MeONa / MeOH.

II.3. iii. Déprotection des hydroxyles : quel bilan ?

Les deux méthodes employées pour réaliser la déprotection des fonctions hydroxyles ont conduit à des modifications structurales de l'hétérocycle par le biais de deux réactions secondaires. Si la transformation du carboxylate en carboxamide par l'ammoniac était prévisible, l'introduction du groupement méthoxy sur le bicycle était pour le moins inattendue. *A posteriori*, il aurait été intéressant d'invertir les méthodes de déprotection : NH_3 / MeOH pour la déprotection des composés **36k,n** et MeONa / MeOH pour celle du composé **36h**.

Chronologiquement, nous nous sommes aperçus de ces modifications au cours des toutes dernières semaines de manipulations au laboratoire, et nous avons manqué à la fois de produit de départ (composés **36**) et de temps pour mener à bien une étude complète sur cette ultime étape de synthèse. En disposant d'un peu plus de quantité de matière des différents analogues bicycliques **36**, nous aurions pu effectuer une analyse plus large et les deux méthodes de déprotection aurait pu être employées sur chacun d'entre eux.

Conclusions

Au cours de ce troisième chapitre, nous avons présenté la synthèse d'analogues de nucléosides ; pour cela nous avons adapté la stratégie de synthèse développée au cours des deux premiers chapitres afin de la rendre viable en série glycosylée (Schéma 84).

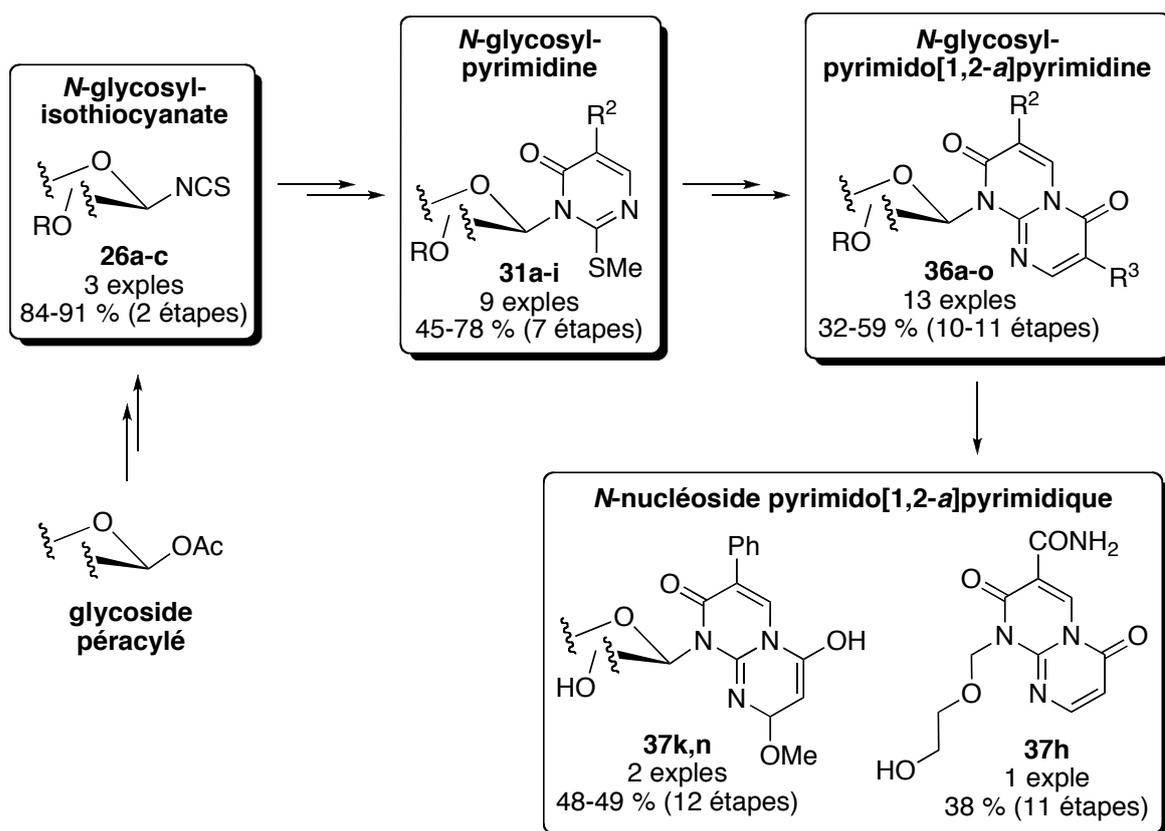


Schéma 84. Bilan de synthèse / chapitre 3.

La préparation des trois glycosylisothiocyanates **26** a pu être réalisée en deux étapes à partir des glycosides péracylés commerciaux avec de bons rendements. La méthode employée conduit à la formation exclusive des anomères de configuration β .

A partir des glycosylisothiocyanates, nous avons décrit la synthèse de neuf analogues *N*-glycosylpyrimidiques **31** selon une séquence de fonctionnalisation de l'isothiocyanate en thiazadiène puis en diazadiène, suivie d'une réaction de cyclisation. Le rendement global pour les sept étapes est compris entre 45 et 78 %.

Sur la base des observations faites en série classique, nous avons été en mesure de remplacer le groupement *S*-méthyle présent sur les pyrimidines par le groupement amino, soit par substitution directe, soit après oxydation en méthylsulfonyle.

La suite de la synthèse a conduit à l'obtention de treize composés glycosylpyrimido[1,2-*a*]pyrimidiques portant les groupements glycosylés glucopyranose, ribofuranose, ou sucre acyclique sous forme protégée. Les différents analogues bicycliques **36** ont été obtenus avec un rendement compris entre 32 et 59 % pour l'ensemble de la séquence réactionnelle (dix ou onze étapes).

Nous avons enfin entrepris la déprotection de trois de ces composés : les deux méthodes employées ont abouti à la déprotection des groupements glycosyles d'une part, et d'autre part à une modification de la partie aglycone – transformation d'un groupe fonctionnel ou bien réaction d'addition sur la structure hétérocyclique elle-même. Les analogues nucléosidiques **37** ainsi obtenus seront confiés à l'équipe du Professeur Bourgougnon (LBCM, Université de Bretagne Sud) en vue d'en évaluer l'activité antivirale potentielle. Les tests *in vitro* seront réalisés sur le virus de l'Herpès (*Herpes simplex hominis* de type 1) avec l'acyclovir comme composé de référence.^[110]

[110] McLaren, C. ; Ellis, M. N. ; Hunter, G. A. *Antiviral Res.* **1983**, 3, 223-234.

Conclusion générale

Le travail de recherche qui a été présenté ici s'inscrit dans un contexte de méthodologie en chimie hétérocyclique. Notre équipe s'intéresse depuis plusieurs années à la formation de composés hétérocycliques variés par des réactions de cyclisation entre des entités hétérodiéniques et des électrophiles. Sur la base de notre savoir-faire, nous avons élaboré une stratégie de synthèse de composés bicycliques azotés diversement substitués. Il s'agit d'une synthèse linéaire multi-étapes qui repose sur une séquence réactionnelle itérative de fonctionnalisation / cyclisation conduisant à la formation successive de deux motifs hétérocycliques (Schéma 85). Pour plus de clarté nous désignerons les deux hétérocycles formés par les lettres A et B.

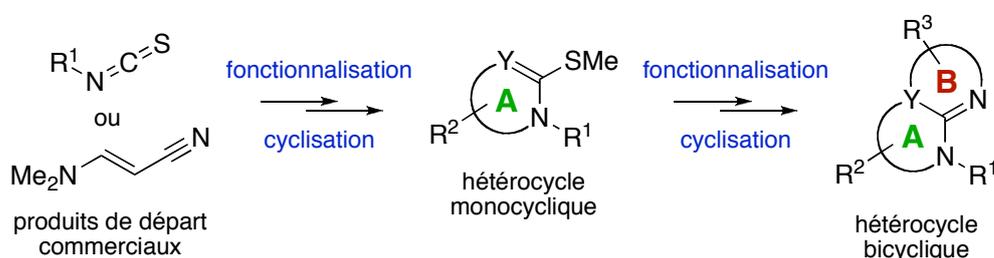


Schéma 85. Stratégie de synthèse (étude méthodologique)

Le premier chapitre de cette thèse expose la préparation de composés hétérocycliques simples – monocycliques (cycle A) – qui constitue un premier pallier vers la synthèse de composés bicycliques plus élaborés. Nous avons décrit la transformation de produits commerciaux en enchaînements hétérodiéniques azotés ; ces derniers sont des entités nucléophiles particulièrement intéressantes dans les processus de cyclisation, ils ont permis la synthèse de plusieurs familles d'hétérocycles diversement substitués (Schéma 86) : pyrimidines et triazines carbonylées ou thiocarbonylées, dihydropyrimidines, thiadiazines et imidazoles.

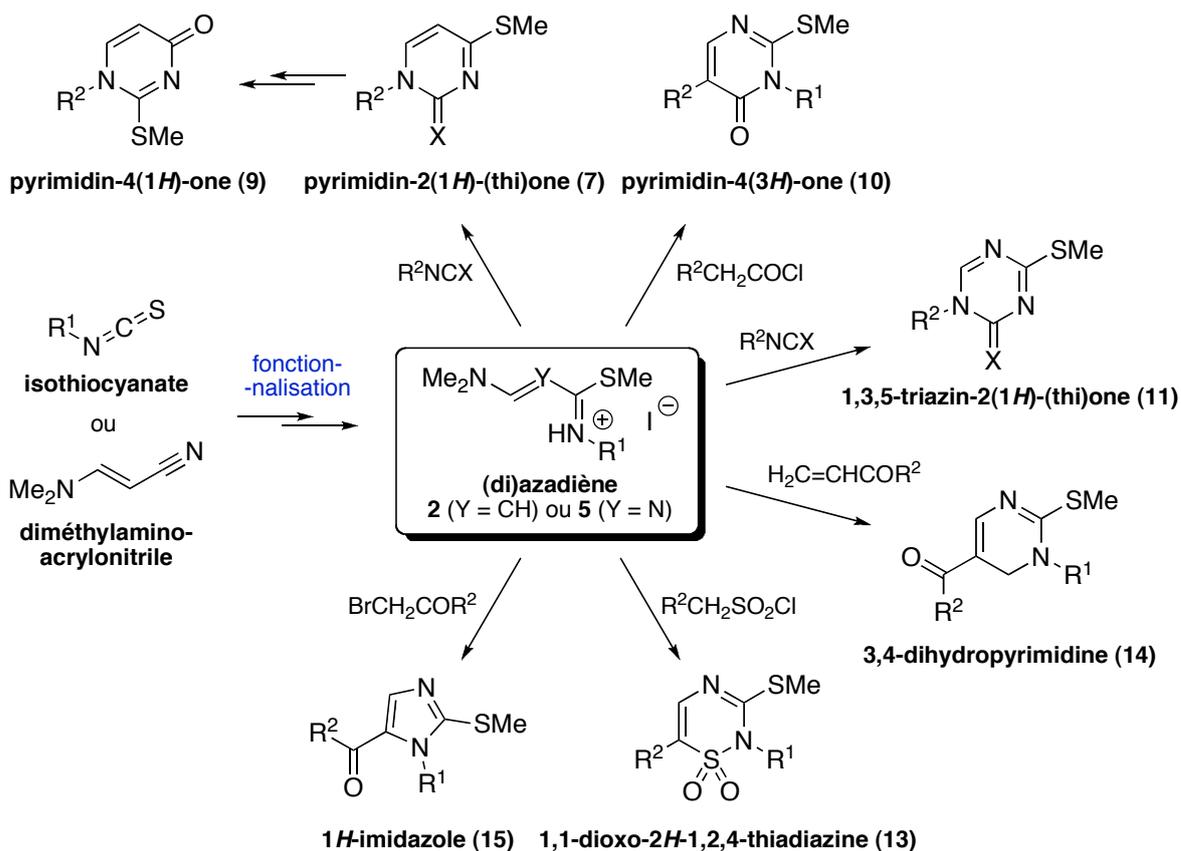


Schéma 86. Synthèse d'hétérocycles variés (Chapitre 1).

Le second chapitre expose la stratégie de formation de composés bicycliques à partir des structures monocycliques précédentes. L'étape-clé de la synthèse est la réaction de substitution nucléophile du groupement méthylsulfanyle (SMe) présent sur toutes les structures hétérocycliques. La substitution de ce groupement par l'ammoniac est la première étape vers la formation d'un second cycle (Schéma 87) ; elle permet l'introduction, au sein même de la structure hétérocyclique, d'un nouvel enchaînement diazadiénique. Une seconde réaction de cyclisation entre cet enchaînement hétérodiénique azoté et un électrophile conduit à la formation de composés bicycliques.

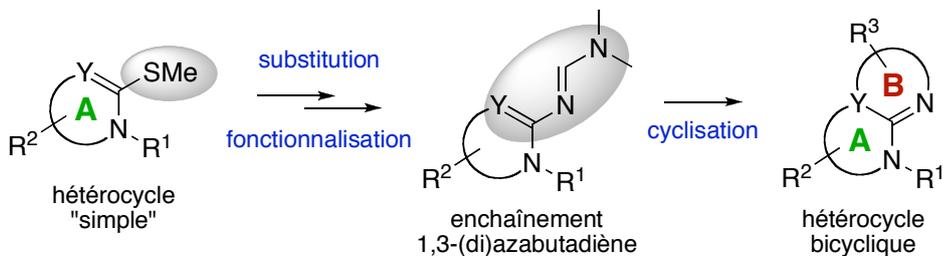


Schéma 87. Stratégie de formation du bicycle.

Lors de ce travail nous avons focalisé notre attention sur les structures monocycliques pyrimidiques (composés **7**, **9** et **10**) qui ont été obtenues avec les meilleurs rendements et avec une gamme variée de substituants (alkyle, aryle, alkoxy, alkylamino, groupes fonctionnels, halogènes...). Concernant l'étape-clé de substitution, nous avons observé de fortes variations de réactivité entre les différentes familles de pyrimidines d'une part, et entre les membres d'une même famille d'autre part.

Pour l'une de ces familles – les pyrimidin-4(3*H*)-ones **10** – nous avons été en mesure d'établir une carte de la réactivité des différents analogues en fonction de leurs substituants. Après substitution et fonctionnalisation, nous avons vu que les formamidines **23** obtenues pouvaient réagir avec des chlorures d'acide carboxylique pour former les pyrimido[1,2-*a*]pyrimidinediones **24** avec de très bons rendements, permettant ainsi de valider la stratégie de synthèse (Schéma 88). Dans ce cas les cycles A et B sont tous deux de nature pyrimidique.

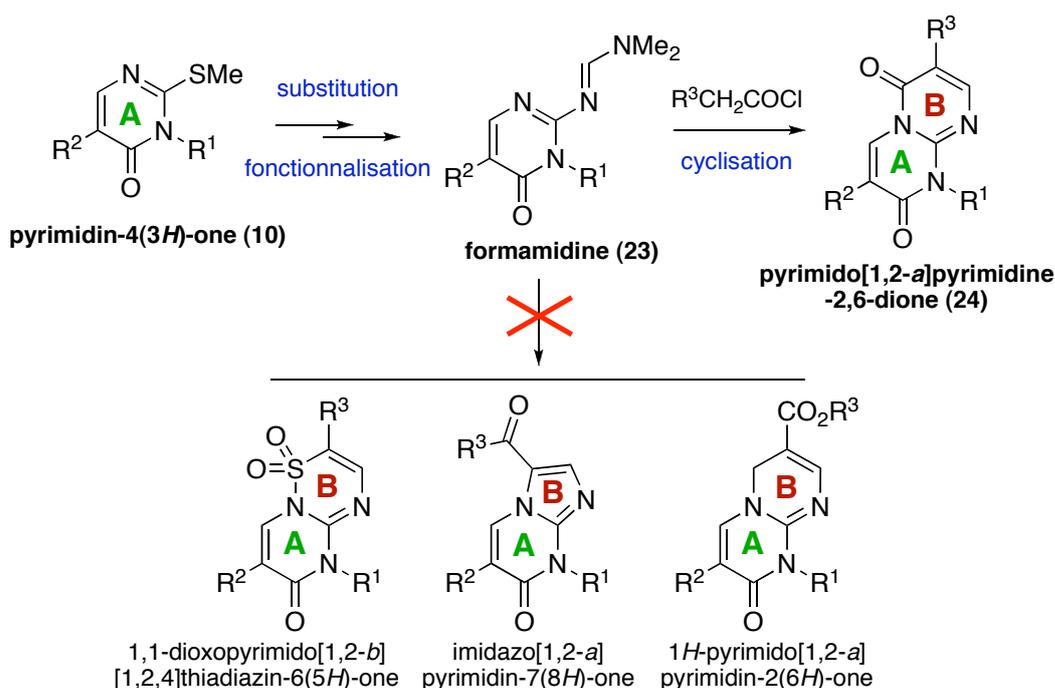
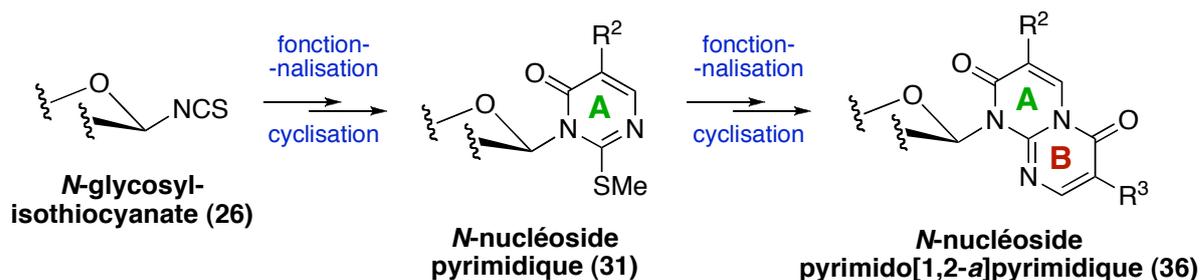


Schéma 88. Synthèse de pyrimido[1,2-*a*]pyrimidines (Chapitre 2).

Dans le but de faire varier la nature du cycle B, la formamidine **23** a été engagée dans des réactions de cyclisation avec d'autres électrophiles, mais aucun d'entre eux n'a permis l'obtention des composés bicycliques correspondant. A ce stade de la synthèse – c'est la dernière étape – il est frustrant de rester sur un échec. Il nous faut approfondir l'étude afin de

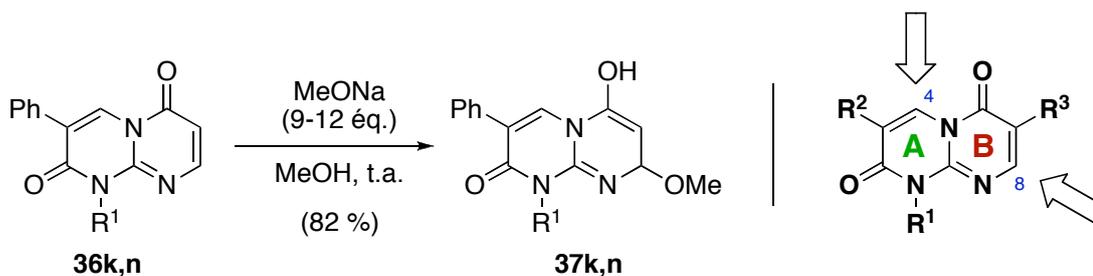
comprendre l'origine de ce manque de réactivité et mener des expériences complémentaires en vue de surmonter cette difficulté.

Enfin, nous avons développé et exposé au cours du troisième chapitre une application directe de l'étude méthodologique exposée lors des deux premiers chapitres. L'objectif était de réaliser la synthèse d'analogues de nucléosides à base bicyclique (Schéma 89).



La synthèse débute par la préparation de glycosylisothiocyanates à partir de glycosides péracylés commerciaux. La stratégie de synthèse conduisant aux bicycles, déjà développée en série classique, a été adaptée et optimisée afin d'être réalisable en série glycosylée. Après de mineures modifications de la séquence réactionnelle, la synthèse d'analogues de nucléosides à base pyrimidopyrimidique a pu être menée avec de bons rendements, plus modestes cependant qu'en série classique. Certains des analogues obtenus ont été déprotégés et leur activité biologique potentielle sera évaluée.

Lors de la réaction de déprotection des fonctions hydroxyles présentes sur les analogues de nucléosides par le méthanolate de sodium, nous avons observé une réaction secondaire, qui consiste en une réaction d'addition 1,4 du méthanolate en position 8 de la partie hétérocyclique (Schéma 90).



Étant donnée la structure même de la pyrimidopyrimidine, et notamment la présence de deux fragments α,β -carbonylés, on peut se poser la question de la régiosélectivité de cette réaction d'addition. Pourquoi n'intervient-elle qu'en position 8 (cycle B) ? Est-ce un cas général ou bien est-ce dû à la nature particulière des groupements R^2 et R^3 et / ou à l'encombrement stérique qu'ils génèrent ? Pour répondre à ces différentes questions, quelques expériences simples devront être réalisées en inversant les groupements R^2 et R^3 .

La poursuite de ce travail de thèse peut être envisagée à plusieurs niveaux. En ce qui concerne la partie méthodologique proprement dite, l'une des possibilités qui s'offrent à nous consiste à tenter de transposer notre stratégie de formation de bicycles à partir des autres structures monocycliques dont nous avons réalisé la synthèse : triazines, thiadiazines, et imidazoles. De telles structures pourraient donner accès à des hétérocycles bicycliques intéressants tels que les pyrimidotriazines, les pyrimidothiadiazines, et les imidazopyrimidines (Schéma 91).

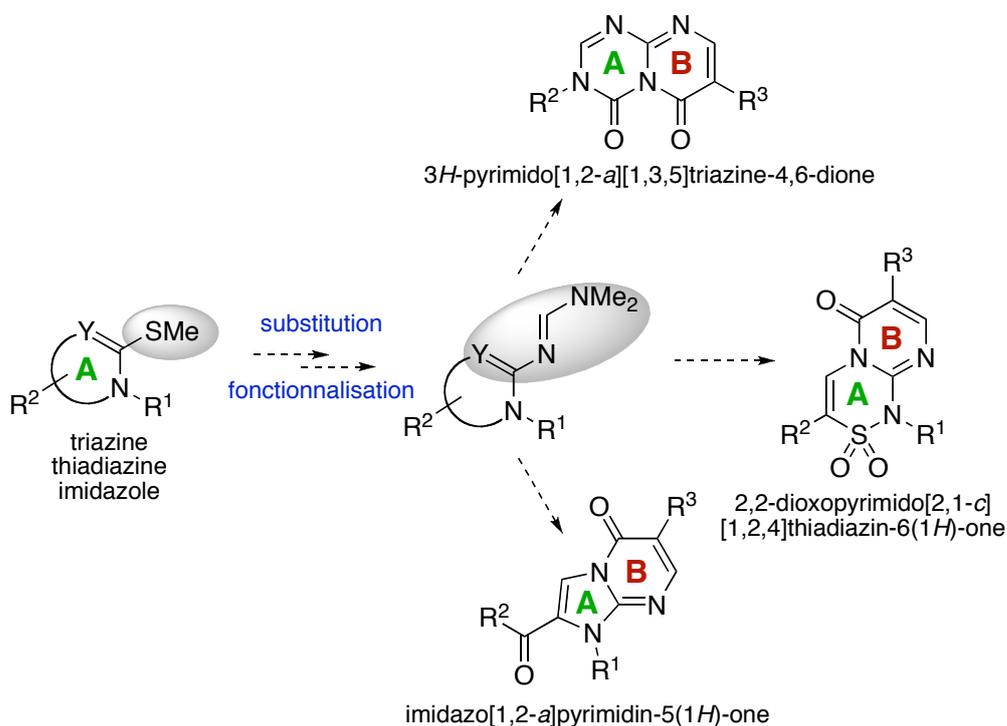


Schéma 91. Variation du cycle A.

Toujours dans l'optique de réaliser la synthèse de composés hétérobicycliques, une autre approche consisterait à substituer le groupement *S*-méthyle par de l'hydrazine au lieu de l'ammoniac (Schéma 92).

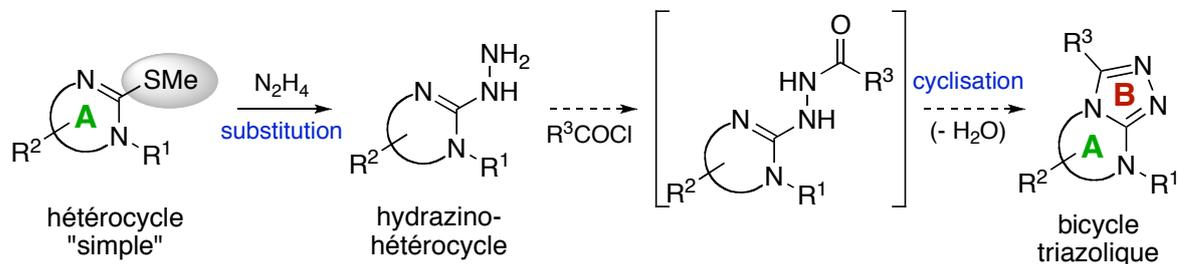


Schéma 92. Accès aux bicycles triazoliques.

La réaction des hydrazinohétérocyces ainsi obtenus avec des électrophiles carbonylés (acides carboxyliques, chlorures d'acide, isocyanates) pourrait conduire à une acylation de l'azote terminal de l'hydrazine, puis à la formation de bicycles possédant un motif triazole.^[127-129]

[127] Nannini, G. ; Biasoli, G. ; Perrone, E. ; Forgione, A. ; Buttinoni, A. ; Ferrari, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1979**, *14*, 53-60.

[128] Duplantier, A. J. ; Bachert, E. L. ; Cheng, J. B. ; Cohan, V. L. ; Jenkinson, T. H. ; Kraus, K. G. ; McKechney, M. W. ; Pillar, J. D. ; Watson, J. W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 344-349.

[129] Alagarsamy, V. ; Giridhar, R. ; Yadav, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1877-1880.

Partie expérimentale

Informations générales

Spectrométrie par Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres RMN de l'hydrogène ^1H (300 MHz) et du carbone ^{13}C (75 MHz) ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre *Bruker Avance 300 UltraShield*, sur des échantillons en solution dans un solvant deutéré avec le solvant résiduel correspondant comme référence interne. Les spectres RMN des composés fluorés ont été enregistrés à température ambiante sur un spectromètre *Bruker Avance III 400*, à 400 MHz pour l'hydrogène ^1H et le fluor ^{19}F , à 100 MHz pour le carbone ^{13}C .

Les déplacements chimiques des signaux sont exprimés en parties par million (δ , ppm) ; leur multiplicité est indiquée par les lettres suivantes : s (singulet), s-e (singulet élargi), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet) et m (multiplet). Les constantes de couplage sont exprimées en hertz (J , Hz).

Points de fusion (T_{fus}°)

Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil de Tottoli *Stuart Scientific* (Melting point apparatus SMP3) et sont exprimés en degrés Celsius.

Spectrométrie de Masse (MS)

Les Spectres de Masse basse résolution (MS) ont été enregistrés sur un spectromètre *Hewlett Packard 5989 A*, à impact électronique (IE, 70 eV) ou à ionisation chimique positive (CI^+ , NH_3).

Les Spectres de Masse Haute Résolution (HRMS) ont été enregistrés sur un spectromètre hybride *ThermoFisher LTQ-orbitrap* (ESI^+) ou sur un spectromètre *Bruker Autoflex III SmartBeam* (MALDI, matrice : acide 2,5-hydroxybenzoïque).

Spectroscopie Infra-Rouge (IR)

Les Spectres Infra-Rouge (IR) ont été enregistrés sur un spectromètre IRTF *Bruker Vector 22*, en pastille de bromure de potassium pour les solides, et en film pur ou en solution dans le dichlorométhane pour les cires, huiles et liquides. Les fréquences de vibration (ν) sont

exprimées en cm^{-1} , les intensités des bandes de fréquence sont indiquées par les lettres F (Forte), m (moyenne) et f (faible).

Conditions expérimentales

Tous les réactifs et produits commerciaux ont été achetés chez *Acros Organics* ou *Sigma-Aldrich*, et ont été utilisés sans purification préalable. Les expériences nécessitant des conditions anhydres ont été réalisées sous atmosphère inerte (argon ou azote).

Les solvants ont été distillés le jour même de leur utilisation : le dichlorométhane, le méthanol et l'acétonitrile sur hydrure de calcium ; le toluène sur sodium ; le tétrahydrofurane sur sodium / benzophénone.

La purification de la majorité des composés a été réalisée par colonne de chromatographie « flash » sur gel de silice *Merck Kieselgel SI60* (40-63 μm).

Irradiation Micro-onde

Les expériences sous irradiation micro-onde ont été réalisées sur l'appareil *Milestone MultiSynth*, dans des tubes scellés de 10 mL. Le logiciel de la machine régule de façon continue la puissance irradiée en fonction de la température mesurée. La température du milieu est contrôlée par fibre optique ou par une sonde infra-rouge et maintenue constante pendant toute la durée de l'expérience.

Nomenclature

Par souci de simplification, la nomenclature utilisée pour les composés synthétisés met en valeur les enchaînements hétérodiéniques et les structures hétérocycliques, et ne suit pas toujours rigoureusement les règles de l'IUPAC.

Modes opératoires et caractérisations des composés

Diméthyldioxirane – Préparation & Dosage

Préparation du DMDO

De l'hydrogencarbonate de sodium (24 g) est mis en suspension dans 180 mL d'un mélange d'eau et d'acétone (10/8) dans un bicol de 2 L surmonté d'un montage de distillation sous pression réduite (Figure 13). Le milieu réactionnel (MR) et le ballon récepteur sont respectivement refroidis à 0 °C et -78 °C, puis l'oxone[®] (50 g) est ajouté en 5 fractions égales à 3 minutes d'intervalle. Un vide de 125 mbars est appliqué au montage 3 minutes après la dernière addition, et le milieu est agité en laissant la température remonter jusqu'à l'ambiante. La solution de DMDO dans l'acétone distille peu à peu et se condense dans le ballon récepteur. Après 1 heure la distillation est arrêtée, la solution est séchée sur carbonate de potassium, filtrée et conservée sous atmosphère inerte à -20 °C.

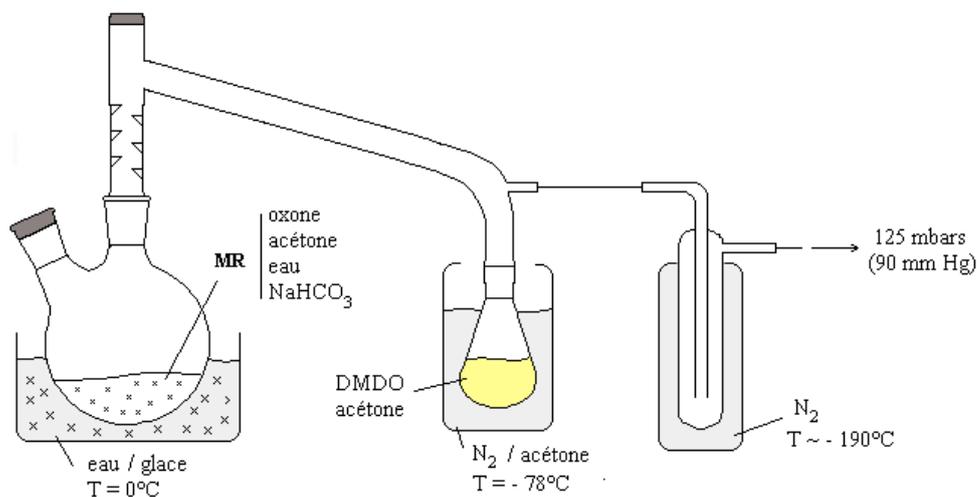


Figure 13. Montage de distillation du DMDO.

Dosage du DMDO

La titration de la solution est réalisée par un dosage iodométrique (Schéma 93). La solution de DMDO ($V_{\text{DMDO}} = 0,5 \text{ mL}$) est introduite dans un bécher contenant de l'iodure de

potassium KI en excès (environ 20 mg) dans 5 mL d'eau et quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Le mélange prend une coloration jaune-brun due à la formation de diiode I_2 (équation [1]). Celui-ci est dosé par une solution de thiosulfate de sodium $Na_2S_2O_3$ ($[S_2O_3^{2-}] = 0,1 \text{ M}$), l'équivalence est atteinte à la disparition de la couleur jaune (équation [2]). La valeur obtenue à l'équivalence (équation [3]) correspond en pratique à une concentration comprise entre 0,07 et 0,10 M.

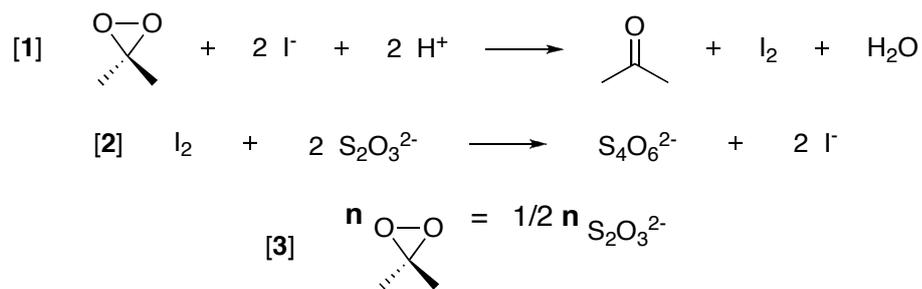


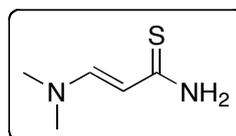
Schéma 93. Dosage de la solution DMDO / acétone.

Chapitre 1

2-amino-4-diméthylamino-1-thiabuta-1,3-diène (1)

Une solution de 3-diméthylaminoacrylonitrile (40 mmol) dans 50 mL d'un mélange pyridine / triéthylamine (v/v) est soumise, sous agitation, à un bullage de sulfure d'hydrogène gazeux pendant 4 heures. Le milieu réactionnel est agité sous atmosphère de sulfure d'hydrogène à température ambiante pendant 48 heures. Après dégazage du milieu réactionnel et évaporation des solvants sous pression réduite, le solide obtenu est repris par du dichlorométhane et filtré.

$C_5H_{10}N_2S$
MM = **130,21** g.mol⁻¹
T°fus = 189 – 191 °C
Solide blanc
Rdt = **79 %**



¹H-RMN (DMSO) : 2,89 (s-e, 6H, N(CH₃)₂) ; 5,21 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz, *H*³) ; 7,70 (d, 1H, *J* = 12,2 Hz, *H*⁴) ; 7,85 et 8,00 (2 s-e, 2H, NH₂).

¹³C-RMN (DMSO) : 37,1 et 43,8 (N(CH₃)₂) ; 96,4 (C³) ; 155,2 (C⁴) ; 173,3 (C²).

MS (EI) ; m/z : 130 (100) [M]⁺ ; 86 (10).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3341 (m) ; 3269 (m) ; 3162 (m) ; 2992 (f) ; 2935 (f) ; 2895 (f) ; 1605 (F) ; 1495 (f) ; 1428 (f) ; 1374 (m) ; 1313 (m).

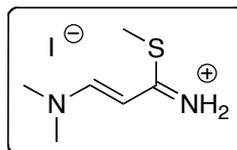
Iodure de 4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1-azabuta-1,3-dièonium (2)

De l'iodométhane (16,5 mmol ; 1,1 équ.) est additionné à une suspension du thiazadiène **1** (15,0 mmol ; 1,0 équ.) dans 60 mL de tétrahydrofurane et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le solide obtenu est repris par de l'éther diéthylique et filtré.

MM = **272,14** g.mol⁻¹

T°fus = 182 – 184 °C

Solide blanc

Rdt = **99 %**

¹H-RMN (D₂O) : 2,60 (s, 3H, SCH₃) ; 3,08 et 3,32 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 5,41 (d, 1H, J = 12,2 Hz, H³) ; 8,00 (d, 1H, J = 12,2 Hz, H⁴).

¹³C-RMN (D₂O) : 13,1 (SCH₃) ; 37,5 et 45,6 (N(CH₃)₂) ; 89,2 (C³) ; 156,7 (C⁴) ; 176,3 (C²).

MS (EI) ; m/z : 144 (12) [M]⁺ ; 97 (100) ; 68 (11) ; 56 (11).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3257 (m) ; 3183 (f) ; 3107 (F) ; 2978 (f) ; 2956 (f) ; 1632 (F) ; 1532 (m) ; 1474 (m) ; 1389 (f).

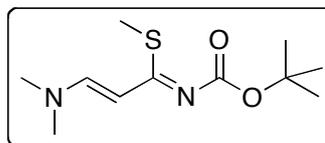
4-diméthylamino-1-*tertio*-butyloxycarbonyl-2-méthylsulfanyl-1-azabuta-1,3-diène (2')

De la triéthylamine (20 mmol ; 2,0 éq.) est additionnée à une suspension de l'iodure d'azadiénium **2** (10 mmol ; 1,0 éq.) dans 80 mL de dichlorométhane. Après 15 minutes d'agitation, du dicarbonate de di-*tertio*-butyle (12 mmol ; 1,2 éq.) est additionné et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu est lavé par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 1/9).

MM = **244,35** g.mol⁻¹

T°fus = 56 – 68 °C

Solide jaune

Rdt = **92 %**

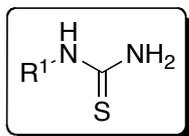
¹H-RMN (CDCl₃) : 1,53 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 2,37 (s, 3H, SCH₃) ; 2,92 (s-e, 6H, N(CH₃)₂) ; 5,14 (d, 1H, J = 12,7 Hz, H³) ; 7,40 (d, 1H, J = 12,7 Hz, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 13,6 (SCH₃) ; 28,3 (C(CH₃)₃) ; 41,3 (N(CH₃)₂) ; 80,1 (C(CH₃)₃) ; 92,3 (C³) ; 149,7 (C⁴) ; 161,9 (C²) ; 172,4 (C=O).

MS (EI) ; m/z : 244 (5) [M]⁺ ; 171 (26) ; 141 (17) ; 97 (100) ; 57 (85) ; 41 (26).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2954 (f) ; 1696 (f) ; 1624 (F) ; 1579 (m) ; 1316 (f) ; 1239 (m).

Thiourées *N*-substituées (3)



De l'isothiocyanate *N*-substitué (*p*-tolylisothiocyanate pour **3c**, 3,5-dichlorophényl pour **3d**, cyclohexylisothiocyanate pour **3f**) (50 mmol ; 1 éq.) est solubilisé dans 50 mL d'une solution d'ammoniac dans le méthanol (7M) (350 mmol ; 7 éq.). Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures pour **3c**, 6 heures pour **3d** et **3f**. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est lavé par le minimum de méthanol et filtré.

1-*p*-tolylthiourée (3c)

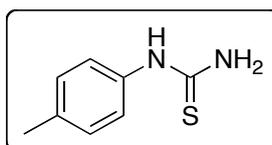


MM = 166,23 g.mol⁻¹

T°fus = 185 – 186 °C

Solide blanc

Rdt = **98 %**



¹H-RMN (DMSO) : 2,27 (s, 3H, PhCH₃) ; 7,13 et 7,24 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, *H*_{ar}) ; 7,30 (s-e, 2H, NH₂) ; 9,57 (s, 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO) : 20,4 (PhCH₃) ; 123,3 et 129,1 (4 CH_{ar}) ; 133,7 et 136,4 (2 C_{ar}) ; 180,9 (C=S).

MS (EI) ; *m/z* : 166 (65) [M]⁺ ; 133 (17) ; 106 (100) ; 91 (21) ; 65 (11).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3428 (F) ; 3274 (F) ; 3167 (F) ; 3078 (m) ; 2921 (f) ; 2856 (f) ; 1613 (m) ; 1583 (F) ; 1535 (F) ; 1508 (m) ; 1470 (f) ; 1468 (m) ; 1310 (m).

1-(3,5-dichlorophényl)thiourée (3d)

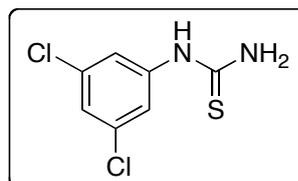


MM = **221,11** g.mol⁻¹

T°fus = 175 – 177 °C

Solide blanc

Rdt = **95 %**



¹H-RMN (DMSO) : 7,29 (s, 1H, *H_{ar}*) ; 7,60 (s, 2H, *H_{ar}*) ; 7,80 (s-e, 2H, *NH₂*) ; 9,93 (s-e, 1H, *NH*).

¹³C-RMN (DMSO) : 120,5 (2 *CH_{ar}*) ; 123,0 (*CH_{ar}*) ; 133,6 (2 *C_{ar}-Cl*) ; 141,9 (*C_{ar}*) ; 181,3 (*C=S*).

MS (EI) ; *m/z* : 220 (53) [*M*]⁺ ; 187 (20) ; 161 (100) ; 145 (15) ; 90 (38) ; 75 (22) ; 63 (57).

IR (pastille KBr) ; *cm*⁻¹ : 3447 (m) ; 3258 (m) ; 3095 (f) ; 3069 (f) ; 3009 (f) ; 1618 (F) ; 1577 (F) ; 1540 (m) ; 1472 (f) ; 1434 (m) ; 1389 (f).

1-cyclohexylthiourée (3f)

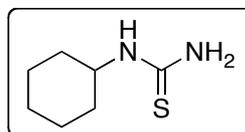
C₇H₆Cl₂N₂S

MM = **158,27** g.mol⁻¹

T°fus = 164 – 165 °C

Solide blanc

Rdt = **95 %**



¹H-RMN (DMSO) : 1,15 – 1,31 et 1,51 – 1,80 (m, 10H, *CH₂*) ; 3,89 (s-e, 1H, *NCH*) ; 6,78 et 7,23 (2 s-e, 2H, *NH₂*) ; 7,47 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, *NH*).

¹³C-RMN (DMSO) : 24,5 (2 *CH₂*) ; 25,1 (*CH₂*) ; 32,2 (2 *CH₂*) ; 52,1 (*NCH*) ; 181,8 (*C=S*).

MS (EI) ; *m/z* : 159 (20) ; 158 (100) [*M*]⁺ ; 125 (12) ; 98 (18) ; 60 (77).

IR (pastille KBr) ; *cm*⁻¹ : 3333 (F) ; 3272 (F) ; 3076 (f) ; 2929 (m) ; 2857 (f) ; 1619 (F) ; 1561 (F) ; 1454 (m) ; 1370 (m) ; 1342 (f).

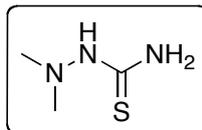
1-(diméthylamino)thiourée (3h)

De la *N,N*-diméthylhydrazine (5 mmol ; 1 éq.) est ajoutée à une solution de benzoylisothiocyanate (5 mmol ; 1 éq.) dans 20 mL de tétrahydrofurane à 0 °C. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est lavé par le minimum d'hexane et filtré. Le solide blanc obtenu est mis en suspension dans 30 mL d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique (4M) et le milieu est chauffé au reflux pendant 6 heures. Le milieu est refroidi à température ambiante et filtré. Le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est repris par 10 mL d'une solution aqueuse d'ammoniac (25 %) puis filtré. La thiourée **3h** est isolée avec un rendement de 68 %.

MM = **119,19** g.mol⁻¹

T°fus = 125 – 127 °C

Solide blanc

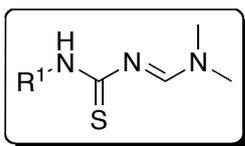
Rdt = **68 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,56 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,33 et 7,04 (2 s-e, 2H, NH₂) ; 7,12 (s-e, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 47,2 (N(CH₃)₂) ; 180,3 (C=S).

MS (EI) ; m/z : 120 (14) ; 119 (62) [M]⁺ ; 77 (32) ; 60 (64) ; 59 (100) ; 44 (31) ; 43 (47).

4-diméthylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diènes (4)



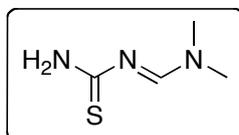
Du diméthylacétal du *N,N*-diméthylformamide (DMF-DMA) (36 mmol ; 1,2 éq.) est ajouté à une suspension de la thiourée **3** (30 mmol ; 1,0 éq.) dans 50 mL de dichlorométhane ou de méthanol pour **4a**. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures pour **4c** et **4e**, 3 heures pour **4b**, **4h**, **4d** et **4f**, 4 heures pour **4a** et **4g**. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le solide obtenu est repris par de l'éther diéthylique et filtré.

2-amino-4-diméthylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diène (4a)

MM = **131,20** g.mol⁻¹

T°fus = 165 °C

Solide blanc

Rdt **quantitatif**

¹H-RMN (DMSO) : 2,98 et 3,13 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 7,90 et 8,17 (2 s-e, 2H, NH₂) ; 8,61 (s, 1H, H⁴).

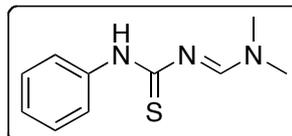
¹³C-RMN (DMSO) : 35,3 et 40,9 (N(CH₃)₂) ; 163,3 (C⁴) ; 194,1 (C²).

MS (CI) ; m/z : 132 [M + H]⁺.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3365 (m) ; 3260 (m) ; 3160 (f) ; 1626 (F) ; 1338 (F) ; 1126 (m) ; 1036 (m).

4-diméthylamino-2-phénylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diène (4b)

$\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$
 MM = **207,30** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^{\circ}\text{fus}$ = 156 – 157 °C
 Solide blanc
 Rdt = **85 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)

Isomère majoritaire (66 %) : 3,12 et 3,22 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 7,27 – 7,47 (m, 5H, H_{ar}) ; 8,48 (s-e, 1H, NH) ; 8,91 (s, 1H, H^A).

Isomère minoritaire (34 %, données sélectionnées) : 7,10 – 7,77 (m, 5H, H_{ar}) ; 8,38 (s-e, 1H, NH) ; 8,94 (s, 1H, H^A).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3)

Isomère majoritaire : 36,3 et 41,6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 122,3 – 128,5 (5 CH_{ar}) ; 138,8 (C_{ar}) ; 163,9 (C^A) ; 191,1 (C^2).

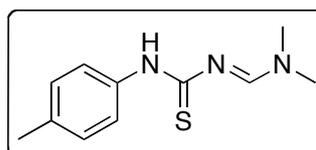
Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 35,8 et 41,6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 139,0 (C_{ar}) ; 162,6 (C^A) ; 192,2 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 207 (27) $[\text{M}]^+$; 174 (8) ; 115 (100) ; 77 (14) ; 44 (17).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3200 (f) ; 3176 (f) ; 3110 (f) ; 3031 (f) ; 2967 (f) ; 1625 (F) ; 1595 (m) ; 1542 (m) ; 1494 (m) ; 1480 (m) ; 1440 (F) ; 1368 (F) ; 1322 (m).

4-diméthylamino-2-*p*-tolylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diène (4c)

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{S}$
 MM = **221,33** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^{\circ}\text{fus}$ = 155 – 156 °C
 Solide blanc
 Rdt = **99 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)

Isomère majoritaire (64 %) : 2,31 (s, 3H, PhCH_3) ; 3,10 et 3,20 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 7,09 et 7,33 (système AB, 4H, $J = 8,1$ Hz, H_{ar}) ; 8,52 (s-e, 1H, NH) ; 8,88 (s, 1H, H^A).

Isomère minoritaire (36 %, données sélectionnées) : 2,33 (s, 3H, PhCH₃) ; 7,16 et 7,58 (système AB, 4H, $J = 8,1$ Hz, H_{ar}) ; 8,38 (s-e, 1H, NH) ; 8,94 (s, 1H, H^A).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 21,0 (PhCH₃) ; 35,9 et 41,7 (N(CH₃)₂) ; 122,4 et 129,2 (4 CH_{ar}) ; 134,2 et 136,4 (2 C_{ar}) ; 162,8 (C^A) ; 191,3 (C²).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 36,4 et 41,7 (N(CH₃)₂) ; 124,1 et 129,2 (4 CH_{ar}) ; 164,1 (C^A).

MS (EI) ; m/z : 221 (20) [M]⁺ ; 115 (100) ; 106 (7) ; 91 (11) ; 65 (9) ; 44 (15).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3198 (m) ; 3030 (m) ; 2923 (f) ; 1626 (F) ; 1593 (m) ; 1541 (m) ; 1507 (m) ; 1479 (m) ; 1442 (m) ; 1370 (F) ; 1324 (m).

4-diméthylamino-2-(3,5-dichlorophényl)amino-1,3-thiazabuta-1,3-diène

(4d)

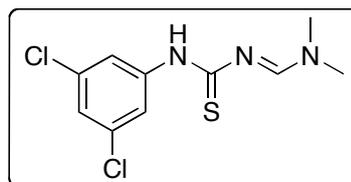
C₁₀H₁₁Cl₂N₃S

MM = 276,19 g.mol⁻¹

T°fus = 184 – 186 °C

Solide blanc

Rdt = 92 %



¹H-RMN (DMSO) : 3,09 et 3,24 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 7,23 (s, 1H, H_{ar}) ; 7,81 (s-e, 2H, H_{ar}) ; 8,75 (s, 1H, H^A) ; 10,66 (s-e, 1H, NH).

¹H-RMN (CDCl₃) : 3,15 et 3,25 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 7,08 (s-e, 1H, H_{ar}) ; 7,48 (s-e, 2H, H_{ar}) ; 8,57 (s-e, 1H, NH) ; 8,88 (s, 1H, H^A).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 36,6 et 42,0 (N(CH₃)₂) ; 120,4 (2 CH_{ar}) ; 123,8 (CH_{ar}) ; 134,8 (2 C_{ar}-Cl) ; 140,6 (C_{ar}) ; 164,1 (C^A) ; 191,9 (C²).

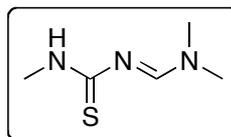
MS (EI) ; m/z : 277 (12) ; 275 (18) [M]⁺ ; 242 (4) ; 115 (100).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3196 (m) ; 3095 (f) ; 3069 (f) ; 3027 (f) ; 2923 (f) ; 1626 (F) ; 1579 (F) ; 1479 (f) ; 1438 (m) ; 1352 (F) ; 1311 (m) ; 1256 (f).

4-diméthylamino-2-méthylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diène (4e)**C₅H₁₁N₃S**MM = **145,23** g.mol⁻¹

T°fus = 109 °C

Solide blanc

Rdt = **98 %****¹H-RMN (CDCl₃)**

Isomère majoritaire (80 %) : 3,02 (s, 3H, NCH₃) ; 3,14 et 3,21 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,78 (s-e, 1H, NH) ; 8,87 (s, 1H, H⁴).

Isomère minoritaire (20 %, données sélectionnées) : 3,00 (s, 3H, NCH₃) ; 3,12 et 3,18 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 8,85 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 30,0 (NCH₃) ; 35,6 et 41,4 (N(CH₃)₂) ; 162,4 (C⁴) ; 194,7 (C²).

Isomère minoritaire : 32,0 (NCH₃) ; 36,0 et 41,4 (N(CH₃)₂) ; 163,7 (C⁴) ; 194,7 (C²).

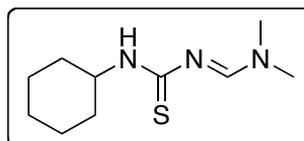
MS (EI) ; m/z : 146 (26) ; 145 (100) [M]⁺ ; 115 (36) ; 112 (26) ; 101 (5).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3216 (m) ; 3042 (f) ; 2956 (f) ; 2938 (f) ; 1625 (F) ; 1543 (F) ; 1491 (m) ; 1459 (m) ; 1424 (m) ; 1409 (m) ; 1351 (F) ; 1317 (m) ; 1258 (m) ; 1203 (F) ; 1139 (F).

2-cyclohexylamino-4-diméthylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diène (4f)**C₁₀H₁₉N₃S**MM = **213,35** g.mol⁻¹

T°fus = 117 – 118 °C

Solide jaune

Rdt = **95 %****¹H-RMN (CDCl₃)**

Isomère majoritaire (68 %) : 1,23 – 2,14 (m, 10H, CH₂) ; 3,03 et 3,13 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 4,36 (m, 1H, NCH) ; 6,65 (s-e, 1H, NH) ; 8,89 (s, 1H, H⁴).

Isomère minoritaire (32 %) : 1,23 – 2,14 (m, 10H, CH₂) ; 3,10 et 3,17 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 4,06 (m, 1H, NCH) ; 6,76 (s-e, 1H, NH) ; 8,85 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 24,7 et 32,2 (CH₂) ; 35,5 et 41,2 (N(CH₃)₂) ; 53,2 (NCH) ; 162,3 (C⁴) ; 191,7 (C²).

Isomère minoritaire : 25,4 et 32,6 (CH_2) ; 35,7 et 41,2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 52,4 (NCH) ; 163,4 (C^4) ; 190,5 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 214 (13) ; 213 (46) $[\text{M}]^+$; 180 (7) ; 130 (4) ; 115 (45) ; 98 (100) ; 83 (12) ; 44 (14).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3197 (m) ; 3013 (f) ; 2919 (m) ; 2851 (m) ; 1622 (F) ; 1531 (m) ; 1484 (f) ; 1443 (m) ; 1372 (F) ; 1356 (F) ; 1341 (m).

2-acétylamino-4-diméthylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diène (4g)

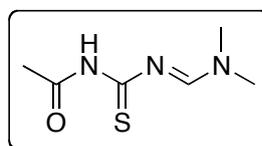
$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$

MM = 173,24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^\circ\text{fus}$ = 139 °C

Solide jaune

Rdt = 96 %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 3,00 (s, 3H, CH_3CO) ; 3,15 et 3,29 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 8,71 (s, 1H, H^4) ; 8,82 (s-e, 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 25,6 (CH_3CO) ; 35,9 et 41,2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 162,0 (C^4) ; 169,0 (CH_3CO) ; 192,9 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 173 (100) $[\text{M}]^+$; 130 (27) ; 115 (51) ; 98 (71) ; 71 (35) ; 44 (99).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3176 (m) ; 2925 (f) ; 1688 (m) ; 1626 (F) ; 1477 (f) ; 1375 (m) ; 1351 (F) ; 1273 (m).

1,4-bis(diméthylamino)-1,3-thiazabuta-1,3-diène (4h)

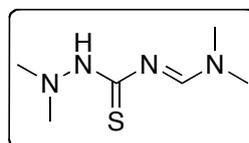
$\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_4\text{S}$

MM = 174,27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^\circ\text{fus}$ = 109 °C

Solide jaune

Rdt = 97 %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)

Isomère majoritaire (64 %) : 2,54 (s, 6H, $\text{N-N}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,90 et 3,01 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 7,44 (s-e, 1H, NH) ; 8,74 (s, 1H, H^4).

Isomère minoritaire (36 %) : 2,51 (s, 6H, $\text{N-N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,04 et 3,06 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 7,67 (s-e, 1H, NH) ; 8,66 (s, 1H, H^4).

^{13}C -RMN (CDCl_3)

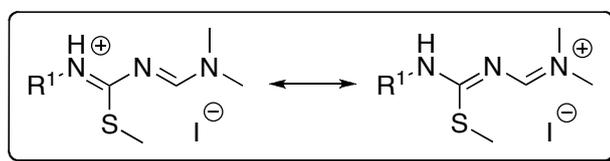
Isomère majoritaire : 35,4 et 41,2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 46,7 ($\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 162,3 (C^4) ; 191,5 (C^2).

Isomère minoritaire : 35,9 et 41,4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 46,8 ($\text{N}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 163,6 (C^4) ; 190,3 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 175 (5) ; 174 (38) $[\text{M}]^+$; 115 (100) ; 98 (20) ; 59 (14) ; 44 (20).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3164 (m) ; 1625 (F) ; 1524 (m) ; 1364 (f) ; 1102 (m).

Iodures de 4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diènum (5)



De l'iodométhane (21 mmol ; 1,05 éq.) est ajouté à une suspension du thiazadiène **4** (20 mmol ; 1 éq.) dans 60 mL de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures pour **5a** et **5e**, 3 heures pour **5b** et **5c**, 6 heures pour **5d**, **5f**, **5g** et **5h**. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le solide obtenu est repris par de l'éther diéthylique et filtré.

Iodure de 4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diènum (5a)

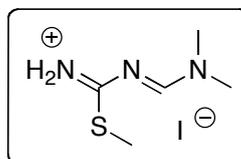
$\text{C}_5\text{H}_{12}\text{IN}_3\text{S}$

MM = 273,14 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^\circ\text{fus} = 148\text{ }^\circ\text{C}$

Solide blanc

Rdt **quantitatif**



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,58 (s, 3H, SCH_3) ; 3,19 et 3,42 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 8,16 (s-e, 1H, NH_2) ; 8,96 (s, 1H, H^4) ; 9,16 (s-e, 1H, NH_2).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 15,5 (SCH_3) ; 36,7 et 43,2 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 158,4 (C^4) ; 179,6 (C^2).

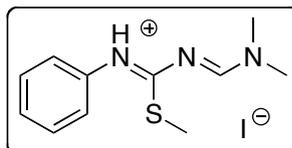
MS (CI) ; m/z : 146 $[\text{M} - \text{I}]^+$.

HRMS (CI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_5\text{H}_{12}\text{N}_3\text{S} [\text{M} - \text{I}]^+ = 146,0752$; mesurée = 146,0752 ; $\Delta = 0$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3232 (m) ; 3070 (m) ; 1624 (F) ; 1521 (F) ; 1474 (m) ; 1388 (m) ; 1311 (m).

Iodure de 4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1-phényl-1,3-diazabuta-1,3-diènimium (5b)

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{IN}_3\text{S}$
 MM = **349,24** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 151 °C
 Solide blanc
 Rdt = **95 %**



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,46 (s, 3H, SCH_3) ; 3,23 et 3,43 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 7,33 – 7,50 (m, 5H, H_{ar}) ; 9,01 (s, 1H, H^A) ; 11,27 (s-e, 1H, NH).

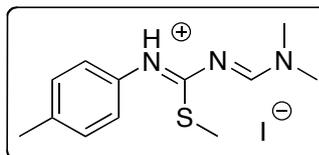
^{13}C -RMN (CDCl_3) : 14,9 (SCH_3) ; 36,6 et 43,1 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 126,0 – 129,1 (5 CH_{ar}) ; 135,2 (C_{ar}) ; 157,1 (C^A) ; 177,3 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 222 (3) [$\text{M} - \text{I}$]⁺ ; 221 (9) ; 174 (100) ; 127 (9) ; 77 (12) ; 44 (8).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3081 (f) ; 2981 (m) ; 2875 (m) ; 1647 (F) ; 1593 (f) ; 1541 (F) ; 1493 (f) ; 1458 (m) ; 1391 (F) ; 1314 (m).

iodure de 4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1-p-tolyl-1,3-diazabuta-1,3-diènimium (5c)

$\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{IN}_3\text{S}$
 MM = **363,27** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 150 – 151 °C
 Solide jaune pâle
 Rdt **quantitatif**



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,35 (s, 3H, PhCH_3) ; 2,44 (s, 3H, SCH_3) ; 3,21 et 3,41 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 7,19 et 7,34 (système AB, 4H, $J = 8,3$ Hz, H_{ar}) ; 8,99 (s, 1H, H^A) ; 11,15 (s-e, 1H, NH).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 15,0 (SCH_3) ; 21,3 (PhCH_3) ; 36,7 et 43,3 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 122,6 et 130,1 (4 CH_{ar}) ; 132,8 et 139,0 (2 C_{ar}) ; 157,3 (C^A) ; 177,6 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 236 (4) [$\text{M} - \text{I}$]⁺ ; 235 (7) ; 188 (100) ; 91 (18) ; 65 (12) ; 44 (4).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3141 (m) ; 3086 (m) ; 2984 (m) ; 1638 (F) ; 1590 (m) ; 1516 (F) ; 1502 (F) ; 1418 (m) ; 1387 (F).

AE

Théorique	% C : 39,68	% N : 11,57	% H : 4,99	% S : 8,83
Mesurée	% C : 39,78	% N : 11,40	% H : 5,07	% S : 8,70

Iodure de 4-diméthylamino-1-(3,5-dichlorophényl)-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diènum (5d)

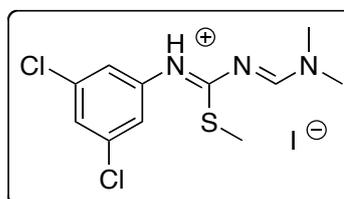
C₁₁H₁₄Cl₂IN₃S

MM = **418,13** g.mol⁻¹

T°fus = 114 – 116 °C

Solide jaune

Rdt = **98 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,54 (s, 3H, SCH₃) ; 3,21 et 3,41 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 7,30 (s, 1H, H_{ar}) ; 7,45 (s, 2H, H_{ar}) ; 8,92 (s, 1H, H⁴) ; 11,15 (s-e, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,6 (SCH₃) ; 37,0 et 43,5 (N(CH₃)₂) ; 124,7 (2 CH_{ar}) ; 128,6 (CH_{ar}) ; 135,5 (2 C_{ar}-Cl) ; 137,3 (C_{ar}) ; 157,9 (C⁴) ; 176,9 (C²).

MS (EI) ; m/z : 291 (5) [M - I]⁺ ; 289 (8) ; 244 (59) ; 242 (100) ; 145 (8) ; 127 (13) ; 44 (13) ; 42 (23).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3142 (f) ; 3090 (f) ; 3050 (f) ; 2961 (f) ; 2920 (f) ; 1643 (F) ; 1586 (m) ; 1507 (F) ; 1440 (m) ; 1417 (m) ; 1395 (F) ; 1307 (f).

Iodure de 4-diméthylamino-1-méthyl-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diènum (5e)

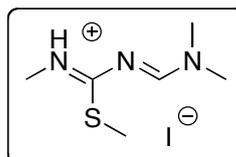
C₆H₁₄IN₃S

MM = **287,17** g.mol⁻¹

T°fus = 141 – 143 °C

Solide blanc

Rdt = **98 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (60 %) : 2,50 (s, 3H, SCH₃) ; 3,05 (s, 3H, NCH₃) ; 3,15 et 3,39 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 8,93 (s, 1H, H⁴) ; 9,79 (s-e, 1H, NH).

Isomère minoritaire (40 %, données sélectionnées) : 3,00 (s, 3H, SCH₃) ; 3,22 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,36 (s, 3H, NCH₃) ; 8,26 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 14,6 (SCH₃) ; 30,3 (NCH₃) ; 36,1 et 42,7 (N(CH₃)₂) ; 156,8 (C⁴) ; 174,0 (C²).

Isomère minoritaire : 17,1 (SCH₃) ; 31,2 (NCH₃) ; 36,7 et 43,0 (N(CH₃)₂) ; 159,0 (C⁴) ; 178,3 (C²).

MS (EI) ; m/z : 160 (5) [M - I]⁺ ; 159 (3) ; 127 (15) ; 115 (5) ; 112 (100) ; 88 (8).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3269 (f) ; 3193 (m) ; 3105 (m) ; 2976 (f) ; 2912 (f) ; 1646 (F) ; 1563 (F) ; 1492 (m) ; 1465 (m) ; 1427 (m) ; 1386 (F) ; 1341 (F) ; 1257 (m).

Iodure de 1-cyclohexyl-4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diènim (5f)

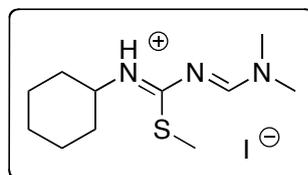
C₁₁H₂₂IN₃S

MM = 355,29 g.mol⁻¹

T[°]fus = 109 – 111 °C

Solide jaune

Rdt = 98 %



¹H-RMN (CDCl₃) : 1,25 et 1,82 – 2,00 (m, 10H, CH₂) ; 2,48 (s, 3H, SCH₃) ; 3,14 et 3,39 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,62 (m, 1H, NCH) ; 8,83 (s, 1H, H⁴) ; 9,63 (s-e, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,3 (SCH₃) ; 24,7 et 31,6 (4 CH₂) ; 36,1 et 42,6 (N(CH₃)₂) ; 56,4 (NCH) ; 156,2 (C⁴) ; 175,6 (C²).

MS (EI) ; m/z : 228 (11) [M - I]⁺ ; 213 (8) ; 180 (47) ; 127 (14) ; 115 (10) ; 98 (100) ; 83 (4) ; 44 (7).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3200 (m) ; 2967 (m) ; 2938 (f) ; 2915 (f) ; 2943 (f) ; 1643 (F) ; 1536 (F) ; 1499 (F) ; 1453 (m) ; 1398 (m) ; 1362 (f).

Iodure de 1-acétyl-4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-dièonium (5g)

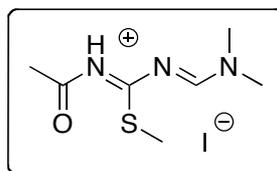
C₇H₁₄IN₃S

MM = **315,18** g.mol⁻¹

T°fus = 124 – 126 °C

Solide blanc

Rdt = **98 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,50 (s, 3H, SCH₃) ; 2,57 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,29 et 3,52 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 9,00 (s, 1H, H⁴) ; 11,70 (s-e, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,4 (SCH₃) ; 26,8 (CH₃CO) ; 37,1 et 43,6 (N(CH₃)₂) ; 156,1 (C⁴) ; 169,7 (CH₃CO) ; 176,0 (C²).

MS (EI) ; m/z : 188 (6) [M - I]⁺ ; 140 (29) ; 127 (12) ; 98 (100) ; 44 (22).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3176 (f) ; 2925 (f) ; 1688 (m) ; 1626 (m) ; 1477 (f) ; 1440 (m) ; 1375 (m) ; 1351 (F) ; 1273 (m) ; 1245 (m).

Iodure de 1,4-bis(diméthylamino)-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-dièonium (5h)

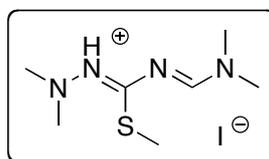
C₇H₁₇IN₄S

MM = **316,21** g.mol⁻¹

T°fus = 145 – 147 °C

Solide blanc

Rdt = **95 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (60 %) : 2,36 (s, 3H, SCH₃) ; 3,06 (s, 6H, N-N(CH₃)₂) ; 3,15 et 3,36 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 7,85 (s, 1H, H⁴) ; 10,65 (s-e, 1H, NH).

Isomère minoritaire (40 %) : 2,30 (s, 3H, SCH₃) ; 2,83 (s, 6H, N-N(CH₃)₂) ; 3,13 et 3,37 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 8,86 (s, 1H, H⁴) ; 10,84 (s-e, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃)

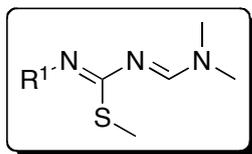
Isomère majoritaire : 14,0 (SCH₃) ; 38,4 et 42,0 (N(CH₃)₂) ; 46,9 (N-N(CH₃)₂) ; 156,6 (C⁴) ; 170,2 (C²).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 36,2 et 42,9 (N(CH₃)₂) ; 46,5 (N-N(CH₃)₂) ; 156,5 (C⁴) ; 178,9 (C²).

MS (EI) ; m/z : 189 (15) [M - I]⁺ ; 188 (61) ; 141 (29) ; 115 (35) ; 98 (100).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3006 (f) ; 2953 (f) ; 1644 (F) ; 1521 (m) ; 1355 (f).

4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diènes (6)

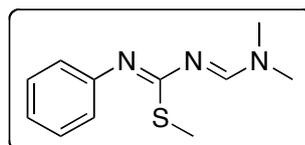


Méthode A (pour **6b**, **6c**, **6d** et **6f**): Une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de potassium (25 mL) est ajoutée à une suspension de l'iodure de diazadiène **5** (2,5 mmol) dans 10 mL d'éther diéthylique ; le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Après extraction de la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous pression réduite pour obtenir le diazadiène **6**.

Méthode B (pour **6e**): De la triéthylamine (4 mmol ; 2 éq.) est additionnée à une solution de l'iodure de diazadiène **5e** (2 mmol ; 1,0 éq.) dans 30 mL de dichlorométhane ; le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane et la phase organique est lavée par de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite pour obtenir le diazadiène **6e**.

4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1-phényl-1,3-diazabuta-1,3-diène (6b)

$C_{11}H_{15}N_3S$
 MM = 221,32 g.mol⁻¹
 T°fus = 95 – 97 °C
 Solide jaune pâle
 Rdt = 98 %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,40 (s, 3H, SCH₃) ; 3,10 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,91 – 7,31 (m, 5H, H_{ar}) ; 8,25 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,9 (SCH₃) ; 34,6 et 40,6 (N(CH₃)₂) ; 121,7 et 122,9 (3 CH_{ar}) ; 128,6 (2 CH_{ar}) ; 128,8 (C_{ar}) ; 150,1 (C⁴) ; 154,0 (C²).

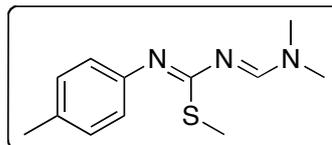
MS (EI) ; m/z : 221 (11) [M]⁺ ; 175 (15) ; 174 (100) ; 104 (10) ; 77 (12) ; 44 (11).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3056 (f) ; 3024 (f) ; 2924 (f) ; 1628 (F) ; 1557 (F) ; 1429 (f) ; 1376 (m) ; 1090 (F).

4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1-*p*-tolyl-1,3-diazabuta-1,3-diène (6c)**C₁₂H₁₇N₃S**MM = **235,35** g.mol⁻¹

T°fus = 86 – 87 °C

Solide jaune pâle

Rdt = **96 %****¹H-RMN (CDCl₃)**

Isomère majoritaire (80 %) : 2,31 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,39 (s, 3H, SCH₃) ; 3,06 et 3,10 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,81 et 7,10 (système AB, 4H, *J* = 7,7 Hz, *H*_{ar}) ; 8,24 (s, 1H, *H*⁴).

Isomère minoritaire (20 %) : 2,31 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,47 (s, 3H, SCH₃) ; 2,85 et 2,98 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,97 (s-e, 4H, *H*_{ar}) ; 7,78 (s, 1H, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃)

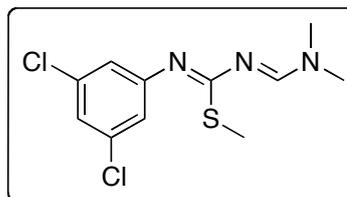
14,8 (SCH₃) ; 20,8 (PhCH₃) ; 34,5 et 40,5 (N(CH₃)₂) ; 121,4 et 129,3 (4 *CH*_{ar}) ; 132,3 et 147,6 (2 *C*_{ar}) ; 153,9 (*C*⁴) ; 164,6 (*C*²).

MS (EI) ; *m/z* : 235 (7) [*M*]⁺ ; 188 (100) ; 91 (17) ; 65 (12) ; 44 (13).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3077 (f) ; 3041 (f) ; 3022 (f) ; 2995 (f) ; 2956 (f) ; 2877 (f) ; 1624 (F) ; 1548 (F) ; 1501 (m) ; 1486 (m) ; 1418 (F) ; 1342 (F) ; 1155 (m) ; 1086 (F) ; 858 (f) ; 822 (f).

4-diméthylamino-1-(3,5-dichlorophényl)-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diène (6d)**C₁₁H₁₃Cl₂N₃S**MM = **290,21** g.mol⁻¹

Huile jaune

Rdt = **94 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, SCH₃) ; 3,03 et 3,09 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,86 (s, 1H, *H*_{ar}) ; 6,99 (s, 2H, *H*_{ar}) ; 8,17 (s, 1H, *H*⁴).

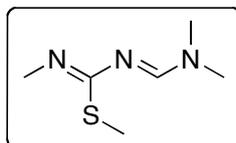
¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,0 (SCH₃) ; 34,8 et 40,9 (N(CH₃)₂) ; 120,9 et 122,6 (*CH*_{ar}) ; 134,5 (2 *C*_{ar}-Cl) ; 152,4 (*C*_{ar}) ; 157,9 (*C*⁴) ; 176,9 (*C*²).

MS (EI) ; *m/z* : 292 (2) ; 291 (7) ; 290 (3) ; 289 (10) [*M*]⁺ ; 245 (8) ; 244 (63) ; 243 (12) ; 242 (100) ; 44 (5).

IR (film) ; cm^{-1} : 3061 (f) ; 2960 (f) ; 2927 (f) ; 2896 (f) ; 1691 (F) ; 1573 (f) ; 1486 (F) ; 1443 (m) ; 1330 (f) 1260 (f).

4-diméthylamino-1-méthyl-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diène (6e)

C₆H₁₃N₃S
 MM = **159,25** g.mol⁻¹
 Huile incolore
 Rdt = **93 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (60 %) : 2,32 (s, 3H, SCH₃) ; 2,86 (s, 3H, NCH₃) ; 2,99 et 3,18 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 8,72 (s, 1H, H^A).

Isomère minoritaire (40 %, données sélectionnées) : 2,72 (s, 3H, SCH₃) ; 3,04 et 3,22 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 8,15 (s, 1H, H^A).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 14,2 (SCH₃) ; 30,7 (NCH₃) ; 35,5 et 41,8 (N(CH₃)₂) ; 157,3 (C^A) ; 177,7 (C²).

Isomère minoritaire : 15,7 (SCH₃) ; 31,5 (NCH₃) ; 36,0 et 42,2 (N(CH₃)₂) ; 158,4 (C^A) ; 173,4 (C²).

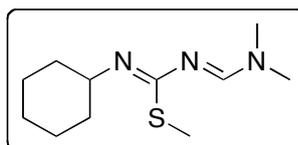
MS (CI) ; m/z : 160 [M + H]⁺.

MS (EI) ; m/z : 159 (2) [M]⁺ ; 112 (100) ; 86 (63) ; 58 (20).

IR (film) ; cm^{-1} : 2924 (f) ; 2856 (f) ; 1432 (m) ; 1390 (m) ; 1359 (m) ; 1258 (f).

1-cyclohexyl-4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diène (6f)

C₁₁H₂₁N₃S
 MM = **227,37** g.mol⁻¹
 Huile incolore
 Rdt = **88 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (80 %) : 1,26 – 1,31 et 1,83 – 1,99 (m, 10H, CH₂) ; 2,39 (s, 3H, SCH₃) ; 2,95 et 3,01 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,56 – 3,63 (m, 1H, NCH) ; 7,90 (s, 1H, H^A).

Isomère minoritaire (20 %, données sélectionnées) : 2,32 (s, 3H, SCH₃) ; 2,92 et 2,98 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,75 – 3,85 (m, 1H, NCH) ; 7,69 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 13,7 (SCH₃) ; 24,5 – 27,5 (3 CH₂) ; 31,5 (N(CH₃)₂) ; 32,8 et 34,0 (2 CH₂) ; 36,5 (N(CH₃)₂) ; 52,5 (NCH) ; 162,6 (C⁴) ; 164,1 (C²).

MS (CI) ; m/z : 245 [M + NH₄]⁺ ; 228 [M + H]⁺.

IR (film) ; cm⁻¹ : 2930 (f) ; 2854 (f) ; 1670 (m) ; 1653 (m) ; 1386 (f) ; 1344 (f).

4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1-*tertio*-butyloxycarbonyl-1,3-diazabuta-1,3-diène (6i)

De la triéthylamine (7,0 mmol ; 2,0 éq.) est additionnée à une suspension de l'iodeure de diazadièonium **5a** (3,5 mmol ; 1,0 éq.) dans 60 mL de dichlorométhane. Après 15 minutes d'agitation, du dicarbonate de di-*tertio*-butyle (4,2 mmol ; 1,2 éq.) est additionné et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le milieu est lavé par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 5/5).

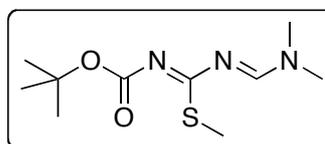
C₁₀H₁₉N₃O₂S

MM = **245,34** g.mol⁻¹

T[°]fus = 85 – 87 °C

Solide blanc

Rdt = **59 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 1,50 (s, 9H, C(CH₃)₃) ; 2,40 (s, 3H, SCH₃) ; 3,04 et 3,09 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 8,23 (s, 1H, H⁴).

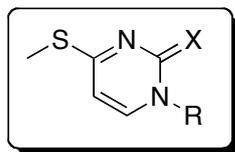
¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,4 (SCH₃) ; 28,3 (C(CH₃)₃) ; 35,1 et 41,2 (N(CH₃)₂) ; 79,9 (C(CH₃)₃) ; 155,1 (C⁴) ; 161,4 (C²) ; 175,8 (C=O).

MS (CI) ; m/z : 246 [M + H]⁺.

MS (EI) ; m/z : 246 (4) ; 245 (2) [M]⁺ ; 198 (6) ; 172 (15) ; 144 (9) ; 98 (100) ; 57 (45).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3017 (f) ; 2981 (f) ; 1935 (f) ; 1661 (F) ; 1587 (m) ; 1369 (F) ; 1343 (m) ; 1157 (F).

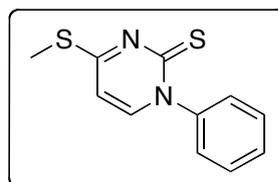
4-méthylsulfanylpyrimidine-2(1H)-(thi)one (7)



De l'iso(thio)cyanate (11 mmol ; 2,2 éq.) (iso(thio)cyanate de *para*-tolyle pour **7b** et **7f**, de phényle pour **7a** et **7e** ; isothiocyanate de benzyle pour **7c**, de méthyle pour **7d**) est ajouté à une solution de l'iodure de diazadiénium **2** (5 mmol ; 1,0 éq.) dans 40 mL de dichlorométhane. Après 15 minutes d'agitation, de la triéthylamine (11 mmol ; 2,2 éq.) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 à 12 heures (3 heures pour **7b** ; 4 heures pour **7d** ; 6 heures pour **7a**, **7f** ; 12 heures pour **7c**, **7e**). La phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / DCM : 1/9 pour **7f** ; DCM / EP / Et₃N : 70/27/3 pour **7b** ; DCM / EP / Et₃N : 50/47/3 pour **7a**, **7d**, **7e** ; DCM / EP / Et₃N : 40/57/3 pour **7c**).

4-méthylsulfanyl-1-phénylpyrimidine-2(1H)-thione (7a)

$C_{11}H_{10}N_2S_2$
 MM = **234,34** g.mol⁻¹
 T°fus = 173 – 175 °C
 Solide jaune
 Rdt = **70 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,66 (s, 3H, SCH₃) ; 6,60 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H⁵) ; 7,40 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,43 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 13,2 (SCH₃) ; 107,7 (C⁵) ; 126,6 (2 CH_{ar}) ; 129,3 (CH_{ar}) ; 129,9 (2 CH_{ar}) ; 144,0 (C_{ar}) ; 144,2 (C⁶) ; 173,4 (C⁴) ; 182,0 (C²).

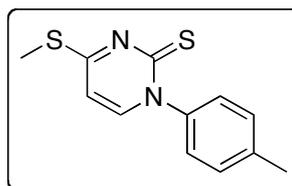
MS (EI) ; m/z : 234 (100) [M]⁺ ; 219 (46) ; 203 (22) ; 187 (21) ; 77 (13).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 1605 (F) ; 1589 (F) ; 1481 (F) ; 1405 (m) ; 1323 (F) ; 1175 (m).

4-méthylsulfanyl-1-*p*-tolylpyrimidine-2(1*H*)-thione (7b) $C_{12}H_{12}N_2S_2$ MM = **248,37** g.mol⁻¹

T°fus = 194 – 196 °C

Solide jaune

Rdt = **97 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,41 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,65 (s, 3H, SCH₃) ; 6,59 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H⁵) ; 7,20 et 7,30 (système AB, 4H, *J* = 8,4 Hz, H_{ar}) ; 7,45 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 13,1 (SCH₃) ; 21,3 (PhCH₃) ; 107,7 (C⁵) ; 126,3 et 130,4 (4 CH_{ar}) ; 139,5 et 141,4 (2 C_{ar}) ; 144,2 (C⁶) ; 173,2 (C⁴) ; 182,1 (C²).

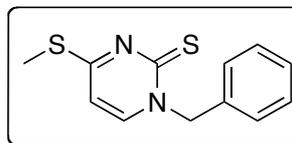
MS (EI) ; m/z : 248 (70) [M]⁺ ; 247 (100) ; 201 (33) ; 91 (96).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3067 (f) ; 3037 (m) ; 2976 (m) ; 1715 (m) ; 1608 (F) ; 1591 (F) ; 1513 (F) ; 1485 (F) ; 1415 (F) ; 1353 (m) ; 1323 (F).

1-benzyl-4-méthylsulfanylpyrimidine-2(1*H*)-thione (7c) $C_{12}H_{12}N_2S_2$ MM = **248,37** g.mol⁻¹

T°fus = 109 – 111 °C

Solide jaune

Rdt = **60 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,61 (s, 3H, SCH₃) ; 5,62 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 6,48 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, H⁵) ; 7,36 (m, 6H, H_{ar} et H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 13,1 (SCH₃) ; 59,1 (NCH₂Ph) ; 108,5 (C⁵) ; 128,6 (2 CH_{ar}) ; 128,7 (CH_{ar}) ; 129,9 (2 CH_{ar}) ; 134,5 (C_{ar}) ; 143,2 (C⁶) ; 172,0 (C⁴) ; 181,7 (C²).

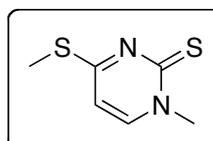
MS (EI) ; m/z : 248 (100) [M]⁺ ; 233 (10) ; 215 (47) ; 200 (14) ; 91 (27).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 1605 (F) ; 1495 (F) ; 1403 (m) ; 1349 (f) ; 1258 (f) ; 1146 (f).

1-méthyl-4-méthylsulfanylpyrimidine-2(1*H*)-thione (7d) $C_6H_8N_2S_2$ MM = **172,27** g.mol⁻¹

T°fus = 149 – 151 °C

Solide jaune

Rdt = **69 %**

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,61 (s, 3H, SCH_3) ; 3,85 (s, 3H, NCH_3) ; 6,55 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H^5) ; 7,56 (d, 1H, H^6).

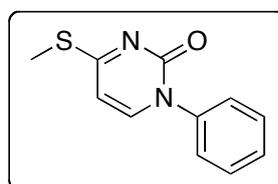
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 13,1 (SCH_3) ; 45,7 (NCH_3) ; 108,2 (C^5) ; 144,5 (C^6) ; 172,4 (C^4) ; 181,3 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 172 (100) $[\text{M}]^+$; 157 (92) ; 98 (30) ; 42 (47).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 1610 (m) ; 1501 (F) ; 1335 (f) ; 1169 (m).

4-méthylsulfanyl-1-phénylpyrimidine-2(1H)-one (7e)

$\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$
 MM = **218,27** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^\circ\text{fus} = 156 - 158$ °C
 Solide blanc
 Rdt = **75** %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,52 (s, 3H, SCH_3) ; 6,22 (d, 1H, $J = 7,0$ Hz, H^5) ; 7,28 (m, 6H, H_{ar} et H^6).

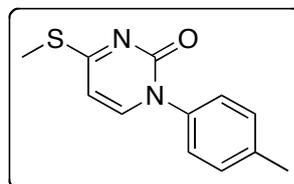
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 13,0 (SCH_3) ; 103,7 (C^5) ; 126,1 (2 CH_{ar}) ; 128,7 (CH_{ar}) ; 129,5 (2 CH_{ar}) ; 140,3 (C_{ar}) ; 144,0 (C^6) ; 153,9 (C^2) ; 178,6 (C^4).

MS (EI) ; m/z : 218 (59) $[\text{M}]^+$; 203 (100) ; 160 (11) ; 77 (83) ; 51 (38).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 1664 (F) ; 1614 (m) ; 1493 (m) ; 1287 (m).

4-méthylsulfanyl-1-p-tolylpyrimidine-2(1H)-one (7f)

$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$
 MM = **232,30** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^\circ\text{fus} = 155 - 157$ °C
 Solide blanc
 Rdt = **80** %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,39 (s, 3H, PhCH_3) ; 2,61 (s, 3H, SCH_3) ; 6,28 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H^5) ; 7,21 et 7,29 (système AB, 4H, $J = 8,1$ Hz, H_{ar}) ; 7,36 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H^6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 12,9 (SCH_3) ; 21,1 (PhCH_3) ; 103,5 (C^5) ; 125,8 et 130,1 (4 CH_{ar}) ; 137,7 et 138,8 (2 C_{ar}) ; 143,9 (C^6) ; 154,1 (C^2) ; 178,4 (C^4).

MS (EI) ; m/z : 232 (71) $[\text{M}]^+$; 217 (100) ; 91 (28) ; 65 (26).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 1666 (F) ; 1611 (m) ; 1492 (m) ; 1297 (f) ; 1205 (f).

2-thioxo-1-*p*-tolyl-2,3-dihydropyrimidin-4(1*H*)-one (8)

La pyrimidinone **7b** (8 mmol) est mise en suspension dans 90 mL d'un mélange hydroxyde de potassium (2M) / éthanol (v/v) et le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures, puis refroidi à 0 °C et acidifié par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 2. Le précipité qui se forme est filtré, rincé par de l'eau et séché.

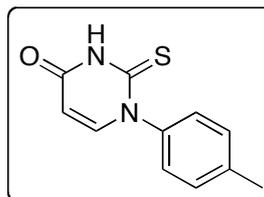
C₁₁H₁₀N₂OS

MM = **218,28** g.mol⁻¹

T°fus = 146 – 148 °C

Solide gris-blanc

Rdt = **89 %**



¹H-RMN (DMSO) : 2,35 (s, 3H, PhCH₃) ; 5,97 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, *H*⁵) ; 7,26 et 7,29 (système AB, 4H, *J* = 8,6 Hz, *H*_{ar}) ; 7,73 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz, *H*⁶) ; 12,74 (s-e, 1H, NH).

¹³C-RMN (DMSO) : 20,7 (PhCH₃) ; 105,9 (*C*⁵) ; 127,4 et 129,7 (4 *CH*_{ar}) ; 138,4 et 140,1 (2 *C*_{ar}) ; 146,3 (*C*⁶) ; 160,5 (*C*⁴) ; 177,3 (*C*²).

MS (EI) ; m/z : 219 (17) ; 218 (100) [M]⁺ ; 159 (29) ; 130 (83) ; 91 (65) ; 65 (43).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3164 (f) ; 3080 (m) ; 2940 (m) ; 1676 (F) ; 1597 (F) ; 1507 (m) ; 1488 (m) ; 1419 (m) ; 1375 (f) ; 1303 (F) ; 875 (f) ; 821 (f).

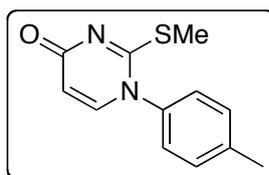
2-méthylsulfanyl-1-*p*-tolylpyrimidin-4(1*H*)-one (9)

De l'iodométhane (600 mmol ; 120 éq.) est ajouté à une suspension de la thioxopyrimidinone **8** (5 mmol ; 1 éq.) dans 60 mL de tétrahydrofurane et le milieu réactionnel est chauffé à 50 °C pendant 12 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium, par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le composé **9** est obtenu pur avec un rendement de 88 %.

$C_{12}H_{12}N_2OS$ MM = **232,31** g.mol⁻¹

T°fus = 119 – 121 °C

Solide blanc

Rdt = **88 %**

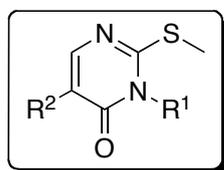
¹H-RMN (CDCl₃) : 2,45 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,49 (s, 3H, SCH₃) ; 6,12 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H⁵) ; 7,21 (système AB partie A, 2H, *J* = 7,5 Hz, H_{ar}) ; 7,23 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, H⁶) ; 7,34 (système AB partie B, 2H, *J* = 7,5 Hz, H_{ar}).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,9 (SCH₃) ; 21,3 (PhCH₃) ; 108,8 (C⁵) ; 127,1 et 130,7 (4 CH_{ar}) ; 136,6 et 141,1 (2 C_{ar}) ; 143,5 (C⁶) ; 164,8 (C²) ; 168,3 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 233 (10) ; 232 (50) [M]⁺ ; 199 (22) ; 159 (64) ; 131 (38) ; 130 (100) ; 91 (69) ; 77 (28) ; 65 (41).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3095 (f) ; 3053 (f) ; 3038 (f) ; 2972 (f) ; 2929 (f) ; 1673 (F) ; 1649 (F) ; 1510 (m) ; 1469 (F) ; 1426 (m) ; 1354 (F) ; 1275 (m) ; 835 (m) ; 820 (m).

2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3H)-one (10)



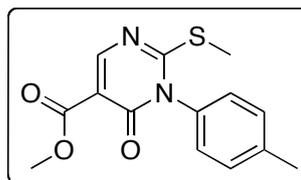
Méthode A (à partir de chlorures d'acide carboxylique) : De la triéthylamine (16 mmol ; 4,0 éq.) est additionnée à une solution de l'iodure de diazadiène **5** (4 mmol ; 1,0 éq.) dans 50 mL de dichlorométhane. Le chlorure d'acide (12 mmol ; 3,0 éq.) (chlorure d'acétyle, chlorure de phénylacétyle, chlorure de méthoxyacétyle, chlorure de méthylmalonyle ou bromure de bromoacétyle) est ajouté goutte-à-goutte à 0 °C et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 à 8 heures (3 heures pour **10d**, **10e**, **10f**, **10i**, **10j**, **10m**, **10n**, **10r**, **10t**, **10s** et **10x** ; 6 heures pour **10a**, **10c**, **10g**, **10h**, **10k**, **10o**, **10p** et **10q** ; 8 heures pour **10b** et **10l**). Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 6/4 pour **10b**, **10d**, **10e** et **10i** ; AE / EP : 5/5

pour **10l** ; AE / EP : 4/6 pour **10a**, **10k** et **10p** ; AE / EP : 3/7 pour **10j**, **10n** et **10x** ; AE / EP : 2/8 pour **10c**, **10g**, **10o** et **10q** ; AE / DCM : 4/6 pour **10f** ; AE / DCM : 2/8 pour **10s** ; DCM / EP : 8/2 pour **10r** et **10t** ; DCM / EP : 5/5 pour **10h** ; DCM / EP : 3/7 pour **10m**). Le composé **10u** est isolé par filtration du milieu réactionnel lors de la synthèse du composé **10t**.

Méthode B (à partir d'acides carboxyliques) : Du chlorure d'oxalyle (13,2 mmol ; 3,3 éq.) est ajouté à 0 °C à une solution d'acide carboxylique (12 mmol ; 3,0 éq.) (acide 3,3,3-trifluoroacétique pour **10v** ; *N,N*-diméthylglycine pour **10w**) dans 20 mL de dichlorométhane. Une quantité catalytique de diméthylformamide (0,4 mmol ; 0,1 éq.) est ajoutée, le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis est transféré à une solution du composé **5c** (4 mmol ; 1,0 éq.) dans 30 mL de dichlorométhane à 0 °C. De la triéthylamine (16 mmol ; 4,0 éq.) est ajoutée goutte-à-goutte et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 3/7 pour **10w** ; DCM / EP : 4/6 pour **10v**).

5-méthoxycarbonyl-2-méthylsulfanyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (10a)

C₁₄H₁₄N₂O₃S
 MM = **290,34** g.mol⁻¹
 T°fus = 204 – 205 °C
 Solide blanc
 Rdt = **95 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,44 (s, 3H, SCH₃) ; 2,49 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,88 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,11 et 7,34 (système AB, 4H, *J* = 8,0 Hz, *H_{ar}*) ; 8,65 (s, 1H, *H⁶*).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,8 (SCH₃) ; 21,5 (PhCH₃) ; 52,3 (CO₂CH₃) ; 112,3 (*C⁵*) ; 128,0 et 130,7 (4 *CH_{ar}*) ; 132,7 et 140,8 (2 *C_{ar}*) ; 158,2 (*C⁶*) ; 158,7 (*C²*) ; 165,1 (*C⁴*) ; 170,3 (CO₂CH₃).

MS (EI) ; *m/z* : 290 (56) [*M*]⁺ ; 259 (16) ; 243 (100) ; 175 (50) ; 91 (55) ; 59 (34) ; 47 (13).

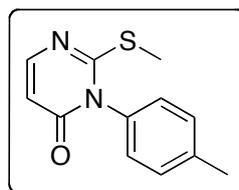
HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₄H₁₄N₂NaO₃S [*M* + Na]⁺ = 313,0617 ; mesurée = 313,0620 ; Δ = 1,0 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3098 (f) ; 3069 (f) ; 3057 (f) ; 3017 (f) ; 2962 (f) ; 2852 (f) ; 1743 (F) ; 1679 (m) ; 1568 (m) ; 1481 (F) ; 1375 (m) ; 1131 (m).

2-méthylsulfanyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (10b)**C₁₂H₁₂N₂OS**MM = **232,30** g.mol⁻¹

T°fus = 124 – 126 °C

Solide jaune

Rdt = **95 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,42 (s, 3H, SCH₃) ; 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 6,30 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, *H*⁵) ; 7,15 et 7,34 (système AB, 4H, *J* = 8,1 Hz, *H*_{ar}) ; 7,83 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, *H*⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,5 (SCH₃) ; 21,4 (PhCH₃) ; 111,0 (*C*⁵) ; 128,1 – 130,6 (4 *CH*_{ar}) ; 133,0 et 140,4 (2 *C*_{ar}) ; 152,4 (*C*⁶) ; 162,2 (*C*⁴) ; 164,8 (*C*²).

MS (EI) ; *m/z* : 233 (9) ; 232 (67) [*M*]⁺ ; 199 (21) ; 185 (100) ; 117 (6) ; 116 (6) ; 91 (10) ; 77 (4) ; 65 (8).

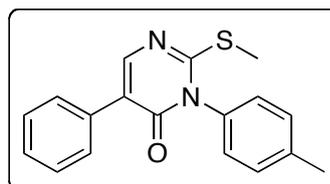
HRMS (ESI) ; *m/z* : calculée pour C₁₂H₁₂N₂NaOS [*M* + Na]⁺ = 255,0563 ; mesurée = 255,0563 ; Δ = 0 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3099 (f) ; 3050 (f) ; 3024 (f) ; 2948 (f) ; 2925 (f) ; 2857 (f) ; 1689 (F) ; 1571 (m) ; 1483 (F) ; 1377 (f) ; 1322 (m) ; 817 (f).

2-méthylsulfanyl-5-phényl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (10c)**C₁₈H₁₆N₂OS**MM = **308,41** g.mol⁻¹

T°fus = 168 – 169 °C

Solide blanc

Rdt = **85 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,44 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,48 (s, 3H, SCH₃) ; 7,20 et 7,38 (m, 5H, *H*_{ar}) ; 7,35 et 7,70 (système AB, 4H, *J* = 7,8 Hz, *H*_{ar}) ; 8,07 (s, 1H, *H*⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,5 (SCH₃) ; 21,5 (PhCH₃) ; 122,7 (*C*⁵) ; 128,1 – 130,7 (9 *CH*_{ar}) ; 133,6 (2 *C*_{ar}) ; 140,4 (*C*_{ar}) ; 150,0 (*C*⁶) ; 161,6 (*C*²) ; 163,2 (*C*⁴).

MS (EI) ; *m/z* : 309 (4) ; 308 (18) [*M*]⁺ ; 261 (7) ; 116 (100) ; 91 (16) ; 89 (28) ; 77 (9) ; 65 (12).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₈H₁₇N₂OS [*M* + H]⁺ = 309,1056 ; mesurée = 309,1056 ; Δ = 0,3 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3064 (f) ; 3030 (f) ; 2988 (f) ; 2927 (f) ; 1684 (F) ; 1597 (f) ; 1581 (f) ; 1498 (F) ; 1485 (F) ; 1447 (m) ; 1367 (m) ; 813 (m).

5-méthoxy-2-méthylsulfanyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (10d)

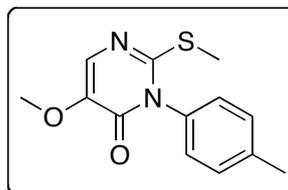
C₁₃H₁₄N₂O₂S

MM = **262,33** g.mol⁻¹

T°fus = 149 – 150 °C

Solide blanc

Rdt = **90 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,40 (s, 3H, SCH₃) ; 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,85 (s, 3H, OCH₃) ; 7,14 et 7,33 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, *H*_{ar}) ; 7,46 (s, 1H, *H*⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,4 (SCH₃) ; 21,5 (PhCH₃) ; 56,7 (OCH₃) ; 128,3 (2 CH_{ar}) ; 129,6 (*C*⁶) ; 130,6 (2 CH_{ar}) ; 132,9 et 140,5 (2 *C*_{ar}) ; 144,3 (*C*⁵) ; 154,5 (*C*²) ; 158,6 (*C*⁴).

MS (EI) ; *m/z* : 263 (16) ; 262 (100) [M]⁺ ; 229 (40) ; 215 (24) ; 172 (17) ; 164 (24) ; 149 (20) ; 117 (26) ; 106 (50) ; 91 (32).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₃H₁₄N₂NaO₂S [M + Na]⁺ = 285,0668 ; mesurée = 285,0670 ; Δ = 0,7 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3057 (f) ; 3027 (f) ; 3000 (f) ; 2974 (f) ; 2926 (f) ; 1690 (F) ; 1589 (F) ; 1518 (m) ; 1505 (F) ; 1459 (f) ; 1387 (f) ; 1305 (m) ; 1283 (F) ; 1024 (m).

5-méthyl-2-méthylsulfanyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (10e)

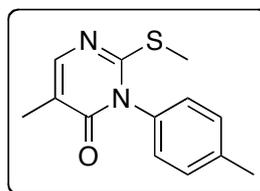
C₁₃H₁₄N₂OS

MM = **246,33** g.mol⁻¹

T°fus = 178 – 179 °C

Solide blanc

Rdt = **95 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,05 (s, 3H, CH₃) ; 2,41 (s, 3H, SCH₃) ; 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 7,13 et 7,32 (système AB, 4H, *J* = 8,0 Hz, *H*_{ar}) ; 7,73 (s, 1H, *H*⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 13,4 (CH₃) ; 15,4 (SCH₃) ; 21,5 (PhCH₃) ; 120,5 (*C*⁵) ; 128,3 et 130,6 (4 CH_{ar}) ; 133,5 et 140,3 (2 *C*_{ar}) ; 149,5 (*C*⁶) ; 154,5 et 158,6 (*C*² et *C*⁴).

MS (EI) ; *m/z* : 246 (92) [M]⁺ ; 213 (37) ; 199 (100) ; 171 (10) ; 105 (17) ; 91 (30) ; 65 (13).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $C_{13}H_{14}N_2NaOS$ $[M + Na]^+ = 269,0718$; mesurée = 269,0719 ; $\Delta = 0,5$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3060 (f) ; 3042 (f) ; 3000 (f) ; 2976 (f) ; 1677 (F) ; 1604 (f) ; 1499 (F) ; 1383 (f) ; 1310 (m) ; 1271 (m).

5-méthoxycarbonyl-3-méthyl-2-méthylsulfanylpirimidin-4(3H)-one (10f)

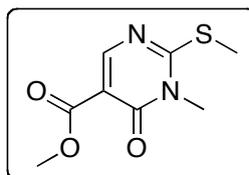
$C_8H_{10}N_2O_3S$

MM = **214,24** g.mol⁻¹

T°fus = 110 – 111 °C

Solide blanc

Rdt = **91 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,64 (s, 3H, SCH₃) ; 3,55 (s, 3H, NCH₃) ; 3,89 (s, 1H, OCH₃) ; 8,55 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,4 (SCH₃) ; 30,8 (NCH₃) ; 52,3 (OCH₃) ; 111,1 (C⁵) ; 157,4 (C⁶) ; 158,6 (C⁴) ; 165,1 (CO₂CH₃) ; 168,9 (C²).

MS (EI) ; m/z : 214 (61) [M]⁺ ; 183 (75) ; 169 (100) ; 167 (44) ; 136 (21) ; 99 (86) ; 88 (57) ; 73 (20).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_8H_{10}N_2NaO_3S$ $[M + Na]^+ = 237,0304$; mesurée = 237,0300 ; $\Delta = 1,7$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3022 (f) ; 2995 (f) ; 2948 (f) ; 2850 (f) ; 1739 (F) ; 1697 (F) ; 1685 (F) ; 1563 (m) ; 1492 (F) ; 1377 (m) ; 1365 (m).

3-méthyl-2-méthylsulfanylpirimidin-4(3H)-one (10g)

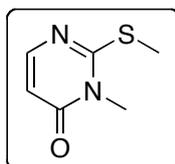
$C_6H_8N_2OS$

MM = **156,21** g.mol⁻¹

T°fus = 118 – 119 °C

Solide jaune

Rdt = **86 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,51 (s, 3H, SCH₃) ; 3,45 (s, 3H, NCH₃) ; 6,14 (d, 1H, J = 6,5 Hz, H⁵) ; 7,69 (d, 1H, J = 6,5 Hz, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,2 (SCH₃) ; 30,3 (NCH₃) ; 109,9 (C⁵) ; 151,9 (C⁶) ; 162,2 (C⁴) ; 163,9 (C²).

MS (EI) ; m/z : 157 (5) ; 156 (67) $[M]^+$; 123 (6) ; 111 (100) ; 110 (33) ; 109 (70) ; 82 (18) ; 81 (16) ; 42 (13).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $C_6H_9N_2OS$ $[M + H]^+ = 157,0430$; mesurée = 157,0427 ; $\Delta = 2,3$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3030 (f) ; 2932 (f) ; 1664 (F) ; 1503 (F) ; 1496 (F) ; 1450 (m) ; 1334 (m).

3-méthyl-2-méthylsulfanyl-5-phénylpyrimidin-4(3H)-one (10h)

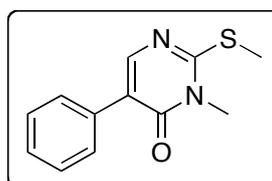
$C_{12}H_{12}N_2OS$

MM = **232,31** g.mol⁻¹

T°fus = 74 – 75 °C

Solide blanc

Rdt = **74** %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,62 (s, 3H, SCH₃) ; 3,60 (s, 3H, NCH₃) ; 7,34 – 7,65 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,96 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,1 (SCH₃) ; 30,9 (NCH₃) ; 121,8 (C⁵) ; 128,0 – 128,5 (5 CH_{ar}) ; 133,9 (C_{ar}) ; 149,6 (C⁶) ; 161,4 (C²) ; 162,3 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 233 (18) ; 232 (100) $[M]^+$; 187 (31) ; 185 (14) ; 116 (60) ; 89 (33).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{12}H_{13}N_2OS$ $[M + H]^+ = 233,0743$; mesurée = 233,0743 ; $\Delta = 0$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3048 (f) ; 2924 (f) ; 1665 (F) ; 1648 (F) ; 1508 (F) ; 1444 (m) ; 1407 (m) ; 1372 (m) ; 1092 (m).

5-méthoxy-3-méthyl-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3H)-one (10i)

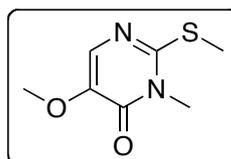
$C_7H_{10}N_2O_2S$

MM = **186,23** g.mol⁻¹

T°fus = 139 – 141 °C

Solide blanc

Rdt = **62** %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,49 (s, 3H, SCH₃) ; 3,48 (s, 3H, NCH₃) ; 3,76 (s, 3H, OCH₃) ; 7,35 (s, 1H, H⁶).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 14,5 (SCH_3) ; 30,4 (NCH_3) ; 56,2 (OCH_3) ; 128,9 (C^6) ; 143,0 (C^5) ; 153,2 et 158,1 (C^2 et C^4).

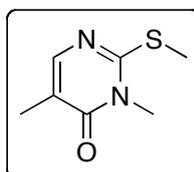
MS (EI) ; m/z : 186 (28) [$\text{M}]^+$; 143 (14) ; 141 (20) ; 99 (19) ; 88 (100) ; 72 (32) ; 53 (26) ; 47 (19).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{NaO}_2\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}]^+$ = 209,0356 ; mesurée = 209,0355 ; Δ = 0,5 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3050 (f) ; 3009 (f) ; 3000 (f) ; 2973 (f) ; 2938 (f) ; 1667 (F) ; 1595 (F) ; 1531 (F) ; 1453 (m) ; 1404 (f) ; 1330 (m) ; 1080 (m).

3,5-diméthyl-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3H)-one (10j)

$\text{C}_7\text{H}_{10}\text{N}_2\text{OS}$
MM = **170,23** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^\circ\text{fus}$ = 86 – 88 $^\circ\text{C}$
Solide blanc
Rdt = **73 %**



^1H -RMN (CDCl_3) : 1,99 (s, 3H, CH_3) ; 2,51 (s, 3H, SCH_3) ; 3,49 (s, 3H, NCH_3) ; 7,62 (s, 1H, H^6).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 13,4 (CH_3) ; 14,8 (SCH_3) ; 30,4 (NCH_3) ; 118,7 (C^5) ; 149,0 (C^6) ; 160,5 et 163,0 (C^2 et C^4).

MS (EI) ; m/z : 171 (39) ; 170 (100) [$\text{M}]^+$; 169 (13) ; 125 (76) ; 124 (35) ; 96 (10) ; 95 (16) ; 57 (15).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_2\text{OS}$ [$\text{M} + \text{H}]^+$ = 171,0587 ; mesurée = 171,0587 ; Δ = 0 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2997 (f) ; 2921 (f) ; 2892 (f) ; 1670 (F) ; 1511 (F) ; 1407 (F) ; 1382 (m) ; 1326 (m).

3-(3,5-dichlorophényl)-5-méthoxycarbonyl-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3H)-one (10k)

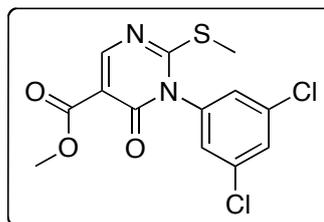
C₁₃H₁₀Cl₂N₂O₃S

MM = **345,20** g.mol⁻¹

T°fus = 191 – 193 °C

Solide blanc

Rdt = **79 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,54 (s, 3H, SCH₃) ; 3,89 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,19 (s, 2H, H_{ar}) ; 7,53 (s, 1H, H_{ar}) ; 8,63 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,8 (SCH₃) ; 52,5 (CO₂CH₃) ; 112,5 (C⁵) ; 127,4 et 130,9 (3 CH_{ar}) ; 136,3 (2 C_{ar}-Cl) ; 136,9 (C_{ar}) ; 158,3 (C² et C⁶) ; 164,6 (C²) ; 169,3 (CO₂CH₃).

MS (EI) ; m/z : 346 (30) ; 344 (42) [M]⁺ ; 314 (31) ; 312 (43) ; 299 (64) ; 297 (100) ; 258 (16) ; 256 (22) ; 231 (46) ; 229 (61) ; 59 (34).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₃H₁₀Cl₂N₂NaO₃S [M + Na]⁺ = 366,9681 ; mesurée = 366,9691 ; Δ = 2,7 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3077 (m) ; 2998 (f) ; 2948 (f) ; 2843 (f) ; 1738 (F) ; 1717 (m) ; 1676 (m) ; 1574 (F) ; 1565 (m) ; 1475 (F) ; 1432 (m) ; 1372 (m) ; 1328 (m) ; 806 (m).

3-(3,5-dichlorophényl)-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3H)-one (10l)

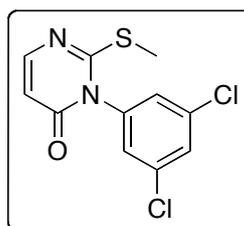
C₁₁H₈Cl₂N₂OS

MM = **287,17** g.mol⁻¹

T°fus = 214 – 216 °C

Solide blanc

Rdt = **78 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,47 (s, 3H, SCH₃) ; 6,29 (d, 1H, J = 6,6 Hz, H⁵) ; 7,20 (s, 2H, H_{ar}) ; 7,51 (s, 1H, H_{ar}) ; 7,82 (d, 1H, J = 6,6 Hz, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,6 (SCH₃) ; 111,2 (C⁵) ; 127,7 (2 CH_{ar}) ; 130,7 (CH_{ar}) ; 136,2 (2 C_{ar}-Cl) ; 137,5 (C_{ar}) ; 152,6 (C⁶) ; 161,5 et 163,9 (C² et C⁴).

MS (EI) ; m/z : 288 (28) ; 287 (7) ; 286 (43) [M]⁺ ; 255 (20) ; 254 (5) ; 253 (38) ; 241 (59) ; 240 (12) ; 239 (100) ; 173 (12) ; 171 (19) ; 145 (12) ; 109 (8).

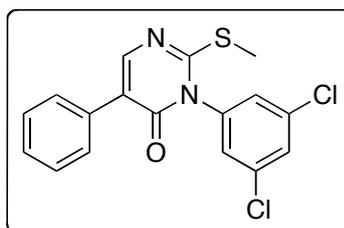
HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{11}H_9Cl_2N_2OS$ $[M + H]^+ = 286,9807$; mesurée = 286,9798 ; $\Delta = 3,1$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3075 (m) ; 3058 (m) ; 1684 (F) ; 1575 (m) ; 1487 (F) ; 1419 (f) ; 1314 (m) ; 820 (m) ; 808 (m) ; 683 (m).

3-(3,5-dichlorophényl)-2-méthylsulfanyl-5-phénylpyrimidin-4(3H)-one

(10m)

$C_{17}H_{12}Cl_2N_2OS$
 MM = **363,26** g.mol⁻¹
 T°fus = 213 – 215 °C
 Solide blanc
 Rdt = **95 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,52 (s, 3H, SCH₃) ; 7,26 (s, 2H, H_{ar}) ; 7,35 – 7,43 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,53 (m, 1H, H_{ar}) ; 7,66 (m, 2H, H_{ar}) ; 8,06 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,5 (SCH₃) ; 122,9 (C⁵) ; 127,7 – 128,5 (8 CH_{ar}) ; 130,6 et 133,0 (2 C_{ar}) ; 136,1 et 137,6 (2 C_{ar}) ; 150,1 (C⁶) ; 161,0 et 162,1 (C² et C⁴).

MS (EI) ; m/z : 363 (37) ; 362 (100) $[M]^+$; 331 (18) ; 329 (25) ; 315 (12) ; 116 (44).

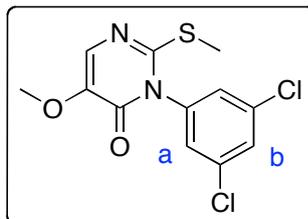
HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{17}H_{12}Cl_2N_2NaOS$ $[M + Na]^+ = 384,9940$; mesurée = 384,9938 ; $\Delta = 0,5$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3075 (f) ; 3025 (f) ; 2928 (f) ; 1674 (F) ; 1598 (f) ; 1575 (m) ; 1495 (F) ; 1363 (m) ; 1321 (m) ; 808 (m) ; 700 (m).

3-(3,5-dichlorophényl)-5-méthoxy-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3H)-one

(10n)

$C_{12}H_{10}Cl_2N_2O_2S$
 MM = **317,19** g.mol⁻¹
 T°fus = 184 – 186 °C
 Solide blanc
 Rdt = **71 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,44 (s, 3H, SCH_3) ; 3,86 (s, 3H, OCH_3) ; 7,20 (d, 2H, $J = 1,4$ Hz, H_{ar}^{a}) ; 7,45 (s, 1H, H^{b}) ; 7,52 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz, H_{ar}^{b}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 15,4 (SCH_3) ; 56,8 (OCH_3) ; 127,4 ($\text{CH}_{\text{ar}}^{\text{a}}$) ; 129,6 (C^{b}) ; 130,7 ($\text{CH}_{\text{ar}}^{\text{b}}$) ; 136,1 (2 $\text{C}_{\text{ar-Cl}}$) ; 137,0 (C_{ar}) ; 144,2 (C^{c}) ; 153,3 (C^{d}) ; 158,0 (C^{e}).

MS (EI) ; m/z : 318 (66) ; 316 (100) $[\text{M}]^+$; 285 (31) ; 283 (49) ; 220 (42) ; 218 (64) ; 173 (43) ; 171 (79) ; 99 (28).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3082 (f) ; 2973 (f) ; 2934 (f) ; 2840 (f) ; 1688 (F) ; 1592 (F) ; 1579 (F) ; 1519 (F) ; 1474 (m) ; 1425 (m) ; 1304 (F) ; 1286 (F).

3-diméthylamino-5-méthoxycarbonyl-2-méthylsulfanylpirimidin-4(3H)-one (10o)

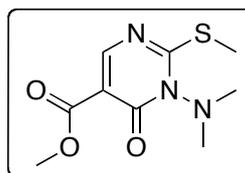
$\text{C}_9\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$

MM = **243,28** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^{\circ}\text{fus} = 96 - 97$ °C

Solide blanc

Rdt = **76** %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,29 (s, 3H, SCH_3) ; 2,91 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,78 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 8,40 (s, 1H, H^{b}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 14,7 (SCH_3) ; 42,4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 52,1 (CO_2CH_3) ; 112,3 (C^{c}) ; 157,5 (C^{d}) ; 158,4 (C^{e}) ; 164,6 (CO_2CH_3) ; 173,1 (C^{f}).

MS (CI) ; m/z : 261 $[\text{M} + \text{NH}_4]^+$; 244 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2952 (f) ; 2929 (f) ; 1741 (F) ; 1687 (m) ; 1570 (m) ; 1472 (F) ; 1446 (m) ; 1375 (m) ; 1290 (F) ; 1188 (f).

3-diméthylamino-2-méthylsulfanylpirimidin-4(3H)-one (10p)

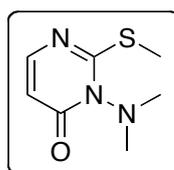
$\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{OS}$

MM = **185,25** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^{\circ}\text{fus} = 92 - 94$ °C

Solide blanc

Rdt = **84** %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,31 (s, 3H, SCH₃) ; 2,97 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,08 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, H⁵) ; 7,65 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,7 (SCH₃) ; 42,7 (N(CH₃)₂) ; 111,7 (C⁵) ; 151,7 (C⁶) ; 162,1 (C²) ; 168,1 (C⁴).

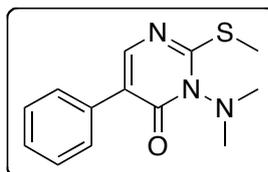
MS (EI) ; m/z : 186 (7) ; 185 (6) [M]⁺ ; 184 (10) ; 143 (31) ; 142 (100) ; 112 (13) ; 95 (23) ; 84 (17) ; 43 (19).

MS (CI) ; m/z : 186 [M + H]⁺.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3067 (f) ; 2924 (f) ; 1621 (F) ; 1592 (m) ; 1545 (F) ; 1486 (f) ; 1424 (F) ; 1350 (m) ; 1286 (f).

3-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-5-phénylpyrimidin-4(3H)-one (10q)

C₁₃H₁₅N₃OS
 MM = **261,34** g.mol⁻¹
 T°fus = 88 – 90 °C
 Solide blanc
 Rdt = **72 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,29 (s, 3H, SCH₃) ; 2,96 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 7,26 – 7,34 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,52 – 7,55 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,81 (s, 1H, H⁶).

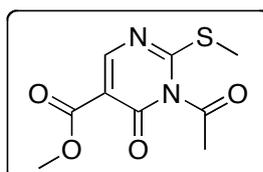
¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,6 (SCH₃) ; 42,6 (N(CH₃)₂) ; 123,3 (C⁵) ; 127,9 (CH_{ar}) ; 128,4 (4 CH_{ar}) ; 133,2 (C_{ar}) ; 149,3 (C⁶) ; 161,2 (C²) ; 166,4 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 261 (12) [M]⁺ ; 219 (23) ; 218 (100) ; 164 (14) ; 116 (47) ; 91 (32) ; 77 (9) ; 44 (19).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3057 (f) ; 3025 (f) ; 2980 (f) ; 2950 (f) ; 2887 (f) ; 1676 (F) ; 1566 (f) ; 1500 (F) ; 1439 (m) ; 1366 (F) ; 1285 (f).

3-acétyl-5-méthoxycarbonyl-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3H)-one (10r)

C₉H₁₀N₂O₄S
 MM = **242,25** g.mol⁻¹
 T°fus = 102 – 104 °C
 Solide blanc
 Rdt = **69 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,39 (s, 3H, CH_3CO) ; 2,60 (s, 3H, SCH_3) ; 3,89 (s, 1H, OCH_3) ; 9,07 (s, 1H, H^6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 14,3 (SCH_3) ; 20,9 (CH_3CO) ; 52,4 (OCH_3) ; 111,1 (C^5) ; 161,4 (C^6) ; 162,5 (C^4) ; 163,2 (C^2) ; 167,5 (CO_2CH_3) ; 178,1 (CH_3CO).

MS (EI) ; m/z : 242 (20) $[\text{M}]^+$; 200 (44) ; 169 (23) ; 168 (100) ; 112 (39) ; 43 (34).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2952 (f) ; 1775 (m) ; 1723 (F) ; 1592 (m) ; 1526 (m) ; 1429 (f) ; 1287 (f).

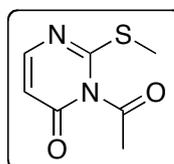
3-acétyl-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3H)-one (10s)

$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

MM = **184,22** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Huile incolore

Rdt = **65 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,34 (s, 3H, CH_3CO) ; 2,56 (s, 3H, SCH_3) ; 6,84 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, H^5) ; 8,54 (d, 1H, $J = 5,3$ Hz, H^6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 14,2 (SCH_3) ; 21,3 (CH_3CO) ; 108,0 (C^5) ; 159,6 (C^6) ; 164,1 et 167,4 (C^2 et C^4) ; 173,8 (CH_3CO).

MS (EI) ; m/z : 184 (28) $[\text{M}]^+$; 142 (100) ; 96 (32) ; 95 (15) ; 70 (13) ; 43 (38).

IR (film) ; cm^{-1} : 3031 (f) ; 2925 (f) ; 1779 (F) ; 1572 (F) ; 1548 (m) ; 1425 (m) ; 1369 (m) ; 1174 (F).

3-acétyl-2-méthylsulfanyl-5-phénylpyrimidin-4(3H)-one (10t)

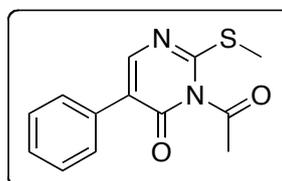
$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$

MM = **260,31** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^{\circ}\text{fus} = 248 - 250$ °C

Solide blanc

Rdt = **10 %**



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) : 2,16 (s, 3H, CH_3CO) ; 2,59 (s, 3H, SCH_3) ; 7,41 – 7,43 (m, 5H, H_{ar}) ; 8,58 (s, 1H, H^6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO) : 14,0 (SCH_3) ; 20,7 (CH_3CO) ; 122,1 (C^5) ; 128,3 – 128,7 (5 CH_{ar}) ; 132,1 (C_{ar}) ; 159,3 (C^6) ; 161,5 (C^4) ; 167,1 (C^2) ; 171,9 (CH_3CO).

MS (EI) ; m/z : 260 (21) [M]⁺ ; 219 (19) ; 218 (100) ; 77 (17).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2929 (f) ; 1780 (m) ; 1585 (m) ; 1520 (m) ; 1407 (F) ; 1369 (f) ; 1167 (F).

2-méthylsulfanyl-5-phénylpyrimidin-4(3H)-one (10u)

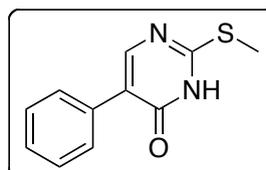
C₁₁H₁₀N₂OS

MM = **218,27** g.mol⁻¹

T°fus = 225 °C

Solide blanc

Rdt = **56 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,64 (s, 3H, SCH₃) ; 7,36 – 7,45 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,67 (d, 2H, J = 8,1 Hz, H_{ar}) ; 8,04 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 13,5 (SCH₃) ; 123,3 (C⁵) ; 128,3 et 128,6 (CH_{ar}) ; 129,2 (C_{ar}) ; 152,0 (C⁶) ; 160,5 et 162,3 (C² et C⁴).

MS (EI) ; m/z : 219 (15) ; 218 (100) [M]⁺ ; 217 (17) ; 144 (16) ; 116 (48) ; 102 (20) ; 89 (40).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3023 (f) ; 2936 (f) ; 2875 (f) ; 1636 (F) ; 1596 (m) ; 1548 (m) ; 1494 (m) ; 1476 (m) ; 1349 (f) ; 1320 (f).

2-méthylsulfanyl-3-*p*-tolyl-5-trifluorométhylpyrimidin-4(3H)-one (10v)

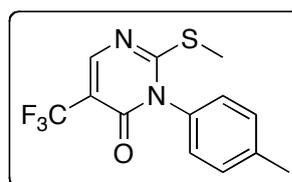
C₁₃H₁₁F₃N₂OS

MM = **300,30** g.mol⁻¹

T°fus = 183 – 184 °C

Solide blanc

Rdt = **97 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,44 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,47 (s, 3H, SCH₃) ; 7,14 et 7,35 (système AB, 4H, J = 8,1 Hz, H_{ar}) ; 8,20 (q, 1H, J = 1,0 Hz, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,7 (SCH₃) ; 21,5 (PhCH₃) ; 112,8 (C⁵, q, J = 31 Hz) ; 122,8 (CF₃, q, J = 270 Hz) ; 128,0 et 130,8 (4 CH_{ar}) ; 132,0 et 141,0 (2 C_{ar}) ; 151,6 (C⁶) ; 157,8 (C²) ; 169,6 (C⁴).

¹⁹F-RMN (CDCl₃) : - 64,6 (CF₃).

MS (EI) ; m/z : 301 (21) ; 300 (93) [M]⁺ ; 253 (100) ; 163 (74) ; 105 (15) ; 91 (34) ; 65 (17).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{13}H_{11}F_3N_2NaOS$ $[M + Na]^+ = 323,0436$; mesurée = 323,0443 ; $\Delta = 2,2$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3052 (f) ; 2983 (f) ; 2925 (f) ; 1697 (F) ; 1595 (m) ; 1501 (F) ; 1430 (f) ; 1388 (m) ; 1142 (m).

5-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (10w)

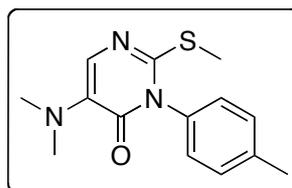
$C_{14}H_{17}N_3OS$

MM = **275,37** $g \cdot mol^{-1}$

T°fus = 139 – 141 °C

Solide blanc

Rdt = **11 %** (conv. = 24 % / Rdt corrigé = 45 %)



1H -RMN ($CDCl_3$) : 2,41 (s, 3H, $PhCH_3$) ; 2,44 (s, 3H, SCH_3) ; 2,86 (s, 6H, $N(CH_3)_2$) ; 7,15 et 7,34 (système AB, 4H, $J = 8,7$ Hz, H_{ar}) ; 7,36 (s, 1H, H^6).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 15,1 (SCH_3) ; 21,3 ($PhCH_3$) ; 41,6 ($N(CH_3)_2$) ; 128,3 et 130,3 (4 CH_{ar}) ; 133,3 (C_{ar}) ; 134,4 (C^6) ; 136,0 (C^5) ; 140,0 (C_{ar}) ; 153,8 et 159,6 (C^2 et C^4).

MS (EI) ; m/z : 276 (18) ; 275 (100) $[M]^+$; 260 (22) ; 116 (13) ; 91 (57) ; 69 (23) ; 68 (27) ; 65 (19).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{14}H_{18}N_3OS$ $[M + H]^+ = 276,1165$; mesurée = 276,1158 ; $\Delta = 2,5$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3060 (f) ; 3033 (f) ; 2980 (f) ; 2923 (f) ; 2862 (f) ; 1671 (F) ; 1570 (F) ; 1508 (F) ; 1459 (f) ; 1380 (m) ; 1336 (f) ; 1248 (m).

5-bromo-2-méthylsulfanyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (10x)

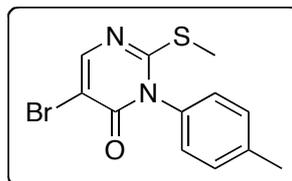
$C_{12}H_{11}BrN_2OS$

MM = **311,20** $g \cdot mol^{-1}$

T°fus = 188 – 189 °C

Solide blanc

Rdt = **33 %**



1H -RMN ($CDCl_3$) : 2,42 (s, 3H, SCH_3) ; 2,44 (s, 3H, $PhCH_3$) ; 7,13 et 7,33 (système AB, 4H, $J = 8,1$ Hz, H_{ar}) ; 8,14 (s, 1H, H^6).

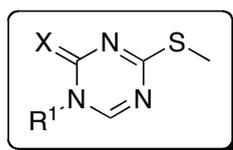
^{13}C -RMN (CDCl_3) : 15,7 (SCH_3) ; 21,5 (PhCH_3) ; 109,0 (C^5) ; 127,9 et 130,6 (4 CH_{ar}) ; 133,0 et 140,8 (2 C_{ar}) ; 152,6 (C^6) ; 158,7 (C^2) ; 164,2 (C^4).

MS (EI) ; m/z : 313 (26) ; 312 (94) ; 311 (35) ; 310 (100) $[\text{M}]^+$; 279 (27) ; 277 (28) ; 265 (68) ; 263 (72) ; 156 (35) ; 116 (23) ; 105 (70) ; 91 (67) ; 65 (29) ; 53 (20).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{NaOS}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 332,9668$; mesurée = 332,9664 ; $\Delta = 1,2$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3057 (f) ; 3010 (f) ; 1690 (F) ; 1562 (m) ; 1509 (f) ; 1480 (F) ; 1359 (m) ; 1309 (m).

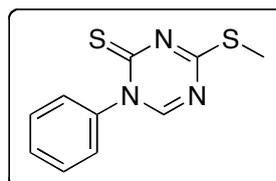
4-méthylsulfanyl-1,3,5-triazine-2(1H)-(thi)one (11)



De l'iso(thio)cyanate (4,4 mmol ; 2,2 éq.) (iso(thio)cyanate de *para*-tolyle pour **11b** et **11f**, de phényle pour **11a** et **11e**, de benzyle pour **11c** et **11g**, de méthyle pour **11d**) est ajouté à une solution de l'iodure de diazadiénium **2** (2,0 mmol ; 1,0 éq.) dans 40 mL de dichlorométhane. Après 15 minutes d'agitation, de la triéthylamine (4,4 mmol ; 2,2 éq.) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. La phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / DCM : 2/8 pour **11e** et **11f** ; AE / DCM : 1/9 pour **11d** et **11g** ; DCM / EP : 8/2 pour **11c** ; DCM pour **11a** et **11b**).

4-méthylsulfanyl-1-phényl-1,3,5-triazin-2(1H)-thione (11a)

$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{S}_2$
 MM = 235,33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 228 – 230 °C
 Solide jaune
 Rdt = 76 %



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,63 (s, 3H, SCH_3) ; 7,28 – 7,55 (m, 5H, H_{ar}) ; 8,02 (s, 1H, H^6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 13,8 (SCH_3) ; 127,4 (2 CH_{ar}) ; 129,3 et 129,4 (3 CH_{ar}) ; 140,3 (C_{ar}) ; 156,2 (C^6) ; 177,6 (C^4) ; 181,7 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 238 (68) [M] $^+$; 220 (45) ; 188 (45) ; 104 (55) ; 77 (100).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 1583 (F) ; 1482 (F) ; 1393 (m) ; 1340 (m) ; 1237 (m).

4-méthylsulfanyl-1-*p*-tolyl-1,3,5-triazine-2(1*H*)-thione (11b)

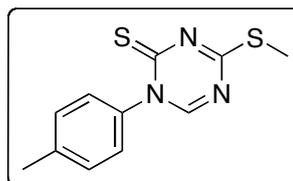
$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}_2$

MM = 249,36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^{\circ}\text{fus}$ = 189 – 191 $^{\circ}\text{C}$

Solide jaune

Rdt = 69 %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,43 (s, 3H, PhCH_3) ; 2,62 (s, 3H, SCH_3) ; 7,21 et 7,34 (système AB, 4H, J = 8,0 Hz, H_{ar}) ; 8,00 (s, 1H, H^6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 14,5 (SCH_3) ; 21,3 (PhCH_3) ; 126,6 et 130,6 (4 CH_{ar}) ; 137,4 et 140,5 (2 C_{ar}) ; 154,2 (C^6) ; 164,8 (C^4) ; 178,4 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 249 (48) [M] $^+$; 234 (27) ; 224 (19) ; 118 (48) ; 91 (100) ; 65 (30).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3002 (f) ; 2926 (f) ; 1582 (F) ; 1513 (m) ; 1441 (F) ; 1377 (m) ; 1309 (f) ; 868 (f) ; 820 (f).

1-benzyl-4-méthylsulfanyl-1,3,5-triazin-2(1*H*)-thione (11c)

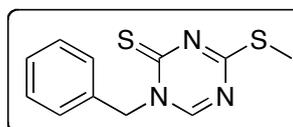
$\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}_2$

MM = 249,36 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^{\circ}\text{fus}$ = 183 – 184 $^{\circ}\text{C}$

Solide jaune

Rdt = 80 %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,58 (s, 3H, SCH_3) ; 5,49 (s, 2H, NCH_2Ph) ; 7,34 – 7,42 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,97 (s, 1H, H^6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 14,4 (SCH_3) ; 56,1 (NCH_2Ph) ; 128,5 – 129,3 (5 CH_{ar}) ; 133,2 (C_{ar}) ; 154,2 (C^6) ; 177,9 (C^4) ; 182,0 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 249 (66) [M] $^+$; 216 (15) ; 117 (31) ; 91 (100).

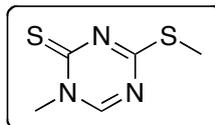
IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 1584 (F) ; 1462 (F) ; 1357 (m) ; 1231 (F).

1-méthyl-4-méthylsulfanyl-1,3,5-triazin-2(1H)-one (11d) $C_5H_7N_3S_2$ MM = 173,26 g.mol⁻¹

T°fus = 206 – 207 °C

Solide jaune

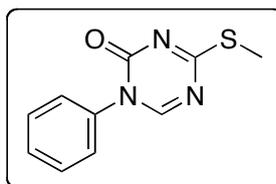
Rdt = 71 %

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,58 (s, 3H, SCH₃) ; 3,74 (s, 3H, NCH₃) ; 8,07 (s, 1H, H⁶).¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,4 (SCH₃) ; 41,7 (NCH₃) ; 154,4 (C⁶) ; 178,4 (C⁴) ; 182,1 (C²).MS (EI) ; m/z : 173 (87) [M]⁺ ; 158 (31) ; 132 (13) ; 42 (100).IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 1583 (F) ; 1481 (F) ; 1427 (F) ; 1310 (f) ; 1084 (f).**4-méthylsulfanyl-1-phényl-1,3,5-triazin-2(1H)-one (11e)** $C_{10}H_9N_3OS$ MM = 219,26 g.mol⁻¹

T°fus = 158 – 160 °C

Solide blanc

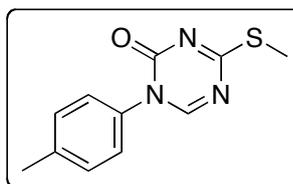
Rdt = 71 %

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,58 (s, 3H, SCH₃) ; 7,35 – 7,55 (m, 5H, H_{ar}) ; 8,07 (s, 1H, H⁶).¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,4 (SCH₃) ; 126,2 et 129,7 (3 CH_{ar}) ; 129,8 (2 CH_{ar}) ; 136,4 (C_{ar}) ; 151,2 (C²) ; 155,9 (C⁶) ; 184,4 (C⁴).MS (EI) ; m/z : 219 (23) [M]⁺ ; 204 (97) ; 104 (60) ; 77 (100).HRMS (EI) ; m/z : calculée pour C₁₀H₉N₃OS [M]⁺ = 219,0466 ; mesurée = 219,0469 ; Δ = 1,3 ppm.IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2921 (f) ; 1730 (F) ; 1612 (F) ; 1489 (m) ; 1457 (m) ; 1399 (m) ; 1233 (m).**4-méthylsulfanyl-1-p-tolyl-1,3,5-triazin-2(1H)-one (11f)** $C_{11}H_{11}N_3OS$ MM = 233,29 g.mol⁻¹

T°fus = 177 – 179 °C

Solide blanc

Rdt = 72 %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,41 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,57 (s, 3H, SCH₃) ; 7,24 et 7,32 (système AB, 4H, $J = 8,3$ Hz, H_{ar}) ; 8,05 (s, 1H, H^6).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,6 (SCH₃) ; 21,3 (PhCH₃) ; 126,0 et 130,5 (4 CH_{ar}) ; 134,0 et 140,2 (2 C_{ar}) ; 151,5 (C²) ; 156,0 (C⁶) ; 184,5 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 233 (35) [M]⁺ ; 218 (100) ; 118 (58) ; 107 (19) ; 91 (78) ; 65 (50).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3049 (f) ; 2920 (f) ; 1722 (F) ; 1610 (F) ; 1511 (F) ; 1482 (m) ; 1470 (F) ; 1387 (m) ; 1312 (f) ; 816 (m).

1-benzyl-4-méthylsulfanyl-1,3,5-triazin-2(1H)-one (11g)

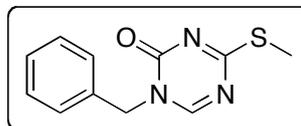
C₁₁H₁₁N₃OS

MM = **233,29** g.mol⁻¹

T°fus = 179 – 181 °C

Solide blanc

Rdt = **98 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,50 (s, 3H, SCH₃) ; 5,01 (s, 2H, NCH₂Ph) ; 7,32 – 7,39 (m, 5H, H_{ar}) ; 8,00 (s, 1H, H^6).

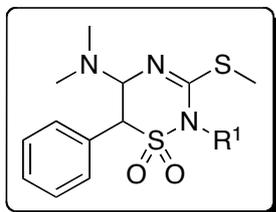
¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,3 (SCH₃) ; 51,0 (NCH₂Ph) ; 128,4 – 129,2 (5 CH_{ar}) ; 134,0 (C_{ar}) ; 152,0 (C²) ; 156,1 (C⁶) ; 184,0 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 233 (36) [M]⁺ ; 117 (30) ; 91 (100) ; 83 (9) ; 65 (14).

HRMS (EI) ; m/z : calculée pour C₁₁H₁₁N₃OS [M]⁺ = 233,0623 ; mesurée = 233,0625 ; Δ = 0,8 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2929 (f) ; 1681 (F) ; 1598 (F) ; 1498 (f) ; 1476 (m) ; 1240 (m).

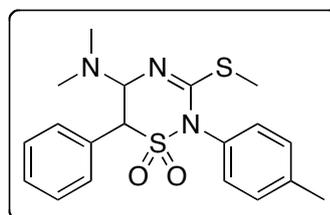
**5-diméthylamino-3-méthylsulfanyl-1,1-dioxo-5,6-dihydro-
2H-1,2,4-thiadiazine (12)**



De la triéthylamine (4,8 mmol ; 2,4 éq.) est ajoutée à une solution du diazadiène **6** (2 mmol ; 1,0 éq.) dans 20 mL de dichlorométhane, puis du chlorure d'acide α -toluènesulfonique (2,4 mmol ; 1,2 éq.) est additionné à 0 °C et le milieu est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / DCM : 1/9 pour **12b** et **12c** ; DCM pour **12a**).

**5-diméthylamino-3-méthylsulfanyl-1,1-dioxo-6-phényl-2-*p*-tolyl-
5,6-dihydro-2H-1,2,4-thiadiazine (12a)**

$C_{19}H_{23}N_3O_2S_2$
MM = **389,53** g.mol⁻¹
T°fus = 145 – 147 °C
Solide blanc
Rdt = **46 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,33 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,37 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,41 (s, 3H, SCH₃) ; 4,45 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz, *H*⁶) ; 5,25 (d, 1H, *J* = 11,7 Hz, *H*⁵) ; 7,26 et 7,31 (système AB, 4H, *J* = 8,4 Hz, *H*_{ar}) ; 7,40 – 7,46 (m, 5H, *H*_{ar}).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,1 (SCH₃) ; 21,5 (PhCH₃) ; 40,2 (N(CH₃)₂) ; 66,1 (*C*⁶) ; 79,5 (*C*⁵) ; 126,0 et 128,1 (2 *C*_{ar}) ; 129,0 – 131,0 (9 CH_{ar}) ; 140,9 (*C*_{ar}) ; 157,4 (*C*³).

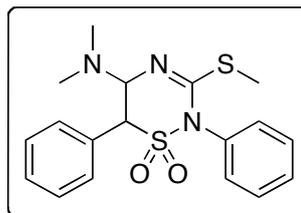
MS (EI) ; *m/z* : 392 (13) ; 391 (22) ; 390 (100) ; 389 (5) [M]⁺ ; 345 (10) ; 283 (7) ; 235 (20) ; 188 (4).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₉H₂₄N₃O₂S₂ [M + H]⁺ = 390,1304 ; mesurée = 390,1318 ; Δ = 3,6 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3089 (f) ; 3062 (f) ; 3030 (f) ; 2939 (f) ; 2859 (f) ; 2829 (f) ; 1627 (F) ; 1506 (m) ; 1469 (m) ; 1452 (f) ; 1361 (m) ; 1345 (f).

5-diméthylamino-3-méthylsulfanyl-1,1-dioxo-2,6-diphényl-5,6-dihydro-2H-1,2,4-thiadiazine (12b)

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$
 MM = **375,51** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^{\circ}\text{fus}$ = 128 – 130 °C
 Solide blanc
 Rdt = **67 %**



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,32 (s, 3H, SCH_3) ; 2,36 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 4,45 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz, H^6) ; 5,28 (d, 1H, $J = 11,6$ Hz, H^5) ; 7,38 – 7,49 (m, 10H, H_{ar}).

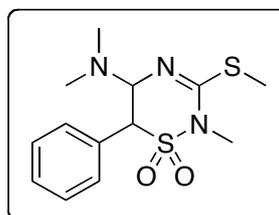
^{13}C -RMN (CDCl_3) : 15,0 (SCH_3) ; 40,0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 66,1 (C^6) ; 79,5 (C^5) ; 127,5 (C_{ar}) ; 128,8 – 131,1 (10 CH_{ar}) ; 132,8 (C_{ar}) ; 150,8 (C^3).

MS (EI) ; m/z : 375 (3) $[\text{M}]^+$; 330 (20) ; 174 (100) ; 131 (26) ; 116 (27) ; 77 (43) ; 44 (12).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2975 (f) ; 2953 (f) ; 1635 (F) ; 1500 (f) ; 1451 (m) ; 1349 (m) ; 1164 (f).

2-méthyl-5-diméthylamino-3-méthylsulfanyl-1,1-dioxo-6-phényl-5,6-dihydro-2H-1,2,4-thiadiazine (12c)

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}_2$
 MM = **313,44** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^{\circ}\text{fus}$ = 139 – 140 °C
 Solide blanc
 Rdt = **44 %**



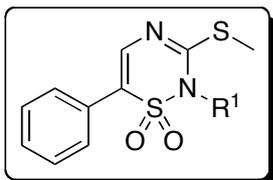
^1H -RMN (CDCl_3) : 2,29 (s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,42 (s, 3H, SCH_3) ; 3,29 (s, 3H, NCH_3) ; 4,23 (d, 1H, $J = 11,9$ Hz, H^6) ; 5,09 (d, 1H, $J = 11,9$ Hz, H^5) ; 7,41 (s, 5H, H_{ar}).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 14,4 (SCH_3) ; 29,7 (NCH_3) ; 39,9 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 65,3 (C^6) ; 79,0 (C^5) ; 127,7 (C_{ar}) ; 128,7 – 130,0 (5 CH_{ar}) ; 150,8 (C^3).

MS (EI) ; m/z : 313 (5) $[\text{M}]^+$; 147 (10) ; 112 (100) ; 91 (13) ; 42 (15).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2960 (f) ; 2938 (f) ; 1626 (F) ; 1502 (m) ; 1456 (m) ; 1329 (m) ; 1273 (m).

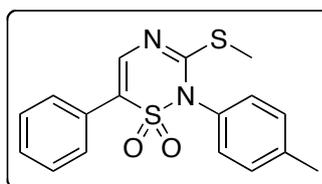
3-méthylsulfanyl-1,1-dioxo-2*H*-1,2,4-thiadiazine (13)



De l'iodométhane (15 mmol ; 20 éq.) est ajouté à une solution de la thiadiazine **12** (1,0 éq.) dans 30 mL de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est solubilisé dans 20 mL de dichlorométhane et refroidi à 0 °C ; de la triéthylamine (1,5 mmol ; 2 éq.) est ajoutée et le milieu est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / DCM : 1/9 pour **13c** ; DCM / EP : 7/3 pour **13a** et **13b**).

3-méthylsulfanyl-1,1-dioxo-6-phényl-2-*p*-tolyl-2*H*-1,2,4-thiadiazine (13a)

$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$
 MM = **344,45** g.mol⁻¹
 T°fus = 155 – 157 °C
 Solide blanc
 Rdt = **60 %**



¹**H**-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, SCH₃) ; 2,45 (s, 3H, PhCH₃) ; 7,32 (système AB partie A, 2H, *J* = 8,4 Hz, *H*_{ar}) ; 7,39 (s, 1H, *H*^δ) ; 7,42 (système AB partie B, 2H, *J* = 8,4 Hz, *H*_{ar}) ; 7,43 et 7,63 (m, 5H, *H*_{ar}).

¹³**C**-RMN (CDCl₃) : 15,6 (SCH₃) ; 21,5 (PhCH₃) ; 124,1 (*C*⁶) ; 127,9 – 130,8 (9 *CH*_{ar}) ; 129,1 (*C*_{ar}) ; 140,2 (*C*⁵) ; 141,8 (*C*_{ar}) ; 163,3 (*C*_{ar}) ; 192,4 (*C*³).

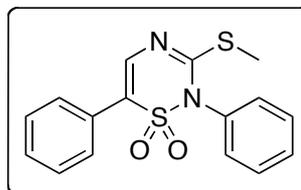
MS (EI) ; *m/z* : 344 (19) [*M*]⁺ ; 164 (23) ; 149 (21) ; 116 (100) ; 91 (56) ; 89 (59) ; 77 (19) ; 65 (16).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₇H₁₇N₂O₂S₂ [*M* + *H*]⁺ = 345,0726 ; mesurée = 345,0738 ; Δ = 3,5 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3089 (f) ; 3054 (f) ; 3013 (f) ; 2953 (f) ; 2923 (f) ; 2852 (f) ; 1511 (F) ; 1500 (F) ; 1449 (m) ; 1324 (f) ; 1315 (f).

3-méthylsulfanyl-1,1-dioxo-2,6-diphényl-2H-1,2,4-thiadiazine (13b)

$\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$
 MM = **330,42** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 148 – 150 °C
 Solide blanc
 Rdt = **89 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,42 (s, 3H, SCH_3) ; 7,37 (s, 1H, H^5) ; 7,39 – 7,67 (m, 10H, H_{ar}).

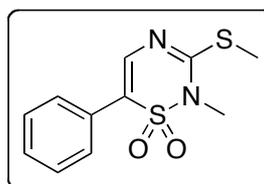
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 15,3 (SCH_3) ; 124,1 (C^6) ; 128,7 (C_{ar}) ; 128,8 – 131,0 (10 CH_{ar}) ; 131,1 (C_{ar}) ; 140,0 (C^5) ; 150,8 (C^3).

MS (EI) ; m/z : 330 (77) [M]⁺ ; 233 (28) ; 150 (100) ; 135 (40) ; 116 (27) ; 77 (54).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3055 (f) ; 2926 (f) ; 1498 (F) ; 1455 (m) ; 1323 (m) ; 1268 (f) ; 1177 (f).

2-méthyl-3-méthylsulfanyl-1,1-dioxo-6-phényl-2H-1,2,4-thiadiazine (13c)

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$
 MM = **268,36** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 154 – 156 °C
 Solide blanc
 Rdt = **90 %**



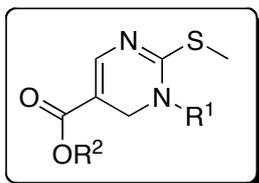
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,52 (s, 3H, SCH_3) ; 3,49 (s, 3H, NCH_3) ; 7,35 (s, 1H, H^5) ; 7,38 – 7,57 (m, 5H, H_{ar}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 14,9 (SCH_3) ; 29,0 (NCH_3) ; 122,2 (C^6) ; 128,7 (C_{ar}) ; 129,0 et 129,1 (5 CH_{ar}) ; 140,2 (C^5) ; 162,5 (C^3).

MS (EI) ; m/z : 268 (100) [M]⁺ ; 203 (29) ; 171 (90) ; 130 (39) ; 116 (42) ; 89 (30) ; 63 (14).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3020 (f) ; 1496 (F) ; 1451 (m) ; 1386 (f) ; 1313 (f) ; 1072 (f).

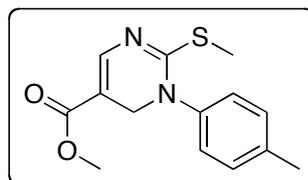
2-méthylsulfanyl-1,6-dihydropyrimidines (14)



De la triéthylamine (5 mmol ; 2,0 éq.) est ajoutée à une solution de l'iodure de diazadiénium **5** (2,5 mmol ; 1,0 éq.) dans 20 mL de dichlorométhane, puis de l'acrylate (75 mmol ; 30 éq.) (acrylate de méthyle pour **14a**, **14c** et **14e** ; acrylate d'éthyle pour **14b**, **14d** et **14e**) est additionné à 0 °C et le milieu est chauffé au reflux pendant 48 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / DCM : 1/9 pour **14a** ; DCM / EP : 8/2 pour **14c-f** ; DCM pour **14b**).

5-méthoxycarbonyl-2-méthylsulfanyl-1-*p*-tolyl-1,6-dihydropyrimidine (14a)

$C_{14}H_{16}N_2O_2S$
 MM = 276,35 g.mol⁻¹
 T°fus = 140 – 142 °C
 Solide jaune
 Rdt = 70 %



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (74 %) : 2,35 et 2,39 (2 s, 6H, SCH₃ et PhCH₃) ; 3,73 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,42 (s, 2H, NCH₂) ; 7,19 et 7,25 (système AB, 4H, J = 8,4 Hz, H_{ar}) ; 7,49 (s, 1H, H⁴).

Isomère minoritaire (26 %, données sélectionnées) : 2,44 et 2,49 (2 s, 6H, SCH₃ et PhCH₃) ; 3,88 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,12 et 7,34 (système AB, 4H, J = 8,1 Hz, H_{ar}) ; 8,65 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 14,7 (SCH₃) ; 21,3 (PhCH₃) ; 50,4 (NCH₂) ; 51,4 (CO₂CH₃) ; 105,0 (C⁵) ; 127,0 et 130,5 (4 CH_{ar}) ; 132,0 et 139,8 (2 C_{ar}) ; 145,1 (C⁴) ; 166,3 et 170,3 (C² et CO₂CH₃).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 15,8 (SCH₃) ; 21,5 (PhCH₃) ; 52,3 (CO₂CH₃) ; 112,3 (C⁵) ; 128,0 et 130,7 (4 CH_{ar}) ; 132,7 et 140,8 (2 C_{ar}) ; 158,2 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 277 (15) ; 276 (97) [M]⁺ ; 261 (100) ; 217 (18) ; 197 (20) ; 170 (31) ; 105 (13) ; 91 (24) ; 65 (12).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $C_{14}H_{17}N_2O_2S$ $[M + H]^+ = 277,1005$; mesurée = 277,0999 ; $\Delta = 2,3$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3056 (f) ; 2952 (f) ; 2923 (f) ; 1745 (F) ; 1685 (F) ; 1617 (m) ; 1566 (f) ; 1492 (F) ; 1480 (F) ; 1354 (F) ; 1328 (f).

5-éthoxycarbonyl-2-méthylsulfanyl-1-*p*-tolyl-1,6-dihydropyrimidine (14b)

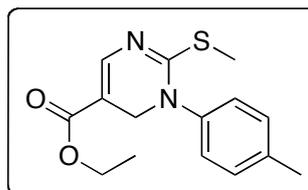
$C_{15}H_{18}N_2O_2S$

MM = 290,38 $g \cdot mol^{-1}$

$T^{\circ}fus = 99 - 101$ °C

Solide orange

Rdt = 83 %



1H -RMN ($CDCl_3$)

Isomère majoritaire (58 %) : 1,26 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, $CO_2CH_2CH_3$) ; 2,34 et 2,39 (2 s, 6H, SCH_3 et $PhCH_3$) ; 4,18 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz, $CO_2CH_2CH_3$) ; 4,42 (s, 2H, NCH_2) ; 7,18 et 7,24 (système AB, 4H, $J = 8,4$ Hz, H_{ar}) ; 7,50 (s, 1H, H^A).

Isomère minoritaire (42 %, données sélectionnées) : 1,35 (t, 3H, $J = 6,9$ Hz, $CO_2CH_2CH_3$) ; 2,43 et 2,48 (2 s, 6H, SCH_3 et $PhCH_3$) ; 4,34 (q, 2H, $J = 6,9$ Hz, $CO_2CH_2CH_3$) ; 7,12 et 7,34 (système AB, 4H, $J = 8,1$ Hz, H_{ar}) ; 8,64 (s, 1H, H^A).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 14,3 (OCH_2CH_3) ; 15,8 (SCH_3) ; 21,5 ($PhCH_3$) ; 50,5 (NCH_2) ; 61,3 (OCH_2CH_3) ; 112,6 (C^5) ; 128,0 et 130,7 (4 CH_{ar}) ; 132,7 et 140,8 (2 C_{ar}) ; 158,0 (C^4) ; 164,5 (C^2) ; 170,1 ($CO_2C_2H_5$).

MS (EI) ; m/z : 290 (51) $[M]^+$; 261 (100) ; 246 (48) ; 178 (26) ; 135 (47) ; 106 (95) ; 85 (20).

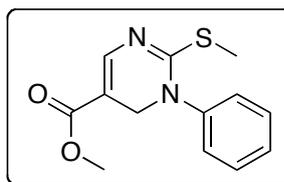
HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $C_{15}H_{19}N_2O_2S$ $[M + H]^+ = 291,1162$; mesurée = 291,1150 ; $\Delta = 4,0$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3060 (f) ; 3034 (f) ; 2979 (f) ; 2928 (f) ; 1735 (F) ; 1685 (F) ; 1652 (m) ; 1616 (m) ; 1565 (f) ; 1512 (m) ; 1475 (F) ; 1378 (m) ; 1315 (m).

5-méthoxycarbonyl-2-méthylsulfanyl-1-phényl-1,6-dihydropyrimidine (14c)**C₁₃H₁₄N₂O₂S**MM = **262,33** g.mol⁻¹

T°fus = 107 – 108 °C

Solide jaune

Rdt = **77 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,35 (s, 3H, SCH₃) ; 3,72 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,45 (s, 2H, NCH₂) ; 7,26 – 7,46 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,50 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,6 (SCH₃) ; 50,2 (NCH₂) ; 51,3 (CO₂CH₃) ; 105,1 (C⁵) ; 127,2 et 128,6 (3 CH_{ar}) ; 129,8 (2 CH_{ar}) ; 142,3 (C_{ar}) ; 144,9 (C⁴) ; 165,9 et 166,5 (C² et CO₂CH₃).

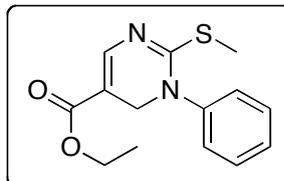
MS (EI) ; m/z : 262 (65) [M]⁺ ; 247 (100) ; 229 (23) ; 161 (36) ; 130 (10) ; 104 (17) ; 77 (80).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2893 (f) ; 1619 (F) ; 1532 (F) ; 1493 (m) ; 1315 (m) ; 1293 (m).

5-éthoxycarbonyl-2-méthylsulfanyl-1-phényl-1,6-dihydropyrimidine (14d)**C₁₄H₁₆N₂O₂S**MM = **276,35** g.mol⁻¹

T°fus = 101 – 103 °C

Solide jaune

Rdt = **94 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 1,26 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CO₂CH₂CH₃) ; 2,35 (s, 3H, SCH₃) ; 4,19 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CO₂CH₂CH₃) ; 4,44 (s, 2H, NCH₂) ; 7,26 – 7,44 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,50 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,3 (CO₂CH₂CH₃) ; 14,5 (SCH₃) ; 50,1 (NCH₂) ; 59,9 (CO₂CH₂CH₃) ; 105,3 (C⁵) ; 127,1 et 128,5 (3 CH_{ar}) ; 129,7 (2 CH_{ar}) ; 142,2 (C_{ar}) ; 144,6 (C⁴) ; 165,7 et 166,0 (C² et CO₂CH₃).

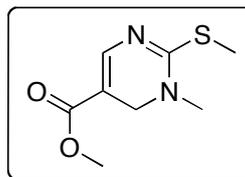
MS (EI) ; m/z : 276 (25) [M]⁺ ; 216 (35) ; 161 (16) ; 130 (22) ; 104 (17) ; 77 (100).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3006 (f) ; 2926 (f) ; 1625 (F) ; 1588 (F) ; 1491 (m) ; 1451 (f) ; 1316 (f).

5-méthoxycarbonyl-1-méthyl-2-méthylsulfanyl-1,6-dihydropyrimidine (14e)**C₈H₁₂N₂O₂S**MM = **200,26** g.mol⁻¹

T°fus = 125 – 127 °C

Solide jaune

Rdt = **92 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, SCH₃) ; 2,98 (s, 3H, NCH₃) ; 3,72 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,14 (s, 2H, NCH₂) ; 7,38 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 13,9 (SCH₃) ; 37,8 (NCH₃) ; 49,1 (NCH₂) ; 50,8 (CO₂CH₃) ; 102,9 (C⁵) ; 145,1 (C⁴) ; 166,0 et 166,5 (C² et CO₂CH₃).

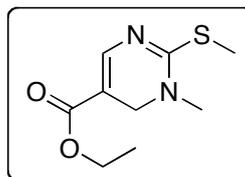
MS (EI) ; m/z : 200 (29) [M]⁺ ; 199 (44) ; 185 (100) ; 141 (10) ; 88 (14) ; 53 (27).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2926 (f) ; 1619 (F) ; 1532 (F) ; 1493 (m) ; 1316 (m) ; 1293 (F).

5-éthoxycarbonyl-1-méthyl-2-méthylsulfanyl-1,6-dihydropyrimidine (14f)**C₉H₁₄N₂O₂S**MM = **214,28** g.mol⁻¹

T°fus = 71 – 73 °C

Solide jaune

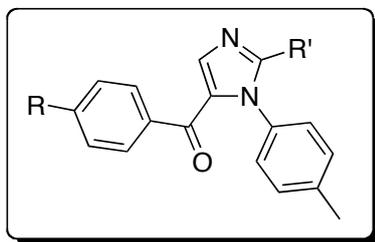
Rdt = **88 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 1,27 (t, 3H, J = 7,1 Hz, CO₂CH₂CH₃) ; 2,43 (s, 3H, SCH₃) ; 2,98 (s, 3H, NCH₃) ; 4,13 (s, 2H, NCH₂) ; 4,18 (q, 2H, J = 7,1 Hz, CO₂CH₂CH₃) ; 7,39 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,0 (SCH₃) ; 14,2 (CO₂CH₂CH₃) ; 37,9 (NCH₃) ; 49,2 (NCH₂) ; 59,6 (CO₂CH₂CH₃) ; 103,2 (C⁵) ; 145,0 (C⁴) ; 166,1 et 166,3 (C² et CO₂CH₃).

MS (EI) ; m/z : 214 (17) [M]⁺ ; 213 (100) ; 185 (80) ; 137 (27) ; 109 (19) ; 88 (49) ; 53 (44).

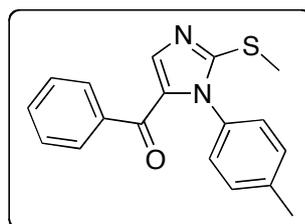
IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2955 (f) ; 1613 (F) ; 1582 (F) ; 1486 (m) ; 1452 (f) ; 1386 (m) ; 1315 (f).

1H-imidazoles (15)

De l' α -bromocétone (0,44 mmol ; 1,1 éq.) (2-bromoacétophénone pour **15a**, 2-bromo-*para*-méthoxyacétophénone pour **15b**, 2-bromo-*para*-nitroacétophénone pour **15c**) est additionnée à une solution du diazadiène **5c** (0,40 mmol ; 1,0 éq.) dans 15 mL de dichlorométhane et le milieu est chauffé au reflux pendant 24 heures. Le milieu est refroidi, de la triéthylamine (1,20 mmol ; 3,0 éq.) est ajoutée et le milieu est agité à température ambiante pendant 24 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, le solide obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 2/8 pour **15a** ; AE / DCM : 1/9 pour **15b**) ou repris par de l'éther diéthylique et filtré pour **15c**.

5-benzoyl-2-méthylsulfanyl-1-*p*-tolyl-1H-imidazole (15a)

$C_{18}H_{16}N_2OS$
 MM = **308,40** g.mol⁻¹
 T°fus = 106 – 108 °C
 Solide jaune
 Rdt = **39 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,66 (s, 3H, SCH₃) ; 7,20 et 7,31 (système AB, 4H, J = 8,3 Hz ; H_{ar}) ; 7,46 – 7,87 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,64 (s, 1H, H^A).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,6 (SCH₃) ; 21,4 (PhCH₃) ; 126,8 – 132,6 (9 CH_{ar}) ; 133,3 – 139,4 (C⁵ et 3 C_{ar}) ; 140,8 (C^A) ; 153,6 (C=O) ; 183,1 (C²).

MS (EI) ; m/z : 309 (12) ; 308 (49) [M]⁺ ; 275 (7) ; 185 (16) ; 118 (21) ; 105 (100) ; 91 (14) ; 77 (72).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{18}H_{17}N_2OS$ $[M + H]^+ = 309,1056$; mesurée = 309,1054 ; $\Delta = 0,6$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3086 (f) ; 3044 (f) ; 2953 (f) ; 2925 (f) ; 2853 (f) ; 1746 (F) ; 1717 (F) ; 1627 (f) ; 1569 (f) ; 1500 (F) ; 1443 (F) ; 1375 (m) ; 1323 (m) ; 820 (m).

5-*p*-méthoxybenzoyl-2-méthylsulfanyl-1-*p*-tolyl-1*H*-imidazole (15b)

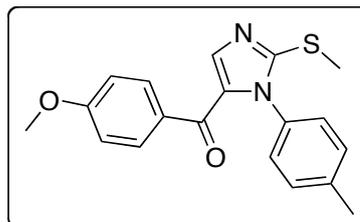
$C_{19}H_{18}N_2O_2S$

MM = **338,40** g.mol⁻¹

T°fus = 112 – 114 °C

Solide jaune

Rdt = **44 %**



1H -RMN ($CDCl_3$) : 2,42 (s, 3H, $PhCH_3$) ; 2,66 (s, 3H, SCH_3) ; 3,88 (OCH_3) ; 6,95 (système AB partie A, 2H, $J = 8,8$ Hz ; $H_{ar(OMe)}$) ; 7,20 et 7,28 (système AB, 4H, $J = 8,3$ Hz ; $H_{ar(pTol)}$) ; 7,62 (s, 1H, H^A) ; 7,87 (système AB partie B, 2H, $J = 8,8$ Hz ; $H_{ar(OMe)}$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 14,7 (SCH_3) ; 21,4 ($PhCH_3$) ; 55,6 (OCH_3) ; 113,8 (CH_{ar}) ; 126,8 et 130,0 (CH_{ar}) ; 131,2 (C_{ar}) ; 131,5 (CH_{ar}) ; 133,4 et 133,8 (C_{ar}) ; 139,3 (C_{ar}) ; 139,7 (C^4) ; 152,9 (C^5) ; 163,4 ($C=O$) ; 182,0 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 339 (21) ; 338 (92) $[M]^+$; 215 (33) ; 135 (99) ; 130 (33) ; 105 (100) ; 91 (26) ; 77 (48) ; 65 (13).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3049 (f) ; 2962 (f) ; 2930 (f) ; 1636 (F) ; 1599 (F) ; 1514 (F) ; 1507 (m) ; 1463 (f) ; 1383 (F) ; 1316 (f) ; 1284 (f).

2-diméthylamino-5-*p*-nitrobenzoyl-1-*p*-tolyl-1*H*-imidazole (15c)

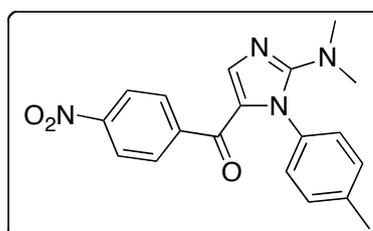
$C_{19}H_{18}N_4O_3$

MM = **350,37** g.mol⁻¹

T°fus = 153 – 155 °C

Solide orange

Rdt = **38 %**



1H -RMN ($CDCl_3$) : 2,42 (s, 3H, $PhCH_3$) ; 2,80 (s, 6H, $N(CH_3)_2$) ; 7,28 – 7,29 (m, 4H, H_{ar}) ; 7,37 (s, 1H, H^A) ; 7,88 et 8,27 (système AB, 4H, $J = 8,7$ Hz ; H_{ar}).

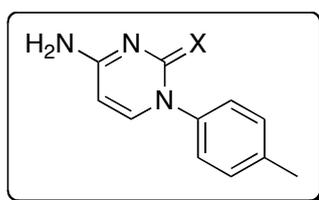
^{13}C -RMN (CDCl_3) : 21,4 (PhCH_3) ; 40,8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 123,5 et 128,1 (CH_{ar}) ; 129,7 (C_{ar}) ; 129,8 (CH_{ar}) ; 134,9 et 139,0 (C_{ar}) ; 142,6 (C^4) ; 144,8 et 149,5 (C^{iv}) ; 158,4 ($\text{C}=\text{O}$) ; 179,9 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 351 (18) ; 350 (90) [M]⁺ ; 335 (17) ; 200 (37) ; 105 (100) ; 91 (8).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2868 (f) ; 1631 (F) ; 1600 (m) ; 1559 (m) ; 1522 (F) ; 1412 (m) ; 1348 (F) ; 1316 (f) ; 1278 (m).

Chapitre 2

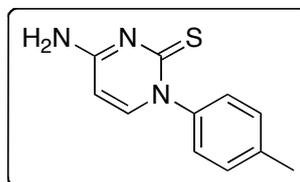
4-aminopyrimidine-2(1*H*)-(thi)one (16)



Le composé **7** (**7b** ou **7f**) (1,4 mmol ; 1,0 éq.) est solubilisé dans 20 mL d'une solution de méthanol ammoniacal (7M) (140 mmol ; 100 éq.) dans un tube scellé et le milieu réactionnel est chauffé au reflux du méthanol pendant 12 heures pour **16b**, 48 heures pour **16f**. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est repris par du dichlorométhane et filtré.

4-amino-1-*p*-tolylpyrimidine-2(1*H*)-thione (16b)

$C_{11}H_{11}N_3S$
 MM = **217,29** g.mol⁻¹
 T°fus = 267 – 269 °C
 Solide blanc
 Rdt = **90** %



¹H-RMN (DMSO) : 2,34 (s, 3H, PhCH₃) ; 6,07 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, *H*⁵) ; 7,16 et 7,25 (système AB, 4H, *J* = 8,1 Hz, *H*_{ar}) ; 7,61 (s-e, 1H, NH₂) ; 7,69 (d, 1H, *J* = 7,3 Hz, *H*⁶) ; 7,79 (s-e, 1H, NH₂).

¹³C-RMN (DMSO) : 20,6 (PhCH₃) ; 97,2 (*C*⁵) ; 127,2 et 129,4 (4 *CH*_{ar}) ; 137,3 et 142,2 (2 *C*_{ar}) ; 146,5 (*C*⁶) ; 161,1 (*C*⁴) ; 181,2 (*C*²).

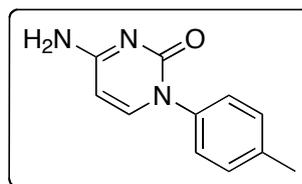
MS (EI) ; m/z : 217 (50) [M]⁺ ; 216 (100) ; 91 (32).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3377 (F) ; 3282 (f) ; 3246 (f) ; 3105 (m) ; 1643 (F) ; 1599 (m) ; 1503 (m) ; 1477 (m) ; 1365 (F) ; 1353 (F) ; 1150 (m) ; 1089 (m).

4-amino-1-*p*-tolylpyrimidine-2(1*H*)-one (16f)**C₁₁H₁₁N₃O**MM = **201,22** g.mol⁻¹

T°fus = 300 °C (dégradation)

Solide blanc

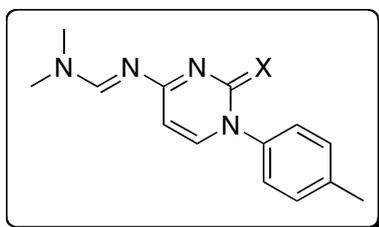
Rdt = **68 %**

¹H-RMN (DMSO) : 2,33 (s, 3H, PhCH₃) ; 5,76 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, *H*⁵) ; 7,18 et 7,25 (système AB, 4H, *J* = 8,1 Hz, *H*_{ar}) ; 7,30 (s-e, 2H, NH₂) ; 7,58 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, *H*⁶).

¹³C-RMN (DMSO) : 20,5 (PhCH₃) ; 93,9 (*C*⁵) ; 126,3 et 129,2 (4 *CH*_{ar}) ; 136,6 et 138,8 (2 *C*_{ar}) ; 145,8 (*C*⁶) ; 154,9 (*C*²) ; 166,1 (*C*⁴).

MS (EI) ; *m/z* : 201 (84) [*M*]⁺ ; 200 (100) ; 91 (25).

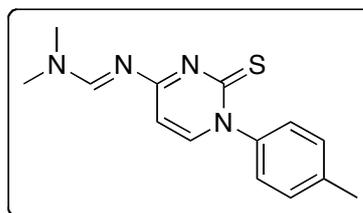
4-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]pyrimidine-2(1*H*)-(thi)ones (17)



Du diméthylacétal du *N,N*-diméthylformamide (DMF-DMA) (1,8 mmol ; 1,2 éq.) est ajouté à une solution de l'aminopyrimidine(thi)one **16** (**16b** ou **16f**) (1,5 mmol ; 1,0 éq.) dans 30 mL de dichlorométhane et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 4 heures. La phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Le solide obtenu est repris par de l'éther diéthylique et filtré.

4-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-1-*p*-tolylpyrimidine-2(1*H*)-thione
(17b)

C₁₄H₁₆N₄S
MM = **272,37** g.mol⁻¹
T°fus = 152 – 154 °C
Solide jaune
Rdt = **97 %**



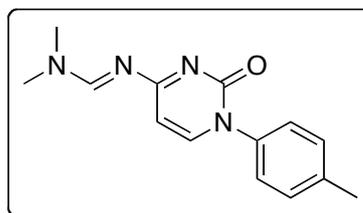
¹H-RMN (CDCl₃) : 2,41 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,18 et 3,22 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,36 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, *H*⁵) ; 7,21 et 7,30 (système AB, 4H, *J* = 8,4 Hz, *H*_{ar}) ; 7,51 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, *H*⁶) ; 9,00 (s, 1H, N=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,3 (PhCH₃) ; 35,4 et 41,7 (N(CH₃)₂) ; 106,5 (*C*⁵) ; 126,2 et 130,2 (4 CH_{ar}) ; 138,9 et 142,0 (2 *C*_{ar}) ; 146,8 (*C*⁶) ; 159,3 (N=CH) ; 166,4 (*C*⁴) ; 182,8 (*C*²).

MS (EI) ; m/z : 272 (71) [M]⁺ ; 271 (100) ; 228 (55) ; 91 (25) ; 42 (29).

4-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-1-*p*-tolylpyrimidine-2(1*H*)-one
(17f)

C₁₄H₁₆N₄O
MM = **256,30** g.mol⁻¹
T°fus = 198 – 200 °C
Solide blanc
Rdt = **94 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,38 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,16 et 3,18 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,12 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, *H*⁵) ; 7,22 et 7,38 (système AB, 4H, *J* = 8,1 Hz, *H*_{ar}) ; 7,45 (d, 1H, *J* = 7,0 Hz, *H*⁶) ; 8,92 (s, 1H, N=CH).

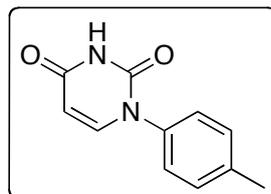
¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,1 (PhCH₃) ; 35,2 et 41,5 (N(CH₃)₂) ; 102,8 (*C*⁵) ; 126,0 et 129,9 (4 CH_{ar}) ; 138,1 et 138,5 (2 *C*_{ar}) ; 146,1 (*C*⁶) ; 156,5 (*C*²) ; 158,7 (N=CH) ; 172,3 (*C*⁴).

MS (EI) ; m/z : 256 (7) [M]⁺ ; 212 (100) ; 91 (12).

1-*p*-tolylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (18)

La pyrimidinone **9** (1 mmol) est mise en suspension dans 20 mL d'un mélange hydroxyde de potassium (2M) / éthanol (v/v) et le milieu réactionnel est chauffé au reflux pendant 4 heures, puis refroidi à 0 °C et acidifié par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique jusqu'à pH = 2. Le précipité qui se forme est filtré, rincé par de l'eau et séché.

$C_{11}H_{10}N_2O_2$
 MM = **202,21** g.mol⁻¹
 T°fus = 141 – 144 °C
 Solide blanc
 Rdt = **88 %**

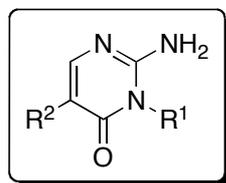


¹H-RMN (CDCl₃) : 2,40 (s, 3H, PhCH₃) ; 5,80 (dd, 1H, *J* = 8,1 Hz, *J* = 2,1 Hz, *H*⁵) ; 7,22 et 7,28 (système AB, 4H, *J* = 8,4 Hz, *H*_{ar}) ; 7,31 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, *H*⁶) ; 8,41 (s-e, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,3 (PhCH₃) ; 102,6 (*C*⁵) ; 126,2 et 130,4 (4 *CH*_{ar}) ; 136,0 et 139,4 (2 *C*_{ar}) ; 145,0 (*C*⁶) ; 150,4 (*C*⁴) ; 163,3 (*C*²).

MS (EI) ; *m/z* : 202 (28) [M]⁺ ; 159 (43) ; 130 (100) ; 118 (21) ; 91 (56) ; 77 (30) ; 65 (63).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3483 (F) ; 3099 (f) ; 3034 (f) ; 2921 (f) ; 2862 (f) ; 1740 (F) ; 1690 (F) ; 1515 (m) ; 1447 (f) ; 1424 (f) ; 1384 (m).

2-aminopyrimidin-4(3*H*)-one (19)

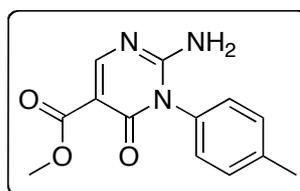
Méthode A (à partir de 2-méthylsulfanylpyrimidinone **10**) : A une solution du composé **10** (1,4 mmol ; 1,0 éq.) dans 20 mL de méthanol est additionnée une solution de méthanol ammoniacal (7M) (7 mmol, 5,0 éq. pour **19a** et **19b** ; 140 mmol, 100 éq. pour **19c**, **19d**, **19e** et **19f**) et le milieu réactionnel est chauffé à 60 °C dans un tube scellé pendant 3 heures pour **19c**, 6 heures pour **19e**, 12 heures pour **19a**, **19b**, **19d**, et **19f**. Après évaporation

du solvant sous pression réduite, le solide obtenu est lavé par le minimum d'éther diéthylique et filtré.

Méthode B (à partir de 2-méthylsulfonylpyrimidinone **21**) : Une solution du composé **21** (1 mmol) dans 60 mL de toluène est soumise, sous agitation, à un bullage d'ammoniac gazeux pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère d'ammoniac pendant 24 heures. Après dégazage du milieu réactionnel et évaporation du solvant sous pression réduite, le composé **19** (**19g**, **19h** et **19i**) est obtenu pur.

2-amino-5-méthoxycarbonyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (19a)

$C_{13}H_{13}N_3O_3$
 MM = **259,26** g.mol⁻¹
 T°fus = 245 °C (dégradation)
 Solide blanc
 Rdt = **99** %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,82 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,14 et 7,37 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz ; H_{ar}) ; 7,87 (s-e, 2H, NH₂) ; 8,54 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,4 (PhCH₃) ; 51,9 (CO₂CH₃) ; 106,2 (C⁵) ; 127,8 et 131,5 (4 CH_{ar}) ; 131,4 et 140,8 (2 C_{ar}) ; 158,3 et 159,0 (C² et C⁶) ; 161,6 (C⁴) ; 165,1 (CO₂CH₃).

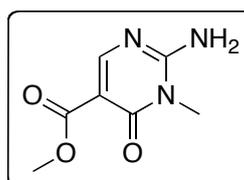
MS (EI) ; m/z : 259 (10) [M]⁺ ; 228 (18) ; 133 (47) ; 91 (100) ; 77 (22) ; 65 (38) ; 39 (11).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour C₁₃H₁₃N₃NaO₃ [M + Na]⁺ = 282,0849 ; mesurée = 282,0846 ; Δ = 1,1 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3358 (m) ; 3025 (m) ; 2999 (m) ; 2950 (m) ; 1737 (F) ; 1672 (F) ; 1654 (F) ; 1571 (F) ; 1508 (F) ; 1484 (F) ; 1433 (m) ; 1376 (f).

2-amino-5-méthoxycarbonyl-3-méthylpyrimidin-4(3*H*)-one (19b)

$C_7H_9N_3O_3$
 MM = **183,16** g.mol⁻¹
 T°fus = 266 – 268 °C
 Solide jaune pâle
 Rdt = **78** %



¹H-RMN (DMSO) : 3,24 (s, 3H, NCH₃) ; 3,66 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,92 (s-e, 2H, NH₂) ; 8,32 (s, 1H, H⁶).

^{13}C -RMN (DMSO) : 27,8 (NCH₃) ; 50,8 (CO₂CH₃) ; 102,0 (C⁵) ; 158,1 et 158,6 (C² et C⁴) ; 160,5 (C⁶) ; 164,8 (CO₂CH₃).

MS (EI) ; m/z : 183 (42) [M]⁺ ; 152 (100) ; 124 (16) ; 96 (13) ; 83 (23) ; 69 (15) ; 59 (10) ; 57 (77) ; 53 (28).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour C₇H₉N₃NaO₃ [M + Na]⁺ = 206,0536 ; mesurée = 206,0533 ; Δ = 1,5 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3365 (m) ; 3122 (m) ; 3029 (m) ; 2957 (m) ; 2850 (f) ; 1740 (F) ; 1673 (F) ; 1580 (F) ; 1530 (m) ; 1508 (F) ; 1432 (m) ; 1365 (f) ; 1299 (F).

2-amino-3-*p*-tolyl-5-trifluorométhylpyrimidin-4(3*H*)-one (19c)

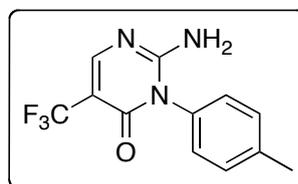
C₁₂H₁₀F₃N₃O

MM = 269,22 g.mol⁻¹

T°fus = 199 – 202 °C

Solide jaune

Rdt quantitatif



^1H -RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 5,69 (s-e, 2H, NH₂) ; 7,18 et 7,39 (système AB, 4H, *J* = 8,0 Hz, H_{ar}) ; 7,99 (s, 1H, H⁶).

^{13}C -RMN (CDCl₃) : 21,4 (PhCH₃) ; 106,7 (C⁵, q, *J* = 20 Hz) ; 123,4 (CF₃, q, *J* = 268 Hz) ; 127,8 (2 CH_{ar}) ; 130,7 (C_{ar}) ; 131,6 (2 CH_{ar}) ; 141,1 (C_{ar}) ; 154,2 (C⁶) ; 157,7 (C²) ; 158,3 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 270 (26) ; 269 (100) [M]⁺ ; 268 (25) ; 248 (13) ; 133 (58) ; 118 (14) ; 91 (60) ; 65 (26).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₂H₁₁F₃N₃O [M + H]⁺ = 270,0849 ; mesurée = 270,0850 ; Δ = 0,4 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3480 (F) ; 3325 (F) ; 2926 (f) ; 1709 (F) ; 1643 (F) ; 1601 (F) ; 1525 (F) ; 1489 (m) ; 1375 (f) ; 1331 (m).

2-amino-5-carbamoyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (19d)

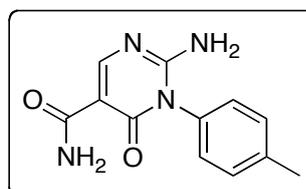
C₁₂H₁₂N₄O₂

MM = 244,25 g.mol⁻¹

T°fus = 230 °C (dégradation)

Solide blanc

Rdt = 85 %



¹H-RMN (DMSO) : 2,39 (s, 3H, PhCH₃) ; 7,14 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz, NH₂) ; 7,20 et 7,37 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, H_{ar}) ; 8,11 (d, 1H, *J* = 3,9 Hz, NH₂) ; 8,48 (s, 1H, H^A).

¹³C-RMN (DMSO) : 20,8 (PhCH₃) ; 104,7 (C⁵) ; 128,1 et 130,6 (4 CH_{ar}) ; 131,9 et 138,8 (2 C_{ar}) ; 158,0, 160,4 et 162,0 (C², C⁴, et C⁶) ; 165,1 (CONH₂).

MS (EI) ; m/z : 245 (20) ; 244 (88) [M]⁺ ; 228 (78) ; 227 (27) ; 133 (53) ; 91 (100) ; 77 (20) ; 65 (27) ; 44 (16).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour C₁₂H₁₂N₄NaO₂ [M + Na]⁺ = 267,0853 ; mesurée = 267,0848 ; Δ = 1,5 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3467 (m) ; 3357 (m) ; 3118 (f) ; 3044 (f) ; 1689 (F) ; 1650 (F) ; 1572 (m) ; 1476 (F) ; 1406 (m) ; 1310 (F).

2-amino-5-bromo-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (19f)

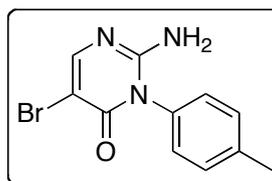
C₁₁H₁₀BrN₃O

MM = **280,12** g.mol⁻¹

T[°]fus = 245 °C (dégradation)

Solide blanc

Rdt = **51 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 5,25 (s-e, 2H, NH₂) ; 7,16 et 7,38 (système AB, 4H, *J* = 8,1 Hz, H_{ar}) ; 7,89 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,4 (PhCH₃) ; 100,3 (C⁵) ; 127,6 et 131,5 (4 CH_{ar}) ; 131,8 et 140,8 (2 C_{ar}) ; 154,4 (C⁶) ; 155,2 (C²) ; 158,6 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 282 (15) ; 281 (93) ; 280 (32) ; 279 (100) [M]⁺ ; 278 (20) ; 200 (53) ; 172 (16) ; 133 (20) ; 91 (28).

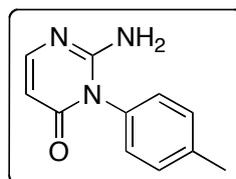
HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₁H₁₁BrN₃O [M + H]⁺ = 280,0080 ; mesurée = 280,0089 ; Δ = 3,2 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3491 (F) ; 3332 (F) ; 2922 (f) ; 1681 (F) ; 1582 (F) ; 1514 (F) ; 1436 (m) ; 1379 (f) ; 1313 (m).

2-amino-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (19g)**C₁₁H₁₁N₃O**MM = **201,22** g.mol⁻¹

T°fus = 184 – 185 °C

Solide blanc

Rdt **quantitatif**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 5,60 (s-e, 2H, NH₂) ; 6,00 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, *H*⁵) ; 7,18 et 7,38 (système AB, 4H, *J* = 8,1 Hz ; *H*_{ar}) ; 7,58 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, *H*⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,4 (PhCH₃) ; 105,1 (*C*⁵) ; 127,8 et 131,6 (4 *CH*_{ar}) ; 131,7 et 140,7 (2 *C*_{ar}) ; 152,6 (*C*⁶) ; 155,6 (*C*²) ; 162,1 (*C*⁴).

MS (EI) ; *m/z* : 201 (34) [*M*]⁺ ; 173 (20) ; 133 (14) ; 91 (22) ; 77 (14) ; 65 (10) ; 43 (100).

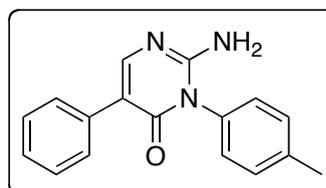
HRMS (ESI) ; *m/z* : calculée pour C₁₁H₁₂N₃O [*M* + H]⁺ = 202,0975 ; mesurée = 202,0973 ; Δ = 1,1 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3447 (F) ; 3316 (F) ; 2921 (f) ; 1680 (F) ; 1636 (F) ; 1580 (m) ; 1521 (F) ; 1457 (m) ; 1373 (f) ; 1313 (m).

2-amino-5-phényl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (19h)**C₁₇H₁₅N₃O**MM = **277,32** g.mol⁻¹

T°fus = 209 – 212 °C

Solide blanc

Rdt **quantitatif**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 5,53 (s-e, 2H, NH₂) ; 7,22 et 7,37 (m, 5H, *H*_{ar}) ; 7,36 et 7,63 (système AB, 4H, *J* = 7,2 Hz, *H*_{ar}) ; 7,85 (s, 1H, *H*⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,4 (PhCH₃) ; 117,0 (*C*⁵) ; 127,2 – 131,4 (9 *CH*_{ar}) ; 132,1 et 134,4 (2 *C*_{ar}) ; 140,3 (*C*_{ar}) ; 151,7 (*C*⁶) ; 154,9 (*C*²) ; 161,4 (*C*⁴).

MS (EI) ; *m/z* : 278 (23) ; 277 (100) [*M*]⁺ ; 276 (40) ; 249 (18) ; 133 (31) ; 116 (21) ; 91 (86) ; 65 (32).

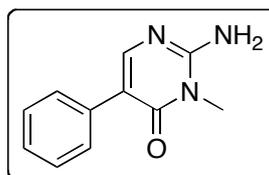
HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₇H₁₆N₃O [*M* + H]⁺ = 278,1288 ; mesurée = 278,1280 ; Δ = 2,9 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3264 (F) ; 3122 (F) ; 1689 (F) ; 1630 (F) ; 1592 (F) ; 1515 (F) ; 1447 (m) ; 1401 (F) ; 1344 (m).

2-amino-3-méthyl-5-phénylpyrimidin-4(3H)-one (19j)**C₁₁H₁₁N₃O**MM = **201,22** g.mol⁻¹

T°fus = 165 – 166 °C

Solide blanc

Rdt **quantitatif**

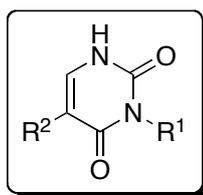
¹H-RMN (CDCl₃) : 3,51 (s, 3H, NCH₃) ; 5,52 (s-e, 2H, NH₂) ; 7,29 – 7,41 et 7,57 – 7,60 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,77 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 28,3 (NCH₃) ; 116,8 (C⁵) ; 127,4 et 128,2 – 128,4 (5 CH_{ar}) ; 134,5 (C_{ar}) ; 150,5 (C⁶) ; 154,7 (C²) ; 161,0 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 202 (16) ; 201 (100) [M]⁺ ; 172 (17) ; 144 (22) ; 117 (30) ; 116 (25) ; 89 (58) ; 77 (15) ; 57 (74).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour C₁₁H₁₂N₃O₂ [M + H]⁺ = 202,0975 ; mesurée = 202,0979 ; Δ = 1,8 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3361 (m) ; 3118 (m) ; 1684 (m) ; 1646 (F) ; 1589 (m) ; 1525 (F) ; 1487 (f) ; 1400 (m) ; 1327 (f) ; 1208 (F) ; 1193 (F).

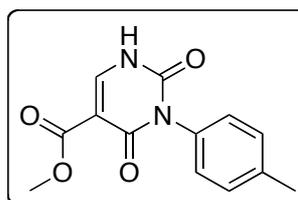
pyrimidine-2,4(1H,3H)-diones (20)

Les pyrimidine-2,4-diones **20** ont été isolées lors des différentes synthèses des composés sulfonylés **21** à partir des 2-méthylsulfanylpyrimidinones **10** correspondantes.

5-méthoxycarbonyl-3-*p*-tolylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (20a)**C₁₃H₁₂N₂O₄**MM = **260,25** g.mol⁻¹

T°fus = 195 – 197 °C

Solide blanc

Rdt = **94 %**

$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,41 (s, 3H, PhCH_3) ; 3,85 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 7,09 et 7,31 (système AB, 4H, $J = 8,3$ Hz, H_{ar}) ; 8,19 (s, 1H, H^6) ; 9,89 (s-e, 2H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO) : 20,7 (PhCH_3) ; 51,5 (CO_2CH_3) ; 103,0 (C^5) ; 128,5 et 129,4 (4 CH_{ar}) ; 132,6 et 137,6 (2 C_{ar}) ; 148,4 (C^6) ; 150,6 et 159,3 (C^2 et C^4) ; 163,2 (CO_2CH_3).

MS (EI) ; m/z : 260 (41) $[\text{M}]^+$; 229 (4) ; 133 (100) ; 91 (13) ; 77 (14) ; 65 (7).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3299 (f) ; 3165 (m) ; 3095 (f) ; 2958 (f) ; 2920 (f) ; 1667 (F) ; 1617 (m) ; 1511 (F) ; 1495 (m) ; 1434 (f) ; 1404 (m) ; 856 (f) ; 814 (f).

5-méthoxy-3-*p*-tolylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (20b)

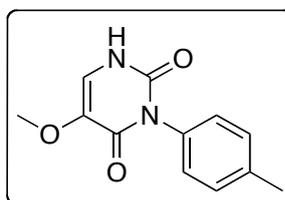
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$

MM = 232,24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^{\circ}\text{fus} = 272$ °C (dégradation)

Solide blanc

Rdt = 81 %



$^1\text{H-RMN}$ (DMSO) : 2,35 (s, 3H, PhCH_3) ; 3,63 (s, 3H, OCH_3) ; 7,07 (système AB partie A, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{ar}) ; 7,16 (s, 1H, H^6) ; 7,25 (système AB partie B, 2H, $J = 8,3$ Hz, H_{ar}) ; 10,80 (s-e, 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (DMSO) : 20,7 (PhCH_3) ; 57,3 (OCH_3) ; 120,9 (C^6) ; 128,5 et 129,3 (4 CH_{ar}) ; 132,9, 135,2 et 137,5 (2 C_{ar} et C^5) ; 149,9 et 159,6 (C^2 et C^4).

MS (EI) ; m/z : 233 (29) ; 232 (89) $[\text{M}]^+$; 141 (25) ; 134 (25) ; 133 (100) ; 132 (98) ; 105 (31) ; 104 (63) ; 99 (18) ; 91 (80) ; 77 (54) ; 65 (27).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3265 (m) ; 2921 (f) ; 1741 (F) ; 1718 (m) ; 1646 (F) ; 1559 (m) ; 1515 (m) ; 1476 (m) ; 1280 (m) ; 1229 (F).

5-méthyl-3-*p*-tolylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (20c)

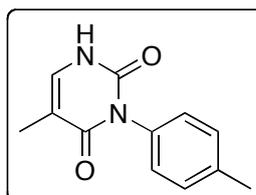
$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

MM = 216,24 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^{\circ}\text{fus} = 245 - 247$ °C

Solide blanc

Rdt = 83 %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 1,90 (s, 3H, CH_3) ; 2,41 (s, 3H, PhCH_3) ; 6,91 (d, 1H, $J = 5,4$ Hz, H^6) ; 7,11 et 7,31 (système AB, 4H, $J = 8,3$ Hz, H_{ar}) ; 10,25 (d-e, 1H, $J = 5,4$ Hz, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 13,0 (CH_3) ; 21,4 (PhCH_3) ; 110,5 (C^5) ; 128,0 et 130,2 (4 CH_{ar}) ; 132,2 (C_{ar}) ; 135,5 (C^6) ; 138,9 (C_{ar}) ; 153,5 et 164,3 (C^2 et C^4).

MS (EI) ; m/z : 216 (5) $[\text{M}]^+$; 132 (100) ; 104 (70) ; 91 (32) ; 77 (23) ; 55 (45).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3268 (m) ; 3184 (f) ; 3067 (f) ; 2924 (f) ; 1712 (F) ; 1655 (F) ; 1587 (m) ; 1512 (m) ; 1478 (m) ; 1379 (f) ; 1355 (f).

3-méthylpyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (20d)

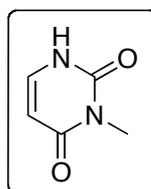
$\text{C}_5\text{H}_6\text{N}_2\text{O}_2$

MM = 126,11 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^\circ\text{fus} = 141 - 143$ °C

Solide blanc

Rdt = 76 %



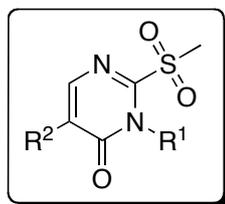
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 3,31 (s, 3H, NCH_3) ; 5,79 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H^5) ; 7,21 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, H^6) ; 10,61 (s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 27,2 (NCH_3) ; 101,9 (C^5) ; 138,7 (C^6) ; 153,6 et 163,8 (C^2 et C^4).

MS (EI) ; m/z : 126 (70) $[\text{M}]^+$; 97 (13) ; 69 (100) ; 68 (25) ; 56 (21) ; 42 (39) ; 40 (69).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3189 (F) ; 1707 (F) ; 1646 (F) ; 1528 (m) ; 1506 (m) ; 1441 (F) ; 1401 (F) ; 1373 (m).

2-méthylsulfonylpyrimidin-4(3H)-one (21)

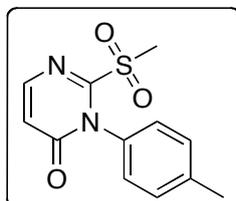


Le composé **10** (1 mmol ; 1,0 éq.) est solubilisé dans une solution de DMDO dans l'acétone (0,08 M) (2,5 mmol ; 2,5 éq.) et le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes pour **21j**, 1 heure pour **21g**, **21h** et **21i**. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le composé sulfonylé **21** est obtenu pur.

En raison de l'instabilité de ces composés, les mesures de point de fusion et d'absorption IR n'ont pas été effectuées (sauf pour **21i**).

2-méthylsulfonyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (21g)

$C_{12}H_{12}N_2O_3S$
 MM = **264,30** g.mol⁻¹
 Solide blanc
 Rdt **quantitatif**



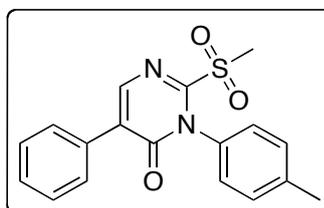
¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,32 (s, 3H, SO₂CH₃) ; 6,68 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, *H*⁵) ; 7,23 et 7,33 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, *H*_{ar}) ; 7,91 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, *H*⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,5 (PhCH₃) ; 41,2 (SO₂CH₃) ; 118,5 (*C*⁵) ; 128,7 (2 CH_{ar}) ; 129,6 (*C*_{ar}) ; 129,8 (2 CH_{ar}) ; 140,8 (*C*_{ar}) ; 150,4 (*C*⁶) ; 156,3 (*C*²) ; 160,8 (*C*⁴).

MS (EI) ; m/z : 264 (15) [M]⁺ ; 202 (100) ; 185 (78) ; 104 (47) ; 78 (34) ; 65 (25).

2-méthylsulfonyl-5-phényl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (21h)

$C_{18}H_{16}N_2OS$
 MM = **340,40** g.mol⁻¹
 Solide blanc
 Rdt **quantitatif**



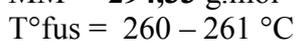
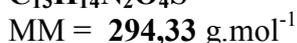
¹H-RMN (CDCl₃) : 2,44 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,36 (s, 3H, SO₂CH₃) ; 7,28 et 7,34 (système AB, 4H, *J* = 8,4 Hz ; *H*_{ar}) ; 7,44 et 7,72 (m, 5H, *H*_{ar}) ; 8,09 (s, 1H, *H*⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,6 (PhCH₃) ; 41,3 (SO₂CH₃) ; 128,7 – 130,1 (9 CH_{ar}) ; 130,5 et 132,0 (*C*_{ar} et *C*⁵) ; 140,8 (*C*_{ar}) ; 147,2 (*C*⁶) ; 154,8 (*C*²) ; 160,6 (*C*⁴).

MS (EI) ; m/z : 340 (3) [M]⁺ ; 279 (18) ; 278 (100) ; 161 (28) ; 144 (77) ; 117 (56) ; 105 (32) ; 90 (36) ; 89 (31) ; 77 (17) ; 65 (14).

5-méthoxy-2-méthylsulfonyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (21i)

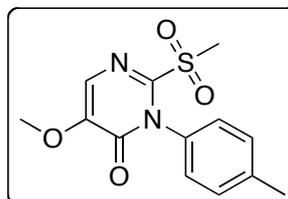
De l'acide *mé*ta-chloroperbenzoïque (3,45 mmol ; 3 éq.) est solubilisé dans 10 mL de dichlorométhane, puis du sulfate de magnésium anhydre (11,50 mmol ; 10 éq.) est ajouté à la solution. Après 15 minutes d'agitation, la pyrimidinone **10d** (1,15 mmol ; 1 éq.) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Le milieu est filtré et lavé par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 7/3). La sulfone **21i** est isolée avec un rendement de 76 %.



Solide blanc

Rdt_(DMDO) **quantitatif**

Rdt_(*m*-CPBA) = 76 %



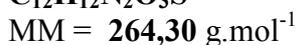
¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,29 (s, 3H, SO₂CH₃) ; 3,94 (s, 3H, OCH₃) ; 7,23 et 7,32 (système AB, 4H, *J* = 8,1 Hz, *H*_{ar}) ; 7,39 (s, 1H, *H*⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,6 (PhCH₃) ; 41,5 (SO₂CH₃) ; 56,9 (OCH₃) ; 124,7 (*C*⁶) ; 128,9 et 130,0 (4 *CH*_{ar}) ; 132,9 et 140,8 (2 *C*_{ar}) ; 158,3 (*C*⁶) ; 158,8 (*C*²) ; 165,1 (*C*⁴).

MS (EI) ; *m/z* : 295 (6) ; 294 (44) [*M*]⁺ ; 216 (14) ; 215 (100) ; 187 (10) ; 172 (56) ; 132 (18) ; 117 (64) ; 116 (28) ; 91 (25) ; 77 (6) ; 65 (7).

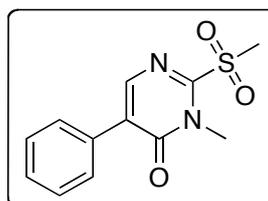
HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₃H₁₅N₂O₄S [*M* + H]⁺ = 295,0747 ; mesurée = 295,0731 ; Δ = 4,5 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2922 (f) ; 1643 (F) ; 1514 (m) ; 1476 (m) ; 1441 (f) ; 1280 (m) ; 1049 (f).

3-méthyl-2-méthylsulfonyl-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (21j)

Solide blanc

Rdt **quantitatif**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 3,47 (s, 3H, SO_2CH_3) ; 3,92 (s, 3H, NCH_3) ; 7,44 – 7,46 et 7,66 – 7,68 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,97 (s, 1H, H^6).

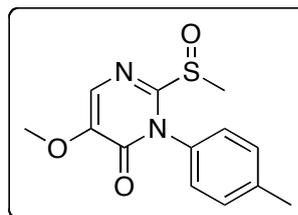
$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 30,7 (NCH_3) ; 40,8 (SO_2CH_3) ; 128,6 et 129,3 (5 CH_{ar}) ; 129,6 et 132,1 (C_{ar} et C^5) ; 146,9 (C^6) ; 154,6 (C^2) ; 160,2 (C^4).

MS (EI) ; m/z : 264 (79) [$\text{M}]^+$; 249 (3) ; 185 (46) ; 116 (100) ; 89 (14).

5-méthoxy-2-méthylsulfinyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (22)

Le composé **10d** (0,50 mmol ; 1,0 éq.) est solubilisé dans 10 mL d'une solution de DMDO dans l'acétone (0,075 M) (0,75 mmol ; 1,5 éq.) et le milieu est agité à température ambiante pendant 1 heure. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / EtOH : 9/1). Dans ces conditions opératoires, la sulfone **21i** est isolée avec un rendement de 48 %.

$\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$
 MM = **278,33** g.mol $^{-1}$
 T°fus = 236 – 238 °C
 Solide blanc
 Rdt = **26** %



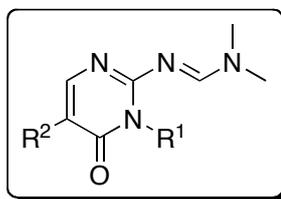
$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,44 (s, 3H, PhCH_3) ; 2,68 (s, 3H, SOCH_3) ; 3,93 (s, 3H, OCH_3) ; 7,08 – 7,39 (m, 4H, H_{ar}) ; 7,62 (s, 1H, H^6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 21,4 (PhCH_3) ; 39,0 (SOCH_3) ; 56,8 (OCH_3) ; 127,7 (C^6) ; 127,3 – 130,9 (4 CH_{ar}) ; 131,2 (C_{ar}) ; 147,8 et 149,9 (C_{ar} et C^5) ; 154,4 et 157,3 (C^2 et C^4).

MS (EI) ; m/z : 278 (15) [$\text{M}]^+$; 262 (27) ; 232 (19) ; 172 (45) ; 145 (83) ; 117 (14) ; 116 (100) ; 91 (38) ; 90 (30) ; 70 (28).

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3056 (f) ; 3006 (f) ; 2920 (f) ; 1699 (F) ; 1593 (F) ; 1547 (m) ; 1506 (F) ; 1455 (m) ; 1326 (m) ; 1278 (F) ; 1080 (F).

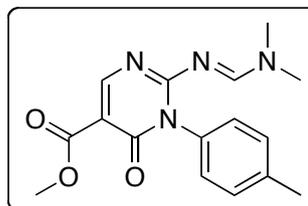
2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]pyrimidin-4(3*H*)-one (23)



Du diméthylacétal du *N,N*-diméthylformamide (DMF-DMA) (1,2 mmol ; 1,2 éq.) est ajouté à une solution de l'aminopyrimidinone **19** (1 mmol ; 1,0 éq.) dans 30 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 à 12 heures (3 heures pour **23b**, **23d**, **23f** et **23h**, 4 heures pour **23c**, 6 heures pour **23a**, **23e**, **23i** et **23j**, 12 heures pour **23g**). Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE pour **23a**, **23b** et **23g** ; AE / EP : 9/1 pour **23i** ; AE / EP : 8/2 pour **23d** et **23j** ; AE / EP : 6/4 pour **23f** et **23h** ; AE / EP : 2/8 pour **23c** ; AE / DCM : 2/8 pour **23e**).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-méthoxycarbonyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (23a)

$C_{16}H_{18}N_4O_3$
 MM = **314,34** g.mol⁻¹
 T°fus = 241 – 242 °C
 Solide blanc
 Rdt = **89 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,35 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,74 et 3,09 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,81 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 6,97 et 7,18 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz ; *H*_{ar}) ; 8,59 (s-e, 2H, *H*⁶ et N=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,3 (PhCH₃) ; 35,2 et 41,4 (N(CH₃)₂) ; 51,8 (CO₂CH₃) ; 108,7 (*C*⁵) ; 127,8 et 129,4 (4 *CH*_{ar}) ; 134,6 et 137,6 (2 *C*_{ar}) ; 158,6 et 160,7 (*C*⁶ et N=CH) ; 162,5 – 165,1 (*C*², *C*⁴ et CO₂CH₃).

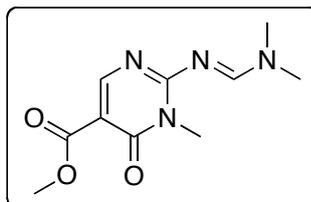
MS (EI) ; *m/z* : 315 (10) ; 314 (35) [M]⁺ ; 283 (15) ; 188 (53) ; 133 (30) ; 132 (30) ; 99 (63) ; 91 (100) ; 65 (16).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₆H₁₈N₄NaO₃ [M + Na]⁺ = 337,1271 ; mesurée = 337,1265 ; Δ = 1,8 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3064 (f) ; 3032 (f) ; 2972 (f) ; 2948 (f) ; 2925 (f) ; 1685 (F) ; 1635 (F) ; 1566 (m) ; 1481 (m) ; 1391 (m) ; 1343 (f) ; 1293 (F) ; 816 (m).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-méthoxycarbonyl-3-méthylpyrimidin-4(3*H*)-one (23b)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_3$
 MM = **238,24** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 148 – 149 °C
 Solide blanc
 Rdt = **99 %**



^1H -RMN (CDCl_3) : 3,16 et 3,21 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,53 (s, 3H, NCH_3) ; 3,83 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 8,49 (s, 1H, H^6) ; 8,69 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 29,5 (NCH_3) ; 35,6 et 41,8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 51,8 (CO_2CH_3) ; 107,8 (C^5) ; 159,3 ($\text{N}=\text{CH}$) ; 159,6 (C^6) ; 160,7 et 162,0 (C^2 et C^4) ; 166,1 (CO_2CH_3).

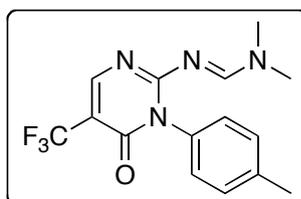
MS (EI) ; m/z : 239 (14) ; 238 (53) [$\text{M}]^+$; 207 (72) ; 194 (16) ; 167 (14) ; 136 (42) ; 112 (60) ; 98 (54) ; 83 (70) ; 69 (41) ; 59 (62) ; 53 (74) ; 42 (100).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}]^+ = 261,0958$; mesurée = 261,0957 ; $\Delta = 0,4$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2996 (f) ; 2953 (f) ; 2878 (f) ; 1690 (F) ; 1658 (m) ; 1559 (m) ; 1486 (F) ; 1431 (m) ; 1378 (m) ; 1301 (m).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-3-*p*-tolyl-5-trifluorométhylpyrimidin-4(3*H*)-one (23c)

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}$
 MM = **324,30** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 205 – 206 °C
 Solide jaune
 Rdt = **92 %**



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,38 (s, 3H, PhCH_3) ; 2,75 et 3,10 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 7,03 et 7,22 (système AB, 4H, $J = 7,8$ Hz, H_{ar}) ; 8,07 (q, 1H, $J = 1,0$ Hz, H^6) ; 8,55 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 21,3 (PhCH_3) ; 35,2 et 41,4 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 109,2 (C^5 , q, $J = 31$ Hz) ; 123,8 (CF_3 , q, $J = 269$ Hz) ; 127,9 et 129,5 (4 CH_{ar}) ; 134,0 et 137,9 (2 C_{ar}) ; 153,2 (C^6) ; 158,4 ($\text{N}=\text{CH}$) ; 160,0 et 162,1 (C^2 et C^4).

^{19}F -RMN (CDCl_3) : - 63,6 (CF_3).

MS (EI) ; m/z : 325 (21) ; 324 (100) $[\text{M}]^+$; 188 (33) ; 99 (44) ; 91 (91) ; 69 (23) ; 44 (39).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_4\text{NaO}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 347,1090$; mesurée = 347,1103 ; $\Delta = 3,7$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3067 (f) ; 3039 (f) ; 2928 (f) ; 1691 (F) ; 1634 (F) ; 1599 (m) ; 1486 (m) ; 1450 (m) ; 1397 (m) ; 1332 (m).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-carbamoyl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (23d)

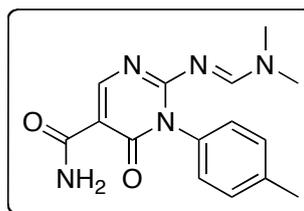
$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$

MM = 299,33 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^{\circ}\text{fus} = 245 - 246$ °C

Solide blanc

Rdt = 90 %



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,40 (s, 3H, PhCH_3) ; 2,77 et 3,13 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 5,57 (s-e, 1H, NH_2) ; 7,04 et 7,26 (système AB, 4H, $J = 6,9$ Hz, H_{ar}) ; 8,65 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$) ; 8,81 (s-e, 1H, NH_2) ; 8,82 (s, 1H, H^6).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 21,4 (PhCH_3) ; 35,3 et 41,5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 109,6 (C^5) ; 127,6 et 129,6 (4 CH_{ar}) ; 134,4 et 138,1 (2 C_{ar}) ; 158,6 ($\text{N}=\text{CH}$) ; 159,8 (C^6) ; 161,8 et 163,8 (C^2 et C^4) ; 166,3 (CONH_2).

MS (EI) ; m/z : 300 (15) ; 299 (100) $[\text{M}]^+$; 298 (30) ; 283 (12) ; 226 (12) ; 188 (28) ; 99 (33) ; 91 (33) ; 84 (17) ; 49 (16) ; 44 (23).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 322,1274$; mesurée = 322,1272 ; $\Delta = 0,6$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3390 (m) ; 3245 (f) ; 3060 (f) ; 3039 (f) ; 2923 (f) ; 2867 (f) ; 1691 (F) ; 1648 (F) ; 1624 (F) ; 1561 (m) ; 1490 (F) ; 1473 (F) ; 1425 (F) ; 1375 (F) ; 132 (m) ; 814 (m).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-carbamoyl-3-méthylpyrimidin-4(3*H*)-one (23e)

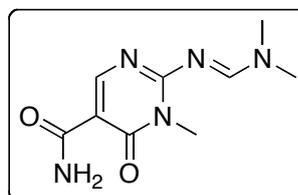
C₉H₁₃N₅O₂

MM = **223,23** g.mol⁻¹

T°fus = 214 – 216 °C

Solide blanc

Rdt = **72 %** (2 étapes)



¹H-RMN (CDCl₃) : 3,20 et 3,25 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,60 (s, 3H, NCH₃) ; 5,54 (s-e, 1H, NH₂) ; 8,75 et 8,77 (2 s, 2H, H⁶ et N=CH) ; 8,94 (s-e, 1H, NH₂).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 29,7 (NCH₃) ; 35,7 et 41,8 (N(CH₃)₂) ; 108,9 (C⁵) ; 158,7 (N=CH) ; 159,3 (C⁶) ; 161,5 et 163,6 (C² et C⁴) ; 166,6 (CONH₂).

MS (EI) ; m/z : 224 (17) ; 223 (100) [M]⁺ ; 207 (55) ; 179 (17) ; 112 (26) ; 83 (12) ; 53 (8).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour C₉H₁₃N₅NaO₂ [M + Na]⁺ = 246,0961 ; mesurée = 246,0961 ; Δ = 0 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3426 (F) ; 3373 (F) ; 2928 (f) ; 2857 (f) ; 1656 (F) ; 1633 (F) ; 1562 (m) ; 1487 (F) ; 1429 (m) ; 1373 (m) ; 1329 (m).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-bromo-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (23f)

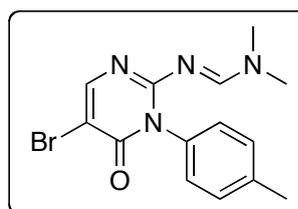
C₁₄H₁₅BrN₄O

MM = **335,20** g.mol⁻¹

T°fus = 207 °C (dégradation)

Solide jaune

Rdt = **86 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,37 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,70 et 3,04 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 7,02 et 7,20 (système AB, 4H, J = 8,3 Hz, H_{ar}) ; 7,98 (s, 1H, H⁶) ; 8,42 (s, 1H, N=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,3 (PhCH₃) ; 34,9 et 41,2 (N(CH₃)₂) ; 104,1 (C⁵) ; 127,7 et 129,4 (4 CH_{ar}) ; 134,9 et 137,8 (2 C_{ar}) ; 153,6 (C⁶) ; 157,3 (N=CH) ; 159,5 (C²) ; 160,1 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 336 (98) ; 335 (47) ; 334 (100) [M]⁺ ; 333 (24) ; 255 (11) ; 188 (12) ; 99 (24) ; 91 (11).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{14}H_{16}BrN_4O$ $[M + H]^+ = 335,0502$; mesurée = 335,0507 ; $\Delta = 1,5$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3064 (f) ; 3011 (f) ; 2924 (f) ; 2854 (f) ; 1667 (F) ; 1629 (F) ; 1559 (m) ; 1515 (m) ; 1476 (F) ; 1372 (F) ; 1315 (m).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one

(23g)

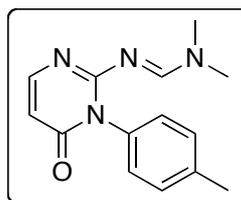
$C_{14}H_{16}N_4O$

MM = **256,30** $g \cdot mol^{-1}$

$T^{\circ}fus = 157 - 158$ °C

Solide blanc

Rdt = **78** %



1H -RMN ($CDCl_3$) : 2,37 (s, 3H, $PhCH_3$) ; 2,71 et 3,05 (2 s, 6H, $N(CH_3)_2$) ; 6,15 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, H^5) ; 7,05 et 7,22 (système AB, 4H, $J = 8,3$ Hz, H_{ar}) ; 7,69 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, H^6) ; 8,42 (s, 1H, $N=CH$).

^{13}C -RMN ($CDCl_3$) : 21,3 ($PhCH_3$) ; 34,8 et 41,0 ($N(CH_3)_2$) ; 108,2 (C^5) ; 127,9 et 129,4 (4 CH_{ar}) ; 135,0 et 137,5 (2 C_{ar}) ; 153,4 (C^6) ; 157,1 ($N=CH$) ; 160,1 (C^2) ; 164,2 (C^4).

MS (EI) ; m/z : 257 (13) ; 256 (100) $[M]^+$; 188 (24) ; 185 (19) ; 128 (20) ; 99 (32) ; 91 (39) ; 44 (30).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $C_{14}H_{17}N_4O$ $[M + H]^+ = 257,1397$; mesurée = 257,1394 ; $\Delta = 1,1$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3088 (f) ; 3037 (f) ; 2918 (f) ; 2860 (f) ; 1670 (F) ; 1630 (F) ; 1568 (f) ; 1488 (F) ; 1423 (m) ; 1359 (m) ; 830 (m).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-phényl-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (23h)

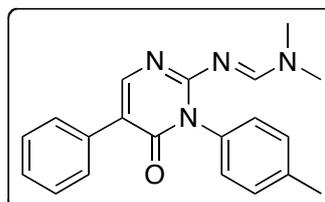
$C_{20}H_{20}N_4O$

MM = **332,16** $g \cdot mol^{-1}$

$T^{\circ}fus = 230$ °C (dégradation)

Solide blanc

Rdt = **91** %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,39 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,76 et 3,09 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 7,09 et 7,72 (système AB, 4H, *J* = 8,0 Hz, *H*_{ar}) ; 7,23 – 7,39 (m, 5H, *H*_{ar}) ; 7,99 (s, 1H, *H*⁶) ; 8,50 (s, 1H, N=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,4 (PhCH₃) ; 34,9 et 41,1 (N(CH₃)₂) ; 119,7 (*C*⁵) ; 127,2 – 129,5 (9 CH_{ar}) ; 134,9 – 137,5 (3 *C*_{ar}) ; 151,4 (*C*⁴) ; 156,9 (N=CH) ; 159,1 (*C*²) ; 162,9 (*C*⁶).

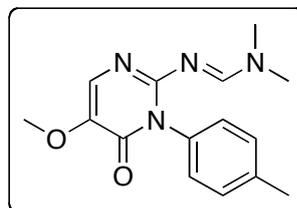
MS (EI) ; *m/z* : 333 (21) ; 332 (100) [M]⁺ ; 234 (58) ; 188 (80) ; 116 (63) ; 102 (86) ; 99 (87) ; 91 (83) ; 65 (38).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₂₀H₂₀N₄NaO [M + Na]⁺ = 355,1529 ; mesurée = 355,1543 ; Δ = 3,9 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3039 (f) ; 3004 (f) ; 2927 (f) ; 2866 (f) ; 1668 (m) ; 1653 (F) ; 1624 (F) ; 1579 (f) ; 1495 (F) ; 1486 (F) ; 1420 (m) ; 1377 (F) ; 916 (m).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-méthoxy-3-*p*-tolylpyrimidin-4(3*H*)-one (23i)

C₁₅H₁₈N₄O₂
 MM = 286,33 g.mol⁻¹
 T°fus = 146 – 148 °C
 Solide jaune
 Rdt = 45 % (2 étapes)



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,38 (s, 3H, PhCH₃) ; 2,68 et 3,03 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,84 (s, 3H, OCH₃) ; 7,05 et 7,22 (système AB, 4H, *J* = 8,1 Hz, *H*_{ar}) ; 7,34 (s, 1H, *H*⁴) ; 8,31 (s, 1H, N=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,4 (PhCH₃) ; 34,8 et 40,9 (N(CH₃)₂) ; 57,1 (OCH₃) ; 128,0 et 129,5 (4 CH_{ar}) ; 131,0 (*C*⁴) ; 134,8 et 137,7 (2 *C*_{ar}) ; 142,4 (*C*⁵) ; 154,0 (*C*²) ; 156,1 (N=CH) ; 159,8 (*C*⁶).

MS (EI) ; *m/z* : 286 (17) [M]⁺ ; 243 (11) ; 188 (11) ; 121 (18) ; 91 (26) ; 44 (24) ; 43 (100).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₅H₁₉N₄O₂ [M + H]⁺ = 287,1503 ; mesurée = 287,1509 ; Δ = 2,1 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3035 (f) ; 3002 (f) ; 2926 (f) ; 1683 (F) ; 1629 (F) ; 1590 (m) ; 1508 (F) ; 1446 (m) ; 1390 (m) ; 1355 (m) ; 1308 (f).

2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-phényl-3-méthylpyrimidin-4(3*H*)-one (23j)

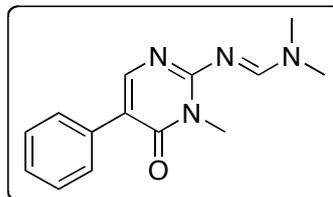
C₁₄H₁₆N₄O

MM = **256,30** g.mol⁻¹

T°fus = 175 – 177 °C

Solide jaune

Rdt = **96 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 3,08 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,65 (s, 3H, NCH₃) ; 7,27 – 7,43 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,70 – 7,73 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,91 (s, 1H, H⁶) ; 8,54 (s, 1H, N=CH).

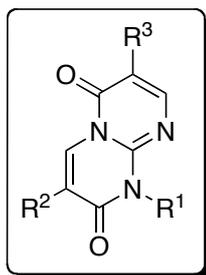
¹³C-RMN (CDCl₃) : 29,5 (NCH₃) ; 35,0 et 41,0 (N(CH₃)₂) ; 118,4 (C⁵) ; 126,7 et 128,0 (5 CH_{ar}) ; 135,1 (C_{ar}) ; 150,6 (C⁶) ; 157,5 (N=CH) ; 158,6 (C²) ; 162,5 (C⁴).

MS (EI) ; m/z : 257 (21) ; 256 (100) [M]⁺ ; 212 (51) ; 158 (85) ; 116 (84) ; 98 (45) ; 89 (83) ; 44 (27) ; 42 (36).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour C₁₄H₁₇N₄O [M + H]⁺ = 257,1397 ; mesurée = 257,1400 ; Δ = 1,1 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3042 (f) ; 3030 (f) ; 2999 (f) ; 2963 (f) ; 2928 (f) ; 1641 (F) ; 1600 (m) ; 1569 (m) ; 1487 (F) ; 1445 (F) ; 1373 (m) ; 1325 (m).

1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24)



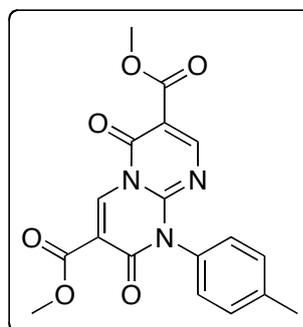
Pour les composés **24a-i** et **24s-u** : Du chlorure d'acide (0,6 mmol ; 3,0 éq.) (chlorure d'acétyle, chlorure de méthoxyacétyle ou chlorure de méthylmalonyle) est ajouté à une solution de la formamidine **23** (0,2 mmol ; 1,0 éq.) dans 10 mL de dichlorométhane, puis de la triéthylamine (0,6 mmol ; 3,0 éq.) est additionnée goutte-à-goutte au milieu réactionnel à 0 °C. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, du chlorure d'acide (0,6 mmol ; 3,0 éq.) puis de la triéthylamine (0,6 mmol ; 3,0 éq.) sont de nouveau additionnés à 0 °C et le

milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 à 9 heures (3 heures pour **24a**, **24b**, **24c**, **24f**, **24g**, **24h**, **24i**, **24s** et **24u** ; 6 h pour **24d** et **24e** ; 9 heures pour **24t**). Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 7/3 pour **24a**, **24b**, **24c**, **24d**, **24f**, **24s**, **24t** et **24u** ; AE / EP : 6/4 pour **24e** ; AE / EP : 3/7 pour **24g** et **24i** ; AE / EP : 2/8 pour **24h**).

Pour les composés **24j-r** et **24v-x** : Du chlorure d'acide (0,6 mmol ; 3,0 éq.) (chlorure d'acétyle, chlorure de méthoxyacétyle ou chlorure de méthylmalonyle) est ajouté à une solution de la formamidine **23** (0,2 mmol ; 1,0 éq.) dans 10 mL de dichlorométhane. De la triéthylamine (0,6 mmol ; 3,0 éq.) est additionnée goutte-à-goutte à 0 °C et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 à 12 heures (3 heures pour **24m**, **24p**, **24v**, **24w** et **24x** ; 6 heures pour **24o**, **24q** et **24r** ; 12 heures pour **24j**, **24k**, **24l** et **24n**). Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 7/3 pour **24l** et **24m** ; AE / EP : 6/4 pour **24p**, **24q** et **24r** ; AE / EP : 5/5 pour **24j**, **24k**, **24v**, **24w** et **24x** ; AE / EP : 3/7 pour **24n** et **24o**).

3,7-diméthoxycarbonyl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24a)

$C_{18}H_{15}N_3O_6$
MM = **369,33** g.mol⁻¹
T°fus = 236 – 238 °C
Solide blanc
Rdt = **84 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,86 et 3,92 (2 s, 6H, 2 CO₂CH₃) ; 7,08 et 7,35 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, *H*_{ar}) ; 8,58 (s, 1H, *H*⁸) ; 9,44 (s, 1H, *H*⁴).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 21,2 (PhCH_3) ; 52,3 et 53,0 (2 CO_2CH_3) ; 107,5 (C^7) ; 113,7 (C^3) ; 127,5 et 130,4 (4 CH_{ar}) ; 131,3 (C_{ar}) ; 138,4 (C^4) ; 139,8 (C_{ar}) ; 151,8 – 153,3 – 155,7 (C^2 , C^6 , C^{9a}) ; 161,4 (C^8) ; 161,5 et 163,3 (2 CO_2CH_3).

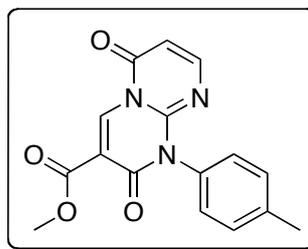
MS (EI) ; m/z : 369 (26) $[\text{M}]^+$; 368 (81) ; 175 (35) ; 132 (52) ; 131 (41) ; 91 (64) ; 77 (17) ; 65 (27) ; 59 (100).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{NaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 392,0859$; mesurée = 392,0847 ; $\Delta = 3,1$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3058 (f) ; 3041 (f) ; 2959 (f) ; 2923 (f) ; 2854 (f) ; 1754 (F) ; 1641 (f) ; 1564 (F) ; 1520 (F) ; 1505 (F) ; 1453 (m) ; 1380 (f) ; 1291 (m).

3-méthoxycarbonyl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24b)

$\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_4$
 MM = **311,29** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 200 – 202 °C
 Solide blanc
 Rdt = **89** %



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,43 (s, 3H, PhCH_3) ; 3,93 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 6,18 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H^7) ; 7,10 et 7,35 (système AB, 4H, $J = 8,3$ Hz, H_{ar}) ; 7,78 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H^8) ; 9,44 (s, 1H, H^4).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 21,4 (PhCH_3) ; 53,0 (CO_2CH_3) ; 106,1 (C^7) ; 113,2 (C^3) ; 127,2 et 130,5 (4 CH_{ar}) ; 132,1 (C_{ar}) ; 138,6 (C^4) ; 139,7 (C_{ar}) ; 149,8 (C^{9a}) ; 155,4 (C^8) ; 156,3 et 156,8 (C^2 et C^6) ; 162,0 (CO_2CH_3).

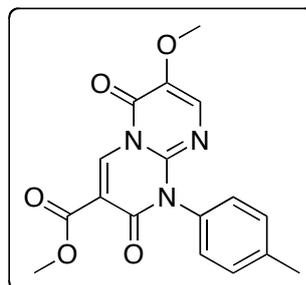
MS (EI) ; m/z : 312 (9) ; 311 (46) $[\text{M}]^+$; 310 (100) ; 280 (8) ; 185 (22) ; 132 (10) ; 91 (31) ; 77 (4) ; 65 (10) ; 53 (8).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 334,0804$; mesurée = 334,0808 ; $\Delta = 1,2$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3091 (f) ; 3077 (f) ; 3044 (f) ; 2957 (f) ; 2928 (f) ; 2849 (f) ; 1744 (F) ; 1714 (F) ; 1697 (F) ; 1576 (m) ; 1505 (F) ; 1436 (m) ; 1364 (f) ; 1315 (m).

7-méthoxy-3-méthoxycarbonyl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24c)

$C_{17}H_{15}N_3O_5$
 MM = **341,32** g.mol⁻¹
 T°fus = 215 – 216 °C
 Solide jaune
 Rdt = **76 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,82 (s, 3H, OCH₃) ; 3,93 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,09 et 7,35 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, *H*_{ar}) ; 7,41 (s, 1H, *H*⁸) ; 9,41 (s, 1H, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,5 (PhCH₃) ; 53,0 (CO₂CH₃) ; 57,3 (OCH₃) ; 113,2 (*C*³) ; 128,1 et 130,6 (4 *CH*_{ar}) ; 132,1 (*C*⁸) ; 138,4 (*C*⁴) ; 139,6 et 140,3 (2 *C*_{ar}) ; 143,0 (*C*⁷) ; 153,6 – 156,2 (*C*², *C*⁶ et *C*^{9a}) ; 162,1 (CO₂CH₃).

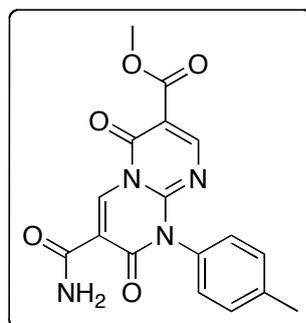
MS (EI) ; *m/z* : 341 (32) [*M*]⁺ ; 243 (22) ; 175 (35) ; 131 (39) ; 116 (30) ; 91 (100) ; 65 (30) ; 59 (93).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₇H₁₅N₃NaO₅ [*M* + Na]⁺ = 364,0909 ; mesurée = 364,0909 ; Δ = 0 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3087 (f) ; 3055 (f) ; 3035 (f) ; 2987 (f) ; 2928 (f) ; 2846 (f) ; 1716 (F) ; 1636 (f) ; 1594 (F) ; 1552 (F) ; 1514 (m) ; 1454 (f) ; 1434 (m) ; 1362 (m) ; 1308 (m) ; 1266 (m).

3-carbamoyl-7-méthoxycarbonyl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24d)

$C_{17}H_{14}N_4O_5$
 MM = **354,32** g.mol⁻¹
 T°fus = 295 °C (dégradation)
 Solide blanc
 Rdt = **72 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,47 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,91 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 5,86 (s-e, 1H, NH₂) ; 7,12 et 7,41 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, *H*_{ar}) ; 8,43 (s-e, 1H, NH₂) ; 8,63 (s, 1H, *H*⁸) ; 9,83 (s, 1H, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,5 (PhCH₃) ; 52,6 (CO₂CH₃) ; 108,5 (*C*⁷) ; 113,9 (*C*³) ; 127,6 et 130,9 (4 *CH*_{ar}) ; 131,4 (*C*_{ar}) ; 139,7 (*C*⁴) ; 140,5 (*C*_{ar}) ; 159,8 – 160,2 (*C*², *C*⁶ et *C*^{9a}) ; 161,3 (*C*⁸) ; 163,6 et 163,8 (CO₂CH₃ et CONH₂).

MS (EI) ; *m/z* : 355 (11) ; 354 (50) [M]⁺ ; 353 (100) ; 323 (14) ; 243 (11) ; 185 (13) ; 158 (17) ; 133 (23) ; 132 (34) ; 91 (45) ; 65 (19) ; 53 (16).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₇H₁₄N₄NaO₅ [M + Na]⁺ = 377,0862 ; mesurée = 377,0855 ; Δ = 1,9 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3455 (F) ; 3396 (F) ; 3086 (f) ; 3045 (f) ; 2953 (f) ; 2925 (f) ; 2852 (f) ; 1765 (F) ; 1745 (F) ; 1716 (F) ; 1568 (m) ; 1501 (F) ; 1442 (F) ; 1373 (m) ; 1279 (f).

3-carbamoyl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24e)

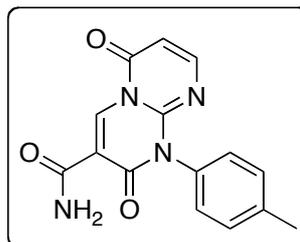
C₁₅H₁₂N₄O₃

MM = 296,28 g.mol⁻¹

T°fus = 285 °C (dégradation)

Solide blanc

Rdt = 71 %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 5,87 (s-e, 1H, NH₂) ; 6,22 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz, *H*⁷) ; 7,11 et 7,38 (système AB, 4H, *J* = 8,1 Hz, *H*_{ar}) ; 7,78 (d, 1H, *J* = 6,8 Hz, *H*⁸) ; 8,50 (s-e, 1H, NH₂) ; 9,74 (s, 1H, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,5 (PhCH₃) ; 106,8 (*C*⁷) ; 113,1 (*C*³) ; 127,7 et 130,9 (4 *CH*_{ar}) ; 132,0 (*C*_{ar}) ; 139,6 (*C*⁴) ; 140,5 et 142,5 (*C*_{ar} et *C*^{9a}) ; 155,0 (*C*⁸) ; 156,6 et 160,5 (*C*² et *C*⁶) ; 161,9 (CONH₂).

MS (EI) ; *m/z* : 297 (7) ; 296 (48) [M]⁺ ; 295 (100) ; 270 (6) ; 252 (6) ; 185 (20) ; 130 (14) ; 117 (16) ; 116 (9) ; 91 (46) ; 77 (8) ; 65 (18) ; 53 (13) ; 44 (6).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₅H₁₂N₄NaO₃ [M + Na]⁺ = 319,0807 ; mesurée = 319,0816 ; Δ = 2,8 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3358 (m) ; 3167 (m) ; 3105 (f) ; 3030 (f) ; 2920 (f) ; 2851 (f) ; 1703 (F) ; 1679 (F) ; 1620 (f) ; 1578 (m) ; 1497 (F) ; 1425 (m) ; 1377 (m).

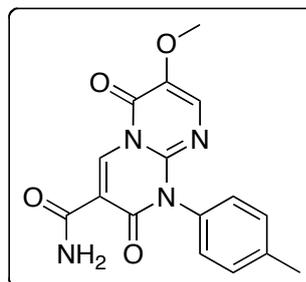
3-carbamoyl-7-méthoxy-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione

(24f)

C₁₆H₁₄N₄O₄MM = **326,31** g.mol⁻¹

T°fus = 250 °C (dégradation)

Solide jaune

Rdt = **94 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,81 (s, 3H, OCH₃) ; 5,89 (s-e, 1H, NH) ; 7,10 et 7,37 (système AB, 4H, *J* = 7,4 Hz, *H*_{ar}) ; 7,38 (s, 1H, *H*⁸) ; 8,57 (s-e, 1H, NH) ; 9,71 (s, 1H, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,5 (PhCH₃) ; 57,2 (OCH₃) ; 112,9 (*C*³) ; 127,9 et 130,8 (4 *CH*_{ar}) ; 131,4 (*C*⁸) ; 132,0 (*C*_{ar}) ; 139,4 (*C*⁴) ; 140,0 (*C*_{ar}) ; 140,7 et 142,5 (*C*⁷ et *C*^{9a}) ; 153,5 (*C*⁶) ; 160,2 (*C*²) ; 162,0 (CONH₂).

MS (EI) ; *m/z* : 327 (19) ; 326 (100) [*M*]⁺ ; 325 (59) ; 283 (14) ; 238 (24) ; 185 (11) ; 143 (21) ; 130 (21) ; 117 (38) ; 116 (11) ; 91 (45) ; 65 (18) ; 53 (15).

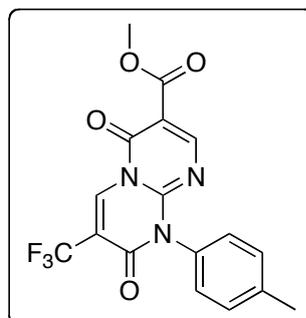
HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₆H₁₄N₄NaO₄ [*M* + Na]⁺ = 349,0913 ; mesurée = 349,0921 ; Δ = 2,3 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3180 (f) ; 3098 (f) ; 3065 (f) ; 3009 (f) ; 2924 (f) ; 2852 (f) ; 1714 (F) ; 1597 (F) ; 1544 (F) ; 1510 (F) ; 1477 (m) ; 1427 (m) ; 1363 (m) ; 1267 (F).

7-méthoxycarbonyl-1-*p*-tolyl-3-trifluorométhyl-**1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24g)****C₁₇H₁₂F₃N₃O₄**MM = **379,29** g.mol⁻¹

T°fus = 223 – 224 °C

Solide blanc

Rdt = **94 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,45 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,87 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,11 et 7,37 (système AB, 4H, $J = 7,8$ Hz, H_{ar}) ; 8,60 (s, 1H, H^8) ; 9,19 (q, 1H, $J = 0,8$ Hz, H^4).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,4 (PhCH₃) ; 52,5 (CO₂CH₃) ; 108,1 (C^7) ; 113,8 (q, $J = 33,8$ Hz, C^3) ; 121,3 (q, $J = 196,0$ Hz, CF₃) ; 127,6 et 130,6 (4 CH_{ar}) ; 130,9 (C_{ar}) ; 134,1 (C^4) ; 140,3 (C_{ar}) ; 151,9, 153,4 et 155,1 (C^2 , C^6 et C^{9a}) ; 161,4 (C^8) ; 163,2 (CO₂CH₃).

¹⁹F-RMN (CDCl₃) : - 65,0 (CF₃).

MS (EI) ; m/z : 380 (8) ; 379 (100) [M]⁺ ; 348 (11) ; 164 (11) ; 91 (15) ; 59 (52).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₇H₁₂F₃N₃NaO₄ [M + Na]⁺ = 402,0678 ; mesurée = 402,0662 ; Δ = 4 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3067 (f) ; 2953 (f) ; 2924 (f) ; 2853 (f) ; 1761 (F) ; 1740 (F) ; 1717 (F) ; 1580 (f) ; 1518 (F) ; 1445 (m) ; 1382 (m) ; 1260 (f).

1-*p*-tolyl-3-trifluorométhyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24h)

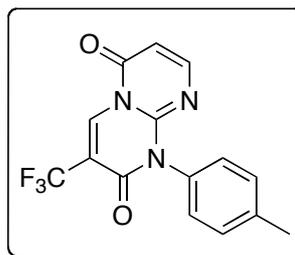
C₁₅H₁₀F₃N₃O₂

MM = 321,25 g.mol⁻¹

T°fus = 249 – 250 °C

Solide blanc

Rdt = 93 %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,45 (s, 3H, PhCH₃) ; 6,22 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H^7) ; 7,12 et 7,37 (système AB, 4H, $J = 8,1$ Hz, H_{ar}) ; 7,81 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H^8) ; 9,17 (q, 1H, $J = 1,2$ Hz, H^4).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,5 (PhCH₃) ; 106,5 (C^7) ; 113,2 (q, $J = 33,5$ Hz, C^3) ; 121,1 (q, $J = 195,6$ Hz, CF₃) ; 127,8 et 130,7 (4 CH_{ar}) ; 131,5 (C_{ar}) ; 134,0 (C^4) ; 140,0 (C_{ar}) ; 149,7 (C^{9a}) ; 155,1 (C^8) ; 155,5 et 156,7 (C^2 et C^6).

¹⁹F-RMN (CDCl₃) : - 64,9 (CF₃).

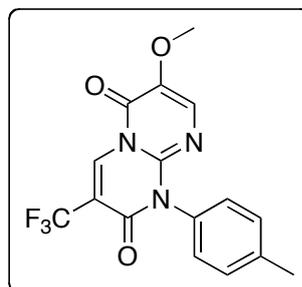
MS (EI) ; m/z : 321 (42) [M]⁺ ; 320 (100) ; 185 (13) ; 116 (15) ; 91 (35) ; 53 (20).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₅H₁₁F₃N₃O₂ [M + H]⁺ = 322,0803 ; mesurée = 322,0808 ; Δ = 1,6 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3067 (f) ; 2955 (f) ; 2925 (f) ; 2854 (f) ; 1728 (F) ; 1713 (F) ; 1660 (m) ; 1585 (m) ; 1505 (F) ; 1436 (m) ; 1371 (f) ; 1326 (m) ; 1267 (f).

7-méthoxy-1-*p*-tolyl-3-trifluorométhyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24i)

$C_{16}H_{12}F_3N_3O_3$
 MM = **351,28** g.mol⁻¹
 T°fus = 164 – 165 °C
 Solide jaune
 Rdt = **95 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,44 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,83 (s, 3H, OCH₃) ; 7,12 et 7,36 (système AB, 4H, *J* = 8,0 Hz, *H*_{ar}) ; 7,41 (s, 1H, *H*⁸) ; 9,12 (s, 1H, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,4 (PhCH₃) ; 57,2 (OCH₃) ; 112,9 (q, *J* = 33,3 Hz, *C*³) ; 121,1 (q, *J* = 195,8 Hz, CF₃) ; 128,0 et 130,6 (4 *CH*_{ar}) ; 131,5 (*C*_{ar}) ; 131,9 (*C*⁸) ; 133,7 (*C*⁴) ; 139,8 (*C*⁷) ; 140,4 (*C*_{ar}) ; 142,5 (*C*^{9a}) ; 153,5 et 155,2 (*C*² et *C*⁶).

¹⁹F-RMN (CDCl₃) : - 64,8 (CF₃).

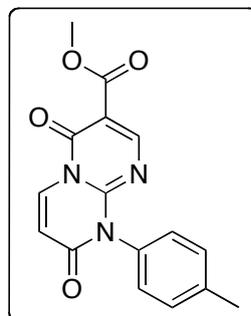
MS (EI) ; *m/z* : 352 (19) ; 351 (100) [*M*]⁺ ; 350 (73) ; 260 (35) ; 163 (38) ; 117 (33) ; 91 (74) ; 65 (26) ; 53 (26).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₆H₁₂F₃N₃NaO₃ [*M* + Na]⁺ = 374,0728 ; mesurée = 374,0725 ; Δ = 0,8 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3049 (f) ; 2959 (f) ; 2854 (f) ; 1721 (F) ; 1705 (F) ; 1660 (m) ; 1595 (F) ; 1513 (F) ; 1458 (f) ; 1384 (f) ; 1367 (m) ; 1268 (F).

7-méthoxycarbonyl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24j)

$C_{16}H_{13}N_3O_4$
 MM = **311,29** g.mol⁻¹
 T°fus = 246 – 248 °C
 Solide blanc
 Rdt = **72 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,46 (s, 3H, PhCH_3) ; 3,90 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 6,56 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H^3) ; 7,12 et 7,39 (système AB, 4H, $J = 7,5$ Hz, H_{ar}) ; 8,65 (s, 1H, H^8) ; 8,86 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H^4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 21,6 (PhCH_3) ; 52,5 (CO_2CH_3) ; 107,7 (C^7) ; 111,5 (C^3) ; 127,7 et 130,8 (4 CH_{ar}) ; 131,7 (C_{ar}) ; 133,4 (C^4) ; 140,1 (C_{ar}) ; 152,2 (C^8) ; 154,2 (C^{9a}) ; 159,4 (C^6) ; 161,3 (C^2) ; 164,0 (CO_2CH_3).

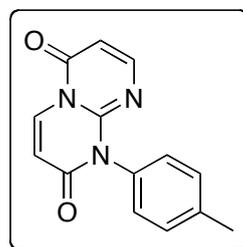
MS (EI) ; m/z : 311 (30) $[\text{M}]^+$; 280 (10) ; 185 (19) ; 179 (28) ; 132 (16) ; 105 (30) ; 91 (49) ; 65 (15) ; 57 (100).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 334,0804$; mesurée = 334,0804 ; $\Delta = 0$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3092 (f) ; 3066 (f) ; 3040 (f) ; 2956 (f) ; 2924 (f) ; 2850 (f) ; 1754 (F) ; 1722 (F) ; 1687 (m) ; 1646 (m) ; 1567 (m) ; 1519 (F) ; 1500 (F) ; 1455 (F) ; 1387 (m) ; 1352 (f).

1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24k)

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$
 MM = **253,26** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^{\circ}\text{fus} = 226 - 227$ °C
 Solide blanc
 Rdt = **77** %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,44 (s, 3H, PhCH_3) ; 6,19 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^7) ; 6,47 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H^3) ; 7,13 et 7,37 (système AB, 4H, $J = 8,4$ Hz, H_{ar}) ; 7,80 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^8) ; 8,76 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz, H^4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 21,5 (PhCH_3) ; 106,2 (C^7) ; 110,8 (C^3) ; 127,9 et 130,7 (4 CH_{ar}) ; 132,4 (C_{ar}) ; 133,1 (C^4) ; 139,7 (C_{ar}) ; 150,1 (C^{9a}) ; 155,0 (C^8) ; 157,4 (C^2) ; 159,9 (C^6).

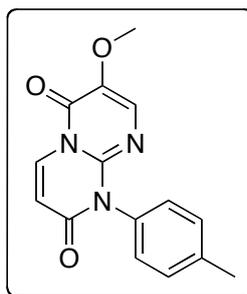
MS (EI) ; m/z : 254 (8) ; 253 (38) $[\text{M}]^+$; 252 (100) ; 185 (12) ; 117 (12) ; 91 (20) ; 84 (12) ; 65 (9).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 254,0930$; mesurée = 254,0927 ; $\Delta = 1,2$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3078 (f) ; 3042 (f) ; 2951 (f) ; 2920 (f) ; 1690 (F) ; 1646 (m) ; 1576 (m) ; 1492 (F) ; 1423 (m) ; 1378 (m).

7-méthoxy-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24l)

$C_{15}H_{13}N_3O_3$
 MM = **283,28** g.mol⁻¹
 T°fus = 278 – 279 °C
 Solide blanc
 Rdt = **84 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,44 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,82 (s, 3H, OCH₃) ; 6,43 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, *H*³) ; 7,12 et 7,37 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, *H*_{ar}) ; 7,43 (s, 1H, *H*⁸) ; 8,72 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,5 (PhCH₃) ; 57,2 (OCH₃) ; 110,7 (*C*³) ; 128,1 et 130,7 (4 *CH*_{ar}) ; 131,9 (*C*⁸) ; 132,4 et 139,6 (2 *C*_{ar}) ; 132,8 (*C*⁴) ; 140,3 (*C*⁷) ; 143,3 (*C*^{9a}) ; 153,9 (*C*⁶) ; 159,7 (*C*²).

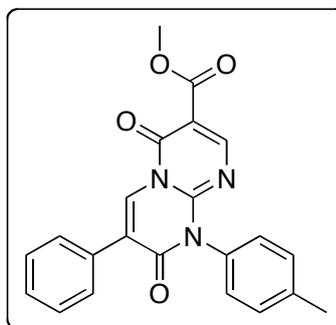
MS (EI) ; *m/z* : 284 (24) ; 283 (100) [*M*]⁺ ; 282 (93) ; 240 (31) ; 212 (95) ; 185 (79) ; 117 (77) ; 91 (99) ; 77 (43) ; 65 (21).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₅H₁₄N₃O₃ [*M* + H]⁺ = 284,1035 ; mesurée = 284,1031 ; Δ = 1,4 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3064 (f) ; 3037 (f) ; 2953 (f) ; 2931 (f) ; 2854 (f) ; 1691 (F) ; 1647 (f) ; 1594 (F) ; 1534 (F) ; 1465 (f) ; 1417 (m) ; 1375 (f) ; 1327 (m).

7-méthoxycarbonyl-3-phényl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24m)

$C_{22}H_{17}N_3O_4$
 MM = **387,39** g.mol⁻¹
 T°fus = 264 – 265 °C
 Solide blanc
 Rdt = **86 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,46 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,91 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,17 et 7,40 (système AB, 4H, *J* = 8,4 Hz, *H*_{ar}) ; 7,47 et 7,69 (m, 5H, *H*_{ar}) ; 8,67 (s, 1H, *H*⁴) ; 9,00 (s, 1H, *H*⁸).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 21,5 (PhCH_3) ; 52,5 (CO_2CH_3) ; 107,4 (C^7) ; 123,8 (C^3) ; 127,8 – 130,7 (9 CH_{ar}) ; 129,7 (C^4) ; 131,0 – 132,2 – 140,0 (3 C_{ar}) ; 151,6 ($\text{C}^{9\text{a}}$) ; 154,3 (C^8) ; 159,4 (C^6) ; 161,0 (C^2) ; 164,2 (CO_2CH_3).

MS (EI) ; m/z : 388 (10) ; 387 (45) $[\text{M}]^+$; 386 (68) ; 356 (10) ; 328 (10) ; 234 (11) ; 175 (15) ; 132 (19) ; 116 (100) ; 102 (30) ; 91 (35) ; 89 (55) ; 77 (17) ; 65 (25).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 388,1292$; mesurée = 388,1284 ; $\Delta = 2,1$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3095 (f) ; 3064 (f) ; 2957 (f) ; 1726 (F) ; 1692 (F) ; 1640 (m) ; 1571 (F) ; 1505 (F) ; 1452 (m) ; 1372 (m) ; 1348 (f).

3-phényl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24n)

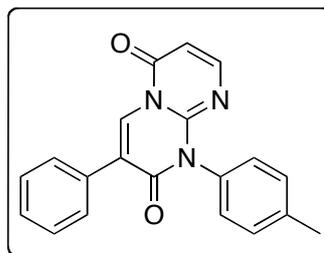
$\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$

MM = **329,35** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^\circ\text{fus} = 239 - 240$ °C

Solide blanc

Rdt = **86** %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,45 (s, 3H, PhCH_3) ; 6,22 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^7) ; 7,19 et 7,39 (système AB, 4H, $J = 8,1$ Hz, H_{ar}) ; 7,45 et 7,70 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,83 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^8) ; 8,93 (s, 1H, H^4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 21,5 (PhCH_3) ; 105,8 (C^7) ; 123,0 (C^3) ; 128,0 – 130,7 (9 CH_{ar}) ; 129,6 (C^4) ; 131,4 – 132,8 – 139,6 (3 C_{ar}) ; 149,6 ($\text{C}^{9\text{a}}$) ; 154,8 (C^8) ; 157,6 (C^6) ; 159,7 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 330 (10) ; 329 (69) $[\text{M}]^+$; 328 (100) ; 300 (10) ; 185 (13) ; 117 (17) ; 116 (46) ; 91 (13) ; 77 (5).

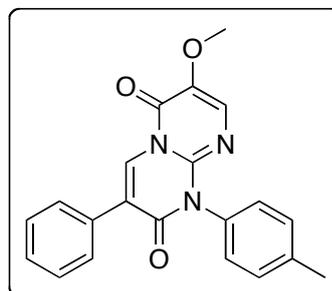
HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+ = 330,1237$; mesurée = 330,1234 ; $\Delta = 0,9$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3099 (f) ; 3069 (f) ; 3035 (f) ; 2950 (f) ; 2923 (f) ; 1710 (F) ; 1701 (F) ; 1635 (f) ; 1571 (m) ; 1504 (F) ; 1488 (F) ; 1444 (m) ; 1351 (m).

7-méthoxy-3-phényl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione

(24o)

$C_{21}H_{17}N_3O_3$
 MM = **359,38** g.mol⁻¹
 T°fus = 215 – 216 °C
 Solide jaune
 Rdt = **89 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,45 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,84 (s, 3H, OCH₃) ; 7,16 et 7,37 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, *H*_{ar}) ; 7,44 et 7,70 (m, 5H, *H*_{ar}) ; 7,48 (s, 1H, *H*⁸) ; 8,86 (s, 1H, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,5 (PhCH₃) ; 57,2 (OCH₃) ; 122,8 (*C*³) ; 128,1 – 130,6 (9 *CH*_{ar}) ; 129,5 (*C*⁴) ; 131,4 (*C*_{ar}) ; 132,1 (*C*⁸) ; 132,8 et 139,4 (2 *C*_{ar}) ; 140,2 (*C*⁷) ; 143,4 (*C*^{9a}) ; 154,0 (*C*⁶) ; 159,6 (*C*²).

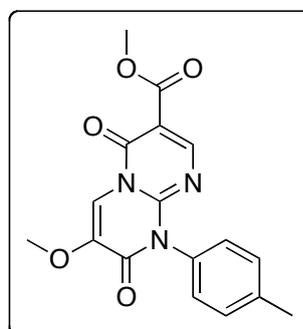
MS (EI) ; *m/z* : 360 (24) ; 359 (100) [*M*]⁺ ; 358 (42) ; 316 (15) ; 288 (19) ; 117 (20) ; 116 (90) ; 91 (9) ; 77 (5) ; 32 (7).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₂₁H₁₈N₃O₃ [*M* + H]⁺ = 360,1343 ; mesurée = 360,1353 ; Δ = 1,9 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3056 (f) ; 3033 (f) ; 2965 (f) ; 2932 (f) ; 2852 (f) ; 1711 (F) ; 1701 (F) ; 1633 (f) ; 1584 (F) ; 1543 (F) ; 1494 (m) ; 1446 (m) ; 1385 (m) ; 1071 (m).

3-méthoxy-7-méthoxycarbonyl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24p)

$C_{17}H_{15}N_3O_5$
 MM = **341,32** g.mol⁻¹
 T°fus = 241 – 243 °C
 Solide blanc
 Rdt = **99 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,46 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,90 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,99 (s, 3H, OCH₃) ; 7,11 et 7,38 (système AB, 4H, *J* = 8,3 Hz, *H*_{ar}) ; 8,38 (s, 1H, *H*⁴) ; 8,63 (s, 1H, *H*⁸).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 21,5 (PhCH_3) ; 52,4 (CO_2CH_3) ; 57,1 (OCH_3) ; 106,9 (C^7) ; 109,4 (C^3) ; 127,8 et 130,8 (4 CH_{ar}) ; 131,8 et 140,1 (2 C_{ar}) ; 142,9 (C^4) ; 149,6 ($\text{C}^{9\text{a}}$) ; 154,2 et 156,4 (C^2 et C^6) ; 159,8 (C^8) ; 164,3 (CO_2CH_3).

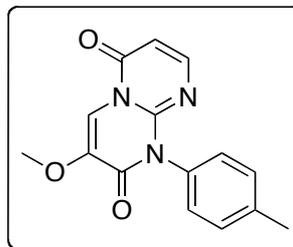
MS (EI) ; m/z : 342 (9) ; 341 (55) [$\text{M}]^+$; 340 (100) ; 310 (15) ; 175 (10) ; 132 (22) ; 117 (15) ; 116 (5) ; 91 (23).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_5$ [$\text{M} + \text{H}]^+ = 342,1084$; mesurée = 342,1075 ; $\Delta = 2,6$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3030 (f) ; 2956 (f) ; 2925 (f) ; 2853 (f) ; 1751 (F) ; 1732 (F) ; 1651 (m) ; 1565 (f) ; 1518 (F) ; 1503 (F) ; 1443 (m) ; 1384 (m) ; 1286 (F).

3-méthoxy-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24q)

$\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$
 MM = **283,28** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 253 – 254 °C
 Solide blanc
 Rdt = **99** %



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,44 (s, 3H, PhCH_3) ; 3,95 (s, 3H, OCH_3) ; 6,21 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, H^7) ; 7,12 et 7,37 (système AB, 4H, $J = 8,3$ Hz, H_{ar}) ; 7,80 (d, 1H, $J = 6,3$ Hz, H^8) ; 8,28 (s, 1H, H^4).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 21,5 (PhCH_3) ; 57,1 (OCH_3) ; 105,3 (C^7) ; 109,2 (C^4) ; 127,9 et 130,6 (4 CH_{ar}) ; 132,3 et 139,7 (2 C_{ar}) ; 142,2 (C^3) ; 147,7 ($\text{C}^{9\text{a}}$) ; 153,7 (C^8) ; 156,7 et 157,4 (C^2 et C^6).

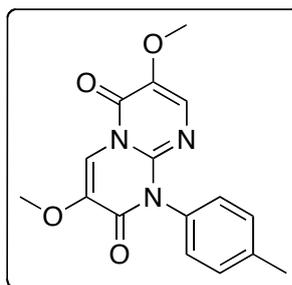
MS (EI) ; m/z : 283 (62) [$\text{M}]^+$; 282 (100) ; 185 (35) ; 117 (15) ; 91 (28) ; 65 (14).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_3$ [$\text{M} + \text{Na}]^+ = 306,0849$; mesurée = 306,0850 ; $\Delta = 0,3$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3076 (f) ; 3034 (f) ; 2973 (f) ; 1716 (F) ; 1691 (F) ; 1649 (m) ; 1575 (m) ; 1516 (F) ; 1497 (F) ; 1456 (f) ; 1360 (f) ; 1169 (m).

3,7-diméthoxy-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24r)

$C_{16}H_{15}N_3O_4$
 MM = **313,31** g.mol⁻¹
 T°fus = 248 – 250 °C
 Solide blanc
 Rdt = **88 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,43 (s, 3H, PhCH₃) ; 3,82 et 3,95 (2 s, 6H, 2 OCH₃) ; 7,11 et 7,36 (système AB, 4H, *J* = 8,4 Hz, *H*_{ar}) ; 7,46 (s, 1H, *H*⁸) ; 8,22 (s, 1H, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,5 (PhCH₃) ; 57,2 (2 OCH₃) ; 109,0 (*C*⁴) ; 128,0 et 130,7 (4 *CH*_{ar}) ; 131,5 (*C*⁸) ; 132,4 et 139,6 (2 *C*_{ar}) ; 140,0 (*C*^{9a}) ; 141,4 (*C*⁷) ; 141,9 (*C*³) ; 153,6 et 156,5 (*C*² et *C*⁶).

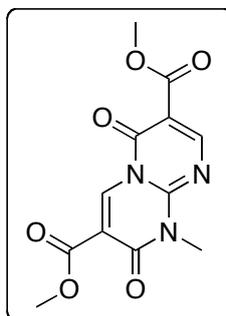
MS (EI) ; *m/z* : 314 (14) ; 313 (100) [*M*]⁺ ; 312 (56) ; 270 (18) ; 242 (35) ; 227 (28) ; 117 (33) ; 91 (14) ; 70 (11).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₆H₁₅N₃NaO₄ [*M* + Na]⁺ = 336,0955 ; mesurée = 336,0955 ; Δ = 0 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3091 (f) ; 3017 (f) ; 2945 (f) ; 1704 (F) ; 1656 (m) ; 1594 (F) ; 1543 (F) ; 1465 (F) ; 1426 (f) ; 1368 (m) ; 1327 (m) ; 1019 (m).

3,7-diméthoxycarbonyl-1-méthyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24s)

$C_{12}H_{11}N_3O_6$
 MM = **293,23** g.mol⁻¹
 T°fus = 146 – 147 °C
 Solide jaune
 Rdt = **92 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 3,69 (s, 3H, NCH₃) ; 3,91 et 3,95 (2 s, 6H, 2 CO₂CH₃) ; 8,77 (s, 1H, *H*⁸) ; 9,41 (s, 1H, *H*⁴).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 30,4 (NCH_3) ; 52,6 et 53,3 (2 CO_2CH_3) ; 107,6 (C^7) ; 113,3 (C^3) ; 138,0 (C^4) ; 151,0 (C^{9a}) ; 153,7 et 155,9 (C^2 et C^6) ; 161,6 (C^8) ; 161,7 et 163,8 (2 CO_2CH_3).

MS (EI) ; m/z : 294 (7) ; 293 (49) $[\text{M}]^+$; 263 (15) ; 262 (100) ; 235 (10) ; 167 (14) ; 99 (26) ; 91 (49) ; 83 (23) ; 71 (27) ; 69 (31) ; 59 (27) ; 57 (29) ; 53 (28) ; 43 (20).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 316,0540$; mesurée = 316,0538 ; $\Delta = 0,6$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3050 (f) ; 2992 (f) ; 2953 (f) ; 2849 (f) ; 1754 (F) ; 1735 (F) ; 1695 (F) ; 1643 (m) ; 1576 (m) ; 1507 (F) ; 1458 (F) ; 1445 (F) ; 1384 (m) ; 1130 (m).

3-méthoxycarbonyl-1-méthyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24t)

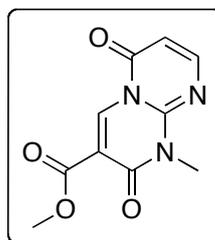
$\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$

MM = 235,20 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^\circ\text{fus} = 190 - 191$ °C

Solide blanc

Rdt = 66 %



^1H -RMN (CDCl_3) : 3,62 (s, 3H, NCH_3) ; 3,92 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 6,20 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^7) ; 7,92 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^8) ; 9,33 (s, 1H, H^4).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 29,9 (NCH_3) ; 53,0 (CO_2CH_3) ; 105,9 (C^7) ; 112,5 (C^3) ; 137,9 (C^4) ; 148,8 (C^{9a}) ; 155,3 (C^8) ; 156,3 et 156,9 (C^2 et C^6) ; 162,1 (CO_2CH_3).

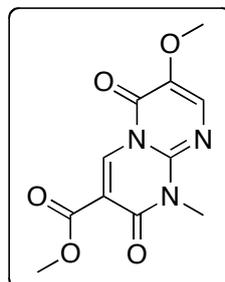
MS (EI) ; m/z : 236 (10) ; 235 (57) $[\text{M}]^+$; 204 (36) ; 176 (20) ; 148 (32) ; 136 (42) ; 109 (48) ; 92 (54) ; 91 (100) ; 81 (37) ; 79 (28) ; 68 (25) ; 55 (40) ; 53 (38).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 258,0485$; mesurée = 258,0480 ; $\Delta = 1,9$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3094 (f) ; 3070 (f) ; 3011 (f) ; 2955 (f) ; 1742 (F) ; 1717 (F) ; 1679 (m) ; 1655 (m) ; 1576 (F) ; 1512 (F) ; 1442 (F) ; 1425 (F) ; 1370 (m).

7-méthoxy-3-méthoxycarbonyl-1-méthyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24u)

$C_{11}H_{11}N_3O_5$
 MM = **265,22** g.mol⁻¹
 T°fus = 159 – 161 °C
 Solide jaune
 Rdt = **72 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 3,59 (s, 3H, NCH₃) ; 3,87 (s, 3H, OCH₃) ; 3,92 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,54 (s, 1H, H⁸) ; 9,29 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 29,6 (NCH₃) ; 53,0 (CO₂CH₃) ; 57,4 (OCH₃) ; 112,6 (C³) ; 132,1 (C⁸) ; 137,6 (C⁴) ; 140,2 (C⁷) ; 141,9 (C^{9a}) ; 153,7 et 156,1 (C² et C⁶) ; 162,1 (CO₂CH₃).

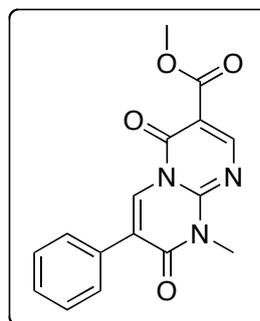
MS (EI) ; m/z : 266 (15) ; 265 (81) [M]⁺ ; 222 (26) ; 167 (100) ; 140 (59) ; 99 (73) ; 84 (28) ; 59 (37) ; 43 (33) ; 35 (69).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₁H₁₁N₃NaO₅ [M + Na]⁺ = 288,0591 ; mesurée = 288,0584 ; Δ = 2,4 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3089 (f) ; 3010 (f) ; 2973 (f) ; 2918 (f) ; 2839 (f) ; 1721 (F) ; 1703 (F) ; 1641 (m) ; 1598 (F) ; 1547 (F) ; 1474 (m) ; 1429 (m) ; 1393 (m) ; 1325 (F) ; 1089 (m).

7-méthoxycarbonyl-1-méthyl-3-phényl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24v)

$C_{16}H_{13}N_3O_4$
 MM = **311,29** g.mol⁻¹
 T°fus = 169 – 170 °C
 Solide blanc
 Rdt = **98 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 3,74 (s, 3H, NCH₃) ; 3,89 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 7,42 – 7,44 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,59 – 7,63 (m, 2H, H_{ar}) ; 8,77 (s, 1H, H⁴) ; 8,83 (s, 1H, H⁸).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 30,3 (NCH_3) ; 52,3 (CO_2CH_3) ; 106,9 (C^3) ; 123,1 (C^7) ; 128,8 et 129,1 (5 CH_{ar}) ; 129,6 (C^4) ; 131,1 (C_{ar}) ; 150,5 (C^8) ; 154,2 (C^{9a}) ; 159,1 (C^6) ; 160,7 (C^2) ; 164,2 (CO_2CH_3).

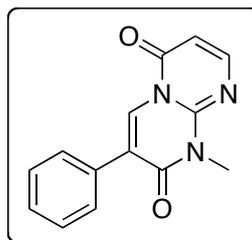
MS (EI) ; m/z : 312 (14) ; 311 (82) $[\text{M}]^+$; 281 (14) ; 280 (100) ; 228 (9) ; 116 (47) ; 102 (14) ; 89 (8).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{NaO}_4$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 334,0798$; mesurée = 334,0812 ; $\Delta = 4,2$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3098 (f) ; 3052 (f) ; 3026 (f) ; 2955 (f) ; 2924 (f) ; 1732 (F) ; 1706 (F) ; 1688 (F) ; 1637 (m) ; 1579 (m) ; 1509 (F) ; 1429 (F) ; 1378 (m) ; 1311 (m).

1-méthyl-3-phényl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (24w)

$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_2$
 MM = **253,26** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 148 – 149 °C
 Solide jaune pâle
 Rdt = **95 %**



^1H -RMN (CDCl_3) : 3,70 (s, 3H, NCH_3) ; 6,21 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^7) ; 7,42 – 7,44 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,61 – 7,64 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,95 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^8) ; 8,78 (s, 1H, H^4).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 30,0 (NCH_3) ; 105,5 (C^7) ; 122,4 (C^3) ; 128,6 – 129,0 (5 CH_{ar}) ; 129,3 (C^4) ; 131,6 (C_{ar}) ; 148,5 (C^{9a}) ; 154,5 (C^8) ; 157,5 (C^6) ; 159,4 (C^2).

MS (EI) ; m/z : 254 (20) ; 253 (100) $[\text{M}]^+$; 225 (26) ; 224 (66) ; 197 (16) ; 196 (40) ; 116 (13) ; 109 (12).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{NaO}_2$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 276,0744$; mesurée = 276,0735 ; $\Delta = 3,0$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3097 (f) ; 3062 (f) ; 3002 (f) ; 2966 (f) ; 2925 (f) ; 1695 (F) ; 1652 (m) ; 1595 (F) ; 1550 (F) ; 1492 (m) ; 1446 (m) ; 1368 (m).

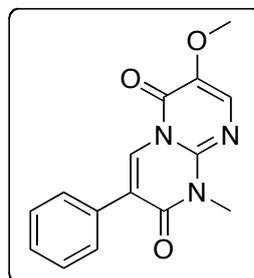
7-méthoxy-1-méthyl-3-phényl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione

(24x)

C₁₅H₁₃N₃O₃MM = **283,28** g.mol⁻¹

T°fus = 183 – 184 °C

Solide blanc

Rdt = **99 %**

¹H-RMN (CDCl₃) : 3,66 (s, 3H, NCH₃) ; 3,88 (s, 3H, OCH₃) ; 7,41 – 7,43 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,59 (s, 1H, H⁸) ; 7,60 – 7,63 (m, 2H, H_{ar}) ; 8,73 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 29,7 (NCH₃) ; 57,3 (OCH₃) ; 122,3 (C³) ; 128,6 – 129,0 (5 CH_{ar}) ; 129,3 (C⁴) ; 131,7 (C_{ar}) ; 132,1 (C⁸) ; 140,0 (C⁷) ; 142,0 (C^{9a}) ; 154,0 (C⁶) ; 159,2 (C²).

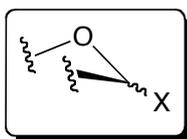
MS (EI) ; m/z : 284 (24) ; 283 (92) [M]⁺ ; 268 (14) ; 254 (11) ; 240 (18) ; 185 (100) ; 116 (22) ; 44 (14) ; 40 (36).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₅H₁₄N₃O₃ [M + H]⁺ = 284,1030 ; mesurée = 284,1019 ; Δ = 3,9 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3097 (f) ; 3062 (f) ; 3002 (f) ; 2966 (f) ; 2925 (f) ; 2854 (f) ; 1695 (F) ; 1595 (F) ; 1539 (m) ; 1491 (F) ; 1446 (F) ; 1390 (f) ; 1368 (f) ; 1245 (m) ; 1154 (f).

Chapitre 3

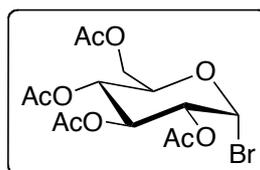
Glycosides halogénés (25)



2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-bromo- α -D-glucopyranose (25a)

Une solution d'acide bromhydrique dans l'acide acétique (5,7 M) (24 mmol ; 3,0 éq.) est additionnée goutte à goutte à 0 °C à une solution du 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- α -D-glucopyranose (8 mmol ; 1,0 éq.) dans 30 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures, puis du dichlorométhane est additionné et le milieu est lavé par de l'eau. La phase organique est neutralisée par une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (30 mL), lavée par de l'eau puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant à température ambiante sous pression réduite, l'huile incolore obtenue est utilisée sans purification dans l'étape suivante.

C₁₄H₁₉BrO₉
 MM = **411,20** g.mol⁻¹
 T°fus = 84 – 86 °C
 Solide blanc
 Rdt = **99 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,00, 2,02, 2,06 et 2,07 (4 s, 12H, CH₃CO) ; 4,09 (dd, 1H, *J* = 12,7 Hz, *J* = 2,1 Hz, H^{6a}_{Glu}) ; 4,23 – 4,33 (m, 2H, H⁵_{Glu} et H^{6b}_{Glu}) ; 4,81 (dd, 1H, *J* = 9,8 Hz, *J* = 4,0 Hz, H²_{Glu}) ; 5,09 (t, 1H, *J* = 9,8 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,52 (t, 1H, *J* = 9,8 Hz, H³_{Glu}) ; 6,58 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz, H¹_{Glu}).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,7 (4 CH₃CO) ; 61,0 (C⁶_{Glu}) ; 67,2 (C⁴_{Glu}) ; 70,2 (C³_{Glu}) ; 70,6 (C²_{Glu}) ; 72,2 (C⁵_{Glu}) ; 86,7 (C¹_{Glu}) ; 169,5, 169,8, 169,9 et 170,5 (4 CH₃CO).

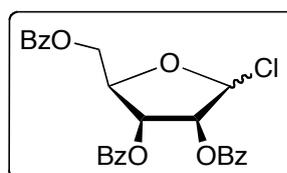
MS (EI) ; m/z : 413 (5) ; 411 (5) [M]⁺ ; 353 (3) ; 351 (4) ; 332 (15) ; 331 (100) ; 271 (32) ; 250 (19) ; 248 (20).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 1750 (F) ; 1219 (F) ; 1042 (m) ; 562 (m).

2,3,5-tri-*O*-benzoyl-1-chloro-D-ribofuranose (25b)

Une solution de 1-*O*-acétyl-2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranose (10 mmol) dans 60 mL de chlorure d'acétyle est soumise, sous agitation, à un bullage de chlorure d'hydrogène gazeux pendant 15 minutes. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère de chlorure d'hydrogène pendant 4 heures. Après dégazage du milieu réactionnel et évaporation du solvant à température ambiante sous pression réduite, le résidu est repris par du dichlorométhane puis de nouveau évaporé pour enlever les dernières traces de solvants. L'huile incolore obtenue est utilisée sans purification dans l'étape suivante.

$C_{26}H_{21}ClO_7$
MM = **480,89** g.mol⁻¹
Huile incolore
Rdt **quantitatif**



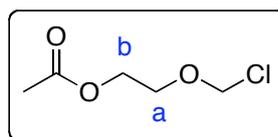
¹H-RMN (CDCl₃) : 4,65 (dd, 1H, $J = 12,0$ Hz, $J = 5,4$ Hz, H^{5a}_{Rib}) ; 4,79 – 4,91 (m, 2H, H^4_{Rib} et H^{5b}_{Rib}) ; 5,98 (d, 1H, $J = 4,5$ Hz, H^2_{Rib}) ; 6,14 (dd, 1H, $J = 7,7$ Hz, $J = 4,5$ Hz, H^3_{Rib}) ; 6,28 (s, 1H, H^1_{Rib}) ; 7,31 – 7,46 (m, 6H, H_{ar}) ; 7,51 – 7,62 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,88 – 8,09 (3d, 6H, $J_{5,6} = 7,3$ Hz, H_{ar}).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 64,0 (C^5_{Rib}) ; 71,2 (C^3_{Rib}) ; 78,5 (C^2_{Rib}) ; 81,2 (C^4_{Rib}) ; 94,5 (C^1_{Rib}) ; 128,5 – 130,0 et 133,4 – 134,0 (15 CH_{ar} + 3 C_{ar}) ; 165,1, 165,4 et 166,3 (3 C=O).

Acétate de 2-(chlorométhoxy)éthyle (25c)

Du chlorure d'acétyle (18 mL ; 1,0 éq.) est additionné goutte à goutte à du 1,3-dioxolane (26 mL ; 1,5 éq.). Après l'addition d'environ 1/3 du chlorure d'acétyle, le milieu est chauffé à 70°C puis le reste du chlorure d'acétyle est ajouté pendant 45 minutes. Après 8 heures d'agitation à 70°C, le composé **25c** est purifié par distillation sous pression réduite.

$C_5H_9ClO_3$
MM = **152,58** g.mol⁻¹
T°éb (13 mbar) = 92 – 95 °C
Liquide incolore
Rdt = **84 %**



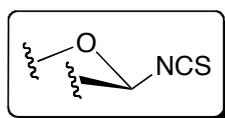
¹H-RMN (CDCl₃) : 2,09 (s, 3H, CH_3CO) ; 3,89 (dd, 2H, $J = 5,4$ Hz, $J = 4,2$ Hz, OCH_2^a) ; 4,27 (dd, 2H, $J = 5,4$ Hz, $J = 4,2$ Hz, OCH_2^b) ; 5,51 (s, 2H, OCH_2Cl).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 20,8 (CH_3CO) ; 62,5 (OCH_2^{b}) ; 68,0 (OCH_2^{a}) ; 82,5 (OCH_2Cl) ; 170,8 (CH_3CO).

MS (EI) ; m/z : Impossible en EI / CI.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2961 (m) ; 1743 (F) ; 1234 (F) ; 1126 (F) ; 606 (m).

Glycosylisothiocyanates (26)



Du thiocyanate de potassium (30 mmol ; 2,0 éq.) est dissous dans 40 mL d'acétonitrile, puis du tamis moléculaire 4 Å activé (20 g) et du bromure de tétrabutylammonium (15 mmol ; 1,0 éq.) sont additionnés. Après agitation du mélange pendant 2 heures à température ambiante, le composé halogéné **25** (**25a** ou **25b**) (15 mmol ; 1,0 éq.) en solution dans 10 mL d'acétonitrile est additionné. La suspension est chauffée au reflux pendant 2 heures puis est filtrée sur célite. Le filtrat obtenu est concentré sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 2/8 pour **26a** ; AE / EP : 1/9 pour **26b**).

2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-1-isothiocyanato- β -*D*-glucopyranose (26a)

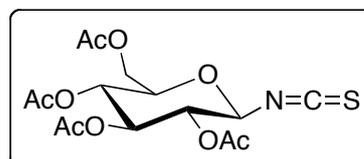
$\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_9\text{S}$

MM = 389,38 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^\circ\text{fus}$ = 112 – 114 °C

Solide blanc

Rdt = 86 % (2 étapes)



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,00 et 2,02 (2 s, 6H, CH_3CO) ; 2,09 (s, 6H, CH_3CO) ; 3,74 (ddd, 1H, $J = 8,8$ Hz, $J = 4,6$ Hz, $J = 2,1$ Hz, H^5_{Glu}) ; 4,13 (dd, 1H, $J = 12,5$ Hz, $J = 2,1$ Hz, H^{6a}_{Glu}) ; 4,23 (dd, 1H, $J = 12,5$ Hz, $J = 4,6$ Hz, H^{6b}_{Glu}) ; 5,01 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H^1_{Glu}) ; 5,09 (t, 2H, $J = 8,8$ Hz, H^2_{Glu} et H^3_{Glu}) ; 5,20 (t, 1H, $J = 8,8$ Hz, H^4_{Glu}).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 20,6 et 20,8 (4 CH_3CO) ; 61,6 (C^6_{Glu}) ; 67,2 (C^4_{Glu}) ; 71,9 (C^3_{Glu}) ; 72,6 (C^2_{Glu}) ; 74,1 (C^5_{Glu}) ; 83,6 (C^1_{Glu}) ; 144,3 (NCS) ; 169,1, 169,3, 170,2 et 170,6 (4 CH_3CO).

MS (CI) ; m/z : 407 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NNaO}_9\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 412,0678 ; mesurée = 412,0672 ; Δ = 1,5 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2028 (m) ; 1756 (F) ; 1228 (F) ; 1037 (m).

2,3,5-tri-*O*-benzoyl-1-isothiocyanato- β -D-ribofuranose (26b)

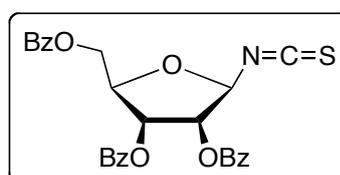
$\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{S}$

MM = 503,52 g.mol $^{-1}$

T $^{\circ}$ fus = 65 – 67 $^{\circ}\text{C}$

Solide blanc

Rdt = 91 % (2 étapes)



^1H -RMN (CDCl_3) : 4,59 (dd, 1H, $J = 13,2$ Hz, $J = 5,4$ Hz, H^{5a}_{Rib}) ; 4,74 – 4,78 (m, 2H, H^4_{Rib} et H^{5b}_{Rib}) ; 5,77 (dd, 1H, $J = 4,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, H^2_{Rib}) ; 5,81 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H^1_{Rib}) ; 5,88 (dd, 1H, $J = 6,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz, H^3_{Rib}) ; 7,32 – 7,44 (m, 6H, H_{ar}) ; 7,51 – 7,61 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,89 – 8,11 (3d, 6H, $J = 8,2$ Hz, H_{ar}).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 63,6 (C^5_{Rib}) ; 71,4 (C^3_{Rib}) ; 76,1 (C^2_{Rib}) ; 80,0 (C^4_{Rib}) ; 88,6 (C^1_{Rib}) ; 128,6 – 129,9 et 133,4 – 133,9 (15 CH_{ar} + 3 C_{ar}) ; 144,3 (NCS) ; 165,0, 165,3 et 166,2 (3 $\text{C}=\text{O}$).

MS (CI) ; m/z : 521 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{NNaO}_7\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 526,0931 ; mesurée = 526,0944 ; Δ = 2,5 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2017 (m) ; 1729 (F) ; 1602 (m) ; 1451 (m) ; 1267 (F) ; 1121 (m).

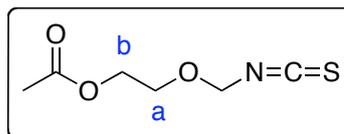
(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthylisothiocyanate (26c)

Du thiocyanate de potassium (78 mmol ; 1,2 éq.) est ajouté à une solution du composé **25c** (65 mmol ; 1,0 éq.) dans 40 mL de toluène. Après 6 heures d'agitation à reflux, le milieu réactionnel est filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite, puis repris par du dichlorométhane et lavé par de l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie (DCM / EP : 5/5).

MM = 175,21 g.mol⁻¹

Huile incolore

Rdt = 99 %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,11 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,83 – 3,86 (m, 2H, OCH₂^a) ; 4,26 – 4,29 (m, 2H, OCH₂^b) ; 4,96 (s, 2H, NCH₂O).

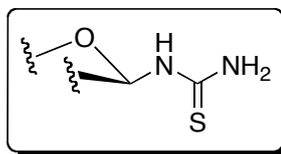
¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,8 (CH₃CO) ; 62,7 (OCH₂^b) ; 68,0 (OCH₂^a) ; 76,6 (NCH₂O) ; 139,2 (NCS) ; 170,8 (CH₃CO).

MS (CI) ; m/z : 193 [M + NH₄]⁺.

HRMS (EI) ; m/z : calculée pour C₆H₉NO₃S [M]⁺ = 175,0303 ; mesurée = 175,0307 ; Δ = 2,2 ppm.

IR (film) ; cm⁻¹ : 2942 (f) ; 2112 (m) ; 1743 (F) ; 1240 (F).

N-glycosylthiourée (27)



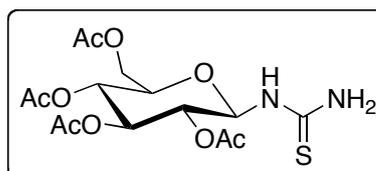
De l'ammoniac gazeux est mis à buller dans une solution de l'isothiocyanate **26** (20 mmol) dans 100 mL de toluène pendant 30 minutes, puis le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère saturée en ammoniac pendant 6 heures. Après dégazage du milieu réactionnel et évaporation du solvant, le résidu est lavé par de l'éther diéthylique pour **27a** et **27b**, le résidu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice pour **27c** (AE / DCM : 7/3).

N-(2,3,4,6-tétra-O-acétyl-β-D-glucopyranosyl)thiourée (27a)

Formule brute : C₁₅H₂₂N₂O₉SMM = 406,41 g.mol⁻¹

T°fus = 160 – 161 °C

Solide blanc

Rdt **quantitatif**

¹H-RMN (CDCl₃) : 2,02 et 2,03 (2 s, 6H, CH₃CO) ; 2,08 (s, 6H, CH₃CO) ; 3,85 (ddd, 1H, $J = 9,7$ Hz, $J = 4,9$ Hz, $J = 1,9$ Hz, H^5_{Glu}) ; 4,14 (dd, 1H, $J = 12,4$ Hz, $J = 1,9$ Hz, H^{6a}_{Glu}) ; 4,30 (dd, 1H, $J = 12,4$ Hz, $J = 4,9$ Hz, H^{6b}_{Glu}) ; 4,97 (t, 2H, $J = 9,7$ Hz, H^2_{Glu}) ; 5,05 (t, 2H, $J = 9,7$ Hz, H^4_{Glu}) ; 5,35 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz, H^3_{Glu}) ; 5,48 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz, H^1_{Glu}) ; 5,94 (s-e, 1H, NH₂) ; 6,64 (d-e, 1H, $J = 7,5$ Hz, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,6 et 20,8 (4 CH₃CO) ; 61,9 (C^6_{Glu}) ; 68,4 (C^4_{Glu}) ; 70,6 (C^2_{Glu}) ; 72,7 (C^3_{Glu}) ; 73,8 (C^5_{Glu}) ; 83,3 (C^1_{Glu}) ; 169,7, 169,9, 170,9 et 171,4 (4 CH₃CO) ; 185,1 (C=S).

MS (CI) ; m/z : 407 [M + H]⁺.

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour C₁₅H₂₂N₂NaO₉S [M + Na]⁺ = 429,0944 ; mesurée = 429,0949 ; Δ = 1,1 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3446 (F) ; 3365 (F) ; 3318 (F) ; 1748 (F) ; 1613 (f) ; 1230 (m).

N-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyl)thiourée (27b)

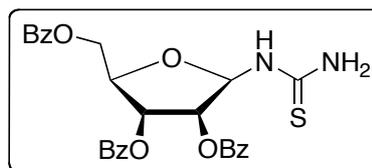
C₂₇H₂₄N₂O₇S

MM = 520,55 g.mol⁻¹

T°fus = 164 – 166 °C

Solide blanc

Rdt **quantitatif**



¹H-RMN (CDCl₃) : 4,61 (dd, 1H, $J = 13,1$ Hz, $J = 5,3$ Hz, H^{5a}_{Rib}) ; 4,68 – 4,72 (m, 2H, H^4_{Rib} et H^{5b}_{Rib}) ; 5,68 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz, H^2_{Rib}) ; 5,79 (t, 1H, $J = 5,3$ Hz, H^3_{Rib}) ; 6,01 (s-e, 1H, NH) ; 6,50 (s-e, 2H, NH₂) ; 7,34 – 7,59 (m, 9H, H_{ar}) ; 7,92 – 8,04 (m, 6H, H_{ar}).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 64,1 (C^5_{Rib}) ; 71,6 (C^3_{Rib}) ; 74,6 (C^2_{Rib}) ; 79,4 (C^4_{Rib}) ; 87,3 (C^1_{Rib}) ; 128,7 – 130,0 et 133,5 – 134,0 (15 CH_{ar} + 3 C_{ar}) ; 165,7, 166,1 et 166,5 (3 C=O) ; 184,9 (C=S).

MS (CI) ; m/z : 521 [M + H]⁺.

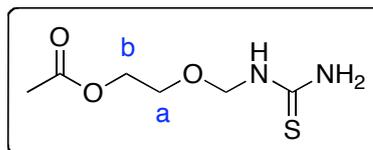
HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₂₇H₂₄N₂NaO₇S [M + Na]⁺ = 543,1196 ; mesurée = 543,1200 ; Δ = 0,7 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3425 (F) ; 3219 (m) ; 3064 (f) ; 1724 (F) ; 1622 (m) ; 1602 (m) ; 1583 (m) ; 1489 (f) ; 1451 (m) ; 1316 (m) ; 1272 (F).

N*-[2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]thiourée (27c)*C₆H₁₂N₂O₃S**MM = **192,24** g.mol⁻¹

T°fus = 72 – 73 °C

Solide blanc

Rdt = **88** %

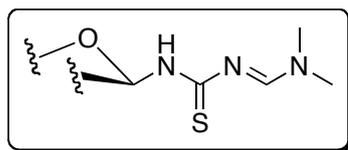
¹H-RMN (CDCl₃) : 2,09 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,75 (s-e, 2H, OCH₂^a) ; 4,20 – 4,25 (m, 2H, OCH₂^b) ; 4,67 (s, 2H, NCH₂O) ; 6,64 (s-e, 2H, NH₂) ; 7,79 (s-e, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,9 (CH₃CO) ; 63,0 (OCH₂^b) ; 65,9 (OCH₂^a) ; 74,4 (NCH₂O) ; 171,1 (CH₃CO) ; 184,6 (C=S).

MS (EI) ; m/z : 192 (5) [M]⁺ ; 132 (21) ; 105 (23) ; 60 (22) ; 43 (100).

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour C₆H₁₂N₂NaO₃S [M + Na]⁺ = 215,0466 ; mesurée = 215,0468 ; Δ = 0,9 ppm.

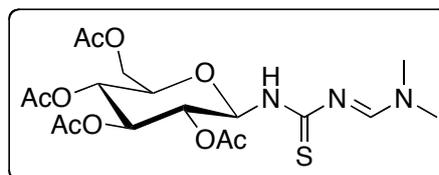
IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3385 (F) ; 3231 (F) ; 3191 (F) ; 2880 (f) ; 1743 (F) ; 1631 (F) ; 1248 (F).

2-glycosylamino-4-diméthylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diènes (28)

Du diméthylacétal du *N,N*-diméthylformamide (DMF-DMA) (18 mmol ; 1,2 éq.) est ajouté à une suspension de la thiourée **27** (15 mmol ; 1,0 éq.) dans 50 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure pour **28c**, 2 heures pour **28a** et **28b**. Après évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 6/4 pour **28a** ; AE / EP : 3/7 pour **28b** ; AE / DCM : 7/3 pour **28c**).

2-[(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)amino]-4-diméthylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diène (28a)

$C_{18}H_{27}N_3O_9S$
 MM = **461,49** g.mol⁻¹
 T°fus = 89 – 90°C
 Solide blanc
 Rdt = **99 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (77 %) : 2,01 et 2,05 (2 s, 12H, CH₃CO) ; 3,03 et 3,14 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,89 (ddd, 1H, $J = 9,7$ Hz, $J = 4,3$ Hz, $J = 2,1$ Hz, H^5_{Glu}) ; 4,12 (dd, 1H, $J = 12,4$ Hz, $J = 2,1$ Hz, H^{6a}_{Glu}) ; 4,33 (dd, 1H, $J = 12,4$ Hz, $J = 4,3$ Hz, H^{6b}_{Glu}) ; 5,08 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz, H^2_{Glu}) ; 5,08 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz, H^4_{Glu}) ; 5,38 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz, H^3_{Glu}) ; 5,93 (t, 1H, $J = 9,7$ Hz, H^1_{Glu}) ; 7,06 (d, 1H, $J = 9,7$ Hz, NH) ; 8,78 (s, 1H, H^4).

Isomère minoritaire (23 %, données sélectionnées) : 3,10 et 3,19 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 5,60 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz, H^1_{Glu}) ; 7,14 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 20,7 et 20,7 (4 CH₃CO) ; 36,0 et 41,7 (N(CH₃)₂) ; 61,8 (C^6_{Glu}) ; 68,5 (C^4_{Glu}) ; 70,7 (C^2_{Glu}) ; 73,2 (C^3_{Glu}) ; 73,6 (C^5_{Glu}) ; 82,6 (C^1_{Glu}) ; 163,1 (C^4) ; 169,7, 170,0, 170,8 et 171,0 (4 CH₃CO) ; 196,7 (C^2).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 60,3 (C^6_{Glu}) ; 70,5 (C^2_{Glu}) ; 80,1 (C^1_{Glu}) ; 163,7 (N=CH) ; 195,5 (C^2).

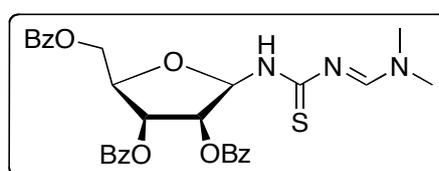
MS (CI) ; m/z : 462 [M + H]⁺.

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour C₁₈H₂₈N₃O₉S [M + H]⁺ = 462,1546 ; mesurée = 462,1548 ; $\Delta = 0,4$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3354 (m) ; 2940 (f) ; 1750 (F) ; 1629 (F) ; 1507 (m) ; 1224 (m).

1-[(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)amino]-4-diméthylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diène (28b)

$C_{30}H_{29}N_3O_7S$
 MM = **575,63** g.mol⁻¹
 T°fus = 99 – 101 °C
 Solide blanc
 Rdt = **84 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (68 %) : 2,98 et 3,12 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 4,57 – 4,74 (m, 3H, H⁴_{Rib} + 2 H⁵_{Rib}) ; 5,77 (t, 1H, *J* = 5,6 Hz, H²_{Rib}) ; 5,82 – 5,87 (m, 1H, H³_{Rib}) ; 6,70 (dd, 1H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 5,6 Hz, H¹_{Rib}) ; 7,33 – 7,59 (m, 15H, H_{ar}) ; 8,82 (s, 1H, H⁴).

Isomère minoritaire (32 %, données sélectionnées) : 3,05 et 3,16 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 6,24 (dd, 1H, *J* = 7,3 Hz, *J* = 3,0 Hz, H¹_{Rib}) ; 7,85 – 8,12 (m, 15H, H_{ar}).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 35,9 et 41,6 (N(CH₃)₂) ; 64,4 (C⁵_{Rib}) ; 71,8 (C³_{Rib}) ; 74,4 (C²_{Rib}) ; 79,2 (C⁴_{Rib}) ; 86,7 (C¹_{Rib}) ; 128,5 – 130,0 et 133,3 – 133,6 (15 CH_{ar} + 3 C_{ar}) ; 162,9 (C⁴) ; 165,1 – 166,3 (3 C=O) ; 195,8 (C²).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 36,2 et 41,8 (N(CH₃)₂) ; 64,1 (C⁵_{Rib}) ; 71,4 (C³_{Rib}) ; 75,0 (C²_{Rib}) ; 78,8 (C⁴_{Rib}) ; 85,9 (C¹_{Rib}) ; 163,6 (C⁴) ; 193,7 (C²).

MS (CI) ; *m/z* : 576 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₃₀H₂₉N₃NaO₇S [M + Na]⁺ = 598,1618 ; mesurée = 598,1614 ; Δ = 0,7 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3429 (m) ; 3062 (f) ; 2928 (f) ; 1727 (F) ; 1625 (F) ; 1601 (m) ; 1583 (f) ; 1491 (m) ; 1451 (m) ; 1423 (f) ; 1336 (m) ; 1271 (F) ; 1025 (m).

2-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthylamino]-4-diméthylamino-1,3-thiazabuta-1,3-diène (28c)

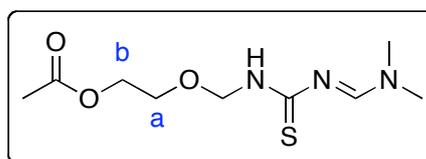
C₉H₁₇N₃O₃S

MM = **247,31** g.mol⁻¹

T[°]fus = 67 – 68 °C

Solide jaune pâle

Rdt = **99 %**

**¹H-RMN (CDCl₃)**

Isomère majoritaire (60 %) : 2,04 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,03 et 3,14 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,80 – 3,83 (m, 2H, OCH₂^a) ; 4,14 – 4,19 (m, 2H, OCH₂^b) ; 5,25 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, NCH₂O) ; 7,26 (t-e, 1H, *J* = 6,6 Hz, NH) ; 8,84 (s, 1H, H⁴).

Isomère minoritaire (40 %, données sélectionnées) : 3,08 et 3,17 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,67 – 3,70 (m, 2H, OCH₂^a) ; 4,95 (d, 2H, *J* = 6,6 Hz, NCH₂O) ; 7,45 (t-e, 1H, *J* = 6,6 Hz, NH) ; 8,82 (s, 1H, H⁴).

^{13}C -RMN (CDCl_3)

Isomère majoritaire : 21,0 (CH_3CO) ; 35,8 et 41,5 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 63,6 (OCH_2^{b}) ; 66,7 (OCH_2^{a}) ; 75,0 (NCH_2O) ; 163,1 (C^{4}) ; 171,0 (CH_3CO) ; 196,0 (C^{2}).

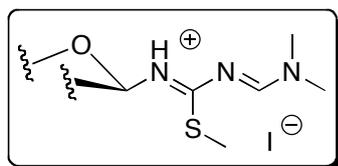
Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 36,1 et 41,6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 63,4 (OCH_2^{b}) ; 66,2 (OCH_2^{a}) ; 72,2 (NCH_2O) ; 163,8 (C^{4}).

MS (EI) ; m/z : 248 (3) ; 247 (20) [M] $^+$; 160 (26) ; 115 (100) ; 98 (18) ; 87 (15).

HRMS (EI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ [M] $^+$ = 247,0991 ; mesurée = 247,0994 ; Δ = 1,2 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3220 (m) ; 3012 (f) ; 1736 (F) ; 1623 (F) ; 1524 (m) ; 1491 (f).

Iodures de 2-glycosylamino-4-diméthylamino-1,3-diazabuta-1,3-diènim (29)



De l'iodométhane (20 mmol ; 2,0 éq.) est ajouté à une suspension du glycosylthiazadiène **2** (10 mmol ; 1,0 éq.) dans 60 mL de tétrahydrofurane. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures pour **29c**, 6 heures pour **29a** et **29b**. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le solide obtenu est repris par de l'éther diéthylique et filtré.

Iodure de 1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diènim (29a)

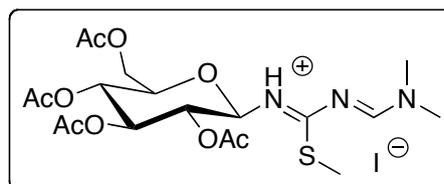
$\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{IN}_3\text{O}_9\text{S}$

MM = 603,43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

T°_{fus} = 175 – 178 °C (dégradation)

Solide blanc (hygroscopique)

Rdt **quantitatif**



^1H -RMN (CDCl_3) : 2,00, 2,02, 2,07 et 2,13 (4 s, 12H, CH_3CO) ; 2,57 (s, 3H, SCH_3) ; 3,21 et 3,45 (2s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,81 (d-e, 1H, $J = 9,3$ Hz, $H^{\text{5}}_{\text{Glu}}$) ; 4,13 (d, 1H, $J = 12,0$ Hz, $H^{\text{6a}}_{\text{Glu}}$) ;

4,22 (dd, 1H, $J = 12,3$ Hz, $J = 4,5$ Hz, H^{6b}_{Glu}) ; 5,10 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^4_{Glu}) ; 5,17 (s-e, 1H, H^3_{Glu}) ; 5,36 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^2_{Glu}) ; 5,48 (s-e, 1H, H^1_{Glu}) ; 8,78 (s, 1H, N=CH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 15,4 (SCH_3) ; 20,7, 20,9 et 21,5 (4 CH_3CO) ; 37,1 et 41,6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 61,8 (C^6_{Glu}) ; 67,9 (C^4_{Glu}) ; 69,8 (C^2_{Glu}) ; 72,5 (C^3_{Glu}) ; 74,2 (C^5_{Glu}) ; 81,8 (C^1_{Glu}) ; 157,4 (N=CH) ; 169,5, 170,0 et 170,6 (4 CH_3CO) ; 177,0 (C^2).

MS (CI) ; m/z : 476 [$\text{M} - \text{I}$] $^+$.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3443 (F) ; 2938 (f) ; 1749 (F) ; 1650 (m) ; 1522 (m) ; 1231 (F).

Iodure de 1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-dièonium (29b)

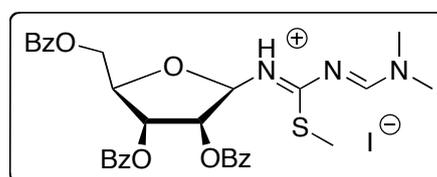
C₃₁H₃₂IN₃O₇S

MM = **717,57** g.mol $^{-1}$

T $^{\circ}$ fus = 116 – 118 $^{\circ}\text{C}$

Solide jaune pâle (hygroscopique)

Rdt = **85** %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)

Isomère majoritaire (85 %) : 2,55 (s, 3H, SCH_3) ; 3,16 et 3,42 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 4,68 (dd, 1H, $J = 11,1$ Hz, $J = 5,4$ Hz, H^4_{Rib}) ; 4,82 (d, 2H, $J = 5,4$ Hz, 2 H^5_{Rib}) ; 5,83 (s-e, 1H, H^1_{Rib}) ; 6,17 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz, H^3_{Rib}) ; 6,33 (dd, 1H, $J = 5,4$ Hz, $J = 3,9$ Hz, H^2_{Rib}) ; 7,30 – 7,42 et 7,47 – 7,54 (2 m, 9H, H_{ar}) ; 7,86 – 7,95 et 8,07 – 8,10 (2 m, 6H, H_{ar}) ; 8,87 (s, 1H, H^4) ; 10,46 (s-e, 1H, NH).

Isomère minoritaire (15 %, données sélectionnées) : 3,10 et 3,42 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 4,54 (dd, 1H, $J = 11,1$ Hz, $J = 5,4$ Hz, H^4_{Rib}) ; 5,57 (s-e, 1H, H^1_{Rib}) ; 8,28 (s, 1H, H^4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3)

Isomère majoritaire : 15,3 (SCH_3) ; 36,9 et 43,6 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 64,1 (C^5_{Rib}) ; 71,8 (C^3_{Rib}) ; 74,3 (C^2_{Rib}) ; 80,4 (C^4_{Rib}) ; 87,9 (C^1_{Rib}) ; 128,5 – 128,8 (CH_{ar}) ; 128,9 (C_{ar}) ; 129,8 – 130,0 et 133,1 – 133,6 (CH_{ar}) ; 157,9 (C^4) ; 165,0 – 166,3 (3 PhCO) ; 178,1 (C^2).

MS (CI) ; m/z : 590 [$\text{M} - \text{I}$] $^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ [$\text{M} - \text{I}$] $^+$ = 590,1961 ; mesurée = 590,1967 ; $\Delta = 1,0$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3434 (m) ; 3062 (f) ; 2929 (f) ; 1727 (F) ; 1647 (F) ; 1601 (m) ; 1583 (f) ; 1529 (m) ; 1452 (m) ; 1404 (f) ; 1315 (m) ; 1271 (F).

Iodure de 1-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diènimium (29c)

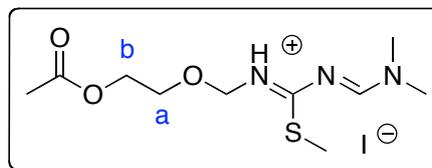
$C_{10}H_{20}IN_3O_3S$

MM = **389,25** g.mol⁻¹

T°fus = 148 – 150 °C

Solide jaune pâle (hygroscopique)

Rdt **quantitatif**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (78 %) : 2,01 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,47 (s, 3H, SCH₃) ; 3,19 et 3,41 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,82 (dd, 2H, *J* = 4,7 Hz, *J* = 4,4 Hz, OCH₂^a) ; 4,16 (dd, 2H, *J* = 4,7 Hz, *J* = 4,4 Hz, OCH₂^b) ; 4,82 (s, 2H, NCH₂O) ; 8,97 (s, 1H, H⁴) ; 10,30 (s-e, 1H, NH).

Isomère minoritaire (22 %) : 2,01 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,97 (s, 3H, SCH₃) ; 3,19 et 3,41 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,90 (m, 2H, OCH₂^a) ; 4,16 (dd, 2H, *J* = 4,7 Hz, *J* = 4,4 Hz, OCH₂^b) ; 5,11 (s, 2H, NCH₂O) ; 8,36 (s, 1H, H⁴) ; 10,30 (s-e, 1H, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 14,7 (SCH₃) ; 20,9 (CH₃CO) ; 36,6 et 43,2 (N(CH₃)₂) ; 63,0 (OCH₂^b) ; 67,2 (OCH₂^a) ; 73,4 (NCH₂O) ; 157,5 (C⁴) ; 170,8 (CH₃CO) ; 179,9 (C²).

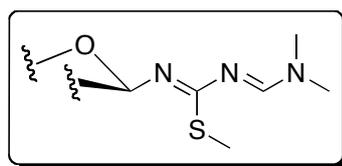
Isomère minoritaire : 17,6 (SCH₃) ; 20,9 (CH₃CO) ; 37,1 et 43,2 (N(CH₃)₂) ; 63,0 (OCH₂^b) ; 67,8 (OCH₂^a) ; 72,4 (NCH₂O) ; 159,2 (C⁴) ; 170,8 (CH₃CO) ; 177,0 (C²).

MS (EI) ; m/z : 262 (100) [M - I]⁺ ; 261 (25) ; 242 (30) ; 158 (45) ; 134 (20).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₀H₂₀N₃O₃S [M - I]⁺ = 262,1225 ; mesurée = 262,1223 ; Δ = 0,8 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3205 (m) ; 2943 (f) ; 1736 (F) ; 1650 (F) ; 1540 (F) ; 1049 (F).

2-glycosylamino-4-diméthylamino-1,3-diazabuta-1,3-diènes (30)

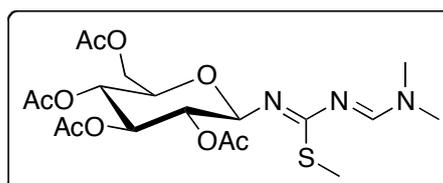


De la triéthylamine (10 mmol ; 2,0 éq.) est additionnée à une solution de l'iodure de glycosyldiazadiènimium **3** (5 mmol ; 1,0 éq.) dans 50 mL de dichlorométhane ; le milieu

réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu est repris par le minimum de dichlorométhane et la phase organique est lavée par de l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous pression réduite. Le solide obtenu est repris par de l'éther diéthylique et filtré.

1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diène (30a)

C₁₉H₂₉N₃O₉S
 MM = **475,51** g.mol⁻¹
 T°fus = 109 – 110 °C
 Solide jaune
 Rdt = **98 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (53 %) : 1,90, 2,01, 2,02 et 2,06 (4s, 12H, CH₃CO) ; 2,45 (s, 3H, SCH₃) ; 2,98 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,77 – 3,85 (m, 1H, H⁵_{Glu}) ; 4,12 (dd, 1H, *J* = 12,2 Hz, *J* = 2,0 Hz, H^{6a}_{Glu}) ; 4,25 (dd, 1H, *J* = 12,2 Hz, *J* = 6,3 Hz, H^{6b}_{Glu}) ; 4,98 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H¹_{Glu}) ; 5,05 – 5,20 (m, 2H, H²_{Glu} et H⁴_{Glu}) ; 5,27 – 5,31 (m, 1H, H³_{Glu}) ; 7,77 (s, 1H, N=CH).

Isomère minoritaire (47 %, données sélectionnées) : 2,35 (s, 3H, SCH₃) ; 3,05 (s, 6H, N(CH₃)₂) ; 5,45 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H¹_{Glu}) ; 8,09 (s-e, 1H, N=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 14,7 (SCH₃) ; 20,7 et 20,9 (4 CH₃CO) ; 34,6 et 40,6 (N(CH₃)₂) ; 62,6 (C⁶_{Glu}) ; 73,2 (C⁴_{Glu}) ; 73,5, 73,7 et 73,8 (C²_{Glu}, C³_{Glu} et C⁵_{Glu}) ; 86,4 (C¹_{Glu}) ; 154,6 (N=CH) ; 167,5 (C²) ; 169,3 – 170,9 (4 CH₃CO).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 15,1 (SCH₃) ; 34,7 et 40,9 (N(CH₃)₂) ; 73,1 (C⁴_{Glu}) ; 88,5 (C¹_{Glu}).

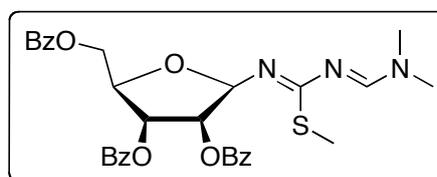
MS (CI) ; *m/z* : 476 [M + H]⁺.

HRMS (ESI) ; *m/z* : calculée pour C₁₉H₃₀N₃O₉S [M + H]⁺ = 476,1703 ; mesurée = 476,1705 ; Δ = 0,4 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2963 (m) ; 1751 (F) ; 1730 (F) ; 1635 (m) ; 1588 (F).

**1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-4-diméthylamino-
2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diène (30b)**

$C_{31}H_{31}N_3O_7S$
MM = **589,66** g.mol⁻¹
T°fus = 85 – 87 °C
Solide jaune pâle
Rdt = **97 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (75 %) : 2,40 (s, 3H, SCH₃) ; 2,85 et 2,96 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 4,69 – 4,80 (m, 3H, H⁴_{Rib} et 2 H⁵_{Rib}) ; 5,65 (t, 1H, *J* = 4,8 Hz, H²_{Rib}) ; 5,92 – 5,94 (m, 1H, H³_{Rib}) ; 6,16 (s, 1H, H¹_{Rib}) ; 7,29 – 7,57 (m, 9H, H_{ar}) ; 7,77 (s, 1H, H⁴) ; 7,86 – 7,89 et 8,02 – 8,06 (m, 6H, H_{ar}).

Isomère minoritaire (25 %, données sélectionnées) : 2,46 (s, 3H, SCH₃) ; 2,81 et 3,01 (2 s, 6H, N(CH₃)₂).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 14,6 (SCH₃) ; 34,3 et 40,5 (N(CH₃)₂) ; 66,2 (C⁵_{Rib}) ; 74,0 (C³_{Rib}) ; 77,1 (C²_{Rib}) ; 78,0 (C⁴_{Rib}) ; 93,2 (C¹_{Rib}) ; 128,2 – 128,4 (CH_{ar}) ; 129,2 (C_{ar}) ; 129,7 et 133,2 (CH_{ar}) ; 154,4 (C⁴) ; 163,7 (C²) ; 165,0 – 168,8 (3 PhCO).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 14,9 (SCH₃) ; 34,7 et 40,2 (N(CH₃)₂) ; 65,6 (C⁵_{Rib}) ; 73,2 (C³_{Rib}) ; 78,6 (C⁴_{Rib}) ; 92,8 (C¹_{Rib}) ; 129,7 et 132,9 (CH_{ar}) ; 154,2 (C⁴) ; 161,9 (C²).

MS (CI) ; *m/z* : 590 [M + H]⁺.

MS (EI) ; *m/z* : 589 (4) [M]⁺ ; 530 (5) ; 445 (100) ; 346 (64) ; 250 (11).

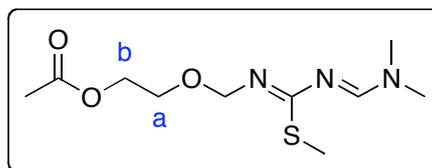
HRMS (MALDI) ; *m/z* :

calculée pour C₃₁H₃₂N₃O₇S [M + H]⁺ = 590,1955 ; mesurée = 590,1957 ; Δ = 0,3 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2957 (f) ; 1722 (F) ; 1701 (F) ; 1646 (m) ; 1583 (m) ; 1316 (f).

1-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-4-diméthylamino-2-méthylsulfanyl-1,3-diazabuta-1,3-diène (30c)

C₁₀H₁₉N₃O₃S
 MM = **261,34** g.mol⁻¹
 Huile incolore
 Rdt = **93 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (56 %) : 2,03 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,34 (s, 3H, SCH₃) ; 2,90 et 2,98 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,73 – 3,80 (m, 2H, OCH₂^a) ; 4,20 – 4,25 (m, 2H, OCH₂^b) ; 4,97 (s, 2H, NCH₂O) ; 7,71 (s, 1H, H^A).

Isomère minoritaire (44 %) : 2,03 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,41 (s, 3H, SCH₃) ; 2,97 et 3,03 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,73 – 3,80 (m, 2H, OCH₂^a) ; 4,20 – 4,25 (m, 2H, OCH₂^b) ; 4,77 (s, 2H, OCH₂N) ; 8,11 (s, 1H, H^A).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 14,4 (SCH₃) ; 21,0 (CH₃CO) ; 34,3 et 40,5 (N(CH₃)₂) ; 64,0 (OCH₂^b) ; 65,8 (OCH₂^a) ; 82,8 (NCH₂O) ; 154,1 (C^A) ; 159,4 (C²) ; 171,2 (CH₃CO).

Isomère minoritaire : 14,6 (SCH₃) ; 21,0 (CH₃CO) ; 34,6 et 40,7 (N(CH₃)₂) ; 63,8 (OCH₂^b) ; 66,2 (OCH₂^a) ; 81,8 (NCH₂O) ; 154,2 (C^A) ; 163,6 (C²) ; 171,2 (CH₃CO).

MS (EI) ; m/z : 262 (8) [M + H]⁺ ; 214 (38) ; 158 (13) ; 98 (77) ; 87 (100) ; 61 (26) ; 43 (27).

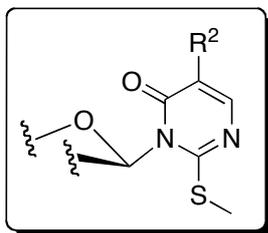
MS (CI) ; m/z : 262 [M + H]⁺.

HRMS (CI) ; m/z : calculée pour C₁₀H₂₀N₃O₃S [M + H]⁺ = 262,1225 ; mesurée = 262,1223 ;

Δ = 0,7 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2968 (m) ; 1737 (F) ; 1635 (F) ; 1590 (F) ; 1249 (F) ; 1116 (F).

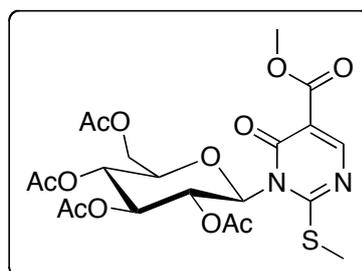
3-glycosyl-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3*H*)-ones (31)



De la triéthylamine (15 mmol ; 3,0 éq.) est additionnée à une solution du glycosyldiazadiène **30** (5 mmol ; 1,0 éq.) dans 75 mL de dichlorométhane. Le chlorure d'acide (15 mmol ; 3,0 éq.) (chlorure d'acétyle, chlorure de phénylacétyle ou chlorure de méthylmalonyle) est ajouté goutte-à-goutte à 0 °C et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 à 6 heures (2 heures pour **31c** ; 3 heures pour **31b**, **31d**, **31f**, et **31h** ; 6 heures pour **31a**, **31e**, **31g** et **31i**). Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, l'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 7/3 pour **31g** ; AE / EP : 5/5 pour **31a** ; AE / EP : 4/6 pour **31b** et **31h** ; AE / EP : 3/7 pour **31d**, **31e** et **31i** ; AE / EP : 2/8 pour **31c** et **31f**).

3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucoopyranosyl)-5-méthoxycarbonyl-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3*H*)-one (31a)

$C_{21}H_{26}N_2O_{12}S$
 MM = **530,50** g.mol⁻¹
 T°fus = 210 – 211 °C
 Solide blanc
 Rdt = **79 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 1,88, 1,99, 2,03 et 2,04 (4 s, 12H, CH₃CO) ; 2,61 (s, 3H, SCH₃) ; 3,83 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,91 (d-e, 1H, *J* = 9,5 Hz, H⁵_{Glu}) ; 4,20 (d, 2H, *J* = 3,6 Hz, H⁶_{Glu}) ; 5,21 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,36 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, H³_{Glu}) ; 6,18 (t, 1H, *J* = 9,5 Hz, H²_{Glu}) ; 6,59 (d, 1H, *J* = 9,5 Hz, H¹_{Glu}) ; 8,41 (s, 1H, H⁶).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 16,2 (SCH_3) ; 20,3 – 20,8 (4 CH_3CO) ; 52,3 (CO_2CH_3) ; 61,6 (C^6_{Glu}) ; 67,2 et 67,6 (C^2_{Glu} et C^4_{Glu}) ; 73,0 (C^3_{Glu}) ; 75,4 (C^5_{Glu}) ; 79,7 (C^1_{Glu}) ; 111,1 (C^5) ; 157,0 (C^6) ; 158,1 et 164,3 (C^2 et C^4) ; 168,6 – 170,4 (4 CH_3CO et CO_2CH_3).

MS (CI) ; m/z : 548 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$; 531 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_{12}\text{S}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 553,1104 ; mesurée = 553,1105 ; Δ = 0,1 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3015 (f) ; 2962 (f) ; 1762 (F) ; 1748 (F) ; 1681 (m) ; 1575 (m) ; 1480 (F) ; 1435 (m) ; 1376 (m) ; 1330 (f) ; 1196 (F).

3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3*H*)-one (31b)

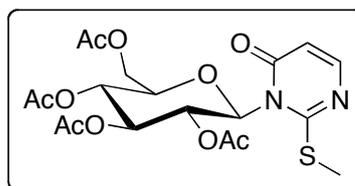
$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$

MM = 472,47 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$T^\circ\text{fus}$ = 151 – 152 $^\circ\text{C}$

Solide blanc

Rdt = 94 %



^1H -RMN (CDCl_3) : 1,88, 1,99, 2,03 et 2,05 (4 s, 12H, CH_3CO) ; 2,55 (s, 3H, SCH_3) ; 3,90 (d, 1H, J = 9,5 Hz, H^5_{Glu}) ; 4,21 (d, 2H, J = 3,4 Hz, H^6_{Glu}) ; 5,23 (t, 1H, J = 9,5 Hz, H^4_{Glu}) ; 5,37 (t, 1H, J = 9,5 Hz, H^3_{Glu}) ; 6,10 (d, 1H, J = 6,4 Hz, H^5) ; 6,23 (t, 1H, J = 9,5 Hz, H^2_{Glu}) ; 6,54 (d, 1H, J = 9,5 Hz, H^1_{Glu}) ; 7,65 (d, 1H, J = 6,4 Hz, H^6).

^{13}C -RMN (CDCl_3) : 16,0 (SCH_3) ; 20,2 – 20,8 (4 CH_3CO) ; 61,5 (C^6_{Glu}) ; 67,6 (C^2_{Glu} et C^4_{Glu}) ; 73,0 (C^3_{Glu}) ; 75,2 (C^5_{Glu}) ; 79,4 (C^1_{Glu}) ; 109,8 (C^5) ; 151,9 (C^6) ; 161,6 et 163,2 (C^2 et C^4) ; 169,5 – 170,5 (4 CH_3CO).

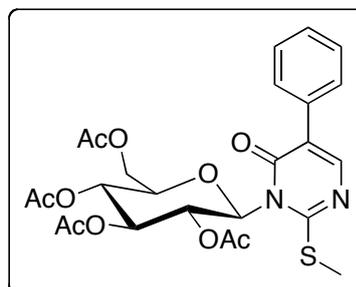
MS (EI) ; m/z : 472 (8) [M] $^+$; 412 (16) ; 353 (22) ; 331 (47) ; 253 (25) ; 237 (33) ; 169 (99) ; 143 (42) ; 109 (63) ; 43 (100).

HRMS (CI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_{10}\text{S}$ [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ = 473,1230 ; mesurée = 473,1232 ; Δ = 0,4 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2984 (f) ; 2972 (f) ; 2929 (f) ; 1758 (F) ; 1744 (F) ; 1686 (f) ; 1580 (f) ; 1489 (F) ; 1373 (m) ; 1233 (F) ; 1219 (F).

3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-2-méthylsulfanyl-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (31c)

$C_{25}H_{28}N_2O_{10}S$
 MM = **548,56** g.mol⁻¹
 T°fus = 159 – 160°C
 Solide blanc
 Rdt = **80 %**



¹H-RMN (300 MHz ; CDCl₃) : 1,88, 2,03, 2,07 et 2,09 (4s, 12H, CH₃CO) ; 2,63 (s, 3H, SCH₃) ; 3,95 (d-e, 1H, *J* = 9,6 Hz, H⁵_{Glu}) ; 4,23 (s, 2H, H⁶_{Glu}) ; 5,29 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,41 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, H³_{Glu}) ; 6,31 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, H²_{Glu}) ; 6,68 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, H¹_{Glu}) ; 7,34 – 7,42 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,55 – 7,57 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,88 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (75 MHz ; CDCl₃) : 16,0 (SCH₃) ; 20,2 – 20,8 (4 CH₃CO) ; 61,5 (C⁶_{Glu}) ; 67,6 (C²_{Glu} et C⁴_{Glu}) ; 73,0 (C³_{Glu}) ; 75,2 (C⁵_{Glu}) ; 79,9 (C¹_{Glu}) ; 121,6 (C⁵_{Pyr}) ; 128,2 – 128,4 (5 CH_{ar}) ; 133,2 (C_{ar}) ; 149,4 (C⁶) ; 160,9 et 161,5 (C² et C⁴) ; 169,5 – 170,4 (4 CH₃CO).

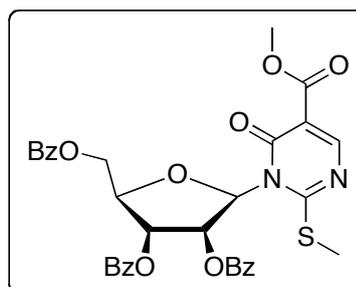
MS (EI) ; m/z : 549 (14) ; 548 (36) [M]⁺ ; 331 (59) ; 218 (41) ; 169 (100) ; 127 (28) ; 109 (37).

HRMS (EI) ; m/z : calculée pour C₂₅H₂₈N₂O₁₀S [M]⁺ = 548,1465 ; mesurée = 548,1466 ; Δ = 0,1 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3066 (f) ; 2938 (f) ; 1756 (F) ; 1741 (F) ; 1672 (m) ; 1500 (F) ; 1235 (F).

3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-5-méthoxycarbonyl-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3*H*)-one (31d)

$C_{33}H_{28}N_2O_{10}S$
 MM = **644,65** g.mol⁻¹
 T°fus = 92 – 95 °C
 Solide blanc
 Rdt = **71 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,59 (s, 3H, SCH₃) ; 3,90 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,66 – 4,78 (m, 2H, 2 H⁵_{Rib}) ; 4,83 (dd, 1H, *J* = 10,8 Hz, *J* = 3,0 Hz, H⁴_{Rib}) ; 6,22 – 6,26 (m, 3H, H¹_{Rib}, H²_{Rib} et H³_{Rib}) ; 7,28 – 7,40 (m, 6H, H_{ar}) ; 7,49 – 7,55 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,87 – 8,10 (m, 6H, H_{ar}) ; 8,53 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,9 (SCH₃) ; 52,4 (CO₂CH₃) ; 63,9 (C⁵_{Rib}) ; 71,4 (C³_{Rib}) ; 73,9 (C²_{Rib}) ; 80,5 (C⁴_{Rib}) ; 92,5 (C¹_{Rib}) ; 112,8 (C⁵) ; 128,5 (CH_{ar}) ; 128,9 (3 C_{ar}) ; 129,9 et 130,0 (CH_{ar}) ; 133,2 – 133,7 (CH_{ar}) ; 157,5 (C⁶) ; 164,3 – 168,2 (C², C⁴ et 3 PhCO).

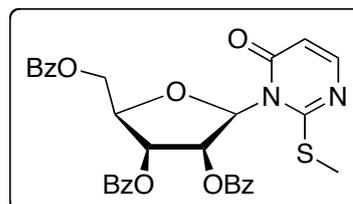
MS (CI) ; m/z : 662 [M + NH₄]⁺ ; 645 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₃₃H₂₈N₂NaO₁₀S [M + Na]⁺ = 667,1357 ; mesurée = 667,1342 ; Δ = 2,2 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3065 (f) ; 3034 (f) ; 2951 (f) ; 1725 (F) ; 1602 (f) ; 1574 (f) ; 1491 (F) ; 1452 (m) ; 1380 (f) ; 1368 (f) ; 1271 (F).

3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl-β-*D*-ribofuranosyl)-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3*H*)-one (31e)

C₃₁H₂₆N₂O₈S
MM = **586,61** g.mol⁻¹
T°fus = 78 – 81 °C
Solide jaune pâle
Rdt = **97 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (76 %) : 2,53 (s, 3H, SCH₃) ; 4,69 (dd, 1H, *J* = 11,3 Hz, *J* = 5,6 Hz, H^{5a}_{Rib}) ; 4,75 – 4,80 (m, 1H, H⁴_{Rib}) ; 4,85 (dd, 1H, *J* = 11,3 Hz, *J* = 3,5 Hz, H^{5b}_{Rib}) ; 6,21 (d, 1H, *J* = 6,3 Hz, H⁵) ; 6,26 – 6,32 (m, 3H, H¹_{Rib}, H²_{Rib} et H³_{Rib}) ; 7,29 – 7,41 (m, 6H, H_{ar}) ; 7,50 – 7,55 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,74 (d, 1H, *J* = 6,3 Hz, H⁶) ; 7,91 – 7,98 et 8,08 – 8,11 (m, 6H, H_{ar}).

Isomère minoritaire (24 %, données sélectionnées) : 4,61 (dd, 1H, *J* = 11,3 Hz, *J* = 5,6 Hz, H^{5a}_{Rib}) ; 5,29 (dd, 1H, *J* = 11,3 Hz, *J* = 3,5 Hz, H^{5b}_{Rib}) ; 6,12 (d, 1H, *J* = 6,3 Hz, H⁵) ; 7,68 (d, 1H, *J* = 6,3 Hz, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 15,6 (SCH₃) ; 63,9 (C⁵_{Rib}) ; 71,4 (C³_{Rib}) ; 73,9 (C²_{Rib}) ; 80,2 (C⁴_{Rib}) ; 91,8 (C¹_{Rib}) ; 111,7 (C⁵) ; 128,3 – 128,5 (CH_{ar}) ; 128,9 (C_{ar}) ; 129,8 et 133,1 – 133,6 (CH_{ar}) ; 151,9 (C⁶) ; 161,3 (C²) ; 162,7 (C⁴) ; 165,1 – 166,3 (PhCO).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 63,3 (C^5_{Rib}) ; 71,0 (C^3_{Rib}) ; 78,8 (C^4_{Rib}) ; 87,5 (C^1_{Rib}) ; 110,1 (C^5) ; 151,4 (C^6) ; 161,9 (C^2).

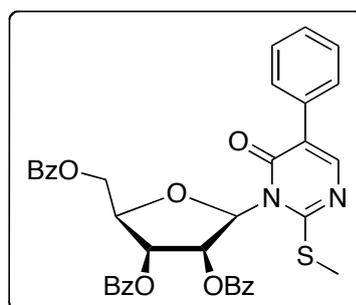
MS (CI) ; m/z : 604 [$M + \text{NH}_4$]⁺ ; 587 [$M + \text{H}$]⁺.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}$ [$M + \text{Na}$]⁺ = 609,1302 ; mesurée = 609,1306 ; Δ = 0,7 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3064 (f) ; 2931 (f) ; 1726 (F) ; 1690 (F) ; 1601 (f) ; 1583 (f) ; 1495 (F) ; 1363 (f) ; 1315 (m) ; 1268 (F).

3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-2-méthylsulfanyl-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (31f)

$\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$
 MM = **662,71** g.mol⁻¹
 T°fus = 152 – 154 °C
 Solide blanc
 Rdt = **97 %**



¹H-RMN (CDCl_3) : 2,59 (s, 3H, SCH_3) ; 4,68 (dd, 1H, $J = 11,6 \text{ Hz}$, $J = 5,1 \text{ Hz}$, H^{5a}_{Rib}) ; 4,73 – 4,79 (m, 1H, H^4_{Rib}) ; 4,85 (dd, 1H, $J = 11,6 \text{ Hz}$, $J = 3,2 \text{ Hz}$, H^{5b}_{Rib}) ; 6,31 – 6,36 (m, 3H, H^1_{Rib} , H^2_{Rib} et H^3_{Rib}) ; 7,27 – 7,65 (m, 14H, H_{ar}) ; 7,93 (s, 1H, H^6) ; 7,94 – 7,97 et 8,08 – 8,11 (m, 6H, H_{ar}).

¹³C-RMN (CDCl_3) : 15,7 (SCH_3) ; 63,5 (C^5_{Rib}) ; 71,2 (C^3_{Rib}) ; 74,3 (C^2_{Rib}) ; 80,3 (C^4_{Rib}) ; 92,6 (C^1_{Rib}) ; 123,6 (C^5) ; 128,4 – 128,7 (CH_{ar}) ; 129,1 (C_{ar}) ; 129,9 et 130,1 (CH_{ar}) ; 133,1 – 133,7 (CH_{ar}) ; 149,5 (C^6) ; 160,7 et 161,2 (C^2 et C^4) ; 165,2, 165,6 et 166,5 (3 PhCO).

MS (EI) ; m/z : 662 (1) [M]⁺ ; 445 (49) ; 201 (36) ; 105 (100) ; 77 (25).

MS (CI) ; m/z : 680 [$M + \text{NH}_4$]⁺ ; 663 [$M + \text{H}$]⁺.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{37}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_8\text{S}$ [$M + \text{Na}$]⁺ = 685,1615 ; mesurée = 685,1606 ; Δ = 1,3 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3065 (f) ; 3032 (f) ; 2927 (f) ; 1723 (F) ; 1684 (m) ; 1601 (f) ; 1584 (f) ; 1506 (F) ; 1450 (f) ; 1369 (f) ; 1315 (m) ; 1269 (F).

**3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-5-méthoxycarbonyl-
2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3*H*)-one (31g)**

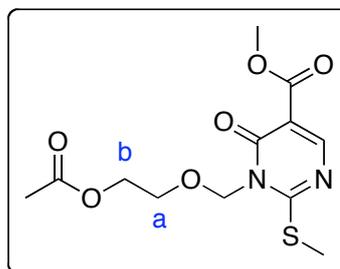
C₁₂H₁₆N₂O₆S

MM = **316,33** g.mol⁻¹

T°fus = 88 – 90 °C

Solide blanc

Rdt = **92** %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,01 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,60 (s, 3H, SCH₃) ; 3,83 (dd, 2H, *J* = 5,5 Hz, *J* = 3,9 Hz, OCH₂^a) ; 3,86 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,16 (dd, 2H, *J* = 5,5 Hz, *J* = 3,9 Hz, OCH₂^b) ; 5,60 (s, 2H, NCH₂O) ; 8,52 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,2 (SCH₃) ; 20,9 (CH₃CO) ; 52,4 (CO₂CH₃) ; 63,1 (OCH₂^b) ; 68,5 (OCH₂^a) ; 73,5 (NCH₂O) ; 111,6 (C⁵) ; 158,0 (C⁶) ; 159,0 (C⁴) ; 164,6 (CO₂CH₃) ; 169,8 (C²) ; 170,9 (CH₃CO).

MS (ESI) ; *m/z* : 352 [M + K]⁺ ; 339 [M + Na]⁺.

HRMS (ESI) ; *m/z* : calculée pour C₁₂H₁₆N₂NaO₆S [M + Na]⁺ = 339,0627 ; mesurée = 339,0626 ; Δ = 0,2 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3023 (f) ; 2848 (f) ; 1730 (F) ; 1706 (F) ; 1695 (F) ; 1569 (m) ; 1241 (F).

3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-2-méthylsulfanylpyrimidin-4(3*H*)-one (31h)

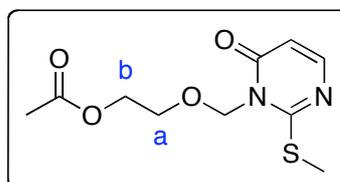
C₁₀H₁₄N₂O₄S

MM = **258,29** g.mol⁻¹

T°fus = 49 – 50 °C

Solide blanc

Rdt = **84** %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,02 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,53 (s, 3H, SCH₃) ; 3,77 – 3,80 (m, 2H, OCH₂^a) ; 4,14 – 4,17 (m, 2H, OCH₂^b) ; 5,55 (s, 2H, NCH₂O) ; 6,16 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, H⁵) ; 7,71 (d, 1H, *J* = 6,5 Hz, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 15,0 (SCH₃) ; 20,9 (CH₃CO) ; 63,1 (OCH₂^b) ; 68,0 (OCH₂^a) ; 77,1 (NCH₂O) ; 110,5 (C⁵) ; 152,3 (C⁶) ; 162,3 et 164,3 (C² et C⁴) ; 170,9 (COCH₃).

MS (EI) ; m/z : 258 (7) $[M]^+$; 198 (8) ; 171 (18) ; 155 (16) ; 143 (44) ; 87 (100) ; 61 (22) ; 43 (47).

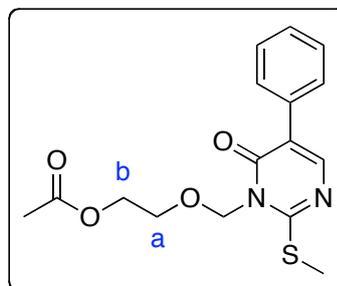
MS (ESI) ; m/z : 297 $[M + K]^+$; 281 $[M + Na]^+$; 259 $[M + H]^+$.

HRMS (ESI) ; m/z : calculée pour $C_{10}H_{14}N_2NaO_4S$ $[M + Na]^+ = 281,0572$; mesurée = 281,0571 ; $\Delta = 0,3$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3093 (f) ; 2950 (f) ; 1734 (F) ; 1730 (F) ; 1680 (F) ; 1665 (F) ; 1239 (F).

3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-2-méthylsulfanyl-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (31i)

C₁₆H₁₈N₂O₄S
 MM = **334,39** g.mol⁻¹
 T°fus = 54 °C
 Solide jaune pâle
 Rdt = **76 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,06 (s, 3H, CH₃CO) ; 2,60 (s, 3H, SCH₃) ; 3,89 (dd, 2H, $J = 6,5$ Hz, $J = 4,8$ Hz, OCH₂^a) ; 4,29 (dd, 2H, $J = 6,5$ Hz, $J = 4,8$ Hz, OCH₂^b) ; 5,67 (s, 2H, NCH₂O) ; 7,35 – 7,44 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,63 – 7,65 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,97 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 14,7 (SCH₃) ; 20,7 (CH₃CO) ; 63,0 (OCH₂^b) ; 68,0 (OCH₂^a) ; 73,3 (NCH₂O) ; 122,1 (C⁵) ; 128,2 – 128,4 (CH_{ar}) ; 133,1 (C_{ar}) ; 149,8 (C⁶) ; 161,5 et 162,6 (C² et C⁴) ; 170,8 (CH₃CO).

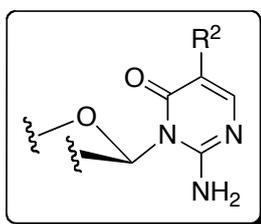
MS (EI) ; m/z : 334 (48) $[M]^+$; 219 (42) ; 218 (34) ; 116 (18) ; 91 (20) ; 87 (100) ; 43 (58).

MS (CI) ; m/z : 352 $[M + NH_4]^+$; 335 $[M + H]^+$.

HRMS (CI) ; m/z : calculée pour $C_{16}H_{19}N_2O_4S$ $[M + H]^+ = 335,1066$; mesurée = 335,1066 ; $\Delta = 0$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3087 (f) ; 2931 (f) ; 1764 (F) ; 1736 (F) ; 1663 (F) ; 1581 (f) ; 1501 (F) ; 1231 (F).

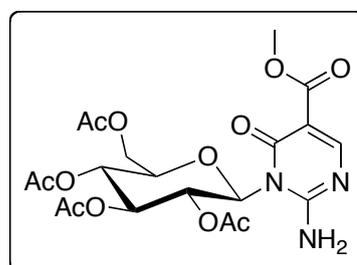
2-amino-3-glycosylpyrimidin-4(3H)-one (32)



Une solution du composé **31** (pour **32a**, **32b** et **32c**) ou du composé **33** (pour **32d**, **32e** et **32f**) (1 mmol) dans 50 mL de toluène est soumise, sous agitation, à un bullage d'ammoniac gazeux pendant 1 heure. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante sous atmosphère d'ammoniac pendant 48 heures (6 jours pour **32c**). Après dégazage du milieu réactionnel et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est repris par du dichlorométhane et filtré (pour **32b**, **32c**, **32e** et **32f**) ou purifié par chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 5/5 pour **32d** ; AE / DCM : 4/6 pour **32a**).

3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-2-amino-5-méthoxycarbonylpyrimidin-4(3H)-one (32a)

$C_{20}H_{25}N_3O_{12}$
 MM = 499,43 g.mol⁻¹
 T°fus = 125 – 127 °C
 Solide blanc
 Rdt **quantitatif**



¹H-RMN (CDCl₃) : 1,91, 2,00, 2,05 et 2,08 (4 s, 12H, CH₃CO) ; 3,81 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,02 – 4,06 (m, 1H, H⁵_{Glu}) ; 4,07 – 4,10 (m, 1H, H^{6a}_{Glu}) ; 4,37 (dd, 1H, J = 12,9 Hz, J = 4,8 Hz, H^{6b}_{Glu}) ; 5,19 (t, 1H, J = 9,6 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,42 (t, 1H, J = 9,6 Hz, H³_{Glu}) ; 5,72 (t, 1H, J = 9,6 Hz, H²_{Glu}) ; 6,66 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H¹_{Glu}) ; 6,70 (s-e, 2H, NH₂) ; 8,43 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,3, 20,6 et 20,8 (4 CH₃CO) ; 51,9 (CO₂CH₃) ; 61,6 (C⁶_{Glu}) ; 66,7 (C²_{Glu}) ; 67,7 (C⁴_{Glu}) ; 72,7 (C³_{Glu}) ; 75,8 (C⁵_{Glu}) ; 79,4 (C¹_{Glu}) ; 105,1 (C⁵) ; 157,8 et 158,2 (C² et C⁴) ; 162,3 (C⁶) ; 164,8 (CO₂CH₃) ; 169,6, 169,7, 169,9 et 170,5 (4 CH₃CO).

MS (CI) ; m/z : 500 [M + H]⁺.

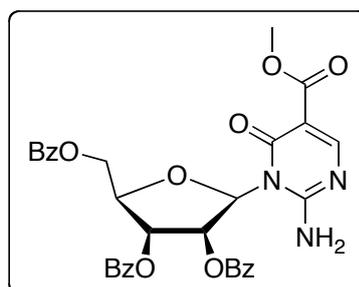
HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{20}H_{25}N_3NaO_{12}$ $[M + Na]^+$ = 522,1330 ; mesurée = 522,1333 ; Δ = 0,6 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3439 (F) ; 3219 (m) ; 2954 (f) ; 2851 (f) ; 1754 (F) ; 1704 (m) ; 1621 (m) ; 1574 (m) ; 1520 (m) ; 1489 (m) ; 1436 (f) ; 1369 (m) ; 1223 (F).

2-amino-3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-

5-méthoxycarbonylpyrimidin-4(3*H*)-one (32b)

$C_{32}H_{27}N_3O_{10}$
 MM = **613,57** g.mol⁻¹
 T°fus = 133 – 135 °C
 Solide blanc
 Rdt **quantitatif**



¹H-RMN (CDCl₃) : 3,80 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,69 – 4,72 (m, 1H, H^A_{Rib}) ; 4,78 (dd, 1H, $J = 12,3$ Hz, $J = 2,4$ Hz, H^{5a}_{Rib}) ; 4,87 (dd, 1H, $J = 12,3$ Hz, $J = 3,6$ Hz, H^{5b}_{Rib}) ; 5,95 (dd, 1H, $J = 6,9$ Hz, $J = 4,2$ Hz, H²_{Rib}) ; 6,11 (t, 1H, $J = 6,9$ Hz, H²_{Rib}) ; 6,20 (d, 1H, $J = 6,9$ Hz, H¹_{Rib}) ; 6,81 (d-e, 2H, NH₂) ; 7,31 – 7,47 et 7,49 – 7,58 (2 m, 9H, H_{ar}) ; 7,92 – 7,96 et 8,05 – 8,07 (m, 6H, H_{ar}) ; 8,23 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 51,8 (CO₂CH₃) ; 63,5 (C⁵_{Rib}) ; 70,1 (C²_{Rib}) ; 70,4 (C³_{Rib}) ; 81,2 (C⁴_{Rib}) ; 84,0 (C¹_{Rib}) ; 105,5 (C⁵) ; 128,3 (C_{ar}) ; 128,6 – 130,1 (CH_{ar}) ; 133,9 (CH_{ar}) ; 157,9 et 158,5 (C² et C⁴) ; 161,7 (C⁶) ; 164,7 – 166,1 (3 PhCO et CO₂CH₃).

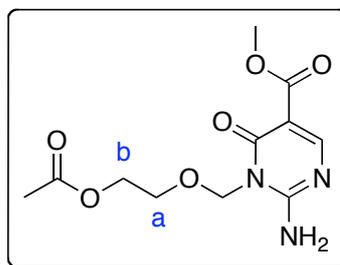
MS (CI) ; m/z : 614 $[M + H]^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{32}H_{27}N_3NaO_{10}$ $[M + Na]^+$ = 636,1589 ; mesurée = 636,1591 ; Δ = 0,3 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3431 (F) ; 3215 (m) ; 2951 (f) ; 1728 (F) ; 1635 (m) ; 1601 (m) ; 1574 (m) ; 1490 (m) ; 1451 (f) ; 1384 (f) ; 1315 (m) ; 1269 (F).

3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-2-amino-5-méthoxycarbonylpyrimidin-4(3*H*)-one (32c)

C₁₁H₁₅N₃O₆
 MM = **285,25** g.mol⁻¹
 T°fus = 143 – 145 °C
 Solide blanc
 Rdt = **67 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,04 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,80 – 3,90 (m, 2H, OCH₂^a) ; 3,84 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,20 (dd, 2H, *J* = 4,5 Hz, *J* = 4,2 Hz, OCH₂^b) ; 5,57 (s, 2H, NCH₂O) ; 6,89 (s-e, 2H, NH₂) ; 8,50 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,9 (CH₃CO) ; 52,0 (CO₂CH₃) ; 62,7 (OCH₂^b) ; 67,9 (OCH₂^a) ; 77,2 (NCH₂O) ; 105,6 (C⁵) ; 158,9 (C²) ; 159,2 (C⁴) ; 162,3 (C⁶) ; 165,2 (CO₂CH₃) ; 170,9 (CH₃CO).

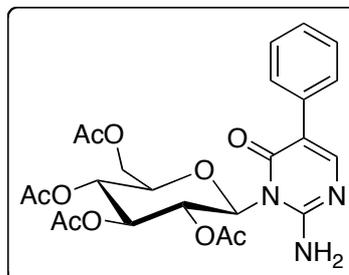
MS (EI) ; m/z : 285 (8) [M]⁺ ; 226 (8) ; 183 (17) ; 170 (34) ; 138 (77) ; 87 (89) ; 57 (25) ; 43 (100).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₁H₁₅N₃NaO₆ [M + Na]⁺ = 308,0853 ; mesurée = 308,0866 ; Δ = 4,2 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3411 (m) ; 3211 (m) ; 2988 (f) ; 2953 (f) ; 2908 (f) ; 1733 (F) ; 1707 (F) ; 1690 (m) ; 1669 (m) ; 1532 (m) ; 1499 (f) ; 1463 (f) ; 1379 (f) ; 1361 (f) ; 1293 (m).

3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-β-*D*-glucopyranosyl)-2-amino-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (32d)

C₂₄H₂₇N₃O₁₀
 MM = **517,49** g.mol⁻¹
 T°fus = 207 – 210 °C
 Solide blanc
 Rdt **quantitatif**



¹H-RMN (CDCl₃) : 1,90, 2,02, 2,06 et 2,10 (4s, 12H, CH₃CO) ; 4,04 (ddd, 1H, *J* = 9,6 Hz, *J* = 4,2 Hz, *J* = 2,1 Hz, H⁵_{Glu}) ; 4,14 (dd, 1H, *J* = 12,6 Hz, *J* = 2,1 Hz, H^{6a}_{Glu}) ; 4,39 (dd, 1H, *J* =

12,6 Hz, $J = 4,2$ Hz, H^{6b}_{Glu}); 5,22 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz, H^4_{Glu}); 5,44 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz, H^3_{Glu}); 5,87 (t, 1H, $J = 9,6$ Hz, H^2_{Glu}); 5,98 (s-e, 2H, NH_2); 6,72 (d, 1H, $J = 9,6$ Hz, H^1_{Glu}); 7,29 – 7,40 et 7,51 – 7,54 (m, 5H, H_{ar}); 7,76 (s, 1H, H^6).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 20,3, 20,7 et 20,8 (4 CH_3CO); 61,6 (C^6_{Glu}); 67,0 et 67,6 (C^2_{Glu} et C^4_{Glu}); 72,8 (C^3_{Glu}); 75,5 (C^5_{Glu}); 79,9 (C^1_{Glu}); 116,5 (C^5); 127,5 (CH_{ar}); 128,0 et 128,5 (CH_{ar}); 134,2 (C_{ar}); 153,2 (C^6); 154,4 (C^2); 160,7 (C^4); 169,6, 169,8 et 170,5 (4 CH_3CO).

MS (CI); m/z : 518 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (MALDI); m/z : calculée pour $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_{10}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 540,1589$; mesurée = 540,1586; $\Delta = 0,6$ ppm.

IR (pastille KBr); cm^{-1} : 3436 (m); 3343 (m); 3022 (f); 2964 (f); 1745 (F); 1673 (m); 1614 (m); 1572 (F); 1472 (f); 1326 (m); 1292 (F).

2-amino-3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (32e)

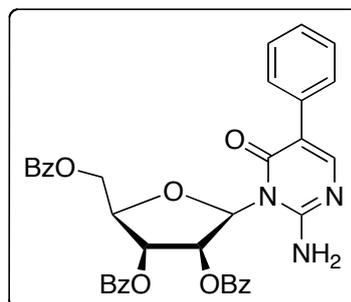
$\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_8$

MM = **631,63** g.mol $^{-1}$

T $^{\circ}$ fus = 190 $^{\circ}\text{C}$ (dégradation)

Solide blanc

Rdt **quantitatif**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3): 4,68 – 4,72 (m, 1H, H^4_{Rib}); 4,84 – 4,86 (m, 2H, H^5_{Rib}); 5,82 (s-e, 2H, NH_2); 6,00 (dd, 1H, $J = 6,6$ Hz, $J = 4,8$ Hz, H^3_{Rib}); 6,17 (t, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^2_{Rib}); 7,18 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^1_{Rib}); 7,29 – 7,37 et 7,48 – 7,61 (m, 15H, H_{ar}); 7,70 (s, 1H, H^6); 7,93 – 7,96 et 8,07 – 8,10 (m, 6H, H_{ar}).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3): 63,7 (C^5_{Rib}); 70,3 (C^3_{Rib}); 70,8 (C^2_{Rib}); 81,1 (C^4_{Rib}); 84,8 (C^1_{Rib}); 117,7 (C^5); 127,4 (CH_{ar}); 128,3 – 129,0 et 130,7 – 130,1 (CH_{ar} et C_{ar}); 133,9 (CH_{ar}); 134,3 (C_{ar}); 152,3 (C^6); 154,6 (C^2); 161,2 (C^4); 165,4, 165,7 et 166,2 (3 PhCO).

MS (CI); m/z : 632 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (MALDI); m/z : calculée pour $\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_8$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 654,1847$; mesurée = 654,1865; $\Delta = 2,8$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3427 (m) ; 3162 (m) ; 2956 (f) ; 1727 (F) ; 1680 (m) ; 1601 (m) ; 1526 (F) ; 1451 (m) ; 1316 (F) ; 1268 (m).

3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-2-amino-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (32f)

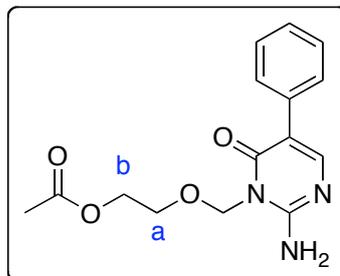
C₁₅H₁₇N₃O₄

MM = **303,31** g.mol⁻¹

T°fus = 125 – 128 °C

Solide blanc

Rdt = **62** %



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,06 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,87 (dd, 2H, *J* = 6,3 Hz, *J* = 4,8 Hz, OCH₂^a) ; 4,23 (dd, 2H, *J* = 6,3 Hz, *J* = 4,8 Hz, OCH₂^b) ; 5,63 (s, 2H, NCH₂O) ; 5,94 (s-e, 2H, NH₂) ; 7,29 – 7,41 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,56 – 7,59 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,80 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,9 (CH₃CO) ; 62,9 (OCH₂^b) ; 67,7 (OCH₂^a) ; 72,4 (NCH₂O) ; 117,1 (C⁵) ; 127,4 – 128,5 (CH_{ar}) ; 134,3 (C_{ar}) ; 152,6 (C⁶) ; 155,8 et 161,6 (C² et C⁴) ; 171,0 (CH₃CO).

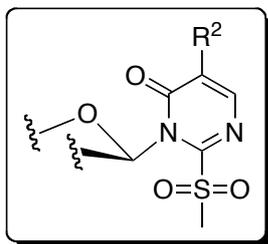
MS (CI) ; m/z : 304 [M + H]⁺.

MS (EI) ; m/z : 303 (5) [M]⁺ ; 187 (7) ; 117 (16) ; 116 (26) ; 87 (33) ; 43 (100).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₁₅H₁₇N₃NaO₄ [M + Na]⁺ = 326,1111 ; mesurée = 326,1123 ; Δ = 3,7 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3429 (F) ; 3064 (f) ; 2952 (f) ; 1740 (m) ; 1678 (F) ; 1637 (F) ; 1589 (m) ; 1484 (m) ; 1374 (f) ; 1291 (f).

3-glycosyl-2-méthylsulfonylpyrimidin-4(3H)-ones (33)

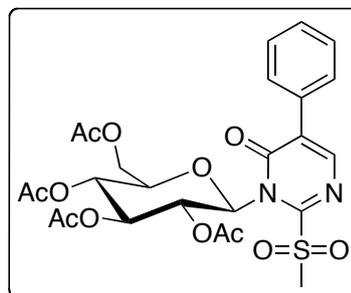


Le composé **31** (0,6 mmol ; 1,0 éq.) est solubilisé dans 20 mL d'une solution de DMDO dans l'acétone (0,075 M) (1,5 mmol ; 2,5 éq.) et le milieu est agité à température ambiante pendant 30 minutes. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le composé sulfonylé **33** est obtenu pur.

En raison de l'instabilité de ces composés, les mesures de point de fusion et d'absorption IR n'ont pas été effectuées.

3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-2-méthylsulfonyl-5-phénylpyrimidin-4(3H)-one (33a)

$C_{25}H_{28}N_2O_{12}S$
 MM = **580,56** g.mol⁻¹
 Solide blanc
 Rdt **quantitatif**



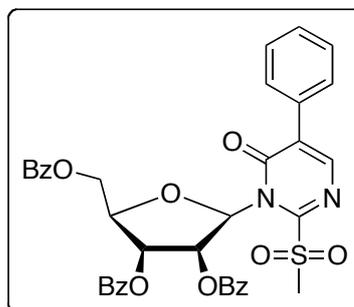
¹H-RMN (CDCl₃) : 1,96, 2,02, 2,04 et 2,06 (4s, 12H, CH₃CO) ; 3,44 (s, 3H, SO₂CH₃) ; 3,89 – 3,94 (m, 1H, H⁵_{Glu}) ; 4,24 et 4,25 (2 s, 2H, H⁶_{Glu}) ; 5,30 (t, 1H, J = 9,6 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,41 (t, 1H, J = 9,6 Hz, H³_{Glu}) ; 6,16 (s-e, 1H, H¹_{Glu}) ; 6,36 (t, 1H, J = 9,6 Hz, H²_{Glu}) ; 7,43 – 7,46 et 7,60 – 7,63 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,85 (s, 1H, H⁶).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,6, 20,7 et 20,9 (4 CH₃CO) ; 41,9 (SO₂CH₃) ; 61,8 (C⁶_{Glu}) ; 67,7 (C²_{Glu} et C⁴_{Glu}) ; 73,2 (C³_{Glu}) ; 75,0 (C⁵_{Glu}) ; 84,9 (C¹_{Glu}) ; 128,7 – 129,6 (CH_{ar} et C_{ar}) ; 131,7 (C⁵_{Pyr}) ; 145,6 (C⁶) ; 154,0 (C²) ; 159,5 (C⁴) ; 169,5, 170,1 et 170,8 (4 CH₃CO).

MS (CI) ; m/z : 598 [M + NH₄]⁺ ; 581 [M + H]⁺.

3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-2-méthylsulfonyl-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (33b)

C₃₇H₃₀N₂O₁₀S
 MM = **694,71** g.mol⁻¹
 Solide blanc
 Rdt **quantitatif**



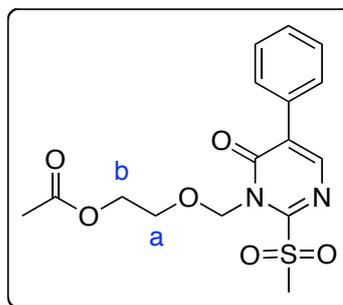
¹H-RMN (CDCl₃) : 3,45 (s, 3H, SO₂CH₃) ; 4,66 – 4,71 (m, 1H, H⁴_{Rib}) ; 4,66 – 4,71 (m, 2H, H⁵_{Rib}) ; 6,32 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 7,2 Hz, H³_{Rib}) ; 6,44 (dd, 1H, *J* = 7,2 Hz, *J* = 2,4 Hz, H²_{Rib}) ; 6,86 (d, 1H, *J* = 2,4 Hz, H¹_{Rib}) ; 7,23 – 7,66 (m, 14H, H_{ar}) ; 7,89 – 7,95 (m, 5H, H⁶ et H_{ar}) ; 8,06 – 8,09 (m, 2H, H_{ar}).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 41,5 (SO₂CH₃) ; 63,3 (C⁵_{Rib}) ; 70,8 (C³_{Rib}) ; 73,4 (C²_{Rib}) ; 80,6 (C⁴_{Rib}) ; 91,5 (C¹_{Rib}) ; 128,4 – 128,9 (CH_{ar}) ; 129,1 (C⁵) ; 129,7 – 130,1 (CH_{ar}) ; 131,5 – 131,7 (C_{ar}) ; 133,1 et 133,5 (CH_{ar}) ; 146,6 (C⁶) ; 154,1 (C²) ; 159,3 (C⁴) ; 165,2, 165,5 et 166,5 (3 PhCO).

MS (CI) ; m/z : 712 [M + NH₄]⁺ ; 695 [M + H]⁺.

3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-2-méthylsulfonyl-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one (33c)

C₁₆H₁₈N₂O₆S
 MM = **366,39** g.mol⁻¹
 Solide blanc
 Rdt **quantitatif**



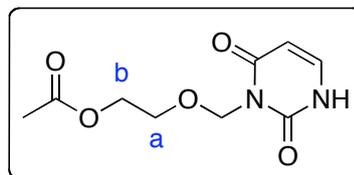
¹H-RMN (CDCl₃) : 2,05 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,46 (s, 3H, SO₂CH₃) ; 3,98 (dd, 2H, *J* = 6,3 Hz, *J* = 4,8 Hz, OCH₂^a) ; 4,24 (dd, 2H, *J* = 6,3 Hz, *J* = 4,8 Hz, OCH₂^b) ; 5,97 (s, 2H, NCH₂O) ; 7,45 – 7,47 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,64 – 7,67 (m, 2H, H_{ar}) ; 8,00 (s, 1H, H⁶).

MS (CI) ; m/z : 384 [M + NH₄]⁺ ; 367 [M + H]⁺.

3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-5-phénylpyrimidine-2,4(1*H*,3*H*)-dione (34)

Le composé **34** a été isolé après une réaction d'oxydation par le DMDO de la 2-méthylsulfanylpyrimidinone **31h** correspondante.

C₉H₁₂N₂O₅
MM = **228,20** g.mol⁻¹
T°fus = 172 – 175 °C
Solide blanc
Rdt = **23 %**



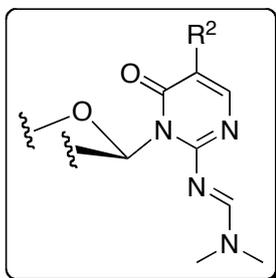
¹H-RMN (CDCl₃) : 2,04 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,91 (dd, 2H, *J* = 5,1 Hz, *J* = 4,7 Hz, OCH₂^a) ; 4,22 (dd, 2H, *J* = 5,1 Hz, *J* = 4,7 Hz, OCH₂^b) ; 5,55 (s, 2H, NCH₂O) ; 6,22 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz, H⁵) ; 7,82 (d, 1H, *J* = 6,7 Hz, H⁶) ; 10,57 (d, 1H, *J* = 5,7 Hz, NH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,1 (CH₃CO) ; 63,6 (OCH₂^b) ; 68,7 (OCH₂^a) ; 71,1 (NCH₂O) ; 114,6 (C⁵) ; 136,8 (C⁶) ; 153,1 (C²) ; 162,4 (C⁴) ; 171,3 (CH₃CO).

MS (EI) ; m/z : 229 (14) ; 228 (75) [M]⁺ ; 125 (100) ; 124 (58) ; 96 (77) ; 43 (53).

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3412 (F) ; 3006 (f) ; 2952 (f) ; 2926 (f) ; 1740 (m) ; 1713 (F) ; 1637 (F) ; 1508 (m) ; 1450 (m) ; 1386 (f) ; 1316 (m).

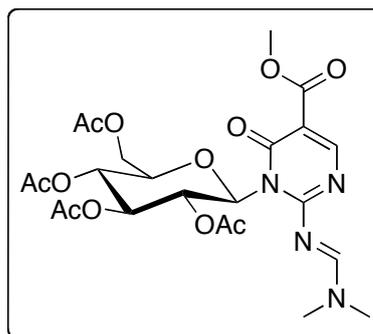
2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-3-glycosylpyrimidin-4(3*H*)-one (35)



Du diméthylacétal du *N,N*-diméthylformamide (DMF-DMA) (0,6 mmol ; 1,2 éq.) est ajouté à une solution de la glycosylaminopyrimidinone **32** (0,5 mmol ; 1,0 éq.) dans 30 mL de dichlorométhane. Le milieu réactionnel est agité au reflux pendant 3 heures pour **35a**, **35c**, **35d** et **35e**, 4 heures pour **35b**. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE pour **35a** et **35d** ; AE / EP : 7/3 pour **35e** ; AE / EP : 6/4 pour **35b** ; AE / EtOH : 9/1 pour **35c**).

3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-méthoxycarbonylpyrimidin-4(3*H*)-one (35a)

$C_{23}H_{30}N_4O_{12}$
 MM = **554,50** g.mol⁻¹
 T°fus = 89 – 91 °C
 Solide blanc
 Rdt = **98** %



¹H-RMN (CDCl₃) : 1,88, 1,98, 2,01 et 2,03 (4 s, 12H, CH₃CO) ; 3,26 et 3,31 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,84 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,86 – 3,90 (m, 1H, H⁵_{Glu}) ; 4,06 (dd, 1H, J = 10,5 Hz, J = 1,8 Hz, H^{6a}_{Glu}) ; 4,26 (dd, 1H, J = 12,4 Hz, J = 5,0 Hz, H^{6b}_{Glu}) ; 5,12 (t, 1H, J = 9,6 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,29 (t, 1H, J = 9,6 Hz, H³_{Glu}) ; 6,50 (t, 1H, J = 9,6 Hz, H²_{Glu}) ; 6,56 (d, 1H, J = 9,6 Hz, H¹_{Glu}) ; 8,47 (s, 1H, H⁶) ; 8,72 (s, 1H, N=CH).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 20,7 (4 CH_3CO) ; 36,3 et 42,0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 51,9 (CO_2CH_3) ; 62,3 (C^6_{Glu}) ; 68,2 (C^4_{Glu}) ; 68,9 (C^2_{Glu}) ; 74,3 (C^3_{Glu}) ; 74,8 (C^5_{Glu}) ; 78,8 (C^1_{Glu}) ; 107,5 (C^5) ; 159,3 ($\text{N}=\text{CH}$) ; 160,1 (C^2) ; 161,1 (C^6) ; 161,6 (C^4) ; 165,5 (CO_2CH_3) ; 169,8, 169,9 et 170,0 (4 CH_3CO).

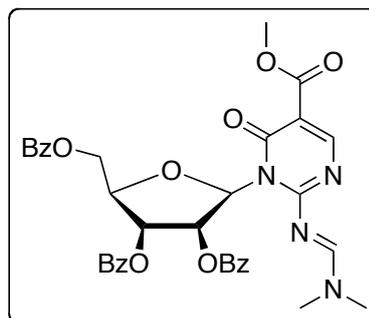
MS (CI) ; m/z : 555 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{NaO}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 577,1752 ; mesurée = 577,1739 ; Δ = 2,3 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2953 (f) ; 2854 (f) ; 1753 (F) ; 1701 (m) ; 1636 (m) ; 1481 (F) ; 1379 (m) ; 1229 (F) ; 1036 (m).

**3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-
2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-méthoxycarbonylpyrimidin-
4(3*H*)-one (35b)**

$\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_{10}$
MM = 668,65 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^{\circ}\text{fus}$ = 133 – 135 $^{\circ}\text{C}$
Solide blanc
Rdt = 96 %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 3,06 et 3,18 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,87 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 4,69 – 4,80 (m, 3H, H^4_{Rib} et 2 H^5_{Rib}) ; 6,25 – 6,35 (m, 2H, H^2_{Rib} et H^3_{Rib}) ; 7,13 (s, 1H, H^1_{Rib}) ; 7,27 – 7,37 (m, 6H, H_{ar}) ; 7,47 – 7,52 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,87 – 7,93 et 8,02 – 8,04 (m, 6H, H_{ar}) ; 8,52 (s, 1H, H^6) ; 8,71 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 36,0 et 42,0 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 51,9 (CO_2CH_3) ; 64,6 (C^5_{Rib}) ; 71,9 (C^2_{Rib}) ; 74,4 (C^3_{Rib}) ; 79,4 (C^4_{Rib}) ; 89,2 (C^1_{Rib}) ; 109,0 (C^5) ; 128,4 (CH_{ar}) ; 129,2 et 129,5 (C_{ar}) ; 129,8 – 129,9 et 133,1 – 133,4 (CH_{ar}) ; 159,6 (C^2) ; 159,8 ($\text{N}=\text{CH}$) ; 160,7 (C^6) ; 161,6 (C^4) ; 165,1 – 166,5 (3 PhCO et CO_2CH_3).

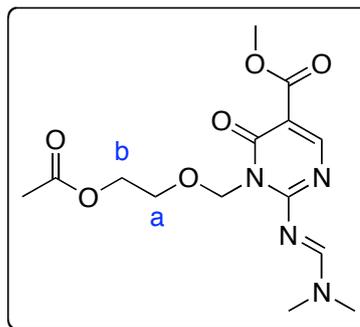
MS (CI) ; m/z : 669 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{NaO}_{10}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 691,2011 ; mesurée = 691,1994 ; Δ = 2,5 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3062 (f) ; 2948 (f) ; 1727 (F) ; 1699 (m) ; 1634 (m) ; 1567 (f) ; 1480 (F) ; 1386 (m) ; 1279 (F).

3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-méthoxycarbonylpyrimidin-4(3*H*)-one (35c)

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$
 MM = **340,33** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T^{\circ}\text{fus} = 104 - 106$ °C
 Solide blanc
 Rdt **quantitatif**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,02 (s, 3H, CH_3CO) ; 3,18 et 3,23 (2 s, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,84 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 3,89 (dd, 2H, $J = 4,9$ Hz, $J = 4,6$ Hz, OCH_2^{a}) ; 4,16 (dd, 2H, $J = 4,9$ Hz, $J = 4,6$ Hz, OCH_2^{b}) ; 5,74 (s, 2H, NCH_2O) ; 8,51 (s, 1H, H^6) ; 8,73 (s, 1H, $\text{N}=\text{CH}$).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 21,0 (CH_3CO) ; 35,8 et 41,8 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 51,9 (CO_2CH_3) ; 63,6 (OCH_2^{b}) ; 68,5 (OCH_2^{a}) ; 71,7 (NCH_2O) ; 108,3 (C^5) ; 159,6 ($\text{N}=\text{CH}$) ; 160,6 (C^2) ; 160,9 (C^6) ; 162,1 (C^4) ; 165,7 (CO_2CH_3) ; 171,0 (CH_3CO).

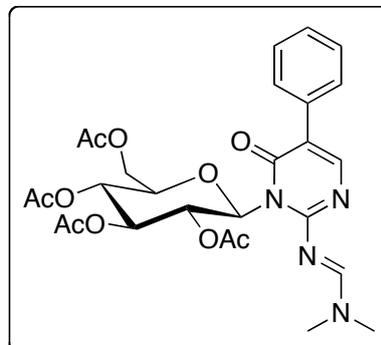
MS (EI) ; m/z : 340 (5) $[\text{M}]^+$; 237 (9) ; 225 (37) ; 193 (53) ; 150 (11) ; 98 (26) ; 87 (23) ; 43 (100).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{NaO}_6$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 363,1275$; mesurée = 363,1277 ; $\Delta = 0,6$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3021 (f) ; 2982 (f) ; 2942 (f) ; 1728 (F) ; 1694 (F) ; 1675 (m) ; 1622 (m) ; 1570 (m) ; 1488 (F) ; 1440 (m) ; 1381 (m) ; 1278 (m) ; 1261 (f).

**3-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-
2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one
(35d)**

C₂₇H₃₂N₄O₁₀
 MM = **572,56** g.mol⁻¹
 T°fus = 138 – 140 °C
 Solide blanc
 Rdt = **91 %**



NB : présence de 2 isomères dans un rapport majoritaire / minoritaire : 85 / 15

¹H-RMN (CDCl₃) : 1,89, 2,00, 2,03 et 2,05 (4s, 12H, CH₃CO) ; 3,22 et 3,28 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 3,92 (ddd, 1H, *J* = 9,6 Hz, *J* = 4,5 Hz, *J* = 1,8 Hz, H⁵_{Glu}) ; 4,11 (dd, 1H, *J* = 12,6 Hz, *J* = 1,8 Hz, H^{6a}_{Glu}) ; 4,32 (dd, 1H, *J* = 12,6 Hz, *J* = 4,5 Hz, H^{6b}_{Glu}) ; 5,18 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,33 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, H³_{Glu}) ; 5,57 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, H²_{Glu}) ; 6,64 (d, 1H, *J* = 9,6 Hz, H¹_{Glu}) ; 7,28 – 7,40 et 7,58 – 7,61 (m, 5H, H_{ar}) ; 7,82 (s, 1H, H⁶) ; 8,68 (s, 1H, N=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,6 et 20,8 (4 CH₃CO) ; 35,9 et 41,5 (N(CH₃)₂) ; 62,2 (C⁶_{Glu}) ; 68,0 (C²_{Glu}) ; 69,3 (C⁴_{Glu}) ; 74,2 (C³_{Glu}) ; 74,6 (C⁵_{Glu}) ; 79,3 (C¹_{Glu}) ; 118,7 (C⁵) ; 127,4 (CH_{ar}) ; 128,2 et 128,3 (CH_{ar}) ; 134,6 (C_{ar}) ; 152,0 (C⁶) ; 157,6 (N=CH) ; 158,1 (C²) ; 162,3 (C⁴) ; 169,8 – 170,6 (4 CH₃CO).

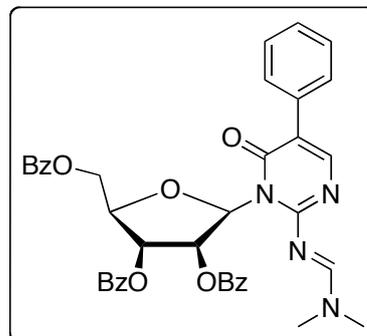
MS (CI) ; *m/z* : 573 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₂₇H₃₂N₄NaO₁₀ [M + Na]⁺ = 595,2011 ; mesurée = 595,2027 ; Δ = 2,7 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3024 (f) ; 2951 (f) ; 1760 (F) ; 1751 (F) ; 1629 (F) ; 1582 (f) ; 1493 (F) ; 1458 (m) ; 1367 (m) ; 1297 (f).

**3-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-
2-[(*N,N*-diméthylaminométhylène)amino]-5-phénylpyrimidin-4(3*H*)-one
(35e)**

C₃₉H₃₄N₄O₈
 MM = **686,71** g.mol⁻¹
 T°fus = 114 – 116 °C
 Solide blanc
 Rdt = **96 %**



NB : présence de 2 isomères dans un rapport majoritaire / minoritaire : 90 / 10

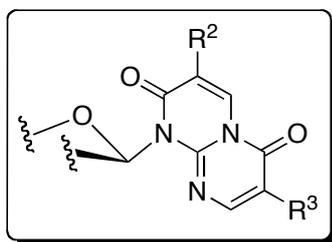
¹H-RMN (CDCl₃) : 3,03 et 3,13 (2 s, 6H, N(CH₃)₂) ; 4,73 – 4,84 (m, 3H, H⁴_{Rib} et H⁵_{Rib}) ; 6,41 (s-e, 2H, H²_{Rib} et H³_{Rib}) ; 7,27 – 7,52 (m, 14H, H¹_{Rib} et H_{ar}) ; 7,65 – 7,68 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,85 (s, 1H, H⁶) ; 7,92 – 7,95 et 8,07 – 8,10 (m, 5H, H_{ar}) ; 8,58 (s, 1H, N=CH).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 35,5 et 41,7 (N(CH₃)₂) ; 64,2 (C⁵_{Rib}) ; 71,7 (C³_{Rib}) ; 74,8 (C²_{Rib}) ; 79,7 (C⁴_{Rib}) ; 90,3 (C¹_{Rib}) ; 120,6 (C⁵) ; 127,3 (CH_{ar}) ; 128,3 – 128,4 (CH_{ar}) ; 129,2 (C_{ar}) ; 129,7 – 130,0 et 132,0 – 133,0 (CH_{ar}) ; 134,5 (C_{ar}) ; 151,4 (C⁶) ; 158,1 (N=CH et C²) ; 161,7 (C⁴) ; 165,1, 165,4 et 166,5 (3 PhCO).

MS (CI) ; m/z : 687 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₃₉H₃₄N₄NaO₈ [M + Na]⁺ = 709,2269 ; mesurée = 709,2261 ; Δ = 1,1 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3066 (f) ; 2983 (f) ; 1732 (F) ; 1718 (F) ; 1630 (F) ; 1583 (f) ; 1485 (F) ; 1450 (m) ; 1377 (F) ; 1315 (m) ; 1276 (F).

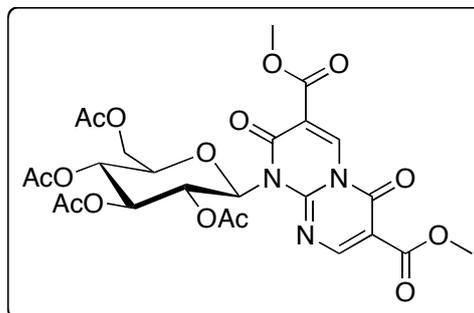
1-glycosyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-diones (36)

Pour les composés 36a-i : Du chlorure d'acide (0,45 mmol ; 3,0 éq.) (chlorure d'acétyle, chlorure de méthoxyacétyle, ou chlorure de méthylmalonyle) est ajouté à une solution de la glycosylformamidine **35** (0,15 mmol ; 1,0 éq.) dans 15 mL de dichlorométhane, puis de la triéthylamine (0,45 mmol ; 3,0 éq.) est additionnée goutte-à-goutte au milieu réactionnel à 0 °C. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, du chlorure d'acide (0,45 mmol ; 3,0 éq.) puis de la triéthylamine (0,45 mmol ; 3,0 éq.) sont de nouveau additionnés à 0 °C et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 à 6 heures (1 heure pour **36a**, **36b**, **36c**, **36d**, **36e**, **36g**, **36h** et **36i** ; 6 heures pour **36f**). Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 7/3 pour **36g** ; AE / EP : 6/4 pour **36a** ; AE / EP : 5/5 pour **36h** ; AE / EP : 4/6 pour **36b**, **36c**, **36d** ; AE / EP : 3/7 pour **36e**, **36f** et **36i**).

Pour les composés 36k,l et 36n,o : Du chlorure d'acide (0,45 mmol ; 3,0 éq.) (chlorure d'acétyle, chlorure de méthoxyacétyle, ou chlorure de méthylmalonyle) est ajouté à une solution de la glycosylformamidine **35** (0,15 mmol ; 1,0 éq.) dans 15 mL de dichlorométhane. De la triéthylamine (0,45 mmol ; 3,0 éq.) est additionnée goutte-à-goutte à 0 °C et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 à 4 heures (3 heures pour **36k**, **36l** et **36o** ; 4 heures pour **36n**). Le solvant est évaporé sous pression réduite, le résidu obtenu est repris par le minimum de dichlorométhane ; la phase organique est lavée par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (AE / EP : 5/5 pour **36l** ; AE / EP : 3/7 pour **36o** ; AE / EP : 2/8 pour **36n** ; AE / DCM : 2/8 pour **36k**).

1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-3,7-diméthoxycarbonyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36a)

$C_{25}H_{27}N_3O_{15}$
 MM = **609,49** g.mol⁻¹
 T°fus = 197 – 199 °C
 Solide blanc
 Rdt = **80** %



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (70 %) : 1,90, 2,03 et 2,05 (4 s, 12H, CH₃CO) ; 3,87 – 3,92 (m, 1H, H⁵_{Glu}) ; 3,92 et 3,94 (2 s, 6H, 2 CO₂CH₃) ; 4,18 – 4,21 (m, 2H, 2 H⁶_{Glu}) ; 5,22 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,38 (t, 1H, *J* = 9,6 Hz, H³_{Glu}) ; 6,34 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, H¹_{Glu}) ; 6,43 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz, H²_{Glu}) ; 8,81 (s, 1H, H⁸) ; 9,38 (s, 1H, H⁴).

Isomère minoritaire (30 %, données sélectionnées) : 6,15 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz, H²_{Glu}) ; 6,72 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, H¹_{Glu}) ; 8,69 (s, 1H, H⁸) ; 9,34 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 20,6 – 20,8 (4 CH₃CO) ; 52,6 et 53,3 (2 CO₂CH₃) ; 61,9 (C⁶_{Glu}) ; 67,7 (C⁴_{Glu}) ; 68,7 (C²_{Glu}) ; 73,4 (C³_{Glu}) ; 75,1 (C⁵_{Glu}) ; 80,6 (C¹_{Glu}) ; 109,3 et 112,1 (C³ et C⁷) ; 139,5 (C⁴) ; 149,7, 153,4 et 155,8 (C², C⁶ et C^{9a}) ; 160,5 (C⁸) ; 161,3 et 163,3 (2 CO₂CH₃) ; 169,3 – 170,4 (4 CH₃CO).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 60,5 (C⁶_{Glu}) ; 73,2 (C³_{Glu}) ; 82,5 (C¹_{Glu}) ; 138,4 (C⁴).

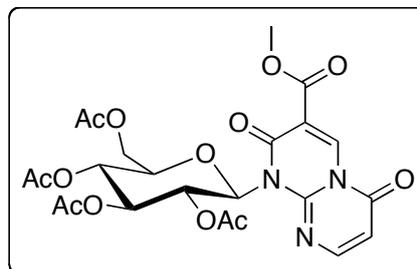
MS (CI) ; *m/z* : 627 [M + NH₄]⁺ ; 610 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₂₅H₂₇N₃NaO₁₅ [M + Na]⁺ = 632,1334 ; mesurée = 632,1334 ; Δ = 0,6 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 2955 (f) ; 2924 (f) ; 2853 (f) ; 1759 (F) ; 1582 (f) ; 1516 (F) ; 1371 (m) ; 1229 (F) ; 1036 (m).

**1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-3-méthoxycarbonyl-
1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36b)**

$C_{23}H_{25}N_3O_{13}$
MM = **551,46** g.mol⁻¹
T°fus = 171 – 173 °C
Solide blanc
Rdt = **86 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (69 %) : 1,88, 2,00, 2,03 et 2,05 (4 s, 12H, CH₃CO) ; 3,85 – 3,90 (m, 1H, H⁵_{Glu}) ; 3,92 (s, 3H, OCH₃) ; 4,16 – 4,20 (m, 2H, 2 H⁶_{Glu}) ; 5,22 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,35 (t, 1H, *J* = 9,3 Hz, H³_{Glu}) ; 6,27 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, H⁷) ; 6,34 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, H¹_{Glu}) ; 6,49 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz, H²_{Glu}) ; 7,94 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, H⁸) ; 9,29 (s, 1H, H⁴).

Isomère minoritaire (31 %, données sélectionnées) : 3,93 (s, 3H, OCH₃) ; 6,66 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, H¹_{Glu}) ; 7,84 (d, 1H, *J* = 6,9 Hz, H⁸) ; 9,26 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 20,6, 20,7 et 20,8 (4 CH₃CO) ; 53,1 (CO₂CH₃) ; 62,0 (C⁶_{Glu}) ; 68,0 (C⁴_{Glu}) ; 68,4 (C²_{Glu}) ; 73,7 (C³_{Glu}) ; 75,0 (C⁵_{Glu}) ; 80,4 (C¹_{Glu}) ; 107,6 (C⁷) ; 111,4 (C³) ; 139,5 (C⁴) ; 149,2 (C^{9a}) ; 154,9 (C⁸) ; 156,3 et 156,6 (C² et C⁶) ; 161,6 (CO₂CH₃) ; 169,3 – 170,0 (4 CH₃CO).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 73,4 (C³_{Glu}) ; 74,9 (C⁵_{Glu}) ; 82,2 (C¹_{Glu}) ; 107,1 (C⁷) ; 113,5 (C³) ; 138,5 (C⁴) ; 154,0 (C^{9a}) ; 154,3 (C⁸) ; 161,8 (CO₂CH₃).

MS (CI) ; *m/z* : 569 [M + NH₄]⁺ ; 552 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₂₃H₂₅N₃NaO₁₃ [M + Na]⁺ = 574,1280 ; mesurée = 574,1264 ; Δ = 2,8 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3084 (f) ; 2957 (f) ; 2854 (f) ; 1753 (F) ; 1646 (m) ; 1522 (F) ; 1369 (m) ; 1234 (F) ; 1036 (m).

**1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-7-méthoxy-
3-méthoxycarbonyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36c)**

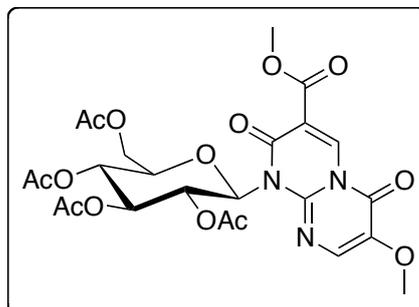
$C_{24}H_{27}N_3O_{14}$

MM = **581,48** g.mol⁻¹

T°fus = 191 – 194 °C

Solide jaune

Rdt = **76 %**



¹H-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire (74 %) : 1,88, 2,00, 2,04 et 2,05 (4 s, 12H, CH₃CO) ; 3,86 – 3,90 (m, 1H, H⁵_{Glu}) ; 3,89 (s, 3H, OCH₃) ; 3,91 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,15 – 4,19 (m, 2H, 2 H⁶_{Glu}) ; 5,20 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,35 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz, H³_{Glu}) ; 6,32 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, H¹_{Glu}) ; 6,50 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz, H²_{Glu}) ; 7,54 (s, 1H, H⁸) ; 9,26 (s, 1H, H⁴).

Isomère minoritaire (26 %, données sélectionnées) : 6,20 (t, 1H, *J* = 9,2 Hz, H²_{Glu}) ; 6,58 (d, 1H, *J* = 9,3 Hz, H¹_{Glu}) ; 7,43 (s, 1H, H⁸) ; 9,22 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 20,6, 20,7, 20,9 et 21,1 (4 CH₃CO) ; 53,1 (CO₂CH₃) ; 57,2 (OCH₃) ; 62,2 (C⁶_{Glu}) ; 68,1 (C⁴_{Glu}) ; 68,3 (C²_{Glu}) ; 73,8 (C³_{Glu}) ; 74,9 (C⁵_{Glu}) ; 80,2 (C¹_{Glu}) ; 111,3 (C³) ; 130,3 (C⁸) ; 139,3 (C⁴) ; 141,2 (C⁷) ; 153,6, 156,3 et 161,7 (C², C⁶ et C^{9a}) ; 169,7 – 170,3 (4 CH₃CO et CO₂CH₃).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 53,5 (CO₂CH₃) ; 57,3 (OCH₃) ; 62,0 (C⁶_{Glu}) ; 68,7 (C⁴_{Glu}) ; 69,4 (C²_{Glu}) ; 73,6 (C³_{Glu}) ; 74,8 (C⁵_{Glu}) ; 82,0 (C¹_{Glu}) ; 113,4 (C³) ; 138,3 (C⁴) ; 140,8 (C⁷) ; 153,5, 154,9 et 161,8 (C², C⁶ et C^{9a}).

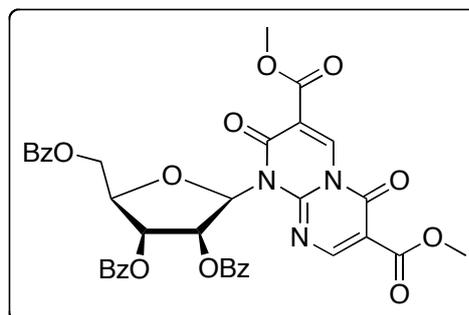
MS (CI) ; m/z : 599 [M + NH₄]⁺ ; 582 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₂₄H₂₇N₃NaO₁₄ [M + Na]⁺ = 604,1385 ; mesurée = 604,1371 ; Δ = 2,3 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3050 (f) ; 2957 (f) ; 2852 (f) ; 1749 (F) ; 1729 (F) ; 1598 (m) ; 1415 (f) ; 1366 (f) ; 1267 (F) ; 1036 (m).

**1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-3,7-diméthoxycarbonyl-
1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36d)**

$C_{37}H_{29}N_3O_{13}$
MM = **723,64** g.mol⁻¹
T°fus = 143 – 145 °C
Solide blanc
Rdt = **92 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 3,89 et 3,94 (2 s, 6H, 2 CO₂CH₃) ; 4,64 (dd, 1H, *J* = 11,3 Hz, *J* = 5,5 Hz, *H*^{5a}_{Rib}) ; 4,75 – 4,84 (m, 2H, *H*⁴_{Rib} et *H*^{5b}_{Rib}) ; 6,17 – 6,22 (m, 2H, *H*²_{Rib} et *H*³_{Rib}) ; 7,07 (s-e, 1H, *H*¹_{Rib}) ; 7,28 – 7,39 et 7,47 – 7,58 (m, 9H, *H*_{ar}) ; 7,82 – 8,05 (m, 6H, *H*_{ar}) ; 8,67 (s, 1H, *H*⁸) ; 9,39 (s, 1H, *H*⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 52,4 et 53,1 (2 CO₂CH₃) ; 63,4 (*C*⁵_{Rib}) ; 70,9 (*C*³_{Rib}) ; 73,5 (*C*²_{Rib}) ; 79,5 (*C*⁴_{Rib}) ; 88,8 (*C*¹_{Rib}) ; 108,7 (*C*⁷) ; 113,3 (*C*³) ; 128,3 (CH_{ar}) ; 128,7, 128,8 et 129,5 (*C*_{ar}) ; 129,8 et 133,1 – 133,6 (CH_{ar}) ; 138,8 (*C*⁸) ; 153,2 et 155,6 (*C*² et *C*⁶) ; 160,2 (*C*⁴) ; 161,2 et 163,1 (CO₂CH₃ et *C*^{9a}) ; 165,2 – 166,2 (3 PhCO).

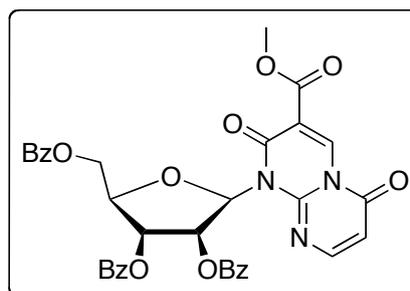
MS (CI) ; m/z : 724 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₃₇H₂₉N₃NaO₁₃ [M + Na]⁺ = 746,1593 ; mesurée = 746,1593 ; Δ = 0 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3064 (f) ; 2955 (f) ; 1763 (F) ; 1730 (F) ; 1602 (f) ; 1517 (F) ; 1452 (m) ; 1375 (f) ; 1316 (m).

**1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-3-méthoxycarbonyl-
1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36e)**

$C_{35}H_{27}N_3O_{11}$
MM = **665,60** g.mol⁻¹
T°fus = 136 – 138 °C
Solide blanc
Rdt = **87 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 3,94 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 4,64 (dd, 1H, $J = 11,4$ Hz, $J = 5,4$ Hz, H^{5a}_{Rib}) ; 4,73 – 4,85 (m, 2H, H^4_{Rib} et H^{5b}_{Rib}) ; 6,20 – 6,30 (m, 2H, H^2_{Rib} et H^3_{Rib}) ; 6,25 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, H^7) ; 7,09 (s-e, 1H, H^1_{Rib}) ; 7,28 – 7,40 (m, 6H, H_{ar}) ; 7,48 – 7,57 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,85 (d, 1H, $J = 6,8$ Hz, H^8) ; 7,86 – 8,06 (m, 6H, H_{ar}) ; 9,34 (s, 1H, H^4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 53,0 (CO_2CH_3) ; 63,7 (C^5_{Rib}) ; 71,2 (C^3_{Rib}) ; 73,6 (C^2_{Rib}) ; 79,5 (C^4_{Rib}) ; 88,5 (C^1_{Rib}) ; 107,1 (C^7) ; 112,6 (C^3) ; 128,4 (CH_{ar}) ; 128,9 et 129,6 (C_{ar}) ; 129,8 (CH_{ar}) ; 133,2 et 133,6 (CH_{ar}) ; 138,9 (C^8) ; 154,1 (C^4) ; 155,5 et 156,6 (C^2 et C^6) ; 161,5 (C^{9a}) ; 165,2 – 166,3 (3 PhCO et CO_2CH_3).

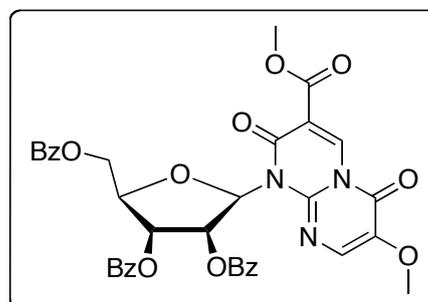
MS (CI) ; m/z : 666 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$; 665 [M] $^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{35}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_{11}$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 688,1538 ; mesurée = 688,1540 ; $\Delta = 0,3$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3070 (f) ; 2955 (f) ; 1761 (m) ; 1726 (F) ; 1601 (f) ; 1526 (m) ; 1451 (f) ; 1363 (f) ; 1316 (f).

1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7-méthoxy-3-méthoxycarbonyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36f)

$\text{C}_{36}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_{12}$
 MM = **695,63** $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T $^{\circ}$ fus = 151 – 153 $^{\circ}\text{C}$
 Solide jaune
 Rdt = **75 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 3,82 (s, 3H, OCH_3) ; 3,94 (s, 3H, CO_2CH_3) ; 4,64 (dd, 1H, $J = 11,4$ Hz, $J = 5,1$ Hz, H^{5a}_{Rib}) ; 4,71 – 4,81 (m, 2H, H^4_{Rib} et H^{5b}_{Rib}) ; 6,13 – 6,33 (m, 2H, H^2_{Rib} et H^3_{Rib}) ; 7,00 (s-e, 1H, H^1_{Rib}) ; 7,31 – 7,41 (m, 7H, H_{ar} et H^8) ; 7,49 – 7,57 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,86 – 8,05 (m, 6H, H_{ar}) ; 9,32 (s, 1H, H^4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 53,1 (CO_2CH_3) ; 57,2 (OCH_3) ; 63,7 (C^5_{Rib}) ; 71,1 (C^3_{Rib}) ; 73,5 (C^2_{Rib}) ; 79,3 (C^4_{Rib}) ; 88,4 (C^1_{Rib}) ; 112,4 (C^3) ; 128,5 – 129,8 (CH_{ar} et C_{ar}) ; 133,3 (C^8) ; 133,7 (CH_{ar}) ; 138,7 (C^4) ; 140,9 (C^7) ; 153,5 et 155,5 (C^2 et C^6) ; 161,2 (C^{9a}) ; 165,4 – 166,3 (3 PhCO et CO_2CH_3).

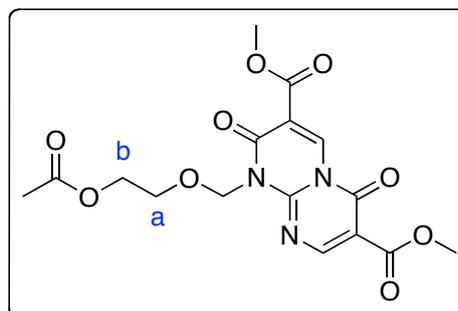
MS (ESI^+) ; m/z : 718 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$; 696 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{36}H_{29}N_3NaO_{12}$ $[M + Na]^+ = 718,1643$; mesurée = 718,1659 ; $\Delta = 2,2$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3069 (f) ; 2954 (f) ; 1758 (m) ; 1725 (F) ; 1600 (m) ; 1560 (m) ; 1492 (f) ; 1451 (m) ; 1364 (f) ; 1316 (m).

**3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-3,7-diméthoxycarbonyl-
1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36g)**

$C_{16}H_{17}N_3O_9$
MM = **395,32** g.mol⁻¹
T°fus = 156 – 157 °C
Solide jaune pâle
Rdt = **87 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 1,98 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,85 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 3,86 – 3,90 (m, 2H, OCH₂^a) ; 3,91 (s, 3H, CO₂CH₃) ; 4,14 (dd, 2H, $J = 4,8$ Hz, $J = 4,5$ Hz, OCH₂^b) ; 5,81 (s, 2H, NCH₂O) ; 8,71 (s, 1H, H⁸) ; 9,34 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 20,8 (CH₃CO) ; 52,4 et 53,2 (2 CO₂CH₃) ; 63,1 (OCH₂^b) ; 69,3 (OCH₂^a) ; 72,7 (NCH₂O) ; 108,3 (C⁷) ; 113,3 (C³) ; 138,8 (C⁴) ; 151,0, 153,4 et 156,0 (C², C⁶ et C^{9a}) ; 161,2 (C⁸) ; 161,4 et 163,3 (2 CO₂CH₃) ; 170,8 (CH₃CO).

MS (CI) ; m/z : 413 $[M + NH_4]^+$; 396 $[M + H]^+$.

MS (EI) ; m/z : 396 (9) ; 395 (5) $[M]^+$; 336 (19) ; 308 (33) ; 292 (64) ; 248 (58) ; 87 (100) ; 43 (67).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{16}H_{17}N_3NaO_9$ $[M + Na]^+ = 418,0857$; mesurée = 418,0857 ; $\Delta = 0,5$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3059 (f) ; 2957 (f) ; 1760 (F) ; 1735 (F) ; 1646 (f) ; 1515 (F) ; 1457 (m) ; 1360 (f) ; 1285 (m).

**3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-3-méthoxycarbonyl-
1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36h)**

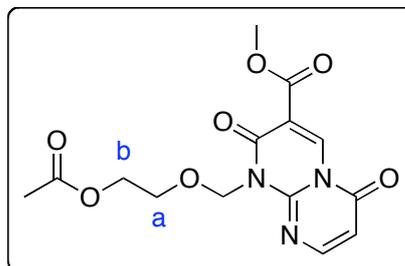
C₁₄H₁₅N₃O₇

MM = **337,28** g.mol⁻¹

T°fus = 162 – 164 °C

Solide jaune

Rdt = **97 %**



¹H-RMN (CDCl₃) : 2,04 (s, 3H, CH₃CO) ; 3,92 – 3,95 (m, 5H, OCH₂^a et CO₂CH₃) ; 4,21 (dd, 2H, *J* = 4,8 Hz, *J* = 4,5 Hz, OCH₂^b) ; 5,82 (s, 2H, NCH₂O) ; 6,26 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, H⁷) ; 7,95 (d, 1H, *J* = 6,6 Hz, H⁸) ; 9,37 (s, 1H, H⁴).

¹³C-RMN (CDCl₃) : 21,0 (CH₃CO) ; 53,2 (CO₂CH₃) ; 63,4 (OCH₂^b) ; 69,3 (OCH₂^a) ; 72,5 (NCH₂O) ; 106,9 (C⁷) ; 112,6 (C³) ; 139,0 (C⁴) ; 148,6 (C^{9a}) ; 155,2 (C⁸) ; 156,6 et 158,6 (C² et C⁶) ; 161,8 (CO₂CH₃) ; 171,0 (CH₃CO).

MS (CI) ; *m/z* : 355 [M + NH₄]⁺ ; 338 [M + H]⁺.

MS (EI) ; *m/z* : 338 (19) [M + H]⁺ ; 278 (27) ; 249 (35) ; 234 (71) ; 222 (48) ; 190 (58) ; 87 (100) ; 43 (73).

HRMS (MALDI) ; *m/z* : calculée pour C₁₄H₁₅N₃NaO₇ [M + Na]⁺ = 360,0802 ; mesurée = 360,0809 ; Δ = 1,9 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3065 (f) ; 2956 (f) ; 1731 (F) ; 1641 (f) ; 1522 (m) ; 1483 (m) ; 1380 (f) ; 1318 (f) ; 1289 (m).

**3-[(2-*O*-acétoxyéthoxy)méthyl]-7-méthoxy-3-méthoxycarbonyl-
1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36i)**

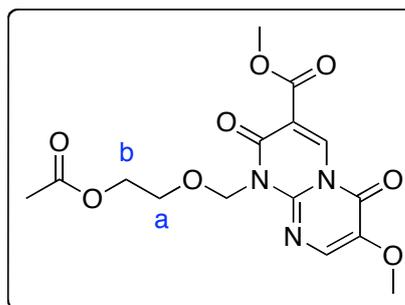
C₁₅H₁₇N₃O₈

MM = **367,31** g.mol⁻¹

T°fus = 178 – 180 °C

Solide jaune

Rdt = **85 %**



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3) : 2,05 (s, 3H, CH_3CO) ; 3,88 – 3,95 (m, 8H, OCH_2^{a} , OCH_3 et CO_2CH_3) ; 4,21 (dd, 2H, $J = 4,8$ Hz, $J = 4,5$ Hz, OCH_2^{b}) ; 5,79 (s, 2H, NCH_2O) ; 7,54 (s, 1H, H^8) ; 9,34 (s, 1H, H^4).

$^{13}\text{C-RMN}$ (CDCl_3) : 21,0 (CH_3CO) ; 53,1 (CO_2CH_3) ; 57,3 (OCH_3) ; 63,3 (OCH_2^{b}) ; 69,1 (OCH_2^{a}) ; 72,2 (NCH_2O) ; 112,4 (C^3) ; 131,4 (C^8) ; 138,7 (C^4) ; 140,7 et 141,3 (C^3 et $\text{C}^{9\text{a}}$) ; 153,6 et 156,4 (C^2 et C^6) ; 161,8 (CO_2CH_3) ; 171,0 (CH_3CO).

MS (CI) ; m/z : 385 [$\text{M} + \text{NH}_4$] $^+$; 368 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

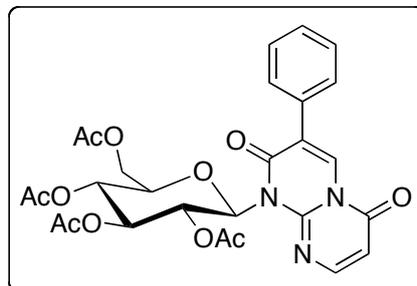
MS (EI) ; m/z : 367 (10) [M] $^+$; 264 (17) ; 251 (43) ; 87 (100) ; 43 (56).

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{NaO}_8$ [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$ = 390,0908 ; mesurée = 390,0912 ; $\Delta = 1,0$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3077 (f) ; 2956 (f) ; 1729 (F) ; 1635 (f) ; 1598 (F) ; 1520 (f) ; 1434 (m) ; 1383 (m) ; 1293 (F).

1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- β -D-glucopyranosyl)-3-phényl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36k)

$\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_{11}$
 MM = 569,52 g.mol $^{-1}$
 T $^{\circ}$ fus = 237 – 240 $^{\circ}\text{C}$
 Solide blanc
 Rdt = 97 %



$^1\text{H-RMN}$ (CDCl_3)

Isomère majoritaire (55 %) : 1,89, 2,02, 2,04 et 2,05 (4 s, 12H, CH_3CO) ; 3,88 – 3,95 (m, 1H, H^5_{Glu}) ; 4,21 – 4,22 (m, 2H, H^6_{Glu}) ; 5,29 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^4_{Glu}) ; 5,38 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^3_{Glu}) ; 6,25 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^7) ; 6,45 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^1_{Glu}) ; 6,62 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^2_{Glu}) ; 7,42 – 7,46 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,55 – 7,63 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,97 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^8) ; 8,74 (s, 1H, H^4).

Isomère minoritaire (45 %, données sélectionnées) : 1,88, 2,02, 2,04 et 2,06 (4 s, 12H, CH_3CO) ; 5,27 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^4_{Glu}) ; 5,39 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^3_{Glu}) ; 6,29 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^7) ; 6,32 (t, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^2_{Glu}) ; 6,77 (d, 1H, $J = 9,3$ Hz, H^1_{Glu}) ; 7,87 (d, 1H, $J = 6,6$ Hz, H^8) ; 8,67 (s, 1H, H^4).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 20,6, 20,7 et 20,8 (CH₃CO) ; 61,9 (C⁶_{Glu}) ; 67,8 (C⁴_{Glu}) ; 68,5 (C²_{Glu}) ; 73,8 (C³_{Glu}) ; 74,9 (C⁵_{Glu}) ; 80,7 (C¹_{Glu}) ; 107,3 (C⁷) ; 121,4 (C³) ; 128,7 – 129,0 (CH_{ar}) ; 129,6 (C⁴) ; 131,2 (C_{ar}) ; 146,7 (C⁶) ; 153,7 (C⁸) ; 159,5 (C²) ; 169,4 – 170,1 (CH₃CO).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 68,4 (C²_{Glu}) ; 73,5 (C³_{Glu}) ; 74,8 (C⁵_{Glu}) ; 82,0 (C¹_{Glu}) ; 106,7 (C⁷) ; 123,8 (C³) ; 130,6 (C⁴) ; 131,1 (C_{ar}) ; 148,9 (C⁶) ; 153,4 (C⁸) ; 158,5 (C²).

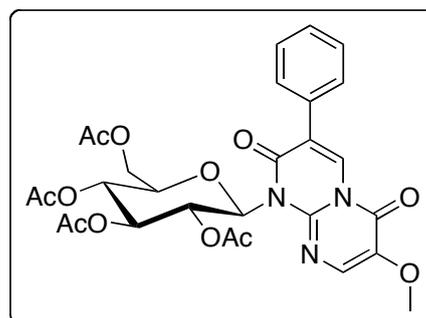
MS (CI) ; m/z : 570 [M + H]⁺.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₂₇H₂₇N₃NaO₁₁ [M + Na]⁺ = 592,1538 ; mesurée = 592,1543 ; Δ = 0,8 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3028 (f) ; 2951 (f) ; 1755 (F) ; 1714 (F) ; 1585 (f) ; 1514 (F) ; 1494 (m) ; 1368 (f) ; 1321 (f).

1-(2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl-β-D-glucopyranosyl)-7-méthoxy-3-phényl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36l)

C₂₈H₂₉N₃O₁₂
 MM = **599,54** g.mol⁻¹
 T°fus = 103 – 105 °C
 Solide blanc
 Rdt = **83 %**

**¹H-RMN (CDCl₃)**

Isomère majoritaire (62 %) : 1,90, 2,04, 2,05 et 2,07 (4 s, 12H, CH₃CO) ; 3,88 – 3,95 (m, 4H, H⁵_{Glu} et OCH₃) ; 4,17 – 4,24 (m, 2H, H⁶_{Glu}) ; 5,28 (t, 1H, J = 9,3 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,38 (t, 1H, J = 9,3 Hz, H³_{Glu}) ; 6,43 (d, 1H, J = 9,3 Hz, H¹_{Glu}) ; 6,64 (t, 1H, J = 9,3 Hz, H²_{Glu}) ; 7,43 – 7,46 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,56 – 7,64 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,61 (s, 1H, H⁴) ; 8,71 (s, 1H, H⁸).

Isomère minoritaire (38 %, données sélectionnées) : 1,89, 2,03, 2,05 et 2,08 (4 s, 12H, CH₃CO) ; 3,88 – 3,95 (m, 4H, H⁵_{Glu} et OCH₃) ; 4,17 – 4,24 (m, 2H, H⁶_{Glu}) ; 5,27 (t, 1H, J = 9,3 Hz, H⁴_{Glu}) ; 5,39 (t, 1H, J = 9,3 Hz, H³_{Glu}) ; 6,34 (t, 1H, J = 9,3 Hz, H²_{Glu}) ; 6,70 (d, 1H, J = 9,3 Hz, H¹_{Glu}) ; 7,43 – 7,46 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,49 (s, 1H, H⁴) ; 7,56 – 7,64 (m, 2H, H_{ar}) ; 8,65 (s, 1H, H⁸).

¹³C-RMN (CDCl₃)

Isomère majoritaire : 20,8, 20,9 et 21,2 (CH_3CO) ; 57,1 (OCH_3) ; 62,1 (C^6_{Glu}) ; 68,0 (C^4_{Glu}) ; 68,4 (C^2_{Glu}) ; 73,9 (C^3_{Glu}) ; 74,9 (C^5_{Glu}) ; 80,6 (C^1_{Glu}) ; 121,3 (C^3) ; 128,8 – 129,1 (CH_{ar}) ; 129,6 (C^4) ; 130,2 (C_{ar}) ; 139,5 (C^{Oa}) ; 141,2 (C^6) ; 154,0 (C^8) ; 159,6 (C^2) ; 169,7 – 170,9 (CH_3CO).

Isomère minoritaire (données sélectionnées) : 68,4 (C^2_{Glu}) ; 73,5 (C^3_{Glu}) ; 74,8 (C^5_{Glu}) ; 82,0 (C^1_{Glu}) ; 106,7 (C^7) ; 123,8 (C^3) ; 130,6 (C^4) ; 131,1 (C_{ar}) ; 148,9 (C^6) ; 153,4 (C^8) ; 158,5 (C^2).

MS (CI) ; m/z : 600 [$\text{M} + \text{H}$]⁺.

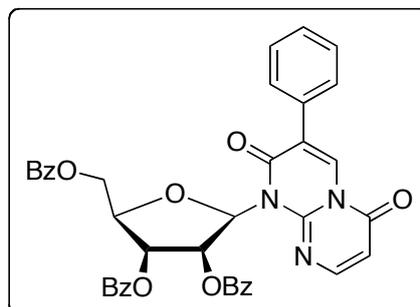
HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_{12}$ [$\text{M} + \text{Na}$]⁺ = 622,1643 ; mesurée = 622,1660 ; Δ = 2,7 ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2957 (f) ; 2927 (f) ; 1756 (F) ; 1708 (m) ; 1646 (f) ; 1552 (F) ; 1496 (m) ; 1448 (f) ; 1368 (f).

1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-3-phényl-

1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (36n)

$\text{C}_{39}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_9$
 MM = 683,66 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 T°fus = 161 – 163 °C
 Solide blanc
 Rdt = 99 %



¹H-RMN (CDCl_3)

Isomère majoritaire (91 %) : 4,64 (dd, 1H, $J = 12,0 \text{ Hz}$, $J = 5,1 \text{ Hz}$, H^{5a}_{Rib}) ; 4,76 – 4,80 (m, 1H, H^4_{Rib}) ; 4,85 (dd, 1H, $J = 12,0 \text{ Hz}$, $J = 3,3 \text{ Hz}$, H^{5b}_{Rib}) ; 6,25 (d, 1H, $J = 6,6 \text{ Hz}$, H^7) ; 6,28 – 6,33 (m, 2H, H^2_{Rib} et H^3_{Rib}) ; 7,22 (d-e, 1H, $J = 7,5 \text{ Hz}$, H^1_{Rib}) ; 7,29 – 7,55 (m, 14H, H_{ar}) ; 7,87 (d, 1H, $J = 6,6 \text{ Hz}$, H^8) ; 7,88 – 8,06 (m, 6H, H_{ar}) ; 8,79 (s, 1H, H^4).

Isomère minoritaire (9 %) : 4,54 (dd, 1H, $J = 12,0 \text{ Hz}$, $J = 5,1 \text{ Hz}$, H^{5a}_{Rib}) ; 4,76 – 4,80 (m, 1H, H^4_{Rib}) ; 4,85 (dd, 1H, $J = 12,0 \text{ Hz}$, $J = 3,3 \text{ Hz}$, H^{5b}_{Rib}) ; 6,25 (d, 1H, $J = 6,6 \text{ Hz}$, H^7) ; 6,28 – 6,33 (m, 2H, H^2_{Rib} et H^3_{Rib}) ; 7,22 (d-e, 1H, $J = 7,5 \text{ Hz}$, H^1_{Rib}) ; 7,29 – 7,55 (m, 14H, H_{ar}) ; 7,87 (d, 1H, $J = 6,6 \text{ Hz}$, H^8) ; 7,88 – 8,06 (m, 6H, H_{ar}) ; 8,63 (s, 1H, H^4).

¹³C-RMN (CDCl_3)

Isomère majoritaire : 63,4 (C^5_{Rib}) ; 71,1 (C^3_{Rib}) ; 73,9 (C^2_{Rib}) ; 74,9 (C^4_{Rib}) ; 89,0 (C^1_{Rib}) ; 106,8 (C^7) ; 122,9 (C^3) ; 128,4 – 129,9 (CH_{ar} et C^4) ; 131,2 (C_{ar}) ; 133,2 et 133,6 (CH_{ar}) ; 149,6 (C^{9a}) ; 153,6 (C^8) ; 157,4 et 158,8 (C^2 et C^6) ; 165,4, 165,7 et 166,4 (3 PhCO).

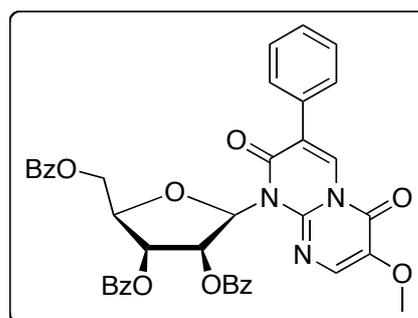
MS (CI) ; m/z : 684 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{39}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{NaO}_9$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 706,1796$; mesurée = 706,1787 ; $\Delta = 1,3$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 2979 (f) ; 2955 (f) ; 1736 (F) ; 1705 (F) ; 1601 (f) ; 1583 (m) ; 1494 (m) ; 1450 (f) ; 1383 (m) ; 1316 (F).

1-(2,3,5-tri-*O*-benzoyl- β -D-ribofuranosyl)-7-méthoxy-3-phényl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (360)

C₄₀H₃₁N₃O₁₀
 MM = **713,69** g.mol⁻¹
 T°fus = 131 – 133 °C
 Solide jaune
 Rdt = **85 %**



¹H-RMN (CDCl_3) : 3,85 (s, 3H, OCH_3) ; 4,66 (dd, 1H, $J = 11,7$ Hz, $J = 5,1$ Hz, H^{5a}_{Rib}) ; 4,74 – 4,79 (m, 1H, H^4_{Rib}) ; 4,83 (dd, 1H, $J = 11,7$ Hz, $J = 3,3$ Hz, H^{5b}_{Rib}) ; 6,30 – 6,39 (m, 2H, H^2_{Rib} et H^3_{Rib}) ; 7,13 – 7,18 (m, 1H, H^1_{Rib}) ; 7,28 – 7,63 (m, 14H, H_{ar}) ; 7,90 – 8,07 (m, 7H, H^8 et H_{ar}) ; 8,75 (s, 1H, H^4).

¹³C-RMN (CDCl_3) : 57,2 (OCH_3) ; 63,4 (C^5_{Rib}) ; 71,0 (C^3_{Rib}) ; 73,8 (C^2_{Rib}) ; 79,3 (C^4_{Rib}) ; 88,5 (C^1_{Rib}) ; 122,6 (C^3) ; 128,4 – 129,9 (CH_{ar} et C^4) ; 131,3 (C_{ar}) ; 133,2 et 133,6 (CH_{ar}) ; 140,7 (C^{9a}) ; 148,3 (C^8) ; 153,9 et 158,7 (C^2 et C^6) ; 165,4, 165,6 et 166,4 (3 PhCO).

MS (CI) ; m/z : 714 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $\text{C}_{40}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{NaO}_{10}$ $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 736,1901$; mesurée = 736,1909 ; $\Delta = 1,1$ ppm.

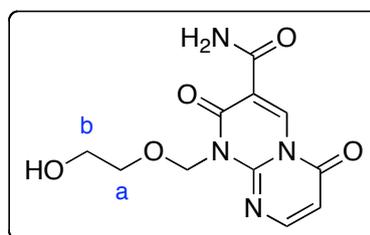
IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3062 (f) ; 2956 (f) ; 1726 (F) ; 1599 (m) ; 1552 (m) ; 1493 (m) ; 1451 (f) ; 1366 (f) ; 1316 (m).

Analogues nucléosidiques (fonctions hydroxyles libres) (37)

1-[(2-hydroxyéthoxy)méthyl]-3-carbamoyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (37h)

Le composé **36h** (0,16 mmol ; 1,0 éq.) est solubilisé dans 15 mL de méthanol dans un tube scellé, puis une solution de méthanol ammoniacal (7M) (16 mmol ; 100 éq.) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 3 heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est purifié par colonne de chromatographie sur gel de silice (DCM / MeOH : 8/2).

$C_{11}H_{12}N_4O_5$
 MM = **280,24** g.mol⁻¹
 T°fus = 211 °C (dégradation)
 Solide jaune
 Rdt = **95 %**



¹H-RMN (DMSO) : 3,46 (q, 2H, $J = 5,4$ Hz, OCH_2^b) ; 3,61 (t, 2H, $J = 5,4$ Hz, OCH_2^a) ; 4,64 (t, 1H, $J = 5,4$ Hz, OH) ; 5,52 (s, 2H, NCH_2O) ; 6,09 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H^7) ; 8,30 (s-e, 1H, H^4) ; 8,37 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, H^8) ; 9,99 (s-e, 2H, NH_2).

¹³C-RMN (DMSO) : 60,2 (OCH_2^b) ; 71,5 (OCH_2^a) ; 70,2 (NCH_2O) ; 110,4 (C^7) ; 129,0 (C^3) ; 133,2 (C^{9a}) ; 148,9 (C^4) ; 157,7 et 159,9 (C^2 et C^6) ; 160,9 (C^8) ; 168,5 ($CONH_2$).

MS (CI) ; m/z : 281 [$M + H$]⁺.

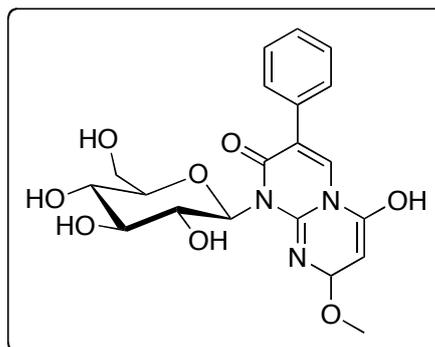
HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour $C_{11}H_{12}N_4NaO_5$ [$M + Na$]⁺ = 303,0700 ; mesurée = 303,0697 ; $\Delta = 1,0$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm^{-1} : 3457 (F) ; 3316 (m) ; 2921 (f) ; 2868 (f) ; 1711 (m) ; 1647 (F) ; 1514 (F) ; 1466 (m) ; 1351 (m) ; 1313 (m) ; 1283 (f) ; 1076 (m).

1-(2,3,4,6-tétrahydroxy- β -D-glucopyranosyl)-6-hydroxy-8-méthoxy-3-phényl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2(8*H*)-one (37k)

Le composé **36k** (0,18 mmol ; 1,0 éq.) est solubilisé dans 10 mL de méthanol, puis une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol (0,5 M) (2,16 mmol ; 12,0 éq.) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure. Le milieu est neutralisé par l'ajout de résine acide (amberlyst- H^+) jusqu'à pH = 6, puis filtré et évaporé.

C₂₀H₂₃N₃O₈
 MM = **433,41** g.mol⁻¹
 T°fus = 186 – 188 °C
 Solide blanc
 Rendement : **82 %**



¹H-RMN (DMSO)

Isomère majoritaire (85 %) : 3,35 – 3,52 (m, 3H, H^3_{Glu} , H^4_{Glu} et H^5_{Glu}) ; 3,56 – 3,62 (m, 1H, H^2_{Glu}) ; 3,66 (s, 3H, OCH₃) ; 3,69 – 3,82 (m, 2H, H^6_{Glu}) ; 5,25 (s-e, 4H, OH_{Glu}) ; 5,64 (d, 1H, $J = 13,8$ Hz, H^7) ; 6,29 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, H^1_{Glu}) ; 7,31 – 7,42 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,60 – 7,63 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,99 (s, 1H, H^4) ; 8,18 (dd, 1H, $J = 13,8$ Hz, $J = 11,4$ Hz, H^8) ; 9,54 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz, OH).

Isomère minoritaire (15 %, données sélectionnées) : 5,50 (s-e, 4H, OH_{Glu}) ; 5,64 (d, 1H, $J = 13,8$ Hz, H^7) ; 6,22 (d, 1H, $J = 9,0$ Hz, H^1_{Glu}) ; 7,25 – 7,45 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,60 – 7,63 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,88 (dd, 1H, $J = 13,8$ Hz, $J = 11,4$ Hz, H^8) ; 7,99 (s, 1H, H^4) ; 11,11 (d, 1H, $J = 11,4$ Hz, OH).

¹³C-RMN (DMSO)

Isomère majoritaire : 51,0 (OCH₃) ; 58,9 (C^6_{Glu}) ; 67,9 (C^4_{Glu}) ; 69,5 (C^2_{Glu}) ; 76,0 (C^3_{Glu}) ; 79,4 (C^5_{Glu}) ; 82,1 (C^1_{Glu}) ; 99,9 (C^7) ; 118,3 (C^3) ; 127,3 (CH_{ar}) ; 128,0 et 128,1 (4 CH_{ar}) ; 134,0 (C_{ar}) ; 139,0 (C^8) ; 149,2 (C^{9a}) ; 150,6 (C^4) ; 160,1 (C^2) ; 167,1 (C^6).

MS (CI) ; m/z : 434 [M + H]⁺.

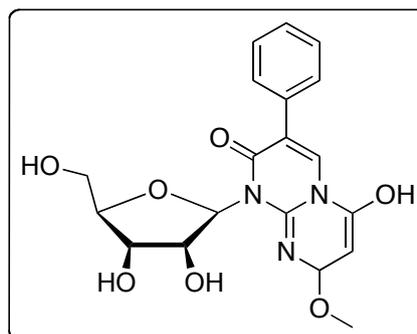
HRMS (MALDI) ; m/z : calculée pour C₂₀H₂₃N₃NaO₈ [M + Na]⁺ = 456,1383 ; mesurée = 456,1395 ; $\Delta = 2,6$ ppm.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3425 (F) ; 3312 (m) ; 2926 (f) ; 1667 (F) ; 1642 (m) ; 1527 (F) ; 1438 (m) ; 1335 (f) ; 1259 (m) ; 1157 (m) ; 1093 (f).

1-(2,3,5-trihydroxy- β -D-ribofuranosyl)-6-hydroxy-8-méthoxy-3-phényl-1H-pyrimido[1,2-a]pyrimidine-2(8H)-one (37n)

Le composé **36n** (0,19 mmol ; 1,0 éq.) est solubilisé dans 20 mL de méthanol, puis une solution de méthanolate de sodium dans le méthanol (0,5 M) (1,71 mmol ; 9,0 éq.) est ajoutée et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures. Le milieu est neutralisé par l'ajout de résine acide (amberlyst-H⁺) jusqu'à pH = 6, puis filtré et évaporé. Le résidu est repris par du dichlorométhane et filtré.

C₁₉H₂₁N₃O₇
 MM = **403,39** g.mol⁻¹
 T°fus = 146 – 148 °C
 Solide blanc
 Rendement : **82 %**



¹H-RMN (CD₃OD) : 3,71 (s, 3H, OCH₃) ; 3,89 (d, 2H, *J* = 1,5 Hz, H⁵_{Rib}) ; 4,10 (dt, 1H, *J* = 3,0 Hz, *J* = 1,5 Hz, H⁴_{Rib}) ; 4,26 (dd, 1H, *J* = 6,6 Hz, *J* = 3,0 Hz, H³_{Rib}) ; 4,44 (dd, 1H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 6,6 Hz, H²_{Rib}) ; 5,75 (d, 1H, *J* = 14,1 Hz, H⁷) ; 6,84 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, H¹_{Rib}) ; 7,30 – 7,40 (m, 3H, H_{ar}) ; 7,57 – 7,60 (m, 2H, H_{ar}) ; 7,92 (s, 1H, H⁴) ; 8,41 (d, 1H, *J* = 14,1 Hz, H⁸).

¹³C-RMN (CD₃OD) : 51,8 (OCH₃) ; 61,8 (C⁵_{Rib}) ; 71,4 (C³_{Rib}) ; 72,4 (C²_{Rib}) ; 87,5 (C⁴_{Rib}) ; 87,8 (C¹_{Rib}) ; 101,3 (C⁷) ; 120,5 (C³) ; 128,6 (CH_{ar}) ; 129,3 et 129,5 (4 CH_{ar}) ; 135,4 (C_{ar}) ; 141,2 (C⁸) ; 150,8 (C^{9a}) ; 152,5 (C⁴) ; 163,3 (C²) ; 170,3 (C⁶).

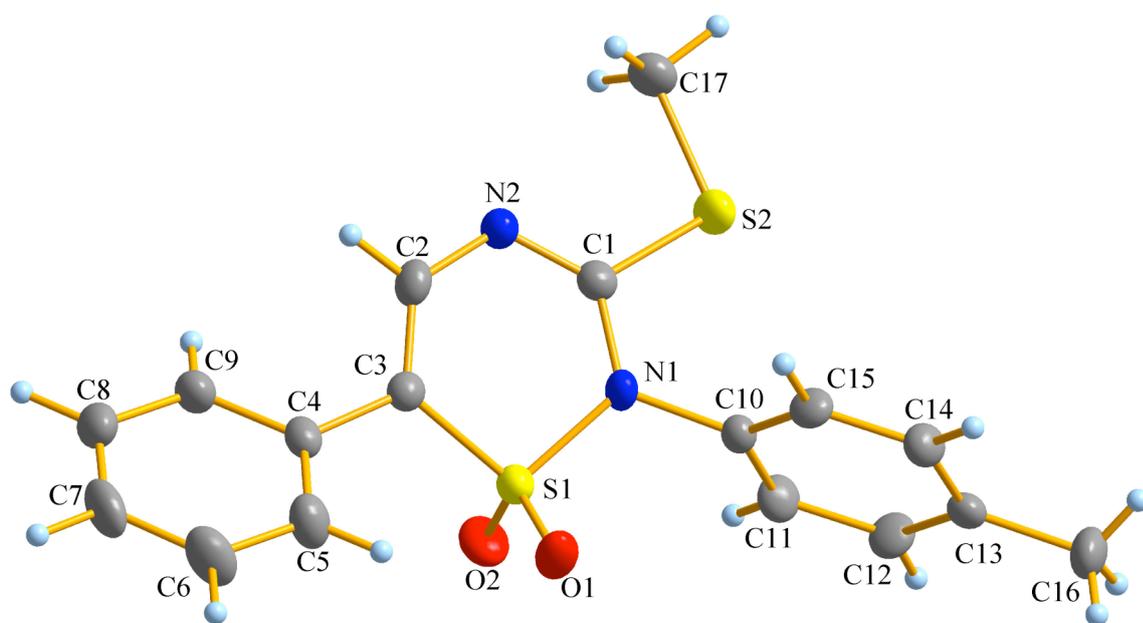
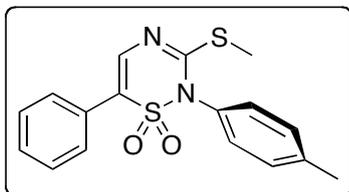
MS (CI) ; *m/z* : 404 [M + H]⁺.

IR (pastille KBr) ; cm⁻¹ : 3428 (F) ; 2209 (m) ; 2947 (f) ; 1657 (F) ; 1595 (f) ; 1518 (F) ; 1437 (m) ; 1325 (f) ; 1151 (m) ; 1126 (f) ; 1073 (m).

Annexe. Données cristallographiques

Données cristallographiques pour 13a

3-méthylsulfanyl-1,1-dioxo-6-phényl-2-*p*-tolyl-2*H*-1,2,4-thiadiazine (13a)



Données cristallographiques pour 13a

Table 1. Principales données cristallographiques pour 13a.

Formule brute	C ₁₇ H ₁₆ N ₂ O ₂ S ₂
MM / g.mol ⁻¹	344,44
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i> (no. 14)
<i>a</i> / Å	10,0727(3)
<i>b</i> / Å	16,3469(5)
<i>c</i> / Å	9,8095(4)
β / °	91,412(3)
<i>V</i> / Å ³	1614,7(1)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> _{calc} / g.cm ⁻³	1,417
μ / cm ⁻¹	3,4
<i>T</i> / K	170
Nbre de réflexions	12926
Refl. unique / <i>R</i> _{int}	2215 / 0,0376
Nbre de réflexions [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	1502
<i>N</i> _v	272
^[a] <i>R</i> <i>I</i>	0,028
^[b] <i>wR</i> ₂	0,0562
^[c] <i>Goof</i>	0,968
$\Delta\rho_{\max, \min}$ / eÅ ³	+0,238 / -0,193

$$^{[a]}RI = \sum |F_o - F_c| / F_o.$$

$$^{[b]}wR2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$$

$$^{[c]}Goof = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (N_{\text{obs}} - N_{\text{var}}) \}^{1/2}$$

Données cristallographiques pour 13a**Table 2.** Longueurs de liaisons (Å) du composé **13a**

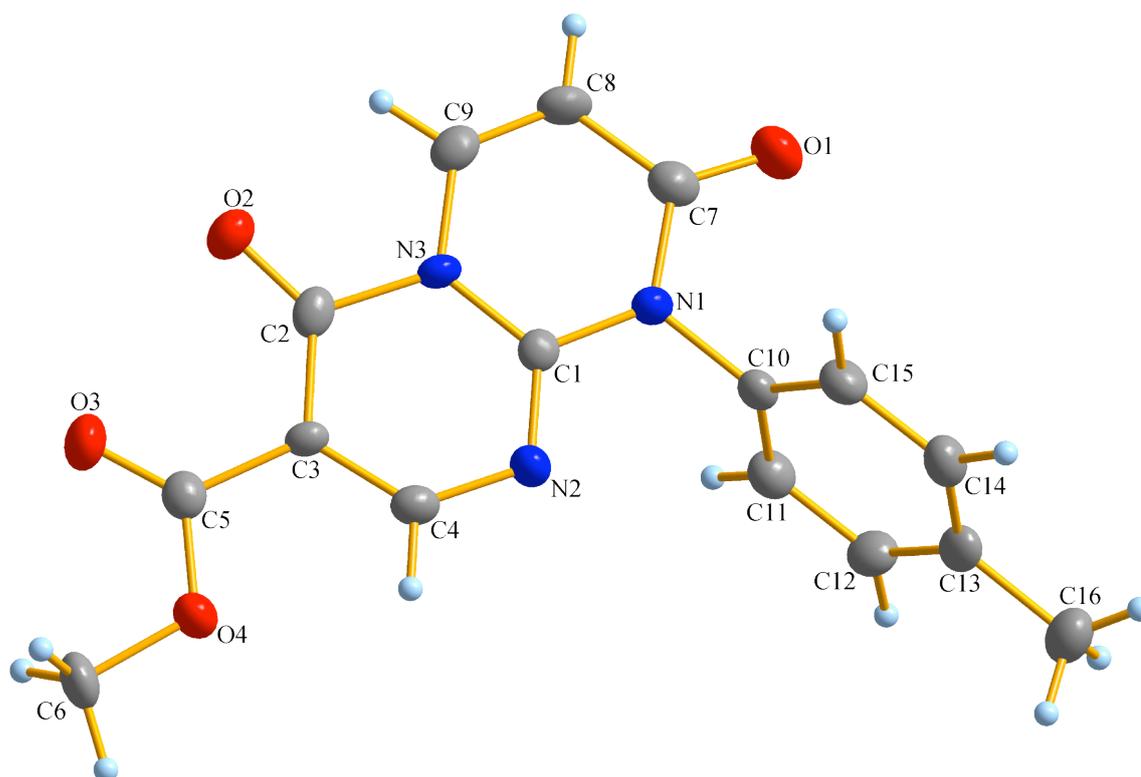
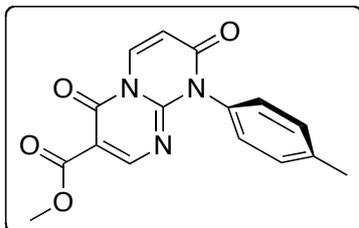
Liaison	<i>l</i> (Å)	Liaison	<i>l</i> (Å)
S1-O1	1.4281(15)	C15-C14	1.378(3)
S1-O2	1.4241(15)	C11-C10	1.374(3)
S1-N1	1.6825(17)	C13-C14	1.391(3)
S1-C3	1.736(2)	C13-C16	1.497(3)
S2-C1	1.747(2)	C3-C2	1.343(3)
S2-C17	1.796(3)	C3-C4	1.485(3)
N1-C1	1.391(3)	C4-C5	1.390(3)
N1-C10	1.454(3)	C4-C9	1.391(3)
N2-C1	1.290(3)	C9-C8	1.383(3)
N2-C2	1.377(3)	C8-C7	1.376(4)
C12-C13	1.381(3)	C6-C7	1.373(4)
C12-C11	1.386(3)	C6-C5	1.385(3)
C15-C10	1.375(3)		

Table 3. Valeurs des angles (°) du composé **13a**

Angle	θ (°)	Angle	θ (°)
O2-S1-O1	116.67(10)	C12-C13-C16	121.1(2)
O2-S1-N1	109.23(9)	C14-C13-C16	121.3(2)
O1-S1-N1	105.92(9)	C2-C3-C4	123.0(2)
O2-S1-C3	109.82(10)	C2-C3-S1	117.07(18)
O1-S1-C3	113.46(10)	C4-C3-S1	119.46(17)
N1-S1-C3	100.29(10)	C11-C10-C15	120.0(2)
C1-S2-C17	100.89(12)	C11-C10-N1	120.8(2)
C1-N1-C10	120.79(17)	C15-C10-N1	119.2(2)
C1-N1-S1	121.10(14)	C15-C14-C13	121.0(2)
C10-N1-S1	117.11(14)	C5-C4-C9	117.9(2)
C1-N2-C2	118.4(2)	C5-C4-C3	123.2(2)
N2-C1-N1	125.0(2)	C9-C4-C3	118.8(2)
N2-C1-S2	120.83(18)	C8-C9-C4	121.5(3)
N1-C1-S2	114.04(16)	C7-C8-C9	119.7(3)
C13-C12-C11	121.8(2)	C7-C6-C5	120.9(3)
C10-C15-C14	120.3(2)	C3-C2-N2	130.1(2)
C10-C11-C12	119.3(2)	C6-C5-C4	120.3(3)
C12-C13-C14	117.6(2)	C6-C7-C8	119.6(3)

Données cristallographiques pour 24j

7-méthoxycarbonyl-1-*p*-tolyl-1*H*-pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine-2,6-dione (**24j**)



Données cristallographiques pour 24j

Table 4. Principales données cristallographiques pour 24j

Formule brute	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₄
MM / g.mol ⁻¹	311,29
Système cristallin	Monoclinique
Groupe d'espace	P2 ₁ /c (no. 14)
<i>a</i> / Å	14,1293(8)
<i>b</i> / Å	6,4955(4)
<i>c</i> / Å	15,0324(11)
β / °	96,813(5)
<i>V</i> / Å ³	1369,9(2)
<i>Z</i>	4
<i>D</i> _{calc} / g.cm ⁻³	1,509
μ / cm ⁻¹	1,11
<i>T</i> / K	170
Nbre de réflexions	6914
Refl. unique / <i>R</i> _{int}	1707 / 0,0298
Nbre de réflexions [<i>I</i> > 2 σ (<i>I</i>)]	988
<i>N</i> _v	260
^[a] <i>RI</i>	0,0271
^[b] <i>wR2</i>	0,0517
^[c] <i>Goof</i>	0,998
$\Delta\rho_{\max, \min}$ / eÅ ³	+0,121 / -0,129

$$^{[a]}RI = \sum |F_o - F_c| / F_o.$$

$$^{[b]}wR2 = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2] \}^{1/2}$$

$$^{[c]}Goof = \{ \sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / (N_{\text{obs}} - N_{\text{var}}) \}^{1/2}$$

Données cristallographiques pour 24j

Table 5. Longueurs de liaisons (Å) du composé 24j

Liaison	<i>l</i> (Å)	Liaison	<i>l</i> (Å)
N3-C1	1.367(2)	C7-C8	1.446(3)
N3-C9	1.396(3)	C5-O4	1.346(2)
N3-C2	1.455(2)	O4-C6	1.455(2)
N2-C1	1.318(2)	C2-O2	1.228(2)
N2-C4	1.342(2)	N1-C10	1.454(2)
C4-C3	1.365(3)	C15-C10	1.372(3)
C3-C2	1.421(3)	C15-C14	1.390(3)
C3-C5	1.478(3)	C10-C11	1.378(3)
C9-C8	1.321(3)	C12-C11	1.381(3)
O3-C5	1.208(2)	C12-C13	1.390(3)
C1-N1	1.365(2)	C13-C14	1.387(3)
C7-O1	1.213(2)	C13-C16	1.499(3)
C7-N1	1.418(2)		

Table 6. Valeurs des angles (°) du composé 24j

Angle	θ (°)	Angle	θ (°)
C1-N3-C9	120.55(19)	C9-C8-C7	121.1(2)
C1-N3-C2	121.79(19)	C5-O4-C6	115.91(18)
C9-N3-C2	117.64(18)	O2-C2-C3	129.9(2)
C1-N2-C4	115.47(18)	O2-C2-N3	116.8(2)
N2-C4-C3	127.4(2)	C3-C2-N3	113.34(18)
C4-C3-C2	118.4(2)	C1-N1-C7	124.33(18)
C4-C3-C5	122.2(2)	C1-N1-C10	118.20(18)
C2-C3-C5	119.43(19)	C7-N1-C10	117.43(16)
C8-C9-N3	121.8(2)	C10-C15-C14	119.3(2)
N2-C1-N1	118.7(2)	C15-C10-C11	121.3(2)
N2-C1-N3	123.43(19)	C15-C10-N1	119.54(19)
N1-C1-N3	117.9(2)	C11-C10-N1	119.09(19)
O1-C7-N1	120.29(19)	C11-C12-C13	121.4(2)
O1-C7-C8	125.5(2)	C14-C13-C12	118.4(2)
N1-C7-C8	114.3(2)	C14-C13-C16	121.0(2)
O3-C5-O4	123.3(2)	C12-C13-C16	120.6(2)
O3-C5-C3	125.3(2)	C10-C11-C12	118.8(2)
O4-C5-C3	111.36(19)	C13-C14-C15	120.7(2)

Tables des illustrations

FIGURES

Figure 1. Fragment d'un brin d'ADN.	2
Figure 2. Structures de composés hétérocycliques biologiquement actifs.	3
Figure 3. Quelques hétérocycles synthétisés au laboratoire.	5
Figure 4. Cliché DRX du composé 13a.	29
Figure 5. Squelettes des cinq familles de pyrimidopyrimidines. Exemples.	37
Figure 6. Étude qualitative de la substitution du S-méthyle par NH ₃ .	57
Figure 7. Cliché DRX du composé bicyclique 24j.	61
Figure 8. De l'ADN aux polypeptides.	67
Figure 9. Structure hélicoïdale de l'ADN double brin / liaisons hydrogène.	67
Figure 10. Structure d'un nucléotide / nucléoside.	68
Figure 11. Analogues nucléosidiques synthétiques.	69
Figure 12. Groupements glycosylés ou apparentés.	73
Figure 13. Montage de distillation du DMDO.	104

SCHÉMAS

Schéma 1. Réactivité de l'enchaînement thia(za)diène / (di)azadiène.	4
Schéma 2. Synthèse de pyrimidinones isomères.	6
Schéma 3. Stratégie de formation des composés bicycliques.	6
Schéma 4. Synthèse d'analogues nucléosidiques.	7
Schéma 5. Synthèse de pyrimidines substituées à partir d'amidines.	10
Schéma 6. Synthèse de pyrimidines substituées à partir de nitriles.	11
Schéma 7. Pyrimidines (thio)carbonylées.	12
Schéma 8. Synthèse de l'iodure de 1-azabuta-1,3-diénum 2.	13
Schéma 9. Tentatives d'obtention du 1-azabuta-1,3-diène neutre.	14
Schéma 10. Synthèse du 1-Boc-1-azadiène 2'.	14
Schéma 11. Synthèse des 1,3-thiazabuta-1,3-diènes 4a-h.	15
Schéma 12. Mécanisme de la réaction de condensation avec le DMF-DMA.	15
Schéma 13. Synthèse de la thiourée 3h.	16
Schéma 14. Synthèse des 1,3-diazabuta-1,3-diènes 6b-f.	16
Schéma 15. Synthèse du 1-Boc-1,3-diazadiène 6i.	17
Schéma 16. Synthèse des pyrimidin-2(1H)-(thi)ones 7a-f.	18
Schéma 17. Deux approches mécanistiques : ionique ou orbitale.	19
Schéma 18. Formation du produit secondaire (urée ou thiourée).	20
Schéma 19. Synthèse de la pyrimidinone 9.	21
Schéma 20. Synthèse des pyrimidinones 10a-u.	22
Schéma 21. Formation du produit secondaire.	22
Schéma 22. Deux approches mécanistiques : ionique ou orbitale.	23
Schéma 23. Mécanisme purement ionique (voie C).	23
Schéma 24. Synthèse des pyrimidinones 10t et 10u.	25
Schéma 25. Synthèse des pyrimidinones 10v,w.	25
Schéma 26. Mécanisme supposé de la formation du composé 10c.	26
Schéma 27. Processus d'élimination : compétition Me ₂ NH / HBr.	27
Schéma 28. Synthèse des triazine(thi)ones 11a-g.	27
Schéma 29. Synthèse des composés 12a-c et 13a-c.	28
Schéma 30. Synthèse des dihydropyrimidines 14a-f.	29
Schéma 31. Synthèse des imidazoles 15a,b et 15c'.	30
Schéma 32. Mécanisme ionique de formation des imidazoles 15.	31
Schéma 33. Bilan de synthèse / chapitre 1.	32
Schéma 34. Construction du nouvel enchaînement diazadiène.	36
Schéma 35. Nos différentes cibles.	38
Schéma 36. « Substitution » du S-méthyle : plusieurs stratégies possibles.	39
Schéma 37. Exemples de substitution directe.	40

Schéma 38. Exemples de substitution après oxydation.	41
Schéma 39. Exemple pour la séquence chloration / substitution.	42
Schéma 40. Couplage de Liebeskind-Strogl.	42
Schéma 41. Exemples de couplages palladiés.	43
Schéma 42. Synthèse des composés 16b,f et 17b,f.	44
Schéma 43. Diverses tentatives de cyclisation à partir du composé 17.	45
Schéma 44. Désactivation par délocalisation électronique.	45
Schéma 45. Tentatives de substitution par l'ammoniac.	46
Schéma 46. Intermédiaires dioxiranes.	48
Schéma 47. Synthèse du DMDO.	48
Schéma 48. Diverses réactions d'oxydation par le DMDO.	49
Schéma 49. Oxydation de la pyrimidinone 9.	50
Schéma 50. Synthèse des 2-aminopyrimidinones 19a-f.	51
Schéma 51. Formation des pyrimidines dicarboxylées 20a-d.	52
Schéma 52. Synthèse des sulfones 21g-j par le DMDO.	53
Schéma 53. Étude de la stœchiométrie de la réaction d'oxydation.	53
Schéma 54. Synthèse des aminopyrimidinones 19g,h,j.	55
Schéma 55. Synthèse de l'aminopyrimidinone 19i.	55
Schéma 56. Substitution directe, après introduction d'un groupement électro-attracteur.	58
Schéma 57. Synthèse des formamidines 23a-j.	58
Schéma 58. Synthèse des pyrimido[1,2-a]pyrimidine-2,6-diones 24a-x.	59
Schéma 59. Diverses tentatives de cyclisation à partir du composé 23.	61
Schéma 60. Bilan de synthèse / chapitre 2.	62
Schéma 61. Exemples de couplage glycosidique (ionique).	70
Schéma 62. Exemple de couplage glycosidique (palladié).	71
Schéma 63. Exemple de construction de la partie osidique.	71
Schéma 64. Exemple de construction de la partie hétérocyclique (N-nucléosides).	72
Schéma 65. Exemple de construction de la partie hétérocyclique (C-nucléosides).	72
Schéma 66. Objectifs de synthèse.	73
Schéma 67. Synthèse de glycosylisothiocyanates.	74
Schéma 68. Formation du bromoglucofuranose 25a.	76
Schéma 69. Formation du chlororibofuranose 25b.	76
Schéma 70. Synthèse des β -glycosylisothiocyanates 26a,b.	77
Schéma 71. Mécanisme de formation des glycosylisothiocyanates.	78
Schéma 72. Synthèse du glycosylisothiocyanate 26c (sucre acyclique).	79
Schéma 73. Synthèse des composés 27a-c, 28a-c et 29a-c.	79
Schéma 74. Synthèse des N-glycosyl-1,3-diazadiènes 30a-c.	80
Schéma 75. Comparaison diazadiénium / diazadiène.	81
Schéma 76. Synthèse des 3-glycosylpyrimidin-4(3H)-ones 31a-i.	81
Schéma 77. Synthèse des 2-aminopyrimidinones 32a-c par substitution directe.	83
Schéma 78. Séquence oxydation / substitution sur les analogues 31b,e,h ($R^2 = H$).	85
Schéma 79. Synthèse des 2-aminopyrimidinones 32d-f par oxydation / substitution.	85
Schéma 80. Synthèse des glycosylamidines 35a-e.	86
Schéma 81. Formation des glycosylpyrimido[1,2-a]pyrimidine-2,6-diones 36a-o.	87
Schéma 82. Déprotection par NH_3 / MeOH.	88
Schéma 83. Déprotection par MeONa / MeOH.	89
Schéma 84. Bilan de synthèse / chapitre 3.	91
Schéma 85. Stratégie de synthèse (étude méthodologique)	94
Schéma 86. Synthèse d'hétérocycles variés (Chapitre 1).	95
Schéma 87. Stratégie de formation du bicyclic.	95
Schéma 88. Synthèse de pyrimido[1,2-a]pyrimidines (Chapitre 2).	96
Schéma 89. Synthèse d'analogues nucléosidiques (Chapitre 3).	97
Schéma 90. Réaction d'addition 1,4.	97
Schéma 91. Variation du cycle A.	98
Schéma 92. Accès aux bicyclics triazoliques.	99
Schéma 93. Dosage de la solution DMDO / acétone.	105

TABLEAUX

Tableau 1. Rendements isolés des composés 3c,d,f,h et 4a-h.	16
Tableau 2. Rendements isolés des composés 5a-h et 6b-f.	17
Tableau 3. Rendements isolés des pyrimidine-2(1H)-(thi)ones 7a-f.	20
Tableau 4. Rendements isolés des pyrimidin-4(3H)-ones 10a-t.	24
Tableau 5. Rendements isolés des 1,3,5-triazine(thi)ones 11a-g.	28
Tableau 6. Rendements isolés des composés 12a-c et 13a-c.	28
Tableau 7. Rendements isolés des pyrimidines 14a-f.	30
Tableau 8. Rendements isolés des composés 15a,b et 15c'.	31
Tableau 9. Rendements isolés des pyrimidine-2,4-diones 20a-d.	52
Tableau 10. Rendements isolés des sulfones 21g-j.	53
Tableau 11. Étude de la stœchiométrie de la réaction d'oxydation.	54
Tableau 12. Rendements isolés des composés 21g-j et 19a-j.	56
Tableau 13. Rendements isolés des formamidines 23a-j.	59
Tableau 14. Rendements isolés des pyrimido[1,2-a]pyrimidinediones 24a-x.	60
Tableau 15. Rendements isolés des composés 26a,b (2 étapes).	77
Tableau 16. Rendements isolés des composés 27a-c, 28a-c et 29a-c.	80
Tableau 17. Rendements isolés des glycosyldiazadiènes 30a-c.	80
Tableau 18. Rendements isolés des N-glycosylpyrimidinones 31a-i.	82
Tableau 19. Rendements isolés des composés 32a-c.	84
Tableau 20. Rendements isolés des composés 33d-f et 32d-f.	85
Tableau 21. Rendements isolés des composés 35a-e.	86
Tableau 22. Rendements isolés des analogues bicycliques 36a-o.	87

TABLES

Table 1. Principales données cristallographiques pour 13a.	247
Table 2. Longueurs de liaisons (Å) du composé 13a	248
Table 3. Valeurs des angles (°) du composé 13a	248
Table 4. Principales données cristallographiques pour 24j	250
Table 5. Longueurs de liaisons (Å) du composé 24j	251
Table 6. Valeurs des angles (°) du composé 24j	251

Bibliographie

- [1] Milcent, R. ; Chau, F. *Chimie Organique Hétérocyclique*; EDP Sciences ed., **2003**.
- [2] Etude IMS Health, *Décembre* **2009**.
- [3] Friot, C. ; Reliquet, A. ; Reliquet, F. ; Meslin, J.-C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2000**, *156*, 135-149.
- [4] Landreau, C. ; Deniaud, D. ; Reliquet, F. ; Reliquet, A. ; Meslin, J.-C. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2667-2677.
- [5] Friot, C. ; Reliquet, A. ; Reliquet, F. ; Meslin, J.-C. *Synthesis* **2000**, 695-702.
- [6] Landreau, C. ; Deniaud, D. ; Reliquet, A. ; Reliquet, F. ; Meslin, J.-C. *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, *38*, 93-98.
- [7] Landreau, C. ; Deniaud, D. ; Reliquet, A. ; Meslin, J.-C. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 2651-2659.
- [8] Robin, A. ; Meslin, J.-C. ; Deniaud, D. *Synthesis* **2004**, 1633-1640.
- [9] Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 627-646.
- [10] Lagoja, I. M. *Chem. Biodiversity* **2005**, *2*, 1-50.
- [11] Erian, A. W. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1991-2005.
- [12] Hill, M. D. ; Movassaghi, M. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 6836-6844.
- [13] Pinner, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2361-2365.
- [14] Ghosh, U. ; Katzenellenbogen, J. A. *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, *39*, 1101-1104.
- [15] Hughes, T. V. ; Emanuel, S. L. ; Beck, A. K. ; Wetter, S. K. ; Connolly, P. J. ; Karnachi, P. ; Reuman, M. ; Seraj, J. ; Fuentes-Pesquera, A. R. ; Gruninger, R. H. ; Middleton, S. A. ; Lin, R. H. ; Davis, J. M. ; Moffat, D. F. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3266-3270.
- [16] Miller, A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4072-4074.
- [17] Movassaghi, M. ; Hill, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14254-14255.
- [18] Mazumdar, S. N. ; Ibnusaud, I. ; Mahajan, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5875-5876.
- [19] Mazumdar, S. N. ; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 1473-1484.
- [20] Chen, L. ; Huang, J. ; Yang, C. L. *Environ. Prog.* **2001**, *20*, 175-181.
- [21] Groenendaal, B. ; Ruijter, E. ; Orru, R. V. A. *Chem. Commun.* **2008**, 5474-5489.
- [22] Mukerjee, A. K. ; Ashare, R. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1-24.
- [23] Lin, Y. ; Lang, S. A. ; Petty, S. R. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3750-3753.
- [24] Osek, J. ; Oszczapowicz, J. ; Drzewinski, W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1986**, 1961-1964.
- [25] Oszczapowicz, J. ; Osek, J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1998**, 1919-1923.

- [26] Mukherjee, S. ; Mazumdar, S. N. ; Sharma, A. K. ; Mahajan, M. P. *Heterocycles* **1998**, *47*, 933-950.
- [27] Rossi, E. ; Abbiati, G. ; Pini, E. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 14107-14114.
- [28] Mazumdar, S. N. ; Mukherjee, S. ; Sharma, A. K. ; Sengupta, D. ; Mahajan, M. P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7579-7588.
- [29] Gebauer, M. G. ; McKinlay, C. ; Gready, J. E. *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, *38*, 719-728.
- [30] Prajapati, D. ; Borah, K. J. ; Gohain, M. *Synlett* **2007**, 595-598.
- [31] Sharma, P. ; Rane, N. ; Gurram, V. K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 4185-4190.
- [32] Curtin, N. J. ; Barlow, H. C. ; Bowman, K. J. ; Calvert, A. H. ; Davison, R. ; Golding, B. T. ; Huang, B. ; Loughlin, P. J. ; Newell, D. R. ; Smith, P. G. ; Griffin, R. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4905-4922.
- [33] Ghose, A. K. ; Sanghvi, Y. S. ; Larson, S. B. ; Revankar, G. R. ; Robins, R. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3622-3628.
- [34] Vanden Eynde, J. J. ; Hecq, N. ; Kataeva, O. ; Kappe, C. O. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1785-1791.
- [35] Elliott, M. C. ; Long, M. S. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2003-2011.
- [36] Adib, M. ; Sayahi, M. H. ; Ziyadi, H. ; Bijanzadeh, H. R. ; Zhu, L. G. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11135-11140.
- [37] Guo, T. ; Hunter, R. C. ; Zhang, R. ; Greenlee, W. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 613-615.
- [38] Galal, S. A. ; Abd El-All, A. S. ; Hegab, K. H. ; Magd-El-Din, A. A. ; Youssef, N. S. ; El-Diwani, H. I. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3035-3046.
- [39] Chereze, N. ; Lothead, A. ; Saady, M. ; Slowinsky, F. ; Yaiche, P., WO 2005/058908 A1, **2005**.
- [40] Poitout, L. ; Brault, V., WO 2008/090286, **2008**.
- [41] Salimbeni, A. ; Poma, D. ; Renzetti, A. ; Scolastico, C., WO 1994/17067, **1994**.
- [42] Spohr, U. D. ; Malone, M. J. ; Mantlo, N. B. ; Zablocki, J. A., WO 1998/024780, **1998**.
- [43] Coles, M. P. ; Hitchcock, P. B. *Organometallics* **2003**, *22*, 5201-5211.
- [44] Wild, U. ; Roquette, P. ; Kaifer, E. ; Mautz, J. ; Hubner, O. ; Wadehohl, H. ; Himmel, H. J. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 1248-1257.
- [45] Peters, J. U. ; Lubbers, T. ; Alanine, A. ; Kolczewski, S. ; Blasco, F. ; Steward, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 256-261.
- [46] Khodair, A. I. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2002**, *177*, 1157-1173.

- [47] Briel, D. ; Drescher, S. ; Dobner, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 841-846.
- [48] Drescher, S. ; Ramsbeck, D. ; Briel, D. ; Dobner, B. *J. Heterocycl. Chem.* **2007**, *44*, 757-763.
- [49] Novakov, I. A. ; Orlinson, B. S. ; Mai, A. ; Artico, M. ; Rotili, D. ; Navrotskii, M. B. ; Gordeeva, E. A. ; Savel'ev, E. N. *Russ. J. Org. Chem.* **2009**, *45*, 773-776.
- [50] Peters, J. U. ; Lubbers, T. ; Alanine, A. ; Kolczewski, S. ; Blasco, F. ; Steward, L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 262-266.
- [51] Briel, D. ; Pohlers, D. ; Uhlig, M. ; Vieweg, S. ; Scholz, G. H. ; Thormann, M. ; Hofmann, H. J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1849-1854.
- [52] Hwang, B. H. ; Park, S. H. ; Choi, E. B. ; Pak, C. S. ; Lee, H. K. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6698-6704.
- [53] Badarau, E. ; Suzenet, F. ; Finaru, A. L. ; Guillaumet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3619-3627.
- [54] Crawford, J. A. ; Fraser, W. ; Ramsden, C. A. *Synthesis* **2009**, 1271-1278.
- [55] Chen, J. J. ; Thakur, K. D. ; Clark, M. P. ; Laughlin, S. K. ; George, K. M. ; Bookland, R. G. ; Davis, J. R. ; Cabrera, E. J. ; Easwaran, V. ; De, B. ; Zhang, Y. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5633-5638.
- [56] Abad, J.-L. ; Gaffney, B. L. ; Jones, R. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6575-6582.
- [57] Karczmarzyk, Z. ; Mojzych, M. ; Rykowski, A. *J. Mol. Struct.* **2007**, *829*, 22-28.
- [58] Mojzych, M. ; Rykowski, A. *Heterocycles* **2007**, *71*, 2449-2456.
- [59] Gibson, C. L. ; La Rosa, S. ; Suckling, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 1909-1918.
- [60] D'Accolti, L. ; Fusco, C. ; Annese, C. ; Rella, M. R. ; Turteltaub, J. S. ; Williard, P. G. ; Curci, R. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8510-8513.
- [61] Kikelj, V. ; Grosjean, S. ; Meslin, J.-C. ; Julienne, K. ; Deniaud, D. *Synthesis* **2010**, 2811-2815.
- [62] Lu, Y. L. ; Xiang, T. J. ; Bartberger, M. D. ; Bernard, C. ; Bostick, T. ; Huang, L. ; Liu, L. B. ; Siegmund, A. ; Sukay, G. ; Guo, G. ; Elipe, M. S. ; Tormos, W. ; Dominguez, C. ; Koch, K. ; Burgess, L. E. ; Basil, T. C. ; Ibrahim, P. ; Hummel, C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11714-11723.
- [63] Zhang, D. ; Sham, K. ; Cao, G.-Q. ; Hungate, R. ; Dominguez, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8901-8903.
- [64] Liebeskind, L. S. ; Srogl, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 979-981.
- [65] Kusturin, C. ; Liebeskind, L. S. ; Rahman, H. ; Sample, K. ; Schweitzer, B. ; Srogl, J. ; Neumann, W. L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4349-4352.

- [66] Alphonse, F. A. ; Suzenet, F. ; Keromnes, A. ; Le Bret, B. ; Guillaumet, G. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 803-805.
- [67] Silva, S. ; Tardy, S. ; Routier, S. ; Suzenet, F. ; Tatibouet, A. ; Rauter, A. P. ; Rollin, P. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5583-5586.
- [68] Silva, S. ; Sylla, B. ; Suzenet, F. ; Tatibouet, A. ; Rauter, A. P. ; Rollin, P. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 853-856.
- [69] Pellegatti, L. ; Vedrenne, E. ; Leger, J. M. ; Jarry, C. ; Routier, S. *Synlett* **2009**, 2137-2142.
- [70] Pellegatti, L. ; Vedrenne, E. ; Leger, J. M. ; Jarry, C. ; Routier, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4383-4389.
- [71] Mehta, V. P. ; Sharma, A. ; Van der Eycken, E. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1147-1150.
- [72] Mehta, V. P. ; Sharma, A. ; Van Hecke, K. ; Van Meervelt, L. ; Van der Eycken, E. D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2382-2388.
- [73] Murray, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1187-1201.
- [74] Renz, M. ; Meunier, B. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 737-750.
- [75] Caron, S. ; Dugger, R. W. ; Ruggeri, S. G. ; Ragan, J. A. ; Ripin, D. H. B. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2943-2989.
- [76] Greenhalgh, R. P. *Synlett* **1992**, 235-236.
- [77] Adamo, M. F. A. ; Aggarwal, V. K. ; Sage, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8317-8318.
- [78] Baeyer, A. ; Villiger, V. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 3625-3633.
- [79] Montgomery, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7820-7821.
- [80] Curci, R. ; Fiorentino, M. ; Troisi, L. ; Edwards, J. O. ; Pater, R. H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4758-4760.
- [81] Corey, P. F. ; Ward, F. E. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1925-1926.
- [82] Murray, R. W. ; Jeyaraman, R. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2847-2853.
- [83] Adam, W. ; Bialas, J. ; Hadjirapoglou, L. *Chem. Ber.* **1991**, *124*, 2377-2377.
- [84] Adam, W. ; Chan, Y. Y. ; Cremer, D. ; Gauss, J. ; Scheutzow, D. ; Schindler, M. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2800-2803.
- [85] Annese, C. ; D'Accolti, L. ; Dinoi, A. ; Fusco, C. ; Gandolfi, R. ; Curci, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1197-1204.
- [86] Murray, R. W. ; Jeyaraman, R. ; Pillay, M. K. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 746-748.
- [87] Gaggero, N. ; D'Accolti, L. ; Colonna, S. ; Curci, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5559-5562.

- [88] Hanson, P. ; Hendrickx, R. A. A. J. ; Smith, J. R. L. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 762-771.
- [89] Nouria, I. ; Kostakis, I. K. ; Dubouilh, C. ; Chosson, E. ; Iannelli, M. ; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7033-7036.
- [90] Kostakis, I. K. ; Elomri, A. ; Seguin, E. ; Iannelli, M. ; Besson, T. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6609-6613.
- [91] Gala, D. ; DiBenedetto, D. J. ; Kugelman, M. ; Mitchell, M. B. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2721-2723.
- [92] Watson, J. D. ; Crick, F. H. C. *Nature* **1953**, *171*, 737-738.
- [93] Horwitz, J. P. ; Chua, J. ; Noel, M. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2076-2078.
- [94] Schaeffer, H. J. ; Beauchamp, L. ; Miranda, P. D. ; Elion, G. B. ; Bauer, D. J. ; Collins, P. *Nature* **1978**, *272*, 583-585.
- [95] Yarchoan, R. ; Broder, S. *Pharmacol. Ther.* **1989**, *40*, 329-348.
- [96] Ying, C. ; De Clercq, E. ; Neyts, J. *J. Viral Hepatitis* **2000**, *7*, 79-83.
- [97] Dennis, C. *Nature* **2003**, *421*, 686-688.
- [98] Samijlenko, S. P. ; Alexeeva, I. V. ; Palchykiv's'ka, L. H. ; Kondratyuk, I. V. ; Stepanyugin, A. V. ; Shalamay, A. S. ; Hovorun, D. M. *J. Mol. Struct.* **1999**, *484*, 31-38.
- [99] Niedballa, U. ; Vorbruggen, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3668-3671.
- [100] Niedballa, U. ; Vorbrüggen, H. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 3654-3660.
- [101] Vorbrüggen, H. ; Krolikiewicz, K. ; Benua, B. *Chem. Ber.* **1981**, *114*, 1234-1255.
- [102] Gaubert, G. ; Mathe, C. ; Imbach, J. L. ; Eriksson, S. ; Vincenzetti, S. ; Salvatori, D. ; Vita, A. ; Maury, G. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 1011-1019.
- [103] Togo, H. ; Ishigami, S. ; Fujii, M. ; Ikuma, T. ; Yokoyama, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2931-2942.
- [104] Hacksell, U. ; Daves, G. D. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2870-2876.
- [105] Dulcère, J. P. ; Baret, N. ; Rodriguez, J. *Synlett* **1995**, 923-924.
- [106] Ogura, H. ; Takahashi, H. ; Sato, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, *29*, 1838-1842.
- [107] Piksala, A. ; Sorm, F., GB 1971/1227691, **1971**.
- [108] Dondoni, A. ; Massi, A. ; Sabbatini, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4495-4497.
- [109] Takase, M. ; Morikawa, T. ; Abe, H. ; Inouye, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 625-628.
- [110] McLaren, C. ; Ellis, M. N. ; Hunter, G. A. *Antiviral Res.* **1983**, *3*, 223-234.
- [111] Witczak, Z. *J. Adv. Carbohydr. Chem. Bi.* **1986**, *44*, 91-145.

- [112] Garcia Fernandez, J. M. ; Ortiz Mellet, C. ; Jimenez Blanco, J. L. ; Fuentes Mota, J. ; Gabelle, A. ; Coste-Sarguet, A. ; Defaye, J. *Carbohydr. Res.* **1995**, *268*, 57-71.
- [113] Jimenez Blanco, J. L. ; Sylla, B. ; Ortiz Mellet, C. ; Garcia Fernandez, J. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4547-4550.
- [114] Santoyo Gonzalez, F. ; Garcia Calvoflores, F. ; Isac Garcia, J. ; Hernandez Mateo, F. ; Garcia Mendoza, P. ; Robles Diaz, R. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 2877-2894.
- [115] Uriel, C. ; Santoyo-Gonzalez, F. *Synthesis* **1999**, 2049-2052.
- [116] Marino, C. ; Varela, O. ; De Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **1997**, *304*, 257-260.
- [117] Lindhorst, T. K. ; Kieburg, C. *Synthesis* **1995**, 1228-1230.
- [118] Kühne, M. ; Gyorgydeak, Z. ; Lindhorst, T. K. *Synthesis* **2006**, 949-951.
- [119] Camarasa, M. J. ; Fernandez-Resa, P. ; Garcia-Lopez, M. T. ; De Las Heras, F. G. ; Mendez-Castrillon, P. P. ; San Felix, A. *Synthesis* **1984**, 509-510.
- [120] Andreana, P. R. ; Xie, W. H. ; Cheng, H. N. ; Qiao, L. ; Murphy, D. J. ; Gu, Q. M. ; Wang, P. G. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1863-1866.
- [121] Brodfuehrer, P. R. ; Sapino, C. ; Howell, H. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2597-2598.
- [122] Drobniča, L. ; Kristián, P. ; Augustin, J. In *The Chemistry of Cyanates and their Thio Derivates*; Patai, S. (Ed.); Wiley-Interscience, New York, **1977**, pp 1003-1221.
- [123] Foye, W. O. ; Banijamali, A. R. ; Patarapanich, C. *J. Pharm. Sci.* **1986**, *75*, 1180-1184.
- [124] Franklin, G. W., US 1945/2377878, **1945**.
- [125] Marino, C. ; Herczegh, P. ; de Lederkremer, R. M. *Carbohydr. Res.* **2001**, *333*, 123-128.
- [126] Francom, P. ; Janeba, Z. ; Shibuya, S. ; Robins, M. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6788-6796.
- [127] Nannini, G. ; Biasoli, G. ; Perrone, E. ; Forgiione, A. ; Buttinoni, A. ; Ferrari, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1979**, *14*, 53-60.
- [128] Duplantier, A. J. ; Bachert, E. L. ; Cheng, J. B. ; Cohan, V. L. ; Jenkinson, T. H. ; Kraus, K. G. ; McKechney, M. W. ; Pillar, J. D. ; Watson, J. W. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 344-349.
- [129] Alagarsamy, V. ; Giridhar, R. ; Yadav, M. R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1877-1880.

Résumé

L'objet de ce travail est une étude méthodologique en chimie hétérocyclique, qui décrit le développement d'une stratégie de synthèse multi-étapes visant l'obtention de composés bicycliques azotés. Le chapitre 1 traite de la synthèse d'enchaînements hétérodiéniques azotés et soufrés – thia(za)diène et (di)azadiène – et de leur utilisation dans des réactions de cyclocondensation [4+2] pour la synthèse de plusieurs familles de pyrimidines *S*-méthylées carbonylées ou thiocarbonylées. Le chapitre 2 décrit les modifications structurales apportées aux pyrimidines en vue de la synthèse d'un second cycle. L'étape-clé de la synthèse est la substitution nucléophile du groupement méthylsulfanyle présent sur les pyrimidines ; elle conduit à la formation de pyrimido[1,2-*a*]pyrimidines 1,3,7-trisubstituées. Le chapitre 3 est une application directe de l'étude méthodologique décrite aux chapitres précédents, qui présente la synthèse d'analogues de nucléosides à base purique à partir de glycosylisothiocyanates.

Mots-clés Chimie hétérocyclique / structures polycycliques azotées / azadiènes / diazadiènes / cyclisation [4+2] / groupement méthylsulfanyle / pyrimidines / pyrimidopyrimidines / analogues nucléosidiques / glycosylisothiocyanates

Summary

The purpose of this work is a methodological study in heterocyclic chemistry, aiming at the synthesis of nitrogen bicyclic compounds. Chapter 1 deals with the synthesis of sulfur and nitrogen heterodienic chains and their use in [4+2] heterocyclization reactions for the synthesis of carbonylated and thiocarbonylated methylsulfanylpurimidines. Chapter 2 describes the structural modifications which were brought to pyrimidine rings in order to perform the second ring construction. The key-step of the strategy is the nucleophilic displacement of the methylsulfanyl group on the pyrimidine ring. The synthesis leads to the formation of 1,3,7-trisubstituted pyrimido[1,2-*a*]pyrimidines. Chapter 3 is an application of the described methodological approach. It outlines the synthesis of puric base nucleoside analogues from glycosylisothiocyanates.

Keywords Heterocyclic chemistry / nitrogen heterocyclic structures / azadienes / diazadienes / [4+2] cyclization / methylsulfanyl group / pyrimidines / pyrimidopyrimidines / nucleoside analogues / glycosylisothiocyanates