

Mir Hedayatullah

Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes,
Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université Paris 7, associé au C.N.R.S.,
1, rue Guy de la Brosse, 75005 Paris, France
Reçu le 26 Juin 1981

La méthylation de l'adénine en catalyse par transfert de phase fournit sélectivement la méthyl-9 adénine (98%), tandis que sa benzoylation conduit à la benzyl-9 adénine comme produit majoritaire à côté de très faibles quantités de benzyl-3 adénine. L'alkylation de la xanthine, de la théobromine et de la théophylline par la même technique donne naissance aussi aux dérivés *N*-alkylés correspondants avec de hauts rendements à l'exclusion de tout autre régioisomère *O*-alkylé. Cette technique d'alkylation constitue, tant par sa simplicité que par sa sélectivité, une amélioration considérable des méthodes conventionnelles.

J. Heterocyclic Chem., **19**, 249 (1982).

Les purines comme les pyrimidines sont des composés d'intérêt biologique très répandus dans la nature. Outre leur intérêt comme constituants hétérocycliques des acides nucléiques, la chimie thérapeutique notamment y a puisé de nombreux médicaments.

Durant ces dix dernières années, leur alkylation ainsi que celle des nucléosides et des nucléotides ont suscité d'importants travaux (2-5) motivés entre autres, par les propriétés mutagènes et carcinogènes des agents alkylants, par l'abondance de nucléosides alkylés naturels, ainsi que dans les études concernant les acides nucléiques, par l'emploi de dérivés alkylés comme modèles structuraux modifiés (1b).

Dans le cas des purines, il faut signaler que les méthodes classiques d'alkylation fournissent dans la plupart des cas, des mélanges de plusieurs produits avec des rendements faibles allant de 10 à 60% même en opérant dans des conditions très vigoureuses (1, 2e, 3d, 6a).

Dans le cadre des travaux réalisés dans notre laboratoire sur les hétérocycles d'intérêt biologique (7), nous avons signalé récemment l'alkylation sélective des pyrimidines (8, 9) en catalyse par transfert de phase dont on connaît l'intérêt sans cesse croissant (10). Le présent article qui constitue la suite logique de ce travail est consacré à l'alkylation en milieu biphasique de purines comme l'adénine (1), la xanthine (2), la théobromine (3) et la théophylline (4) avec l'étude de l'influence des

différents paramètres réactionnels sur le déroulement de ces réactions.

Les résultats saillants de cette étude sont consignés dans le tableau.

Les performances de cette technique sont dues essentiellement à l'emploi d'un catalyseur possédant des groupements lipophiles et, soluble dans l'eau, ce qui permet la formation de paires d'ions non solvatées que l'on transfère aisément en phase organique où elles réagissent avec le substrat. L'association lâche (interaction faible) anion-cation ammonium permet ainsi de réaliser des réactions beaucoup plus rapides et plus sélectives.

En ce qui concerne l'influence de l'anion associé au cation ammonium quaternaire (OH^- , Br^- , Cl^-), on peut affirmer que si l'emploi de quantités stoechiométriques d'hydroxyde de tétrabutylammonium (à la place de la soude caustique) favorise parfois la réaction, en revanche, la nature de ces anions dans les conditions catalytiques n'a pas d'effet appréciable sur le déroulement des alkylations.

A propos de ce dernier point, il faut signaler que dans le cas de l'adénine, la difficulté d'alkylation croît avec la longueur de chaîne de l'agent alkylant.

Ainsi, nous avons observé que les essais d'éthylation, de *n*-propylation et de *n*-butylation sélectives sont restés sans succès puisque, dans les conditions habituelles d'alkylation biphasique, on obtient, avec de faibles rendements, des mélanges de plusieurs produits difficiles à séparer.

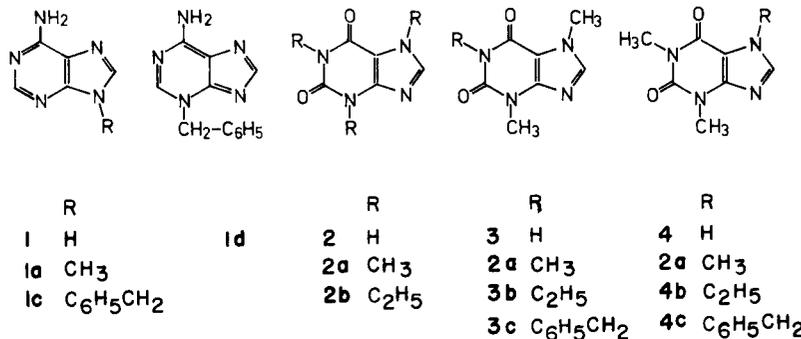


Tableau
Alkylation des purines en catalyse par transfert de phase

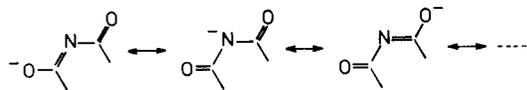
Purine	Agent alkylant	Produit formé	Température degré	Solvant	Temps heures	Rendement %
Adénine	(1) bromure de méthyle iodure de méthyle chlorure de benzyle	1a	20	(a)	24	50
		1a	20	(a)	12	98 (c)
		1c (d)	80	(b)	12	75
Xanthine	(2) bromure de méthyle	2a	20	(a)	12	100
		2b	40	(a)	3	45
Théobromine	(3) bromure de méthyle	mélange	40	(a)	72	12
		2a	80	(b)	12	94
		2a	20	(a)	12	3
Théophylline	(4) bromure de méthyle	2a	40	(a)	12	56
		3b	40	(a)	72	72
		3c	40	(a)	12	80
		2a	40	(a)	12	98
Théophylline	(4) bromure de méthyle	2a	20	(a)	12	98
		40	40	(a)	3	90
		2a	40	(a)	3	90
		4b	40	(a)	24	96
Théophylline	(4) bromure de méthyle	4c	40	(a)	12	85
		4c	40	(a)	12	85

(a) Dichlorométhane. (b) Benzène. (c) Avec l'emploi d'une quantité équimoléculaire d'hydroxyde de tétra-*n*-butylammonium. Avec les autres purines, l'emploi de cette base ne donne pas de meilleurs résultats que l'hydroxyde de sodium. (d) A côté d'une petite quantité de benzyl-3 adénine.

Par ailleurs, nous avons constaté que les vitesses d'alkylation de la théobromine (position 1 libre) sont nettement inférieures à celles de la théophylline (position 7 libre). Ainsi par exemple, dans les réactions avec l'iodure de méthyle, les rendements de méthylation de la théobromine ne sont que de 50% au bout de 3 heures, tandis que, dans les mêmes conditions, ceux de la théophylline sont de 90%.

Il en est de même de leur éthylation (40% au bout de 24 heures pour la théobromine et 96% pour la théophylline). Cette difficulté de substitution en position 1 qui se rencontre d'ailleurs dans le cas de la xanthine notamment avec l'iodure de méthyle, le bromure d'éthyle et le chlorure de benzyle, peut être imputée à la désactivation électronique de l'azote en position 1 et à l'effet stérique des groupements carbonyle adjacents.

Enfin, il faut ajouter que lors de la méthylation de la xanthine et de la théobromine qui peuvent exister théoriquement sous formes lactame et lactime (anions ambidents), il se forme sélectivement les dérivés *N*-méthylés correspondants à l'exclusion de tout régioisomère *O*-substitué. Ceci milite en faveur d'un déplacement quasi-total d'un éventuel équilibre lactame-lactime vers le premier.



En conclusion, compte tenu des difficultés d'obtention sélective des *N*-alkylpurines par les méthodes classiques (6a), dans des conditions douces et, des mauvais rendements de ces réactions, leur alkylation en catalyse par

transfert de phase constitue, par sa simplicité, sa sélectivité et par ses hauts rendements, une excellente voie d'accès à ces composés et par conséquent, une amélioration considérable des techniques conventionnelles.

Mais, l'étude fine de l'influence des paramètres réactionnels permet de définir aussi les limites d'utilisation de cette technique notamment dans ses relations avec la structure de l'agent alkylant.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres uv, dans l'éthanol, ont été enregistrés sur un appareil Cary 1115. Les points de fusion non corrigés, ont été mesurés sur banc Kofler ou sur bloc Maquenne.

Méthylation de l'adénine.

On dissout l'adénine (1,35 g, 10 mmoles) dans une solution aqueuse à 40% d'hydroxyde de tétra-*n*-butylammonium (3,2 g, 10 mmoles) et y ajoute une solution d'iodure de méthyle (2,86 g, 20 mmoles) dans le dichlorométhane (30 ml). Ce mélange est fortement agité à 20°; au bout de 10 minutes, il apparaît un précipité. On poursuit l'agitation pendant 12 heures puis on essore le précipité qui s'avère homogène en CCM de silice (éluant: chloroforme/méthanol/ammoniaque: 90/10/1). Il est identifié avec un échantillon authentique de méthyl-9 adénine (1a), rendement = 98%, F = 301°, lit 301-302° (11); uv (éthanol 95%): λ max nm, 261 (log ϵ , 4,17).

Anal. Calculé pour C₈H₇N₅: C, 48,32; H, 4,70; N, 46,90. Trouvé: C, 48,09; H, 4,80; N, 46,96.

La même réaction effectuée avec le bromure de méthyle (20 mmoles), l'adénine (10 mmoles) le dichlorométhane (30 ml), une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% (10 mmoles) et le bromure de tétra-*n*-butylammonium (2 mmoles), ne fournit la méthyl-9 adénine qu'avec un rendement de 50%.

Benzylation de l'adénine.

Un mélange d'adénine (2,70 g, 20 mmoles) d'hydroxyde de sodium en solution aqueuse à 10% (22 mmoles) et de bromure de tétra-*n*-butyl-

ammonium (1,28 g, 4 mmoles) est fortement agité pendant 12 heures avec une solution de chlorure de benzyle (3,49 g, 30 mmoles) dans le benzène (50 ml) à reflux. On refroidit, essore le produit brut et purifie la benzyl-9 adénine (**1c**) par recristallisation dans l'éthanol, rendement = 75%, $F = 234^\circ$, litt 233,5-235,5° (6b); uv (éthanol 95%): λ max nm 263 (log ϵ , 4,08).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{11}N_5$: C, 64,11; H, 4,88; N, 31,11. Trouvé: C, 64,21; H, 4,95; N, 31,02.

Une ccm sur le produit brut montre la présence de faibles quantités de benzyl-3 adénine (**1d**) identifiée avec un échantillon authentique (13).

Méthylation de la xanthine.

On dissout la xanthine (1,52 g, 10 mmoles) dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10% (30 mmoles) et y ajoute le bromure de tétra-*n*-butylammonium (1,93 g, 6 mmoles). Ce mélange est fortement agité avec une solution de bromure de méthyle (4,75 g, 50 mmoles) dans le dichlorométhane (30 ml) pendant 12 heures à la température ambiante et pendant 3 heures au reflux. On refroidit, décante la phase organique que l'on sèche sur sulfate de magnésium. On évacue le solvant sous vide et extrait le résidu à l'éther anhydre à ébullition dans lequel les sels d'ammonium quaternaire sont insolubles. Après avoir distillé l'éther, on obtient 1,94 g de triméthyl-1,3,7 xanthine pure (caféine) (**2a**), rendement = 100%, $F = 235^\circ$, litt 235° (12); uv (éthanol 95%): λ max nm 271 (log ϵ , 3,94).

Anal. Calculé pour $C_8H_{10}N_4O_2$: C, 49,48; H, 5,15; N, 28,86. Trouvé: C, 49,32; H, 5,10; N, 29,00.

Ethylation de la xanthine.

Même mode opératoire que pour la méthylation mais le temps de réaction est de 72 heures à 40°. Le résidu de la phase organique, chromatographié sur colonne de silice (éluant: chloroforme/méthanol: 100/3), fournit la triéthyl-1,3,7 xanthine (**2b**), rendement = 45%, $F = 113^\circ$, litt 115° (6c); uv (éthanol 95%): λ max nm 271 (log ϵ , 3,87).

Anal. Calculé pour $C_{11}H_{16}N_4O_2$: C, 55,93; H, 6,77; N, 23,73. Trouvé: C, 55,90; H, 6,80; N, 23,91.

Méthylation de la théobromine et de la théophylline.

A une solution théobromine (**3**) ou de théophylline (**4**) (1,80 g, 10 mmoles) dans la soude aqueuse à 10% (0,44 g, 11 mmoles) renfermant le bromure de tétra-*n*-butylammonium (0,64 g, 2 mmoles), on ajoute une solution de bromure de méthyle (4,75 g, 50 mmoles) dans le dichlorométhane (30 ml). Les deux phases sont fortement agitées pendant 12 heures à 20° puis pendant 3 heures à 40°. Après un traitement analogue à celui de la méthylation de la xanthine, on recueille la caféine (**2a**) avec des rendements respectifs de 94 et 98%. Les mêmes opérations effectuées de manière similaire mais avec l'iodure de méthyle à la place du bromure de méthyle, fournissent la caféine respectivement avec 56 et 90% de rendement.

Ethylation de la théobromine.

Même mode opératoire que pour la méthylation mais avec un temps de contact de 72 heures à 40°. L'éthyl-1 diméthyl-3,7 xanthine (**3b**) est ainsi obtenue avec un rendement de 72%, $F = 165^\circ$, litt 164-165° (6c); uv (éthanol 95%): λ max nm 271 (log ϵ , 3,93).

Anal. Calculé pour $C_9H_{12}N_4O_2$: C, 51,92; H, 5,77; N, 26,92. Trouvé: C, 51,88; H, 5,99; N, 27,15.

Ethylation de la théophylline.

Même mode opératoire que précédemment. L'éthyl-7 diméthyl-1,3 xanthine (**4b**) est ainsi obtenue avec un rendement de 96%, $F = 154^\circ$, litt 154° (6c); uv (éthanol 95%): λ max nm 271 (log ϵ , 3,89).

Anal. Calculé pour $C_9H_{12}N_4O_2$: C, 51,92; H, 5,77; N, 26,92. Trouvé: C, 51,89; H, 5,68; N, 27,05.

Benzylation de la théobromine.

Un mélange de théobromine (1,80 g, 10 mmoles), de soude caustique aqueuse à 10% (10 mmoles) et de bromure de tétra-*n*-butylammonium

(0,64 g, 2 mmoles) est fortement agité avec une solution de chlorure de benzyle (1,5 g, 12 mmoles) dans le dichlorométhane (50 ml) à ébullition pendant 12 heures. On refroidit et sépare la phase organique que l'on sèche sur sulfate de magnésium. On évacue le solvant et l'excès de chlorure de benzyle sous vide et recristallise la benzyl-1 diméthyl-3,7 xanthine (**3c**) dans l'éthanol, rendement = 80%, $F = 140^\circ$, litt 139-141° (6c); uv (éthanol 95%): λ max nm 269 (log ϵ , 3,90).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}N_4O_2$: C, 62,22; H, 5,18; N, 20,74. Trouvé: C, 62,30; H, 5,23; N, 20,80.

Benzylaiton de la théophylline.

Par un mode opératoire identique, on obtient la benzyl-7 diméthyl-1,3 xanthine (**4c**) avec un rendement de 85%, $F = 156^\circ$, litt 158° (6c); uv (éthanol 95%): λ max nm 269 (log ϵ , 3,87).

Anal. Calculé pour $C_{14}H_{14}N_4O_2$: C, 62,22; H, 5,18; N, 20,74. Trouvé: C, 62,40; H, 5,34; N, 20,85.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

(1a) Partie 3, partie 2: voir référence (9); partie 1: voir référence (8); (b) B. Singer, "Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology, Academic Press Publishers, New York, N. Y., 1968, 15, pp 2 1 9 - 2 8 4 .

(2a) G. E. Hilbert et T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **52**, 2001 (1930); (b) G. Shaw et R. N. Warrenner, *J. Chem. Soc.*, 50 (1959); (c) N. J. Leonard et T. Fujii, *J. Am. Chem. Soc.*, **85**, 3719 (1963); (d) E. Wittenburg, *Chem. Ber.*, **99**, 2380 (1966); (e) W. W. Zorbach et R. S. Tipson, "Synthetic Procedures in Nucleic Acid Chemistry", Interscience Publishers, New York, N. Y., 1968, pp 3, 13, 28, 29; (f) K. Yamauchi et M. Kinoshita, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 391 (1973).

(3a) H. Bredereck, H. G. Von Schuh et A. Martini, *Chem. Ber.*, **83**, 201 (1950); (b) B. C. Pal, *Biochemistry*, **1**, 558 (1962); (c) J. W. Jones et R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1914 (1962); (d) K. Yamauchi, M. Hayashi et M. Kinoshita, *J. Org. Chem.*, **40**, 385 (1975), ces auteurs, en opérant en absence de catalyseur, à des températures plus élevées (180-240°), obtiennent des régioisomères différents ou un mélange de plusieurs produits.

(4) J. L. Wong et D. S. Fuchs, *ibid.*, **36**, 848 (1971).

(5a) K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, M. F. Gillen, D. Entwistle et M. Quilliam, *Nucleic Acid Res.*, **6**, 1695 (1979); (b) K. K. Ogilvie, S. L. Beaucage, M. F. Gillen et D. Entwistle, *ibid.*, **6**, 2261 (1979).

(6a) D. J. Brown, "Fused Pyrimidines, Part II Purines", Interscience Publishers, New York, N. Y., 1971; (b) *ibid.*, p 534; (c) *ibid.*, pp 554-559.

(7) J. E. Dubois, *Pure Appl. Chem.*, **50**, 801 (1978).

(8) M. Hedayatullah, *C. R. Acad. Sci.*, série C, **289**, 365 (1979).

(9) M. Hedayatullah, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 339 (1981).

(10a) J. Docks, *Synthesis*, 441 (1973); (b) E. W. Dehmlov, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **13**, 170 (1974); (c) W. P. Weber et G. W. Gokel, "Phase Transfer Catalysis in Organic Chemistry", Springer-Verlag, 1799; (d) H. M. J. Dou, R. Gallo, P. Hassanaly et J. Metzger, *J. Org. Chem.*, **42**, 4275 (1977); (e) L. J. Mathias et D. Burkett, *Tetrahedron Letters*, 4709 (1979); (f) E. Santeniello, F. Ponti, *Synth. Commun.*, **10**, 611 (1980).

(11) T. C. Myers et L. Zelenick, *J. Org. Chem.*, **28**, 2087 (1963).

(12) A. H. Cook et G. H. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 1884 (1950).

(13) H. J. Schaeffer et E. Odin, *J. Med. Chem.*, **9**, 576 (1966).

English Summary.

The phase transfer catalysed methylation of adenine gave selectively 9-methyladenine (98%), while benzylation yields 9-benzyladenine as the major product accompanied by very small amounts of the 3-isomer.

Alkylation of xanthine, theobromine and theophylline by the same technique gave also the corresponding *N*-alkyl derivatives in high yields, with no other *O*-alkylated regioisomer. These alkylation procedures, owing to their simplicity and selectivity, constitute a considerable improvement upon the classical techniques.