

Mise en évidence de groupements actifs dans les Alkylpyrimidines.

Étude de la mobilité des Hydrogènes par échange isotopique Hydrogène-Deutérium.

I. - Étude Cinétique qualitative

Pierre DIZABO, Jean-Claude MONIER et Alain POMPON

Laboratoire de Chimie Physique du C. N. R. S., 2, rue Henri-Dunant, 94 - Thiais (France) et

Laboratoire de Spectrochimie Moléculaire de la Faculté des Sciences de Paris, 9, quai Saint-Bernard, 75 - Paris 5^e (France)

Reçu le 24 février 1971

SUMMARY

Methyl groups bound to heterocyclic rings may, in certain circumstances, exchange hydrogen for deuterium. This exchange has been studied for alkyl or amino-alkylpyrimidines in acid medium. The qualitative results obtained as a function of acidity, substituant location and temperature confirm the reaction mechanism proposed by Brown except in the case of amino-2 dimethyl-4, 6 pyrimidine.

RÉSUMÉ

Les groupements méthyles liés à des noyaux hétérocycliques sont susceptibles, dans certains cas, de subir un échange isotopique hydrogène-deutérium. Cette étude a été faite dans le cas d'alkyl ou d'amino-alkylpyrimidines en milieu acide. Les résultats qualitatifs obtenus en fonction de l'acidité, de la position des substituants et de la température confirment le mécanisme proposé par Brown sauf peut-être dans le cas de l'amino-2 diméthyl-4, 6 pyrimidine.

INTRODUCTION.

Les groupements méthyles liés à des noyaux hétérocycliques, en particulier le noyau pyrimidique ⁽¹⁾, sont susceptibles dans certains cas de subir un échange isotopique hydrogène-deutérium ^(2, 3); Brown a proposé un méca-

nisme de réaction ⁽¹⁾. Nous avons repris cette étude en milieu acide sur une série d'alkyl- et d'amino-alkyl-pyrimidines dans le but de préciser dans quelles conditions un groupement méthyle, méthylène ou méthyne devient actif.

MÉTHODE D'ÉTUDE.

La spectroscopie par résonance magnétique protonique nous a permis de déterminer à la fois le site où se produit l'échange isotopique et le taux de deutériation. L'attribution des bandes de résonance observées a été faite sans ambiguïté grâce à la mesure de l'aire de ces bandes, à leur position par rapport à une référence externe de tétraméthylsilane, et aux couplages lorsque ceux-ci sont observables.

Ces mesures ont pu être faites à l'état pur pour les composés liquides. Les solubilités des composés solides sont souvent trop différentes pour que les spectres des bases libres puissent être enregistrés dans des conditions analogues; par contre, tous les chlorhydrates étant très solubles dans l'eau, nous avons déterminé les déplacements chimiques en solution aqueuse acidifiée, dans des conditions semblables à celles où on observe les phénomènes d'échange.

Même à sensibilité maximale, on ne décèle pas de groupements du type =CH₂ ou =CHD. Les spectres ne présentent que les bandes prévues pour les molécules non excitées. Les différents résultats sont rapportés dans le tableau I.

MISE EN ÉVIDENCE D'HYDROGÈNES ÉCHANGEABLES.

Nous avons observé dans certains cas un échange du proton fixé en position —5; cette réaction a fait l'objet d'une étude approfondie de la part de Katritsky et coll. ⁽⁴⁾. Nous avons observé en outre que l'échange était plus rapide quand la molécule portait en position —4 un groupement donneur, un groupement —NH₂ étant plus activant qu'un groupement —CH₃. L'hydrogène fixé en position —5 présente un déplacement chimique plus faible que les autres hydrogènes du noyau, ce qui correspond à un caractère nettement aromatique, et il s'échange d'autant plus rapidement que ce déplacement est plus petit. Ces diverses observations confirment l'hypothèse d'un mécanisme d'échange par substitution électrophile ⁽⁴⁾. Il est important de noter que la vitesse d'échange du proton fixé en —5 est toujours très faible par rapport à celle observée pour les groupements alkyles actifs.

Echange des hydrogènes d'un groupement alkyle actif.

Les composés dont la liste figure dans le tableau II forment en présence d'acide chlorhydrique un monochlorhydrate cristallisé à l'exception de

TABLEAU I. Positionnement - Couplages - Méthyles actifs.

	Pyrimidine	δ						J	
		H ₂	H ₄ ou ϵ	H ₅	CH ₃ -2	CH ₃ -4 ou δ	CH ₃ -5	H-H	H-CH ₃
Liquide pur	Non substituée	9,02	8,50	7,07				{ 2-4 : non résolu { 2-5 : 1,6 ^a { 4-5 : 5,25 { 2-5 : non résolu { 2-6 : 0,9 { 5-6 : 5,1	
	CH ₃ -4	8,93	8,37	7,01		2,24			
	CH ₃ -5	8,91	8,38				2,05		
Solution dans D ₂ O composition DCl : 1,80 mole/Pyrimidine; 1,00 mole/l	CH ₃ -4	9,59	9,25	8,17		3,04		{ 2-5 : non résolu { 2-6 : 0,6 { 5-6 : 5,1 { 4-5 : 5,2 { 5-6 : 6,25	6-5 : 1,0 5-6 : 0,4
	NH ₂ -2		8,71	7,19					
	NH ₂ -2, CH ₃ -4		8,85	7,50					
	NH ₂ -2, CH ₃ -4, CH ₃ -5		8,68	7,33					
	NH ₂ -2, CH ₃ -4, CH ₃ -6			7,36					
	NH ₂ -4	9,14	8,63					{ 2-5 : 1,0 { 2-6 : 1,5 { 5-6 : 7,4 { 2-5 : non résolu	5-6 : 0,9 5-6 : 0,94
	NH ₂ -4, CH ₃ -6			7,16		2,93			
	NH ₂ -4, CH ₃ -2, CH ₃ -6	9,07		7,05		3,07			
	NH ₂ -5, CH ₃ -2, CH ₃ -4		8,47			2,80			

Le déplacement chimique δ exprimé en p.p.m. par rapport à une référence externe de tétraméthylsilane et les couplages J exprimés en c.p.s. sont mesurés à la température de 33 °C par la méthode des bandes latérales.

Les méthyles actifs sont en italiques.

^a Valeur obtenue après irradiation des azotes à $\nu = 2\ 364$ c.p.s.

TABLEAU II. Chlorhydrates.

Substituants	Point du fusion du chlorhydrate	Forme
NH ₂ -2	185-186	Monocation
NH ₂ -2 CH ₃ -4	193-195	Monocation
NH ₂ -2 CH ₃ -5		Monocation
NH ₂ -2 diCH ₃ -4,5	216 décomposé	Monocation
NH ₂ -4 diCH ₃ -2,6	263-265	Monocation
NH ₂ -2 diCH ₃ -4,5	190,5-192,5	Dication

l'amino-2 diméthyl-4,6 pyrimidine qui forme un dichlorhydrate, ainsi que le montre le dosage argentimétrique.

Les bases libres et les monochlorhydrates très purs en solution dans l'eau lourde ne présentent pas de phénomène d'échange, même au bout de 24 heures à ébullition. En présence d'un excès d'acide chlorhydrique, certains groupes alkyles sont actifs et s'échangent avec une vitesse appréciable (fig. 1); la vitesse d'échange croît avec l'acidité du milieu et la température (fig. 2). Pour le dichlorhydrate de l'amino-2 diméthyl-4,6 pyrimidine, la vitesse d'échange est déjà appréciable quand on dissout ce sel dans l'eau lourde pure.

Les méthyles en position —5 ne s'échangent pas, les méthyles en position —2 s'échangent rapidement. Les méthyles en position —4 s'échangent à vitesse moyenne s'il n'existe pas de substituant en position —5 ou —6, moins rapidement dans le cas d'un substituant méthyle en —5 ou —6; ils ne s'échangent pas si ces positions sont occupées par un groupement amino. Par contre, la substitution en position —4, —5 ou —6 ne perturbe pas les échanges en position —2. Tout se passe comme si la molécule de pyrimidine était constituée de deux entités quasi-indépendantes séparées par la barrière des azotes du cycle. Ces observations sont résumées dans le tableau I où les groupes actifs sont en italique.

Dans le cas des méthyles actifs, les déplacements chimiques sont élevés, ce qui laisse penser que la liaison C_{noyau}-C_{méthyle} a un caractère de double liaison; il y aurait donc « hyperconjugaison » entre le noyau et le groupe méthyle ⁽⁵⁾.

Les groupes —CH₂ ou —CH adjacents au noyau dans l'amino-2 éthyl-4 méthyl-5 pyrimidine ou l'amino-2 isopropyl-4 méthyl-5 pyrimidine se comportent de la même façon que le groupement méthyle dans l'amino-2 diméthyl-4, 5 pyrimidine.

MÉCANISME D'ÉCHANGE DES MÉTHYLES ACTIFS.

Dans le but de déterminer un mécanisme de réaction expliquant le phénomène d'échange isotopique au niveau d'un méthyle actif, nous avons

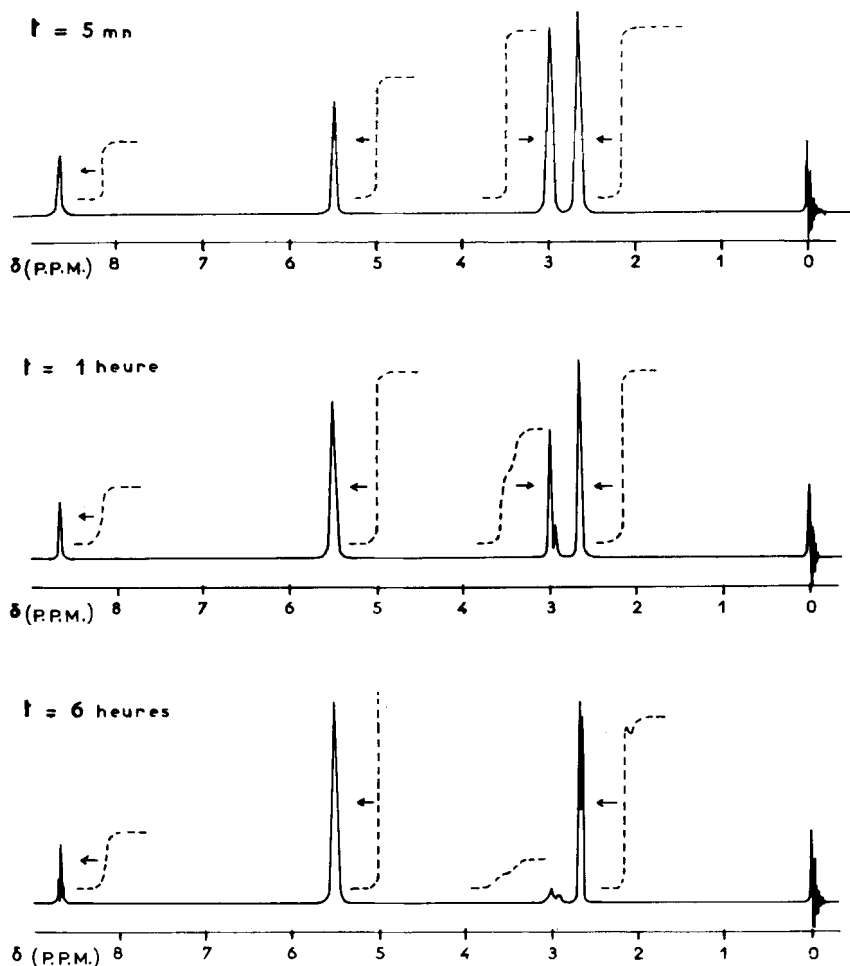


FIG. 1. Spectres de l' amino-2 diméthyl-4,5 pyrimidine à différents instants de l'échange dans une solution aqueuse ($H_2O + D_2O$) acidifiée. A chaque pic correspond une courbe en pointillé qui en représente l'aire et permet de calculer le taux de réaction.

envisagé deux processus possibles et montré que les résultats expérimentaux justifient le deuxième.

Nous prendrons comme exemple la méthyl-4 pyrimidine et représenterons par A indifféremment un hydrogène ou un deutérium, lorsque la distinction ne s'impose pas.

Quand on dissout ce composé dans l'eau lourde acidifiée, la pyrimidine

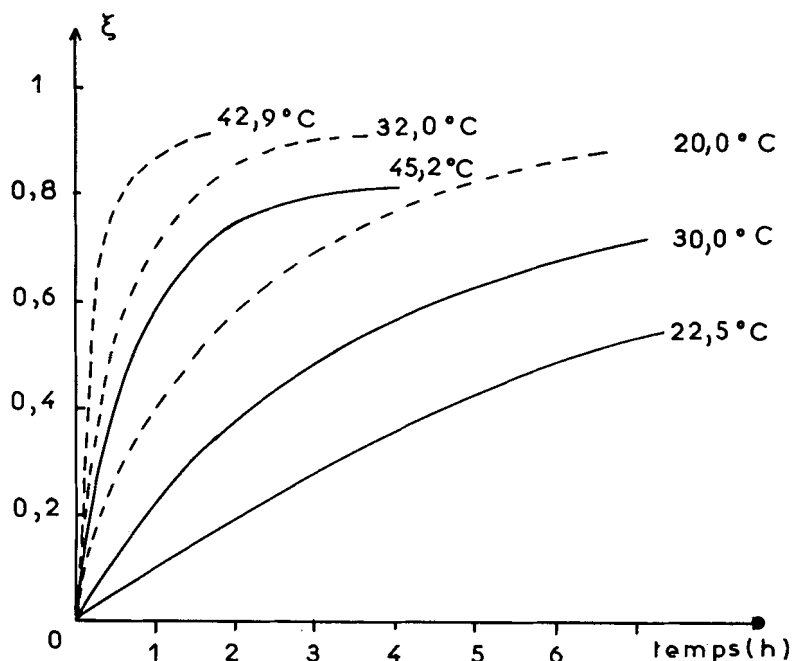
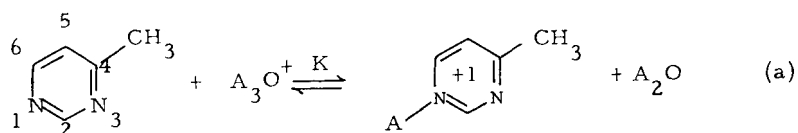


FIG. 2. Influence de l'acidité et de la température sur la vitesse de réaction. Exemple de l' amino-2 diméthyl-4,5 pyrimidine. Les solutions ont pour composition initiale (en moles/litre) :

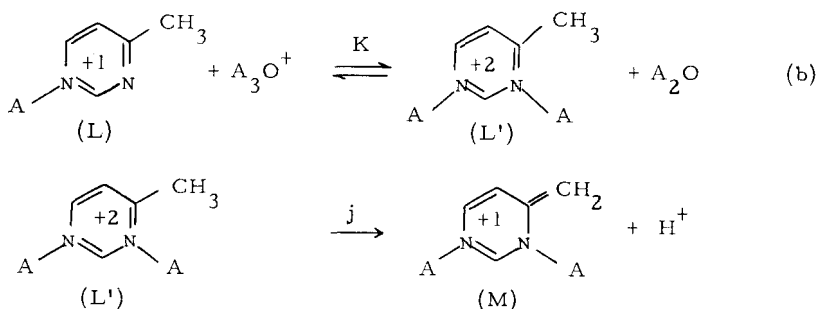
	D ₂ O	H ₂ O	HCl	Pyrimidine
trait continu	44,0	5,75	1,29	0,91
trait pointillé	45,1	3,20	2,68	1,00

se protone sur l'un des azotes et il s'établit rapidement l'équilibre (a) caractérisé par une constante d'équilibre K :



Etant donné l'acidité du milieu, cet équilibre est très déplacé vers la droite.

Dans l'hypothèse d'un mécanisme par étapes, on aurait ensuite, en présence d'un excès d'acide, établissement d'un deuxième équilibre rapide (b), puis le dication libérerait un proton du groupe méthyle avec une constante de vitesse j :



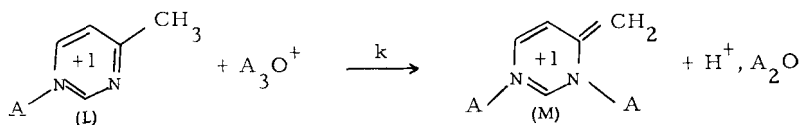
L'ion (M), instable, pourrait se recombinaison avec un proton H^+ du solvant pour redonner l'ion (L') avec une constante de vitesse j_{-1} ou se combiner avec un deuton D^+ ; le mécanisme se répéterait jusqu'à deutériation complète.

Au cours d'une étude concernant la dihydro-1,2 imino-2 triméthyl-1,4,6 pyrimidine, Brown avait envisagé un tel mécanisme par étapes et l'avait considéré comme improbable étant donnée la quantité minime de dication au pH considéré. Pour notre part, nous avons rejeté ce mécanisme parce qu'il ne rend pas compte du phénomène de catalyse acide : en effet, la concentration en ions acides n'interviendrait que dans les étapes rapides de la réaction, et non dans les étapes lentes qui régissent la cinétique; les ions acides n'auraient pour rôle que de déplacer les équilibres du type (a) ou (b), aussi bien dans le sens de la deutériation que dans celui de la dédeutériation, l'effet global étant nul aux effets isotopiques près.

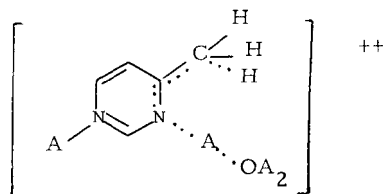
Ce mécanisme n'est cependant pas à rejeter a priori dans le cas de l'amino-2 diméthyl-4,6 pyrimidine dont le dichlorhydrate est stable et pour lequel nous n'avons pas encore mis clairement en évidence le phénomène de catalyse acide.

Dans l'hypothèse d'un mécanisme concerté de transfert de protons, la réaction peut se décrire de la manière suivante :

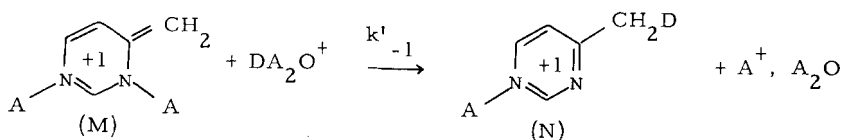
Après l'établissement de l'équilibre (a), on a en présence d'un excès d'acide une protonation sur le second azote du cycle, avec pertes simultanée d'un proton au niveau du méthyle actif, la constante de vitesse de cette réaction étant k :



Le complexe activé correspondant peut être représenté par le dication :



L'ion (M) n'existe pas en proportion notable puisque sa présence n'est pas décelée sur les spectres RMN. Il peut, soit se recombinaison avec un ion H^+ du solvant pour redonner (L) avec une constante de vitesse k_{-1} , soit se combiner avec un ion D^+ pour donner (N) avec une constante de vitesse k'_{-1} :



En trois étapes le groupe méthyle se deutérie. C'est le mécanisme qu'avait retenu Brown dans le cas de la dihydro-1,2 triméthyl-1,4,6 imino-2 pyrimidine. Dans cette hypothèse, l'influence catalytique de l'acidité est facilement expliquée : toutes les étapes lentes sont des processus bimoléculaires où intervient un ion acide.

Nous publierons ultérieurement l'étude quantitative de ces réactions d'échange.

PARTIE EXPÉRIMENTALE.

Parmi les composés étudiés dont la liste figure dans le tableau I, la plupart ont été préparés selon les méthodes déjà publiées (6, 7, 8, 9), et nous avons mis au point des méthodes de préparation pour les composés suivants :

Amino-2 éthyl-4 méthyl-5 pyrimidine. — Nous avons adapté à ce composé la méthode décrite par Sugasawa, Yamada et Narahashi qui préparaient l'amino-2 diméthyl-4,5 pyrimidine (10). Elle consiste à préparer d'abord la diméthoxy-1,1 méthyl-2 pentanone-3 que l'on condense ensuite sur le nitrate de guanidine.

Un mélange composé d'une mole de pentanone-3 et d'une mole de formiate de méthyle est introduit goutte à goutte dans un ballon contenant 400 cm³ de benzène anhydre et 23 g de sodium divisé, en agitant et en maintenant la température au-dessous de 6 °C. On laisse la réaction se poursuivre jusqu'à disparition du sodium en évitant que la température dépasse 25 °C. On additionne alors, goutte à goutte, une solution d'une mole d'acide sulfurique pur dans quatre moles de méthanol anhydre, la température restant

inférieure à 10 °C. L'agitation est maintenue 4 heures à température ordinaire, puis on sature de carbonate de potassium anhydre et filtre le magma obtenu. Après évaporation des solvants, on distille le résidu et recueille la fraction passant entre 95 et 100 °C sous 15 mmHg; elle contient 50 g d'acétal, soit un rendement de 31 %.

A 9,2 g de sodium (0,4 at-g) dissous dans 450 cm³ d'éthanol anhydre, on ajoute à reflux 42,7 g de nitrate de guanidine (0,35 moles); après refroidissement, on filtre le sel formé. Dans le filtrat on ajoute 50 g d'acétal (0,31 moles) dissous dans 225 cm³ d'éthanol anhydre contenant 9,2 g de sodium (0,4 at-g). On porte à reflux et maintient pendant 3 heures. Après refroidissement, on filtre le précipité formé. Le filtrat est évaporé à sec et le résidu est repris par l'eau froide. On filtre à nouveau et réunit le solide restant au premier précipité. Après dissolution dans l'eau chaude et filtration à chaud, on laisse recristalliser la pyrimidine. Après recristallisation dans le benzène et sublimation sous vide poussé, on récupère 17 g d' amino-2 éthyl-4 méthyl-5 pyrimidine, soit un rendement de 40 % par rapport à l'acétal.

Amino-2 isopropyl-4 méthyl-5 pyrimidine. — Analogue à la précédente, la méthode consiste à condenser la diméthoxy-1,1 diméthyl-2,4 pentanone-3 sur du nitrate de guanidine.

A partir du magnésien du bromo-2 propane et d'anhydride propionique, on prépare 50 g d'éthyl isopropylcétone d'après la méthode décrite par Newman et Smith ⁽¹¹⁾. On y ajoute 30 g de formiate de méthyle et introduit goutte à goutte le mélange dans un ballon contenant 200 cm³ de benzène et 11,5 g de sodium, de façon à maintenir une douce ébullition. Au début, il peut être nécessaire de chauffer légèrement pour démarrer la réaction. Quand tout le sodium a disparu, on introduit un mélange de 59 g d'acide sulfurique pur dans 65 cm³ de méthanol anhydre, en refroidissant au-dessous de 10 °C. On opère alors comme précédemment et recueille 24 g d'acétal passant entre 75 et 90 °C sous 15 mmHg.

La condensation avec la guanidine s'effectue dans les mêmes conditions que dans le cas de l' amino-2 éthyl-4 méthyl-5 pyrimidine et on obtient un rendement de 32 % en amino-2 isopropyl-4 méthyl-5 pyrimidine.

Pour certains des composés étudiés, nous avons isolé le chlorhydrate. En général, la dissolution de la pyrimidine dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique et l'évaporation sous vide du solvant donnent le chlorhydrate cristallisé. On peut le purifier par recristallisation dans un mélange isopropanol-méthanol à 10 % de méthanol.

Dans le cas de l' amino-2 méthyl-4 pyrimidine, on obtient une huile qui ne cristallise pas; c'est pourquoi nous avons préparé le chlorhydrate en faisant barboter un courant d'acide chlorhydrique sec dans une solution benzénique de l'amine, maintenue à ébullition; il précipite sous forme de poudre blanche séparable du benzène par filtration à chaud. Cette manière d'opérer est appli-

cable aux autres composés et les résultats obtenus par les deux méthodes sont identiques.

Les chlorhydrates sont desséchés sous vide en présence d'anhydride phosphorique. Ensuite, on élimine l'excès d'acide chlorhydrique par séjour dans un dessiccateur en présence de potasse.

Les spectres de résonance magnétique protonique ont été enregistrés sur un spectrographe Varian A 60 ou sur un spectrographe Jéol équipés d'une sonde à température variable.

BIBLIOGRAPHIE

1. BATTERHAM, T. J., BROWN, D. J. and PADDON-ROW, M. N. — *J. Chem. Soc.*, (B), **3** : 169 (1967).
2. GARD, E., BALLY, I., VASILESCU, A., ARSENE, A. and BALABAN, A. T. — *J. of Lab. Comp.*, (I), **3** : 181 (1965).
3. GARD, E., VASILESCU, A., MATEESCU, G. D. and BALABAN, A. T. — *J. of Lab. Comp.*, (III), **3** : 196 (1967).
4. KATRITZKY, A. R., KINGSLAND, M. and TEE, O. S. — *J. Chem. Soc.* (B), **2** : 1484 (1968).
5. CRAWFORD, V. A. — *J. Chem. Soc.*, 2058 (1953).
6. BURNES, D. M. — *J. Org. Chem.*, **21** : 97 (1956).
7. MARSHALL, B. J. and WALKER, J. — *J. Chem. Soc.*, 1004 (1951).
8. BROWN, D. J. — *J. Soc. Chem. Ind. (London)*, **69** : 353 (1950).
9. URBAN, R. and SCHNIDER, O. — *Helv. Chim. Acta*, **41** : 1806 (1958).
10. SUGASAWA, S., YAMADA, S. I. and NARAHASHI, N. — *J. Pharm. Soc. Japan*, **71** : 1345 (1951).
11. NEWMAN, M. S. and SMITH, A. S. — *J. Org. Chem.*, **13** : 592 (1948).