

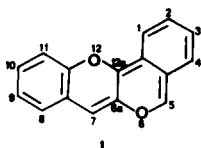
Synthèse par deux voies différentes d'un système dihétero-cyclique apparenté aux peltogynoides.

Colette Deschamps-Vallet, Michèle Meyer-Dayan, Jean Andrieux,
Jacques Riboulleau, Bernard Bodo et Darius Molho

Laboratoire de Chimie du Museum national d'Histoire naturelle,
63 rue de Buffon, 75005 Paris, France

Reçu le 2 Novembre 1976

Certaines plantes de la famille des Légumineuses contiennent des composés du type flavonique désignés par le terme "peltogynoides", tous rattachés au squelette fondamental: [2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne, mais à divers degrés d'oxydation. Ce sont donc, mis à part les substituants hydroxyles ou méthoxyles des noyaux aromatiques, les dérivés de type 1:



1a	5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -dioxo-5,7	distémonanthine	(1)
1b	5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -oxo-7	mopanine	(2)
1c	5 <i>H</i> ,7 <i>H</i> -oxo-7 dihydro-6a,12a	crombéone	(3)
		guarabine et isoguarabine	(4)
		mopanone	(5)
		benthamianine	(6)
1d	hydroxy-7 tétrahydro-5,6a,7,12a	peltogynol, mopanol et épimères	(7-10)
1e	tétrahydro-5,6a,7,12a	pubeshine	(11)

J. Heterocyclic Chem., 14, 489 (1977).

Aucun dérivé de cette série seulement oxydé en position 5, ou 5*H*,7*H*-oxo-5-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne, n'a été isolé jusqu'à présent à l'état naturel. Cependant nous avons mis au point deux méthodes pour en réaliser la synthèse. L'une de ces méthodes utilise comme matière première l'isochromannédione-1,4 (12), l'autre le squelette dioxydé correspondant à la distémonanthine **1a** (13).

Hétérocyclisation réductrice de l'*o*-hydroxybenzylidène-3-dioxo-1,4-isochromanne (**3**).

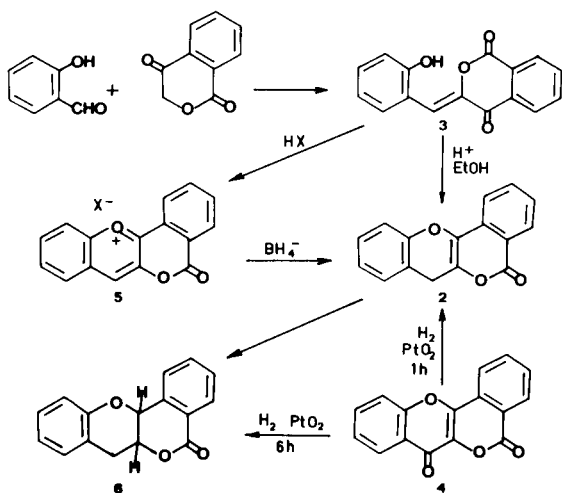
L'isochromannédione-1,4 (14a-b) peut être condensée avec l'aldéhyde formique pour donner un produit de doublement isomère du dicoumarol (15-16) et avec des aldéhydes aromatiques non *o*-hydroxylés en milieu neutre (16) ou acide (17) pour donner des dérivés benzylidéniques. Dans un article précédent (18a-b), nous décrivons la préparation du double hétérocycle 6*H*,7*H*-[1]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranone-6 (18c). Ce dérivé est obtenu en deux étapes, par aldolisation mixte de l'hydroxy-4 coumarine avec l'aldéhyde salicylique, puis cyclodés-hydratation et réduction au moyen d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique.

En opérant dans les mêmes conditions avec l'iso-

chromannédione-1,4, nous récupérons les réactifs intacts, même en prolongeant la durée du chauffage. Cependant si l'on utilise de l'éthanol absolu, toujours sans catalyseur acide, le dérivé salicylidénique **3** se forme avec 43% de rendement (19). C'est un solide jaune orangé dont le spectre dans l'infrarouge fait apparaître deux bandes d'absorption à 1755 et 1670 cm^{-1} correspondant respectivement aux groupements carbonyles en 1 et en 4, et une bande à 3310 cm^{-1} . Sa configuration est probablement *trans* (*Z*), comme celle de la plupart des dérivés benzylidéniques de cétones cycliques. Ce dérivé **3**, chauffé à ébullition dans une solution éthanolique d'acide chlorhydrique (30%), est transformé en 5*H*,7*H*[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranone-5 (**2**). Son spectre de RMN montre un singulet à δ : 3,98 ppm attribuable au -CH₂- benzylidénique. Nous avons apporté une preuve chimique de la structure de **2** en le soumettant à l'oxydation par l'anhydride chromique dans l'acide acétique. On obtient alors le 5*H*,7*H*-dioxo-5,7-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne (**4**), identique à un échantillon de référence préparé selon Venturella et Bellino (20). Rappelons que le composé **4** appartient au système hétérocyclique **1a** de la distémonanthine.

La cyclisation, dans les conditions acides précitées, implique la formation intermédiaire du cation benzopyrylium **5** ($X^-:Cl^-$), comme cela a été démontré pour des composés analogues (18b).

Nous avons mis au point une variante de cette méthode en préparant indépendamment le perchlorate de 5*H*-oxo-5-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyrylium (**5**) ($X^-:ClO_4^-$) par condensation de l'isochromannédione-1,4 et de l'aldéhyde salicylique en présence d'une solution acétique d'acide perchlorique anhydre (21a-b). Ce perchlorate **5** est réduit par le borohydrure de potassium dans l'éthanol à température ordinaire en un composé identique à **2** (Rdt: 60%).



Réduction sélective du 5*H*,7*H*-dioxo-5,7-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne (**4**).

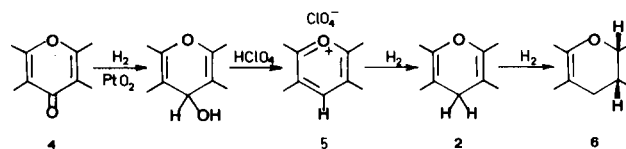
La mopanine ou 5*H*,7*H*-trihydroxy-3,4,10-oxo-7-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne appartient au système hétérocyclique **1b**, de même degré d'oxydation que celui auquel est consacré ce travail, **2**. Pour en réaliser la synthèse, Meyer-Dayan a été amenée à faire une étude comparée de l'action de différents agents réducteurs sur le système dioxidé **4** (13) (22). Ce dernier est préparé soit selon Venturella et Bellino (20) soit encore par oxydation au moyen du réactif de Sarett du perchlorate de benzopyrylium **5** ($X^-:ClO_4^-$) (21a).

Le double hétérocycle **4** comporte en fait trois sites susceptibles d'être réduits. L'hydrure de lithium et d'aluminium effectue la réduction totale avec formation d'un dérivé hémicétalique (23). Le borohydrure de potassium se montre plus sélectif et réduit uniquement le carbonyle lactonique en **5** avec ouverture en hydroxyméthyl-2' flavonol (24). Quant à l'hydrogénation catalytique, Clark-Lewis signale qu'elle est sans effet sur aucun des trois sites réactionnels du composé **4** (25), ce que nous avons effectivement observé. Cependant l'addition de traces d'acide perchlorique à 70% nous a permis la

réduction du seul carbonyle γ -pyronique en $-CH_2-$ sans saturer la double liaison 6a-12a. La réaction est effectuée en une heure, sous pression normale d'hydrogène, et le composé **2** est obtenu avec un rendement de 70%.

Si l'on prolonge la durée de la réaction pendant six heures, on n'isole plus **2**, mais un autre composé, **6** ou 5*H*,7*H*-oxo-7-dihydro-6a,12a-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne (Rdt: 75%). Son spectre infrarouge présente la bande du carbonyle lactonique en 5 à 1720 cm^{-1} . L'analyse des spectres de masse et de RMN confirme la réduction de la double liaison 6a-12a. La faible constante de couplage ($J < 2$ Hz) pour les protons H_{6a} et H_{12a} permet d'attribuer la configuration *cis* à la jonction des deux hétérocycles.

Nous voyons donc que par hydrogénation catalytique du système dioxidé **4**, il est possible, avec des traces d'acide perchlorique, de réduire successivement le carbonyle γ -pyronique en **7**, puis la double liaison intracyclique. Cette réduction passe vraisemblablement par l'intermédiaire du perchlorate de benzopyrylium **5** ($X^-:ClO_4^-$).



PARTIE EXPERIMENTALE

Remarques générales.

Les points de fusion non corrigés ont été pris sur microscope à platine chauffante Kofler. Les microanalyses ont été effectuées par le Service que dirige Monsieur Dorme à Paris VI. Les spectres infrarouges (pastilles de bromure de potassium) ont été enregistrés soit sur un appareil Unicam SP 100 à réseau par Madame Houelle au Laboratoire de Physique moléculaire du Professeur Guy, soit sur un spectrographe Perkin-Elmer 137 E.

Les spectres ultraviolets ont été tracés sur un spectrophotomètre Beckman DB et les spectres de RMN sur un appareil Varian A 60 par Monsieur Davoust. Les déplacements chimiques sont exprimés en δ ppm par rapport au tétraméthylsilane. Les spectres de masse ont été réalisés par Monsieur Brouard sur un spectrographe Thomson-Houston THN 208.

L'isochromannédione-1,4.

Ce composé est préparé selon la technique classique à partir de l'acide *o*-acétylbenzoïque. Celui-ci est obtenu par action de l'acide malonique sur l'anhydride phtalique en présence de pyridine anhydre (14b). Il est ensuite bromé sur le méthyle au moyen du brome pur dans l'acide acétique (14a). L'acide *o*-bromacétylbenzoïque est alors cyclisé en isochromannédione-1,4 par traitement à l'eau bouillante.

Le composé dioxidé **4** ou 5*H*,7*H*-dioxo-5,7-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne est obtenu en suivant la méthode de Venturella et Bellino (20).

o-Hydroxybenzylidène-3-dioxo-1,4-isochromanne (**3**).

L'isochromannedione-1,4 (9,72 g, 0,06 mole) et l'aldéhyde salicylique (12 g, 0,08 mole) dissous dans 180 ml d'éthanol absolu sont chauffés à reflux pendant 1 heure. Par refroidissement des cristaux oranges précipitent, Rdt: 43%; F avec déc.: 220° (méthanol/acétate d'éthyle); UV: 2 maximums à 270 et 405 nm; 2 minimums à 255 et 295 nm; IR: ν OH chélaté, 3310 cm^{-1} ; ν C=O en 1, 1755 cm^{-1} ; ν C=O en 4, 1670 cm^{-1} ; RMN: insoluble dans le deutériochloroforme. Par addition d'acide trifluoroacétique, le tracé est celui du sel de benzopyrylium **5** (21b).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_4$: C, 72,18; H, 3,79. Trouvé: C, 72,39; H, 3,92.

5*H*,7*H*-Oxo-5-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne (**2**).

Première méthode.

Après dissolution de **3** (2 g, 0,007 mole) dans 250 ml d'éthanol bouillant on ajoute 75 ml d'acide chlorhydrique 10*N* et l'on maintient le chauffage à reflux pendant 15 minutes. De la solution verte, un précipité amorphe vert foncé se sépare par refroidissement. Il cristallise du méthanol en cristaux blancs, Rdt: 30%, F: 204°.

Deuxième méthode.

5*H*,7*H*-Dioxo-5,7-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne (**4**) (500 mg, $1,93 \cdot 10^{-3}$ mole) est dissout dans 100 ml d'acide acétique. On ajoute 50 mg de platine d'Adams et une trace d'acide perchlorique à 70%. La réduction par l'hydrogène à pression ordinaire est poursuivie pendant 1 heure, sous agitation. La solution filtrée est ensuite concentrée, puis extraite par l'éther. La phase étherée est neutralisée, lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de sodium. Le composé isolé après filtration et évaporation de l'éther est recristallisé dans l'éthanol, F: 203-204°. Le point de fusion du mélange avec **2** préparé précédemment n'est pas abaissé et les tracés des deux spectres infrarouges sont superposables, Rdt: 70%; UV (éthanol): λ max 222 nm ($\epsilon = 33 \cdot 10^3$), 238 (inflexion), 286 ($\epsilon = 10 \cdot 10^3$) et 336 ($\epsilon = 3,5 \cdot 10^3$); IR: ν C=O en 5, 1740 cm^{-1} ; ν C=C, 1680 cm^{-1} ; RMN (deutériochloroforme): δ CH₂ en 7 3,98 (singulet); massif arom. 7,1-8,5 (massif).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{O}_3$: C, 76,79; H, 4,03. Trouvé: C, 76,93; H, 4,26.

Remarque.

Cent mg de **2** sont dissous dans 100 ml d'acide acétique, chauffés à 60°, puis oxydés par une solution d'anhydride chromique dans l'acide acétique. Par refroidissement, des cristaux incolores précipitent, F: 285°, en tous points identiques préparé à **4** préparé selon (20).

5*H*,7*H*-Oxo-5-dihydro-6*a*,12*a*-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyranne (**6**).

Si l'hydrogénation catalytique de **4**, dans les conditions précédemment décrites, est poursuivie pendant six heures, on n'isole pas **2**, mais **6**, cristaux blancs (méthanol), Rdt: 75%, F: 135°; UV (éthanol): λ max 224 nm ($\epsilon = 13 \cdot 10^3$), 273 ($\epsilon = 3 \cdot 10^3$) et 280 ($\epsilon = 3 \cdot 10^3$); IR: ν C=O en 5, 1720 cm^{-1} ; RMN (deutériochloroforme): δ CH₂ en 7 3,35 (multiplet); H_{6*a*} et H_{12*a*} 5,14 (multiplet); massif arom. 6,82-8,3 (massif); RMN (benzène deutérié): δ H_{6*a*} 4,08 (multiplet); H_{12*a*} 4,28 (signal mal résolu); CH₂ en 7 2,75 (multiplet). Ces 2 hydrogènes constituent la partie AB d'un système ABX; massif arom. 6,68-7,25 (massif); Masse: *m/e* 252 (M⁺), 146 et 106 correspondant à une fragmentation par rétro Diels-Alder; le pic *m/e*: 146 correspond à l'ion radical de

l'isocoumarine.

Anal. Calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_3$: C, 76,18; H, 4,80. Trouvé: C, 76,23; H, 4,89.

REFERENCES ET NOTES

- (1) F. E. King, T. S. King et P. J. Stockes, *J. Chem. Soc.*, 4594 (1954).
- (2) S. E. Drewes et D. G. Roux, *J. Chem. Soc. (C)*, 1407 (1967).
- (3) E. V. Brandt, D. Ferreira et D. G. Roux, *Chem. Commun.*, 116 (1971).
- (4) O. R. Gottlieb et J. Rego de Souza, *An. Acad. Bras. Cien. (Suppl.)*, **42**, 65 (1970); *Chem. Abstr.*, **75**, 72457a (1971); O. R. Gottlieb et J. Rego de Souza, *Phytochemistry*, **11**, 2841 (1972).
- (5) O. R. Gottlieb et J. Rego de Souza, *ibid.*, **13**, 1229 (1974).
- (6) E. Malan, J. P. Engelbrecht et D. G. Roux, *S. Afr. J. Sci.*, **70**, 21 (1974); *Chem. Abstr.*, **82**, 14040t (1975).
- (7) W. R. Chan, W. G. C. Forsyth et C. H. Hassall, *J. Chem. Soc.*, 3174 (1958).
- (8) R. Bryant, C. H. Hassall et J. Weatherston, *ibid.*, 4941 (1964).
- (9) C. H. Hassall et J. Weatherston, *ibid.*, 2844 (1965).
- (10) S. E. Drewes et D. G. Roux, *Chem. Commun.*, 500 (1965).
- (11) E. Malan et D. G. Roux, *Phytochemistry*, **13**, 1575 (1974).
- (12) Ce travail constitue une partie de la communication présentée au Deuxième Congrès international de Chimie hétérocyclique, 7-11 Juillet 1969, Montpellier, France.
- (13) M. Meyer-Dayana, Thèse Doctorat 3^e Cycle, Paris, 1976.
- (14a) S. Gabriel, *Ber.*, **40**, 71 (1907); (b) H. L. Yale, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 1547 (1947).
- (15) E. B. Knott, *J. Chem. Soc.*, 402 (1963).
- (16) N. P. Buu-Hoi, P. Jacquignon et M. Mangane, *Rec. Trav. Chim.*, **84**, 334 (1965).
- (17) J. N. Chatterjea, B. K. Banerjee et H. C. Jha, *J. Indian Chem. Soc.*, **44**, 911 (1967); *Chem. Abstr.*, **69**, 18973d (1968).
- (18a) J. Riboulleau, C. Deschamps-Vallet, D. Molho et C. Mentzer, *Bull. Soc. Chim. France*, 3138 (1970); (b) C. Deschamps-Vallet, J. Akin, J. Andrieux, B. Bodo et D. Molho, *Bull. Mus. Nat. Hist. Nat. France*, 3^e Serie, 274, 3 (1974); (c) Ce composé, appelé également "homocoumestanne" a été désigné selon une nomenclature différente, par analogie avec la série naturelle du "coumestanne".
- (19) Il ne se forme aucun dérivé de doublement impliquant 2 moles d'isochromannedione-1,4 pour 1 mole d'aldéhyde salicylique, contrairement à ce qui a lieu avec l'hydroxy-4 coumarine: cf., W. R. Sullivan, C. F. Huebner, M. A. Stahmann et K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, **65**, 2288 (1943).
- (20) P. Venturella et A. Bellino, *Ann. Chim. (Rome)*, **50**, 907 (1960); *Chem. Abstr.*, **59**, 9960b (1963).
- (21a) J. Andrieux, J. Akin, C. Deschamps-Vallet et D. Molho, *C. R. Acad. Sci. France (C)*, **271**, 90 (1970); (b) J. Andrieux, B. Bodo et D. Molho, *Bull. Soc. Chim. France*, 3421 (1973).
- (22) M. Meyer-Dayana, B. Bodo, J. Andrieux et D. Molho, *ibid.*, 2527 (1975).

(23) J. W. Clark-Lewis et D. C. Skingle, *Chem. Commun.*, 251 (1967); *Aust. J. Chem.*, **20**, 2169 (1967).

(24) J. W. Clark-Lewis, E. W. Della et M. M. Mahandru, *ibid.*, **22**, 2389 (1969).

(25) J. W. Clark-Lewis et M. M. Mahandru, *ibid.*, **24**, 563 (1971).

English Summary.

5-Oxo-5*H*,7*H*-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyran (**2**) has been synthesized from 3-(*o*-hydroxybenzylidene)isochroman-1,4-dione (**3**) by reductive cyclization, and from 5*H*,7*H*-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyran-5,7-dione (**4**) by selective hydrogenation. This second method affords the dihydro compound **6** or 6*a*,12*a*-dihydro-5*H*,7*H*-[2]benzopyrano[4,3-*b*][1]benzopyran-5-one as reaction time increases.