

PREMIERE SYNTHESE TOTALE D'UNE HYDROXY-METHOXY-QUINONE :
 LA DIHYDROMAESANINE

Olivia REINAUD, Patrice CAPDEVIELLE et Michel MAUMY

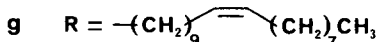
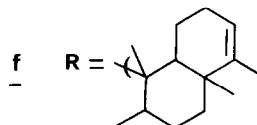
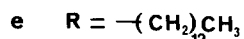
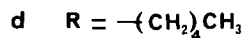
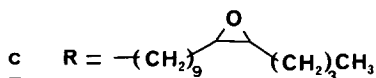
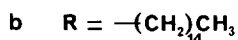
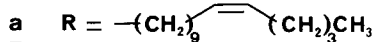
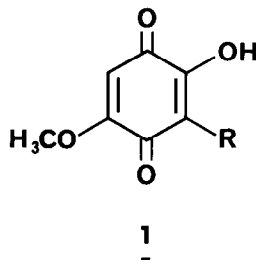
Laboratoire de Recherches Organiques de l'Ecole Supérieure
 de Physique et Chimie Industrielles de la Ville de Paris, associé au CNRS
 10 rue Vauquelin, 75231 PARIS Cedex 05 (France).

Abstract : Dihydromaesanin, a bactericide and antitumoral agent, is prepared through a facile four steps synthesis from paramethoxyphenol, with a 58 % overall yield, via specific substitutions of new orthoquinones.

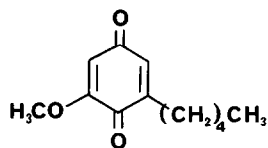
La maesanine 1a a été extraite tout d'abord des rhizomes et des fruits d'une plante japonaise : *Ardisia japonica*¹, puis d'une plante africaine : *Maesa lanceolata*² utilisée depuis longtemps sous forme d'infusion dans le traitement du choléra.

Quelques dérivés ont été préparés en quantités minimales à partir du produit naturel : la dihydromaesanine 1b et l'oxiranne-2,3-diylmaesanine 1c. Tous trois possèdent une activité antibactérienne et antitumorale étendue².

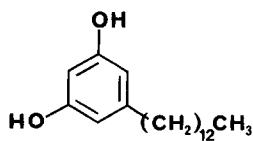
Ce même noyau quinonique (hydroxy-2 méthoxy-5 benzoquinone-1,4) se retrouve également chez l'hydroxyprimine³ 1d, l'éther méthylique de la rapanone⁴ 1e, l'isospongiaquinone⁵ 1f et la pallasone C⁶ 1g.



Seules des hémisynthèses de 1d et 1e ont été réalisées, à partir de la primine³ pour 1d et du grévillol⁴ pour 1e, qui eux-mêmes sont des produits difficilement accessibles.



primine



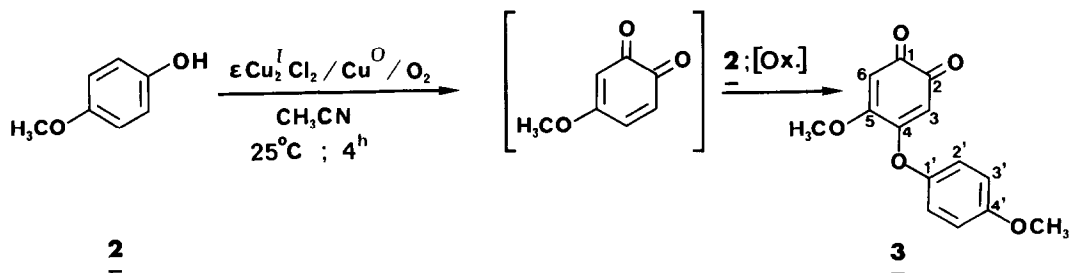
grévillol

En effet, la difficulté majeure de la synthèse de ces structures 1 réside dans la dissymétrie du noyau quinonique, c'est-à-dire la présence simultanée des groupements hydroxyle et méthoxyle. Ainsi, les méthodes qui mettraient en jeu l'alkylation du noyau 1 (R=H) ne peuvent être employées.

Nous proposons ici une voie nouvelle qui, en 4 étapes (dont 3 sont originales), permet d'accéder facilement à cette famille de molécules. La première synthèse totale de la dihydro-maesanine 1b est ainsi réalisée avec un rendement global de 58 % à partir du paraméthoxy-phénol 2.

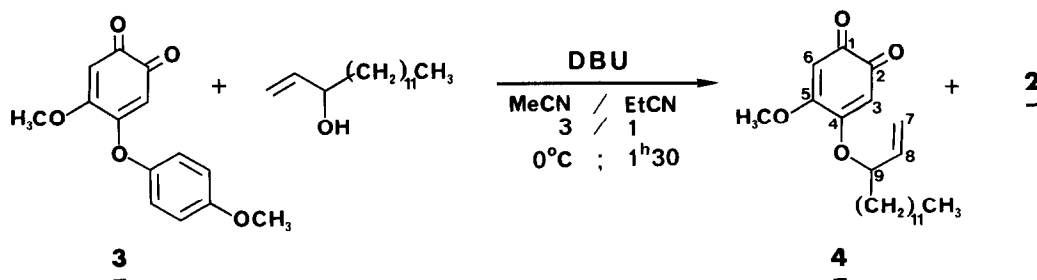
Les méthodes classiques d'oxydation des phénols sont en général, soit peu sélectives vis-à-vis des positions ortho et para (Cr^{VI} , Pb^{IV} , ...), soit inutilisables à grande échelle (sel de Fremy). La réaction d'ortho-hydroxylation des phénols, développée au laboratoire ⁷, a été adaptée à ce cas particulier avec quelques modifications.

Le méthoxy-4 phénol 2 est oxydé sélectivement en position ortho par l'oxygène, dans l'acétonitrile, sous l'action catalytique du chlorure cuivreux et du cuivre métallique pour donner intermédiairement la méthoxy-4 benzoquinone-1,2 et non pas le catécholate cuivrique correspondant qui, dans ces conditions opératoires (pas de desséchant, température ambiante) n'est pas stable. Cette orthoquinone ne s'accumule pas dans le milieu réactionnel mais subit l'attaque du phénol 2 pour conduire finalement à l'orthoquinone disubstituée 3^B avec un taux de conversion de 62 % et un rendement de 96 % (le phénol 2 non consommé est récupéré après réaction).



La substitution dissymétrique de la quinone 3 lui confère un grand intérêt synthétique : le groupement p-méthoxyphénoxy présente un caractère nucléofuge beaucoup plus accentué que le groupement méthoxyle, ce qui permet sa substitution sélective par un nucléophile.

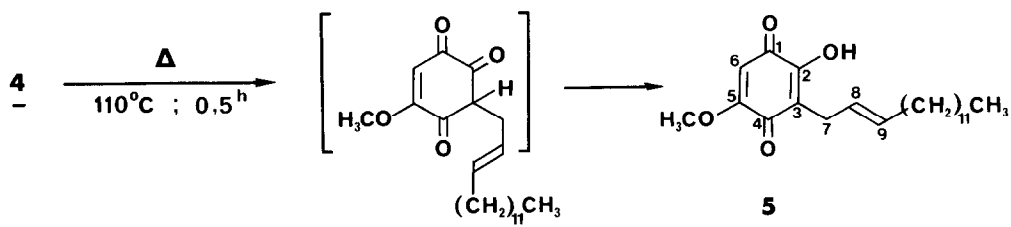
En effet, l'orthoquinone 3 réagit avec le pentadécène-1 ol-3⁹ en présence d'un équivalent de diaza-1,8 bicyclo[5,4,0] undécène-7 (DBU), pour fournir l'orthoquinone 4¹⁰ avec un rendement de 60 %, et un équivalent de phénol initial 2.



Cette étape est tout à fait originale car les méthodes classiques de substitution nucléophile des dialcoxy-4,5 orthoquinones par un alcoolate, conduisent en général à un produit de disubstitution.

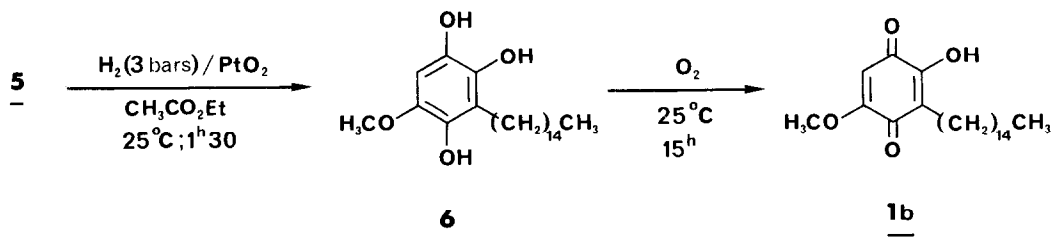
Les structures des quinones 3 et 4 ont pu être établies par l'analyse de leurs spectres RMN et IR^{8,10}. De plus, lorsque l'on traite dans les mêmes conditions la quinone 3 par le méthanol, on obtient quantitativement la diméthoxy-4,5 benzoquinone-1,2 F = 225°C (litt.¹¹ = 225-226°C). Cela confirme bien la structure orthoquinonique de 3 et donc de 4.

La quinone 4, isomère de la maesanine, subit quantitativement, par chauffage, un réarrangement de type Claisen - Cope qui conduit à la paraquinone 5; son spectre RMN ¹H (200 MHz) indique une stéréochimie exclusivement trans¹² pour la nouvelle double liaison.



Des réarrangements analogues ont déjà été décrits en série naphtoquinonique¹³ mais ils n'étaient pas connus en série benzoquinonique.

Enfin, l'hydroxy-quinone 5 est facilement transformée par hydrogénation catalytique en triphénol 6, qui est ensuite oxydé à l'air *in situ* pour conduire de manière quantitative à la dihydromaesanine 1b¹⁴.



Ce schéma synthétique, déjà réalisé sur des quantités de l'ordre de la dizaine de grammes, a également été étendu en opposant à la quinone 3 d'autres alcools allyliques dont le choix approprié permet d'accéder à une grande variété de molécules de la famille de la maesanine 1.

Bibliographie et Notes

- 1 H. OGAWA et S. NATORI, Chem. Pharm. Bull. 16, 1709-20 (1968).
- 2 OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP 82-50.935.
- 3 G.B. MARINI-BETTOLO, F. DELLE MONACHE, O. GONCALVES DA LIMA et S. de BARROS COELHO, Gazz. Chim. Ital. 101, 41-6 (1971).
- 4 J.A. GROFT, E. RITCHIE et W.C. TAYLOR, Aust. J. Chem. 29, 1979-87 (1976).
- 5 D.D. JAMIESON, P.J. DE ROME et K.M. TAYLOR, J. Pharm. Sci. 69, 462-5 (1980).
- 6 S.C. WU, L. CHANG, H.H. YANG et T.Y. LI, Yao Hsueh T'ung Pao 15, 43 (1980).
- 7a. P. CAPDEVIELLE et M. MAUMY, Tetrahedron Letters 23, 1573-6 et 1577-80 (1982).
- b. M. MAUMY, P. CAPDEVIELLE, P. DOSTERT et M. LANGLÔTS : Brevet français n° 2.504.917 (4/5/1981).
- 8 (méthoxy-4 phénoxy)-4 méthoxy-5 benzoquinone-1,2 (3) F=132°C, cristaux orangés (éther-acétate d'éthyle).
IR (KBr) $\nu(\text{cm}^{-1})$: 1665, 1650, 1625, 1590.
RMN¹H (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3,8 (s, 3H de OCH₃ en 4') ; 3,95 (s, 3H de OCH₃ en 5) ; 5,45 (s, 1H en 3) ; 5,8 (s, 1H en 6) ; 6,85-7,1 (m, 2H en 2' et 2H en 3').
RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 55,60 et 57,17 (C de OCH₃ en 4'/C de OCH₃ en 5) ; 103,13 et 106,04 (C₃/C₆) ; 115,36 et 121,81 (C₂,/C₃,) ; 145,53 et 158,14 (C₁,/C₄,) ; 163,71 et 164,34 (C₄/C₅) ; 178,84 et 179,05 (C₁/C₂).
- 9 R. DELABY et J. LECOMTE, Bull. Soc. Chim. [5] 4, 738-49 (1937).
- 10 (pentadécène-1-yl-3 oxy)-3 méthoxy-5 benzoquinone-1,2 (4) F=70°C, cristaux jaune-orangés.
RMN¹H (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,87 (t large, 3H en 21) ; 1,28 (s large, 20 H de 11 à 20) ; 1,77 (q large, 2H en 10) ; 3,92 (s, 3H de OCH₃) ; 4,62 (q, 1H en 9) ; 5,15-5,4 (m, 2H en 7) ; 5,6-6 (m, 1H en 8) ; 5,70 et 5,73 (s, 1H en 4/1H en 5).
- 11 A.V. ELTSOV, Zhur, obshchei Khim. 33, 2006 (1963).
- 12 hydroxy-2 (pentadécène-2-yl-1)-3 méthoxy-5 benzoquinone-1,4 (5) F=94°C, cristaux jaune-orangés (éther-hexane).
RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,88 (t, 3H en 21) ; 1,24 (s, 20H de 11 à 20) ; 1,94 (q, 2H en 10) ; 3,13 [d(J_{7,8}=6,8 Hz) d(J_{7,9}=1 Hz), 2H en 7] ; 3,86 (s, 3H de OCH₃) ; 5,3-5,6 [m, J_{8,9}=15,2 Hz), 1H en 8 et 1H en 9] ; 5,85 (s, 1H en 6) ; 7,28 (s, 1H de OH).
- 13 L.F. FIESER, J. Am. Chem. Soc. 48, 3201 (1926) et 49, 857 (1927).
- 14 hydroxy-2 pentadécyl-3 méthoxy-5 benzoquinone-1,4 (1b) F=100°C, cristaux jaune d'or (éther-hexane). Analyse : C₂₂H₃₆O₄.
RMN¹H (90 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 0,87 (t, 3H en 21) ; 1,25 (s large, 26H de 8 à 20) ; 2,42 (t large, 2H en 7) ; 3,84 (s, 3H de OCH₃) ; 5,82 (s, 1H en 6) ; 7,27 (s, 1H de OH). (id. litt.¹).
RMN¹³C (20 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 14,11 (C₂₁) ; 22,66 et 22,71 (C₂₀/C₇) ; 28,07-29,72 (C₈ à C₁₈) ; 31,96 (C₁₉) ; 56,73 (C de OCH₃) ; 102,2 (C₆) ; 119,4 (C₃) ; 151,6 (C₅) ; 161,2 (C₂) ; 181,7 et 182,9 (C₁/C₄).

(Received in France 30 May 1985)