

Alloxazine 5-Oxides—General Procedure: 4-Phenylurazole (I) (0.015 mole) was added portion by portion to a stirred suspension of 6-anilino-uracil (0.01 mole) in dioxane (20 ml) including nitric acid ($d=1.38$, 1 ml) at room temperature and the mixture was warmed at 40° for 30 min and then cooled with ice-water. The crystals thus separated were collected by filtration, dried and recrystallized from acetone or DMF to give the corresponding alloxazine 5-oxides as yellow needles.

6-Anilino-1,3-dimethyl-5-(4-phenylurazol-1-yl)uracil (XV)—To a suspension of 6-anilino-1,3-dimethyluracil (III) (0.2 g, 0.0009 mole) in dioxane (5 ml) was added PTAD (0.2 g, 0.0011 mole) and the mixture was heated at 90° for 10 min. After the solution was evaporated *in vacuo* to dryness and the residue was recrystallized from EtOH to give 0.27 g (75%) of colorless crystals, mp 235—236°. Mass Spectrum m/e : 406 (M^+). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3310 (NH), 1776, 1715, 1696 (CO). Anal. Calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_6$: C, 59.10; H, 4.46; N, 20.68. Found: C, 59.23; H, 4.40; N, 20.37.

1,3-Dimethyl-5-(4-phenylurazol-1-yl)-6-(3,4-xylylidino)uracil (XVI)—To a stirred suspension of 1,3-dimethyl-6-(3,4-xylylidino)uracil (V) (0.6 g, 0.0023 mole) was added PTAD (0.6 g, 0.0034 mole) in dioxane (15 ml) and the mixture was heated at 90° for 10 min. The solution was evaporated to dryness and the residue was recrystallized from EtOH to give 0.7 g (70%) of colorless powder, mp 242°. Mass Spectrum m/e : 434 (M^+). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{Nujol}}$ cm^{-1} : 3340 (NH), 1780, 1700 (CO). Anal. Calcd. for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_6$: C, 60.82; H, 5.10; N, 19.35. Found: C, 60.79; H, 5.13; N, 19.13.

Nitrosative Cyclization of 6-Anilino-uracil (VIII) in the Presence of PTAD—To a stirred solution of VIII (0.2 g, 0.001 mole) in AcOH (10 ml) was added saturated aqueous solution of NaNO_2 (0.1 g, 0.0015 mole) and PTAD (0.2 g, 0.0011 mole) under cooling at 5°. The mixture was stirred at room temperature for 30 min, during which time the reaction mixture changed its colour from red to yellow. The reaction mixture was diluted with H_2O and allowed to stand overnight at room temperature. The crystals thus separated were collected by filtration, washed with H_2O and recrystallized from DMF to give 1.8 g (80%) of alloxazine 5-oxide (XIV).

[Chem. Pharm. Bull.
23(10):2427—2431 (1975)]

UDC 547.853.3.057 : 547.772.057 : 547.722.04

Synthèse de Pyrimidines et de Pyrazoles à partir d'Acyl-3 halogéno-5 benzofurannes

KANAME TAKAGI et TAKEO UEDA

Faculté des Sciences Pharmaceutiques, Université Kitasato¹⁾

(Reçue 14 Février, 1975)

En partant des chloro-5 ou bromo-5 salicylaldehydes, nous avons synthétisé quatre acyl-3 halogéno-5 benzofurannes: acétyl-3 chloro-5-(1), benzoyl-3 chloro-5-(2), acétyl-3 bromo-5-(3) et benzoyl-3 bromo-5-(4) éthyl-2 benzofurannes. Ces acyl-3 benzofurannes halogénés peuvent être transformés en (halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 pyrimidines, par la guanidine, la thiourée, l'acétamidine et la cyanoguanidine, mais pas par l'urée. On peut classer les aptitudes des réactifs diamminés à donner des pyrimidines avec les acyl-3 halogéno-5 benzofurannes dans le même ordre que celui que nous avons déjà relevé pour les benzofurannes non-halogénés: guanidine > thiourée > acétamidine > urée.

Dans plusieurs mémoires antérieurs, nous avons reporté²⁾ que des réactifs nucléophiles tels que la guanidine et ses quelques dérivés, l'acétamidine, la thiourée et l'urée peuvent, dans diverses conditions, attaquer l'hétérocycle des benzofurannes substitués en position

1) Adresse: 5-9-1, Shirokane, Minato-ku, Tokyo.

2) a) K. Takagi, M. Hubert-Habart et R. Royer, *Compt. Rend.*, **260**, 5302 (1965); b) M. Hubert-Habart, K. Takagi, A. Cheutin et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, **1966**, 1587; c) M. Hubert-Habart, K. Takagi et R. Royer, *Bull. Soc. Chim. France*, **1967**, 356; d) M. Hubert-Habart, K. Takagi, G. Menichi, A. Cheutin, M.-L. Devoye et R. Royer, *Chim. Thérap.* (Paris), **1968**, 280; e) K. Takagi et M. Hubert-Habart, *Chim. Thérap.* (Paris), **1970**, 264; f) K. Takagi et T. Ueda, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), **20**, 2053 (1972); g) M. Hubert-Habart, C. Pène, G. Bastian et R. Royer, *Chim. Thérap.* (Paris), **1973**, 314.

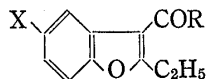
3 par un groupement électro-attractifs pour donner des pyrimidines portant un groupement (hydroxy-2 phényl) en position 5.

Il nous a semblé intéressant d'appliquer le même procédé à la formation d'halogéno-phényl pyrimidines; car on sait que certaines pyrimidines possédant le substituant halogéno-phényle sont douées d'activités biologiques, notamment d'activités anti-paludiques. La "Pyriméthamine" ou (chloro-4 phényl)-5 diamino-2,4 éthyl-6 pyrimidine³⁾ par exemple possède une puissante activité schizonticide.

C'est pourquoi nous avons entrepris d'étendre notre technique d'attaque nucléophile par les agents indiqués ci-dessus, à quelques acyl-3 benzofurannes préalablement chlorés ou bromés sur l'homocycle, et avons ainsi formé de nombreux (chloro-5 ou bromo-5 hydroxy-2 phényl)-5 pyrimidines. Nous avons aussi préparé par action de l'hydrazine sur les mêmes benzofurannes halogénés, des (chloro-5 ou bromo-5 hydroxy-2 phényl)-4 pyrazoles.

Préparation d'Acyl-3 halogéno-5 benzofurannes

En appliquant la méthode de Bisagni, *et al.*⁴⁾ pour obtenir l'acétyl-3 chloro-5 éthyl-2 benzofuranne, nous avons synthétisé quatre acyl-3 halogéno-5 éthyl-2 benzofurannes. Le chloro-5 salicylaldéhyde est tout d'abord transformé avec la monochloracétone en acétyl-2 chloro-5 benzofuranne qui est ensuite réduit, selon Huang-Minlon, en éthyl-2 chloro-5 benzofuranne. L'acylation de ce dernier, selon Friedel et Crafts, avec le chlorure d'acétyle ou le chlorure de benzoyle, donne respectivement l'acétyl-3 chloro-5 éthyl-2 benzofuranne (1) et le benzoyl-3 chloro-5 éthyl-2 benzofuranne (2). De la même façon, en partant du bromo-5 salicylaldéhyde, on peut former l'acétyl-3 bromo-5 éthyl-2 benzofuranne (3) et le benzoyl-3 bromo-5 éthyl-2 benzofuranne (4) (Schéma 1).



- 1: R=CH₃, X=Cl
- 2: R=C₆H₅, X=Cl
- 3: R=CH₃, X=Br
- 4: R=C₆H₅, X=Br

Schéma 1

Les spectres infrarouges (IR) des acyl-3 benzofurannes 1 à 4 montrent chacun une bande à 1640—1650 cm⁻¹ caractéristique de la fonction cétone conjuguée. Les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) des composés 1 à 4 révèlent que le groupement acyle y occupe toujours la position 3. En effet, le signal d'un proton oléfinique en position 3 des éthyl-2 halogéno-5 benzofurannes n'apparaît plus dans les spectres des composés 1 à 4.

Transformation des Benzofurannes 1 à 4 en Pyrimidines et en Pyrazoles (voir Tableau I)

En traitant les benzofurannes 1 à 4 avec la guanidine dans l'éthanol anhydre à ébullition, nous avons obtenu les amino-2 éthyl-4 (halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 pyrimidines (5a—d). L'acétamidine seule ne réagit pas sur les benzofurannes 1 à 4. Cependant, en présence d'éthylate de sodium, elle donne les éthyl-4 (halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 méthyl-2 pyrimidines (6a—d), avec des rendements plus faibles que dans le cas des amino-2 pyrimidines précédentes. La thiourée et la cyanoguanidine ne peuvent agir qu'en présence d'éthylate de sodium en milieu éthanolique, sur les mêmes benzofurannes pour donner les éthyl-4 (halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 thiooxo-2 dihydro-1,2 pyrimidines (7a—d) et les cyanamino-2 éthyl-4 (halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 pyrimidines (8a—d) respectivement. Avec l'urée, dans des conditions analogues, les benzofurannes 1 à 4 ne fournissent pas les oxo-2 dihydro-1,2 pyrimidines attendues. Les pyrimidines 5 à 8 ci-dessus sont toutes substituées en position 6 par un groupement méthyle ou phényle (Schéma 2).

Les cyanamino-2 pyrimidines 8a et 8c conduisent facilement, par hydrolyse acide, aux éthyl-4 (halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 méthyl-6 oxo-2 dihydro-1,2 pyrimidines (9a et 9c),

3) a) P.B. Russell et G.H. Hitching, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, 3763 (1951); b) De nombreuses références concernent les activités biologiques de la Pyriméthamine. Voir par exemple la monographie de G.H. Hitching, *Clin. Pharmacol. Thérap.*, **1**, 570 (1960).

4) M. Bisagni, N.P. Buu-Hoi et R. Royer, *J. Chem. Soc.*, **1955**, 3688.

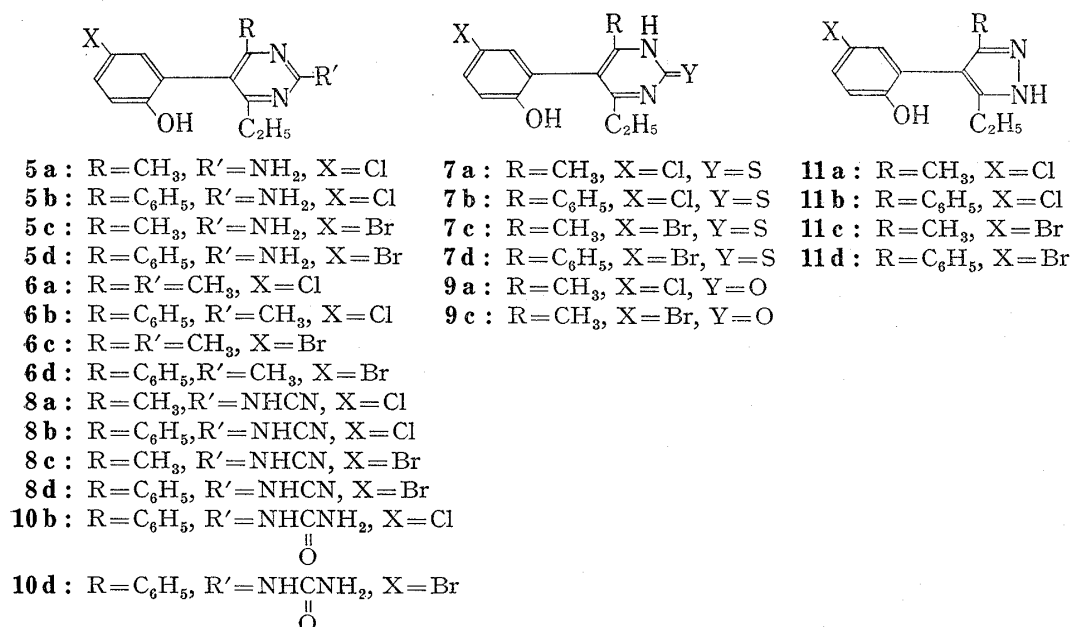


Schéma 2

TABLEAU I. (Halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 éthyl-4 pyrimidines

Benzo- furannes de départ	Agents nucléo- philes	Pyrimidines formées					Anal. (%), Calc. (Tr.)		
		No.	Formules	Rdt(%)	(F°C)		C	H	N
1	guanidine	5 a	C ₁₃ H ₁₄ ON ₃ Cl	76	211—212		59.15 (58.95)	5.35 (5.28)	15.92 (15.93)
2	guanidine	5 b	C ₁₈ H ₁₆ ON ₃ Cl	72	245—246		66.32 (66.49)	4.95 (4.97)	12.89 (12.77)
3	guanidine	5 c	C ₁₃ H ₁₄ ON ₃ Br	85	209—210		50.70 (50.93)	4.58 (4.63)	13.64 (13.44)
4	guanidine	5 d	C ₁₈ H ₁₆ ON ₃ Br	89	252—253		58.43 (58.14)	4.36 (4.34)	11.36 (11.17)
1	acétamidine	6 a	C ₁₄ H ₁₅ ON ₂ Cl	65	190		63.94 (64.01)	5.75 (5.97)	10.65 (10.47)
2	acétamidine	6 b	C ₁₉ H ₁₇ ON ₂ Cl	75	216		70.22 (70.39)	5.27 (5.30)	8.62 (8.61)
3	acétamidine	6 c	C ₁₄ H ₁₅ ON ₂ Br	60	186—187		54.77 (54.63)	4.92 (5.09)	9.12 (8.82)
4	acétamidine	6 d	C ₁₉ H ₁₇ ON ₂ Br	70	225—226		61.85 (62.14)	4.64 (4.71)	7.59 (7.51)
1	thiourée	7 a	C ₁₃ H ₁₃ ON ₂ SCl	78	227—228		55.57 (55.84)	4.66 (4.79)	9.97 (9.94)
2	thiourée	7 b	C ₁₈ H ₁₅ ON ₂ SCl	80	200—202		63.03 (62.65)	4.41 (4.53)	8.17 (7.96)
3	thiourée	7 c	C ₁₃ H ₁₃ ON ₂ SBr	86	224—225		48.04 (48.24)	4.03 (4.33)	8.62 (8.42)
4	thiourée	7 d	C ₁₈ H ₁₅ ON ₂ SBr	77	184—185		55.87 (55.58)	3.91 (4.05)	7.24 (6.98)
1	cyanoguanidine	8 a	C ₁₄ H ₁₃ ON ₄ Cl	52	259—260		58.19 (58.21)	4.53 (4.63)	19.39 (19.11)
2	cyanoguanidine	8 b	C ₁₉ H ₁₅ ON ₄ Cl	68	231—232		65.02 (64.99)	4.31 (4.45)	15.96 (15.96)
3	cyanoguanidine	8 c	C ₁₄ H ₁₃ ON ₄ Br	60	257—258		50.50 (50.79)	3.94 (4.15)	16.82 (16.79)
4	cyanoguanidine	8 d	C ₁₉ H ₁₅ ON ₄ Br	60	234—235		57.78 (57.74)	3.83 (3.98)	14.18 (14.20)

tandis que les cyanamino-2 pyrimidines **8b** et **8d** ne se transforment, dans des conditions analogues, qu'en éthyl-4 (halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 phényl-6 uréido-2 pyrimidines (**10b** et **10d**) (Schéma 2).

Par ailleurs, en faisant agir, selon la méthode de Descamps, *et al.*,⁵⁾ l'hydrazine sur les benzofurannes **1** à **4** en milieu éthanolique, nous avons formé les éthyl-3 (halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-4 pyrazoles (**11a—d**) substituées en position 5 par un méthyle ou par un phényle (Schéma 2 et Tableau II).

Les spectres IR des composés **5** à **8** et des composés **11** présentent une bande à 3200—3100 cm^{-1} , attribuable à la vibration de valance O-H phénolique, que nous avons déjà remarquée dans des (hydroxy-2 phényl)-5 pyrimidines et dans des (hydroxy-2 phényl)-4 pyrazoles obtenues à partir des acyl-3 benzofurannes non-halogénés.^{2b)} Ils ne montrent plus la bande à 1180 cm^{-1} caractéristique de la fonction éther du noyau furannique, que l'on note dans les spectres des benzofurannes **1** à **4** de départ. Cette caractéristique a été mise en évidence par Descamps, *et al.*⁵⁾ lors de leur étude de la transformation des acyl-3 benzofurannes non-halogénés en pyrazoles. Ces résultats spectroscopiques (l'existence du groupement phénolique et l'absence de la fonction éther furannique) et les données des analyses élémentaires des composés **5** à **8** nous permettent d'attribuer à ces composés une structure pyrimidinique. Il en est de même pour les composés **11a—d** auxquels on peut affecter des structures pyrazoliques.

Il ressort de cette étude que des acyl-3 benzofurannes halogénés en position 5 peuvent être transformés en (halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 pyrimidines par la guanidine, la thiourée, l'acétamidine et la cyanoguanidine, mais pas par l'urée. Il se confirme aussi que la guanidine et la thiourée (en présence d'éthylate de sodium) constituent des agents d'attaque nucléophile plus efficaces que l'acétamidine qui l'est elle-même bien davantage que l'urée, ce que nous avons observé dans le cas des acyl-3 benzofurannes non-halogénés.^{2b,6)}

TABLEAU II. (Halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-4 éthyl-3 pyrazoles

No.	Formules ^{a)}	Rdt(%)	F(°C)	Anal.(%). Calc.(Tr.)			IR cm^{-1} $\nu_{\text{O-H}}$
				C	H	N	
11 a	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{Cl}_2$	44	256—257	52.80 (53.00)	5.17 (5.25)	10.26 (10.40)	3190
11 b	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{Cl}_2$	48	260—262	60.97 (60.74)	4.81 (4.67)	8.36 (8.00)	3180
11 c	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{ON}_2\text{BrCl}$	50	263—264	45.33 (45.55)	4.44 (4.43)	8.81 (8.91)	3200
11 d	$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ON}_2\text{BrCl}$	58	266—267	53.73 (53.72)	4.24 (4.28)	7.37 (7.35)	3160

a) isolés sous forme de chlorhydrate

Partie Expérimentale

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre JASCO IR-A1. Les spectres RMN ont été déterminés à 60 MHz en solution dans le chloroforme deutéré, avec un appareil Varian T-60, en utilisant tétraméthylsilane comme référence interne.

Préparation des acyl-3 halogéno-5 benzofurannes 1 à 4—Selon la technique de Bisagni, *et al.*⁴⁾ pour obtenir l'acétyl-3 chloro-5 éthyl-2 benzofuranne, on traite comme suit: A une solution de 5.7 g de potasse dans 80 ml d'éthanol, on ajoute 0.1 mole de chloro-5 ou bromo-5 salicylaldéhyde et 9.3 g de monochloracétone, puis chauffe à douce ébullition pendant 3 h. Après refroidissement, on verse dans l'eau, essore le précipité, le lave à l'eau et le recristallise dans le méthanol pour obtenir 10 g (51%) d'acétyl-2 chloro-5 benzofuranne, F=96—97°, ou 14 g (59%) d'acétyl-2 bromo-5 benzofuranne, F=111—112°. Les acétyl-2 chloro-5 ou acétyl-2 bromo-5 benzofurannes (0.1 mole) sont ensuite chauffés, pendant 15 mn avec 6.3 g d'hydrate d'hydrazine dans 100 ml de diéthylène glycol. Après la décomposition avec 17 g de potasse et le traitement usuel, on

5) M. Descamps, F. Binon et J. Van Der Elst, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **73**, 459 (1964).

6) M. Hubert-Habart, K. Takagi et R. Royer, *Chim. Thérap.* (Paris), **1967**, 197.

obtient respectivement: 13,8 g (77%) de chloro-5 éthyl-2 benzofuranne, $E_b = 110-113^\circ$, IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C-H}}$ 3000, 2960, ν_{O} 1180. RMN δ : 1.30 (3H, t, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 2.75 (2H, q, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 6.27 (1H, s, un proton en position 3), 7.2—7.4 (3H, m, protons aromatiques). 16.9 g (75%) de bromo-5 éthyl-2 benzofuranne, $E_b = 128-131^\circ$, IR cm^{-1} : $\nu_{\text{C-H}}$ 3000, 2960, ν_{O} 1170. RMN δ : 1.30 (3H, t, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 2.73 (2H, q, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 6.25 (1H, s, un proton en position 3), 7.2—7.6 (3H, m, protons aromatiques).

On maintient enfin, pendant 4 h à environ 40° , 0.1 mole d'éthyl-2 chloro-5 ou d'éthyl-2 bromo-5 benzofuranne et 0.1 mole de chlorure d'acétyle ou de chlorure de benzoyle, dans 100 ml de benzène anhydre, en présence, soit de 26 g de chlorure de stannique (avec le chlorure d'acétyle), soit de 13.3 g de chlorure d'aluminium (avec le chlorure de benzoyle). Après le traitement usuel, on obtient respectivement: 14.2 g (64%) d'acétyl-3 chloro-5 éthyl-2 benzofuranne 1, purifié par distillation sous pression réduite, $E_{b10} = 166-167^\circ$, cristallisé dans le ligroïne, $F = 61-62^\circ$ (lit⁴): $F = 59^\circ$, IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1650, ν_{O} 1180. RMN δ : 1.33 (3H, t, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 2.60 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 3.13 (2H, q, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 7.2—7.9 (3H, m, protons aromatiques). Anal. Calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Cl}$: C, 64.73; H, 4.89. Tr. C, 64.91; H, 5.07. 20.4 g (72%) de benzoyl-3 chloro-5 éthyl-2 benzofuranne 2, purifié par recristallisation dans 1e ligroïne, $F = 59-60^\circ$. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1640, ν_{O} 1180. RMN δ : 1.32 (3H, t, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 2.85 (2H, q, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 7.2—7.9 (8H, m, protons aromatiques). Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Cl}$: C, 71.65; H, 4.60. Tr. C, 71.68; H, 4.6. 7.21 g (80%) d'acétyl-3 bromo-5 éthyl-2 benzofuranne 3, purifié par distillation sous pression réduite, $E_b = 160-163^\circ$, cristallisé dans le ligroïne, $F = 58-59^\circ$. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1650, ν_{O} 1170. RMN δ : 1.33 (3H, t, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 2.58 (3H, s, $\text{CH}_3\text{CO}-$), 3.15 (2H, q, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 7.3—8.0 (3H, m, protons aromatiques). Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{Br}$: C, 53.98; H, 4.15. Tr. C, 53.72; H, 4.14. 26.8 g (77%) de benzoyl-3 bromo-5 éthyl-2 benzofuranne 4, purifié par recristallisation dans le ligroïne, $F = 82-83^\circ$. IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1640, ν_{O} 1180. RMN δ : 1.32 (3H, t, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 2.87 (2H, q, $J=7.4$ Hz, CH_3CH_2-), 7.2—7.9 (8H, m, protons aromatiques). Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{Br}$: C, 62.06; H, 3.98. Tr. C, 61.85; H, 3.83.

(Halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-5 pyrimidines 5 à 8 (Tableau I)—A une solution d'éthylate de sodium constituée avec 0.7 g (0.03 atome-gramme) de sodium dans 40 ml d'éthanol anhydre, on ajoute 0.03 mole de chlorhydrate de guanidine, de chlorhydrate d'acétamidine (dans ce cas, on utilise 0.04 atome-gramme de sodium), de thiourée ou de cyanoguanidine et 0.01 mole d'acétyl-3 éthyl-2 halogéno-5 benzofuranne (1, 2, 3 ou 4). On chauffe à ébullition pendant 7 h, verse dans l'eau à froid, acidifie avec de l'acide chlorhydrique et poursuit le traitement en fonction des caractères de solubilité de la pyrimidine considérée.

Dans le cas des amino-2 pyrimidines 5a—d, on alcalinise la solution acide par addition du carbonate de sodium, essore le précipité et le recristallise dans un mélange d'éthanol et d'eau. IR cm^{-1} (KBr): 5a, $\nu_{\text{N-H}}$ 3440, 3320, $\nu_{\text{O-H}}$ 3180; 5b, $\nu_{\text{N-H}}$ 3480, 3300, $\nu_{\text{O-H}}$ 3160; 5c, $\nu_{\text{N-H}}$ 3440, 3320, $\nu_{\text{O-H}}$ 3160; 5d, $\nu_{\text{N-H}}$ 3480, 3320, $\nu_{\text{O-H}}$ 3180.

Pour isoler des méthyl-2 pyrimidines 6a—d, la solution acide est alcalinisée avec du carbonate de sodium, puis épuisée à l'éther. La couche étherée abandonne, après évaporation du solvant, les pyrimidines 6a—d qui peuvent être recristallisées dans le benzène. IR cm^{-1} (KBr): 6a, 6b et 6d, $\nu_{\text{O-H}}$ 3060; 6c, $\nu_{\text{O-H}}$ 3040.

Pour les thiooxo-2 pyrimidines 7a—d, on traite comme dans le cas des pyrimidines 5a—d. IR cm^{-1} (KBr): 7a et 7c $\nu_{\text{O-H}}$ 3180, 7b et 7d, $\nu_{\text{O-H}}$ 3160.

Les cyanamino-2 pyrimidines 8a—d se précipitent dans la solution acide. On essore et recristallise dans l'éthanol. IR cm^{-1} (KBr): 8a et 8b, $\nu_{\text{O-H}}$ 3100, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2200; 8c, $\nu_{\text{O-H}}$ 3100, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2180; 8d, $\nu_{\text{O-H}}$ 3120, $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ 2200.

Hydrolyse des Cyanamino-2 pyrimidines 8a—d—On chauffe pendant 7 h. 0.5 g de l'une de ces pyrimidines dans 20 ml d'acide sulfurique à 20% (dans les cas de 8b et 8d, on ajoute 10 ml de dioxane). On laisse refroidir, neutralise avec du bicarbonate de sodium, essore le précipité et le purifie par reprécipitation avec de l'acide acétique après avoir dissout dans la soude diluée. On obtient ainsi: A partir des 8a et 8c, les oxo-2 dihydro-1,2 pyrimidines 9a, Rdt: 0.3 g (65%), $F = 322-323^\circ$ (décomp.), IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1650. Anal. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{Cl}$: C, 58.92; H, 4.94; N, 10.57. Tr. C, 58.70; H, 5.15; N, 10.73. et 9c, Rdt: 0.3 g (64%), $F = 302-303^\circ$ (décomp.), IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1650. Anal. Calc. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}_2\text{Br}$: C, 50.53; H, 4.24; N, 9.07. Tr. C, 50.35; H, 4.40; N, 9.19. A partir de 8b et 8d, les uréido-2 pyrimidines 10b, Rdt: 0.25 g (53%), $F = 246-247^\circ$ (recristallisée dans l'éthanol), IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1670. Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_4\text{Cl}$: C, 61.85; H, 4.64; N, 15.18. Tr. C, 61.69; H, 4.72; N, 15.06. et 10d, Rdt: 0.3 g (64%), $F = 247-249^\circ$ (recristallisée dans l'éthanol), IR cm^{-1} (KBr): $\nu_{\text{C=O}}$ 1680. Anal. Calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}_4\text{Br}$: C, 55.26; H, 4.15; N, 13.57. Tr. C, 54.91; H, 4.30; N, 13.37.

(Halogéno-5 hydroxy-2 phényl)-4 pyrazoles 11a—d—On maintient à l'ébullition pendant 7 h. 0.01 mole d'acyl-3 halogéno-5 benzofuranne 1, 2, 3 ou 4 avec 3 g (0.06 mole) d'hydrate d'hydrazine dans 50 ml d'éthanol. On verse dans l'eau, acidifie avec de l'acide chlorhydrique, alcalinise par addition du carbonate de sodium et extrait à l'éther. La couche étherée donne, après séchage et traitement avec de l'acide chlorhydrique gazeux, les chlorhydrate des pyrazoles 11a—d. On les purifie par recristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther (Tableau II).

Remerciement Nous remercions vivement Dr. M. Hubert-Habart, Maître de Recherche de l'INSERM, qui nous a donnés d'intéressantes suggestions lors de la rédaction de ce mémoire.