

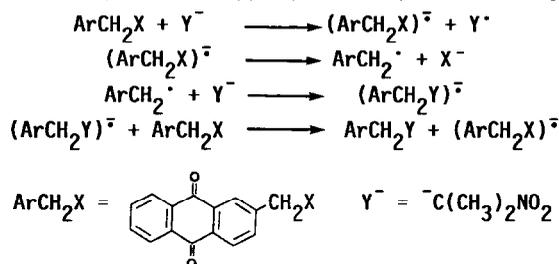
## REACTIONS DE SUBSTITUTION $S_{RN}1$ EN SERIE QUINONIQUE

Michel P. Crozet\*, Olivier Jentzer<sup>1</sup> et Patrice Vanelle  
 Laboratoire de Chimie Organique B, associé au CNRS UA 109  
 Université d'Aix-Marseille 3, 13397 Marseille Cedex 13, France

**Summary** : Salts derived from 2-nitropropane react with 2-(halomethyl)-9,10-anthracenedione or triethylammonium derivative by a  $S_{RN}1$  mechanism. The operation of this mechanism is confirmed by the leaving group  $RN1$  effect and by the inhibitory effect of di-tert-butyl nitroxide. A base-promoted nitrous acid elimination gives a 9,10-anthracenedione bearing a trisubstituted ethylenic double bond in the 2 position.

Les dérivés quinoniques, et plus particulièrement ceux possédant le motif anthraquinone (adriamycine, daunomycine,...), font l'objet de très nombreux travaux en raison de leurs propriétés antitumorales<sup>2,3,4</sup>. Le mécanisme d'action des anthracyclines ainsi que l'origine de leur cardiotoxicité élevée ne sont pas encore parfaitement connus mais on sait que des transferts monoélectroniques interviennent dans ces processus<sup>5</sup>.

Dans le cadre de nos recherches sur l'étude de réactions de substitution  $S_{RN}1$  avec des molécules d'intérêt biologique et leur utilisation en synthèse pour la préparation de nouveaux composés actifs<sup>6</sup>, nous avons étendu à des électrophiles anthraquinoniques l'étude du mécanisme de la C-alkylation de l'anion du nitro-2 propane comme modèle d'étude d'un mécanisme  $S_{RN}1$ <sup>7</sup> en série quinonique. En effet, avec les dérivés nitrés, les composés quinoniques sont parmi les plus faciles à réduire par transfert monoélectronique<sup>8</sup> et le mécanisme  $S_{RN}1$  décrit dans le schéma 1, qui à notre connaissance n'a pas encore été étudié avec ce type de substrat, doit pouvoir s'appliquer lorsque X est un groupement libérable.



1a X = H ; 1b X = Br ; 1c X = Cl ; 1d X = NEt<sub>3</sub>Br.

### Schéma 1

La bromation de 1a avec la N-bromosuccinimide conduit à 1b<sup>9</sup> avec un rendement de 46%. 1c<sup>10</sup> est préparé de façon analogue avec la N-chlorosuccinimide. 1d<sup>10</sup> est obtenu par chauffage pendant 48 heures de 1b avec un excès de triéthylamine au reflux de l'acétone. Ces différents substrats mis en présence de l'anion du nitro-2 propane dans des conditions de réactions  $S_{RN}1$  conduisent aux produits 1a, 2a, 2b et 2c<sup>10</sup> (tableau 1) dont la formation peut être interprétée par le schéma 2.

Schéma 2

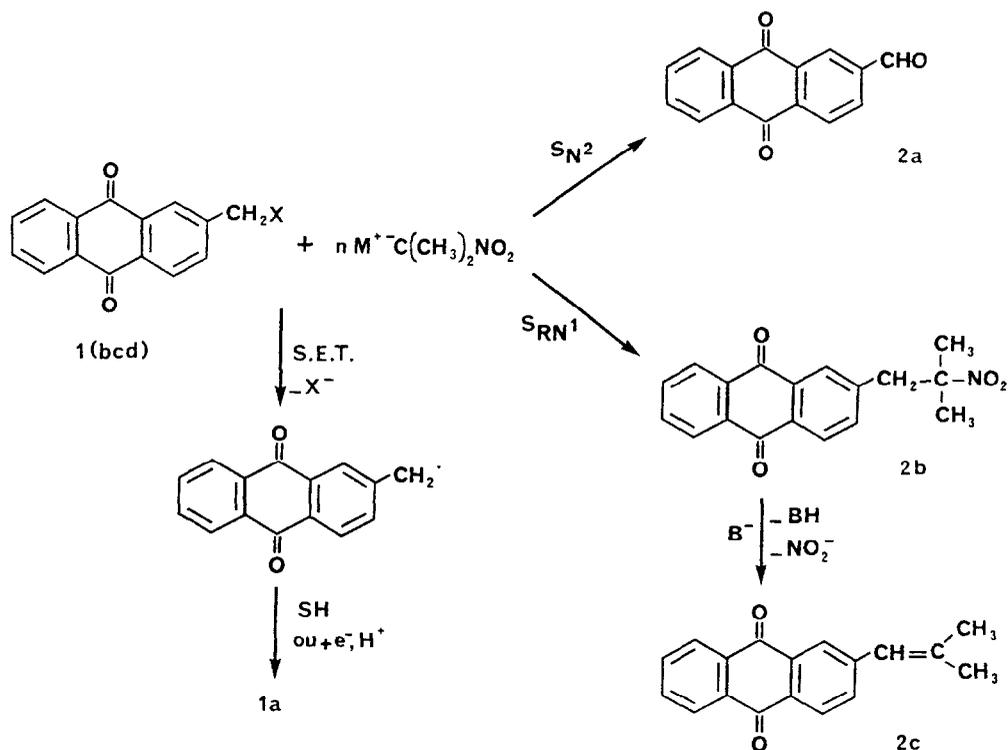


Tableau 1

Réactions d'électrophiles dérivés du méthyl-2-anthracènedione-9,10 avec l'anion du nitro-2-propane<sup>a</sup>.

n	X	M <sup>+</sup>	Solvant	Temps(h)	Produits %			% C-alkylation	% O-alkylation
					2a	2b	2c		
1	Br	NBu <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	2	36	27	10	51	49
2	Br	Na	DMF <sup>c</sup>	14,5	0	24	2,5	100	0
2	Cl	NBu <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sup>b</sup>	2	ε	77	1	100	0
2	Cl	NBu <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub> /H <sub>2</sub> O <sup>b,d</sup>	2,5	9	49	0	84	16
2	NEt <sub>3</sub> Br	Na	CH <sub>3</sub> OH	120	0	6	51 <sup>e</sup>	100	0

(a) Les réactions sont effectuées sous argon en présence de lumière (2 lampes au tungstène de 60 W). Les rendements sont calculés sur les produits isolés par chromatographie sur colonne par rapport à **1**. (b) Conditions de transfert de phase, NBu<sub>4</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> est préparé par action d'une solution de NBu<sub>4</sub>OH 40% dans l'eau sur le nitro-2-propane, les réactions sont réalisées à 40°C. (c) Solvant dégazé, la réaction est réalisée à -14°C. (d) En présence de 0,1 équivalent de di-tert-butylnitroxyde. (e) 40% de **1a** est isolé dans cette réaction.

Les résultats du tableau 1 montrent que le meilleur rendement de C-alkylation est obtenu à

partir du chlorure **1c** puisque le produit **2b** est isolé avec un rendement de 77%. **2b** est accompagné de 1% de **2c** résultant de l'élimination de  $\text{HNO}_2$  et de traces de l'aldéhyde **2a** provenant de la réaction de O-alkylation. En présence d'un piège à radicaux comme le di-tert-butylnitroxyde en quantité catalytique après un temps de réaction plus long, il reste des traces de l'halogénure de départ **1c** et le taux de O-alkylation s'élève à 16% correspondant à une inhibition partielle de la réaction de C-alkylation.

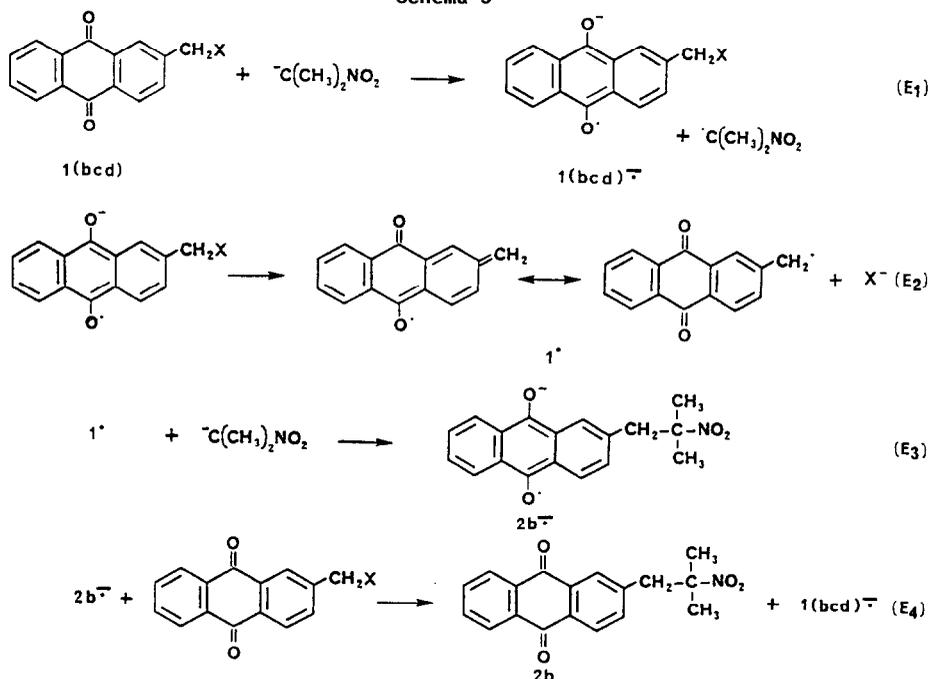
Lorsque l'halogénure est le bromure **1b**, un meilleur groupement libérable permet à la  $\text{S}_{\text{N}}2$  d'être compétitive et on observe un taux important de O-alkylation à 40°C qui peut être minimisé en travaillant à basse température (-14°C) mais aux dépens du rendement<sup>11</sup>.

En utilisant comme électrophile l'ammonium **1d**, la  $\text{S}_{\text{N}}2$  n'est pas observée et un temps de réaction plus long favorise la formation du produit éthylénique **2c** (51%). La formation de **2c** à partir de **2b** par élimination de  $\text{HNO}_2$  en milieu basique a été confirmée en traitant **2b** dans le toluène avec un léger excès de base ( $\text{NBu}_4\text{OH}$  40% dans l'eau)<sup>12</sup>, **2c** étant alors obtenu avec un rendement de 97%.

L'obtention du produit de réduction **1a** s'interprète dans l'hypothèse d'un mécanisme  $\text{S}_{\text{RN}}1$  par un transfert d'hydrogène de SH sur le radical intermédiaire **1\***, mais une réduction en anion suivie d'une protonation peut également être envisagée en milieu protique.

L'ensemble de ces résultats s'accorde avec le mécanisme  $\text{S}_{\text{RN}}1$  décrit dans le schéma 3.

Schéma 3



Les potentiels de réduction des électrophiles **1(bcd)** ne sont pas encore connus mais doivent être sensiblement de l'ordre de celui de la méthyl-2 anthracènedione-9,10 (-0,92 V vs ESC)<sup>9</sup> et la comparaison avec le chlorure de p-nitrobenzyle (-1,09 V vs ESC)<sup>13</sup> indique que les électrophiles **1(bcd)** peuvent accepter un électron de l'anion du nitro-2 propane pour conduire au radical anion correspondant **1(bcd)•-** (E<sub>1</sub>) qui se décompose en radical **1\*** et en anion X<sup>-</sup> (E<sub>2</sub>).

Le radical  $1^{\bullet}$  par réaction avec l'anion nitronate conduit au radical anion  $2b^{\bullet-}$  ( $E_3$ ) qui transfère un électron à l'électrophile de départ  $1(\text{bcd})$  pour donner le produit de C-alkylation  $2b$  et le radical anion  $1(\text{bcd})^{\bullet-}$  susceptible de continuer la réaction en chaîne ( $E_4$ ). Le mécanisme à 2 électrons décrit pour la coupure des acyloxyméthyl-2 anthraquinones (Maq esters)<sup>4,9,14</sup> fait intervenir un deuxième transfert d'électron plus difficile (-1,24V vs ESC)<sup>9</sup> et semble moins favorable que le mécanisme  $S_{RN}1$  proposé. La réduction de  $1^{\bullet}$  en  $1^-$  est par contre facile (-0,88V vs ESC)<sup>9</sup> et la protonation de  $1^-$  pourrait être à l'origine du produit de réduction  $1a$ .

En conclusion, les électrophiles benzyliques possédant un groupement électron-accepteur comme l'antraquinone réagissent par un mécanisme  $S_{RN}1$  avec l'anion nitronate  $^-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NO}_2$ . L'élimination de  $\text{HNO}_2$  sur le produit de C-alkylation permet l'accès à une anthraquinone portant en position 2 une double liaison éthylénique trisubstituée. L'extension de cette réaction à des anions nitronates plus complexes et à d'autres électrophiles dérivés de naphtoquinones et d'antraquinones est en cours.

**REMERCIEMENTS** : Les auteurs remercient le Centre National de la Recherche Scientifique et le Groupe Rhône-Poulenc pour leur aide financière et scientifique.

#### REFERENCES ET NOTES

- 1 - Cette recherche est soutenue par le Centre National de la Recherche Scientifique, Rhône-Poulenc Recherches et Rhône-Poulenc Santé dans le cadre d'une BDI cofinancée.
- 2 - Koch, T.H. ; Kleyer, D.L. J. Am. Chem. Soc. 1984, 106, 2380 et références citées.
- 3 - Genot, A. ; Florent, J.-C. ; Monneret, C. J. Org. Chem. 1987, 52, 1057.
- 4 - Blankespoor, R.L. ; Schutt, D.L. ; Tubergen, M.B. ; De Jong, R.L. J. Org. Chem. 1987, 52, 2059.
- 5 - Halliwell, B. ; Gutteridge, J.M.C. dans "Free Radicals in Biology and Medicine", Clarendon Press, Oxford, 1985, pp. 308-312.
- 6 - (a) Crozet, M.P. ; Surzur, J.-M. ; Vanelle, P. ; Ghiglione, C. ; Maldonado, J. Tetrahedron Lett. 1985, 26, 1023. (b) Crozet, M.P. ; Archaimbault, G. ; Vanelle, P. ; Nouguier, R. Tetrahedron Lett. 1985, 26, 5133.
- 7 - Kornblum, N. dans "The Chemistry of Amino, Nitroso, and Nitro Compounds and their Derivatives", Patai, S. ; Ed. ; John Wiley & Sons, Chichester, Supplement F, Part 1, 1982, Chap. 10, p. 361.
- 8 - Heilbronner, E. ; Bock, H. dans "The HMO Model and its Application" traduit par Martin, W. et Rackstraw, A.J. ; John Wiley & Sons, London, 1976, Chap. 12, p. 392.
- 9 - Blankespoor, R.K. ; Lau, A.N. ; Miller, L.L. J. Org. Chem. 1984, 49, 4441.
- 10 -  $1c$   $^1\text{H}$  RMN (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,70 (s, 2H) ; 7,63-8,43 (m, 7H).  $1d$  Solide blanc F = 227°C (EtOH) (DMSO,  $d_6$ )  $\delta$  1,45 (t, 9H) ; 3,37 (q, 6H) ; 4,85 (s, 2H) ; 7,78-8,48 (m, 7H).  $2a$   $\delta$  7,67-8,73 (m, 7H) ; 10,18 (s, 1H).  $2b$  Solide jaune F = 132°C (cyclohexane-toluène ; 8-2)  $\delta$  1,65 (s, 6H) ; 3,35 (s, 2H) ; 7,37-8,33 (m, 7H).  $2c$  Solide jaune F = 117°C (méthanol)  $\delta$  1,97 (s large, 6H) ; 6,30 (m, 1H) ; 7,53-8,33 (m, 7H).
- 11 - Julliard, M. ; Scagliarini, J.P. ; Rajzmann, M. ; Chanon, M. Chimia, 1986, 40, 16.
- 12 - Crozet, M.P. ; Vanelle, P. Tetrahedron Lett. 1985, 26, 323.
- 13 - Casanova, J. ; Ebersson, L. dans "The Chemistry of Carbon Halogen Bond", Patai, S. ; Ed. ; John Wiley & Sons, New York, 1973, Part 2, p. 982.
- 14 - Kemp, D.S. ; Reczek, J. Tetrahedron Lett. 1977, 1031.

(Received in France 30 July 1987)