

Bruno Kokel, Jean Guillaumel et René Royer*

Service de Chimie de l'Institut Curie, E.R. No. 213 du C. N. R. S., 26 rue d'Ulm,
75231 Paris Cedex 05, France
Reçu le 2 Avril 1982

Plusieurs pyridopyrimidopyrimidines et une pyrimidopyrimidoisoquinoléine sont élaborées par action de pyridines diversement substituées ou de l'isoquinoléine sur le produit de condensation de l'amino-4 diméthyl-1,3 uracile et du chlorure de *N*-diméthyl phosgèneiminium. Ces composés se prêtent aisément à de nombreuses transformations.

J. Heterocyclic Chem., **20**, 575 (1983).

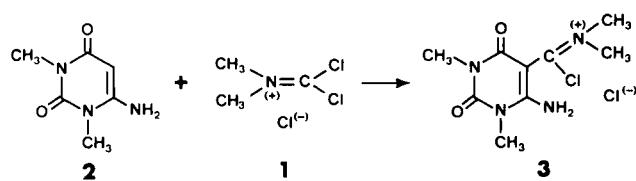
H. G. Viehe et l'un de nous ont montré (1) que le chlorure de *N*-diméthyl phosgèneiminium **1** réagit quantitativement avec l'amino-4 diméthyl-1,3 uracile **2** en donnant le chlorure d'amino-4 (chlorométhine *N*-diméthyl iminium)-5 diméthyl-1,3 uracile **3**. Nous avons ensuite constaté (2) que ce composé **3** se condense directement avec la pyridine **4a** en fournissant rapidement, et avec un excellent rendement, la 1*H*,3*H*,10*aH* diméthyl-1,3 diméthylamino-5 pyrido[1',2':1,2]pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine dione-2,4 **5a**, dont la structure est confirmée par ses caractères spec-

troscopiques et, surtout, par son spectre de diffraction des rayons X.

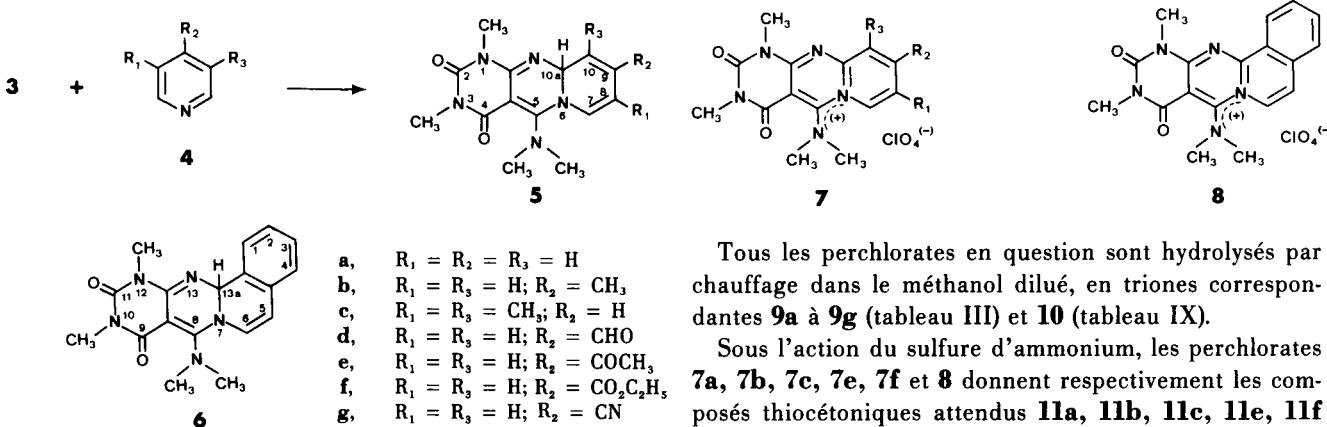
Il nous a semblé utile de vérifier si ce type de transformation est général. Pour cela, nous l'avons étendu aux pyridines diversement substituées **4b** à **4g** et à l'isoquinoléine. Nous avons ainsi formé les nouvelles pyridopyrimido-pyrimidines diones **5b** à **5g** (tableau I) et la 10*H*,12*H*,13*aH* diméthyl-10,12 diméthylamino-8 pyrimido[4',5':4,5]pyrimido[2,1-*a*]isoquinoléine dione-9,11 **6** (tableau IX).

Tableau I

Composé formé	Rdt %	F° décomp (solvant)	solvant	rmn N-(CH ₃) ₂ (5)	rmn N-CH ₃ (1 et 3)	rmn CH	rmn R ₁ , R ₂ ou R ₃	Couplage (Hz)	ir
5a	84	226-228 (méthanol)	(a)	2,96	3,30 3,33 6,00 à 6,40 (H ₇ , H ₉ , H ₁₀ , massif)	4,98 (H _{10a} , d) 5,20 à 5,50 (H ₈ , m)		J _{10-10a} = 3,6	1640 } C=N 1690 } C=O
5b	60	224-226 (eau)	(a)	3,00	3,22 3,28 5,80 (H ₁₀ , m) 6,20 (H ₇ , d)	4,95 (H _{10a} , d) 5,22 (H ₈ , dd) 5,80 (H ₁₀ , m)	1,95 [CH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 10 J ₈₋₁₀ = 2 J _{10-10a} = 4	1650 } C=N 1680 } C=O 1700 } C=O
5c	90	242-244 (acétonitrile)	(a)	2,95	3,26 3,30 5,85 (H ₇ , et H ₉ , s1)	4,60 (H _{10a} , s) 5,85 (H ₇ , et H ₉ , s1)	1,75 } [CH ₃ (8et10)] 2,00 } [CH ₃ (8et10)]		1650 } C=N 1690 } C=O
5d	80	234-236 (méthanol)	(a)	3,00	3,30 3,33 5,80 (H ₈ , dd) 6,35 (H ₇ , d) 6,75 (H ₁₀ , d)	5,25 (H _{10a} , d) 5,80 (H ₈ , dd) 6,35 (H ₇ , d) 6,75 (H ₁₀ , d)	9,60 [CHO(9)]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 1,5 J _{10-10a} = 5	1650 } C=N 1700 } C=O
5e	80	240 (éthanol-eau)	(a)	3,00	3,34 3,37 5,90 (H ₈ , dd) 6,35 (H ₇ , d) 6,90 (H ₁₀ , d)	5,15 (H _{10a} , d) 5,90 (H ₈ , dd) 6,35 (H ₇ , d) 6,90 (H ₁₀ , d)	2,45 [COCH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 9 J ₈₋₁₀ = 2 J _{10-10a} = 6	1645 } C=N 1670 } C=O 1695 } C=O
5f	73	202-204 (méthanol)	(a)	3,00	3,32 3,35 5,90 (H ₈ , dd) 6,30 (H ₇ , d) 7,00 (H ₁₀ , d)	5,10 (H _{10a} , d) 5,90 (H ₈ , dd) 6,30 (H ₇ , d) 7,00 (H ₁₀ , d)	1,40 (CH ₃ , t) 4,32 (CH ₂ , q)	J ₇₋₈ = 10 J ₈₋₁₀ = 2 J _{10-10a} = 6	1640 } C=N 1700 } C=O
5g	81	260 (acétonitrile)	(a)	3,05	3,38 5,35 (H ₈ , dd) 6,35 (H ₇ , d) 6,70 (H ₁₀ , d)	5,00 (H _{10a} , d) 5,35 (H ₈ , dd) 6,35 (H ₇ , d) 6,70 (H ₁₀ , d)		J ₇₋₈ = 9 J ₈₋₁₀ = 2 J _{10-10a} = 6	1650 } C=N 1700 } C=O 2220:C≡N



La déshydrogénération des composés précédents par le perchlorate de trityle (3) fournit les sels de pyrimidopyrimidinium **7a** à **7g** (tableau II) et **8** (tableau IX). Bien qu'il soit difficile de les recristalliser, ces perchlorates sont caractérisés avec certitude par leurs spectres de rmn et ir, ainsi que par leurs produits de transformations indiqués ci-après.



Tous les perchlorates en question sont hydrolysés par chauffage dans le méthanol dilué, en triones correspondantes **9a** à **9g** (tableau III) et **10** (tableau IX).

Sous l'action du sulfure d'ammonium, les perchlorates **7a**, **7b**, **7c**, **7e**, **7f** et **8** donnent respectivement les composés thiocétoniques attendus **11a**, **11b**, **11c**, **11e**, **11f**

Tableau II

Composé formé	Rdt %	F° décomp (solvant)	solvant rmn	N-(CH ₃) ₂ (5)	N-CH ₃ (1 et 3)	CH	rmn	R ₁ , R ₂ ou R ₃	Couplage (Hz)	ir
7a	85	222-224 (acétonitrile-éther)	(b)	3,22	3,40 3,70	7,60 à 7,95 (H ₈ , m) 8,05 à 8,30 (H ₁₀ , m) 8,35 à 9,20 (H ₉ , m) 9,12 (H ₇ , d)			J ₇₋₈ = 7	1050-1100: ClO ₄ 1640 1680 1740
7b	52	221 (acétonitrile-éther)	(b)	3,20	3,40 3,65 9,05 (H ₇ , d)	7,75 (H ₈ , dd) 8,05 (H ₁₀ , s1) 9,05 (H ₇ , d)	2,70 [CH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1090 (1): ClO ₄ 1675 1725	
7c	80	> 280 (acétonitrile-éther)	(c)	3,40	3,65 3,95	8,15 (H ₉ , s1) 8,55 (H ₇ , s1)	2,70 } [CH ₃ (8et10)] 2,85 }		1090 (1): ClO ₄ 1685 1730	
7d	40	indéterminé (acétonitrile-éther)	(b)	3,20	3,15 3,65 9,10 (H ₇ , d)	7,90 (H ₈ , dd) 8,65 (H ₁₀ , s1) 9,10 (H ₇ , d)	10,30 [CHO(9)]	J ₇₋₈ = 9 J ₈₋₁₀ = 2	1090 (1): ClO ₄ 1640 1690 1720 1730	
7e	78	230 (acétonitrile-éther)	(b)	3,20	3,40 3,70 9,10 (H ₇ , d)	7,95 (H ₈ , dd) 8,60 (H ₁₀ , d) 9,10 (H ₇ , d)	2,80 [COCH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1070-1100: ClO ₄ 1670 1700 1725	
7f	78	241 (acétonitrile-éther)	(b)	3,25	3,40 3,70 9,20 (H ₇ , d)	7,95 (H ₈ , dd) 8,45 (H ₁₀ , d) 9,20 (H ₇ , d)	1,45 (CH ₃ , t) 4,50 (CH ₂ , q)	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1095 (1): ClO ₄ 1650 1680 1730	
7g	69	> 280 (acétonitrile-éther)	(a + b)	3,25	3,40 3,70 9,25 (H ₇ , d)	8,00 (H ₈ , dd) 8,85 (H ₁₀ , d) 9,25 (H ₇ , d)		J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1090 (1): ClO ₄ 1650 1690 1730 2220: C≡N	

Tableau III

Composé formé	Rdt %	F° décomp (solvant)	solvant rmn	N-CH ₃ (1 et 3)	CH	rmn	R ₁ , R ₂ ou R ₃	Couplage (Hz)	ir
9a	85	258-260 (méthanol)	(a)	3,45 3,70	7,20 à 7,50 (H ₈ , m) 7,55 à 7,80 (H ₁₀ , m) 7,90 à 8,20 (H ₉ , m) 9,25 (H ₇ , d)			J ₇₋₈ = 7	1640 1680 1740 } C=N C=O
9b	95	>280 (DMSO)	(c)	3,65 3,90	7,65 (H ₈ , dd) 7,95 (H ₁₀ , s) 9,25 (H ₇ , d)	2,80 [CH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 9 J ₈₋₁₀ = 1,5	1640 1680 1740 } C=N C=O	
9c	92	>280 (DMSO)	(c)	3,65 3,90	8,10 (H ₉ , s1) 8,90 (H ₇ , s1)	2,60 } [CH ₃ (8 et 10)] 2,75 }		1645 1690 1740 } C=N C=O	
9d	90	>280 (méthanol-eau)	(a + c)	3,60 3,95	7,80 (H ₈ , dd) 8,35 (H ₁₀ , s1) 9,40 (H ₇ , d)	10,35 [CHO(9)]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 1,5	1650 1680 1710 1740 } C=N C=O	
9e	98	279 (DMSO)	(a + c)	3,50 3,85	7,80 (H ₈ , dd) 8,30 (H ₁₀ , d) 9,25 (H ₇ , d)	2,90 [COCH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 9 J ₈₋₁₀ = 2	1640 1685 1740 } C=N C=O	
9f	95	252-254 (propanol-2-eau)	(a)	3,50 3,75	7,65 (H ₈ , dd) 8,20 (H ₁₀ , d) 9,25 (H ₇ , d)	1,50 (CH ₃ , t) 4,55 (CH ₂ , q)	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 1,5	1660 1680 1730 1750 } C=N C=O	
9g	95	>280 (acide acétique)	(c)	3,65 3,95	7,55 (H ₈ , dd) 8,25 (H ₁₀ , s1) 9,35 (H ₇ , d)		J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1660 1690 1750 } C=N C=O 2220: C≡N	

Tableau IV

Composé formé	Rdt %	F° décomp (solvant)	solvant rmn	N-CH ₃ (1 et 3)	CH	rmn	R ₁ , R ₂ ou R ₃	Couplage (Hz)	ir
11a	90	>280 (DMSO)	(c)	3,85 3,95	7,70 à 8,00 (H ₈ , m) 8,00 à 8,30 (H ₁₀ , m) 8,30 à 8,70 (H ₉ , m) 9,85 (H ₇ , d)			J ₇₋₈ = 8	1635 1670 1720 } C=N C=O
11b	96	246-248 (acide acétique)	(c)	3,80 3,90	7,70 (H ₈ , dd) 7,95 (H ₁₀ , s1) 9,70 (H ₇ , d)	2,80 [CH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1665 1710 } C=N C=O	
11c	98	274 (propanol-2)	(c)	3,85 4,00	8,30 (H ₉ , s1) 9,55 (H ₇ , s1)	2,70 } [(CH ₃ (8 et 10)] 2,85 }		1640 1670 1720 } C=N C=O	
11e	81	>280 (digestion dans éthanol)	(c)	3,85 3,95	8,15 (H ₈ , dd) 8,55 (H ₁₀ , s1) 9,90 (H ₇ , d)	2,95 [COCH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1660 1700 1715 } C=N C=O	
11f	93	262-264 (acide acétique)	(c)	3,80 3,90	8,20 (H ₈ , dd) 8,65 (H ₁₀ , d) 9,85 (H ₇ , d)	1,55 (CH ₃ , t) 4,65 (CH ₂ , q)	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 3	1640 1665 1720 1735 } C=N C=O	
13	95	>280 (DMSO)	(b)	3,25 3,50	7,90 (H ₈ , dd) 7,55 (H ₁₀ , s) 10,10 (H ₇ , d)	10,50 (NH ₂)	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1635 1660 1700 } C=N C=O 3200 3340 } NH ₂	

Tableau V

Composé formé	Rdt %	F° décomp (solvant)	solvant rmn	N-CH ₃ (1 et 3)	CH	rmn	NH	R ₁ , R ₂ ou R ₃	Couplage (Hz)	ir
14a	79	242-244 (propanol-2-eau: 95/5)	(a)	3,40 3,60	7,00 à 7,30 (H ₈ , m) 7,30 à 7,55 (H ₁₀ , m) 7,70 à 8,00 (H ₉ , m) 9,45 (H ₇ , d1)		10,10		J ₇₋₈ = 9	1630 1675 1705 1725 3260: NH
14b	95	262-264 (propanol-2-eau: 60/40)	(c)	3,65 3,90	7,60 (H ₈ , d1) 7,90 (H ₁₀ , s1) 8,75 (H ₇ , d)		2,75 [CH ₃ (9)]		J ₇₋₈ = 8	1650 1700 1740 3280: NH
14c	89	270 (propanol-2-eau: 80/20)	(c)	3,60 3,90	8,10 (H ₉ , s1) 8,45 (H ₇ , s1)		2,65 2,80 } [CH ₃ (8et10)]			1640 1665 1710 1740 3270: NH
14e	90	258-260 (digestion dans le propanol-2)	(c)	3,65 3,95	8,10 (H ₈ , dd) 8,55 (H ₁₀ , d) 8,95 (H ₇ , d)		2,95 [COCH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 9 J ₈₋₁₀ = 2		1640 1665 1700 3260: NH
14f	96	226-228 (propanol-2)	(a + c)	3,55 3,85	8,15 (H ₈ , dd) 8,60 (H ₁₀ , d) 8,90 (H ₇ , d)		1,55 (CH ₃ , t) 4,65 (CH ₂ , q)	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2		1645 1665 1710 1730 3270: NH
14g	97	>280 (DMSO)	(c)	3,65 3,95	7,80 (H ₈ , dd) 8,45 (H ₁₀ , d) 9,00 (H ₇ , d)			J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2		1645 1665 1710 1745 2230: C≡N 3230: NH

(tableau IV) et **12** (tableau IX). Dans les mêmes conditions, le perchlorate du dérivé cyané **7g** conduit au thioamide **13** (tableau IV).

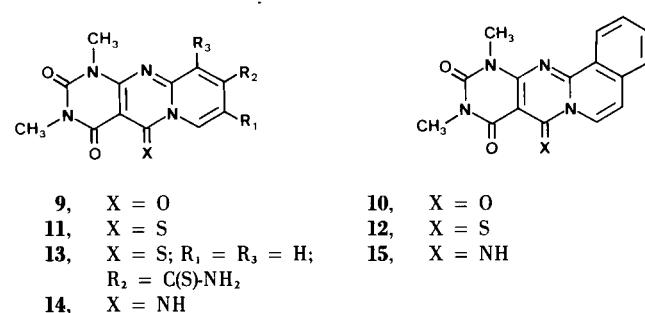
L'aminolyse des perchlorates de pyrimidopyrimidinium est effectuée par l'ammoniaque concentrée ou par une solution aqueuse d'acétate d'ammonium. Nous avons ainsi formé les imino-5 pyrimidopyrimidines diones-2,4 **14a**, **14b**, **14c**, **14e**, **14f**, **14g** (tableau V) et **15** (tableau IX).

Les mêmes perchlorates se prêtent aisément à bon nombre d'autres transformations comparables, comme l'illustrent les quelques exemples ci-après.

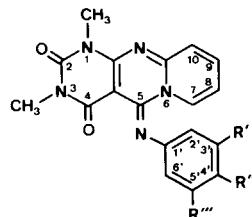
On élabore ainsi les imines diversement substituées **16** à **21** en opposant le perchlorate **7a** respectivement à l'aniline, à la méthyl-4 aniline, à la méthoxy-4 aniline, à la triméthoxy-3,4,5 aniline, à la méthylénedioxy-3,4 aniline et à l'acétyl-4 aniline dans le chloroforme ou dans le dichlorométhane (tableau VI).

L'oxime **22** et son éther méthylique **23** sont obtenus en traitant ce perchlorate **7a**, en milieu aqueux, par les chlorhydrates d'hydroxylamine et de méthoxylamine en présence de bicarbonate de potassium (tableau VII).

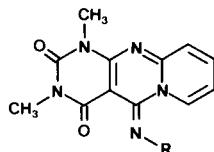
Les hydrazones **24**, **25** et **26**, la semicarbazone **27** et la thiosemicarbazone **28** sont formées par action des réactifs appropriés, dans les conditions usuelles (tableau VII).



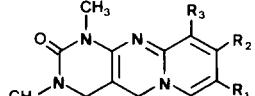
Enfin, les perchlorates **7a** à **7f** et **8** sont facilement transformés par le borohydrure de potassium en, respectivement, 1*H*,3*H*,5*H* diméthyl-1,3 pyrido[1',2':1,2]pyrimido[4,5-*d*]pyrimidine diones-2,4 de type **29** (tableau VIII) et 8*H*,10*H*,12*H* diméthyl-1,3 pyrimido[4',5':4,5]pyr-



- 16, R' = R'' = R''' = H
 17, R' = R''' = H; R'' = CH₃
 18, R' = R''' = H; R'' = OCH₃
 19, R' = R''' = OCH₃
 20, R' - R'' = O-CH₂-O;
 R''' = H
 21, R' = R''' = H; R'' = COCH₃



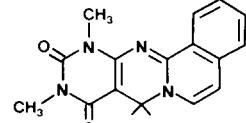
- 22, R = OH
 23, R = OCH₃
 24, R = NH₂
 25, R = NH-C₆H₅
 26, R = NH-CO₂C₆H₅
 27, R = NH-CO-NH₂
 28, R = NH-CS-NH₂



29

$$31, R_1 = R_3 = H; R_2 = \text{CH}_2\text{OH}$$

$$32, R_1 = R_3 = H; R_2 = \text{CHOH-CH}_3$$



30

imido[1,2-c]isoquinoléine dione-9,11 **30** (tableau IX). Dans le cas de composés **7d**, **7e** et **7f**, cette transformation peut être accompagnée, selon les conditions expérimentales, de la réduction de la fonction carbonylée sur l'homocycle. On obtient ainsi l'alcool **31** à partir de l'aldéhyde **7d** ou de l'ester **7f** et son homologue **32** à partir de la cétone **7e**.

Jusqu'à présent, le système pyrimidopyrimidinique décrit ici restait fort peu connu, en dépit de l'intérêt biologique qu'il ne devrait pas manquer de présenter du fait de sa partanté avec diverses structures hétérocycliques polyazotées douées, en particulier, de propriétés cytostatiques et antiallergiques. Il ressort du présent travail qu'un tel système peut être édifié de façon commode et qu'il est susceptible d'un grand nombre de transformations. Nous montrerons ultérieurement qu'il en est de même d'un certain nombre de systèmes analogues qui peuvent être formés notamment par condensation de composés du type **3** avec d'autres hétérocycles azotés que la pyridine.

Tableau VI

Composé formé	Rdt %	F° décomp (solvant)	solvant rmn	N-CH ₃ (1 et 3)	rmn CH	R', R'' ou R'''	Couplage (Hz)	ir
16	82	202-204 (propanol-2)	(a)	3,15 3,60	6,75 à 8,00 (H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , H _{2'} , H _{3'} , H _{4'} , H _{5'} , H _{6'} , massif) 9,05 (H ₇ , dd)		J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1650 1680 1700 1710 } C=N C=O
17	79	228-230 (propanol-2)	(a)	3,15 3,65	6,70 à 7,25 (H ₈ , H _{2'} , H _{3'} , H _{5'} , H _{6'} , massif) 7,25 à 7,55 (H ₁₀ , m) 7,60 à 7,95 (H ₉ , m) 9,50 (H ₇ , dd)	2,30 [CH ₃ (4')]	J ₇₋₈ = 9 J _{2'-3',5'-6'} = 10	1640 1660 1705 } C=N C=O
18	95	208-210 (propanol-2)	(a)	3,20 3,70	6,90 (H _{2'} , H _{3'} , H _{5'} , H _{6'} , s) 6,75 à 7,25 (H ₈ , m) 7,30 à 7,60 (H ₁₀ , m) 7,60 à 8,00 (H ₉ , m) 9,50 (H ₇ , dd)	3,85 [OCH ₃ (4')]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1640 1665 1710 } C=N C=O
19	90	248-250 (propanol-2-eau: 95/5)	(a)	3,25 3,70	6,25 (H _{2'} , H _{5'} , s) 6,95 à 7,25 (H ₈ , m) 7,30 à 7,60 (H ₁₀ , m) 7,60 à 8,00 (H ₉ , m) 9,50 (H ₇ , dd)	3,80 [OCH ₃ (3',5')] 3,85 [OCH ₃ (4')]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1640 1650 1665 1710 } C=N C=O
20	91	268-270 (DMSO)	(a)	3,20 3,65	6,25 à 6,80 (H _{2'} , H _{5'} , H _{6'} , m) 6,85 à 7,20 (H ₈ , m) 7,20 à 7,55 (H ₁₀ , m) 7,65 à 7,95 (H ₉ , m) 9,40 (H ₇ , dd)	5,95 [O-CH ₂ -O, s]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1640 1660 1710 } C=N C=O
21	95	252-254 (propanol-2)	(a)	3,20 3,70	6,80 à 8,15 (H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , et 3H arom, massif) 9,55 (H ₇ , d)	2,60 [COCH ₃ (4')]	J ₇₋₈ = 8 J _{2'-3',5'-6'} = 10	1660 1680 1715 } C=N C=O

Tableau VII

Composé formé	Rdt %	F° décomp (solvant)	solvant rmn	N-CH ₃ (1 et 3)	CH	rmn	R	Couplage (Hz)	ir
22	83	250-252 (propanol-2-eau: 50/50)	(a)	3,45 3,60	6,90 à 7,45 (H ₈ , H ₁₀ , m) 7,65 à 8,05 (H ₉ , m) 9,05 (H ₇ , d)		11,50 (OH, s)	J ₇₋₈ = 8	1640 } C=N 1700 } C=O 1720 } 3400: OH
23	90	228-230 (propanol-2-eau: 5/95)	(a)	3,45 3,60	6,95 à 7,95 (H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , m) 8,65 (H ₇ , dl)	4,05 (OCH ₃)	J ₇₋₈ = 8	1640 } C=N 1670 } C=O 1700 }	
24	92	260 (propanol-2-eau: 95/5)	(a + c)	3,50 3,75	7,30 à 8,30 (H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , m) 9,45 (H ₇ , dl)		J ₇₋₈ = 8	1650 } C=N 1680 } C=O 3380 } NH ₂ 3450 }	
25	92	258-260 (butanone)	(b)	3,45 3,55	6,80 à 7,90 (H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , 5H arom, massif) 8,95 (H ₇ , dl)	10,05 (NH)	J ₇₋₈ = 8	1645 } C=N 1690 } C=O 3400: NH	
26	81	240-242 (propanol-2)	(a)	3,50 3,65	6,90 à 7,40 (H ₈ , H ₁₀ , m) 7,60 à 7,90 (H ₉ , m) 9,20 (H ₇ , dl)	1,35 (CH ₃ , t) 4,30 (CH ₂ , q) 11,15 (NH)	J ₇₋₈ = 8	1635 } C=N 1660 } C=O 1705 } 1740 } 3400: NH	
27	92	> 280 (DMSO)	(c)	3,70 4,00	7,70 à 8,65 (H ₈ , H ₉ , H ₁₀ , massif) 9,40 (H ₇ , dl)		J ₇₋₈ = 8	1650 } C=N 1690 } C=O	
28	89	260-262 (DMSO)	(c)	3,60 (s)	7,30 à 7,80 (H ₈ , H ₁₀ , m) 8,30 à 8,70 (H ₉ , H ₇ , m)			1645 } C=N 1700 } C=O	

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les composés obtenus ont été caractérisés par leurs spectres rmn et ir. Leurs poids moléculaires ont été vérifiés systématiquement par spectrométrie de masse. Leur pureté a été confirmée par analyse centésimale (tableau X).

Les spectres de rmn ont été déterminés à 60 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en ppm, en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne, avec analyse du premier ordre: s = singulett, sl = singulett large, d = doublet, dl = doublet large, dd = doublet de doublet, q = quadruplet, m = multiplet. Solvants: (a) deutériochloroforme, (b) deutériodiméthylsulfoxyde, (c) acide deutériotrifluoroacétique.

Les spectres ir (4) ont été réalisés en phase solide (pastille de bromure de potassium). Les nombres d'onde (ν) sont exprimés en cm^{-1} (l = large).

Les masses moléculaires ont été évaluées par spectrométrie de masse sous impact électronique (70 eV). Elles correspondent toutes à la théorie.

Les points de fusion, non corrigés, ont été relevés sur un banc Kofler. Dans certains cas où ils étaient particulièrement difficiles à estimer, ils doivent être considérés seulement comme indicatifs d'une zone de décomposition.

Technique générale de synthèse des pyrimidopyrimidines 5 (tableau I) et 6 (tableau IX).

On ajoute, en une seule fois, à 0,05 mole de chlorure d'amide 3, 0,2 mole de pyridine substituée ou non ou d'isoquinoléine. Il se produit un échauffement plus ou moins important selon les cas. On obtient ainsi une solution ou une suspension visqueuse qui est triturée pendant 15 à 20

minutes. Après prise en masse, on ajoute du chlorure de méthylène et achève la réaction en chauffant vers 40°, au bain-marie, pendant 30 minutes. Le solvant est évaporé et le résidu est traité par l'eau. L'insoluble constitué par une première fraction de pyrimidopyrimidine est essoré. La phase aqueuse est alcalinisée lentement à pH 8-9 par une solution de bicarbonate de sodium dans le cas de 5a, 5d, 5e, 5f et 6 ou par une solution de carbonate de potassium dans le cas de 5b, 5c et 5g. Une seconde fraction du produit cherché peut ainsi précipiter. Les pyrimidopyrimidines isolées sont recristallisées dans les solvants appropriés qui sont indiqués sur les tableaux I et IX.

Perchlorates de pyrimidopyrimidinium 7 (tableau II) et 8 (tableau IX).

A une solution de 0,04 mole de pyrimidopyrimidine 5 ou 6 dans du dichlorométhane, on ajoute à 20° et par petites fractions, 0,05 mole de perchlorate de trityle (3) fraîchement préparé. On chauffe, au reflux, pendant 1 heure, laisse refroidir et essore le précipité qui est rapidement lavé à l'eau froide puis séché. Pour isoler les sels 7b, 7d et 7f, il est préférable d'évaporer sous pression réduite le solvant et de reprendre le résidu dans très peu d'acétone. L'insoluble est essoré, lavé et séché.

La pureté de ces perchlorates est suffisante. Ils ont donc été utilisés, lors des transformations décrites ci-après, sans être recristallisés.

Triones 9 (tableau III) et 10 (tableau IX).

Une suspension de 0,02 mole de perchlorate dans 80 ml de méthanol et 20 ml d'eau est chauffée, au reflux, pendant 3 heures. Selon les cas, les triones précipitent dès qu'elles sont formées, à chaud ou seulement après refroidissement.

Tableau VIII

Composé formé	Rdt %	F° décomp (solvant)	solvant rmn	N-(CH ₃) ₂ (1 et 3)	CH ₂ (5)	CH	rmn	R ₁ , R ₂ ou R ₃	Couplage (Hz)	ir
29a	97	270 (méthanol-eau)	(c)	3,50 3,70	5,60 (s) 8,20 à 8,60 (H ₇ , H ₉ , massif)	7,50 à 7,80 (H ₈ , H ₁₀ , m)				1640 } C=N 1680 } C=O
29b	96	280 (propanol-2-eau: 95/5)	(a + c)	3,50 3,75	5,45 (s) 8,05 (H ₇ , d)	7,30 à 7,65 (H ₈ , H ₁₀ , m)		2,60 [CH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 8	1635 } C=N 1690 } C=O
29c	90	> 280 (propanol-2-eau: 80/20)	(c)	3,55 3,80	5,60 (s) 8,20 (H ₇ , s1)	8,10 (H ₉ , s1)		2,55 } [CH ₃ (8 et 10)] 2,65 }		1635 } C=N 1690 } C=O
29e	75	> 280 (propanol-2-eau: 70/30)	(a + c)	3,60 3,85	5,70 (s) 8,35 (H ₁₀ , d) 8,55 (H ₇ , d)	8,10 (H ₈ , dd)		2,85 [COCH ₃ (9)]	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1640 } C=N 1695 } C=O
29f	82	260-262 (propanol-2)	(c)	3,55 3,95	5,70 (s)	8,00 à 8,60 (H ₇ , H ₈ , H ₁₀ , massif)	1,50 (CH ₃ , t) 4,60 (CH ₂ , q)			1655 } C=N 1695 } C=O 1730
31	80 (a) 95 (b)	> 280 (propanol-2-eau: 95/5)	(c)	3,55 3,80	5,60 (s) 8,00 (H ₁₀ , s1) 8,30 (H ₇ , d)	7,70 (H ₈ , d1) 8,00 (H ₁₀ , s1)		5,20 [CH ₂ OH (9)]	J ₇₋₈ = 8	1650 } C=N 1690 } C=O 3300: OH
32	73	228-230 (propanol-2)	(c)	3,55 3,80	5,55 (s) 7,95 (H ₁₀ , s1) 8,25 (H ₇ , d)	7,65 (H ₈ , dd) 7,95 (H ₁₀ , s1)		1,70 (CH ₃ , d) 5,30 (CH, q)	J ₇₋₈ = 8 J ₈₋₁₀ = 2	1650 } C=N 1680 } C=O 3450: OH

(a) Rendement en alcool obtenu à partir de la réduction de 7d. (b) Rendement en alcool obtenu à partir de la réduction de 7f.

Tableau IX

composé formé	Rdt %	F° décomp (solvant)	solvant rmn	N-(CH ₃) ₂ (8)	N-CH ₃ (10 et 12)	CH ₂ (8)	rmn	CH	Couplage (Hz)	ir
6	88	246-248 (méthanol)	(a)	3,00	3,30 (s)			5,45 (H _{13a} , s) 5,85 (H ₅ , d) 6,20 (H ₆ , d) 7,00 à 7,40 (H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₄ , massif)		1650 } C=N 1695 } C=O
8	95	> 280 (acétonitrile)	(b)	3,25	3,40			8,05 (H ₅ , d) 7,95 à 8,35 (H ₁ , H ₂ , H ₃ , massif) 8,65 (H ₆ , d) 9,15 (H ₄ , d1)	J ₅₋₆ = 8	1050-1100: ClO ₄ ⁻ 1640 } C=N 1670 } C=O 1725
10	93	> 280 (acide acétique)	(a + c)		3,70 4,10			7,75 (H ₅ , d) 8,00 à 8,30 (H ₁ , H ₂ , H ₃ , m) 8,95 (H ₆ , d) 9,25 (H ₄ , d1)	J ₅₋₆ = 8	1640 } C=N 1680 } C=O 1740
12	98	> 280 (DMSO)	(c)		3,90 4,20			7,95 à 8,40 (H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₅ , m) 9,30 à 9,80 (H ₄ , H ₆ , m)		1640 } C=N 1675 } C=O 1710
15	96	> 280 (DMSO)	(c)		3,70 4,10			7,90 à 8,50 (H ₁ , H ₂ , H ₃ , H ₅ , H ₆ , m) 9,30 (H ₄ , d1)		1650 } C=N 1705 } C=O 1740 3260: NH
30	93	> 280 (acide acétique)	(c)		3,60 3,95	5,70 (s)		7,90 à 8,80 (6H arom, massif)		1650 } C=N 1690 } C=O

Tableau X continued

Tableau X

Composés Formule brute	Analyses						Analyses						
	Calculé %			Trouvé %			Composés Formule brute			C	H	N	O
	C	H	Cl	N	O	S	12	C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	59,25	3,70	17,28	9,87	
5a C ₁₄ H ₁₇ N ₅ O ₂	58,53	5,92		24,39	11,14		13	C ₁₃ H ₁₁ N ₅ O ₂ S ₂	59,00	3,60	17,46	9,93	
	58,09	5,75		24,45	11,53				46,84	3,30	21,02	19,21	
	59,80	6,31		23,25	10,63		14a	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₂	46,98	3,31	20,54	18,73	
5b C ₁₅ H ₁₉ N ₅ O ₂	59,56	6,16		23,15	10,84		14b	C ₁₃ H ₁₃ N ₅ O ₂	56,03	4,28	27,23	12,45	
	60,95	6,66		22,22	10,15				56,30	4,25	26,73	12,73	
5c C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₂	60,72	6,60		22,20	10,24		14c	C ₁₄ H ₁₅ N ₅ O ₂	57,56	4,79	25,83		
	57,14	5,39		22,22	15,23				57,17	4,90	25,44		
5d C ₁₅ H ₁₇ N ₅ O ₃	56,97	5,34		22,04	15,58		14e	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₃	58,94	5,26	24,56		
	58,35	5,77		21,27					58,58	5,18	24,26		
5e C ₁₆ H ₁₉ N ₅ O ₃	57,95	5,85		20,89			14f	C ₁₅ H ₁₅ N ₅ O ₄	56,18	4,34	23,41		
	56,82	5,84		19,49	17,82				56,39	4,27	23,17		
5f C ₁₇ H ₂₁ N ₅ O ₄	56,95	5,84		19,40	17,76		14g	C ₁₃ H ₁₀ N ₆ O ₂	54,71	4,55	21,27		
	57,69	5,12		26,92					54,39	4,46	21,40		
5g C ₁₅ H ₁₆ N ₆ O ₂	57,35	5,21		26,78			15	C ₁₆ H ₁₃ N ₅ O ₂	55,31	3,54	29,78		
	64,09	5,63		20,77	9,49				55,59	3,62	29,52		
6 C ₁₈ H ₁₉ N ₅ O ₂	64,31	5,62		20,36	9,90		16	C ₁₈ H ₁₅ N ₅ O ₂	62,54	4,23	22,80	10,42	
	43,57	4,15	9,20	18,15	24,90				62,30	4,18	22,76	10,75	
7a C ₁₄ H ₁₆ CIN ₅ O ₆	43,32	4,17	9,37	17,96	24,82		17	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₂	64,86	4,50	21,02	9,60	
	45,05	4,50	8,88	17,52					64,31	4,35	20,90	10,00	
7b C ₁₅ H ₁₈ CIN ₅ O ₆	45,23	4,55	8,95	17,77			18	C ₁₉ H ₁₇ N ₅ O ₃	65,70	4,89	20,17		
	46,43	4,83	8,58	16,92					65,91	4,89	20,29		
7c C ₁₆ H ₂₀ CIN ₅ O ₆	46,36	4,82	8,98	16,55			19	C ₂₁ H ₂₁ N ₅ O ₅	62,80	4,68	19,28		
	43,53	3,86	8,58	16,92					62,43	4,77	18,92		
7d C ₁₅ H ₁₆ CIN ₅ O ₇	43,19	3,93	8,87	17,21			20	C ₁₉ H ₁₅ N ₅ O ₄	59,57	4,96	16,54	18,91	
	44,91	4,21	8,30	16,37					59,70	4,96	16,24	18,73	
7e C ₁₆ H ₁₈ CIN ₅ O ₇	45,27	4,28	8,52	16,58			21	C ₂₀ H ₁₇ N ₅ O ₃	60,47	3,97	18,56		
	44,59	4,37	7,75	15,30					60,76	4,03	18,77		
7f C ₁₇ H ₂₀ CIN ₅ O ₈	44,32	4,40	7,94	15,01			22	C ₁₂ H ₁₁ N ₅ O ₃	64,00	4,53	18,66		
	43,84	3,65	8,64	20,46					63,75	4,72	18,39		
7g C ₁₅ H ₁₅ CIN ₆ O ₆	43,49	3,48	8,97	20,09			23	C ₁₅ H ₁₃ N ₅ O ₃	52,74	4,02	25,64		
	49,59	4,13	8,15	16,07	22,04				52,91	3,95	25,77		
8 C ₁₈ H ₁₈ CIN ₅ O ₆	49,71	4,11	8,05	16,12	21,72		24	C ₁₂ H ₁₂ N ₆ O ₂	54,35	4,52	24,39		
	55,81	3,87		21,70					54,19	4,57	24,22		
9a C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₃	55,44	3,97		21,21			25	C ₁₈ H ₁₆ N ₆ O ₂	52,94	4,41	30,88		
	57,35	4,41		20,58					53,27	4,28	30,62		
9b C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃	56,95	4,43		20,38			26	C ₁₅ H ₁₆ N ₆ O ₄	62,06	4,59	24,13		
	55,26	5,26		18,42					61,82	4,60	23,75		
9c C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₄ ,H ₂ O	55,44	5,23		18,54			27	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₃	52,32	4,65	24,41		
	54,54	3,49		19,58					52,04	4,64	24,56		
9d C ₁₃ H ₁₀ N ₄ O ₄	54,14	3,75		19,10			28	C ₁₃ H ₁₅ N ₇ O ₃ ,H ₂ O	49,52	4,12	31,11		
	56,00	4,00		18,66					49,27	4,15	31,36		
9e C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₄	55,71	4,27		18,70			29a	C ₁₂ H ₁₂ N ₄ O ₂	44,69	4,29	28,08	13,75	
	54,54	4,24		16,96	24,24				44,99	4,13	28,22	13,12	
9f C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₅	54,31	4,12		17,05	24,53		29b	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₂	59,01	4,91	22,95	13,11	
	55,12	3,18		24,73					59,32	4,67	23,00	13,21	
9g C ₁₃ H ₉ N ₅ O ₃	54,75	3,08		24,54			29c	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₂	60,46	5,42	21,70	12,40	
	62,33	3,89		18,18					60,32	5,31	21,87	12,65	
10 C ₁₆ H ₁₂ N ₄ O ₃	62,24	3,96		18,28			29e	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₃	61,76	5,88	20,58	11,76	
	52,55	3,64		20,43	11,67	11,67			61,92	5,69	20,75	11,94	
11a C ₁₂ H ₁₀ N ₄ O ₂ S	52,78	3,45		20,41	11,76	11,69	29f	C ₁₅ H ₁₆ N ₄ O ₄	58,74	4,89	19,58	16,78	
	54,16	4,16		19,44		11,11			58,62	4,78	19,70	17,01	
11b C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	53,77	4,24		19,22		11,34			56,96	5,06	17,72		
	55,62	4,63		18,54		10,59	30	C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂	56,77	5,18	17,48		
11c C ₁₄ H ₁₄ N ₄ O ₂ S	55,89	4,48		18,51		10,71			65,30	4,76	19,04	10,88	
	53,16	3,79		17,72		10,12	31	C ₁₃ H ₁₄ N ₄ O ₃	65,54	4,71	19,32	10,79	
11e C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O ₂ S	52,87	3,68		17,81		10,34			56,93	5,10	20,43		
	52,02	4,04		16,18		9,24	32	C ₁₄ H ₁₆ N ₄ O ₃	57,02	5,09	20,47		
11f C ₁₅ H ₁₄ N ₄ O ₄ S	51,65	3,90		16,12		9,28			58,33	5,55	19,44		
									58,01	5,72	19,09		

Thiones **11** et **13** (tableau IV) et **12** (tableau IX).

Vingt-cinq ml d'une solution de sulfure d'ammonium à 20% dans l'eau sont ajoutés peu à peu à une suspension de 0,02 mole de perchlorate **7** ou **8** dans 100 ml de méthanol. Le mélange réactionnel est maintenu à 20° pendant 1 heure puis, au reflux, pendant 3 heures. Après refroidissement, les thiones **11**, **12** et **13** sont séparées par filtration. Dans le cas du perchlorate de l'ester **7f**, le méthanol est remplacé par de l'eau pour éviter une transestérification, la réaction étant alors effectuée à 20° pendant 6 heures.

Imines **14** (tableau V) et **15** (tableau IX).

On met en suspension 0,02 mole de perchlorate dans 50 à 100 ml d'ammoniaque à 34% (cas de **7a**, **7b**, **7c** et **8**) ou dans 150 ml d'une solution aqueuse d'acétate d'ammonium à 40% (cas de **7a**, **7e**, **7f** et **7g**). On agite pendant 4 à 5 heures à 20° puis filtre les imines formées.

Imines aryliques **16** à **21** (tableau VI).

Dans 50 ml de dichlorométhane sec, on ajoute successivement 0,005 mole du perchlorate **7a** et 0,011 mole de l'aniline appropriée. La solution est maintenue pendant 2 heures à 20° sous agitation puis chauffée au reflux pendant 3 heures. On laisse refroidir, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. Le résidu visqueux cristallise par Trituration dans de le propanol-2. On poursuit comme d'habitude.

Hydrazones **25** et **26** (tableau VII).

La même méthode et les mêmes proportions de réactifs sont utilisées pour la préparation des composés **25** et **26** à partir, respectivement, de la phénylhydrazine et du carbazate d'éthyle. Toutefois, dans les deux cas, la réaction est effectuée à 20°, pendant 5 heures.

Thiosemicarbazone **28** (tableau VII).

On obtient également, de la même façon que les imines aryliques **16** à **21**, la thiosemicarbazone **28** qui précipite à chaud dans le milieu réactionnel.

Oxime **22** et éther d'oxime **23** (tableau VII).

A 0,005 mole du perchlorate **7a**, dans environ 20 ml d'eau glacée, on ajoute un net excès de chlorhydrate d'hydroxylamine ou de *N*-méthyl hydroxylamine (4 à 5 équivalents) puis, peu à peu, une solution dans très peu d'eau de bicarbonate de potassium (4 à 5 équivalents). Après 5 heures d'agitation à 20°, les composés **22** et **23**, insolubles dans le milieu, sont essorés et recristallisés.

Hydrazone **24** (tableau VII).

Une solution de 0,02 mole d'hydrate d'hydrazine dans le minimum de méthanol est ajoutée à une suspension de 0,005 mole du perchlorate **7a** dans 50 ml de dichlorométhane. On maintient le milieu réactionnel pen-

dant 1 heure à 20° et le chauffe pendant 3 heures au reflux. On élimine ensuite le solvant sous pression réduite et on fait cristalliser le résidu huileux par Trituration dans de l'eau.

Semicarbazone **27** (tableau VII).

Une solution dans le minimum d'eau de 0,011 mole de chlorhydrate de semicarbazide neutralisé par 0,011 mole de bicarbonate de sodium est ajoutée à une solution de 0,005 mole du perchlorate **7a** dans 50 ml d'éthanol. On laisse pendant 1 heure à 20° puis chauffe ensuite pendant 3 heures au reflux. La semicarbazone cristallise par refroidissement.

Transformation des perchlorates **7a** à **7f** et **8** par le borohydrure de potassium en composés **29a** à **29c**, **29e**, **29f**, **31**, **32** (tableau VIII) et **30** (tableau IX).

1. En milieu méthanolique. A une suspension de 0,005 mole de perchlorate dans 50 ml de méthanol, on ajoute par petites fractions, 0,0075 mole de borohydrure de potassium. On maintient sous agitation, à 20°, pendant 3 heures, essore le précipité, le lave à l'eau, le sèche et le recristallise.

Dans le cas du perchlorate de l'aldéhyde **7d**, le produit isolé est l'alcool **31**.

Dans le cas du perchlorate de la cétone **7e**, il n'y a pas de précipitation. La solution obtenue est donc évaporée, le résidu est repris par l'eau puis épuisé au chloroforme. L'élimination du solvant laisse l'alcool **32**. Cependant, lorsqu'on traite ce perchlorate **7e** par 0,005 mole de borohydrure de potassium, il se forme la cétone **29e** qui précipite et qu'on sépare donc par filtration, en évitant toutefois de la laver à l'eau au cours du traitement.

2. En milieu aqueux. Avec 0,005 mole du perchlorate de l'ester **7f** et 0,0075 mole de borohydrure de potassium, dans 50 ml d'eau on obtient l'alcool **31**.

REFERENCES ET NOTES

(1) B. Kokel, C. Lespagnol et H. G. Viehe, *Bull. Soc. Chim. Belges*, **89**, 651 (1980).

(2) B. Kokel, R. Royer, J.-P. Declercq, G. Germain et M. Van Meerssche, *Tetrahedron Letters*, **22**, 449 (1981).

(3) H. J. Dauben, Jr., L. R. Honnen et K. M. Harmon, *J. Org. Chem.*, **25**, 1442 (1960).

(4) Les spectres IR ont été effectués avec la collaboration de Mlle. M.-L. Desvoye.

English Summary.

A convenient one-step synthesis of a pyridopyrimidopyrimidine system by means of the chloride of 1,3-dimethyl-4-amino-5-(*N,N*-dimethyl-iminiumchloromethine)uracil and substituted pyridines is studied and the title compounds are described.