

Dérivés de la pyrimidine, de la quinazoline et de la diazépine-1,3

Michel Langlois, Claude Guilloneau, Tri VoVan, Raymond Jolly et Jacques Maillard*

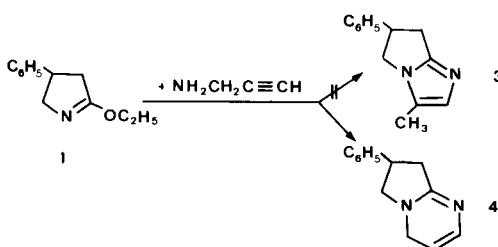
Laboratoires Jacques Logeais, 71 avenue du Général de Gaulle,
92130, Issy-Les-Moulineaux, France
Reçu le 20 Mai 1981

Les auteurs décrivent la synthèse de pyrrolo[1,2-a]pyrimidines et quelques homologues contenant un cycle pyridine ou azépine à la place du pyrrole. Ces composés sont préparés par cyclisation d'imino-lactames avec des β -cétoesters, des esters, aldéhydes ou cétones $\alpha\beta$ -insaturés ou du dicétène. La possibilité d'obtention d'isomères est discutée.

J. Heterocyclic Chem., 20, 393 (1983).

Au cours de la formation d'imidazoles condensés avec divers cycles azotés (pyrrole, pyridine, azépine) étudiée dans la première partie de ce travail (1), nous avons signalé l'obtention d'une pyrimidine **4** à la place du méthylimidazole **3** attendu, après action de la propargylamine sur l'éthoxy-2 phényl-4 Δ 1-pyrroline **1** (schéma 1).

SCHEMA 1



Le spectre de rmn du produit **4** est très explicite: présence de deux signaux caractéristiques des deux protons éthyléniques, centrés à 4,3 et 5,8 ppm avec une constante de couplage de 8,8 Hz, signal à 3,75 ppm correspondant aux protons de CH_2 de la pyrimidine, absence du singulets du groupe méthyle qui apparaît dans le spectre de **3**.

En réalité, si le dérivé **4** est le seul produit isolé, avec un rendement médiocre, on observe dans les queues de distillation, la présence de méthylimidazole **3**, facilement repérée par le signal rmn du méthyle.

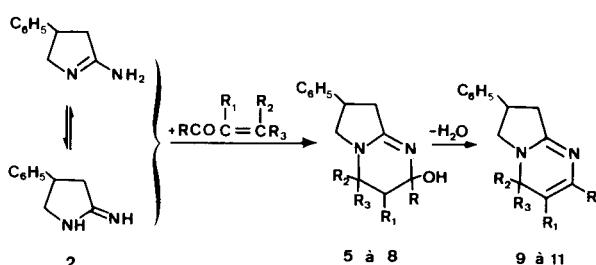
Nous avons poursuivi l'étude de pyrrolo[1,2-a]- et de pyrido[1,2-a]pyrimidines, en utilisant des techniques de cyclisation largement décrites dans la littérature pour diverses pyrimidines condensées: réaction d'amidines cycliques (ou imino-lactames) avec des β -céto-esters (2 à 6), ou des esters, aldéhydes ou cétones $\alpha\beta$ -insaturés (2,4,7 à 10), ou du dicétène (4,9). Des cyclisations analogues ont été appliquées à des amino-2 benzodiazépines-1,4 en vue d'obtenir des pyrimido[1,2-a]benzodiazépines (11,12).

1) Dérivés de la pyrimidine (tableau I).

L'amino-2 phényl-4 Δ 1-pyrroline **2** réagit, dès la température ordinaire, avec des aldéhydes ou cétones $\alpha\beta$ -in-

saturées, pour former les pyrimidines hydroxylées **5** à **8**. Par deshydratation thermique de leurs chlorhydrates, les dérivés **9** et **11** sont obtenus (schéma 2).

SCHEMA 2



2) Dérivés de la pyrimidone-4 et homologues (tableau II).

Les esters β -cétoniques condensés avec **2** peuvent donner naissance à deux pyrimidones isomères. Dans le cas des amino-2 pyrrolines, selon que la réaction est effectuée dans le xylène à ébullition, ou dans l'éthanol en présence d'éthylate de sodium, l'un ou l'autre isomère est formé de façon sélective (2). Nous avons effectivement isolé, à partir

SCHEMA 3

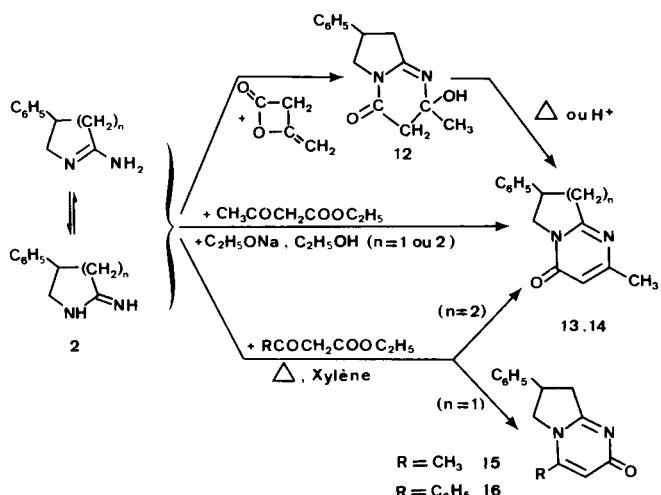
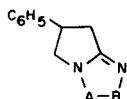


Tableau I



No.	A-B	Ctes physiques (solvant de crist.)	Calculé %				Trouvé %			
			Rdt %	C	H	N	C	H	N	
4	-CH ₂ -CH=CH-	{ base, eb _{0,1} = 134-148 fumarate, F: 163 (éthanol)	27	64,9	5,77	8,9	65,1	5,8	8,9	
5	-CH ₂ -CH(CH ₃)-C(OH)(CH ₃)	base, F: 132 (acétone)	60	78,05	6,89	—	77,85	6,8	—	
6	-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -C(OH)(CH ₃)	base, F: 142 (acétone)	71	74,38	8,58	10,84	74,25	8,5	11,0	
7	-CH(C ₆ H ₅)-CH ₂ -CHOH-	base, F: 151 (acétone)	81	78,05	6,89	9,58	77,85	6,8	9,5	
8	-CH(C ₆ H ₅)-CH ₂ C(OH)(C ₆ H ₅)	base, F: 145 (acétone)	95	81,8	6,55	7,60	81,6	6,65	7,6	
9	-CH ₂ -C(CH ₃)=C(CH ₃)	{ base, eb _{0,2} = 150-152 fumarate, F: 195 (éthanol)	47	66,65	6,48	8,18	66,65	6,5	8,1	
10	-C(CH ₃) ₂ -CH=C(CH ₃)	{ base, eb _{0,1} = 130 chlorhydr. F: 225	86	79,95	8,39	11,66	80,0	8,55	11,4	
			87	69,4	7,65	10,12	69,35	7,75	9,85	12,9
11	-CH(C ₆ H ₅)-CH=CH-	base, F: 104 (éthanol)	65	83,17	6,61	10,21	82,05	6,65	9,9	

de **2** (*n* = 1) et d'acétyl-acétate d'éthyle sodé dans l'éthanol, le composé **13**. Dans le xylène bouillant c'est le composé **15** qui est obtenu, de même que son homologue **16** à partir du benzoylacétate d'éthyle (schéma 3).

Par contre l'amino-2 tétrahydro-3,4,5,6 pyridine **2** (*n* = 2) conduit à la formation de la pyrimidone **14**, à l'ébullition dans le xylène comme dans l'éthanol-éthylate de sodium.

L'attribution des structures repose tout d'abord sur les similitudes des spectre uv de **13** et **14** avec celui de la méthyl-3 pyrimidone-4 d'une part, et de celui de **15** avec la méthyl-1 pyrimidone-4 d'autre part (2,8). La présence d'un substituant phényle dans **16** entraîne cependant des absorptions supplémentaires qui rapprochent son spectre de celui de **13**. L'examen des spectres ir confirme cette interprétation, la fréquence de vibration du carbonyle étant plus élevée pour **13**, où il n'y a qu'une seule insaturation en $\alpha\beta$ et $\alpha'\beta'$. Le spectre de **14** est, dans cette zone, identique à celui de **13**. Enfin, la comparaison des spectres de rmn apporte une confirmation des structures. Les déplacements chimiques des méthyles sont trop proches pour différencier les spectres de rmn du proton de **13** (δ CH₃ = 2,29 ppm) et de **15** (δ CH₃ = 2,23 ppm). Par contre, la complexation sélective de l'oxygène (4) par l'europtium entraîne, dans le spectre de **13**, un rapide déplacement des deux protons du méthylène voisin de l'azote, qui sont donc proches du site de complexation, alors que ce déplacement est faible avec **15** (22).

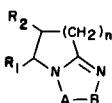
Enfin, les spectres de rmn de ¹³ C font apparaître le blindage du méthyle de **15** (δ CH₃ = 18,3 ppm) par rapport à celui de **13** (δ CH₃ = 23,7 ppm), signe d'une interaction stérique, qu'on observe dans la structure **15**.

Le dérivé **13** a également été synthétisé par action du dicétène sur **2** (*n* = 1), après isolement du composé intermédiaire **12** et cyclisation thermique de ce dernier (schéma 3).

L'addition de l'amino-2-pyrroline **2** sur un ester $\alpha\beta$ -insaturé dans le xylène bouillant conduit à l'isolement des seules pyrimidones **17** (structure confirmée par les données spectrales figurant au tableau IV) et **20**, à l'exclusion de leurs isomères du type **21** (schéma 4). Ces derniers ont été préparés sans ambiguïté à partir de l'éthoxy-2 pyrroline-1 et ses homologues: la réaction avec un acide aminé (13,14), dans l'éthanol à ébullition, fournit les dérivés de substitution **30** à **34**. Leur cyclisation thermique (200°) donne une pyrimidone facilement différenciable de l'isomère précédent. Les dérivés **21** à **29** ont été ainsi synthétisés à partir d'acide amino-2 propionique, éventuellement substitué sur la chaîne carbonée, ou à partir d'acide anthranilique (15). Avec un chlorhydrate d'amino-ester (cas du composé **22**), la cyclisation s'effectue dans l'éthanol à ébullition sans isolement du stade intermédiaire.

Par contre les essais de condensation du malonate d'éthyle sodé, avec la phényl-4-amino-2 pyrroline **2**, dans les conditions décrites pour des réactions analogues avec

Tableau II



No.	R ₁	R ₂	n	A - B	Ctes phys. (solvant de crist.)	Rdt %	C	Calculé %	H	N	Cl	C	Trouvé %	H	N	Cl	
13	H	C ₆ H ₅	1	-CO-CH=C(CH ₃)-	chlorhydr. F: 186 (propanol-2)	41	74,31	6,23	12,38			74,15	6,35	12,5			
14	H	C ₆ H ₅	2	-CO-CH=C(CH ₃)	chlorhydr. F: 200-205 dec. (propanol-2, puis éthanol)	50	70,25	5,27	8,63	10,91	70,05	5,4	8,9	10,9			
15	H	C ₆ H ₅	1	-C(CH ₃)=CH-CO-	base, F: 225 (xylène)	63	65,09	6,19	10,12	12,81	64,9	6,25	10,2	12,75			
16	H	C ₆ H ₅	1	-C(CH ₃)=CH-CO-	chlorhydr. F: 182 (éthanol)	12,5	64,0	10,66	5,75			64,0	10,55	5,9			
17	H	C ₆ H ₅	1	-CH=CH-CO-	base, F: 187 (xylène)	17	73,56	5,69	13,20			73,55	5,75	13,3			
18	H	C ₆ H ₅	1	-CH ₂ -CH ₂ -CO-	base, F: 148 (xylène)	75	72,87	6,58	13,07			72,75	6,45	13,2			
19	H	C ₆ H ₅	1	-CH(CH ₃)-CH ₂ -CO-	chlorhydr. F: 218° dec. (propanol-2)	42	63,50	6,47	10,58	13,39	63,3	6,35	10,8	13,2			
20	H	C ₆ H ₅	1	-CH(C ₆ H ₅)-CH ₂ -CO-	chlorhydr. F: 220 (propanol-2)	33	69,82	5,86	8,57	10,84	69,75	5,75	8,6	10,8			
21	H	C ₆ H ₅	1	-CO-CH ₂ CH ₂ -	base, eb0,5-1: 180-210°, F _t : 99 (ox- yde d'isopropyle)	72	72,87	6,58	13,07			72,7	6,65	13,0			
22	H	C ₆ H ₅	1	-CO-CH(C ₆ H ₅)-CH ₂ -	base, F: 164 (acétate d'éthyle)	50	78,59	6,25	9,65			78,55	6,25	9,75			
23	C ₆ H ₅	H	1	-CO-CH ₂ CH ₂ -	base, eb0,2: 154-156	74	72,87	6,58	13,07			72,65	6,6	12,95			
24	C ₆ H ₅ CH ₂	H	1	-CO-CH ₂ CH ₂ -	base, eb0,1: 147, F _t : 105°	78	73,66	7,06	12,27	O, 7,01	73,5	7,0	12,3	O, 7,2			
25	H	C ₆ H ₅	1	-CO(CH ₂) ₃ -	base, eb0,1: 162-166	11	73,66	7,06	12,27			73,45	7,15	12,05			
26	CH ₃	C ₆ H ₅	1	-CO-CH ₂ CH ₂ -	base, eb0,4: 164, F _t : 71	85	73,55	7,15	12,28			73,65	7,05	12,1			
27	H	C ₆ H ₅	1	-CO(o-C ₆ H ₄)-	base, F: 139,5 (éthanol)	66	77,84	5,38	10,68			77,7	5,35	10,7			
28	H	C ₆ H ₅	2	-CO(o-C ₆ H ₄)-	base, F: 142 (éthanol)	39	78,23	5,83	10,14			78,1	6,0	10,35			
29	H	C ₆ H ₅	3	-CO(o-C ₆ H ₄)-	base, F: 150 (éthanol)	42	78,59	6,24	9,65	O, 5,51	78,7	6,15	9,65	O, 5,45			

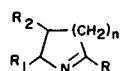
l'amino-2 pyridine (16), l'amino-2 imidazole (17), l'amino-2 azépine (18) ou l'amino-2 pyrrolidine elle-même (19), se sont soldés par un échec.

Stabilité des pyrrolo[1,2-a]pyrimidones.

Les pyrrolo[1,2-a]pyrimidones sont des composés thermiquement très stables: obtenus par cyclisation vers

250°, certains d'entre eux ont pu être distillés à température élevée, sans décomposition apparente. Cependant l'étude plus approfondie du composé 21 a mis en évidence une transformation assez rapide en solution aqueuse du chlorhydrate, d'ailleurs fortement hydrolysé, ou de la base, en milieu alcalin tamponné à pH 8,5.

Tableau III

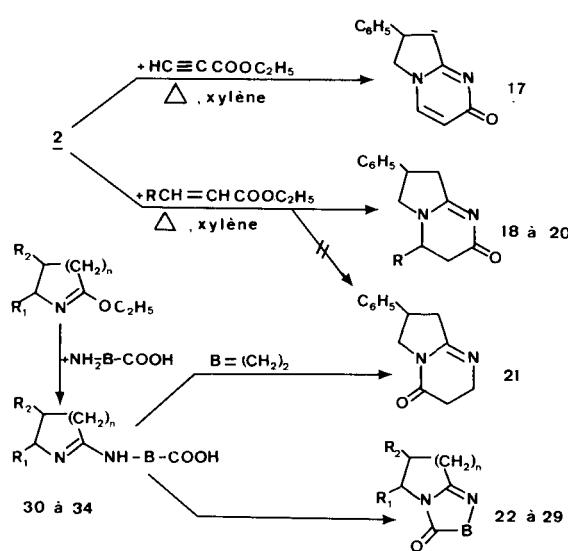


No.	R	R ₁	R ₂	n	Ctes phys. (solv. de crist.)	Rdt %	C	Calculé %	H	N	O	C	Trouvé %	H	N	O	
30	NH(CH ₂) ₂ COOH	H	C ₆ H ₅	1	F: 215 (propanol-2)	70	67,22	6,94	12,06			67,2	7,3	12,1			
31	NH(CH ₂) ₂ COOH	C ₆ H ₅	H	1	F: 178 (méthanol)	45	67,22	6,94	12,06	O, 13,77	67,0	6,55	11,85	O, 13,8			
32	NH(CH ₂) ₂ COOH	C ₆ H ₅ CH ₂	H	1	F: 212 (propanol-2)	76	68,27	7,36	11,38	O, 12,99	68,2	7,4	11,1	O, 13,2			
33	NH(CH ₂) ₃ COOH	H	C ₆ H ₅	1	F: 200 (propanol-2)	73	68,27	7,36	11,38			68,1	7,4	11,25			
34	NH(CH ₂) ₂ COOH	CH ₃	C ₆ H ₅	1	F: 245 (éthanol)	68	68,27	7,36	11,38			68,15	7,45	11,3			

Meszaros et coll. (6,20,21) ont signalé l'instabilité de composé voisins, en milieu acide ou alcalin: l'ouverture du cycle pyrimidine au niveau de la liaison imine est fortement influencée par le degré de saturation du cycle pyridine accolé à la pyrimidine, et par la présence et la position de substituants susceptibles de stabiliser l'imine cyclique (5).

Nous avons vérifié que l'hydrolyse acide du composé **21** conduit à l'amino-acide **30**, facilement identifié par chromatographie et par rmn. Les stabilités de plusieurs produits de structure voisine ont été comparées en milieu acide (acide chlorhydrique 0,5 N à 40°) et en milieu alcalin (tampon Tris, pH 8,5, à 24-27°). Les résultats réunis dans

SCHEMA 4



le tableau V mettent en évidence des comportements très variables. Les pyrimidones **21** et **23** à **26** sont hydrolysées à des taux très comparables, plus élevés en milieu alcalin qu'en milieu acide. L'imidazolidinone **35** résiste mieux à l'hydrolyse alcaline que la pyrimidone **21**, mais est scindée beaucoup plus rapidement à pH acide. Ceci peut s'expliquer par le fait que dans l'imidazolidinone, le doublet de l'azote basique est plus accessible que dans la pyrimidone à l'attaque d'un proton.

Les pyrimidones **18** à **20**, dans lesquelles le carbone est contigu à l'azote de l'imine, sont stables à pH acide, l'azote basique étant alors peu accessible dans sa situation entre les deux cycles. Par contre à pH alcalin, ils subissent une coupure du cycle pyrimidine, nettement ralentie par la présence d'un substituant méthyle ou phényle.

Plusieurs dérivés ont montré des propriétés inhibitrices du ptosis réserpinique chez le Rat. C'est parmi les dérivés de pyrimidone que l'on trouve les activités les plus élevées (à 5 et 10 mg/kg p.o.) et les toxicités les plus faibles. (composés **21**, **25** et **26**).

PARTIE EXPERIMENTAL

Les points de fusion ont été déterminés au banc chauffant de Koffler (sauf mention F pour les points de fusion en tube capillaire). Les spectres ir ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 177. Les spectres de rmn ont été obtenus à l'aide d'un appareil Perkin Elmer R 12 B (60 MHz) en utilisant comme référence le tétraméthylsilane ($\delta = 0$).

Phényl-7 tétrahydro-2,6,7,8 pyrrolo[1,2-a]pyrimidine (hydrogénofumarate) **4**.

On dissout 18,9 g (0,1 mole) de dérivé **1** et 8 g (0,145 mole) de propylamine, dans 100 ml d'éthanol et chauffe à reflux pendant 48 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé deux fois sous pression réduite, puis transformé en sel par addition d'une quantité

Tableau IV

No.		uv (éthanol) nm (log ε)	ir (Brom- ure de potassium) νCO cm⁻¹	rmn (deutério- chloroforme) δ ppm (TMS, δ = 0)
13	204	(4,22)	1720	2,29 (s, CH ₃) 3,3 à 4,6 (m, CH ₂ , CH benzyllique), 6,1 (s, H), 7,28 (s, C ₆ H ₅) [chlorhydr- ate (dimethylsulf- oxyde deutéré)]: 2,35 (s, CH ₃), 3,2 à 4,6 (m, CH ₂), 6,35 (s, H), 7,25 (s, C ₆ H ₅)
	225	(3,85)		
	243	(3,33)		
	268	(3,68)		
14	205	(4,20)	1720	chlorhydrate (méthanol deutéré): 2,45 (s, CH ₃), 2,3 (t, CH ₂ en 8), 3,25 à 3,9 (m, CH ₂), 6,5 (s, H en 3), 7,4 (s, C ₆ H ₅)
15	202	(4,22)	1640	2,23 (s, CH ₃), 3,1 à 4,6 (m, CH ₂ , CH benzyllique), 5,9 (s, H), 7,35 (s, C ₆ H ₅)
16	206	(4,38)	1700	chlorhydrate (méthanol deutéré):
	223	(4,06)		3,25 à 4,6 (m, CH ₂), 6,7 (s, H), 7,38 (s, C ₆ H ₅), 7,63 (s, C ₆ H ₅)
	240	(4,23)		
17	207	(4,07)	1640	3,1 à 4,7 (m, CH ₂), 6,14 (d, H en 3 7,64 (d, H en 4) J = 7,8 Hz), 7,39 (s, C ₆ H ₅)
	223	(3,82)		
	241	(4,17)		

Les valeurs soulignées correspondent aux maximums d'absorption, les autres aux minimums (uv).

équimoléculaire d'acide fumarique. Le fumarate cristallise dans l'éthanol: rmn de la base (tétrachlorure de carbone): δ ppm 2 à 3,6 (massif complexe 5H, pyrrolidine) 3,75 (doublet 2H, CH₂ en 4), 4,3 (quadruplet 1H, H en 3 - J = 8,8 Hz), 5,77 (doublet 1H, H en 2 - J = 8,8 Hz), 7,05 (singulet, 5H, C₆H₅).

Diméthyl-2,3 hydroxy-2 phényl-7 hexahydro-2,3,4,6,7,8 pyrrolo[1,2-a]pyrimidine, **5**.

Un mélange contenant 12 g (0,075 mole) d'amino-2 pyrroline **2** et 6,4 g (0,075 mole) d'isopropényl-méthyl-cétone dans 60 ml d'acétone est agité pendant 20 heures à température ordinaire. Après une dissolution progressive une cristallisation apparaît au bout de quelques heures. Le produit formé est filtré et séché sous vide; rmn (deuterochloroforme): δ ppm 1 (doublet 3H, CH₃ en 3), 1,4 (singulet, 3H, CH₃ en 2) 2 à 4 (massif com-

Tableau V

Taux d'hydrolyse

No.		par l'acide chlorhydrique 0,5 <i>N</i> à 40°			par tampon Tris pH 8,5 à 24-27°		
		1 heure	2 heures	4 heures	1 heure	2 heures	4 heures
	13				0		0
	15				0		0
	16				0		0
	17				0		0
	18				0	22	39
	19				0	7	14
	20				0	6	12
	21	8	16	30	33	58	82
	22			0			0
	23	14	26	46	33	54	74
	24	5	10	20	40	63	83
	25	9	17	31	22	40	63
	26	7	13	24	27	49	75
	27			0			0

plex, 8 H), 6,2 (singulet, 1H, OH), 7,25 (singulet, 5H, C₆H₅).

Le dérivés **6**, **7** et **8** sont obtenus de façon similaire respectivement à partir d'oxyde de mésityle, de benzylidène-acétophénone et de cinnamaldehyde. Dans ce dernier cas, le mélange des réactifs est effectué en refroidissant à 5-10°, et l'agitation est poursuivie pendant 3 heures à cette température, puis 20 heures à température ordinaire.

Les spectres de rmn font apparaître le proton du groupe OH à 6,1 ppm dans le cas de **6**, et vers 7 à 7,5 ppm dans les deux autres exemples.

Diméthyl-2,3 phényl-7 tétrahydro-4,6,7,8 pyrrolo[1,2-a]pyrimidine (hydrogénofumarate), **9**.

On dissout 9 g (0,037 mole) du dérivé **5** dans 100 ml d'éthanol et 9 ml d'une solution 4,2 *N* d'acide chlorhydrique dans l'éthanol. Le mélange est agité à température ordinaire jusqu'à homogénéisation, puis concentré à sec. Le résidu séché sous vide sur potasse est chauffé progressivement jusqu'à 200°, sous pression réduite (0,2 mm Hg). Après 10 minutes à cette température, puis refroidissement, le résidu est repris par le chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, séchée et évaporée. Le résidu huileux est distillé (eb0,2 = 150-152°); rmn (deutérochloroforme): δ ppm 1,6 (singulet, 3H, CH₃), 1,85 (singulet, 3H, CH₃), 2 à 3,8 (massif complexe, 5H, pyrrolidine), 3,85 (singulet, 2H, CH₂ en 4), 7,3 (singulet, 5H, C₆H₅).

La base est transformée en hydrogénofumarate qui cristallise dans l'éthanol.

Les dérivés **10** et **11** ont été préparés de la même façon à partir des alcools **6** et **7**. Le dérivé **11** n'a pu être distillé mais a été obtenu sous forme solide et cristallisé dans l'acétate d'éthyle. Le proton éthylénique en 3 apparaît sur le spectre de rmn de **10** comme un singulet à 4,45 ppm. Dans le cas de **11** on observe après un massif complexe de 5 H entre 2,6 et 3,8 ppm, les deux protons éthyléniques H (3) sous forme de quintuplet centré à 4,85 ppm et H (2) sous forme de doublet centré à 6,5 ppm (J = 10 Hz). Le proton benzyllique de la pyrimidine, H (4), est fortement déplacé vers les champs faibles (5,2 ppm).

Acéto-acétyl-1 imino-2 phényl-4 pyrrolidine, **12**.

A une solution de 16 g (0,1 mole) de **2** dans 125 ml de chloroforme anhydre sont ajoutés lentement 8,4 g (0,1 mole) de dicétène fraîchement distillé, dissous dans 60 ml de chloroforme, en refroidissant à 10° par un bain d'eau glacée. Après agitation pendant 1 heure à 10-15°, puis 2 heures à température ambiante, la solution est évaporée à sec. Le résidu est cristallisé dans l'acétate d'éthyle. On recueille 15,2 g, F, 145°, avec un rendement de 62%; rmn (deutérochloroforme): δ ppm 1,45 (singulet, 3H, CH₃), 2,65 (singulet, 2H, CH₂ en 3) 2,8 à 4 (massif, 4H), 4 à 4,4 (massif, 1H, CH benzyllique), 5,6 (singulet, 1H, OH), 7,25 (singulet, 5H, C₆H₅); ir (chloroforme): 3620 (OH).

Le chlorhydrate de **12**, obtenu par l'acide chlorhydrique en solution

éthanolique est peu stable et se déhydrate spontanément en pyrimidone **13**.

Méthyl-2 oxo-4 phénol-7 tétrahydro-4,6,7,8 pyrrolo[1,2-a]pyrimidine, **13**.

A une solution d'éthylate de sodium préparée à partir de 2,5 g (0,11 at.g.) de sodium dans 100 ml d'éthanol, est ajouté rapidement un mélange contenant 16 g (0,10 mole) de **2** et 16,2 g (0,125 mole) d'acétylacétate d'éthyle dans 100 ml d'éthanol. Après ébullition à reflux pendant 6 heures, puis agitation pendant 14 heures à température ordinaire, la solution est concentrée, diluée par 200 ml d'eau, et extraite à l'éther. Les phases éthérrées sont lavées avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchées et évaporées. Le résidu est dissous dans 100 ml d'isopropanol et transformé en chlorhydrate par l'acide chlorhydrique anhydre; uv et rmn: cf tableau IV.

Méthyl-4 oxo-2 phénol-7 tétrahydro-2,6,7,8 pyrrolo[1,2-a]pyrimidine, **15**.

Une solution contenant 6,4 g (0,04 mole) de **2** et 5,4 g (0,0416 mole) d'acétylacétate d'éthyle dans 80 ml de xylène est portée à reflux pendant 6 heures, puis agitée pendant 16 heures à température ordinaire. Le produit de cyclisation cristallise dans le xylène; uv et rmn: cf tableau IV.

Les composés **14** et **16** ont été synthétisés de façon semblable à partir des amidines cycliques correspondantes et de l'acétylacétate d'éthyle (pour **14**) ou du benzoylacétate d'éthyle (pour **16**). Le composé **14** a été également obtenu en utilisant la technique décrite pour **13**. Les bases ont été transformées en chlorhydrates dans le propanol-2 et les sels ont été recristallisés dans l'éthanol.

Oxo-2 phénol-7 tétrahydro-2,6,7,8 pyrrolo[1,2-a]pyrimidine, **17**.

Une solution de 2,5 g (0,025 mole) de propionate d'éthyle dans 10 ml de xylène est introduite lentement, en agitant, dans une solution de 4 g (0,025 mole) de **2** dans 40 ml de xylène: la réaction exothermique (jusqu'à 45°) est poursuivie par agitation pendant 2 heures. Le produit formé précipite au sein du solvant; uv et rmn: cf tableau IV.

Oxo-2 phénol-7 hexahydro-2,3,4,6,7,8 pyrrolo[1,2-a]pyrimidine, **18**.

Une solution contenant 1,6 g (0,01 mole) de **2** et 1,1 g (0,011 mole) d'acrylate d'éthyle dans 20 ml de xylène est portée à reflux sous azote pendant 6 heures. Le produit de la réaction cristallise par refroidissement.

Les dérivés **19** et **20** ont été préparés selon le même procédé et transformés en chlorhydrates par l'acide chlorhydrique anhydre. Les pics correspondant aux protons du méthyle dans le spectre rmn **19**, ou à ceux du phényle dans le spectre de **20** sont dédoublés en raison de deux conformations possibles au niveau du C₍₊₎ (CH₃ ou C₆H₅ en position axiale ou équatoriale).

Oxo-4 phénol-7 hexahydro-2,3,4,6,7,8 pyrrolo[1,2-a]pyrimidine, **21**.

1) Acide (phénol-4 Δ^1 -pyrrolinyl-2 amino)-3 propionique, **30**.

Une solution de 9,45 g (0,05 mole) de **1** et 4,45 g (0,05 mole) d'acide amino-3 propionique dans 50 ml d'éthanol absolu est portée à reflux pendant 3 heures. Le résidu d'évaporation du solvant est cristallisé dans le propanol-2; rmn (oxyde de deutérium): δ ppm 2,55 (triplet, 1H, CH₂ en β), 3,56 (triplet, 2H, CH₂ en α) 2,5 à 4,2 (massif, 7H, pyrrolidine, NH, COOH), 7,4 (singulet, 5H, C₆H₅).

2) Cyclisation.

On chauffe 10,6 g de l'amino-acide **30** progressivement sous 0,5 mm Hg, à 180-200°. A cette température, le produit de cyclisation distille, et cristallise spontanément. Il est recristallisé dans l'oxyde disopropyle; rmn (deutérochloroforme): δ ppm 2,47 (triplet, J = 0,73 Hz, 2H, CH₂ en 3), 3 ppm (massif, 2H, CH₂ en 8), 3,25 à 3,9 (massif, 4H, CH₂ en 2 et en 6), 4,05 à 4,35 (massif, 1H, CH benzylque).

Les dérivés **23** à **26** ont été synthétisés de la même façon, par cyclisation thermique des amino-acides **31** à **34** (tableau III). Ceux-ci ont été obtenus, comme **30**, par réaction de l'acide amino-3 propionique ou de l'acide amino-4 butyrique sur l'éthoxy-2 Δ^1 -pyrroline substituée en 4 ou en 5.

Les dérivés **27** à **29** ont été préparés par action de l'acide anthranique respectivement sur les éthoxy-2 Δ^1 -pyrroline, tétrahydro-3,4,5,6 pyridine et 3H tétrahydro-4,5,6,7 azépine, après ébullition prolongée (20 heures) dans l'éthanol, sans isolement de l'amino-acide intermédiaire.

Diphénol-3,7 oxo-4 hexahydro-2,3,4,6,7,8 pyrrolo[1,2-a]pyrimidine, **22**.

On dissout 9,45 g (0,05 mole) de **2** et 11,5 g (0,05 mole) de chlorhydrate d'amino-3 phénol-2 propionate d'éthyle dans 100 ml d'éthanol et porte à reflux pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, le solide est repris par le chloroforme et lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium. Le résidu d'évaporation du chloroforme est cristallisé dans l'acétate d'éthyle.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J. Maillard, M. Langlois, Cl. Guilloneau, T. VoVan, et J. P. Meingan, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 193 (1982).
- (2) A. Le Berre et C. Renault, *Bull Soc. Chim. France*, 3139 et 3146 (1969).
- (3) M. Shur et S. S. Israelstam, *J. Org. Chem.*, **33**, 3015 (1968).
- (4) H. L. Yale et E. R. Spitzmiller, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 123 (1973).
- (5) H. L. Yale et E. R. Spitzmiller, *ibid.*, **13**, 797 (1976).
- (6) Z. Meszaros, J. Knoll, P. Szentmiklozi, A. David, G. Horvath et I. Hermecz, *Arzneim.-Forsch.*, **22**, 815 (1972).
- (7) H. Reimlinger, M. A. Peiren et R. Merenyi, *Chem. Ber.*, **108**, 3894 (1975).
- (8) H. P. Harter, H. Lichti, U. Strauss et O. Schindler, *Helv. Chim. Acta*, **59**, 1203 (1976).
- (9) G. Stockelmann, H. Specker et W. Riepe, *Chem. Ber.*, **102**, 455 (1969).
- (10) H. Ogura, H. Kawano et T. Itoh, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 2019 (1973).
- (11) Takeda, Brevet All. 2.251.291, 10 Mai 1973; *Chem. Abstr.*, **79**, 32117r (1973); Upjohn, Brevet All. 2.127.812, 23 Dec. 1971; *Chem. Abstr.*, **76**, 99720p (1972), Brevet All. 2.400.425, 18 juil 1974; *Chem. Abstr.*, **81**, 120717h (1974).
- (12) H. Natsugari, K. Meguro et Y. Kuwada, *Chem. Pharm. Bull.*, **27**, 2927 (1979).
- (13) E. Profft et J. Becker, *J. Prakt. Chem.*, **30**, 18 (1965).
- (14) J. Korosi, *ibid.*, **23**, 212 (1964).
- (15) T. Nagasaka, F. Hamaguchi, N. Ozawa et S. Ohki, *Heterocycles*, **9**, 1375 (1978).
- (16) R. Urban, M. Grosjean et W. Arnold, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 905 (1970).
- (17) R. P. Rao, R. K. Robins, et D. E. O'Brien, *J. Heterocyclic Chem.*, **10**, 1021 (1973).
- (18) R. G. Glushkov et O. Yu. Magidson, *Zh. Obshch. Khim.*, **31**, 189 (1961).
- (19) A. Le Berre et C. Renault, *Bull. Soc. Chim. France*, 3133 (1969).
- (20) G. Naray-Szabo, I. Hermecz et Z. Meszaros, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 1753 (1974).
- (21) I. Hermecz, J. Engler, Z. Meszaros, et G. Toth, *Tetrahedron Letters*, 1337 (1979).
- (22) L'addition de 6,7 mg de Eu(FOD)₃ à 6,4 mg de **13** en solution dans de deutérochloroforme déplace les signaux des deux protons équivalents de CH₂ en α de l'azote, de 4,1 et 4,6 ppm vers 5,6 et 6,3 ppm. L'addition de 6,1 mg de Eu(FOD)₃ à 6,45 mg de **15** n'entraîne qu'un léger déplacement de 3,9 et 4,4 ppm à 4,6 et 5,1 ppm.

English Summary.

The synthesis of pyrrolo[1,2-a]pyrimidines is described. Several homologous compounds contain pyridine or azepine instead of pyrrole ring. They are obtained by cyclization of iminolactams with β -ketoesters, $\alpha\beta$ -unsaturated esters, aldehydes or ketones, or diketene. The possibility of obtaining isomers is discussed.