

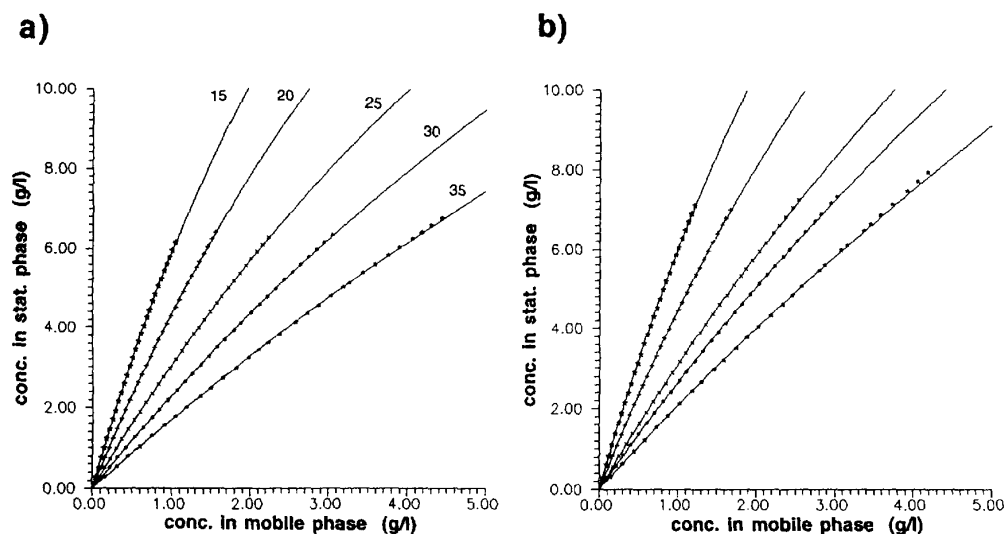


Fig 6. Points of isotherms calculated by the ECP method and the best fit curve for γ -CD in *System 1* (a) and *System 2* (b). The bands profiles are presented in figure 3 and the isotherm parameters in table I.

constant, and ΔG , ΔH and ΔS are the change of the Gibbs free energy, enthalpy and entropy, respectively, caused by the mass transfer between phases. The final form of the formula can be written as [32]:

$$\ln k(0) = -\Delta H/RT + \Delta S/R + \ln \Sigma = a/T + b \quad (1)$$

Assuming the invariability of the process of inter-phase mass transfer and constant corresponding entropy change in the studied temperature range, equation (1) indicates constant a, b parameters and linear relationship between $\ln k(0)$ versus $1/T$. Figure 7 experimentally confirms this relationship for α -, β - and γ -CDs in both systems. The parameters of the best fitted lines obtained by the least-square method are presented in table II. The slope of lines characterized by the parameter a corresponds to the enthalpy change ΔH caused by the mass transfer between phases. ΔH can be interpreted as an efficiency coefficient of this process. For all analyzed CDs and both solvent systems a positive slope is observed, demonstrating a negative enthalpy change. The higher absolute value of the negative ΔH corresponds to a stronger attractive CD-sorbent interaction, which is tantamount to a higher CD affinity for the stationary phase. The slopes of the lines obtained in *System 1* are greater than in *System 2* suggesting a stronger interaction in *System 1*. Comparison of the different CDs indicates similar behavior in both solvent systems: rather similar values of ΔH for α - and β -CD, and a large difference for γ -CD.

The slope of the lines and corresponding absolute value of enthalpy change determined for β -CD are higher than related values obtained for the smaller α -CD. This agrees with the solvophobic theory of retention mechanism [33, 34] according to which, in a fixed reversed-phase system, the molecules of the solute with the higher hydrophobic surface area interact

more strongly with the stationary phase than the solute molecules with the smaller size.

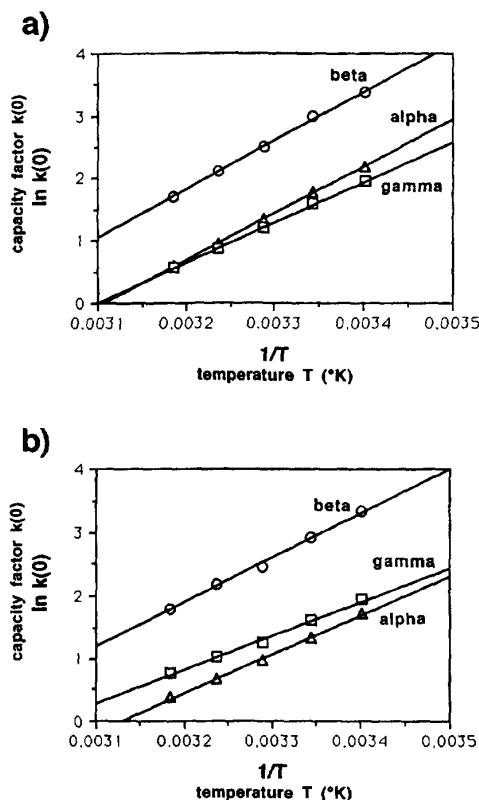


Fig 7. Plot of $\ln k(0)$ vs $1/T$ obtained for α -, β - and γ -CD in *System 1* (a) and *System 2* (b). The bands profiles are presented in figures 1–3, the isotherm parameter $k(0)$ in table I, and the parameters of the best fitted straight line in table II.

Table II. Regression parameters and corresponding enthalpy change according to the Van't Hoff equation (1) for α -, β - and γ -CD.

System	CD	a	ΔH [kcal/M]	b	R ²
1	α	7485.5	-14.875	-23.260	0.999
	β	7782.1	-15.465	-23.076	0.999
	γ	6457.2	-12.832	-20.005	0.999
2	α	6246.8	-12.414	-19.546	0.998
	β	7000.3	-13.911	-20.504	0.997
	γ	5404.0	-10.739	-16.467	0.994

For γ -CD, the largest CD, the smallest absolute ΔH value and a reverse relationship with respect to the solvophobic theory have been noted. This result is supported by the unexpectedly low retention of γ -CD, in comparison to α - and β -CD, widely observed in reversed-phase systems [22, 25, 35]. This anomalous behavior of γ -CD has been described in a previous paper [22], where the possible variations in the retention mechanism of natural CDs due to the different size and symmetry of their molecules have been studied using both thermodynamic and molecular models. The smallest enthalpy change obtained for γ -CD implies a less effective γ -CD-RP18 sorbent interaction. This confirms previous investigations and can be interpreted as a result of two mutually related reasons. The first is the unexpectedly strong attractive γ -CD-water interaction compared with α - and β -CD. According to the solvophobic theory the retention in RP systems results from a balance of two terms: the solvophobic solute-sorbent interaction which causes the solute transfer to the stationary phase; and the opposite effect of direct solute-mobile phase attractive interactions which are van der Waals and electrostatic in nature. Thus the calculated enthalpy change must be interpreted as an effective value resulting from the existence of these two processes. Stronger attractive solute interaction with water indicates a shift of the discussed balance towards a less effective interaction with the stationary phase in the systems with higher water contribution in mobile phase.

The second reason results from the influence of the CD size on its retention mechanism in reversed-phase systems. It has been shown that retention mechanism of CD should be analyzed in terms of structural organization and consists of CD-stationary phase hydrocarbonaceous ligand complexes with widely differing structures but very close energies [22]. Due to the different sizes of α -, β - and γ -CD, structurally different complexes are more or less energetically preferable, thus changing the molecular basis of the total retention mechanism. The large difference between γ - and the other natural CDs has been observed by molecular modelling. In contrast to the smaller CDs, γ -CD tends to form complexes involving interaction with more than one C18 ligand. Since the mean distance between ligands on the surface of RP18 sorbent is 6 Å the formation of a complex between one CD molecule and two alkyl chains requires that the free ends of the chains bend toward each other. Here the ligands do not appear to thread completely through the macrocyclic torus. This result suggests that largest γ -CD penetrates less deeply into

the RP18 sorbent surface and confirms the weaker interaction with the stationary phase.

Finally, it is interesting to include the observations obtained from the study of capacity factor and the enthalpy change variation caused by solvent system change. As has been noted above, the absolute values of enthalpy change for all investigated CDs are higher in *System 1* than in *System 2*, suggesting a stronger CD-sorbent interaction for methanol/water. Consequently, higher capacity factors in *System 1* should be observed. The results presented in table I confirm this in the whole studied temperature range for α -CD only. For β -, and γ -CD the opposite relationship, ie, higher capacity factors in *System 2*, is observed at higher temperature. The temperature at which this discrepancy appears strongly depends on the size of the CD and decreases from 30 °C for β -CD to 20 °C for γ -CD. Thus we can conclude that this temperature decreases as the size of the CD increases, suggesting that it will be higher than 35 °C for α -CD, which is outside the temperature range studied.

This discrepancy and its dependence on the size of the CD are interesting. It shows how the structural interaction can have an effect on the global thermodynamic results. More precisely, this implies a complex retention mechanism for CDs in reversed-phase systems, showing a strong dependence on structural CD-sorbent interactions; such effects will be emphasized at higher temperature. This confirms the results of previous investigations and the influence of the γ -CD size on the retention mechanism [22]. With only chromatographic data and from a thermodynamic point of view it is not possible to select more precisely the real influence of these structural interactions on the retention mechanism. This can be done by a different approach, where the elementary processes leading to the CD-sorbent associations with different structure are separated and analysed at the molecular level, eg, by molecular dynamics.

The analysis of entropy change ΔS is more complicated. The parameter b , which defines the line intercept, can be divided into two parts: one linked to mass transfer between phases and is directly proportional to the entropy change caused by this process; the other is equal to the logarithm of the volume phase ratio of the stationary to the mobile phase. If we state that the phase volume ratio, as a column parameter is independent of the solute, and this constant absolute value is considerably smaller ($\ln \Sigma = -0.85$ [36]) compared to the absolute b value, then the modifications of b are closely related to the ΔS variation. The entropy change can be interpreted as a probe of solute ordering change at the point of its partition between the stationary and mobile phases. A negative value of entropy change is systematically observed. This means that process of mass transfer between phases decreases the CDs entropy value, which is equivalent to the increase of the average ordering as the CD molecules partitioned between the two phases. The consequence of this is the conclusion that a higher ordering of CDs occurs in the stationary phase compared with the mobile phase.

For all CDs in both systems the classical relationship between enthalpy and entropy changes is observed. Comparing the different systems this conclusion can

be directly related to the CD ordering in the stationary phase, as we assume that solute interaction and molecule ordering in the various mobile phases are similar. Because of high aqueous proportion in the mobile phases used it seems correct to suggest that CD-solvent interaction is the same in both systems and can be mainly interpreted as a CD interaction with water.

The entropy study confirms the analysis of the enthalpy change; for γ -CD in the two systems the effectively weaker solute-sorbent interaction leads to the lower relative order of their molecules. It is interesting to add that the similar entropy change obtained for α - and β -CD suggests that the type of their molecular ordering has the same 'thermodynamic' nature whilst, as will be discussed in the next section, their isotherms are fundamentally different.

*Saturation capacities Q_s and Q^**

The study of overloading effect confirms the essential differences in the retention mechanisms between α -CD and β - and γ -CD leading to the different forms for their equilibrium isotherms. For α -CD, the isotherm has a concave shape. According to the applied adsorption model, the capacity parameter can be interpreted here as a saturation concentration of α -CD in the mobile phase. For all the studied temperatures, higher values of Q^* have been observed in *System 2*, suggesting a higher miscibility of α -CD in this mobile phase. The ratio Q_1^*/Q_2^* of capacity values calculated in the two systems hardly decreases during temperature increase. Comparing two extreme temperatures, a small variation between 1.78 and 1.50 has been observed, confirming that in the two studied systems Q^* depends on temperature in the same way. In both eluents Q^* strongly increases with temperature. An increase of more than fourfold in the Q^* value is noted changing the temperature from 15 to 35 °C. On the basis of general considerations, the variation of capacity parameter can be explained as arising from two independent reasons: the discrepancy of real conditions from the ideal theoretical models; and natural changes in capacity which can be observed during the temperature variations. The first reason should be interpreted as the approximation error and will be discussed in detail in the next part of this paper. However, for α -CD and the interpretation of the capacity parameter in terms of saturation concentration in the mobile phase, it seems that large changes of Q^* for α -CD, mainly result from the second effect, which is the strong CD miscibility dependence on temperature.

The effect of concentration overloading of β -CD and γ -CD differs from α -CD as shown by the convex shape of the equilibrium isotherm. In this case, assuming the well-known Langmuir theory of adsorption [29], the capacity parameter Q_s characterizes effects at the stationary phase and corresponds to the saturation capacity of the adsorbent surface by a CD monolayer. Comparison of the results obtained shows similar capacities for β - and γ -CD in both systems. A real difference in their behavior has been confirmed by comparing Q_s values in two systems. On changing from methanol/water to acetonitrile/water the monolayer capacity of stationary phase decreases for β -CD but considerably increases

for γ -CD. Limiting ourselves to a thermodynamic approach, we may only conclude that this observation confirms the differences between β - and γ -CD in their structural interaction with the non-polar stationary phase, which exist in spite of the fact that their isotherms have the same shape [22].

Naturally, if the retention mechanism is in total agreement with the assumed model, a constant, temperature-independent value of Q_s should be expected. As can be seen from experimental results obtained in both systems, Q_s increases with temperature. The capacity variation in the studied range of temperature is about 25% which is significantly smaller compared to the differences of Q^* obtained for α -CD. Q_s variations result from the divergence of the real system from the simple theoretical models used in the ECP method, during isotherm determination.

*Accuracy of capacity parameters determination Q_s and Q^**

The capacity parameters Q_s and Q^* always increase with temperature. Analyzing the dependence obtained, it is important first to evaluate the complex problem of the accuracy of isotherm parameter as determined by the ECP method. The procedure of isotherm parameter estimation should be divided into two parts: the determination of isotherm points from the points of the appropriate band boundary (ECP method); and the estimation of the isotherm parameters by the best fit of the obtained points to the equation, according to the assumed model of the process of mass transfer between phases (fitting procedure). Thus, from a simplistic point of view and not taking into account errors in data acquisition, the final error of isotherm parameter determination depends on a disagreement between the conditions of a real chromatographic system and the assumptions of theoretical models which have been applied in both the used methods: ECP and the fitting procedure.

The main assumption of the ECP method is the condition of 'ideal chromatography'. This takes no account of dispersive processes during band migration and corresponds to use of an ideal column with an infinite number of theoretical plates. Therefore, dispersive processes, which always accompany band migration through the real chromatographic column, change the band profile and introduce errors into the isotherm estimation by the ECP method. It is important to note that the error will vary as the temperature changes. For example, slow kinetics of mass transfer between phases, compared with the flow velocity, will have an effect on band dispersion and the resulting peak profile in different ways at different temperatures. However, Bechtold [19] suggests that the influence of dispersive processes on the chromatographic result could be avoided by a simple graphical correction of peak profile, but this method is imprecise and makes additional approximations. It assumes that effect of dispersion is the same for all points inside the peak, which is not true, particularly if the peak is broad.

In the case of the fitting procedure, we are dealing with two approximations which lead to the possible errors in the determined values of the isotherm parameters. The first is the error in the mathematical algorithms used to fit isotherm points by the theoretical curve. This algorithm can be chosen from the

various methods of non-linear regression to the conventional least-squares method depending on the assumed isotherm curve. In the case of the least-squares method, we must linearize the isotherm equation, which can also be carried out in several ways. Obviously the size and nature of the observed error will depend on the method used.

The second approximation arises from the point at which we assume that the mathematical curve fits the experimental isotherm points. This error results from the disagreements between the theoretical formula used and the 'true' isotherm arising from the process of mass transfer between phases occurring in the experimental system. This approximation seems to play a major role in the total accuracy of isotherm parameter determination.

The analysis of total error of the ECP method is more complicated and has been investigated in other papers [20, 21]. The main reason for the complications is that all the approximations discussed above occur simultaneously. It has been shown [21] that even if we are dealing with the Langmuir adsorption in the real chromatographic column, the dispersion effect results in isotherm points as determined by the ECP method which will not exactly correspond to the Langmuir curve. Therefore, an additional error in fitting procedure should be expected.

In the case of both Q^* and Q_s , the capacity parameter variations depend more or less on the sum of the errors. For α -CD it seems that a large variation in Q^* is expected and mainly results from the natural dependence of CD solubility on temperature. For β - and γ -CD, variation of Q_s results from the discussed accuracy of the isotherm determination. On the basis of the data presented here it is not possible to estimate the exact contributions of the approximations to the total error in isotherm determination. However, it seems that the disagreement between the assumed Langmuir isotherm and more complex retention mechanism previously suggested [22] for CD in reversed-phase systems is the main reason for the variation in the values of the capacity parameter Q^* .

Conclusion

We have shown that there exist strong temperature-dependent effects on the elution properties of CDs. The analysis of the isotherms differ, with α -CD interpreted in terms of solvent saturation, and β - and γ -CD interpreted in terms of Langmuir adsorption. At a molecular level the different mechanism of the interaction between γ -CD and the stationary phase versus that of α - and β -CD is apparent. Analysis of the entropy contribution to the isotherms has suggested higher ordering when the CDs are bound to the column. Finally an analysis of the errors in the methodology used has been undertaken.

Acknowledgments

One of the authors (RN) wishes to thank the Université de Paris-Sud for support during the experimental phase of the work. AWC acknowledges the PAN-CNRS international collaboration for support during manuscript preparation.

References

- 1 Szejtli J, *Cyclodextrins and their Inclusion Complexes*, Akademiai Kiado, Budapest, 1982
- 2 Yokota H, *Frangrance J* (1983) 11, 84
- 3 Szejtli J, *Controlled Drug Bioavailability* WF Smolen, LA Ball Eds, vol 3, Wiley, New York, 1985
- 4 Szejtli J, *Cyclodextrin Technology*, Kluwer, Dordrecht, 1988
- 5 Szejtli J, *6th Int Seminar on Inclusion Compounds*, Tarabya-Istanbul, August 27–31, 1995
- 6 Fujimura K, Uedo T, Ando T, *Anal Chem* (1983) 55, 446
- 7 Maguire JH, *J Chromatogr* (1987) 387, 453
- 8 Han SM, Han YI, Armstrong DW, *J Chromatogr* (1988) 441, 376
- 9 Zukowski J, Nowakowski R, *J Liq Chromatogr* (1989) 12, 1545
- 10 Sybilska D, Bielejewska A, Nowakowski R, Duszczek K, Jurczak J, *J Chromatogr* (1992) 625, 349
- 11 Zukowski J, Sybilska D, Bojarski J, *J Chromatogr* (1986) 364, 225
- 12 König WA, Lutz S, Wenz G, *Angew Chem Int Ed Engl* (1988) 27, 979
- 13 Sybilska D, Asztemborska M, Kowalczyk J, Ochocka RJ, Ossicini L, Perez G, *J Chromatogr* (1994) 659, 389
- 14 Reinhardt R, Engewald W, Gorog S, *J High Resol Chromatogr* (1995) 18, 259
- 15 Sybilska D, Kowalczyk J, Asztemborska M, Ochocka RJ, *J Chromatogr* (1994) 665, 67
- 16 Rawjee YY, Vigh G, *Anal Chem* (1994) 66, 619
- 17 Razee S, Tamura A, Masujima T, *J Chromatogr* (1995) 715, 179
- 18 Desiderio C, Fanali S, *J Chromatogr* (1995) 716, 183
- 19 Bechtold E, *Gas Chromatography*, M van Swaay Ed, Butterworth, London 1962
- 20 Nowakowski R, Rizzi A, Huber JFK, presented at the *VIIth European Conference on Analytical Chemistry (Euroanalysis VII)*, Wien, Austria, 1990
- 21 Guan H, Stanley B, Guiochon G, *J Chromatogr* (1994) 659, 27
- 22 Nowakowski R, Cardot Ph JP, Coleman AW, Villard E, Guiochon G, *Anal Chem* (1995) 67, 259
- 23 Olivo JP, Cardot Ph JP, Ignatiadis I, Vidal-Madjar C, *J Chromatogr* (1987) 395, 383
- 24 Cardot Ph JP, Trolliard T, Tembely S, Guernet-Nivaud E, *Chromatographia* (1992) 33, 361
- 25 Chatigakis AK, Cardot Ph JP, Coleman AW, Parrot-Lopez H, *Chromatographia* (1993) 36, 174
- 26 Cremer E, Huber JFK, *Angew Chem* (1961) 73, 461
- 27 Huber JFK, *Gas Chromatography*, M van Swaay Ed, Butterworth, London, 1962
- 28 Huber JFK, Gerritse RG, *J Chromatogr* (1971) 58, 137
- 29 Langmuir I, *J Am Chem Soc* (1918) 40, 1361
- 30 Nowakowski R, *Chromatographia* (1989) 28, 293
- 31 Nowakowski R, *Chem Anal (PL)* (1988) 33, 259
- 32 Melander W, Campbell DE, Horvath Cs, *J Chromatogr* (1978) 158, 215
- 33 Horvath Cs, Melander W, *J Chromatogr Sci* (1977) 15, 393
- 34 Horvath Cs, Melander W, Molnar I, *J Chromatogr* (1976) 125, 129
- 35 Bielejewska A, Kozbial M, Nowakowski R, Duszczek K, Sybilska D, *Anal Chim Acta* (1995) 300, 201
- 36 Mohseni RM, Hurtubise RJ, *J Chromatogr* (1991) 537, 61

Synthèse de 5,6-dihydro-2-uraciles *F*-alkylés

Mohamed Azzedine Jouani, Hedi Trabelsi, François Szönyi, Aimé Cambon*

Laboratoire de chimie organique du fluor, Université de Nice-Sophia-Antipolis,
parc Valrose, BP 71, 06108 Nice cedex, France

(Reçu le 30 octobre 1995; accepté le 9 juin 1996)

Summary — **Synthesis of *F*-alkylated 5,6-dihydro-2-uracils.** *In this work we describe a two-step synthesis of new *F*-alkylated dihydrouracils by reacting a 3-aminopropanoic derivative with 2-(*F*-alkyl)ethyl isocyanates and treating the resulting product with catalytic amounts of hydrochloric acid. The treatment of 3-[2-(*F*-alkyl)ethylamino]propanoic derivatives with benzoyl isocyanate followed by the acid-catalyzed cyclization gives *F*-alkylated dihydrouracils.*

***F*-alkylated dihydrouracil / 2-*F*-alkylethyl isocyanate / 2-*F*-alkylethylamine / *F*-alkylated urea**

Résumé — Nous décrivons dans ce travail une synthèse en deux étapes de nouveaux dihydrouraciles *F*-alkylés : réaction d'un isocyanate de 2-(*F*-alkyl)éthyle sur un dérivé 3-aminopropanoïque et traitement catalytique de l'adduit obtenu par l'acide chlorhydrique. De même le traitement d'un dérivé 3-[2-(*F*-alkyl)éthylamino]propanoïque par l'isocyanate de benzyle, suivi d'une cyclisation acidocatalysée, conduit à des dihydrouraciles *F*-alkylés.

dihydrouracile *F*-alkylé / isocyanate de 2-*F*-alkyléthyle / 2-*F*-alkyléthylamine / urée *F*-alkylée

Introduction

L'introduction d'une chaîne hydrocarbonée lipophile dans une molécule présentant une activité biologique ou pharmacologique induit parfois une modification de cette activité, l'intensité de celle-ci devenant fonction du nombre d'atomes de carbone constituant la chaîne hydrocarbonée [1, 2]. On peut observer le même type de comportement en série *F*-alkylée [3].

Depuis quelques années, la modification de nucléosides ou de bases pyrimidiques par l'introduction d'une chaîne hydrocarbonée ou d'un groupement trifluorométhyle est une technique qui tend à se développer [4-9]; cette modification est généralement effectuée afin de conférer à ces molécules un caractère lipophile ou amphipathique.

Dans un travail précédent, nous avons pu accéder, avec des rendements satisfaisants, à des nucléosides *F*-alkylés par action des isocyanates de 2-*F*-alkyléthyle sur la fonction hydroxyle placée en position 6 de plusieurs nucléosides [10, 11].

En revanche, introduire une chaîne *F*-alkylée dans une structure hétérocyclique est habituellement un travail peu aisé pour le chimiste organicien en raison de la difficulté d'accès aux composés *F*-alkylés fonctionnalisés adéquats.

Dans ce travail qui a été breveté [12], nous rapportons une voie de synthèse aisée de nouveaux dihydrouraciles *F*-alkylés.

Résultats et discussion

On trouve dans la littérature une grande variété de méthodes pour préparer les uraciles et les thiouraciles [13-19] en raison de leur intérêt biomédical. Parmi celles-ci, une méthode très attractive conduit en deux étapes aux dihydro-2-thiouraciles par réaction d'un isothiocyanate sur un β -(alkylamino)propanenitrile suivie d'une cyclisation intramoléculaire [19]. Dans des travaux précédents nous avons reporté la synthèse de nouveaux intermédiaires *F*-alkylés à partir des iodures de 2-*F*-alkyléthyle [20] : les isocyanates de 2-*F*-alkyléthyle, obtenus selon la figure 1. Ceux-ci, lorsqu'ils sont mis en œuvre dans un schéma réactionnel dérivé de la méthode évoquée précédemment, conduisent à de bons résultats.

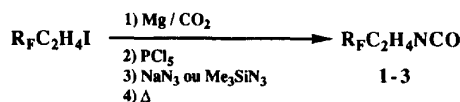


Fig 1

La première étape consiste donc à faire réagir un isocyanate de 2-*F*-alkyléthyle **1-3** avec un 3-(alkylamino)propanenitrile **4-8** de façon à obtenir les 3-(2-*F*-alkyléthyl)-1-alkyl-1-(cyanoéthyl) urées intermédiaires **9-17** selon la figure 2. La réaction s'effectue très bien en deux heures dans l'éther éthylique, à température ambiante, avec un rapport stoechiométrique des réactifs.

* Correspondance et tirés à part

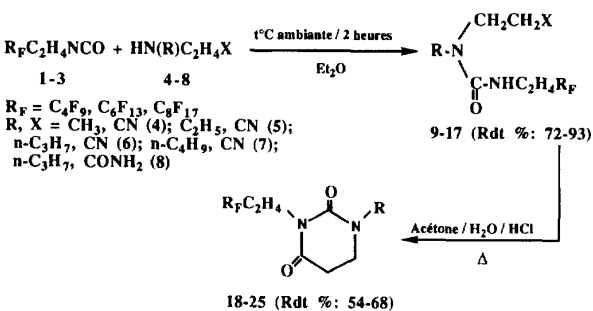


Fig 2

La deuxième étape consiste en une hydrolyse acidocatalysée du groupement cyano de l'urée obtenue précédemment, suivie d'une cyclisation intramoléculaire. Celle-ci conduit aux 5,6-dihydrouraciles *F*-alkylés **18-25** selon la figure 2. La réaction a lieu au reflux de l'acétone, en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique.

Comme la réaction est acidocatalysée, il devrait être possible d'améliorer le temps de réaction, voire le rendement de la réaction en diminuant le nombre d'étapes dans la phase d'hydrolyse. En effet, selon notre hypothèse, la réaction doit conduire à des intermédiaires réactionnels de type amide puis acide avant que la cyclisation n'ait lieu. C'est ce que nous avons tenté en utilisant non plus un 3-(alkylamino)-propanenitrile comme produit initial, mais un acide 3-(alkylamino)propanoïque. La réaction a bien lieu, mais la sélectivité est mauvaise, probablement à cause des isocyanates de 2-*F*-alkyléthyle qui peuvent réagir aussi bien avec la fonction amine qu'avec la fonction acide de l'acide aminé dans la première étape, et conduire à des mélanges complexes; les résultats sont cependant du même ordre avec les esters des acides 3-(alkylamino)propanoïques. Nous avons alors tenté la réaction avec un 3-(alkylamino)propanamide. Les résultats sont meilleurs : on observe un temps de réaction bien plus court (36 heures au lieu de 72) et un rendement comparable (65 au lieu de 63%), la différence observée entre les deux rendements n'étant pas significative. Comme précédemment avec les 3-(alkylamino)propanenitriles, la réaction s'effectue sans formation de produits secondaires.

La méthode que nous venons de décrire permet d'accéder à tous les types de 5,6-dihydrouraciles N,N' -disubstitués, cependant elle ne permet pas d'obtenir les dihydrouraciles monosubstitués. Parmi les nouveaux intermédiaires F -alkylés que nous avons obtenus dans des travaux précédents [20–26], nous avons décrit les 2-(F -alkyl)éthylamines **26–28** [22, 26]. Ceux-ci, mis à réagir avec l'acrylonitrile, conduisent à des 3-(alkylamino)propanenitrile **29–33** qui peuvent à leur tour être mis à réagir avec l'isocyanate de benzoyle. La réaction s'effectue à température ambiante et conduit à d'excellents rendements. Les urées **34–35** obtenues avec des rendements comparables à ceux reportés précédemment sont cyclisées avec perte du groupement benzoyle pour conduire à un 5,6-dihydrouracile monosubstitué **36** (fig 3). Là aussi, on observe un temps de

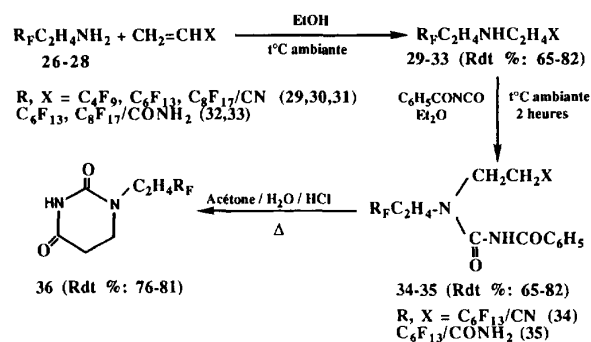


Fig 3

cyclisation plus court lorsqu'on utilise un 3-[2-(*F*-alkyl)-éthylamino]propanamide au lieu de 3-[(2-*F*-alkyléthyl)-amino]propanenitrile.

Conclusion

Dans ce travail nous avons montré qu'il est possible d'introduire une chaîne *F*-alkylée dans une structure 5,6-dihydrouracile avec des rendements satisfaisants et selon une méthode simple à mettre en œuvre. Nous avons de plus montré que les urées intermédiaires se cyclisent plus facilement lorsqu'elles portent une fonction amide au lieu d'une fonction nitrile.

Ces 5,6-dihydrouraciles font actuellement l'objet d'études pharmacologiques dans le domaine antitumoral.

Partie expérimentale

3-[2-(F-Alkyl)éthyl]-1-alkyl-1-(2-(cyanoéthyl)urées **9-16**
et 1-alkyl-3-[2-(F-alkyl)éthyl]-1-(2-carbamoyléthyl)-
urée **17**

Dans un ballon rodé, équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une agitation magnétique, on introduit, sous atmosphère d'azote, un 3-(alkylamino)propanenitrile **4-7** ou un 3-(alkylamino)propanamide **8** (10 mmol) en solution dans l'éther éthylique anhydre (30 mL). On additionne ensuite pendant 30 min, goutte à goutte et sous agitation, un isocyanate de 2-(*F*-alkyl)éthyle **1-3** fraîchement distillé (10 mmol), en solution dans l'éther anhydre (5 mL). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante jusqu'à disparition totale de l'isocyanate de 2-(*F*-alkyl)éthyle en chromatographie sur couche mince (éluant : CHCl₃/éther éthylique dans un rapport 8/2). La réaction terminée (environ 2 h), on évapore le solvant ; le résidu est alors trituré à froid dans l'éther de pétrole puis séché. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (1:1). Les rendements ainsi que les caractéristiques des composés obtenus sont les suivants (C_nF_{n+1}, R, X, Rdt %, F °C) : **9** (C₆F₁₃, CH₃, CN, 79, 50), **10** (C₈F₁₇, CH₃, CN, 88, 74), **11** (C₄F₉, CH₃CH₂, CN, 72, 53), **12** (C₈F₁₇, CH₃CH₂, CN, 83, 67), **13** (C₆F₁₃, CH₃CH₂CH₂, CN, 93, 83), **14** (C₈F₁₇, CH₃CH₂CH₂, CN, 81, 76), **15** (C₄F₉, CH₃CH₂CH₂CH₂, CN, 85, 61), **16** (C₈F₁₇, CH₃CH₂CH₂CH₂, CN, 89, 79), **17** (C₈F₁₇, CH₃CH₂CH₂, CONH₂, 92, 88). Nous donnons à titre d'exemple les résultats analytiques obtenus pour les produits **9**, **14** et **17**.

9 : IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3 302, 2 248, 1 642, 1 653, 1 300-1 100.

RMN ^{19}F ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, 200 MHz) δ (ppm) : -114,1 (m, 2F); -122,4 (m, 2F); -123,4 à -124 (m, 4F); -126,7 (m, 2F); -81,3 (3F).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm) : 4,06 (tl, 1H); 3,57 (q, $J^3 = 6,4$ Hz, 4H); 3,24 (s, 3H); 2,88 (t, $J^3 = 6,4$ Hz, 2H); 2,45 (m, 2H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 473 (M^+); 111; 44.

Anal calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{F}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C 32,99; H 2,55; F 52,19; N 8,87. Tr : C 33,05; H 2,53; F 52,25; N 8,82.

14 : IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3 327, 2 241, 1 650, 1 300-1 100.

RMN ^{19}F ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, 200 MHz) δ (ppm) : -114,7 (m, 2F); -122,4 (m, 2F); -123,4 à -124,2 (m, 8F); -126,7 (m, 2F); -81,5 (3F).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm) : 4,86 (tl, 1H); 3,6 (q, $J^3 = 6,4$ Hz, 4H); 3,3 (m, 2H); 2,7 (t, $J^3 = 6,5$ Hz, 2H); 2,4 (m, 2H); 1,67 (m, 2H); 0,92 (t, $J^3 = 4,9$ Hz, 3H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 601 (M^+), 560, 83, 72.

Anal calc pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_{17}\text{N}_3\text{O}$: C 33,95; H 2,68; F 53,71; N 6,98. Tr : C 34,09; H 2,71; F 53,86; N 7,01.

17 : IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3 387, 3 284, 3 209, 1 670-1 602, 1 300-1 100.

RMN ^{19}F (acétone d_6/CFCl_3 , 200 MHz) δ (ppm) : -113,8 (m, 2F); -121,5 (m, 2F); -122,4 (m, 8F); -125,9 (m, 2F); -80,8 (3F).

RMN ^1H (acétone d_6/TMS , 200 MHz) δ (ppm) : 7,10 (s, 1H); 6,55 (t, $J^3 = 5,2$ Hz, 1H); 6,45 (s, 1H); 3,49 (m, 4H); 3,21 (t, 2H, $J^3 = 7,6$ Hz); 2,48 (m, 4H); 1,56 (q, 2H, $J^3 = 7,6$ Hz); 0,84 (t, $J^3 = 4,9$ Hz, 3H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 619 (M^+), 129, 112, 101, 84, 72, 70, 69.

Anal calc pour $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{F}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$: C 32,96; H 2,92; F 52,14; N 6,78. Tr : C 33,05; H 2,89; F 52,21; N 6,85.

1-Alkyl-3-[2-(F-alkyl)éthyl]-5,6-dihydrouraciles **18-25**

Dans un ballon rodé, équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une agitation magnétique, on introduit une 3-[2-(F-alkyl)éthyl]-1-alkyl-1-(cyanoéthyl) urée **9-16** en solution dans un mélange acétone/HCl concentré (45 mL/0,5 mL) ou une 3-[2-(F-alkyl)éthyl]-1-alkyl-1-(2-carbamoyléthyl) urée **17** (4 mmol) en présence de quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. On porte alors à la température du reflux sous agitation dans le cas des composés **9-16**, à 110 °C dans le cas de l'urée **17**, jusqu'à la disparition de l'urée de départ en chromatographie sur couche mince (éluant/éther éthylique). La réaction terminée (environ 72 h pour les urées portant un groupement nitrile, 36 h pour celles portant un groupement amide), on évapore l'acétone s'il y a lieu, on dilue à l'eau (100 mL), puis on extrait à l'acétate d'éthyle ou au chloroforme. On lave la phase organique avec une solution saturée de Na_2CO_3 (environ 5 mL). On sèche la phase organique avec Na_2SO_4 et on évapore le solvant. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant/acétate d'éthyle). Les rendements ainsi que les caractéristiques des composés obtenus sont les suivants (C_nF_{n+1} , R, Rdt %, F °C) : **18** (C_6F_{13} , CH_3 , 65, pâteux), **19** (C_8F_{17} , 57, 68), **20** (C_4F_9 , CH_3CH_2 , 55, visqueux), **21** (C_8F_{17} , CH_3CH_2 , 66, 67), **22** (C_6F_{13} , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, 54, visqueux), **23** (C_8F_{17} , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$, 63, 47), **24** (C_4F_9 , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 59, pâteux), **25** (C_8F_{17} , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, 68, 53). Nous donnons à titre d'exemple les résultats analytiques obtenus pour les produits **18** et **23**.

18 : IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 1 728-1 680, 1 300-1 100.

RMN ^{19}F ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, 200 MHz) δ (ppm) : -113,9 (m, 2F); -122,4 (m, 2F); -123,5 à 124 (m, 4F); -126,7 (m, 2F); -81,9 (3F).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm) : 4,58 (t, $J^3 = 6,3$ Hz, 2H); 3,51 (m, 5H); 2,80 (t, $J^3 = 6,5$ Hz, 2H); 2,53 (m, 2H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 474 ($\text{M} + 1^+$), 555, 84, 42.

Anal calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{F}_{13}\text{N}_2\text{O}_2$: C 32,92; H 2,33; F 52,08; N 5,90. Tr : C 33,02; H 2,37; F 52,13; N 5,87.

23 : IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 1 725-1 686, 1 300-1 100.

RMN ^{19}F ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, 200 MHz) δ (ppm) : -114,4 (m, 2F); -122,4 (m, 2F); -123,2 à -124,1 (m, 8F); -126,6 (m, 2F); -81,3 (3F).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm) : 4,17 (t, $J^3 = 6,4$ Hz, 2H); 3,43 (m, 4H); 2,80 (t, $J^3 = 6,5$ Hz, 2H); 2,50 (m, 2H); 1,84 (m, 2H); 0,97 (t, $J^3 = 4,8$ Hz, 3H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 602 (M^+), 573, 84, 42.

Anal calc pour $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{F}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$: C 33,90; H 2,51; F 53,62; N 4,65. Tr : C 33,95; H 2,53; F 53,71; N 4,68.

3-{[2-(F-Alkyl)éthyl]amino}propanenitrile **29-31** et 3-{[2-(F-alkyl)éthyl]amino}propanamides **32-33**

Dans un ballon rodé, équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une agitation magnétique, on introduit une 2-(F-alkyl)éthylamine **26-28** (50,2 mmol, 1,1 equiv) en solution dans l'éthanol (50 mL). On additionne ensuite goutte à goutte pendant 1 h et sous agitation, de l'acrylonitrile ou de l'acrylamide (45,6 mmol, 1 equiv) en solution dans l'éthanol (10 mL). Le mélange réactionnel est alors abandonné 6 h lorsqu'on utilise l'acrylonitrile, 96 h lorsqu'on utilise l'acrylamide, à température ambiante en maintenant l'agitation. On chauffe alors à 50 °C pendant 30 min. On laisse décanter, et on distille sous pression réduite la phase organique ou on filtre les cristaux obtenus qui sont séchés sur Büchner (recristallisation : éther de pétrole). Les rendements ainsi que les caractéristiques des composés obtenus sont les suivants (C_nF_{n+1} , X, Rdt %, E °C/mm Hg, F °C) : **29** (C_4F_9 , CN, 74, 60/0,5, -), **30** (C_6F_{13} , CN, 82, 112/10, -), **31** (C_8F_{17} , CN, 65, -, 40), **32** (C_6F_{13} , CONH₂, 78, -, 43-45), **33** (C_8F_{17} , CONH₂, 80, -, 101-102). Nous donnons à titre d'exemple les résultats analytiques obtenus pour les produits **30** et **32**.

30 : IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3 340, 2 260, 1 250-1 100.

RMN ^{19}F ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, 200 MHz) δ (ppm) : -113,9 (m, 2F); -122,3 (m, 2F); -123,7 (m, 4F); -126,5 (m, 2F); -81,2 (3F).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm) : 3,08 (m, 4H); 1,95-2,77 (m, 4H); 1,45 (s, 1H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 417 ($\text{M} + 1^+$), 376, 362, 83, 56.

Anal calc pour $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{F}_{13}\text{N}_2$: C 31,74; H 2,17; F 59,34; N 6,73. Tr : C 31,79; H 2,22; F 59,42; N 6,75.

32 : IR (KBr), ν (cm^{-1}) : 3 400-3 309, 1 680, 1 300-1 100.

RMN ^{19}F ($\text{CDCl}_3/\text{CFCl}_3$, 200 MHz) δ (ppm) : -114,8 (m, 2F); -122,6 (m, 2F); -123,7 (m, 4F); -126,7 (m, 2F); -81,5 (3F).

RMN ^1H (CDCl_3/TMS , 200 MHz) δ (ppm) : 6,99-6,57 (sl, 1H); 6,21-5,53 (sl, 1H); 3,25-2,84 (m, 4H); 2,65-2,24 (m, 4H); 1,87 (s, 1H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 435 ($\text{M} + 1^+$), 377, 362, 87, 56.

Anal calc pour $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{F}_{13}\text{N}_2\text{O}$: C 30,42; H 2,55; F 56,88; N 6,45. Tr : C 30,51; H 2,58; F 57,10; N 6,39.

1-[2-(F-Alkyléthyl)-3-benzoyl-1-(2-cyanoéthyl) urée 34 et 1-[2-(F-alkyl)éthyl]-3-benzoyl-1-(2-carbamoyléthyl) urée 35

Dans un ballon rodé, équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une agitation magnétique, on introduit, sous atmosphère d'azote, le 3-{[2-(F-alkyl)éthyl]amino}propane-nitrile **30** ou le 3-{[2-(F-alkyl)éthyl]amino}propanamide **32** (10 mmol) en solution dans l'éther éthylique anhydre (30 mL). On additionne ensuite pendant 30 min, goutte à goutte et sous agitation, de l'isocyanate de benzoyle (10 mmol), en solution dans l'éther anhydre (5 mL). Le mélange réactionnel est ensuite agité à température ambiante jusqu'à disparition totale de l'isocyanate de 2-(F-alkyl)éthyle en chromatographie sur couche mince (éluant/acétate d'éthyle). La réaction terminée (environ 2 h), on évapore le solvant, le résidu est alors lavé à l'éther de pétrole puis séché. Le produit obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol/eau (1:1). Les rendements ainsi que les caractéristiques des composés obtenus sont les suivants (C_nF_{n+1} , X, Rdt %, F °C) : **34** (C_6F_{13} , CN, 81, 131), **35** (C_6F_{13} , CONH₂, 76, 134-136). Nous donnons les résultats analytiques obtenus pour les produits **34** et **35**.

34 : IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3 363, 2 252, 1 700-1 638, 1 300-1 100.

RMN ¹⁹F (CDCl₃/CFCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : -114,1 (m, 2F); -122,9 (m, 2F); -123,7 (m, 4F); -126,7 (m, 2F); -80,8 (3F).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm) : 11,30-10,70 (tl, 1H); 8,10-7,60 (m, 5H); 4,50-3,80 (m, 4H); 3,30-2,40 (m, 4H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 563 (M⁺); 443; 44.

Anal calc pour C₁₉H₁₄F₁₃N₃O₂ : C 40,51; H 2,50; F 43,84; N 7,45. Tr : C 40,58; H 2,53; F 44,01; N 7,39.

35 : IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 3 450-3 360, 1 720, 1 680, 1 300-1 100.

RMN ¹⁹F (acétone d₆/CFCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : -114,3 (m, 2F); -122,7 (m, 2F); -123,9 (m, 4F); -126,8 (m, 2F); -81,1 (3F).

RMN ¹H (acétone d₆/TMS, 200 MHz) δ (ppm) : 11,30-10,72 (tl, 1H); 8,07-7,57 (m, 5H); 7,3-7,2 (2s, 2H); 4,45-3,80 (m, 4H); 3,31-2,44 (m, 4H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 581 (M⁺); 522; 447; 435; 390; 377; 362; 147; 105; 77.

Anal calc pour C₁₉H₁₆F₁₃N₃O₃ : C 39,25; H 2,77; F 42,48; N 7,22. Tr : C 39,38; H 2,81; F 42,58; N 7,27.

4-N-[2-(F-Alkyl)éthyl]-5,6-dihydrouraciles 36

Dans un ballon rodé, équipé d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une agitation magnétique, on introduit les urées **34** et **35** (4 mmol), en solution dans un mélange acétone/HCl concentré (45 mL/0,5 mL). On porte alors à la température du reflux sous agitation, jusqu'à la disparition de l'urée de départ en chromatographie sur couche mince (éluant : éther éthylique). La réaction terminée (environ 72 h pour les urées portant un groupement nitrile, 36 h pour celles portant un groupement amide), on évapore l'acétone, on dilue à l'eau (100 mL), puis on extrait à l'acétate d'éthyle. On sèche la phase organique avec Na₂SO₄ et on évapore le solvant. Le résidu obtenu est purifié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle). Les rendements ainsi que les caractéristiques du composé obtenu sont les suivants (C_nF_{n+1} , Rdt % quand X = CN, Rdt % quand X = CONH₂, F °C) :

36 (C_6F_{13} , 58, 60, 140). Nous donnons les résultats analytiques obtenus pour le produit **36** :

IR (KBr), ν (cm⁻¹) : 1 700-1 638, 1 300-1 100.

RMN ¹⁹F (CDCl₃/CFCl₃, 200 MHz) δ (ppm) : -114,8 (m, 2F); -122,4 (m, 2F); -123,7 (m, 4F); -126,6 (m, 2F); -81,4 (3F).

RMN ¹H (CDCl₃/TMS, 200 MHz) δ (ppm) : 8,20 (sl, 1H); 3,66-4,12 (m, 4H); 2,83 (t, J^3 = 6,5 Hz, 2H); 2,50 (m, 2H).

Spectrométrie de masse (m/z , formule) : 460 (M⁺), 375, 55, 42.

Anal calc pour C₁₂H₉F₁₃N₂O₂ : C 31,32; H 1,97; F 53,66; N 6,08. Tr : C 31,47; H 1,99; F 36,94; N 5,98.

Références

- 1 Danielsson B, Kronberg L, *Acta Pharm Suecica* (1969) 6, 379
- 2 Butt A, Parveen R, *Pakistan J Ind Res* (1972) 15, 243
- 3 Greiner J, Bayer V, Pastor R, Cambon A, *Bull Soc Chim Fr* (1994) 131, 173
- 4 Nair V, Purdy DF, Sells TB, *J Chem Soc, Chem Commun* (1989) 13, 878
- 5 Yamashita J, Matsumoto H, Kobayashi K, Noguchi K, Yasumoto M, Ueda T, *Chem Pharm Bull* (1989) 37, 2287
- 6 Hanna NB, Joshi RV, Larson SB, Robins RK, Revankar GR, *J Heterocycl Chem* (1989) 26, 1835
- 7 Chen LC, Su TL, Pankiewicz KW, Watanabe KA, *Nucleosides, Nucleotides* (1989) 8, 1179
- 8 Brevet JP 01,151,595 (1989), CA 112 : 36387b
- 9 Koroniak H, Karwatka P, Pluskota D, Fiedorow P, Jankowski A, *J Fluorine Chem* (1995) 71, 135
- 10 Szönyi F, Jouani MA, Trabelsi H, Cambon A, Brevet MC 02190 (1991)
- 11 Trabelsi H, Jouani MA, Szönyi F, Cambon A, *J Fluorine Chem* (1992) 56, 105
- 12 Szönyi F, Gaysinski M, Jouani MA, Trabelsi H, Cambon A, Brevet MC 02211 (1991)
- 13 Wheeler M, *J Am Chem Soc* (1903) 29, 487
- 14 Davidson B, *J Am Chem Soc* (1926) 48, 2379
- 15 Gravel MW, Binkily SB, *J Org Chem* (1926) 23, 643
- 16 Takemoto K, Yamamoto Y, *Synthesis* (1971) 143
- 17 Pasqual RJ, *J Org Chem* (1977) 42, 2185
- 18 Yamamoto I, Furukawa T, Nakajima H, Gotoh H, *J Chem Soc Perkin Trans 1* (1976) 1576
- 19 Yamamoto I, Fukui K, Yamamoto S, Ohta K, Matsukaki, *Synthesis* (1985) 686
- 20 Jouani M A, Szönyi F, Cambon A, *J Fluorine Chem* (1992) 56, 85
- 21 Szönyi F, Cambon A, *J Fluorine Chem* (1989) 42, 59
- 22 Szönyi F, Guennouni F, Cambon A, *J Fluorine Chem* (1991) 55, 85
- 23 Bollens E, Szönyi F, Cambon A, *J Fluorine Chem* (1991) 53, 1
- 24 Szönyi F, Cambon A, *Tetrahedron Lett* (1992) 33, 2339
- 25 Guennouni F, Szönyi F, Cambon A, *Synth Commun* (1994) 24, 2653
- 26 Trabelsi H, Szönyi F, Michelangeli N, Cambon A, *J Fluorine Chem* (1994) 69, 115