

REACTION DE LA BENZAMIDINE AVEC LES BROMO-3 COUMARONES -
FORMATION COMPETITIVE DE PYRIMIDINES ET D'IMIDAZOLES.

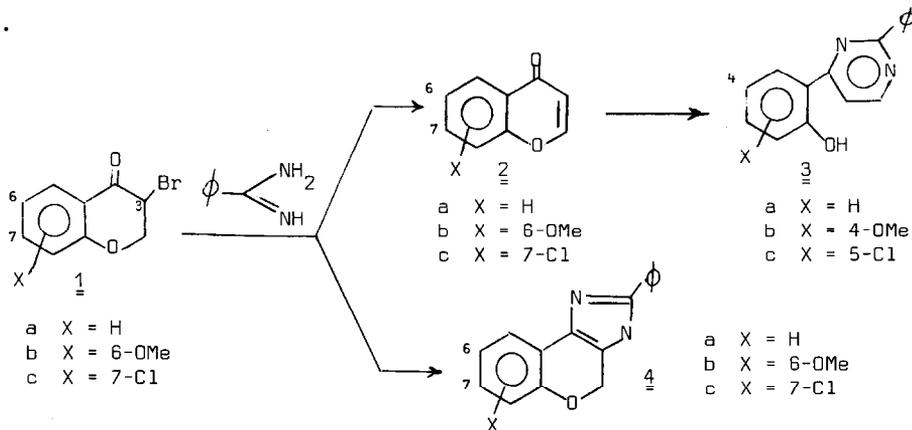
Marie-Christine DUBROEUCQ * ** , François ROCQUET et Francis WEISS

REPHA (Groupe PHARMAKA) - PRODUITS CHIMIQUES UGINE KUHLMANN
Laboratoire de Recherches de SAINT-DENIS
17, Boulevard de la Libération - 93200 SAINT-DENIS (France)

(Received in France 2 August 1977; received in UK for publication 18 October 1977)

G. KEMPTER et al.¹⁾ ont montré que les amidines réagissaient avec les cétones α -bromées pour former des dérivés imidazoliques. Nous avons pourtant trouvé que le produit de la réaction de la bromo-3 coumarone 1a (X=H) avec la benzamidine n'était pas le benzopyranoimidazole 4a postulé par les auteurs, mais la pyrimidine 3a.

Nous avons pu montrer que cette réaction passait par l'intermédiaire de la chromone 2 et que la formation concurrente d'une certaine quantité d'imidazole 4 pouvait être favorisée par une substitution adéquate du noyau aromatique, bien qu'elle semble rester toujours minoritaire.



Les réactions ont été effectuées selon le mode opératoire décrit¹⁾. Les produits de la réaction ont été isolés par chromatographie en phase liquide sous pression et identifiés. Les produits bruts sont dosés par R.M.N. avec une précision d'environ 5 %.

3 (X=H) : F=87°C ; spectre IR : 1545, 1565, 1590 cm^{-1} ; spectre UV (CH_3OH) : λ_{max} =260nm (ϵ =26500), 205nm (ϵ =26000) ; spectre de R.M.N. (CDCl_3) : 8H à δ =6,9-8,1ppm, 2H massif centré à δ =8,55ppm, 1H à δ =9,05ppm (J=6Hz), 1H mobile à δ >10ppm).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$: C, 77,4 ; H, 4,9 ; N, 11,3. Trouvé : C, 77,2 ; H, 4,9 ; N, 11,4.

La réaction de 1b (X=CH₃O-6) avec la benzamidine a été suivie par chromatographie en couche mince. On observe la formation très rapide de la chromone 2b, qui réagit ensuite pour former la pyrimidine 3b. Isolée du milieu, puis remise à réagir avec la benzamidine dans les mêmes conditions, la chromone 2b conduit de la même façon à 3b, selon un processus connu²⁾. On note une tendance favorable à la formation de la pyrimidine 3b en milieu polaire (éthanol

ou DMF, voir tableau ci-dessous).

Un essai effectué dans CHCl_3 , avec isolement des produits par chromatographie liquide préparative (sur 3,5 g) a donné les résultats suivants (rendement par rapport à 1b, point de fusion, spectre de R.M.N., analyse).

2b : 20% ; F=82°C (EtOH) ; δ =3,9ppm (3H), 6,35ppm (1H), 7,35ppm (2H), 7,6ppm (1H), 7,85ppm (1H).

3b : 28% ; F=93°C (EtOH) ; δ =3,8ppm (3H), 7-7,7ppm (7H), 8,35 (massif, 2H), 8,85 (1H), >10ppm (1H mobile).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73,4 ; H, 5,1 ; N, 10,1. Trouvé : C, 73,1 ; H, 5,1 ; N, 9,9.

4b : 14% ; F=161°C (éther) ; δ =3,75ppm (3H), 5,35ppm (2H), 6,5-8,1ppm (9H, dont 1H mobile)

Anal. Calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 73,4 ; H, 5,1 ; N, 10,1. Trouvé : C, 73,2 ; H, 5,2 ; N, 9,9.

L'évolution du système selon deux réactions compétitives - réaction d'élimination formant la chromone, puis la pyrimidine, et réaction de substitution induisant la formation de l'imidazole - apparaît ainsi influencée par les effets électroniques des substituants. Le groupement méthoxy électrodonneur, en position -6 (c'est-à-dire en para de -O- et en méta du carbonyle), ralentit la réaction d'addition nucléophile de la benzamidine sur la chromone, qui apparaît ainsi en quantités importantes dans le milieu, et favorise la formation d'une petite quantité d'imidazole. Au contraire, avec les bromocoumarones non substituée 1a, ou substituée en 7 par un atome de chlore 1c, la formation de la chromone et de la pyrimidine correspondantes est largement favorisée vis-à-vis de la réaction de substitution et devient très sélective

Réactif (X)	Solvant	Température (durée)	Rendements %		
			<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>
<u>1b</u> ($\text{CH}_3\text{O}-6$)	EtOH	78° (4h)	45	40	<5
"	DMF	100° (4h)	"	"	"
"	CHCl_3	61° (16h)	55	30	15
<u>1c</u> (Cl-7)	CHCl_3	61° (16h)	<5	>90	<5

(***) Adresse actuelle :

SOCIETE CHIMIQUE POINTET GIRARD
101, Avenue de Verdun - 92390 VILLENEUVE LA GARENNE (France)

REFERENCES

- 1) G. KEMPTER, J. SPINDLER, H.J. FIEBIG et G. SARODNICK, J.prakt.Chem., 313, 977 (1971).
- 2) K. TAKAGI et M. HUBERT-HABART, Bull.Soc.Chim.France, p.369 (1977) ; M.HUBERT-HABART, K. TAKAGI et R. ROYER, Chim. Thérap. (Paris), p. 197 (1967).