



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR



Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE
CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Des Produits Naturels (CPN)

Par

Mlle. Ziane Imane nour el houda

Synthèse et caractérisation des dérivés de 2-aminopyrimidine et de leurs complexes de métaux de transition. Evaluation de leur activité biologique.

Soutenu publiquement le 27 septembre 2020 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mme MERAD NOURIA	Docteur	Université de Tlemcen	Encadrant
Mr BENSALD OKACHA	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mme DRICI Wassila	Docteur	Université de Tlemcen	Examineur

Remerciements

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire des substances naturelles et bioactives « LASNABIO » de l'Université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen.

En premier lieu, J'adresse mes remerciements les plus respectueux à mon encadrant Mme. MERAD Nouria, Professeur à l'université de Tlemcen pour l'aide qu'elle a fournie et les connaissances qu'elle a sues me transmettre. Je la remercie également pour sa disponibilité et la qualité de ses conseils.

Je désire aussi remercier le directeur du laboratoire GHALEM Said, Professeur à l'Université de Tlemcen, qui ma fourni les outils nécessaires et pour ses encouragements et son soutient qui m'ont permis de mener à terme ce travail.

Je remercie le responsable du master Monsieur DIB Mohammed El-amine, Professeur à l'Université de Tlemcen pour son aide et ses judicieux conseils tout au long de ce cursus.

Je tiens à exprimer tous mes remerciements à Monsieur BENSAID OKKACHA Professeur à l'Université de Tlemcen pour son soutient durant mes années de formation en master et pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

J'adresse également mes remerciements à Mme DRICI Wassila docteur à l'université de Tlemcen pour avoir accepté d'examiner ce travail.

J'ai l'honneur de remercier Pr. CHOUKCHOU-BRAHAM Nourredine, directeur du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) de l'université ABOU-BAKR BELKAID TLEMEN pour son aide et son support dans la réalisation de ce mémoire.

Je remercie tous les enseignants qui ont assurés ma formation de master et je remercie également notre équipe de laboratoire monsieur BENMENSOUR Boumediene et madame MEHIAOUI Kheira pour leurs aides et leur patience.

Je remercie tout mes collègues du laboratoire qui m'ont apporté leur soutien moral et intellectuel et pour leur gentillesse et l'ambiance joyeuse mise au laboratoire.

Un grand merci à ma mère et mon père, pour leur amour, leurs conseils ainsi que leur soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.

Sommaire

Introduction générale	1
CHAPITRE I : Recherche Bibliographique	3
I. Introduction.	3
II. Les 2- Aminopyrimidines.	3
II.1 Propriétés Structurales des 2- Aminopyrimidines.	4
II.2 Propriétés thérapeutiques de 2- aminopyrimidine et ses dérivés.	5
II.3 Propriétés thérapeutiques de 2-aminopyrimidine d'origine naturelle.	8
III. Quelques synthèses des 2-aminopyrimidines décrites dans la littérature.	9
IV. Les complexes de coordination	15
IV.1. Introduction.	15
IV.2. Les 2-aminopyrimidines en tant que ligand dans les complexes de coordination	16
IV.3. Médicaments à base des complexes de coordination.	17
IV.4. Quelques synthèses de complexes dérivés de la 2-aminopyrimidine décrites dans la littérature.	18
V. Conclusion	25
CHAPITRE II : Résultats et Discussion	
I. Synthèse et caractérisation des complexes à base de 2-aminopyrimidine.	27
I.1 Propriétés des complexes.	27
a) Stabilité.	27
b) Solubilité.	27

I.2. Caractérisation des complexes par des méthodes spectroscopiques :	28
Spectroscopie Infrarouge	
I.3. Conclusion	30
II. Partie expérimentale	31
II.1. Matériels et Méthodes.	31
II.2. Synthèse des Complexes.	31
II.3. Conclusion.	34

Introduction générale

I. Introduction générale

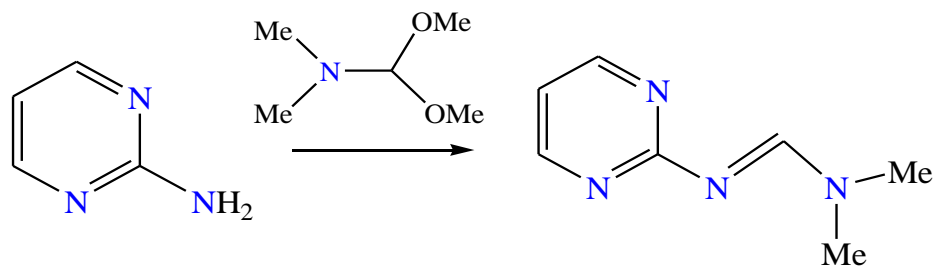
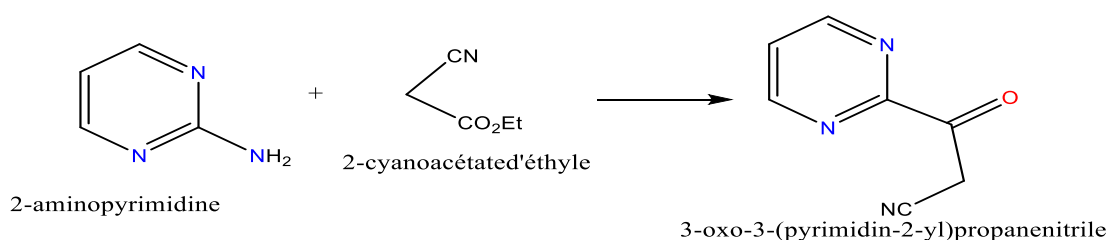
Les composés hétérocycliques sont très largement répandus dans la nature et sont essentiels à la vie en raison de leur large spectre d'activités biologique. En effet ces anneaux hétérocycliques sont présents dans plusieurs composés, des médicaments, des colorants, des enzymes, l'ADN, ect. L'importance de ces composés dans la chimie a fait une cible synthétique importante. À savoir les pyrimidines. [1]

La capacité complexante des dérivés de 2-aminopyrimidine avec des ions de métaux de transition sont de grand intérêt. Les complexes de métaux de transition contenant des ligands bidentés de la pyrimidine sont couramment trouvés dans les milieux biologiques et jouent un rôle important dans la catalyse de l'interaction médicamenteuse avec les biomolécules. [2]

II. PRESENTATION DU SUJET

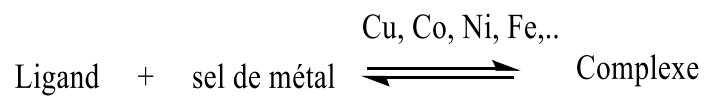
Notre équipe s'intéresse particulièrement à la synthèse des hétérocycles aromatiques azotés. Les hétérocycles synthétisés trouvent des applications dans divers domaines. Ils sont souvent utilisés comme ligands pour la synthèse des complexes métalliques. Dans ce travail, et combinant la synthèse des hétérocycles azotés et la chimie de coordination nous allons essayer de :

1. Synthétiser et caractériser des dérivés de la 2-aminopyrimidine selon les schémas suivants :



2. Synthétiser des complexes de coordination dérivés des 2-aminopyrimidines.

Proposition de structures (IR, UV-Visible).



3. Faire une évaluation de l'activité antioxydante des ligands et des complexes.

Chapitre I

Recherche bibliographique

I. INTRODUCTION

Les pyrimidines représentent une large classe de composés hétérocycliques diazotés à six chaînons qui ont acquis une attention particulière en raison de leur large spectre d'activités. La synthèse des dérivés de la pyrimidine a attiré l'attention de nombreux chercheurs.

Plusieurs travaux sur la préparation de ces hétérocycles ont été brevetés. Certains composés synthétisés ont été utilisés comme bronchodilatateurs, anti cancéreux [3-6] vasodilatateurs, anti-allergisants, [7], antihypertenseurs, [8], et ont montrés des propriétés antimicrobiennes et anti-inflammatoires [9]. D'autres dérivés pyrimidiniques sont utilisés comme herbicides, fongicides [10].

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

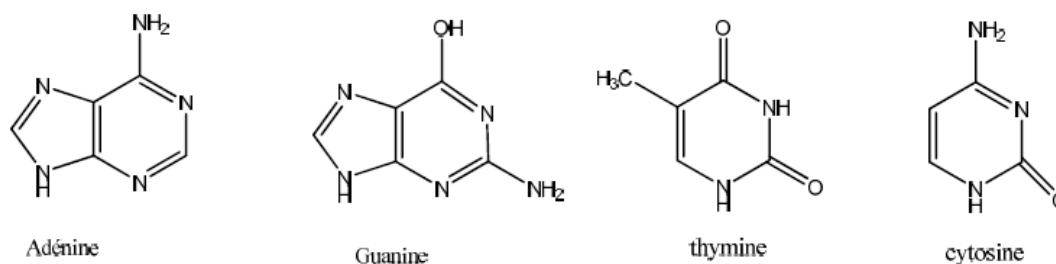


Figure 1 : Bases azotées constituant les cycles glucidiques d'un acide nucléique
L'hétérocycle 2-aminopyrimidine est l'un des pharmacophores importants responsables des activités biologiques de ses dérivés. Un très grand nombre de composés dérivés de la 2-aminopyrimidine fonctionnalisés ont été synthétisés d'autres ont été isolés de sources naturelles et ces produits ont trouvé des applications dans le domaine pharmaceutique [11].

II. LES 2- AMINO PYRIMIDINES

Les 2-aminopyrimidines sont des amines cycliques qui dérivent du cycle pyrimidine. Le cycle aminopyrimidine constitue un fragment de bases nucléotidiques de l'ADN et l'ARN et d'acide folique fusionné à la pyrazine. [11]

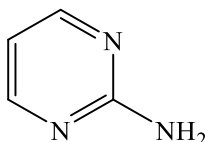


Figure 2 : structure générale de 2-aminopyrimidine

II.1. Propriétés Structurales des 2- Aminopyrimidines.

En 1893, Gabriel et Colman ont isolé pour la première fois la pyrimidine à partir d'acide nucléique hydrolysé [1]. Ce dernier possède un axe de symétrie passant par les atomes de carbone C2 et C5, les positions C4 et C6 sont équivalentes ainsi que N1 et N3. La réactivité est différente en position C5.

Les dérivés de 2- aminopyrimidine sont des hétérocycles azotés caractérisés par la présence du groupe amine, groupement amidine plus de l'aromaticité du cycle.

En raison de la mobilité des protons du groupe amino, la 2-aminopyrimidine peut exister sous deux formes tautomères avec une prédominance de la forme (a). [1]

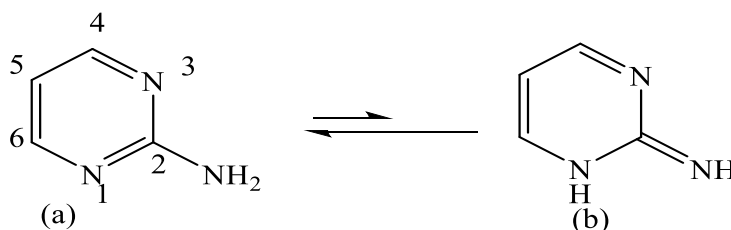


Schéma 1 : Equilibre tautomère

Le doublet de l'azote exerce un effet inductif attracteur et mésomère attracteur, ce doublet ne rentre pas dans l'aromaticité du cycle, donc ce dernier n'a pas un caractère mésomère donneur. Nous constatons d'après les formes mésomères de la pyrimidine que les positions 2, 4 et 6 sont électrophiles tandis que la position 5 est nucléophile.

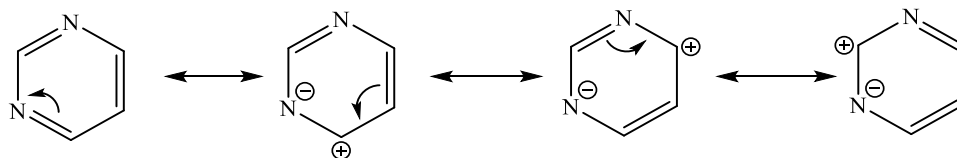


Schéma 2 : les formes mésomères de la pyrimidine

La substitution nucléophile peut être réalisée lorsque les 2-aminopyrimidines possèdent des bons groupements partants (atomes d'halogène, alcoxy, alkythiol, méthylsulfo) dans les positions 4 et 6.

La substitution électrophile de la pyrimidine est difficilement réalisable à cause de la présence de deux atomes d'azote électro attracteurs. La pyrimidine étant un hétérocycle π -déficient. Cependant, l'halogénéation, la nitration et la nitrosation peuvent être effectuées en position 5 la moins désactivée de la 2-aminopyrimidine, grâce au groupe amino (groupement donneur activant) [11].

II.2. Propriétés thérapeutiques de 2- aminopyrimidine et ses dérivés

Les 2-aminopyrimidines sont présentes dans la nature et jouent un rôle indispensable dans les processus biologiques parce qu'elles sont incluses dans la structure des acides nucléiques, vitamines et purine [1] ainsi que dans les médicaments « Veronal, Sulfadiazine, Fluorouracil, Glivec, et rosuvastatine ». [11]

Glivec (imatinib mésylate) est le premier médicament inhibiteur de protéine kinase, qui est une protéine chimérique anormale aboutissant à une prolifération des cellules leucémiques. Ce médicament est le plus prescrit pour les traitements anticancéreux. Il a été synthétisé en 1992 par le groupe Novartis ensuite il a été autorisé en 2001 par la FDA (Food and Drug Administration) pour le traitement de la leucémie myéloïde chronique (LMC) positive au chromosome Philadelphie, puis en 2002 pour le traitement des tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). [12]

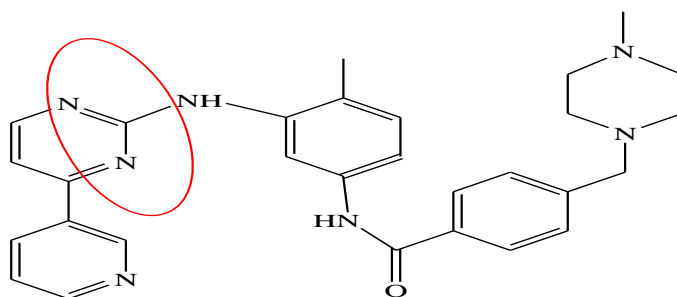


Figure 3 : Imatinib mésylate (Glivec)

Prazosin est un médicament non- sédatif générique utilisé pour le traitement d'hypertension et d'hypertrophie bénigne de la prostate. Ce médicament est très efficace et tolérable pour les symptômes comportementaux dans la maladie d'Alzheimer. [13]

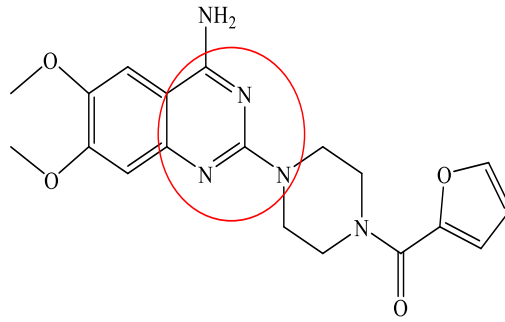


Figure 4 : Prazosin

Minoxidil (2,6- diamino-6-pipéridinopyrimidine 3-oxyde) est un vasodilatateur utilisé pour le traitement d'hypertension artérielle. Maintenant, il attire l'attention comme un agent qui favorise la poussé des cheveux. [11]

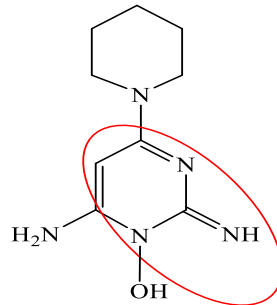


Figure 5 : Minoxidil

N- Tosyl carbamide est un médicament prescrit comme inhibiteur des canaux potassiques afin de réguler dans les cellules les courants d'ion de potassium pour traiter l'insuffisance cardiaque. [11]

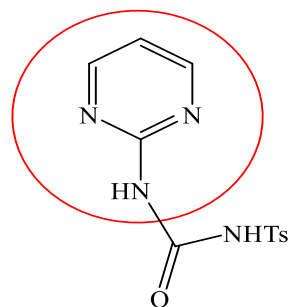


Figure 6 : N- Tosyl carbamide

Rosuvastatin est un médicament utilisé pour diminuer le taux de cholestérol grâce à leur composant actif, le sel de potassium d'acide qui inhibe efficacement la 3-hydroxy-3- méthylglutaryl coenzyme A réductase (HMG-CoA). [11]

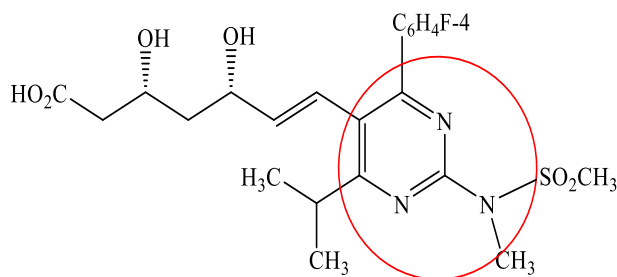


Figure 7 : Rosuvastatin

Le triméthoprime est un médicament antipaludéen, il est prescrit aussi comme un médicament en synergie avec le 5-méthyl-3-sulfanylamidoisoxazole (sulfamethoxazole) contre les infections bactériennes connue sous les noms de Bactrim, Biseptol, Oriprim.

Le triméthoprime est le précurseur d'autres médicaments tel que la **diavéridine** qui est utilisé contre les infections oiseaux provoquées par des coccidies (parasite microscopiques). [11]

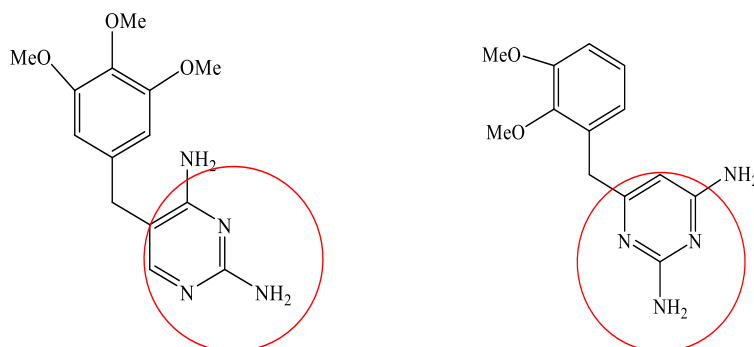


Figure 8 : Le triméthoprime et la diavéridine

Sulfadiazine (4-amino-N-pyrimidin-2-yl-benzenesulfonamide) est un sulfanamide. Ce médicament est associé avec la pyriméthamine pour traiter la toxoplasmose. Il agit en compétition avec de l'acide para-amino benzoïque qui empêche la production de l'acide folique dans l'organisme [14].

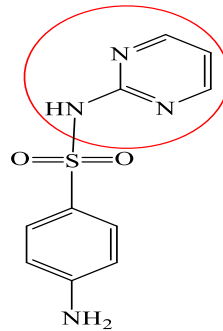


Figure 9 : Sulfadiazine

Triamterene (2,4,7-Triamino-6-phénylpteridine) un diurétique épargnant le potassium, et le **méthotrexate** (4-amino-N10-acide méthylpteroylglutamique) utilisé pour inhiber la croissance des néoplasmes malins. [11]

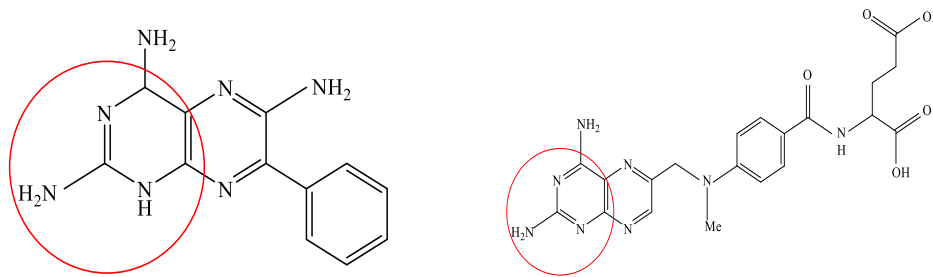


Figure 10 : Triamterene et méthotrexate

II.3. Propriétés thérapeutiques de 2-aminopyrimidine d'origine naturelle

Hétéromine : En 1997 trois hétéromines (a, b et c) ont été isolés à partir de la partie aérien de *heterostemma brownii*, cette plante a été utilisé pour le traitement du cancer. Les hétéromines ont montré une activité anticancéreuse sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses.

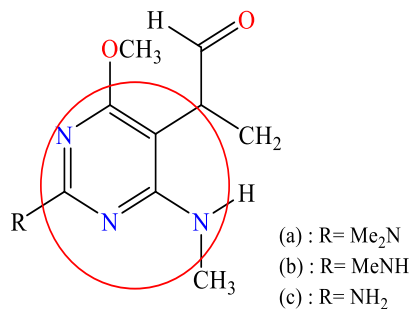


Figure 11 : Heteromines

Variolin est un alcaloïde issu à partir des métabolites secondaires d'organisme marins « *Kirkpatrickia variolosa* ». Les Variolins sont les premiers exemples de produits naturels terrestres ou marin avec le pyrido [3,2 :4,5] pyrolo[1,2-c] pyrimidine. Cette

structure a été élucidée en 1994 par Blunt et Munro. Ces alcaloïdes montrent une activité contre les cellules de leucémie murine. Par la suite, la varoline (b) montre une très bonne activité antivirale.

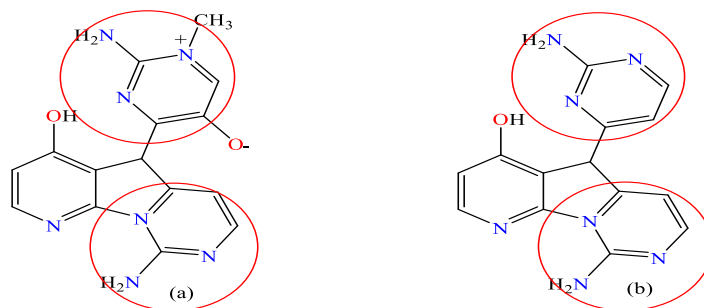


Figure 12 : Variolin (a) et (b)

Ptilocaulin et isoptilocaulin sont deux composés dérivés de 2-iminopyrimidine isolé à partir de *ptilocaulis aff. ptilocoulis spiculifer*, possédant des activités cytotoxique et antimicrobienne.

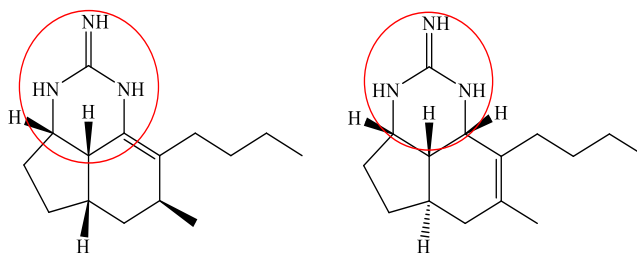


Figure 13 : Structure de ptilocaulin et isoptilocaulin

Crambescin est un alcaloïde isolé à partir de crambe. Ce composé montre une activité cytotoxique contre les cellules leucémique murine. [15]

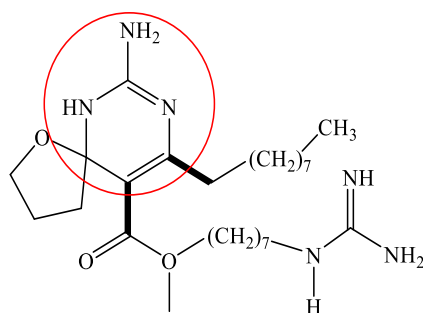


Figure 14 : structure de crambescin

III. QUELQUES SYNTHESSES DES 2-AMINOPYRIMIDINES DECRITES DANS LA LITTERATURE.

Les composés dérivés de la 2-aminopyrimidine ont montré un large éventail d'activités biologiques et thérapeutiques ce qui a attiré l'attention de nombreux chercheurs qui ont développé de nouvelles méthodes de synthèse répondant aux concepts de la chimie verte.

En **2003**, borrell et Coll. [16] ont synthétisé le pyrido [2,3-*d*] pyrimidines en faisant réagir 3 composés, un ester α , β insaturé, malononitrile ou méthyl cyanoacétate et carbonate de guanidine en « one-pot » sous irradiation micro-onde pendant 10 min sans solvant. Ces composés hétérocycliques possèdent une activité anticancéreuse, inhibant les dihydrofolate réductases ou les tyrosines kinases [17-18] et d'autres sont des agents antiviraux [19].

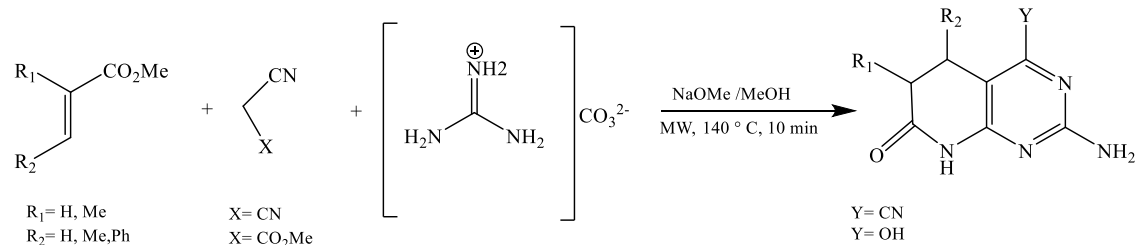


Schéma 3 : Synthèse en « one pot » de pyrido [2,3-*d*] pyrimidines

En **2005**, Yuan-Yuan Xie [20] a synthétisé 2-arylimidazo [1,2-*a*]pyrimidine en « one pot » par réaction avec des cétones, hydroxy (tosyloxy) iodo benzène et 2-aminopyrimidine dans le tétrafluoroborate de *n*-butylpyridinium qui est un liquide ionique pendant 1 heure avec un rendement de 82%. Cette méthode présente certains avantages, tels que l'accélération de la réaction, conditions de réaction douces, manipulation simple, isolation facile du produit et rendements plus élevés. De plus, le liquide ionique peut être recyclé sans diminution du rendement.

Les dérivés d'imidazo [1,2-*a*] pyrimidine constituent une classe importante de composés qui ont été largement utilisés comme colorants azoïques, blanchissants pour tissus, et agents antimicrobiens.

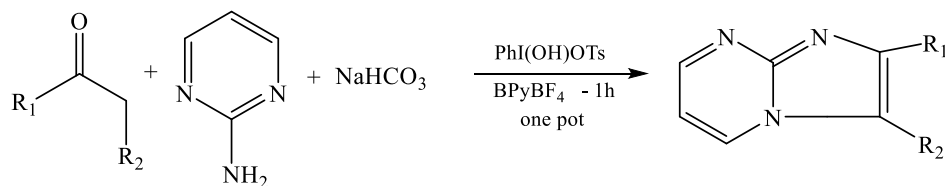


Schéma 4 : Synthèse en one pot de 2-arylimidazo [1,2-*a*] pyrimidine.

En **2010**, Miri et coll [21] ont synthétisé le 4,4 - (1,4-phénylène) - bis (3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -imine) par une condensation Biginelli en « one-pot » de téréphtalaldéhyde, d'acétylacétone et de guanidine plus le chlorotrimethylsilane en utilisant le chauffage à la micro-onde sans solvant avec un très bon rendement « 85-91% ». Ce composé montre une cytotoxicité sur 5 lignées cellulaires cancéreuses humaine différentes.

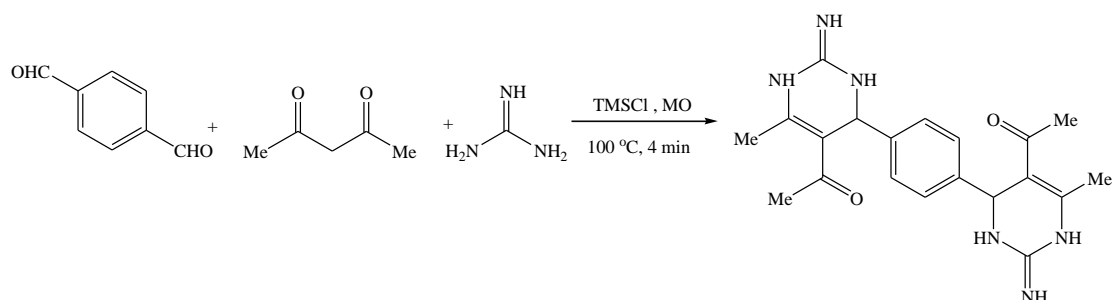


Schéma 5 : synthèse de 4, ,4' - (1,4-phénylène) - bis (3,4-dihydropyrimidin-2 (1H) -imine) Par une condensation biginelli.

En **2010**, Shah et coll [22] ont abouti à la synthèse de dihydropyrimidines par une réaction Biginelli, réaction multicomposant qui comporte 3- (aryl) -1-phényl-1H-pyrazole-4-carbaldéhyde, éthyl acétoacide et le chlorure de guanidinium dans l'éthanol portés à reflux pendant 9 heures avec un rendement de 60-74%. Ces composés ont montré une puissante activité antituberculeuse contre Mycobacterium tuberculosis.

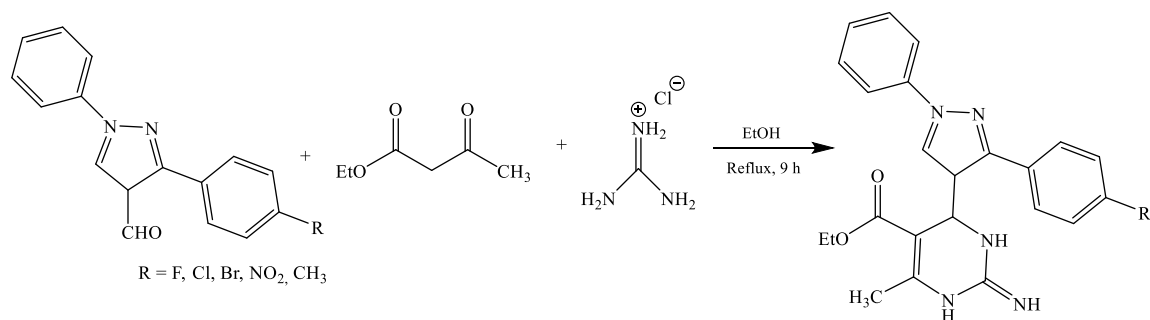


Schéma 6 : Synthèse de dihydropyrimidines par une réaction biginelli.

En **2011**, Vandana Sharma et K. V. Sharma [23] ont préparé les dérivés de 2-amino-4,6-diarylpyrimidine par un mélange équimolaire de chalcone substitué et de carbonate de guanidium. Le mélange porté à reflux pendant 3 heures dans le DMF. Le rendement se situe entre 60 et 98%.

Les 2-amino-4,6-diarylpyrimidines sont des composés très stables, qui montrent une activité antimicrobienne et antifongique contre plusieurs bactéries « *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus luteus* » et champignons « *Aspergillus niger*, *Penicillium notatum* » pathogène d'origine végétale et humaine.

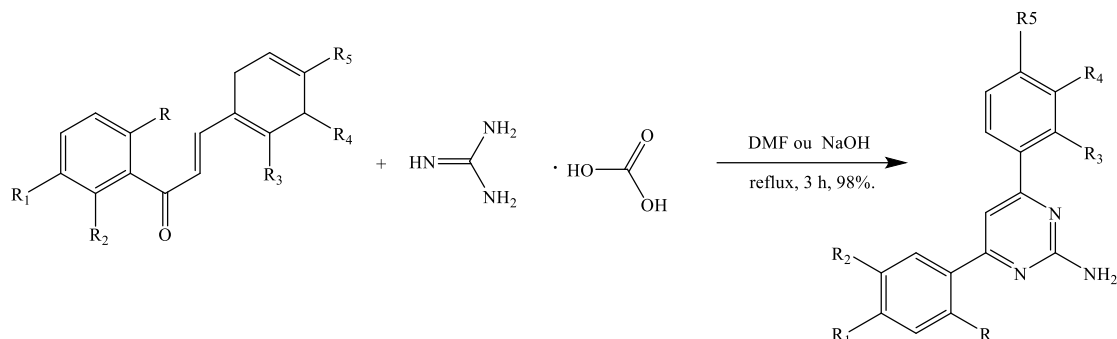


Schéma 7 : Synthèse de 2-amino-4,6-diarylpyrimidine.

En **2012**, Mohammed Rayees et coll [24] ont synthétisé des dérivés de 2-amino - 4,6-diaryl pyrimidine par la condensation de chalcone avec guanidine chloridrique en présence d'éthanol et hydroxyde de potassium par deux méthodes ; par reflux pendant 4-6 h et sous irradiation micro-onde pendant 2 à 12 min dont le rendement est plus élevé par cette dernière. Le test biologique montre que ces composés possèdent une activité cytotoxique et antioxydante.

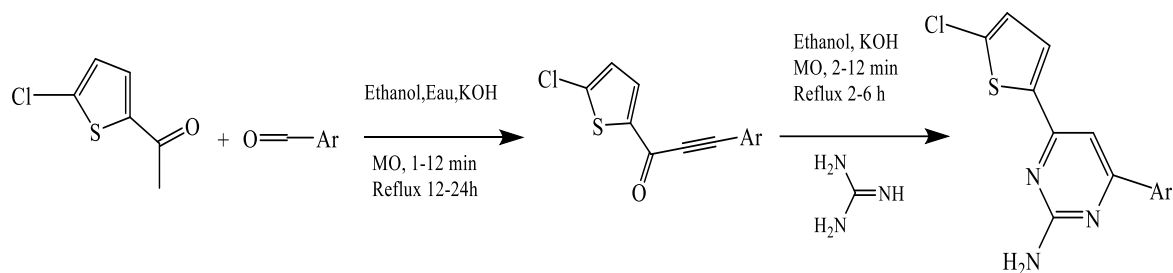


Schéma 8 : Synthèse de 2-amino ,4,6 diaryl pyrimidine

En **2013**, Baro et Desai [25] ont synthétisé deux composés, le premier c'est le 2-Amino 4 -(2'-hydroxy -3'-iodo-4'-ethoxy 5'-bromo phen -1'-yl) 6- phenyl pyrimidine par un mélange de phenyl chalcone substitué et de guanidine hydrochloride dans l'éthanol et une solution aqueuse de NaOH (40%) porté à reflux dans un bain d'eau à 65-70°C pendant 9 heures. Le produit montre une activité antimicrobienne importante.

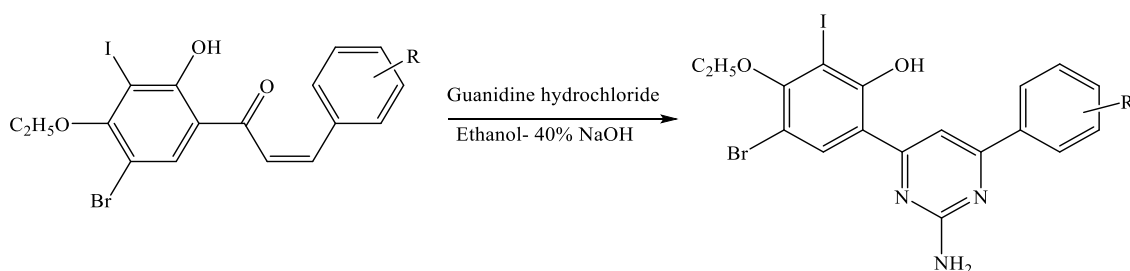


Schéma 9 : Synthèse de 2-Amino 4-(2'-hydroxy-3'-iodo-4'-ethoxy 5'-bromo phen-1'-yl) 6-phenyl pyrimidine.

En **2014**, Ajinkya et coll [26] ont synthétisé 2- Amino-4-phenyl-5-H- indeno[1,2-d]pyrimidine-5-one, basant sur les concepts de la chimie verte en « one-pot ».

Etape1 : condensation de Knoevenagel

Elle consiste à la formation du produit Knoevenagel, en faisant réagir 4-chlorobenzaldéhyde, 1,3-indanedione, en milieu alcalin « NaOH aqueux 4 % (5 ml) et une quantité catalytique d'hydroxyde de sodium aqueux. La réaction a été effectuée sans solvant, sous agitation à température ambiante, contrôlée par chromatographie sur couche mince.

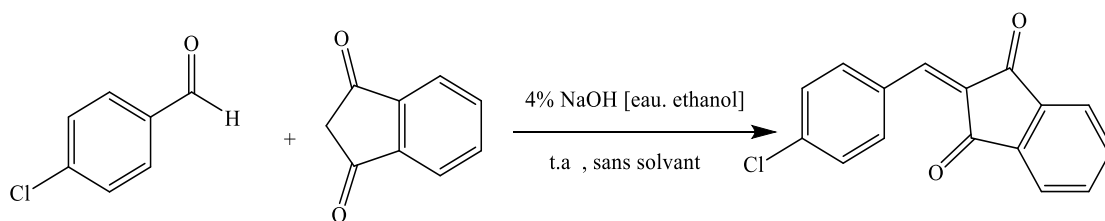


Schéma 10 : Condensation de Knoevenagel

Tape 2 : addition de Michael

Le produit de Knoevenagel formé subit une addition de Michael avec la guanidine suivie d'une cyclisation, d'une isomérisation et d'une aromatisation. Le rendement est entre 80- 90%

Le produit est marqué comme agent anticancéreux contre la lignée cellulaire du cancer du sein humain (MCF7) et contre la lignée cellulaire vitro normal de singe.

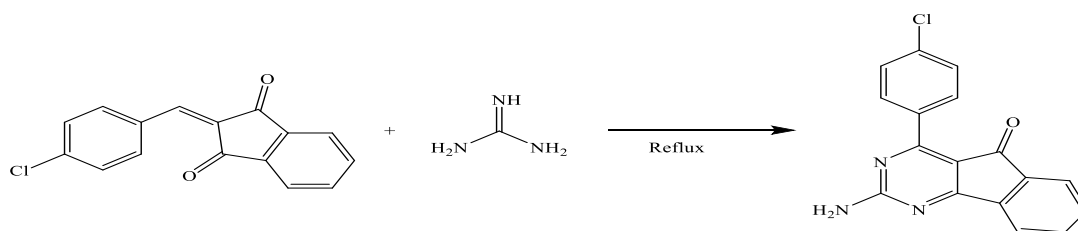


Schéma 11 : Addition de Michael.

En **2014**, Siddiqui et coll [27] ont synthétisé 2-aminopyrimidens-5-carbonitriles en faisant réagir la Guanidine avec le chitosane, ceci est ajouté à un mélange équimolaire de la cyanocétone et l'aldéhyde. L'ensemble est porté sous agitation à 85 ° C pendant 3 heures, sans solvant. Le produit formé est très réactif en raison de la présence de substituant amine et cyano dans les positions 2 et 5.

La formation de produit se fait en une seule étape avec la formation de deux nouvelles liaisons grâce à la chitosane qui joue 2 rôles à la fois, une base et agent déshydratant et il active le nucléophile et l'électrophile par formation des liaisons hydrogénées avec une réduction de temps, un rendement élevé et la possibilité de recyclage du catalyseur.

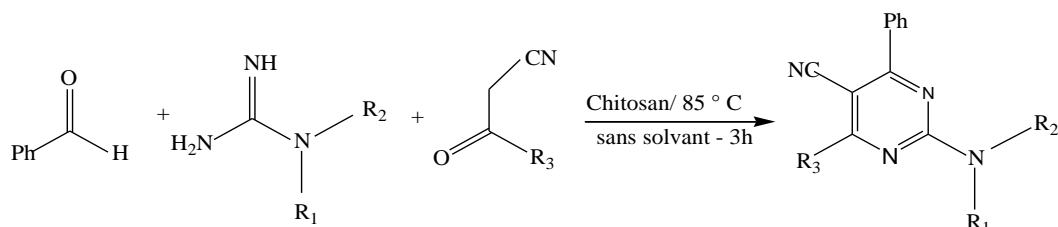


Schéma 12 : Synthèse de 2-aminopyrimidens-5- carbonitrile

Le chitosane est le deuxième polymère naturel dans le monde après la cellulose. C'est une polyamine linéaire, fabriquée à partir de la chitine par traitement alcalin, il est insoluble dans la plupart des solvants organiques et l'eau.

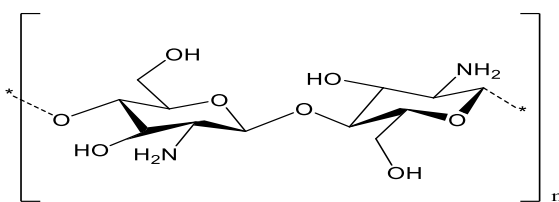


Figure 15 : Chitosane

En **2017**, Elena Yu et coll [28] ont décrit une nouvelle synthèse en « one-pot » de la 2- aminopyrimidine par le mélange de 3 composés, les cétones, arylacétylène et la guanidine, catalysé par KOBut/ DMSO et porté à reflux à 100 ° C pendant 30 min. Le mélange est ensuite traité avec du KOH à la même température pendant 30 min.

Deux séries d'aminopyrimidine sont synthétisées, 4-benzyl-substitué (3a-h) et non substitué en position 4 (4a-f) avec un rendement variable « 30- 80% » en fonction des substituants, température et temps de réaction, catalyseur, basicité/acidité, propriétés

du milieu réactionnel. Ces composés utilisés comme médicaments potentiels pour traiter les maladies oncologiques.

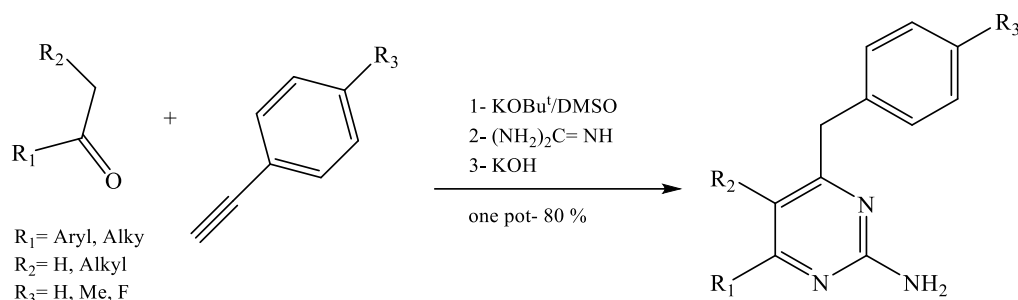


Schéma 13 : Synthèse de 2-amino-pyrimidines en « one pot ».

IV. LES COMPLEXES DE COORDINATION

IV.1 Introduction

Ces dernières années beaucoup d'études ont été réalisées sur les complexes métalliques grâce à leurs larges applications telles que la catalyse organique, la chimie biomimétique ainsi qu'une importance croissante en médecine thérapeutique [29].

Certains ions métalliques jouent un rôle important dans les processus biologiques dans les tissus, organes ou des cellules des organismes vivants. En effet, ces ions remplissent la fonction d'une protéine (métalloprotéine) pour assurer une stabilité ou un mécanisme catalytique de la protéine. Ils sont également très importants pour la structure et la fonction (dans le cas de l'ARN) des acides nucléiques.

Les ions métalliques, bien que peu abondants dans les systèmes biologiques, sont essentiels pour le développement de la vie animale ou végétale. Un tiers des protéines sont des métallo-protéines et de nombreuses réactions cruciales pour la vie sont catalysées par des métallo-enzymes.

Les ions métalliques sont essentiels à de très nombreux processus biologiques tout en étant très toxiques à certaines concentrations.

Les éléments métalliques ne sont pas décrits comme « toxique » ou « Non toxique », tout dépend de la dose. Un composé toxique peut être administré à faible dose et peut présenter des effets thérapeutiques biologiquement essentiels. Les métaux deviennent toxiques à forte dose ainsi le même élément peut être bénéfique ou nocif en fonction de la spéciation (la nature de la molécule ou ions contenant l'élément).

Les composés Cr (VI) sont reconnus comme composés cancérigènes, d'autre part, les nutritionnistes considèrent que c'est un micronutriment essentiel, agissant comme activateur d'insuline, mais cette opinion a été contestée. [30]

Le cuivre joue un rôle très important comme cofacteur, certaines enzymes sont strictement dépendantes de cuivre tels que la céruloplasmine, diamine oxydase, cytochrome oxydase. Il joue un rôle important dans le métabolisme du fer par l'intermédiaire de la céruloplasmine depuis son absorption jusqu'à son transport par la transferrine et son utilisation [31].

Les métallo-enzymes, la conception de systèmes biomimétiques et les relations entre métallo-protéines et maladies sont des domaines clefs de la chimie bioinorganique.

Dans les dernières années, l'importance des complexes métalliques s'est accrue dans diverses directions comme la synthèse organique, la catalyse, les médicaments ou les matériaux. En médecine, les complexes métalliques trouvent plusieurs applications (figure 15) [30].

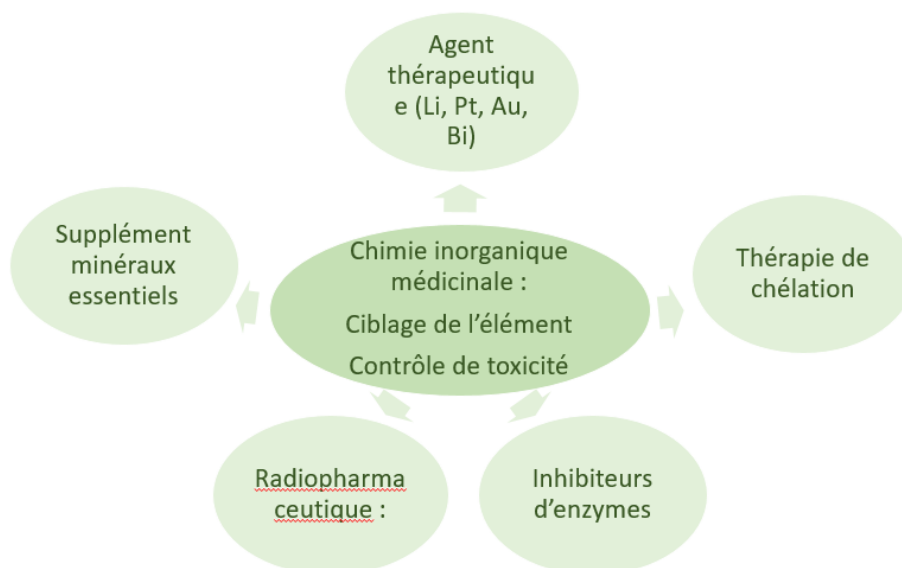


Figure 16 : Domaines de la chimie inorganique médicinale

IV.2. Les 2-aminopyrimidines en tant que ligand dans les complexes de coordination

La 2-aminopyrimidine peut complexer des ions de métaux de transition par des effets endo et exocycliques donneur d'azote. L'azote de l'amine est moins basique en le comparant avec l'azote de cycle pyrimidique, en fait la 2-aminopyrimidine peut agir comme ligand monodenté, la complexation avec le métal se fait au niveau de l'azote du cycle (b) tandis que d'autre au niveau de l'azote de l'amine (a) ou il agit comme ligand chélateur bidenté, il se lie au métal par un azote de l'amine et l'azote de cycle pyrimidique (c).

Dans les complexes binucléaires, le ligand est ponté par les centres métalliques à travers les deux atomes d'azote de la pyrimidine (d) tandis que d'autres sont pontés à travers un atome d'azote d'amine et un azote du cycle pyrimidique (e). D'autres ligands agissent par un mode de coordination tridenté (f). La structure finale du complexe est influencée par la nature des atomes métalliques et des ligands, le contre ion, le solvant et le rapport des ligands aux ions métallique [32,33].

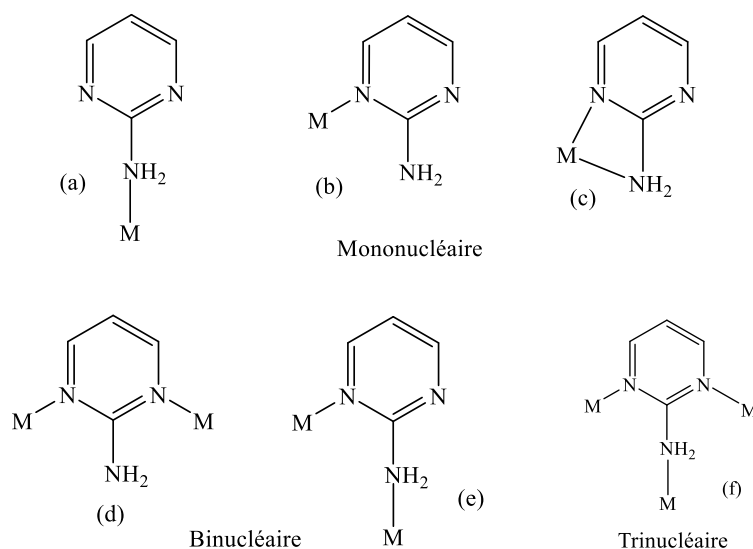


Schéma 14 : Différents modes de coordination de la 2- aminopyrimidine.

IV.3. Médicaments à base des complexes de coordination

Les complexes de coordination sont utilisés en médecine depuis très longtemps, mais souvent de manière empirique avec peu ou pas de compréhension de leur mécanisme d'action. A la fin des années 60, la découverte et le développement du composé antitumoral cisplatine $[\text{PtCl}_2(\text{NH}_3)_2]$ a joué un rôle important dans l'établissement de la chimie de coordination médicale.

Le succès du cisplatine a suscité un grand intérêt dans le développement de nouveaux complexes de métaux pour diagnostiquer et / ou traiter des maladies, y compris le diabète, la maladie d'Alzheimer et le cancer.

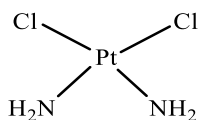


Figure 17 : cisplatine (diamminodichloroplatine (II))

Le dichlorure de titanocène, $[\text{TiCl}_2\text{Cp}_2]$ est un complexe organométallique anticancéreux. On a pensé que le motif cis- (TiCl_2) réagit avec l'ADN d'une manière semblable au cisplatine mais cependant, le complexe se lie faiblement aux bases d'ADN. Ce complexe est difficile à formuler comme médicament à cause de sa facilité d'hydrolyse pour former des espèces hydroxo et oxo pontées.

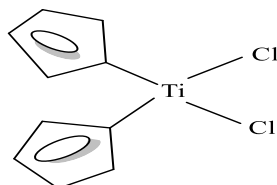


Figure 18 : Le dichlorure de titanocène

Mozobil « AMD3100 » est un médicament contenant deux unités cyclam utilisé pour le traitement du cancer du sang et du système immunitaire, ainsi c'est un puissant agent anti-VIH et fait l'objet d'essais clinique pour le traitement du SIDA.

Ce médicament est un puissant agent chélatant des métaux. La complexation avec du Zn (II) améliore l'activité anti- VIH, tandis que la liaison au Pd (II) inactive le médicament [30].

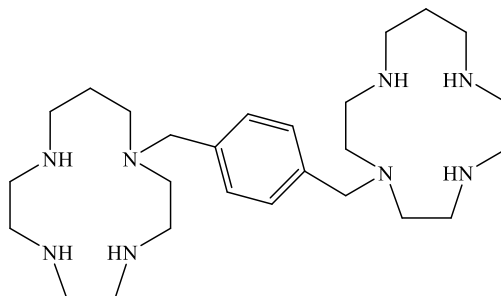


Figure 19 : structure de Mozobil

IV.4. Quelques synthèses de complexes dérivés de la 2-aminopyrimidine décrites dans la littérature :

En 1991, [34] Badar Taqui Khan ont synthétisé un complexe de ligand mixte de cisdichlorométhioninepalladium(II) avec 2-aminopyrimidine.

Le cis-dichlorométhioninepalladium (II) dissout dans de l'eau chaude a été ajouté à une solution de 2-aminopyrimidine. La solution est portée à reflux dans un bain marie pendant 2-3 heures jusqu'à la concentration de son volume à la moitié puis elle est refroidie, filtré et lavé avec de l'acétone et séchée sous vide. Ce complexe est avéré comme agent antibiotique et un potentiel agent antitumoral.

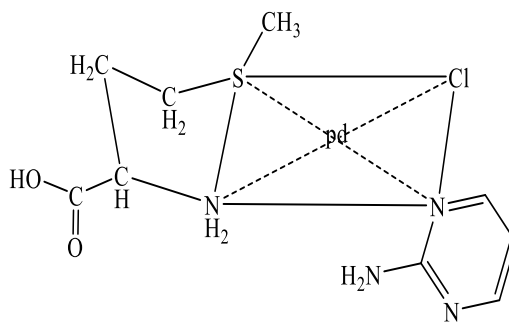


Figure 20 : Complexe antibiotique et antitumoral à base de palladium

En **1993**, Zahid et kausar [35] ont synthétisé un complexe de Nickel(II), cuivre(II), Zinc (II) de 2-(2-furanylméthylamino) pyrimidine et de 2-(2-thiénylméthylamino) pyrimidine par une réaction stœchiométrique du métal et du ligand (M/L :1/2). Ces complexes synthétisés ont montré une puissante activité antibactérienne en comparant avec l'activité des ligands non chélatés, contre *Escherichia coli*, *pseudomonas aeruginosa* et *klebsiella pneumoniae*.

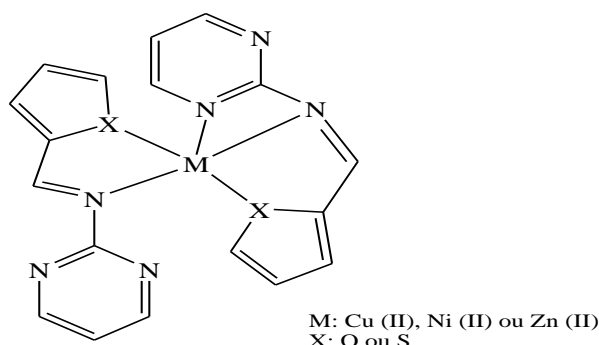


Figure 21 : Complexe antibactérienne à base de Nickel(II), cuivre (II), Zinc(II).

En **2002**, Qiong-Hua J et coll [36] ont synthétisé le complexe [di-1-chloro-bis [(triphenyl phosphine) argent (I)] -1-2-amino- pyrimidine] par le mélange de AgCl_2 , PPh_3 et 2-aminopyrimidine dans une solution de dichlorométhane (CH_2Cl_2) à température ambiante pendant 6 heures.

La solution est filtrée. Des cristaux blancs sont obtenus par lente évaporation d'une solution rouge pâle.

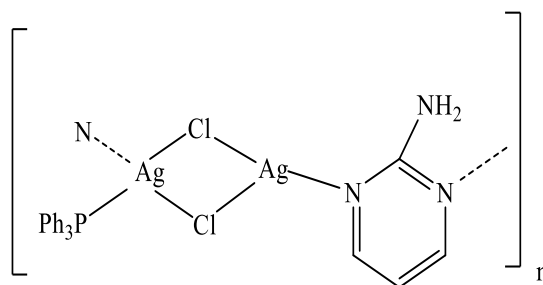


Figure 22 : Structure du complexe [di-1-chloro-bis [(triphenyl phosphine) Ag (I)] -1-2-amino- pyrimidine].

En **2006** [37], Yueh-Hua Wang et ces collaborateurs ont synthétisé des complexes d'argent de 2-aminopyrimidine avec différent sel d'argent.

a- $[Ag(L)_3(SO_4)]$: une solution éthanolique de 2-aminopyrimidine a été déposée sur une solution aqueuse d' $AgSO_4$. Après un mois, des cristaux ont été trouvés à l'interface. Le cristal était recueilli, lavé à l'éther puis séché sous vide. Ce complexe montre une géométrie tétraédrique déformée.

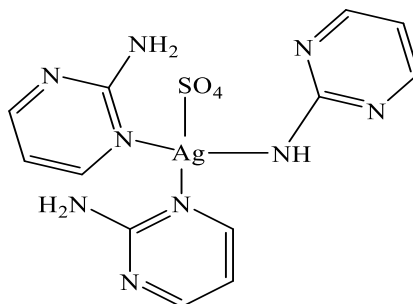


Figure 23 : structure du complexe $[Ag_2(L)_3(SO_4)]$.

b- $[Ag(L)_3(ClO_4)]$: une solution éthanolique de 2-aminopyrimidine a été déposée sur une solution aqueuse d' $AgClO_4$. Après un mois des cristaux ont été trouvés à l'interface. Le cristal était recueilli, lavé à l'éther puis séché sous vide. L'ion $Ag(I)$, qui est coordonné par trois atomes d'azote de cycle pyrimidique, a une géométrie triangulaire plane déformée.

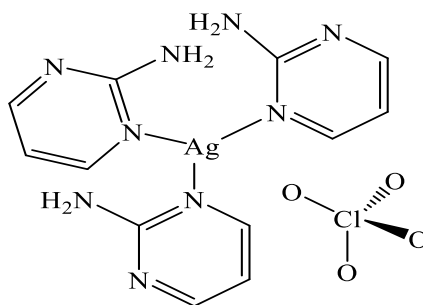


Figure 24 : structure du complexe $[Ag(L)_3(ClO_4)]$

c- $[Ag(L)_2(OAc)_2H_2O]$: une solution éthanolique de 2-aminopyrimidine a été déposée sur une solution aqueuse d'AgOAc. Après un mois des cristaux ont été trouvés à l'interface. Le cristal était recueilli, lavé à l'éther puis séché sous vide. L'ion Ag (I), qui est coordonné par deux atomes d'azote de deux ligands L et un atome d'oxygène de l'anion OAc_2 , le complexe a une géométrie triangulaire plane déformée.

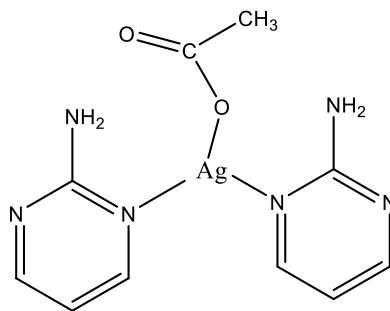


Figure 25 : structure du complexe $[Ag(L)_2(OAc)H_2O]$

Dans cette étude, il a été démontré que l'assemblage cation-anion peut être modifié en changeant le contre ion. La capacité de coordination de l'anion ClO_4 à l'atome Ag (I) est plus faible que les autres anions, tandis que l'atome d'oxygène de l' AcO_2 lié au ligand montre la distance la plus courte avec l'atome Ag (I). Ainsi les ligands liés au SO_4 présentent une meilleure stabilité thermique.

En **2010** [38], Abd El-Fatah Ouf et ces collaborateurs ont synthétisé un complexe de nickel et de rhuthénium de base de schiff de 4-hydroxysalicylidene-2 – aminopyrimidine (H_2sap).

$Ni(AcO)_2.4H_2O$ solubilisé dans l'éthanol était ajouté à H_2sap dans l'éthanol, le mélange est porté à reflux pendant 6 h. Un précipité marron a été filtré et lavé à l'eau puis à l'éthanol et séché sous vide. Ce complexe est de géométrie octaédrique déformée.

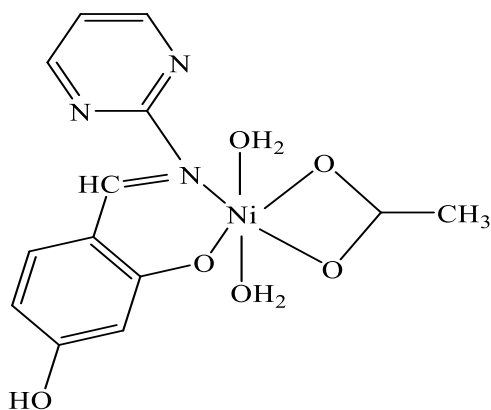


Figure 26 : Structure du complexe de nickel.

Pour le deuxième complexe, le complexe $[\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}_2]$ a été ajouté à une solution éthanoïque de 4-hydroxysalicylidene-2-aminopyrimidine. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 2.5 h pour obtenir des micros cristaux marron. Lavés à l'éthanol puis à l'éther diéthylique et séchés sous vide. Le spectre électronique indique que ce complexe est de structure octaédrique.

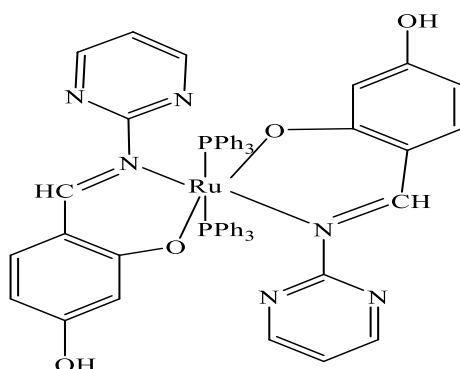


Figure 27 : Structure de complexe de Rhuthénium.

En **2010**, Qiong-Hua J et coll [39] ont synthétisé le complexe Bis (2-Aminopyrimidine-N-)- Bis (Thiocyanato-N) Zinc(II), en faisant dissoudre $\text{Zn}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ dans l'eau, puis le mélange est ajouté à une solution de NH_4SCN dans l'eau. La 2-aminopyrimidine dans de méthanol est additionnée sous agitation à la solution aqueuse. La solution obtenue est filtrée et laissée évaporer à température ambiante. Des cristaux incolores ont été obtenus après 2 jours.

Dans le complexe l'atome de zinc est situé sur un centre de symétrie et est coordonné par quatre atomes N, à partir de deux 2-aminopyrimidine et deux isothiocyanates. La sphère de coordination autour de l'ion central est tétraédrique déformé. En comparant

les angles dans ce complexe avec ceux correspondants dans l'halogénure de zinc tétraédrique $[\text{ZnCl}_2 (2\text{-AMP})_2]$, le premier montre un petit écart par rapport à un tétraédrique idéal.

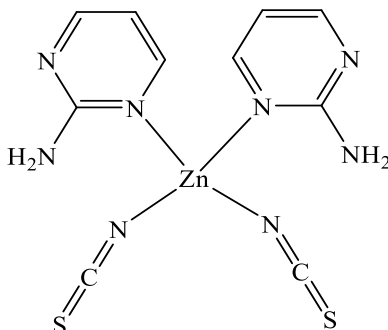
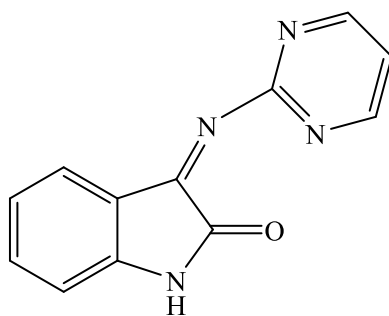


Figure 28 : Structure du complexe Bis (2-Aminopyrimidine-N-)- Bis(Thiocyanato-N) Zinc(II)

En **2014**, L.P. Nitha et coll [2] ont synthétisé un complexe de manganèse (II), de cobalt (II), de nickel (II), de cuivre (II) et de zinc (II) avec la base de Schiff, formée par la condensation de l'isatine avec la 2-aminopyrimidine. Tous les complexes ont une activité antibactérienne remarquable. Une étude comparative indique que les complexes ont montré de meilleures activités par rapport au ligand libre.

La synthèse du ligand 2- [N-indole-2-one] aminopyrimidine est réalisée en faisant dissoudre l'isatine dans l'éthanol puis la 2-aminopyrimidine dissoute dans l'éthanol chaud a été ajouté lentement, le mélange porté à reflux pendant 3h.

Les bases de Schiff sont une classe importante de composés dans les médicaments et chimie pharmacologique en raison de leurs diverses applications biologiques (antibactérien, antifongique et antitumoral). Aussi l'isatine est un composé hétérocyclique important, biologiquement active et trouve une application significative en chimie médicinale, c'est une molécule hétérocyclique endogène identifiée dans les tissus humains et les rats.



(Z)-3-(pyrimidin-2-ylimino)indolin-2-one

Figure 29 : structure du ligand synthétisé.

Une série de complexes de métaux de transition a été préparé par l'ajout d'une solution éthanolique du sel métallique progressivement en petite quantité à une solution éthanolique chaude de 2 [N-indole-2-one] aminopyrimidine. Le pH se situe entre 6.5 et 7 par l'ajout de l'alcool et une solution d'ammoniaque. Le mélange est porté au reflux pendant 3 à 4 h, puis refroidi à température ambiante. Après le complexe est filtré, lavé successivement à l'éthanol et l'éther puis séché sous vide. Dans ce complexe le ligand forme une liaison bidentée à l'ion métallique par l'oxygène et l'azote azométhine.

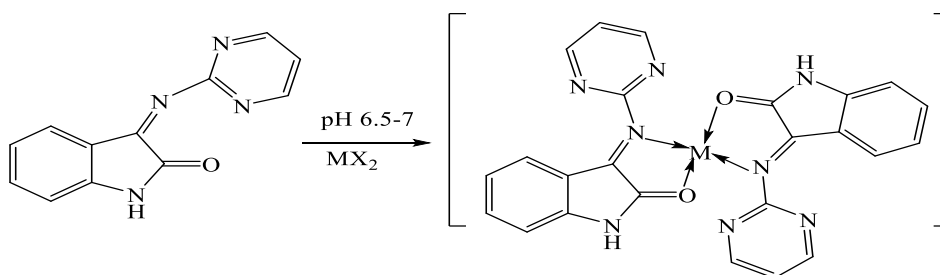


Schéma 15 : Synthèse de complexe bidenté

En **2016**, Maryam Bordbar et coll [40] ont préparé le complexe de ligand mixte de cobalt (II) contenant ion pyridine - 2,6 - dicarboxylate et 2 - aminopyrimidine.

L'acide pyridine-2,6-dicarboxylique et le NaOH ont été solubilisé dans l'eau distillée sous agitation à température ambiante pendant 30 min, ensuite une solution de 2-aminopyrimidine dans le méthanol a été ajoutée, le mélange réactionnel est agité pendant 10 min à température ambiante.

La solution aqueuse de $\text{Co}(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ a été ajoutée à la solution. Le mélange réactionnel a ensuite été placé dans un réacteur en acier inoxydable recouvert de

téflon scellé et chauffé à 130 ° C pendant 8 h. Le mélange réactionnel a été progressivement refroidi à température ambiante puis maintenu à 4 ° C jusqu'à l'obtention des cristaux bleus. Ce complexe de cobalt a une activité anticancéreuse.

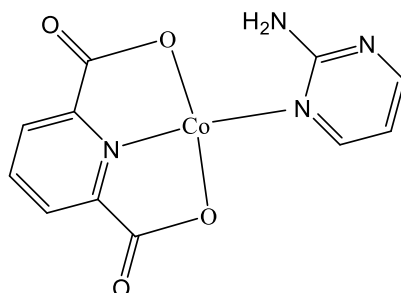


Figure 30 : Complexe anticancéreux à base de cobalt.

En **2017**, Orlov et coll [41] ont préparé deux complexes le 2- aminopyrimidine avec du chlorure de zinc (I) et le 2-aminopyrimidine avec du salicylate de zinc (II), ce dernier est réalisé par chauffage de 2- aminopyrimidine et salicylate de zinc dihydraté dans l'éthanol pendant 20 min sous agitation pendant 4 heures. Le complexe est obtenu à 66% après filtration du précipité.

La différente combinaison des ions zinc, du salicylate et de l'aminopyrimidine sont utilisée dans le traitement de différents types de la leucémie.

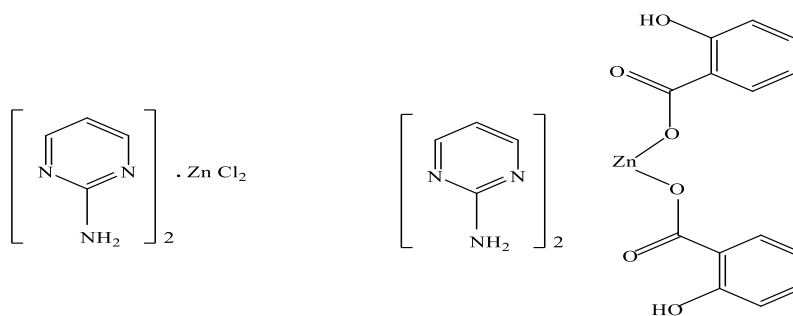


Figure 31 : Complexe de chlorure de zinc (I) et du salicylate de zinc (II)

V. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons résumé notre recherche bibliographique concernant la synthèse et la réactivité des dérivés de la 2-aminopyrimidine et leurs complexes de métaux de transition. Ces structures ont montré de très bonnes activités biologiques, thérapeutiques et pharmacologiques. Les complexes de coordination dérivés de ces ligands ont donné, dans nombreux cas, de meilleures activités comparativement avec les ligands libres.

Chapitre II

Résultats et discussion

I- Synthèse et caractérisation des complexes à base de 2-aminopyrimidine :

Six complexes dont trois de cuivre (II), deux de nickel (II) et un de cobalt (II) dérivés de 2-aminopyrimidine ont été isolés. La synthèse de ces derniers a été réalisée sous chauffage classique à partir d'un mélange d'un équivalent de ligand et un équivalent de sel en milieu basique ou neutre.

Les résultats expérimentaux sont rassemblés dans le tableau suivant :

Complexes	Couleur
Complexe CZ1 (Ligand + CuCl ₂)	Vert pistache
Complexe CZ2 (Ligand + CuCl ₂)	Vert pistache
Complexe CZ3 (Ligand + Cu (CH ₃ COO) ₂)	Vert
Complexe CZ4 (Ligand + Ni (CH ₃ COO) ₂)	Vert
Complexe CZ5 (Ligand + CoCl ₂)	Mauve
Complexe CZ6 (Ligand+ NiCl ₂)	Jaune

Tableau 1 : couleur des complexes synthétisés

La synthèse de ces derniers a été réalisée sous chauffage classique dans des conditions stœchiométriques équimolaires à partir des sels de cuivre, de nickel, de cobalt et la 2-aminopyrimidine comme ligands par dissolution dans l'éthanol en milieu basique à l'exception du complexe CZ1.

I.1. Propriétés des complexes :

a) Stabilité :

Tous les complexes synthétisés sont stables à l'air libre et possèdent un point de fusion élevé supérieur à 260 °C.

b) Solubilité :

Les complexes synthétisés sont insolubles dans l'éther diéthylique, l'hexane, le chloroforme et l'éthanol et totalement solubles à chaud et à froid dans le DMSO. CZ1 et CZ2 insolubles dans le dichlorométhane et l'acétone par contre CZ'2 et CZ3 sont solubles.

Complexe	DMSO		CH ₂ Cl ₂		Et ₂ O		Hexane		CHCl ₃		EtOH		Acetone	
	Ch	F	Ch	F	Ch	F	Ch	F	Ch	F	Ch	F	Ch	F
Cz₁	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cz₂	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Cz₂'	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
Cz₃	++	++	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+

(-) : insoluble. (+) : Partiellement soluble. (++) : Soluble.

Tableau 2 : Résultats des tests de solubilité des complexes.

I.2. Caractérisation des complexes par des méthodes spectroscopiques

a) Spectrométrie infrarouge :

L'examen des spectres IR des complexes en comparaison avec celui du ligand correspondant a permis de relever les points suivants :

ν En Cm ⁻¹	Ligand	Cz₁	Cz₂	Cz₂'	Cz₃
ν CN ₁	1649.27	1652.72	1652.22	1652.44	1657.46
ν CN ₂	1560.21	1579.98	1579.17	1578.73	1618.35
ν NH ₂	3330.87- 3167.78	3378.49- 3323.20	3377.24- 3323.19	3375.71- 3323.33	3400.23- 3344.53
ν CuN		489	488.37	488	468.29

Tableau 3 : Bandes principales d'absorption IR du ligand et des complexes.

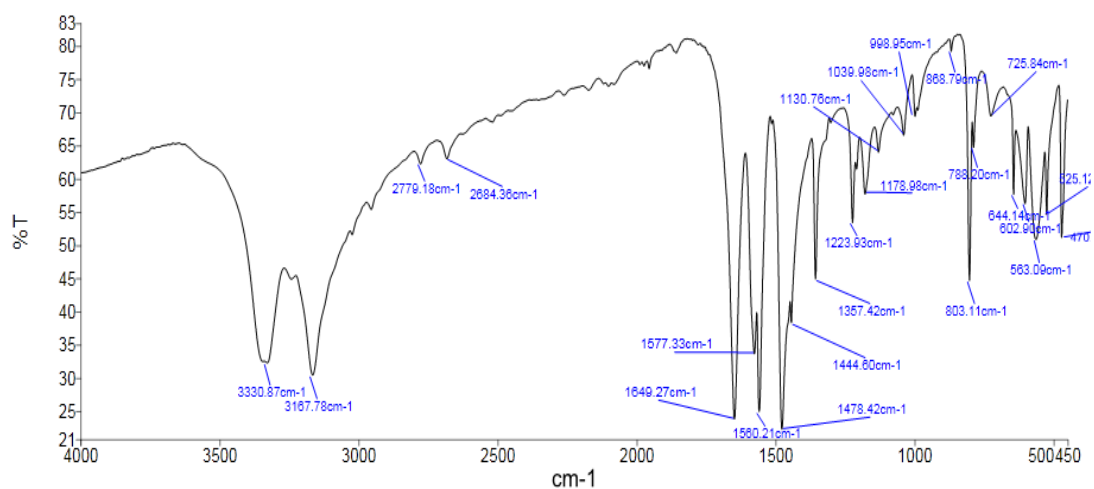


Figure 1 : Spectre infrarouge de 2-aminopyrimidine

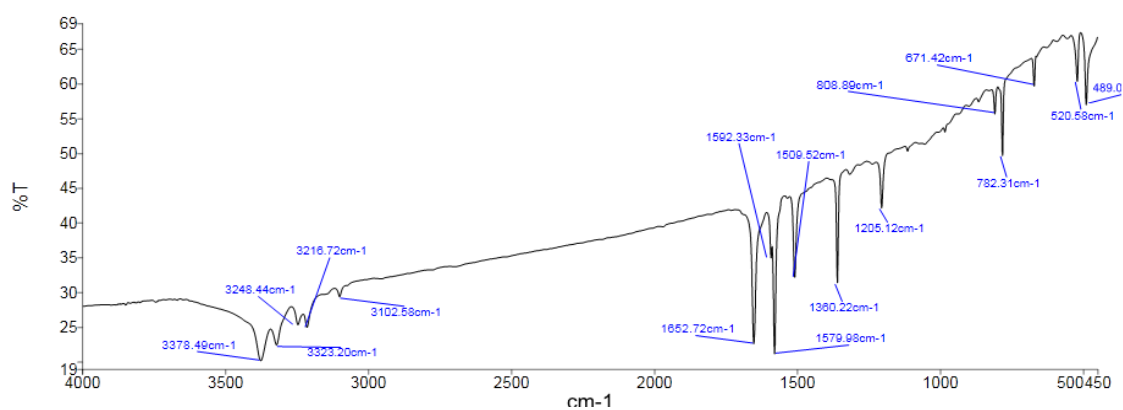


Figure 2 : Spectre infrarouge du complexe de cuivre (II) dérivé du ligand.

L'étude du spectre IR des complexes dérivés de ligand 2-aminopyrimidine indique qu'une des liaisons CN et la liaison NH changent leur déplacement par rapport au ligand libre ce qui montre que ces bandes participent à la coordination avec le métal.

La coordination de l'amine exocyclique avec le métal est montrée par une augmentation des valeurs de fréquence avec un intervalle $\Delta \nu_{\text{NH}}$ (45-70) par rapport à celle de ligand libre.

Concernant l'absorption des fonctions CN, seulement une fonction montre une augmentation significative des valeurs de fréquences ν_{CN} de 18-58 cm⁻¹ ce qui démontre la coordination de l'azote pyrimidinique avec le métal.

Il apparaisse de nouvelles bandes dues à la coordination des ligands au cuivre par l'atome d'azote dans la zone 418-599 Cm^{-1} .

I.3 CONCLUSION

D'après ces résultats on déduit que le ligand 2-aminopyrimidine peut complexer les ions de métaux soit comme ligand monodenté au niveau de l'azote pyrimidinique ou l'azote de l'amine exocyclique, soit comme ligand bidenté dont il forme des chélates à travers les deux atomes d'azote du ligand.

Partie expérimentale

I. MATERIELS ET METHODES :

- a) **Les spectres d'absorption infrarouge** ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum Parkin-Elimer FT-IR. Les bandes d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1} . Seuls les pics significatifs sont listés.
- b) **Les chromatographies sur couche mince** est faite sur des plaques de gel de silice.
- c) **Les températures de fusions** ont été mesurées sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C et ne sont pas corrigées.

II. Synthèses des complexes à base de 2aminopyrimidine pur :

a. Avec le chlorure de cuivre (CuCl_2) $2\text{H}_2\text{O}$ sans base _CZ₁

Dans un erlenmeyer de 50 ml muni d'un réfrigérant et un barreau magnétique, une solution du sel métallique ($2 \cdot 10^{-3}$; 0.26 g de $(\text{CuCl}_2)2\text{H}_2\text{O}$) dans le minimum d'éthanol a été ajouté progressivement à ($2 \cdot 10^{-3}$; 0.19 g de 2-aminopyrimidine pure) dans 4.8 ml d'éthanol sous agitation. Le mélange porté à reflux pendant 3 h à 60° C. Un précipité vert pistache a été obtenu et filtré.

Aspect : Solide vert pistache.

Rf : 0.50 (hexane/ acétate d'éthyle (60-40)).

Pf >260°C

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1652.72 (CN)₁ - 1579.98 (CN)₂ – 3378.49-3323.20 (NH)

b. Avec le chlorure de cuivre (CuCl_2) $2\text{H}_2\text{O}$ avec la base _CZ₂, CZ₂'

1^{ère} essai : Dans un erlenmeyer de 50 ml muni d'un réfrigérant et un barreau magnétique, une solution du sel métallique ($2 \cdot 10^{-3}$; 0.26 g de $(\text{CuCl}_2)2\text{H}_2\text{O}$) dans le minimum d'éthanol a été ajouté progressivement à ($2 \cdot 10^{-3}$; 0.19 g de 2-aminopyrimidine pure) dans 4 ml d'éthanol sous agitation, puis on ajoute une petite quantité de la base ($\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$). Après 2 h de reflux à 60° C, un précipité vert pistache a été obtenu et filtré.

Aspect : Solide vert pistache.

Rf : 0.48 (hexane/ acétate d'éthyle (60-40)).

Pf >260°C

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1652.22 (CN)₁ – 1579.17 (CN)₂ – 3377.24-3323.19 (NH)

2^{ième} essai : Dans un erlenmeyer de 50 ml muni d'un réfrigérant une solution éthanoïque de 2-aminopyrimidine (10^{-3} ; 0.095 g ; dans 2.8 ml d'éthanol) a été ajouté progressivement à une solution éthanoïque du sel (10^{-3} , 0.13 g de $(\text{CuCl}_2)2\text{H}_2\text{O}$) dans le minimum d'éthanol, puis on ajoute une petite quantité de la base ($\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$). Après 1 h de reflux à 60°C , un précipité vert pistache a été obtenu et filtré.

Aspect : Solide vert pistache.

Rf : 0.56 (hexane/ acétate d'éthyle (60-40)).

Pf $>260^\circ\text{C}$

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1652.44 (CN)₁ – 1578.73 (CN)₂ – 3375.71-3323.33 (NH)

c. Avec l'acétate du Cuivre Cu $(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot \text{CZ}_3$

En milieu basique

Dans un erlenmeyer de 50 ml muni d'un réfrigérant et un barreau magnétique, une solution éthanoïque de 2-aminopyrimidine (10^{-3} ; 0.095 g dans 2.8 ml d'éthanol) a été ajouté progressivement à une solution du sel métallique (10^{-3} ; 0.19 g) dilué à chaud sous agitation dans 10 ml d'éthanol puis on ajoute une petite quantité de la base ($\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$). Après 1 h de reflux à 60°C , un précipité vert a été obtenu et filtré.

Aspect : Solide vert.

Rf : 0.50 (hexane/ acétate d'éthyle (60-40)).

Pf $>260^\circ\text{C}$

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1657.46 (CN)₁ – 1618.35 (CN)₂ – 3400.23-3344.53 (NH).

d. Avec l'acétate de Nickel Ni $(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O} \cdot \text{CZ}_4$

En milieu basique

Dans un erlenmeyer de 50 ml muni d'un réfrigérant, une solution éthanoïque de 2-aminopyrimidine (10^{-3} ; 0.094 g dans 2 ml d'éthanol) a été ajouté progressivement à une solution du sel métallique (10^{-3} ; 0.17 g) dilué à chaud dans 3 ml d'éthanol sous agitation puis on ajoute une petite quantité de la base ($\text{CH}_3\text{COO}^-\text{Na}^+$). Le mélange porté à reflux pendant 7 heures à $60-100^\circ\text{C}$, un précipité vert a été obtenue et filtré.

Aspect : Solide vert.

Rf : 0.42 (hexane/ acétate d'éthyle (60-40)).

Pf $>260^\circ\text{C}$

e. Avec le chlorure de cobalt (CoCl_2) $6\text{H}_2\text{O}$ _CZ₅

En milieu basique

Dans un erlenmeyer de 50 ml muni d'un réfrigérant, une solution du sel métallique (10^{-3} ; 125 g ; dans 2.2 ml) a été ajouté progressivement sous agitation a une solution éthanoïque de 2-aminopyrimidine (10^{-3} ; 0.095 g dans 2.3 ml) avec la base ($\text{CH}_3\text{COO}^- \text{Na}^+$). Le mélange porté à reflux pendant 2.5 h, un précipite mauve a été obtenue et filtré.

Aspect : Solide mauve.

Rf : 0.50 (hexane/ acétate d'éthyle (60-40)).

Pf >260°C

f. Avec le chlorure de nickel (NiCl_2) $6\text{H}_2\text{O}$ _CZ₆

En milieu basique

Dans un erlenmeyer de 50 ml muni d'un réfrigérant, une solution du sel métallique (10^{-3} ; 0.25 g dans 3.3 ml) a été ajouté progressivement sous agitation à une solution éthanoïque de 2-aminopyrimidine (10^{-3} ; 0.19 g dans 3.2 ml) avec la base ($\text{CH}_3\text{COO}^- \text{Na}^+$). Le mélange porté à reflux pendant 1.5 h, un précipite jaune a été obtenue et filtré.

Aspect : Solide jaune.

Rf : 0.57 (hexane/ acétate d'éthyle (60-40)).

Pf >260°

Conclusion générale

I. CONCLUSION

Dans ce travail nous avons synthétisé une série de complexes de coordination en milieu basique ou en milieu neutre dont trois de cuivre (II), deux de nickel (II) et un de cobalt (II) dérivés de la 2-aminopyrimidine. Les complexes isolés sont des solides stables à l'air et possèdent des points de fusion supérieure à 260°C.

Les résultats des analyses IR de quelques complexes isolés montrent que le ligand peut se coordonner au métal à travers un atome d'azote pyrimidinique selon le mode monodenté ou il forme des chélates avec un mode de coordination bidenté à travers l'atome N de la pyrimidine et l'atome N de l'amine exocyclique.

Les résultats des analyses des spectres UV-Visible nous auraient aidés à démontrer la géométrie des complexes, chose qui n'a pas été faite.

Les analyses IR et UV-visible nous aident à donner une idée sur la formation de complexes, mais d'autres analyses sont indispensables pour confirmer la formation et la structure de ces derniers.

Références bibliographiques

Références Bibliographiques

- [1] Kumar, K.S., Kanth, A.V., Reddy, K.T., and Omprakash, G. (2011). Synthesis and characterization of some novel pyrimidines via Aldol condensation. *J Chem Pharm Res* 3, 234–252.
- [2] Nitha, L.P., Aswathy, R., Mathews, N.E., and Mohanan, K. (2014). Synthesis, spectroscopic characterisation, DNA cleavage, superoxidase dismutase activity and antibacterial properties of some transition metal complexes of a novel bidentate Schiff base derived from isatin and 2-aminopyrimidine. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 118, 154–161.
- [3] Melik-Ogandzhanyan, R. G.; Khachatryan, V. E.; Gapoyan, A. S. *Russ. Chem. Rev.* 1985, 54, 262, and references cited therein.
- [4] Castle, R. N.; Philips, S. D. In *Katritzky, A., Rees, C., Eds.; Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Boulton, A. J., McKillop, A., Eds.; Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 3, p 329ff.
- [5] Figueroa-Villar, J. D.; Carneiro, C. L.; Cruz, E. R. *Heterocycles* 1992, 34, 891–894.
- [6] Blume, F.; Arndt, F.; Röss, R. *Ger. Patent* 3712782, 1988; *Chem. Abstr.* 1989, 110, 154312e.
- [7] Kitamura, N.; Onishi, A. *Eur. Patent* 163599, 1984; *Chem Abstr.* 1984, 104, 18639.
- [8] Raddatz, P.; Bergmann, R. *Ger. Patent* 360731, 1988; *Chem Abstr.* 1988, 109, 54786.
- [9] (a) A. M. Thompson, D. K. Murray, W. L. Elliott, D. W. Fry, J. A. Nelson, H. D. H. Showalter, B. J. Roberts, P. W. Vincent, W. A. Denny, *J. Med. Chem.*, 40 (1997) 3915–3925;
(b) D. W. Fry, J. A. Nelson, V. Slintak, P. R. Keller, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, H. R. Zhou, A. J. Bridges, *Biochemical Pharmacology*, 54 (1997) 877–887;
(c) J. B. Smaill, D. B. Palmer, G. W. Rewcastle, W. A. Denny, D. J. McNamara, E. M. Dobrusin, A. J. Brodges, H. R. Zhou, H. D. H. Showalter, R. T. Winters, D. W. Fry, J. M. Nelson, V. Slintak, W. L. Elliot, B. J. Roberts, P. W. Vincent, S. J. Patmore, *J. Med. Chem.*, 42 (1999) 1803–1815;
(d) E. F. Elselarge, J. Clarke, P. Jacob, *J. Heterocyclic Chem.*, 9 (1972) 1113–1121;
(e) A. Rosowsky, H. Bader, R. G. Moran, *J. Heterocyclic Chem.*, 26 (1989) 509–516;
(f) R. Andrew, E. M. Clara, F. Q. Sherry, *J. Heterocyclic Chem.*, 32 (1995) 335–340;
(g) E. S. Hussein, M. A. Z. Suhair, A. M. Mona, *J. Med. Chem.*, 43 (2000) 2915–2921.
- [10] (a) K. E. Brighty, J. A. Lowe, *US5037834*, 1991. K. E. Brighty, J. A. Lowe, *Chem. Abstr.* 112 (1991) P77161s;
(b) R. E. Hackler, G. P. Jourdan, *EP0414386*, 1991. R. E. Hackler, G. P. Jourdan, *Chem. Abstr* 115 (1991) P71630j;
(c) H. Yamada, K. Tanaka, H. Adachi, S. Yamada, S. Shimoda, *EP 0665224*, 1995. H. Yamada, K. Tanaka, H. Adachi, S. Yamada, S. Shimoda, *Chem. Abstr* 121 (1995) P230784c;
(d) W. Y. Mo, H. W. He, *Chinese J. Struct. Chem.*, 26 (2007) 172–176;
- [11] Koroleva, E.V., Gusak, K.N., and Ignatovich, Z.V. (2010). Synthesis and applications of 2-aminopyrimidine derivatives as key intermediates in chemical synthesis of biomolecules. *Russian Chemical Reviews* 79, 655.
- [12] Saab, F. (2010). Inhibiteurs de la voie Raf/MEK/ERK: synthèse de composés à structure azaindolique et évaluation de leur efficacité par la mise au point de tests TR-FRET. PhD

Thesis. Université d'Orléans.

[13] Wang, L.Y., Shofer, J.B., Rohde, K., Hart, K.L., Hoff, D.J., McFall, Y.H., Raskind, M.A., and Peskind, E.R. (2009). Prazosin for the treatment of behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease with agitation and aggression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 17, 744–751.

[14] Doliwa, C. (2012). Caractérisation par protéomique et transcriptomique des mécanismes de résistance à la sulfadiazine chez *Toxoplasma gondii*. PhD Thesis. Reims.

[15] Lagoja, I.M. (2005). Pyrimidine as constituent of natural biologically active compounds. *Chemistry & Biodiversity* 2, 1–50.

[16] Mont, N., Teixidó, J., Borrell, J.I., and Kappe, C.O. (2003). A three-component synthesis of pyrido [2, 3-d] pyrimidines. *Tetrahedron Letters* 44, 5385–5387.

[17] Gangjee, A., Adair, O., and Queener, S.F. (1999). Pneumocystis c arinii and Toxoplasma g ondi Dihydrofolate Reductase Inhibitors and Antitumor Agents: Synthesis and Biological Activities of 2, 4-Diamino-5-methyl-6-[(monosubstituted anilino) methyl]-pyrido [2, 3-d] pyrimidines. *Journal of Medicinal Chemistry* 42, 2447–2455.

[18] Hamby, J.M., Connolly, C.J., Schroeder, M.C., Winters, R.T., Showalter, H.H., Panek, R.L., Major, T.C., Olsewski, B., Ryan, M.J., and Dahring, T. (1997). Structure- activity relationships for a novel series of pyrido [2, 3-d] pyrimidine tyrosine kinase inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* 40, 2296–2303.

[19] Nasr, M.N., and Gineinah, M.M. (2002). Pyrido [2, 3-d] pyrimidines and Pyrimido [5', 4': 5, 6] pyrido [2, 3-d] pyrimidines as New Antiviral Agents: Synthesis and Biological Activity. *Archiv Der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry* 335, 289–295.

[20] Xie, Y.-Y. (2005). Organic Reactions in Ionic Liquids: Ionic Liquid-Accelerated One-Pot Synthesis of 2-Arylimidazo [1, 2-a] pyrimidines. *Synthetic Communications* 35, 1741–1746.

[21] Azizian, J., Mohammadi, M.K., Firuzi, O., Mirza, B., and Miri, R. (2010). Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Bis (dihydropyrimidinone) benzenes and Evaluation of their Cytotoxic Activity. *Chemical Biology & Drug Design* 75, 375–380.

[22] Trivedi, A.R., Bhuvra, V.R., Dholariya, B.H., Dodiya, D.K., Kataria, V.B., and Shah, V.H. (2010). Novel dihydropyrimidines as a potential new class of antitubercular agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 20, 6100–6102.

[23] Sharma, V., and Sharma, K.V. (2011). Synthesis and biological activity of some 2-amino-4, 6-substituted-diarylpyrimidines: Reaction of substituted chalcones with guanidinium carbonate. *Rasayan J. Chem* 4, 17–23.

[24] Ahmad, M.R., Sastry, V.G., Prasad, Y.R., Khan, M.H.R., Bano, N., and Anwar, S. (2012). Conventional and microwave assisted synthesis of 2-amino-4, 6-diaryl pyrimidine derivatives and their cytotoxic, anti-oxidant activities. *European Journal of Chemistry* 3, 94–98.

[25] Barot, V.M, Desai, S.D., (2013). Synthèse of 2-aminopyrimidine derivatives as antimicrobial agents. *int. J. Chem sci* 11(2), 865-872.

- [26] Patravale, A.A., Gore, A.H., Patil, D.R., Kolekar, G.B., Deshmukh, M.B., and Anbhule, P.V. (2014). Trouble-free multicomponent method for combinatorial synthesis of 2-amino-4-phenyl-5-H-indeno [1, 2-d] pyrimidine-5-one and their screening against cancer cell lines. *Industrial & Engineering Chemistry Research* 53, 16568–16578.
- [27] Siddiqui, I.R., Rai, P., and Srivastava, A. (2014). Chitosan: an efficient promoter for the synthesis of 2-aminopyrimidine-5-carbonitrile derivatives in solvent free conditions. *New Journal of Chemistry* 38, 3791–3795.
- [28] Schmidt, E.Yu., Tatarinova, I.V., Protsuk, N.I., Ushakov, I.A., and Trofimov, B.A. (2017). A One-Pot Synthesis of 2-Aminopyrimidines from Ketones, Arylacetylenes, and Guanidine. *J. Org. Chem.* 82, 119–125.
- [29] Chi, Y.-N., Huang, K.-L., Cui, F.-Y., Xu, Y.-Q., and Hu, C.-W. (2006). Structural diversity of silver (I) 4, 6-dipyridyl-2-aminopyrimidine complexes: Effect of counteranions and ligand isomerism. *Inorganic Chemistry* 45, 10605–10612.
- [30] Ronconi, L., and Sadler, P.J. (2007). Using coordination chemistry to design new medicines. *Coordination Chemistry Reviews* 251, 1633–1648.
- [31] Auza, N. (1983). Le cuivre chez les ruminants. Une revue.
- [32] Wang, Y.-H., Chu, K.-L., Chen, H.-C., Yeh, C.-W., Chan, Z.-K., Suen, M.-C., Chen, J.-D., and Wang, J.-C. (2006). Adjusting the frameworks of polymeric silver (I) complexes with 2-aminopyrimidyl ligands by changing the counterions. *CrystEngComm* 8, 84–93.
- [33] Cui, L.-N., Hu, K.-Y., Jin, Q.-H., Li, Z.-F., Wu, J.-Q., and Zhang, C.-L. (2011). Polynuclear silver (I) complexes of triphenylphosphine and 2-aminopyrimidine: Synthesis, structural characterization and spectroscopic properties. *Polyhedron* 30, 2253–2259.
- [34] Khan, B.T., Najmuddin, K., Shamsuddin, S., Annapoorna, K., and Bhatt, J. (1991). Synthesis, antimicrobial, and antitumor activity of a series of palladium (II) mixed ligand complexes. *Journal of Inorganic Biochemistry* 44, 55–63.
- [35] Chohan, Z.H., and KAUSAR, S. (1993). Synthesis, structural and biological studies of nickel (II), copper (II) and zinc (II) chelates with tridentate Schiff bases having NNO and NNS donor systems. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 41, 951–953.
- [36] Jin, Q.-H., Xin, X.-L., Ci, X.-Y., and Yu, K.-B. (2002). catena-Poly [[di- μ -chloro-bis [(triphenylphosphine) silver (I)]]- μ -2-aminopyrimidine- κ 2N1: N3]. *Acta Crystallographica Section C: Crystal Structure Communications* 58, m174–m176.
- [37] Wang, Y.-H., Chu, K.-L., Chen, H.-C., Yeh, C.-W., Chan, Z.-K., Suen, M.-C., Chen, J.-D., and Wang, J.-C. (2006). Adjusting the frameworks of polymeric silver (I) complexes with 2-aminopyrimidyl ligands by changing the counterions. *CrystEngComm* 8, 84–93.
- [38] Ouf, A.E.-F., Ali, M.S., Saad, E.M., and Mostafa, S.I. (2010). pH-metric and spectroscopic properties of new 4-hydroxysalicylidene-2-aminopyrimidine Schiff-base transition metal complexes. *Journal of Molecular Structure* 973, 69–75.
- [39] Jin, Q.-H., Sun, J.-J., Wu, J.-Q., Dai, Y.-C., and Zhang, C.-L. (2010). Crystal Structures

and Properties of Bis (2-Aminopyrimidine-N-)-Bis (Thiocyanato-N) Zinc (II) and Catena-[2-Aminopyrimidine-N-(μ -Thiocyanato-S, N)(Thiocyanato-S) Cadmium (II)]. *Journal of Chemical Crystallography* *40*, 310–315.

[40] Bordbar, M., Tabatabaee, M., Alizadeh-Nouqi, M., Mehri-Lighvan, Z., Khavasi, H.R., YeganehFaal, A., Fallahian, F., and Dolati, M. (2016). Synthesis, characterization, cytotoxic activity and DNA-binding studies of cobalt (II) mixed-ligand complex containing pyridine-2, 6-dicarboxylate ion and 2-aminopyrimidine. *Journal of the Iranian Chemical Society* *13*, 1125–1132.

[41]Orlov, A.P., Trofimova, T.P., Osipova, E.Y., Proshin, A.N., and Orlova, M.A. (2017). Zinc-containing derivatives of 2-aminopyrimidine. *Russian Chemical Bulletin* *66*, 1860–1866.

Résumé

Les hétérocycles azotés présentent une activité biologique très importante, et un pouvoir complexant remarquable. Les complexes préparés à base de cette famille présente une classe très importante dans la chimie de coordination et présentent une activité biologique très intéressante.

Dans ce mémoire nous avons synthétisé six complexes dont trois de cuivre (II), deux de nickel (II) et un de cobalt (II) dérivés de 2- aminopyrimidine dans des conditions équimolaire. Les modes de coordination ont été déterminés que pour quatre complexes par spectroscopie infrarouge. Nous avons réalisé la solubilité des complexes synthétisés dans différent solvant organique ainsi que le point de fusion.

.....

Abstract

Nitrogenous heterocycles exhibit a very important biological activity, and a remarkable complexing power. The complexes prepared based on this family have a very important class in coordination chemistry and exhibit a very interesting biological activity.

In this report we have synthesized six complexes including three of copper (II), two of nickel (II) and one of cobalt (II) derived from 2-aminopyrimidine under equimolar conditions. The coordination modes were determined only for four complexes by infrared spectroscopy. We realized the solubility of the complexes synthesized in different organic solvent as well as the melting point.