

REDUCTION DE FLAVANONES PAR LE CYANOBOROHYDRURE DE SODIUM DANS L'ACIDE TRIFLUOROACETIQUE - I/

Guy LEWIN * (1,2), Maryse BERT (1), Jean-Claude DAUGUET (1), Corinne SCHAEFFER (3), Jean-Luc GUINAMANT (3) et Jean-Paul VOLLAND (3)

- (1) Laboratoire de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, 1 rue Vaubénard, 14032 CAEN CEDEX FRANCE
(2) Laboratoire de Chimie des Substances Thérapeutiques Naturelles, associé au C.N.R.S., Centre d'Etudes Pharmaceutiques, 5 rue J.B. Clément, 92296 CHATENAY-MALABRY FRANCE
(3) Institut de Recherches SERVIER, 11 rue des Moulineaux, 92150 SURESNES FRANCE

Summary Reduction of natural flavanones with NaBH_3CN in CF_3COOH gives, depending on substituents 7 and 4', either flavanes or 1,3-diaryl propanes.

Les flavanones présentent deux sites réactifs potentiels vis-à-vis des agents réducteurs : le carbonyle en 4 d'une part et la liaison 1-2, susceptible d'être hydrogénolysée, d'autre part ; par ailleurs, la protonation des flavanones en 1 et en 4 par un acide fort peut modifier leur réactivité et cela nous a conduits à étudier leur réduction par NaBH_3CN dans CF_3COOH . Cette réaction a été appliquée à diverses flavanones d'origine naturelle ou à leurs dérivés possédant des groupements phénoliques libres méthylés ou acétylés. Les flavanones naturelles possèdent en effet généralement plusieurs substitutions oxygénées en 5, 7 et 4' et nous avons démontré dans cette étude que la nature des substitutions en 7 et 4' influence directement le comportement des flavanones vis-à-vis de NaBH_3CN dans CF_3COOH , ce qui permet de prévoir et donc d'orienter leur réactivité.

Conditions réactionnelles : La flavanone (1 mM) est dissoute dans 10 ml de CF_3COOH et la solution est refroidie au bain de glace ; NaBH_3CN (5 mM) est ajouté par portions puis la réaction est poursuivie 1 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est alors dilué à l'eau glacée, amené jusqu'à pH 6 et extrait par CH_2Cl_2 .

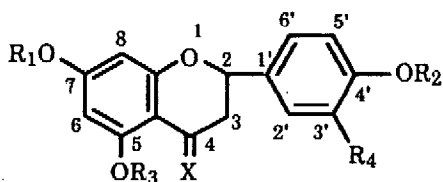
- 1) **La fonction phénol en 7 est libre ou méthylée (composés 1 à 4) ¹.**
La flavanone ne réagit quasiment pas et on ne constate aucune évolution lorsque la réaction est poursuivie plus longtemps.
- 2) **La fonction phénol en 7 est acétylée ou engagée dans une liaison osidique avec un sucre acétylé.**
La réduction du carbonyle en méthylène est totale mais les produits de réaction obtenus dépendent alors de la nature du substituant en 4'.

a) Le substituant en 4' est une fonction phénol libre ou méthylée (composés 5 à 9) ¹

La réduction est dans ce cas totale et affecte aussi la liaison 1-2 qui est hydrogénéolysée. Les uniques produits de réaction sont les dérivés ouverts de type diaryl-1,3 propane 13 à 18 ² (lorsque les composés de départ possèdent une fonction phénol acétylée en 5, cette dernière s'hydrolyse partiellement au cours de la réaction qui aboutit alors à un mélange de deux diaryl-1,3 propanes).

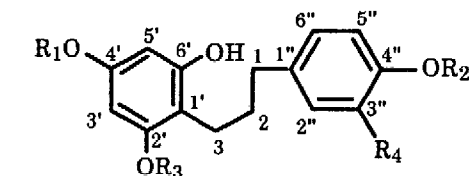
b) Le substituant en 4' est une fonction phénol acétylée (composés 10 à 12)

La réduction s'arrête au stade flavane et il n'y a pas ouverture de l'hétérocycle : ainsi, la diacétyl-7,4' naringénine 10 et le triacétyl-5,7,4' naringénine 11 engendrent les flavanes 19 et 20 et le tétraacétyl-5,7,3',4' ériodictyol 12, les flavanes 21 et 22 ³.



Flavanones (X = O)

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄		R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
1	H	CH ₃	H	OH	13	COCH ₃	CH ₃	H	OH
2	CH ₃	CH ₃	H	OCH ₃	14	COCH ₃	CH ₃	H	OCOCH ₃
3	H	CH ₃	H	OCOCH ₃	15	COCH ₃	CH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
4	H	H	H	H	16	Acétyl rutinose	CH ₃	H	OCOCH ₃
5	COCH ₃	CH ₃	H	OH	17	Acétyl rutinose	CH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃
6	COCH ₃	CH ₃	H	OCOCH ₃	18	COCH ₃	H	H	H
7	COCH ₃	CH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃					
8	Acétyl rutinose	CH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃					
9	COCH ₃	H	H	H					
10	COCH ₃	COCH ₃	H	H					
11	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	H					
12	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃					
Flavanes (X = H ₂)									
19	COCH ₃	COCH ₃	H	H					
20	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	H					
21	COCH ₃	COCH ₃	COCH ₃	OCOCH ₃					
22	COCH ₃	COCH ₃	H	OCOCH ₃					



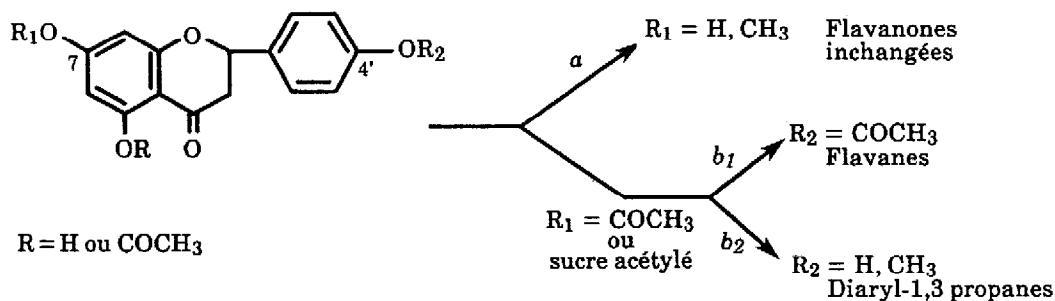
Flavanones	Diaryl-1,3 propanes (%) *
5	13 (81)
6	14 (94)
7	15 (61), 14 (23) **
8	17 (59), 16 (21)
9	18 (72)

* Les rendements sont calculés après purification des produits par chromatographie sur silice

** Quand la réaction est effectuée sur un composé acétylé sur l'OH en 5, si NaBH₃CN est ajouté plusieurs heures après dissolution de la flavanone dans CF₃COOH, on ne récupère que le dérivé réduit désacétylé en 5 (ex. 14 à partir de 7)

Mécanisme

Dans les conditions opératoires utilisées, la nature de la substitution oxygénée en 7 conditionne l'évolution de la réaction qui débute toujours par attaque sur le carbonyle en 4 : la présence d'une fonction phénol libre ou méthylée en 7 désactive fortement par effet mésomère la réduction du carbonyle ; or, la durée de vie de NaBH_3CN dans CF_3COOH est d'environ quatre heures dans les conditions employées ⁴ et les flavanones sont alors récupérées presque quantitativement (voie α) ; au contraire, lorsque la fonction phénol en 7 est acétylée ou engagée dans une liaison osidique avec un sucre acétylé, la réduction du carbonyle en méthylène est totale et l'on constate que la réaction s'arrête au stade flavane (voie b_1) ou se poursuit jusqu'au stade diaryl-1,3 propane (voie b_2) selon la nature du reste oxygéné en 4'.



Notre méthode de réduction est à rapprocher de celle d'Elliger ⁵ d'une part et de Sweeny et Iacobucci ⁶ d'autre part qui s'arrêtent toutes deux au stade flavane : la première (NaBH_3CN dans du MeOH ou THF maintenu à $\text{pH} 3$ par addition d' HCl 1N) permet, bien que lentement, la réduction directe d'hydroxy-7 flavanones en flavanes (84 h de réaction avec la naringénine) ; la deuxième (NaBH_4 dans EtOH-THF) exige sur la flavanone une fonction phénol acétylée en 5, condition qui n'est absolument pas nécessaire dans notre cas.

A conditions réactionnelles par ailleurs identiques (rapport hydrure/flavanone, temps de réaction), d'autres associations hydrure-solvant ont été comparées sur les composés 6 et 7 au couple $\text{NaBH}_3\text{CN} - \text{CF}_3\text{COOH}$: $\text{NaBH}_4 - \text{CF}_3\text{COOH}$ ou $\text{NaBH}_3\text{CN} - \text{HCOOH}$ fournissent des milieux réactionnels beaucoup plus complexes tandis qu'avec $\text{NaBH}_3\text{CN} - \text{CH}_3\text{COOH}$, le composé 6 est retrouvé intact, l'élément directeur de la réaction étant donc bien la protonation de O-1 et du carbonyle permises par CF_3COOH .

Notre méthode de réduction permet donc, à partir de certaines flavanones naturelles convenablement substituées, d'accéder aux diaryl-1,3 propanes correspondants en une seule étape alors que la littérature propose une réaction en deux temps ⁷ :

- 1) réduction en dihydrochalcone (H_2 catal. en milieu alcalin) ⁸ ;
- 2) réduction du carbonyle (LiAlH_4 ⁷, méthode de Clemmensen ⁹).

Références et notes

1 - 3 et 5 ont été préparés à partir de l'hespérétine et 9 à partir de la naringénine, par acétylation avec 1 eq. d'Ac₂O dans la pyridine puis séparés par chromatographie éclair : la position d'acétylation est déduite des spectres de RMN ¹H et ¹³C, des spectres de masse et des spectres UV (3 : UV (MeOH) λ_{max} 226 et 288 nm ; (MeOH + AcONa) λ_{max} 220 et 324 nm ; 5 : UV (MeOH) λ_{max} 226 et 277 nm ; pas de changement par addition d'AcONa ; 9 : UV (MeOH) λ_{max} 229, 276 et 340 nm inchangé après addition d'AcONa).

2 - 13 F 153 - 155° (CH₂Cl₂) ; 14 à 18 sont amorphes.

Microanalyse : %C, H calc. (tr.) 13 : 65,05(64,91) 6,07(6,02) ; 14 : 64,16(64,03) 5,92(5,87) ; 15 : 63,45(63,35) 5,81 (5,73) ; 16 : 56,50(56,34) 5,87(5,79) ; 17 : 56,53 (56,39) 5,82(5,75) ; 18 : 67,54(67,51) 6,00(5,97).

Spectrométrie de masse : par impact électronique pour 13, 14, 15 et 18 ; par FAB pour 16 et 17. 13 : (M⁺) 332, 290, 139 (100 %) ; 14 : (M⁺) : 374, 332, 290, 139 (100 %) ; 15 : (M⁺) 416, 374, 332, 290, 139 (100 %) ; 18 : (M⁺) 302, 260, 139 (100 %) ; 16 : en FAB⁺ (M+H)⁺ 893, (M+H-n COCH₂)⁺ 851, 809 ; en FAB⁻ (M-H)⁻ 891, (M-H-n COCH₂)⁻ 849, 807, 765, 723 ; 17 : en FAB⁺ (M+H)⁺ 935 (M+H-n COCH₂)⁺ 893, 851 ; en FAB⁻ (M-H)⁻ 933, (M-H-nCOCH₂)⁻ 891, 849, 807, 765, 723, 681.

RMN ¹H : dans CDCl₃ pour 14 et 15 et dans DMSO d₆ pour 13, 16, 17 et 18.

	H-1 et H-3	H-2	H-3' et H-5'	H-2'' H-6'' H-5''	H-3''	OH	O Ac	O Me
13	2,2 - 2,8	1,7	6,21	6,6 - 7,2		8,4 - 9,8 (3p)	2,25 (3p)	3,80
14	2,2 - 2,9	1,7	6,10	6,9 - 7,2		5,4 - 7,5 (2p)	2,25 - 2,35 (6p)	3,81
15	2,3 - 2,8	1,7	6,5 - 6,6	6,8 - 7,2		6,2 (1p)	2,15 - 2,25 (9p)	3,80
16	2,3 - 2,6	1,6	6,9 - 7,0	6,9 - 7,0		9,2 (2p)	2,25 (3p)	3,70
17	2,3 - 2,5	1,6	6,2 - 6,4	6,9 - 7,0		9,2 (1p)	2,20 (6p)	3,70
18	2,4 - 2,6	1,7	6,20	6,95	6,65	9,0 - 9,5 (3p)	2,20 (3p)	

Partie osidique 16 : glucose H-1 5,30 ; H-2 4,93 ; H-3 5,45 ; H-4 5,02 ; H-5 4,10 ; H-6 3,70 (2p) ; rhamnose H-1 4,76 ; H-2 5,10 ; H-3 5,04 ; H-4 4,85 ; H-5 3,80 ; H-6 1,05 (3p) ; les 6 COCH₃ résonnent en 6 singulets entre 1,9 et 2,1 ppm.

17 : δ très semblables à 16

3 - Les flavanes obtenus ont des constantes identiques aux dérivés décrits dans la référence 6.

4 - Lorsque le dérivé 6, très réactif dans les conditions réactionnelles générales est dissous dans CF₃COOH 4 heures après l'addition de NaBH₃CN, il est retrouvé quantitativement en fin de réaction.

5 - C.A. Elliger, *Synth. Commun.* 15, 1315 (1985).

6 - J.G. Sweeny et G.A. Iacobucci, *Tetrahedron*, 33, 2927 (1977).

7 - G.E. Dubois, G.A. Crosby et R.A. Stephenson, *J. Med. Chem.*, 24, 408 (1981).

8 - G.E. Dubois, G.A. Crosby et P. Saffron, *Synth. Commun.*, 7, 49 (1977).

9 - A.A. Morais, R. Braz Fo et S.V. Fraitz Jr, *Phytochemistry*, 28, 239 (1989).

(Received in France 10 June 1989)