

[Chem. Pharm. Bull.]
30(12)4526—4528(1982)

Sur les Possibilités de Formation de Pyrimidines à partir de la Dibromo-3,4 dihydro-3,4 coumarine

KANAME TAKAGI,^{*,a} HIKARI MORITA,^a KATSUHIKO NAGAHARA^b et ATSUSHI TAKADA^b

Laboratoire de Chimie, Zeria Pharmaceutical Co., Ltd.,^a 2-9-10, Funado, Itabashi-ku,
Tokyo 174, Japon et Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université
Kitasato,^b 5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108, Japon

(Reçu le 11 Juin, 1982)

Reactions of 3,4-dibromo-3,4-dihydrocoumarin (**3**) with acetamidine and benzamidine gave 6-(2-hydroxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrimidines (**1a** and **1b**) having in the 2-position the methyl and phenyl substituents, respectively. In these reactions, the coumarin **3** was converted in the first place into 3-bromocoumarin (**4**) which was then transformed to the pyrimidines **1a** and **1b**. The coumarin **4** did not undergo the Perkin rearrangement with amidines.

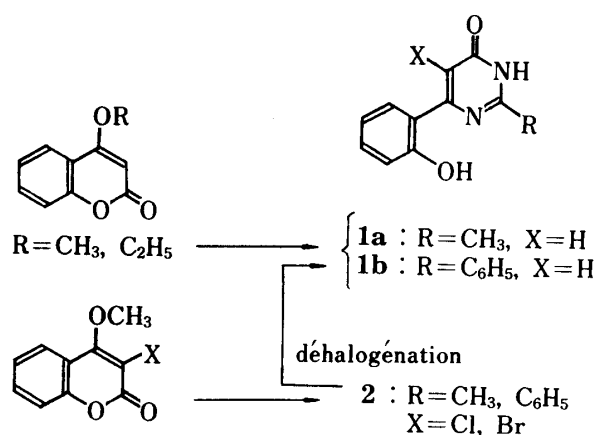
Keywords—3,4-dibromo-3,4-dihydrocoumarin; 3-bromocoumarin; amidines; 6-(2-hydroxyphenyl)-4-oxo-3,4-dihydropyrimidines; ring transformation; pyrimidine synthesis

Antérieurement,¹⁾ nous avons montré que la méthoxy-4 coumarine et l'éthoxy-4 coumarine peuvent être transformées, sous l'action de l'acétamidine et de la benzamidine en milieu éthanolique, en (hydroxy-2 phényl)-6 oxo-4 dihydro-3,4 pyrimidines (**1a** et **1b**) substituées respectivement en position 2 par un groupement méthyle ou phényle, mais avec des rendements ne dépassant pas 6%. Nous avons constaté^{1b)} en outre que les chloro-3 et bromo-3 méthoxy-4 coumarines donnent plus aisément, avec les mêmes amidines, les chloro-5 et bromo-5

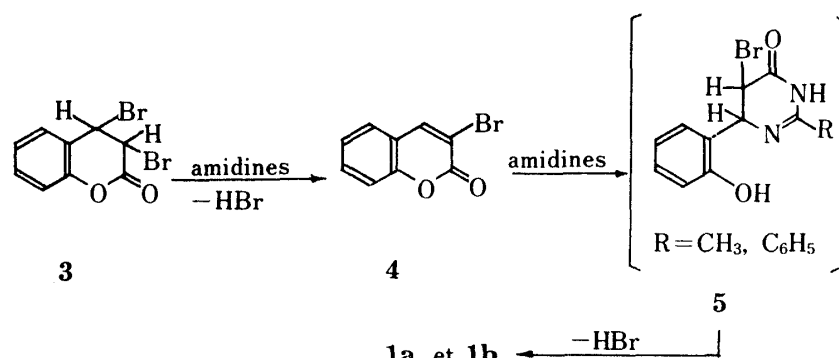
(hydroxy-2 phényl)-6 oxo-4 dihydro-3,4 pyrimidines du type **2**, dont la déhalogénéation conduit aux pyrimidines **1a** et **1b** (Schéma 1).

Poursuivant notre étude sur les possibilités de formation de pyrimidines à partir de dérivés coumariniques,²⁾ nous décrivons ici un nouveau procédé de préparation des pyrimidines du type **1** par action d'amidines sur la dibromo-3,4 dihydro-3,4 coumarine (**3**).

En chauffant à ébullition pendant environ 5 h, une solution d'éthanol anhydre contenant des quantités proportionnelles à 1 mol de dibromo coumarine **3**³⁾ et 3 mol d'acétamidine, libérée de son



chlorhydrate au moyen d'éthylate de sodium, nous avons obtenu la pyrimidine **1a** avec un rendement de 38%. Quand on effectue la même réaction, mais avec des quantités proportionnelles à 1 mol de **3** et 2 mol d'acétamidine, on isole à côté de la pyrimidine **1a** (Rdt. 7%), la bromo-3 coumarine (**4**, Rdt. 32%). Si l'on emploie des quantités équimoléculaires de **3** et d'acétamidine, on n'obtient que la coumarine **4** (Rdt. 71%). Ces résultats indiquent que la transformation de la dibromo coumarine **3** en pyrimidine **1a** résulte vraisemblablement d'une attaque nucléophile de l'acétamidine sur la coumarine **4** qui se forme rapidement à partir de la dibromo coumarine **3** et d'acétamidine. La réaction pourrait donc être



interprétée comme résultant de la formation d'un composé intermédiaire (5), que l'on ne peut pas isoler, mais qui interviendrait selon le Schéma 2.

En effet, la coumarine 4 préparée par traitement de la dibromo coumarine 3 dans la pyridine selon le méthode de Ghiya *et al.*⁴⁾ mène en présence d'un excès d'acétamidine dans l'éthanol anhydre à la pyrimidine 1a avec un rendement de 49%. Même si l'on emploie des quantités équimoléculaires de 4 et d'acétamidine, on ne peut toujours pas isoler l'intermédiaire 5, mais on forme seulement 15% de pyrimidine 1a. Cela indique que l'élimination de l'acide bromohydrique, sous l'influence de l'acétamidine, à partir de l'intermédiaire 5 qui pourrait être formé au préalable est très rapide.

La benzamidine se comporte comme l'acétamidine vis-à-vis des coumarines 3 et 4. C'est ainsi qu'en chauffant dans l'éthanol anhydre en présence d'un excès de benzamidine, les coumarines 3 et 4 donnent toutes les deux la pyrimidine 1b avec des rendements respectifs de 49% et 68%.

Nous n'avons pu déceler, dans aucun de nos essais, un réarrangement de Perkin de la coumarine 4 en dérivés du benzofuranne carboxylé en 2 comme il est observé dans le cas des halogéno-3 coumarines lorsqu'elles sont opposées à certaines amines.⁵⁾ Nous avons précédemment signalé^{1b)} de telles situations avec des halogéno-3 méthoxy-4 coumarines qui ne subissent pas de réarrangement de Perkin sous l'action d'amidines.

Les pyrimidines 1a et 1b obtenues au cours de cette étude sont bien évidemment identiques à celles issues des réactions de l'acétamidine et de la benzamidine, respectivement, sur la méthoxy-4 coumarine ou sur l'éthoxy-4 coumarine.¹⁾ L'identification a été faite par comparaison de leurs spectres infrarouge (IR) et de résonance magnétique nucléaire (RMN).

Il convient enfin de noter que ce travail nous permet désormais d'accéder de façon plus satisfaisante aux pyrimidines du type 1.

Partie Expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés avec un spectrophotomètre JASCO A-102, après inclusion dans KBr. Les spectres de RMN ont été enregistrés avec un appareil JEOL JNM-C-60H en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les spectres de masse ont été réalisés avec un appareil JEOL JMS-01SG. Les points de fusion indiqués ont été pris en capillaire et ne sont pas corrigés.

Réaction de l'Acétamidine sur la Coumarine 3—a) A une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 0,46 g (0,02 atome) de sodium et de 60 ml d'éthanol anhydre, on ajoute 1,9 g (0,02 mol) de chlorhydrate d'acétamidine et 3,1 g (0,01 mol) de coumarine 3, puis on chauffe à ébullition pendant 5 h. On élimine alors le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans l'eau. Le solide insoluble est essoré et ensuite repris dans 20 ml d'éthanol bouillant. On sépare ainsi:

—des cristaux insolubles qui sont recristallisés dans un mélange EtOH-DMF pour obtenir 0,14 g (7%) de pyrimidine 1a, $F > 300^\circ\text{C}$ (lit.¹⁾ $F = 327-328^\circ\text{C}$), identique à celle obtenue à partir de l'acétamidine et l'éthoxy-4 coumarine (identité des spectres IR et de RMN). MS m/e : 202 (M^+).

—une solution alcoolique qui, par concentration sous pression réduite, abandonne des cristaux que l'on recristallise dans l'éthanol pour obtenir 0,72 g (32%) de bromo-3 coumarine **4**, $F=108-110^{\circ}\text{C}$, identique à celle obtenue par le méthode de Ghiya *et al.*⁴⁾ ($F=110^{\circ}\text{C}$) (identité des spectres IR et de RMN). MS m/e : 226, 224 (M^{+}).

b) Lorsqu'on traite, selon la même technique, 0,7 g (0,03 atome) de sodium, 2,9 g (0,03 mol) de chlorhydrate d'acétamidine et 3,1 g (0,01 mole) de **3** dans 60 ml d'éthanol anhydre, on obtient uniquement la pyrimidine **1a**. Rdt: 0,77 g (38%).

c) Par contre, en utilisant 0,23 g (0,01 atome) de sodium, 1 g (0,01 mol) de chlorhydrate d'acétamidine et 3,1 g (0,01 mol) de **3** dans 30 ml d'éthanol anhydre, on n'obtient que la coumarine **4**. Rdt: 1,6 g (71%).

Formation de la Pyrimidine 1a à partir de la Coumarine 4—On opère sur 0,7 g (0,03 atome) de sodium, 2,9 g (0,03 mol) de chlorhydrate d'acétamidine et 2,3 g (0,01 mol) de coumarine **4** dans 60 ml d'éthanol anhydre à l'ébullition pendant 5 h. On élimine le solvant sous pression réduite, reprend le résidu dans l'eau. La solution aqueuse est acidifiée avec de l'AcOH. Il se forme alors un précipité que l'on essore, lave à l'eau et recristallise dans un mélange EtOH-DMF. On isole ainsi 1,0 g (50%) de pyrimidine **1a**. $F>300^{\circ}\text{C}$.

Lorsqu'on utilise 0,23 g (0,01 atome) de sodium, 1 g (0,01 mol) de chlorhydrate d'acétamidine et 2,3 g (0,01 mol) de **4**, on n'isole que 0,3 g (15%) de pyrimidine **1a**.

Formation de la Pyrimidine 1b—a) Selon la technique utilisée lors de la réaction de l'acétamidine sur la coumarine **3**, on traite 0,7 g (0,03 atome) de sodium, 4,7 g (0,03 mol) de chlorhydrate de benzamidine et 3,1 g (0,01 mol) de coumarine **3** dans 50 ml d'éthanol anhydre, et l'on obtient 1,3 g (49%) de pyrimidine **1b**, $F=282-284^{\circ}\text{C}$ (lit.¹⁾ $F=280-281^{\circ}\text{C}$), identique à celle formée par action de la benzamidine sur l'éthoxy-4 coumarine (identité des spectres IR et de RMN). MS m/e : 264 (M^{+}).

b) Selon la technique employée pour la formation de la pyrimidine **1a** à partir de la coumarine **4**, on opère sur 0,7 g (0,03 atome) de sodium, 4,7 g (0,03 mol) de chlorhydrate de benzamidine et 2,3 g (0,01 mol) de coumarine **4**. On isole ainsi 1,8 g (68%) de pyrimidine **1b**. $F=282-284^{\circ}\text{C}$.

Remerciement Nous exprimons nos remerciements sincères au Dr M. Hubert-Habart de l'Institut Curie pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail et pour les intéressantes suggestions qu'il nous a faites quant à sa rédaction.

Références et Notes

- 1) a) K. Takagi et M. Hubert-Habart, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 681 (1974); b) K. Takagi et M. Hubert-Habart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1980**, II-444.
- 2) a) C. Pène, G. Menichi, M. Hubert-Habart, A. Cheutin et R. Royer, *Bull. Chim. Thér. (Paris)*, **1970**, 111; b) K. Takagi et M. Hubert-Habart, *Eur. J. Med. Chem.*, **9**, 14 (1974); c) S. Wachi, K. Takagi, G. Menichi et M. Hubert-Habart, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1978**, II-230.
- 3) R.C. Fuson, J.W. Kneisley et E.W. Kaiser, "Organic Syntheses," Col. Vol. III, ed. by E.C. Horning, John Wiley and Sons, New York, 1955, p. 209.
- 4) B.J. Ghiya et M.G. Marathe, *J. Indian Chem. Soc.*, **42**, 229 (1965).
- 5) P. Cagniant et D. Cagniant, "Advances in Heterocyclic Chemistry," Vol. 18, ed. by A.R. Katritzky et A.J. Boulton, Academic Press, New York, San Francisco, London, 1977, p. 455.