

Mir Hedayatullah\* et Annie Roger

Institut de Topologie et de Dynamique des Systèmes, Groupe de Synthèses Sélectives et Milieux Biphases, Université Paris-7, Unité associée au C.N.R.S., 1, Rue Guy de la Brosse, 75005 Paris, France

Reçu le 16 December 1988

La monoalkylation régiosélective de l'uracile, de la thymine, de l'adénine, de l'aza-8 adénine et de la théophylline est réalisée par l'emploi d'un alkylant dérivé de l'adamantane, en catalyse par transfert de phase. Dans les mêmes conditions, le barbital et le phénobarbital ont fourni les dérivés  $N_1, H_3$ -dialkylés correspondants. L'influence de la nature de l'agent alkylant sur la sélectivité observée est discutée.

*J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 1093 (1989).

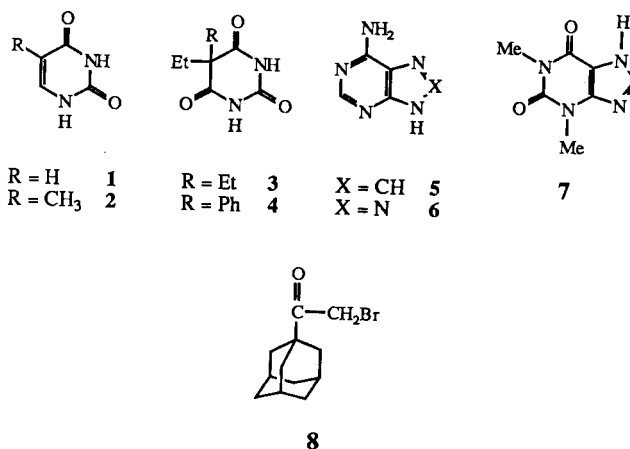
L'intérêt chimique et biochimique de l'alkylation des hétérocycles protomériques ambidents a été illustré par de nombreux travaux [1-4].

Selon la méthode utilisée et la nature des agents alkylants, on aboutit à des dérivés mono ou polyalkylés sur l'azote ou sur l'oxygène et quelquefois sur le carbone, ou à des mélanges de ces produits souvent difficiles à séparer [5,6]. L'élaboration sélective de dérivés monoalkylés de cette famille par alkylation directe sans utiliser de groupements protecteurs s'avère donc délicate. Cependant, on peut les atteindre soit après protection [7,8] soit par des méthodes indirectes et plus longues, à savoir, la cyclisation de précurseurs préalablement alkylés [9].

Par ailleurs, durant ces dernières années les recherches consacrées à l'adamantane et ses dérivés ont permis de constater que l'introduction d'un groupe adamantyle dans les molécules biologiquement actives, augmente de façon considérable leur efficacité pharmacologique. Cette augmentation d'efficacité est attribuée principalement au caractère lipophile très marqué du groupe adamantyle et à la résistance élevée à la dégradation métabolique des produits renfermant ce groupe [10-14]. C'est pourquoi, nous nous sommes proposé de réaliser l'alkylation de pyrimidines et purines d'intérêt biologique comme l'uracile (**1**), la thymine (**2**), le barbital (**3**), le phénobarbital (**4**), l'adénine (**5**), l'aza-8 adénine (**6**) et la théophylline (**7**) et ce, au moyen d'un agent alkylant renfermant un groupe adamantyle, en l'occurrence, l'adamantyl-1 bromométhylcétone (**8**), afin de définir tout d'abord les conditions exactes de la synthèse de cette nouvelle famille de pyrimidines et purines adamantylées fortement lipophiles et, de préciser ensuite les facteurs susceptibles d'améliorer la régiosélectivité de ce type de réactions.

Dans un premier temps, on observe que l'alkylation de l'uracile (**1**), de la thymine (**2**), de l'adénine (**5**) et de l'aza-8 adénine (**6**) au moyen de l'agent alkylant **8** dans les conditions de transfert de phase liquide-liquide conduit sélectivement aux dérivés  $N$ -monoalkylés correspondants, respectivement **1a**, **2a**, **5a**, **6a**. On note que parmi les différents paramètres susceptibles de modifier l'orientation de

Schéma 1



ces réactions: température, solvant, nature et quantité de catalyseur, structure de l'agent alkylant, c'est ce dernier facteur qui intervient de façon déterminante puisque seul l'emploi du composé **8** permet la réalisation facile de ces monoalkylations régiosélectives directes. En examinant la suite de réactions ci-dessous, on observe en effet que la sélectivité ainsi observée est en rapport avec le motif adamantyle et non pas avec la structure halogénométhylée de l'agent alkylant ni avec celle de la cétone  $\alpha$ -hanogénée.

Dans un deuxième temps, nous avons étudié l'alkylation des pyrimidine-triones **3** et **4** et observé que contrairement à celle des pyrimidinediones **1** et **2**, elle aboutit à la formation exclusive des dérivés  $N_1, N_3$ -disubstitués correspondants **3a** et **4a**. Ceci est fort probablement dû à l'équivalence des azotes en positions 1, 3 de ces pyrimidine-triones.

Quant à la théophylline, traitée dans les mêmes conditions, elle conduit principalement à l'[(adamantyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-7 théophylline (**7a**) avec un rendement de 65%.

En conclusion, l'emploi de l'adamantyl-1 bromométhylcétone dans les conditions de transfert de phase liquide-liquide, permet la monoalkylation régiosélective de cer-

Schéma 2

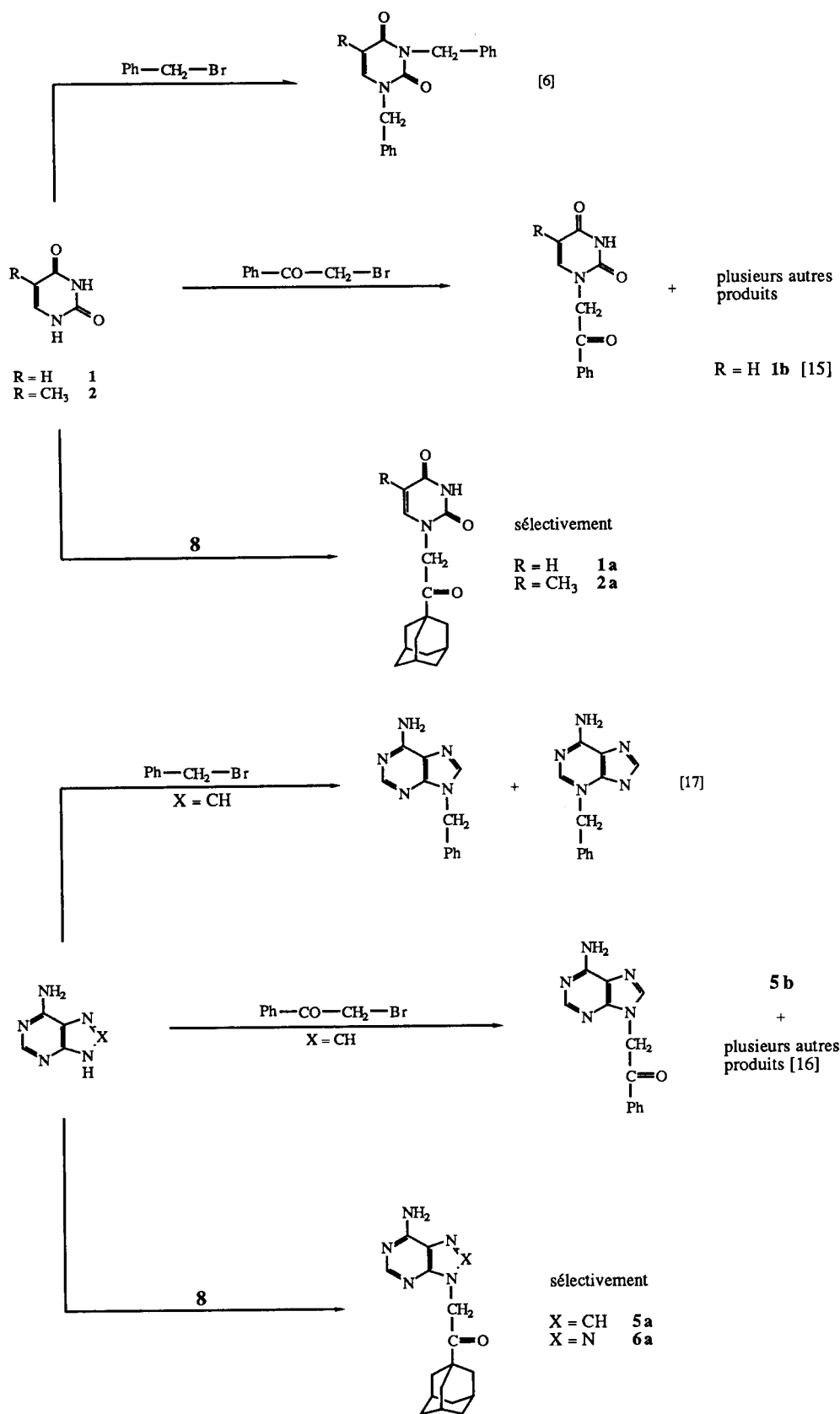
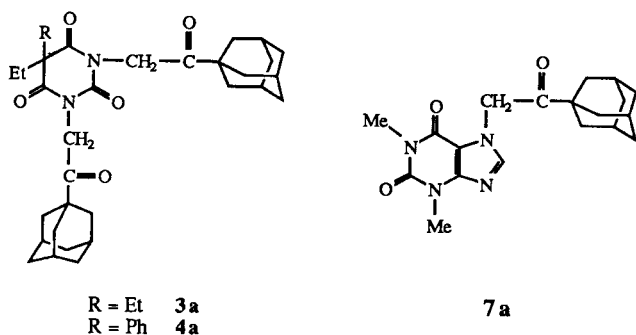


Schéma 3



taines pyrimidines et purines en leur conférant une intéressante lipophilie.

Ceci constitue un progrès synthétique important par rapport aux méthodes et aux agents alkylants conventionnels.

### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ir ont été enregistrés sur un appareil Nicolet S 60. Les spectres uv, dans l'éthanol ou dans la soude caustique 0,1 N, ont été déterminés sur un appareil Cary 210. Les points de fusion, mesurés sur blocs Kofler ou Maquenne, sont donnés non corrigés.

#### [(Adamantyl-1)-2 oxo-2 éthyle]-1 uracile (1a).

On dissout 1,28 g (10 mmoles) d'uracile dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 2,5 N (20 mmoles) et on y ajoute 1,32 g (4 mmoles) de bromure de tétra-*n*-butylammonium et 5,14 g (20 mmoles) d'adamantyl-1 bromométhylcétone (8) en solution dans 40 ml de dichlorométhane. Ce mélange est fortement agité pendant 7 heures à 40°. Le produit d'alkylation 1a qui a précipité dans le milieu réactionnel est essoré et recristallisé dans le chloroforme. Une ccm de silice (éluant: chloroform/méthanol: 95/5) montre qu'il s'agit d'un produit homogène, le rendement est de 70%, F = 285°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1663 (CO cycliques), 1706 (CO extracyclique), 3160 (NH); uv (éthanol 96%):  $\lambda$  max 265,5 (aux pH 7 et 13).

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 66,46; H, 6,94; N, 9,72. Trouvé: C, 66,24; H, 6,91; N, 9,66.

#### [(Adamantyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-1 thymine (2a).

Le mode opératoire est analogue au précédent, mais le dérivé alkylé de la thymine ne précipite pas dans le milieu et reste en solution dans la phase organique. Cette dernière est décantée, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec. Le résidu est débarrassé de l'excès de l'agent alkylant par lavage à l'éther de pétrole à 40° puis recristallisé dans un mélange éthanol-eau (5/2: v/v), le rendement est de 75%, F = 246°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1675, 1699 (CO cycliques), 1717 (CO extracyclique), 3160 (NH); uv (éthanol 96%):  $\lambda$  max nm 270 (aux pH 7 et 13).

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: C, 67,55; H, 7,28; N, 9,27. Trouvé: C, 67,64; H, 7,53; N, 9,06.

#### N<sub>1</sub>,N<sub>3</sub>-Di[(adamantyl-1)-2 oxo-2 éthyl]barbital (3a).

Après un mode opératoire analogue, on acidifie le milieu réactionnel par de l'acide acétique et on sépare la phase organique

que l'on lave à l'eau et qu'on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le solvant sous vide et, sur le résidu pâteux, on effectue une chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme). On obtient le composé 3a avec un rendement de 88%, F = 221°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1680 (CO cycliques), 1715 (CO extracyclique).

*Anal.* Calculé pour C<sub>32</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 71,64; H, 8,20; N, 5,22. Trouvé: C, 71,20; H, 8,21; N, 4,96.

#### N<sub>1</sub>,N<sub>3</sub>-Di[(adamantyl-1)-2 oxo-2 éthyl]phénobarbital (4a).

Ce composé est obtenu par un mode opératoire similaire. La phase organique évaporée sous vide, fournit un produit visqueux que l'on chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme). On isole le composé 4a avec un rendement de 70%, F = 246°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1685 (CO cycliques), 1710 (CO extracyclique).

*Anal.* Calculé pour C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>: C, 73,97; H, 7,53; N, 4,79. Trouvé: C, 73,88; H, 7,66; N, 4,72.

#### [(Adamantyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-9 adénine (5a).

Par un mode opératoire analogue à celui de l'alkylation de l'uracile, on obtient ce composé que précipite dans le milieu réactionnel et que est recristallisé dans l'éthanol. Le rendement est de 98%, F = 289°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1717 (CO), 3298 et 3459 (NH<sub>2</sub>); uv (éthanol 96%)  $\lambda$  max nm 259.

*Anal.* Calculé pour C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N<sub>5</sub>O: C, 65,59; H, 6,75; N, 22,50. Trouvé: C, 65,55; H, 7,01; N, 22,35.

#### [(Adamantyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-9 aza-8 adénine (6a).

Après avoir opéré de la même manière, le composé 6a précipite dans le milieu réactionnel. Il est recristallisé dans l'éthanol. Le rendement est de 65%, F = 285°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1718 (CO), 3301 et 3447 (NH<sub>2</sub>); uv (éthanol 96%):  $\lambda$  max nm 287.

*Anal.* Calculé pour C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>5</sub>O: C, 61,53; H, 6,41; N, 26,92. Trouvé: C, 60,89; H, 6,41; N, 26,27.

#### [(Adamantyl-1)-2 oxo-2 éthyl]-7 théophylline (7a).

Après avoir opéré de la même manière que précédemment, la phase organique est évaporée sous vide et le résidu est traité à l'éther de pétrole à ébullition (40-60°) pour éliminer l'excès de l'agent alkylant n'ayant pas réagi. Par recristallisation du résidu dans l'éthanol, on obtient le composé 7a avec un rendement de 65%, F = 202°; ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1657 (CO cycliques), 1703 (CO extracyclique); uv (éthanol 96%):  $\lambda$  max nm 273.

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>: C, 64,04; H, 6,74; N, 15,73. Trouvé: C, 64,14; H, 6,79; N, 15,41.

### BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] T. Ueda et J. J. Fox, *Adv. Carbohydr. Chem.*, **22**, 382 (1967).
- [2] R. L. C. Brimacombe, B. E. Griffine, J. A. Haines, W. J. Aslam, et C. B. Reese, *Biochemistry*, **4**, 2452 (1965).
- [3] B. Singer, "Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology", Vol 15, Academic Press, 1975, pp 219-284.
- [4] J. F. Menez, F. Berthou, D. Picart, L. Bardou, et H. H. Floch, *J. Chromatogr.*, **129**, 155 (1976); M. Hedayatullah, *Synth. Commun.*, **12**, 565 (1982).
- [5] J. L. Wong et D. S. Fuchs, *J. Org. Chem.*, **36**, 848 (1971).
- [6] M. Hedayatullah, *J. Heterocyclic Chem.*, **18**, 339 (1981) et les références citées.

[7] S. Ozaki, Y. Watanabe, H. Fujisawa, et T. Hoshiko, *Heterocycles*, **22**, 527 (1984).

[8] J. C. Martin, G. A. Joffrey, D. P. C. McGee, M. A. Tippie, D. F. Smee, T. R. Matthews, et J. P. H. Verheyden, *J. Med. Chem.*, **28**, 358 (1985).

[9] D. J. Brown, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", "The Pyrimidines", Suppl. 1, Wiley-Interscience, 1970.

[10] R. C. Fort, "Adamantane, The Chemistry of Diamond Molecules", Marcel Dekker, 1976, pp 327-349.

[11] K. Sasaki, H. Yasuda et K. Onodera, *J. Antibiot.*, **32**, 849 (1979).

[12] I. J. Clapin, F. E. Hancock, B. K. Handa, A. G. Jackson, G. W. Kenner, R. Ramage, et B. Singh, *Tetrahedron*, **35**, 2791 (1979).

[13] Y. I. Viklyaev, O. V. Ulyanova, T. A. Voronina, N. B. Klinova, L. N. Lavrova, M. I. Shmar'yan, et A. P. Skoldinov., *Khim. Farm. Zh.*, **14**, 59 (1980).

[14] W. Wesemann, *Funkt. Biol. Med.*, **2**, 137 (1983).

[15] En opérant dans les mêmes conditions, l'alkylation de l'uracile par le bromure de phénacyle fournit, à côté de trois autres produits

formés en faibles quantités, le produit principal **1b** avec un rendement de 68%,  $F = 258^\circ$  (éthanol) et dont la structure a été établie sur la base des résultats de l'analyse élémentaire (C, H, N) et des spectres ir et uv. Dans le cas de la thymine, une ccm indique aussi la formation d'un mélange de plusieurs produits que n'ont pas pu être séparés.

[16] L'alkylation de l'adénine par le bromure de phénacyle fournit un mélange de quatre produits dont le principal est la phénacyl-9 adénine (**5b**) obtenu avec un rendement de 55%,  $F 320^\circ$  et identifiée par l'analyse élémentaire et spectroscopie ir et uv.

[17] M. Hedayatullah, *J. Heterocyclic Chem.*, **19**, 249 (1982).

English Summary.

The use of 1-adamantyl bromomethyl ketone, under phase transfer catalysis conditions, permits the regioselective  $N_1$ -alkylation of uracil and thymine, the  $N_9$ -alkylation of adenine and 8-azaadenine and the  $N_7$ -alkylation of théophylline. Under the same conditions, barbital and phenobarbital give the corresponding  $N_1, N_3$ -dialkyl derivatives. The observed selectivity is discussed in relation with the structure of the alkylating agent.