

**OXYDATION BENZYLIQUE**  
**APPLIQUÉE À LA SYNTHÈSE**  
**D'ANTHRACYCLINONES**

Travail de diplôme  
présenté à la Faculté des Sciences, Université de Lausanne,  
par Bruno Mancusi

Juillet 1983

Ce travail a été effectué sous la direction de Monsieur le Professeur Pierre Vogel, dans les laboratoires de l'Institut de Chimie Organique de l'Université de Lausanne, du 11 avril au 18 juillet 1983.

\* \* \*

Je remercie Monsieur le Professeur Pierre Vogel ainsi que tous ses collaborateurs (particulièrement Jean-Marc Tornare et le Dr Raphy Gabioud) pour leur aide et leurs conseils. Je remercie également Philippe Vioget et la Dr Luisa Stravs-Mombelli pour leurs conseils.

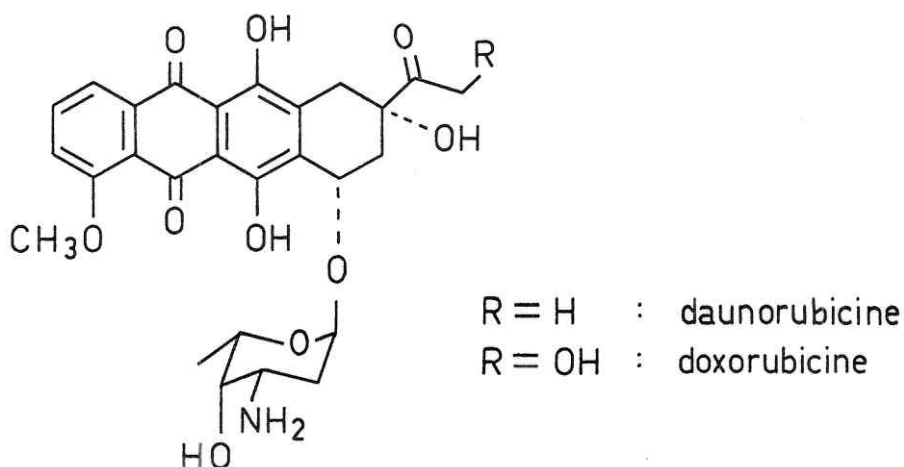
Table des matières  
\*\*\*\*\*

	page
I. Introduction	1
II. But du travail	2
III. Méthodes d'oxydation envisagées	3
IV. Théorie et discussion des résultats	4
IV.1. Produits de départ	4
IV.2. Essais d'oxydation avec le peroxydisulfate en présence de cuivre(II)	4
IV.3. Essai d'oxydation de la tétraline par l'hydroperoxyde de <u>tert</u> -butyle en présence de bis(diacétate de rhodium)	6
IV.4. Essais de déshydrogénation par des complexes d'iridium	7
V. Partie expérimentale	9
V.1. Synthèse des produits de départ <u>1</u> et <u>2</u>	10
V.2. Oxydation par le peroxydisulfate en présence de cuivre(II)	14
V.3. Oxydation de la tétraline par l'hydropero- xyde de <u>tert</u> -butyle en présence de bis(diacétate de rhodium)	17
V.4. Déshydrogénation par des complexes d'iridium	18
V.5. Notes	20
VI. Résumé	21
VII. Bibliographie	22

## I. Introduction

\*\*\*\*\*

Les anthracyclines sont des produits naturels ayant une action antitumorale. Les plus étudiées sont la doxorubicine et la daunorubicine [1].



Malheureusement ces produits sont aussi cardiotoxiques [2] et cancérogènes [3] ce qui a amené les chimistes à synthétiser des dérivés non naturels plus efficaces : déméthoxy-4, désoxy-4', O-méthyl-4', imino-5, etc. [4].

La synthèse chimique de ces composés s'effectue en trois phases :

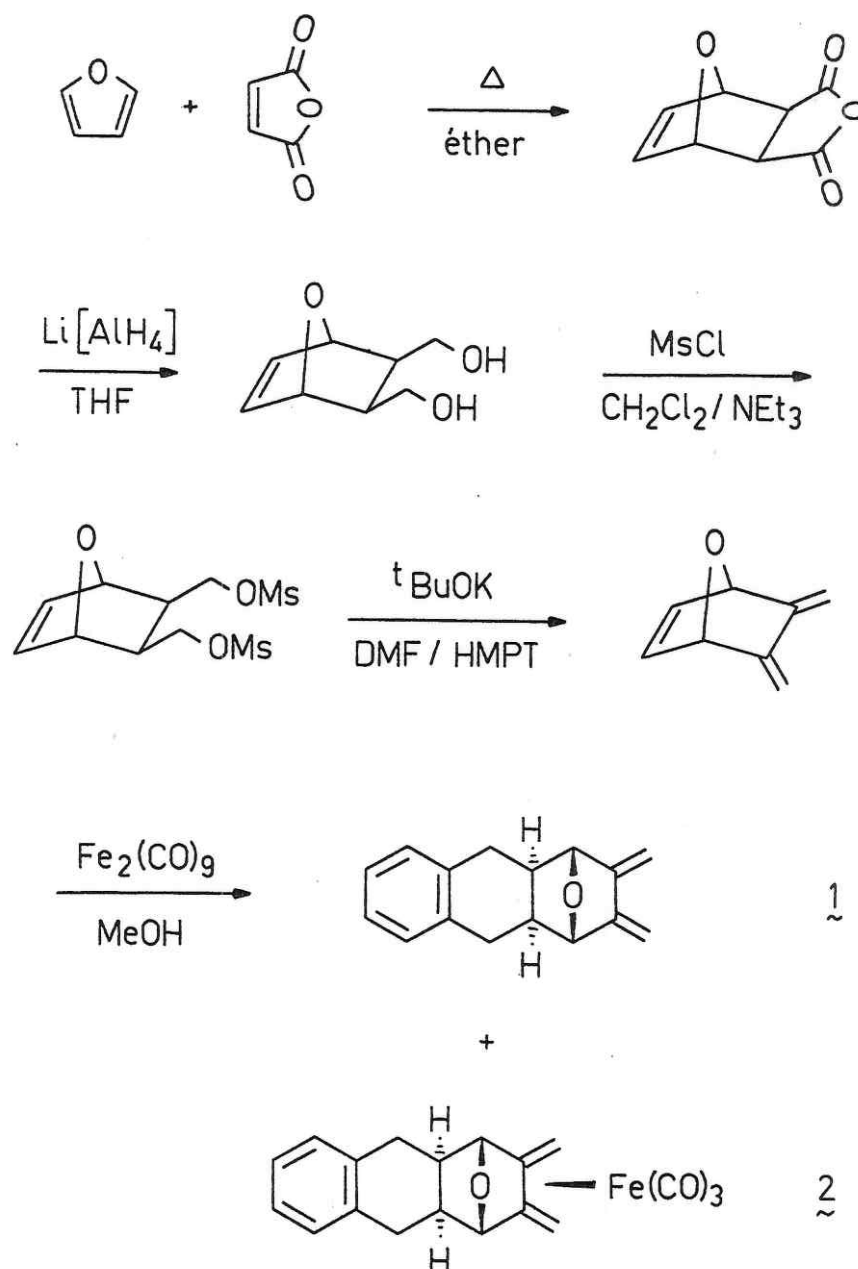
- synthèse de l'aglycone [5],
- synthèse d'un dérivé du sucre aminé [6],
- condensation des deux [7].

Les anthracyclines peuvent aussi être produites par des mutants de micro-organismes [3].

## II. But du travail

\*\*\*\*\*

Une synthèse potentielle des anthracyclines [8] est réalisée par la préparation du diméthylidène-9,10 oxa-11 benzo[d]tricyclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undécène-4-exo (1) et son complexe  $\eta^4$ -tricarbonylfer (2) [9,10].



Le but de notre travail est d'effectuer l'oxydation benzylique des composés 1 et 2. Avec 2 on doit s'efforcer de conserver le  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  qui pourrait se révéler utile par la protection du système diénique lors d'une réaction ultérieure.

### III. Méthodes d'oxydation envisagées \*\*\*\*\*

Une cinquantaine de méthodes d'oxydation avaient déjà été testées sans succès hors du contexte de ce travail [10c]. En particulier, des méthodes classiques d'oxydation benzylique comme le NBS + peroxyde, le  $\text{KMnO}_4$  + 18-couronne-6, le DDQ +  $\text{ZnCl}_2$ , ou de déshydrogénation par le S à  $300^\circ\text{C}$  avaient été essayées sur 1 ou 2. La seule méthode prometteuse semblait être l'activation des H benzyliques par une complexation du noyau aromatique avec le  $\text{Cr}(\text{CO})_3$ .

Parmi toutes les méthodes que nous avons envisagées, trois ont pu être testées sur la tétraline :

- a) Oxydation par le peroxydisulfate en présence de cuivre(II) [11], on obtient l' $\alpha$ -tétralone et le naphthalène.
- b) Une oxydation décrite comme allylique [12] avec l'hydroperoxyde de tert-butyle en présence de bis(diacétate de rhodium) donne l' $\alpha$ -tétralone, l'acétate de tétralinyle et du produit de départ.
- c) La déshydrogénation par des complexes d'iridium [13] n'a pas abouti.

Sur les composés 1 et 2 nous n'avons pu tester que l'oxydation par le peroxydisulfate (par manque de produits 1 et 2).

#### IV. Théorie et discussion des résultats \*\*\*\*\*

##### IV.1. Produits de départ =====

Les composés 1 et 2 ont été synthétisés selon le schéma réactionnel exposé en p. 3, les mécanismes ainsi que les spectres ont déjà été discutés dans un précédent rapport (semestre d'hiver 1982-83).

##### IV.2. Essais d'oxydation avec le peroxydisulfate en présence =====

de cuivre(II)  
=====

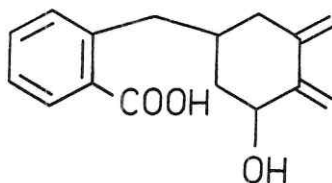
Le mécanisme de cette oxydation est mal connu. Il s'agit probablement d'une oxydation du  $\text{Cu}^{2+}$  en  $\text{Cu}^{3+}$  par le radical peroxydisulfate qui oxyde à son tour le noyau aromatique pour former un radical-cation. Celui-ci subit diverses réactions qui conduisent aux produits finals [11].

##### IV.2.1. Oxydation de la tétraline

La tétraline est oxydée par le  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  en présence de  $\text{CuSO}_4$  et de pyridine (pour stabiliser le  $\text{Cu}^{3+}$  formé) dans l'acétonitrile aqueux. L'extraction à l'éther fournit 5 produits qui n'ont pas pu être complètement séparés. La différence entre nos résultats et ceux de la littérature peut provenir du fait que l'on a chauffé à 65-70°C pendant 3 heures [11b] alors qu'il ne fallait chauffer que pendant 1 heure [11a].

#### IV.2.2. Oxydation du diène libre 1

Dans les mêmes conditions que ci-dessus, 1 réagit lentement avec le  $K_2S_2O_8$  (on a chauffé pendant 5 heures). L'extraction à l'éther fournit le produit de départ (12 %) et celle avec le  $CH_2Cl_2$  un produit inconnu 3 (il reste peut-être un produit organique dans la phase aqueuse). Ce produit 3 est très polaire (phénol ou acide) car il est retenu sur une couche mince ou une colonne (pour cette raison on ne peut pas savoir s'il s'agit d'un produit pur ou d'un mélange). Il semble avoir une masse moléculaire autour de 280. Le spectre RMN- $^1H$  semble indiquer que le pont oxygène a disparu tandis que le système diénique a été conservé, mais la substance est impure (solvants), donc le spectre est douteux. Cela pourrait être une molécule du genre :



258 uma

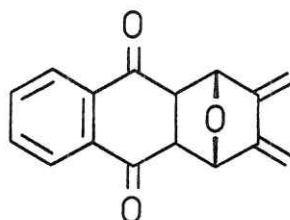
mais cela ne joue pas avec le spectre de masse. L'interprétation des spectres est rendue encore plus difficile par le fait qu'il pourrait s'agir d'un mélange de produits polaires.

#### IV.2.3. Oxydation du diène complexé 2

Le complexe de tricarbonylfer 2 réagit très rapidement, en 10 mn il se transforme en diène libre 1, puis en 50 mn (ou moins) en deux produits 4 et 5. Ces produits sont normalement élués sur couche mince et colonne, donc moins polaires que le produit 3. Le composé 4 semble avoir une masse moléculaire de 252. Le spectre IR montre clairement la présence d'un groupe



carbonyle ( $1730\text{ cm}^{-1}$ ) comparable à celui de l' $\alpha$ -tétralone ( $1700\text{ cm}^{-1}$  [14a]) et confirme l'absence de  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  (pas de pics vers  $2000\text{ cm}^{-1}$ ). Le spectre RMN- $^1\text{H}$  indique que le pont oxygène et le système diénique pourraient avoir été conservés, mais la substance est impure. Le produit 4 pourrait être la dicétone suivante :



252 uma  
(perte d'OH à 235)

Le produit 5 pourrait avoir une masse moléculaire autour de 350. Le spectre IR montre qu'il s'agit d'un produit organique, mais on ne peut pas dire s'il s'agit d'un produit carbonylé.

#### IV.3. Essai d'oxydation de la tétraline par l'hydroperoxyde =====

de tert-butyle en présence de bis(diacétate de rhodium)  
=====

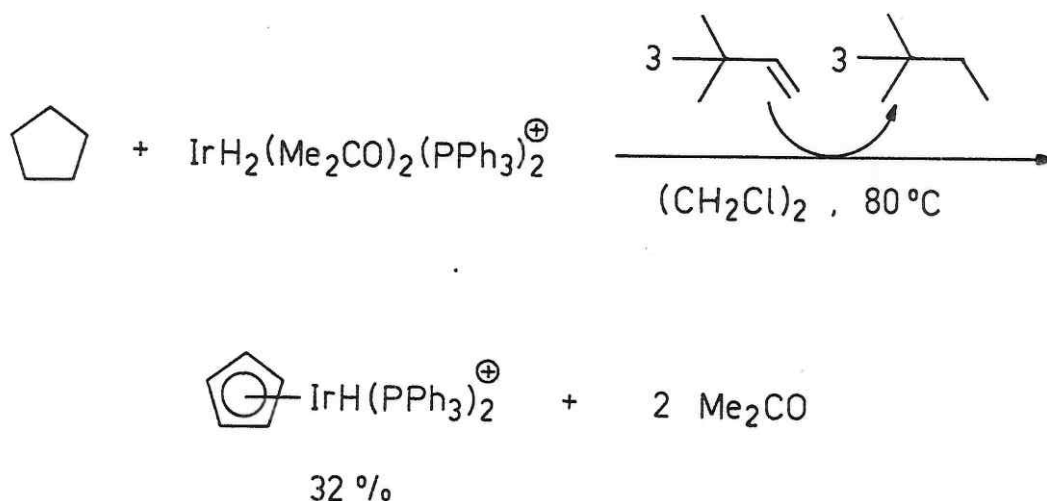
Cette méthode d'oxydation allylique [12] est intéressante car l'époxydation de Sharpless à l'aide du  $^t\text{BuOOH}$  laisse intact le  $\text{Fe}(\text{CO})_3$  [15]. Nous n'avons pas pu la tester sur le complexe 2 par manque de ce produit.

La tétraline est oxydée par le  $^t\text{BuOOH}$  en présence de  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$  dans l'acide acétique. Après 3 jours à  $25^\circ\text{C}$  on isole le produit de départ (62 %), l' $\alpha$ -tétralone (11 %) et probablement l'acétate de tétralinyle (0,45 %). Il faudrait augmenter le temps de réaction pour avoir un meilleur rendement.

#### IV.4. Essais de déshydrogénation par des complexes d'iridium

##### IV.4.1. Synthèse du tétrafluoroborate de dihydrurodiacétone- bis(triphénylphosphine)iridium(III)

Ce complexe a permis à Crabtree et coll. de déshydrogéner le cyclopentane en cyclopentadiène et le cyclooctane en cyclooctadiène-1,5 [16b] selon la réaction :



Le mécanisme est mal connu [16c], en gros on peut dire que le complexe d'iridium catalyse le transfert des hydrogènes de l'alcane sur le diméthyl-3,3 butène.

Nous avons rencontré de grandes difficultés dans cette synthèse en deux étapes [16ab]. En effet les rendements sont très faibles et les produits se décomposent durant la recristallisation.

IV.4.2. Essai de déshydrogénation de la tétraline par le  
dihydrurochlorotris(triphénylphosphine)iridium(III)

La tétraline, chauffée à reflux sous argon avec le complexe  $\text{Ir}(\text{H}_2)\text{Cl}(\text{PPh}_3)_3$  dans le diméthyl-3,3 butène [16b] pendant une nuit, ne réagit pas. Cette expérience n'est pas décrite dans la littérature.

V. Partie expérimentale  
\*\*\*\*\*

Les points de fusion ne sont pas corrigés, ils ont été mesurés à l'aide d'un appareil de Tottoli. Les spectres IR (bandes d'absorption en  $\text{cm}^{-1}$ , intensités) ont été enregistrés avec les spectromètres Beckman IR-20A (produit 3) et Beckman IR-4230 (tous les autres spectres), les spectres RMN- $^1\text{H}$  ( $\delta$  en ppm) avec les spectromètres Bruker WP 80 CW (80 MHz) et Bruker WH-360 (360 MHz), les spectres de masse ( $m/e^+$  en uma, % du pic de base) avec les spectromètres Hewlett-Packard HP 5980A (IC,  $\text{CH}_4$ , 200 eV) et Finnigan 1020 (IE, 70 eV), introduction directe. Les CCM ont été effectuées sur gel de silice 60 F<sub>254</sub> (Merck) et les chromatographies sur colonne avec du gel de silice 60, 70-230 mesh ASTM (Merck) ou du Florisil 200-300 mesh ASTM (Fluka).

Les produits chimiques utilisés proviennent de Fluka, sauf si un autre fournisseur est mentionné. Tous les solvants utilisés sont distillés, sauf l'hexane.

Les modes opératoires ne sont, en général, pas optimisés.

Les chiffres en maigre entre parenthèses renvoient aux notes, ceux entre crochets à la bibliographie.

Abréviations : DMF = N,N-diméthylformamide, él = élargi, EP = éther de pétrole, ER = évaporateur rotatif, HMPT = hexaméthylphosphoretriamide, TA = température ambiante, THF = tétrahydrofuranne.

V.1. Synthèse des produits de départ 1 et 2  
=====

Anhydride oxa-7 bicyclo[2.2.1]heptène-5 dicarboxylique-2,3-exo

(6) [17,18]

98 g (1 mol) d'anhydride maléique sont dissous dans 650 ml d'éther en chauffant à reflux pendant 3 heures. On ajoute 68 g (1 mol) de furanne fraîchement distillé et chauffe à reflux encore 15 mn. On laisse refroidir la solution à TA et la met au réfrigérateur pendant une semaine. Les cristaux formés sont filtrés et les eaux-mères laissées au réfrigérateur. On obtient ainsi une deuxième récolte de cristaux. L'adduit est séché au pistolet sur  $P_4O_{10}$  et paraffine pendant une nuit.

Rendement : 62 % (102,3 g) (100 % [17,18])

$T_f = 116^{\circ}C$  (1) ( $110^{\circ}C$  déc. [19],  $125^{\circ}C$  [17])

Caractérisation : configuration exo [20], RMN- $^1H$  [19],  
IR [14b], analyse élémentaire [17].

Bis(hydroxyméthyl)-5exo,6exo oxa-7 bicyclo[2.2.1]heptène-2

(7) [9,18]

2,5 g (66 mmol) de  $LiAlH_4$  sont suspendus dans 35 ml de THF anhydre. On ajoute goutte à goutte à  $0^{\circ}C$ , sous azote et sous agitation, une solution de 5,0 g (30 mmol) d'adduit 6 dans 50 ml de THF anhydre et chauffe à reflux pendant 4 heures. On laisse reposer à TA pendant une nuit. L'excès de  $LiAlH_4$  est détruit avec 10 ml d'une solution saturée de  $Na_2SO_4$ . On filtre sur gel de silice, lave le précipité avec 200 ml de THF, sèche le filtrat avec  $MgSO_4$  et évapore à l'ER. L'huile jaune obtenue est séchée au pistolet sur  $P_4O_{10}$

et paraffine. Le produit peut être cristallisé dans l'eau.

Rendement : 83 % (15,6 g) (83 % [9,18])

$T_f = 50-52^{\circ}\text{C}$

RMN- $^1\text{H}$  (80 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ) : 6,4 (s, 2H, HC=CH); 4,9 (s, 2H, HC-O-CH); 3,9-3,4 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ); 2,1-1,8 (m, 2H, HC-CH). (voir aussi [9])

IR (film) : 3350 (él), 2950 (f), 2890 (f), 1310 (m), 1110 (m), 1030 (él), 900 (f), 690 (m). (voir aussi [9])

Bis(méthanesulfonate) d'oxa-7 bicyclo[2.2.1]heptène-5

diyl-2<sub>exo</sub>,3<sub>exo</sub> diméthyle (8) [21]

12 ml (150 mmol) de chlorure de mésyle sont ajoutés goutte à goutte à une solution de 10,38 g (66 mmol) de diol 7 dans 330 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  contenant 28 ml (200 mmol) de triéthylamine anhydre (2) à  $0^{\circ}\text{C}$ , sous azote et sous agitation; puis on laisse agiter encore 20 mn. Le mélange réactionnel est transféré dans une ampoule à brome, lavé successivement avec un mélange eau-glace, HCl 10 % froid,  $\text{NaHCO}_3$  saturée froide et NaCl saturée froide. On sèche avec  $\text{MgSO}_4$ , évapore à l'ER jusqu'au début de la cristallisation, redissout le précipité avec du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  et met au réfrigérateur. On filtre, fait précipiter les eaux-mères avec de l'hexane et sèche au dessiccateur à vide. Le solide blanc est recristallisé dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexane 1:1.

Rendement : 29 % (6,02 g).

$T_f = 132^{\circ}\text{C}$

SM (IC) : 312 (0,2; M<sup>+</sup>), 217 (4), 121 (83), 97 (11),  
93 (10), 47 (15), 41 (99), 30 (100).

RMN-<sup>1</sup>H (80 MHz, CD<sub>3</sub>CN, TMS) : 6,29 (s, 2H, HC=CH); 4,82  
(s, 2H, HC-O-CH); 4,45-4,03 (m, 4H, CH<sub>2</sub>OMs);  
3,06 (s, 6H, CH<sub>3</sub>OSO<sub>2</sub>); 2,33-2,19 (m, HC-CH).

IR (KBr) : 3050 (m), 3030 (m), 2950 (m), 1490 (m), 1420  
(m), 1340 (él), 1190 (f), 1170 (él), 1050  
(m), 950 (él), 700 (m).

Diméthylidène-5,6 oxa-7 bicyclo[2.2.1]heptène-2 (9) [22]

14,5 g (46 mmol) de dimésylate 8 sont dissous dans 280 ml de DMF/HMPT 6:1. On ajoute petit à petit 52,2 g (465 mmol) de tert-butanolate de potassium à 0°C, sous azote et sous agitation (hélice). La solution est laissée agitée pendant 3 heures à TA sous azote. On remet un bain de glace et ajoute de l'eau au mélange réactionnel jusqu'à obtention d'une solution limpide. On extrait à l'EP, lave la phase organique avec de l'eau jusqu'à neutralisation, sèche avec MgSO<sub>4</sub> et évapore le solvant à l'ER, puis avec une colonne Vigreux à pression réduite. Le produit n'a pas été purifié.

Rendement : 54 % (3,0 g).

Caractérisation : T<sub>éb</sub>, SM, RMN-<sup>1</sup>H [9,23], RMN-<sup>13</sup>C [9],  
RMN-<sup>17</sup>O [24], IR [9,23], UV, analyse  
élémentaire [23].

Diméthylidène-9,10 oxa-11 benzo[d]tricyclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]

undécène-4-exo (1) et tricarbonyl[ $\eta$ -C,9,10,C-(diméthyli-

dène-9,10 oxa-11 benzo[d]tricyclo[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]undécène-4-exo)-

(9exo,10exo)]fer (2) [9,10bc]

2,34 g (19 mmol) de triène 9 sont ajoutés à une suspension de 4,5 g (12 mmol) de Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>9</sub> (Dr Raphy Gabioud) dans 80 ml de méthanol. La solution est chauffée à 50°C, agitée et dégazée à l'azote (3) pendant 2 jours. On filtre, évapore à l'ER et dissout le résidu dans l'hexane. La solution est séparée par chromatographie sur colonne avec 90 g de gel de silice, on élue d'abord à l'hexane : il passe un mélange de complexes (jaune), puis du Fe<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> vert. On élue maintenant avec de l'hexane/5 % éther et récolte successivement le tétracarbonyl[ $\eta$ -C,2,3,C-(diméthylidène-5,6 oxa-7 bicyclo [2.2.1] heptène-2)-(2exo,3exo)]fer (qui brunit à l'air), le complexe 2 (jaune), le tricarbonyl[ $\eta$ -C,3,4,C-(diméthylidène-3,4 cyclohexadiène-1,5 carboxylate de méthyle)]fer (jaune) et le diène libre 1 (blanc). Les fractions récoltées sont en général des mélanges que l'on chromatographie à nouveau. Le diène 1 est cristallisé dans l'éther et le complexe 2 dans l'EP (4).

Rendements : 5,4 % de 1 (236 mg) et 2,3 % de 2 (163 mg).

(9,3 % et 30 % [10bc])

- Diène 1 :

T<sub>f</sub> = 139-142°C (130-131°C [10bc])

SM (IE) : 225 (2,9), 224 (15; M<sup>+</sup>), 209 (7,5), 206 (17;

M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O), 191 (8,0; M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-CH), 178 (7,5;

M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>O-2CH<sub>2</sub>), 165 (9,8), 152 (4,3), 141 (9,6),



129 (41), 115 (15), 104 (8,3), 94 (100), 91  
(6,5), 65 (13). (voir aussi [10bc])

- Complexe 2 :

$T_f = 128-130^{\circ}\text{C}$  (128-129 $^{\circ}\text{C}$  [10bc])

SM (IE) : 364 (1,6;  $M^+$ ), 336 (0,71;  $M^+-\text{CO}$ ), 308 (31;  
 $M^+-2\text{CO}$ ), 280 (100;  $M^+-3\text{CO}$ ), 252 (16), 237  
(7,6), 224 (5,8;  $M^+-\text{Fe}(\text{CO})_3$ ), 220 (5,5), 209  
(5,5), 206 (30), 191 (17), 178 (13), 165 (13),  
152 (16), 128 (21), 94 (31), 91 (11), 56 (34).  
(voir aussi [10bc])

Caractérisation : RMN- $^1\text{H}$ , RMN- $^{13}\text{C}$ , IR [10bc].

## V.2. Oxydation par le peroxydisulfate en présence de cuivre(II) =====

### V.2.1. Oxydation de la tétraline [11b]

0,2644 g (2 mmol) de tétraline dans 15 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$  sont ajoutés à une solution de 1,08 g (4 mmol) de  $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$  et 0,10 g (0,4 mmol) de  $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  dans 10 ml d'eau. On ajoute 0,32 g (4 mmol) de pyridine, la solution est bleu roi. On chauffe à 65-70 $^{\circ}\text{C}$  pendant 3 heures. On laisse refroidir la solution jaune, extrait à l'éther, lave à l'eau et sèche avec  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Une CCM (AcOEt/5 % EP) révèle la présence de 5 produits ( $R_f$  0,16; 0,30; 0,44; 0,51; 0,60). On évapore à l'ER et chromatographie sur colonne avec 50 g de gel de silice (éluant : AcOEt/5 % EP). Le premier produit récolté est un liquide jaune qui brunit à l'air (probablement l' $\alpha$ -tétralone) et se

décompose en 3 produits. Le deuxième produit est un mélange. Nous n'avons pas jugé utile de les purifier.

#### V.2.2. Oxydation du diène 1

Même mode opératoire que ci-dessus avec 0,3625 g (1,34 mmol) de  $K_2S_2O_8$ ; 0,0334 g (0,134 mmol) de  $CuSO_4 \cdot 5H_2O$  dans 2,3 ml d'eau; 0,1502 g (0,670 mmol) de composé 1 dans 5 ml de  $CH_3CN$  et 0,1080 g (1,36 mmol) de pyridine. Par CCM (AcOEt) on constate que la quantité de produit de départ diminue, mais ne disparaît pas. Après 5 heures on arrête la réaction, la solution est jaune-orange pâle.

Le produit de départ est extrait à l'éther (3 fois), la phase organique est lavée à l'eau, séchée avec  $Na_2SO_4$ , évaporée à l'ER et pesée : 17,5 mg de 1 (12 % de la quantité initiale).

Après adjonction d'une solution de NaCl saturée, on extrait le mélange réactionnel avec  $CH_2Cl_2$  (15 fois), lave avec NaCl saturée, sèche avec  $Na_2SO_4$  et évapore à l'ER. Le solide brun obtenu (3) n'est pas élué par CCM ( $R_f$  0,00) avec des solvants de différentes polarités (de l'EP à l'acéto-nitrile).

Le spectre RMN- $^1H$  (80 MHz,  $D_2O$ ) de la phase aqueuse montre un multiplet élargi à 8,9-8,7 ppm et un autre à 8,2 ppm, il reste donc un produit organique dans la phase aqueuse en plus de la pyridine (8,70/7,58/7,20 ppm).

Produit obtenu (3) : 6,5 mg de solide brun.

SM (IE) : 283 (1,0), 281 (5,8), 267 (2,0), 252 (5,4),  
250 (3,2), 235 (2,5), 220 (29), 206 (15), 205  
(100), 189 (6,4), 177 (12), 161 (9,2), 149  
(8,8), 145 (8,3), 141 (5,2), 133 (5,1), 128  
(5,2), 115 (5,5), 105 (8,8), 97 (7,3), 95

(8,9), 91 (8,9), 81 (9,6), 77 (6,1), 71 (51),  
57 (34).

RMN-<sup>1</sup>H (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) : substance impure, entre  
autres 7,7 (m); 7,5 (m); 7,11 (m él); 5,12/5,09  
(2s, =CH<sub>2</sub> ?).

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : néant (trop peu de substance).

### V.2.3. Oxydation du complexe 2

Même mode opératoire que ci-dessus avec 0,22 g (0,8 mmol)  
de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub>; 0,021 g (0,08 mmol) de CuSO<sub>4</sub>.5H<sub>2</sub>O dans 2 ml d'eau;  
0,1551 g (0,4 mmol) de complexe 2 dans 3,1 ml de CH<sub>3</sub>CN et  
0,066 g (0,8 mmol) de pyridine. Le déroulement de la réaction  
est suivi par CCM (hexane/5 % éther). Après 10 mn on constate  
que 2 (R<sub>f</sub> 0,28) a disparu au profit de 1 (R<sub>f</sub> 0,20). Finale-  
ment, après une heure, 1 a disparu à son tour pour former  
d'autres produits (R<sub>f</sub> 0,037). La solution est orange.

Le mélange réactionnel a été extrait sans succès avec 2  
solvants organiques (éther et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), puis évaporé à l'ER.  
Le résidu est dissout dans H<sub>2</sub>O et chromatographié sur colonne  
avec 70 g de gel de silice, on élue avec AcOEt/5 % EP. Le  
premier produit (4) obtenu (R<sub>f</sub> 0,70 avec le même mélange) est  
contaminé par une impureté (R<sub>f</sub> 0,57), il est rechromatogra-  
phié sur colonne avec 40 g de gel de silice (éluant : AcOEt).  
Le deuxième produit (5) a un R<sub>f</sub> de 0,20 (AcOEt/5 % EP).

1<sup>er</sup> produit (4) : 5,9 mg de solide orange-brun.

SM (IE) : 281 (2,6), 279 (2,6), 267 (2,6), 252 (16), 250  
(11), 235 (12), 219 (10), 203 (5,8), 191 (5,8),  
179 (8,1), 165 (10), 149 (14), 137 (12), 125  
(18), 111 (28), 97 (41), 91 (10), 83 (39), 71  
(56), 57 (100).

RMN-<sup>1</sup>H (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, TMS) : substance impure, entre autres 7,62 (m); 6,92 (m); 5,78/5,68 (2s, =CH<sub>2</sub> ?); 5,31 (m, HC-O-CH ?).

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 2930 (m), 2860 (fa), 1730 (fa), 1370 (fa), 1090 (m), 1010 (m), 800 (fa).

2<sup>e</sup> produit (5) : 2,5 mg de solide brun (contaminé par un peu de 4).

SM (IE) : 348 (3,9), 345 (4,2), 319 (3,9), 282 (3,9), 281 (12), 267 (7,8), 252 (21), 250 (19), 235 (16), 219 (14), 207 (15), 203 (13), 187 (12), 177 (12), 165 (15), 155 (16), 149 (55), 141 (14), 128 (18), 105 (19), 95 (30), 91 (27), 83 (35), 69 (54), 57 (92), 45 (100).

IR (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 2930 (fa), 2860 (fa), 1080 (fa), 1000 (fa), 790 (fa).

V.3. Oxydation de la tétraline par l'hydroperoxyde de tert-  
=====

butyle en présence de bis(diacétate de rhodium) [12]  
=====

Une solution cyan de 0,0221 g (0,05 mmol) de Rh<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub> (Ventron), 1,32 g (10 mmol) de tétraline, 1,30 g (10 mmol) de <sup>t</sup>BuOOH 70 % et 30 ml d'acide acétique est agitée pendant 3 jours à 25°C. On ajoute une solution de NaCl saturée, extrait avec du CHCl<sub>3</sub>, lave avec NaHCO<sub>3</sub> saturée et sèche avec Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La phase organique jaune est concentrée à l'ER et séparée par chromatographie sur colonne avec 20 g de Florisil (éluant : CHCl<sub>3</sub>/hexane 1:3). Le premier produit isolé est la tétraline (R<sub>f</sub> 0,62 avec le même mélange), il y en a 812,9 mg (62 % de

la quantité initiale). Le deuxième produit (5) ( $R_f$  0,16) est l' $\alpha$ -tétralone (identifiée par son SM) et le troisième ( $R_f$  0,017) est probablement l'acétate de tétralinyne.

$\alpha$ -tétralone : 154,7 mg (11 %).

SM (IE, soustraction du solvant) : 164 (11), 146 (53;  $M^+$ ), 131 (91), 118 (100), 115 (56), 91 (29), 89 (41).

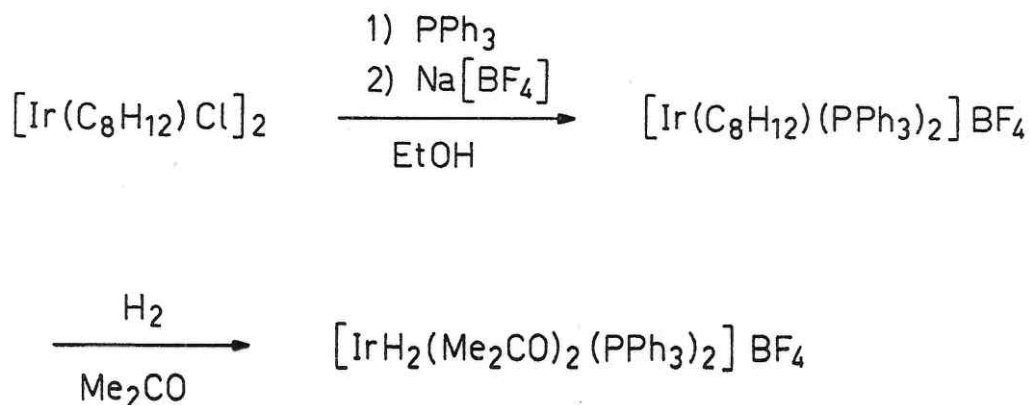
(comparer avec le spectre d'un échantillon authentique [25])

Acétate de tétralinyne : 8,5 mg (0,45 %).

V.4. Synthèse du tétrafluoroborate de dihydrurodiacétone-  
=====

bis(triphénylphosphine)iridium(III)  
=====

Synthèse en deux étapes :



Tétrafluoroborate de  $\eta^4$ -cyclooctadiène-1,5 bis(triphényl-  
phosphine)iridium(I) [16a]

383,5 mg (1,46 mmol) de triphénylphosphine sont ajoutés à une suspension de 489,3 mg (0,728 mmol) de di- $\mu$ -chloro-bis( $\eta^4$ -cyclooctadiène-1,5)diiridium(I) (Strem) dans 40 ml d'éthanol. La solution est agitée jusqu'à ce que la suspension initiale soit dissoute (environ 10 mn). On filtre la solution rouge foncé et ajoute au filtrat une solution saturée de  $\text{NaBF}_4$  dans l'éthanol. On refroidit à  $0^\circ\text{C}$ , filtre le solide jaune pâle et met les eaux-mères au congélateur. On obtient ainsi une deuxième récolte de produit.

Rendement : 6,6 % (32,8 mg).

$T_f = 159-160^\circ\text{C}$ .

Tétrafluoroborate de dihydrurodiacétonebis(triphénylphosphine)  
iridium(III) [16b]

On fait passer gentiment de l'hydrogène dans une suspension de 14 mg (0,015 mmol) de  $[\text{Ir}(\text{C}_8\text{H}_{12})(\text{PPh}_3)_2]\text{BF}_4$  à  $0^\circ\text{C}$  pendant 10 mn. On ajoute 5 ml d'éther et filtre le précipité jaune pâle (6). Le produit se décompose pendant la recristallisation dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /éther 1:1.

V.4.2. Essai de déshydrogénation de la tétraline par le  
dihydrurochlorotris(triphénylphosphine)iridium(III)

4 ml de diméthyl-3,3 butène et 50 mg (0,38 mmol) de tétraline sont dégazés sur la rampe à vide et transférés dans un ballon de 10 ml avec 20 mg (0,020 mmol) de  $\text{Ir}(\text{H}_2)\text{Cl}(\text{PPh}_3)_3$  (Ventron). Le déroulement de la réaction est suivi par CCM (AcOEt). On agite à TA sous argon pendant une heure, pas de réaction. On chauffe alors à reflux pendant une nuit, il n'y a toujours pas de réaction (d'après la CCM et le spectre RMN ci-dessous).

RMN- $^1\text{H}$  (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , TMS) : (ol = diméthyl-3,3 butène, tétr = tétraline [26]) 6,98 (s, tétr 4H aromatiques +  $\text{PPh}_3$ ); 5,89/5,68 (2d,  $^3\text{J}=10$  Hz, ol 2H-1); 4,81 (t,  $^3\text{J}=11$  Hz, ol 1H-2); 2,73 (m, tétr 4H-1,4); 1,8-1,6 (m, tétr 4H-2,3); 1,01 (m, ol 9H aliphatiques); 0,33 (s, 2H complexe Ir).

V.5. Notes  
=====

- 1) L'adduit 6 est contaminé par de l'anhydride maléique. En fait il faudrait le laisser cristalliser à TA et non au réfrigérateur [27].
- 2) Préparée en chauffant le produit commercial à reflux sur de l'anhydride phtalique, distillée, puis redistillée sur du KOH [21].
- 3) Plus le débit d'azote est important et moins on récolte de complexe 2 (au profit de 1) et de  $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ .

- 4) Nous n'avons jamais pu isoler le complexe endo. D'après Vioget [10c] il y en a très peu.
- 5) Il y a un produit parasite ( $R_f$  0,42) entre la tétraline et l' $\alpha$ -tétralone.
- 6) Le précipité a la même couleur que le produit de départ, ce qui implique que l'on ne sait pas si la réaction a eu lieu. D'après Crabtree et coll. [16b] l'adjonction d'éther devrait faire précipiter un produit jaune pâle ou beige.

#### VI. Résumé

\*\*\*\*\*

Les composés 1 et 2 ont été oxydés par le  $K_2S_2O_8$  en présence de  $CuSO_4$ . Le produit 1 réagit plus lentement que le 2 et semble subir une ouverture du pont oxygène dans le système oxanorbornane.

Lausanne, le 26 juillet 1983



VI. Bibliographie  
\*\*\*\*\*

- [1] A. Di Marco, F. Arcamone et F. Zunino dans J.W. Corcoran et F.E. Hahn (éd.), Antibiotics, vol. III, p. 101, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1975; F. Arcamone, Lloydia, 40, 45 (1977).
- [2] E.A. Lefrak, J. Piŕha, S. Rosenheim et J.A. Gottlieb, Cancer (Philadelphie), 32, 302 (1973); A.C. Gilladoga, C. Manuel, C.T.C. Tan, N. Wollmer, S. Sternberg et M.L. Murphy, ibid., 37, 1070 (1976); R.A. Minow, R.S. Benjamin, E.T. Lee et J.A. Gottlieb, ibid., 39, 1397 (1977); D.D. Von Hoff, M. Layard, M. Rosencweig et F.M. Muggia, Cancer Treat. Rep., 61, 1411 (1977).
- [3] B. Hamilton, R. White, J. McGuire, P. Montgomery, R. Stroshane, C. Kalita et R. Pandey dans M. Moo-Young, C.W. Campbell et C. Vezina (éd.), Adv. Biotechnol. [Proc. Int. Ferment. Symp.], 6th, 1980, vol. 1, p. 63, Pergamon, Toronto 1981, cf. Chem. Abstr., 96, 141092a (1982).
- [4] F. Arcamone dans J.M. Cassady et J.D. Douros (éd.), Anticancer agents based on natural product models, p. 1, Academic Press, New York 1980; P. Masi, A. Suarato, P. Giardino, G. Iraci, L. Bernardi et F. Arcamone, Farmaco, Ed. Sc., 35, 347 (1980); C. Cassinelli, F. Di Matteo, S. Forenza, M.C. Ripamonti, D. Ruggieri, A. Vigevani et F. Arcamone, ibid., 37, 501 (1982); E.M. Acton et G.L. Tong, J. Med. Chem., 24, 669 (1981).
- [5] Quelques synthèses récentes : M.J. Broadhurst, C.H. Hassell et G.J. Thomas, J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 2227 (1982), 2239 (1982), 2249 (1982); S.D. Kimball, K.S. Kim, D.K. Mohanti, E. Vanotti et F. Johnson, Tetrahedron Lett., 23, 3871 (1982); R. Pappo et R.B. Garland, brevet canadien 1 131 622 (1982), cf. Chem. Abstr., 98, 125766j (1983); H. Sekizaki, M. Jung, J.M. McNamara et Y. Kishi, J. Amer. Chem.

- Soc., 104, 7372 (1982); D. Domínguez, R.J. Ardecky et M.P. Cava, ibid., 105, 1608 (1983).
- [6] Voir p. ex. : J.P. Marsh, C.W. Mosher, E.M. Acton et L. Goodman, Chem. Commun., 973 (1967); P. DeShong et J.M. Leginus, J. Amer. Chem. Soc., 105, 1686 (1983).
- [7] Voir p. ex. : C. Casselli, D. Ruggieri et F. Arcamone, J. Med. Chem., 22, 121 (1979); F.C. Giuliani et N.O. Kaplan, Cancer Res., 40, 4682 (1980).
- [8] Y. Bessière et P. Vogel, Helv. Chim. Acta, 63, 232 (1980); J. Tamariz, Thèse de doctorat, Université de Lausanne, 1983.
- [9] A.A. Pinkerton, P.-A. Carrupt, P. Vogel, T. Boschi, N.H. Thuy et R. Roulet, Inorg. Chim. Acta, 28, 123 (1978).
- [10] a) P. Vioget, P. Vogel et R. Roulet, Angew. Chem., 94, 454 (1982); Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 21, 430 (1982); b) id., Angew. Chem. Suppl., 1128 (1982); c) P. Vioget, Thèse de doctorat en préparation, Université de Lausanne.
- [11] a) P.T. Perumal et M.V. Bhatt, Indian J. Chem., 20B, 153 (1981); b) id., Tetrahedron Lett., 22, 2605 (1981).
- [12] S. Uemura et S.R. Patil, Chem. Lett., 1743 (1982).
- [13] Articles de revue : R.H. Crabtree, Chemtech, 12, 506 (1982); R. Dagani, Chem. Eng. News, 60(3), 59 (1982).
- [14] a) C.J. Pouchert, The Aldrich Library of Infrared Spectra, 2<sup>e</sup> éd., p. 750, Aldrich Chemical Company, Milwaukee (Wisconsin) 1975; b) id., p. 371.
- [15] A.J. Pearson et C.W. Ong, J. Amer. Chem. Soc., 103, 6686 (1981).
- [16] a) L.M. Haines et E. Singleton, J. Chem. Soc. Dalton. Trans., 1891 (1972); b) R.H. Crabtree, M.F. Mellea, J.M. Mihelcic et J.M. Quirk, J. Amer. Chem. Soc., 104, 107 (1982); c) R.H. Crabtree, P.C. Demou, D. Eden, J.M. Mihelcic, C.A. Parnell, J.M. Quirk et G.E. Morris, ibid., 104, 6994 (1982).
- [17] O. Diels et K. Alder, Ber. Deut. Chem. Ges., 62, 554 (1929).

- [18] J.-L. Métral, Travail de diplôme, EPF Lausanne, 1979.
- [19] F.A.L. Anet, Tetrahedron Lett., 1220 (1962).
- [20] R.B. Woodward et H. Baer, J. Amer. Chem. Soc., 70, 1161 (1948).
- [21] R.K. Crosslands et K.L. Servis, J. Org. Chem., 35, 3195 (1970).
- [22] J.-L. Métral, communication personnelle.
- [23] W.R. Roth, H. Humbert, G. Wegener, G. Erker et H.-D. Exner, Chem. Ber., 108, 1655 (1975).
- [24] T.-T. Nguyễn, C. Delseth, J.-P. Kintzinger, P.-A. Carrupt et P. Vogel, Tetrahedron, 36, 2793 (1980).
- [25] E. Stenhagen, S. Abrahamsson et F.W. McLafferty, Atlas of mass spectral data, vol. 2, p. 823, John Wiley, New York 1969.
- [26] F.A. Bovey, NMR Data Tables for Organic Compounds, vol. I, p. 606, Wiley-Interscience, New York 1967.
- [27] F. Berchier et O. Giordano, communications personnelles, voir aussi [19,20].