

REGIOSPECIFICITE DE L'ACYLATION
DU DIMETHYL-1,3 MORPHOLINOETHYLAMINO-6 URACILE

J.L. BERNIER* et J.P. HENICHART
Unité INSERM N°16, Place de Verdun, LILLE (FRANCE)

Summary : The regioselective reactivity of electrophilic agents toward 1,3-dimethyl amino-6 uracile derivatives has been well established but with a substitution of the extracyclic nitrogen atom by a morpholinoethyl group a reversal of the regioselectivity may occur.

Les amino-6 pyrimidines réagissent avec un grand nombre d'électrophiles (NO^+ , NO_2^+ , X^+ , RCO^+ , ...) pour former des dérivés de substitution en 5 qui comptent parmi les intermédiaires les plus réactifs pour la synthèse, notamment de pyrimidines condensées¹. La réactivité de l'atome de carbone en position 5 du diméthyl-1,3 amino-6 uracile 1 vis-à-vis de dimères électrophiles est en accord avec cette loi². Le mécanisme expliquant la réactivité préférentielle du C-5 par rapport à l'atome d'azote extracyclique met en jeu une délocalisation du doublet électronique de l'azote qui amène à une forme intermédiaire favorisant la nucléophilie du C-5.

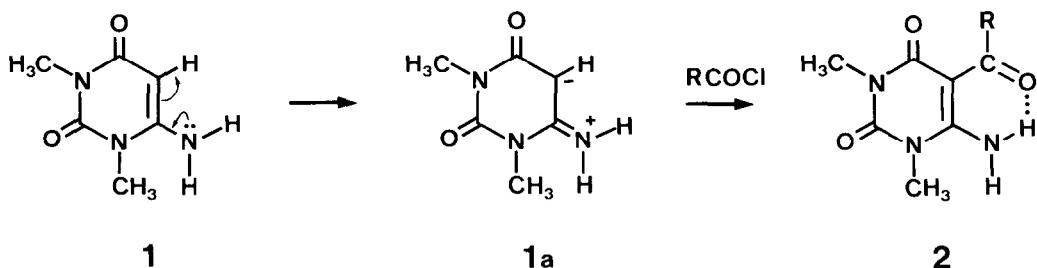


Schéma 1

Nous avons tiré profit de cette réactivité particulière pour réaliser la synthèse d'un certain nombre d'acyl-5 pyrimidines^{2h,3b} et tout récemment, dans le cadre de nos travaux sur les molécules polyhétérocycliques planes biologiquement actives³, nous avons synthétisé le diméthyl-1,3 cinnamoyl-5 amino-6 uracile (2, R = styryle, schéma 1) et un dérivé N-substitué, le diméthyl-1,3 cinnamoyl-5 (morpholino-2-éthyl) amino-6 uracile (6, R = styryle, schéma 2) plus hydrosoluble⁴.

Au cours de cette synthèse, nous avons cependant pu mettre en évidence la formation inattendue d'un dérivé N-acylé de l'uracile et nous précisons ici les conditions d'obtention, à partir des mêmes matières de départ, diméthyl-1,3 morpholinoéthylamino-6 uracile 3⁶ et chlorure de cinnamoyle, du dérivé N-acylé 4 et de son isomère C-acylé 6 (schéma 2). Ainsi, en traitant une solution acétonique de 3 par une quantité équimoléculaire de chlorure de cinnamoyle pendant 3 heures à reflux du solvant, les deux isomères 4 et 6 se forment concomitamment. Dans les mêmes conditions, mais avec une quantité semistoechiométrique de chlorure de cinnamoyle, 3 agit pour une part comme capteur d'hydracide : le chlorhydrate de 3 en excès précipite et le dérivé N-acylé 4 est fourni par évaporation du solvant à partir du filtrat. La structure du dérivé 4 a été déterminée en solution par RMN et à l'état solide par radiocristallographie⁷. Pour obtenir le dérivé C-acylé exclusivement, il faut utiliser le chlorhydrate 5 comme matière de départ et la pyridine comme solvant. Dans de telles conditions, le chauffage de 5 et d'une quantité équimoléculaire de chlorure de cinnamoyle conduit à la formation du dérivé C-acylé, sous forme de chlorhydrate puis, sous forme de base 6 après neutralisation, sans trace de l'isomère N-acylé⁸.

Pour expliquer ces résultats, le mécanisme réactionnel dont les principales étapes sont indiquées dans le schéma 2 pourrait être envisagé. La formation du dérivé N-acylé 4 ferait intervenir un transfert de proton entre l'atome d'azote porté par le C-6 et le groupement amine tertiaire basique de la morpholine⁹. Le composé intermédiaire 3b est alors favorable à une attaque nucléophile sur l'azote de l'aminouracile. Lorsque l'azote morpholinique est salifié (5), le transfert n'est plus possible et le doublet électronique de l'azote porté par le C-6 se délocalise comme classiquement décrit (schéma 1).

Les résultats présentés ici constituent le premier cas de substitution exclusive sur l'azote extracyclique d'un dérivé du diméthyl-1,3 amino-6 uracile mais le mécanisme réactionnel qui en rend compte peut être appliqué à d'autres électrophiles ou à d'autres amines en C-6 pouvant faire intervenir des transferts de protons à 5 centres ou à 6 centres, ce qui peut constituer une méthode de fonctionnalisation sur une site habituellement non réactif.

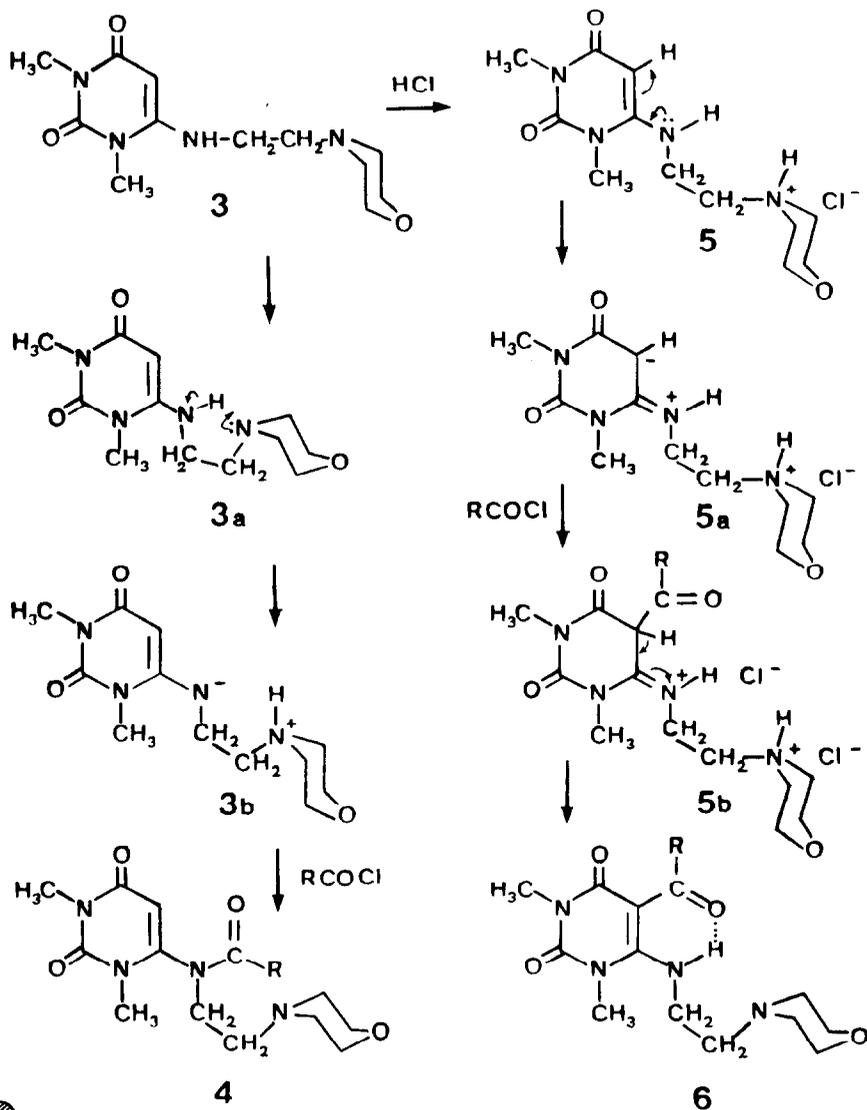


Schéma 2

Vue en perspective⁷
du dérivé N-acylé 4

Notes et Références

1. Pour une discussion détaillée de la chimie des pyrimidines, voir :
 - (a) D.J. Brown, "The Pyrimidines" dans la série "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", A. Weissberger et E.C. Taylor, Ed., Wiley - Interscience, New-York, 1962.
 - (b) D.J. Brown, "The Pyrimidines", Supplement I, 1970 dans la même série.
2. (a) F.F. Blicke, H.C. Godt Jr., J. Amer. Chem. Soc., 76, 2798 (1954)
 - (b) W. Pfeleiderer, G. Strauss, Ann., 612, 173 (1958)
 - (c) A.D. Broom, J.L. Shim, G.L. Anderson, J. Org. Chem., 41, 1095 (1967)
 - (d) E.C. Taylor, F. Sowinski, J. Amer. Chem. Soc., 90, 1374, (1968)
 - (e) Y. Fumio, H. Masatsugu, Bull. Chem. Soc. Jap., 46, 3849 (1973)
 - (f) E.E. Garcia, Synth. Commun., 3, 397 (1973)
 - (g) E.C. Taylor, F. Sowinski, J. Org. Chem., 39, 907, (1974)
 - (h) J.L. Bernier, A. Lefebvre, J.P. Hénichart, R. Houssin, C. Lespagnol, Bull. Soc. Chim. Fr., 616, (1976).
 - (i) F. Yoneda, M. Higuchi, S. Matsumoto, J. Chem. Soc. Perkin I, 1754, (1977)
 - (j) G.B. Bennet, W.R.J. Simpson, R.B. Mason, R.J. Strohschein, R. Mansukhari, J. Org. Chem., 42, 221, (1977).
 - (k) B. KokeT, H.G. Viehe, J.P. Declercq, G. Germain, M. Van Meerssche, Tetrahedron Lett., 3799, (1980)
3. Ces molécules planes ont été étudiées d'une part pour leurs propriétés antileucémiques et d'autre part, en relation avec cette activité, pour leur propension à s'intercaler entre les plans de bases du DNA :
 - (a) J.P. Hénichart, J.L. Bernier, C. Vaccher, R. Houssin, V. Warin, F. Baert, Tetrahedron Lett., 945, (1979)
 - (b) J.L. Bernier, J.P. Hénichart, J. Heterocyclic Chem., 16, 717, (1979)
 - (c) J.L. Bernier, J.P. Hénichart, C. Vaccher, R. Houssin, J. Org. Chem., 45, 1493, (1980)
 - (d) Y. Plancke, J.P. Hénichart, J.L. Bernier, Z. Naturforsch., 35c, 516, (1980)
 - (e) J.P. Hénichart, J.L. Bernier, C. Vaccher, R. Houssin, Tetrahedron, 36, 3535, (1980)
4. l'activité antitumorale du diméthyl-1,3-cinnamoyl-5 amino-6 uracile a été testée très récemment au NIH (NSC 290 115) : elle s'est révélée significative sur les leucémies L1210 et P388 mais est restée limitée. L'introduction d'un substituant morpholinoéthyle sur le groupement aminé en 6 était susceptible d'améliorer la solubilité dans les milieux biologiques tout en maintenant la planéité de l'ensemble cinnamoyluracile, démontrée par RMN en solution et par diffraction de RX à l'état cristallin (5).
5. V. Warin, M. Foulon, F. Baert, J.L. Bernier, J.P. Hénichart, Acta Cryst., B36, 1721, (1980)
6. Pour préparer 3, on traite le diméthyl-1,3 chloro-6 uracile par une quantité équimoléculaire de morpholinō-2-éthylamine dans l'éthanol absolu en présence de carbonate de sodium. 3 : cristaux blancs (éthanol) ; Rdt = 81 % ; 128°C ; M⁺ = 268 ; Anal C₁₂H₂₀N₄O₃ ; RMN ¹H (δ, DMSO d-6) : CH₃ (3,1 et 3,3 ppm, s, 6H), CH (4,8 ppm, s, 1H), N-H (7,0 ppm, t, 1H), morpholinoéthyle³ (3,1 - 4,2 ppm, m, 12H).
7. 4 : cristaux blancs (éthanol) ; Rdt = 77 % ; 131°C ; M⁺ = 398 ; Anal C₂₁H₂₆N₄O₄ ; RMN ¹H (δ, DMSO d-6) : CH₃ (3,2 et 3,25 ppm, s, 6H), CH (5,85 ppm, s, 1H), morpholinoéthyle (2,5 - 4,0 ppm, m, 12H), protons éthyléniques et benzéniques (7,25 - 7,75 ppm, m, 7H). Les détails de l'étude cristallographique seront publiés ultérieurement.
8. 6 : cristaux jaunes (éthanol) ; Rdt = 84 % ; 202°C ; M⁺ = 398 ; Anal : C₂₁H₂₆N₄O₄ ; RMN ¹H (δ, DMSO d-6) : CH₃ (3,25 et 3,45 ppm, s, 3H), NH (9,75 ppm, t, 1H), CO-CH éthylénique (8,25 ppm, d, 1H, J = 8Hz), C₂H₅-CH éthylénique (7,5 ppm, d, 1H, J = 8Hz), protons benzéniques (vers 7,5 ppm, m, 5H), morpholinoéthyle (2,8 - 4,0 ppm, m, 12H).
9. Un tel transfert intramoléculaire impliquant l'atome d'azote du groupement morpholine a déjà été postulé : J.P. Hénichart, R. Houssin, B. Lablanche, J. Heterocyclic Chem., 14, 615 (1977).