

This article was downloaded by:

On: 29 January 2011

Access details: *Access Details: Free Access*

Publisher *Taylor & Francis*

Informa Ltd Registered in England and Wales Registered Number: 1072954 Registered office: Mortimer House, 37-41 Mortimer Street, London W1T 3JH, UK



Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements

Publication details, including instructions for authors and subscription information:

<http://www.informaworld.com/smpp/title~content=t713618290>

SYNTHESE ET STRUCTURE DE CHLOROETHYLSULFONYL-ET SULFOXYLUREES DERIVEES DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE

Georges Dewynter^a; Jean-Louis Montero^a; Bernadette Agoh^b; Alain Leydet^b; Gérard Doukhan^b

^a Laboratoire de Chimie bio-organique, UA 488 du CNRS, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, Montpellier cedex 5, France ^b Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Abidjan, Côte d'Ivoire

To cite this Article Dewynter, Georges , Montero, Jean-Louis , Agoh, Bernadette , Leydet, Alain and Doukhan, Gérard(1991) 'SYNTHESE ET STRUCTURE DE CHLOROETHYLSULFONYL-ET SULFOXYLUREES DERIVEES DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE', *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 61: 3, 223 — 237

To link to this Article: DOI: 10.1080/10426509108036802

URL: <http://dx.doi.org/10.1080/10426509108036802>

PLEASE SCROLL DOWN FOR ARTICLE

Full terms and conditions of use: <http://www.informaworld.com/terms-and-conditions-of-access.pdf>

This article may be used for research, teaching and private study purposes. Any substantial or systematic reproduction, re-distribution, re-selling, loan or sub-licensing, systematic supply or distribution in any form to anyone is expressly forbidden.

The publisher does not give any warranty express or implied or make any representation that the contents will be complete or accurate or up to date. The accuracy of any instructions, formulae and drug doses should be independently verified with primary sources. The publisher shall not be liable for any loss, actions, claims, proceedings, demand or costs or damages whatsoever or howsoever caused arising directly or indirectly in connection with or arising out of the use of this material.

SYNTHESE ET STRUCTURE DE CHLOROETHYLSULFONYL-ET SULFOXYLUREES DERIVEES DE L'ISOCYANATE DE CHLOROSULFONYLE

GEORGES DEWYNTER et JEAN-LOUIS MONTERO*

*Laboratoire de Chimie bio-organique, UA 488 du CNRS, Université des Sciences
et Techniques du Languedoc, 34 095 Montpellier cedex 5 France*

and

BERNADETTE AGOH, ALAIN LEYDET et GÉRARD DOUKHAN

Laboratoire de Chimie Organique Structurale, F.A.S.T. Abidjan. Côte d'Ivoire

(Received February 1, 1991; in final form February 25, 1991)

A partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (C.S.I.), réactif électrophile bifonctionnel, on accède à des 2-chloroéthylsulfonylurées et des 2-chloroéthoxysulfonylurées, sur le modèle de nitrososourées aux propriétés oncostatiques. Les composés obtenus, alkylants et carbamylants potentiels, ont été étudiés par IR, RMN, spectrométrie de Masse et diffraction des RX, et ont été soumis à une évaluation biologique.

Nitrosoureas, a major class of cytotoxics and oncostatics, present in clinical uses some secondary iatrogenic effects (e.g., thrombopeniae, myelotoxicity, mutagenicity . . .). In the field of research of *alkylo-carbamoyling non-nitrosed* compounds, are presented here two news series which associate ureido group with 2-chloroethyl substituant. Both title's compounds are synthesized from chlorosulfonyl isocyanate (C.S.I.), by regioselective methods. The structure are established by IR, NMR ¹H and ¹³C, Mass spectrometry and RX diffraction data. The biological evaluation towards L1210 does not show significant antimitotic properties for these ureas. This fact is certainly in connection with their polar confirmed structure.

Key words: Chlorosulfonyl isocyanate; chloroethylsulfonylureas; chloroethylsulfoxylureas; crystallographic data; antimitotic screening.

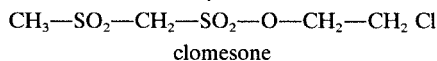
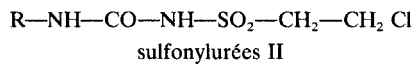
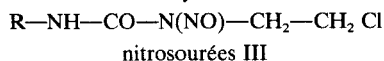
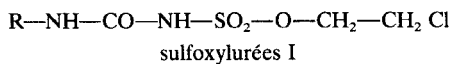
INTRODUCTION

Les agents alkylants utilisables en chimiothérapie antitumorale ont pour effet cytotoxique essentiel le pontage intercaténaire de l'ADN par un électrophile bifonctionnel. Ce mode d'action a été établi pour les moutardes à l'azote, les aziridines, les diesters sulfoniques du butanediol, entre autres. Les 2-chloroéthylnitrosourées (CENU), une des principales familles utilisées en clinique, présentent, de plus, des propriétés de carbamylation des sites protéiques nucléophiles dues à la libération d'isocyanate *in vivo*.¹

Ces antimitotiques possèdent toutefois des limites d'utilisation sévères (mutagénicité, thrombopénie, myélotoxicité . . .); c'est pourquoi les recherches dans ce domaine s'orientent vers la préparation de nouvelles séries de composés non-nitrosés, donc *a priori* moins toxiques, mais capables toutefois de générer *in vivo* les mêmes entités alkylante et carbamylante. La combinaison d'un ester sulfonique

de 2-chloroéthyle et d'un groupement méthylènesulfonyle a ainsi permis d'obtenir un nouvel oncostatique, la Clomesone.²

Il nous a semblé intéressant d'associer au sein d'une même molécule un groupement chloroéthyle à un motif uréidosulfoxy³ ou uréidosulfonyl, susceptibles de se décomposer en libérant *in situ* les mêmes espèces fonctionnelles que dans le cas des CENUs.



D'une façon formelle, on peut considérer que la parenté structurale et fonctionnelle des urées I et II avec les CENUs et la clomesone concerne trois sites caractéristiques:

(a) Le groupement 2-chloroéthyle (qui libère l'ion éthylchloronium, alkylant bifonctionnel, par décomposition)

(b) Le site alcalinosensible (dont la nature est liée à la mobilité du proton NH en α du SO_2 pour I et II, à la fonction N-nitroso pour les CENUs, au méthylène activé pour la Clomesone)

(c) Le groupement uréido, précurseur d'isocyanate et potentiellement carbamylant, présent dans les structures I, II et III.

SYNTHÈSE

Les sulfoxyurées I, isomères fonctionnels des carboxylsulfamides décrits dans un précédent mémoire,⁴ et les sulfonylurées II sont préparées à partir de l'isocyanate de chlorosulfonyle (I.C.S)⁵ selon le schéma réactionnel suivant:

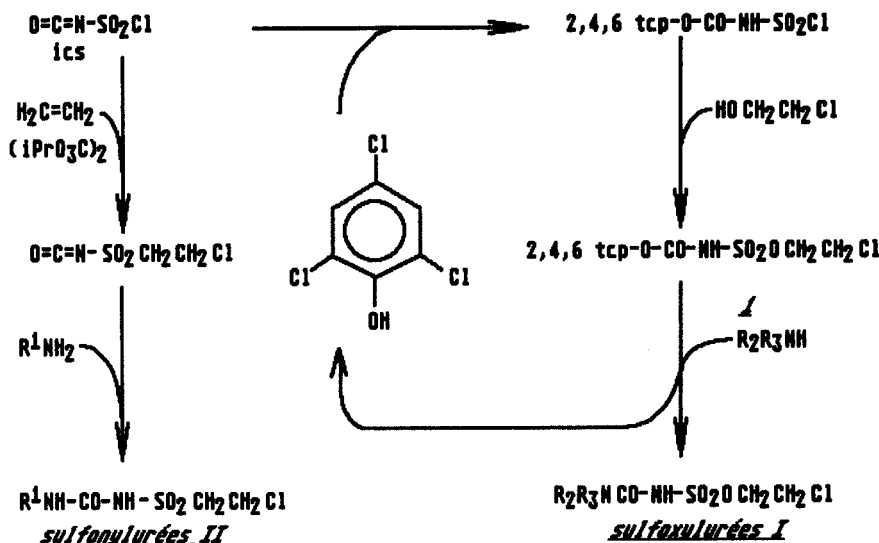


TABLEAU I
Caractéristiques spectrales des sulfoxyurées I


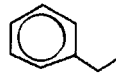
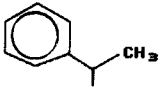
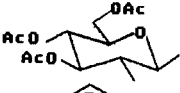


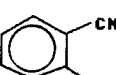
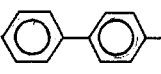
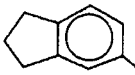
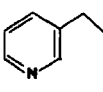
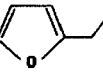



Ref	R ₂	R ₃	Infrarouge (cm ⁻¹)			rmn ¹ H (δppm)			
			ν _{CO}	ν _{NH}	ν _{SO}	N ₅ H	N ₇ H	OCH ₂	CH ₂ Cl
<u>2</u>	H ₃ C-(CH ₂) ₄ -	H	1665	3380 3200 3130	1375 1190	8,40	6,20	4,60	3,80
<u>3</u>	H ₃ C-(CH ₂) ₃ -	H	1670	3380 3200 3140	1370 1190	8,70	6,20	4,62	3,80
<u>4</u>		H	1660	3330 3180 3090	1375 1170	10,50	6,65	4,60	3,85
<u>5</u>		H	1665	3350 3190 3120	1380 1175	10,05	6,67	4,52	3,75
<u>6</u>		H	1665	3360 3190 3120	1380 1180	9,60	6,80	4,55	3,80
<u>7</u>		H	1685	3350 3200	1380 1170	9,00	6,45	4,60	3,80
<u>8</u>		H	1670	3300 3240 3160	1380 1185	9,80	8,35	4,55	3,85
<u>9</u>		H	1680	3360 3300 3210	1370 1160	9,00	8,75	4,70	4,83
<u>10</u>		H	1675	3345 3220 3150	1380 1175	10,10	8,50	4,67	3,80
<u>11</u>		H	1670	3350 3230 3160	1380 1170	9,95	8,38	4,65	3,83
<u>12</u>		H	1685	3395 3200 3140	1375 1175	9,75	8,70	4,60	3,90
<u>13</u>		H	1670	3330 3190 3130	1390 1180		8,50	4,45	3,90
<u>14</u>		H	1667	3360 3130 3110	1375 1170	10,30	7,35	4,60	3,85
<u>15</u>			1690	3270	1380 1170		8,10	4,63	3,80
<u>16</u>		-CH ₃	1685	3270	1380		6,80	4,67	3,78

TABLEAU II
Caractéristiques spectrales des sulfonylurées II

réf	R ₁	Infrarouge (cm ⁻¹)			RMN ¹ H (δ ppm)		
		CO	ν _{NH}	ν _{SO}	N ₄ H	N ₆ H	CH ₂ CH ₂
17		1670	3300 3180	1365 1165	10,0	6,63	3,87
18	c1	1680	3280 3200	1370 1160	10,2	6,70	3,92
19		1675	3320 3280 3150	1375 1160	8,5	6,73	3,87
20		1665	3350 3300	1370 1160	10,4	8,9	4,06
21		1670	3340 3240	1370 1165	9,5	6,60	3,78
22		1700	3330 3200	1360 1170	8,5 à	6,5	3,82
23		1690	3350 3250	1380 1160	7 à 8	6,40	3,78
24		1685	3350 3150	1370 1160	10,4	6,95	3,89

La formation d'ester 2-chloroéthylsulfonique **I** à partir de l'I.C.S requiert le blocage préalable du site isocyanate (le plus réactif dans ce cas) par un groupement phénolique orthodisubstitué; le carbamate aryle obtenu intermédiairement est susceptible de se réarranger, par chauffage, en isocyanate Ar—O—SO₂—NCO avec perte d'HCl.⁶ Par contre, traité à froid avec un excès de chloroéthanol, il conduit à l'ester actif attendu. Le groupement phénoxy est ensuite déplacé par transcarbamylation avec diverses amines primaires et secondaires pour conduire aux urées **I** (Tableau I).

L'isocyanate de 2-chloroéthylsulfonyl est obtenu par insertion radicalaire d'éthylène en présence de peroxyate de diisopropyle⁷; opposé à des nucléophiles il conduit quantitativement aux O- et N-carbamates **II** (Tableau II).

STRUCTURE ET RÉACTIVITÉ

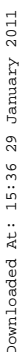
Tous les composés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles. En IR le groupement $R_2N-CO-NH-SO_2$ est caractérisé par des absorptions à $\nu_{CO} = 1670\text{ cm}^{-1}$ (I) et 1685 cm^{-1} (II), $\nu_{SO} = 1170$ et 1380 cm^{-1} (I), 1160 et 1370 cm^{-1} (II), $\nu_{NH} = 3300-3400\text{ cm}^{-1}$ (I et II).

En RMN du proton, le groupement 2-chloroéthyle apparaît sous la forme de deux doublets dédoublés entre 3.75 et 3.97 ppm (CH_2Cl) et entre 4.47 et 4.70 ppm (CH_2O) pour les sulfoxyurées, et sous la forme d'un singulet élargi entre 3.80 et 3.90 ppm pour les sulfonylurées. Le signal du NH adjacent au groupement SO_3 (ou SO_2) est largement étalé dans la ligne de base entre 9 et 11 ppm. En RMN du ^{13}C , les chlorométhylènes résonnent à 42 ppm (I) ou à 39 ppm (II); leurs carbones adjacents présentent des δ ppm respectifs de 72 et 53. Le groupement carbonyle résonne dans les deux familles de composés entre 150 et 152 ppm.

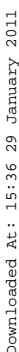
En spectrométrie de masse, les sulfoxyurées présentent toutes un mode de fragmentation comparable, avec les fragments $M^+ - 36$ (perte d' HCl), $M^+ - 50$ (perte de CH_2Cl) et $M^+ - 143$ (coupure entre N et S). Un réarrangement de Mac Lafferty est à l'origine de la formation de l'isocyanate $R-NCO$; on note la présence du fragment $m/z = 106$ correspondant à l'ion stabilisé $O_2S-N:C:O^+$. Les sulfonylurées présentent une fragmentation caractéristique avec les fragments $M^+ - HCl$, $R-NCO^+$, $O_2S-CH_2-CH_2Cl^+$. On peut rapprocher ces schémas de fragmentation de ceux des 2-chloroéthylnitrosourées⁸ et des 2-halogénoéthylsulfonates à potentialité antitumorale,⁹ qui montrent des décompositions analogues, et où apparaissent en particulier les fragments correspondant aux espèces alkylantes et carbamylantes responsables de l'activité biologique.

L'ensemble des propriétés physicochimiques et spectroscopiques des deux séries étudiées met en évidence la mobilité particulière du proton du motif $CO-NH-SO_{3(2)}$, qui peut être confirmée par méthylation par le diazométhane et par cyclisation. Avec le diazométhane, les sulfoxyurées donnent un mélange de dérivés N- et O-monométhylés en proportions dépendantes de la nature de l'amine de départ. Les mélanges sont analysés en RMN du proton, qui montre un rapport N/O méthyle de 3.5 pour les dérivés d'amines primaires, et de 0.1 pour ceux des amines secondaires, traduisant une forte énoisation dans ce dernier cas. Les signaux correspondants apparaissent respectivement à 3.30–3.35 (N—Me) et 3.85–4.00 ppm (O—Me). En spectroscopie infrarouge, les premiers présentent une forte absorption à 1700 cm^{-1} (N—C=O), et les seconds entre 1580 et 1620 cm^{-1} (O—C=N).¹⁰ L'attribution est confirmée par la synthèse régiospécifique de composés N-méthylés par transcarbamylation de l'ester actif **25**, issu du traitement de **1** par le diazométhane (Schéma II). La sulfonylurée **20**, traitée par le diazométhane, fournit le seul produit de N-méthylation.

En milieu alcalin, les sulfonyl- et sulfoxyurées ne présentent pas la réaction d'hétérocyclisation homologue à celle décrite dans la série carboxylsulfamide isomère,¹¹ vraisemblablement à cause de la délocalisation du proton acide (I), ou pour des raisons stériques (II); on observe une décomposition des urées avec désulfonation. En revanche le carbamate de sulfonylbromoéthyle **34** conduit en deux étapes à l'oxazolidinonevinylsulfone **36** via le dérivé **35**, isolable (Schéma III).



Downloaded At: 15:36 29 January 2011



Downloaded At: 15:36 29 January 2011

Downloaded At: 15:36 29 January 2011

Downloaded At: 15:36 29 January 2011

Downloaded At: 15:36 29 January 2011

Downloaded At: 15:36 29 January 2011

TABLEAU III

<u>analyse cristallographique de l'urée 6</u>	<u>coordonnées orthonormées</u>			
programme MULTAN 80	atome	x	y	y
affinement par SHELX-76	C ₁	4,564	0,567	3,781
hydrogènes par Fourier-différence	C ₂	3,213	0,195	3,815
	C ₃	2,599	1,146	4,613
densité (flottation dans KI) : 1,437	C ₄	3,385	1,987	5,328
au densitomètre Anton-Parr : 1,438	C ₅	4,785	1,873	5,296
calculé : 1,437 g.cm ⁻¹	C ₆	5,388	0,915	4,516
	C ₇	6,901	0,697	4,467
maille (chambre de Weissenberg)	C ₈	7,516	1,153	3,166
système orthorhombique P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	N ₁	7,574	1,315	5,593
a = 16,422 (4); b = 9,346 (6); c = 9,055 (3)	C ₉	8,161	0,641	6,570
V = 1 389,7 Å ³ ; Mr = 306,77	O ₉	8,260	-0,583	6,609
Z = 4 ; F (000) = 640	N ₂	8,659	1,419	7,606
	S	9,608	0,873	8,802
spectre de diffraction	O	10,946	0,490	8,100
(Enraf-Nonius CAD-4)	O ₁	9,806	1,980	9,668
α (Mo Kα) = 0,71 069 Å	O ₂	9,121	-0,352	9,332
Θ _{lim} = 0,33	C ₁₀	11,683	1,571	7,450
0 ≤ h ≤ 25; 0 ≤ k ≤ 14; 0 ≤ l ≤ 13	C ₁₁	13,088	1,144	7,401
2916 réflexions mesurées; 1001 observées	Cl	13,896	1,023	8,934
I ≥ 2,5 σ (I) . accord final : 4,98 % .				

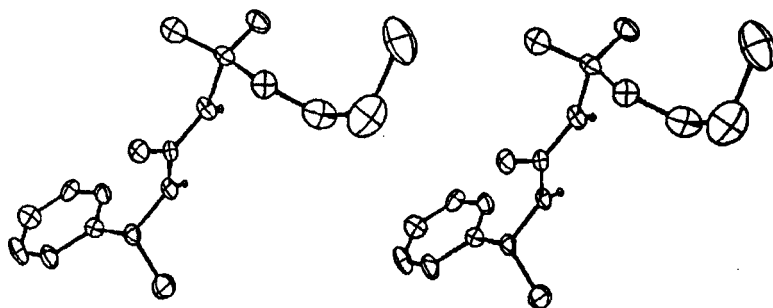


SCHÉMA IV Vue stéréoscopique (Ortep) de la sulfoxyurée **6** (les hydrogènes ont été omis; la probabilité de présence des noyaux dans les ellipsoïdes est de 30%).

note pas à ces doses d'activité antitumorale statistiquement significative pour les urées I ou II. Les caractères, liposoluble pour les nitrosourées, et au contraire polaire pour les sulfonyl- et sulfoxyurées permettent d'expliquer en partie cette différence d'activité; il est établi en effet que le passage transmembranaire des nitrosourées, qui conditionne l'activité biologique, est en relation avec leur balance hydro-lipophile.¹³

CONCLUSION

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules bioactives utilisables en chimiothérapie antitumorale, qui combindraient les activités carbamylantes et al-

Les spectres de masse ont été relevés sur spectrographe JEOL J.M.S D92 à l'Université de Montpellier II.

Les microanalyses ont été effectuées par le service central du CNRS à Vernaison.

2,4,6-trichloro, 1-(2-chloroéthoxysulfonylcarbamyloxy) benzène 1. Le 2,4,6-trichloro, 1-(chlorosulfonylcarbamyloxy) benzène (37 g; 0.109 mole) est ajouté par fractions à 90 ml de chloroéthanol (1.34 mole), à 0°C, et sous agitation magnétique. La réaction est poursuivie 17 h à cette température et la solution est versée goutte à goutte dans 4 litres d'eau glacée. Après essorage, le précipité obtenu est dissous dans le dichlorométhane, lavé à l'eau; la phase organique est séchée puis évaporée et le résidu lavé à l'hexane et séché sous vide; on recueille 22 g du diester **1**.

Rdt 55%. F °C 94 (dec)

RMN ¹H (CDCl₃; 60 MHz) δ ppm: 3.75 (2H, t, CH₂Cl); 4.72 (2H, t, CH₂—O, J:5; 5 Hz); 7.45 (2H, s, Ar—H); 9.4 (1H, s élargi, NH, éch).

Mode opératoire général de la synthèse des 2-chloroéthoxysulfoxyurées. Le diester **1** (5g, 0.013 M) est dissous dans 20 ml de dichlorométhane anhydre. A la solution refroidie à 0°C est ajoutée une quantité équimolaire d'amine dissoute dans le même solvant. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante durant 10 à 12 heures. Dans le cas où l'urée précipite, la suspension est filtrée sous vide et lavée à l'éther; dans le cas contraire, le milieu réactionnel est évaporé sous pression réduite, puis repris par un mélange éther-hexane. Dans tous les cas, l'urée restant dans le filtrat est recueillie par chromatographie sur colonne de gel de silice éluée à l'acétate d'éthyle.

On isole ainsi les dérivés suivants:

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(n-pentyl) urée 2

Rdt 66%. F °C 102–103 (CCl₄: hexane). Rf 0.53 (CHCl₃: MeOH 85:15)

Anal. C₈H₁₇ClN₂O₄S

Calc. C 35.10 H 6.21 N 10.24 Tr. C 35.14 H 6.19 N 10.19

IR RMN ¹H cf Tableau I

Masse m/z: 273–275 (M⁺), 258, 244, 230, 223, 216, 129, 113, 86, 71 (100%)

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(n-butyl) urée 3

Rdt 65%. F °C 116–118 (CH₂Cl₂:hexane). Rf 0.52 (CHCl₃: MeOH 85:15)

Anal. C₇H₁₅ClN₂O₄S

Calc. C 32.50 H 5.80 N 10.83 Tr. C 32.47 H 5.81 N 10.77

IR RMN ¹H cf Tableau I

Masse m/z: 258–260 (M⁺), 243, 229, 215 (100%), 208, 113, 99, 72.

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(cyclohexyl) urée 4

Rdt 63%. F° 156–158°C. Rf 0.54 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₉H₁₇ClN₂O₄S

Calc. C 33.91 H 5.34 N 8.79 Tr. C 34.00 H 5.30 N 8.71

IR RMN ¹H cf Tableau I

Masse m/z: 318–320 (M⁺), 175, 159, 132 (100%), 117, 106.

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(benzyl) urée 5

Rdt 78%. F °C 160–161. Rf 0.38 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₁₀H₁₃ClN₂O₄S

Calc. C 41.03 H 4.44 N 9.57 Tr. C 41.06 H 4.41 N 9.56

IR RMN ¹H cf Tableau I

RMN ¹³C (DMSO d₆) δ ppm: 151 (CO), 139, 128, 127 (Ar), 72 (CH₂—O), 43 (CH₂—N), 42 (CH₂—Cl)

Masse m/z: 292–294 (M⁺), 256, 242, 149, 133, 106 (100%), 91.

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-(1-phényléthyl) urées 6a (R) et 6b (S)

Rdt 81%. F °C 165–167. Rf 0.48 (CHCl₃:MeOH 85:15)

IR RMN ¹H of Tableau I

α_D²⁵ **6a**: +56 (c:1, EtOH); **6b**: –55 (id)

RMN ¹³C (DMSO d₆) δ ppm: 150 (CO), 144, 128, 127, 126 (Ar), 72 (CH₂O), 49 (CH₂N), 42 (CH₂Cl), 22 (CH₃).

RX de l'énantiomère **6a**: cf partie théorique.

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), N'-{(β-D)-O-1',3',4',6'-tétraacétyl-2'-désoxyglucos-2-yl} urée 7. L'amine

précurseur, sous forme de chlorhydrate, est déplacée de son sel par un équivalent de triéthylamine.

Rdt 52%. F 158–160°C. Rf 0.45 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₁₇H₂₅ClN₂O₁₃S

Calc. C 38.31 H 4.69 N 5.26 Tr. C 38.38 H 4.66 N 5.29

IR (K Br ν cm⁻¹) 1745–1755 (CO acétyles)

RMN ¹H (CDCl₃, 60 MHz) δ ppm 9.0 (1H, *s* élargi, NH—SO₃, éch), 6.45 (1H, *d*, NHCO, *J*:8Hz, éch) 6.10 (1H, *d*, *J*:9 Hz, C₁H, anomère β), 5.80–4.0 (4H, *m*, C₂H, C₃H, C₄H et C₅H), 4.60 (2H, *t*, CH₂—O—SO, *J*:5.5 Hz), 4.13 (2H, *m*, C₆H), 3.80 (2H, *t*, CH₂Cl), 2.2–1.9 (12H, 4*s*, CH₃ Ac) RMN ¹³C (DMSO *d*₆) δ ppm 170, 169, 168 (CO Ac), 151 (CO, urée), 92 (C₁), 71, 68, 67 (C₃, C₄, C₅), 72 (CH₂—OSO), 61 (C₂), 53 (C₆), 42 (C—Cl), 20 (CH₃).

Masse *m/z*: 439, 396, 106 (100%).

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-(phényl) urée **8**

Rdt 65%. F 151–153°C. Rf 0.23 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₉H₁₁ClN₂O₄S

Calc. C 38.78 H 3.95 N 10.05 Tr. C 38.74 H 3.97 N 9.99

IR RMN ¹H cf Tableau I

Masse *m/z*: 278–280 (M⁺), 242, 228, 135, 119.92 (100%).

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-(3-nitrophényl) urée **9**

Rdt 67%. F 146–149°C. Rf 0.20 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₉H₁₀ClN₃O₆S

Calc. C 33.38 H 3.09 N 12.98 Tr. C 33.50 H 3.08 N 13.04

IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹) 1535 et 1345 (NO₂)

RMN ¹H cf Tableau I

Masse *m/z*: 323–325 (M⁺), 287, 164, 137 (100%).

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-(2-cyanophényl) urée **10**

Rdt 45%. F 140–142°C. Rf 0.18 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₁₀H₁₀ClN₃O₄S

Calc. C 39.54 H 3.29 N 13.84 Tr. C 39.61 H 3.27 N 13.80

IR (KBr, $\bar{\nu}$ cm⁻¹) 2215 (CN)

RMN ¹H cf Tableau I Masse *m/z*: 303–305 (M⁺), 267, 160, 144, 117 (100%).

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-(biphén-4-yl) urée **11**

Rdt 86%. F 169–170°C. Rf 0.20 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₁₅H₁₅ClN₂O₄S

Calc. C 50.78 H 4.23 N 7.90 Tr. C 50.85 H 4.21 N 7.86

IR RMN ¹H cf Tableau I

Masse *m/z*: 354–356 (M⁺), 211, 195, 168 (100%), 106.

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-(indan-5-yl) urée **12**

Rdt 67%. F 157°C. Rf 0.40 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₁₂H₁₅ClN₂O₄S

Calc. C 37.68 H 4.71 N 8.79 Tr. C 37.65 H 4.70 N 8.77

IR RMN ¹H cf Tableau I

Masse *m/z*: 318–320 (M⁺), 175, 159, 132 (100%), 117, 106.

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-(3-picolyl) urée **13**

Rdt 70%. F 142–143°C. Rf 0.51 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₉H₁₂ClN₃O₄S

Calc. C 36.80 H 4.09 N 14.31 Tr. C 36.82 H 4.09 N 14.25

IR RMN ¹H cf Tableau I

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) δ ppm 152 (CO), 148, 135, 123 (het), 72, 42, 40.

Masse *m/z*: 243, 221 (100%), 150, 134, 107, 106, 92.

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-(furfuryl) urée **14**

Rdt 73%. F 155°C. Rf 0.32 (CHCl₃:MeOH 85:15)

Anal. C₈H₁₁ClN₂O₅S

Calc. C 33.98 H 3.89 N 9.91 Tr. C 33.85 H 3.88 N 9.90

IR RMN ^1H cf Tableau I

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm 152 (CO), 151, 142, 110, 107 (het), 72, 42, 41.

Masse m/z : 282–284 (M^+), 246, 233, 139, 123, 106, 96 (100%), 81.

N-(2-chloroéthoxysulfonyl)-*N'*-(diphényl) urée **15**

Rdt 70%. F 155°C. Rf 0.27 (CHCl_3 :MeOH 85:15)

Anal. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$

Calc. C 50.78 H 4.23 N 7.90 Tr. C 50.81 H 4.24 N 7.88

IR RMN ^1H cf Tableau I

Masse m/z : 354–356 (M^+), 318, 304, 196, 168 (100%), 135, 106.

N-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-(phényl), *N'*-(méthyl) urée **16**

Rdt 70%. F 87–89°C (éther:hexane). Rf 0.34 (CHCl_3 :MeOH 85:15)

Anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$

Calc. C 41.03 H 4.44 N 9.57 Tr. C 39.90 H 4.45 N 9.56

IR RMN ^1H cf Tableau I

Masse m/z : 292–294 (M^+), 256, 149, 135, 106 (100%).

Mode opératoire général de la préparation des 2-chloroéthylsulfonyleurées. L'amine libre ($5 \cdot 10^{-3}$ M), en solution dans 20 ml de chloroforme anhydre, est placée sous agitation au bain de glace. L'isocyanate de 2-chloroéthylsulfonyle¹⁵ (1g, soit un excès de 10% par rapport à l'amine à carbamyle), dissous dans le chloroforme, est ajouté goutte à goutte. Après addition, le mélange est maintenu à froid jusqu'à précipitation de l'urée, qui peut être amorcée à l'hexane. Le précipité est essoré sur Büchner et recristallisé dans le chloroforme. Le filtrat, lavé à l'acide chlorhydrique à 1%, séché, concentré, chromatographié sur gel de silice élué à l'acétate d'éthyle, fournit une seconde fraction.

On isole de cette façon les composés suivants:

N-(2-chloroéthylsulfonyl), *N'*-(cyclopentyl) urée **17**

Rdt 85%. F 156–158°C. Rf 0.48 (CHCl_3 :MeOH 9:1)

Anal. $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$

Calc. C 37.72 H 5.89 N 11.00 Tr. C 37.70 H 5.84 N 10.95

IR et RMN ^1H : cf Tableau II

N-(2-chloroéthylsulfonyl), *N'*-(2-chloroéthyl) urée **18**

Rdt 45%. F 164°C. Rf 0.61 (CHCl_3 :MeOH 9:1)

Anal. $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$

Calc. C 24.10 H 4.02 N 11.24 Tr. C 24.17 H 4.00 N 11.20.

IR et RMN ^1H : cf Tableau II

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm 151.5 (CO), 54.7 (C—S), 46.3 (C—N), 41.1 et 42.3 (C—Cl)

Bis [*N*-(2-chloroéthylsulfonyl) carbamyl] cystamine **19**

Rdt 48%. F 125–126°C. Rf 0.30 (CHCl_3 :MeOH 9:1)

Anal. $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_4$

Calc. C 24.44 H 4.07 N 11.41 Tr. C 24.36 H 4.05 N 11.35

IR et RMN ^1H : cf Tableau II

N-(2-chloroéthylsulfonyl), *N'*-(phényl) urée **20**

Rdt 81%. F 161–163°C. Rf 0.37 (CHCl_3 :MeOH 9:1)

Anal. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$

Calc. C 40.83 H 4.16 N 10.59 Tr. C 40.83 H 4.18 N 10.56

IR et RMN ^1H : cf Tableau II

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm 150.0 (CO), 138 (Ci), 129 (Cm), 123.5 (Cp), 119.2 (Co), 54.4 (C—S), 34.5 (C—Cl).

Masse m/z : 264–266 (M^+), 228, 119, 94 (100%)

N-(2-chloroéthylsulfonyl), *N'*-(indan-5-yl) urée **21**

Rdt 76%. F 180–181°C. Rf 0.34 (CHCl_3 :MeOH 9:1)

Anal. $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$

Calc. C 47.60 H 4.96 N 9.26 Tr. C 47.70 H 4.96 N 9.20

IR et RMN ^1H : cf Tableau II

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm: 150.0 (CO), 138.8, 136.2, 124.3, 117.4, 115.5 (C Ar) 54.3 (C—S), 41.5 (C—Cl), 25.1, 29.3 (C triméthylène).

N-(2-chloroéthylsulfonyl), *N'*-(pyridin-2-yl) urée **22**

Rdt 50%. F 143–144°C. Rf 0.40 (CHCl_3 :MeOH 9:1)

Anal. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

Calc. C 36.43 H 3.80 N 15.94 Tr. C 36.51 H 3.82 N 15.89

IR et RMN ^1H : cf Tableau II

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm: 154.5 (CO), 152 (C=N), 142.75, 141.4, 115.4, 114.2 (C Ar) 53.9 (C—S), 40.2 (C—Cl).

N-(2-chloroéthylsulfonyl), *N'*-(3-picolyl) urée **23**

Rdt 41%. F 152–155°C. Rf 0.30 (CHCl_3 :MeOH 9:1)

Anal. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_3\text{S}$

Calc. C 38.92 H 4.32 N 15.14 Tr. C 38.99 H 4.40 N 15.20

IR et RMN ^1H : cf Tableau II

N-(2-chloroéthylsulfonyl), *N'*-(2-furfuryl) urée **24**

Rdt 71%. F 174–176°C. Rf 0.54 (CHCl_3 :MeOH 9:1)

Anal. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$

Calc. C 38.32 H 4.39 N 11.18 Tr. C 38.36 H 4.36 N 11.20

IR et RMN ^1H : cf Tableau II

RMN ^{13}C (DMSO d_6) δ ppm: 151.98 (C=O), 142.3 120.3 110.5 107.0 (Het), 54.2 (C—S), 39.6 (C—N), 40.6 (C—Cl) 40.

Préparation des produits méthylés

2,4,6-trichloro-1 [*N*-méthyl, *N*-(2-chloroéthoxysulfonylcarbamyloxy)] benzène **25**. L'ester actif **1** (2,5 g; 0.0065 M) est dissous dans le dichlorométhane. Une solution étherée de diazométhane est ajoutée, sous agitation magnétique et à température ambiante, jusqu'à persistance de la coloration jaune du milieu. Le solvant est évaporé sous pression réduite et l'huile résiduelle est reprise par le mélange dichlorométhane/hexane, dans lequel elle cristallise. Une seconde fraction est obtenue par chromatographie sur gel de silice des eaux-mères concentrées (élution au dichlorométhane:hexane 7:3).

Rdt 55%. F 77–79°C. Rf 0.45 (CH_2Cl_2 /hexane 1/1).

IR (KBr; $\bar{\nu}$ cm^{-1}): 1765 (C=O), 1400 et 1130 (SO_2).

RMN ^1H (CDCl_3 , 60 MHz) δ ppm: 7.50 (2H, s, ArH), 4.70 (2H, t, $\text{CH}_2\text{—O}$, J :5,5 Hz), 3.80 (2H, t, CH_2Cl), 3.6 (3H, s, N—Me).

RMN ^{13}C (CDCl_3) δ ppm: 149 (C=O), 133, 130, 129 (C Ar), 73 ($\text{CH}_2\text{—O}$), 41 (CH_2Cl) 36 (N— CH_3).

Masse m/z : 397 et pics isotopiques (M^+), 201 (100%), 198.

Synthèse des *N*- et/ou *O*-méthyl 2-chloroéthoxysulfonylurées.

Voie A. L'urée à métyler (1.5 mM) est dissoute dans 10 ml d'acétate d'éthyle; le diazométhane est ajouté en solution étherée jusqu'à persistance de la coloration jaune. Les solvants sont évaporés sous pression réduite et l'huile résiduelle est analysée en RMN du proton pour évaluer les proportions relatives des dérivés N et O méthylés. Le mélange est chromatographié sur gel de silice (dichlorométhane). L'élution fournit successivement les isomères N puis O substitué.

Voie B. A 0.6 g d'ester actif méthylé **25** (1.5 mM), dissous dans le dichlorométhane, est ajoutée goutte à goutte, à 0°C et sous agitation, l'amine à carbamyle (3.0 mM), dissoute dans le même solvant. La réaction est poursuivie pendant 12 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite dilué au dichlorométhane, lavé par une solution glacée de soude centimolaire. La phase organique est séchée, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice. (On recueille le seul produit N-méthylé dans ce cas).

N-méthyl, *N*-(2-chloroéthoxysulfonyl)*N'*-(benzyl) urée **26**

Voie B (benzylamine). Rdt 81%. Huile incolore. Rf 0.72 (dichlorométhane)

Anal. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$

Calc. C 43.07 H 4.89 N 9.14 Tr. C 43.15 H 4.90 N 9.10

IR (film) $\bar{\nu}$ cm^{-1} 3400 (NH), 1705 (C=O), 1390 et 1170 (SO_2)

RMN ^1H (CDCl_3 ; 60 MHz) δ ppm: 7.33 (6H, m, Ar—H et NH), 4.43 (2H, t, CH_2O) 4.31 (2H, t, $\text{CH}_2\text{—N}$, J : 6 Hz), 3.80 (2H, t, CH_2Cl), 3.32 (3H, s, N— CH_3).

Masse m/z : 306–308 (M^+), 163, 133, 106 (100%), 91.

N-méthyl, *N*-(2-chloroéthoxysulfonyl)*N'*-(indan-5-yl) urée **27**Voie A (urée **12**). Rdt 59%. F 52–54°C Rf 0.74 (dichlorométhane)IR (KBr; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3385 (NH), 1700 (C=O), 1375, 1145 (SO₂)RMN ¹H (CDCl₃; 60 MHz) δ ppm: 8.76 (1H, s, NH, éch), 7.44 (1H, s, ArH), 7.25 (2H, s, ArH), 4.50 (2H, t, CH₂O), 3.80 (2H, t, CH₂Cl), 3.40 (3H, s, N—Me), 2.97 et 2.14 (4 + 2H, triméthylène cycle).Masse m/z: 332–223 (M⁺), 283, 189, 159 5100% 132.*O*-méthyl, *N*-(2-chloroéthoxysulfonyl)*N'*-(indan-5-yl) urée **28**Voie A (urée **12**). Rdt 18%. liq. Rf 0.66 (dichlorométhane)Anal. C₁₃H₁₇ClN₂O₄S

Calc. C 46.92 H 5.11 N 8.42 Tr. C 46.99 H 5.09 N 8.38

IR (film; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3380 (NH), 1620 (C=N), 1400, 1170 (SO₂)RMN ¹H (CDCl₃; 60 MHz) δ ppm: 4.0 (3H, s, O—Me)*N*-méthyl, *N*-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-(cyclohexyl) urée **29**

Voie B (cyclohexylamine). Rdt 79%. huile. Rf 0.51 (dichlorométhane/hexane 1/1)

IR (film; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3390 (NH), 1705 (C=O), 1390, 1170 (SO₂)RMN ¹H (CDCl₃; 60 MHz) δ ppm: 7.0 (1H, s, élargi, NH, éch), 4.50 (2H, t, CH₂O), 3.80 (2H, t, CH₂Cl), 3.50 (1H, m, CH méthine cycle), 3.30 (3H, s, N—Me), 2.20 à 1.17 (10 H, m, cycle).RMN ¹³C (CDCl₃) δ ppm: 151 (C=O), 70 (CH₂O), 50 (CH cyclohex), 41 (CH₂Cl) 34 (CH₃—N), 33, 25, 24 (CH₂ cycle).Masse m/z: 298–300 (M⁺), 254, 215, 200, 155, 98, 83 (100%).*N*-méthyl, *N*-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-phényl, *N'*-méthylurée **30**Voie A (urée **16**). Rdt 50%. Huile. Rf 0.56 (dichlorométhane)Anal. C₁₁H₁₅ClN₂O₄S

Calc. C 43.07 H 4.89 N 9.14 Tr. C 42.97 H 4.86 N 9.10

IR (film; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1700 (C=O) 1380 et 1150 (SO₂)RMN ¹H (CDCl₃; 60 MHz) δ ppm: 7.43 (5H, m, ArH), 4.60 (2H, t, CH₂O), 3.78 (2H, t, CH₂Cl) 3.40 et 2.80 (2 × 3H, s, N—CH₃).*O*-méthyl, *N*-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*-phényl, *N'*-méthylurée **31**Voie A (urée **16**). Rdt 13%. Huile. Rf 0.45 (dichlorométhane)Anal. C₁₁H₁₃ClN₂O₄S

Calc. C 43.07 H 4.89 N 9.14 Tr. C 43.10 H 4.88 N 9.14

IR (film; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1590 (C=N) 1410 et 1165 (SO₂)RMN ¹H (CDCl₃; 60 MHz) δ ppm: 3.94 (3H, s, O—CH₃), 3.40 (3H, s, N—CH₃).*O*-méthyl, *N*-(2-chloroéthoxysulfonyl), *N'*,*N'*-diéthylurée **32**

Voie A. Rdt 72%. Huile, Rf 0.48 (dichlorométhane)

IR (film; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1580 (C=N) 1415 et 1160 (SO₂)RMN ¹H (CDCl₃; 60 MHz) δ ppm: 4.44 (2H, t, O—CH₂), 4.12 (3H, s, O—CH₃), 3.80 (2H, t, CH₂Cl), 3.54 (4H, q, CH₂N), 1.23 (6H, t, C—CH₃).RMN ¹³C (DMSO *d*₆) δ ppm: 158 (C=N), 69 (O—CH₂), 59 (O—CH₃), 43 (CH₂—CH₃), 42 (CH₂Cl), 13 (CH₂—CH₃).Masse m/z: 272–274 (M⁺), 193, 129 (100%), 86, 72.*N*-(méthyl, *N*-(2-chloroéthylsulfonyl), *N'*-phénylurée **33**Mode opératoire identique à voie A, sur la sulfonylurée **20**.Rdt 66%. F = 101°C. Rf 0.75 (CHCl₃: MeOH 9:1).Anal. C₁₀H₁₃ClN₂O₃S

Calc. C 43.40 H 4.70 N 10.13 Tr. C 43.30 H 4.71 N 10.08

IR (KBr; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1680 (C=O), 3240 (NH).RMN ¹H (DMSO *d*₆) δ ppm: 8.50 (1H, s, NH, éch), 7.35 (5H, s, ArH), 3.90 (4H, s, CH₂—CH₂), 3.30 (3H, s, N—CH₃).

N-(2-chloroéthylsulfonyl)carbamate de bromoéthyle **34**. Une solution de 1.4 g (8 mM) d'isocyanate de 2-chloroéthylsulfonyl dans 5 ml de chloroforme anhydre est ajoutée goutte à goutte à une solution de 2 ml de bromoéthanol dans le même solvant. Le milieu réactionnel est maintenu 3 h à température

ambiante sous agitation magnétique, puis est évaporé sous pression réduite. Recristallisation dans le cyclohexane.

Rdt 65%. F 93–94°C. Rf 0.79 (AcOEt).

IR (KBr; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 3250 (NH), 1715 (C=O), 1160–1340 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) δ ppm: 11.2–11.4 (1H, *s*, NH, éch), 4.45 (2H, *t*, O—CH₂), 3.88 (4H, *s*, CH₂—CH₂), 3.7 (2H, *t*, CH₂Br).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) δ ppm: 151.5 (C=O), 65.6 (C—O), 53.6 (C—S), 36.9 (C—Cl), 30.3 (C—Br).

Masse *m/z*: 293 et pics isotopiques (M⁺), 257, 229, 169, 127, 106 (100%).

N-(2-chloroéthylsulfonil)oxazolidin-2-one **35**. Le carbamate **34** (0.59 g; 2 mM), en solution dans 10 ml de chloroforme anhydre, est traité par 2 mEq de triéthylamine (0.30 ml). Le milieu réactionnel est lavé à l'eau, concentré et chromatographié sur gel de silice (chloroforme).

Rdt 70%. F 75–76°C. Rf 0.63 (CHCl₃: MeOH 98:2)

Anal. C₅H₈ClNO₄S

Calc. C 28.10 H 3.75 N 6.56 Tr. C 28.09 H 3.77 N 6.55

IR (KBr; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1745 (C=O).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) δ ppm: 4.30–3.90 (4H, mAA'BB'16 pics, éthylène hétérocycle) 3.85 (4H, *s*, CH₂—CH₂).

RMN ¹³C (DMSO *d*₆) δ ppm: 151.2 (C=O), 62.1 (C—O), 53.4 (C—S), 45.6 (C—N), 36.8 (C—Cl).

N-(vinylsulfonil)oxazolidin-2-one **36**. Obtenue par traitement de **35** par un excès de triéthylamine, filtration du sel d'ammonium, lavage à l'eau, séchage et évaporation sous pression réduite.

Rdt 88%. F 57–58°C. Rf 0.68 (CHCl₃: MeOH 98:2)

IR (KBr; $\bar{\nu}$ cm⁻¹): 1750 (C=O), 1650 (C=C), 1345, 1135 (SO₂).

RMN ¹H (DMSO *d*₆) δ ppm: 7.25–6.15 (3H, AMXvinylique), 4.35–3.90 (4H, *m*, AA'BB'16 pics, éthylène hétérocycle)

Masse *m/z*: 177 (M⁺), 113, 91, 86.

REMERCIEMENTS

Nous remercions MM. R. Viani (Université de Nice) et F. Carré (Université de Montpellier) pour leur collaboration à l'analyse cristallographique, ainsi que le service de screening de l'I.C.I.G de Villejuif (Pr Mathé) pour les études biologiques.

Ces travaux ont été financés en partie par le Ministère français de la Coopération dans le cadre d'une convention interuniversitaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. B. Serrou, P. S. Schein and J. L. Imbach, *Nitrosoureas in Cancer Treatment*, Inserm Symposium n° 19, Elsevier North-Holland Eds; Amsterdam (1981); T. P. Johnston and J. A. Montgomery, *Cancer Treatment Reports*, **70**, 13 (1986).
2. Y. F. Shealy, C. A. Krauth, R. F. Struck and J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.*, **26**, 1168 (1983).
3. J. L. Montero, G. Dewynter, B. Agoh, B. Delaunay and J. L. Imbach, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 3091 (1983).
4. B. Agoh, G. Dewynter, J. L. Montero, A. Leydet and J. L. Imbach, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **5**, 867 (1987).
5. R. Graf, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **7**, 172 (1968); J. K. Rasmussen and A. Hassner, *Chem. Rev.*, **76**, 389 (1976). D. N. Dhar and K. S. Murthy, *Synthesis*, 437 (1986).
6. G. Lohaus, *Chem. Ber.*, **105**, 2791 (1972); R. Latrell and G. Lohaus, *Chem. Ber.*, **105**, 2800 (1972).
7. D. Guenther, F. Soldan, *Chem. Ber.*, **103**, 663 (1970); L. Willms, D. Guenther and T. Huettelmaier, *Chem. Ber.*, **115**, 2943 (1982).
8. J. L. Montero, A. Leydet, A. Munoz-Messier, G. Dewynter and J. L. Imbach, *Eur. J. Med. Chem.*, **19**, 512 (1984).
9. H. T. Nagasawa, W. E. Smith, Kwon Chul-Hoon and D. J. Goon, *J. Org. Chem.*, **50**, 4993 (1985); Y. F. Shealy, C. A. Krauth and W. R. Laster, Jr., *J. Med. Chem.*, **27**, 664 (1984); N. W. Gibson, J. A. Hartley, J. M. Strong and K. W. Kohn, *Cancer Research*, **46**, 556 (1986). B. J. Bowdon, G. P. Wheeler, D. J. Adamson and Y. F. Shealy, *Biochem. Pharmacol.*, **33**, 2951 (1984).

10. G. Lohaus, *Chem. Ber.*, **100**, 2719 (1967).
11. B. Bonnaud, R. Viani, J. L. Montero, B. Agoh, G. Dewynter and B. Delaunay, *Acta. Cryst.*, **C-43**, 2466 (1987).
12. H. W. Smith, A. Camerman and N. Camerman, *J. Med. Chem.*, **21**, 468 (1978).
13. J. E. McCormick and R. S. McElhinney, *Eur. J. Cancer*, **26**, 207 (1990).