

Marie-Claude Sacquet, Marie-Claude Bellassoued-Fargeau,
Bernadette Graffe et Pierre Maitte*Laboratoire de Chimie des Hétérocycles, Université Pierre et Marie Curie,
4 Place Jussieu, 75230 Paris Cedex 05, France

Reçu le 5 octobre 1984

La condensation directe de chromanones-4 ou de l'homochromanone-5, en milieu basique, avec l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle ou l'éthoxyméthylène malononitrile conduit à la formation d'un système α -pyronique. Le rendement en carbéthoxy ou en carbamoyl pyrone varie en fonction de la position et de la nature des substituants sur les cétones de départ.

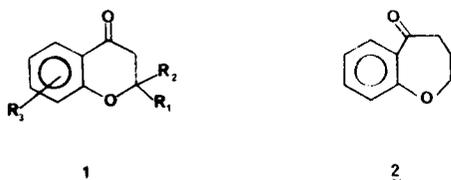
J. Heterocyclic Chem., **22**, 757 (1985).

L'enchaînement hétérocyclique de type benzopyranopyranne est présent dans de nombreux produits naturels [1 à 3]; on le trouve également dans des composés de synthèse possédant des propriétés anticoagulantes comme la forme hémiacétalique de la warfarine [4] et le cyclocoumarol [5].

Dans une étude précédente sur la réactivité de β -énamines, nous avons été amenés à décrire la synthèse de pyrones accolées à un hétérocycle [6]. Nous proposons ici la préparation en une étape de pyrones diversement substituées et accolées à un système benzopyranique ou homochromannique.

L'addition d'un énolate sur l'éthoxyméthylène malononitrile [7], sur l'éthoxyméthylène cyanoacétate d'éthyle [7b,8] ou sur l'éthoxyméthylène malonate de méthyle [9] permet d'accéder aisément à des α -pyrones.

Nous avons appliqué cette réaction aux énolates de diverses cétones hétérocycliques aromatiques: chromanones-4 **1a-g**, flavanone (**1h**) et homochromanone-5 (**2**).



	R ₁	R ₂	R ₃
1	R ₁	R ₂	R ₃
1a	H	H	H
1b	H	H	OMe-7
1c	H	H	OMe-6
1d	H	Me	OMe-6
1e	H	Me	Me-6
1f	Me	Me	Me-6
1g	H	t-Bu	H
1h	H	Ph	H

Figure 1

L'addition de ces énolates sur les dérivés éthoxyméthylène maloniques **3** et **4** permet d'obtenir une annélation angulaire sur les carbones C₃ et C₄ du système chromannique, ou sur les carbones C₄ et C₅ du système homochromannique. La réaction, terminée par une hydrolyse acide, conduit directement aux α -pyrones **5** à **8** (schémas 1 et 2).

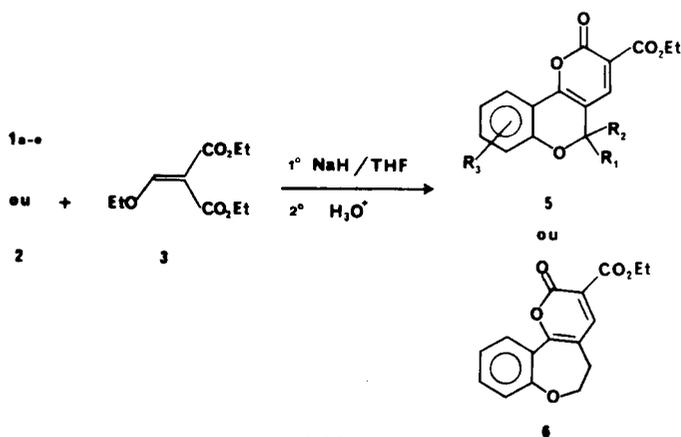


Schéma 1

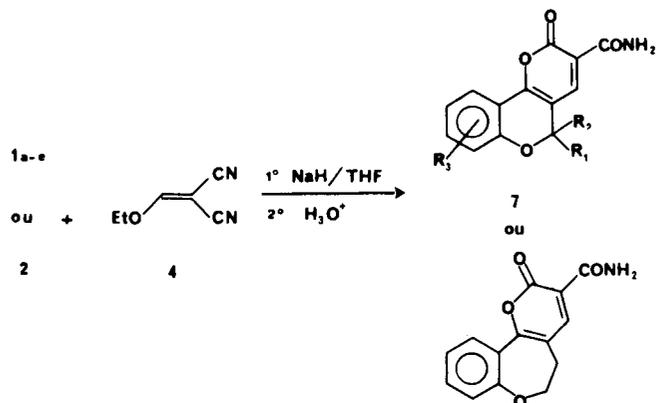
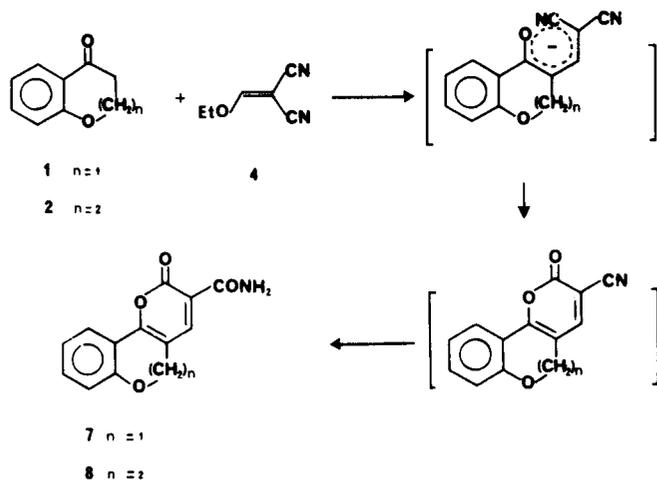


Schéma 2

8

La réaction avec l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle (**3**) conduit aux carbéthoxypyrones **5** ou **6** attendues. Par contre si l'on utilise l'éthoxyméthylène malononitrile (**4**) les pyrones formées **7** ou **8** sont substituées par un groupe carbamoyle et non par un groupe cyano (schéma 3).



En effet, comme nous l'avons déjà noté [6], la fonction nitrile qui subsisterait après cyclisation est toujours, dans les conditions de la réaction, hydrolysée en amide.

Les tableaux 1 et 2 rassemblent les résultats obtenus:

Tableau 1

α -Pyrone	R ₁	R ₂	R ₃	Rdt %
5a	H	H	H	60
5b	H	H	OMe-8	36
5c	H	H	OMe-9	72
5d	H	Me	OMe-9	35
5e	H	Me	Me-9	55
5f	Me	Me	Me-9	—
5g	H	<i>t</i> -Bu	H	—
5h	H	Ph	H	—
6	—	—	—	58

Tableau 2

α -Pyrone	R ₁	R ₂	R ₃	Rdt %
7a	H	H	H	42
7b	H	H	OMe-8	17
7c	H	H	OMe-9	52
7d	H	Me	OMe-9	22
7e	H	Me	Me-9	24
7f	Me	Me	Me-9	—
7g	H	<i>t</i> -Bu	H	—
7h	H	Ph	H	—
8	—	—	—	41

A partir d'une même cétone le rendement en pyrone est toujours meilleur lorsqu'on utilise le diester **3** plutôt que le dinitrile **4** [10]. Ce résultat peut s'interpréter en compa-

rant les stabilités relatives des deux méthylène malonates **3** et **4**; ce dernier, sans doute plus stable [11], réagit plus difficilement.

D'autre part, on observe que la taille de l'anneau hétérocyclique n'influence pas sensiblement le résultat de la réaction: les pyrones **5a** et **6** (ou **7a** et **8**) sont obtenues avec des rendements identiques. Par contre le rôle d'un groupe méthoxyle porté par le noyau aromatique de la chromanone-4 est nettement mis en évidence dans cette réaction: si ce groupe est en position-7 (chromanone **1b**) le rendement en pyrone diminue considérablement alors que ce même substituant en position-6 (chromanone **1c**) l'améliore.

Enfin, certaines cétones ne conduisent pas aux pyrones attendues: c'est notamment le cas de la triméthyl-2,2,6 chromanone-4 (**1f**), de la tertibutyl-2 chromanone-4 (**1g**) et de la flavanone (**1h**). Lorsque l'on oppose la triméthyl-2,2,6 chromanone-4 (**1f**) à l'un ou l'autre des méthylène malonates, aucune réaction n'a lieu: la cétone est récupérée inaltérée [12]. Dans le cas de la tertibutyl-2 chromanone-4 (**1g**), la réaction échoue; la pyrone n'a pu être décelée qu'à l'état de traces. En ce qui concerne la flavanone (**1h**), on observe dans les conditions réactionnelles l'ouverture de cette cétone en *o*-hydroxychalcone, et ceci de façon quantitative.

La condensation des cétones **1** sur les éthoxyméthylène malonates **3** et **4** semble donc très sensible à la présence de substituant en α de l'oxygène hétérocyclique. Cette hypothèse peut être reliée aux résultats observés dans le cas des cétones **1c** et **1d**: si l'on compare les rendements en pyrone, on constate que l'introduction d'un groupe méthyle en position-2 diminue le rendement de façon très nette.

L'analyse spectroscopique des composés tricycliques **5**, **6**, **7** et **8** est en accord avec les structures proposées: nous observons en ir la bande de valence du carbonyle, caractéristique du cycle pyrone, et en rnm ¹H le déplacement chimique du proton éthylénique de la pyrone [6].

Ce travail montre qu'il est possible d'accéder en une étape à des motifs pyranobenzopyranne et pyranohomochromanone à partir de cétones benzyliques hétérocycliques. Cependant pour un même éthoxyméthylène malonate, les rendements en pyrone diffèrent considérablement selon la nature et la position des substituants sur la cétone de départ.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés dans des tubes capillaires à l'aide d'un appareil Büchi-Tottoli et ne sont pas corrigés. Les spectres ir ont été enregistrés sur spectromètres Beckman IR 20 ou Perkin Elmer 21. Les spectres rnm ¹H ont été obtenus sur spectromètre Varian A 60 et les déplacements chimiques sont reportés en parties par million par rapport au tétraméthylsilane en référence interne. Les analyses ont été réalisées au Service de Microanalyse de l'Université Pierre et Marie Curie.

Préparation des cétones **1** et **2**.

Chromanone-4 (**1a**).

Elle est préparée selon une technique décrite antérieurement [13].

Méthoxy-7 chromanone-4 (**1b**).

Ce composé est préparé selon la méthode mise au point au laboratoire [14].

Méthoxy-6 chromanone-4 (**1c**) [15].

Cette cétone est préparée à partir du paraméthoxyphénol selon la méthode utilisée pour la chromanone-4 (**1a**).

Méthyl-2 méthoxy-6 chromanone-4 (**1d**) [15c] et Diméthyl-2,6 chromanone-4 (**1e**) [16].

Ces composés sont préparés selon la méthode décrite par C. Van de Sande [16] et coll: la cétone **1d** à partir du paraméthoxyphénol et la cétone **1e** à partir du paraméthylphénol.

Triméthyl-2,2,6 chromanone-4 (**1f**).

Cette cétone est préparée selon la méthode mise au point au laboratoire [6].

Tertiobutyl-2 chromanone-4 (**1g**).

Cette cétone est préparée selon la méthode décrite par H. J. Kabbe et coll [17].

Flavanone (**1h**).

Cette cétone est commerciale (Janssen Chimica).

Homochromanone-5 (**2**).

Cette cétone est préparée selon la méthode mise au point au laboratoire par G. Fontaine [18].

Préparation des pyrones: mode opératoire général.

A une suspension d'hydrure de sodium ($4,4 \times 10^{-2}$ mole) dans du tétrahydrofurane fraîchement distillé (50 ml) on ajoute goutte à goutte la cétone (2×10^{-2} mole) en solution dans le tétrahydrofurane (25 ml); le mélange est agité à 0° et sous courant d'azote. On additionne ensuite, goutte à goutte, le dérivé éthoxyméthylène malonique ($2,2 \times 10^{-2}$ mole) en solution dans le tétrahydrofurane (25 ml). On laisse revenir à température ordinaire en maintenant l'agitation pendant trois heures environ. On verse alors le mélange dans une solution d'acide chlorhydrique (1,2N, 120 ml).

Cas des carbéthoxyprones.

On extrait au chloroforme, sèche sur sulfate de sodium. Le solvant est chassé et le résidu est concentré au Kugelrohr, sous le vide de la pompe à palettes; le solide obtenu est recristallisé dans le solvant approprié.

Cas des carbamoylprones.

On laisse précipiter en agitant durant un à deux jours. Le solide est filtré, séché et recristallisé dans le diméthylformamide.

Carbéthoxyprones **5** et **6**.

Oxo-2 éthoxycarbonyl-3 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**5a**) et oxo-2 éthoxycarbonyl-3 méthoxy-8 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**5b**).

Ces composés sont identiques à ceux obtenus précédemment par une autre voie [6].

Oxo-2 éthoxycarbonyl-3 méthoxy-9 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**5c**).

Ce composé est recristallisé dans l'acétate d'éthyle et obtenu avec un rendement de 72%, $F = 141-142^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} 1760 (C=O ester), 1690 (C=O pyrone); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,37 (triplet, 3H, CH₃ ester), 3,82 (singulet, 3H, CH₃O), 4,37 (quadruplet, 2H, CH₂ ester), 5,07 (singulet, 2H, CH₂O), 6,85-7,25 (multiplets, 3H, H aromatiques), 8,05 (singulet, 1H, H-4).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₄O₆: C, 63,57; H, 4,67. Trouvé: C, 63,34; H, 4,75.

Oxo-2 éthoxycarbonyl-3 méthoxy-9 méthyl-5 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**5d**).

Ce composé est recristallisé dans l'éthanol et obtenu avec un rendement de 17%, $F = 131^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} 1775 (C=O ester), 1690 (C=O pyrone); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,38 (triplet, 3H, CH₃ ester), 1,59 (doublet, 3H, CH₃ en-5, $J = 6,5$ Hz), 3,80 (singulet, 3H, CH₃O), 4,36 (quadruplet, 2H, CH₂ ester), 5,27 (quadruplet, 1H, H-5, $J = 6,5$ Hz, singulet, 1H, H-5 $J = 6,5$ Hz), 6,68-7,23 (multiplets, 3H, H aromatiques), 8,00 (singulet, 1H, H-4).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₆O₆: C, 64,55; H, 5,10. Trouvé: C, 64,48; H, 5,23.

Oxo-2 éthoxycarbonyl-3 diméthyl-5,9 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**5e**).

Ce composé est recristallisé dans l'éthanol et obtenu avec un rendement de 55%, $F = 118^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} 1755 (C=O ester), 1695 (C=O pyrone); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,40 (triplet, 3H, CH₃ ester), 1,62 (doublet, 3H, CH₃ en-5, $J = 6,5$ Hz), 2,32 (singulet, 3H, CH₃ en-9), 4,39 (quadruplet, 2H, CH₂ ester), 5,32 (quadruplet, 1H, H-5, $J = 6,5$ Hz), 6,82 (doublet, 1H, H-7), 7,10-7,62 (multiplets, 2H, H-8 et H-10), 8,05 (singulet, 1H, H-4).

Anal. Calculé pour C₁₇H₁₆O₆: C, 67,99; H, 5,37. Trouvé: C, 68,04; H, 5,28.

Oxo-2 éthoxycarbonyl-3 dihydro-5,6 pyranno[3,2-*d*]benzoxépine (**6**).

Ce composé est recristallisé dans l'éthanol et obtenu avec un rendement de 45%, $F = 127^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} 1735 (C=O ester), 1695 (C=O pyrone); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,38 (triplet, 3H, CH₃ ester), 2,99 (triplet, 2H, CH₂ en-5), 4,08-4,63 (massif, 4H, CH₂ en-6 et CH₂ ester), 6,90-7,45 (massif, 3H, H-8, H-9, H-10), 8,02-8,25 (massif, 2H, H-11 et H-4).

Anal. Calculé pour C₁₆H₁₄O₅: C, 67,12; H, 4,93. Trouvé: C, 67,06; H, 4,89.

Carbamoylprones **7** et **8**.

Oxo-2 carbamoyl-3 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**7a**) et oxo-2 carbamoyl-3 méthoxy-8 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**7b**).

Ces composés sont identiques à ceux obtenus précédemment par une autre voie [6].

Oxo-2 carbamoyl-3 méthoxy-9 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**7c**).

Ce composé est recristallisé dans le diméthylformamide et obtenu avec un rendement de 53%, $F = 305^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} 3430 et 3160 (N-H), 1720 (C=O pyrone), 1663 (C=O amide); rmn (acide trifluoroacétique et deutériochloroforme): δ ppm 3,92 (singulet, 3H, CH₃O), 5,22 (singulet, 2H, CH₂ en-5), 6,82-7,36 (multiplets, 3H, H aromatiques), 8,50 (singulet, 1H, H-4).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₁NO₅: C, 61,54; H, 4,06; N, 5,13. Trouvé: C, 61,49; H, 4,12; N, 5,15.

Oxo-2 carbamoyl-3 méthoxy-9 méthyl-5 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**7d**).

Ce composé est recristallisé dans le diméthylformamide et obtenu avec un rendement de 14%, $F = 231^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} 3420 et 3300 (N-H), 1700 (C=O pyrone), 1663 (C=O amide); rmn (acide trifluoroacétique et deutériochloroforme): δ ppm 1,78 (doublet, 3H, CH₃ en-5, $J = 6,5$ Hz), 3,99 (singulet, 3H, CH₃O), 5,51 (quadruplet, 1H, H en-5, $J = 6,5$ Hz), 6,88-7,47 (multiplets, 3H, H aromatiques), 8,58 (singulet, 1H, H-4).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₃NO₅: C, 62,71; H, 4,56; N, 4,88. Trouvé: C, 62,77; H, 4,62; N, 4,84.

Oxo-2 carbamoyl-3 diméthyl-5,9 2*H*,5*H*-pyranno[3,2-*c*]benzopyranne [1] (**7e**).

Ce composé est recristallisé dans le diméthylformamide et obtenu avec

un rendement de 24%, $F = 246^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} , 3350 et 3100 (N-H), 1720 (C=O pyrone), 1662 (C=O amide); rmn (acide trifluoroacétique et deutériochloroforme): δ ppm 1,70 (doublet, 3H, CH_3 en-5, $J = 6,5$ Hz), 2,37 (singulet, 3H, CH_3 en-9), 5,47 (quadruplet, 1H, H-5, $J = 6,5$ Hz), 6,92 (doublet, 1H, H-7, $J = 8,5$ Hz), 7,23-7,65 (multiplets, 2H, H-8 et H-10), 8,54 (singulet, 1H, H-4).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$: C, 66,41; H, 4,83; N, 5,16. Trouvé: C, 66,48; H, 4,78; N, 5,09.

Oxo-2 carbamoyl-3 dihydro-5,6 pyranno[3,2-*d*]benzoxépine (**8**).

Ce composé est recristallisé dans le diméthylformamide et obtenu avec un rendement de 41%, $F = 233^\circ$; ir (nujol): ν cm^{-1} 3390 et 3130 (N-H), 1715 (C=O pyrone), 1665 (C=O amide); rmn (acide trifluoroacétique et deutériochloroforme): δ ppm 2,97-3,33 (multiplet, 2H, CH_2 en-5), 4,40-4,70 (multiplet, 2H, CH_2 en-6), 7,05-7,57 (massif, 3H, H-8, H-9 et H-10), 7,95-8,25 (massif, 2H, H-11 et H-4).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_4$: C, 65,36; H, 4,31; N, 5,45. Trouvé: C, 65,42; H, 4,29; N, 5,40.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] F. M. Dean, "Naturally Occurring Oxygen Ring Compounds", Butterworths, London, 1963, p 485.
 [2] F. Bohlmann et C. Zdero, *Phytochemistry*, **16**, 1092 et 1261 (1977).
 [3] M. Davis, M. Pettett, D. B. Scanlon et V. Ferrito, *Aust. J. Chem.*, **30**, 2289 (1977).
 [4] E. J. Valente, B. D. Santarsiero et V. Schomaker, *J. Org. Chem.*, **44**, 798 (1979) et références citées.
 [5] M. Ikawa, M. A. Stahmann et K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, **66**, 902 (1944).
 [6] M. C. Bellassoued-Fargeau, B. Graffe, M. C. Sacquet, P. Maitte, *J. Heterocyclic Chem.*, sous presse.
 [7a] H. W. Schmidt, R. Schipfer et H. Junek, *Ann. Chem.*, 695 (1983); [b] H. W. Schmidt et H. Junek, *Monatsh. Chem.*, **109**, 1075 (1978).
 [8] J. G. Whitney et K. T. Lee, *J. Org. Chem.*, **38**, 2093 (1973).
 [9] D. L. Boger et M. D. Mullican, *Tetrahedron Letters*, 4551

(1982).

[10] Dans notre étude sur la réactivité de β -éminones [6] nous avons observé, au contraire, que le rendement en carbéthoxyprone est toujours inférieur au rendement en carbamoylpyrone.

[11] Les énergies des orbitales frontières de l'acrylonitrile et de l'acrylate d'éthyle sont reportées par O. Eisenstein, J. M. Lefour, Nguyen Trong Anh et R. F. Hudson, *Tetrahedron*, **33**, 523 (1977). On peut, par analogie, admettre que l'éthoxyméthylène malononitrile (**4**) est plus stable que l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle (**3**).

[12] On ne peut attribuer cet échec à l'impossibilité de faire l'énolate puisque cette cétone est aisément formylée en milieu basique; la formyl-3 triméthyl-2,2,6 chromanone-4 ainsi obtenue nous a permis de synthétiser la pyrone correspondante [6] inaccessible par la voie décrite ici.

[13] W. E. Parham et L. D. Huestis, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 813 (1962).

[14] B. Graffe, M. C. Sacquet et P. Maitte, *J. Heterocyclic Chem.*, **12**, 247 (1975).

[15a] F. Morsingh et S. H. Ong, *Tetrahedron*, **25**, 361 (1969); [b] J. Colongue et A. Guyot, *Bull. Soc. Chim. France*, 325 (1958); [c] G. P. Ellis, "Chromenes, Chromanones and Chromones", "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol 31, Interscience Publication-John Wiley and Sons, Inc, 1977, p 374 et références citées.

[16] C. Van de Sande et M. Vandewalle, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **82**, 705 (1973).

[17] H. B. Kabbe et A. Widdig, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **21**, 247 (1982).

[18] G. Fontaine, *Ann. Chim.*, **3**, 179 (1968).

[19] L'éthoxyméthylène malonate d'éthyle est préparé selon la méthode décrite par R. C. Fuson, W. E. Parham et L. J. Reed, *J. Org. Chem.*, **11**, 194 (1946). L'éthoxyméthylène malononitrile est commercial (Janssen Chimica).

English Summary.

4-Chromanones and 5-homochromanone react with ethyl ethoxymethylenemalonate or ethoxymethylenemalononitrile to afford in one step a series of new α -pyrones. The structure of these tricyclic compounds was assigned on the basis of elemental analysis, physical and spectroscopic data.