

Mir Hedayatullah

Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes de l'Université de Paris 7, associé au C.N.R.S., 1, rue
Guy de la Brosse, 75005 Paris, France
Reçu le 26 Avril 1980

Nous rapportons ici, la première étude concernant l'alkylation simple et efficace, en catalyse par transfert de phase, de dianions pyrimidiques ambidents dérivés de l'uracile, de la thymine, du nitro-5 uracile, du fluoro-5 uracile, du chloro-6 uracile, de la tétrahydro-1,2,3,4 dioxo-2,4 quinazoline, conduisant sélectivement et avec de hauts rendements, aux dérivés N_1, N_3 -dialkylés correspondants.

J. Heterocyclic Chem., **18**, 339 (1981).

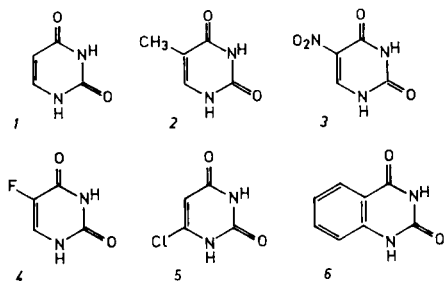
L'alkylation des constituants hétérocycliques des acides nucléiques a attiré l'attention de nombreux chercheurs (1) notamment dans ses relations avec les mécanismes de mutagenèse et de carcinogenèse (2,3).

Les pyrimidines qui, à elles seules, ont suscité un nombre important de travaux, n'ont été alkylées que par les techniques classiques avec l'emploi d'halogénures d'alkyle (4-9), de sulfates et de sulfonates d'alkyle (10-13), de phosphates de trialkyle à températures élevées (9,13), du diazométhane (14), auxquelles il faut ajouter une méthode récente mettant en oeuvre les halogénures et les phosphates d'alkyle en présence de catalyseur en phase homogène (15).

A notre connaissance, l'alkylation des pyrimidines, en catalyse par transfert de phase n'a fait l'objet d'aucune étude.

Dans ce travail qui, s'inscrit dans le cadre des études sur les hétérocycles d'intérêt biologique réalisées dans notre laboratoire (34), nous mettons l'accent sur la dialkylation sélective de dianions pyrimidiques ambidents au moyen de cette nouvelle technique dont l'importance en synthèse organique en général (16-18) et en série hétérocyclique en particulier (18-21) ne cesse de croître.

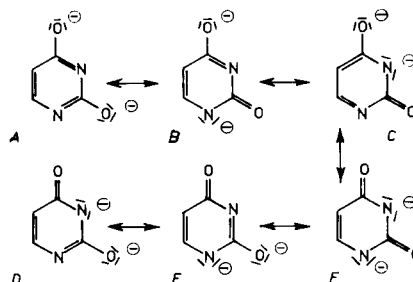
Nous l'avons appliquée dans un premier temps, à des pyrimidines d'intérêt biologique en l'occurrence, l'uracile (1), la thymine (2), le nitro-5 uracile (3), le fluoro-5 uracile (4), le chloro-6 uracile (5) et la tétrahydro-1,2,3,4 dioxo-2,4 quinazoline (6) (22a).



Cette dialkylation sélective nous paraît d'autant plus intéressante que d'une part, les dianions pyrimidiques ambidents possédant six formes conjuguées (A-F), sont susceptibles de conduire à six isomères N,N -, N,O - ou

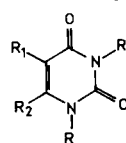
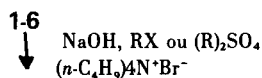
O,O -dialkylés théoriquement possibles et d'autre part que l'alkylation en catalyse par transfert de phase de mono-anions ambidents dérivés d'hydroxypyridines (19) et d'hydroxyquinoléines (21) a toujours fourni des mélanges de régioisomères N - et O -alkylés.

En outre, dans le cas des pyrimidines, les rendements de N_1, N_3 -dialkylation par les méthodes conventionnelles atteignent rarement ceux que nous avons obtenus en catalyse biphasique.



Resultats et discussions.

Nous avons observé que les pyrimidines 1-6, en suspensions ou en solutions alcalines aqueuses, traitées par les agents alkylants (halogénures ou sulfate d'alkyle), dans le chlorure de méthylène ou dans le benzène, à des températures allant de 20 à 80°, en présence de bromure de tétra-*n*-butylammonium, conduisent sélectivement aux dérivés N_1, N_3 -dialkylés correspondants avec des rendements élevés.



$R_1 = R_2 = H$	$R = CH_3$	Diméthyl-1,3 uracile	(1a)
	$R = C_2H_5$	Diéthyl-1,3 uracile	(1b)
	$R = C_6H_5-CH_2$	Dibenzyl-1,3 uracile	(1c)
$R_1 = CH_3$	$R = CH_3$	Diméthyl-1,3 thymine	(2a)
$R_2 = H$	$R = C_2H_5$	Diéthyl-1,3 thymine	(2b)
	$R = C_6H_5-CH_2$	Dibenzyl-1,3 thymine	(2c)

$R_1 = \text{NO}_2$	$R = \text{CH}_3$	Nitro-5 diméthyl-1,3 uracile	(3a)
$R_2 = \text{H}$			
$R_1 = \text{F}$	$R = \text{CH}_3$	Fluoro-5 diméthyl-1,3 (uracile)	(4a)
$R_2 = \text{H}$			
$R_1 = \text{H}$	$R = \text{CH}_3$	Chloro-6 diméthyl-1,3 uracile	(5a)
$R_2 = \text{Cl}$			
$R_1, R_2 =$	$R = \text{CH}_3$	Tétrahydro-1,2,3,4 diméthyl-1,3 dioxo-2,4 quinazoline	(6a)
	$R = \text{C}_2\text{H}_5$	Tétrahydro-1,2,3,4 diéthyl-1,3 dioxo-2,4 quinazoline	(6b)
	$R = n\text{-C}_3\text{H}_7$	Tétrahydro-1,2,3,4 di- <i>n</i> -propyl-1,3 dioxo-2,4 quinazoline	(6c)
	$R = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2$	Tétrahydro-1,2,3,4 dibenzyl-1,3 dioxo-2,4 quinazoline	(6d)

En examinant les influences exercées sur les modalités d'alkylation par la concentration en hydroxyde de sodium, par la quantité de catalyseur et par la nature de l'agent alkylant et du solvant, nous avons tout d'abord observé qu'en se plaçant dans les conditions habituelles d'alkylation en catalyse par transfert de phase, avec l'emploi d'une solution d'hydroxyde de sodium à 50% (ce qui correspond approximativement à NaOH, 2H₂O), la marche de la réaction est entravée par le manque de contact avec la phase organique, dû à la formation d'un mélange pâteux très difficile à agiter. En fait, dans la suite de nos essais, nous avons atteint les meilleurs résultats en utilisant des solutions d'hydroxyde de sodium à 10%.

Par ailleurs, nous avons constaté que contrairement à la plupart des études réalisées en catalyse biphasique (16-18), dans les réactions d'alkylation des pyrimidines, l'emploi d'un excès de soude est à éviter car, il a pour effet d'abaisser notablement les rendements en dérivés dialkylés (sauf dans le cas de la tétrahydro-1,2,3,4 dioxo-2,4 quinazoline) à cause d'une importante décomposition de ces derniers en milieu alcalin aqueux (22b-25).

En revanche, il nous est apparu que les rendements en dialkyl-1,3 uraciles s'accroissent à mesure qu'augmente la quantité de catalyseur (bromure de tétra-*n*-butylammonium) dont le taux optimal est de 0,4 mole pour 1 mole de pyrimidine à dialkyler. Ainsi par exemple, dans la diéthylation de la pyrimidine **6**, en maintenant les autres facteurs constants et en utilisant successivement 0,1 mole et 0,4 mole de catalyseur pour 1 mole de benzouracile (**6**), les rendements en dérivé dialkylé correspondant sont respectivement de 23 et 92%. Dans les mêmes conditions, le rendement eu di méthyl-1,3 uracile passe de 53 à 100% lorsqu'on quadruple la quantité de catalyseur (0,4 mole au lieu de 0,1 mole par mole d'uracile).

Il est important de signaler que les mêmes essais effectués dans des conditions identiques (notamment à la même

température), mais en absence de catalyseur, ne fournissent les dérivés dialkylés, avec de bons rendements, que dans certains cas particuliers à savoir, la diméthylation des pyrimidines **1**, **2**, **5** par le sulfate de méthyle (7, 25, 26). Dans tous les autres cas, notamment avec les halogénures d'alkyle, les rendements en dérivés dialkylés sont nuls ou inférieurs à 5%. Ceci autorise à affirmer d'une part que dans l'alkylation des pyrimidines **1**, **2**, **5** la présence du catalyseur n'est pas indispensable puisque, déjà en son absence, les rendements de dialkylation sont bons et d'autre part que, dans toutes les autres réactions, c'est bien par un mécanisme de catalyse biphasique comportant un réel transfert de phase que s'effectuent les dialkylation avec de hauts rendements.

Quant aux phosphates de triméthyle, de triéthyle et de tri-*n*-butyle, nous avons observé qu'ils ne permettent aucune dialkylation des pyrimidines étudiées lorsqu'on les emploie dans les conditions de transfert de phase jusqu'à 60° (1, 9, 27, 28).

Enfin, grâce à des essais comparatifs effectués dans plusieurs solvants (hexane, tétrachlorure de carbone, benzène, chlorure de méthylène), nous avons montré que dans l'ensemble, ce sont le benzène et le chlorure de méthylène qui constituent les meilleurs solvants d'alkylation en phase hétérogène des pyrimidines **1-6**. Pour le chlorure de méthylène ceci s'explique par une très bonne constante d'extraction de la paire d'ions (18) et une excellente solubilité des produits alkylés formés dans ce milieu. Par ailleurs, lors de l'alkylation des pyrimidines **1-6**, nous n'avons détecté aucune réaction parasite à laquelle aurait pris part le chlorure de méthylène en temps que dihalogénure d'alkyle. En revanche, compte tenu de son point d'ébullition relativement bas, dans certains cas où les vitesses de réaction sont plus lentes, comme dans les réactions d'éthylation et de benzylation des uraciles **1**, **2**, **6**, nous lui avons préféré le benzène qui permet d'améliorer très sensiblement les rendements grâce à son point d'ébullition nettement plus élevé (voir tableau).

En conclusion, nous avons montré que, contrairement à l'alkylation en catalyse par transfert de phase des mono-anions pyridiniques (19) et quinoléiniques (21) étudiés jusqu'à ce jour, celle des dianions pyrimidiques ambidents dérivés des uraciles **1-6**, conduit sélectivement aux dérivés *N*₁,*N*₃-dialkylés correspondants avec de hauts rendements.

Au plan synthétique, ce procédé constitue une excellente méthode d'accès aux dialkyl-1,3 uraciles en même temps qu'une amélioration très nette des techniques classiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres uv des dialkyl-1,3 dioxo-2,4 pyrimidines ayant fait l'objet de ce travail ont été étudiés dans l'éthanol à 99% sur un appareil Cary 1115. Les spectres ir ont été déterminés en suspension dans le bromure de potassium ou en solution dans le tétrachlorure de carbone. Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Kofler.

Tableau

Alkylation des pyrimidines en catalyse par transfert de phase

Pyrimidine	No.	Agent alkylant	Solvant	Température degré	Temps de réaction heures	Composé formé	Rendement %
Uracile	(1)	bromure de méthyle	dichlorométhane	40	3	1a	100
		bromure d'éthyle	benzène	80	32	1b	67
		chlorure de benzyle	benzène	80	14	1c	90
Thymine	(2)	bromure de méthyle	dichlorométhane	40	3	2a	97
		bromure d'éthyle	benzène	80	32	2b	70
		chlorure de benzyle	benzène	80	14	2c	73
Nitro-5 uracile	(3)	bromure de méthyle	dichlorométhane	20	24	3a	100
Fluoro-5 uracile	(4)	bromure de méthyle	dichlorométhane	20	48	4a	80
				40	3		
Chloro-6 uracile	(5)	bromure de méthyle	dichlorométhane	20	48	5a	90
				40	3		
Tétrahydro-1,2,3,4-dioxo-2,4 quinazoline	(6)	bromure de méthyle	dichlorométhane	20	6	6a	91
		sulfate de méthyle	dichlorométhane	40	6	6a	88
		bromure d'éthyle	benzène	60	6	6b	92
		bromure de n-propyle	benzène	60	6	6c	84
		chlorure de benzyle	benzène	60	6	6d	95

Mode opératoire général pour la dialkylation des pyrimidines 1-6.

A une solution ou une suspension de 10 mmoles de pyrimidine à alkyler dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% (20 mmoles dans le cas des pyrimidines 1-5 et 100 mmoles dans le cas de la pyrimidine 6), on ajoute 4 mmoles de bromure de tétra-*n*-butylammonium et 30 mmoles d'agent alkylant (halogénure ou sulfate d'alkyle) dissous dans 30 ml de chlorure de méthylène ou de benzène. On agite fortement ce mélange hétérogène, selon les cas, à 20, 40, 60 ou 80° en suivant la disparition de la pyrimidine de départ par chromatographie sur couche mince de silice. Lorsque la réaction est achevée, on décante la phase organique, extrait la solution aqueuse avec deux portions de 50 ml du solvant de réaction et sèche les solutions organiques sur sulfate de magnésium. On évacue le solvant sous vide, reprend le résidu à l'éther anhydre pour éliminer le catalyseur qui y est insoluble. La solution éthérée est évaporée et le résidu est purifié par recristallisation ou par chromatographie sur colonne de silice. Les spectres de rmn des résidus bruts n'ont révélé la présence d'aucun autre isomère *N,O* ou *O,O*-dialkylé.

Tableau

Diméthyl-1,3 uracile (1a).

Ce composé obtenu avec un rendement de 100%, a été recristallisé dans un mélange éthanol-éther éthylique, F = 124°, litt. 123-124° (4); uv (éthanol 99% λ max nm: 266 (ε, 7500); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 3100, 2980 (CH), 1710, 1660 (C=O).

Anal. Calculé pour C₈H₈N₂O₂: C, 51,43; H, 5,71; N, 20,00. Trouvé: C, 51,59; H, 5,86; N, 19,70.

Diéthyl-1,3 uracile (1b).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 67%. Il a été purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme), F = 15°, litt. 15° (4); uv (éthanol 99%) λ max nm: 266 (ε, 7900); ir (tétrachlorure de carbone) ν cm⁻¹: 2980, 2920 (CH), 1710, 1670 (C=O).

Anal. Calculé pour C₈H₁₂N₂O₂: C, 57,14; H, 7,14; N, 16,66. Trouvé: C, 57,17; H, 7,12; N, 16,73.

Dibenzyl-1,3 uracile (1c).

Ce composé obtenu avec un rendement de 90%, a été purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme) et reprécipité de sa solution chloroformique par l'éther de pétrole, F = 76°, litt. 75-76,5° (28); uv (éthanol 99%) λ max nm: 267 (ε, 8700); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 3060, 2960 (CH), 1700, 1660 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₆N₂O₂: C, 73,97; H, 5,47; N, 9,59. Trouvé: C, 73,71; H, 5,35; N, 9,43.

Diméthyl-1,3 thymine (2a).

Ce composé obtenu avec un rendement de 97%, a été recristallisé dans le cyclohexane, F = 154°, litt. 153-155° (9); uv (éthanol 99%) λ max nm: 271 (ε, 7500); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 3060, 3000, 2960 (CH), 1700, 1665 (C=O).

Anal. Calculé pour C₇H₁₀N₂O₂: C, 54,54; H, 6,49; N, 18,18. Trouvé: C, 54,84; H, 6,71; N, 18,05.

Diéthyl-1,3 thymine (2b).

Ce composé obtenu avec un rendement de 70%, a été recristallisé dans l'éther de pétrole, F = 63°, litt. 56-57 (29); uv (éthanol 99%) λ max nm: 272 (ε, 7750); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 2980, 2930 (CH), 1700, 1670 (C=O).

Anal. Calculé pour C₉H₁₄N₂O₂: C, 59,34; H, 7,69; N, 15,38. Trouvé: C, 59,26; H, 7,40; N, 15,30.

Dibenzyl-1,3 thymine (2c).

Ce composé obtenu avec un rendement de 73%, a été recristallisé dans un mélange benzène-éther de pétrole, F = 91°, litt. 90-91° (28); uv (éthanol 99%) λ max nm: 273 (ε, 7800); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹: 3050, 2950 (CH), 1700, 1660 (C=O).

Anal. Calculé pour C₁₉H₁₈N₂O₂: C, 74,51; H, 5,88; N, 9,15. Trouvé: C, 74,22; H, 6,00; N, 9,22.

Nitro-5 diméthyl-1,3 uracile (3a).

Ce composé qui précipite dans le milieu réactionnel a été obtenu avec un

rendement de 100%, il est recristallisé dans l'éthanol, $F = 156^\circ$, litt. 155° (30); uv (éthanol 99%) λ max nm: 302,5 (ϵ , 7450), 238 (ϵ , 5750); ir (bromure de potassium) ν cm^{-1} : 3080, 2950 (CH), 1725, 1675 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_2$: C, 38,9; H, 3,76; N, 22,7. Trouvé: C, 38,78; H, 4,02; N, 22,57.

Fluoro-5 diméthyl-1,3 uracile (4a).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 80%, $F = 130^\circ$, litt. $128-130^\circ$ (31); uv (éthanol 99%) λ max nm: 273 (ϵ , 6500); ir (bromure de potassium) ν cm^{-1} : 3070 (CH), 1710, 1650 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{FN}_2\text{O}_2$: C, 45,57; H, 4,43; N, 17,72. Trouvé: C, 45,29; H, 4,55; N, 17,46.

Chloro-6 diméthyl-1,3 uracile (5a).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 90%, il a été recristallisé dans l'eau, $F = 113^\circ$, litt. 113° (32); uv (éthanol 99%) λ max nm: 268 (ϵ , 7350); ir (bromure de potassium) ν cm^{-1} : 3080, 2970 (CH), 1710, 1645 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_6\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$: C, 41,26; H, 4,01; N, 16,04. Trouvé: C, 41,03; H, 3,82; N, 15,85.

Tétrahydro-1,2,3,4 diméthyl-1,3 dioxo-2,4 quinazoline (6a).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 91% lorsque l'agent alkylant est le bromure de méthyle et de 88% quand l'alkylation est effectuée avec le sulfate de méthyle, il a été recristallisé dans l'eau, $F = 166^\circ$, litt. $167-168^\circ$ (33); uv (éthanol 99%) λ max nm: 311 (ϵ , 3450); ir (bromure de potassium) ν cm^{-1} : 2920 (CH), 1700, 1655 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 63,15; H, 5,26; N, 14,73. Trouvé: C, 62,91; H, 5,41; N, 14,45.

Tétrahydro-1,2,3,4 diéthyl-1,3 dioxo-2,4 quinazoline (6b).

Ce composé obtenu avec un rendement de 92%, a été recristallisé dans le cyclohexane, $F = 113^\circ$, litt. $110-111^\circ$ (33); uv (éthanol 99%) λ max nm: 311 (ϵ , 3400); ir (bromure de potassium) ν cm^{-1} : 2980, 2915 (CH), 1690, 1650 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 66,05; H, 6,42; N, 12,84. Trouvé: C, 65,87; H, 6,67; N, 12,98.

Tétrahydro-1,2,3,4 di-n-propyl-1,3 dioxo-2,4 quinazoline (6c).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 84%. Il se présente sous forme d'un liquide incolore que l'on purifie par chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme); uv (éthanol 99%) λ max nm: 312,5 (ϵ , 3500); ir (tétrachlorure de carbone) ν cm^{-1} : 2970, 2920, 2880 (CH), 1710, 1665 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 68,29; H, 7,31; N, 11,38. Trouvé: C, 68,50; H, 7,47; N, 11,51.

Tétrahydro-1,2,3,4 dibenzyl-1,3 dioxo-2,4 quinazoline (6d).

Ce composé obtenu avec un rendement de 95%, a été recristallisé dans l'éthanol, $F = 123^\circ$; uv (éthanol 99%) λ max nm: 311 (ϵ , 4050); ir (bromure de potassium) ν cm^{-1} : 3060, 2960 (CH), 1700, 1650 (C=O).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 77,19; H, 5,26; N, 8,19. Trouvé: C, 76,91; H, 5,49; N, 8,21.

BIBLIOGRAPHY ET NOTES

- (1) T. Tanabe, K. Yamauchi et M. Kinoshita, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **50**, 3021 (1977) et les références citées.
- (2) T. Ueda et J. J. Fox, *Ad. Carbohyd-Chem.*, **22**, 382 (1967); R. L. C.

Brimacombe, B. E. Grifine, J. A. Haines, W. J. Haslam et C. B. Reese, *Biochemistry*, **4**, 2452 (1965).

- (3) P. N. Magee et J. M. Barnes, *Ad. Cancer Res.*, **10**, 227 (1967).
- (4) G. E. Hilbert et T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2001 (1930).
- (5) G. Shaw et R. N. Warrener, *J. Chem. Soc.*, 50 (1959).
- (6) N. J. Leonard et T. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3719 (1963).
- (7) E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, **99**, 2380 (1966).
- (8) W. W. Zorbach et R. S. Tipson, "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Interscience Publishers, New York, N.Y., 1968, pp. 3, 13, 28, 98.
- (9) K. Yamauchi et M. Konoshita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 391 (1973).
- (10) H. Bredereck, H. G. Von Schuh et A. Martini, *Chem. Ber.*, **83**, 201 (1950).
- (11) B. C. Pal, *Biochemistry*, **1**, 558 (1962).
- (12) J. W. Jones et R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1914 (1962).
- (13) K. Yamauchi, M. Hayashi et M. Kinoshita, *J. Org. Chem.*, **40**, 385 (1975).
- (14) J. L. Wong et D. S. Fuchs, *ibid.*, **36**, 848 (1971).
- (15) K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage et M. F. Gillen, *Tetrahedron Letters*, 1663 (1978).
- (16) J. Docks, *Synthesis*, 441 (1973).
- (17) E. W. Dehmlov, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **13**, 170 (1974).
- (18) W. P. Weber et G. W. Gokel, "Phase Transfer Catalysis in Organic Synthesis", Springer-Verlag, 1977; M. Makosza, *Pure Appl. Chem.*, **43**, 439 (1975); H. J. M. Dou, *L'Actualité Chimique*, Mai, 7 (1978).
- (19) H. M. J. Dou, P. Hassanaly et J. Metzger, *J. Heterocyclic Chem.*, **14**, 321 (1977).
- (20) H. J. M. Dou, R. Gallo, P. Hassanaly et J. Metzger, *J. Org. Chem.*, **42**, 4275 (1977) et les références citées.
- (21) J. Renault, P. Mailliet, J. Berlot et S. Renault, *C. R. Acad. Sci., s9rie C*, **285**, 199 (1977).
- (22a) L'alkylation de la tétrahydro-1,2,3,4 dioxo-2,4 quinazoline a fait l'objet d'une Note préliminaire: M. Hedayatullah, *ibid.*, **289**, 365 (1979); (b) D. Shugar et J. J. Fox, *Biochem. Biophys. Acta*, **9**, 199 (1952).
- (23) C. Janion et D. Shugar, *Acta Biochem. Polon.*, **7**, 309 (1960).
- (24) K. Berens et D. Shugar, *ibid.*, **10**, 25 (1963).
- (25) Z. Kazimierczuk et D. Shugar, *ibid.*, **17**, 325 (1970).
- (26) D. J. Brown, "Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines", Interscience Publishers, New York, N.Y., 1960, p. 257.
- (27) En absence de catalyseur, en opérant à des températures plus élevées, on obtient des mélanges d'alkyl-1 et de dialkyl-1,3 pyrimidines notamment dans le cas de l'uracile et de la thymine (1,9).
- (28) T. Kunieda et B. Witkop, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 3478 (1971).
- (29) J. L. Rabinowitz et S. Gurin, *ibid.*, **75**, 5758 (1953).
- (30) H. Bredereck et A. Edenhofer, *Chem. Ber.*, **88**, 1306 (1955).
- (31) M. Fikos, L. Wierzychowski et D. Shugar, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **16**, 478 (1964).
- (32) W. Pfeleiderer et K. H. Schündehütte, *Ann. Chem.*, **612**, 158 (1958).
- (33) D. J. Brown, "Fused Pyrimidines, Part I, Quinazolines", W. L. Armarego, Interscience, Publishers, New York, N.Y., 1967, p. 205.
- (34) J. E. Dubois, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 801 (1978) et références citées.

English Summary.

We report here the first operationally simple and efficient study concerning the phase transfer catalysed alkylation of ambident pyrimidine dianions derived from uracil, thymine, 5-nitrouracil, 5-fluorouracil, 6-chlorouracil, 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazoline, giving selectively the corresponding N_{1,N_3} -dialkyl derivatives in high yield.