

Hélène Parrot-Lopez, Jean-Michel Delacotte et Jean Renault*

Laboratoire de Recherche sur les Hétérocycles Azotés, Département de Chimie Organique,
Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de l'Université René Descartes,
4 avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cédex 06, France

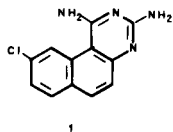
Suzanne Cros

Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie fondamentales du CNRS, 205 route de Narbonne,
31400 Toulouse, France
Reçu le 18 Novembre 1985

Les benzo[f]quinazolinediones-7,10 **4a-c** sont obtenues par oxydation par le nitrosodisulfonate de potassium (réactif de Frémy) des benzo[f]quinazolinamines correspondantes, préparées par réduction du dérivé nitré lui-même obtenu à partir de la méthoxy-8 *2H*-benzo[f]quinazolinone-1 (**8**). Le dérivé **4a** présente une cytotoxicité non négligeable.

J. Heterocyclic Chem., **23**, 1039 (1986).

La chloro-9 benzo[f]quinazolinediamine-1,3 (**1**) est une molécule cytotoxique "in vitro" vis-à-vis de la leucémie C 1498 de la souris selon Rosowsky [2].



Par ailleurs, les quinones occupent une place importante en thérapeutique anticancéreuse; récemment deux médicaments quinoniques nouveaux ont été soumis à essais thérapeutiques chez l'homme: l'AZQ, NSC 182986 [3] et la mitoxantrone, NSC 279836 [4].

D'autre part, des dérivés hétérocycliques quinoniques, porphyromycine, mitomycine A, B, C, streptomycine et saframycine [5] sont également doués de propriétés antitumorales. C'est pourquoi, nous avons entrepris d'étudier l'influence de l'introduction d'une fonction quinone sur la

potentialité antitumorale du squelette de la benzo[f]quinazoline. Précédemment, ont été exposées la synthèse et l'étude biologique de diverses quinones hétérocycliques, en particulier des quinazolinediones-5,8 [6]. Dans ce travail, nous décrivons la synthèse de quelques benzo[f]quinazolinediones-7,10 **4a-c** non substituées ou substituées en C-1 par un groupement amino ou hydroxyle (Schéma 1).

La grande réactivité des quinones nous a incité à introduire cette fonction à l'étape ultime de la synthèse. Nous préparons les quinones **4** par oxydation de l'amine correspondante **3**, elle-même facilement accessible par réduction catalytique ou chimique d'un précurseur nitré **2**. L'oxydation de l'amine est réalisée au moyen du nitrosodisulfonate de potassium (réactif de Frémy), procédé couramment utilisé dans notre Laboratoire [6].

1) Benzo[f]quinazoline (**2**).

Les réactions correspondant à la synthèse des méthoxy-8 benzo[f]quinazoline (**2**) sont peu connues [7] (Schéma 2).

La méthoxy-6 naphthalèneamine-2 (**5**) [8] opposée à 120° à l'éthoxyméthylèneuréthane (**6**) [9] donne l'une des deux formes tautomères **A** ou **B** de la formamidine **7** avec un rendement de 80%. Les conformations adoptées pour leur représentation sont en accord avec la littérature [10] et les données spectrales. Notamment, la présence en ir d'une bande carbonyle de carbamate à 1740 cm⁻¹ démontre l'absence de conformères dans lesquels une liaison hydrogène intramoléculaire s'établit entre le NH et C=O.

La formamidine **7** est cyclisée par voie thermique en méthoxy-8 benzo[f]quinazoline (**8**) pour laquelle on peut envisager les deux formes tautomères **A** et **B** (lactame = lactime). Cette benzo[f]quinazoline, caractérisée en rmn par un déblindage du proton H₁₀ et par l'existence d'un couplage ³J = 3,5 Hz entre un NH et le proton H₃ possède essentiellement la structure **8A**. La présence en ir d'une bande carbonyle à 1650 cm⁻¹ confirme cette structure à

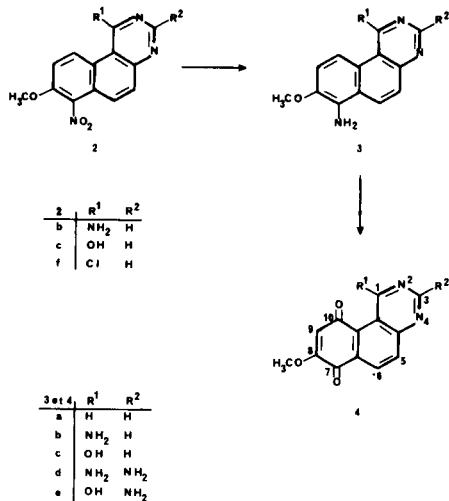
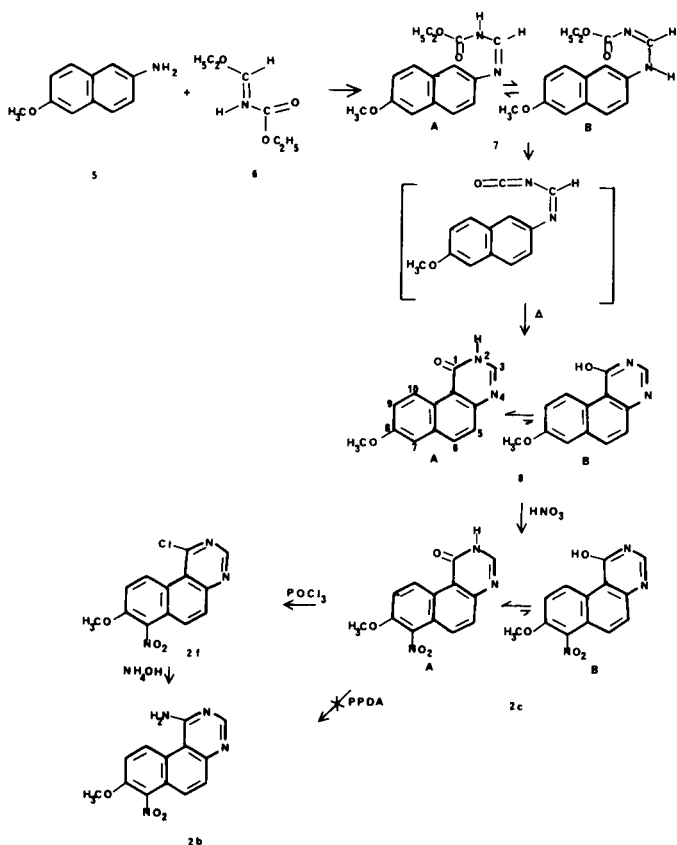


Schéma 1



l'état solide. La position de l'hydrogène en N-2 des benzo[*f*]quinazolinones a déjà été démontrée [11].

Une nitration sélective de la benzo[*f*]quinazolinone-1 (**8**) en C-7 par l'acide nitrique en présence d'acide acétique conduit à une seule forme tautomère **2cA** dont la prédominance est démontrée en rmn par le déplacement chimique du proton H₁₀ (10,06 ppm) et en ir par la présence d'une bande carbonyle à 1665 cm⁻¹.

La synthèse du dérivé **2f** obtenu par chloruration de la benzo[*f*]quinazolinone **2c** est particulièrement délicate. On a essayé la méthode de Schmidt [12] qui consiste à ajouter à la solution d'oxychlorure de phosphore une mole de *N,N*-diméthyl ou de *N,N*-diéthylaniline. Son introduction provoque instantanément la formation d'un goudron. Un résultat identique est obtenu si, comme le propose Zhikareva [13], on utilise une mole seulement d'oxychlorure de phosphore et 2,66 moles de diéthylaniline par mole de benzo[*f*]quinazolinone (**2c**) dissoute dans du benzène.

La méthode qui a donné le meilleur rendement (53%) utilise une quantité molaire de pentachlorure de phosphore égale à 1,3 fois celle de la quinazolinone-1 **8** dans un large excès d'oxychlorure de phosphore. Il faut ajouter que le procédé de Tsizin [14], utilisant le chlorure de thionyle dans le diméthylformamide, a conduit au produit brut avec un rendement de 25% seulement.

La chloro-1 méthoxy-8 nitro-7 benzo[*f*]quinazolinone (**2f**) est particulièrement sensible à l'hydrolyse en milieu acide. Lors de l'extraction du composé **2f**, il est indispensable d'opérer en milieu alcalin et d'utiliser le benzène comme solvant d'extraction pour éviter tout risque de solvolysé.

Contrairement aux résultats obtenus par Rosowsky [15] avec certaines quinazolinones, l'amination du dérivé **2c** par le phosphorodiamidate de phényle ne donne pas l'amine **2b**. Sa synthèse est réalisée en mettant à profit la mobilité de l'atome de chlore par attaque nucléophile de l'ammoniaque en opérant dans un solvant non hydroxylé.

2) Benzo[*f*]quinazolinamine (**3**).

La réduction du dérivé **2b** par l'hydrate d'hydrazinium en présence de nickel de Raney [15] et de **2c** par hydrogénation catalytique fournit respectivement les amines **3b** et **3c**.

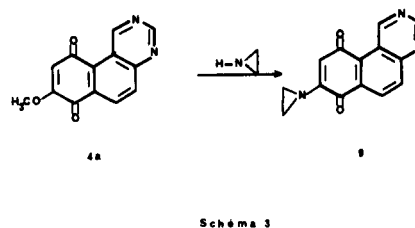
L'hydrogénéolyse de l'atome de chlore situé en C-1 du dérivé **2f** et la réduction du groupement nitro en C-7 réalisées simultanément par hydrogénation catalytique en présence d'acétate de sodium donnent l'amine **3a**.

L'amination directe en C-3 de benzo[*f*]quinazolinones par l'amidure de sodium d'après la réaction de Tchichibabine est bien connue [17]. Les essais d'amination selon ce procédé sont restés sans résultat. On n'a donc pas pu synthétiser, comme nous l'espérons, les amines **3d** et **3e** à partir respectivement des amines **3b** et **3c**.

3) Benzo[*f*]quinazolinodione-7,10 (**4**).

Les quinones **4b** et **4c** sont obtenues avec un faible rendement à partir des amines **3b** et **3c**. En revanche, il faut noter le bon rendement d'oxydation de l'amine **3a**. L'absence de substituant en C-1 de l'amine favorise donc l'attaque du réactif de Frémy [18].

Le groupement méthoxy en ortho de la fonction quinone est mobile vis-à-vis de réactifs nucléophiles. La quinone **4a** est substituée par l'aziridine pour donner la quinone **9** (Schéma 3).



Activité Biologique.

Les potentialités antitumorales des composés **4a** et **9** sont évaluées sur les cellules leucémiques L 1210 "in vitro" selon les protocoles précédemment décrits [6]. Les composés, solubilisés dans du diméthylsulfoxyde (1% final) sont mis en contact avec les cellules pendant 24 ou 48 heures. La concentration cellulaire, évaluée au comp-

teur Coulter, permet de déterminer la DI50, concentration de produit qui inhibe de 50% la croissance des cellules. Les DI50, considérées comme critère de cytotoxicité, sont calculées d'après l'équation de la droite de régression obtenue à partir des logarithmes de concentration et des probits de % d'inhibition de croissance des cellules traitées par rapport aux contrôles (tableau 1).

Discussion.

Les molécules synthétisées sont constituées du squelette benzo[*f*]quinazoline portant une fonction quinone. Les meilleurs rendements d'oxydation sont obtenus lorsque la position 1 n'est pas substituée: le groupement situé en C-1 crée en effet un encombrement stérique important au voisinage du C-10 qui s'explique par la structure angulaire de ces molécules planes. Cette observation confirme les résultats de Ishi [19] concernant l'influence de la taille du groupement situé à proximité de l'un des sites d'action du réactif de Frémy.

Le composé le plus cytotoxique **9** porte un groupement aziridinyl connu pour ses propriétés bioalkylantes, groupement qu'on retrouve dans une bisaziridinylbenzoquinone, l'AZQ ou NSC 182986 [3] et qui est probablement responsable de la grande activité de la molécule. La moindre activité de la quinone **4a** dépourvue de groupement alkylant est cependant encourageante et confirme une activité antitumorale potentielle des benzo[*f*]quinazolinédiones-7,10.

Tableau 1

Inhibition de la croissance de cellules L 1210 par des benzo[*f*]quinazolinédiones-7,10

Composé	Durée de culture (heures)	Equation de la droite de régression	Coefficient de corrélation	DI50 (μ M)
4a	24	$y = 7,08x - 12,2$	0,99	1,12
	48	$y = 8,17x - 14,5$	0,99	1,02
9	24	$y = 3,53x - 2,24$	0,99	0,433
	48	$y = 4,77x - 4,40$	0,99	0,359

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au bloc Maquenne. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur un appareil Brücker 270 MHz; les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm par rapport à l'hexaméthylsilane pris comme référence interne. Les spectres ir ont été déterminés au moyen d'un appareil Perkin-Elmer 157 G (pastilles de bromure de potassium). Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Jéol JMS D 100.

N-Carbéthoxy N'-(méthoxy-6 naphthalényl-2)formamide (**7**).

On plonge un ballon contenant un mélange de 7,7 g (44,5 mmoles) d'amine **5** [6] et de 7,7 g (53,1 mmoles) d'éthoxyméthylène uréthane [7] dans un bain d'huile préchauffé à 120°. On laisse 20 minutes après la

prise en masse du précipité. Après refroidissement à température ambiante, on triture trois fois le solide avec 10 ml de méthanol puis on le lave avec de l'éther de pétrole. Le rendement est de 80%, F = 160-161° (acétone); rmn (deutériorchloroforme): δ pm 1,17 (CH₃, triplet), 3,84 (OCH₃, singulet), 4,17 (OCH₂, quadruplet), 7,02 à 7,68 (ArH, multiplet), 8,42 (=C-H, singulet), 9,55 (NH, singulet); ir: ν cm⁻¹ 3100 (NH), 1745 (COOEt), 1650 (C=N); spectre de masse: m/e (abondance relative) 272 (100, M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₆N₂O₃: C, 66,17; H, 5,88; N, 10,29. Trouvé: C, 66,41; H, 5,95; N, 10,17.

Méthoxy-8 2H-benzo[*f*]quinazolinone-1 (**8**).

On porte à ébullition une suspension de 7 g (25,7 mmoles) de formamide brute **7** dans 70 ml d'oxyde de phényle. On maintient à ébullition pendant une heure et demie. On élimine l'oxyde de phényle par distillation sous pression réduite. On lave le résidu à l'éther. On obtient la benzo[*f*]quinazolinone-1 **8** avec un rendement de 73%, F = 251° (dichlorométhane); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 3,86 (OCH₃, singulet), 7,31 (H₉, quadruplet, J_{9,10} = 9 Hz, J_{9,7} = 3 Hz), 7,46 (H₇, doublet), 7,62 (H₆, doublet, J_{5,6} = 9 Hz), 8,15 (H₆, doublet), 8,15 (H₃, doublet, J_{3,NH} = 3,5 Hz), 9,71 (H₁₀, doublet), 12,48 (NH, singulet large); ir: ν cm⁻¹ 3140 (NH), 1650 (C=O), 1620 (C=N), 1120 (OCH₃); spectre de masse: m/e (abondance relative), 226 (100, M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₀N₂O₂: C, 69,03; H, 4,42; N, 12,39. Trouvé: C, 68,89; H, 4,56; N, 12,59.

Méthoxy-8 nitro-7 2H-benzo[*f*]quinazolinone-1 (**2c**).

On chauffe dans un bain d'huile à 40° une solution de 4,8 g (21,23 mmoles) de composé **8** dans 35 ml d'acide acétique glacial. On ajoute goutte à goutte un mélange de 24 ml d'acide nitrique fumant (d = 1,52) et de 24 ml d'acide acétique glacial. A la fin de l'addition, on porte la température du bain à 80° pendant 30 minutes. Un précipité marron clair apparaît rapidement. Après refroidissement, on verse sur de la glace, on filtre le précipité et le lave à l'eau jusqu'à neutralité puis on sèche. On obtient le composé **2c** avec un rendement de 94%, F = 310° (alcool 95/diméthylformamide 65/35); rmn (DMSO-d₆): δ ppm 4,03 (OCH₃, singulet), 7,82 (ArH, multiplet), 8,28 (H₃, singulet), 10,06 (H₁₀, doublet, J_{10,9} = 9 Hz), 12,80 (NH, singulet); ir: ν cm⁻¹ 3230 (NH), 1665 (C=O), 1620 (C=N), 1520 et 1350 (NO₂), 1080 (OCH₃); spectre de masse: m/e (abondance relative) 271 (100, M⁺).

Anal. Calculé pour C₁₃H₉N₃O₄: C, 57,56; H, 3,32; N, 15,49. Trouvé: C, 57,30; H, 3,42; N, 15,63.

Chloro-1 méthoxy-8 nitro-7 benzo[*f*]quinazoline (**2f**).

On porte à reflux une suspension de 3 g (11 mmoles) du dérivé **2c** et de 1 g (1,3 mmoles) de pentachlorure de phosphore dans 150 ml d'oxychlorure de phosphore. On chauffe pendant une durée comprise entre quatre et six heures jusqu'à disparition vérifiée par ccm (alumine, éluant: toluène) de la matière première. On élimine l'oxychlorure de phosphore par distillation sous pression réduite et après refroidissement, on verse le résidu sur de la glace contenant de l'ammoniaque en excès et du benzène. Il est important que ce milieu reste toujours basique. On lave rapidement la solution benzénique avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau et sèche sur carbonate de potassium. Après évaporation du benzène, on obtient le dérivé chloré **2f**. On le purifie par chromatographie sur plaque préparative d'alumine neutre de 1,5 mm d'épaisseur (éluant; toluène). Le dérivé **2f** est obtenu avec un rendement de 31%, F = 230-231°; rmn (DMSO-d₆): δ ppm 4,04 (OCH₃, singulet), 7,86, 7,88, 7,91 (ArH, doublets J = 9 Hz), 8,42 (H₃, singulet), 10,02 (H₁₀, doublet, J_{10,9} = 9 Hz); ir: ν cm⁻¹ 1620 (C=N), 1525 et 1345 (NO₂), 1070 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₃H₈ClN₃O₃, 0,5H₂O: C, 52,26; H, 3,01; N, 14,07. Trouvé: C, 52,51; H, 2,99; N, 14,29.

Méthoxy-8 nitro-7 benzo[*f*]quinazolinamine-1 (**2b**).

On dissout 0,2 g (0,69 mmole) de dérivé chloré **2f** dans 10 ml de diexane puis on ajoute 0,05 ml d'ammoniaque (d = 0,92). On laisse le mélange en contact pendant trois jours. On évapore à sec et on lave à l'eau.

On obtient l'amine **2b** avec un rendement de 67% après purification par chromatographie sur plaque préparative de gel de silice de 2 mm d'épaisseur (éluant: acétate d'éthyle), $F = 264^\circ$; rnm (DMSO- d_6): δ ppm 4,01 (OCH₃, singulet), entre 7,64 et 7,77 (ArH, NH₂, multiplet), 8,46 (H₃, singulet), 8,93 (H₁₀, doublet, $J_{10,9} = 9$ Hz); ir: ν cm⁻¹ 3420 et 3341 (NH₂), 1650 (C=N), 1550 et 1345 (NO₂), 1070 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₀N₄O₃, 0,25H₂O: C, 56,83; H, 3,82; N, 20,40. Trouvé: C, 56,56; H, 4,10; N, 20,10.

Méthoxy-8 benzo[*f*]quinazolinamine-7 (**3a**).

On hydrogène pendant cinq heures à 20° et sous pression normale en présence de 1,25 g de palladium sur charbon à 5% 1,24 g (4,3 mmoles) de dérivé chloré **2f** en solution dans un mélange de 65 ml de benzène sec et de 13 ml de méthanol sec contenant 0,529 g (6,45 mmoles) d'acétate de sodium sec. On filtre le catalyseur sous azote, le lave avec du benzène et évapore le solvant sous pression réduite. Le solide obtenu instable à l'air ne peut être purifié. Rdt, 73%, $F = 154^\circ$; rnm (DMSO- d_6): δ ppm 3,88 (OCH₃, singulet), 5,53 (NH₂, singulet), 7,37, 7,55, 8,15 et 8,48 (ArH, doublets, $J = 9$ Hz), 9,20 (H₃, singulet), 10,08 (H₁, singulet).

Méthoxy-8 benzo[*f*]quinazolinédiamine-1,7 (**3b**).

On hydrogène pendant 40 mn à 20° et sous pression normale en présence de 0,6 g de nickel de Raney, 0,236 g (0,874 mmole) de dérivé **2b** en solution dans 47 ml de méthanol. On filtre le nickel sous azote, le lave avec du méthanol et évapore le solvant sous pression réduite. La diamine **3b** est obtenue avec un rendement de 98%, $F = 255^\circ$ (méthanol); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 3,86 (OCH₃, singulet), 5,4 (NH₂, singulet), 7,20 (NH₂, singulet), 7,28, 7,35, 7,97 et 8,27 (ArH, doublets, $J = 9$ Hz), 8,34 (H₃, singulet); ir: ν cm⁻¹ 3400 et 3320 (NH₂), 1070 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₂N₄O, 0,25H₂O: C, 63,80; H, 5,11; N, 22,90. Trouvé: C, 63,90; H, 5,14; N, 22,78.

Amino-7 méthoxy-8 2*H*-benzo[*f*]quinazolinone-1 (**3c**).

A une suspension maintenue à 40°-50° de 2,14 g (7,89 mmoles) de dérivé **2c** dans 340 ml d'un mélange 1/1 de dichloro-1,2 éthane et d'éthanol et de 2 g de nickel de Raney, on ajoute goutte à goutte 1,22 g (24 mmoles) d'hydrate d'hydrazinium à 98%. On maintient le chauffage pendant 5 heures. On filtre le catalyseur, le lave à l'éthanol et évapore le solvant sous pression réduite. Le composé **3c** est obtenu avec un rendement de 73%, $F = 265^\circ$ déc (toluène/éthanol: 80/20); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 3,85 (OCH₃, singulet), 5,34 (NH₂, singulet), 7,35, 7,44 et 7,80 (ArH, doublets, $J = 9$ Hz), 8,11 (H₃, singulet), 9,13 (H₁₀, doublet, $J_{10,9} = 9$ Hz), 12,37 (NH₂, singulet); ir: ν cm⁻¹ 3460 et 3360 (NH₂), 3330 (NH), 1640 (C=O), 1610 (C=N), 1055 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₃H₁₁N₃O₂, 0,5 H₂O: C, 62,40; H, 4,80; N, 16,80. Trouvé: C, 62,77; H, 4,84; N, 16,61.

Méthoxy-8 benzo[*f*]quinazolinédione-7,10 (**4a**).

A une solution de 0,323 g (1,43 mmole) d'amine **3a** dans 16 ml d'acétone, on ajoute sous agitation une solution de 0,234 g (1,7 mmole) de dihydrogénophosphate de potassium dans 8 ml d'eau. On introduit, en 30 minutes, 0,953 g (3,57 mmoles) de réactif de Frémy. On maintient l'agitation pendant six heures. On évapore l'acétone et on extrait le solide au chloroforme. On lave la solution organique à l'eau, sèche puis évapore sous pression réduite. On obtient le dérivé **4a** avec un rendement de 53%, $F = 239^\circ$ (acétone); rnm (DMSO- d_6): δ ppm 3,85 (OCH₃, singulet), 6,37 (H₃, singulet), 8,26 (H_{5 ou 6}, doublet, $J_{5,6} = 9$ Hz), 8,42 (H_{6 ou 5}, doublet), 9,35 (H₃, singulet), 10,72 (H₁, singulet); ir: ν cm⁻¹ 1680 et 1645 (C=O), 1055 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₃H₈N₂O₃: C, 65,00; H, 3,33; N, 11,66. Trouvé: C, 65,20; H, 3,57; N, 11,87.

Amino-1 méthoxy-8 benzo[*f*]quinazolinédione-7,10 (**4b**).

A une solution de 0,209 g (0,87 mmole) d'amine **3b** dans un mélange de 30 ml d'acétone et de 6 ml d'eau contenant 0,142 g (1,04 mmole) de dihydrogénophosphate de potassium, on ajoute en 15 minutes et en agitant, 0,584 (2,17 mmoles) de réactif de Frémy. On maintient l'agitation une heure puis évapore l'acétone. On reprend résidu par 10 ml d'eau et

on extrait au chloroforme. On évapore le solvant et on purifie le solide par chromatographie sur plaque préparative de gel de silice de 2 mm d'épaisseur (éluant: acétate d'éthyle/méthanol: 80/20). On obtient le composé **4b** avec un rendement de 35%, $F = 270^\circ$; rnm (deutériochloroforme): δ ppm 1,58 (NH₂, singulet), 3,88 (OCH₃, singulet), 6,20 (H₃, singulet), 8,06 (H_{5 ou 6}, doublet, $J_{5,6} = 9$ Hz), 8,44 (H_{5 ou 6}, doublet), 8,53 (H₃, singulet); ir: ν cm⁻¹ 3280 (NH₂), 1675 et 1635 (C=O), 1060 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₃H₈N₃O₃: C, 61,17; H, 3,53; N, 16,47. Trouvé: C, 61,32; H, 3,35; N, 16,28.

Méthoxy-8 2*H*-benzo[*f*]quinazolinetrione-1,7,10 (**4c**).

A une solution de 3 g (12,45 mmoles) d'amine **3c** dans 750 ml d'éthanol à 50% contenant 8,46 g (62,24 mmoles) de dihydrogénophosphate de potassium, on ajoute en 30 minutes et en agitant à 20°, 16,8 g (62,24 mmoles) de réactif de Frémy. On maintient l'agitation deux heures, puis on ajoute 124,5 mmoles d'acide chlorhydrique concentré et chauffe quelques minutes le mélange pour hydrolyser la quinonimine formée. On refroidit, neutralise avec du bicarbonate de sodium, essore le précipité. On purifie le solide obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: acétate d'éthyle) et cristallise dans l'acétonitrile. On obtient la quinone **4c** avec un rendement de 20%, $F > 260^\circ$ déc; rnm (DMSO- d_6): δ ppm 3,80 (OCH₃, singulet), 6,35 (H₃, singulet), 7,8 (H_{5 ou 6}, doublet, $J_{5,6} = 9$ Hz), 8,15 (H₃, singulet), 8,17 (H_{5 ou 6}, doublet), 12,46 (NH, singulet); ir: ν cm⁻¹ 3240 (NH), 1685, 1645 et 1630 (C=O), 1050 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₃H₆N₂O₄: C, 60,93; H, 3,12; N, 10,93. Trouvé: C, 60,52; H, 3,05; N, 10,68.

(Aziridinyl-1)-8 benzo[*f*]quinazolinédione-7,10 (**9**).

On dissout 55 mg (0,23 mmole) de quinone **4a** dans 3 ml de méthanol et on ajoute 0,5 ml (9,3 mmoles) d'aziridine. On agite 9 heures à 0°. On évapore sous pression réduite et à froid le solvant et on chromatographie le résidu sur plaque préparative d'alumine de 1,5 mm d'épaisseur (éluant: chloroforme). Le composé **9** est obtenu avec un rendement de 81%, $F = 208^\circ$; rnm (DMSO- d_6): δ ppm 2,25 (2CH₂, singulet), 6,40 (H₃, singulet), 8,28 (H_{6 ou 5}, doublet, $J_{5,6} = 9$ Hz), 8,46 (H_{5 ou 6}, doublet), 9,37 (H₃, singulet), 10,77 (H₁, singulet).

Anal. Calculé pour C₁₁H₈N₃O₂, 0,5H₂O: C, 64,61; H, 3,84; N, 16,15. Trouvé: C, 64,80; H, 3,79; N, 15,85.

Remerciements.

Ce travail a bénéficié des subventions de la Ligue contre le cancer et de l'Association pour le développement de la Recherche sur le Cancer (A.R.C.). Que ces organismes soient remerciés de leur aide matérielle.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] S. Giorgi-Renault, J. Renault, M. Baron, P. Servolles, C. Paoletti et S. Cros, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **20**, 144 (1985).
- [2] A. Rosowsky et E. J. Modest, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **186**, 258 (1971).
- [3a] F. T. Chou, A. H. Khan et J. S. Driscoll, *J. Med. Chem.*, **19**, 1302 (1976); [b] J. S. Driscoll, L. Dudeck, G. Congleton et R. I. Geran, *J. Pharm. Sci.*, **68**, 185 (1979).
- [4] I. E. Smith, *Cancer Treat. Rep.*, **10**, 103 (1983).
- [5] K. Ishiguro, K. Takahashi, K. Yasawa, S. Sakiyama et T. Arai, *J. Biol. Chem.*, **256**, 2162 (1981).
- [6] J. Renault, S. Giorgi-Renault, M. Baron, P. Mailliet, C. Paoletti, S. Cros et E. Voisin, *J. Med. Chem.*, **26**, 1715 (1983).
- [7] R. Gompper, H. E. Noppel et H. Schaëfer, *Angew. Chem.*, **75**, 918 (1963).
- [8] F. H. S. Curd, C. G. Raison et J. L. Rose, *J. Chem. Soc.*, **366** (1946).
- [9] J. Faust, *J. Prakt. Chemie*, **319**, 65 (1977).
- [10] S. Y. K. Tam, J. S. Hwang, F. G. De Las Heras, R. S. Klein et J. J. Fox, *J. Heterocyclic Chem.*, **13**, 1305 (1976).
- [11] W. L. F. Armarego, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", édité par A. Weissberger, John Wiley, New York, 1967, p 102.

- [12] R. R. Schmidt, *Chem. Ber.*, **98**, 346 (1965).
- [13] G. P. Zhikhareva, E. V. Pronina, E. A. Golovanova, G. N. Pershin, N. A. Novitskaya, T. N. Zykova, T. A. Gus'kova et L. N. Yakhontov, *Pharm. Chem. J. (USSR)*, **10**, 477 (1977).
- [14] Y. S. Tsizin, N. B. Karpova et O. V. Efimova, *Khim. Geterotsikl. Soedin*, **7**, 418 (1971); *Chem. Abstr.*, 14467P (1972).
- [15] A. Rosowsky et N. Papathanasopoulos, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1235 (1972).
- [16] N. R. Ayyangar, A. G. Lugade, P. V. Nikrad et V. K. Sharma, *Synthesis*, 640 (1981).
- [17] A. Rosowsky, N. Papathanasopoulos et E. Modest, *J. Heterocyclic Chem.*, **9**, 1449 (1972).

[18] R. H. Thomson, "The Chemistry of the Quinonoid Compounds", édité par S. Patai, John Wiley Londres, 1974, p 130.

[19] H. Ishi, T. Hanaoka, T. Asaka, Y. Harada et N. Ikeda, *Tetrahedron*, **32**, 2693 (1976).

English Summary.

Few benzo[f]quinazoline-7,10-diones **4a-c** are prepared by oxidation, with potassium nitrosodisulfonate, of the corresponding benzo[f]quinazolinamines, made by reduction of the nitro analogues which were obtained from 8-methoxybenzo[f]quinazolin-1(2*H*)-one. The compound **4a** shows an interesting cytotoxicity.