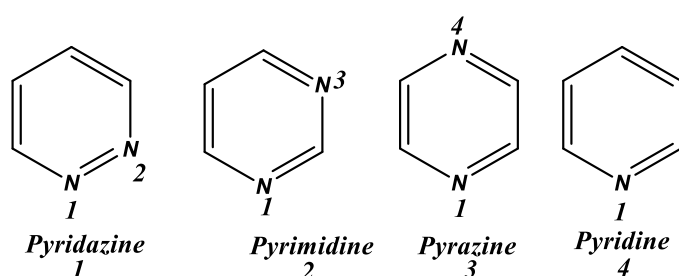


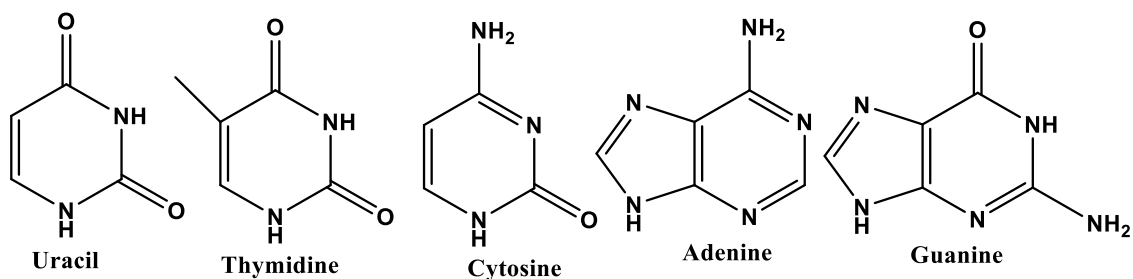
Pyrimidines et purines

I- Pyrimidines

Le remplacement d'une unité CH dans la pyridine **4** par un atome d'azote conduit à une série de trois diazines possibles, la pyridazine **1**, la pyrimidine **2** et la pyrazine **3**. Comme la pyridine, ce sont des hétérocycles entièrement aromatiques. La substitution électrophile est difficile dans les diazines simples non activées en raison à la fois d'une protonation étendue dans des conditions fortement acides et du manque inhérent de réactivité de la base libre. Les déplacements nucléophiles sont relativement plus faciles.

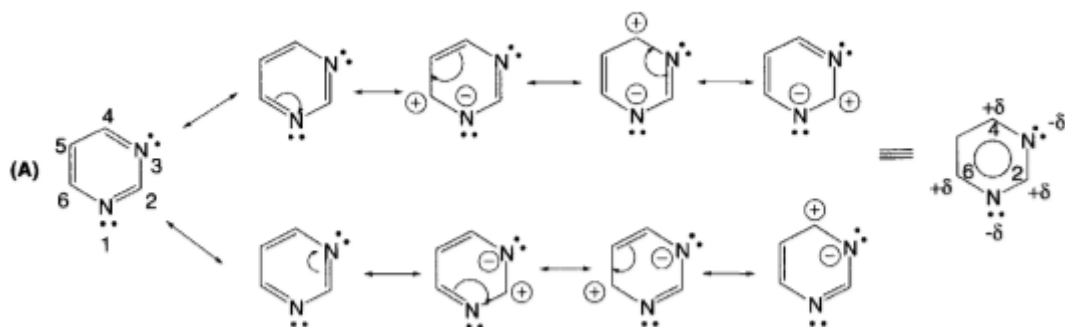


La pyridazine ($pK_a = 2,24$), la pyrimidine ($pK_a = 1,23$) et la pyrazine ($pK_a = 0,51$) sont beaucoup moins basiques que la pyridine ($pK_a = 5,23$). Le dérivé le plus important des diazines est la pyrimidine. Les dérivés de pyrimidine, l'uracile, la thymidine et la cytosine sont les «bases» monocycliques des acides nucléiques. Les bases bicycliques sont les purines ; adénine et guanine. Le cycle purine est essentiellement une fusion des cycles pyrimidine et imidazole.



I-1. Aromaticité des pyrimidines

On peut remarquer que le cycle pyrimidinique possède trois positions 2, 4 et 6, de faible densité électronique (A). Les carbones correspondants seront donc ceux qui feront l'objet des attaques de réactifs nucléophiles, de même que la substitution des groupes partants qui leur sont attachés, par ces réactifs. La présence d'un groupe électroattracteur comme le groupe nitro permet de rendre ces réactions encore plus faciles.



-Caractère basique des pyrimidines

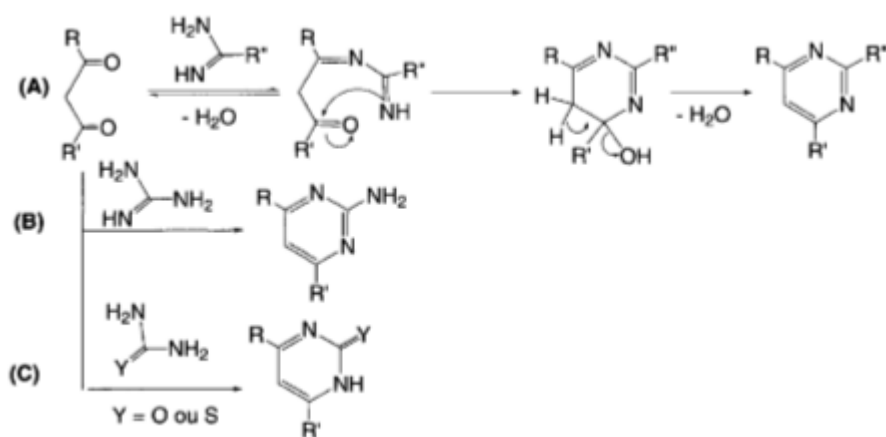
La pyrimidine se comporte le plus souvent comme un composé monobasique dont le pKa est de 1,1. C'est une base plus faible que la pyridine (pKa = 5,2). La formation d'un sel avec les acides a pour conséquence de diminuer sensiblement la basicité du second atome d'azote en raison de l'effet inducteur accepteur -/ de l'azote quaternaire (pKa(2) = - 6,3) déjà présent. La diprotonation de la pyrimidine n'est possible qu'en présence d'acide très fort.



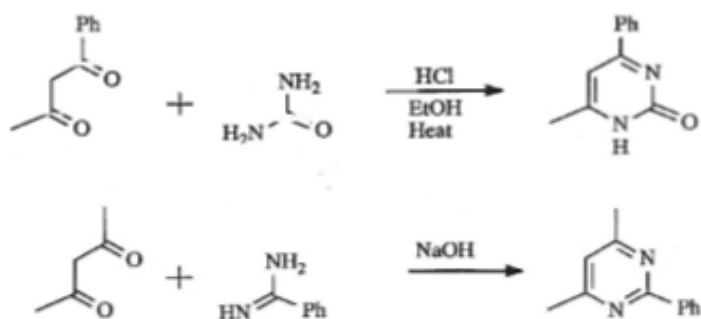
I.2. Synthèse des pyrimidines

-A partir de composés 1,3-dicarbonylés

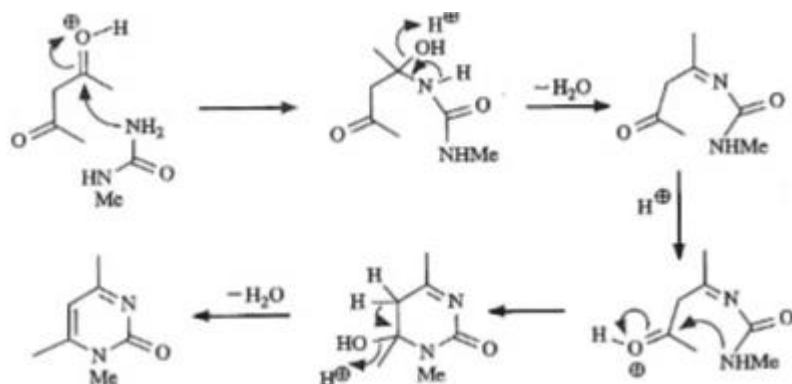
Selon la méthode de **Pinner**, les pyrimidines peuvent être préparées par condensation de 1,3-dicétones avec diverses amidines en présence d'un alcoolate (A). Le remplacement des amidines par des guanidines, urées ou thio-urées permet d'obtenir respectivement les 2-aminopyrimidines (B), les 2-pyrimidones et les pyrimidine-2-thiones (C).



Les condensations de 1, 3-dicétones avec les amidines pour donner des dérivés de pyridimidine sont généralement facilitées par une catalyse acide ou basique, bien que certaines combinaisons des réactifs électrophiles et nucléophiles ne nécessitent aucun catalyseur du tout.

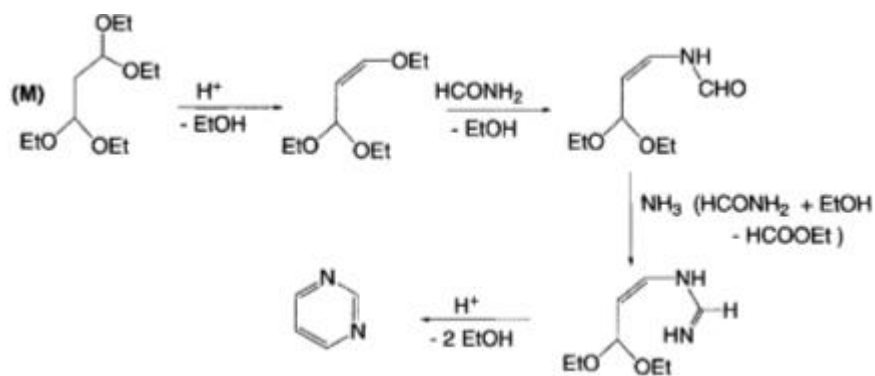


Mécanisme réactionnel



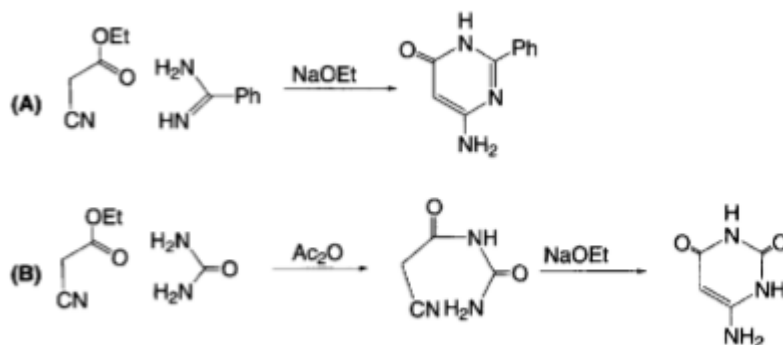
-Synthèse de Brederik

La synthèse de Brederik s'effectue aussi à partir d'un 1,3-dialdéhyde sous forme de diacétal. L'action d'un excès de formamide sur le 1,1,3,3-tetraéthoxypropane, à 200 C, fournit la pyrimidine via la formation d'une énamidine (M).



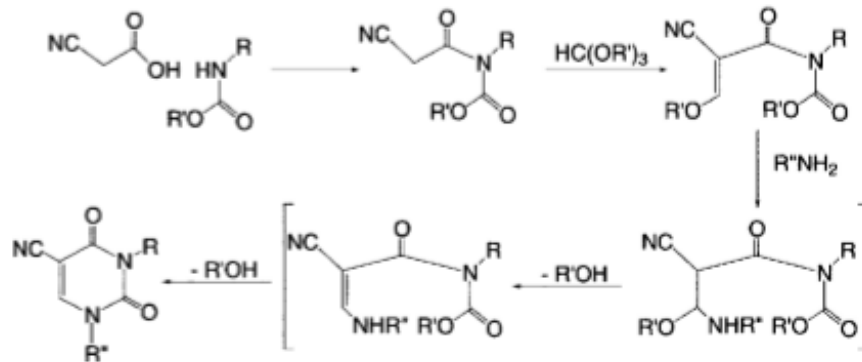
-Synthèse à partir d'esters cyanacétiques

Le cyanacétate d'éthyle se condense avec la benzamidine en présence d'éthylate de sodium pour former la 6-amino-2-phénylpyrimidin-4(3H)-one (A). De même, avec l'urée et en présence d'anhydride acétique comme déshydratant, une urée N-monosubstituée est d'abord synthétisée. En présence d'éthylate de sodium, elle se cyclise en 6-aminopyrimidine-2,4(1H,3H)-dione (B).



-Synthèse des dérivés de l'uracile et de la thymine selon la méthode de Shaw

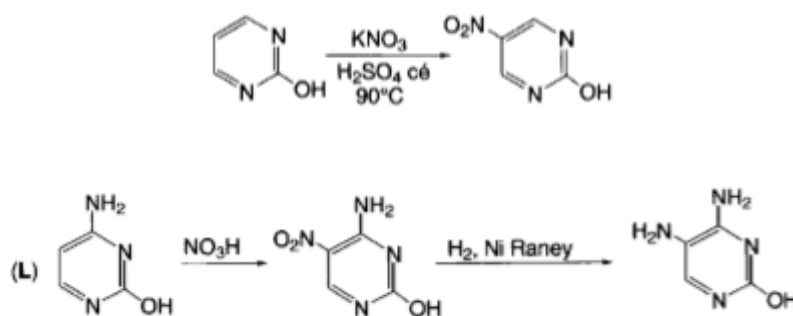
Les synthèses des dérivés de l'uracile ou de la thymine peuvent être effectuées par les étapes suivantes. Un N-alkyluréthane est mis en réaction avec l'acide cyanacétique ce qui produit un amide. Par condensation avec une molécule d'orthoformiate d'éthyle, un éther d'énol est obtenu. L'addition d'une amine primaire, suivie de l'élimination d'une molécule d'alcool, fournit une énamine qui se cyclise avec élimination d'une nouvelle molécule d'éthanol, en dérive d'uracile. C'est la méthode de Shaw.



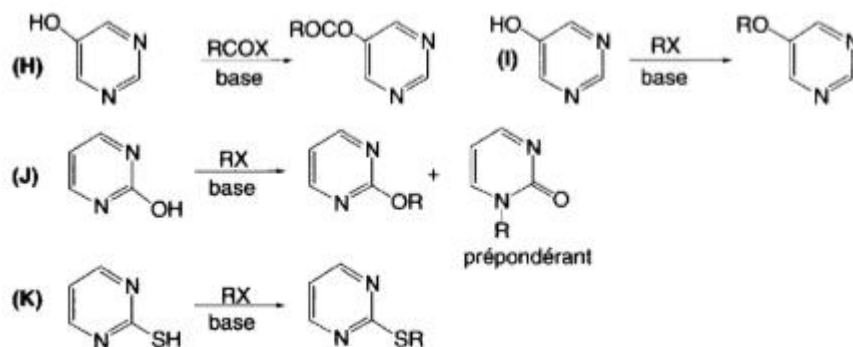
I-3. Réactions des réactifs électrophiles

-Réaction de nitration

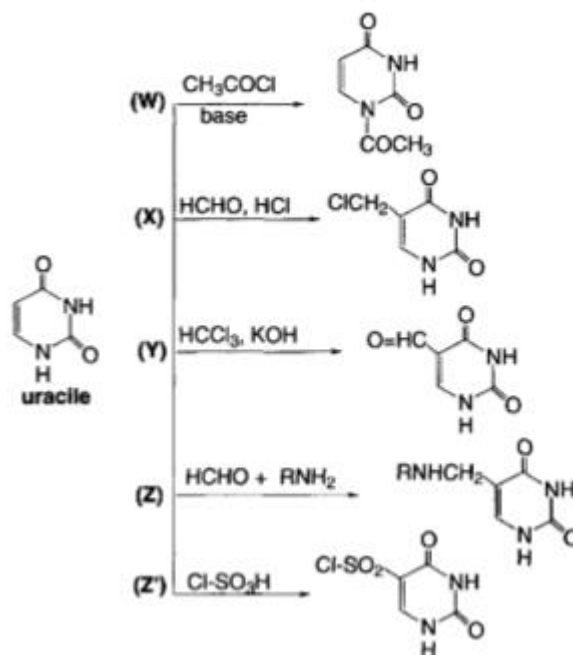
La présence de substituants électrodonneurs (+M) sur les carbones cycliques comme OH, SH, NH₂ ou à effet inducteur donneur (+I) comme le groupe méthyle permet quelques réactions de substitutions électrophiles. La présence d'au moins de deux substituants de ce type rend la pyrimidine aussi réactive que le benzène. Dans ce cas, L'halogénéation par le brome ou le chlore se fait facilement dans l'eau, à température ordinaire. La bromation peut aussi être effectuée dans l'acide acétique. Le chlorure de sulfuryle et les halogénures de succinimide peuvent être utilisés.



-Réaction d'acylation et d'alkylation

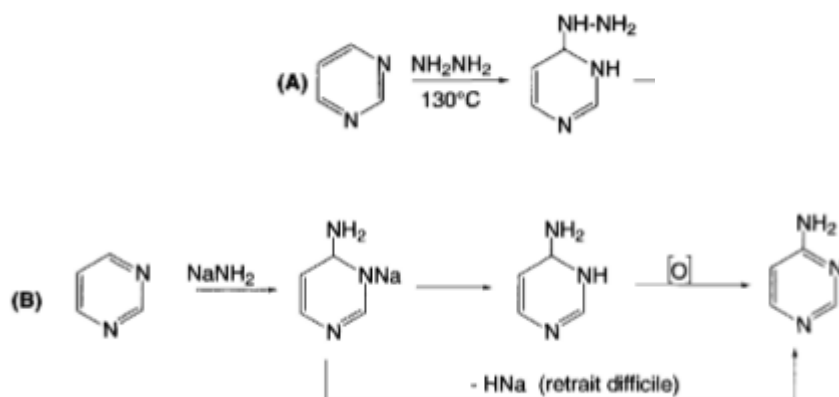


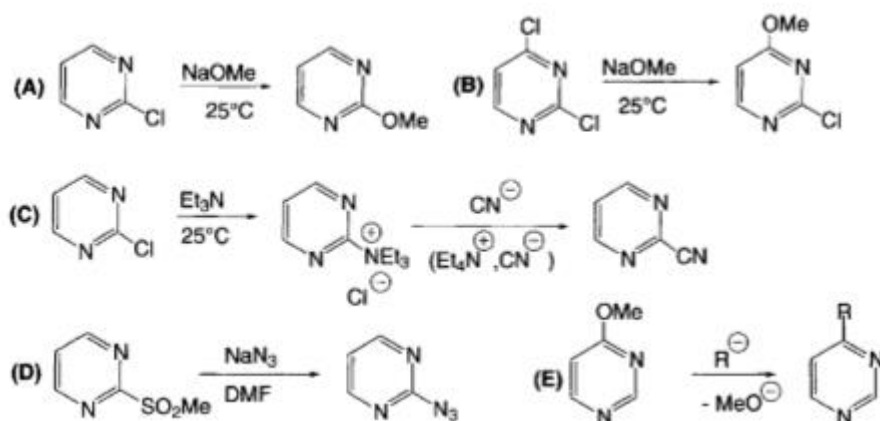
L'uracile, la thymine et la cytosine donnent lieu à des réactions de chlorométhylation. De même, la formylation de l'uracile en position 5 par la réaction de Reimer-Tiemann est possible (Y). Celle de Vilsmeier-Haack a le défaut de transformer les lactames en chlorimines.



I-4. Actions des réactifs nucléophiles

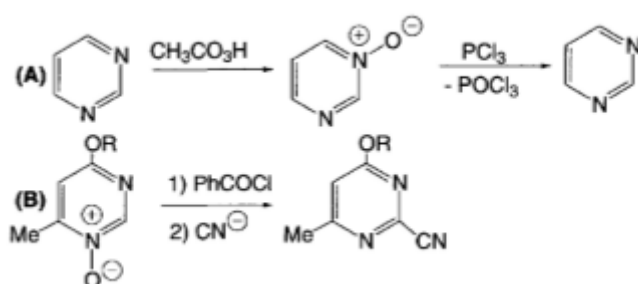
Inversement aux réactifs électrophiles, les réactifs nucléophiles devraient théoriquement réagir assez facilement sur les positions 2, 4 ou 6 de la pyrimidine. Mais il existe peu d'exemples de ce type de réactions. Dans de nombreux cas, il y a ouverture du cycle et formation d'un nouvel hétérocycle, comme le pyrazole, par action de l'hydrazine (A), ou dégradation totale du cycle, comme dans l'action de la potasse à chaud.





I-5.Oxydation et réduction

L'acide peracétique conduit aux N-oxydes de pyrimidines (A), mais avec de faibles rendements. La présence d'un groupe assez volumineux comme le groupe phényle en position 2, empêche la N-oxydation par la gêne stérique qu'il procure. Les alcoxypyrimidines sont facilement transformés en N-oxydes correspondants par l'acide monoperoxyacétique. Le retrait de l'oxygène peut être effectué, soit par le trichlorure de phosphore dans le chloroforme, soit par hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney ou de palladium, si les substituants ne sont pas affectés par cette réduction. Les pyrimidines N-oxydes sont moins facilement attaqués par les réactifs électrophiles que les pyrimidines N-oxydes. Leurs réactions sont semblables mais moins utilisées dans le cas des pyrimidines N-oxydes. La réaction de Reissert est possible (B).



Contrairement à l'oxydation, la réduction des pyrimidines est assez facile. L'hydrogénation en présence de catalyseurs au palladium ou au platine en milieu acide conduit à un dérivé tétrahydro. Après réduction, si un substituant autre qu'un halogène est présent, la double liaison non hydrogénée restante est contiguë à ce substituant (A). Il faut rappeler ici que le retrait des substituants halogènes est effectué par hydrogénation catalytique (B). La protection préalable des deux atomes d'azote par le chlorure de benzyloxycarbonate permet de réduire le cycle au moyen du cyanoborohydrure de sodium (C). L'uracile peut être hydrogéné en présence de platine, de palladium ou de nickel de Raney en 4/5-dihydro-2,6-dihydroxypyrimidine (D). La

pyrimidin-2(7H)-one est réduite par le nickel de Raney en hexahydropyrimidin-2-one (E). Les groupes nitro en position 5 sont réduits par hydrogénation catalytique en présence de palladium (F).

