

F. Dennin, D. Blondeau et H. Sliwa\*

Laboratoire de Chimie Organique, Université des Sciences et Techniques de Lille Flandres Artois,  
F 59655 Villeneuve d'Ascq Cédex France  
Reçu le 14 decembre 1989

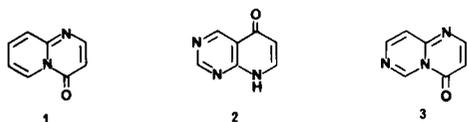
La condensation d' alcoxy-5 amino-4 pyrimidines avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle et avec le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène conduit après cyclisation thermique des intermédiaires énaminoesters résultants aux alcoxy-9 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidines one-4 substituées par un groupe éthoxycarbonyl en 3 dans le premier cas. L'hydrogénolyse des éthers benzyliques correspondants permet d'obtenir de nouveaux phénols hétérocycliques: l'hydroxy-9 pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine one-4 et son dérivé éthoxycarbonylé en 3.

*J. Heterocyclic Chem.*, **27**, 1963 (1990).

### Introduction.

Dans le cadre de nos recherches sur les phénols hétérocycliques nous avons décrit dans une publication précédente [1], la synthèse de l'hydroxy-9 pyrido[1,2-*a*]pyrimidine one-4 et d'un certain nombre de ses dérivés. Nous nous proposons lors de cette étude de relater les résultats obtenus lors de la synthèse de son analogue azoté, l'hydroxy-9 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine one-4 et de certains de ses dérivés. En effet, si les systèmes bicycliques condensés tels que les pyrido[1,2-*a*]pyrimidines one-4 (1) et pyrido[2,3-*b*]pyrimidine one-4 [2] ont été utilisés comme agents antibactériens [2,3] peu d'études ont été consacrées à la synthèse de leurs isostères en série pyrimido[1,2-*a*]pyrimidine one-4 (3) (Schéma 1).

Schéma 1



### Méthode de synthèse envisagée.

Pour préparer les dérivés de l'hétérocycle correspondant porteurs d'une fonction phénol, nous nous sommes proposés d'utiliser la voie de synthèse précédemment employée pour obtenir les alcoxy-9 pyrido[1,2-*a*]pyrimidines one-4 à savoir la réaction de Gould-Jacobs. Celle-ci, qui consiste à condenser une arylamine avec un ester alcoxyméthylènemalonique, doit alors s'effectuer au départ d'une amino-4 pyrimidine substituée en position 5 de manière à obtenir des alcoxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidines one-4 4 et alcoxy-9 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidines one-4 5 (Schéma 2) susceptibles d'être converties ultérieurement en phénols correspondants.

Schéma 2

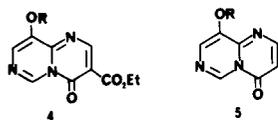
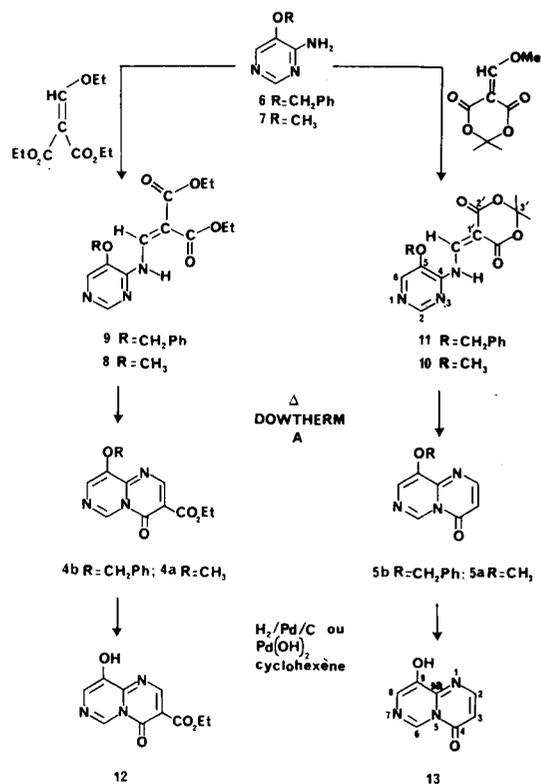


Schéma 3



La première étape de la synthèse des composés 4 et 5 consiste à préparer des amino-4 pyrimidines fonctionnalisées en position 5 par un groupement alcoxy préfigurant la fonction en 9 sur l'hétérocycle final. Ces amino-4 alcoxy-5 pyrimidines ont été préparées selon les méthodes décrites dans la littérature [4,5].

### Résultats et discussion.

Synthèse de l'hydroxy-9 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine one-4 et dérivés.

La synthèse a été réalisée selon le schéma 3, suivant le mode opératoire décrit dans une étude précédente [1], au départ des amino-4 alcoxy-5 pyrimidines 6 et 7. La con-

Tableau 1  
RMN<sup>1</sup>H, Déplacements chimiques ( $\delta$ ) en ppm, référence tétraméthylsilane

Composés	Solvant	H-2	H-6	NH	CH	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	Ph	2CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	J <sub>NH-CH</sub> (Hz)
8	CDCl <sub>3</sub>	s 8,54	s 8,17	d 11,23	d 9,10	s 4,00	—	—	—	2q 4,27 et 4,34	2t 1,33 et 1,36	12,5
9	CDCl <sub>3</sub>	s 8,52	s 8,18	d 11,36	d 8,86	—	s 5,27	m 7,41	—	2q 4,31 et 4,27	t 1,32	12,5
10	CDCl <sub>3</sub>	s 8,58	s 8,13	d 11,55	d 9,38	s 4,03	—	—	s 1,72	—	—	13,2
11	CDCl <sub>3</sub>	s 8,60	s 8,35	d 11,73	d 9,41	—	s 5,30	m 7,43	s 1,74	—	—	12,5

Tableau 2  
RMN<sup>1</sup>H, Déplacements chimiques ( $\delta$ ) en ppm, référence tétraméthylsilane

Composés	Solvant	H-2	H-3	H-6	H-8	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>2</sub> Ph	Ph	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	OH	J <sub>H-2-H-3</sub> (Hz)
4a	CDCl <sub>3</sub>	s 8,04	—	s 9,54	s 8,02	s 4,12	—	—	q 4,43	t 1,39	—	—
4b	CDCl <sub>3</sub>	s 8,06	—	s 9,50	s 7,48	—	s 5,39	m 7,41	q 4,41	t 1,45	—	—
5a	CDCl <sub>3</sub>	d 8,28	d 6,51	s 9,37	s 7,80	s 4,06	—	—	—	—	—	6,50
5b	CDCl <sub>3</sub>	d 8,31	d 6,52	s 9,36	s 7,80	—	s 5,39	m 7,40	—	—	—	6,59
12	DMSO	s 8,83	—	s 9,19	s 8,04	—	—	—	q 4,28	t 1,30	3,7	—
13	DMSO	s 8,29	d 6,46	s 9,09	s 7,85	—	—	—	—	—	4,0	6,37

densation de celles-ci avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle ou le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène conduit respectivement aux composés **8** et **9** ou **10** et **11** avec de bons rendements. La cyclisation de ces derniers dans le Dowtherm A fournit respectivement les composés **4a** et **4b** ou **5a** et **5b**. Les débenzylations ont été effectuées par hydrogénolyse des éthers benzyliques en présence d'hydroxyde de palladium et de cyclohexène au reflux de ce dernier. La méthode classique (pH<sub>2</sub> = 1 Atm, Pd/C) conduit aux mêmes composés **12** et **13** mais avec des rendements inférieurs.

#### Etude structurale.

L'ensemble des structures des ces dérivés a été établi par l'utilisation conjointe des spectroscopies ir, uv, rmn, de la spectrométrie de masse ainsi que par analogie avec les données de la littérature.

Les produits de condensation **8-11** présentent en ir une large bande d'absorption à 3140 cm<sup>-1</sup> caractéristique d'un groupe N-H chelaté traduisant l'existence d'une association par liaison hydrogène avec un groupement carbonyle, ce qui est en faveur d'une structure *s-trans*. En plus des bandes correspondant aux vibrations de cycle à 1500-1600 cm<sup>-1</sup>, la structure de pyrimidine disubstituée est caractérisée par une bande d'absorption à 800 cm<sup>-1</sup>. Les hétérocycles fusionnés présentent, lorsqu'ils comportent le groupe éthoxycarbonyle, deux bandes CO, la première caractéristique de la fonction ester (1740 cm<sup>-1</sup>), la seconde à 1610 cm<sup>-1</sup> correspondant à la fonction carbonyle de l'hétérocycle, valeurs en bon accord avec celles relevées pour des composés comparables [6]. La première disparaît

pour les composés **5a** et **5b**. On ne relève alors qu'une seule bande à 1690 cm<sup>-1</sup>. La libération de la fonction phénol s'accompagne en ir par l'apparition d'une large bande d'absorption située entre 3200-2200 cm<sup>-1</sup>, caractéristique d'une fonction hydroxyle fortement associée par liaison hydrogène intermoléculaire.

Il n'existe pas dans la littérature d'étude rmn concernant aussi bien les produits de condensation du type **10** ou **12** que les produits cyclisés **4** ou **5**. L'analyse spectrale a donc été menée d'une part à l'aide des incréments figurant dans les ouvrages généraux [7,8] et d'autre part par corrélation avec les déplacements chimiques des composés que nous avons précédemment décrits en série pyridinique [1].

L'ensemble de ces résultats apparaît dans les Tableaux 1 et 2 et est en parfait accord avec les structures proposées.

#### Conclusion.

Au cours du présent travail, nous avons réalisé la synthèse de l'hydroxy-9 pyrimido[1,6-a]pyrimidine one-4 et d'un certain nombre de ces dérivés, par condensation d'une alcoxy-5 amino-4 pyrimidine soit avec l'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle, soit avec le méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène. Les composés énaminoesters résultants, soumis à une cyclisation thermique conduisent avec de bons rendements aux composés hétérocycliques pyrimido[1,6-a]pyrimidine one-4 comportant en 9 une fonction alcoxy. L'hydrogénolyse des dérivés benzyloxyés conduit ensuite aux produits présentant une fonction phénol libre. La structure de ces com-

posés a été principalement établie par spectroscopie ir, uv et rmn ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) ainsi que par spectrométrie de masse.

L'extension de cette méthode à la série pyrazino[1,2-a]-pyrimidine est en cours d'étude et sera décrite dans une publication ultérieure.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les températures de fusion sont déterminées à l'aide d'un appareil Buchi SMP 20 et ne sont pas corrigées. Les spectres infrarouges sont enregistrés en pastille en dispersion dans le bromure de potassium sur les appareils Perkin-Elmer 337 ou Perkin Elmer 1420. Les spectres de résonance magnétique nucléaire sont enregistrés sur les appareils Bruker WP60 (60 MHz, rmn  $^1\text{H}$ ), WP80 (rmn  $^1\text{H}$  80 MHz, rmn  $^{13}\text{C}$  20 MHz) et AM 400WP (rmn  $^1\text{H}$  400 MHz,  $^{13}\text{C}$  100 MHz) avec le deutériochloroforme comme solvant et le tétraméthylsilane comme étalon interne. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Riber-10-10 (70 ev). Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyses du CNRS.

Le préparation des amino-4 alcoxy-5 pyrimidines **6** et **7** a été réalisée à partir des composés suivants, préparés selon les méthodes proposées dans la littérature, et présentant les caractéristiques décrites ci-après.

### Benzyloxyacétate de benzyloxy.

Selon Chesterfield et Coll. [4] avec un rendement de 51%,  $E_{b_{0,2}} = 140-150^\circ$ ; ir (liquide, bromure de potassium):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  3060-3030 (CH aromatique), 1750 (CO ester); rmn  $^1\text{H}$  (acétone hexadeutériée):  $\delta$  ppm 4,17 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-COO), 4,67 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 5,24 (s, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>OCO), 7,39 (s, 10H, phényles).

### Mercapto-2 hydroxy-4 méthoxy-5 pyrimidine.

A partir du méthoxyacétate de méthyle commercial et selon la méthode proposée par Chesterfield et Coll. [4]. avec un rendement de 65%, F (décomposition) =  $140^\circ$ ; ir bromure de potassium:  $\nu \text{ cm}^{-1}$  3280 (OH), 1680 (CO,  $\alpha$ -pyridone); rmn  $^1\text{H}$  (diméthylsulfoxyde hexadeutérié):  $\delta$  ppm 3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,2 (s, 1H, H aromatique), 12,5 (s élargi, 2H, SH et OH); spectre de masse: m/z (abondance relative) 158 (68,5), 76 (75,9), 45 (100).

### Hydroxy-4 méthoxy-5 pyrimidine.

A partir du composé précédent et selon la méthode proposée par Chesterfield et Coll. [4] avec un rendement de 55%; F =  $209-210^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  2600-3200 (OH), 1680 (CO,  $\alpha$ -pyridone); rmn  $^1\text{H}$  (diméthylsulfoxyde hexadeutérié):  $\delta$  ppm 3,69 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7,51 (s, 1H, H<sub>a</sub>), 7,80 (s, 1H, H<sub>b</sub>); spectre de masse: m/z (abondance relative) 126 (54,1), 97 (100), 83 (10).

### Chloro-4 méthoxy-5 pyrimidine.

A partir du composé précédent et selon la méthode proposée par Chesterfield et Coll. [4], utilisé directement sans purification préalable pour la synthèse suivante.

### Hydrazino-4 méthoxy-5 pyrimidine.

A partir du composé précédent et selon la méthode proposée par Chesterfield et Coll. [4] avec un rendement de 48%, F =  $184-185^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  3190, 3300 (NH); rmn  $^1\text{H}$  (diméthylsulfoxyde hexadeutérié):  $\delta$  ppm 3,80 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4,78 (s large, 3H, NH, NH<sub>2</sub>), 7,75 (s, 1H, H<sub>a</sub>), 8,16 (s, 1H, H<sub>b</sub>); spectre de masse: m/z (abondance relative) 140 (65,5), 141

(4,8), 125 (25,3), 97 (7,7), 68 (100).

### Amino-4 méthoxy-5 pyrimidine (7).

A partir du composé précédent et selon la méthode proposée par Chesterfield et Coll. [4] avec un rendement de 45%, F =  $118-119^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  3440 (NH), 1580 (cycle aromatique); rmn  $^1\text{H}$  (diméthylsulfoxyde hexadeutérié):  $\delta$  ppm 3,77 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6,64 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,77 (s, 1H, H<sub>a</sub>), 7,98 (s, 1H, H<sub>b</sub>); spectre de masse: m/z (abondance relative) 125 (53,5), 110 (10,9), 68 (100).

### Mercapto-2 hydroxy-4 benzyloxy-5 pyrimidine.

A partir du benzyloxyacétate de benzyloxy et selon la méthode proposée par Chesterfield et Coll. [4] avec un rendement de 64%, F =  $228-229^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  3200 (OH), 1670 (CO,  $\alpha$ -pyridone); rmn  $^1\text{H}$  (diméthylsulfoxyde hexadeutérié):  $\delta$  ppm 5,5 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7,65 (s, 1H, H<sub>a</sub>), 7,92 (s, 5H, phényle), 12,9 (s large, 2H, SH, OH); spectre de masse: m/z (abondance relative), 234 (4,6), 235 (0,4), 91 (100).

### Hydroxy-4 benzyloxy-5 pyrimidine.

A partir du composé précédent et selon la méthode proposée par Chesterfield et Coll. [4] avec un rendement de 55%, F =  $93-94^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  3400 (OH), 1660 (CO,  $\alpha$ -pyridone); rmn  $^1\text{H}$  (diméthylsulfoxyde hexadeutérié):  $\delta$  ppm 5,06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7,40 (s, 5H, phényle), 7,62 (s, 1H, H<sub>a</sub>), 7,85 (s, 1H, H<sub>b</sub>); spectre de masse: m/z (abondance relative) 202 (29,1), 91 (100).

### Chloro-4 benzyloxy-5 pyrimidine.

A partir du composé précédent et selon la méthode proposée par Chesterfield et Coll. [4], utilisé directement sans purification préalable pour la synthèse suivante.

### Hydrazino-4 benzyloxy-5 pyrimidine.

A partir du composé précédent et selon la méthode proposée par MacOmie et Coll. [5] avec un rendement de 45%, F =  $118-119^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  3350, 3290 (NH), 3200 (CH aromatique); rmn  $^1\text{H}$  (diméthylsulfoxyde hexadeutérié):  $\delta$  ppm 4,40 (s élargi, 2H, NH<sub>2</sub>, échangeable avec l'eau lourde), 5,17 (s, 2H, Ph-CH<sub>2</sub>-O), 7,36-7,46 (m, 6H, phényle, imine), 7,80 (s, 1H, H<sub>a</sub>), 8,14 (s, 1H, H<sub>b</sub>); spectre de masse: m/z (abondance relative) 216 (4,8), 125 (6,1), 91 (100).

### Amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (6).

A partir du composé précédent et selon la méthode proposée par MacOmie et Coll. [5] avec un rendement de 39%, F =  $137-138^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  3450 (NH), 1580 (C=C), 1260 (COC éther); rmn  $^1\text{H}$  (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 5,09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5,42 (s large, 2H, NH<sub>2</sub>), 7,39 (s, 5H, phényle), 7,89 (s, 1H, H<sub>a</sub>), 8,23 (s, 1H, H<sub>b</sub>); spectre de masse: m/z (abondance relative) 187 (6,6), 96 (10,0), 91 (100).

### N-(méthoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate de diéthyle (8).

Le mélange de 0,5 g (0,004 mole) d' amino-4 méthoxy-5 pyrimidine (7) et de 2 ml d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle sont chauffés sous agitation à  $180^\circ$  pendant dix-huit heures. Après refroidissement, le solide résiduel est filtré puis recristallisé. On obtient alors **8** avec un rendement de 85%, F (éthanol absolu) =  $128-129^\circ$ ; ir (bromure de potassium):  $\nu \text{ cm}^{-1}$  3240 (NH); rmn  $^1\text{H}$  voir partie théorique; rmn  $^{13}\text{C}$

(deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 150,6 (C-2), 147 (C-4), 146,4 (C-5), 137,2 (C-6), 100 (= CH), 141,5 (C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>), 60,5 et 60,9 (CH<sub>2</sub>), 14,2 et 14,3 (CH<sub>3</sub>), 164,8 et 167,8 (C=O et C-2), 56,3 (OCH<sub>3</sub>); spectre de masse:  $m/z$  (abondance relative): 295 (23,9), 222 (100).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 52,87; N, 14,23; H, 5,80. Trouvé: C, 53,05; N, 14,16; H, 5,85.

*N*-(benzyloxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate de diéthyle (9).

Selon le mode opératoire décrit pour 8, on obtient à partir de 6 le composé 9 avec un rendement de 88%, F (éthanol absolu) = 136-137°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3230 (NH), 1700 (CO); rmn <sup>1</sup>H voir partie théorique; rmn <sup>13</sup>C (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 150,7 (C-2), 148 (C-4), 146,1 (C-5), 134,9 (C-6), 100,0 (= CH), 140,4 (C(CO<sub>2</sub>Et)<sub>2</sub>), 60,7 et 60,4 (CH<sub>2</sub>), 14,1 et 14,3 (CH<sub>3</sub>), 164,7 et 167,5 (C=O et C-2'), 71,2 (OCH<sub>2</sub>Ph), 139,0, 127,0, 128,8, 128,6 (C phényl, *ipso*, *ortho*, *méta*, *para*); spectre de masse:  $m/z$  (abondance relative) 371 (45,6), 298 (8,3), 91 (100).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 61,44; N, 11,31; H, 5,69. Trouvé: C, 61,87; N, 11,03; H, 5,79.

Méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène.

Ce composé a été préparé selon le mode opératoire décrit par Bihlmayer et Coll. [9] avec un rendement de 71%, F = 120-121° (Litt [9] F = 136-137°); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1680 (CO); rmn <sup>1</sup>H (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 1,69 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 4,22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-O), 8,11 (s, 1H, H éthylénique); spectre de masse:  $m/z$  (abondance relative) 186 (25,3), 171 (74,5), 129 (82).

*N*-(benzyloxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène (11).

Un mélange de 1 g (0,005 mole) d' amino-4 benzyloxy-5 pyrimidine (6) et de 2 g (0,010 mole) de méthoxyméthylènemalonate d'isopropylidène dans 10 ml d'orthoformiate de méthyle est porté à 85°, sous atmosphère inerte, pendant trois heures. Après refroidissement, le produit est filtré puis recristallisé. On obtient alors 11 avec un rendement de 89%, F (éthanol absolu) = 206-207°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> (NH), 1730 (CO); rmn <sup>1</sup>H voir partie théorique; rmn <sup>13</sup>C (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 150,7 (C-2), 149,6 (C-4), 146,8 (C-5), 134,4 (C-6), 150,4 (= CH), 27,3 (CH<sub>3</sub>), 140,4 (C-1'), 153 et 165,4 (C=O et C-2'), 92,5 (C-3'), 71,5 (OCH<sub>2</sub>Ph), 134,4, 127,1, 129,0 (C phényl *ipso*, *ortho*, *méta*, *para*); spectre de masse:  $m/z$  (abondance relative) 297 (11,5), 91 (100), 65,5 (13,4).

*Anal.* Calculé pour C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 60,83; H, 4,82; N, 11,82. Trouvé: C, 60,75; H, 4,91; N, 11,79.

*N*-(méthoxy-5 pyrimidyl-4)aminométhylènemalonate d'isopropylidène (10).

Selon la méthode décrite pour 11, on obtient à partir de 7 le composé 10 avec un rendement de 80%, F (éthanol absolu) = 192-193°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3240 (NH), 1720 (CO); rmn <sup>1</sup>H voir partie théorique; rmn <sup>13</sup>C (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 150,4 (C-2), 149,6 (C-4), 146,6 (C-5), 138,6 (C-6), 105,4 (= CH), 27,2 (CH<sub>3</sub>), 141,8 (C-1'), 162,7 et 165,5 (C=O et C-2'), 92,2 (C-3'), 56,5 (OCH<sub>3</sub>); spectre de masse:  $m/z$  (abondance relative) 279 (59,6), 221 (100), 177 (30,7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>12</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: C, 51,61; H, 4,69; N, 15,04. Trouvé: C, 51,28; H, 4,58; N, 14,67.

Benzyloxy-9 éthoxycarbonyl-3 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine one-4 (4b).

On ajoute à 100 ml de Dowtherm A préalablement chauffé à 250°, 1 g (0,0027 mole) de composé 9 puis agite fortement le milieu réactionnel pendant dix minutes. Après refroidissement à 50°, l'addition de 30 ml d'hexane provoque la précipitation de 4b. Après filtration et recristallisation, on obtient 4b avec un rendement de 44%, F (éthanol absolu) = 130-131°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1740 (CO ester), 1620 (CO hétérocycle); rmn <sup>1</sup>H voir partie théorique; rmn <sup>13</sup>C (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 159,6 (C-2), 110,0 (C-3), 153,8 (C-4), 134,6 (C-6), 131,4 (C-8), 146,7 (C-9), 148,3 (C-9a), 163,4 (CO<sub>2</sub>Et), 61,4 (CH<sub>2</sub>), 14,2 (CH<sub>3</sub>), 72,4 (OCH<sub>2</sub>Ph), 134,1, 127,4, 128,5, 128,8 (C phényl *ipso*, *ortho*, *méta*, *para*); spectre de masse:  $m/z$  (abondance relative) 325 (59,0), 91 (100), 65 (18,7).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 62,76; H, 4,64; N, 12,91. Trouvé: C, 62,31; H, 4,64; N, 12,91.

Ethoxycarbonyl-3 méthoxy-9 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine one-4 (4a).

Selon le mode opératoire décrit pour le composé 4b, on obtient 4a à partir de 8 avec un rendement de 51%, F (éthanol absolu/hexane, 50/50) = 145-146°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1740 (CO ester), 1610 (CO hétérocycle); rmn <sup>1</sup>H voir partie théorique; rmn <sup>13</sup>C (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 159,6 (C-2), 110,3 (C-3), 153,9 (C-4), 134,5 (C-6), 129,2 (C-8), 147,8 (C-9), 148,1 (C-9a), 163,4 (CO<sub>2</sub>Et), 61,5 (CH<sub>2</sub>), 14,3 (CH<sub>3</sub>), 57,3 (OCH<sub>3</sub>); spectre de masse:  $m/z$  (abondance relative) 249 (100), 204 (54,1), 136 (33,3), 109 (72,9).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: C, 53,01; H, 4,44; N, 16,86. Trouvé: C, 52,81; H, 4,49; N, 16,51.

Benzyloxy-9 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine one-4 (5b).

Selon le mode opératoire décrit pour le composé 4b, on obtient à partir de 11 le composé 5b avec un rendement de 65%, F (éthanol absolu) = 105-106°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1690 (CO), 1520, 1460 (C=C); rmn <sup>1</sup>H voir partie théorique; rmn <sup>13</sup>C (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 154,9 (C-2), 109,0 (C-3), 156,9 (C-4), 134,1 (C-6), 128,1 (C-8), 146,5 (C-9), 146,4 (C-9a), 72,1 (OCH<sub>2</sub>Ph), 134,4, 127,4, 128,9, 128,7 (C phényl, *ipso*, *ortho*, *méta*, *para*); spectre de masse:  $m/z$  (abondance relative) 253 (18,4), 91 (100), 65 (18,4).

*Anal.* Calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 66,39; H, 4,37; N, 16,59. Trouvé: C, 66,64; H, 4,36; N, 16,63.

Méthoxy-9 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine one-4 (5a).

Selon le mode opératoire décrit pour le composé 4b, on obtient à partir de 10 le composé 5a avec un rendement de 66%, F (éthanol absolu) = 160-161°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1610 (CO), 1530, 1470 (C=C); rmn <sup>1</sup>H voir partie théorique; rmn <sup>13</sup>C (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 154,6 (C-2), 109,0 (C-3), 156,7 (C-4), 133,8 (C-6), 125,8 (C-8), 147,4 (C-9), 146,0 (C-9a), 57,0 (OCH<sub>3</sub>); spectre de masse:  $m/z$  (abondance relative) 177 (100), 148 (42,1), 120 (31,1).

*Anal.* Calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 54,23; H, 4,37; N, 23,71. Trouvé: C, 53,98; H, 4,36; N, 23,51.

Hydroxy-9 pyrimido[1,6-*a*]pyrimidine one-4 (13).

Première méthode: à une suspension agitée de 0,3 g de Pd/C à 10% dans 100 ml d'éthanol absolu, saturé en hydrogène, on

ajoute 1 g (0,0039 mole) de benzyloxy-9 pyrimido[1,6-a]pyrimidine one-4 (**5b**). L'absorption d'hydrogène terminée, la solution est filtrée sur un peu de célite. Après évaporation sous pression partielle et recristallisation du résidu, on obtient **13** avec un rendement de 45%; F (éthanol absolu) = 186-187°; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3200-2200 (OH), 1700 (CO); rmn  $^1\text{H}$  voir partie théorique; rmn  $^{13}\text{C}$  (diméthylsulfoxyde hexadéutérié):  $\delta$  ppm 154,4 (C-2), 107,0 (C-3), 156,9 (C-4), 130,8 (C-6), 129,9 (C-8), 148,1 et 147,1 (C-9 et C-9a); spectre de masse: m/z (abondance relative): 163 (100), 135 (48,2).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_7\text{H}_5\text{N}_3\text{O}_2$ : C, 51,53; H, 3,08; N, 25,75. Trouvé: C, 51,18; H, 2,82; N, 25,38.

Deuxième méthode: On porte à reflux durant deux heures 1 g (0,0039 mole) de composé **5b** dans un mélange de 40 ml d'éthanol absolu et de 20 ml de cyclohexène en présence de 0,3 g d'hydroxyde de palladium sur charbon à 10%. Après filtration sur célite et évaporation sous pression réduite, le résidu est filtré puis recristallisé; on obtient alors le composé **13** avec un rendement de 87%. Celui-ci présente des caractéristiques physico-chimiques identiques à celles relevées pour le composé obtenu par la première méthode.

Ethoxycarbonyl-3 hydroxy-9 pyrimido[1,6-a]pyrimidine one-4 (**12**).

Ce composé est obtenu selon le mode opératoire décrit précédemment à partir de **4b** avec un rendement de 37% (première méthode), 60% (deuxième méthode), F (éthanol absolu) = 154-155°; ir (bromure de potassium):  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$  3100-2200 (OH), 1730 (CO ester), 1600 (CO); rmn  $^1\text{H}$  voir partie théorique; rmn  $^{13}\text{C}$  (diméthylsulfoxyde hexadéutérié):  $\delta$  ppm 157,9 (C-2), 107,0 (C-3), 153,9 (C-4), 131,2 (C-6), 134,1 (C-8), 148,5 (C-9 et C-9a), 163,6 (CO<sub>2</sub>Et), 60,3 (CH<sub>2</sub>), 14,2 (CH<sub>3</sub>); spectre de masse: m/z (abondance

relative) 235 (100), 207 (11,1), 163 (57,8).

*Anal.* Calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}_3\text{O}_4$ : C, 51,06; H, 3,85; N, 17,86. Trouvé: C, 50,62; H, 4,27; N, 17,44.

#### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1] F. Dennin, D. Blondeau et H. Sliwa, *J. Heterocyclic Chem.*, soumis à publication.

[2] I. Hermecz, T. Breining, L. Vasvari-Debreczy, A. Horvath, Z. Meszaros, I. Bitter, C. De Vos, et L. Rodriguez, *J. Med. Chem.*, **26**, 1293 (1983).

[3] S. Nishigaki, K. Ogiwara, K. Senga, S. Fukazawa, K. Aida, Y. Machida, et F. Yoneda, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 1385 (1970).

[4] J. H. Chesterfield, J. F. W. MacOmie et M. S. Tute, *J. Chem. Soc.*, 4560 (1960).

[5] J. F. W. MacOmie et A. B. Turner, *J. Chem. Soc.*, 5590 (1963).

[6] H. L. Yale, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 427 (1975).

[7] R. M. Silverstein, G. C. Bassler et T. C. Morill, *Spectrometric Identification of Organic Compounds*, John Wiley and Sons, New York, 1981.

[8] F. Sheinmann, *An Introduction to Spectroscopic Methods for the Identification of Organic Compounds*, Pergamon Press, 1973.

[9] G. A. Bihlmayer, G. Derflinger, J. Derkosh et O. E. Polansky, *Monatsh. Chem.*, **98**, 564 (1967).

#### English Summary.

Condensation of 5-alkoxy-4-aminopyrimidines with diethyl ethoxymethylenemalonate and with isopropylidene methoxymethylenemalonate, followed by thermal cyclization of the resulting enaminoesters intermediates yielded 9-alkoxy-pyrimido[1,6-a]pyrimidin-4-ones which were substituted in the 3 position by an ethoxycarbonyl group in the first case. Subsequent hydrogenolysis of the corresponding benzylic ethers afforded new heterocyclic phenols 9-hydroxypyrimido[1,2-a]pyrimidin-4-one and its 3-ethoxycarbonyl derivative.