

Synthèse et activité cytotoxique de la (diamino-2,4 pyrimidinyl-5)-6 méthoxy-2 naphthalènedione-1,4

Jean-Michel Delacotte, Hélène Parrot-Lopez 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 Cedex 06, France

Suzanne Cros

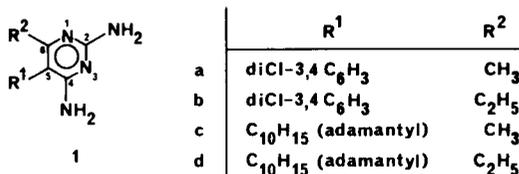
Laboratoire de Pharmacologie et de Toxicologie Fondamentales du CNRS, 205 route de Narbonne,
31400 Toulouse, France

Reçu le 4 Septembre 1986

Le cycle pyrimidinique de la (diamino-2,4 pyrimidinyl-5)-6 méthoxy-2 naphthalènedione-1,4 (**14**) est obtenu par cycloaddition de la guanidine sur un α -cyanocéténéedithioacétal. La fonction quinone résulte de l'oxydation de l'amine primaire correspondante par le nitrosodisulfonate de potassium (réactif de Frémy). La cytotoxicité de cette quinone **14** est prometteuse.

J. Heterocyclic Chem., **24**, 571 (1987).

L'activité anticancéreuse de la métoprime **1a** et de l'étoprime **1b** a été évaluée chez l'Homme [1,2]. L'adamantyl-5 méthyl-6 pyrimidinediamine-2,4, DAMP (**1c**) et son analogue éthylé en C-6, DAEP (**1d**) sont cytotoxiques [3,4]; la DAMP a fait l'objet d'études en phase I [5].



La cytotoxicité des naphtoquinones-1,4 a suscité de nombreux travaux: étude du lapachol, NSC 11905 [6,7] et du dichloroallyllawsonone, NSC 126771 [8] qui a été soumis à des essais précliniques [9]; étude de molécules potentiellement bioalkylantes [10,11]; analyse de leurs propriétés oxydo-réductrices [12,13,14,15].

C'est pourquoi, à la suite de nos travaux sur les quinones hétérocycliques [16], nous avons synthétisé un analogue des pyrimidinediamines-2,4 **1a-d** dans lequel un groupement naphtoquinonique remplace le cycle en C-5: la (diamino-2,4 pyrimidinyl-5)-6 méthoxy-2 naphthalènedione-1,4 (**14**).

Le cycle pyrimidinique est obtenu par condensation de la guanidine sur un α -cyanocéténéedithioacétal **2** en présence d'hydrure de sodium (schéma 1). Cette cycloaddition, utilisée par Chauhan [17] pour synthétiser la (chloro-4 phényl)-5 méthylthio-6 pyrimidinediamine-2,4, n'a fait l'objet d'aucun autre développement. Nous avons constaté que la nature des substituants du carbocycle détermine le résultat: avec l' α -cyanocéténéedithioacétal **2a**, la réaction conduit à de multiples produits révélés par ccm à la place de la pyrimidinediamine-2,4 attendue **3a**. La condensation de la guanidine avec le composé **2b** aboutit

à l'hétérocycle **3b** avec seulement un rendement de 20%, alors que le dérivé acétylé **2c** engendre l'acétamide **3c** avec un rendement de 59%.

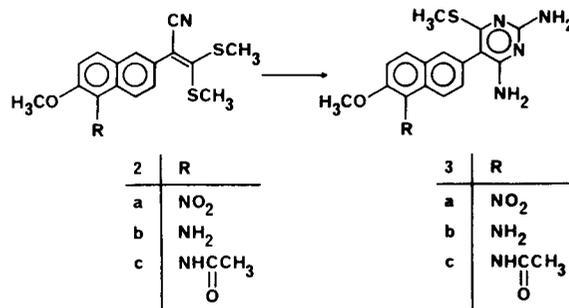


Schéma 1

La synthèse des α -cyanocéténéedithioacétals **2a-c** est décrite dans le schéma 2. L'éthanone commerciale **4** est oxydée par l'hypobromite de sodium en acide **5** [18] qui est nitré en dérivé **6** [19]. Il faut noter que cette nitration, d'abord réalisée selon la technique de Gray [19], nous a fourni exclusivement l'acide dinitré **7**. Un faible excès d'acide nitrique et un contrôle rigoureux de la température sont nécessaires pour obtenir l'acide mononitré **6**. Celui-ci est réduit sélectivement en alcool **8** par le diborane dans le tétrahydrofurane [20]. La chloruration de l'alcool **8** par le chlorure de thionyle dans le chloroforme [21] donne le dérivé **9**. La substitution nucléophile de l'atome de chlore par un groupement nitrile en chauffant dans une solution hydroalcoolique de cyanure de potassium [22] conduit à l'acétonitrile **10**. Ce composé **10** réagit avec le sulfure de carbone en présence de *t*-butylate de potassium [23] pour engendrer le dithiolate **11** non isolé ainsi que le propose Jensen [24]. Ce dernier est alkylé par l'iode de méthyle en α -cyanocéténéedithioacétal **2a**. L'hy-

drogénation catalytique (nickel de Raney) du groupement nitro du composé **2a** se réalise rapidement à 20° sous pression atmosphérique, évitant ainsi toute transformation du chaînon oléfinique, et fournit avec un rendement de 90% l' α -cyanocéténéthioacétal aminé **2b** qui est ensuite acétylé en acétamide **2c**.

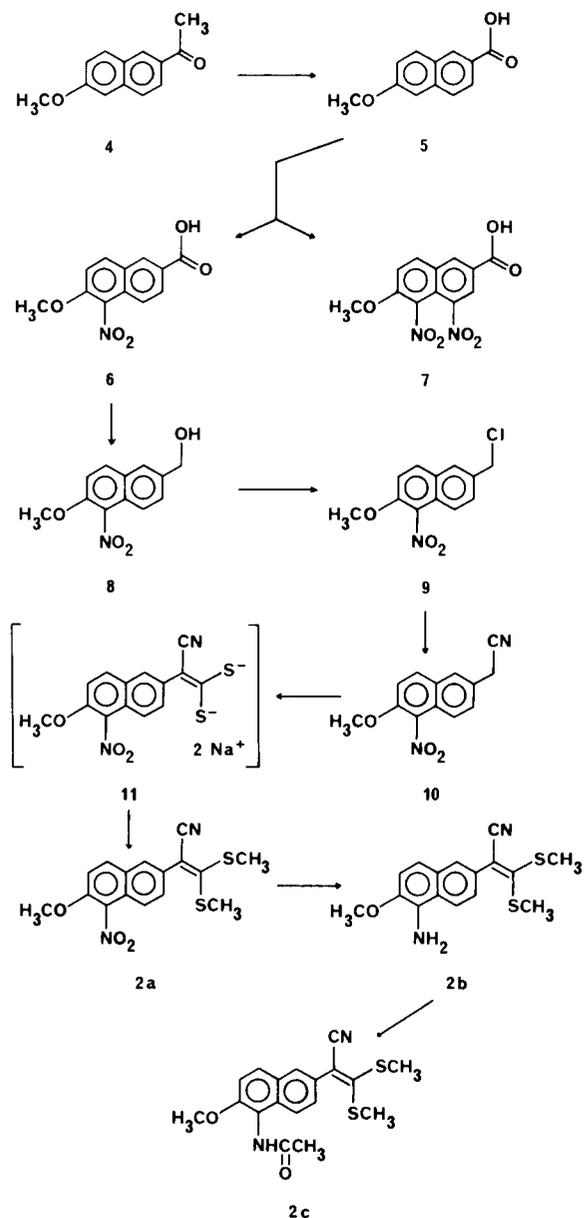


Schéma 2

La désulfuration (schéma 3) du composé **3c** est effectuée par le nickel de Raney W-7 [25] dans le méthoxy-2-éthanol [26]. L'acétamide résultant **12**, très fortement adsorbé sur le catalyseur, doit être extrait par l'éthanol dans un appareil de Kumagawa [27]. L'acétamide **12** est désacétylé par une solution hydroalcoolique d'acide chlorhydrique

que [28] en amine **13**. L'oxydation de cette dernière par le nitrosodisulfonate de potassium (réactif de Frémy) [29] dans un mélange de *N,N*-diméthylformamide et d'eau neutre ou tamponné par de l'acide acétique, n'aboutit qu'à des résines. En revanche, l'utilisation de l'acétate de sodium comme tampon permet la formation de la quinone **14** accompagnée d'un deuxième produit révélé par ccm. Celui-ci disparaît par simple chauffage du mélange réactionnel: il possède vraisemblablement la structure d'une quinonimine [30].

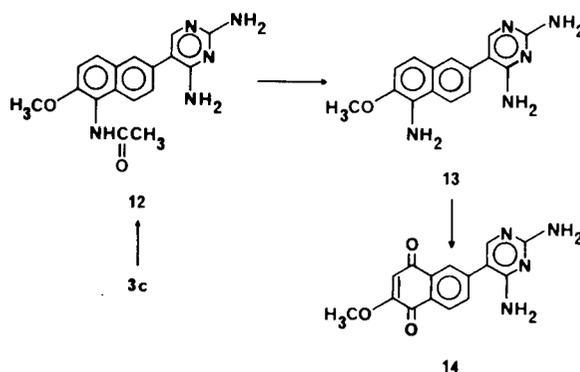


Schéma 3

Cytotoxicité - Discussion.

La quinone **14** présente une DI_{50} [31] supérieure à $1 \mu M$ (tableau I). Ce résultat est néanmoins intéressant car le cycle pyrimidinique de cette molécule est dépourvu des substituants en C-6 dont le rôle a été souligné par Jonak [4]. Or les dérivés substitués en C-6 de la quinone **14** sont facilement accessibles soit par substitution nucléophile du groupement méthylthio soit par substitution radicalaire [32,33] de l'un de ses précurseurs.

Tableau 1

Inhibition de la croissance de cellules L 1210 par la (diamino-2,4-pyrimidinyl-5)-6 méthoxy-2 naphthalénone-1,4 (**14**)

Durée de culture (heures)	ng/ml	DI 50 [a]	μM
24	2051		6,93
48	1236		4,18

[a] Quantité de drogue qui inhibe de 50% la croissance des cellules.

Aucun travail n'a généralisé les procédés de synthèse des pyrimidines de Chauhan [17,34]. Nous avons constaté que cette méthode est très dépendante de la nature des substituants du carbocycle. La cycloaddition, en présence d'hydrure de sodium, de la guanidine avec le composé nitré **2a** a échoué. Des résines se forment également en utilisant le méthylate de sodium comme base [35]. Ces résul-

tats sont surprenants car nous avons trouvé par ailleurs que la guanidine se condense avec un rendement de 49%, en présence de méthylate de sodium sur la bis(méthylthio)-3,3 (méthoxy-6 nitro-5 naphtyl-2)-1 propène-2 one-1 [30], dérivé nitré de structure voisine de celle de l' α -cyanocétènedithioacétal **2a**. La réduction du groupement nitro en amine (composé **2b**) et l'acétylation de cette dernière (composé **2c**), préalablement à la cycloaddition, autorise en revanche la réaction avec des rendements de 20 et 59%.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés 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 tracés par un appareil Perkin-Elmer 157 G (pastilles de bromure de potassium). Le spectre de masse a été réalisé sur un spectromètre Nermag R 10-10. La fin des réactions et la pureté des échantillons ont été contrôlées par chromatographie sur couche mince (ccm) de silice Merck 60 F254. Les chromatographies préparatives sur couche mince ont été faites avec des plaques de silice 60 Merck F254. La silice Merck 60 (230-400 Mesh ASTM) a été utilisée pour les chromatographies sur colonne.

Bis(méthylthio)méthylène(méthoxy-6 nitro-5 naphtyl-2) acétonitrile (**2a**).

Sous azote et sans dépasser la température de 10°, on ajoute en 75 minutes une solution de 20,3 g (84 mmoles) de l'acétonitrile **10** et de 5,07 ml (84 mmoles) de sulfure de carbone dans 410 ml de tétrahydrofurane à une solution de 22,6 g (201 mmoles) de *t*-butylate de potassium dans 100 ml de tétrahydrofurane. On laisse la température atteindre 20°. Au bout de 3,5 heures, on ajoute 12,07 ml (193 mmoles) d'iode de méthyle. Après 40 heures on centrifuge la suspension. On isole par décantation la solution dont on élimine le solvant sous pression réduite. On dissout à l'ébullition le produit brut dans 2,1 l d'un mélange de cyclohexane et de toluène (7/3). On filtre à froid pour éliminer un important résidu insoluble. On évapore le solvant sous pression réduite et chromatographie le produit sur colonne (toluène). L' α -cyanocétènedithioacétal **2a** est obtenu avec un rendement de 45% (13,08 g), F = 149° (cyclohexane/toluène: 7/3); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 2,27 et 2,57 (singulets, 6H SCH₃), 3,98 (singulet, 3H, OCH₃), 7,52 (doublet, 1H, H-4), 7,64 et 8,21 (doublets J_{7,8} = 9 Hz, 2H, H-7 ou H-8), 7,68 (doublet de doublet J_{3,4} = 9 Hz, 1H, H-3), 8,05 (doublet J_{1,3} = 1,5 Hz, 1H, H-1); ir: ν cm⁻¹ 2205 (CN), 1500 (SCH₃), 1530 et 1280 (NO₂), 1020 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₆N₂O₃S₂: C, 55,49; H, 4,05; N, 8,09. Trouvé: C, 55,34; H, 4,15; N, 8,04.

(Amino-5 méthoxy-6 naphtyl-2) bis(méthylthio)méthylène acétonitrile (**2b**).

On hydrogène, à 20° pendant 30 minutes à la pression atmosphérique en présence de 10 g de nickel de Raney, 6,2 g (18 mmoles) d' α -cyanocétènedithioacétal **2a** en solution dans 1,2 l de méthanol. On essore le nickel sous azote, on le lave avec du méthanol et on évapore le solvant sous pression réduite. On obtient l' α -cyanocétènedithioacétal aminé **2b** avec un rendement de 90% (5,1 g), F = 113° (cyclohexane); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 2,25 et 2,56 (singulets, 6H, SCH₃), 3,84 (singulet, 3H, OCH₃), 5,27 (singulet, 2H, NH₂), 7,17, 7,29 et 8,02 (doublets J = 9 Hz, 3H, H-4 ou H-7 ou H-8), 7,34 (doublet de doublet J_{3,4} = 9 Hz, 1H, H-3), 7,73 (doublet J_{1,3} = 1,5 Hz, 1H, H-1); ir: ν cm⁻¹ 3470 et 3380 (NH₂), 2180 (CN), 1475 (SCH₃), 1040 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₆N₂O₂S₂: C, 60,76; H, 5,06; N, 8,86. Trouvé: C, 60,76; H, 5,22; N, 8,63.

N-[[bis(méthylthio)-2,2 cyano-1 éthényl]-6 méthoxy-2 naphtyl] acétamide (**2c**).

On triture sous azote pendant 30 minutes une pâte obtenue en ajoutant 5,7 ml (60 mmoles) d'anhydride acétique à 4,4 g (14 mmoles) de l' α -cyanocétènedithioacétal aminé **2b**. On dilue avec de l'eau et neutralise la suspension avec une solution diluée de soude. On essore le précipité et le lave à l'eau. On obtient le composé **2c** avec un rendement de 84% (4,2 g), F = 212° (méthanol); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 2,08 (singulet, 3H, CH₃C=O), 2,27 et 2,57 (singulets, 6H, SCH₃), 3,86 (singulet, 3H, OCH₃), 7,48, 7,70 et 7,91 (doublets J = 9 Hz, 3H, H-3 ou H-4 ou H-8), 7,51 (doublet de doublet J_{7,8} = 9 Hz, 1H, H-7), 7,90 (doublet J_{5,7} = 1,5 Hz, 1H, H-5), 9,42 (singulet, 1H, NH); ir: ν cm⁻¹ 3250 (NH), 2200 (CN), 1650 et 1530 (C=O), 1475 (SCH₃), 1050 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₈N₂O₂S₂: C, 60,34; H, 5,03; N, 7,82. Trouvé: C, 60,36; H, 5,08; N, 7,61.

(Amino-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-5 méthylthio-6 pyrimidinediamine-2,4 (**3b**).

A une suspension de 0,221 g (0,7 mmole) de l' α -cyanocétènedithioacétal aminé **2b**, 76 mg (0,8 mmole) de chlorure de guanidium et 0,144 g (6 mmoles) d'hydruure de sodium dans 1,5 ml de toluène, on ajoute, sous azote, 0,1 ml de *N,N*-diméthylformamide anhydre. On chauffe la solution 45 heures à 95°. Après refroidissement, à 0°, on filtre la suspension. On lave le filtrat à l'eau par décantation, on le sèche sur sulfate de sodium et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le produit par chromatographie préparative (acétate d'éthyle/méthanol: 9,5/0,5). Le composé **3b** est obtenu avec un rendement de 20% (45,8 mg) trop faible pour le recrystalliser et compléter sa caractérisation; rmn (DMSO- d_6): δ ppm 2,23 (singulet, 3H, SCH₃), 3,82 (singulet, 3H, OCH₃), 5,27 (singulet, 2H, NH₂ du cycle naphthalénique), 5,53 et 6,02 (singulets, 4H, NH₂ du cycle pyrimidinique), 7,06 (doublet et doublet J_{3,4} = 9 Hz, 1H, H-3), 7,11, 7,22 et 8,00 (doublets J = 9 Hz, 3H, H-4 ou H-7 ou H-8), 7,48 (doublet J_{1,3} = 1,5 Hz, 1H, H-1).

N-[[diamino-2,4 méthylthio-6 pyrimidinyl]-5]-6 méthoxy-2 naphtyl]acétamide (**3c**).

On le prépare à partir de 2,5 g (7 mmoles) du composé **2c** selon un mode opératoire identique à celui utilisé pour synthétiser le composé **3b**. A la fin de la réaction et après refroidissement à 0°, on essore le précipité, on le lave au toluène puis à l'éther de pétrole, enfin à l'eau jusqu'à neutralité. On extrait du précipité le composé **3c** avec 400 ml de toluène à l'ébullition auquel on ajoute après refroidissement 20 ml d'éthanol à 95% pour solubiliser les impuretés en une phase huileuse facilement séparable par décantation. Après séchage de cette phase huileuse sous courant d'azote, on en extrait le composé **3c** par 2 fois encore selon le même procédé. On réunit les solutions toluéniques et on évapore le solvant sous pression réduite. On purifie le composé **3c** par chromatographie préparative (acétate d'éthyle/méthanol: 8,5/1,5). Il est obtenu avec un rendement de 59% (1,5 g), F = 221° (méthanol); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 2,18 (singulet, 3H, CH₃C=O), 2,22 (singulet, 3H, SCH₃), 3,84 (singulet, 3H, OCH₃), 5,46 et 5,92 (singulets, 4H, NH₂), 7,21 (doublet de doublet J_{7,8} = 9 Hz, 1H, H-7), 7,41, 7,72 et 7,82 (doublets J = 9 Hz, 3H, H-3 ou H-4 ou H-8), 7,64 (doublet J_{5,7} = 1,5 Hz, 1H, H-5), 9,34 (singulet, 1H, NH); ir: ν cm⁻¹ 3520 et 3120 (NH₂ et NH), 1665 et 1540 (C=O), 1065 (OCH₃).

Anal. Calculé pour C₁₈H₁₈N₅O₂S: C, 56,48; H, 5,87; N, 17,11. Trouvé: C, 56,33; H, 5,78; N, 17,31.

Acide méthoxy-6 nitro-5 naphthalènes-carboxylique-2 (**6**).

A une solution de 10,1 g (50 mmoles) d'acide **5** [19] dans 61 ml d'acide acétique glacial, on ajoute à 55° en 30 minutes 7,84 ml (165 mmoles) d'acide nitrique (d = 1,51) dilué dans 73 ml d'acide acétique glacial. On élève en 10 minutes la température à 75° que l'on maintient durant 10 minutes. On laisse refroidir pendant 40 minutes puis on essore le précipité et le lave à l'acide acétique glacial puis à l'eau jusqu'à neutralité. L'acide mononitré **6** est obtenu avec un rendement de 55% (6,8 g), F = 290° (éthanol); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 4,02 (singulet, 3H, OCH₃), 7,57,

7,70 et 8,37 (doublets $J = 9$ Hz, 3H, H-4 ou H-7 ou H-8), 8,07 (doublet de doublet $J_{3,4} = 9$ Hz, 1H, H-3), 8,65 (doublet $J_{1,3} = 1,5$ Hz, 1H, H-1), 13,10 (singulet, 1H, COOH); ir: ν cm^{-1} 3100 et 2200 (OH dimère), 1690 ($\text{C}=\text{O}$), 1540 et 1280 (NO_2), 1015 (OCH_3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{NO}_5$: C, 58,30; H, 3,64; N, 5,67. Trouvé: C, 58,15; H, 3,66; N, 5,61.

Acide dinitro-4,5 méthoxy-6 naphthalène-carboxylique-2 (7).

On suit le mode opératoire décrit par Gray [19] en mettant en jeu 10,1 g (50 mmoles) d'acide **5**. La ccm (acétate d'éthyle/toluène: 1/1) montre la présence du produit majoritaire **7** (Rf, 0,07). On le sépare par chromatographie préparative sur couche mince (éluant: voir ccm) à partir de 200 mg de produit brut. L'acide dinitré **7** est obtenu avec un rendement de 30% (4,3 g), $F = 309^\circ$ (éthanol); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 4,09 (singulet, 3H, OCH_3), 7,96 et 8,67 (doublets $J_{7,8} = 9$ Hz, 2H, H-7 ou H-8), 8,55 (singulet, 1H, H-3), 9,00 (singulet, 1H, H-1), 13,74 (singulet, 1H, COOH); ir: ν cm^{-1} 3100-2300 (OH dimère), 1695 ($\text{C}=\text{O}$), 1540 et 1275 (NO_2), 1020 (OCH_3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_7$: C, 49,31; H, 2,74; N, 9,59. Trouvé: C, 49,13; H, 3,10; N, 9,71.

Méthoxy-6 nitro-5 naphthalène-2 méthanol (8).

A une suspension de 20 g (81 mmoles) d'acide **6** dans 50 ml de tétrahydrofurane, on ajoute sous azote et à 20° en 15 minutes 150 ml d'une solution molaire de complexe tétrahydrofurane-borane Aldrich. Après 24 heures d'agitation, on ajoute lentement 200 ml d'eau et on sature la solution avec du carbonate de sodium. On isole par décantation la phase organique que l'on sèche sur carbonate de sodium puis on la filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On triture le produit dans d'éther de pétrole, puis on l'essore. On obtient l'alcool **8** avec un rendement de 95% (17,9 g), $F = 120^\circ$ (cyclohexane/éthanol: 95/5); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 3,98 (singulet, 3H, OCH_3), 4,62 (doublet $J_{\text{CH}_2\text{OH}} = 5,5$ Hz, 2H, CH_2), 5,34 (triplet, 1H, OH), 7,49 et 7,59 (doublets $J_{3,4} = 9$ Hz, 2H, H-3 ou H-4), 7,62 et 8,16 (doublets $J_{7,8} = 9$ Hz, 2H, H-7 ou H-8), 7,90 (singulet, 1H, H-1); ir: ν cm^{-1} 3400 (OH polymère), 1520 et 1280 (NO_2), 1010 (OCH_3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 61,80; H, 4,72; N, 6,00. Trouvé: C, 61,91; H, 4,69; N, 5,95.

Chlorométhyl-6 méthoxy-2 nitro-1 naphthalène (9).

Sous azote, à une solution de 20 g (86 mmoles) de l'alcool **8** dans 155 ml de chloroforme, on ajoute à 0° en 30 minutes 40 ml (551 mmoles) de chlorure de thionyle. Après 1,3 heure d'agitation à 20° , on chauffe à reflux durant 20 minutes puis on laisse refroidir pendant 2 heures. On évapore le solvant sous pression réduite puis lave le produit à l'eau jusqu'à neutralité. On purifie sur colonne (n-hexane/toluène: 4/6). On obtient le dérivé **9** avec un rendement de 97% (20,9 g), $F = 101^\circ$ (cyclohexane); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 3,93 (singulet, 3H, OCH_3), 4,82 (singulet, 2H, CH_2), 7,48 et 7,60 (doublets $J_{3,4} = 9$ Hz, 2H, H-3 ou H-4), 7,60 et 8,11 (doublets $J_{7,8} = 9$ Hz, 2H, H-7 ou H-8), 7,98 (singulet, 1H, H-1); ir: ν cm^{-1} 1520 et 1280 (NO_2), 1010 (OCH_3), 695 (C-Cl).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClNO}_3$: C, 57,25; H, 3,97; N, 5,56. Trouvé: C, 57,20; H, 4,11; N, 5,54.

(Méthoxy-6 nitro-5 naphtyl-2)acétonitrile (10).

A une suspension de 19,9 g (79 mmoles) du composé chloré **9** dans 160 ml d'éthanol, on ajoute 6,7 g (103 mmoles) de cyanure de potassium dissous dans 14 ml d'eau. On chauffe à reflux durant 3,5 heures. On évapore l'éthanol sous pression réduite. Onessore le précipité, on le lave avec une solution d'acide chlorhydrique 0,01 molaire puis à l'eau distillée jusqu'à neutralité. On purifie sur colonne (dichlorométhane/toluène: 2/8). L'acétonitrile **10** a été obtenu avec un rendement de 97% (18,5 g), $F = 113^\circ$ (cyclohexane/toluène: 7/3); rmn (DMSO- d_6): δ ppm 3,82 (singulet, 3H, OCH_3), 4,12 (singulet, 2H, CH_2), 7,51 (singulet, 2H, H-3 et H-4), 7,60 et 8,14 (doublets $J_{7,8} = 9$ Hz, 2H, H-7 ou H-8), 7,90 (singulet, 1H, H-1); ir: ν cm^{-1} 2230 (CN), 1530 et 1280 (NO_2), 1020 (OCH_3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 64,46; H, 4,13; N, 11,57. Trouvé: C,

64,27; H, 4,26; N, 11,29.

M[(diamino-2,4 pyrimidinyl-5)-6 méthoxy-2 naphtyl]acétamide (12).

On désulfure, par chauffage à 120° pendant 1 heure avec 20 g de nickel de Raney W-7 préparé extemporanément, 1,4 g (3,8 mmoles) du composé **3c** en solution dans 110 ml de méthoxy-2 éthanol et 8 ml d'eau. Pour désactiver le nickel, on fait barboter de l'hydrogène sulfuré dans la suspension que l'on filtre à chaud. Dans un extracteur de Kumagawa, on désorbe pendant 70 heures avec de l'éthanol le produit fixé sur le nickel. On élimine le solvant sous pression réduite. L'acétamide **12** est obtenu avec un rendement de 72% (0,884 g), $F = 332^\circ$ (éthanol): rmn (DMSO- d_6): δ ppm 2,08 (singulet, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 3,83 (singulet, 3H, OCH_3), 5,92 et 6,01 (singulets, 4H, NH_2), 7,38 (doublet $J_{7,8} = 9$ Hz, 1H, H-7), 7,41, 7,69 et 7,82 (doublets $J = 9$ Hz, 3H, H-3 ou H-4 ou H-8), 7,66 (singulet, 1H, H-6 du cycle pyrimidinique), 7,75 (singulet, 1H, H-5), 9,36 (singulet, 1H, NH); ir: ν cm^{-1} 3460-3100 (NH_2 et NH), 1665 et 1520 ($\text{C}=\text{O}$), 1065 (OCH_3).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$, 0,3 éthanol: C, 62,71; H, 5,58; N, 20,78. Trouvé: C, 62,92; H, 5,41; N, 20,73.

(Amino-5 méthoxy-6 naphtyl-2)-5 pyrimidinediamine-2,4 (13).

On chauffe 2 heures à reflux 743 mg (2,3 mmoles) de l'acétamide **12** en solution dans 18 ml d'un mélange à parties égales d'acide chlorhydrique ($d = 1,19$), d'eau et d'éthanol à 95%. On alcalinise à $\text{pH} = 10$ avec de l'ammoniaque ($d = 0,92$) puis on évapore l'éthanol sous pression réduite. Onessore et lave le précipité à l'eau jusqu'à neutralité puis on purifie le produit par chromatographie préparative (acétate d'éthyle/méthanol: 8/2). L'amine **13** obtenue avec un rendement de 80% (0,517 g) n'ayant pas été recristallisée, sa caractérisation est incomplète; rmn (DMSO- d_6): δ ppm 3,82 (singulet, 3H, OCH_3), 5,14 (singulet, 2H, NH_2 du cycle naphthalénique), 5,90 et 5,96 (singulets, 4H, NH_2 du cycle pyrimidinique), 7,11, 7,21 et 8,00 (doublets $J = 9$ Hz, 3H, H-4 ou H-7 ou H-8), 7,24 (doublet de doublet $J_{3,4} = 9$ Hz, 1H, H-3), 7,59 (doublet $J_{1,3} = 1,5$ Hz, 1H, H-1), 7,65 (singulet, 1H, H-6 du cycle pyrimidinique); ir: ν cm^{-1} 3460-3240 (NH_2), 1040 (OCH_3).

(Diamino-2,4 pyrimidinyl-5)-6 méthoxy-2 naphthalènedione-1,4 (14).

A une suspension de 0,253 g (0,9 mmole) de l'amine **13** dans 13 ml de *N,N*-diméthylformamide, on ajoute 6,3 ml d'eau contenant 0,37 g (4,5 mmoles) d'acétate de sodium puis, en 20 minutes, 1,05 g (3,9 mmoles) de réactif de Frémy. Après 1,3 heure d'agitation à 20° , on chauffe 5 minutes à 100° puis on ajoute 55 ml d'eau. Onessore le précipité et le lave à l'eau jusqu'à neutralité. On chromatographie sur colonne (acétate d'éthyle/méthanol: 8,5/1,5) puis on élimine une impureté de Rf voisin de la quinone en la lavant avec du toluène. On obtient la quinone **14** avec un rendement de 11% (0,030 g), $F = 190^\circ$; rmn (DMSO- d_6): δ ppm 3,83 (singulet, 3H, OCH_3), 6,18 et 6,31 (singulets, 4H, NH_2), 6,31 (singulet, 1H, H-3), 7,74 (doublet de doublet $J_{7,8} = 9$ Hz, 1H, H-7), 7,88 (doublet $J_{5,7} = 1,5$ Hz, 1H, H-5), 7,96 (doublet, 1H, H-8); ir: ν cm^{-1} 3495-3155 (NH_2), 1680 et 1610 ($\text{C}=\text{O}$), 1045 (OCH_3); spectre de masse: m/e (abondance relative): 296 (15 M^+), 44 (100).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$, 0,25 toluène: C, 63,01; H, 4,39; N, 17,55. Trouvé: C, 63,05; H, 4,41; N, 17,37.

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.).

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] L. A. Price, J. H. Goldie et B. T. Hill, *Br. Med. J.*, **2**, 20 (1975).
- [2] B. Roth et C. C. Cheng, dans "Progress in Medicinal Chemistry", vol 19, édité par G. P. Ellis et G. B. West, Elsevier Biomedical Press, 1982, p. 312.
- [3] J. P. Jonak, S. F. Zakrzewski et L. H. Mead, *J. Med. Chem.*, **14**, 408 (1971).

- [4] *ibid.*, **15**, 662 (1972).
- [5] S. F. Zakrzewski et P. J. Craven, dans "Current Drugs and Methods of Cancer Treatment", édité par G. Mathé, E. Mihich et P. Reisenstein, Masson USA, 1983, p 55.
- [6] K. V. Rao, T. J. Mc Bride et J. J. Oleson, *Cancer Res.*, **28**, 1952 (1968).
- [7] J. B. Block, A. A. Serpick, W. Miller et P. H. Wiernik, *Cancer Chemother. Rep., Part 2*, **4**, 27 (1974).
- [8] L. L. Bennett, D. Smithers, L. M. Rose, D. J. Adamson et H. J. Thomas, *Cancer Res.*, **39**, 4868 (1979).
- [9] E. M. McKelvey, M. Lomedico, K. Lu, M. Chadwick et T. Ti Loo, *Clin. Pharmacol. Ther.*, **25**, 586 (1979).
- [10] A. J. Lin, R. S. Pardini, L. A. Cosby, B. J. Lillis, C. W Shansky et A. C. Sartorelli, *J. Med. Chem.*, **16**, 1268 (1973).
- [11] I. Antonini, T. S. Lin, L. A. Cosby, Y. R. Dai et A. C. Sartorelli, *ibid.*, **25**, 730 (1982).
- [12] E. M. Hodnett, C. Wongwiechintana, W. J. Dunn et P. Marrs, *ibid.*, **26**, 570 (1983).
- [13] A. Ashnagar, J. M. Bruce, P. L. Dutton, et R. C. Prince, *Biochim. Biophys. Acta*, **801**, 351 (1984).
- [14] N. J. F. Dodd et T. Mukherjee, *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 379 (1984).
- [15] P. J. Thornalley, M. d'Arcy Doherty, M. T. Smith, J. V. Bannister et G. M. Cohen, *Chem. Biol. Interact.*, **48**, 195 (1984).
- [16] H. Parrot-Lopez, J.-M. Delacotte, J. Renault et S. Cros, *J. Heterocyclic Chem.*, **23**, 1039 (1986).
- [17] S. M. S. Chauhan et H. Junjappa, *Tetrahedron*, **32**, 1779 (1976).
- [18] G. W. Gray et B. Jones, *J. Chem. Soc.*, 678 (1954).
- [19] *ibid.*, 236 (1955).
- [20] H. C. Brown, S. Krishnamurthy et T. P. Stocky, *J. Org. Chem.*, **38**, 2786 (1973).
- [21] T. J. Schwan, N. J. Miles, Morton-Norwich Products, Inc., US Patent 13 janvier 1976, No. 3, 932, 452; *Chem. Abstr.*, **84**, 164779w (1976).
- [22] M. Sy et J. Oiry, *Bull. Soc. Chim. France*, 3759 (1967).
- [23] A. Thuillier et J. Vialle, *ibid.*, 1398 (1959).
- [24] K. A. Jensen et L. Henriksen, *Acta Chem. Scand.*, **22**, 1107 (1968).
- [25] H. R. Billica et H. Adkins, dans "Organic Syntheses", Coll Vol **3**, John Wiley and Sons, New York, 1955, p 176.
- [26] B. Roth, E. Aig, K. Lane et B. S. Rauckman, *J. Med. Chem.*, **23**, 535 (1980).
- [27] E. J. Modest et J. Szmuszkowicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 577 (1950).
- [28] J. S. Hanker, L. Katzoff, L. D. Aronson, M. L. Seligman, H. R. Rosen et A. M. Seligman, *J. Org. Chem.*, **30**, 1779 (1965).
- [29] H. Zimmer, D. C. Lankin et S. W. Horgan, *Chem. Rev.*, **71**, 229 (1971).
- [30] J.-M. Delacotte, H. Parrot-Lopez, J. Renault, S. Cros et C. Paoletti, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, sous presse.
- [31] J. Renault, M. Baron, P. Mailliet, S. Giorgi-Renault, C. Paoletti et S. Cros, *Eur. J. Med. Chem.- Chim. Ther.*, **16**, 24 (1981).
- [32] M. Ochiai, E. Mizata, Y. Asahi et K. Morita, *Tetrahedron*, **24**, 5861 (1968).
- [33] H. C. van der Plas et A. Koudijs, *Recl. J. R. Neth. Chem. Soc.*, **97**, 159 (1978).
- [34] S. M. S. Chauhan et H. Junjappa, *Synthesis*, **12**, 880 (1974).
- [35] J.-M. Delacotte, thèse 3ème cycle, Université René Descartes, Paris, 1986, p. 69.

English Summary.

Cycloaddition of guanidine to a α -cyanoketene-S,S-diacetal gave the pyrimidine ring of the 6-(2,4-diamino-5-pyrimidinyl)-2-methoxy-1,4-naphthalenedione (**14**). The quinonoid function was obtained by oxidation of the corresponding primary amine by potassium nitrosodisulfonate (Fremy's reagent). The cytotoxicity of this quinone is promising.