

141. Synthèse de pyrimidines.

Etude de la condensation de l'éthoxycarbonyl-dithioacétate de méthyle avec les amidines

par D. Isbecque, R. Promel, R. C. Quinaux et R. H. Martin

(24 IV 59)

Au Professeur D^r P. KARRER

Dans le cadre de recherches consacrées à l'étude de nouveaux antimétabolites des bases pyrimidiques et puriques naturelles, l'un de nous, en collaboration avec MARCHAL¹⁾, a publié une note relative à la synthèse des thiazolo[5,4-d]pyrimidines substituées exclusivement en position 7. D'autre part, nous avons entrepris la préparation de l'amino-5-hydroxy-7-thiazolo[5,4-d]pyrimidine (thia-9-guanine). Le schéma que nous avons adopté est inspiré de celui mis au point par TRAUBE²⁾ pour la synthèse de la guanine. Ce schéma implique la formation d'un cycle pyrimidique convenablement substitué, en l'occurrence l'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (II), l'introduction d'un groupe amino en position 5 et finalement une réaction de cyclisation.

La synthèse des pyrimidines portant en positions 4 et 6, respectivement les fonctions hydroxyle et mercapto, bien que classique, est assez laborieuse (*vide infra*). Nous avons donc tenté de simplifier la préparation de ces dérivés en étudiant la condensation des amidines avec l'éthoxycarbonyl-dithioacétate de méthyle (I), réactif qui permet d'introduire directement les substituants hydroxyle et mercapto. Le dithioester I, nécessaire à ce travail, a été aisément préparé à partir d'acétylacétate d'éthyle suivant les indications de LAAKSO³⁾ (rendement global: 50%).

Nous décrivons dans ce mémoire les résultats de la condensation de l'éthoxycarbonyl-dithioacétate de méthyle (I) avec la guanidine et la formamidine. La réaction du dithioester I avec d'autres amidines est à l'étude.

Condensation avec la guanidine. – Condensé avec la guanidine en solution éthanolique, en présence d'éthylate de sodium, l'éthoxycarbonyl-dithioacétate de méthyle (I) donne lieu à une cyclisation pyrimidique. Le rendement en amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (II) dépend de la durée du chauffage à reflux. Après une quinzaine d'heures, il n'atteint que 18% pour s'élever à 48% après 48 heures. Même après ce laps de temps, environ un quart du dithioester I engagé peut être récupéré du milieu réactionnel.

Dans le butanol, en présence de butylate de sodium, la réaction procède avec de meilleurs rendements pour des temps plus courts (57% après 24 heures), mais l'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (II) ainsi obtenue, est moins pure.

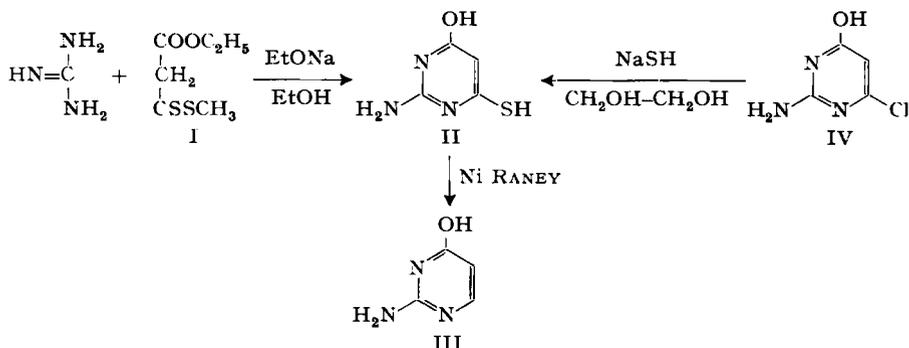
La structure du produit de condensation II a été établie par désulfuration au moyen de nickel de RANEY. La comparaison des spectres UV. du produit désulfuré III avec ceux de l'isocytosine⁴⁾⁵⁾ montre, en effet, l'identité des deux composés.

¹⁾ L. MARCHAL & R. PROMEL, Bull. Soc. chim. Belg. **66**, 406 (1957).

²⁾ W. TRAUBE, Ber. deutsch. chem. Ges. **33**, 1371 (1900).

³⁾ P. V. LAAKSO, Suomen Kemistilehti **17B**, 1 (1944); Chem. Abstr. **40**, 4671⁸ (1946).

Ces expériences indiquent clairement que vis-à-vis de la guanidine, l'éthoxycarbonyl-dithioacétate de méthyle (I) est nettement moins réactif que le malonate d'éthyle. En effet, la cyclisation avec le malonate d'éthyle donne, après une heure et demie, un rendement de 90%⁴⁾.



Nous avons également préparé l'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (II) en faisant réagir l'hydrogénosulfure de sodium sur l'amino-2-chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine (IV)⁸⁾. Le mélange des réactifs, en solution dans le méthanol ou l'éthylène-glycol, est chauffé quelques heures à 120–125°. Ces conditions sont plus douces que celles utilisées par HITCHINGS et coll.⁹⁾ pour la sulfuration de la diamino-2,4-chloro-6-pyrimidine. L'éthylène-glycol, qui est à la fois un bon solvant de l'hydrogénosulfure de sodium et des chloropyrimidines, permet d'éviter l'emploi de tubes scellés lorsque la substitution requiert une température élevée¹⁰⁾.

Essai de condensation avec la formamidine¹¹⁾. – D'après TODD et coll.¹²⁾, seul le malonate d'éthyle réagit normalement avec la formamidine, c'est-à-dire donne la dihydroxy-4,6-pyrimidine. Avec les autres esters ou nitriles qui interviennent dans les cyclisations pyrimidiques, ces auteurs¹²⁾ observent d'abord la formation d'un dérivé aminométhylène susceptible de se condenser à son tour avec la formamidine.

L'analogie entre le malonate d'éthyle et l'éthoxycarbonyl-dithioacétate de méthyle (I) permettait d'espérer que l'hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (VII) se formerait par condensation de la formamidine avec le dithioester I. Cette analogie n'est cependant pas entièrement valable car les expériences de condensation avec la guanidine, décrites ci-dessus, montrent une grande différence de réactivité entre ces deux esters.

Nous avons tenté la condensation en solution alcoolique, en présence de deux équivalents d'éthylate de sodium, d'abord à la température ambiante, ensuite par

⁴⁾ M. M. STIMSON & M. A. REUTER, J. Amer. chem. Soc. **67**, 2191 (1945).

⁵⁾ M. M. STIMSON, J. Amer. chem. Soc. **71**, 1470 (1949).

⁶⁾ *Remarque*: Les conditions expérimentales optima de cette condensation n'ont pas été déterminées. POLONOVSKI & SCHMITT⁷⁾ indiquent un rendement de 67%.

⁷⁾ M. POLONOVSKI & H. SCHMITT, Bull. Soc. chim. France **1950**, 616.

⁸⁾ H. S. FORREST, R. HULL, H. J. RODDA & A. R. TODD, J. chem. Soc. **1951**, 3.

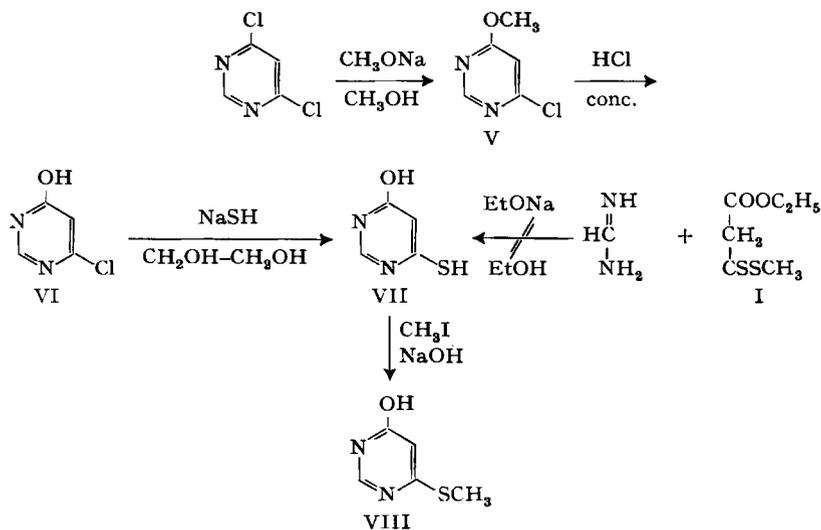
⁹⁾ G. B. ELION, W. H. LANGE & G. H. HITCHINGS, J. Amer. chem. Soc. **78**, 2858 (1956).

¹⁰⁾ J. HORLAI, Mémoire de licence, Université Libre de Bruxelles, 1957.

¹¹⁾ D. J. BROWN, J. appl. Chemistry **2**, 202 (1952).

¹²⁾ G. W. KENNER, B. LYTHGOE, A. R. TODD & A. TOPHAM, J. chem. Soc. **1943**, 388.

chauffage à reflux. Dans l'un et l'autre cas, nous n'avons pas observé la formation d'hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (VII) ni isolé de produit de réaction. En fait, nous avons toujours récupéré des quantités importantes de dithioester I. Sans doute, l'absence de produit condensé, du moins en quantités appréciables, peut-elle être attribuée d'une part à la faible réactivité du dithioester I comparativement à celle du malonate d'éthyle, et d'autre part, au manque de stabilité de la formamidine. Rappelons que le malonate d'éthyle et la formamidine, mélangés à température ambiante, en solution éthanolique d'éthylate de sodium, donnent, après une nuit, un rendement de 80% en dihydroxy-4,6-pyrimidine¹²⁾.



D'autre part, nous avons synthétisé l'hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (VII) afin de la comparer au produit de la condensation. Traitée par un équivalent de méthylate de sodium dans le méthanol, la dichloro-4,6-pyrimidine¹³⁾ est transformée, avec un bon rendement, en chloro-4-méthoxy-6-pyrimidine (V). Celle-ci, chauffée dans l'acide chlorhydrique concentré, est aisément déméthylée. La substitution de l'atome de chlore de la chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine (VI) par l'hydrogénosulfure de sodium ne se fait pas dans l'eau bouillante. Elle procède, par contre, à 130° dans l'éthylène-glycol (rendement 86%). L'hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (VII) a été caractérisée par méthylation en solution aqueuse alcaline.

Spectres d'absorption UV. – Les spectres UV. des différents composés synthétisés au cours de ce travail ont été relevés aux pH 1 et 11 (tableau I et figures 1–5).

Les spectres de l'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (II) obtenue, soit par condensation, soit par sulfuration, sont identiques. Les spectres de l'isocytosine (III) provenant de la désulfuration de l'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (II) sont très semblables à ceux publiés par STIMSON & REUTER⁴⁾⁵⁾. Cependant, les coefficients d'extinction molaire que nous avons observés sont légèrement inférieurs.

¹³⁾ G. W. KENNER, B. LYTCHGOE, A. R. TODD & A. TOPHAM, J. chem. Soc. 1943, 574; R. HULL, *ibid.* 1951, 2214.

Spectres UV.

Composés	pH 1				pH 11			
	λ_{\min}	log ϵ	λ_{\max}	log ϵ	λ_{\min}	log ϵ	λ_{\max}	log ϵ
Amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (II)	220 m μ	3,82	236 m μ	4,01	260 m μ	3,58	298 m μ	4,16
	258	3,34	309	4,25				
Isocytosine*) (III)	235	3,53	257	3,82	248	3,27	274	3,71
Chloro-4-méthoxy-6-pyrimidine (V)	235	3,32	252	3,57	235	3,23	252	3,49
Chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine (VI)	243	3,16	224	3,72	250	3,41	231	4,04
			271	3,57			267	3,54
Hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (VII)	225,5	3,79	243,5	3,92	260	3,71	239	4,29
	264,5	3,38	305	4,17			290	4,16
Hydroxy-4-méthylthio-6-pyrimidine (VIII)	221	3,83	236,5	4,16			229	4,34
	251,5	3,77	278	3,93				

*) Dans l'eau, λ_{\min} 245 m μ (log ϵ = 3,47) et λ_{\max} 285 m μ (log ϵ = 3,61). De l'examen des graphiques publiés par STIMSON & REUTER¹⁴), nous tirons les valeurs suivantes: à pH 1, λ_{\min} 234 m μ (log ϵ = 3,63) et λ_{\max} 256 m μ (log ϵ = 3,92), dans l'eau, λ_{\min} 244 m μ (log ϵ = 3,47) et λ_{\max} 284 m μ (log ϵ = 3,71).

Les spectres de la chloro-4-méthoxy-6-pyrimidine (V) aux pH 1 et 11 sont pratiquement superposables. Il en est de même en ce qui concerne la chloro-4-méthylthio-6-pyrimidine et l'amino-5-chloro-4-méthylthio-6-pyrimidine¹⁴). Ces observations indiquent qu'à pH 1, ces molécules existeraient encore à l'état de bases libres.

Partie expérimentale

Amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (II)

1° Condensation de la guanidine avec l'éthoxycarbonyl-dithioacétate de méthyle. A 25 ml d'éthanol anhydre, on ajoute 1,15 g (0,05 mole) de sodium puis 4,5 g (0,025 mole) de carbonate de guanidine. Le mélange est agité et chauffé à reflux pendant quelques min. Le carbonate de sodium formé est rapidement filtré sur Celite.

D'autre part, on dissout 8,9 g (7,6 ml; 0,05 mole) d'éthoxycarbonyl-dithioacétate de méthyle³) dans 50 ml d'éthanol anhydre, contenant 2,3 g (0,1 mole) de sodium. On ajoute ensuite la solution alcoolique de guanidine. Le mélange est chauffé 48 h à reflux, avec agitation mécanique. Le milieu réactionnel se trouble au bout de 45 min. et un solide jaune, constitué par le sel sodique de l'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine, se dépose peu à peu. Après refroidissement, celui-ci est filtré, lavé avec 10 ml d'éthanol absolu puis dissous dans 25 ml d'eau. La solution aqueuse est traitée au noir animal. L'addition d'acide chlorhydrique 5,5-n. jusqu'à pH 4 précipite l'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine. Le solide est filtré, lavé avec 20 ml d'eau puis 10 ml d'éthanol et séché. On obtient ainsi 3,43 g (48%) de II qui sont recristallisés dans l'eau, à raison de 1 g dans 100 ml, en présence de noir animal et d'une très petite quantité de dithionite de sodium. Rendement 2,79 g (39%). L'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine se présente sous forme de petites aiguilles incolores. F. > 240° (déc.).

C ₄ H ₅ ON ₃ S	Calculé	C 33,6	H 3,5	N 29,4	S 22,4%
(143,17)	Trouvé	„ 33,6	„ 3,8	„ 29,8	„ 22,9%

Remarque: On récupère un quart environ de la quantité d'éthoxycarbonyl-dithioacétate engagée dans la réaction en acidifiant le filtrat alcoolique du sel sodique de l'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine par addition d'acide chlorhydrique 5,5-n. jusqu'à pH 5. L'abondant précipité de chlorure de sodium est filtré et le nouveau filtrat est évaporé à sec, sous pression réduite. Le résidu est repris dans un peu d'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est séchée sur chlorure de calcium puis évaporée à sec. On retrouve 2,2 g de dithioester impur, $n_D^{20} = 1,5419$ ($n_D^{25} = 1,5479^3$)).

¹⁴) L. MARCHAL, Thèse de doctorat, Université Libre de Bruxelles, 1958.

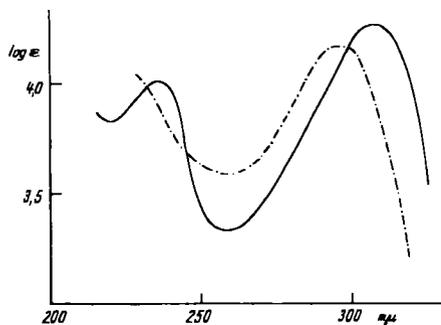


Fig. 1

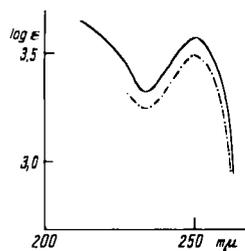


Fig. 2

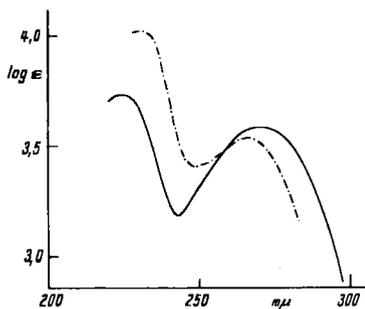


Fig. 3

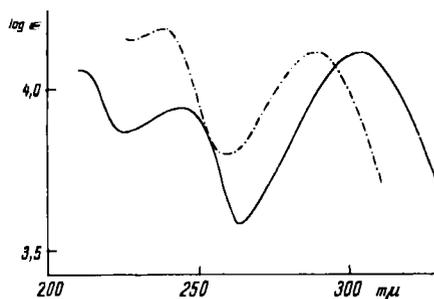


Fig. 4

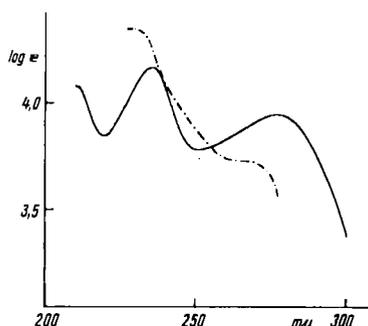


Fig. 5

Spectres d'absorption UV.

pH 1 ——— pH 11 - - - - -

Fig. 1. Amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (II)

Fig. 2. Chloro-4-méthoxy-6-pyrimidine (V)

Fig. 3. Chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine (VI)

Fig. 4. Hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (VII)

Fig. 5. Hydroxy-4-méthylthio-6-pyrimidine (VIII)

2° Sulfuration de l'amino-2-chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine. — a) Dans le méthanol: 0,5 g (0,0034 mole) d'amino-2-chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine⁸⁾ et 0,57 g (0,0102 mole) de NaSH dans 50 ml de méthanol absolu sont chauffés 8 h en tube scellé à 120°. Après refroidissement, le tube renferme une solution jaune. Celle-ci est rendue légèrement acide (pH 5-6) par addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique 5,5-n. Le léger précipité blanchâtre qui se forme est filtré et

le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu et le précipité réunis (0,97 g) sont mis en suspension dans 9,7 ml d'eau. L'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine, insoluble, est filtrée, séchée (0,42 g) et cristallisée dans 42 ml d'eau (noir animal, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Rendement 0,26 g (53%).

$\text{C}_4\text{H}_5\text{ON}_3\text{S}$	Calculé C 33,6	H 3,5	N 29,4	S 22,4%
(143,17)	Trouvé „ 33,3	„ 3,7	„ 29,3	„ 23,4%

b) Dans l'éthylène-glycol: 1 g (0,0068 mole) d'amino-2-chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine⁸⁾ et 1,14 g (0,0204 mole) de NaSH sont dissous, à chaud, dans 10 ml d'éthylène-glycol. La solution brun rouge est chauffée 6 h à 125°. Après refroidissement, on y ajoute 20 ml d'éthanol et 10 ml d'acide acétique glacial (pH du milieu: 5). Le mélange est conservé 24 h à 0°. On recueille un solide gris brun qui, lavé avec 10 ml d'eau et 5 ml d'alcool, puis séché, pèse 0,70 g. L'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine est recristallisée dans 70 ml d'eau (noir animal, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$). Rendement 0,44 g (45%).

$\text{C}_4\text{H}_5\text{ON}_3\text{S}$	Calculé C 33,6	H 3,5	N 29,4	S 22,4%
(143,17)	Trouvé „ 33,5	„ 3,6	„ 29,0	„ 21,9%

Désulfuration de l'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine en isocytosine (III). On dissout en chauffant légèrement 2 g (0,014 mole) d'amino-2-hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine dans 20 ml d'eau renfermant 1,5 équivalent d'ammoniaque. Après refroidissement, on ajoute 6 g de nickel de RANNEY¹⁵⁾ et on chauffe à reflux pendant une demi-heure, avec agitation mécanique, puis on filtre rapidement le nickel. On ajoute 4 g de nickel au filtrat et on chauffe à nouveau à reflux pendant une demi-heure. On filtre et on évapore à sec, sous pression réduite, la solution incolore. Le résidu est recristallisé dans l'eau (solubilité de l'isocytosine dans l'eau bouillante: 5% environ). Rendement 1,24 g (80%). F. 276–278° (déc.); F.¹⁶⁾ 276–277° (déc.).

$\text{C}_4\text{H}_5\text{ON}_3$ (111,10)	Calculé C 43,2	H 4,5	N 37,8%	Trouvé C 43,3	H 4,7	N 37,7%
--	----------------	-------	---------	---------------	-------	---------

Hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (VII)

1° *Essais de condensation de la formamidine¹¹⁾ avec l'éthoxycarbonyl-diéthioacétate de méthyle*. Les conditions expérimentales utilisées sont semblables à celles décrites pour la guanidine, mais le mélange réactionnel a été, soit maintenu 11 jours à la température ambiante, soit chauffé 5 ou 20 h à reflux. Nous n'avons pas pu mettre en évidence la formation d'un produit de condensation.

2° *Synthèse au départ de la dichloro-4,6-pyrimidine*. – *Chloro-4-méthoxy-6-pyrimidine¹⁷⁾ (V)*. A une solution de 5 g (0,033 mole) de dichloro-4,6-pyrimidine¹⁸⁾ dans 31 ml de méthanol anhydre, on ajoute, en 2 h, tout en agitant, une solution de méthylate de sodium obtenue par addition de 0,77 g (0,033 mole) de sodium dans 12 ml de méthanol. On chauffe ensuite le mélange réactionnel une demi-heure à 30–40°. Après refroidissement, on filtre sur Celite et on évapore le filtrat sous pression réduite. Le résidu cristallin est sublimé à la température ambiante, sous une pression de 1 Torr. On recueille 3,72 g (77%) de chloro-4-méthoxy-6-pyrimidine, F. 31–32° (corr.). L'échantillon analytique est préparé par sublimations (première sublimation en présence de 20% de noir animal).

$\text{C}_5\text{H}_5\text{ON}_2\text{Cl}$	Calculé C 41,5	H 3,5	Cl 24,5	N 19,4%
(144,55)	Trouvé „ 41,3	„ 3,2	„ 24,7	„ 19,3%

Chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine (VI). On chauffe à 100° pendant 15 min. 1 g (0,007 mole) de chloro-4-méthoxy-6-pyrimidine dissous dans 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après refroidissement, on filtre la chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine que l'on rince avec 5 ml d'éthanol froid (0,54 g; F. 190–194°). Le filtrat et l'alcool de lavage sont évaporés à sec sous pression réduite. Le résidu (0,38 g) est, soit recristallisé dans l'éthanol (2,7 ml), soit sublimé (110°/10⁻³ Torr). Rendement global 0,76 g (84%). L'échantillon analytique a été préparé par recristallisations dans l'alcool et sublimation. F. 192–193° (corr.).

$\text{C}_4\text{H}_3\text{ON}_2\text{Cl}$	Calculé C 36,8	H 2,3	Cl 27,2	N 21,4%
(130,5)	Trouvé „ 37,0	„ 2,2	„ 27,1	„ 21,3%

¹⁵⁾ D. J. BROWN, J. Soc. chem. Ind. **69**, 353 (1950).

¹⁶⁾ H. L. WHEELER & T. B. JOHNSON, Amer. chem. J. **29**, 501 (1903).

¹⁷⁾ Ce composé a été synthétisé en premier lieu par le D^r L. MARCHAL.

Hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine (VII). On chauffe pendant 2 h une solution de 1,47 g (0,011 mole) de chloro-4-hydroxy-6-pyrimidine et de 1,88 g (0,033 mole) de NaSH dans 15 ml d'éthylène-glycol, la température du bain étant maintenue à 130–140°. Après refroidissement, on dilue avec 25 ml d'éthanol et on ajoute 10 ml d'acide acétique glacial (pH 5). Après 24 h à température ambiante, on filtre, lave et sèche le précipité. Rendement 1,21 g (86%). L'hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine est recristallisée dans l'eau à raison de 0,05 g dans 12 ml. F. 240–242° (déc.).

$C_4H_4ON_2S$	Calculé C 37,5	H 3,3	N 21,8	S 25,0%
(128,11)	Trouvé „ 37,4	„ 3,2	„ 21,9	„ 24,9%

Hydroxy-4-méthylthio-6-pyrimidine (VIII). 0,2 g (0,00156 mole) d'hydroxy-4-mercapto-6-pyrimidine sont dissous dans 10 ml d'eau contenant 0,125 g (0,00312 mole) de NaOH. On ajoute à cette solution un équivalent (0,22 g) d'iodure de méthyle et on agite mécaniquement jusqu'à disparition de la phase organique (2 h), puis encore pendant une demi-heure. L'addition d'acide acétique glacial jusqu'à pH 4–5 précipite l'hydroxy-4-méthylthio-6-pyrimidine qui est filtrée, et lavée avec 1 ml d'eau et 1 ml d'alcool froid. Rendement 0,22 g (98%). F. 230–231°. L'hydroxy-4-méthylthio-6-pyrimidine est purifiée, soit par recristallisations dans l'éthanol (0,1 g dans 6,5 ml), soit par sublimations (120–130°/0,06 Torr). F. 233–234° (corr.).

$C_5H_6ON_2S$	Calculé C 42,2	H 4,3	N 19,7	S 22,5%
(142,13)	Trouvé „ 42,4	„ 4,4	„ 19,7	„ 22,3%

Spectres d'absorption UV. Ces spectres ont été relevés sur un spectrophotomètre ZEISS, type P.M.Q. II, les composés étant dissous, d'une part, dans un tampon glycolle-HCl, pH 1 (Titrisol MERCK), d'autre part, dans un tampon glycolle-NaOH, pH 11 (Titrisol MERCK). Les concentrations varient de 10 à 20 mg par litre. Le spectre de l'isocytosine a, de plus, été mesuré en solution aqueuse.

Nous tenons à remercier Mmc S. FRANCK-FRÉDÉRIK, Dr ès sc., qui a effectué les micro-analyses.

SUMMARY

2-Amino-4-hydroxy-6-mercaptopyrimidine (II) has been synthesized by condensation of guanidine with methyl ethoxycarbonyl-dithioacetate (I). The structure of the condensation product II has been proved (a) by desulfurization to isocytosine (III), (b) by comparison with a specimen prepared by treatment of 2-amino-4-chloro-6-hydroxypyrimidine (IV) with NaSH.

The dithioester I and formamide did not react under the same experimental conditions. The expected product, 4-hydroxy-6-mercaptopyrimidine (VII), has been obtained from 4,6-dichloropyrimidine through the following steps: 4-chloro-6-methoxypyrimidine (V) and 4-chloro-6-hydroxypyrimidine (VI). The dithioester I is considerably less reactive than ethyl malonate in the reaction with the two amidines studied.

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