

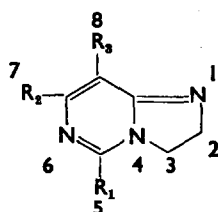
SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DE L'IMIDAZOLINO- [1,2-*c*]PYRIMIDINE ET CARACTÉRISATION DE CES PRODUITS PAR LEURS DIAGRAMMES DE POUDRE (RAYONS X)*

R. H. MARTIN et J. MATHIEU

Université Libre de Bruxelles (Belgique), Faculté des Sciences
Service de Chimie Organique

(Received 6 November 1956)

Abstract—The following imidazolino[1,2-*c*]pyrimidines



- | | | |
|---------------------------------|---------------------|---------------------|
| (a) $R_1 = \text{OH, SH, NH}_2$ | $R_2 = \text{H}$ | $R_3 = \text{NO}_2$ |
| (b) $R_1 = \text{OH, SH}$ | $R_2 = \text{NH}_2$ | $R_3 = \text{NO}_2$ |
| (c) $R_1 = \text{NH}_2$ | $R_2 = \text{OH}$ | $R_3 = \text{NO}_2$ |
| (d) $R_1 = \text{OH, SH}$ | $R_2 = \text{NH}_2$ | $R_3 = \text{NH}_2$ |
| (e) $R_1 = \text{OH, SH}$ | $R_2 = \text{H}$ | $R_3 = \text{H}$ |

have been synthesised according to scheme A (1 \rightarrow VI, p. 76) or scheme B (VIII \rightarrow XV, p. 78).
Compounds

- (a) $R_1 = \text{OH, } R_2 = \text{H, } R_3 = \text{NO}_2$,
(b) $R_1 = \text{OH, } R_2 = \text{NH}_2, R_3 = \text{NO}_2$,
(b) $R_1 = \text{SH, } R_2 = \text{NH}_2, R_3 = \text{NO}_2$

and

- (e) $R_1 = \text{SH, } R_2 = \text{H, } R_3 = \text{H}$

have no effect on the growth of tobacco mosaic virus.

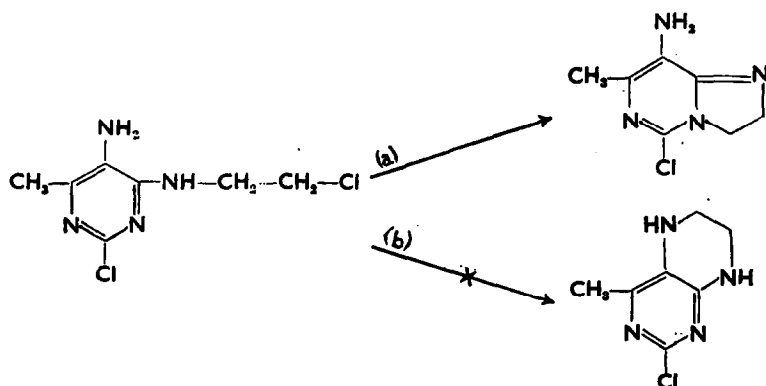
The final products are characterised by their X-ray powder diffraction patterns. It is suggested that this simple method of identification should be used systematically in the case of compounds which do not melt sharply.

Au cours de leurs recherches sur la synthèse de dérivés ptéridiques, Ramage et Trappe¹ ont montré qu'une chaîne 2-chloréthylaminée fixée en position 4 dans un noyau pyrimidique cyclise facilement sur l'atome d'azote nucléaire pour donner une imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine. On constate donc que le cyclisation (a) l'emporte sur

* Une partie de ce travail a fait l'objet d'une communication préliminaire au 14^e Congrès International de Chimie Pure et Appliquée (Zurich, Juillet 1955).

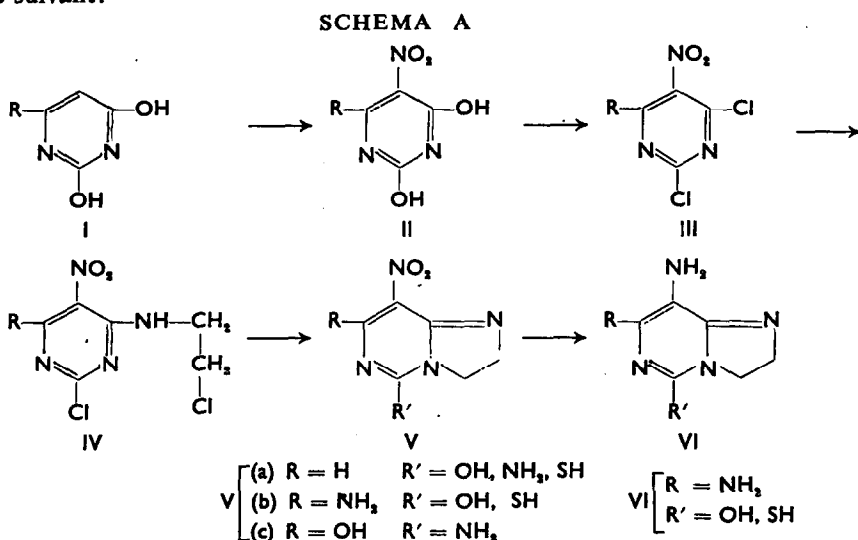
¹ G. R. Ramage et G. Trappe *J. Chem. Soc.* 4410 (1952).

celle mettant en jeu la fonction amine présente en position 5 (cyclisation b)



I

Dans le but de préparer de nouveaux dérivés de l'imidazolino[1,2-c]pyrimidine, nous nous sommes inspirés des résultats de ces auteurs et avons réalisé le schéma de synthèse suivant:



(a) $R = \text{H}$. La nitration de l'uracile (préparé selon la méthode de Davidson²) peut être réalisée par action d'un mélange d'acides nitrique et sulfurique³ ou par l'acide nitrique seul.⁴ Nous avons appliqué successivement:

- (1) la méthode de Köhler³ par l'acide sulfonitrique (rendement : 45%)
- (2) la méthode de Boon, Jones, et Ramage⁵ qui, dans le cas de la nitration de la 4,6-dihydroxypyrimidine par un mélange d'acides nitrique et acétique, donne 90% de rendement. Cette méthode a malheureusement échoué au départ d'uracile.

² D. Davidson et O. Baudish *J. Amer. Chem. Soc.* **48**, 2379 (1926).

³ A. Köhler *Ann.* **236** 50 (1886).

⁴ T. B. Johnson et I. Matsuo *J. Amer. Chem. Soc.* **41**, 783 (1919).

⁵ W. R. Boon, W. G. Jones, et G. R. Ramage *J. Chem. Soc.* **96** (1951).

- (3) la méthode de Johnson et Matsuo,⁴ par action d'acide nitrique fumant, à 50-60°, nous a fourni le nitrouracile avec un rendement quantitatif.

Le 5-nitrouracile ainsi obtenu est ensuite traité par un mélange d'oxychlorure de phosphore et de diméthylaniline⁶ pour donner la 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine avec 68% de rendement. La distillation de ce composé s'avère assez délicate, celui-ci se décomposant très violemment lorsque la température du bain atteint 195°.

L'aminolyse sélective en position 4 de la 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine est réalisée au moyen de la 2-chloréthylamine, en présence de bicarbonate de sodium, avec un rendement de 96%. La sélectivité d'aminolyse a été mise en évidence par plusieurs auteurs dans des cas analogues.^{5,7,8,9}

A partir de cette 2-chloro-4-(2-chloréthyl)amino-5-nitropyrimidine (IV), il est possible d'effectuer simultanément la cyclisation de la chaîne chloraminée et la substitution du chlore en position 2. Trois produits finaux nouveaux ont pu être préparés de la façon suivante:

- (1) V ($R = H$, $R' = OH$) hydrolyse acide du chlore en 2, accompagnée de cyclisation;
- (2) V ($R = H$, $R' = NH_2$) ammonolyse au moyen d'ammoniac alcoolique, suivie de cyclisation en milieu aqueux;
- (3) V ($R = H$, $R' = SH$) cyclisation et hydrolyse par la soude du sel de thiouronium en 2, obtenu par action de la thiourée en milieu acétonique.

(b) $R = NH_2$. Ce schéma a été répété sur la 4-amino-2,6-dihydroxypyrimidine comme produit de départ. Cette pyrimidine (I), préparée par condensation de cyanacétate d'éthyle et d'urée en milieu éthanol-éthylate de sodium,¹⁰ est ensuite nitrée par un mélange d'acides nitrique et sulfurique,⁸ puis chlorée par l'oxychlorure de phosphore en présence de diméthylaniline. La monoaminolyse (IV) et les cyclisations (V) sont alors effectuées comme dans le cas précédent.

L'hydrolyse acide et la cyclisation d'une part, la sulfuration par la thiourée d'autre part, réalisées sur le dérivé (IV) ($R = NH_2$), ont conduit aux produits normalement attendus : V ($R = NH_2$, $R' = OH$) et V ($R = NH_2$, $R' = SH$).

Par contre, l'ammonolyse ne nous a pas permis d'isoler V ($R = NH_2$, $R' = NH_2$), mais bien ($R = OH$, $R' = NH_2$). Cette hydrolyse assez exceptionnelle de la fonction amine en ortho du groupe nitro a été prouvée avec certitude. Une réduction du groupe nitro au moyen d'hydrosulfite de sodium en milieu ammoniacal nous a fourni les deux composés VI ($R = NH_2$, $R' = OH$) et VI ($R = NH_2$, $R' = SH$).

II

Nous avons mis au point un second schéma de synthèse qui diffère du premier par le mode de fixation de la chaîne latérale aminée sur le noyau pyrimidique, ainsi que par la méthode de cyclisation de cette chaîne sur l'atome d'azote nucléaire de la pyrimidine.

⁴ N. Wittaker *J. Chem. Soc.* 1565 (1951).

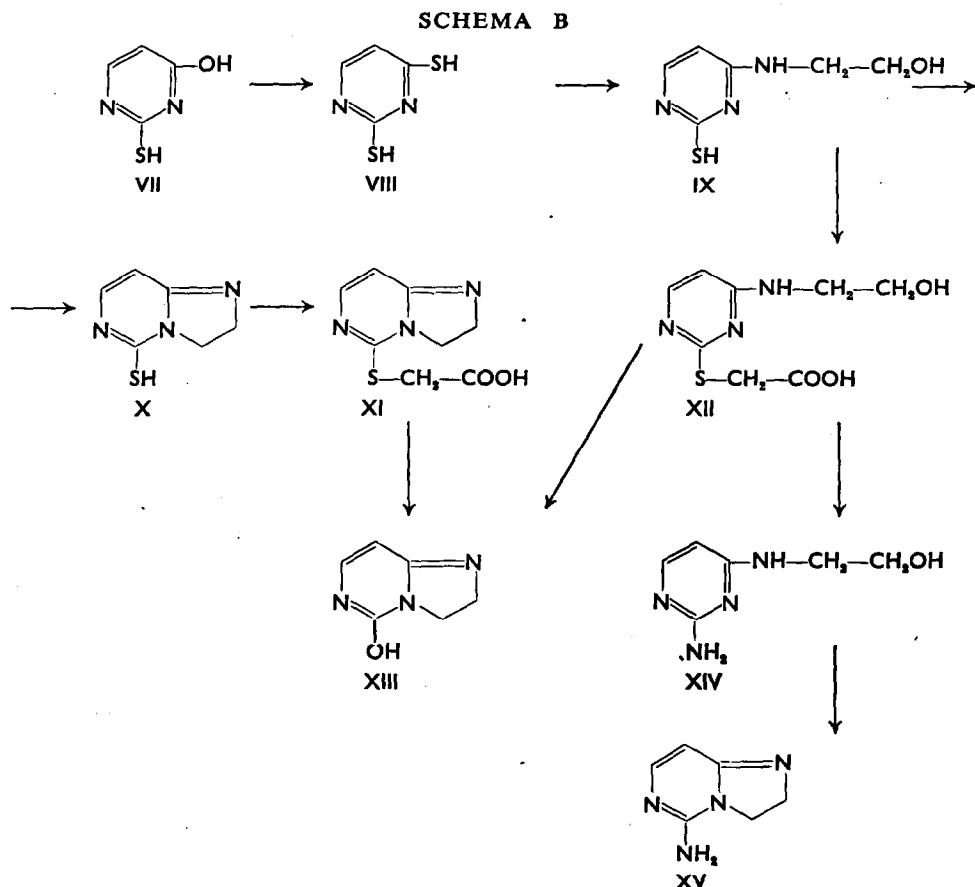
⁵ W. R. Boon et W. G. M. Jones *J. Chem. Soc.* 591 (1951).

⁶ P. Bitterli et H. Erlenmeyer *Helv. Chim. Acta.* 34, 837 (1951).

⁷ D. J. Brown *J. Appl. Chem.* 2, 239 (1952).

¹⁰ M. Conrad *Ann.* 304, 312 (1905).

Cette suite de réactions peut être représentée par le schéma suivant:



Le thiouracile, obtenu avec 40 % de rendement par condensation de formylacétate d'éthyle sur la thiourée, est traité par le pentasulfure de phosphore dans la pyridine comme solvant. Cette méthode, due à Klingsberg et Papa,¹¹ donne de meilleurs rendements que celle utilisant la tétraline comme solvant¹² (75–80 % au lieu de 65 %).

L'aminolyse de la 2,4-dimercaptopyrimidine au moyen d'éthanolamine conduit à la 4-(2-hydroxyéthyl)amino-2-mercaptopyrimidine (IX) avec 80 % de rendement.¹³

Cette dernière pyrimidine est traitée par le chlorure de thionyle, et, après évaporation du réactif, la 4(2-chloréthyl)amino-2-mercaptopyrimidine brute est chauffée à reflux dans l'eau. Cette solution est ensuite neutralisée par du bicarbonate de sodium afin de précipiter le produit cyclisé (X). L'ensemble des deux réactions (chloruration et cyclisation) est effectuée avec 62 % de rendement.

La 5-hydroxy-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine a été préparée de deux manières différentes à partir de la 4(2-hydroxyéthyl)amino-2-mercaptopyrimidine (IX). La

¹¹ E. Klingsberg et D. Papa *J. Amer. Chem. Soc.* 73, 4988 (1951).

¹² G. B. Elion et G. H. Hitchings *J. Amer. Chem. Soc.* 69, 2138 (1947).

¹³ P. B. Russel, G. B. Elion, E. A. Falco, et G. H. Hitchings *J. Amer. Chem. Soc.* 71, 2279 (1949).

première voie, qui consiste à cycliser la chaîne latérale fixée en 4, puis à hydrolyser le groupe mercapto (IX—XIII), donne un rendement global de 26 %. La seconde méthode, qui consiste à traiter la 2-carboxyméthylthio-4(2-hydroxyéthyl)amino-pyrimidine par l'acide bromhydrique azéotropique, permet d'obtenir le dérivé XIII avec un rendement global de 59 % (IX→XII→XIII). On réalise ainsi trois réactions en une seule opération: hydrolyse du groupe carboxyméthylthio, bromuration de la chaîne latérale fixée en 4, et cyclisation de cette dernière sur l'azote nucléaire.

La 2-carboxyméthylthio-4(2-hydroxyéthyl)amino-pyrimidine a également été convertie en 2-amino-4(2-hydroxyéthyl)amino-pyrimidine, par action d'ammoniaque en tube scellé à 140° (rendement: 80 %). Cette dernière pyrimidine, traitée par l'acide bromhydrique azéotropique, a permis d'isoler un dérivé qui doit être la 5-amino-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine (XV). Toutefois, la structure du produit obtenu par cette réaction n'a pu être déterminée avec certitude.

La préparation de nouveaux dérivés de l'imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine, ainsi que celle du système cyclique fondamental sans aucun substituant, est actuellement poursuivie dans nos laboratoires.

III

DIAGRAMMES DE RAYONS X (MÉTHODE DES POUDRES)

Aucun des dérivés de l'imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine que nous avons préparés n'a de point de fusion net. Toutes ces substances se décomposent à des températures supérieures à 300° et dans un intervalle de 20 à 30°. Il nous a dès lors paru important de les caractériser par une autre méthode physique.

Nous avons établi les diagrammes de rayons X de tous nos produits finaux par la méthode des poudres (Debye-Scherrer) en utilisant la radiation CuK_α filtrée (filtre de nickel). Ce mode de caractérisation s'est révélé particulièrement intéressant, car il n'exige qu'une très petite quantité de produit (2 à 3 mg) facilement récupérable; le degré de pureté de l'échantillon ne doit pas être très élevé (90–95 %) et l'on obtient en outre des diagrammes comportant en moyenne 10 anneaux nettement marqués et dont les positions diffèrent totalement d'un produit à l'autre, même lorsque leurs structures sont très voisines (par exemple, deux isomères de position).

Nous suggérons que cette méthode simple d'identification soit utilisée systématiquement dans le cas des dérivés qui n'ont pas de point de fusion caractéristique.

On trouvera ci-dessous les tableaux mentionnant les valeurs des équidistances *d* (exprimées en Å) et des intensités relatives (*I_r*) des bandes correspondant à ces équidistances.

- 1 7-amino-5-hydroxy-8-nitro-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
- 2 5-amino-7-hydroxy-8-nitro-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
- 3 7-amino-5-mercapto-8-nitro-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
- 4 7,8-diamino-5-mercapto-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
- 5 picrate de la 7,8-diamino-5-hydroxy-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
- 6 5-hydroxy-8-nitro-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
- 7 picrate de la 5-hydroxy-8-nitro-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
- 8 5-amino-8-nitro-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
- 9 5-mercapto-8-nitro-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine

- 10 5-mercapto-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
 11 picrate de la 5-hydroxy-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine
 12 picrate de la 2-amino-4(2-hydroxyéthyl)aminopyrimidine
 13 picrate du produit (XV) obtenu par action d'acide bromhydrique sur la 2-amino-4(2-hydroxyéthyl)aminopyrimidine.

$\text{CuK}\alpha_1 = 1,5405_0$

Temps de pose: 3 à 4 heures

Rayon de la chambre: 5 cm

I_r : VL = very light (très faible intensité)

L = light (faible intensité)

M = medium (intensité moyenne)

S = strong (forte intensité)

VS = very strong (très forte intensité)

1		
	<i>d</i>	I_r
1	8,10	L
2	6,57	VL
3	4,12	VL
4	3,78	VS
5	3,12	M
6	2,94	L
7	2,69	M
8	3,26	VL

2		
	<i>d</i>	I_r
1	7,50	M
2	6,42	L
3	5,94	L
4	3,72	L
5	3,42	S
6	3,20	L
7	2,71	VL
8	2,52	VL
9	2,25	VL
10	2,14	VL

3		
	<i>d</i>	I_r
1	9,00	S
2	7,69	VL
3	7,01	M
4	5,33	L
5	4,76	L
6	3,77	VL
7	3,65	VL
8	3,34	VS
9	2,97	VL

4		
	<i>d</i>	I_r
1	7,49	L
2	6,90	L
3	5,07	VL
4	3,93	M
5	3,37	S
6	2,76	VL
7	2,57	VL
8	2,26	VL
9	2,17	VL

5		
	<i>d</i>	I_r
1	11,45	VL
2	7,80	S
3	6,85	VL
4	6,41	L
5	5,06	M
6	4,12	VL
7	3,73	VS
8	3,56	L
9	3,27	L
10	3,08	VL
11	2,90	L
12	2,63	VL

6		
	<i>d</i>	I_r
1	7,80	S
2	6,70	VL
3	5,42	VL
4	4,63	M
5	3,93	VL
6	3,58	L
7	3,27	VS
8	3,02	VL

7		
	<i>d</i>	I_r
1	8,11	L
2	7,13	L
3	6,28	L
4	5,52	VL
5	5,05	M
6	4,69	M
7	4,27	L
8	3,88	VL
9	3,53	VL
10	3,50	S
11	3,13	M

8		
	<i>d</i>	I_r
1	10,51	M
2	7,30	L
3	6,50	S
4	4,66	VL
5	3,80	M
6	3,40	VS
7	2,97	VL
8	2,64	VL
9	2,37	VL
10	2,30	VL
11	1,71	VL

9			10			11		
	<i>d</i>	<i>I_r</i>		<i>d</i>	<i>I_r</i>		<i>d</i>	<i>I_r</i>
1	7,60	L	1	7,56	M	1	11,32	VL
2	6,74	VL	2	6,55	VL	2	6,32	L
3	6,28	VL	3	5,33	VL	3	4,55	M
4	4,55	VL	4	4,84	L	4	4,36	VL
5	3,90	L	5	4,48	M	5	4,03	L
6	3,53	M	6	3,37	S	6	3,73	VS
7	3,28	VL	7	3,18	VL	7	3,57	VL
8	2,92	VL	8	2,42	VL	8	3,42	L
						9	3,20	S

12			13		
	<i>d</i>	<i>I_r</i>		<i>d</i>	<i>I_r</i>
1	11,04	VL	1	8,66	VL
2	7,67	M	2	7,82	VL
3	6,20	VL	3	6,75	L
4	5,60	VL	4	4,77	L
5	4,97	L	5	4,48	L
6	4,61	L	6	4,15	L
7	3,83	VL	7	3,77	M
8	3,42	S	8	3,53	S
			9	3,32	M
			10	3,17	VL

PARTIE EXPERIMENTALE

2-Chloro-4(2-chloréthyl)amino-5-nitropyrimidine (IV, R = H)

On dissout 19,4 g (0,1 m) de 2,4-dichloro-5-nitropyrimidine dans 150 ml d'éther. On ajoute une solution aqueuse de 14 g de chlorhydrate de 2-chloréthylamine et de 24 g de bicarbonate de sodium. Les deux phases, aqueuse et étherée, sont intimement brassées au moyen d'un vibromoteur. La phase étherée est décantée et la couche aqueuse est extraite à l'éther. Les phases étherées réunies sont lavées une fois à l'eau, puis séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation de l'éther, l'huile résiduelle cristallise en aiguilles jaunes. On isole après recristallisation dans le cyclohexane 22,8 g (0,096 m) de 2-chloro-4(2-chloréthyl)amino-5-nitropyrimidine fondant à 72-73°. Rendement : 96%.

4-Amino-2-chloro-6(2-chloréthyl)amino-5-nitropyrimidine (IV, R = NH₂)

9 g (0,043 m) de 4-amino-2,6-dichloro-5-nitropyrimidine sont traités comme dans la préparation précédente. Après deux heures d'agitation à 0-10°, on isole 10,5 g (0,042 m) du produit désiré, se décomposant à 300-310°. Rendement: 97%.

5-Hydroxy-8-nitro-imidazolino[1,2-c]pyrimidine (V, R = H, R' = OH)

0,65 g (0,0027 m) de 2-chloro-4(2-chloréthyl)amino-5-nitropyrimidine et 10 ml d'eau sont chauffés à reflux jusqu'à dissolution totale. La solution jaune est alors neutralisée par du bicarbonate de sodium. On laisse reposer la solution à 0° pendant 4 heures. Le précipité formé est filtré, lavé et séché. On isole ainsi 0,32 g (0,00175 m) du produit cherché. Point de décomposition: 260–270°. Rendement: 64%.

$C_8H_8O_3N_4$ (182) Calculé C: 39,6 H: 3,2 N: 30,8

Trouvé C: 39,3 H: 3,4 N: 30,9

Picrate: $C_{12}H_9O_{10}N_7$ (411)

Calculé C: 35,0 H: 2,2 N: 23,8

Trouvé C: 34,9 H: 2,0 N: 24,2

Point de décomposition du picrate (recristallisé dans l'eau): 210–220°.

5-Amino-9-nitro-imidazolino[1,2-c]pyrimidine (V, R = H, R' = NH₂)

Une solution alcoolique de 0,7 g (0,003 m) de 2-amino-4(2-chloréthyl)amino-5-nitropyrimidine est traitée par 10 ml d'ammoniac alcoolique. Après 2 heures à température ordinaire et 2 heures à 0°, on filtre le précipité formé. Celui-ci est dissous dans l'eau à chaud et cette solution (acide) est neutralisée par du bicarbonate de sodium. Il se forme 0,37 g (0,0018 m) d'aiguilles jaunes. Rendement: 60%. Ce produit, recristallisé dans l'eau, a un point de décomposition de 205–220°.

$C_8H_7O_2N_5 + H_2O$ (200)

Calculé C: 36,2 H: 4,5 N: 35,2

Trouvé C: 36,1 H: 4,4 N: 35,3

Analyse de l'eau de cristallisation : Calculé: 9,0

Trouvé: 9,2

5-Mercapto-9-nitro-imidazolino[1,2-c]pyrimidine (V, R = H, R' = SH)

On dissout dans une solution de soude le sel de thiouronium obtenu après une heure de chauffage à reflux d'une solution acétonique de 1 g (0,0042 m) de pyrimidine de départ (IV, R = H) et de 0,36 g (0,0049 m) de thiourée. Cette solution basique est chauffée pendant 3 minutes, puis est acidifiée par l'acide acétique. On isole ainsi 0,55 g (0,0025 m) de 5-mercapto-8-nitro-imidazolino[1,2-c]pyrimidine.

La recristallisation dans l'eau fournit des aiguilles jaune-rouge. Point de décomposition: 230–240°. Rendement: 60%.

$C_8H_6O_2N_4S + H_2O$ (216) Calculé C: 33,3 H: 3,7 N: 25,9

Trouvé C: 33,8 H: 3,7 N: 25,4

7-Amino-5-hydroxy-8-nitro-imidazolino[1,2-c]pyrimidine (V, R = NH₂, R' = OH)

Une suspension de 0,5 g (0,002 m) de 4-amino-2-chloro-6(2-chloréthyl)amino-5-nitropyrimidine dans 8 ml d'acide chlorhydrique 5 N est chauffée à reflux. Après 5

minutes, la dissolution est totale; après 10 minutes, un nouveau précipité blanc se forme; on laisse refroidir après 15 minutes. Le précipité est filtré puis redissous dans l'eau à chaud. La solution est neutralisée par du bicarbonate de sodium. Il se forme un nouveau solide blanc (0,32 g, soit 0,00164 m). Rendement: 82%. Le produit recristallise dans l'eau en aiguilles blanches. Point de décomposition: 330–340°.



Calculé	C: 36,6	H: 3,6	N: 35,5
---------	---------	--------	---------

Trouvé	C: 36,6	H: 3,8	N: 35,3
--------	---------	--------	---------

*7-Amino-5-mercapto-8-nitro-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine* (V, R = NH₂, R' = SH)

On chauffe 3 heures à reflux une solution acétonique de 3 g (0,012 m) de 4-amino-2-chloro-6(2-chloréthyl)amino-5-nitropyrimidine et de 1,25 g de thiourée (0,016 m). On filtre 4,1 g du sel de thiouronium formé, puis on le dissout à chaud dans 100 ml de soude N. Par acidification à l'acide acétique, on obtient 1,47 g (0,0069 m) du produit cyclisé cherché. Ce produit est purifié par plusieurs dissolutions dans la soude et réprecipitations au moyen d'acide acétique. Rendement: 58%.



Calculé	C: 33,8	H: 3,3	N: 32,9
---------	---------	--------	---------

Trouvé	C: 33,6	H: 3,5	N: 32,4
--------	---------	--------	---------

*5-Amino-7-hydroxy-8-nitro-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine* (V, R = OH, R' = NH₂)

3 g (0,012 m) de 4-amino-2-chloro-6(2-chloréthyl)amino-5-nitro-pyrimidine sont dissous dans 150 ml d'acétone; après addition de 150 ml d'acétone ammoniacale, le tout est laissé un jour et une nuit à 0°. Le précipité formé est filtré puis chauffé une heure à reflux dans 90 ml d'eau. Après addition de bicarbonate de sodium, on isole 1,10 g (0,0056 m) d'aiguilles oranges qui sont recristallisées dans l'eau. Rendement: 47%. Point de décomposition: 320–340°.

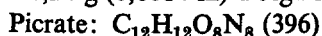


Calculé	C: 36,6	H: 3,6	N: 35,5
---------	---------	--------	---------

Trouvé	C: 36,5	H: 3,6	N: 35,4
--------	---------	--------	---------

*7,8-Diamino-5-hydroxy-imidazolino[1,2-*c*]pyrimidine* (VI, R = NH₂, R' = OH)

Une suspension de 0,4 g (0,002 m) du dérivé 8-nitré (V, R = NH₂, R' = OH) dans 10 ml d'ammoniaque contenant 2,4 g de dithionite de sodium est chauffée à reflux. Après 10 minutes, le produit est complètement dissous et la solution ainsi obtenue est filtrée à chaud, puis neutralisée. On laisse reposer une nuit à 0° et on isole 0,24 g (0,0014 m) d'aiguilles jaunâtres. Rendement: 70%.



Calculé	C: 36,4	H: 3,1	N: 28,3
---------	---------	--------	---------

Trouvé	C: 36,8	H: 3,2	N: 28,4
--------	---------	--------	---------

Point de décomposition du picrate (recristallisé dans l'eau): 245–248°.

Ce produit a également été obtenu par hydrogénation catalytique dans le méthanol en présence de nickel de Raney à pression et température ordinaires.

7,8-Diamino-5-mercapto-imidazolino[1,2-c]pyrimidine (VI, R = NH₂, R' = SH)

On traite 0,21 g (0,001 m) du dérivé 8-nitré (V, R = NH₂, R' = SH) par 3 ml d'ammoniaque et 1,2 g de dithionite de sodium. On isole 0,13 g (0,0007 m) du produit 8-aminé. Rendement: 70%. Point de décomposition: entre 270 et 292° (fond à 330–335°)

C₈H₉N₅S (183)

Calculé C: 39,3 H: 5,0 N: 38,2

Trouvé C: 39,2 H: 4,9 N: 37,7

Ce produit est recristallisable dans l'eau.

5-Mercapto-imidazolino[1,2-c]pyrimidine (X)

On chauffe à reflux pendant 5 minutes un mélange de 2 g (0,0117 m) de 4-(2-hydroxyéthyl)amino-2-mercaptopyrimidine et de 5 ml de chlorure de thionyle. Ce dernier est ensuite chassé sous vide et 20 ml d'eau sont ajoutés au résidu. On acidifie par 2 ou 3 ml d'acide chlorhydrique et la solution est alors chauffée pendant une heure à reflux. Les impuretés insolubles sont séparées par filtration à chaud et le filtrat est neutralisé par du bicarbonate de sodium. On isole ainsi 1,12 g (0,0073 m) de produit. Rendement: 62%. Point de décomposition: 310–315°.

C₈H₇N₃S (153)

Calculé C: 47,0 H: 4,6 N: 27,4

Trouvé C: 47,0 H: 4,7 N: 27,1

5-Carboxyméthylthio-imidazolino[1,2-c]pyrimidine (XI)

1,8 g (0,012 m) de 5-mercapto-imidazolino[1,2-c]pyrimidine est mis en suspension dans 5 ml d'eau. On ajoute 1,12 g (0,012 m) d'acide chloracétique dans 5 ml d'eau. On chauffe jusqu'à dissolution complète (5 minutes) puis on concentre jusqu'à 2 à 3 ml. Le précipité qui se forme, filtré et séché, pèse 1,5 g (0,0072 m). Rendement: 60%.

2-Carboxyméthylthio-4(2-hydroxyéthyl)aminopyrimidine (XII)

5,1 g de 4(2-hydroxyéthyl)amino-2-mercaptopyrimidine sont mis en suspension dans 15 ml d'eau. On ajoute 2,84 g (0,03 m) d'acide chloracétique dans 10 ml d'eau. Après 5 minutes de chauffage à reflux, il y a dissolution. La solution jaune clair est filtrée à chaud, puis évaporée jusqu'à début de précipitation. On laisse refroidir puis on filtre le précipité formé et on le lave à l'acétone. On isole ainsi 6,7 g (0,0293) de produit blanc fondant à 169–170°. Rendement: 98%.

5-Hydroxy-imidazolino[1,2-c]pyrimidine (XIII)

1^{ère} méthode. 0,45 g (0,0021 m) de 5-carboxyméthylthio-imidazolino[1,2-c]pyrimidine (XI) et 8 ml d'acide chlorhydrique sont chauffés en tube scellé à 140° pendant 3 heures. On évapore ensuite la moitié de la solution, puis on ajoute 10 ml d'alcool éthylique. On obtient ainsi 0,26 g (0,0015 m) de chlorhydrate du produit désiré. Rendement: 71%.

Picrate : $C_{12}H_{10}O_8N_6$ (366)

Calculé C: 39,4 H: 2,8 N: 23,0 O: 35,0

Trouvé C: 39,6 H: 2,7 N: 22,9 O: 34,9

Point de décomposition du picrate: 228–230°.

2^{me} méthode. On chauffe à reflux pendant 5 heures une solution de 2 g (0,0087 m) de 2-carboxyméthylthio-4(2-hydroxyéthyl)amino-pyrimidine (XII) dans 10 ml d'acide bromhydrique azéotropique. On évapore ensuite environ les 2/3 de la solution, puis on ajoute 15 ml d'alcool éthylique. Il se sépare alors 1,12 g de cristaux blancs (0,0051 m) Rendement: 59 %. Point de décomposition du picrate: 228–230°.

Picrate : Trouvé C: 39,2 H: 2,8 N: 22,9 O: 34,7

2-Amino-4(2-hydroxyéthyl)amino-pyrimidine (XIV)

2 g de 2-carboxyméthylthio-4(2-hydroxyéthyl)amino-pyrimidine (0,0087 m) sont traités par 26 ml d'ammoniaque en tube scellé, à 145–150° pendant 24 heures. Les 2/3 de la solution sont ensuite évaporés, et après addition de 10 ml de soude à 40 %, on isole 1,09 g (0,0071 m) du produit désiré. Rendement en produit brut: 81 %.

Picrate : $C_{12}H_{13}O_8N_7$ (383)

Calculé C: 37,6 H: 3,4 N: 25,6 O: 33,4

Trouvé C: 37,3 H: 3,4 N: 25,6 O: 33,1

Point de fusion du picrate: 175–177°.

Les produits (V, R = H, R' = OH), (V, R = NH₂, R' = SH), (V, R = NH₂, R' = OH), et (XI) ont été testés sur le virus de la mosaïque du tabac et se sont révélés sans action inhibitrice sur le développement de ce virus.

Nous remercions Monsieur le Professeur R. Jeener et Madame Van Rysselberghe qui ont effectué ces essais biologiques.

Nous tenons en outre à exprimer notre gratitude à l'Institut pour l'encouragement de la Recherche Scientifique dans l'Industrie et l'Agriculture (I.R.S.I.A.) et le Fonds National Belge de la Recherche Scientifique (F.R.N.S.) pour l'aide matérielle qu'ils nous ont accordée et qui nous a permis de mener à bien ce travail.

Note ajoutée lors de la correction des épreuves (10 mars 1957):

(1°) Nous avons récemment trouvé que la 5-mercapto-imidazolino[1,2-c]pyrimidine(X) et la 7-amino-5-mercapto-8-nitro-imidazolino[1,2-c]pyrimidine(V) (R = NH₂, R' = SH) cristallisent très bien dans la diméthylformamide [Trouvé: (X) C = 47,3; H = 4,6; (V) (R = NH₂, R' = SH) C = 34,0; H = 3,4].

(2°) Nous exprimons notre très vive reconnaissance au Professeur Dr. Sydney Farber, Directeur de la "Children's Cancer Research Foundation" (Boston) grâce à qui les composés (V) (R = H, R' = OH) et (V) (R = NH₂, R' = OH) ont pu être soumis dernièrement à de sérieux tests sur diverses tumeurs expérimentales. Ces deux dérivés se sont avérés inactifs dans tous les cas étudiés.