

NOUVELLES VOIES D'ACCÈS AUX BENZOPYRANNES—III¹

2H-BENZO(b)PYRANNES (CHROMÈNES-3)

B. BEGASSE et M. LE CORRE*

Laboratoire de Synthèse Organique, Avenue du Général Leclerc, Université de Rennes I, 35042 Rennes, France

(Received in France 15 October 1979)

Abstract—Alkylation of *o*-hydroxybenzyl triphenylphosphonium salts with α -halogenated carbonyl compounds, in presence of base, gives chrom-3 enes.

La découverte^{2,3} de chromènes-3 à forte activité physiologique est probablement à l'origine des nombreux travaux consacrés à ces composés au cours des dernières années.⁴

Les voies d'accès les plus générales,⁵ en dehors des synthèses réalisées par transformation d'autres hétérocycles, font intervenir la transposition d'éthers propargyliques, la condensation sur les phénols d'aldéhydes α -éthyléniques ou la condensation du sel de sodium de l'aldéhyde salicylique sur les sels de vinylphosphium décrite par Schweizer *et al.*¹⁰

Nous proposons une nouvelle méthode rapide et complémentaire des précédentes qui utilise comme produits de départ les sels d'*o*-hydroxybenzyl-triphénylphosphonium **1** et les dérivés α -halogénocarbonylés.

Dans une note récente⁶ nous avons montré que le sel **1** permettait d'accéder aux benzofurannes par action d'un chlorure ou d'un anhydride d'acide en présence de NEt₃; ce sel peut également conduire aux chromènes-3, en une seule opération, par action d'un aldéhyde, d'une cétone ou d'un ester α -halogéné en

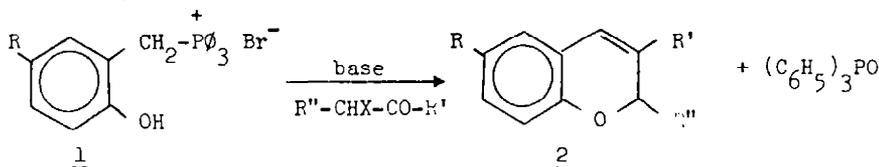


Schéma I.

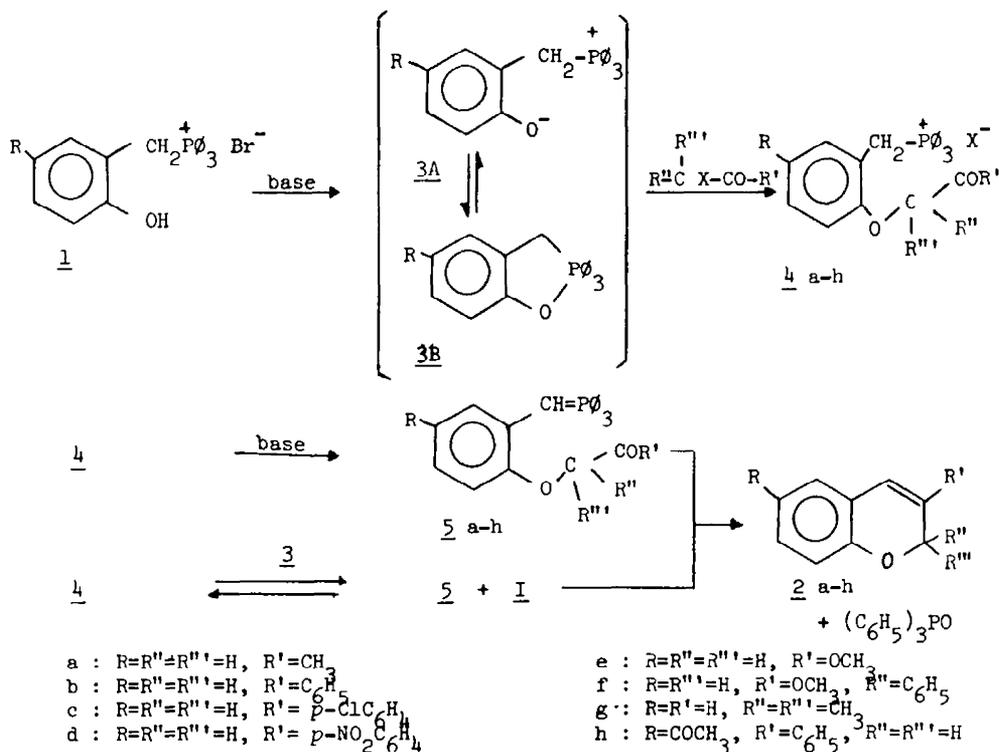


Schéma II

présence d'une base (CH_3ONa ou t-amylate de sodium) (Schéma 1).

Après addition au sel **1**, en suspension dans le toluène, de la quantité équimolaire d'alcoolate de sodium et de dérivé carbonyle α -halogéné, le chromène **2** est obtenu par addition d'une seconde mole d'alcoolate de sodium. Dans le cas d'un aldéhyde α -halogéné, la réaction suit un cours légèrement différent (voir mécanisme) et le chromène est obtenu sans addition d'une seconde mole d'alcoolate.

La formation des chromènes-3 peut s'interpréter, quelle que soit la nature du dérivé α -halogéno-carbonyle mis en jeu, par le schéma II.

On constate en effet qu'à l'issue du second stade, c'est-à-dire après addition d'une mole d'alcoolate de sodium et d'une mole de dérivé halogéné, il se forme (a) pour les esters α -halogénés ou l' α -bromacétophène, le sel **4** pratiquement pur; (b) pour la chloracétone ou la *p*-nitro α -bromacétophène, le sel **4** accompagné de chromène **2a** ou **2d** (voir Tableau 1) et de $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$; ou (c) pour l' α -bromoisobutyraldéhyde, le chromène **2g** et $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$ sans aucune trace de sel **4**.

L'ensemble de ces résultats peut être interprété en faisant intervenir la réactivité plus ou moins grande du groupement carbonyle mis en jeu. Dans le cas d'un aldéhyde, la cyclisation de l'ylure **5** est une réaction rapide et en raison de l'existence d'un équilibre:



Le sel **4** est transformé au fur et à mesure de sa formation en ylure **5** qui se cyclise en chromène à la suite d'une réaction de Wittig.

Une mole de sel **1** traitée par une mole d'alcoolate et une mole de dérivé halogéné, conduit donc à une demi-mole de chromène et de $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$, accompagnés d'une demi-mole des produits de départ (aldéhyde α -halogéné et sel **1**).

Au contraire dans le cas d'un halogéno-ester ou d'une halogénocétone peu réactive ($\text{R}'=\text{C}_6\text{H}_5$, *p*- ClC_6H_5), la cyclisation de l'ylure **5**, plus lente, ne provoque plus de déplacement de l'équilibre de transyluration et la réaction s'arrête au sel **4**.

Enfin dans le cas d'un dérivé carbonyle de réactivité intermédiaire ($\text{R}'=\text{CH}_3$, *p*- $\text{NO}_2\text{C}_6\text{H}_4$), seule une partie de sel **4** est transformée en chromène, les vitesses de cyclisation et d'alkylation devenant probablement voisines. Ce mécanisme a été confirmé par l'étude des intermédiaires **3** et **4**.

L'action d'une mole de MeONa sur le sel **1** ($\text{R}=\text{COCH}_3$) en suspension dans le toluène conduit à un solide blanc dont les caractéristiques spectroscopiques (CDCl_3) sont en accord avec la structure **3** (a) en RMN ^1H , doublet correspondant à CH_2P à 4,30 ppm, $^2J_{\text{P-H}} = 13\text{ Hz}$; (b) en RMN ^{13}C , doublet (après découplage du proton) à 28,53 ppm, $^1J_{\text{C-P}} = 57,2\text{ Hz}$; et (c) en RMN ^{31}P (après découplage du proton) singulet à + 14,08 ppm (par rapport à H_3PO_4).

Cette valeur positive signifie qu'en solution chloroformique le composé **3** existe sous la forme

ouverte **3A**; les composés de structure analogue à **3B** porteurs d'un atome de phosphore P^{V} présentent en effet tous dans CDCl_3 des valeurs négatives (positives selon les anciennes conventions) pour le déplacement chimique du phosphore.⁷ A l'état solide la forme cyclique "oxaphosphole" semble par contre prédominante; on a en effet pu préparer le composé **3** par action de NaOH en milieu aqueux (Rdt: 72%) alors que dans ces conditions les phénates de benzyl-triphénylphosphonium sont immédiatement hydrolysés. Une confirmation de l'existence possible de ces deux formes a été obtenue en réalisant le spectre de RMN ^{31}P du composé **3** dans C_6H_6 : on observe en effet dans ce solvant un singulet à -18,94 ppm, c'est-à-dire dans le domaine du phosphore pentacoordiné.

Ce déplacement chimique considérable, très largement supérieur à celui que l'on observe généralement lors d'un changement de solvant¹⁶ traduit une modification profonde de structure qui, étant donné les valeurs de $\delta^{31}\text{P}$, correspond bien au passage **3A** \rightarrow **3B**. Une étude radiocristallographique, actuellement en cours devrait permettre de préciser la nature exacte du composé **3** à l'état solide.

Une interprétation du même type a été antérieurement proposée, pour expliquer le déplacement important du signal $\delta^{31}\text{P}$ de $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{PO}$ en fonction du solvant.¹⁷

Les sels de phosphonium intermédiaires **4** ont été mis en évidence en étudiant par RMN ^1H , le mélange obtenu à l'issue du deuxième stade c'est-à-dire avant addition de la seconde mole d'alcoolate. On observe, dans tous les cas, le méthylène caractéristique du groupement $\text{CH}_2\text{-P}$ entre 5,20 et 5,50 ppm avec un couplage $^2J_{\text{P-H}} = 14\text{ Hz}$ (dans le sel **1**, le méthylène $\text{CH}_2\text{-P}$ est situé à 4,48 ppm). Ces observations ont été confirmées en préparant le sel **4h** à l'état pur, par action de la quantité équimoléculaire d' α -bromacétophène sur le dérivé **3** ($\text{R}=\text{COCH}_3$), on isole, avec un rendement de 95% un sel présentant les caractéristiques attendues (en RMN CH_2 à 5,25 ppm, $J = 14\text{ Hz}$ et à 5,06 ppm, en infra-rouge: deux bandes CO à 1695 et 1720 cm^{-1}) et qui conduit bien par action de MeONa à l'acétyl-6 phényl-3 chromène **2h** (Rdt 64%).

Au moment où nous achevons nos travaux, le composé **3** porteur d'un substituant $\text{R}=\text{NO}_2$ a été décrit⁸ les auteurs lui attribuent la structure ouverte **3A**. Le dérivé **3** non substitué, extrêmement instable, a été mis en évidence en RMN ^1H (présence d'un doublet caractéristique à 3,93 ppm, $J = 13\text{ Hz}$), mais n'a pu être isolé pur.

Synthèse des chromènes-3

Le Tableau 1 ci-dessous rassemble les résultats obtenus. Les chromènes **2a-g** ont été synthétisés à partir du bromure d'*o*-hydroxybenzyltriphénylphosphonium⁹ que l'on peut obtenir par action de $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}$, HBr sur l'alcool *o*-hydroxybenzylique.⁶ Le chromène **2h** a été préparé à partir du sel de phosphonium acylé correspondant, accessible en deux étapes à partir de la *p*-hydroxyacétophène:

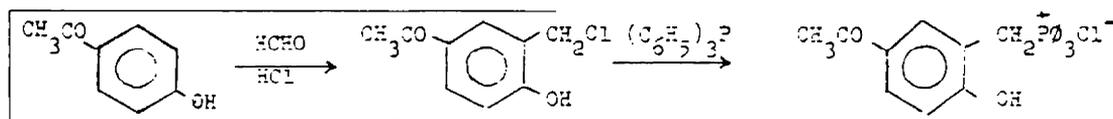
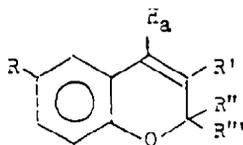


Tableau 1. Chromènes-3



	R	R'	R''	R'''	Rdts ^a (%)	E(-C/mm Hg) ou F(-°C)	RMN ^b Ha	CH ₂
2a	H	CH ₃	H	H	43	69-71/1,5 ^c	6,15	4,66
2b	H	C ₆ H ₅	H	H	52	89 déc. ^d	6,80	5,18
2c	H	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	H	H	38	100 déc.	6,81	5,25
2d	H	<i>p</i> -NO ₂ C ₆ H ₄	H	H	45	140 déc.	6,85	5,18
2e	H	OCH ₃	H	H	46	76/0,4	5,46	4,58
2f	H	OCH ₃	C ₆ H ₅	H	33	75 déc. ^e	5,71	—
2g	H	H	CH ₃	CH ₃	38(g)	97:11 ^f	6,31	—
2h	COCH ₃	C ₆ H ₅	H	H	57	115 déc.	6,88	5,28

^aobtenus en utilisant MeONa en solution méthanolique sauf pour les composés **2d** et **2g** préparés avec *t*-AmONa en solution toluénique.

^bdans CDCl₃, δ en ppm par rapport au TMS.

^cLitt⁽¹⁰⁾, E_{0,2} = 64-65 ^dLitt⁽¹¹⁾, F = 94^c ^eLitt⁽¹³⁾, F = 78

^fLitt⁽¹²⁾, E₁₁ = 93

^grendement par rapport, au sel I consommé

Le schéma réactionnel ci-dessus applicable aux phénols porteurs d'un substituant attracteur en position para, représente une voie d'accès simple à des chromènes dont la préparation paraît difficilement réalisable par les méthodes actuelles.

Les rendements indiqués dans le tableau correspondent à des synthèses réalisées en une seule opération à partir des sels de phosphonium **1** à l'exception du dérivé **2h** préparé en deux stades (rdts respectifs de l'alkylation et de la cyclisation 95 et 64 %, Rdt global 57 %).

PARTIE EXPERIMENTALE

Tous les chromènes (à l'exception de **2h**) ont été synthétisés suivant l'un des deux modes opératoires décrits ci-dessous. Sauf indications contraires, les spectres IR ont été réalisés dans le nujol et les spectres de RMN dans CDCl₃ avec comme référence le TMS (¹H et ¹³C) ou H₃PO₄ (³¹P). Spectres IR réalisés avec un appareil Perkin Elmer 257, spectres de RMN: ¹H: Varian A 60 A, ¹³C: Bruker W-P 80, ³¹P: Bruker W-H 90.

Méthyl-3 (2H)-Benzopyranne **2a**

A 10g (0,022 M) de sel de phosphonium **1** (R=H) en suspension dans 70 ml de toluène, on ajoute sous courant d'azote et en agitant 9 ml de méthylate de sodium 2,47 N. Après 10 min d'agitation, on additionne 4,42 g (0,022 M) de chloracétone, porte au reflux du toluène et ajoute à nouveau 9 ml de MeONa goutte à goutte en 30 mn (à chaque goutte la coloration rouge de l'ylure apparaît puis disparaît presque instantanément). Après filtration du bromure de sodium, distillation sous vide des solvants, le méthyl-3 chromène est séparé de (C₆H₅)₃PO par un traitement au pentane (dans lequel (C₆H₅)₃PO est insoluble) et isolé par distillation sous vide. Eb_{1,5} = 69-71°; Litt⁽¹⁰⁾ Eb_{0,2} = 64-65°; Rdt = 43 %. RMN: multiplets à 1,75 (CH₃), 4,66 (CH₂), 6,15 (CH). IR (Liq.): ν_{C=C} = 1568 cm⁻¹. Analyse (C₁₀H₁₀O) Calc C, 82,17; H, 6,85; tr. C, 81,90; H, 6,75 %.

Les dérivés **2e** et **2g** ont été préparés suivant la même technique (sans addition d'une deuxième mole de MeONa dans le cas de **2g**).

Phényl-3 (2H)-Benzopyranne **2b**

Mode opératoire identique à **2a** sauf pour l'extraction. Après évaporation des solvants, le phényl-3 chromène est séparé par un traitement à l'éthanol, qui solubilise préférentiellement (C₆H₅)₃PO, suivi d'une filtration. Rdt = 52 %; F (C₂H₅OH) = 89° (avec décomposition); Litt⁽¹¹⁾ F = 94°. RMN: CH₂ doublet à 5,18 ppm, CH triplet à 6,80 ppm (⁴J_{H-H} = 1,25 Hz). IR (CCl₄): ν_{C=C} = 1632 cm⁻¹. Analyse (C₁₅H₁₂O) Calc C, 86,51; H, 5,81; tr. C, 86,32; H, 5,46 %.

Les dérivés **2c**, **2d** et **2f** ont été isolés selon la même technique.

Chlorure d'acétyl-5 hydroxy-2 benzyltriphenyl phosphonium **1** (R=COCH₃)

On porte pendant 1 h à 100° une solution de 11,07 g (0,06 M) de chlorométhyl-3 hydroxy-4 acétophène préparée selon réf⁽⁴⁾ et de 15,7 g (0,06 M) de triphénylphosphine dans 15 cm³ de chloroforme. Après évaporation du solvant, le sel est lavé par 250 ml de toluène, filtré et séché à 100°. Rdt: 97 %; F (H₂O) = 275° avec décomposition. RMN: CH₃ à 2,25 ppm, CH₂-P doublet à 4,81 ppm, ²J_{P-H} = 14 Hz. IR: ν_{C=O} = 1690 cm⁻¹. Analyse (C₂₅H₂₄O₂PCl) Calc C, 72,56; H, 5,41; P, 6,93; Tr. C, 72,14; H, 5,27; P, 6,88 %.

Acétyl-5 triphényl-2,2,2(3H)-benzoxaphosphole-1,2 **3** (R=COCH₃)

A une solution de 8,9 g (0,02 M) du sel ci-dessus dans 225 ml d'eau on ajoute, à température ordinaire, 22 ml de soude N. Après 15 min d'agitation, le précipité est filtré, séché et lavé à l'acétone sec. F = 175° avec décomposition; Rdt = 72 %; RMN ¹H: CH₃ à 2,30 ppm, CH₂P doublet à 4,30 ppm, ²J_{P-H} = 13 Hz; RMN ¹³C: C=O à 195,29 ppm, C-O à 172,98 ppm, CH₃ à 25,47 ppm, CH₂ doublet (après découplage du proton) centré à 28,53 ppm, ¹J_{C-P} = 57,2 Hz; RMN ³¹P: singulet à +14,08 ppm dans CDCl₃ et à -18,94 ppm dans C₆D₆; IR: ν_{C=O} = 1642 cm⁻¹. Analyse (C₂₇H₂₃O₂P) Calc C, 79,20; H, 5,66; P, 7,56; Tr C, 78,86; H, 5,82; P, 7,48 %.

Bromure d'acétyl-5 benzoylméthylénoxy-2 benzyl triphénylphosphonium **4h**

A une solution de 6,1 g (0,015 M) d'acétylbenzooxaphosphole **3** (R=COCH₃) dans 60 ml de CH₂Cl₂ on ajoute

2,98 g (0,015 M) de bromacétophénone. Après 15 min d'agitation à température ordinaire, on évapore le solvant, ajoute 60 ml de toluène et élimine le reste de CH_2Cl_2 en distillant à pression ordinaire 30 ml de toluène. Le sel de phosphonium est isolé par filtration et séché sous vide. Rdt 95 %; F (CH_3CN) = 244° déc. RMN: CH_3 à 2,36 ppm, $\text{CH}_2\text{-P}$ doublet à 5,25 ppm, $^2J_{\text{P-H}} = 14$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$ à 5,06 ppm; IR: $\nu_{\text{CO-CH}_3} = 1695 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{CO-C}_6\text{H}_5} = 1720 \text{ cm}^{-1}$. Analyse ($\text{C}_{33}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{P Br}$) Calc C, 68,97; H, 4,96; P, 5,08; Br C, 68,56; H, 4,90; P, 4,99 %.

Acétyl-6 phényl-3 (2H)-benzopyranne 2h

A 3,05 g de sel de phosphonium 4h en suspension dans 20 ml de toluène au reflux on ajoute, goutte à goutte, en 10 min, sous azote et en agitant, 2 ml de MeONa 2,50 N. On filtre la solution, évapore les solvants et isole le chromène 2h par un traitement à l'éthanol qui dissout sélectivement $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PO}$. Rdt = 64 %; F($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) = 115° (avec décomposition). RMN: CH_3 à 2,55 ppm, CH_2 doublet à 5,28 ppm ($^4J_{\text{H-H}} = 1,25$ Hz) CH à 6,88 ppm. IR (CCl_4) $\nu_{\text{C=O}} = 1695 \text{ cm}^{-1}$. Analyse ($\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_2$) Calc C, 81,58; H, 5,64; tr C, 82,63; H, 5,72 %.

REFERENCES

- ¹Notes précédentes I: B. Béglise, A. Hercouet, et M. Le Corre, *Tetrahedron Letters* 2149 (1979); II: A. Hercouet et M. Le Corre, *Ibid.* 2995 (1979).
- ²En particulier le diméthyl-2,2 méthoxy-7 chromène (précocène 1) et le diméthyl-2,2 diméthoxy-6,7 chromène (précocène 2).³
- ³W. S. Bowers, T. Ohta, J. S. Cleere et P. A. Marsella, *Science* **193**, 542 (1976).
- ⁴Pour une récente revue, voir L. Merlini, *Adv. Heterocycl. Chem.* **18**, 159 (1975).
- ⁵Voir références citées dans réf. 3, et G. Sartori, G. Casiraghi, L. Bolzoni et G. Casnati, *J. Org. Chem.* **44**, 803 (1979); J. O. Asgill, L. Crombie et D. A. Whiting, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 59 (1978); R. W. Tickle, T. Melton et J. A. Elvidge, *Ibid., Perkin Trans I* 569 (1974) et reference 11.
- ⁶A. Hercouet et M. Le Corre, *Tetrahedron Letters* 2145 (1979).
- ⁷Voir en particulier H. J. Bestmann et W. Kloeters, *Ibid.* 79 (1977); E. E. Schweizer, W. S. Creasy, J. G. Liehr, M. E. Jenkins, D. L. Dalrymple, *J. Org. Chem.* **35**, 601 (1970).
- ⁸O. I. Kolodyazhnyi, V. V. Matsne, V. P. Kikhar, *Zh. Obshch. Khim.* **49**, 948 (1979), *Chem. Abs.* **91**, 39588b (1979).
- ⁹Commercialisé par Aldrich.
- ¹⁰E. E. Schweizer, A. T. Wehman et D. M. Nycz, *J. Org. Chem.* **38**, 1583 (1973).
- ¹¹P. Bouvier, J. Andrieux, H. Cunha et D. Molho, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1187 (1977).
- ¹²J. Houben, *Ber.* **37**, 489 (1904).
- ¹³J. Andrieux, J. Aknin, B. Bodo, C. Deschamps-Vallet, M. Meyer-Dayana et D. Molho, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967 (1976).
- ¹⁴R. Trave, *Gazz. Chim. Ital.* **81**, 773 (1951).
- ¹⁵Déplacements chimiques comptés positivement vers les champs faibles par rapport à H_3PO_4 à 85 % pris comme référence externe.
- ¹⁶J. M. Brittain et R. A. Jones, *Tetrahedron* **35**, 1139 (1979).
- ¹⁷U. Mayer, V. Gutmann et W. Gerger, *Monatsh. Chem.* **106**, 1235 (1975).