

Gabriel Menichi [1] et Michel Hubert-Habart [1]

Institut Curie, Section de Physique et de Chimie, 11, rue Pierre-et-Marie-Curie,  
75231 Paris Cedex 05, France

Reçu le 8 mars 1982

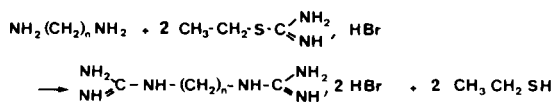
Seules parmi les produits isomères possibles les  $N(2),N'(2')$   $\alpha,\omega$  alcanediylbis(amino-2 pyrimidines) sont formées lorsque des polyméthylènebisguanidines sont condensées avec l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle, la méthyl-3 chromone, la flavone, l'acétylacétaldéhyde diméthylacétal, et l'acétyl-3 éthyl-2 benzofuranne.

*J. Heterocyclic Chem.*, **21**, 209 (1984).

L'obtention de pyrimidines à partir de réactifs *gem*-diaminés et de substrats difonctionnels appropriés tels que les composés  $\beta$ -dicétoniques ou les hétérocycles oxygénés à caractère  $\beta$ -dicétonique masqué (ex: chromones, acyl-3 benzofurannes) est maintenant bien documentée [2,3,4].

Les bisguanidines polyméthyléniques constituent un cas particulier de ces réactifs puisqu'elles peuvent, a priori, mener par réaction avec une  $\beta$ -dicétone dissymétrique par exemple, à six isomères de bispyrimidines pontées par une chaîne polyméthylénique, selon les points d'attachement des extrémités de cette chaîne sur les deux noyaux pyrimidiniques.

Nous avons constaté que la préparation des bispyrimidines recherchées s'effectuait au mieux à partir des bromhydrates des bisguanidines polyméthyléniques dont nous avons utilisé les termes suivants: la propanediylbisguanidine (1), la butanediylbisguanidine (2), l'hexanediylbisguanidine (3), et l'octanediylbisguanidine (4), à l'état de bromhydrates. Ceux-ci sont obtenus de façon satisfaisante à partir des diamines aliphatiques correspondantes et de bromure de *S*-éthylisothiuronium [5,6,7].



1  $n = 3$       3  $n = 6$

2  $n = 4$       4  $n = 8$

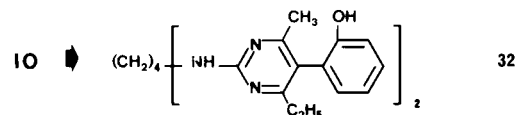
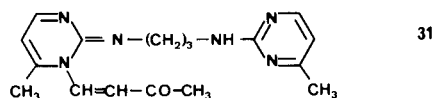
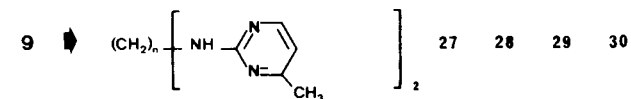
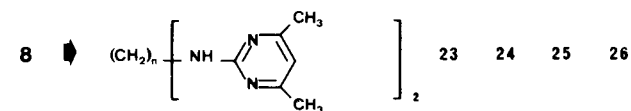
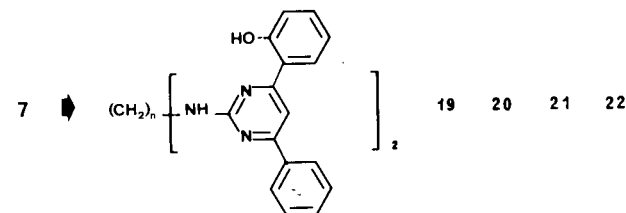
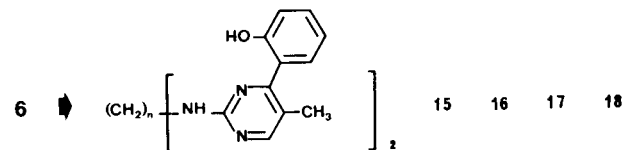
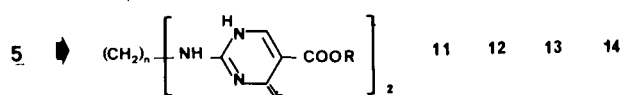
Les substrats que nous avons opposés aux bromhydrates 1 à 4 sont: l'éthoxyméthylènemalonate d'éthyle (5), la méthyl-3 chromone (6), la flavone (7), l'acétone (8), le diméthylacétal de l'acétylacétaldéhyde (9), et l'acétyl-3 éthyl-2 benzofuranne (10). Il ressort de nos observations que les pyrimidines issues de ces réactions sont constituées exclusivement de l'isomère symétrique doublement substitué en 2 par un radical alkylamino (voir Tableau 1), et ceci quelle que soit la technique expérimentale utilisée. En effet, en fonction de la nature de l'agent dicarbonylé, nous avons utilisé trois procédés différents qui prenaient en compte la nature  $\beta$ -dicarbonylée vraie ou camouflée du

réactif ainsi que sa solubilité. Les pyrimidines dérivant de la méthyl-3 chromone (6), de la flavone (7), de l'éthoxy-

TABLEAU 1

Valeurs de n

3    4    6    8



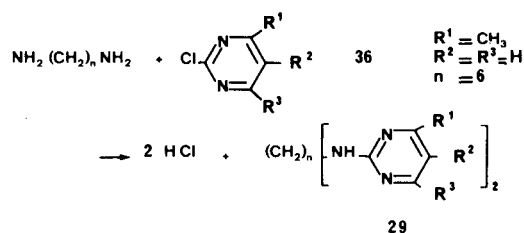
méthylènemalonate d'éthyle (5), et de l'acétyl-3 éthyl-2 benzofuranne (10) ont été obtenues en mettant en présence, au sein de l'éthanol absolu, la bisguanidine polyméthylénique, le réactif  $\beta$ -dicétonique et l'éthylate de sodium préparé préalablement "in situ" (Procédé A). Par contre l'acétylacétone (8) ne réagit pas convenablement dans ces conditions. Il faut l'opposer à la bisguanidine au sein de la pyridine en présence d'une petite quantité de pipéridine pour obtenir un bon rendement (Procédé B). Quant à l'acétylacétaldéhyde diméthylacétal (9), il réagit aisément dans le xylène au reflux avec le bromhydrate de bisguanidine polyméthylénique en présence de carbonate de sodium (Procédé C).

Par souci de recouplement et pour établir l'unicité des structures des méthylpyrimidines obtenues selon ces différentes techniques, nous avons appliqué ces dernières à l'acétylacétaldéhyde diméthylacétal et constaté que nous obtenions bien dans le cas de la réaction avec la triméthylènebisguanidine (1) par exemple, la même bispyrimidine (27). Lors de la réaction en présence d'éthylate de sodium, on a pu isoler accessoirement un composé auquel les spectres de mass et de rmn, ainsi que la composition centésimale, conduisent à attribuer la structure 31.

Les différentes matières premières  $\beta$ -dicétoniques vraies ou masquées 5, 6, 7, 8 et 9 se sont condensées avec toutes les bisguanidines 1 à 4, à l'exception toutefois de l'acétyl-3 éthyl-2 benzofuranne (10) qui n'a réagi de façon satisfaisante qu'avec le bromhydrate de tétraméthylènebisguanidine (4) (Tableau I). L'éthoxyméthylènemalonate

d'éthyle (5) fournit avec la bisguanidine 1 la bispyrimidine dicarboxylée 11 (Tableau I, R = H) et, avec les autres réactifs moins basiques 2, 3, et 4, il donne les composés dicarbéthoxylés correspondants 12, 13 et 14 (Tableau I, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>).

Nous avons aussi envisagé la synthèse des pyrimidines recherchées par condensation de polyméthylènediamines sur les chloro-2 pyrimidines appropriées. Mais l'obtention de ces chloropyrimidines ne s'est révélée satisfaisante que dans le cas de la chloro-2 méthyl-4 pyrimidine (36) obtenue par diazotation [8] que réagit effectivement avec l'hexaméthylènediamine pour donner la bispyrimidine polyméthylénique attendue 29. Par contre l'amino-2 méthyl-5 *o*-hydroxyphényl-4 pyrimidine [2] est restée inactive par diazotation dans différentes conditions réactionnelles. Le dérivé,



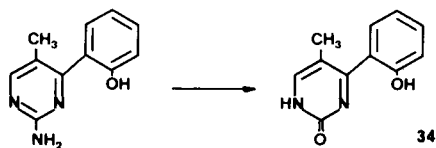
chloré en position 2, attendu n'a même pas pu être obtenu avec certitude par action de l'oxychlorure de phosphore sur l'*o*-hydroxyphényl-4 méthyl-5 oxo-2 dihydro-1,2 pyrimidine 34.

Tableau II

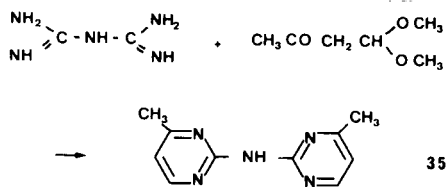
Polyméthylène bispyrimidines	N°	Procédé	Rdt	F	Analyses calculées			Analyses trouvées		
					C	H	N	C	H	N
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-propanediyl-1,3 bis(amino-2 carboxy-5 hydroxy-4 pyrimidine)	11	A	45%	220°	44,6	4,0	24,0	44,5	4,3	23,7
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-butanediyl-1,4 bis(amino-2 carbéthoxy-5 hydroxy-4 pyrimidine)monohydrate	12	A	15%	210-220°	49,3	6,0	19,2	49,5	5,6	19,5
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-hexanediyl-1,6 bis(amino-2 carbéthoxy-5 hydroxy-4 pyrimidine)	13	A	39%	proj 270°	53,6	6,3	18,7	53,5	6,2	18,5
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-octanediyl-1,8 bis(amino-2 carbéthoxy-5 hydroxy-4 pyrimidine)	14	A	39%	> 280°	55,5	6,8	17,6	55,3	6,7	17,5
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-propanediyl-1,3 bis(amino-2 <i>o</i> -hydroxyphényl-4 méthyl-5 pyrimidine)	15	A	43%	174°	67,9	5,9	19,0	67,6	6,0	18,8
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-butanediyl-1,4 bis(amino-2 <i>o</i> -hydroxyphényl-4 méthyl-5 pyrimidine)	16	A	65%	232°	68,4	6,2	18,4	68,3	5,9	18,7
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-hexanediyl-1,6 bis(amino-2 <i>o</i> -hydroxyphényl-4 méthyl-5 pyrimidine)	17	A	77%	146°	69,4	6,7	17,3	69,3	6,7	17,1
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-octanediyl-1,8 bis(amino-2 <i>o</i> -hydroxyphényl-4 méthyl-5 pyrimidine)	18	A	43%	148°	70,3	7,1	16,4	70,1	7,1	16,4
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-propanediyl-1,3 bis(amino-2 <i>o</i> -hydroxyphényl-4 phényl-6 pyrimidine) demi-hydrate	19	A	43%	222°	73,0	5,4	14,6	73,0	5,4	14,5
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-butanediyl-1,4 bis(amino-2 <i>o</i> -hydroxyphényl-4 phényl-6 pyrimidine)	20	A	49%	260°	74,5	5,6	14,5	74,2	5,8	14,4
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-hexanediyl-1,6 bis(amino-3 <i>o</i> -hydroxyphényl-4 phényl-6 pyrimidine)	21	A	51%	190°	75,0	6,0	13,8	74,8	5,9	13,7

Tableau II (suite)

Polyméthylène bispyrimidines	N°	Procédé	Rdt	F	Analyses calculées			Analyses trouvées		
					C	H	N	C	H	N
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-octanediy-1,8 bis(amino-2 <i>o</i> -hydroxyphényl-4 phényl-6 pyrimidine)	22	A	47%	186-187°	75,5	6,3	13,2	75,4	6,3	13,2
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-propanediy-1,3 bis(amino-2 diméthyl-4,6 pyrimidine)	23	B	75%	150°	62,9	7,7	29,4	62,8	7,8	29,2
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-butanediy-1,4 bis(amino-2 diméthyl-4,6 pyrimidine)	24	B	21%	165°	64,0	8,0	28,0	64,3	7,8	28,1
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-hexanediy-1,6 bis(amino-2 diméthyl-4,6 pyrimidine)	25	B	61%	135°	65,8	8,6	25,6	65,6	8,5	25,6
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-octanediy-1,8 bis(amino-2 diméthyl-4,6 pyrimidine)	26	B	84%	120°	67,4	9,0	23,6	67,4	9,1	23,4
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-propanediy-1,3 bis(amino-2 méthyl-4 pyrimidine)	27	C	54%	108°	60,5	7,0	32,5	60,7	7,0	32,1
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-propanediy-1,3 bis(amino-2 méthyl-4 pyrimidine) ¼ hydrate	27	A	47%	108°	59,4	7,1	32,0	59,7	7,1	31,9
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-butanediy-1,4 bis(amino-2 méthyl-4 pyrimidine)	28	C	32%	150°	61,7	7,4	30,9	61,5	7,4	31,0
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-hexanediy-1,6 bis(amino-2 méthyl-4 pyrimidine)	29	C	42%	148°	64,0	8,1	28,0	63,8	8,0	27,8
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-octanediy-1,8 bis(amino-2 méthyl-4 pyrimidine)	30	C	53%	110°	65,8	8,6	25,6	66,0	8,6	25,8
{(méthyl-4 pyrimidinyl-2)amino}-4 butylimino-2 méthyl-4 (oxo-3)butenyl-3 dihydro-1,2 pyrimidine, ¼ hydrate	31	A	4%	133°	61,7	6,9	25,4	61,7	6,8	25,8
<i>N</i> (2), <i>N'</i> (2')-butanediy-1,4 bis(amino-2 éthyl-4 méthyl-6 <i>o</i> -hydroxyphényl-5 pyrimidine)	32	A	45%	224°	70,3	7,1	16,4	69,9	7,1	16,4



Nous avons par ailleurs étudié le cas particulier du biguanide. Seul l'acétylacétaldehyde diméthylacétal (**9**) a réagi de façon souhaitée avec le sulfate de biguanide et fourni avec un bon rendement, l'imino-2,2' bis(méthyl-4 pyrimidine) (**35**), confirmant ainsi les différences de réactivité entre le biguanide et les bisguanidines, et marquant en tout état de cause les limites l'application de ce procédé de synthèse des bispyrimidines en une étape.



Il ressort de nos expériences que les polyméthylènebisguanidines se prêtent à la formation univoque de *N*(2),*N'*(2')alcandiy- $\alpha$ ωbis(amino-2 pyrimidines) diversement substituées. Nous avons pu en isoler une vingtaine d'entre elles, de structure originale, dont les potentialités antitu-

morales sont en cours d'examen au National Cancer Institute (Bethesda, Maryland, USA).

En fait, l'idée d'associer dans une même molécule par l'intermédiaire d'un pont polyméthylénique deux groupes identiques ou différents doués de potentialités thérapeutiques, a déjà été exploitée dans différents domaines de la chimie thérapeutique, notamment dans la recherche d'antitumoraux [10,11,12].

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les chromatographies en couche mince ont été effectuées sur gel de silice Merck F 254 en éluant selon les cas par des mélanges: chlorure de méthylène-méthanol (95:5) et butanol-acide acétique-eau (3:1:1). Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central d'Analyses du CNRS. Les spectres de rmn ont été déterminés à 60 MHz en solution dans le diméthyl-sulfoxyde deutéré, en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Les points de fusion ont été repérés sur un banc Kofler. Les spectres de masse de certains composés ont été mesurés à l'aide d'un appareil CH7 Varian-Mat. Les spectres infrarouge ont été enregistrés avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer 225 après inclusion dans du bromure de potassium.

Préparation des bromhydrates de *N,N'''*-alcandiybisguanidines.

Dans un ballon de 2000 cm<sup>3</sup> bouché, on maintient sous agitation à température ambiante pendant six jours une mole de diamino alcane et une mole de bromure de *S*-éthyl isothiuronium en solution dans 1000 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu (séché sur tamis moléculaire 3 Å). On élimine ensuite complètement le solvant et le mercaptan formé par distillation sous

Tableau III

Spectres de rmn des bispyrimidines obtenues (Solvant: DMSO-d<sub>6</sub>)

Les spectres de rmn des composés dont la structure ne varie que par la longueur de la chaîne polyméthylénique sont très voisins. Aussi nous ne présenterons dans ce tableau que les valeurs extrêmes des intervalles où se situent les pics pour une même série homologue.

Composés	Déplacements chimiques et attributions
Carbéthoxy-5 oxo-4 dihydro-3,4 N(2), N(2')-alcanediylbis (amino-2 pyrimidines) <b>12, 13, 14.</b>	1,2 à 1,3 (t, 3H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1,3 à 1,4 (s, L, $\frac{2n-4}{2}$ H, -C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -C-), 3,3 à 3,4 (s, L, 2H, -C-CH <sub>2</sub> -N), 4,1 à 4,2 (q, 2H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 7,5 à 8 (s L, 1H, -CH <sub>2</sub> -NH-), 8,45 (s, 1H, H-6), 1e NH intracyclique n'apparaît pas
o-hydroxyphényl-4 méthyl-5 N(2),N(2')-alcanediylbis (amino-2 pyrimidines) <b>15, 16, 17, 18.</b>	1,3 à 1,7 (s L, $\frac{2n-4}{2}$ H, -C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -C-), 2,05 à 2,15 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -5), 3,3 à 3,45 (s L, 2H, -C-CH <sub>2</sub> -N-), 6,7 jusqu'à 7,8 (m, 4H, H aromatiques), 8,2 à 8,45 (s, 1H, H-6), 10,5 à 10,6 (s L, 1H, OH), NH est situé dans le massif aromatique.
o-hydroxyphényl-4 phényl-6 N(2),N(2')-alcanediylbis (amino-2 pyrimidines) <b>19, 20, 21, 22.</b>	1,4 (s L, $\frac{2n-4}{2}$ H, -C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -C-), 3,4 (s L, 2H, -C-CH <sub>2</sub> -N-), 6,7 jusqu'à 8,5 (m, 10H, H aromatiques et H-5), 14 à 14,4 (s L, 1H, OH), NH dans le massif aromatique
Diméthyl-4,6 N(2),N(2')-alcanediylbis (amino-2 pyrimidines) <b>23, 24, 25, 26.</b>	1,4 à 1,5 (s L, $\frac{2n-4}{2}$ H, -C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -C-), 2,2 (s, 6H, -CH <sub>3</sub> ), 3,4 (s L, 2H, -C-CH <sub>2</sub> -N-), 6,35 à 6,45 (s L, 1H, H-5), 6,8 à 7 (t, 1H, NH-2)
Méthyl-4 N(2),N(2')-alcanediylbis (amino-2 pyrimidines) <b>27, 28, 29, 30.</b>	1,5 à 1,7 (s L, $\frac{2n-4}{2}$ H, -C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>m</sub> -C-), 2,2 à 2,25 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 3,35 (s L, 2H, -C-CH <sub>2</sub> -N-), 6,35 à 6,5 (d, J = 5 Hz, 1H, H-5), 6,95 à 7 (t, 1H, NH-2), 8,1 à 8,2 (d, J = 5 Hz, 1H, H-6)
Composé <b>31</b>	2,0 (s L, 2H, -C-CH <sub>2</sub> -C-), 2,1 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2,25 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ), 2,4 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3,4 (s L, 2H, -C-CH <sub>2</sub> -NH-), 4,15 (t, 2H, -C-CH <sub>2</sub> -N), 5,8 (d, 1H, J = 14 Hz, -CH=CH-CO-CH <sub>3</sub> ), 6,55 (d, J = 5 Hz, 2H, H-5), 7,1 (s L, 1H, NH-2), 8,2 (d, J = 5 Hz, 2H, H-6), 8,8 (d, J = 14 Hz, 1H, -CH=CH-CO-CH <sub>3</sub> ) Les attributions des pics de rmn des protons éthyléniques ont été faites grâce aux coefficients additifs de Pascual [9]
Ethyl-4 o-hydroxyphényl-5 méthyl-6 N(2),N(2')-alcanediylbis(amino-2 pyrimidine) <b>32</b>	1 (t, 3H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 1,6 (s L, 2H, -C-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -C-), 1,95 (s, 3H, CH <sub>3</sub> -4), 2,25 (q, 2H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 3,35 (s L, 2H, -CH <sub>2</sub> -N-), 6,6 jusqu'à 7,3 (m, 4H, H aromatiques), 9,25 (s L, 1H, OH), NH est situé dans le massif aromatique

Dans ce tableau: m = n - 2, s = singlet, L = Large, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet.

grand vide avec piégeage efficace par l'azote liquide. Le résidu solide obtenu est recristallisé deux fois dans l'éthanol absolu et séché sous vide. On obtient une poudre microcristalline incolore.

Propanediyl-1,3 bisguanidine **1**, (n = 3).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 77%, F = 220°.

Anal. Calculé pour C<sub>5</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>: C, 18,8; N, 26,3; Br, 49,9. Trouvé: C, 19,1; N, 25,9; Br, 49,9.

Butanediyl-1,4 bisguanidine **2**, (n = 4).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 73%, F = 204-205°.

Anal. Calculé pour C<sub>6</sub>H<sub>18</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>: C, 21,6; N, 25,2; Br, 47,8. Trouvé: C, 21,7; N, 24,8; Br, 47,9.

Hexanediyl-1,6 bisguanidine **3**, (n = 6).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 86%, F = 192-193°.

Anal. Calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>22</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>: C, 26,5; N, 23,2; Br, 44,1. Trouvé: C, 26,9; N, 22,8; Br, 44,4.

Octanediyl-1,8 bisguanidine **4**, (n = 8).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 87%, F = 178°.

Anal. Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>26</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>6</sub>: C, 30,8; N, 21,6; Br, 41,0. Trouvé: C, 30,8; N, 21,3; Br, 40,6.

Préparation des bispyrimidines à partir des bisguanidines (voir tableau II). Procédé A.

On maintient au reflux sous agitation pendant 24 heures une solution de 0,1 mole de bromhydrate de polyméthylène bisguanidine, 0,26 mole de composé β-dicarbonylé (éthoxyméthylène malonate d'éthyle, méthyl-3 chromone, flavone, etc...) et 0,6 mole d'éthylate de sodium préalablement préparé dans 100 à 150 cm<sup>3</sup> d'éthanol absolu. Après évaporation totale

du solvant, on reprend le résidu sec par une faible quantité d'eau glacée. On élimine alors l'insoluble et acidifie par l'acide chlorhydrique dilué et froid, puis on neutralise par addition d'une solution saturée d'hydrogène-nocarbonate de sodium. Le précipité qui apparaît est essoré, séché et recristallisé deux fois dans l'éthanol ou la diméthylformamide.

Procédé B.

On maintient au reflux pendant 24 heures une solution de 0,1 mole de bromhydrate de polyméthylène bisguanidine, de 0,26 mole d'acétylacétone et de 6 cm<sup>3</sup> de pipéridine dans 60 cm<sup>3</sup> de pyridine. Après entraînement à la vapeur de la pyridine et refroidissement, on essore le précipité formé et le filtrat est épuisé par du benzène. L'évaporation du benzène laisse un résidu qui est réuni au précipité et recristallisé dans l'éthanol ou dans un mélange de benzène et de pentane.

Procédé C.

On porte au reflux une suspension de 0,1 mole de bromhydrate de polyméthylène bisguanidine, 0,26 mole d'acétylacétaldéhyde diméthylacétal; 0,1 mole de carbonate de sodium et 5 cm<sup>3</sup> d'eau dans 40 cm<sup>3</sup> de xylène. Au bout de deux heures on place sous séparateur de Dean-Stark et continue le reflux pendant 22 heures. Après refroidissement et séparation de la fraction minérale insoluble, on concentre la fraction organique par évaporation sous vide. Le résidu est repris pour cristallisation dans un mélange de benzène et de cyclohexane ou dans l'éthanol aqueux.

Les bispyrimidines obtenues apparaissent sous forme de poudres microcristallines incolores ou ocre pâle. Les spectres de rmn des composés obtenus sont regroupés sur le tableau III.

Condensation de l'acétylacétaldéhyde diméthylacétal avec le bromhydrate de la triméthylène bisguanidine en présence d'éthylate de sodium

dans l'éthanol.

On maintient au reflux de l'éthanol pendant 24 heures une solution de 3,2 g (0,01 mole) de bromhydrate de triméthylène bisguanidine, de 3,43 g (0,026 mole) d'acétylacétaldéhyde diméthylacétal et d'éthylate de sodium (préparé à partir de 0,46 g (0,02 mole) de sodium) dans l'éthanol absolu. On évapore complètement l'éthanol et reprend le résidu par l'acétate d'éthyle. L'insoluble provenant de ce traitement donne une solution aqueuse que l'on épuise par du toluène. Le résidu d'évaporation de cet extrait toluénique est repris par l'acétate d'éthyle et joint à la précédente solution d'acétate d'éthyle. On chromatographie sur colonne de silice en éluant d'abord par l'acétate d'éthyle et on recueille ainsi 1,2 g de *N*(2),*N*(2')-propanediylbis(amino-2 méthyl-4 pyrimidine) (**27**), Rdt = 46%. Si on poursuit la chromatographie par élution avec de l'acétone, on recueille 0,1 g de produit **31** qui cristallise par trituration dans un mélange benzène-cyclohexane (*v/v* = 7/1), produit cristallin jaune, *F* = 133°.

Condensation de la chloro-2 méthyl-4 pyrimidine (**36**) avec l'hexaméthylène diamine.

On maintient au reflux sous réfrigérant ascendant pendant 2,5 heures une solution de 0,26 g (0,002 mole) de chloro-2 méthyl-4 pyrimidine et de 0,12 g (0,001 mole) d'hexaméthylène diamine dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol. Après élimination du solvant, on reprend le résidu par une très faible quantité d'une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium, essore le précipité formé et le rince à l'eau. On recueille ainsi après recristallisation dans l'éthanol 52 mg (soit 17 %) de *N*(2),*N*(2')-hexanedyl-1,6 bis(amino-2 méthyl-4 pyrimidine) (**29**) dont le spectre infrarouge est superposable à celui de même composé obtenu par le procédé C ci-dessus.

Méthyl-5 *o*-hydroxyphényl-4 oxo-2 dihydro-1,2 pyrimidine (**34**).

Ce composé est obtenu par maintien au reflux pendant 5 heures d'amino-2 *o*-hydroxy-phényl-4 méthyl-5 pyrimidine en solution dans un large excès d'acide chlorhydrique concentré (*d* = 1,19). On élimine ensuite complètement le solvant, reprend par l'eau, neutralise par addition d'hydrogencarbonate de sodium, essore et recristallise dans l'eau bouillante: on obtient ainsi une poudre jaune, le rendement à partir de 2 g d'amine est de 1,4 g soit 70%, *F* = 230° instantané.

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C, 65,3; H, 5,0; N, 13,9. Trouvé: C, 65,6; H, 5,0; N, 13,9.

Bis(méthyl-4 pyrimidyl-2) amine (**35**).

Un mélange de 3 g (0,01 mole) de sulfate de biguanide, 3,43 (0,025 mole) de diméthylacétal de l'acétylacétaldéhyde, 1,05 g (0,01 mole) de carbonate de sodium, 5 cm<sup>3</sup> d'eau et 60 cm<sup>3</sup> de xylène, est agité à ébullition pendant 2 heures, puis placé sous séparateur de Dean-Stark. On poursuit alors le reflux pendant 22 heures. Après refroidissement et séparation de l'insoluble, on évapore complètement le solvant et reprend

le résidu par l'éthanol. La solution éthanolique après distillation du solvant laisse un produit qui cristallise dans très peu de diméthylsulfoxyde, rendement 0,45 g soit 22%, *F* = 168°; *rmn* (diméthylsulfoxyde): 2,4 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 7,00 (d, *J*<sub>AB</sub> = 5 Hz, 2H, H-5), 8,6 (d, *J*<sub>AB</sub> = 5 Hz, 2H, H-6), 10,1 (sL, 1H, NH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>N<sub>5</sub>: C, 59,7; H, 5,5; N, 34,8. Trouvé: C, 59,3; H, 5,3; N, 34,5.

Remerciements.

Nous remercions Mesdames N. Morin et A. Mathieu ainsi que Mesdemoiselles G. Flad et M. L. Desvoye pour l'aide qu'elles nous ont apportée dans l'établissement des spectres de masse, de *rmn* et infrarouge.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1] Chercheurs à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). Nous remercions cet organisme pour son appui financier (C.R.L. No 822012).

[2] M. Huber-Habart, K. Takagi et R. Royer, *Bull. Chim. Ther.*, 197 (1967).

[3] K. Takagi et M. Hubert-Habart, *Bull. Soc. Chim. France*, 369 (1977).

[4] D. J. Brown, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds. The Pyrimidines", Interscience Publishers, John Wiley and Sons, New York, 1962, Supplement 1, 1970.

[5] E. Brand, F. C. Brand, C. F. H. Allen et J. W. Gates Jr., in "Organic Synthesis", Coll. Vol. 3, E. C. Horning ed, John Wiley and Sons, New York, 1955, p 440.

[6] E. Strack, *Hoppe-Seiler Z. Physiol. Chem.*, **180**, 198 (1929).

[7] W. G. Bardsley et J. S. Ashford, *Biochem. J.*, **128**, 253 (1972).

[8] D. T. Hurst, *Tetrahedron Letters*, 979 (1970).

[9] C. Pascual, J. Meier et W. Simon, *Helv. Chim. Acta*, **49**, 164 (1966).

[10] M. Miyahara, M. Nakadate, M. Miyahara, I. Suzuki, M. Ishidate Jr et S. Odashima, *Gann*, **68**, 573 (1977).

[11] I. Minami, Y. Kasai et H. Nomura, Takeda Chemical Industries Ltd, Japanese Kokai Tokyo Koho 78,137,971 (1978); *Chem. Abstr.*, **90**, p168612h (1979).

[12] R. M. Fico, T. K. Chen et E. S. Canellakis, *Science*, **198**, 53-56 (7 octobre 1977); T. K. Chen, R. Fico, E. S. Canellakis, *J. Med. Chem.*, **21**, 868 (1978).

English Summary.

*N*(2),*N*(2')- $\alpha\omega$ -Alkandiylbis(2-aminopyrimidines) are the sole products obtained by condensation of several polymethylene bisguanidines on ethyl ethoxymethylenemalonate, 3-methylchromone, flavone, acetylacetone, acetylacetaldehyde dimethylacetal and 3-acetyl-2-ethylbenzofuran.