

Synthèse et étude des oxa-6 dihydrouraciles

Chakib Bennouna, Francise Petrus et Jean Verducci

Laboratoire de Synthèse et d'Etude Physicochimique d'Hétérocycles Azotés, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Place E. Bataillon, 34060 Montpellier Cédex, France
reçu le 20 Mars 1978

L'action de l'hydroxyurée, hydroxylamine *N*-protégée, sur les α -bromoesters conduit aux α -uréidoxyesters isolables dans certains cas; leur cyclisation est une voie de synthèse des oxa-6 dihydrouraciles dont la structure est prouvée par les méthodes physicochimiques: en particulier la rmn^{13}C met en évidence la présence de la seule forme tautomère dicarboxylée.

J. Heterocyclic Chem., 16, 161 (1979).

L'hydroxyurée s'étant révélée un excellent nucléophile dans les réactions d'addition de type Michael (1-4), il nous a paru intéressant de l'utiliser dans des réactions de substitution nucléophile.

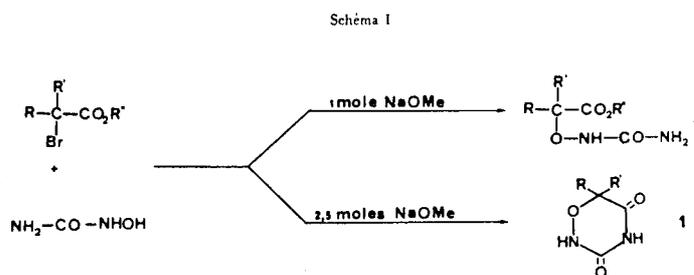
Ce travail décrit l'action de l'hydroxyurée sur les esters α -bromés qui permet d'accéder aux oxa-4 hexahydro-diazines-1,3 diones-2,6 ou oxa-6 dihydrouraciles (1), hétérocycles à 6 chaînons présentant l'enchaînement uréidoxy. Seul le premier terme de cette série est connu, Venkatasubramanian, Majeste et Trefonas (5) en ayant décrit la structure cristalline sans en donner le mode d'obtention.

Action de l'hydroxyurée sur les esters α -bromés.

L'action du sel de sodium de l'hydroxyurée (sans excès de base) sur les ester α -bromés conduit en général à l' α -uréidoxyester (2) correspondant (schéma I). L'hydroxyurée confirme ainsi son caractère d'hydroxylamine *N*-protégée comme cela avait été observé lors des réactions d'addition de type Michael (1-4).

La réaction a été réalisée avec différents esters α -bromés; l' α -bromacétate de méthyle et ses homologues mono ou dialkylés en α conduisent, en présence d'une mole de méthylate de sodium à l'uréidoxyester correspondant 2, ainsi qu'à une certaine quantité de produit cyclisé 1. Par contre, l' α -bromo α -phénylacétate de méthyle ne conduit dans ces conditions qu'à des produits de polymérisation; ce n'est qu'en opérant à -18° et en ajoutant simultanément à la solution méthanolique d'hydroxyurée, d'une part l' α -bromoester et d'autre part la solution méthanolique de méthylate de sodium, que l'uréidoxyester correspondant 2d a pu être obtenu. Celui-ci, traité en milieu basique, ne conduit pas au phényl-5 oxa-6 dihydrouracile quelles que soient les conditions (température, nature, et quantité de base), seule la polymérisation étant observée; cette dernière peut s'expliquer par la formation d'un carbanion sur le carbone en α de la fonction ester, formation facilitée par la présence du phényle.

A partir des α -bromomalonates d'éthyle, les éthoxy-carbonyl-5 oxa-6 dihydrouraciles sont obtenus, sauf dans le cas du bromomalonate d'éthyle non substitué; quelles



	R	R'	R	R'	R''
1a	H	H	2a	H	CH ₃
1b	H	CH ₃	2b	H	CH ₃
1c	H	C ₆ H ₅	2c	H	CH ₃
1d	CH ₃	CH ₃	2d	H	CH ₃
1e	CH ₃	CO ₂ C ₂ H ₅	2e	CH ₃	CH ₃
1f	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	2f	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅
1g	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	2g	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅
1h	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	2h	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅

que soient les conditions utilisées (température, base), la présence d'un composé, dont le spectre rmn est en accord avec la structure tétraéthoxycarbonyléthylène, est seule observée; il est reporté dans la littérature que les halogénomalonates conduisent en milieu basique à des tétra-esters éthyléniques (6).

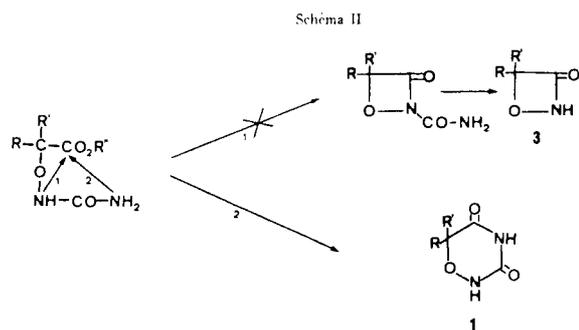
Il faut également noter que les α -uréidoxymalonates se cyclisent plus facilement que les α -uréidoxyesters; en effet, seul l' α -uréidoxy α -phénylmalonate d'éthyle a pu être isolé, les autres malonates ayant conduit directement au produit cyclisé du fait de la présence des deux fonctions ester qui augmentent statistiquement la probabilité de cyclisation et de plus s'activent mutuellement par leurs effets électro-attracteurs.

D'une façon générale, les oxa-6 dihydrouraciles peuvent être obtenus directement en une seule étape, sans isoler l' α -uréidoxyester intermédiaire, à condition d'opérer en présence d'un excès de base (2,5 moles).

Mécanisme de cyclisation des α -uréidoxyesters.

On pouvait envisager, par comparaison aux β -uréidoxy-cétones ou esters (2, 3a, c, 4), deux types de cyclisation pour les α -uréidoxyesters provenant de l'attaque du carboxyle - par l'atome d'azote en α de l'oxygène pour donner les oxazétidinones correspondantes 3, dont

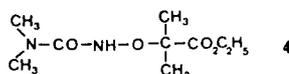
© HeteroCorporation



quelques exemples sont décrits dans la littérature (7), - par l'atome d'azote du groupement carboxamide pour conduire aux oxa-6 dihydrouraciles **1** (schéma II):

En milieu basique, seul le mode de cyclisation 2 est observé; ce résultat s'explique par la difficulté de formation des cycles à 4 chaînons et par la plus grande nucléophilie du NH_2 comparé à celle du NH en α de l'oxygène. Le mode de cyclisation 1 ne pouvait donc être envisagé qu'en milieu acide, après protonation du NH_2 qui devrait être plus aisée que celle du NH en α de l'oxygène. Tous les essais de cyclisation des α -uréidoxyesters en milieu acide ont échoué, laissant le produit inchangé ou conduisant à des produits de dégradation suivant les conditions utilisées.

Afin de favoriser une telle cyclisation, nous avons synthétisé le *N*-diméthyl α -uréidoxyisobutyrate d'éthyle (**4**) par action de la *N*-diméthylhydroxyurée sur le bromo isobutyrate d'éthyle:



L'absence de possibilité de cyclisation à 6 chaînons et la présence des deux méthyles en α de la fonction ester [effet *gem*-diméthyle (8,9)] auraient pu conduire à la formation de l'oxazétidinone. Or, tous les essais de cyclisation tant en milieu basique qu'en milieu acide ont échoué, laissant le produit inchangé ou donnant l'acide correspondant provenant de l'hydrolyse de la fonction ester. La cyclisation des α -uréidoxyesters en oxazétidinone ne paraît donc pas possible.

Réactivité des oxa-6 dihydrouraciles.

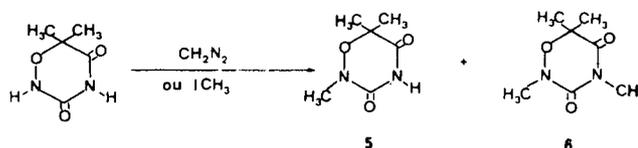
Une comparaison de la réactivité des oxa-6 dihydrouraciles avec celle des dihydrouracyles est malaisée car cette dernière a été peu étudiée; signalons par exemple la N_1 -alkylation et la N_1 -acylation des dihydrouraciles (10a) ainsi que l'halogénéation en 1 (10b); cependant, l'action du pentachlorure et du pentasulfure de phosphore sur ces composés n'a pas été décrite pour ces composés. Elle pouvait nous conduire, comme dans le cas des uraciles, aux dérivés halogénés ou soufrés en 2 ou 4.

Nous avons tenté la chloration de l'éthyl-5 oxa-6 dihydrouracile (**2c**) et de son homologue diméthylé **2e**

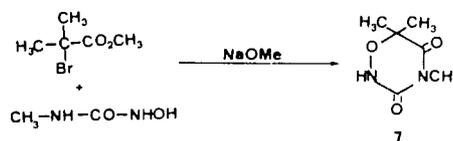
dans différentes conditions; action de l'oxychlorure de phosphore pur ou en présence d'une faible quantité d'eau (11,12) ou d'une base tertiaire (13); action du pentachlorure de phosphore dans le benzène ou le chloroforme (14). En aucun cas les dérivés chlorés attendus ont été isolés, le produit de départ restant inchangé ou conduisant à des produits de dégradation.

Les réactions de sulfuration réalisée par le pentasulfure de phosphore dans l'acétonitrile (15) ou la pyridine (16) ont également échoué. Ces résultats peuvent s'expliquer par l'absence de forme tautomère OH; en effet, bien que défavorisée dans les cas des uraciles, la forme dihydroxypyrimidine peut être envisagée en raison de son aromaticité; par contre, dans le cas des oxa-6 dihydrouraciles, la forme dihydroxy est encore plus défavorisée du fait de la présence d'un atome d'oxygène dans le cycle.

Seules les réactions de méthylation ont été réalisées avec succès: le composé **1e**, traité par une quantité équimoléculaire de diazométhane ou d'iodure de méthyle conduit à un mélange de dérivés *N*-mono et *N*-dialkylés:



Comme le montrera plus loin l'étude physicochimique de ces composés, l'alkylation ne se fait que sur les atomes d'azote. L'ambiguïté pour le site de méthylation de **5e** a été levée par la synthèse univoque de **7e** à partir de la β -méthylhydroxyurée:



Caractérisation des α -uréidoxyesters.

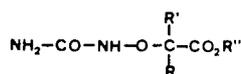
Les α -uréidoxyesters ont été caractérisés par les méthodes physicochimiques. En ir nous notons les bandes ν CO des fonctions ester entre 1735 cm^{-1} et 1750 cm^{-1} , ν CO uréide entre 1685 cm^{-1} et 1700 cm^{-1} , ν NH_2 entre 3390 cm^{-1} et 3440 cm^{-1} et δ NH_2 à $1595\text{-}1600\text{ cm}^{-1}$ (Tableau I).

En rmn, ces composés sont caractérisés notamment par les deux signaux élargis apparaissant vers 6,5 et 9 ppm, correspondant respectivement au NH_2 et au NH (Tableau II).

Caractérisation des oxa-6 dihydrouraciles.

Les spectres ir apportent peu de renseignements pour l'étude de la tautomérie des oxa-6 dihydrouraciles; en effet, la difficulté de résolution et la complexité des spectres ir des dérivés de l'urée déjà signalées dans la

Tableau I

Spectres ir des α -uréidoxyesters

No.	R	R'	R''	$\nu\text{CO}_2\text{R}''$	$\nu\text{NH}_2-\text{CO}-\text{NH}$	νNH_2	δNH_2
2a	H	H	CH ₃	1750	1685	3390	1595
2b	H	CH ₃	CH ₃	1742	1692	3390	1600
2c	H	C ₂ H ₅	CH ₃	1740	1688	3390	1595
2d	H	C ₆ H ₅	CH ₃	1735	1685	3440	1595
2e	CH ₃	CH ₃	CH ₃	1735	1695	3400	1600
2f	C ₆ H ₅	CO ₂ C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1745	1700	3440	1595

Tableau II

Spectres rmn des α -uréidoxyesters

No.	NH ₂	NH	R	R'	R''
2a	6,50	9,13		4,37	3,70
2b	6,45	9,07	4,33 q	1,33 t J = 7 Hz	3,67
2c	6,33	9,08	4,17 m	CH ₂ 1,73 m CH ₃ 0,88 m	3,68
2d	6,40	9,21	5,26	7,36 m	3,66
2e	6,37	8,61		1,37	3,66
2f	6,47	8,98	7,42 m	CH ₂ 2,54 q J = 7 Hz CH ₃ 1,18 t	CH ₂ 2,54 q J = 7 Hz CH ₃ 1,18 t

Tableau III

Spectres rmn ¹H des oxa-6 dihydrouraciles

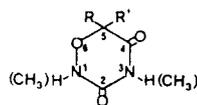
No.	NH (OH)	R	R'	N-CH ₃
1a	10,87		4,45	---
1b	10,75	4,50 q	1,33 d J = 7 Hz	---
1c	10,77	4,03 m	CH ₃ 0,97 t CH ₂ 1,77 m	---
1e	10,80		1,37	---
1f	11,13	1,54	CH ₃ 1,20 t J = 7 Hz CH ₂ 4,17 q	---
1g	10,67	CH ₃ 0,90 t J = 7 Hz CH ₂ 1,83 q	CH ₃ 1,20 t J = 7 Hz CH ₂ 4,20 q	---
1h	10,77	7,42 m	CH ₃ 1,20 t J = 7 Hz CH ₂ 4,30 q	---
5e	10,83		1,40	3,10
6e	---		1,43	3,05
7e	10,97		1,38	3,20

littérature (17) se retrouvent dans le cas des oxa-6 dihydrouraciles: le recouvrement des bandes NH et OH dans la région des 3000-3400 cm⁻¹ ne permet pas l'identification précise de celles-ci; la large bande qui apparaît vers 1700 cm⁻¹ correspond vraisemblablement

aux vibrations ν CO, sans toutefois pouvoir l'affirmer puisqu'une bande à 1690 cm⁻¹ est observée par Olive (3c) pour les méthoxy-3 oxadiazépines-1,2,4 ne possédant pas de fonction carbonyle.

Les spectres rmn ¹H présentent un signal élargi vers

Tableau IV
Spectres rmn ^{13}C



No.	C ²	C ⁴	C ⁵	R	R'	N ₂ -CH ₃	N ₃ -CH ₃
1a	155,7	169,3	69,1	---	---	---	---
1b	155,5	171,1	74,9	---	13,2	---	---
1c	155,4	170,6	79,1	---	21,0 9,2	---	---
1e	154,7	172,8	78,1		20,8	---	---
1f	154,7	168,3 167,3 (a)	82,2	17,9	13,8 62,2	---	---
1g	154,5	166,8 167,2 (a)	85,0	7,5 25,4 126,3	13,9 62,1	---	---
1h	154,4	166,1 166,3 (a)	86,2	128,4 129,3 132,1	13,7 62,7	---	---
5e	154,0	172,7	79,9	21,0		34,8	--
6e	154,1	171,7	80,5	21,5		35,8	26,8
7e	154,8	171,9	79,1	21,3		---	26,0

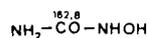
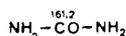
(a) Lorsque R' = CO₂C₂H₅, les déplacements chimiques du CO ester et du C⁴ sont très voisins et ne peuvent être attribués de façon certaine; aussi avons-nous porté les deux valeurs dans la colonne C⁴.

10,8 ppm correspondant à des NH ou OH; la présence d'un signal correspondant à un proton cyclique (lorsque R = H), couplé aux protons de R' (lorsque R' = alkyle) permet d'éliminer les 3 formes tautomères présentant une double liaison en 4,5 (Tableau III).

L'examen des spectres des dérivés méthylés (5e, 6e et 7e) montre que la méthylation se fait d'abord sur l'azote en 1, puis sur l'azote en 3 puisque le composé monométhylé 5e obtenu directement par méthylation est différent du composé méthylé en 3 synthétisé de façon univoque. Ce résultat peut s'expliquer par l'abaissement de la basicité de l'azote en 3 dû à la présence des deux carbonyles en α.

Seule l'étude des spectres rmn ^{13}C nous a permis de réaliser une bonne approche de la tautomérie des oxa-6 dihydrouraciles (tableau IV).

Les attributions ont été faites par comparaison à des molécules modèles. Le signal apparaissant vers 155 ppm correspond au C² = O; en effet, De Member et Wallace (18) reportent un blindage de 8,3 ppm entre le CO de l'urée et le C² de l'uracile pour lequel l'existence de la seule forme dicétonique est prouvée; nous observons un résultat comparable puisque nous notons un blindage de 7,1 ppm quand on passe d'une fonction uréidoxy ouverte, telle que celle de l'hydroxyurée, à la forme cyclique:



Le signal apparaissant vers 170 ppm correspond au C⁴ = O; la forme carbonyle est prouvée par la similitude des déplacements chimiques du C⁴ du composé 1e et de ses homologues mono et diméthylés 6e et 7e, alors qu'une forme hydroxy aurait entraîné un déplacement chimique nettement différent.

Ainsi, la seule forme dicétonique est mise en évidence pour les oxa-6 dihydrouraciles en solution; ce résultat est en accord avec l'étude cristallographique de l'oxa-6 dihydrouracile réalisée par Venkatasubramanian, Majeste et Trefonas (5) montrant qu'à l'état solide, ce composé se présente aussi sous la forme dicétonique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion non corrigés ont été pris en capillaire à l'aide d'un appareil Buchi. Les analyses ont été déterminées par le Laboratoire Central de Microanalyse du CNRS. Les spectres ir ont été réalisés en solution dans le DMSO sur un appareil Perkin Elmer 457. Les spectres rmn ont été enregistrés en solution dans le DMSO-d₆; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. Les spectres rmn ^1H ont été déterminés sur un appareil Varian T60; les spectres rmn ^{13}C ont été réalisés par le Laboratoire de Résonance

Magnétique Nucléaire de l'USTL, au moyen d'un appareil Jéol PS100 ou Brücker WP80

Synthèse des hydroxyurées.

Hydroxyurée.

Elle a été obtenue par action de l'hydroxylamine sur le carbamate d'éthyle suivant le mode opératoire décrit par Deghingi (19).

 β -Méthylhydroxyurée.

Elle a été préparée par action de l'hydroxylamine sur l'isocyanate de méthyle suivant le mode opératoire décrit par Kjellin (20) pour la β -phénylhydroxyurée, ce composé avait, $F = 130-132^\circ$.

Anal. Calculé pour $C_2H_6N_2O_2$: C, 26,67; H, 6,67. Trouvé: C, 26,68; H, 6,58.

 β,β' -Diméthylhydroxyurée.

Elle a été préparée suivant la méthode décrite par Olive, Petrus et Petrus (1) par action de l'hydroxylamine sur le chlorure de diméthylcarbamoyle.

Synthèse des α -uréidoxyesters (2).

Mode opératoire général.

A une solution de 0,1 mole de méthylate de sodium dans le méthanol (ou d'éthylate de sodium dans l'éthanol), on ajoute à température ambiante 0,1 mole d'hydroxyurée sous agitation; après dissolution totale de l'hydroxyurée, l' α -bromoester (0,1 mole) est ajouté. Le mélange est laissé en contact pendant 12 à 24 heures; le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite et le résidu repris par un minimum d'eau; la solution est neutralisée par l'acide chlorhydrique à 40% et extraite à l'acétate d'éthyle. Les extraits combinés sont séchés sur sulfate de sodium puis évaporés sous pression réduite. La cristallisation du résidu dans un solvant approprié ou la chromatographie sur colonne de silice permet de séparer l' α -uréidoxyester de l'oxa-6 dihydrouracile. L' α -uréidoxyester est ensuite soit recristallisé, soit sublimé.

Cas particulier de l' α -phényl α -uréidoxyacetate de méthyle (2d).

a) Suivant le mode opératoire général, seuls des produits de polymérisation sont obtenus; en abaissant la température de réaction à -20° , des traces de 2d ont pu être caractérisées par rmn dans le mélange brut de la réaction.

b) En présence de triéthylamine: la réaction réalisée en remplaçant le méthylate de sodium par la triéthylamine ne nous a pas permis d'isoler 2d seuls des produits de polymérisation sont isolés à côté du composé de départ.

c) Par addition séparée des réactifs: à une solution de 0,1 mole d'hydroxyurée dans le méthanol sont ajoutées simultanément, d'une part, une solution méthanolique de méthylate de sodium (0,1 mole) et d'autre part, 0,1 mole d' α -bromoester; la réaction est réalisée à -20° et le mélange maintenu à cette température pendant 12 heures. Après retour à la température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite sans chauffer. Le résidu est ensuite traité suivant le mode opératoire général.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau V.

Obtention directe des oxa-6 dihydrouraciles (1).

A une solution méthanolique de 0,25 mole de méthylate de sodium et 0,1 mole d'hydroxyurée, on ajoute 0,1 mole d' α -bromoester. Le mélange est laissé en contact pendant 20 heures puis évaporé sous vide. Le résidu est repris par l'eau et neutralisé par une solution d'acide chlorhydrique à 40%. La solution est extraite à l'acétate d'éthyle et les extraits séchés sur sulfate de sodium puis évaporés. Le résidu est recristallisé dans un solvant approprié (Tableau VI). Les rendements sont compris entre 60 et 70%.

Cyclisation des α -uréidoxyesters.

a) En milieu basique: à une solution méthanolique de 0,1 mole d' α -uréidoxyester, on ajoute une solution de 0,1 mole de méthylate de sodium. Le mélange est laissé en contact pendant 20 heures puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par un minimum d'eau, neutralisé par l'acide chlorhydrique dilué et extrait à l'acétate d'éthyle. Les extraits sont séchés sur sulfate de sodium puis évaporés. Le résidu recristallisé conduit à l'oxa-6 dihydrouracile, la réaction étant pratiquement quantitative. Les composés obtenus sont identiques à ceux décrits plus haut.

b) En milieu acide: à une solution méthanolique de 2a ou 2e, on ajoute un excès d'une solution d'acide chlorhydrique à 40%, après plusieurs heures, l'alcool est évaporé et le résidu neutralisé par la soude. La solution est extraite à l'acétate d'éthyle; les extraits conduisent à un mélange de produit de départ et de

Tableau V

No.	F $^\circ$	Rendement %	Formule	Analyse	
				Calcd./Trouvé	
				C%	H%
2a	116 (sublimé)	35	$C_4H_8N_2O_4$	32,43	5,41
				32,21	5,30
2b	70 (chloroforme-éther)	30	$C_5H_{10}N_2O_4$	37,03	6,22
				36,91	6,13
2c	83 (chloroforme)	40	$C_6H_{12}N_2O_4$	40,90	6,87
				40,61	6,86
2d	120 (méthanol)	30	$C_{10}H_{12}N_2O_4$	53,57	5,39
				53,29	5,49
2e	106 (méthanol-éther)	40	$C_6H_{12}N_2O_4$	40,90	6,87
				41,00	6,71
2h	148 (a)	30	$C_{14}H_{18}N_2O_5$	54,19	5,85
				53,93	5,71

(a) Dans ce cas, la séparation de l' α -uréidoxyester et du produit cyclisé a été réalisée par chromatographie sur colonne de silice, éluant chloroforme.

Tableau VI

No.	F°	Formule	Analyse	
			Calcd./Trouvé	H%
			C%	
1a	179 (méthanol)	C ₃ H ₄ N ₂ O ₃	31,03	3,45
			31,08	3,52
1b	152 (méthanol)	C ₄ H ₆ N ₂ O ₃	36,92	4,61
			36,78	4,70
1c	168 (chloroforme)	C ₅ H ₈ N ₂ O ₃	41,66	5,55
			41,70	5,57
1e	150 (méthanol)	C ₆ H ₈ N ₂ O ₃	41,66	5,55
			41,53	5,53
1f	110 (chloroforme-éther)	C ₇ H ₁₀ N ₂ O ₄	41,58	4,99
			41,26	5,05
1g	73 (chloroforme-éther)	C ₈ H ₁₂ N ₂ O ₄	44,44	5,60
			44,52	5,34
1h	138 (chloroforme)	C ₁₂ H ₁₂ N ₂ O ₄	54,54	4,58
			54,34	4,63

Tableau VII

Méthylation du diméthyl-5,5 oxa-6 dihydrouacile (1e)

Agent d'alkylation	ρ (a)	% 5e	% 6e	Rendement global
ICH ₃	1	70	30	70
ICH ₃	2	40	60	80
CH ₂ N ₂	1	60	40	80
CH ₂ N ₂	2	35	65	90

(a) ρ représente le nombre de moles de base pour une mole de 1e.

produits de dégradation non identifiés. Si l'on opère en présence d'acide chlorhydrique concentré, la proportion de composés de dégradation augmente.

c) Cas du *N*-diméthyl α -uréidoxyisobutyrate de méthyle (4): ce composé a été obtenu suivant le mode général de préparation des uréidoxyester mais en utilisant la β -diméthylhydroxyurée. Le composé 4 est recristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-chloroforme, le rendement de la réaction étant de 10%, F = 97-99°.

Ce composé avait; rmn (DMSO-d₆) δ ppm: -C(CH₃)₂, 1,50; -N(CH₃)₂ 1,90; -CO₂CH₃ 2,76; -NH 7,53; ir (chloroforme) ν cm⁻¹: ν NH, 3360; ν N-CO-N, 1690; ν CO ester, 1735.

Anal. Calculé pour C₉H₁₈N₂O₄: C, 49,54; H, 8,25. Trouvé: C, 49,46; H, 8,24.

Le composé 4, traité en milieu acide reste inchangé; traité en milieu basique, il conduit à l'acide correspondant; F = 119° (éther); ce composé a été caractérisé par les méthodes physicochimiques; rmn (deutérochloroforme) δ ppm: -C(CH₃)₂, 1,53; -N(CH₃)₂ 1,98; -NH 8,23; -OH 9,83; ir (chloroforme) ν cm⁻¹: ν NH et ν OH; bande très large entre 2500 et 3500; ν N-CO-N, 1670; ν COOH, 1735.

Méthylation du diméthyl-5,5 oxa-6 dihydrouacile (1e).

a) Par l'iodure de méthyle.

A une solution d'éthylate de sodium dans l'éthanol on ajoute 1e et on chauffe jusqu'à dissolution complète; l'iodure de méthyle (en quantité stoechiométrique avec la base) (Tableau VII) est

ensuite introduit goutte à goutte puis le mélange est porté à reflux pendant 4 heures; le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le spectre rmn du résidu montre la présence d'un mélange de dérivés monométhylé 5e et diméthyle 6e dont la proportion varie suivant les quantités relatives des réactifs (Tableau VII).

La séparation de 5e et 6e est réalisée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther-éther de pétrole 1/1).

b) Par le diazométhane.

A une solution étherée de diazométhane, on ajoute, à 0-5°, une solution éthanolique de 1e (2 moles de diazométhane pour 1 mole de 1e). Le mélange est maintenu à cette température pendant 12 heures puis ramené à température ambiante; le solvant est évaporé et le résidu traité comme dans le cas précédent.

Triméthyl-1,5,5 oxa-6 dihydrouacile (5e).

Ce composé avait; F = 130-132°.

Anal. Calculé pour C₆H₁₀N₂O₃: C, 45,57; H, 6,33. Trouvé: C, 45,38; H, 6,34.

Tétraméthyl-1,3,5,5 oxa-6 dihydrouacile (6e).

Ce composé avait; E_{0,4} = 50-52°.

Anal. Calculé pour C₇H₁₂N₂O₃: C, 48,83; H, 7,03. Trouvé: C, 48,52; H, 7,01.

Triméthyl-3,5,5 oxa-6 dihydrouacile (7e).

Ce composé a été préparé par action de la β -méthylhydroxyurée

sur l' α -bromoisobutyrate d'éthyle suivant le mode général d'obtention des oxa-6 dihydrouraciles. Le composé avait, $F = 118^\circ$ (chloroforme).

Anal. Calculé pour $C_6H_{10}N_2O_3$: C, 45,57; H, 6,33. Trouvé: C, 45,36; H, 6,15.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) J.-L. Olive, C. Petrus et F. Petrus, *Bull. Soc. Chim. France*, 1138 (1973).
- (2) J.-L. Olive, C. Petrus et F. Petrus, *ibid.*, 1589 (1976).
- (3a) R. Jacquier, J.-L. Olive, C. Petrus et F. Petrus, *Tetrahedron Letters*, 2337 (1975); (b) R. Jacquier, J.-L. Olive, C. Petrus et F. Petrus, *ibid.*, 2979 (1975); (c) J.-L. Olive, thèse Montpellier (1974).
- (4) B. Ly, thèse Montpellier (1978)
- (5) K. Venkatasubramanian, R. Majeste et L. Trefonas, *J. Heterocyclic Chem.*, 12, 699 (1975).
- (6) C. Bischoff, *Ber.*, 29, 1288 (1896).
- (7a) G. Kresze et A. Trede, *Tetrahedron*, 19, 133 (1963); (b) T. Sheradsky, U. Reichman et M. Frankel, *J. Org. Chem.*, 33, 3619 (1968); (c) R. Kerber et M. Cann, *ibid.*, 39, 2552 (1974).
- (8) C. Ingold, *J. Chem. Soc.*, 119, 305 (1921).
- (9) R. Escalé et J. Verducci, *Bull. Soc. Chim. France*, 1203 (1974).
- (10) D. Brown, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", The Pyrimidines, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1962; (a) p. 456; (b) p. 457.
- (11) D. Brown, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", The Pyrimidines Supplement I, John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1970, p. 110.
- (12) G. Strauss, *Ann.*, 638, 205 (1960).
- (13) Z. Budesinsky, F. Roubinek et E. Svatek, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 29, 2341 (1964).
- (14) G. Pifferi, P. Consonni et E. Testa, *Tetrahedron*, 24, 4923 (1968).
- (15) J. Daunis, R. Jacquier et M. Rigail, *Bull. Soc. Chim. France*, 4011 (1970).
- (16) T. Ueda et J. Fox, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 4024 (1963).
- (17) L. Bellamy, "The Infra-Red Spectra of Complex Molecules", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1958, p. 223.
- (18) J. De Member et F. Wallace, *J. Am. Chem. Soc.*, 97, 6240 (1975).
- (19) R. Deghinghi, *Org. Synth.*, 40, 60 (1960).
- (20) C. Kjellin, *Ber.*, 26, 2377 (1893).

English Summary.

Hydroxyurea, an *N*-protected hydroxylamine, reacts with α -bromoesters to give α -ureidoxyesters. Some of these have been isolated. Their cyclisation is a synthetic route to 6-oxadihydrouraciles which structure has been well established by means of physicochemical methods. Especially, ^{13}C nmr spectroscopy has been used to show only the presence of the diketone tautomeric form.