

Synthèses Totales d'Oxa-9 anthracyclines

Hahn DUFAT-TRINH VAN, Elisabeth SEGUIN, François TILLEQUIN, Claude MONNERET et Michel KOCH*

Département de Pharmacognosie de l'Université René Descartes, U.A. au C.N.R.S. n° 484, Faculté de Pharmacie, 4 avenue de l'Observatoire, F. 75006 Paris, France. Reçu le 15 juillet 1989

Racemic 7-hydroxy-9-oxa-anthracyclinone (**5a**) has been synthesised in seven steps from quinizarin (**6**) and its resolution achieved after glycosylation with 3,4-di-O-acetyl-2-deoxy-L-fucose. Chiral pool syntheses of (8*S*)-8-hydroxymethyl-9-oxa-anthracyclinone (**5b**) and of (8*S*,10*R*) and (8*S*,10*S*)-8-hydroxymethyl-10-methyl-9-oxa-anthracyclines (**5c** and **5d**) have been achieved using (*R*)-2,3-O-isopropylidene-glyceraldehyde (**12**) and leucoquinizarin (**13**) as starting materials. Glycosylation of aglycones **5b**—**5d** by either 3,4-di-O-acetyl-2-deoxy-L-fucose or various 3-amino-2,3,6-trideoxy-L-hexoses yielded the corresponding anthracyclines. The synthetic glycosides do not show significant cytotoxic activity at a concentration of 1 µg/ml against L 1210 cells.

Keywords 9-oxa-anthracyclinone; 9-oxa-anthracycline; glycoside; chiral pool synthesis

La daunorubicine (**1**) et la doxorubicine (**2**) sont des glycosides antibiotiques antitumoraux largement utilisés dans le traitement de certains cancers chez l'homme.¹⁾ Bien que leur usage soit très répandu, ces substances ne sont pas dénuées d'effets toxiques comme un effet myélosupresseur et surtout une cardiotoxicité cumulutive qui restreint leur usage.²⁾

Afin d'améliorer l'index thérapeutique, de nombreux analogues ont été préparés, soit par modification des produits naturels, soit par hémisynthèse, soit enfin par synthèse totale.¹⁾ Des modifications ont ainsi été apportées au niveau du cycle D comme la suppression du groupe OMe en C-4 qui s'accompagne d'une augmentation de l'activité antitumorale par rapport aux molécules parentes.³⁾ Les modifications au niveau des cycles C (hétéroanthracyclines) ou B (désoxy-11 ou désoxy-6) n'ont jusqu'ici apporté que peu d'améliorations. Ce sont seulement des transformations mineures qui ont été réalisées au niveau du cycle A comme des modifications au niveau de la chaîne latérale. En effet la suppression de l'OH-9 est associée à une diminution de l'activité, sans doute parce que l'intercalation avec l'acide désoxyribonucléique (ADN) fait intervenir cet OH.⁴⁾

Par ailleurs, divers membres de la famille des antibiotiques pyrannonaphtoquinoniques comme la kalafungine (**3**)⁵⁾ (ou son énantiomère, la nanomycine D),⁶⁾ la nanaomycine A⁷⁾ et la crisamycine⁸⁾ possèdent des propriétés antimicrobiennes. Dans une revue parue en 1977, Moore⁹⁾ a postulé pour ce type de composés, une activité antinéoplasique, en tant qu'agents alkylants après bioréduction. En faveur de cette hypothèse il convient de signaler la découverte de la lactoquinomycine A (**4**)¹⁰⁾ qui est un aminoglycoside de la kalafungine et qui possède une activité antitumorale dont le mécanisme d'action n'est cependant pas encore totalement élucidé, bien qu'il ait été fait référence,¹¹⁾ de façon très récente, à la formation de radicaux libres comme dans le cas des anthracyclines.

Il nous a donc¹²⁾ semblé intéressant de préparer des molécules hybrides entre anthracyclines qui pourraient, elles-aussi, agir comme agents¹³⁾ alkylants par l'intermédiaire de méthylènequinones et antibiotiques pyrannonaphtoquinoniques. Il s'agit de glycosides dérivant des aglycones **5a**—**5d**. Par rapport aux anthracyclines naturelles les deux modifications structurales majeures, en C-4 et en C-9, pouvaient produire un effet global positif avec un mécanisme d'action différent des molécules parentes: in-

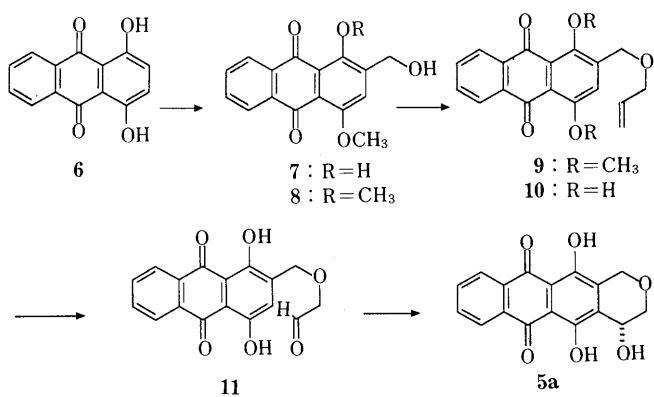
tercalation dans l'ADN moins marquée mais pouvoir alkylant renforcé.

Résumé et Discussion

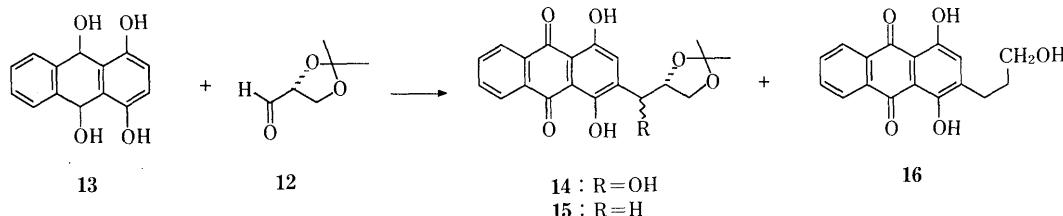
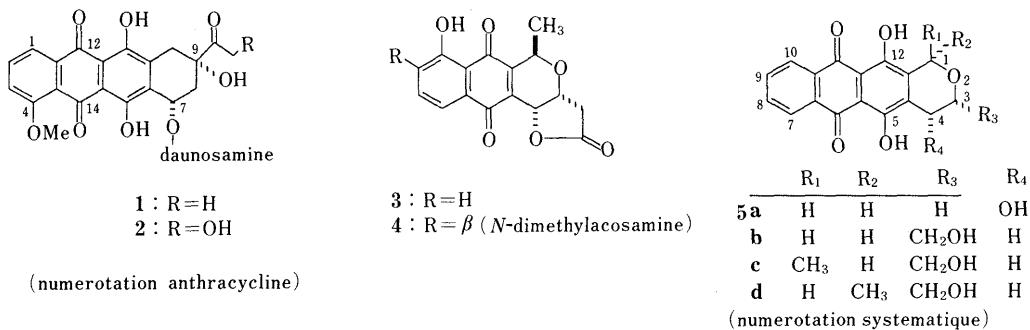
Synthèses d'Aglycones Dans un premier temps, c'est la synthèse du modèle simplifié **5a**, dont le cycle A oxygéné ne comporte qu'un seul carbone asymétrique, qui a été entreprise afin d'obtenir un modèle ne différant des démethoxy-4 daunorubicine et doxorubicine qu'au niveau du C-9.

1) Synthèse de l'Anthracyclinone **5a** La stratégie de la synthèse retenue pour accéder au composé **5a** suit le schéma A + BCD déjà utilisé en série anthracycline,¹⁴⁾ par condensation aldolique d'un aldéhyde précurseur du cycle A, avec la quinizarine apportant les cycles BCD. Les difficultés habituellement rencontrées pour accéder au motif hydroxy-4 isochromane¹⁵⁾ correspondant aux cycles A et B de la molécule nous ont conduits à mettre en jeu, lors de la dernière étape de la synthèse, une réaction de Marschalk intramoléculaire¹⁶⁾ susceptible d'introduire aisément l'hydroxyle secondaire en position 9 (Schéma 1).

L'hydroxy-1 (hydroxyméthyl)-2 méthoxy-4 anthraquinone-9,10 (**7**), obtenue à partir de la quinizarine (**6**) en deux étapes selon le procédé décrit par Krohn,¹⁷⁾ est méthylée pour conduire quantitativement au dérivé **8**. Ce dernier, étherifié par le bromure d'allyle, en milieu fortement alcalin, conduit à l'éther allylique **9**. Après déméthylation de **9** par action du trichlorure d'aluminium anhydre, le composé **10** obtenu, est oxydé en aldéhyde par ozonolyse. L'aldéhyde **11** est enfin cyclisé dans les con-



Schema 1



Schema 2

ditions d'aldolisation de Marschalk à -10°C pour donner quantitativement, l'oxa-9 anthracyclinone **5a**.

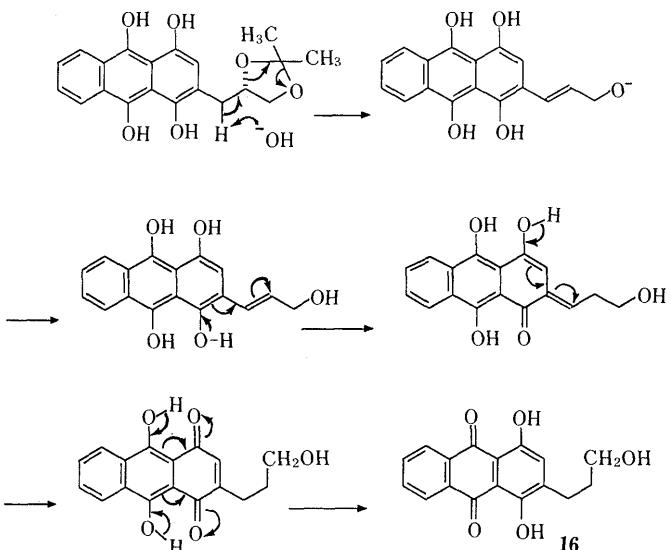
Ces réactions permettent donc d'obtenir l'aglycone **5a** en sept étapes à partir de la quinizarine (**6**) avec un rendement global de 15%. Le composé racémique **5a** obtenu sera résolu après glycosidation (*vide infra*).

2) Synthèse de l'Anthracyclinone 5b Il nous est apparu souhaitable, dans un second temps, d'effectuer la synthèse de composés chiraux de structure **5b**, **5c** et **5d**, afin d'éviter les pertes liées à la séparation des diastéréoisomères après glycosidation. La stéréochimie en C-8 a été choisie par référence à la lactoquinomycine (**4**), modèle de série pyranonaphtoquinonique connu pour son activité antitumorale.¹⁰⁾ Les aglycones qui ont été préparés diffèrent par la présence ou l'absence d'un substituant (méthyle) en position 10.

La stratégie de synthèse qui a été retenue pour accéder aux composés envisagés suit, comme précédemment, un schéma de type A + BCD. Le (*R*)-isopropylidène-2,3 glycéraldéhyde (**12**)¹⁸⁾ a été utilisé comme source de chiralité. Cet aldéhyde, condensé avec la leucoquinizarine (**13**) dans les conditions de la réaction de Marschalk conduit à trois produits de monosubstitution **14**, **15** et **16** (Schéma 2) dont les proportions varient selon la température de la réaction (voir Partie Expérimentale).

Les dérivés **14** et **15** diffèrent par la présence ou l'absence de fonction hydroxyle en position benzylique. Le dérivé **14**, isolé sous forme d'un mélange de diastéréoisomères inseparables par chromatographie sur colonne, résulte de la réaction d'aldolisation tandis que **15**, désoxygéné en position benzylique, résulte d'une réaction de crotonisation. Toutefois il n'a pas été possible d'améliorer le rendement en alkylanthraquinone **15**, seule utilisée dans la suite des réactions, l'élévation de température au delà de 40°C favorisant l'obtention de **16**. La formation du dérivé **16** résulterait de la perte d'une molécule d'acétone selon un mécanisme légèrement plus complexe qui est proposé dans le Schéma 3.

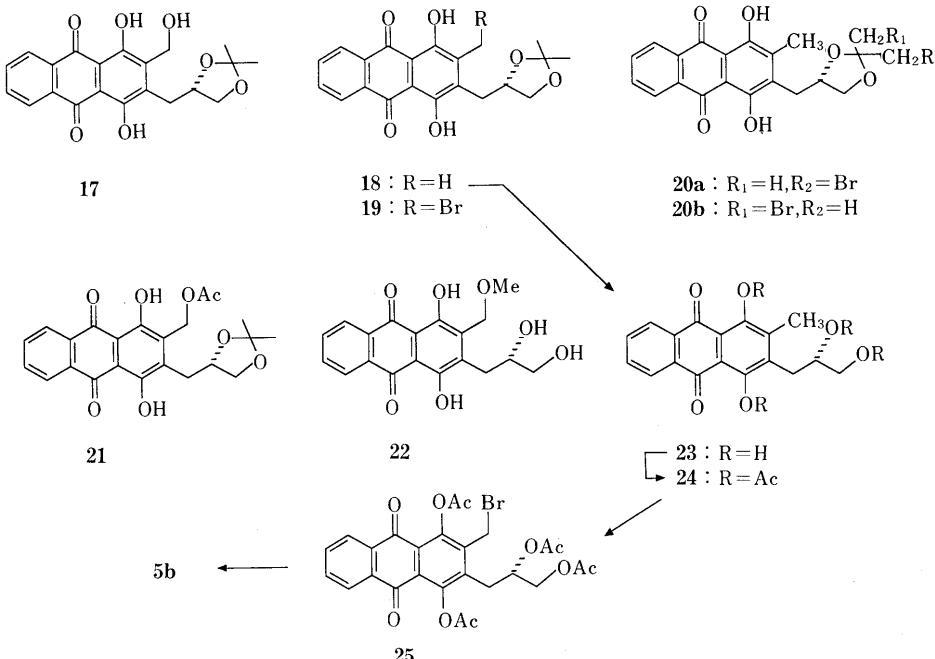
Une seconde alkylation du composé **15** permet d'introduire le futur carbone 10 du cycle A. La condensation de **15** avec le formaldéhyde dans les conditions de la



Schema 3

réaction de Marschalk conduit, à -40°C , au dérivé hydroxyméthylé **17**, tandis que le dérivé méthylé **18** est obtenu à 20°C .

Divers essais d'annulation du cycle A ont été effectués, d'une part à partir de **17**, d'autre part, à partir de **18**. À partir de **17**, les essais de cyclisation directe en milieu acide ou après activation de la fonction alcool primaire par tosylation ou substitution par iodation n'ont conduit qu'à des mélanges complexes. Par contre, le tétracycle a pu être obtenu à partir de **18** (Schéma 4). En effet, la bromation photochimique de **18** par la *N*-bromosuccinimide, conduit au dérivé monobromé **19** (20%) accompagné du mélange (15%) des dérivés **20a**—**20b** monobromés au niveau de l'isopropylidène. Un premier essai de cyclisation du dérivé bromé **19**, réalisé en milieu acide et en présence d'acétate d'argent, a conduit au seul produit d'estérification **21**. En revanche, on obtient un mélange du dérivé attendu **5b** (30%) et du dérivé méthoxylé **22** (40%) lorsque la réaction est réalisée en milieu méthanolique en présence de nitrate d'argent. Finalement le traitement du dérivé **19** par l'acide

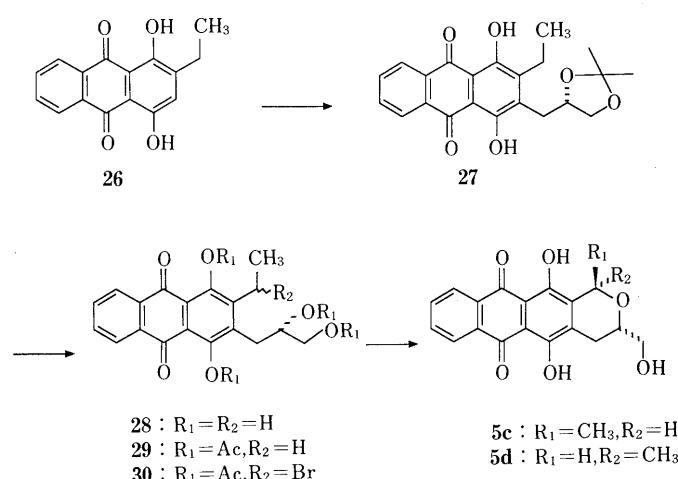


chlorhydrique gazeux dans le méthanol conduit quantitativement à l'aglycone tétracyclique **5b**.

Afin d'éviter, si possible, la formation des dérivés **20a** et **20b**, donc de réaliser une réaction de bromation régiosélective au niveau du groupe méthyle aromatique présent dans **18**, celui-ci a été hydrolysé en diol **23**, puis **23** a été acétylé pour fournir quantitativement **24**. Bien que la technique de bromation précédente ait donné de bons résultats, une amélioration a été apportée en utilisant la dibromo-1,3 diméthyl-5,5 hydantoïne (DDH).¹⁹⁾ En effet, dans ces nouvelles conditions, le composé bromé **25** est obtenu avec 77% de rendement après purification, et la cyclisation de **25**, réalisée comme précédemment par action de HCl gazeux en solution dans le méthanol, fournit quantitativement, **5b**.

L'oxa-9 anthracyclinone **5b** a donc finalement été obtenue avec 75% de rendement, à partir de l'alkylanthrone, **15**.

3) Synthèses des Anthracyclinones 5c et 5d Nous avons tenté d'appliquer le même schéma réactionnel pour la synthèse des analogues méthylés en C-10, **5c** et **5d**, en condensant le synthon **15** avec l'acétaldéhyde. Toutefois, l'encombrement apporté par la chaîne latérale en α impose des conditions d'aldolisation qui entraînent la polymérisation de l'acétaldéhyde. Dans ce cas, c'est donc l'acétaldéhyde qui a d'abord été condensé avec la leucoquinizarine pour fournir l'éthylquinizarine **26**¹⁶⁾ (Schéma 5). L'alkylation par le synthon chiral **12** se fait ensuite dans les conditions de la réaction de Marschalk. La même séquence de réactions que celle décrite pour la préparation de **5b** est utilisée pour accéder à **5c** et **5d**: i, hydrolyse par le méthanol chlorhydrique gazeux; ii, acétylation pyridinée; iii, bromation par action de la DDH; iv, cyclisation en milieu méthanol-HCl. Ces quatre réactions fournissent les diastéréoisomères **5c** et **5d** en quantité équimoléculaire avec un rendement global de 60%. Ces dérivés ont été séparés par chromatographie sur colonne et leur configuration absolue a été déterminée à partir des spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) du ^{13}C



par comparaison avec celui de la nanaomycine A.^{7c)} Le spectre de **5c** présente à 71,8 et 73,3 ppm, des signaux correspondants à 2 CH aliphatiques caractéristiques d'une orientation pseudo-équatoriale des deux substituants. Le spectre de **5d** montre à 65,8 et 68,3 ppm, la présence de signaux correspondants à deux CH aliphatiques caractéristiques d'orientations pseudo-équatoriale et pseudo-axiale des deux substituants. Par ailleurs, le spectre de ^1H -RMN du dérivé **5c** révèle un couplage *trans*-diaxial ($J=2,5$ Hz) entre H-10 et H-7b. Ces données permettent d'attribuer les configurations (*8S,10S*) pour **5c** et (*8S,10R*) pour **5d** (numérotation de type anthracycline).

Les synthèses totales des anthracyclinones **5c** et **5d** ont donc été réalisées avec un rendement global de 9% à partir de la leucoquinizarine (13).

Glycosidation, Synthèse des Oxa-9 anthracyclines Par analogie avec les anthracyclines naturelles ou hémisynthétiques, deux types de sucres ont été utilisés pour la préparation de glycosides dérivés des aglycones **5a**—**5d**: il s'agit soit d'amino-3 tridésoxy-2,3,6-L-hexoses de configuration²⁰⁾ L-

lyxo (type daunosamine) ou L-arabino (type acosamine), soit du désoxy-2 L-fucose.^{21,22)}

Les couplages ont été réalisés selon les procédés habituellement utilisés en série anthracycline: —couplage acido-catalysé de glycals dans le cas de la daunosamine et de l'acosamine,²²⁾ —réaction de Königs-Knorr dans le cas du chloro-1-di-O-acétyl-3,4-désoxy-2 L-fucose (31), lui-même préparé à partir du glycal correspondant.²³⁾

Dans le cas du modèle simplifié, 5a, le couplage avec 31 conduit stéréospécifiquement aux deux épimères en C-7, 32 et 33 (Schéma 6), séparables par chromatographie sur colonne et obtenus avec un rendement global de 96%. La présence des seuls anomères α est indiquée par les spectres de $^1\text{H-RMN}$. En effet, il n'apparaît qu'un seul multiplet étroit à δ 5,40 ppm pour le glycoside 32 et à δ 5,60 ppm pour le glycoside 33, caractéristique de l'orientation équatoriale du proton anomère. La configuration absolue des deux glycosides est établie par comparaison des courbes de dichroïsme circulaire avec celle de la daunorubicine.²⁴⁾ Le composé 32 qui montre une absorption maximale négative à 287 nm comme la daunorubicine présente la configuration 7R alors que 33 qui présente une absorption maximale positive à la même longueur d'onde possède la configuration 7S.

Dans le cas des aglycones 5b—5d le couplage avec 31 ou avec les glycals dérivés de la daunosamine ou de l'acosamine, 34 et 35 permet d'obtenir les glycosides 36—40 (Schéma 7). Il est à noter que dans ces cas, les réactions de glycosylation conduisent à des mélanges d'anomères α et β , vraisemblablement en raison de la mobilité conformatio-

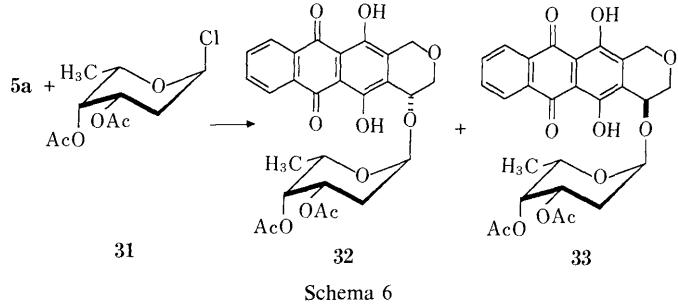


Schéma 6

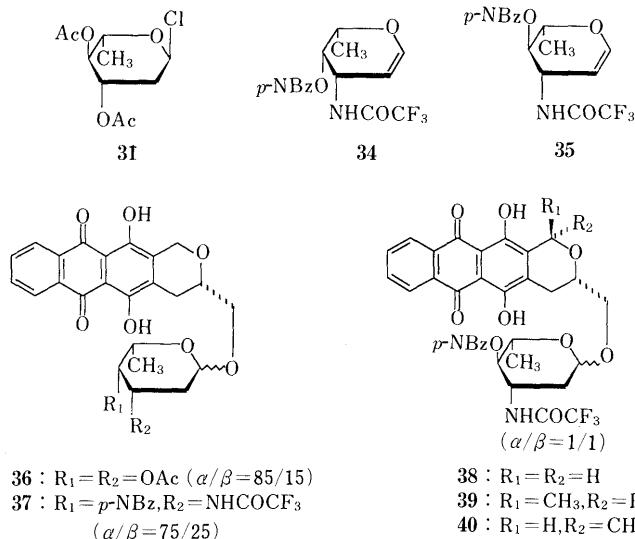


Schéma 7

nelle de la chaîne latérale en position 8. Ces anomères n'ont pu être séparés par chromatographie sur colonne. La pureté optique des aglycones 5b, 5c, et 5d qui n'avait pas été déterminée à chaque étape de leur synthèse a été confirmée après glycosylation. En effet l'examen des spectres de $^1\text{H-RMN}$ des différents glycosides obtenus indique que chacun de ces produits est un simple mélange d'anomères α et β .

La cytotoxicité des nouvelles anthracyclines est mesurée sur des cellules L 1210 en culture par comparaison à la doxorubicine²⁵⁾ utilisée comme témoin. Malheureusement aucune cytotoxicité (mesure des IC₅₀) ne se manifeste jusqu'à une concentration de 1 $\mu\text{g/ml}$ (doxorubicine IC₅₀ à $2 \times 10^{-2} \mu\text{g/ml}$). Ceci rejoint d'ailleurs les résultats observés par L. A. Mitscher *et al.*²⁶⁾ lors de l'évaluation de l'activité antitumorale d'analogues 9-aza de la démethoxy-4 *N*-trifluoroacétyl daunomycine sur la souche leucémique P 388 implantée chez la Souris.

Conclusion

En conclusion, bien que le reste acétyle en C-9 soit important mais non nécessaire pour observer une activité antitumorale,¹¹ et bien que la suppression de l'hydroxyle en C-9 soit également compatible²⁷⁾ avec une activité antitumorale chez la souris, un remplacement bioisostérique du C-9 par un oxygène ou un azote conduit à des dérivés dépourvus d'activité significative.

Partie Expérimentale

Les points de fusion sont déterminés à l'aide d'un microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141 MC. Les spectres des différents composés sont enregistrés sur les appareils suivants: infrarouge (IR), Beckman 4250; $^1\text{H-RMN}$, Bruker WP 80 (80 MHz), HX 270 (270 MHz), AM 400 (400 MHz) ou Caméra 250 (250 MHz); $^{13}\text{C-RMN}$, Bruker AM 400 (100 MHz); spectres de masse (SM), Nermag R 10-10C (IE, IC et DIC), ZAB HF (FAB) ou AEI MS-902 (HR); dichroïsme circulaire (DC), Jouan-Roussel type 4. En RMN, les déplacements chimiques sont exprimés en ppm en utilisant le tétraméthylsilane (TMS) comme étalon interne. Les microanalyses sont effectuées dans le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S., Gif-Sur-Yvette (France). Les chromatographies sont réalisées à l'aide de Silice 60H Merck.

(Hydroxyméthyl)-2 diméthoxy-1,4 anthraquinone-9,10 (8) A une solution d'hydroxy-1 hydroxyméthyl-2 méthoxy-4 anthraquinone-9,10 (7)¹⁷⁾ (1 g, 3,52 mmol) dans l'acétone anhydre (150 ml) sont ajoutés du carbonate de potassium (1,54 g, 11 mmol) et du sulfate de méthyle (1 ml, 11 mmol). Après 48 h de chauffage à reflux, le milieu réactionnel est versé sur de la glace pilée puis abandonné 12 h. Le précipité formé est recueilli, séché puis recristallisé dans CH_2Cl_2 -MeOH (1:1) pour fournir 8 (0,98 g, 93%), pf 180 °C. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3490, 1660, 1590. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ : 3,77; 3,94 (2 \times 3H, 2s, 2OMe); 4,71 (2H, s, 2H-1'); 7,64 (1H, s, H-3); 7,84 (2H, m, H-6, H-7); 8,04 (2H, m, H-5, H-8). SM-IE m/z (%): 298 (M⁺, 100), 283 (43). SM-HR: tr., 298,083; calc. pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (M⁺) = 298,084.

Allyloxyméthyl-2 diméthoxy-1,4 anthraquinone-9,10 (9) A une solution de 8 (1 g, 3,35 mmol) dans du diméthylformamide (DMF) anhydre (10 ml), est ajouté de l'hydrure de sodium (0,12 g, 5 mmol). Après 15 min d'agitation, du bromure d'allyle (1,45 ml, 16,8 mmol) est ajouté au milieu, l'agitation est maintenue 1 h 30 à 20 °C. Après dilution à l'eau le milieu réactionnel est extrait par CH_2Cl_2 . La phase organique, lavée à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 puis évaporée à sec fournit, après chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2) le composé 9 (0,87 g, 77%), pf 174 °C (CH_2Cl_2 -MeOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1660, 1590. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ : 3,90; 4,04 (2 \times 3H, 2s, 2OMe); 4,17 (2H, d, $J=6$ Hz, 2H-3'); 4,73 (2H, s, 2H-1'); 5,28 (1H, dd, $J=11$; 2 Hz, H-5'a); 5,33 (1H, dd, $J=18$; 2 Hz, H-5'b); 6,02 (1H, ddt, $J=18$; 11; 6 Hz, H-4); 7,57 (1H, s, H-3); 7,73 (2H, m, H-6, H-7); 8,19 (2H, m, H-5, H-8). SM-IE m/z (%): 338 (M⁺, 83); 297 (54), 267 (100). SM-HR: tr. 338,114; calc. pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (M⁺) = 338,115.

Allyloxyméthyl-2 dihydroxy-1,4 anthraquinone-9,10 (10) A une solution de 9 (1 g, 2,96 mmol) dans du CH_2Cl_2 anhydre (500 ml) est ajouté du chlorure d'aluminium anhydre (5 g, 37,6 mmol). Le milieu est agité 10 min

à 20 °C, puis additionné d'une solution aqueuse de NaOH N (350 ml). Après agitation pendant 10 min, le milieu est acidifié par HCl N puis extrait par CH₂Cl₂. La phase organique, lavée à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ puis évaporée à sec, fournit, après chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂) le composé **10** (0,4 g, 44%), pf 128—129 °C (CH₂Cl₂—MeOH). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1620, 1585. ¹H-RMN [270 MHz, CDCl₃] δ: 4,18 (2H, m, 2H-3'); 4,70 (2H, s, 2H-1'); 5,37 (2H, m, 2H-5'); 6,00 (1H, m, H-4'); 7,53 (1H, s, H-3); 7,84 (2H, m, H-6, H-7); 8,35 (2H, m, H-5, H-8); 12,96; 13,26 (2 × 1H, 2s éch D₂O, OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 310 (M⁺, 7), 269 (8), 254 (100). SM-HR: tr. 310,083; calc. pour C₁₈H₁₄O₅ (M⁺)=310,084.

Dihydroxy-1,4 dioxo-9,10 dihydro-9,10 anthrylométhoxy-2 éthanal

(**11**) Un courant d'ozone est mis à barboter dans une solution de **10** (1 g, 3,23 mmol) dans du CH₂Cl₂ (150 ml) à -78 °C pendant 15 min. Après avoir purgé la solution par N₂, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu repris par MeOH (200 ml) à -10 °C, est additionné de sulfure de méthyle (50 ml), abandonné 6 h à 20 °C puis évaporé. Le composé **11** est isolé par cristallisation dans CH₂Cl₂—MeOH (0,88 g, 87%). pf 172 °C. IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1740, 1630, 1585. ¹H-RMN [270 MHz, CDCl₃] δ: 4,22 (2H, s, 2H-3'); 4,70 (2H, s, 2H-1'); 7,40 (1H, s, H-3); 7,74 (2H, m, H-6, H-7); 8,23 (2H, m, H-5, H-8); 9,75 (1H, s, H-4'); 12,78; 13,11 (2 × 1H, 2s éch. D₂O, OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 312 (M⁺, 17), 254 (100). SM-HR: tr. 312,063; calc. pour C₁₇H₁₂O₆ (M⁺)=312,063.

(±)-Trihydroxy-4,5,12 tétrahydro-3,4,6,11 1H-antha[2,3-c] pyranedione-6,11 (**5a**) A une solution de **11** (1 g, 3,21 mmol) dans de la potasse méthanolique 0,3 N (100 ml) refroidie à -10 °C, est ajouté sous argon de l'hydrosulfite de sodium (0,56 g, 3,21 mmol). Après agitation (1 h) puis oxydation par barbotage d'air (30 min), le milieu réactionnel est acidifié à pH=1 par HCl N, puis extrait par CH₂Cl₂. Après séchage sur Na₂SO₄ et évaporation à siccité, on obtient **5a** (0,95 g, 95%). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3460, 1625, 1590, 1140. ¹H-RMN [270 MHz, (CD₃)₂SO] δ: 3,68 (1H, dd, J=11; 1,5 Hz, H-3a); 4,00 (1H, d, J=11 Hz, H-3b); 4,52 (1H, d, J=17 Hz, H-1a); 4,63 (1H, d, J=6 Hz, éch. D₂O, OH-4); 4,88 (1H, d, J=17 Hz, H-1b); 5,50 (1H, dd, J=6; 1,5 Hz, H-4); 7,97 (2H, m, H-8, H-9); 8,25 (2H, m, H-7, H-10); 12,99; 13,09 (2 × 1H, 2s éch. D₂O, OH-5, OH-12). SM-IE m/z (%): 312 (M⁺, 77); 294 (52), 282 (45), 266 (47), 254 (100). SM-HR: tr. 312,062; calc. pour C₁₇H₁₂O₆ (M⁺)=312,063.

Condensation de la Leucoquinizarine (13) avec le (R)-Isopropylidène-2,3 glycéraldéhyde (12) A une solution de **13** (10 g, 41,3 mmol) dans de la potasse méthanolique 0,3 N (1000 ml) est ajouté sous argon de l'hydrosulfite de sodium (8,62 g, 49,5 mmol). Après agitation (15 min), le mélange amené à température désirée, est additionné de **12** (8,0 g, 62 mmol). L'agitation sous argon est maintenue (12 h) à température constante. Après oxydation par barbotage d'air (30 min) et acidification par HCl N à pH=4, le milieu est versé sur de la glace pilée. Le précipité recueilli et séché est chromatographié sur colonne (CH₂Cl₂) pour fournir **6**, **14**, **15**, et **16** dont les proportions varient selon la température de réaction (Tableau I).

TABLEAU I.

T (°C)	Produits (%)			
	6	14	15	16
0	100	0	0	0
20	33	37	22	4
40	Traces	7	46	24
60	Traces	8	28	62

[Diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-4] hydroxyméthyl]-2 dihydroxy-1,4 anthraquinone-9,10 (Mélange de Diastéréoisomères) (**14**) IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430, 1625, 1590. ¹H-RMN [400 MHz, C₆D₆] δ: 1,18/1,23; 1,33/1,35 (2 × 3H, 4s, CMe₂); 2,48/2,55 (1H, 2d éch. D₂O, OH-1'); 3,63/3,72 (1H, 2dd, H-3'a); 3,90/3,93 (1H, 2dd, H-3'b); 4,30/4,54 (1H, 2m, H-2'); 5,00/5,11 (1H, dd/t, H-1'); 6,97 (2H, m, H-6, H-7); 7,55/7,59 (1H, s, H-3); 8,02 (2H, m, H-5, H-8); 13,09/13,12; 13,54 (2 × 1H, 2s éch. D₂O, OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 370 (M⁺, 15), 270 (89), 101 (100). SM-HR: tr. 370,105; calc. pour C₂₀H₁₈O₇ (M⁺)=370,105.

(-)-(S)[(Diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-4) méthyl]-2 dihydroxy-1,4 anthraquinone-9,10 (**15**) pf 151—152 °C (CH₂Cl₂—MeOH, 1:1). [α]_D²⁰ -40° (c=0,85, CHCl₃). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1630, 1590, 1380, 1370. ¹H-RMN [400 MHz, C₆D₆] δ: 1,24; 1,37 (2 × 3H, 2s, CMe₂); 2,67 (1H, dd, J=14; 7 Hz, H-1'a); 2,73 (1H, dd, J=14; 5 Hz, H-1'b); 3,40 (1H, dd, J=8; 6 Hz, H-3'a); 3,73 (1H, dd, J=8; 6 Hz, H-3'b); 4,25 (1H, m, H-2'); 6,96 (2H, m,

H-6, H-7); 7,12 (1H, s, H-3); 8,03 (2H, m, H-5, H-8); 13,16; 13,56 (2 × 1H, 2s éch. D₂O, OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 354 (M⁺, 17), 296 (60), 254 (36), 101 (100). SM-HR: tr. 354,111; calc. pour C₂₀H₁₈O₆ (M⁺)=354,110.

Dihydroxy-1,4 (hydroxy-3 propyl)-2 anthraquinone-9,10 (**16**) pf 145 °C (CHCl₃—MeOH, 1:1). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430, 1625, 1585. ¹H-RMN [400 MHz, CDCl₃] δ: 1,62 (1H, sl éch. D₂O; OH-3'); 1,95 (2H, m, CH₂-2'); 2,85 (2H, m, CH₂-1'); 3,70 (2H, m, CH₂-3'); 7,17 (1H, s, H-3); 7,80 (2H, m, H-6, H-7); 8,34 (2H, m, H-5, H-8); 12,87; 13,23 (2 × 1H, 2s éch. D₂O, OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 298 (M⁺, 57), 280 (84), 254 (100). SM-HR: tr. 298,082; calc. pour C₁₇H₁₄O₅ (M⁺)=298,084.

(-)-[Diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-4(S) méthyl]-2 dihydroxy-1,4 hydroxyméthyl-3 anthraquinone-9,10 (**17**) A une solution de **15** (1 g, 2,82 mmol) dans de la potasse méthanolique 0,3 N (100 ml) est ajouté sous argon de l'hydrosulfite de sodium (0,59 g, 3,39 mmol). Après agitation (15 min), le mélange est refroidi à -40 °C puis additionné de solution aqueuse de formaldéhyde à 30% (1,4 ml, 14,1 mmol). L'agitation sous argon à -40 °C est maintenue pendant 4 h. Après oxydation par barbotage d'air et acidification à pH=4 par HCl N, le milieu est versé sur de la glace pilée. Le précipité recueilli et séché est chromatographié sur colonne de silice (CH₂Cl₂) pour fournir **17** (0,73 g, 67%). pf 134 °C (CH₂Cl₂—MeOH, 1:1). [α]_D²⁰ -79° (c=0,1, CH₂Cl₂). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430, 1620, 1585, 1380, 1365. ¹H-RMN [80 MHz, CDCl₃] δ: 1,40; 1,55 (2 × 3H, 2s, CMe₂); 2,90 (1H, dd, J=13; 8 Hz, H-1'a); 3,27 (1H, dd, J=13; 3 Hz, H-1'b); 3,27 (1H, sl éch. D₂O, OH-1'); 3,67 (2H, t, J=8 Hz, CH₂-3'); 4,17 (1H, m, H-2'); 4,55; 4,87 (2 × 1H, 2d, J=12 Hz, CH₂-1'); 7,67 (2H, m, H-6, H-7); 8,12 (2H, m, H-5, H-8); 13,35; 13,37 (2 × 1H, 2s éch. D₂O, OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 384 (M⁺, 7), 366 (2), 308 (21), 266 (44), 101 (100). SM-HR: tr. 384,120; calc. pour C₂₁H₂₀O₇ (M⁺)=384,121.

(-)-[Diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-4(S) méthyl]-2 dihydroxy-1,4 méthyl-3 anthraquinone-9,10 (**18**) Synthétisée selon le procédé décrit pour **17**, mais à 20 °C pendant 1 h (0,98 g, 95%). pf 149 °C (CH₂Cl₂—MeOH, 1:1). [α]_D²⁰ -122° (c=0,05, CH₂Cl₂). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1630, 1590, 1380, 1370. ¹H-RMN [80 MHz, C₆D₆] δ: 1,28; 1,38 (2 × 3H, 2s, CMe₂); 2,30 (3H, s, CH₃-1'); 2,87 (2H, m, CH₂-1'); 3,58 (1H, t, J=7 Hz, H-3'a); 3,88 (1H, dd, J=7; 6 Hz, H-3'b); 4,40 (1H, m, H-2'); 7,05 (2H, m, H-6, H-7); 8,03 (2H, m, H-5, H-8); 13,84; 13,93 (2 × 1H, 2s éch. D₂O, OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 368 (M⁺, 11), 353 (14), 310 (63), 268 (40), 101 (100). Anal: tr. C: 68,42; H: 5,49; O: 26,07; calc. pour C₂₁H₂₀O₆: C: 68,47; H: 5,47; O: 26,06.

(-)-Bromométhyl-2 [(diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-4(S) méthyl]-3 dihydroxy-1,4 anthraquinone-9,10 (**19**) A une solution de **18** (1 g, 2,72 mmol) dans CCl₄ (50 ml) est ajoutée de la N-bromosuccinimide (0,58 g, 3,26 mmol). Après 2 h d'irradiation dans un réacteur photochimique en présence de 2,2'-azobis (méthyl-2 propionitrile), le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (CH₂Cl₂) et fournit successivement **19** (0,24 g, 20%), puis un mélange inséparable de **20a** et **20b** (0,18 g, 15%). **19**, pf 105 °C (Et₂O). [α]_D²⁰ -106° (c=0,1, CH₂Cl₂). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1630, 1590, 1385, 1370. ¹H-RMN [250 MHz, CDCl₃] δ: 1,28; 1,40 (2 × 3H, 2s, CMe₂); 2,88 (1H, dd, J=14; 8 Hz, H-1'a); 3,32 (1H, dd, J=14; 4 Hz, H-1'b); 3,76; 4,20 (2 × 1H, 2dd, J=8; 7 Hz, CH₂-3'); 4,48 (1H, m, H-2'); 4,92; 5,04 (2 × 1H, 2d, J=11 Hz, CH₂-1'); 7,92 (2H, m, H-6, H-7); 8,40 (2H, m, H-5, H-8); 13,52; 13,68 (2 × 1H, 2s éch. D₂O, OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 448 (M⁺, 22), 446 (M⁺, 23), 353 (34), 309 (100), 268 (23), 267 (17). SM-HR: tr. 448,031; 446,033; calc. pour C₂₁H₁₆BrO₆ (M⁺)=448,034; 446,036.

Acétate de (-)-[(diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-4(S) méthyl]-3 dihydroxy-1,4 dioxo-9,10 anthryl-2] méthyle (**21**) Une solution de **19** (0,1 g, 0,22 mmol) et d'acétate d'argent (0,11 g, 0,67 mmol) dans AcOH (2 ml) est agitée 5 h à 20 °C. Après extraction par CH₂Cl₂ et chromatographie sur colonne de silice (CH₂Cl₂) on obtient **21** (0,04 g, 42%). pf 144 °C (CH₂Cl₂—MeOH, 1:1). [α]_D²⁰ -92° (c=0,05, CH₂Cl₂). IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 1735, 1625, 1585. ¹H-RMN [80 MHz, CDCl₃] δ: 1,30; 1,42 (2 × 3H, 2s, CMe₂); 2,06 (3H, s, OAc); 3,15 (2H, m, CH₂-1'); 3,65; 4,07 (2 × 1H, 2dd, J=8; 6 Hz, CH₂-3'); 4,37 (1H, m, H-2'); 5,32 (2H, s, CH₂-1'); 7,76 (2H, m, H-6, H-7); 8,15 (2H, m, H-5, H-8); 13,60; 13,82 (2 × 1H, 2s éch. D₂O, OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 426 (M⁺, 6), 368 (21), 310 (65), 308 (73), 280 (55), 268 (37), 266 (46), 101 (100). SM-HR: tr. 426,131; calc. pour C₂₃H₂₂O₈ (M⁺)=426,131.

Cyclisation de **19** par le Nitrate d'Argent en Milieu Acidé A une solution méthanolique d'HNO₃ N (10 ml) sont ajoutés **19** (0,1 g, 0,22 mmol) et AgNO₃ (0,11 g, 0,67 mmol). Le milieu est agité 5 h à 20 °C puis extrait par CH₂Cl₂. Le résidu chromatographié sur colonne de silice (CH₂Cl₂) fournit successivement **5b** (0,022 g, 30%) et **22** (0,32 g, 40%).

(-)-(3S)-Dihydroxy-5,12 hydroxyméthyl-3 tétrahydro-3,4,6,11 1H-antha[2,3-c]pyrannédione-6,11 (**5b**) pf 190 °C (CH₂Cl₂—Et₂O, 1:1). [α]_D²⁰

-139° ($c=0,04$, CHCl_3). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 1630, 1590, 1130. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ : 2,53 (1H, sl éch. D_2O , OH-1'); 2,89 (1H, dd, $J=14$; 8 Hz, H-4a); 3,18 (1H, dd, $J=14$; 5 Hz, H-4b); 3,60 (1H, dd, $J=11$; 6 Hz, H-1'a); 3,78 (1H, dd, $J=11$; 4 Hz, H-1'b); 4,13 (1H, m, H-3); 4,87; 4,93 (2 \times 1H, 2d, $J=10$ Hz, CH_2 -1'); 7,84 (2H, m, H-8, H-9); 8,37 (2H, m, H-7, H-10); 13,62; 13,67 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12). SM-IE m/z (%): 326 (M^+ , 57), 295 (19), 279 (20), 268 (100), 267 (61), 266 (62), 254 (20), 239 (43). SM-HR: tr. 326,079; calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_6$ (M^+) = 326,079.

(-)-(S)-(Dihydroxy-2,3 propyl)-2 dihydroxy-1,4 méthoxyméthyl-3 anthraquinone-9,10 (22) pf 205 °C (CH_2Cl_2 -MeOH, 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ -131° ($c=0,04$, MeOH). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 1630, 1590. $^1\text{H-RMN}$ [250 MHz, CDCl_3] δ : 2,44 (1H, sl éch. D_2O , OH); 2,98 (1H, dd, $J=14$; 8,5 Hz, H-1'a); 3,24 (1H, dd, $J=14$; 4 Hz, H-1'b); 3,56 (3H, s, OMe); 3,60 (1H, sl éch. D_2O , OH); 3,76 (2H, m, CH_2 -3'); 4,14 (1H, m, H-2'); 4,56; 4,92 (2 \times 1H, 2d, $J=10,5$ Hz, CH_2 -1'); 7,90 (2H, m, H-6, H-7); 8,40 (2H, m, H-5, H-8); 13,64; 13,72 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 358 (M^+ , 4), 326 (22), 295 (12), 266 (100). SM-HR: tr. 358,106; calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_7$ (M^+) = 358,105.

Cyclisation de 19 par l'Acide Chlorhydrique Gazeux dans le Méthanol
Une solution de 19 (0,1 g, 0,22 mmol) dans MeOH saturé d'HCl gazeux (10 ml) est chauffée à reflux 2 h. L'évaporation du solvant fournit 5b (0,07 g, 96%).

(-)-(S)-(Dihydroxy-2,3 propyl)-2 dihydroxy-1,4 méthyl-3 anthraquinone-9,10 (23) Une solution méthanolique d'HCl N (10 ml) est additionnée de 18 (1 g, 27,2 mmol) puis agitée 2 h à 20 °C. L'évaporation du solvant fournit 23 (0,88 g, 99%). pf 174 °C (CH_2Cl_2 -MeOH, 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ -107° ($c=0,015$, MeOH). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3340, 1620, 1585. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ : 2,31 (3H, s, CH_3 -1'); 2,75 (1H, dd, $J=13$; 8 Hz, H-1'a); 2,98 (1H, dd, $J=13$; 5 Hz, H-1'b); 3,45 (2H, m, CH_2 -3'); 4,66 (2H, ml éch. D_2O , OH-2', OH-3'); 4,77 (1H, m, H-2'); 7,95 (2H, m, H-6, H-7); 8,24 (2H, m, H-5, H-8); 13,53; 13,57 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 328 (M^+ , 24), 310 (28), 297 (18), 268 (100). SM-HR: tr. 328,094; calc. pour $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (M^+) = 328,094.

(+)-(S)-Diacétate de (Diacétoxy-2,3 propyl)-2 méthyl-3 dioxo-9,10 dihydro-9,10 anthracènediyle-1,4 (24) Le traitement de 23 (1 g, 3,00 mmol) par Ac_2O (2,9 ml, 28,2 mmol) dans la pyridine (2,9 ml) fournit 24 (1,5 g, 99%). pf 135 °C (CH_2Cl_2 - Et_2O , 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ +33° ($c=0,05$, CHCl_3). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1770, 1740, 1670, 1585. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ : 1,94; 2,05 (2 \times 3H, 2s, 2R-OAc); 2,34 (3H, s, CH_3 -1'); 2,49; 2,51 (2 \times 3H, 2s, 2 Ar-OAc); 3,03 (2H, ml, CH_2 -1'), 4,10; 4,28 (2 \times 1H, 2ml, CH_2 -3'); 5,35 (1H, ml, H-2'); 7,74 (2H, m, H-6, H-7); 8,05 (2H, m, H-5, H-8). SM-IE m/z (%): 454 (8), 412 (67), 292 (100). SM-DIC/NH₃: 514 ($M+\text{NH}_4$)⁺. Anal: tr. C: 62,96; H: 4,92; O: 32,35; calc. pour $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_{10}$: C: 62,90; H: 4,87; O: 32,23.

(S)-Diacétate de Bromométhyl-2 (diacétoxy-2,3 propyl)-3 dioxo-9,10 dihydro-9,10 anthracènediyle-1,4 (25) Une solution de 24 (1 g, 1,7 mmol) et de dibromo-1,3 diméthyl-5,5 hydantoïne (0,43 g, 1,5 mmol) dans CCl_4 (100 ml) est irradiée 2 h dans un réacteur photochimique. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu chromatographié sur colonne de silice (CH_2Cl_2) fournit 25 (0,89 g, 77%). pf 140 °C (CH_2Cl_2 - Et_2O , 1:1). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1780, 1740, 1675, 1585. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ : 2,01; 2,12 (2 \times 3H, 2s, 2 R-OAc); 2,56 (6H, s, 2Ar-OAc); 3,12 (2H, m, CH_2 -1'); 4,33 (1H, m, H-3'a); 4,42 (1H, dd, $J=12$; 4 Hz, H-3'b); 4,62 (2H, sl, CH_2 -1'); 5,33 (1H, m, H-2'); 7,76 (2H, m, H-6, H-7); 8,07 (2H, m, H-5, H-8). SM-IE m/z (%): 534 (11), 532 (11), 492 (62), 490 (62), 351 (54), 291 (100), 266 (36). SM-DIC/NH₃: 594 ($M+\text{NH}_4$)⁺, 592 ($M+\text{NH}_4$)⁺.

(-)-(S)-[Diméthyl-2,2 dioxolanane-1,3 yl-4] méthyl-3 éthyl-3 dihydroxy-1,4 anthraquinone-9,10 (27) A une solution d'éthyl-2 quinizarine (26) (1 g, 3,79 mmol, préparée selon réf 16), dans KOH méthanolique 0,3 N (100 ml) sont ajoutés sous argon de l'hydroxulfite de sodium (0,78 g, 4,48 mmol) puis du (R)-isopropylidène-2,3 glyceraldéhyde (12) (0,73 g, 5,6 mmol). Après agitation, sous argon 12 h à 40 °C, puis oxydation par barbotage d'air (30 min) et acidification par HCl N à pH = 4, le milieu est versé sur de la glace pilée. Le précipité recueilli est séché, puis chromatographié sur colonne de silice (CH_2Cl_2) pour fournir 27 (0,23 g, 16%). pf 158 °C (CH_2Cl_2 - Et_2O , 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ -50° ($c=0,05$, CH_2Cl_2). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1630, 1590, 1380, 1370. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ : 1,22 (3H, t, $J=7,5$ Hz, CH_3 -2'); 1,33; 1,44 (2 \times 3H, 2s, CMe_2); 2,98 (2H, q, $J=7,5$ Hz, CH_2 -1'); 3,06 (1H, dd, $J=13,5$; 7 Hz, H-1'a); 3,20 (1H, dd, $J=13,5$; 5,5 Hz, H-1'b); 3,80 (1H, dd, $J=8,5$; 7,5 Hz, H-3'a); 4,11 (1H, dd, $J=8,5$; 6,5 Hz, H-3'b); 4,47 (1H, m, H-2'); 7,82 (2H, m, H-6, H-7); 8,31 (2H, m, H-5, H-8); 13,27; 13,58 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 382 (M^+ , 12), 367 (14), 324 (64), 268 (40), 101 (100). SM-HR: tr. 382,141; calc. pour $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_6$ (M^+) = 382,141.

(-)-(S)-(Dihydroxy-2,3 propyl)-2 éthyl-3 dihydroxy-1,4 anthraquinone-

9,10 (28) Préparée quantitativement à partir de 27 en 4 h selon le procédé décrit pour la synthèse de 23. 28: pf 196 °C (CH_2Cl_2 -MeOH, 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ -54° ($c=0,05$, CHCl_3). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3340, 1630, 1590. $^1\text{H-RMN}$ [250 MHz, ($\text{CD}_3)_2\text{SO}$] δ : 1,16 (3H, t, $J=7,5$ Hz, CH_3 -2'); 2,76 (1H, dd, $J=13$; 8,5 Hz, H-1'a); 2,88 (2H, q, $J=7,5$ Hz, CH_2 -1'); 3,00 (1H, dd, $J=13$; 4,5 Hz, H-1'b); 3,46 (2H, m, CH_2 -3'); 3,84 (1H, m, H-2'); 4,72 (2H, m éch. D_2O , OH-2', OH-3'); 8,04 (2H, m, H-6, H-7); 8,36 (2H, m, H-5, H-8); 13,72 (2H, s éch. D_2O , OH-1, OH-4). SM-IE m/z (%): 342 (M^+ , 31), 324 (50), 282 (100). SM-HR: tr. 342,110; calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_6$ (M^+) = 342,110.

(S)-Diacétate de (Diacétoxy-2,3 propyl)-2 éthyl-3 dioxo-9,10 dihydro-9,10 anthracènediyle-1,4 (29)

L'acétylation pyridinée de 28 (1 g, 2,92 mmol) selon le procédé décrit pour la préparation de 24, conduit quantitativement à 29. pf 130 °C (MeOH). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 1780, 1740, 1680, 1585. $^1\text{H-RMN}$ [400 MHz, CDCl_3] δ : 1,19 (3H, t, $J=7$ Hz, CH_3 -2'); 1,98; 2,08 (2 \times 3H, 2s, 2 R-OAc); 2,51; 2,56 (2 \times 3H, 2s, 2Ar-OAc); 2,90 (2H, m, CH_2 -1'); 3,07 (2H, m, CH_2 -1'); 4,17 (2H, m, CH_2 -3'); 5,35 (1H, m, H-2'); 7,69 (2H, m, H-6, H-7); 8,10 (2H, m, H-5, H-8). SM-IE m/z (%): 468 (11), 426 (86), 366 (12), 306 (100). SM-DIC/NH₃: 528 ($M+\text{NH}_4$)⁺.

Bromation Photochimique de 29 La bromation photochimique de 29 (1 g, 1,96 mmol) selon le procédé décrit pour la préparation de 25 conduit en 1 h à 30 (0,62 g, 54%) obtenu sous forme d'un mélange équimoléculaire ($^1\text{H-RMN}$) de diastéréoisomères en 2'' inséparables.

Cyclisation de 30 Une solution de 30 (1 g, 1,7 mmol) dans MeOH (100 ml) saturé d'HCl gazeux est chauffée 3 h 30 à reflux. L'évaporation du solvant suivie d'une chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2) conduit à 5c (0,17 g, 30%) et 5d (0,17 g, 30%).

(-)-(1S,3S)-Dihydroxy-5,12 hydroxyméthyl-3 méthyl-1 tétrahydro-3,4,6,11 1H-anthra[2,3-c]pyrannedione-6,11 (5c) pf 200 °C (CH_2Cl_2 - Et_2O , 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ -113° ($c=0,06$, CHCl_3). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3420, 1620, 1580, 1120. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ : 1,58 (3H, d, $J=6$ Hz, CH_3 -1); 2,15 (1H, sl éch. D_2O , CH_2OH -3); 2,60 (1H, ddd, $J=17$; 10; 2,5 Hz, H-4a); 2,91 (1H, dd, $J=17$; 2 Hz, H-4b); 3,73 (2H, m, CH_2OH -3); 3,87 (1H, m, H-3); 5,13 (1H, qd, $J=6$; 2,5 Hz, H-1); 7,82 (2H, m, H-8, H-9); 8,35 (2H, m, H-7, H-10); 15,98; 16,42 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12). $^{13}\text{C-RMN}$ [50 MHz, CDCl_3 , spin écho] zone aliphatique δ : 21,9 (CH_3 -1); 25,7 (CH_2 -4); 66,6 (CH_2OH -3); 71,8 (CH-3); 73,3 (CH-1). SM-IE m/z (%): 340 (M^+ , 72), 325 (32), 309 (100), 307 (54), 281 (97), 279 (62). SM-HR: tr. 340,095; calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (M^+) = 340,095.

(+)-(1R,3S)-Dihydroxy-5,12 hydroxyméthyl-3 méthyl-1 tétrahydro-3,4,6,11 1H-anthra[2,3-c]pyrannedione-6,11 (5d) pf 238 °C (CH_2Cl_2 - Et_2O , 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ +20° ($c=0,06$, CHCl_3). IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3400, 1625, 1590, 1120. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ : 1,64 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3 -1); 2,11 (1H, sl éch. D_2O , CH_2OH -3); 2,60 (1H, dd, $J=18$; 11 Hz, H-4a); 2,87 (1H, dd, $J=18$; 4 Hz, H-4b); 3,71 (1H, dd, $J=11$; 7 Hz, CH_2 (a)OH-3); 3,87 (1H, dd, $J=11$; 2 Hz, CH_2 (b)OH-3); 4,11 (1H, m, H-3); 5,27 (1H, q, $J=7$ Hz, CH-1); 7,82 (2H, m, H-8, H-9); 8,35 (2H, m, H-7, H-10); 16,07; 16,20 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12). $^{13}\text{C-RMN}$ [50 MHz, CDCl_3 , spin écho] zone aliphatique δ : 19,2 (CH_3 -1); 24,6 (CH_2 -4); 65,8 (CH-3); 66,9 (CH_2OH -3); 68,3 (CH-1). SM-IE m/z (%): 340 (M^+ , 80), 325 (23), 309 (100), 307 (36), 281 (84), 279 (50). SM-HR: tr. 340,095; calc. pour $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_6$ (M^+) = 340,095.

Glycosidation de 5a par le Chloro-1 di-O-acétyl-3,4 désoxy-2 L-fucose

(31) Une solution de 31 (0,2 g, 0,8 mmol) dans 50 ml d'un mélange de $\text{C}_6\text{H}_5\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1), est additionnée de 5a (0,1 g, 0,32 mmol) d'oxyde jaune de Hg (0,97 g, 4,5 mmol), de Hg Br₂ (0,29 g, 0,80 mmol) et de tamis moléculaire 4 Å (1,2 g). Le mélange agité pendant 1 h à 20 °C conduit, après chromatographie sur colonne de silice (CH_2Cl_2) aux glycosides 32 (0,08 g, 48%) et 33 (0,08 g, 48%).

(+)-(4R)-O-(Di-O-acétyl-3,4 didésoxy-2,6 α -L-lyxohexopyranosyl)-4 trihydroxy-4,5,12 tétrahydro-3,4,6,11 1H-anthra[2,3-c]pyrannedione-6,11 (32) pf 228 °C (CH_2Cl_2 -MeOH, 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ +77° ($c=0,05$, CHCl_3). DC ($c=0,02$, MeOH) [θ] (nm): -1,57 10⁴ (287), maximum négatif. IR ν_{\max}^{KBr} cm^{-1} : 3440, 1750, 1630, 1590, 1130. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ : 1,19 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3 -6'); 1,91 (1H, m, H-2'a); 1,93 (3H, s, OAc); 2,05 (1H, m, H-2'b); 2,11 (3H, s, OAc); 3,75 (1H, dd, $J=12$; 1 Hz, H-3a); 4,24 (1H, d, $J=12$ Hz, H-3b); 4,33 (1H, qd, $J=7$; 1 Hz, H-5'); 4,62 (1H, d, $J=18$ Hz, H-10a); 4,75 (1H, m étroit, H-4'); 5,09 (1H, d, $J=18$ Hz, H-1b); 5,26 (2H, m, H-4, H-3'); 5,60 (1H, d, $J=2$ Hz, H-1'); 7,84 (2H, m, H-8, H-9); 8,24 (2H, m, H-7, H-10); 13,10; 13,45 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12). SM-DIC/NH₃: 544 ($M+\text{NH}_4$)⁺, 526 (M^+), 232, 215, 155.

(-)-(4S)-O-(Di-O-acétyl-3,4 didésoxy-2,6 α -L-lyxo-hexopyranosyl)-4 trihydroxy-4,5,12 tétrahydro-3,4,6,11 1H-anthra[2,3-c]pyrannedione-6,11 (33) pf 230 °C (CH_2Cl_2 -MeOH, 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ -245° ($c=0,05$, CHCl_3). DC ($c=0,02$, MeOH) [θ] (nm): +1,25 10⁴ (287), maximum positif. IR ν_{\max}^{KBr}

cm^{-1} : 3340, 1750, 1630, 1595, 1130. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ : 1,20 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3 -6'); 1,89 (1H, m, H-2'a); 1,93 (3H, s, OAc); 2,11 (1H, m, H-2'b); 2,16 (3H, s, OAc); 3,57 (1H, dd, $J=13$; 1 Hz, H-3a); 4,44 (1H, d, $J=13$ Hz, H-3b); 4,64 (1H, m, H-5'); 4,65 (1H, d, $J=18$ Hz, H-1a); 5,01 (1H, m étroit, H-4'); 5,15 (1H, d, $J=18$ Hz, H-1b); 5,25 (2H, m, H-4, H-3'); 5,40 (1H, d, $J=2$ Hz, H-1'); 7,84 (2H, m, H-8, H-9); 8,35 (2H, m, H-7, H-10); 13,09; 13,57 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12). SM-DIC/NH₃: 544 ($M + \text{NH}_4$)⁺, 526 (M^+), 232, 215, 155.

Diacétate de Didésoxy-2,6 O-((dihydroxy-5,12 dioxo-6,11 tétrahydro-3,4,6,11 1H-antha[2,3-c]pyrannyl-3-(S)) méthyl)-1 L-lyxo-hexopyranose (36) Préparé à partir de **5b** (0,1 g, 0,31 mmol) selon le procédé décrit pour la glycosidation de **5a**. Le composé **36** (0,14 g, 84%) est obtenu sous forme d'un mélange de glycosides α et β ($^1\text{H-RMN}$: 85—15) non séparables par chromatographie. **36**: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3430, 1750, 1630, 1595, 1120. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ —anomère α : 1,11 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3 -6'); 1,92 (2H, m, CH_2 -2'); 2,09; 2,15 (2 \times 3H, 2s, 2OAc); 3,17 (2H, m, CH_2 -4); 3,55; 3,78 (2 \times 1H, 2m, CH_2OR -3); 4,08 (1H, m, H-5'); 4,35 (1H, m, H-3); 4,71 (1H, d, $J=10$ Hz, H-1a); 4,80 (1H, d, $J=10$ Hz, H-1b); 4,93 (1H, m, H-4'); 5,09 (1H, m, H-3'); 5,21 (1H, d, $J=2$ Hz, H-1'); 7,93 (2H, m, H-8, H-9); 8,35 (2H, m, H-7, H-10); 13,51; 13,58 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12).

Nitro-4 benzoate de Tridésoxy-2,3,6 O-((dihydroxy-5,12 dioxo-6,11 tétrahydro-3,4,6,11 1H-antha[2,3-c]pyrannyl-3-(S)) méthyl)-1 trifluoroacétamido-3 L-lyxo-hexopyranose (37) Une solution de **5b** (0,1 g, 0,31 mmol), de tridésoxy-2,3,6 O-p-nitrobenzoyl-4 trifluoroacétamido-3 L-lyxo-hexéne-1 itol (**34**) (0,23 g, 0,62 mmol) et d'acide p-tolène sulfonique anhydre (0,03 g, 0,15 mmol) dans un mélange $\text{C}_6\text{H}_6\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1, 250 ml) est chauffée 2 h à 50 °C puis versée après refroidissement, sur une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . L'extraction par CH_2Cl_2 suivie d'une chromatographie sur colonne de silice ($\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$, 99:1) permet d'obtenir **37** (0,074 g, 35%), sous forme d'un mélange de glycosides α et β ($^1\text{H-RMN}$: 75—25) non séparables. **37**: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 1730, 1700, 1625, 1590, 1525, 1020. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ —anomère α : 1,20 (3H, d, $J=7$ Hz, H-6'); 2,09 (2H, m, CH_2 -2'); 3,14 (2H, m, CH_2 -4); 3,53 (2H, m, CH_2OR -3); 3,91 (1H, m, H-3); 4,27 (1H, m, H-5'); 4,73 (1H, m, H-3'); 4,91; 4,97 (2 \times 1H, 2d, $J=9$ Hz, H-1a, H-1b); 5,38 (1H, m, H-4'); 5,44 (1H, d, $J=2$ Hz, H-1'); 6,40 (1H, d éch. D_2O , $J=7$ Hz, NH-3'); 7,83 (2H, m, H-8, H-9); 8,30 (4H, m, ArH p-nitrobenzoyl); 8,37 (2H, m, H-7, H-10); 13,51; 13,56 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12).

Nitro-4 benzoate de Tridésoxy-2,3,6 O-((dihydroxy-5,12 dioxo-6,11 tétrahydro-3,4,6,11 1H-antha[2,3-c]pyrannyl-3-(S)) méthyl)-1 trifluoroacétamido-3 L-arabino-hexopyranose (38) Préparé à partir de **5b** (0,1 g, 0,31 mmol) et de tridésoxy-2,3,6 O-p-nitrobenzoyl-4 trifluoroacétamido-3 L-arabino-hexéne-1 itol (**35**) selon la technique décrite pour la synthèse de **37**. Le composé **38** (0,056 g, 26%) est obtenu sous forme d'un mélange de glycosides α et β ($^1\text{H-RMN}$: 50—50) non séparables. **38**: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 1730, 1710, 1620, 1585, 1520, 1120. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ —anomère α : 1,30 (3H, d, $J=6,5$ Hz, CH_3 -6'); 1,89 (1H, m, H-2'a); 2,35 (1H, m, H-2'b); 3,24 (1H, m, H-4a); 3,35 (1H, dd, $J=13$; 4,5 Hz, H-4b); 3,71 (1H, dd, $J=10$; 6,5 Hz, CH_2OR -3); 3,97 (1H, dd, $J=10$; 3,5 Hz, CH_2OR -3); 4,24 (1H, m, H-5'); 4,35 (1H, m, H-3); 4,51 (1H, m, H-3'); 4,59; 4,64 (2 \times 1H, 2d, $J=10$ Hz, CH_2 -1); 4,89 (1H, t, $J=9$ Hz, H-4'); 5,22 (1H, m étroit, H-1'); 6,70 (1H, d éch. D_2O , $J=8$ Hz, NH-3'); 7,87 (2H, m, H-8, H-9); 8,22 (4H, m, ArH p-nitrobenzoyl); 8,33 (2H, m, H-7, H-10); 13,49; 13,69 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12). SM-DIC/NH₃: 718 ($M + \text{NH}_4$)⁺, 700 (M^+), 412, 392.

Nitro-4 benzoate de Tridésoxy-2,3,6 O-((dihydroxy-5,12 dioxo-6,11 méthyl-1 tétrahydro-3,4,6,11 1H-antha[2,3-c]pyrannyl-3-(1S,3S)) méthyl)-1 trifluoroacétamido-3 L-arabino-hexopyranose (39) Préparé à partir de **5c** (0,1 g, 0,29 mmol) et de tridésoxy-2,3,6 O-p-nitrobenzoyl-4 trifluoroacétamido-3 L-arabino-hexéne-1 itol (**35**) selon la technique décrite pour la synthèse de **37**. Le composé **39** (0,042 g, 20%) est obtenu sous forme d'un mélange de glycosides α et β ($^1\text{H-RMN}$: 50—50) non séparables. **39**: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3400, 1730, 1705, 1620, 1585, 1525, 1120. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ —anomère α : 1,29 (3H, d, $J=6$ Hz, CH_3 -6'); 1,71 (3H, d, $J=6$ Hz, CH_3 -1); 1,88 (1H, m, H-2'a); 2,42 (1H, m, H-2'b); 2,62 (1H, m, H-4a); 3,02 (1H, dd, $J=17$; 4 Hz, H-4b); 3,80 (3H, m, H-3, CH_2OR -3); 4,27 (1H, m, H-5'); 4,73 (1H, m, H-3'); 4,89 (1H, t, $J=9$ Hz, H-4'); 5,15 (1H, m, H-1); 5,24 (1H, m étroit, H-1'); 6,50 (1H, d, $J=8$ Hz éch. D_2O , NH-3'); 7,84 (2H, m, H-8, H-9); 8,22; 8,33 (2 \times 2H, 2dd, $J=8$; 2 Hz, ArH p-nitrobenzoyl); 8,38 (2H, m, H-7, H-10); 13,42; 13,67 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12). SM-FAB⁺ (thioglycérol): 714 (M^+).

Nitro-4 benzoate de Tridésoxy-2,3,6 O-((dihydroxy-5,12 dioxo-6,11 méthyl-1 tétrahydro-3,4,6,11 1H-antha[2,3-c]pyrannyl-3-(1R,3S)) méthyl)-1 trifluoroacétamido-3 L-arabino-hexopyranose (40) Préparé à

partir de **5d** (0,1 g, 0,29 mmol) et de tridésoxy-2,3,6 O-p-nitrobenzoyl-4 trifluoroacétamido-3 L-arabino hexène-1 itol (**35**) selon la technique décrite pour la synthèse de **37**. Le composé **40** (0,021 g, 10%) est obtenu sous forme d'un mélange de glycosides α et β ($^1\text{H-RMN}$: 50—50) non séparables. **40**: IR $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ cm⁻¹: 3420, 1735, 1705, 1625, 1590, 1525, 1125. $^1\text{H-RMN}$ [270 MHz, CDCl_3] δ —anomère α : 1,27 (3H, d, $J=7$ Hz, CH_3 -6'); 1,67 (3H, d, $J=6$ Hz, CH_3 -1); 1,89 (1H, m, H-2'a); 2,40 (1H, m, H-2'b); 2,64 (1H, m, H-4a); 2,96 (1H, dd, $J=17$; 4,5 Hz, H-4b); 3,73 (2H, m, CH_2OR -3); 3,89 (1H, m, H-3); 4,69 (1H, m, H-3'); 4,84 (1H, t, $J=9$ Hz, H-4'); 5,31 (1H, q, $J=6$ Hz, H-1); 5,44 (1H, m étroit, H-1'); 6,47 (1H, m éch. D_2O , NH-3'); 7,82 (2H, m, H-8, H-9); 8,15 (4H, m, ArH p-nitrobenzoyl); 8,35 (2H, m, H-7, H-10); 13,44; 13,46 (2 \times 1H, 2s éch. D_2O , OH-5, OH-12). SM-FAB⁺ (thioglycérol): 714 (M^+).

Remerciements Nous remercions les Laboratoires Hoechst (Paris) pour le soutien financier qui a permis la réalisation de ce travail.

Références Bibliographiques et Notes

- 1) F. Arcamone, "Doxorubicin Anticancer Antibiotics," Academic Press, New York, 1981.
- 2) a) M. R. Bristow, M. E. Billingham, J. W. Mason et J. R. Daniels, *Cancer Treat. Rep.*, **62**, 873 (1978); b) E. A. Lefrak, J. Pitha et S. Rosenheim, *Cancer Chemother. Rep.*, **6**, 203 (1975).
- 3) F. Arcamone, L. Bernadi et P. Giardino, *Cancer Treat. Rep.*, **60**, 829 (1976).
- 4) G. J. Quigley, A. H.-J. Wang, G. Ughetto, G. van der Marel, J. H. van Boom et A. Rich, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **77**, 7204 (1980).
- 5) a) L. E. Johnson et A. Dietz, *Appl. Microbiol.*, **16**, 1815 (1968); b) M. E. Bergy, *J. Antibiot.*, **21**, 454 (1968); c) H. Hoeksema et W. C. Krueger, *ibid.*, **29**, 704 (1976).
- 6) S. Omura, H. Tanaka, Y. Okada et H. Marumo, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 320.
- 7) a) S. Omura, H. Tanaka, Y. Koyama, R. Oiwa, M. Katagiri, J. Awaya, T. Nagai et T. Hata, *J. Antibiot.*, **27**, 363 (1974); b) H. Tanaka, Y. Koyama, J. Awaya, H. Marumo, R. Oiwa, M. Katagiri, T. Nagai et S. Omura, *ibid.*, **28**, 860 (1975); c) H. Tanaka, Y. Koyama, T. Nagai, H. Marumo et S. Omura, *ibid.*, **28**, 868 (1975).
- 8) D. Ling, L. S. Shield et K. L. Rinehart, Jr., *J. Antibiot.*, **39**, 345 (1986).
- 9) H. W. Moore, *Science*, **197**, 527 (1977).
- 10) a) N. Tanaka, T. Okabe, F. Isono, M. Kashiwagi, K. Nomoto, M. Takahashi, A. Shimazu et T. Nishimura, *J. Antibiot.*, **38**, 1327 (1985); b) T. Okabe, K. Nomoto, H. Funabashi, S. Okuda, H. Suzuki et N. Tanaka, *ibid.*, **38**, 1333 (1985).
- 11) K. Nomoto, T. Okabe, H. Suzuki et N. Tanaka, *J. Antibiot.*, **41**, 1124 (1988).
- 12) Ces travaux ont fait antérieurement l'objet de deux communications préliminaires: a) H. Dufat-Trinh Van, F. Tillequin, C. Monneret et M. Koch, *Heterocycles*, **26**, 341 (1987); b) H. Dufat-Trinh Van, E. Seguin, F. Tillequin et M. Koch, *ibid.*, **26**, 879 (1987).
- 13) J. Fischer, B. R. J. Abdella et K. E. Mc Lane, *Biochemistry*, **24**, 3562 (1985).
- 14) F. Bennani, J.-C. Florent, M. Koch et C. Monneret, *Tetrahedron*, **40**, 4669 (1984).
- 15) M. Yamato, *Yuki Gosei Kagaku Kyokaishi*, **41**, 958 (1983).
- 16) C. Marschalk, F. Koenig et N. Ouroussov, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1936**, 1545.
- 17) K. Krohn et B. Behnke, *Chem. Ber.*, **113**, 2994 (1980).
- 18) J. Jurczak, S. Pikyl et T. Bauer, *Tetrahedron*, **42**, 447 (1986).
- 19) D. Dominguez, R. J. Ardecky et M. P. Cava, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1608 (1983).
- 20) I. F. Pelyvas, C. Monneret et P. Herczegh, "Synthetic Aspects of Aminodeoxysugars of Antibiotics," Springer Verlag, Berlin 1988.
- 21) D. Horton et W. Priebe, *J. Antibiot.*, **36**, 1211 (1983).
- 22) J. Boivin, M. Païs et C. Monneret, *Carbohydr. Res.*, **79**, 193 (1980).
- 23) H. S. El Khadem, D. L. Swartz, J. K. Nelson et L. A. Berry, *Carbohydr. Res.*, **58**, 230 (1977).
- 24) H. Umezawa, Y. Takahashi, M. Kinoshita, H. Naganawa, K. Tatsuta et T. Takeuchi, *J. Antibiot.*, **33**, 1581 (1980).
- 25) H. P. Kraemer et H. H. Sedlacek, *Behring Inst. Mitt.*, **74**, 301 (1984).
- 26) L. A. Mitscher, H. Gill, J. A. Filippi et R. L. Wolgemuth, *J. Med. Chem.*, **29**, 1277 (1986).
- 27) E. Arlandini, A. Vigevani et F. Arcamone, *Farmaco, Ed. Sci.*, **35**, 65 (1980).