

REDUCTION D' α, α' -DIBROMOORTHOXYLÈNES PAR LES SELS CHROMEUX : GENERATION FACILE D'ORTHOQUINO-DIMETHANES⁽¹⁾.

D. STEPHAN^a, A. GORGUES^{ab*} et A. LE COQ^a

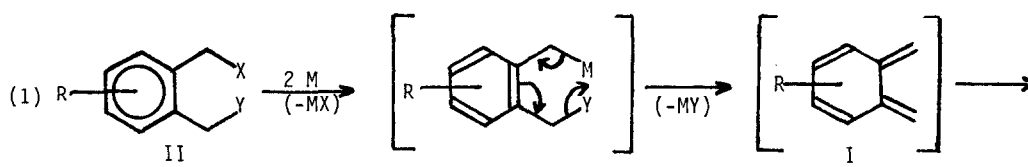
a) Laboratoire de Synthèse Organique, Associé au C.N.R.S.. Université de Rennes I.
 Avenue du Général Leclerc, RENNES-BEAULIEU - FRANCE.

b) Groupe de Recherches de Chimie Organique et Bio-Organique, Faculté des Sciences, Université
 d'Angers, ANGERS-BELLE-BEILLE - FRANCE.

SUMMARY : α, α' -Dibromoorthoxylènes undergo a very fast reductive elimination on treatment with chromous chloride, affording the reactive intermediate orthoquinodimethanes which evolve into spiroorthoxylènes 2 or may be trapped with dienophiles (adducts 3 and 4). Some attempts in the field of anthracycline precursors are reported.

Les orthoquinodiméthanes (o-xylylènes) I sont des intermédiaires très réactifs particulièrement appropriés pour la construction de systèmes carbo-ouhétéropolycycliques par des réactions de cycloaddition⁽²⁾.

On a proposé plusieurs modes de formation de ces diènes⁽²⁻⁵⁾. Parmi ceux-ci, plusieurs font appel à la réduction d'halogénures benzylques orthosubstitués (II) (Y étant un groupement partant identique ou différent de l'halogène X) soit par électrolyse⁽⁵⁾ soit par divers métaux^(6a-f) ou leurs complexes^(6g) (éq. 1)

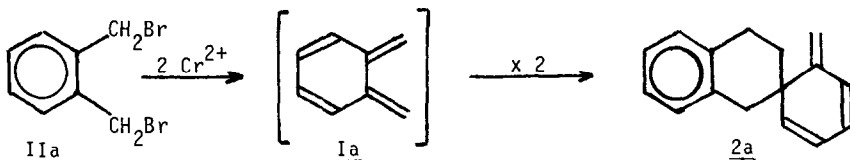


L'iodure de sodium a *parfois* été utilisé lorsque X = Y = Br, mais seulement au départ de dérivés convenablement substitués⁽⁷⁻¹⁰⁾. Ces études ont d'ailleurs abouti à une belle synthèse d'anthracycline⁽⁹⁻¹¹⁾.

Etant donné que les sels chromeux⁽¹⁴⁾ sont de bons réducteurs des halogénures organiques⁽¹²⁾ et particulièrement benzylques⁽¹³⁾, nous avons étudié leur action sur les α, α' -dibromoorthoxylènes ; nous avons ainsi engendré dans des conditions *très douces*, des orthoxylènes I caractérisés soit sous la forme de leur dimère 2 (éq. 2), soit sous celle d'adduits de DIELS-ALDER 3, 4 (éq. 3) ou 5 (éq. 5) lorsque le milieu renferme un diénophile.

Réduction de IIa, sans diénophile, accès au dimère 2a

L'addition (env. 1h) sous azote à 20° d'une solution dans le THF de IIa (1 mole) à du CrCl_2 ⁽¹⁴⁾ (3 moles) dans un mélange de THF + HMPT⁽¹⁵⁾ conduit après extraction puis chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane-éther) au spiroorthoxylylène 2a (rdt 90%) (éq. 2).



Ce dérivé 2a, caractérisé par IR, RMN et spectrographie de masse est identique au produit obtenu par ERREDE par thermolyse d'un hydroxyde d'ammonium quaternaire et conduit bien ($\text{I}_2 + \text{CCl}_4$) au di-(orthoiodométhylphényl)-1,2 éthane solide⁽¹⁶⁾. La présente méthode paraît être la plus efficace pour atteindre 2a avec un bon rendement.

Réduction de IIa en présence de diénophile, accès aux adduits 3 ou 4

En ajoutant une solution (THF) de IIa et un excès (3 à 5 fois) de diénophile à une solution (THF + HMPT) de CrCl_2 (mêmes proportions) on obtient directement les adduits de Diels-Alder 3 ou 4 (éq. 3 et tableaux I et II). Il n'y a pas formation de 2a lorsque le diénophile est suffisamment réactif ; dans le cas contraire, il est possible d'accroître la proportion d'adduit en opérant en présence d'un acide de Lewis (cf tableau II) :

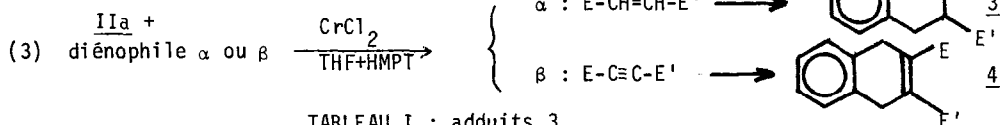


TABLEAU I : adduits 3

$\text{E}-\text{CH}=\text{CH}-\text{E}'$ α	$\text{E}=\text{E}'=\text{CO}_2\text{Me}$ trans ²	$\text{E}=\text{E}'=\text{CO}_2\text{Me}$ cis ²	$\text{E}=\text{CO}_2\text{Et}$ $\text{E}'=\text{H}$	$\text{E}=\text{CN}$ $\text{E}'=\text{H}$	$\text{E}-\text{E}'$ $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
Rdt % 3	95	64	84	75	36*

* : 72% d'un mélange 1:1 (estimation RMN) inséparable d'adduit et de 2a pour un essai où l'on avait engagé 5 moles/mole de cyclopentadiène.

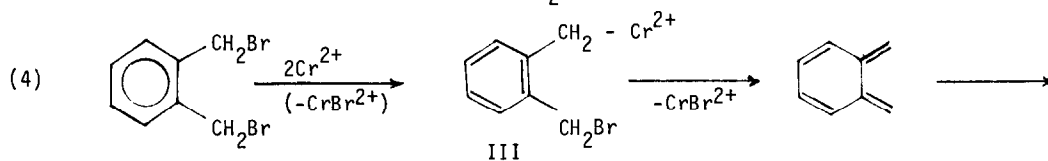
TABLEAU II : adduits 4

$\text{E}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{E}'$ β	Rdt 4 %	F°(solv)	IR ₋₁ cm ⁻¹	RMN ¹ H ($\delta, 10^{-6}$ /TMS)
$\text{E}=\text{E}'=\text{CO}_2\text{Me}$	76*	50(pentane)	1735 (C=O)	7.13 (s, 4H) 3.78 (s, 6H) 3.66 (s, 4H)
$\text{E}=\text{CO}_2\text{Et}$ $\text{E}' = \text{H}$	30(sans catal.) 50 % (AlCl_3)	72(pentane)	1720 (C=O) 1670 (C=C)	1.30 (t, 3H) 3.53 (m, 4H) 4.20 (q, 2H) 7.05 (m, 5H)

* : Séparation préalable par chromatographie sur colonne de silice pour éliminer $\text{MeOCO}-\text{CH}=\text{CBr}-\text{CO}-\text{OMe}$ formé comme sous produit (rdt 4%) (réaction secondaire à l'étude).

Mécanisme de la réduction de I Ia par CrCl_2

La réduction de I Ia par CrCl_2 en présence de fumarate de méthyle, dans un solvant protique, s'accompagne d'une diminution du rendement en adduit de Diels-Alder (éthanol absolu, rdt 85 %, éthanol à 95°, rdt 60 %, THF + AcOH, rdt 0 %) avec réduction concomitante de I Ia en *o*-xylène et en α -bromo *o*-xylène. La présence de ce dernier composé suggère le passage par un intermédiaire organométallique III (complexe mono- σ -lié du Cr(III)^(12e)) évoluant de façon interne E_i ⁽¹⁷⁾ (éq. 4) plutôt que celui par un intermédiaire biradicalaire⁽⁵⁾ ou son produit de couplage avec CrCl_2 (complexe bi- σ -lié du Cr(IV)⁽¹⁸⁾).



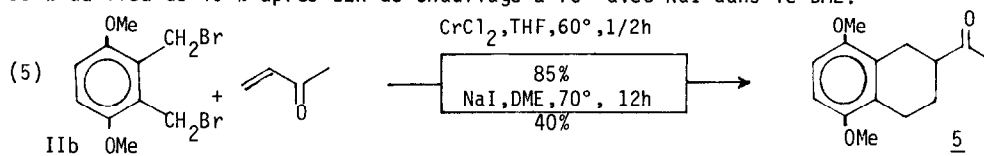
Limitations

Quelques échecs de condensation peuvent être imputés soit au caractère insuffisamment électrophile du diénophile (cas de $\text{OCH}=\text{C}=\text{C}-\text{CH}(\text{OEt})_2$ même en présence de $\text{Et}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3$ où seul 2a est obtenu), soit à une interaction entre le diénophile et CrCl_2 comme dans le cas de l'anhydride maléique⁽¹⁹⁾ (difficultés de condensation analogues à celles observées avec le zinc comme réducteur dans le même cas^(6a) ou avec des substrats analogues (voir ci-après).

Essais d'accès à la famille des anthracyclines

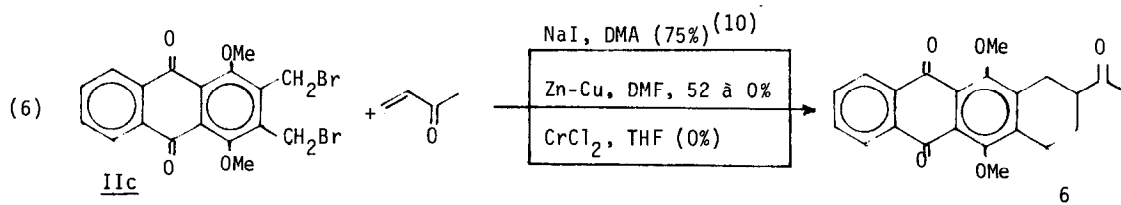
Nous avons tenté d'atteindre cette famille de composés⁽²⁰⁾ aux intéressantes propriétés thérapeutiques en nous inspirant de la voie définie précédemment par CAVA⁽⁹⁻¹¹⁾ à partir des orthoquinodiméthanes.

Le chauffage (1/2 h, 60°) d'une solution (THF seul) de I Ib, de CrCl_2 (3 moles/mole) et d'un excès de méthylvinylcétone conduit à la cétone 5⁽²¹⁾ (éq. 5) avec un rendement de 85 % au lieu de 40 % après 12h de chauffage à 70° avec NaI dans le DME.



La réduction au CrCl_2 est donc préférable à celle au NaI pour la préparation de 5, précurseur connu d'anthracycline⁽²¹⁾.

En revanche, cette méthode est inutilisable pour la préparation de 6 (éq. 6) précurseur de la deméthoxy-4 daunorubicine : l'action de CrCl_2 dans le THF provoque la formation d'une coloration violette⁽¹⁰⁾ résultant vraisemblablement d'une réduction préalable du système quinonique de I Ic, (une observation analogue a été faite par CAVA lors du remplacement de NaI par Zn qui donne des rendements "capricieux" en 6, variant de 52%⁽¹⁰⁾ à 0%).



REFERENCES ET NOTES

- (1) Communication préliminaire : A. GORGUES, D. STEPHAN et A. LE COQ, Poster au 2nd IUPAC Symposium on OMCOS, Dijon (France), 28 Août 1983.
- (2) Pour des revues, voir : a) I.L. KLUNDT, *Chem. Rev.*, 70, 471 (1970) et b) W. OPPOLZER, *Synthesis*, 1978, 793.
- (3) T. TUSCHKA, K. NAITO et B. RICKBORN, *J. org. Chem.*, 48, 70 (1983) et réf. citées.
- (4) R. GRAY, L.G. HARRUIF, J. KRYMOWSKY, J. PETERSON et V. BOCKELHEIDE, *J. amer. chem. Soc.*, 100, 2892 et 2893 (1978) et réf. citées.
- (5) M.D. HAWLEY, *Encycl. of Electrochem of the Elements*, Ed. par A.J. BARD et H. LUND, M. DEKKER, New-York, 14, 103 (1980) et réf. citées.
- (6) a) Zn : K. ALDER et D. FREMERY, *Tetrahedron*, 14, 190 (1961), voir aussi (8-10) ;
b) Zn-ultrasons : B.H. HAN et P. BOUDJOUK, *J. Org. Chem.*, 47, 751 (1982) ; c) Na : N. BAKER *J. Chem. Soc.*, 1945, 27 ; d) Mg : F.G. HANN et F.H.C. STENART, *J. Chem. Soc.*, 1954, 2826 ;
e) Fe : H. NOZAKI et R. NOYORI, *Tetrahedron*, 22, 2163 (1966) ; f) Li/Hg : M. AVRAM, I.G. DINULESCU, DOINA-DINU, G. MATEESCU et C.D. NENITZESCU, *Tetrahedron*, 19, 309 (1963) ;
g) Cu(O)-isonitrile : Y. ITO, K. YONEZAWA et T. SAEGUSA, *J. org. Chem.*, 39, 2769 (1974) et *J. amer. chem. Soc.*, 103, 476 (1981) et réf. citées.
- (7) J.F. Mc OMIE et D.H. PERRY, *Synthesis*, 1973, 416.
- (8) a) M.P. CAVA, A.A. DEANA et K. MUTH, *J. amer. chem. Soc.*, 81, 6458 (1959).
b) R.J. ARDECKY, F.A.J. KERDESKY et M.P. CAVA, *J. org. Chem.*, 46, 1483 (1981).
- (9) F.A.J. KERDESKY et M.P. CAVA, *J. amer. chem. Soc.*, 100, 3635 (1978).
- (10) F.A.J. KERDESKY, R.J. ARDECKY, M.V. LAKSHMIKANTHAM et M.P. CAVA, *idem.*, 103, 1992 (1981).
- (11) R.J. ARDECKY, D. DOMINGUEZ et M.P. CAVA, *J. org. Chem.*, 47, 409 (1982).
- (12) a) H. MUTH et M. SAUERBIER, *Methoden der Org. Chem.* (Houben-Weyl), G. Thieme Verlag, Stuttgart-New-York, IV 1d, 506 (1981) ; b) J.R. HANSON et E. PREMUIK, *Angew. Chem.*, Int. Ed., 7 242 (1968) ; c) J.R. HANSON, *Synthesis*, 1974, 1 ; d) T.L. HO, *Synthesis*, 1979, 1 ;
e) R.P.A. SNEEDEN, *Organochromium Compounds*, Academic Press, New-York, 1975.
- (13) C.E. CASTRO et W.C. KRAY, *J. amer. chem. Soc.*, 85, 2768 (1963).
- (14) On a utilisé CrCl₂ anhydre commercial (Merck), ou préparé par déshydratation lente de l'hydrate récupéré par dissolution de Cr dans HCl, ou dans HBr pour CrBr₂ ; ce dernier est moins réactif que le chlorure.
- (15) La réduction procède bien dans le seul THF mais est accélérée par HMPT.
- (16) L.A. ERREDE, *J. amer. chem. Soc.* 83, 949 (1961).
- (17) Pour exemples d'évolutions internes d'organochromiques, voir les revues générales citées⁽¹²⁾ et plus particulièrement pour :
- des évolutions-1,1 : C.E. CASTRO et W.C. KRAY, *J. amer. chem. Soc.*, 88, 4447 (1966) et Y. OKUDE, S. IIRANO, H. HIYAMA et M. NOZAKI, *Tetrahedron Letters*, 1977, 3829,
- des évolutions-1,2 : J.K. KOCHI et D.M. SINGLETON, *J. amer. chem. Soc.*, 89, 6547 (1964) et 90, 1582 (1968). W.C. KRAY et C.E. CASTRO, *idem.*, 86, 4603 (1964),
- des évolutions-1,3 : J.K. KOCHI et D.M. SINGLETON, *J. org. Chem.*, 33, 1027 (1968),
- des évolutions-1,4 : M.S. NEWMAN, G.S. COHEN, R.F. CUNNICCO et L.N. DAVERNHEIM, *J. org. Chem.*, 38, 2760 (1973),
- des évolutions-1,5 : B. LEDOUSSAL, A. LE COQ et A. GORGUES, Brevet français (CNRS) n° 83 08 991, 31.05.1983 ; B. LEDOUSSAL, Thèse 3^e cycle, RENNES, 21.03.1984.
- (18) R. SUSTMANN et R. ALTEVOGT, *Tetrahedron Letters*, 22, 5165 et 5167 (1981).
- (19) Cette interaction est à rapprocher de celle observée entre l'anhydride maléique et des radicaux libres (silyle, germyle, plombyle) : A. ALBERTI, A. HUDSON et G.F. PEDDULI, *Tetrahedron*, 38, 3749 (1982).
- (20) T. KAMETANI et K. FUKUMOTO, *Medicinal Res. Rev.*, Ed. par G. de STEVENS, J. Wiley, New-York, 1, 23 (1981).
- (21) C.M. WONG, D. POPIEN, R. SCHWENK et TE RAA, *Can. J. Chem.*, 49, 2712 (1971).

(Received in France 10 July 1984)