

Cécile Pene et Michel Hubert-Habart

Institut Curie, Section de Physique et Chimie 11, rue Pierre et Marie Curie, 75231 Paris Cedex 05, France

Reçu le 5 juin 1979

La guanidine transforme la formyl-3 chromone en un mélange d'amino-2 (hydroxy-2 benzoyl)-5 pyrimidine et d'amino-2 hydroxy-5 5H(1) benzopyrano[4-3-d]pyrimidine; le diacétate de méthylidyne-3 chromone en amino-2 hydroxy-5 5H(1) benzopyrano[4,3-d]pyrimidine, et l'oxime de la formyl-3 chromone en amino-2 5H(1)benzopyrano[4,3-d]pyrimidinone-5. La thiourée, l'acétamidine et la nitroguanidine sont également capables d'engendrer des pyrimidines du même type avec la formyl-3 chromone, le diacétate de méthylidyne-3 chromone ou la (dioxolane-1,3 yl-2)-3 chromone.

J. Heterocyclic Chem., 17, 329 (1980).

A cause de l'enchaînement aryl oxy vinyl cétone de leur structure, les chromones peuvent former des pyrimidines par condensation de réactifs gem diaminés ou amidinés appropriés sur leurs carbones situés en position 2 et 4 (1).

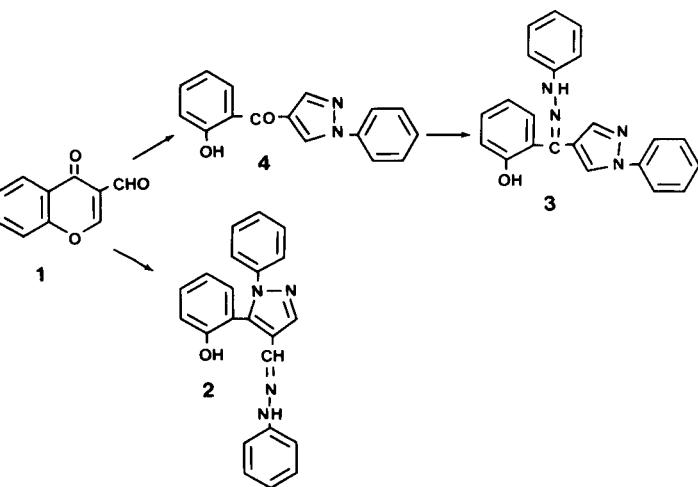
Les acyl-3 chromones possèdent non plus deux sites, mais trois sensibles aux attaques nucléophiles et susceptibles de réagir sur les deux fonctions des réactifs de formation des pyrimidines (2). Dans le cas de la formyl-3 chromone **1**, sa réactivité vis à vis de la phénol hydrazine fait apparaître que le carbone en position 2 et le carbone du groupe formyl, réagissent d'abord, et que le carbone en position 4 n'est impliqué que lors d'une intervention d'excès de réactif (3) (4) (5). Nous avons levé l'ambiguité qui demeurait quant à la structure du composé issu de l'action d'un excès de phénol hydrazine sur la formyl-1 chromone, et confirmé qu'il s'agit bien de la phénol hydrazone du formyl-4 (hydroxy-2 phénol)-3 phénol-2 pyrazole **2** (4), et non de son isomère la phénol hydrazone de l'(hydroxy-2 benzoyl)-4 phénol-1 pyrazole **3**, que nous avons préparé à partir de phénol hydrazine et d'(hydroxy-2 benzoyl)-4 phénol-1 pyrazole **4** (4) (5).

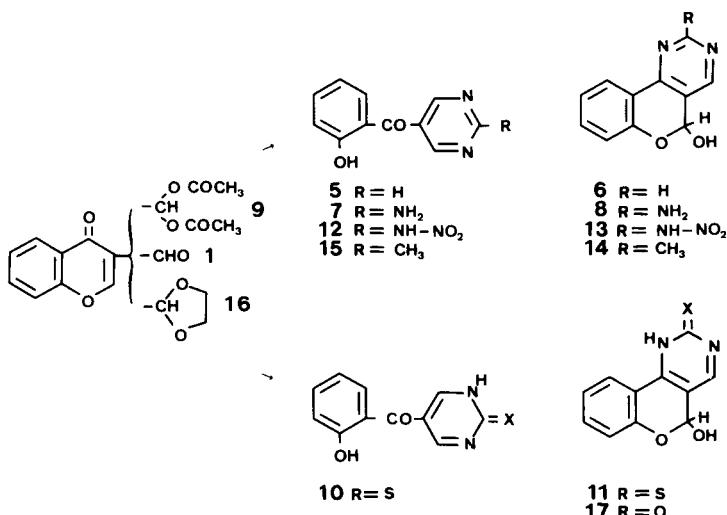
Lorsque la formyl-3 chromone réagit avec la formamidine, le carbonyl en position 4 de ce composé intervient en partie dans la condensation de ce réactif, puisqu'on isole simultanément l'(hydroxy-2 benzoyl)-3 pyrimidine **5** et l'hydroxy-5 5H(1) benzopyrano[4,3-d]pyrimidine **6** (6). Cependant Petersen et Heitzer (4) relèvent la formation exclusive de benzopyrano[4,3-d]pyrimidines, par emploi de guanidine et de diverses amidines sur la formyl-3 chromone, ou quelques uns de ses dérivés de substitution sur l'homocycle, tandis que seule l'(hydroxy-2 benzoyl)-4 (méthoxy-2 phénol)-2 pyrimidine est formée lorsque ces mêmes auteurs, opposent la méthoxy-4 benzamidine à la formyl-3 chromone.

Nous avons voulu déterminer: si dans le cas de la guanidine et de l'acétamidine, pris à titre d'exemples parmi les réactifs étudiés par ces derniers auteurs, l'on pouvait, comme dans le cas de la formamidine, engendrer également deux types de pyrimidines; quelle pouvait être l'influence de modifications du groupe aldéhyde de la molécule **1**, sur le rendement en pyrimidines; et, si d'autres molécules amidinées ou gem diaminées pouvaient se prêter également à l'obtention de pyrimidines originales à partir de la formyl-3 chromone.

En opérant en milieu éthanolique anhydre, nous avons constaté qu'à partir de guanidine et de la chromone **1** nous formions un mélange d'amino-2 (hydroxy-2 benzoyl)-5 pyrimidine **7** et d'amino-2 hydroxy-5 5H(1) benzopyrano[4,3-d]pyrimidine **8** (4). Par contre, si au lieu d'utiliser la chromone **1** on s'adresse à son acylal, le diacétate de méthylidyne-3 chromone **9**, on forme exclusivement, dans les mêmes conditions opératoires le composé **8**.

La thiourée en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol à température ambiante forme, essentiellement l'(hydroxy-2 benzoyl)-5 thioxo-2 dihydro-1,2 pyrimidine **10**





à partir de la chromone **1**, et l'hydroxy-5 thioxo-2 dihydro-1,2 5*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine **11** à partir du diacétate **9**.

La nitroguanidine, dans les mêmes conditions, conduit avec la chromone **1**, à l'(hydroxy-2 benzoyl)-5 nitramino-2 pyrimidine **12**, que l'on retrouve comme produit majoritaire à côté de 25% d'hydroxy-5 nitramino-2 5*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine **13** à partir du diacétate **9**.

Par contre, l'acétamidine en excès transforme quasi exclusivement les chromones **1** et **9** en hydroxy-5 méthyl-2 5*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine **14**. L'(hydroxy-2 benzoyl)-5 méthyl-2 pyrimidine **15** n'a pu être formée avec un rendement de 75% qu'en faisant réagir l'acétamidine sur l'éthylène acétal de la formyl-3 chromone, la (dioxolanne-1,3 yl-2)-3 chromone **16** (**7**).

Nous avons sans succès, tenté de transformer en pyrimidines la formyl-3 chromone **1** et son diacétate **9** par la sulfaguanidine, la cyanoguanidine et l'urée. Selon les conditions on recouvre les chromones de départ, ou décompose celles-ci en produits de dégradation. Ces échecs ne sont pas étonnantes si l'on considère que ces réactifs se prêtent généralement beaucoup moins que les précédents à la formation de pyrimidines. Nous avons cependant synthétisé l'hydroxy-5 oxo-2 dihydro-1,2 5*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine **17**, à partir de la pyrimidine **8** par traitement classique de cette dernière en milieu aqueux acide.

L'oxime de la formyl-3 chromone **18** a été soumise à l'action de la guanidine dans diverses conditions. En présence d'un excès de chlorhydrate de guanidine, en solution aqueuse de soude, nous avons formé le formyl-4 (hydroxy-2 phényl)-3 isoxazole **19**. Cette dernière molécule est bien différente de l'(hydroxy-2 benzoyl)-4 isoxazole, son isomère déjà décrit (**8**), ainsi que de son autre isomère, l'amino-2 formyl-3 chromone, qui se forme dans des conditions similaires, à partir de l'oxime **18** en solution aqueuse

de soude (**9**).

L'obtention du composé **19** met en évidence la possibilité, quelque peu inattendue, de former un hétérocycle à partir de la formyl-3 chromone par mobilisation du carbone du groupe formyl en position 3 et du carbone en position 4 de l'hétérocycle, avec génération d'une fonction aldéhydique au niveau du carbone situé en position 2 du composé de départ. C'est sans doute ce qui se produit intermédiairement dans le cas de la formation des hydroxy-5 5*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidines **6,8,13,14** et **11**, avec réarrangement rapide en hémiacétal des fonctions aldéhyde et phénol.

En milieu alcoolique anhydre, l'action de la guanidine en excès sur l'oxime **18** nous a permis d'isoler avec un bon rendement l'amino-2 5*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidinone-5 **20**. La nature de ce dernier composé a pu être établie sans conteste, sur la base de ses caractéristiques analytiques et spectroscopiques, et par comparaison avec un échantillon de ce même composé obtenu par oxydation de la pyrimidine **8** selon la technique décrite (**4**). Il diffère par ailleurs de son isomère l'amino-2 4*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidinone-4 (**10**).

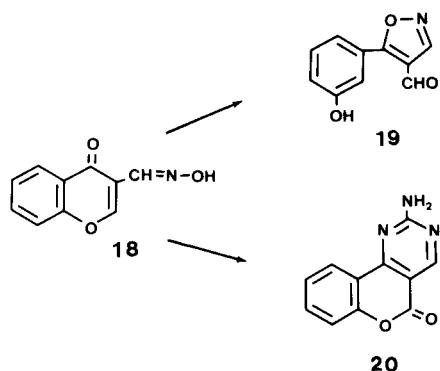


Tableau I

Nouveaux composés préparés selon la technique générale

N° du composé	Produit de départ	Rendt. %	Solv de recristall. F °C	C.C.M. Rf	Formule empirique			Analyse élémentaire			
						C Calculé	C Trouvé	H Calculé	H Trouvé	N Calculé	N Trouvé
7	1	48	Ethanol 206	Ac. Eth. 0,75	C ₁₁ H ₉ N ₃ O ₂	61.39	61.52	4.21	4.30	19.52	19.41
10	1	32	Ethanol 255-260 (dec. 245°)	Ac. Eth. 0,95	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₂ S	56.89	56.87	3.47	3.36	12.06	11.95 (a)
11	9	60	Dioxanne >260	Ac. Eth. 0,40	C ₁₁ H ₈ N ₂ O ₂ S	56.89	56.75	3.47	3.30	12.06	11.90 (b)
12	1	35	Nitrométhane 230	Dioxanne 0,60	C ₁₁ H ₈ N ₄ O ₄	50.77	50.54	3.11	3.22	21.53	21.43
13	9	25	Ethanol >260 (dec. 210)	Dioxanne 0,30	C ₁₁ H ₈ N ₄ O ₄	50.77	50.60	3.11	3.30	21.53	21.37
15	16	75	Ethanol 180	Ac. Eth. 0,70	C ₁₂ H ₁₀ N ₂ O ₂	67.28	67.20	4.70	4.63	13.07	12.94

(a) 10; S, Calculé: 13,80. Trouvé: 13,60. (b) 11; S, Calculé: 13,80. Trouvé: 13,65.

Tableau II

Composés	H	Spectres Rmn δ en ppm/TMS							Spectres Ir λ cm ⁻¹			
		Position	δ	Aromatiques		OH	NH	NH ₂	CH ₃	NH ₂	NH	OH
				δ	nH							
7	4 et 6	8,6 (s)	6,8-7,7	4		10,4		6,8-7,7		3400,3100		3.170
10			6,3-8	6		10,5	11,2			3320	3150	1650 1674
11	5	6,4	7-7,8	4		7,2	10,5-11,5 (étalé)			3320	3140	
	4	8,2										
12	4 et 6	8,8 (s)	6,5-8,2	6		10,5				3270	3130	1638
13	5	6,5	7-8,8	4		7-8,8				3255	3110	
	4	8,9										
14	5	6,5	7-8,4	4		7,8			2,7		3100	
	4	8,7										
15	4 et 6	9 (s)	6,8-7,8	4		10,1-10,6			2,7		3160	1620

Des observations relevées par d'autres auteurs (4) (6) comme de celles relevées par nous-mêmes, la formyl-3-chromone apparaît bien comme un composé crypto béta tricarbonylé pouvant, pour un même réactif d'attaque nucléophile approprié, engendrer deux pyrimidines isomères. L'abondance relative de ces isomères dépend de la nature du milieu réactionnel et peut être modifiée selon le degré de protection apporté à la fonction formyle de la molécule de départ. Ceci peut être rapproché de comportements similaires, décrits en série aliphatique avec des molécules authentiquement trifonctionnelles, comme par exemple, le fait que l'éthoxyméthylène acéto-acétate d'éthyle réagisse avec l'urée comme un ester aldéhydique, ou comme une cétone aldéhyde, selon que la réaction ait lieu en solution aqueuse de potasse ou en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol anhydre (11).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies en couche mince ont été effectuées sur gel de silice Merck F254 en éluant avec du chloroforme, de l'acétate d'éthyle ou du dioxane selon les cas. Les analyses élémentaires, conformes aux normes traditionnelles exigées ($\pm 0,3\%$) ont été réalisées au Service Central de Microanalyse du CNRS à Gif-sur-Yvette. Les spectres de rnm ont été déterminés en solution dans le diméthyl sulfoxyde deutéré, avec un appareil Varian A 60, en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Leurs indications sont exprimées en ppm. Les points de fusion ont été pris sur banc Köfler. Les spectres de masse de certains composés ont été mesurés à l'aide d'un appareil CH7 Varian-Mat. Les spectres infra-rouge ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin Elmer 225, après inclusion dans du BrK.

Phényl hydrazone de l'(hydroxy-2 benzoyl)-4 phényl-1 pyrazole 3.

Une solution de 2,50 g de pyrazole 4 et de 0,95 ml de phényl hydrazine dans 50 ml de pyrimidine est maintenue à l'ébullition sous agitation pendant 8 heures. Après refroidissement, le mélange est versé dans l'eau. Un précipité brun pâteux apparaît qui est lavé abondamment à l'eau et qui

est cristallisé par trituration dans un mélange d'éthanol et d'eau. Après recristallisation dans du cyclohexane additionné de quelques gouttes de toluène, on isole 1,6 g (50%) de microcristaux jaune moutarde, $F = 106^\circ$, chromatographie (chloroforme) Rf: 0,55; ir: 3.260 (NH), 3.120 cm^{-1} (OH); rmn: δ 6,5-7,1 (m. 14H, aromatiques, et 1H, -CH=N-); 8,1 (s. 1H, -CH=N-); 10,1 et 10,3 (s. et s., 1H et 1H, OH et NH); spectre de masse: M^+ , 354 (354,42).

Anal. Calculé pour $C_{22}H_{18}N_4O$: C, 74,56; H, 5,12; N, 15,81. Trouvé: C, 74,47; H, 5,40; N, 15,72.

Diacétate de méthylidyne-3 chromone 9.

Une quantité de 5 g de formyl-3 chromone est dissoute dans 50 ml d'anhydride acétique en présence de 5 ml d'acide acétique. La solution est chauffée au reflux, sous agitation, 10 heures. Après refroidissement, on verse le mélange dans 200 ml d'eau. Un précipité se forme instantanément. On l'essore, le lave jusqu'à neutralité des eaux de lavage, le séche et le recristallise d'un mélange de cyclohexane et de benzène (75:25). On obtient ainsi des paillettes nacrées brillantes, 6 g (75%), $F = 130^\circ$, chromatographie (acétate d'éthyle) Rf: 0,85; rmn: δ 2,1 (s. 6H, 2CH₃); 7,4-8,2 (m. 4H, aromatiques et 1H, CH ou H₂); 8,1 (s. 1H, H₂ ou CH).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{12}O_6$ (276,26): C, 60,87; H, 4,38; O, 34,75. Trouvé: C, 60,82; H, 4,40; O, 34,79.

Technique générale de formation des 5*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidines et des (hydroxy-2 benzoyl)-5 pyrimidines.

Des quantités proportionnelles à 2 moles d'éthylate de sodium, 3 moles de réactif bibasique (chlorhydrate de guanidine, chlorhydrate d'acétamidine, nitroguanidine ou thiourée) et 1 mole de chromone (**1**, **9**, ou **16**), en solution dans l'éthanol anhydre, sont maintenues à température ambiante, sous agitation, pendant 6 heures. L'éthanol est évaporé sous pression réduite à 30°. Le résidu est repris par l'eau. On sépare par filtration, quand cela est nécessaire, l'excès de réactif basique insoluble à pH 12. La majorité des pyrimidines précipitent par addition d'acide chlorhydrique à la solution aqueuse. Cependant le composé **14** précipite à pH 12 directement, tandis que son isomère **15** n'apparaît qu'à pH 8-9 par addition de bicarbonate à la solution chlorhydrique. L'obtention simultanée des deux isomères par précipitation à pH 1 est détectée par CCM et la séparation s'effectue par recristallisation dans un solvant approprié.

Les composés **5**, **6**, **8** et **14** ont déjà été décrits (5)(6). Les constantes des nouvelles pyrimidines obtenues sont rassemblées dans les tableaux I et II.

Hydroxy-5 oxo-2 dihydro-1,2 5*H*(1)benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine 17.

Une solution de 1 g d'amino-2 hydroxy-5 5*H*(1)benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine **8** dans 50 ml d'acide chlorhydrique 12 N, est maintenue 12 heures au reflux sous agitation. Après refroidissement on verse la solution dans 200 ml d'eau, neutralise avec précaution et en refroidissant, à l'aide d'une quantité calculée de soude en solution dans le minimum d'eau. Quand on atteint le pH 3-4, on neutralise par une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le précipité ainsi obtenu est recristallisé dans de l'acide acétique, (76%), F supérieur à 260°; spectre de masse: M^+ , 216 (216,19); ir: 3.180 (NH), 3.120 (OH), 1.660 cm^{-1} (C=O).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_8N_2O_5$: C, 61,11; H, 3,73; N, 12,96; O, 22,20. Trouvé: C, 60,81; H, 3,83; N, 12,82; O, 22,12.

Formyl-4 (hydroxy-2 phénol)-3 isoxazole 19.

A 2 g (0,01 M) de l'oxime de la formyl-3 chromone **18**, est ajouté le mélange d'une solution de 0,420 g (0,01 M) de soude dans 10 ml d'eau, et d'une solution de 1,2 g (0,01 M) de sulfate de guanidine dans 20 ml d'eau en présence de 0,5 ml de triéthylamine. On maintient ce mélange 3 heures à 70° et sous agitation. On essore le précipité formé en cours de chauffage et le recristallise dans de l'éthanol. On isole ainsi 1 g (50%), de microcristaux beige d'isoxazole **19**, F supérieur à 260°, chromatographie (acétate d'éthyle) Rf: 0,65; spectre de masse: M^+ , 189 (189,2); rmn: δ

7,1-8,1 (m. 5H, 4 aromatiques et H₃); 9,3-9,8 (étalé, 1H, OH); 10,1 (s. 1H, CHO).

Anal. Calculé pour $C_{10}H_8NO_3$: C, 63,48; H, 3,73; N, 7,40; O, 25,37. Trouvé: C 63,62; H, 3,83; N, 7,42; O, 25,37.

Amino-2 5*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidinone-5 20.

Tout d'abord 300 mg de sodium (quantité proportionnelle à 1,2 mole) sont dissous dans 50 ml d'éthanol absolu. A cette solution on ajoute 1 g de l'oxime de la formyl-3 chromone **18** et 1 g de chlorhydrate de guanidine (quantité proportionnelle à 1 mole). On maintient le mélange 4 heures au reflux sous agitation. La solution se trouble progressivement au cours du chauffage. Après refroidissement à température ambiante, on essore le précipité formé, on le met en suspension dans l'eau où il se dissout complètement par acidification avec de l'acide chlorhydrique, et où il reprécipite par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. On l'essore, le lave à l'eau et le séche. Ce précipité est insoluble dans la plupart des solvants usuels, il recristallise cependant du dioxane sous forme de microcristaux incolores, 700 mg, (65%), F supérieur à 260°, chromatographie (acétate d'éthyle) Rf: 0,75; spectre de masse: M^+ , 213 (213,2).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_7N_2O_2$: C, 61,97; H, 3,31; N, 19,71; O, 15,01. Trouvé: C, 61,99; H, 3,53; N, 19,87; O, 15,13.

Cet échantillon est en tous points comparable (rmn, ir) à celui de l'amino-2 5*H*(1) benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidinone-5 (4) préparée par oxydation à partir du composé **8**.

Remerciements.

Les auteurs sont chercheurs à l'INSERM et ont bénéficié de l'aide financière de cet organisme (C.R.L. 77-4-079-2). Nous remercions Madame Andrée Mathieu et Mademoiselle Marie-Louise Desvoyes d'avoir enregistré les spectre de rmn et ir.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) K. Tagaki et M. Hubert-Habart, *Bull. Soc. Chim. France*, 369 (1977).
- (2) G. Menichi, C. Pène, M. Hubert-Habart, N. Platzer, A. Cheutin et R. Royer, *Bull. Chim. Ther.*, 6, 422 (1970).
- (3) F. Eiden et H. Haverland, *Arch. Pharm.*, **301**, 819 (1968).
- (4) U. Petersen et H. Heitzer, *Ann. Chem.*, 1663 (1976).
- (5) C. K. Ghosh et K. K. Mukhopadhyay, *J. Indian Chem. Soc.*, **55**, 52 (1978).
- (6) W. Lowe, *Synthesis*, 274 (1976).
- (7) F. Eiden et H. Haverland, *Arch. Pharm.*, **300**, 806 (1967).
- (8) A. Nohara, *Tetrahedron Letters*, 1197 (1974).
- (9) U. Petersen et H. Heitzer, *Ann. Chem.*, 1659 (1976).
- (10) C. K. Ghosh et K. K. Mukhopadhyay, *Synthesis*, 779 (1978).
- (11) D. J. Brown, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds. The Pyrimidines", Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York and London, 1962, p. 43.

English Summary.

Guanidine transforms the following: (a) 3-formylchromone into a mixture of 2-amino-5-(2-hydroxybenzoyl)pyrimidine and 2-amino-5*H*[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine; (b) the diacetate of 3-methylidyne-chromone into 2-amino-5-hydroxy-5*H*[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidine; and (c) the oxime of 3-formylchromone into 2-amino-5*H*[1]benzopyrano[4,3-*d*]pyrimidin-5-one. Thiourea, acetamidine and nitroguanidine can also generate pyrimidines of the same type with 3-formylchromone, the diacetate of 3-methylidynechromone or 3-(1,3-dioxolan)chromone.