

## EXCELLENTE VOIES DE SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS DES 4-OXO-4H-1-BENZOPYRANES AVEC LE CONCOURS DE MICRO-ONDES

George Bratulescu

Université de Craiova, Faculté de Chimie, 13 A.I. Cuza, 1100 Craiova-Roumanie

Received 07-05-2001

### Abstract

4-Oxo-4H-benzopyrans are prepared in good yield on solid mineral supports or medium paste and under microwave irradiation in domestic ovens.

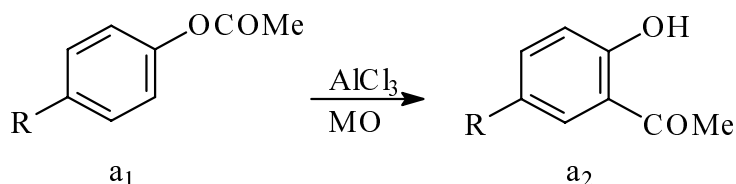
### Introduction

Les dérivés du 4-oxo-4H-1-benzopyrane (chromone) possèdent des activités antiallergique,<sup>1-3</sup> antidiabétique,<sup>4-5</sup> antiinflammatoires,<sup>6-7</sup> antibactériennes et antivirales.<sup>8-10</sup> L'ensemble de toutes ces propriétés potentielles et l'intérêt que présente la réactivité des dérivés des chromones, nous ont incités à chercher des méthodes propres, efficaces et économiques pour les préparer.

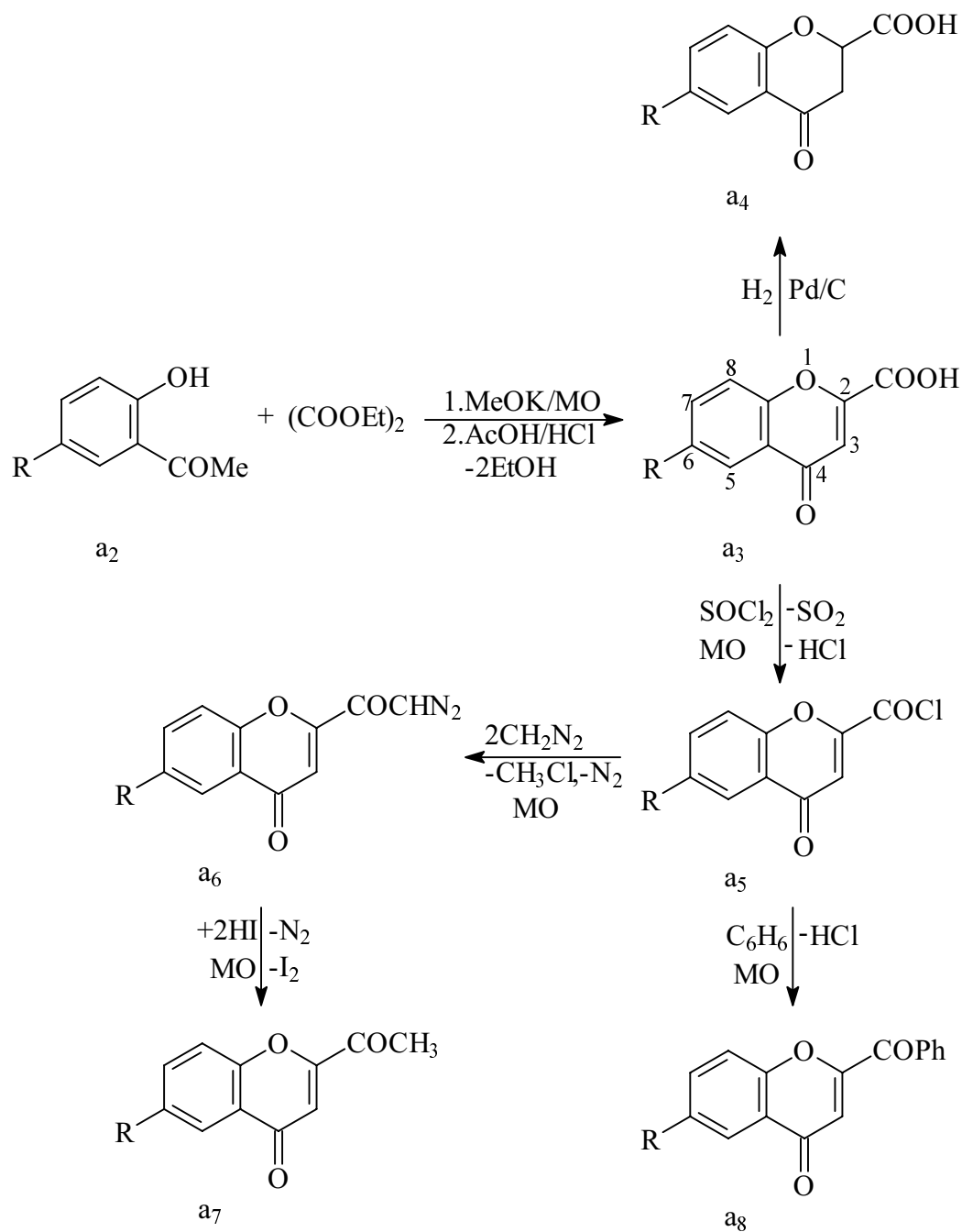
Usuellement, la synthèse du 4-oxo-4H-1-benzopyrane et de ses dérivés est effectuée par condensation des 2-hydroxyacétophénone avec les diesters de l'acide oxalique en milieu liquide.<sup>2-5,8,11</sup> L'obtention des produits escomptés dans ces procédés est tributaire du pH du milieu. De plus, les solvants organiques utilisés sont toxiques, les réactions s'achèvent après plusieurs heures et les rendements demeurent faible.

### Résultats et discussion

Antérieurement, nous avons réalisés des procédés originaux de synthèse sous micro-ondes (MO) grâce aux nouveaux supports, soit en milieu pâteux.<sup>12-15</sup> A partir de ces résultats nous avons développé les voies d'accès aux dérivés des 4-oxo-4H-1-benzopyranes que nous avons synthétisés par les réactions suivantes:



où R : H, Br



Les milieux pâteux résultent souvent par addition d'une quantité très réduite d'un solvant volatil très polaire et qui ne réagit pas avec les réactants. Le solvant que nous avons utilisé pour initier les réactions sous micro-ondes a été le nitrométhane. Ce solvant absorbe fortement les micro-ondes et crée des points chauds dans le milieu réactionnel. Ces points chauds sont similaire aux centres catalytiques. Suite à l'échauffement du milieu le solvant va aussitôt être éliminé, donc il ne salit pas les produits. Le support

absorbant a été le chlorure d'aluminium qui est aussi le catalyseur en réactions de substitution électrophile aromatique.

### Conclusions

Les résultats obtenus par ce procédé aux synthèses des certains dérivés des 4-oxo-4H-1-benzopyranes sont excellents: installation expérimentale simplifiée, séparation facile des produits, pureté accrue des produits de réactions, temps d'irradiation de quelques minutes, rendements augmentés.

### Partie expérimentale

Tous les réactifs utilisés sont des produits Fluka ou Aldrich.

Les analyses élémentaires ont été faites avec un appareil Carbo Erba modèle 1106.

Les spectres IR/FT ont été enregistrés en pastille de KBr au moyen d'un spectromètre Perkin-Elmer 1600.

Les spectres RMN-<sup>1</sup>H sont enregistré en solution de CDCl<sub>3</sub> en présence de TMS à l'aide d'un appareil BRUKER ARX 400.

Le four à micro-ondes d'usage domestique a la puissance d'émission de 650W,  $\lambda=12.2$  cm.

Les points de fusion ont été mesurés au moyen d'un appareil Boëtius. Les points d'ébullition ont été établis en suivant la distillation des produits.

Les produits synthétisés ont été identifiés par chromatographie sur couche mince (gel de silice comme support et acétate d'éthyle comme éluant) et par analyse de leurs spectres RMN-<sup>1</sup>H et IR.

### Protocole expérimentale

#### A. Transposition Friess

Dans un bêcher en pyrex, à 4 mmole de dérivé acétoxyté ( $a_1$ ) sont additionnés sous agitation magnétique 50 mmole de trichlorure d'aluminium et quelques gouttes de nitrométhane. La pâte ainsi obtenue est irradié sous micro-ondes conformément le temps requis. On ajoute 25 mL d'eau pour dissoudre le trichlorure d'aluminium et on extrait 3 fois par 10 mL de chloroforme. Le chloroforme est évaporé et le résidu restant est

distillé. Il résulte les 2-hydroxyacétophénonnes ( $a_2$ ) qui ont les propriétés physiques identiques à celles des produits commerciaux (Fluka ou Aldrics):

$a_{21}$ : R=H, formule moléculaire  $C_8H_8O_2$ , analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=70.58/70.52, %H=5.88/5.83, temps d'irradiation 7 min, Rend.=87%,  $T_e=93^\circ C/12mm$  Hg.

IR( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{OH}=3410-3220F$ ,  $\nu_{C=O}=1656tF$ ,  $\nu_{C=C}=1612F$ , 1657m, 1469F

RMN- $^1H$ ,  $\delta(ppm)$ : 2.58(s, 3H,  $CH_3$ ), 6.88(m, 1H,  $H_3$ ), 7.30(m, 1H,  $H_4$ ), 6.91(m, 1H,  $H_5$ ), 7.72(m, 1H,  $H_6$ ), 12.20(s, 1H, OH)

$a_{22}$ : R=Br, formule moléculaire  $C_8H_7BrO_2$ , analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=44.65/44.61, %H=3.25/3.20, temps d'irradiation 6 min, Rend.=90%,  $T_f=59.5^\circ C$ .

IR( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{OH}=3400-3235F$ ,  $\nu_{C=O}=1650tF$ ,  $\nu_{C=C}=1610F$ , 1560m, 1471F,  $\nu_{C-Br}=628F$

RMN- $^1H$ ,  $\delta(ppm)$ : 2.62(s, 3H,  $CH_3$ ), 6.93(m, 1H,  $H_3$ ), 7.59(dd, 1H,  $H_4$ ), 7.87(d, 1H,  $H_6$ ), 12.20(s, 1H, OH)

#### B. Synthèse des acides 4-oxo-4H-1-benzopyran-2- carboxyliques ( $a_3$ )

Dans un bêcher en pyrex, on introduit 3 mmol de dérivé de la 2-hydroxyacétophénoné ( $a_2$ ), 3 mmol d'oxalate de diéthyle et 10 mmol de méthoxide de potassium. La pâte obtenue est irradié sous micro-ondes 4x50 secondes. On ajoute 25 mL d'éther de pétrole puis on filtre l'ester sodé obtenu précédemment. Dans le même bêcher on introduit l'ester sodé, 1 mL de solution d'HCl concentré et 1 mL d'acide acétique. La pâte résultante est irradié sous micro-ondes pendant 2 min. Après refroidissement on ajoute 20 mL d'eau et on filtre le précipité. Il est recristallisé dans l'éthanol à 95%. On a obtenu les produits:

$a_{31}$ : R=H, formule moléculaire  $C_{10}H_6O_4$ , analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=63.15/63.10, %H=3.15/3.12, Rend.=93%,  $T_f=259^\circ C(260^\circ C)^4$ .

IR( $cm^{-1}$ ):  $\nu_{OH}=3378-3116F$ ,  $\nu_{C=O}=1736F$  (acide),  $\nu_{C=O}=1630tF$  (cétone),  $\nu_{C=C}=1590F$ , 1484F

RMN- $^1H$ ,  $\delta(ppm)$ : 6.96(m, 1H,  $H_3$ ), 6.90-7.83(m, 4H, Ar), 12.15(s, 1H, OH)

$a_{32}$ : R=Br, formule moléculaire  $C_{10}H_5BrO_4$ , analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=44.60/44.54, %H=1.85/1.82, Rend.=96%,  $T_f=263^\circ C(263^\circ C)^4$ .

IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{OH}}=3204\text{--}2408\text{F}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}=1740\text{tF}$  (acide),  $\nu_{\text{C=O}}=1640\text{F}$  (cétone),  $\nu_{\text{C=C}}=1598\text{F}$ ,  $1470\text{F}$

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 6.90(m, 1H, H<sub>3</sub>), 7.92(m, 2H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>), 8.15(d, 1H, H<sub>5</sub>), 8.60(s, 1H, OH)

#### C. Synthèse des acides 2,3-dihydro-1-benzopyrane-4-oxo-4H-2-carboxyliques (a<sub>4</sub>)

Dans 110 mL d'éthanol, on ajoute 10 mmol de composé a<sub>3</sub>. Dans cette solution, on introduit 0.5 g de palladium sur charbon à 10%. L'hydrogénation est arrêté lorsque la quantité théorique d'hydrogène nécessaire à la réaction a été consommée. On filtre et évapore sous pression réduite la solution. Le résidu solide est recristallisé dans l'acétate d'éthyle. On a obtenu les produits :

**a<sub>41</sub>**: R=H, formule moléculaire C<sub>10</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>, analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=62.50/62.47, %H=4.16/4.14, Rend.=40%, T<sub>f</sub>=164°C(165°C)<sup>16</sup>.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{OH}}=3210\text{--}2870\text{m}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}=1740\text{tF}$  (acide),  $\nu_{\text{C=O}}=1650\text{F}$  (cétone),  $\nu_{\text{C=C}}=1610\text{F}$ ,  $1573\text{F}$ ,  $1470\text{F}$

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 3.04(d, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.28(t, 1H, CH), 6.88-7.85(m, 4H, Ar), 12.23(s, 1H, OH)

**a<sub>42</sub>**: R=Br, formule moléculaire C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>O<sub>4</sub>Br, analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=44.28/44.26, %H=2.58/2.53, Rend.=55%, T<sub>f</sub>=184°C.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ):  $\nu_{\text{OH}}=3295\text{--}2917\text{m}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}=1732\text{F}$  (acide),  $\nu_{\text{C=O}}=1647\text{tF}$  (cétone),  $\nu_{\text{C=C}}=1614\text{F}$ ,  $1478\text{F}$

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 3.15(d, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.07(t, 1H, CH), 6.76(d, 1H, H<sub>8</sub>), 7.52(m, 1H, H<sub>7</sub>), 7.93(d, 1H, H<sub>5</sub>), 12.06(s, 1H, OH)

#### D. Synthèses des chlorures des acides 4-oxo-4H-1-benzopyrane-2-carboxyliques (a<sub>5</sub>)

Dans un bêcher en pyrex ouvert, on introduit 10 mmol de substance a<sub>3</sub> et 30 mmol de chlorure de thionyle, tout en remuant avec un baguette en verre. La pâte ainsi obtenue est irradié dans le four à micro-ondes pendant 5x50 secondes. Le produit est purifié par recristallisation dans le cyclohexane. Rendement quantitatif. Il résulte les composés suivants :

**a<sub>51</sub>**: R=H, formule moléculaire C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>ClO<sub>3</sub>, analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=57.59/57.56, %H=2.39/2.33, T<sub>f</sub>=105.5°C(106°C)<sup>3</sup>.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{C=O}}=1748\text{m}$  (cétone),  $\nu_{\text{C=O}}=1643\text{tF}$  (pyrone),  $\nu_{\text{C=C}}=1638\text{F}$

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 7.21(s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.56-8.23(m, 4H, Ar)

**a<sub>52</sub>**: R=Br, formule moléculaire C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>BrClO<sub>3</sub>, analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=41.73/41.71, %H=1.39/1.37, T<sub>f</sub>=131°C(131°C)<sup>3</sup>.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{C=O}}=1715\text{tF}$  (cétone),  $\nu_{\text{C=O}}=1620\text{tF}$  (pyrone),  $\nu_{\text{C=C}}=1638\text{F}$

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 7.21(s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.56-8.23(m, 4H, Ar)

#### E. Synthèse des 4-oxo-4H-1-benzopyrane-2-diazoacétyl-dérivés (a<sub>6</sub>)

Dans un erlenmeyer, on place 5 mmol de chlorure d'acide a<sub>5</sub> et une solution de 15 mmol de diazométhane dans 20 mL d'éther. Le mélange est soumis aux micro-ondes jusqu'au sec. Le produit résulte quantitativement. On a obtenu les produits :

**a<sub>61</sub>** : R=H, formule moléculaire C<sub>11</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=61.68/61.62, %H=2.80/2.78, T<sub>f</sub>=179°C.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{CN}}=2120\text{m}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}=1650\text{tF}$  (cétone),  $\nu_{\text{C=O}}=1621\text{tF}$  (pyrone),  $\nu_{\text{C=C}}=1600\text{F}$ , 1460f

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 6.26(s, 1H, CHN<sub>2</sub>), 7.00(s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.39-7.51(m, 2H, H<sub>6</sub>, H<sub>8</sub>), 7.72(m, 1H, H<sub>7</sub>), 8.18(d, 1H, H<sub>5</sub>)

**a<sub>62</sub>** : R=Br, formule moléculaire C<sub>11</sub>H<sub>5</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=45.05/45.03, %H=1.70/1.65, T<sub>f</sub>=152°C.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{CN}}=2120\text{m}$ ,  $\nu_{\text{C=O}}=1658\text{tF}$  (cétone),  $\nu_{\text{C=O}}=1637\text{F}$  (pyrone),  $\nu_{\text{C=C}}=1603\text{F}$ , 1455m

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta(\text{ppm})$ : 6.24(s, 1H, CHN<sub>2</sub>), 7.01(s, 1H, H<sub>3</sub>), 7.39(d, 1H, H<sub>8</sub>), 7.79(m, 1H, H<sub>7</sub>), 8.30(d, 1H, H<sub>5</sub>)

#### F. Synthèse des 4-oxo-4H-1-benzopyrane-2-acétyl-dérivés (a<sub>7</sub>)

5 mmol de composé a<sub>6</sub> sont additionné graduellement dans 12 g solution d'acide iodhydrique à 10% : On agite le milieu réactionnel une heure, puis, après refroidissement, on filtre. Le précipité est lavé avec 20 mL de solution de thiosulfate de sodium à 10 %. Le produit brut est recristallisé dans l'éthanol à 95%. On a obtenu les produits :

**a<sub>71</sub>** : R=H, formule moléculaire C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>, analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=70.21/70.19, %H=4.25/4.22, Rend.=90%, T<sub>f</sub>=137.5°C(138°C)<sup>11</sup>.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{C=O}}$ =1700tF (cétone),  $\nu_{\text{C=O}}$ =1658tF (pyrone),  $\nu_{\text{C=C}}$ =1622F, 1483f

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta$ (ppm): 2.63(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.94(s, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.43(t, 1H,  $\text{H}_6$ ), 7.51(d, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.62(m, 1H,  $\text{H}_7$ ), 8.17(d, 1H,  $\text{H}_5$ ).

$\mathbf{a}_{72}$  : R=Br, formule moléculaire  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrO}_3$ , analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=49.43/49.41, %H=2.62/2.60, Rend.=86%,  $T_f$ =150°C.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{C=O}}$ =1700tF (cétone),  $\nu_{\text{C=O}}$ =1652tF (pyrone),  $\nu_{\text{C=C}}$ =1621F, 1462m

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta$ (ppm): 2.61(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.92(s, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.44(q, 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.76(d, 1H,  $\text{H}_8$ ), 8.23(d, 1H,  $\text{H}_5$ ).

#### G. Synthèse des 4-oxo-4H-1-benzopyrane-2-benzoyl-dérivés ( $\mathbf{a}_8$ )

Sous forte agitation on ajoute 5 mmol de chlorure d'acide 4-oxo-4H-1-benzopyrane-2-carboxylique à 5 mmol de chlorure d'aluminium anhydre. Le mélange ainsi obtenu est introduit dans un bêcher ouvert contenant 5 mmol de benzène anhydre. Après agitation et addition de quelques gouttes de nitrométhane la pâte obtenue est irradiée dans le four à micro-ondes pendant le temps requis. On verse ensuite 20 mL d'eau, on agite quelques minutes puis on ajoute sous agitation 20 mL de chloroforme. Après séparation des phases et séchage de la phase organique, le chloroforme est évaporé sous vide et le résidu est purifié par recristallisation dans l'éthanol. Il résulte les produits :

$\mathbf{a}_{81}$ : R=H, formule moléculaire  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3$ , analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=76.80/76.76, %H=4.00/3.97, temps d'irradiation 115 secondes, Rend.=90%,  $T_f$ =94°C(94°C)<sup>11</sup>.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{C=O}}$ =1680tF (cétone),  $\nu_{\text{C=O}}$ =1653tF (pyrone),  $\nu_{\text{C=C}}$ =1600F, 1456m

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta$ (ppm): 6.92(s, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.41-8.43(m, 9H, Ar).

$\mathbf{a}_{82}$ : R=Br, formule moléculaire  $\text{C}_{16}\text{H}_9\text{BrO}_3$ , analyse élémentaire (calc./trouvé) %C=58.35/58.33, %H=2.73/2.71, temps d'irradiation 110 secondes, Rend.=87%,  $T_f$ =161°C.

IR( $\text{cm}^{-1}$ ) :  $\nu_{\text{C=O}}$ =1678tF (cétone),  $\nu_{\text{C=O}}$ =1652tF (pyrone),  $\nu_{\text{C=C}}$ =1607F, 1453f

RMN- $^1\text{H}$ ,  $\delta$ (ppm): 6.83(s, 1H,  $\text{H}_3$ ), 7.44(d, 1H,  $\text{H}_8$ ), 7.50(m, 2H,  $\text{H}_3'$ ,  $\text{H}_5'$ ), 7.67(m, 1H,  $\text{H}_4'$ ), 7.78(dd, 1H,  $\text{H}_7$ ), 7.91(m, 2H,  $\text{H}_2'$ ,  $\text{H}_6'$ ), 8.28(d, 1H,  $\text{H}_5$ ).

### Références

1. E.T. Oganessian, L. S. Sarkisov, A. V. Ivchenko, A. A. Prokopov et A. V. Pogrebmyak, *Khim.-Farm. Zh.*, **1996**, 30(2), 33-35.
2. E. T. Oganessian, A. S. Saraf et A. V. Ivchenko, *Khim.-Farm. Zh.* **1993**, 27(1), 41-43.
3. E. T. Oganessian, V. A. Tuskayev et L. S. Sarkisov, *Khim.-Farm. Zh.* **1994**, 28(12), 17-23.
4. Y. Igarashi, T. Yamaguchi, Y. Ogawa, M. Tomita et H. Hayashi (Tsumura and Co., Japan). *PCT Int. Appl.* WO 9209594 11 Jun 1992; cf.*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 233854.
5. T. Koizumi, et Y. Saito (Nippon Kayaku Co., Ltd., Japan). *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 02218674 31 Aug 1990; cf.*Chem. Abstr.* **1991**, 114, 122058.
6. M. Kobayashi, S. Sato, R. Kaizu et H. Mihashi (Tsumura K. K., Japan). *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 04059773 26 Feb 1992; cf.*Chem. Abstr.* **1992**, 117, 76464.
7. N. F. Komissarenko, S. I. Salnikova, A. N. Komissarenko et S. M. Drogovoz, *Rastit. Resur.* **1993**, 29(3), 1-7.
8. O. M. Abdel-Hafez, M. A. Abdel-Alim, W. S. El-Hamouly et H. H. Tawfeek, *Sohag Pure Appl. Sci. Bull.* **1992**, 8, 13-20.
9. P. J. Houghton, T. Z. Woldemariam, A. I. Khan, A. Burke et N. Mahmood, *Antiviral Res.* **1994**, 25(3-4), 235-44.
10. M. Yamada, K. Koyama, I. Yokoe, S. Myasaka et K. Konno (Soyaku Gijutsu Kenkyusho Kk, Japan). *Jpn. Kokai Tokkyo Koho* JP 07165748 27 Jun 1995; cf.*Chem. Abstr.* **1996**, 124, 9336.
11. P. Boutoute et G. Mousset, *Can. J. Chem.* **1992**, 70(8), 2266-75.
12. G. Bratulescu, Y. Le Bigot et M. Delmas, *Synth. Commun.* **2000**, 30(1), 171-176.
13. G. Bratulescu, Y. Le Bigot et M. Delmas, *Rev. Chim.* **2000**, 5(51), 354-358.
14. G. Bratulescu, *J. Soc. Alger. Chim.* **2000**, 10(1), 135-137.
15. G. Bratulescu; Y. Le Bigot et M. Delmas, *Synth. Commun.* **1997**, 27(6), 1037-1042.
16. R. P. Kapoor, Om V. Singh et C. P. Garg, *J. Indian Chem. Soc.* **1991**, 68(6), 367-368.

### Povzetek

Z visokimi izkoristki smo pripravili 4-okso-4H-benzopirane z uporabo mikrovalov in trdnih mineralnih nosilcev oziroma v pasti.