

TETRAHYDRO ANTHRAQUINONES DISUBSTITUEES EN - 1,5 : ETUDE DE LA REGIOSELECTIVITE  
 DE LA REACTION DE DIELS-ALDER ENTRE DES NAPHTOQUINONES ET DES DIENES ATTRACTEURS.

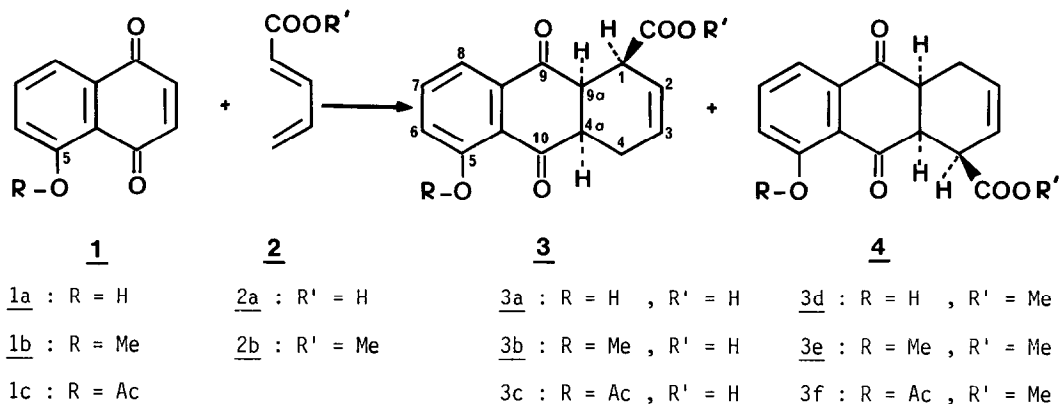
Annie Rougny, Houda Fillion\*, Christian Laharotte, Marc Daudon.

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie, Université Claude Bernard  
 8, Avenue Rockefeller 69373 LYON Cédex 2

*Summary* : Diels-Alder reaction of  $\alpha$ -2,4 pentadienoic acid and its methyl ester (electron withdrawing) dienes with juglone and its derivatives is described. High regioselectivity is observed, the adducts have a "head-to-tail" geometry.

La réaction de Diels-Alder constitue une méthode simple et élégante permettant de construire de façon stéréospécifique et régiosélective des systèmes polycycliques fonctionnalisés. Nous avons appliqué cette réaction à la synthèse de tétrahydro anthraquinones disubstituées 3 et 4 précurseurs de molécules antitumorales (schéma I).

Schéma I



La cycloaddition de naphthoquinones sur des diènes substitués par des groupements attracteurs, n'étant pas décrite dans la littérature, nous présentons dans cet article les résultats concernant la réactivité des composés 1 et 2. Nous montrons, en particulier, que la réaction est régiosélective, seuls les isomères de type 3 ayant été obtenus. Ces résultats figurent dans le tableau I.

Tableau I

Diènophile	Diène	Temps	Rdt% <sup>*</sup>	F°C(solvant de recristallisation)	Produits
<u>1a</u>	<u>2a</u> <sup>1</sup>	19h	18	260°C (éthanol)	<u>3a</u>
<u>1b</u> <sup>2</sup>	<u>2a</u>	19h	25	246°C (benzène)	<u>3b</u>
<u>1c</u> <sup>3</sup>	<u>2a</u>	24h	48	254°C (éthanol)	<u>3c</u>
<u>1a</u>	<u>2b</u> <sup>4</sup>	24h	44	188°C (acétate d'éthyle)	<u>3d</u>
<u>1b</u>	<u>2b</u>	24h	27	209°C (benzène)	<u>3e</u>
<u>1c</u>	<u>2b</u>	20h	86	156°C (acétate d'éthyle)	<u>3f</u>

\* Les rendements sont calculés en produits isolés.

Le protocole expérimental général est le suivant : les réactions sont effectuées sous courant d'azote. Un équivalent de diènophile dissous dans le toluène fraîchement distillé est traité par 1,2 équivalent de diène. Le mélange est agité et chauffé à reflux.

L'évolution de la réaction est suivi par CCM. Après évaporation du solvant, les diènophiles n'ayant pas réagi et les adduits sont isolés par flash chromatographie sous pression d'azote.

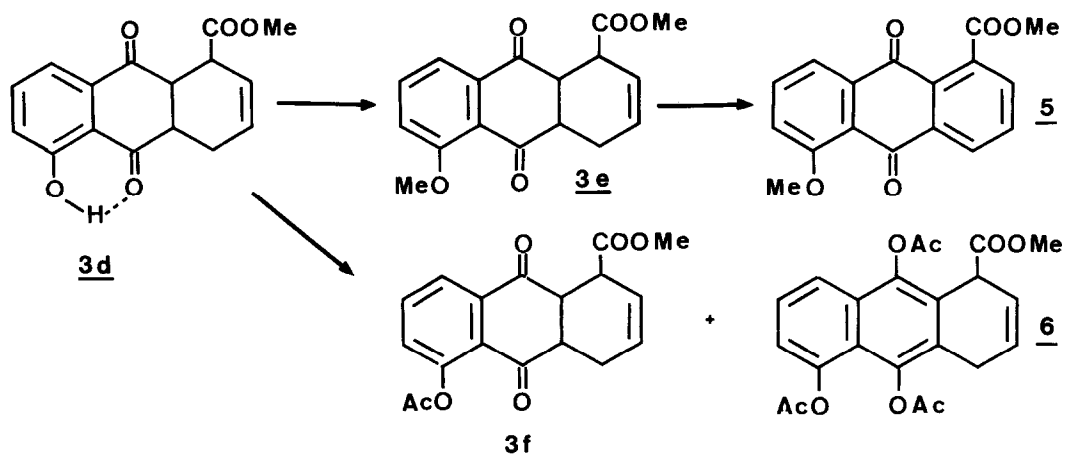
L'utilisation d'éthérate de BF<sub>3</sub> à 0°C dans l'éther anhydre n'a pas donné les adduits 3.

Les caractéristiques IR et RMN H<sup>1</sup> des produits 3 sont décrites dans la note 5. Les microanalyses sont conformes.

Au cours de nos travaux, nous avons observé que la régiosélectivité est indépendante de la substitution en - 5 du diènophile : un seul type d'isomère "tête à queue" a été obtenu à partir de la juglone 1a ou de ses dérivés (1b et 1c). La détermination de l'isomérisme "tête à queue" a été établie selon les réactions suivantes (Schéma II) :

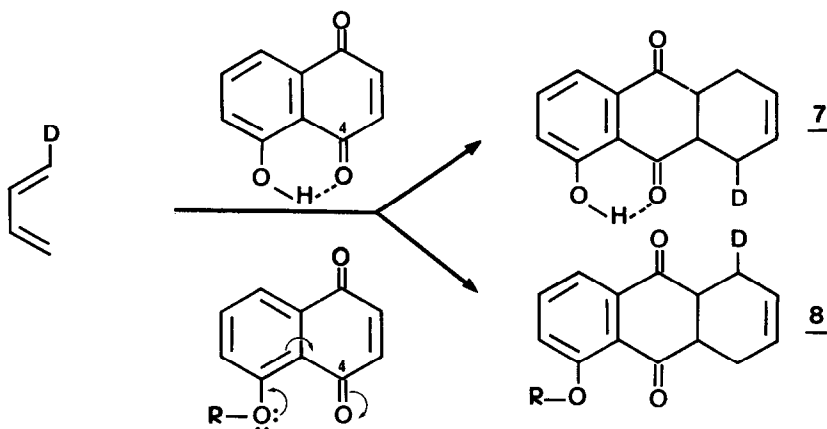
Le composé 3d a été soumis d'une part à une méthylation<sup>6</sup> et d'autre part à une acétylation<sup>7</sup>. Les produits obtenus 3e et 3f sont identiques (même CCM, point de fusion et IR) à ceux préparés par cycloaddition (voir schéma I). Le composé 5 obtenu par aromatisation<sup>8</sup> de 3e est identique à un échantillon de méthoxy-5 anthracène dione - 9,10 carboxylate de méthyle-1<sup>9</sup>.

Schéma II



Jusqu'à présent, seule la régiosélectivité de la cycloaddition entre les diénophiles **1** et des diènes à caractère donneur a été décrite<sup>10-13</sup>. Les résultats sont présentés dans le schéma III.

Schéma III



Selon Birch et Powell<sup>11</sup>, la formation de **7** résulte d'une activation du carbonyle-4 de la juglone **1a** par liaison hydrogène intramoléculaire. Une extension de cette hypothèse a permis à Kelly<sup>12</sup> d'expliquer l'inversion de régiosélectivité à partir de **1b** et **1c** :

les groupements méthoxyle et acétyle désactivent le carbonyle-4 par effet mésomère donneur. Par ailleurs, Boeckman et al.<sup>13</sup> ont montré que la régiosélectivité des cycloadditions données par des naphtoquinones substituées en-5 par des fonctions oxygénées semble largement dépendre de la nature du diène et des conditions expérimentales.

La réaction que nous décrivons est fortement régiosélective. L'obtention du composé **3d** fait exception aux règles d'orientation qui tiennent compte des coefficients des orbitales frontières dans les naphtoquinones **1**<sup>15</sup> et pose le problème du comportement de la juglone dans la régiosélectivité de la réaction de Diels-Alder vis à vis de diènes attracteurs.

REMERCIEMENTS : Les auteurs remercient le Conseil Scientifique de la Faculté de Pharmacie pour l'intérêt et l'aide financière qu'il a accordé à ce travail.

REFERENCES ET NOTES :

- 1 - E.P.Kohler, F.R.Butler ; J. Amer. Chem. Soc. 48, 1041 (1926)
- 2 - J.F.Garden, R.H.Thompson ; J. Chem. Soc. 2483 (1957)
- 3 - A.Benthsen, A.Semper ; Chem. Ber. 47, 2796 (1914)
- 4 - R.B.Woodward, F.E.Bader, H.Bickel, A.J.Frey ; Tetrahedron. 2, 1-57 (1958)
- 5 - 3a : IR (KBr): 1700, 1690, 1645  $\text{cm}^{-1}$ . Le spectre de RMN  $\text{H}^1$  de ce composé a été effectué dans le DMSO  $d_6$  à 250 MHz. Dans ce solvant, la solution devient jaune et le spectre indique la présence de deux formes en équilibre. Par exposition à l'air, 3a se transforme rapidement en dérivé anthraquinonique correspondant : RMN  $\text{H}^1$  (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 12,4 (s, OH en-5) 7,2 à 8,5 (m, 6H)  
3b : IR (KBr): 1730, 1700, 1675  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $\text{H}^1$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,4 (m, COOH)  
 7,42 à 7,82 (m, 3H) 6,08 (m, 1H) 5,62 (m, 1H) 4,15 (t J = 5 Hz, 1H) 3,90 (s, 3H)  
 3,36 (m, 1H) 3,28 (m, 1H) 2,27 (m, 1H) 1,92 (m, 1H)  
3c : IR (KBr): 1770, 1700, 1690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $\text{H}^1$  (80 MHz, DMSO  $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,5 à 8 (m, 3H)  
 6,15 (m, 1H) 5,63 (m, 1H) 4,2 (t J = 5 Hz, 1H) 3,37 (m, 2H) 2,37 (s, 3H) 2,08 (m, 2H)  
3d : IR (KBr): 1730, 1695, 1640  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $\text{H}^1$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 11,9 (s, 1H)  
 7,15 à 7,8 (m, 3H) 6,3 (m, 1H) 5,72 (m, 1H) 4,13 (t J = 5 Hz, 1H) 3,75 (s, 3H)  
 3,3 (m, 2H) 2,32 (m, 2H)  
3e : IR (KBr): 1740, 1690, 1670  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $\text{H}^1$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,25 à 7,85 (m, 3H)  
 6,3 (m, 1H) 5,75 (m, 1H) 4,12 (t J = 5 Hz, 1H) 4 (s, 3H) 3,75 (s, 3H) 3,3 (m, 2H)  
 2,3 (m, 2H)  
3f : IR (KBr): 1770, 1740, 1690  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $\text{H}^1$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,92 (d J = 7,5 Hz  $\text{H}_6$ ) 7,74 (t J = 7,5 Hz  $\text{H}_7$ ) 7,40 (d J = 7,5 Hz  $\text{H}_8$ ) 6,25 (d d d J = 10 5 2,5 Hz  $\text{H}_2$ )  
 5,73 (m J = 10 5 2,5 Hz  $\text{H}_3$ ) 4,15 (t J = 5 Hz  $\text{H}_{9a}$ ) 3,78 (s, COOCH<sub>3</sub>) 3,34 (m J = 7 5 Hz  $\text{H}_{4a}$ ) 3,29 (m J = 5 Hz  $\text{H}_1$ ) 2,44 (s, O-CO-CH<sub>3</sub>) 2,37 (m J = 18 7 3,5 Hz  $\text{H}_4$ ) 2,15 (m J = 18 7 3,5 Hz  $\text{H}_{4'}$ )  
 Les spectres RMN  $\text{H}^1$  indiquent une stéréosélectivité endo, le proton en-9a donne un triplet J = 5 Hz qui implique une stéréochimie cis des protons en-1, -9a et -4a. Cette valeur est en accord avec la littérature pour des composés analogues <sup>14</sup>.
- 6 - 200 mg de 3d dissous dans 5  $\text{cm}^3$   $\text{CHCl}_3$  sont traités par 0,6  $\text{cm}^3$   $\text{CH}_3\text{I}$  et 0,9 g  $\text{Ag}_2\text{O}$  selon la technique décrite dans la référence <sup>2</sup>. Après évaporation du solvant, le résidu est recristallisé dans le méthanol. Il est identique à 3e.
- 7 - 150 mg de 3d dissous dans 2  $\text{cm}^3$  de toluène sont traités sous courant d'azote par 0,6  $\text{cm}^3$  d'anhydride acétique fraîchement distillé. Le mélange est chauffé au reflux pendant 6 heures. Les composés acétylés 3f et 6 sont séparés par flash chromatographie. Caractéristiques de 6 : F (acétate d'éthyle) : 188°C ; IR (KBr) 1760, 1730  $\text{cm}^{-1}$ . RMN  $\text{H}^1$  (80 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,05 à 7,75 (m, 3H) 6,15 (m, 2H) 4,6 (m, 1H) 3,65 (s, 3H) 3,42 (m, 2H) 2,47 (s, 3H) 2,42 (s, 3H) 2,35 (s, 3H). SM : m/e 412, 370, 328, 286, 226(M<sup>+</sup>)
- 8 - 300 mg de 3e dissous dans 20  $\text{cm}^3$  de THF anhydre sont traités à + 4°C par un équivalent de méthylate de sodium. Le mélange est agité à l'air et à 20°C pendant 1 heure. Après neutralisation par HClN et extraction par l'éther, l'évaporation du solvant laisse un résidu jaune qui constitue 5. Caractéristiques de 5 : F (méthanol) 187°C ; Litt. <sup>9</sup> F = 187,5°C IR (KBr) 1730, 1670, 805, 700  $\text{cm}^{-1}$  (les deux dernières bandes correspondent à une anthraquinone disubstituée en-1,5 <sup>9</sup>. RMN  $\text{H}^1$  (80 Mz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 7,3 à 8,6 (m, 6H) 4,05 (s, 6H)
- 9 - Y.Sakata, F.Ogura, M.Nakagawa ; Bull. Chem. Soc. Japan 46, 611 (1973)
- 10 - H.Muxfeldt ; Angew Chem. 74, 825 (1962)
- 11 - A.J.Birch, V.H.Powell ; Tetrahedron Lett. 40, 3467 (1970)
- 12 - T.R.Kelly, J.W.Gillard, R.N.Goerner, Jr., J.M.Lyding ; J. Amer. Chem. Soc. 99, 5513 (1977)
- 13 - R.K.Boeckman, Jr., T.M.Dolac, K.O.Culos ; J. Amer. Chem. Soc. 100, 7098 (1978)
- 14 - D.W.Cameron, G.I.Feutrill, P.G.Mc Kay ; Aust. J. Chem. 35, 2095 (1982)
- 15 - M.D.Rozeboom, Inga-Mai Tegmo - Larsson, K.N.Houk ; J. Org. Chem. 46, 2338 (1981)

(Received in France 18 November 1983)