

Réactions $S_{RN}1$ d'Agents Alkylants Anthraquinoniques[§]

Michel P. CROZET^{a*}, Patrice VANELLE^b, Olivier JENTZER^a,
Santa DONINI^b et José MALDONADO^b

^aRadicaux Libres et Synthèse, URA CNRS N°1412, Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme,
Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille, BP 562, 13397 Marseille Cedex 20, France

^bLaboratoire de Chimie Organique, Faculté de Pharmacie, 27 Bd J. Moulin, 13385 Marseille Cedex 04, France

(Received in Belgium 10 August 1993; accepted 13 September 1993)

Abstract: The C-alkylation reaction of three reductive alkylating agents prepared from 2-methylanthraquinone by 2-nitropropane anion is shown to proceed by the $S_{RN}1$ mechanism. The $S_{RN}1$ mechanism is confirmed by the leaving group effect and the inhibitory effects of dioxygen, p-dinitrobenzene, cupric chloride and di-tert-butyl nitroxide. This reaction can be extended to 1-methyl-3-nitropyrrolidin-2-one anion.

Résumé: Trois agents alkylants préparés à partir de la 2-méthylanthraquinone ont été étudiés dans des réactions $S_{RN}1$ avec l'anion du 2-nitropropane. Le mécanisme $S_{RN}1$ de ces réactions est confirmé par l'influence du groupement libérable et l'effet inhibiteur du dioxygène, du p-dinitrobenzène, du chlorure cuivrique et du di-tert-butyl nitroxyde. Cette réaction peut être étendue à l'anion de la 1-méthyl 3-nitropyrrolidin-2-one.

INTRODUCTION

En 1966, Kornblum¹ et Russell² ont décrit un nouveau type de réaction de substitution sur un atome de carbone saturé faisant intervenir la formation de radicaux anions et de radicaux libres dans une réaction en chaîne. Cette réaction, désignée après son extension en série aromatique par Bunnett,³ $S_{RN}1$, a été très étudiée mais reste en série saturée limitée à quelques enchaînements particuliers.⁴

Par ailleurs, les dérivés quinoniques en raison de leur forte affinité électronique⁵ ont fait l'objet d'un nombre considérable de travaux liés à une meilleure compréhension de l'intervention de transferts monoélectroniques dans divers processus chimiques et biologiques.⁶ Parmi ces composés, les agents alkylants bioréductibles quinoniques comme la mitomycine C, la daunorubicine et la doxorubicine occupent une place privilégiée dans le traitement des leucémies et de certaines tumeurs solides.⁷ Parmi les possibles mécanismes d'alkylation de l'ADN, un mécanisme faisant intervenir des transferts monoélectroniques présentant une grande analogie avec le mécanisme de la $S_{RN}1$ a été envisagé.⁸ Ceci nous a conduits à développer un programme sur l'extension de la réaction $S_{RN}1$ à des modèles d'agents alkylants bioréductibles quinoniques et à publier en 1987 les résultats préliminaires du premier exemple de réaction $S_{RN}1$ sur des dérivés de la 2-méthylanthraquinone.⁹

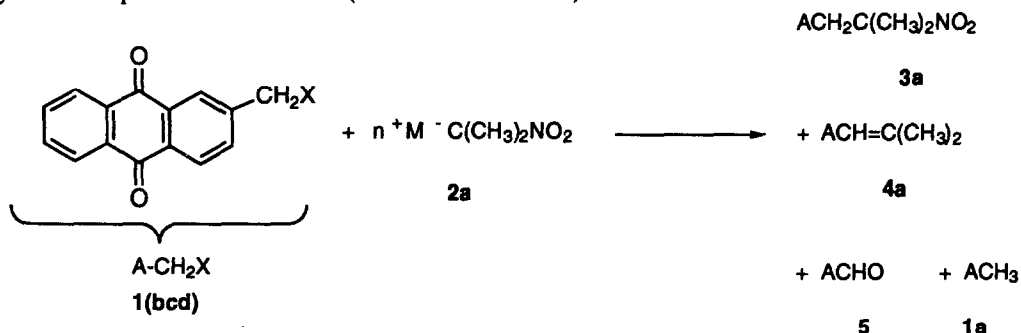
Dans ce mémoire, nous décrivons en détail l'étude de la réactivité de ces trois agents alkylants anthraquinoniques avec le nucléophile ambident type pour les études de réactions $S_{RN}1$, l'anion du 2-nitropropane **2a**. Cette étude a été étendue à l'anion de la 1-méthyl 3-nitropyrrolidin-2-one **2b** en raison de l'intérêt pharmacologique potentiel des produits de réaction attendus.

[§]Ce mémoire est dédié au Professeur Jean-Marie Surzur à l'occasion de sa nomination au grade de Professeur Emérite de l'Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille.

RESULTATS ET DISCUSSION

La 2-chlorométhylantraquinone **1b**¹⁰ est préparée avec un rendement de 70% par chloration de la 2-méthylantraquinone **1a** avec la N-chlorosuccinimide (NCS). La bromation de **1a** avec la N-bromosuccinimide (NBS) conduit à **1c** avec un rendement de 46%.¹¹ Le bromure de 2-triéthylammoniumméthylantraquinone **1d** est obtenu avec un rendement de 74% par chauffage de **1c** avec un excès de triéthylamine au reflux de l'acétone.

Nous avons fait réagir ces différents substrats **1(bcd)** avec l'anion du 2-nitropropane **2a** et avons recherché l'influence du groupement libérable X, du solvant et du cation M⁺ sur les rendements du produit de C-alkylation **3a**, de son dérivé **4a** résultant de l'élimination de HNO₂, de l'aldéhyde **5a** provenant de la O-alkylation et du produit de réduction **1a** (essais 1-7 du Tableau I).



Les essais avec **1b** ont ensuite été comparés à ceux obtenus en présence d'inhibiteurs de réactions de transfert monoélectronique (essais 8-15 du Tableau II).

TABLEAU I

Réactions des électrophiles **1(bcd)** avec l'anion du 2-nitropropane **2a**

Essai	n	X	M	Solvant	Conditions ^a	Temps (h)	Produits (%)				
							1a	3a	4a	5	1(bcd) ^b
1	2	Cl	Li	DMF ^c	-	4	0	20	11	0	0
2	2	Cl	NBu ₄	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O ^d	-	2	3	82	6	0	0
3	2	Cl	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^d	-	2	0	77	1	1	0
4	2	Br	Li	DMF ^c	-	4	1	15	0	4	9
5	2	Br	NBu ₄	CH ₂ Cl ₂ -H ₂ O ^d	-	2	3	46	2	8	0
6	2	Br	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^d	-	2	2	65	18	9	0
7	2	NEt ₃ Br	Li	DMF ^c	-	140	8	44	11	0	0

(a) Les réactions sont effectuées sous argon, en présence de lumière (2 lampes au tungstène de 60 W) et à une température de 40 °C, sauf mention contraire. Les rendements sont calculés sur les produits isolés par chromatographie sur colonne par rapport à **1**. (b) Produit de départ récupéré inchangé. (c) Solvant dégazé. (d) Conditions de transfert de phase, NBu₄C(CH₃)₂NO₂ est préparé par action d'une solution de NBu₄OH à 40% dans l'eau sur le 2-nitropropane.

Les résultats du tableau I montrent que l'anion **2a** réagit avec la 2-chlorométhylantraquinone **1b** pour conduire au produit de C-alkylation, la 2-(2-méthyl-2-nitropropyl)anthraquinone **3a**, avec des rendements variables pouvant atteindre 82% après recristallisation. Le meilleur rendement en **3a** est obtenu dans des conditions de transfert de phase (essai 2) en faisant réagir le sel de de tétrabutylammonium du 2-nitropropane (2 éq) avec **1b** (1 éq) dans le chlorure de méthylène en présence de lumière et sous atmosphère inerte (conditions de Norris¹²). Le dérivé **3a** est alors accompagné de 6% de 2-isopropylidèneméthylantraquinone **4a** et de 3% de produit de réduction **1a**. En remplaçant le chlorure de méthylène par le toluène (essai 3), le rendement de C-alkylation diminue. L'influence du solvant organique dans des réactions de transfert de phase avait déjà été observée par Norris¹² dans la réaction entre le chlorure de *p*-nitrobenzyle et l'anion du 2-nitropropane. L'emploi d'un solvant commun à l'anion nitronate et à l'électrophile, comme le DMF (conditions de Kornblum¹³) est défavorable, puisque dans le cas de **1b** (essai 1), il conduit à un rendement global nettement inférieur à celui obtenu par transfert de phase, à la même température.

L'étude du mécanisme a été réalisée en recherchant à satisfaire quelques critères connus¹⁴ pour prouver un mécanisme S_{RN}1. Avec l'anion nitronate, l'étude de la compétition C- et O-alkylation en fonction de la nature du groupement libérable est classiquement effectuée. En utilisant comme électrophile le bromure **1c**, le rendement en produit de C-alkylation **3a** diminue et on observe l'apparition de la 2-formylantraquinone **5** résultant de la réaction de O-alkylation. Ce résultat est analogue à celui observé par Kornblum¹ quand il compare la réactivité du chlorure et du bromure de *p*-nitrobenzyle avec le sel de lithium du 2-nitropropane ou à celui que nous avons décrit en série 5-nitroimidazolique.¹⁵ Quand on remplace le chlorure **1b** par l'ammonium **1d** dans les conditions de Kornblum (essai 7), le rendement global en C-alkylation (**3a** + **4a**) augmente mais nécessite un temps de réaction beaucoup plus long. En outre, le produit de réduction **1a** est isolé et son obtention peut s'expliquer dans l'hypothèse d'un mécanisme S_{RN}1 soit par un transfert d'hydrogène sur le radical intermédiaire soit par une réduction en anion suivie d'une protonation.

A côté de l'influence du groupement libérable, les principaux critères examinés concernent l'effet d'inhibiteurs et l'effet de la lumière.

TABLEAU II

Réactions de l'électrophile **1b** avec l'anion du 2-nitropropane **2a** en présence d'inhibiteurs

Essai	n	X	M	Solvant	Conditions ^a	Temps (h)	Produits (%)				
							1a	3a	4a	5	1(bcd) ^b
8	2	Cl	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^d	O ₂	4	0	29	0	25	38
9	2	Cl	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^d	Obscurité	4	0	65	3	11	9
10	2	Cl	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^d	Obscurité, O ₂	4	2	31	0	14	12
11	2	Cl	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^d	<i>p</i> -DNB ^e (1)	4	0	49	0	19	19
12	2	Cl	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^d	(<i>t</i> -Bu) ₂ NO* (0,1) 2,5	4	0	49	0	9	0
13	2	Cl	NBu ₄	C ₆ H ₅ CH ₃ -H ₂ O ^d	(<i>t</i> -Bu) ₂ NO* (1)	4	0	24	0	0	20
14	2	Cl	Li	DMF ^c	CuCl ₂ (0,1)	4	0	2	2	5	10
15	2	Cl	Li	DMF ^c	CuCl ₂ (1)	4	1	0	0	3	3

(a-d) comme dans le Tableau I. (e) *p*-DNB = *p*-dinitrobenzène.

Lorsque la réaction est réalisée en présence d'inhibiteur, le chlorure **1b** de départ n'est pas totalement consommé et ce même après un temps de réaction de 4 heures. Sous dioxigène (essai 8), la formation de **3a** est fortement diminuée passant de 71% à 29% alors que le produit de *O*-alkylation **5** est isolé avec un rendement de 25% et il reste 38% de **1b** de départ ce qui correspond à une inhibition notable de la réaction de *C*-alkylation.

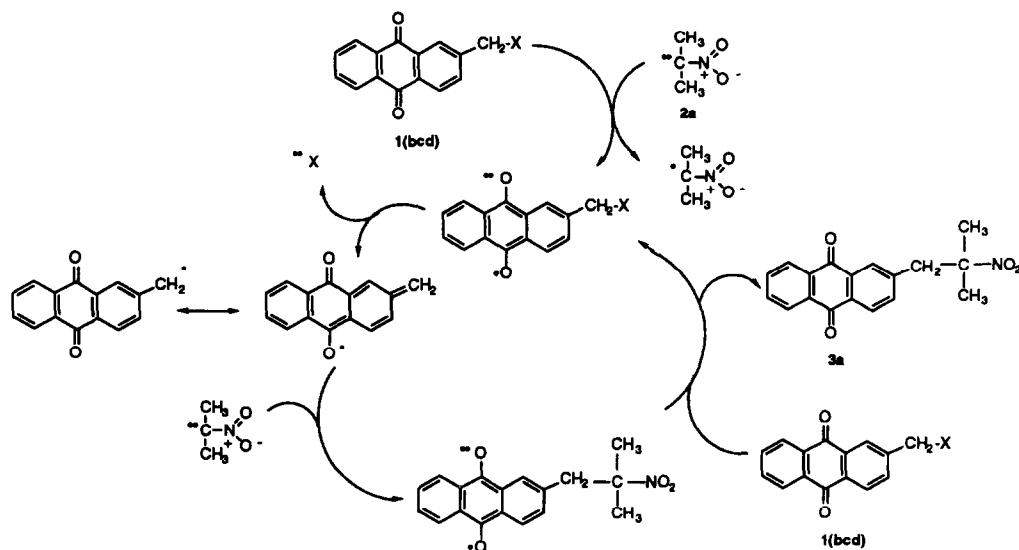
L'effet favorable de la lumière est observé au cours de l'essai 9. A l'obscurité, il est nécessaire de doubler le temps de la réaction pour obtenir un rendement global en *C*-alkylation voisin à celui observé en présence de lumière (essai 3). La réaction réalisée sous dioxigène et à l'obscurité (essai 10) conduit à une inhibition comparable à celle observée dans l'essai 8 en présence de lumière.

En présence de *p*-dinitrobenzène en quantité équimoléculaire avec **1b** (essai 11), le rendement global en *C*-alkylation baisse sensiblement. Au cours de cette réaction, une partie de l'anion du 2-nitropropane est consommée par le *p*-dinitrobenzène pour donner l' α , *p*-dinitrocumène avec un rendement de 62%. Cette faible inhibition s'explique par la forte affinité électronique du dérivé quinonique et dans ce cas, le *p*-dinitrobenzène ne peut plus jouer son rôle de meilleur accepteur d'électron.

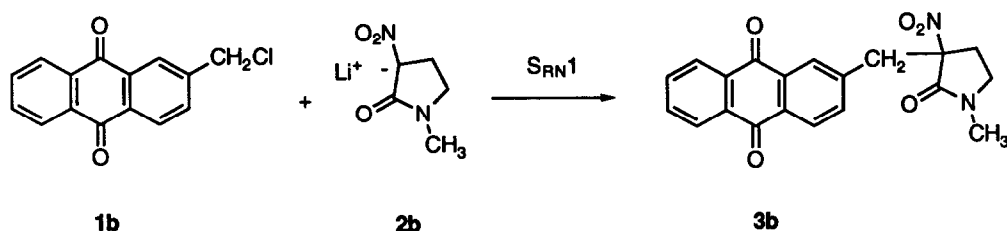
En présence de di-*tert*-butylnitroxyde en quantité catalytique (essai 12), la réaction de *C*-alkylation est partiellement inhibée et on observe 9% de produit de *O*-alkylation. Si le di-*tert*-butylnitroxyde est utilisé en quantité stoechiométrique (essai 13), 20% de **1b** est retrouvé même après un temps de réaction doublé et bien que l'aldéhyde **5** ne se forme pas, l'obtention du 2-(*N,N*-di-*tert*-butylhydroxyaminométhyl)anthraquinone (24%) résultant du couplage entre le radical 2-anthraquinoneméthyle et le di-*tert*-butylnitroxyde apporte un argument supplémentaire en faveur du mécanisme $S_{RN}1$.

L'inhibition par le chlorure cuivrique est quasi complète puisqu'en présence de cet inhibiteur en quantité catalytique (essai 14) ou stoechiométrique (essai 15), les dérivés **3a** et **4a** sont isolés en très faible quantité ou absents et accompagnés dans ces deux essais de résines. Avec cet inhibiteur, nous avons déjà observé la formation de résines en série nitroimidazolique.¹⁵

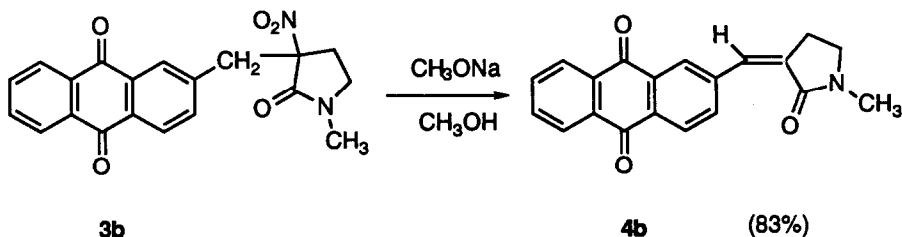
Les principaux critères retenus pour la mise en évidence d'un mécanisme $S_{RN}1$ ont donc été satisfaits pour les réactions de *C*-alkylation de l'anion du 2-nitropropane **2a** avec les dérivés de la 2-méthylantraquinone **1(bcd)**. Il est donc possible pour rendre compte de la *C*-alkylation des agents alkylants anthraquinoniques de proposer le mécanisme en chaîne décrit par le schéma suivant:



Pour compléter cette étude et en raison de l'activité biologique apportée par le noyau lactame en série 5-nitroimidazole,¹⁶ nous avons voulu déterminer si cette réaction pouvait être étendue à l'anion de la 1-méthyl 3-nitropyrrolidin-2-one **2b**. En utilisant comme électrophile le chlorure **1b** dans des conditions de transfert de phase (eau-toluène) avec 2 équivalents d'anion nitronate et d'agent de transfert de phase, la 2-(1-méthyl pyrrolidin-2-one 3-nitro 3-yl méthyl)anthraquinone **3b** est isolée avec un rendement de 62%, accompagnée de traces de 2-(1-méthyl pyrrolidin-2-one 3-ylidèneméthyl)anthraquinone **4b**.



Les dérivés éthyléniques **4a** et **4b** étant les produits recherchés du point de vue de l'activité biologique en raison de leur réductibilité due à la délocalisation du système π ,¹⁷ nous avons également étudié l'élimination de HNO_2 sur les produits de C-alkylation **3** en milieu basique comme cela avait été fait précédemment en série *p*-nitrobenzylique.¹⁸ Si le traitement de **3a** dans le toluène avec un excès d'une solution de NBu_4OH à 40% dans l'eau conduit au dérivé éthylénique **4a** avec un rendement de 97%, ces conditions se révèlent trop dures dans le cas de **3b**, puisqu'elles conduisent à des résines. Le dérivé éthylénique **4b** peut être obtenu avec un rendement de 83% en faisant réagir **3b** avec un excès de méthylate de sodium dans le méthanol.



CONCLUSION

Nous avons montré qu'il était possible d'étendre la réaction de C-alkylation des anions nitronate à des agents alkylants dérivés de la 2-méthylanthraquinone et que cette réaction satisfaisait aux principaux critères relatifs à la mise en évidence d'un mécanisme $S_{RN}1$. La mise au point des conditions expérimentales de cette réaction $S_{RN}1$ et de celles de la réaction d'élimination d'acide nitreux des produits de C-alkylation a permis la synthèse avec d'excellents rendements de nouveaux dérivés anthraquinoniques portant en position 2 une double liaison éthylénique trisubstituée. L'extension de ces réactions à d'autres anions nitronate et à d'autres systèmes quinoniques d'intérêt biologique susceptibles de réagir par $S_{RN}1$ est en cours.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F) sont déterminés sur banc KOFER préalablement étalonné. Les spectres RMN ^1H sont enregistrés sur spectromètre Bruker AC 200 (200 MHz). Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS, pris comme référence interne. Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz. La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet et (m) multiplet. Les spectres de masse (SM) sont enregistrés sur appareil Ribermag R.10-10-C. Les analyses élémentaires sont effectuées au Service de Microanalyses de la Faculté des Sciences et Techniques de St Jérôme de Marseille. Les solvants sont séchés et purifiés par les méthodes usuelles. Les séparations par chromatographie liquide (CPL) sont réalisées sur colonne de silice Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM). Les chromatographies sur couches minces (CCM) sont effectuées sur gel de silice 60 F 254, d'épaisseur 0,2 mm, déposé sur feuille d'aluminium (Merck).

Préparation des électrophiles anthraquinoniques

* 2-Chlorométhylantraquinone 1b

Dans un ballon de 500 ml, muni d'un réfrigérant surmonté d'un tube desséchant à chlorure de calcium, on place 0,0562 mole (12,5 g) de 2-méthylantraquinone 1a, 0,0532 mole (7,1 g) de N-chlorosuccinimide fraîchement recristallisée dans le benzène et 0,0035 mole (0,85 g) de peroxyde de benzoyle dans 300 ml de tétrachlorure de carbone anhydre. On agite et on chauffe au reflux pendant 110 heures en irradiant avec une lampe au tungstène de 60 W et en ajoutant toutes les 12 heures, 0,0035 mole (0,57 g) d'azobisisobutyronitrile. Après refroidissement, on évapore le milieu réactionnel sous vide. Le résidu cristallisé est repris par 200 ml de méthanol. La 2-chlorométhylantraquinone 1b, insoluble, est récupérée par filtration, lavée au méthanol et recristallisée dans l'acétate d'éthyle. On obtient 10 g de cristaux blancs de point de fusion $F = 165-166^\circ\text{C}^{10}$, soit un rendement de 70%.

RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,72 (s, 2H, CH_2Cl) ; 7,73-7,90 (m, 3H, H_1 , H_3 , H_4 aromatique) ; 8,24-8,39 (m, 4H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 aromatique).

* 2-Bromométhylantraquinone 1c

On opère comme précédemment en utilisant 0,0532 mole (9,5 g) de N-bromosuccinimide. Après un temps de réaction de 12 heures, le mélange réactionnel est refroidi, puis filtré. Le précipité récupéré est lavé avec 200 ml de méthanol puis recristallisé dans l'acétate d'éthyle donnant 7,40 g de 2-bromométhylantraquinone 1c, soit un rendement de 46%. Solide blanc - $F = 200^\circ\text{C}$ (Litt.^{11, 19} $F = 198-201^\circ\text{C}$)

RMN ^1H (CDCl_3) δ 4,59 (s, 2H, CH_2Br) ; 7,74-7,87 (m, 3H, H_1 , H_3 , H_4 aromatique) ; 8,26-8,35 (m, 4H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 aromatique).

* Bromure de 2-triéthylammoniumméthylantraquinone 1d

Dans un ballon bicol de 250 ml, muni d'un réfrigérant surmonté d'une arrivée d'azote et d'un septum, 0,006 mole (1,8 g) de 2-bromométhylantraquinone 1c sont dissous à chaud dans 100 ml d'acétone anhydre. On additionne à la seringue, sous atmosphère inerte, 0,18 mole (25 ml) de triéthylamine conservée sur potasse. On chauffe au reflux pendant 48 heures. Le sel d'ammonium quaternaire précipite. On récupère après filtration, lavage à l'acétone anhydre, séchage sous vide et recristallisation dans l'éthanol absolu, 1,79 g de bromure de 2-triéthylammoniumméthylantraquinone 1d sous forme de cristaux blancs de point de fusion $F = 227-229^\circ\text{C}$, soit un rendement de 74%.

RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 1,45 [t, J = 7,2 Hz, 9H, (CH₃CH₂)₃N]; 3,37 [q, J = 7,2 Hz, 6H, (CH₃CH₂)₃N], 4,85 (s, 2H, CH₂N); 7,78-8,03 (m, 3H, H₁, H₃, H₄ aromatique); 8,25-8,40 (m, 4H, H₅, H₆, H₇, H₈ aromatique).

Anal. calc. pour C₂₁H₂₄NO₂Br : C, 62,69; H, 6,01; N, 3,48.

Trouvé : C, 62,70; H, 6,03; N, 3,50.

Préparation des anions nitronate

* Sel de lithium du 2-nitropropane **2a**

Dans un ballon de 1 l, on additionne par petites fractions 0,1 atome-g (0,694 g) de lithium dans 100 ml d'éthanol absolu. Une fois la solution limpide, on ajoute 0,101 mole (9 g) de 2-nitropropane. On évapore sous vide et quand la solution devient visqueuse, on ajoute 700 ml d'éther. Le sel de lithium du 2-nitropropane **2a** est récupéré par filtration, lavage à l'éther et séchage sous vide avec un rendement de 95% (9,1 g).

* Sel de lithium de la 1-méthyl 3-nitropyrrolidin-2-one **2b**

Dans un ballon tricol de 500 ml muni d'un thermomètre, d'un robinet surmonté d'un ballon d'argon et d'un septum, on place 0,1 mole (15 ml) de diisopropylamine dans 220 ml de tétrahydrofurane anhydre. On introduit l'argon et à 0 °C, on additionne 0,104 mole de butyllithium (65 ml de n-BuLi 1,6 M dans l'hexane). On agite à température ambiante pendant 30 mn, puis on refroidit à 0 °C et on ajoute 0,1 mole (10 ml) de 1-méthyl pyrrolidin-2-one. Après 30 mn d'agitation, le mélange réactionnel est refroidi à -30°C et on ajoute en 5 mn 0,114 mole (13,5 ml) de nitrate de n-propyle. L'agitation est maintenue 1h30 à -25 °C. On évapore alors le THF sous vide. Le résidu obtenu est dissous dans 200 ml d'eau puis extrait 4 fois au chlorure de méthylène pour éliminer la diisopropylamine et la 1-méthyl pyrrolidin-2-one n'ayant pas réagi. On évapore sous vide l'eau et l'on obtient le sel de lithium de la 1-méthyl 3-nitropyrrolidin-2-one qui est lavé au chlorure de méthylène. On récupère ainsi 10,60 g d'une poudre jaune après séchage sous vide, soit un rendement de 70%.

Réactions S_{RN}1 entre les électrophiles 1(bcd) et l'anion nitronate **2a**

- Conditions de Kornblum (essai 1)

Dans un ballon bicol de 100 ml équipé d'un réfrigérant surmonté d'un robinet, on introduit 0,01 mole (2,56 g) de 2-chlorométhylantraquinone **1b** que l'on dissout dans 50 ml de diméthylformamide et 0,02 mole (1,90 g) de sel de lithium du 2-nitropropane **2a** dans un doigt courbé. La solution est dégazée 3 fois sous vide poussé puis le système est ramené à pression atmosphérique sous atmosphère inerte (argon). Le sel de lithium est additionné en tournant le doigt courbé. On laisse réagir avec agitation et en présence de lumière pendant 4 heures. On verse le mélange réactionnel dans 300 ml d'eau glacée et l'on extrait 4 fois au benzène et 2 fois à l'éther. On rassemble les phases organiques et on lave à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec le toluène. On isole ainsi successivement:

- 0,28 g de 2-isopropylidèneméthylantraquinone **4a** soit un rendement de 11%.

Solide jaune - F = 117 °C (méthanol)

Anal. calc. pour C₁₈H₁₄O₂ : C, 82,42; H, 5,38.

Trouvé : C, 82,54; H, 5,44.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,97 (d, J = 1Hz, 3H, CH₃); 1,99 (d, J = 1Hz, 3H, CH₃); 6,38 (s large, 1H, CH

éthylénique); 7,72-7,88 (m, 3H, H₁, H₃, H₄ aromatique); 8,20-8,36 (m, 4H, H₅, H₆, H₇, H₈ aromatique).

- 0,62 g de 2-(2-méthyl 2-nitropropyl)anthraquinone **3a** soit un rendement de 20%.

Solide jaune - F = 132 °C (cyclohexane-toluène 8/2).

Anal. calc. pour C₁₈H₁₅NO₄ : C, 69,89; H, 4,89; N, 4,53.

Trouvé : C, 69,85; H, 4,93; N, 4,49.

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,65 (s, 6H, CH₃); 3,39 (s, 2H, CH₂); 7,75-7,88 (m, 3H, H₁, H₃, H₄ aromatique); 8,17-8,35 (m, 4H, H₅, H₆, H₇, H₈ aromatique).

- Conditions de Norris (essai 6)

Dans un ballon bicol de 250 ml, 0,016 mole (1,43 g) de 2-nitropropane et 11 ml d'une solution d'hydroxyde de tétrabutylammonium à 40% dans l'eau sont additionnés et agités sous atmosphère inerte pendant 1 heure. On ajoute ensuite 0,008 mole (2,45 g) de 2-bromométhylantraquinone **1c** en solution dans 140 ml de toluène. On laisse sous agitation magnétique et en présence de lumière pendant 2 heures. On récupère la phase organique et on extrait 5 fois la phase aqueuse au toluène. Après réunion des 2 phases organiques et séchage sur sulfate de magnésium, on évapore sous vide. La même purification que précédemment donne successivement:

- 0,37 g de 2-isopropylidèneméthylantraquinone **4a** soit un rendement de 18%.

- 0,05 g de 2-méthylantraquinone **1a** soit un rendement de 2%.

- 1,61 g de 2-(2-méthyl 2-nitropropyl)anthraquinone **3a** soit un rendement de 65%.

- 0,16 g de 2-formylantraquinone **5** soit un rendement de 9%. Solide jaune - F = 287-290 °C²⁰ (éthanol).

RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,83-7,94 (m, 2H, H₃, H₄ aromatique); 8,27-8,53 (m, 4H, H₅, H₆, H₇, H₈ aromatique); 8,81 (s, 1H, H₁ aromatique); 10,25 (s, 1H, CHO).

- Réactions en présence d'inhibiteurs (essais 8 à 15)

On reproduit les conditions expérimentales des essais 1 et 3 mais en additionnant en même temps que l'électrophile **1b**, la quantité définie d'inhibiteur. Dans les essais 11 et 13, on isole respectivement à côté des produits de la réaction, l' α , p -dinitrocumène (rendement de 62%) et le 2-(N,N-di-*tert*-butylhydroxyaminométhylantraquinone (rendement de 24%).

2-(N,N-di-*tert*-butylhydroxyaminométhyl)anthraquinone. Solide jaune - F = 105 °C

RMN ¹H (CDCl₃) δ 1,31 (s, 18H, CH₃); 4,98 (s, 2H, CH₂); 7,75-7,87 (m, 3H, H₁, H₃, H₄ aromatique); 8,21-8,38 (m, 4H, H₅, H₆, H₇, H₈ aromatique).

SM: M = 365; m/z (%) : 309 (0,8), 294 (2,5), 266 (5,7), 236 (16,4), 222 (41,8), 221 (7,4), 207 (7,4), 165 (12,3), 152 (6,6), 151 (14,8), 150 (6,6), 144 (31,2), 125 (9,8), 88 (38,5), 68 (20,5), 58 (10,7), 57 (100), 43 (6,6), 41 (22,1) 29 (13,1).

Réaction S_{RN}1 entre l'électrophile **1b** et l'anion nitronate **2b**

Dans un ballon bicol de 250 ml, 0,011 mole (1,7 g) de sel de lithium de la 1-méthyl 3-nitro pyrrolidin-2-one **2b** et 0,011 mole (3,55 g) de bromure de tétrabutylammonium sont dissous dans 25 ml d'eau. Après agitation sous atmosphère inerte pendant 30 minutes, on ajoute 0,0055 mole (1,41 g) de 2-chlorométhylantraquinone **1b** dissous dans 60 ml de toluène. On opère avec agitation magnétique sous atmosphère inerte et en présence de lumière pendant 71 heures. On récupère la phase organique et on extrait 5 fois la phase aqueuse au toluène. Après réunion des phases organiques et séchage sur sulfate de magnésium, on

évacue sous vide. Le résidu obtenu contenant des traces de 2-(1-méthyl pyrrolidin-2-one 3-ylidène-méthyl)anthraquinone **4b** donne, après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec le toluène, 1,24 g de 2-(1-méthyl pyrrolidin-2-one 3-nitro 3-yl méthyl)anthraquinone **3b** soit un rendement de 62%.

Solide blanc - F = 177 °C. (acétone)

Anal. calc. pour $C_{20}H_{16}N_2O_5$: C, 65,93; H, 4,43; N, 7,69.

Trouvé : C, 65,88; H, 4,49; N, 7,63.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 2,51 (m, 2H, CCH_2); 2,87 (s, 3H, NCH_3); 3,49 (t, J = 6,1 Hz, 2H, NCH_2); 3,72 (s, 2H, CH_2 benzylique); 7,73-7,90 (m, 3H, H_1 , H_3 , H_4 aromatique); 8,20-8,37 (m, 4H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 aromatique).

Etude de l'élimination de HNO_2 du produit de C-alkylation **3**

- Dans un ballon bicol de 250 ml, on dissout 0,0052 mole (1,6 g) de 2-(2-méthyl 2-nitropropyl)anthraquinone **3a** dans 80 ml de toluène. On ajoute 8 ml d'une solution de NBu_4OH à 40% dans l'eau (0,01 mole de NBu_4OH) et on chauffe au reflux de l'azéotrope eau-toluène pendant 12 heures. On récupère la phase organique et on extrait 3 fois la phase aqueuse au toluène. Après réunion des phases organiques et séchage sur sulfate de magnésium, on évapore sous vide. On récupère 1,32 g de 2-isopropylidèneméthylanthraquinone **4a** soit un rendement de 97%.

- Dans un ballon bicol de 500 ml, équipé d'une arrivée d'azote et d'une ampoule de coulée, 0,0026 mole (0,95 g) de 2-(1-méthyl pyrrolidin-2-one 3-nitro 3-yl méthyl)anthraquinone **3b** sont dissous dans 400 ml de méthanol. On additionne sous atmosphère inerte, par l'ampoule de coulée 30 ml de méthanol contenant 0,0052 atome-g (0,12 g) de sodium. On agite à température ambiante pendant 30 heures. Il se forme un précipité qui est récupéré par filtration, lavé au méthanol puis à l'eau et séché sous vide. On isole ainsi 0,53 g de 2-(1-méthyl pyrrolidin-2-one 3-ylidèneméthyl)anthraquinone **4b**. Le filtrat est ensuite traité. On évapore le méthanol et on ajoute 100 ml d'eau. On extrait 5 fois au chloroforme et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et évaporée sous vide. On récupère encore 0,15 g de composé **4b** soit un rendement global de 83%.

Solide orange - F = 281 °C (toluène-chloroforme-acétate d'éthyle: 1/1/1).

Anal. calc. pour $C_{20}H_{15}NO_3$: C, 75,70; H, 4,76; N, 4,41.

Trouvé : C, 75,71; H, 4,80; N, 4,40.

RMN 1H ($CDCl_3$) δ 3,06 (s, 3H, NCH_3); 3,22 (m, 2H, CCH_2); 3,59 (t, J = 6,1 Hz, 2H, NCH_2); 7,43 (t, J = 2,8 Hz, 1H, CH éthylénique); 7,76-7,88 (m, 3H, H_1 , H_3 , H_4 aromatique); 8,26-8,42 (m, 4H, H_5 , H_6 , H_7 , H_8 aromatique).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Centre National de la Recherche Scientifique et Rhône-Poulenc Rorer S. A. pour la BDI cofinancée de O. J., le Centre de Recherche de Vitry-Alfortville de Rhône-Poulenc Rorer S. A. pour les évaluations biologiques réalisées dans le cadre du contrat RPR PES 2310685 et le Docteur M. Barreau, Directeur du Département de Chimie Pharmaceutique, pour de fructueuses discussions.

REFERENCES

1. Kornblum, N.; Michel, R. E.; Kerber, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5660-5662 et 5662-5663.
2. Russell, G. A.; Danen, W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5663-5665.

3. Kim, J. K.; Bunnett, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 7463-7464.
4. Bowman, W. R. Photoinduced Nucleophilic Substitution at sp^3 -Carbon dans *Photoinduced Electron Transfer*, Fox, M. A.; Chanon, M.; Eds.; Elsevier: Amsterdam, 1988, Part C, chap. 4. 8, pp. 421-486.
5. Heilbronner, E.; Bock, H. dans *The HMO model and its Application* traduit par Martin, W.; Rackstraw, A. J., John Wiley and Sons : London, 1976, chap.12, p. 392.
6. The Chemistry of the Quinonoid Compounds, Patai, S.; Ed.; John Wiley & Sons: London, 1974, Part 1 et Part 2.
7. (a) Moore, H. W.; West, K. F.; Srinivasacher, K.; Czerniak, R. Bioreductive Alkylation: Naturally Occurring Quinones as Potential Candidates dans *Structure-Activity Relationships of Anti-tumors Agents*, Reinhoudt, D. N.; Connors, T. A.; Pinedo, H. M.; van de Poll, K. W.; Eds.; Martinus Nijoff Publishers: The Hague, 1983, pp. 93-110. (b) Jacquillat, C.; Khayat, D.; Weil, U.; Band, P. R. *Les Cancers. Guide clinique, pronostique et thérapeutique*; Maloine: Paris, 1986, pp. 1-521. (c) Marty, M.; Calvo, F.; Espie, M.; Extra, J. M.; Gisselbrecht, C.; Lagier, G. dans *Pharmacologie Clinique - Bases de la Thérapeutique*, Giroud, J. P.; Mathé, G.; Meyniel, G.; Eds.; Expansion Scientifique Française : Paris, 1988, pp. 1894-1945.
8. Pour des discussions sur la nature mono-ou biélectronique des espèces mises en jeu dans les mécanismes de réactions d'agents alkylants quinoniques avec divers nucléophiles, voir par exemple: (a) Kleyer, D. L.; Koch, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 2380-2387 et références citées. (b) Wilson, I.; Wardman, P.; Lin, T.-S.; Sartorelli, A. C. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1381- 1384 et références citées. (c) Danishefsky, S. J.; Egbertson, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4648-4650 et références citées. (d) Kohn, H.; Zein, N.; Lin, X. Q. Ding, J.-Q.; Kadish, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1833-1840. et références citées. (e) Iyengar, B. S.; Dorr, R. T.; Shipp, N. G.; Remers, W. A. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 253-257 et références citées. (f) Maliepaard, M.; de Mol, N. J.; Janssen, L. H. M.; Hoogvliet, J. C.; van der Neut, W.; Verboom, W.; Reinhoudt, D. N. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2091-2097 et références citées.
9. Crozet, M. P.; Jentzer, O.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5531-5534.
10. Lin, T.-S.; Teicher, B. A.; Sartorelli, A. C. *J. Med. Chem.* **1980**, *23*, 1237-1242.
11. (a) Blanksespoor, R. L.; Lau, A. N. K.; Miller, L. L. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4441-4446. (b) Blanksespoor, R. L.; Scutt, D. L.; Tubergen, M. B.; De Jong, R. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2059-2064.
12. Burt, B. L.; Freeman, D. J.; Gray, P. G.; Norris, R. K.; Randles, D. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 3063-3066.
13. (a) Kornblum, N.; Pink, P.; Yorka, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2779-2780. (b) Kornblum, N.; Pink, P. *Tetrahedron*, **1963**, *19 Suppl.1*, 17-22.
14. Chanon, M.; Tobe, M. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1982**, *21*, 1-23.
15. Vanelle, P. Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, Marseille, **1987**.
16. Crozet, M. P.; Jentzer, O.; Vanelle, P. dans *Free Radical in Synthesis and Biology*; Minisci F.; Ed.; Kluwer Academic Publishers : Dordrecht, 1989, pp. 325-333.
17. Jentzer, O.; Vanelle, P.; Crozet, M. P.; Maldonado, J.; Barreau, M. *Eur. J. Med. Chem.* **1991**, *26*, 687-697 et références citées.
18. Crozet, M. P.; Vanelle, P. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 323-326.
19. Kemp, D. S.; Reczek, J. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *26*, 1031-1034.
20. Nishino, H.; Kurosawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 474-480.