

A propos de la structure de pyrimidines obtenues par condensation de l'acide cyanacétique et de monoalkylurées

Alain Lefebvre, Jean-Luc Bernier et Ch. Lespagnol

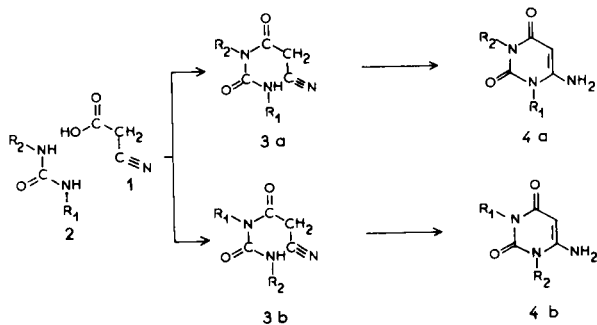
Groupe INSERM U-62 de Recherches chimiques et pharmacodynamiques de Médicaments de synthèse, Institut de Chimie Pharmaceutique, Rue du Professeur Laguesse, 59045 LILLE CEDEX, FRANCE

Reçue le 8 septembre 1975

Il est classiquement admis que la condensation de l'acide cyanacétique et d'une monoalkylurée conduit à la formation d'une alkyl-1 dioxo-2,4 amino-6 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidiné. Cependant, la vérification n'en a été réalisée que dans deux cas et par une synthèse longue et délicate. L'étude de la *N'* cyanacétyl *N* isobutylurée, intermédiaire de la préparation d'une telle pyrimidine, apporte une confirmation supplémentaire s'appuyant sur une étude en RMN. La méthode utilisée est généralisable.

Monsieur,

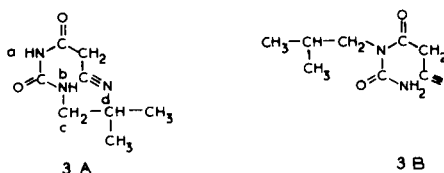
La préparation de dioxo-2,4 amino-6 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidines portant en position 1 et 3, c'est-à-dire sur les atomes d'azote nucléaires, des substituants différents se fait classiquement dans l'anhydride acétique par réaction de l'acide cyanacétique (1) avec une mono ou dialkylurée (2). On obtient une cyanacétylurée (3) qui, en milieu alcalin, se cyclise en pyrimidine 4.



Cette réaction peut conduire aux pyrimidines isomères 4a ou 4b car l'acide cyanacétique est susceptible, du moins théoriquement, de réagir indifféremment avec chacun des groupements fonctionnels -NH. L'expérience le confirme. Cependant, avec des monoalkylurées ($R_2 = H$), un seul isomère est obtenu et il est généralement admis qu'il s'agit d'une pyrimidine du type 4a. Cela n'a été véritablement démontré que dans deux cas: Papesch et Schroeder (1) l'ont prouvé pour $R_2 = H$ et $R_1 = n$ butyl ou allyl.

Pour notre part, ayant été amenés à préparer l'isobutyl-3 dioxo-2,4 amino-6 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine (4a: $R_2 = H$, $R_1 = \text{isobutyl}$), nous avons voulu évidemment en

vérifier la structure et avons utilisé, dans ce but, la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire de préférence à une synthèse univoque, longue et délicate. C'est ainsi que nous avons particulièrement étudié la cyanacétylalkylurée 3 et que nous nous sommes attachés à déterminer la formula 3 A ou 3 B de l'isomère que nous obtenions. En effet, la position du groupement isobutyle dans cette molécule fixait la place de ce même groupement dans le noyau pyrimidique.



L'examen du spectre de RMN de la cyanacétylalkylurée 3 montre, entre autres signaux, un triplet à $\delta = 3$ ppm ($J = 6$ Hz, 2 protons), un massif à $\delta = 8$ ppm (environ 1 proton) et un massif à $\delta = 10,55$ ppm (environ 1 proton). Par addition d'eau lourde, le spectre se modifie et nous constatons la disparition des massifs à $\delta = 8$ ppm et $\delta = 10,55$ ppm ainsi que la transformation du triplet en un doublet à 2,95 ppm ($J = 6$ Hz, 2 protons).

Ces faits apparaissent en correspondance avec les éléments de structure suivants: - chaque atome d'azote est porteur d'un seul proton. Le signal émis à 10,55 ppm correspond au proton a, le déblindage important étant vraisemblablement dû à la proximité des deux groupements carbonyles adjacents. Quant au signal situé à $\delta = 8$ ppm, il peut, alors, être attribué au proton b - les deux protons c du groupement méthylénique de l'ensemble isobutyle,

correspondant au triplet à 3 ppm, sont couplés non seulement avec le proton d mais encore avec celui porté par un atome d'azote comme le montre la deutériation qui amène, en effet, la simplification du triplet en un doublet.

Seule, la structure **3 A** concorde avec ces faits.

En conclusion, l'étude spectrale que nous avons réalisée amène un argument supplémentaire en faveur de l'opinion généralement admise, mais rarement démontrée, de l'existence d'un mode unique de condensation entre l'acide cyanacétique et une monoalkylurée. L'obtention intermédiaire de cette *N'* cyanacétyl *N* alkylurée implique la formation d'une dioxo-2,4 amino-6 tétrahydro-1,2,3,4 pyrimidine porteuse du groupement alkyle sur l'atome d'azote en position 1.

BIBLIOGRAPHIE

(1) V. Papesch et E. F. Schroeder, *J. Org. Chem.*, **16**, 1879, (1951); Les spectres ont été réalisés en solution dans le DMSO-d₆ (référence interne: TMS) à l'aide d'un appareil Minimar Jeol 60 MHz par Monsieur Claude Denis, Technicien INSERM. Ces recherches sont effectuées dans le cadre du Contrat INSERM No. 74.5.052.3.

English Summary.

Classically, the condensation of cyanoacetic acid and monoalkylurea gives 1-alkyl-6-amino-1,2,3,4-tetrahydropyrimidine-2,4-dione. However, this was verified only in two instances involving a long and delicate synthesis. The structure of the *N'*-cyanoacetyl-*N*-isobutylurea, an intermediate in the preparation of this type of pyrimidine, was confirmed by nmr. This method is capable of extension.