

Synthèse d'amines hétérocycliques, cancérostatiques potentiels

Do Cao Thang,* Pierre Jacquignon,** et Michel Dufour**

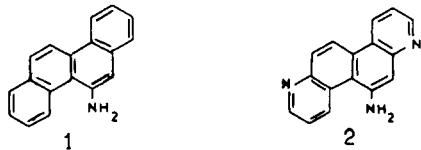
*Centre de Cancérogénèse Chimique et Hormonale, Institut Lannelongue,
27, rue Diderot, 92170 Vanves, France**Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS
91190 Gif-Sur-Yvette, France

Reçu le 28 Octobre 1976

Nous décrivons la nitration de différents composés hétérocycliques renfermant deux atomes d'azote intranucléaires. Les structures des amines résultant de la réduction des dérivés nitrés sont précisées; les composés aminés sont actuellement testés comme cancérostatiques.

J. Heterocyclic Chem., 13, 641 (1976).

Il y a déjà plus de vingt ans que notre laboratoire a pu montrer que l'amino-6 chrysène (1) est un représentant intéressant d'une famille de cancérostatiques dont le mécanisme d'action exact n'a d'ailleurs pas encore été éclairci (1) (2). Par la suite nous avons synthétisé et expérimenté l'amino-6 diaza-4,10 chrysène (2) qui administré par voie intrapéritoneale (2 mg 3 fois par semaine pendant 3 semaines) à la souris (lignée C₃H) inhibe la croissance des carcinomes mammaires spontanés chez cet animal (3). Enfin plus récemment nous avons préparé un certain nombre de dérivés (alkylés, halogénés, et *N*-substitués) des molécules 1 et 2 (4) (5).

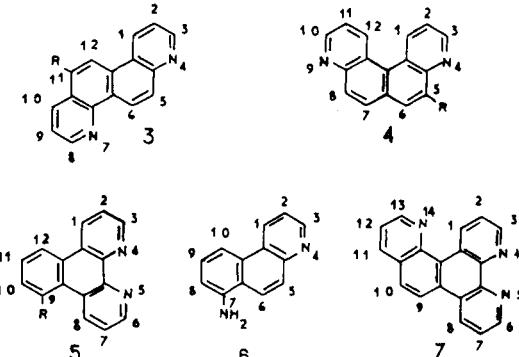


Compte-tenu de ces résultats il nous est apparu utile de synthétiser d'autres amines hétérocycliques renfermant deux atomes d'azote intranucléaires. En effet, outre l'examen des propriétés biologiques de ces molécules il était intéressant d'étudier au cours de leur préparation, la réaction de nitration sur les molécules 3a R = H, 4a R = H et 5a R = H.

En ce qui concerne ces substances précisons que le diaza-4,7 chrysène (3a) avait déjà été préparé par Iwai et coll. (6); la quino[5,6-*f*]quinoléine (4a) fut obtenue en 1966 dans notre laboratoire (7) et seul le diaza-4,5 triphénylène (5a) est original et a été synthétisé par double réaction de Skraup sur le diamino-2,3 naphthalène.

L'action de l'acide nitrique en milieu sulfurique pouvait conduire à plusieurs isomères en particulier dans le cas de 3a. Cependant confirmant nos prévisions, l'expérience a

montré que la substitution avait lieu normalement sur les positions correspondant aux sommets 5 et 8 du noyau de base de la quinoléine pour les molécules 3a et 4a. Dans le cas de 5a la nitration s'est faite sur le sommet 9 conduisant au composé 5b R = NO₂, ce qui correspond à une substitution logique, si l'on compare cette réaction avec celle utilisée pour accéder à l'amino-7 benzo[*f*]quinoléine (6) via la nitration de la benzo[*f*]quinoléine.



Dans l'ensemble les rendements ont été bons, un seul isomère prépondérant ayant été isolé lors de la nitration; cependant dans les eaux-mères de cristallisation, des traces d'autres isomères ont pu être détectées par chromatographie.

Nous avons pu pleinement confirmer la position du groupement nitro en étudiant les spectres de RMN des amines aisément obtenues par réduction des dérivés nitrés.

Ces spectres sont illustrés par les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplages lorsqu'elles ont pu être mesurées; ces chiffres figurent dans trois tableaux: Le tableau I rapporte les valeurs relevées pour

Tableau I

Compose (solvant)	Position du proton	Déplacement chimique en ppm	Constante de couplage en Hz
deutériochloroforme	1	9,1 m	J 2,3 = 5; J 2,1 = 8
	2	7,6 q	
	3	9 dd	
	5	8,5 d	J 6,5 = 9
	6	7,8 d	
	8	7 dd	J 8,9 = 8,5; J 8,10 = 2
	9	7,5 d	J 9,10 = 8
	10	7,9 dd	
	NH ₂ en 7	6	
deutériochloroforme	1,3 et 8	9 m	J 1,3 = 2
	2 et 9	7,5 2q	J 2,1 = 4,5; J 2,3 = 8,2
	5	8,2 d	J 5,6 = 9,2
	6	9,6 d	
	10	8,1 dd	J 10,8 = 8,2; J 10,9 = 8,2
	11	7,8 d	J 11,12 = 9,2
	12	8,5 d	
	2 et 9	7,6 2q	
	6	9,3 d	
deutériochloroforme	10	8,7 dd	J 6,5 = 8,2
	NH ₂ en 11	6,3	J 10,8 = 1,5; J 10,9 = 8,5

Ce tableau appelle les observations suivantes: La nitration sur les cycles pyridiniques étant exclue les positions 1, 2, 3, 8, 9, 10 se trouvent éliminées; de plus il faut remarquer que les valeurs du proton 6 ne sont pas modifiées, donc la nitration de **3a** n'a pas eu lieu en 5. Enfin le proton 10 subit un déplacement vers les champs faibles ce qui est nettement en faveur du groupement amine en position 11, ce qui correspond à la position normale de nitration sur le noyau quinoléine.

Tableau II

Compose (solvant)	Position du proton	Déplacement chimique en ppm	Constante de couplage en Hz
deutériochloroforme	2 et 11	7,5 dd	J 2,1 = 8,5; J 2,3 = 5
	6 et 7	8 d	J 6,5 = 9
	5 et 8	8,2 d	
	1,2,10,12	8,9 m	
	2 et 11	7,4 et 7,5 dd	J 2,1 = 8,5; J 2,3 = 5
	1,3,10,12	8,9 m	
	7	8 d	
	8	7,8 d	J 8,7 = 9
	6	7,2 s	
	NH ₂ en 5	5,2 S	

Observations: La molécule **4a** est totalement symétrique; on exclut la substitution sur les noyaux pyridines donc il reste le choix entre les sommets 5 et 6. Si le groupement NH₂ se trouvait sur le sommet 6, le proton 7 serait nettement déplacé vers les champs faibles ce qui n'est pas le cas, donc le radical amine est bien fixé en 5.

3a, **3c** R = NH₂, et **6** le tableau II donne l'essentiel des valeurs de **4a** et **4c** R = NH₂; enfin le tableau III rapporte les valeurs obtenues pour **5a** et **5c** R = NH₂.

Par ailleurs afin d'amorcer de nouvelles recherches dans la série des dérivés triazotés nous avons appliqué la réaction de Skraup à **5c** pour isoler **7** qui est un triaza benzo[a]triphenylène; ces travaux feront l'objet d'une prochaine publication.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés sur un bloc Maquenne et ne sont pas corrigés.

Diaza-4,7 chrysène (**3a**, R = H).

Cette molécule a été synthétisée par cyclisation selon Skraup de l'amino-7 benzo[f]quinoléine (**6**) lui-même préparé par la technique de Clem et Hamilton (5); F: 176° (Litt. (5) F: 175°). Les constantes de **3a** coïncident avec celles fournies par Issi Iwai et

Tableau III

Composé (solvant)	Position du proton	Déplacement chimique en ppm	Constante de couplage en Hz
5a deutériochloroforme	2,7,10,11	7,7 m	
	9 et 12	8,5 q	
5c deutériochloroforme	1 et 8	8,8 d	J 1,2 = 8,5; J 1,3 = 1,5
	3 et 6	9,2 dd	J 2,3 = 4,5
5c deutériochloroforme	1	9,01 dd	
	2	7,54 dd	J 2,3 = 4,5; J 2,1 = 8,5
	3	9,45 dd	
	6	9,37 dd	J 6,7 = 4,5; J 6,8 = 1,5
	7	7,44 dd	
	8	9,78 dd	J 8,7 = 7
	10	7 dd	J 10,11 = 6,3; J 10,12 = 2
	11	7,37 q	J 11,12 = 8,3
	12	7,92 dd	

Observations: (a) Il n'y a pas de doute sur la structure **5a** compte tenu de la symétrie de la molécule confirmée par les spectres. (b) Pour **5b** l'interprétation est entièrement du premier ordre. La substitution sur les noyaux pyridines est exclue du fait de l'existence de 2 systèmes ABC très caractéristiques. La substitution en 9 reste la seule possible du fait que le proton 8 est déplacé à 9,78 ppm. De plus H₁₁ présente deux couplages importants avec H₁₀ (6,3 Hz) et H₁₂ (8,3 Hz); enfin H₁₀ et H₁₂ présentent un couplage mété de 2 Hz (le proton 8 a été découplé en fréquence). Ces spectres ont été faits à 240 Mc. Ceux des tableaux I et II ont été pris à 60 Mc sur Appareil Varian T60 Δ = 0. (c) s = singlet; d = doublet; dd = doublet; m = multiplet; q = quadruplet.

Shoara (6) F: 184° (Litt. (5) F: 184°).

Nitro-11 diaza-4,7 chrysène (**3b**, R = NO₂).

Dans 20 ml d'oléum à 65% ajouter 3,5 g de **3a** en refroidissant; dès que le mélange est fluide additionner 10 ml d'acide nitrique de densité 1,52 lentement et en agitant. Le mélange est abandonné une nuit à température ambiante puis est versé sur la glace et alcalinisé à l'ammoniaque; le précipité formé est essoré, lavé et séché. Microcristaux lie de vin (xylène) F: 265° (décomposition 245°); R: 3 g.

Anal. C₁₆H₉N₃O₂: Calculé: C, 61,8; H, 3,2; N, 15,2. Trouvé: C, 69,4; H, 3,2; N, 15,1.

Dans les eaux-mères de cristallisation on isole après chromatographie sur colonne (gel de silice; éluant au benzène) des traces de microcristaux jaunes F: 238° (dec à partir de 230°); la recristallisation est faite dans le xylène.

Amino-11 diaza-4,7 chrysène (**3c**, R = NH₂).

On porte au reflux pendant 3 heures, 1 g de **3b**, 10 ml d'hydrate d'hydrazine et 0,2 g de nickel de Raney dans 200 ml d'éthanol. Après filtration et concentration le précipité est recristallisé dans le benzène; microaiguilles jaune d'or F: 232°; R = 2,5 g.

Anal. C₁₆H₁₁N₃: Calculé: C, 78,3; H, 4,5; N, 17,1. Trouvé: C, 77,9; H, 4,5; N, 16,9.

Quino[5,6-f]quinoléine (**4a**).

Elle a été préparée selon notre technique antérieure (7).

Nitro-5 quino[5,6-f]quinoléine (**4b**, R = NO₂).

Dissoudre 3 g de **4a** dans 15 ml d'acide sulfurique puis ajouter peu à peu en refroidissant, 8 ml d'acide nitrique de densité 1,49; ensuite le mélange est porté 1/2 heure à 60° et laissé une nuit à température ambiante. Après traitement habituel et trois recristallisations (xylène) on isole de fins cristaux jaune verdâtre; F: 244°; R = 2,1 g.

Anal. C₁₆H₉N₃O₂: Calculé: C, 69,8; H, 3,2; N, 15,3. Trouvé: C, 69,5; H, 3,1; N, 15,4.

Amino-5 quino[5,6-f]quinoléine (**4c**, R = NH₂).

On traite 2,1 g de **4b** selon la même technique que celle utilisée pour **3b**. Paillettes jaune clair (éthanol) F: 185°; R = 1,8 g.

Anal. C₁₆H₁₁N₃: Calculé: C, 78,5; H, 4,5; N, 17,1. Trouvé: C, 78,3; H, 4,6; N, 17,0.

Diaza-4,5 triphénylène (**5a**, R = H).

Chauffer pendant 2 heures à 130-140°, 10 g de diamino-2,3 naphtalène, 13 g d'acide arsénique, 10 g de glycérol, et 30 g d'acide sulfurique. Après le traitement classique de la réaction de Skraup le composé obtenu est purifié par passage par le picrate (F brut 260°), **5a** est libéré par l'ammoniaque et recristallisé dans le benzène: microcristaux jaune pâle F: 183°; R = 3 g.

Anal. C₁₆H₁₀N₂: Calculé: C, 83,4; H, 4,4; N, 12,1. Trouvé: C, 83,5; H, 4,5; N, 12,0.

Nitro-9 diaza-4,5 triphénylène (**5b**, R = NO₂).

Dans 25 ml d'acide sulfurique dissoudre 3 g de **5a** et ajouter à froid et goutte à goutte un mélange de 25 ml d'acide sulfurique et 25 ml d'acide nitrique (d = 1,52); chauffer une demi-heure à 60°, abandonner une nuit à température ambiante. La purification est la même que dans les autres cas; le composé **5b** cristallise du xylène en microcristaux jaune; F: 245° (dec à partir de 230°); R = 2,55 g.

Anal. C₁₆H₉N₃O₂: Calculé: C, 69,8; H, 3,3; N, 15,2. Trouvé: C, 69,8; H, 3,3; N, 15,2.

Amino-9 diaza-4,5 triphénylène (**5c**, R = NH₂).

Comme précédemment, traiter 2,5 g de **5a** par 5 ml d'hydrate d'hydrazine, 300 ml d'éthanol, 0,4 g de nickel Raney puis porter 3 heures au reflux; après purification on isole des micropaillettes jaunes (xylène); F: 233°; R = 2,2 g.

Anal. C₁₆H₁₁N₃: Calculé: C, 78,3; H, 4,5; N, 17,1. Trouvé: C, 78,1; H, 4,7; N, 16,9.

Essais Biologiques:

Les amines qui sont décrites font actuellement l'objet de tests en tant que cancérostatiques à l'Institut Oncologique de Bucarest (ROUMANIE) dans le service de M. le Professeur O. Costachel, par le Dr. I. Niculescu-Duvaz.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) G. Rudali, N. P. Buu-Hoï et A. Lacassagne, *C. R. Acad. Sci.*, **236**, 2020, (1953); N. Back et E. A. Mirand, "Abstracts 9e Intern. Cong. Cancer," Tokyo, 320, 1966; J. Gelzer et P. Louston, *Europ. J. Cancer*, **3**, 79 (1967).
- (2) G. Lambelin, G. Mees et N.P. Buu-Hoï, *Arzneim.-Forsch.*, **17**, 1117 (1967).

(3) N. P. Buu-Hoï, D. C. Thang, N. P. Giao et P. Jacquignon, *J. Chem. Soc.*, 2654 (1969).

(4) D. C. Thang, N. P. Buu-Hoï et P. Jacquignon, *Bull. Chim. Therapeut.*, **1**, 6 (1971).

(5) W. J. Clem et C. S. Hamilton, *J. Am. Chem. Soc.*, **62**, 2349 (1940).

(6) I. Iwai et S. Hara, *J. Pharm. Soc. Japan*, **70**, 394 (1950).

(7) N. P. Buu-Hoï, P. Jacquignon et M. Dufour, *C. R. Acad. Sci. C*, **263**, 1448 (1966).

English Summary.

We report the nitration of various heterocycles containing two heterocyclic nitrogen atoms. The amines obtained by reduction have been characterized and the fact that the amines have been tested for anticancer activity is also reported.