

SUR UNE VOIE D'ACCÈS ORIGINALE AU SYSTÈME PYRIDOPYRIMIDOPYRIMIDINIQUE

Bruno KOKEL et René ROYER

*Service de Chimie de l'Institut Curie, E.R. n° 213 du CNRS
26 rue d'Ulm, 75231 Paris Cédex 05, France.*

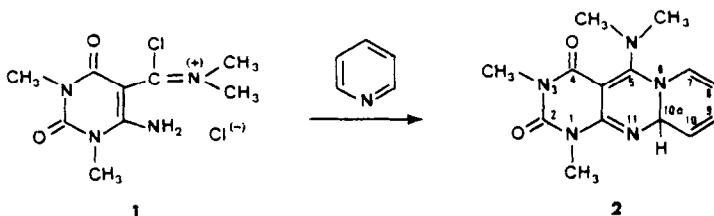
Jean-Paul DECLERCQ, Gabriel GERMAIN et Maurice VAN MEERSSCHE

*Laboratoire de Chimie physique et de Cristallographie,
Université de Louvain, Place Louis Pasteur, 1
B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgique .*

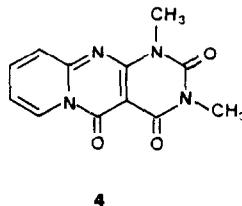
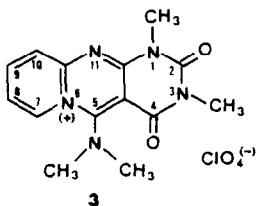
N,N-dimethyl amino uracile when reacting with N-dimethyl phosgeniminium chloride leads to a stable amide chloride which undergoes an heterocyclization reaction with pyridine to give a pyridopyrimidopyrimidine in a good yield.

Jusqu'à présent, les pyridopyrimidopyrimidines restent fort peu connues et difficilement accessibles. Il est néanmoins utile de pouvoir disposer aisément de tels composés, étant donné l'intérêt que ne peut manquer de présenter leur étude biologique. Nous indiquons ici une façon commode de les obtenir, en quantités suffisantes pour cela.

Il a été montré que le chlorure de N-diméthyl phosgèniminium réagit quantitativement avec l'amino-4 diméthyl-1,3 uracile pour donner du chlorure d'amino-4 (chlorométhine N-diméthyl iminium)-5 diméthyl-1,3 uracile **1** ⁽¹⁾. Nous avons constaté que ce composé peut être condensé directement sur la pyridine pour fournir rapidement et avec un excellent rendement (90 %), la pyridopyrimidopyrimidine dione **2** (F = 226 - 228°, avec déc.) dont la structure est établie sans conteste par ses caractères spectroscopiques et, surtout, son spectre de diffraction des rayons X.



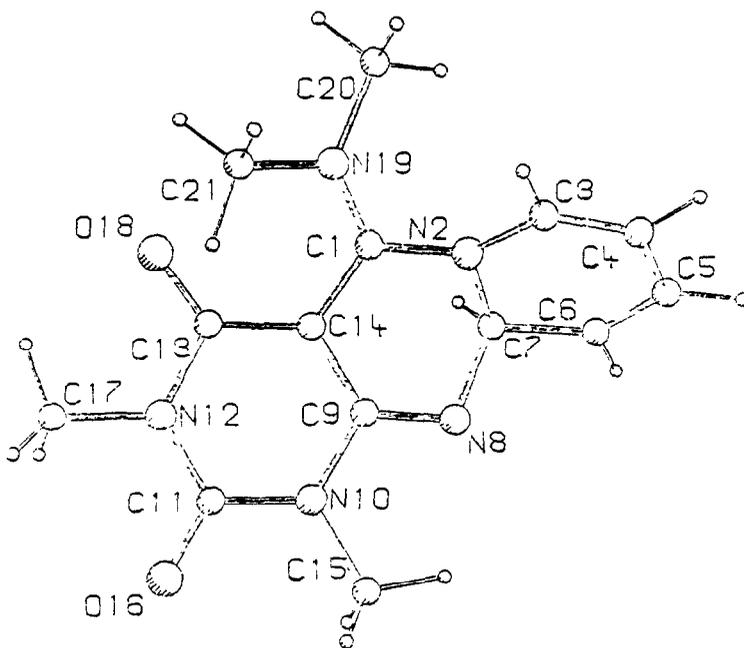
Par oxydation au moyen de perchlorate de trityle ⁽²⁾, on passe facilement au sel de pyridopyrimidopyrimidinium correspondant **3** (Rdt : 95 %, F = 222 - 224°, avec déc.). Enfin, l'hydrolyse de ce sel en pyridopyrimidopyrimidine trione **4** (F = 258 - 260°) est assurée avec un rendement de 85 % par chauffage pendant 1 h dans du méthanol dilué.



Nous précisons prochainement diverses modalités et extensions de ces nouveaux modes de synthèse et de transformation du système hétérocyclique en question.

Diffraction des rayons X. Données cristallographiques : triclinique, $P\bar{1}$; $a = 4,27(1)$, $b = 9,76(3)$, $c = 16,77(5)$ Å, $\alpha = 78,0(2)$, $\beta = 97,8(2)$, $\gamma = 92,7(2)^\circ$, $V = 678(3)$ Å³, $Z = 2$.

La structure du composé **2** a été résolue au moyen du programme MULTAN 78 ⁽³⁾ et affinée avec le programme SHELX 76 ⁽⁴⁾ sur la base de 1332 réflexions observées selon le critère $I > 2,5 \sigma(I)$. Radiation incidente : MoK α ($\lambda = 0,7107$ Å). Une série de Fourier-différence n'ayant pas fait apparaître les positions des atomes H, celles-ci ont été calculées. Valeur finale de R : 0,090 ⁽⁵⁾.



Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et B_{eq} (\AA^2).

| | x | y | z | B_{eq} |
|-------|-----------|----------|---------|----------|
| C(1) | 8593(15) | -1117(6) | 7339(4) | 2,34 |
| N(2) | 9281(13) | -1831(5) | 8118(3) | 2,54 |
| C(3) | 11068(17) | -3059(6) | 8321(4) | 3,18 |
| C(4) | 11930(19) | -3664(7) | 9085(5) | 4,32 |
| C(5) | 11222(19) | -3065(7) | 9771(4) | 4,05 |
| C(6) | 9828(18) | -1834(7) | 9591(4) | 3,69 |
| C(7) | 8914(16) | -1007(6) | 8755(4) | 2,77 |
| N(8) | 10904(13) | 265(5) | 8634(3) | 2,99 |
| C(9) | 10393(15) | 898(6) | 7878(4) | 2,47 |
| N(10) | 11804(13) | 2231(5) | 7663(3) | 2,92 |
| C(11) | 10841(17) | 3105(6) | 6945(4) | 3,17 |
| N(12) | 8599(14) | 2642(5) | 6397(3) | 3,20 |
| C(13) | 7295(16) | 1263(6) | 6518(4) | 2,69 |
| C(14) | 8676(15) | 349(6) | 7226(4) | 2,39 |
| C(15) | 13929(18) | 2774(7) | 8300(4) | 3,99 |
| O(16) | 11983(13) | 4290(4) | 6783(3) | 4,44 |
| C(17) | 7400(20) | 3627(7) | 5637(5) | 4,31 |
| O(18) | 5196(13) | 1004(4) | 5992(3) | 4,12 |
| N(19) | 3208(13) | -1826(5) | 6724(3) | 2,83 |
| C(20) | 6569(17) | -3184(6) | 6803(5) | 3,68 |
| C(21) | 8945(19) | -1244(7) | 5907(4) | 3,78 |

L'analyse cristallographique donne en outre les indications suivantes quant à la structure "quantitative" du composé 2 :

1. Conformation des cycles :

- . Cycle central : bateau, avec plan de symétrie approximatif passant par C(7) et C(14) mais déformé, la "poupe C(14)" s'élevant moins que la "proue C(7)" ;
- . Cycles latéraux : demi-chaînes dans les parties condensées au cycle central.

2. Les trois liaisons autour de C(9) et autour de C(14) sont coplanaires, mais on observe une torsion de 26° autour de la liaison C(9)-C(14).

3. Les trois liaisons C(14)-C ont pratiquement la même longueur :

| | |
|-------------|--------|
| C(14)-C(1) | 1,40 Å |
| C(14)-C(9) | 1,42 Å |
| C(14)-C(13) | 1,41 Å |

cependant que C(1)-N(19) = 1,34 Å est beaucoup trop courte pour être une liaison simple. Cela semble indiquer une certaine délocalisation des charges entre N(19) et la double liaison C(1)-C(14).

Données spectroscopiques.

(s = singulet, d = doublet, m = multiplet, M = massif) - déplacements (δ) exprimés en ppm/TMS (référence interne).

Diméthyl-1,3 diméthylamino-5 10α H-pyrido [1',2' : 1,2] pyrimido [4,5-d] (1H, 3H) pyrimidine dione-2,4 2 .

RMN (CDCl_3) : 2,96 (s, $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$) ; 3,30 et 3,33 (s, CH_{3_1} et CH_{3_3}) ; 4,98 (d, H_{10a} , $J_{10-10a} \simeq 3,6$ Hz) ; 5,20 à 5,50 (m, H_8) ; 6,00 à 6,40 (M, H_7 , H_9 et H_{10}).

IR (cm^{-1} , KBr) : 1640 et 1690 (C=O).

Perchlorate de diméthyl-1,3 diméthylamino-5 pyrido [1,2-a] pyrimido [4,5-d] (1H, 3H) pyrimidine dione-2,4 ium-6 3 .

RMN ($\text{DMSO}-d_6$) : 3,22 (s, $\text{N}-(\text{CH}_3)_2$) ; 3,40 et 3,70 (s, CH_{3_1} et CH_{3_3}) ; 7,60 à 7,95 (m, H_8) ; 8,05 à 8,30 (m, H_{10}) ; 8,35 à 9,20 (m, H_9) ; 9,12 (d, H_7 , $J_{7-8} \simeq 6,6$ Hz).

IR (cm^{-1} , KBr) : 1680 et 1730 (C=O), 1050 - 1100 (ClO_4^-).

Diméthyl-1,3 pyrido [1',2' : 1,2] pyrimido [4,5-d] (1H, 3H) pyrimidine trione-2,4,5 4 .

RMN (CDCl_3) : 3,45 et 3,70 (s, CH_{3_1} et CH_{3_3}) ; 7,20 à 7,50 (m, H_8) ; 7,55 à 7,80 (m, H_{10}) ; 7,90 à 8,20 (m, H_9) ; 9,25 (d, H_7 , $J_{7-8} \simeq 7,2$ Hz) ; le débblindage important de ce proton H_7 laisse supposer que la molécule pourrait se trouver, du moins en solution, sous la forme bêtaïnique.

IR (cm^{-1} , KBr) : 1640, 1680 et 1740 (C=O).

Bibliographie

- 1/ B. Kokel, C. Lespagnol et H.G. Viehe, Bull. Soc. Chim. Belg, 89, 651 (1980).
- 2/ H.J. Dauben, Jr., L.R. Honnen et K.M. Harmon, J. Org. Chem., 25, 1442 (1960).
- 3/ P. Main, S.E. Hull, L. Lessinger, G. Germain, J-P. Declercq et M.M. Woolfson, MULTAN 78. A system of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystals Structures from X-Ray Diffraction Data. Universities of York and Louvain, 1978.
- 4/ G.M. Sheldrick, SHELX 76. Program for Crystal Structure Determination. University of Cambridge, England, 1976.
- 5/ La liste des paramètres thermiques, des longueurs de liaison, des angles de valences et de torsion est déposée au Cambridge Crystallographic Data File.

Nous remercions vivement Le Pr. H.G. Viehe (Louvain-la-Neuve) et M. P. Demerseman (Paris) pour d'utiles discussions relatives à ce travail.