

SUMMARY

The reduction of various 2-oxo-1,2,3,4,6,7-hexahydro-11bH-benzo[a]quinolizines substituted in 3-position is described. Depending upon the method of reduction and the experimental conditions applied, either a sterically homogeneous carbinol or a mixture of two epimeric carbinols is obtained. Their stereochemistry is discussed. Various derivatives of these alcohols are described.

Chemische Forschungsabteilung der
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO. AG., Basel

194. Synthèse d'amino-5-pyrimidines et des sulfanilamides correspondants

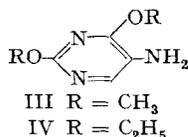
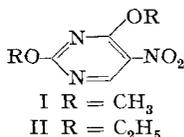
par R. Urban et O. Schnider

(26 VIII 58)

Les sulfapyrimidines comptent aujourd'hui parmi les médicaments les plus utilisés en chimiothérapie. Citons la sulfadiazine, la sulfamérazine et la sulfaméthazine, qui sont des sulfa-2-pyrimidines, et la sulfadimétine, qui est une sulfa-4-pyrimidine. En revanche, les sulfa-5-pyrimidines ont été peu étudiées, probablement en raison de leur obtention plus difficile. Pourtant on connaît déjà la sulfanilamido-5-pyrimidine elle-même¹⁾ et ses dérivés: méthyl-4-²⁾, méthoxy-2-¹⁾, méthoxy-2-méthyl-4-²⁾ et diméthoxy-2,4-méthyl-6-³⁾, ainsi que quelques composés analogues portant divers groupes fonctionnels (OH, NH₂, SH, Cl)¹⁾³⁾⁴⁾.

Nous décrivons dans ce travail une série de nouvelles sulfanilamido-5-pyrimidines alcoylées ou alcoylées, toutes préparées à partir des amino-5-pyrimidines correspondantes.

On obtient les amino-5-pyrimidines di-alcoylées par nitration de dihydroxypyrimidines, substitution de chlore aux hydroxyles, condensation avec un alcoolate de sodium et réduction du groupe NO₂. Ainsi la nitro-5-dichloro-2,4-pyrimidine fournit l'amino-5-diméthoxy-2,4-pyrimidine (III) par l'intermédiaire de I⁵⁾, et l'amino-5-diéthoxy-2,4-pyrimidine (IV) par celui de II.



¹⁾ R. O. ROBLIN, PH. S. WINNEK & J. P. ENGLISH, J. Amer. chem. Soc. **64**, 567 (1942).

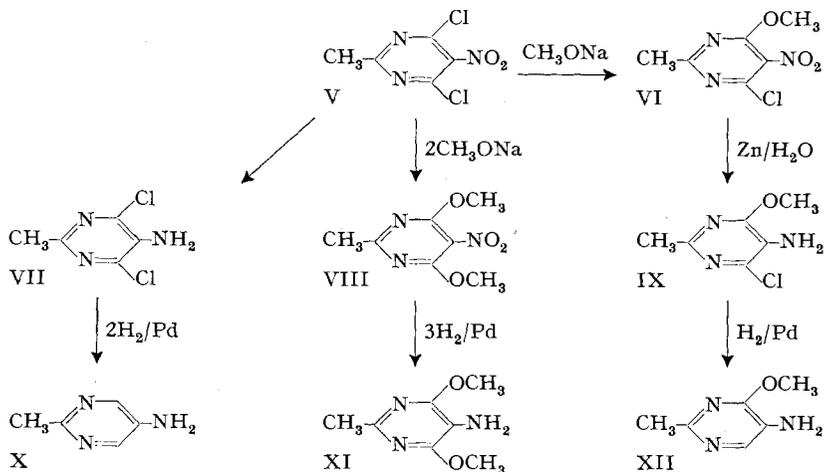
²⁾ H. J. BACKER & A. B. GREVENSTUK, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **61**, 291 (1942).

³⁾ K. YANAI, J. pharm. Soc. Japan **62**, 315 (1942).

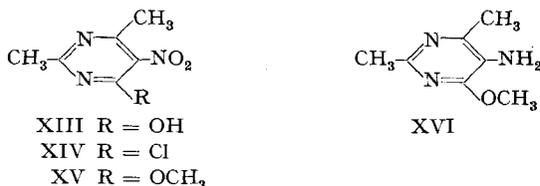
⁴⁾ F. L. ROSE, J. chem. Soc. **1952**, 3448; M. R. ATKINSON, G. SHAW & G. SUGOWDZ, *ibid.* **1957**, 3207.

⁵⁾ D. M. BESLY & A. A. GOLDBERG, J. chem. Soc. **1957**, 4997.

Signalons une variante qui consiste à condenser l'amino-5-dichloro-2,4-pyrimidine avec les alcoolates correspondants.



La nitro-5-dichloro-4,6-méthyl-2-pyrimidine (V) conduit, par une voie analogue, à l'amine diméthoxylée XI. Si V est condensée avec 1 mol. de méthylate de sodium, on obtient le dérivé monométhoxylé VI. Celui-ci se laisse réduire par le zinc dans l'eau bouillante en amine chlorée IX, qui est déshalogénée catalytiquement en amino-5-méthoxy-4-méthyl-2-pyrimidine (XII). Enfin, on peut préparer l'amino-5-méthyl-2-pyrimidine (X) par déshalogénéation de son dérivé dichloré VII, lui-même obtenu par réduction de V⁶⁾.



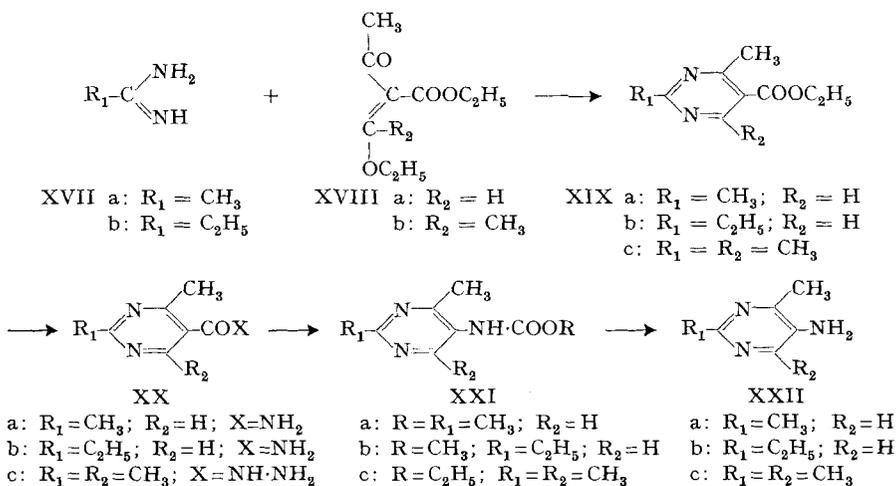
ROSE⁷⁾ a obtenu la nitro-5-hydroxy-6-diméthyl-2,4-pyrimidine (XIII) à partir de la nitro-5-dichloro-4,6-méthyl-2-pyrimidine (V). La chloruration de XIII au moyen de POCl_3 et en présence de diméthylaniline, suivie de condensation du produit intermédiaire XIV avec CH_3ONa , fournit le composé XV, qui se laisse réduire catalytiquement en amino-5-méthoxy-6-diméthyl-2,4-pyrimidine (XVI).

Les amino-5-pyrimidines décrites dans les exemples précédents ont été obtenues par l'intermédiaire de composés nitrés en 5, eux-mêmes préparés par nitration directe de pyrimidines dihydroxylées. Or, cette méthode n'est plus applicable lorsqu'on a affaire à des pyrimidines dialcoylées en 2,4 ou tri-

⁶⁾ A. ALBERT, D. J. BROWN & H. C. S. WOOD, J. chem. Soc. 1954, 3832.

⁷⁾ F. L. ROSE, J. chem. Soc. 1954, 4116.

coylées en 2, 4, 6. En effet, la nitration – comme aussi la nitrosation ou la copulation avec un sel de diazonium – exige dans la série de la pyrimidine la présence d'au moins deux groupes « tautomérisables » (OH, NH₂)⁸. S'il suffit d'un seul de ces groupes pour introduire un halogène en 5, la faible réactivité des halogéno-5-pyrimidines rend impraticable la préparation des amines par cette voie⁹). Reste la synthèse pyrimidique avec introduction immédiate en 5 d'un groupe amine ou d'un radical pouvant ultérieurement être transformé en NH₂. On connaît quelques exemples de telles cyclisations; ainsi, la condensation du dialdéhyde nitromalonique avec la benzamidine conduit à la nitro-5-phényl-2-pyrimidine¹⁰), celle de la phénylazo-3-acétylacétone avec la guanidine fournit l'amino-2-phénylazo-5-diméthyl-4,6-pyrimidine¹¹). Mais les amidines aliphatiques réagissent dans ces cas mal ou pas du tout et les produits de départ sont malaisés à obtenir. C'est pourquoi nous avons choisi une autre voie pour la préparation des amino-5-pyrimidines di- et tri-alcoylées.



On fait réagir une amidine XVII avec un ester α -éthoxyalcoylidène-acétylacétique XVIII pour former une carbéthoxy-5-pyrimidine substituée XIX. Cette cyclisation se fait dans de l'eau en présence de K₂CO₃ ou mieux en solution alcoolique. Les carbéthoxy-5-dialcoyl-2,4-pyrimidines XIX (a et b) fournissent facilement les amides correspondants XX (a et b). En raison de la solubilité dans l'eau des amines cherchées, on effectuera la réaction de Hofmann de préférence dans du méthanol par action de brome et de méthylate de sodium. L'urétanne intermédiaire XXI (a, b) est finalement hydrolysé en amine XXII (a, b) au moyen d'un alcali, p. ex. la baryte, qui permet une élimination facile des ions inorganiques.

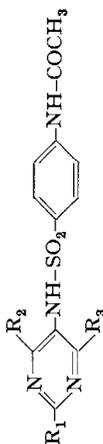
⁸) Voir p. ex.: B. LYTHGOE, Quart. Reviews 3, 181 (1949).

⁹) Cf. J. CHESTERFIELD, J. F. W. McOMIE & E. R. SAYER, J. chem. Soc. 1955, 3478; E. OCHIAI & Y. ITO, J. pharm. Soc. Japan 57, 579 (1937).

¹⁰) P. E. FANTA & E. A. HEDMAN, J. Amer. chem. Soc. 78, 1434 (1956).

¹¹) R. HULL, B. J. LOVELL, H. T. OPENSHAW & A. R. TODD, J. chem. Soc. 1947, 41.

Tableau 1



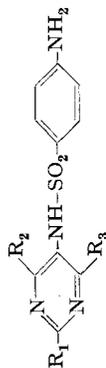
	R ₁	R ₂	R ₃	Formule brute	F.	Rdt. ^{a)}	Analyse							
							C	H	N	S	Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %
XXXIII	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₄ S	234–236°	84%	47,72	4,58	14,73	9,10	48,08	4,44	14,91	8,81
XXIV	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	C ₁₆ H ₂₀ O ₃ N ₄ S	242–244°	80%			14,73	8,43			14,91	8,80
XXV	CH ₃	H	H	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₄ S	déc. > 280°	90%			18,29	10,47			17,84	10,46
XXVI	CH ₃	OCH ₃	H	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₄ S	206–207°	88%			16,66	9,53			16,18	9,49
XXVII	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₁₅ H ₁₈ O ₅ N ₄ S	247–248°	80%			15,29	8,75			15,40	8,97
XXVIII	CH ₃	CH ₃	H	C ₁₄ H ₁₆ O ₃ N ₄ S	249–250°	77%			17,49	10,01			17,58	9,84
XXIX	CH ₃	CH ₃	OH	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₄ S ^{b)}	227–229°	78%			16,66	9,53			15,83	9,51
XXX	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	C ₁₆ H ₁₈ O ₄ N ₄ S	227–228°	80%	51,42	5,18	15,99	9,15	50,95	5,35	15,48	9,44
XXXI	C ₂ H ₅	CH ₃	H	C ₁₆ H ₁₈ O ₃ N ₄ S	205–207°	78%			16,76	9,59			16,71	9,83
XXXII	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₁₆ H ₂₀ O ₄ N ₄ S ^{c)}	237–238°	71%	51,13	5,72	15,90	9,10	50,77	5,59	15,45	9,13

a) Rendement en substance purifiée.

c) Cristallise avec 1 mol. H₂O.

b) Préparé à partir d' amino-5-hydroxy-6-diméthyl-2,4-pyrimidine (F. L. Rose⁷⁾).

Tableau 2

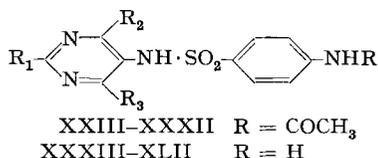


	R ₁	R ₂	R ₃	Formule brute	Méthode de préparation	F.	Rdt. ^{a)}	Analyse				
								C	H	N		
								Calc. %	Tr. %	Calc. %	Tr. %	
XXXIII	OCH ₃	OCH ₃	H	C ₁₂ H ₁₄ O ₄ N ₄ S	B	166–167°	80%	46,44	4,55	4,48	18,05	17,77
XXXIV	OC ₂ H ₅	OC ₂ H ₅	H	C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₄ S	B	142–143°	89%	49,69	5,36	5,49	16,56	16,30
XXXV	CH ₃	H	H	C ₁₁ H ₁₂ O ₃ N ₄ S	A	192–193°	74%	49,98	4,58	4,44	21,20	21,19
XXXVI	CH ₃	OCH ₃	H	C ₁₂ H ₁₄ O ₃ N ₄ S	A	186–187°	90%	48,96	4,79	5,01	19,04	19,34
XXXVII	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃	C ₁₃ H ₁₆ O ₄ N ₄ S	A	228–229°	93%	48,13	4,97	4,82	17,27	16,95
XXXVIII	CH ₃	CH ₃	H	C ₁₂ H ₁₄ O ₂ N ₄ S	A	238–240°	88%	51,78	5,07	5,36	20,13	19,85
XXXIX	CH ₃	CH ₃	OH	C ₁₃ H ₁₄ O ₃ N ₄ S	A	262–263°	78%	48,96	4,79	4,53	19,04	18,59
XL	CH ₃	CH ₃	OCH ₃	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N ₄ S	A	201–202°	83%	50,63	5,23	5,12	18,17	18,55
XLI	C ₂ H ₅	CH ₃	H	C ₁₃ H ₁₆ O ₂ N ₄ S	A	181–182°	90%	53,40	5,52	5,29	19,16	19,34
XLII	CH ₃	CH ₃	CH ₃	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ N ₄ S ^{b)}	A	168–170°	85%	50,29	5,85	6,14		

a) Rendement en substance purifiée

b) Cristallise avec 1 mol. H₂O

L'encombrement stérique provoqué par les deux groupes CH_3 en 4 et 6 rend beaucoup plus difficile la substitution d'un NH_2 au radical ester de la carbéthoxy-5-triméthyl-2,4,6-pyrimidine (XIXc). Celle-ci ne réagit pratiquement pas avec l'ammoniac; avec l'hydrazine, on obtient non seulement l'hydrazide cherché XXc, mais encore une quantité importante de sel d'hydrazine de l'acide triméthyl-2,4,6-pyrimidine-carboxylique-5. On opère la réaction de CURTIUS en milieu alcoolique par action de nitrite d'isoamyle et HCl; le chlorhydrate de l'uréthane intermédiaire XXIc est alors soumis à une distillation sèche avec la chaux pour former l'amino-5-triméthyl-2,4,6-pyrimidine (XXIIc).



La préparation des sulfanilamides XXXIII–XLII s'est faite par la méthode habituelle: condensation des amino-5-pyrimidines avec le chlorure de p-acétaminobenzènesulfonyle dans la pyridine, puis hydrolyse acide ou alcaline des dérivés N_4 -acétylés XXIII–XXXII. Ces derniers ont été groupés dans le tableau 1, les sulfanilamido-5-pyrimidines dans le tableau 2.

Résultats des essais pharmacologiques

Les essais faits sur l'animal (Souris, Rat) ont montré que les sulfanilamido-5-pyrimidines alcoylées possèdent des propriétés chimiothérapeutiques intéressantes, tandis que les dérivés alcoylés sont peu actifs. En particulier, le dérivé diméthylé XXXVIII se distingue non seulement par une faible toxicité et une activité antibactérienne intense, mais aussi par son élimination lente de l'organisme et par les taux sanguins élevés qui en résultent.

Ces essais ont été effectués dans notre Département de Recherche Médicale par M. le Prof. B. FUST et Mlle Dr E. BÖHNI.

Partie expérimentale¹²⁾

Amino-5-diméthoxy-2,4-pyrimidine (III). – BESLY & GOLDBERG⁵⁾ ayant décrit la préparation de III à partir de nitro-5-diméthoxy-2,4-pyrimidine (I), nous ne rapporterons ici que celle à partir d'amino-5-dichloro-2,4-pyrimidine.

On dissout 6 g de sodium dans 200 ml de méthanol absolu, ajoute 20 g d'amino-5-dichloro-2,4-pyrimidine¹³⁾ et chauffe le mélange 2 h à reflux. Après refroidissement, on essore NaCl et évapore la solution à sec. Le résidu est repris avec du chlorure de méthylène, et la solution, filtrée d'une fraction insoluble, est concentrée à sec. On distille le résidu solide sous vide, Eb. 148–149°/12 Torr. Rendement: 10,5 g (56%) de substance solide incolore. Après recrystallisation dans un mélange benzène – éther de pétrole, III fond à 88–89°.

$\text{C}_8\text{H}_9\text{O}_2\text{N}_3$	Calculé C 46,44	H 5,85	N 27,08%
(155,2)	Trouvé „ 46,49	„ 5,75	„ 27,01%

¹²⁾ Les F. ne sont pas corrigés.

¹³⁾ N. WHITTAKER, J. chem. Soc. **1951**, 1565.

Nitro-5-diéthoxy-2,4-pyrimidine (II). — On introduit par portions 35 g de nitro-5-dichloro-2,4-pyrimidine dans une solution agitée mécaniquement de 8,8 g de sodium dans 300 ml d'éthanol absolu et on chauffe 6 h à reflux. Après refroidissement, on essore NaCl et concentre la solution à sec. On reprend le résidu avec du chlorure de méthylène chaud, filtre et évapore à sec. Le résidu est distillé sous vide, Eb. 160–163°/11 Torr. On obtient 22 g (57%) d'un produit jaune se solidifiant par refroidissement, F. 42–44°¹⁴).

Amino-5-diéthoxy-2,4-pyrimidine (IV). — a) 5,3 g du dérivé nitré II en solution dans 100 ml d'éthanol sont hydrogénés à froid en présence de 3 g de charbon palladié à 5%. La quantité calculée d'hydrogène est absorbée en 10 h. On essore le catalyseur, évapore la solution à sec et sublime le résidu à 60°/0,01 Torr. On recueille 4,1 g (90%) d'une substance incolore, F. 64–66°.

$C_8H_{13}O_2N_3$ (183,1) Calculé N 22,94% Trouvé N 23,19%

b) On ajoute 5 g d' amino-5-dichloro-2,4-pyrimidine¹³) à une solution de 1,5 g de sodium dans 70 ml d'éthanol absolu et opère comme pour la préparation de III. Par distillation à 160–161°/12 Torr., on a obtenu 2,6 g (47%) d'amine IV.

*Nitro-5-diméthoxy-4,6-méthyl-2-pyrimidine (VIII)*¹⁵). — On dissout 7 g de sodium dans 200 ml de méthanol absolu et on ajoute par portions 30 g de nitro-5-dichloro-4,6-méthyl-2-pyrimidine (V)⁸). On chauffe 6 h à reflux et filtre la solution encore chaude pour séparer NaCl précipité. Le produit VIII cristallise dans la solution refroidie. On l'essore et sublime à 60–70° sous vide poussé. Rendement: 24,6 g (86%), produit jaune, F. 116–117°. Pour l'analyse, recristallisation dans du méthanol: prismes jaune clair, F. 117°.

$C_7H_9O_4N_3$ Calculé C 42,21 H 4,55 N 21,10%
(199,2) Trouvé „ 42,26 „ 4,51 „ 21,20%

*Amino-5-diméthoxy-4,6-méthyl-2-pyrimidine (XI)*¹⁵). — On dissout 20 g du dérivé nitré VIII dans 500 ml de méthanol chaud, ajoute 10 g de charbon palladié à 5% et hydrogène le mélange encore chaud. La quantité calculée de H₂ est absorbée en 6 h. On sépare le catalyseur, évapore à sec la solution sous vide et recristallise le résidu dans 900 ml d'eau. Rendement: 13 g (76%), substance jaune, F. 97–98°. Pour l'analyse, XI a été sublimée à 50°/0,02 Torr. et recristallisée dans du benzène.

$C_7H_{11}O_2N_3$ Calculé C 49,69 H 6,55 N 24,84%
(169,2) Trouvé „ 49,46 „ 6,18 „ 25,32%

Nitro-5-chloro-6-méthoxy-4-méthyl-2-pyrimidine (VI). — On ajoute goutte à goutte une solution de 2,3 g de sodium dans 80 ml de méthanol absolu à une solution de 20,4 g de nitro-5-dichloro-4,6-méthyl-2-pyrimidine (V)⁸) dans 200 ml de méthanol absolu. On agite encore quelques heures à la température ambiante et laisse reposer durant la nuit. La solution est filtrée, puis évaporée à sec sous vide. On reprend le résidu avec du chlorure de méthylène, sépare par filtration une fraction insoluble et distille à sec. Il reste une huile cristallisant lentement, qu'on recristallise par dissolution dans 200 ml de méthanol et addition prudente d'eau. Purification par sublimation à 40°/0,01 Torr. On obtient 17 g (85%) d'une substance jaunâtre, F. 51–52°.

$C_6H_6O_3N_3Cl$ (203,6) Calculé N 20,64 Cl 17,42% Trouvé N 20,42 Cl 17,47%

Amino-5-chloro-6-méthoxy-4-méthyl-2-pyrimidine (IX). — On agite et chauffe 1½ h à ébullition un mélange de 20 g du dérivé nitré VI, 120 g de poudre de zinc et 2 l d'eau. On filtre à chaud et distille à sec la solution laiteuse. L'amine est entraînée avec la vapeur d'eau. On laisse évaporer le distillat en l'étalant sur des plaques émaillées. On recueille ainsi 10,5 g d'amine IX, qu'on recristallise dans 300 ml d'eau bouillante. Rendement: 9 g (53%), cristaux incolores, F. 60–61°.

$C_6H_8ON_3Cl$ (173,6) Calculé N 24,21 Cl 20,43% Trouvé N 24,12 Cl 20,49%

¹⁴) J. L. RABINOWITZ & S. GURIN, J. Amer. chem. Soc. **75**, 5758 (1953), qui ont préparé II par une autre voie, indiquent F. 45°.

¹⁵) Les composés VIII et XI sont cités dans une publication de L. N. SHORT & H. W. THOMPSON (J. chem. Soc. **1952**, 168), mais sans méthode de préparation.

Amino-5-méthoxy-4-méthyl-2-pyrimidine (XII). – Une solution de 18 g d'amine chlorée IX dans 400 ml d'éthanol à 50% est hydrogénée à froid en présence de 8,6 g MgO et 10 g de charbon palladié à 5%. Elle absorbe la quantité calculée d'hydrogène en 2 h environ. La solution est filtrée puis distillée à sec. Il reste un résidu solide, qu'on pulvérise et épuise à l'éther dans un appareil de SOXHLET. L'extrait étheré est évaporé à sec et le résidu sublimé à 40° sous vide poussé. Rendement: 10 g (70%), substance incolore, F. 55–57°.

$C_8H_9ON_3$	Calculé C 51,78	H 6,52	N 30,20%
(139,2)	Trouvé „ 51,96	„ 6,53	„ 30,17%

Amino-5-méthyl-2-pyrimidine (X). – On hydrogène à froid 8,9 g d' amino-5-dichloro-4,6-méthyl-2-pyrimidine (VII)⁶ en solution dans 340 ml d'éthanol à 60%, en présence de 8,3 g MgO et 10 g de charbon palladié à 5%. La quantité calculée d'hydrogène est absorbée en 3 h. On filtre et distille la solution à sec sous vide. Il reste un résidu résineux, qu'on reprend dans de l'éthanol et mélange à du kieselguhr. Cette poudre séchée est alors épuisée à l'éther dans un appareil de SOXHLET. Le résidu de l'évaporation de l'extrait étheré est sublimé à 60°/0,02 Torr. On obtient 4,4 g (80%) d'amine X jaune, F. 153–155°. Pour l'analyse, X a été recrystallisée dans du benzène, F. 158–159°.

$C_5H_7N_3$	Calculé C 55,03	H 6,47	N 38,51%
(109,1)	Trouvé „ 55,51	„ 6,26	„ 38,86%

Nitro-5-chloro-6-diméthyl-2,4-pyrimidine (XIV). – On chauffe à 100° sous agitation une suspension de 14,7 g de nitro-5-hydroxy-6-diméthyl-2,4-pyrimidine (XIII)⁷ dans 40 ml d'oxychlorure de phosphore et ajoute goutte à goutte 10 ml de diméthylaniline. Tout passe en solution et on maintient le chauffage à reflux pendant 1 h. Après refroidissement, on verse sur de la glace et extrait immédiatement au chloroforme. La solution chloroformique est lavée successivement avec HCl dilué, une solution saturée de NaHCO₃ et avec de l'eau; elle est séchée sur du chlorure de calcium anhydre puis évaporée à sec. Le résidu est distillé sous vide, Eb. 106–108°/12 Torr. Rendement: 12,7 g (78%) d'une huile jaune peu stable. Cette opération doit se faire en une journée.

$C_8H_8O_2N_3Cl$ (187,6)	Calculé N 22,40	Cl 18,90%	Trouvé N 22,39	Cl 18,83%
--------------------------	-----------------	-----------	----------------	-----------

Nitro-5-méthoxy-6-diméthyl-2,4-pyrimidine (XV). – On introduit goutte à goutte 25 g de XIV fraîchement préparée dans une solution agitée de 3,2 g de sodium dans 125 ml de méthanol absolu. On maintient quelques heures l'agitation à la température ordinaire, on filtre et on évapore la solution à sec. Le résidu est distillé sous vide, Eb. 113–114°/12 Torr. On obtient 22,6 g (93%) d'un produit solide, F. 42–43°.

$C_7H_9O_3N_3$	Calculé C 45,90	H 4,95	N 22,94%
(183,2)	Trouvé „ 46,19	„ 4,82	„ 23,08%

Amino-5-méthoxy-6-diméthyl-2,4-pyrimidine (XVI). – 22 g du dérivé nitré XV en solution dans 250 ml de méthanol sont hydrogénés en présence de 10 g de charbon palladié à 5%. Quand la quantité calculée de H₂ a été absorbée (2–3 h), on filtre et évapore la solution à sec. Il reste un résidu solide, qu'on distille sous vide, Eb. 123–124°/12 Torr. Rendement: 14,3 g (78%) d'amine XVI, F. 86–87°. Pour l'analyse, ce produit a été sublimé à 50°/0,1 Torr.

$C_7H_{11}ON_3$ (153,2)	Calculé C 54,88	H 7,24%	Trouvé C 55,27	H 6,95%
-------------------------	-----------------	---------	----------------	---------

*Carbéthoxy-5-diméthyl-2,4-pyrimidine (XIXa)*¹⁶. – On dissout 14 g de sodium dans 280 ml d'alcool absolu et ajoute 58 g de chlorhydrate d'acétamidine. Du NaCl précipite et on refroidit à 0°. On introduit alors sous agitation 113 g d'ester α -éthoxyméthylène-acétylacétique (XVIIIa). La réaction est fortement exothermique; quand elle s'est calmée, on agite encore 4 h à la température ambiante. On filtre et concentre la solution à sec. Le résidu est distillé à deux reprises sous vide, Eb. 113–115°/12 Torr. Rendement: 80 g (73%) d'un liquide incolore, $n_D^{20} = 1,4942$.

$C_9H_{12}O_2N_2$	Calculé C 59,98	H 6,71	N 15,55%
(180,2)	Trouvé „ 59,93	„ 6,99	„ 15,62%

¹⁶) Cette substance a été synthétisée dans un autre but pour la première fois dans nos laboratoires par le Dr G. REY-BELLET.

Diméthyl-2,4-pyrimidine-carbonamide-5 (XXa)¹⁶. – On chauffe 16 h à 100° en autoclave un mélange de 100 g d'ester XIXa, 60 ml de méthanol et env. 80 g NH₃ liquide. Par refroidissement, l'amide cristallise; il est essoré et lavé avec un peu de méthanol. Rendement: 69 g (82%), cristaux incolores fondant à 188–190°. Ce produit est ainsi suffisamment pur pour l'opération suivante. Pour l'analyse, l'amide XXa a été recristallisé dans l'alcool, F. 191–192°.

C₇H₉ON₃ (151,2) Calculé N 27,80% Trouvé N 27,61%

Diméthyl-2,4-pyrimidyl-5-carbamate de méthyle (XXIa). – On dissout 25 g de sodium dans 550 ml de méthanol et, sans laisser refroidir, on ajoute 80 g d'amide XXa en solution dans 550 ml de méthanol chaud. On introduit alors goutte à goutte sous agitation 86 g de brome de manière à maintenir la solution à ébullition. Après refroidissement, on acidifie légèrement avec de l'acide acétique puis on évapore à sec sous vide. Le résidu solide est repris avec peu d'eau et beaucoup de chloroforme; la solution chloroformique est lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée à sec. Il reste 90 g (94%) d'un résidu solide brunâtre, F. 103–105°, qu'on utilise tel quel pour l'opération suivante. L'uréthane XXIa peut être recristallisé dans du xylène; F. 108–109°.

C₈H₁₁O₂N₃ (181,1) Calculé C 53,02 H 6,12% Trouvé C 53,58 H 6,07%

Amino-5-diméthyl-2,4-pyrimidine (XXIIa). – On chauffe 4 h reflux un mélange de 24 g d'uréthane XXIa, 84 g d'hydroxyde de baryum cristallisé et 240 ml d'eau. Après refroidissement, on essore le précipité, qu'on lave encore à l'eau. Les solutions aqueuses réunies sont saturées avec CO₂, filtrées et distillées à sec sous vide. On reprend le résidu avec de l'alcool, filtre et concentre la solution à sec. Le résidu solide est finalement distillé sous vide, Eb. 135–136°/14 Torr. Rendement: 14 g (86%) de cristaux jaunes, F. 100–102°. Cette amine peut être sublimée sous vide poussé ou recristallisée dans du benzène; on l'obtient alors incolore, F. 107–108°.

C₆H₉N₃ (123,1) Calculé N 34,12% Trouvé N 34,93%

On a préparé le dérivé N-acétyl de XXIIa par action d'anhydride acétique dans la pyridine. L'acétamino-5-diméthyl-2,4-pyrimidine, recristallisée dans le benzène ou l'ester acétique, forme des aiguilles incolores, F. 114–115°.

C₈H₁₁ON₃ Calculé C 58,16 H 6,71 N 25,44%
(165,2) Trouvé „ 57,75 „ 6,54 „ 25,58%

Carbéthoxy-5-éthyl-2-méthyl-4-pyrimidine (XIXb)¹⁶. – Même méthode que pour la préparation de l'ester XIXa, à partir de 67 g de chlorhydrate de propionamide (XVIIb). Rendement: 102 g (86%), liquide incolore, Eb. 118–120°/10 Torr.

Ethyl-2-méthyl-4-pyrimidine-carbonamide-5 (XXb)¹⁶. – Même procédé de préparation que pour l'amide XXa. A partir de 100 g d'ester XIXb, on obtient 73 g (86%) d'amide XXb, F. 167–169°, qui peut être recristallisé dans de l'alcool.

C₈H₁₁ON₃ (165,2) Calculé N 25,45% Trouvé N 25,52%

Amino-5-éthyl-2-méthyl-4-pyrimidine (XXIIb). – On la prépare par la méthode décrite pour l'obtention de l'amine XXIIa, par l'intermédiaire de l'uréthane XXIIb, huile orange cristallisant difficilement. L'amine XXIIb est purifiée par distillation sous vide. Eb. 132–133°/12 Torr. Rendement: 85% (calculé à partir de l'ester XXb). Pour l'analyse, on a recristallisé XXIIb dans un mélange benzène – éther de pétrole: cristaux incolores, F. 70–71°.

C₇H₁₁N₃ Calculé C 61,28 H 8,08 N 30,63%
(137,2) Trouvé „ 61,46 „ 7,72 „ 31,00%

Carbéthoxy-5-triméthyl-2,4,6-pyrimidine (XIXc)¹⁷. – On ajoute 38,2 g de chlorhydrate d'acétamidine à une solution de 9 g de sodium dans 180 ml d'alcool absolu. On agite ce mélange qu'on refroidit à –10°, et on ajoute assez rapidement 80 g d'ester α-éthoxy-

¹⁷ La condensation de l'acétamidine avec l'ester diacétylacétique ne fournit pas le composé XIXc; le produit qu'on obtient est l'hydroxy-6-diméthyl-2,4-pyrimidine, F. 195–197°, ce qui indique la perte d'un radical acétyle avant la cyclisation.

éthylidène-acétylacétique (XVIIIb)¹⁸). On continue d'agiter 4 à 5 h à la température ordinaire. La solution est alors filtrée et évaporée à sec sous vide. On distille le résidu, Eb. 120–122°/13 Torr. Rendement: 58 g (75%) d'un liquide incolore, $n_D^{19} = 1,4897$.

$C_{10}H_{14}O_2N_2$	Calculé C 61,83	H 7,27	N 14,42%
(194,2)	Trouvé „ 61,64	„ 7,29	„ 14,41%

Triméthyl-2,4,6-pyrimidine-carbonhydraside-5 (XXc). – On chauffe 8 h à reflux un mélange de 35 g d'ester XIXc et 40 ml d'hydrazine anhydre. Par refroidissement et repos à la glacière, il se sépare un 1er jet (6 g) d'hydrazide, qu'on essore. On concentre la solution à sec sous vide, en éliminant autant que possible les dernières traces d'hydrazine. Le résidu est repris avec 1,5 l d'ester acétique. Une fraction importante (10 g: sel d'hydrazine) qui ne s'est pas dissoute est essorée et la solution est concentrée pour faire cristalliser l'hydrazide. Ceci permet de recueillir encore 9 g en une ou plusieurs fractions, soit au total 15 g de produit brut. Celui-ci est recristallisé dans env. 500 ml d'ester acétique. On obtient 12,5 g (38%) d'hydrazide XXc en cristaux incolores, F. 182–184°. Pour l'analyse, ce produit a été recristallisé dans l'alcool absolu et dans un mélange alcool – ester acétique. Il fond alors à 187–188°.

$C_8H_{12}ON_4$	Calculé C 53,32	H 6,71	N 31,09%
(180,2)	Trouvé „ 53,72	„ 6,36	„ 31,21%

Le produit qui ne s'est pas dissous dans l'ester acétique est le *sel d'hydrazine de l'acide triméthyl-2,4,6-pyrimidine-carboxylique-5*. On l'a purifié par recristallisation dans un mélange alcool – ester acétique. Il forme des cristaux incolores, F. 205° (déc.).

$C_8H_{14}O_2N_4$	Calculé C 48,47	H 7,12	N 28,27%
(198,2)	Trouvé „ 48,76	„ 6,98	„ 29,20%

Amino-5-triméthyl-2,4,6-pyrimidine (XXIIc). – On dissout 7,6 g d'hydrazide XXc dans 100 ml d'alcool absolu contenant 2,3 g HCl. On agite le mélange et refroidit avec de la glace, ce qui produit une cristallisation. On introduit goutte à goutte 7,45 g de nitrite d'iso-amyle; tout passe à nouveau en solution. On laisse revenir à la température ambiante puis on porte le mélange à 50–60° jusqu'à cessation du dégagement d'azote (env. 2 h). On concentre la solution sous vide et mélange au résidu (XXIc, HCl) 40 g de CaO et 5 ml d'eau. Ce mélange est soumis à une distillation sèche sous 12 Torr par chauffage à la flamme nue. La substance qui a distillé est d'abord sublimée à 60–70°/0,1 Torr puis recristallisée dans peu d'eau. On obtient 2,3 g (40%) d'amine XXIIc incolore, F. 116–118°.

$C_7H_{11}N_3$ (137,2)	Calculé N 30,63%	Trouvé N 30,27%
------------------------	------------------	-----------------

On a préparé le dérivé N-acétylé de XXIIc par action d'anhydride acétique dans la pyridine. L'*acétamino-5-triméthyl-2,4,6-pyrimidine*, recristallisée dans l'ester acétique ou le benzène, forme des cristaux incolores, F. 171–172°.

$C_9H_{13}ON_3$	Calculé C 60,31	H 7,31	N 23,45%
(179,2)	Trouvé „ 60,38	„ 7,25	„ 23,98%

Préparation des *p-acétamino-benzènesulfamido-5-pyrimidines XXIII–XXXII*. – On dissout 0,1 mole d'une amino-5-pyrimidine dans 100 ml de pyridine anhydre et ajoute par portions, sous agitation, 0,12 mole de chlorure de p-acétamino-benzènesulfonyle, de manière que la température ne dépasse pas 30°. On agite quelques heures à la température ambiante et laisse reposer la nuit. Le mélange réactionnel est distillé à sec sous vide et le résidu est repris avec de l'eau. Le sulfonamide qui cristallise alors est essoré et lavé à l'eau. Les rendements en produit brut sont tous supérieurs à 80%. On purifie en dissolvant ce produit dans une solution diluée de NaOH, en traitant cette solution par du noir animal et en précipitant le sulfonamide par neutralisation avec CO₂ ou l'acide acétique. On obtient ainsi les sulfanilamides N₄-acétylés XXIII–XXXII avec des rendements variant entre 70 et 90%. Pour l'analyse, ils ont été recristallisés dans le méthanol ou l'éthanol, à l'exception de XXXII, qui l'a été dans l'eau.

Le tableau 1 énumère les N₄-acétyl-sulfanilamides préparés ici.

¹⁸) H. M. BARNES, D. KUNDIGER & S. M. McELVAIN, J. Amer. chem. Soc. **62**, 1281 (1940).

Préparation des *sulfanilamido-5-pyrimidines* XXXIII–XLII. — A. *Par hydrolyse alcaline*. On chauffe 1 h à reflux une solution de 0,1 mole du dérivé N₄-acétylé (XXV–XXXII) dans 120 ml NaOH 2-n. Après refroidissement, on précipite la substance par addition d'acide acétique dilué, on essore et lave à l'eau. Les rendements en produit brut sont supérieurs à 90%. La purification se fait par dissolution du sulfonamide dans NaOH dilué, traitement au noir animal et précipitation par CO₂. Pour l'analyse, on a recristallisé dans le méthanol ou l'éthanol, à l'exception de XLII, qui l'a été dans l'eau.

B. *Par hydrolyse acide*. Le dérivé N₄-acétylé XXIII ou XXIV est dissous dans une quantité suffisante de HCl 20% (0,1 mole dans 300–350 ml). On laisse la solution reposer à la température ordinaire jusqu'à ce qu'elle ne se trouble plus par dilution avec de l'eau, ce qui nécessite généralement 24 h. On alcalinise alors avec la soude caustique, traite au noir animal et précipite par l'acide acétique dilué. Même purification que sous A.

Le tableau 2 contient les nouvelles sulfanilamido-5-pyrimidines préparées ici.

Les analyses ont été effectuées dans notre laboratoire de microanalyses sous la direction de M. le Dr H. WALDMANN.

Zusammenfassung

Durch Alkyl- und Alkoxy-Gruppen substituierte 5-Amino-pyrimidine wurden nach verschiedenen Methoden synthetisiert. Einige der daraus hergestellten Sulfanilamide zeichnen sich durch intensive und langdauernde chemotherapeutische Wirkung aus.

Département de Recherche Chimique de
F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE S.A., Bâle

195. Allgemeine Basenkatalyse der Orientierung bei Resorcin-Kupplungen

14. Mitteilung zur Kenntnis der Kupplungsreaktion¹⁾

von H. F. Hodson²⁾, O. A. Stamm und Hch. Zollinger

(26. VIII. 58)

1. Problemstellung

Kürzlich berichteten wir über die Abhängigkeit des o/p-Verhältnisses bei 1-Naphtol-3-sulfosäure-Kupplungen von der Acidität und der Pufferzusammensetzung des Mediums¹⁾. Im Anschluss daran schien eine erneute Prüfung der Faktoren, welche das Isomerenverhältnis beim Umsatz von Resorcin mit zwei Äquivalenten einer Diazoverbindung bestimmen, von Interesse.

GORE & VENKATARAMAN³⁾ haben untersucht, an welchen Stellen des Resorcinkernes die Substitution erfolgt. Mit äquivalenten Mengen von Resorcin und Diazokomponente erhält man neben etwa 10% 2,4-Disazoverbindung den 4-Monoazokörper I. Mit überschüssiger Diazokomponente wird Resorcin im

¹⁾ 13. Mitteilung: O. A. STAMM & HCH. ZOLLINGER, *Helv. chim. Acta* **40**, 1955 (1957).

²⁾ Gegenwärtige Adresse: Department of Organic Chemistry, The University, Bristol (England).

³⁾ T. S. GORE & K. VENKATARAMAN, *Proc. Indian Acad. Sci.* **34A**, 368 (1951).