

NOUVELLES VOIES DE SYNTHÈSE DE BENZOQUINONES HÉTÉROCYCLIQUES

Olivia REINAUD, Patrice CAPDEVIELLE et Michel MAUMY

Laboratoire de Recherches Organiques de l'École Supérieure de Physique et Chimie Industrielles
de la Ville de Paris, associé au CNRS
10, Rue Vauquelin, F-75231 Paris Cedex 05 (France).

Abstract : Two novel synthetic methods are proposed to prepare original heterocyclic quinones (either benzofuranquinones 1 and 2 or benzopyranquinone 3) from the same orthoquinonic synthon 4.

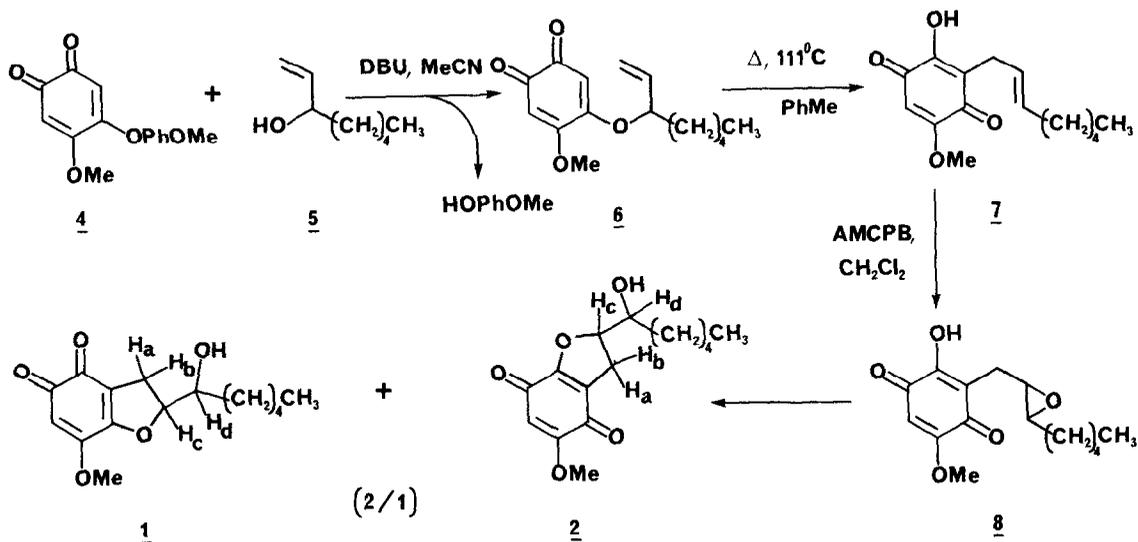
La synthèse de quinones hétérocycliques a déjà fait l'objet de divers travaux^(1,2), mais rares sont les méthodes qui permettent d'accéder aux composés benzohétérocycliques. En effet, c'est essentiellement la synthèse de naphthoquinones hétérocycliques qui, jusqu'à présent, a été développée car celles-ci sont plus stables que leurs analogues en série benzénique grâce à la conjugaison des cycles aromatique et quinonique et au nombre réduit de sites réactifs.

Nous proposons ici deux voies originales qui conduisent, par réactions intramoléculaires, à de nouvelles benzoquinones dihydrofuranniques 1 et 2 ou pyranniques 3, selon la méthode choisie.

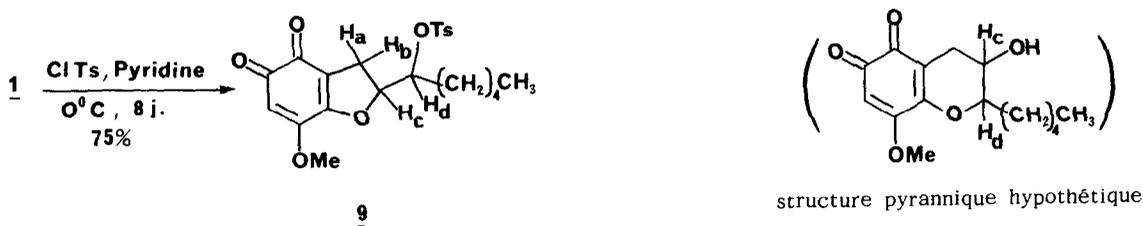
Dihydro-2,3 benzofuranquinones 1 et 2.

Dans de précédentes publications^(3,4,5), nous avons montré comment la paraméthoxy-phénoxy-4 méthoxy-5 orthobenzoquinone 4 constitue un synthon extrêmement utile pour l'accès à de nombreuses benzoquinones dissymétriques.

En effet, la substitution nucléophile par l'octèn-1 ol-3 (5) sur l'orthoquinone 4 en présence d'un équivalent de diaza-1,8 bicyclo 5,4,0 undécène-7 (DBU) dans l'acétonitrile conduit avec un rendement de 73% à la méthoxy-5 (octèn-1 yl-3)oxy-4 benzoquinone-1,2 (6)⁽⁶⁾. Celle-ci se réarrange quantitativement, régio- et stéréosélectivement suivant une réaction thermique de type Claisen en hydroxy-2 méthoxy-5 (octèn-2,E yl-1)-3 benzoquinone-1,4 (7)⁽⁷⁾. La double liaison de l'octényl-quinone 7, issue de la transposition de Claisen, est ensuite époxydée par l'acide méta-chloroperbenzoïque (AMCPB). La nouvelle quinone 8 obtenue a pu être identifiée⁽⁸⁾ par RMN ¹H mais elle est instable et se cyclise spontanément par attaque intramoléculaire sur l'époxyde pour conduire, avec un rendement de 80%, aux deux isomères ortho 1⁽⁹⁾ et para 2⁽¹⁰⁾ de l'(hydroxy-1 hexyl-1)-2 dihydro-2,3 méthoxy-5(ou 7) benzofuranquinone, aisément séparables par chromatographie.



La cyclisation par ouverture de l'époxyde aurait également pu conduire à des dihydrobenzopyranquinones. Le squelette benzofurannique des produits obtenus 1 et 2 a été mis en évidence par le spectre de masse de la paraquinone 2⁽¹⁰⁾ : le pic de plus grande intensité est $m/e = 180$ et correspond à une coupure en α du noyau benzofurannique, entraînant la perte de $C_6H_{12}O$. Une telle coupure est classique chez les hydroxy-1' alkyl-2 dihydrofurannes⁽¹¹⁾. La confirmation de cette attribution de structure est obtenue grâce à la comparaison des spectres RMN 1H de l'orthoquinone 1 et de son ester de tosyloyle 9 :

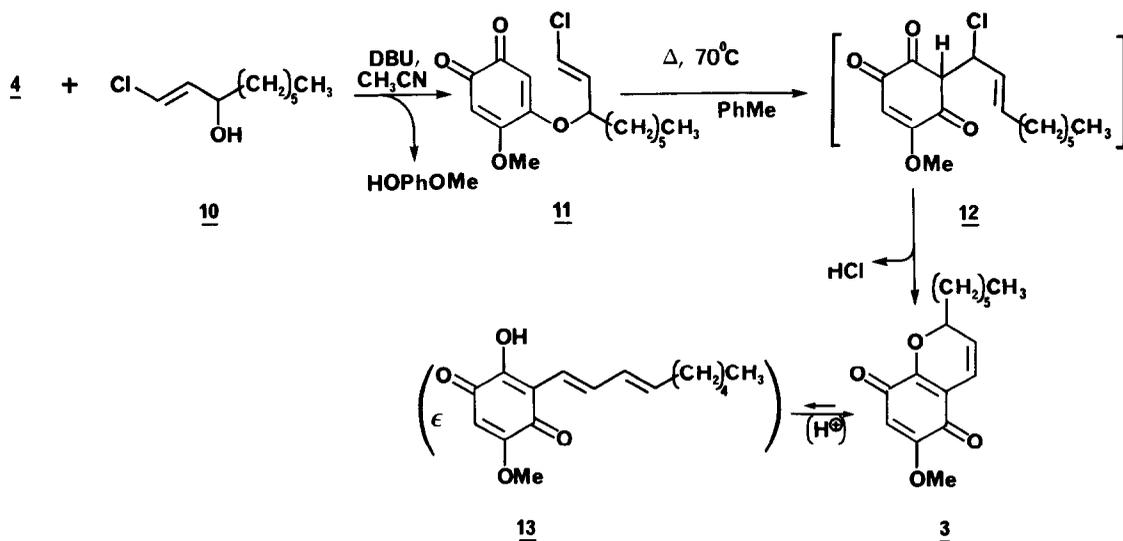


Les déplacements chimiques des protons H_c des quinones 1 et 9 sont voisins (5 ppm) ; par contre H_d est déblindé de 1 ppm dans le cas de la quinone 9 par comparaison avec 1 ($\delta=5$ et 4 ppm respectivement) ; H_d est donc bien l'hydrogène géminé du groupement tosylate pour 9 et du groupement hydroxyle pour 1, ce qui n'est pas le cas dans l'hypothèse d'une structure pyranique dont aucune trace n'a pu être décelée dans le produit de la réaction de cyclisation. Une telle régiosélectivité en faveur de l'attaque nucléophile de l'époxyde conduisant à la formation d'un cycle à cinq chaînons plutôt qu'à six a été remarquée dans d'autres séries^(12,13) et est expliquée par les règles de Baldwin⁽¹⁴⁾ : la cyclisation a lieu préférentiellement par ouverture exo de l'époxyde car le mouvement transcoplaire des électrons lors de l'attaque nucléophile est plus aisé que lors de l'ouverture endo. La formation majoritaire du composé 1 vis à vis de 2 peut être attribuée à la plus grande basicité des orthoquinones par rapport aux paraquinones⁽¹⁵⁾, entraînant

ainsi le transfert partiel de réactivité de l'oxygène situé en position 2 vers celui de la position 4 de la quinone **8**. Un tel comportement a déjà été observé lors de la cyclisation basocatalysée du chloro-lapachol⁽¹⁶⁾ ou de l'époxy-lapachol⁽¹⁷⁾. Remarquons cependant que, dans ce dernier cas, Mock et coll. ont obtenu un mélange d'isomères furanniques et pyranniques explicable par la différence de réactivité des carbones porteurs de l'époxyde (l'un est tertiaire, l'autre quaternaire).

Benzopyranquinone **3**.

La substitution nucléophile de l'orthoquinone **4** par le chloro-1 nonèn-1, E ol-3 (**10**)⁽¹⁷⁾, en présence de DBU dans l'acétonitrile, fournit la (chloro-1 nonèn-1 yl-3)oxy-4 méthoxy-5 benzoquinone-1,2 (**11**)⁽¹⁸⁾ avec un rendement de 76%. Par chauffage dans le toluène, cette orthoquinone **11** subit une transposition sigmatropique [3,3] qui conduit intermédiairement à la triènone **12**. L'hydroxy-quinone qui résulterait de son énoilisation suivant le schéma type Claisen n'a pu être observée cette fois-ci. L'(hexyl-1)-2 méthoxy-6 benzopyrandione-5,8 (**3**)⁽¹⁹⁾ issue d'une cyclisation par élimination d'acide chlorhydrique est directement obtenue avec un rendement de 75% :



L'acide chlorhydrique formé catalyse l'ouverture de la benzopyranquinone **3** en son isomère **13** (ccm), facilement séparable par chromatographie-éclair. Nous avons par ailleurs déjà démontré⁽⁴⁾ qu'en milieu acide, les composés des types **3** et **13** sont en équilibre, ce qui explique bien l'obtention finale du seul isomère paraquinonique, connu pour être plus stable que l'orthoquinonique.

Ainsi, la stratégie de synthèse qui fait intervenir des réactions intramoléculaires se révèle, une fois de plus, extrêmement efficace pour l'obtention de composés dont l'accès par les méthodes classiques n'est pas aisé, voire impossible.

Ces deux nouvelles méthodes doivent permettre de réaliser les synthèses totales de nombreux composés hétérocycliques naturels, qu'ils soient de structure quinonique⁽²⁰⁾ ou qu'ils en dérivent^(21,22,23).

Bibliographie et notes.

- (1) H. Ulrich et R. Richter, in Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, 4^{ème} éd., E. Müller éd., vol. 7/3a, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979), p. 343.
- (2) I. Baxter et B. A. Davis, Chem. Rev. 25, 239 (1971).
- (3) O. Reinaud, P. Capdevielle et M. Maumy, Tetrahedron Lett. 26, 3993, (1985).
- (4) O. Reinaud, P. Capdevielle et M. Maumy, Synthesis 1987, à paraître.
- (5) O. Reinaud, P. Capdevielle et M. Maumy, Tetrahedron, 1987, à paraître.
- (6) 6 : F=73°C, RMN 1H (CDCl₃, 90 MHz) : δ =0,88 (t(large) : 3H, -CH₃) ; 1,33 (m : 6H, -(CH₂)₃-) ; 1,8 (m : 2H, OCH-CH₂-) ; 3,88 (s : 3H, OCH₃) ; 4,6 (q : 1H, J=6 Hz, OCH-) ; 5,15-5,5 (m : 2H, =CH₂) ; 5,58-5,98 (m : 1H, =CH-) ; 5,70 et 5,73 (2s : 2H quin.) ppm.
- (7) 7 : F=105°C, RMN 1H (CDCl₃, 90 MHz) : δ =0,88 (t(large) : 3H, -CH₃) ; 1,3 (m : 6H, -(CH₂)₃-) ; 1,9 (q : 2H, =CH-CH₂-) ; 3,1 (d : 2H, J=5Hz, =C-CH₂-) ; 3,87 (s : 3H, OCH₃) ; 5,3-5,6 (m : 2H, JAB=15 Hz, 2 =CH-) ; 5,85 (s : quin.) ; 7,3 (s : 1H, OH).
- (8) 8 : RMN 1H (CDCl₃, 90 MHz) : δ =0,85 (t(large) : 3H, -CH₃) ; 1,4 (m : 8H, -(CH₂)₄-) ; 2,5-3,1 (m : 4H, =C-CH₂- et 2 OCH-) ; 3,87 (s : 3H, OCH₃) ; 5,87 (s : 1H quin.) ; 6-7,2 (s(large) : 1H, OH) ppm.
- (9) 1 : F=142°C, cristaux oranges ; RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ =0,91 (t : 3H, -CH₃) ; 1,22-1,64 (m : 8H, -(CH₂)₄-) ; 2,06 (s (large) : 1H, OH ; 2,93 (dd : Hb, J=15,5 Hz ; 10,6 Hz) ; 3,07 (dd : Ha, J=15,5 Hz ; 8,9 Hz) ; 3,89 (s : 3H, OCH₃) ; 4,08 (td : Hd, J=6,5 Hz ; 3,0 Hz) ; 5,0 (ddd : Hc, J=3,0 Hz ; 8,9 Hz ; 10,6 Hz) ; 5,63 (s : 1H quin.) ppm ; RMN 13C (CDCl₃, 20 MHz) : δ =13,7 (q : -CH₃) ; 22,3 ; 25,0 ; 25,8 ; 31,5 et 32,0 (5t : -CH₂- et -(CH₂)₄-) ; 56,6 (q : OCH₃) ; 71,3 (d : -CHOH-) ; 90,9 (d : -CH-O) ; 102,6 (d : =CH- quin.) ; 115,4 (=C- quin.) ; 160,7 et 164,4 (2s : =C-O quin.) ; 181,3 et 194,7 (2s : 2 C=O) ppm ; IR (KBr), ν =3510, 1665, 1645, 1625, 1615, 1590, 1220, 1200, 925, 850, 780 cm⁻¹ ; UV (CHCl₃) : λ (log ϵ)=298(4,0), 452(2,95) nm ; Masse (70 eV) : m(%)=282(M+2,20), 280(M,8), 252(26), 168(100), 153(56), 139(66), 69(58) ; Microanalyse : C₁₅H₂₀O₅.
- (10) 2 : F=152°C, cristaux jaune-citron ; RMN 1H (CDCl₃, 250 MHz) : δ =0,91 (t : 3H, -CH₃) ; 1,22-1,64 (m : 8H, -(CH₂)₄-) ; 2,10 (s (large) : 1H, OH) ; 2,95 (dd : Hb, J=16,2 Hz ; 10,7 Hz) ; 3,12 (dd : Ha, J=16,2 Hz ; 9,2 Hz) ; 3,84 (s : 3H, OCH₃) ; 4,07 (td : Hd, J=6,5 Hz ; 3,0 Hz) ; 4,94 (ddd : Hc, J=3,0 Hz ; 9,2 Hz ; 10,7 Hz) ; 5,69 (s : 1H quin.) ppm ; RMN 13C (CDCl₃, 20 MHz) : δ =13,8 (q : -CH₃) ; 22,3 ; 25,1 ; 26,0 ; 31,5 et 31,6 (5t : -CH₂- et -(CH₂)₄-) ; 56,3 (q : OCH₃) ; 71,3 (d : -CHOH-) ; 89,7 (d : -CH-O) ; 103,7 (d : =CH- quin.) ; 119,2 (=C- quin.) ; 159,6 et 160,9 (2s : 2 =C-O quin.) ; 178,0 et 179,4 (2s : 2 C=O) ppm ; IR (KBr) : ν =3470 (l), 1665, 1640, 1590, 1575, 1195, 1190, 900, 860, 780 cm⁻¹ ; UV (CHCl₃) : λ (log ϵ)=300 (4,35), 430 (2,5) nm ; Masse (70 eV) : m(%)=282(M+2,14), 280(M,2), 180(100), 168(80), 153(35), 139(16), 137(42), 69(53) ; Microanalyse : C₁₅H₂₀O₅.
- (11) J. Mock, S.T. Murphy, E. Ritchie et W.C. Taylor, Aust. J. Chem. 26, 1121 (1973).
- (12) A.S. Rao, S.K. Parnikar et J.G. Kirtane, Tetrahedron 39, 2323 (1983).
- (13) G. Berti, J. Org. Chem. 24, 934 (1959).
- (14) J.E. Baldwin, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1976, 734.
- (15) M.G. Ettlinger, J. Org. Chem. 72, 3090 (1950).
- (16) S.C. Hooker, J. Chem. Soc. 61, 611 (1892).
- (17) P. Grünanger et A. Landone, Atti accad. nazl. Lincei, 28, 664 (1961); C.A. 55, 10306g.
- (18) 11 : RMN 1H (CDCl₃, 90 MHz) : δ =0,87 (t (large) : 3H, -CH₃) ; 1,3 (s (large) : 8H, -(CH₂)₄-) ; 1,7 (m : 2H, OCH-CH₂-) ; 3,87 (s : 3H, OCH₃) ; 4,63 (q : 1H, J=7 Hz, OCH-) ; 5,67 et 5,73 (2s : 2H quin.) ; 5,87 (dd : 1H, J=6 Hz, 14 Hz, OCH-CH=) ; 6,28 (d : 1H, J=14 Hz, =CH-Cl).
- (19) 3 : F=114°C, cristaux rouges ; RMN 1H (CDCl₃, 90 MHz) : δ =0,87 (t : 3H, -CH₃) ; 1,32 (s (large) : 8H, -(CH₂)₄-) ; 1,75 (m : 2H, OCH-CH₂-) ; 3,82 (s : 3H, OCH₃) ; 5,1 (dq : 1H, J=2 Hz, 4 Hz, OCH-) ; 5,63 (dd : 1H, J=4 Hz, 10 Hz, =CH-CHO) ; 5,77 (s : 1H quin.) ; 6,5 (dd : 1H, J=2 Hz, 10 Hz, -CH=CH-CHO) ; IR (KBr) : ν =1665, 1635, 1605, 1580, 1245, 1205, 1030, 910, 875, 735 cm⁻¹ ; Microanalyse : C₁₆H₂₀O₄.
- (20) R.H. Thomson, in "Naturally occurring quinones", Academic Press, London (1971).
- (21) K.K. Chexal et C. Tamm, Helv. Chim. Acta 61, 2002 (1978).
- (22) R.H. Burnell et M. Ringuet, Can. J. Chem. 56, 517 (1978).
- (23) R.F.C. Brown, G.D. Fallon, B.M. Gatehouse, C.M. Jones et I.D. Rae, Aust. J. Chem. 35, 1665 (1982).

(Received in France 20 June 1987)