

STRUCTURE DE LA RUBRANINE CHALCONE ISOLEE DU BOIS DE ROSE *ANIBA* *ROSAEODORA* DUCKE—II*†

SYNTHESES D'ANALOGUES CANNABINOIDES DERIVANT DE LA PHLOROACETOPHENONE

J. L. MONTERO et F. WINTERNITZ

Ecole Nationale Supérieure de Chimie, 8, rue de l'Ecole Normale, 34075 Montpellier, France

(Received in France 27 November 1972; Received in the UK for publication 12 December 1972)

Résumé—La condensation basocatalysée de la phloroacétophénone avec le citral conduit à la desbenzylidènerubranine et à des produits plus complexes: bichromène et bicyclobutane dont les structures et aussi celles de leurs produits d'isomérisation acidocatalysée ou encore photochimique ont été élucidées. L'aldolisation de la desbenzylidènerubranine avec le benzaldéhyde conduit à la rubranine dont tous les détails structuraux ont été définitivement établis y compris les flavanones auxquelles elle conduit en milieu acide. Enfin, il a été démontré, qu'en réalité, la rubranine est un artefact: elle provient de la condensation au cours de l'extraction de la pinocembrine avec le citral en présence de l'anibine du Bois de Rose.

Abstract—Desbenzylidenrubranin is the major product of the base-catalyzed condensation of phloroacetophenone with citral. A monochromene, a bichromene and a bicyclobutane are also formed. Their structures have been established and the acid-catalyzed and photochemical transformations of the monochromene investigated. Aldol-condensation of desbenzylidenrubranin with benzaldehyde gave rubranin. Fine structural features of rubranin and of the flavanoids obtained with acidic reagents, have been proved. Biogenetic speculations on the origin of optically inactive rubranin indicate it to be an artefact from condensation between pinocembrin and citral catalyzed by the pseudo-alkaloid anibin always present in Rosewood during extraction.

INTRODUCTION

Dans un précédent mémoire,¹ l'analyse par RMN de la rubranine-chalcone isolée du Bois de Rose et de ses produits de transformation, nous a conduit à la structure 1a (Schéma 1). Cependant, les quantités très faibles de chalcone isolée, ne nous ont pas permis d'apporter des preuves certaines de cette structure, susceptibles d'éliminer les objections que nous avons nous-mêmes formulées.¹ Par les synthèses de la desbenzylidènerubranine² et de la rubranine,³ nous sommes en mesure, actuellement, de confirmer, les résultats précédents et de décrire un certain nombre de produits de transformation nouveaux. L'origine de la rubranine a pu être également précisée.

RESULTATS ET DISCUSSION

La méthode de synthèse de Crombie⁴ permet de condenser, avec de très bons rendements, la phloroacétophénone avec le citral en milieu pyridinique, conduisant à la desbenzylidènerubranine 1b (70%),

identique à celle provenant de la coupure alcaline de la rubranine.¹ Cependant, il n'est pas possible de limiter l'obtention de 1b à ce seul produit puisqu'on isole également des quantités relativement importantes de produits de condensation supérieurs, correspondant à la fixation de deux molécules de citral pour une de phloroacétophénone, donnant un mélange, séparable par chromatographie, d'un bichromène 2 (20%) (cf. ref. 2) et d'un bicyclobutane 3 (2%). Ce résultat est comparable à celui des auteurs anglais^{4,5} à propos de l'obtention du desoxybruceol et du citrylidène cannabis. Il a été observé également que l'abaissement de la température de condensation favorise la formation de monochromène 4 (40%) au dépens du produit principal 1b.

Le bicyclobutane 3 (F = 138–139°)(M⁺ 436) donne un spectre de RMN (Tableau 1) où l'on peut noter la disparition des signaux dus aux quatre protons éthyléniques du bichromène. On observe également à 1.36 ppm un signal (intensité relative 12) attribuable aux protons des méthyles angulaires et aux méthyles axiaux du cyclobutane. Par contre, les méthyles équatoriaux résonent à des champs plus forts, 0.76 ppm, ce blindage étant dû à l'anisotropie du cyclobutane dans la direction équ-

*Le I-er mémoire correspond à la réf. 1.

† Cette publication est dédiée à Monsieur le Professeur M. Mousseron, Directeur de l'E.N.S.C.M., à l'occasion de son 70-ième anniversaire.

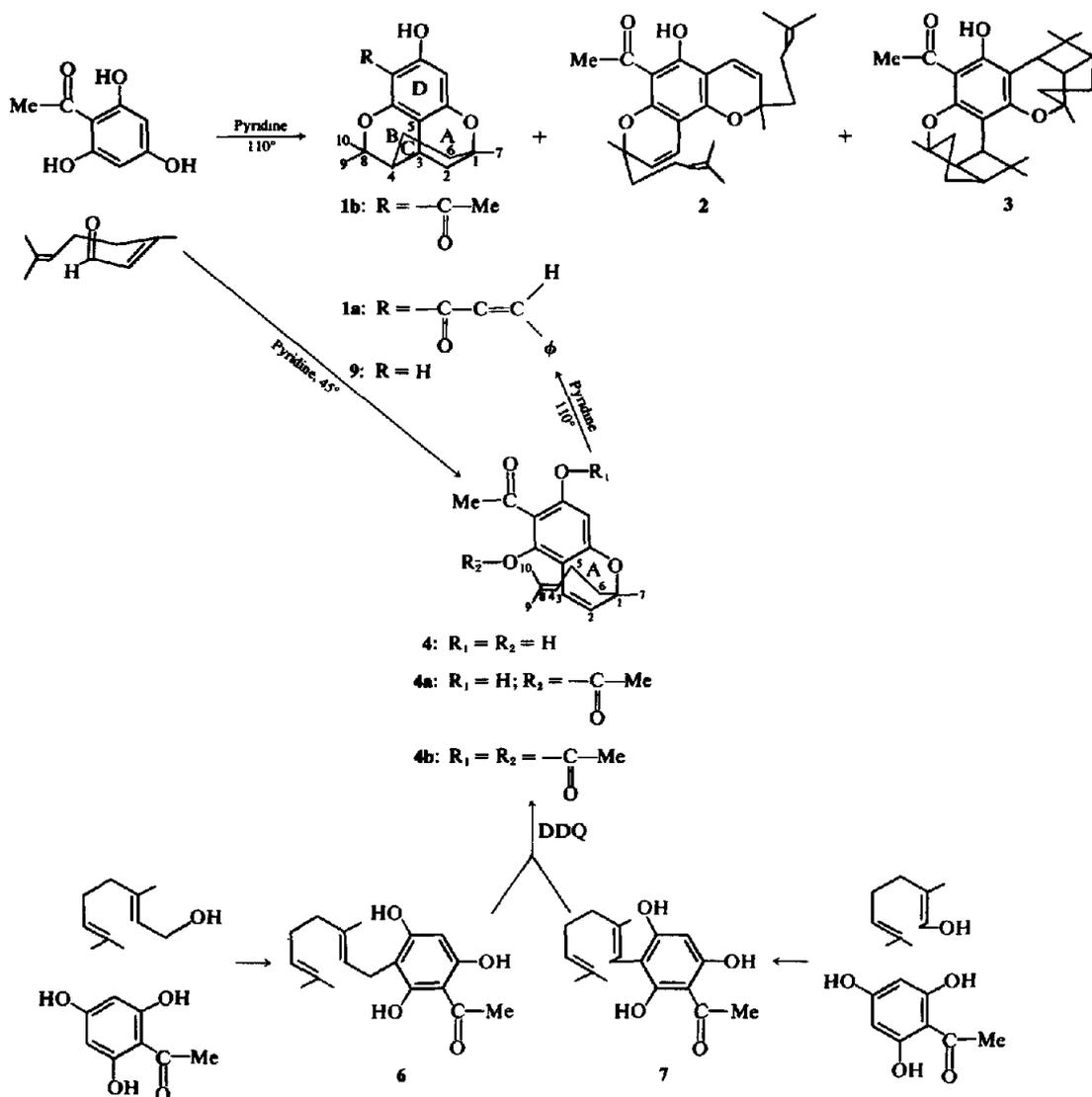


SCHÉMA 1

toriale.⁶ Le bicyclobutane 3 a été également obtenu⁷ par voie photochimique à partir du bichromène 2.*

La structure dihydroxy-2,6 acétophénone du monochromène 4 s'impose par ses caractéristiques dans l'UV; en effet, le maximum d'absorption à 286 nm ($\epsilon = 36840$) subit un effet bathochrome en milieu basique;⁸ en RMN (Tableau 1) les deux protons phénoliques apparaissent sous la forme d'un massif élargi à 13.80 ppm qui, par dilution se séparent. De plus, le chauffage prolongé† du mono-

chromène 4 en milieu pyridinique conduit à la desbenzylidènerubranine 1a.

Par acétylation à 0° (Ac_2O , pyridine) le monochromène 4 donne un mono-acétate 4a et à 20° un diacétate 4b. L'acétylation de l'hydroxyle en para du proton aromatique dans le mono-acétate 4a est évidente, d'une part, parce que cet acétate ne se cyclise pas par chauffage en milieu pyridinique et, d'autre part, il donne un test de Gibbs^{9,10} négatif.

L'action de l'acide *p*-nitroperbenzoïque sur le diacétate 4b donne un mono-époxyde 5 ($M^+ 402$) (Schéma II) dont le spectre de RMN (Tableau 1) montre la présence des deux doublets des protons éthyléniques du cycle A, prouvant que la double liaison intracyclique—moins substituée—n'a pas été époxydée; par contre, on observe un blindage important, d'une part, du proton porté par le car-

*La structure du bichromène 2 ayant été déjà bien établie² nous rapportons seulement au Tableau 1 ses caractéristiques de RMN pour comparaison.

†L'absence de monochromène 4 dans la condensation décrite par Kane et Grayeck² s'explique par la température élevée (reflux) de leur réaction.

Tableau 1. Spectres de RMN des dérivés se la rubranine

Dérivés	C ₉ —H ₃	C ₁₀ —H ₃	C ₇ —H ₃	C ₂ —H	C ₃ —H	Ar—CO—CH ₃	Ar—H	Ar—OH
1b	1.58	1.11	1.38		2.75	2.62	6.03	13.33
3	1.36	0.76	1.36			2.60		13.80
8	1.53	1.08	1.44		2.81	2.61	6.01	13.61
9	1.51	1.03	1.35		2.81		6.05	5.25
4	1.66	1.58	1.45	5.38d	6.63d	2.69	5.96	13.80
4a	1.66	1.58	1.46	5.46d	6.33d	2.69	6.26	13.30
4b	1.66	1.58	1.43	5.63d	6.40d	2.51	6.48	2.30* 2.16*
5	1.28	1.23	1.45	5.63d	6.41d	2.50	6.50	2.30* 2.20*
10a	1.90	1.63	1.44		4.40	2.60	5.90	13.70 9.10
10b	1.85	1.65	1.36		4.14	2.50	6.41	2.19* 2.26*
11a	1.90	1.62	1.32		4.23	2.60	5.95	14.18 9.46
11b	1.92	1.64	1.35		4.32	2.50	6.10	13.83 2.36*
12			1.51		4.00	2.54	6.22	13.83 2.36*
14	2.31		1.40		3.01	2.53	6.12	13.76 2.40*
16	0.70	1.40	1.40		3.20d	2.65	5.91	13.00 6.66
17	0.78	1.45	1.36		3.20d	2.65	6.01	13.40 2.17*
20a		1.60m	1.36		4.23		6.08	12.00
20b	1.63	1.53	1.35		4.25		6.20	2.35*
21			1.51		4.01		6.33	2.38*
22a	1.33	1.36	4.13	C ₇ =H ₂	3.41		6.00	12.16
22b	1.34	1.34	4.25		3.46		6.20	2.35*
23	1.38	1.71	4.63		3.60		6.00	11.90

*Ar—OCO—CH₃

Les spectres de RMN sont déterminés en solution dans CDCl₃ avec un appareil Varian A60, avec le TMS comme référence interne; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. d = doublet, m = multiplet.

bone 4, d'autre part, des protons du gem diméthyle, caractéristique de la formation d'un époxyde.

Une voie différente permet d'avoir accès au monochromène 4: la condensation du géranol et du nérol avec la phloroacétophénone selon la technique utilisée par Mechoulan et Yagen à propos de la synthèse du cannabigérol.¹¹ On obtient ainsi les géranyl- et néryl- phloroacétophénones 6 et 7 (Schéma 1) dont les structures ont été déterminées par spectrographie (cf. Tableau 2 et partie exp.). Ces deux polyphénols donnent par deshydrogénation avec la dichloro-2,3 dicyano-5,6 benzoquinone (DDQ) le monochromène 4, résultat comparable à la cyclisation du cannabigérol en cannabichromène.^{12,13}

L'isolement d'un intermédiaire réactionnel tel que le monochromène 4 lors de la synthèse de la desbenzylidènerubranine 1b confirme, sans ambiguïté, la structure précédemment attribuée à cette der-

nière.¹ En effet, l'obtention d'un dérivé tétracyclique dont la chaîne acétyle serait du côté du cycle A, passerait par un monochromène ayant une structure dihydroxy-2,4 acétophénone, ce qui n'est pas le cas.

Le monochromène 4 étant la clef de la synthèse du dérivé tétracyclique 1b, il nous a paru intéressant d'en étudier l'isomérisation par voie acido-catalysée et par irradiation.

Ainsi, traité par l'acide d-camphosulfonique en milieu benzénique, 4 conduit à trois produits d'isomérisation dans le rapport 1 : 3 : 2.

Le premier isolé, le moins abondant, 8 (Schéma 2) présente un spectre UV comparable à celui de la desbenzylidènerubranine 1b (cf. Tableau 3). En spectrographie de masse (M⁺ 302) (Tableau 2) on observe une fragmentation analogue à celle du citrylidène cannabis^{14c} et de ses homologues, avec M-83. On peut également noter l'ion m/e 259 (M⁺-43) indiquant une structure acétophénone.

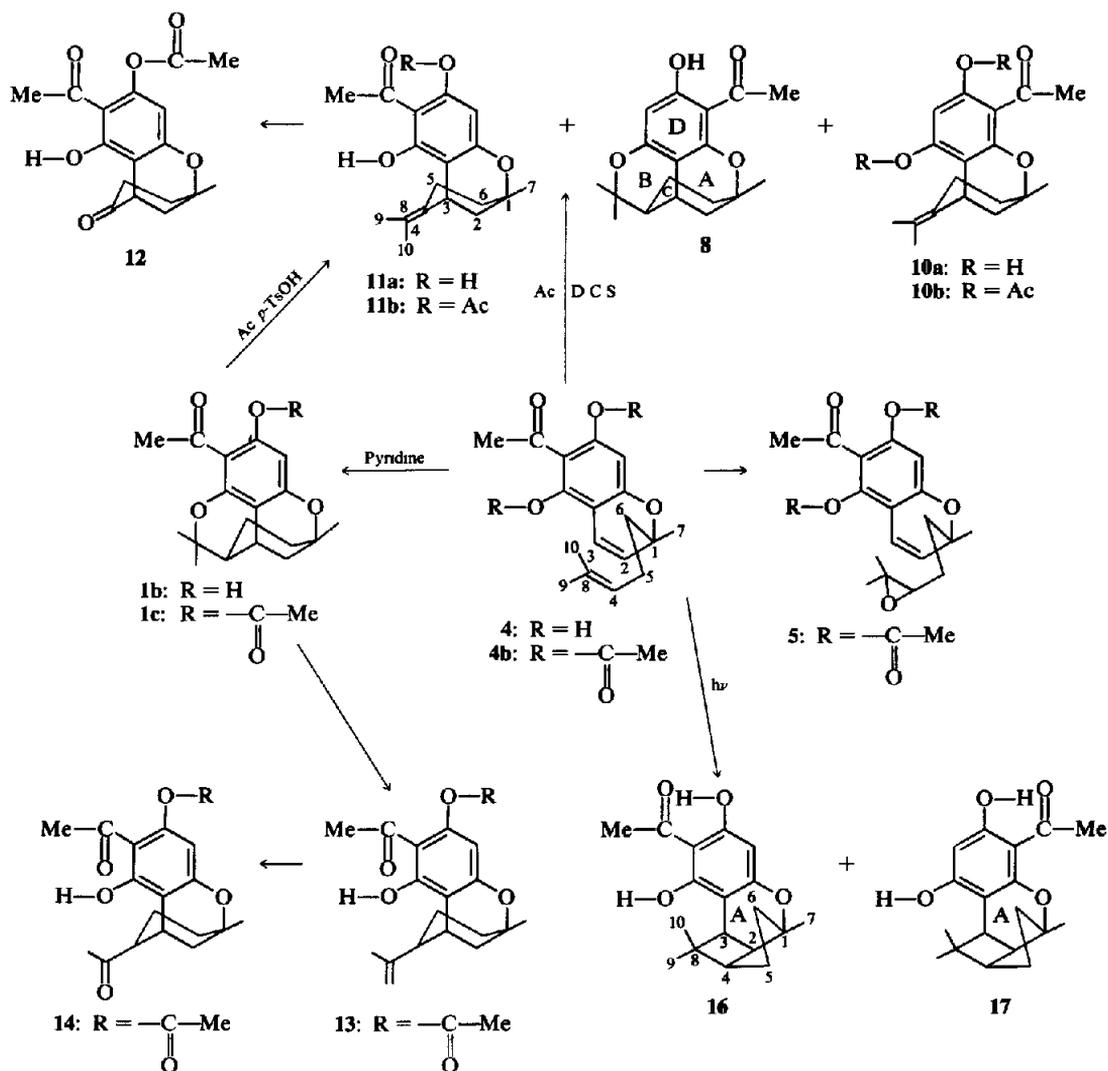


SCHÉMA 2

L'analyse de son spectre de RMN (Tableau 1) montre que **8** est un dérivé tétracyclique d'après le signal d'un *seul* proton hydroxylique fortement chélaté. Dans son ensemble, ce spectre ressemble à celui de la desbenzylidènerubranine **1b**, cependant il est à remarquer que les déplacements chimiques des protons des méthyles C_9 et C_{10} sont plus faibles pour l'isomère **8** alors que le déplacement chimique des protons du C_7-H_3 est plus fort. Cette différence est due à l'influence du groupement carbonyle de la chaîne acétyle, déblindant les protons du gem diméthyle dans la desbenzylidène rubranine **1b** et les protons du méthyle angulaire dans l'isomère **8**, ce qui nous permet de situer la position de la chaîne acétyle dans les deux isomères. En comparant les déplacements chimiques des méthyles de l'enchaînement terpénique dans les deux isomères **1b** et **8** à ceux du

cytrylidène phloroglucine **9**,^{14a,b} on peut évaluer l'influence de déblindage du carbonyle de la chaîne acétyle; il est de l'ordre de 0-05 ppm et s'exerce essentiellement sur le méthyle angulaire et sur l'un des méthyles géminés situés dans le cône de déblindage du noyau aromatique.

Au cours de l'isomérisation du monochromène **4** par l'acide *d*-camphosulfonique l'isomère majoritaire obtenu, **10a**, $F = 228^\circ$, correspond à l'ouverture acidocatalysée de **8**. La structure du phénol **10a** a été établie par spectroscopie de RMN (Tableau 1).

Le proton phénolique en ortho de la chaîne acétyle, résonne à 13.70 ppm. L'autre proton phénolique, en *para* de la chaîne acétyle, se présente sous la forme d'un signal très élargi à 9-10 ppm, valeur assez élevée pour un proton hydroxylique non chélaté. Nous pensons que des liaisons hydro-

Tableau 2. Spectres de masse des dérivés de la rubranine

Dérivés	M ⁺				
4	302(97)	287(96)	259(39.5)	219(100)	
5	402(10)	387*	303(28)	261(100)	219(90)
7	304(100)	289*	261(8)	235(44)	181(96)
8	302(100)	287(54.5)	259(10)	219(97)	
10a	302(80)	287(32)	259(40)	219(100)	
11a	302(100)	287(37)	259(97)	219(20)	
12	318(13.5)	276(21)	261(17.5)	248(37)	233(7.5) 219(100)
16	302(52)	287(14)	259(7)	233*	219(100)
22a	390(14)	375*	347	307(100)	203(53)
23	392(50)	307(100)	203(53)		

70 eV; introduction directe; t° = 200–230°; intensité rel. en % du pic principal 100%;

*pics d'intensités rel. inférieures à 5% mais significatifs.

Pics metastables

Dérivés	m ₁ ⁺	m ₂ ⁺ + m ₃ ⁺	m = m ₂ ⁺ /m ₁	
			Tr.	calc.
8	302	219 + 83	159	158.8
	302	287 + 15	273	272.7
10	302	219 + 83	159	158.5
	302	259 + 43	223	222.1
12	318	276 + 42	245	244.3
	302	259 + 43	221	222.1
16	302	219 + 83	159	158.8
	390	347 + 43	307	306.1
22a	307	203 + 104	134	134.2

Tableau 3. Absorption dans l'UV (alcool 95°)

Dérivés	λ _{max}	ε	λ _{min}	ε
1b	235	16300		
	293	19300	255	1250
	335	3220		
8	235	15200		
	293	18500	255	1210
	335	3050		

gènes intermoléculaires¹⁵ interviennent, ce qui permet d'expliquer, d'une part, le glissement chimique du proton hydroxylique et d'autre part le point de fusion élevé.

La structure dihydroxy-2,4 acétophénone de 10a a été confirmée également par spectroscopie UV. En solution éthanolique λ max 295 nm (ε = 24300), subit par addition de soude un double effet bathochrome et hyperchrome. Les mêmes observations ont été faites pour la dihydroxy-2,4 acétophénone 8.

Par acétylation (Ac₂O/pyridine) 10a donne directement 10b.

Le troisième isomère obtenu, 11a, présente des analogies spectrales en RMN avec le dérivé 10a (Tableau 1). Le spectre UV de 11a a un maximum d'absorption à 294 nm (ε = 20 500) et deux points

d'inflexion à 332 nm et 226 nm; par addition de soude, on note d'une part, un double effet bathochrome et hypochrome du maximum d'absorption et d'autre part, la disparition des points d'inflexion; ces modifications de pH ont un effet absolument identique sur le spectre UV de la dihydroxy-2,6 acétophénone.¹⁶

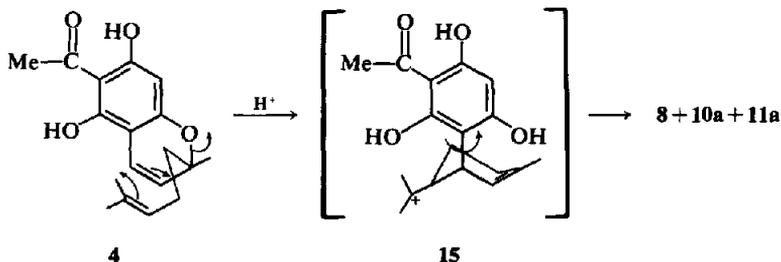
Par acétylation (Ac₂O/pyridine), ce dérivé conduit à un mono-acétate 11b, obtenu également par isomérisation de l'acétate de desbenzylidène rubranine 1c par l'acide *p*-toluènesulfonique en solution benzénique. Dans ce cas, la réaction est quantitative et conduit uniquement à l'acétate 11b: la structure a été établie par RMN (Tableau 1) et la présence d'un groupement isopropylidénique a été mise en évidence par ozonolyse de l'acétate 11b conduisant à la cétone 12 et à la formation d'acétone.

La cétone 12 possède une bande d'absorption en IR à 1720 cm⁻¹ correspondant à une cyclohexanone et on note en RMN (Tableau 1) la disparition des signaux des protons des méthyles géminés.

Ce même acétate 1c, traité en solution benzénique par l'acide *d*-camphosulfonique conduit uniquement et quantitativement à l'acétate d'isodesbenzylidène rubranine 13 décrit dans le précédent mémoire.¹ L'oxydation de l'acétate 13 par une solution tertiobutanolique de permanganate de

potassium et de periodate de sodium¹⁷ donne la cétone **14** (M^+ 346) dont le spectre de RMN (Tableau 1) montre un signal à 2·31 ppm de 3 protons, caractéristiques d'un groupement acétyle. L'acétate **13**, traité par une solution benzénique de *p*-TsOH s'isomérise en acétate **11b**.

L'ensemble des résultats des isomérisations précédentes, nous permet d'envisager un schéma réactionnel pour la cyclisation acido-catalysée du monochromène **4**.



L'ouverture acido-catalysée de l'hétérocycle A passe par l'intermédiaire **15**, qui se cyclise soit directement, soit après rotation de 180° autour de la liaison benzylique pour donner les dérivés précédemment décrits **8**, **10a** et **11a**.

Razdan et Zitko¹⁸ ont montré que dans la série des cannabis, il existe par catalyse acide un équilibre entre les quatre dérivés suivants: le Δ^1 -3,4-*cis*-tétrahydrocannabinol, le citrylidène cannabis, le Δ^8 -isotétrahydrocannabinol et le $\Delta^{4(8)}$ -isotétrahydrocannabinol.

Dans notre cas, nous pouvons donc penser que, l'isomérisation acide du monochromène **4** donne, après passage par l'intermédiaire **15**, les deux dérivés tétracycliques **1b** et **8** qui à leur tour, par clivage de l'hétérocycle B, conduisent aux dérivés **10a** et **11a**, thermodynamiquement plus stables.

Cependant, il est à noter que le choix de l'agent acide, d'une part, et la présence de phénol libre ou non, d'autre part, orientent différemment la position de la double liaison, soit en **4(8)**, soit en **8**.

L'irradiation du monochromène **4** donne deux isomères cyclobutaniques **16** et **17** dont la structure de la partie terpénique est identique à celle déterminée par Crombie et Ponsford⁷ pour le can-

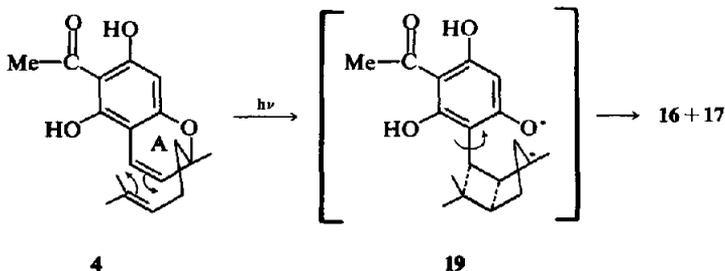
nabicyclol, provenant de la cyclisation du monochromène correspondant, en conformation β (Schéma 2).

La cycloaddition en conformation α du monochromène **4** (Schéma 1) conduirait à une structure identique à celle du cannabicyclol de Korte,¹⁹ c'est à dire à l'accolement d'un cyclobutane et d'un cyclohexane, ce qui n'est pas le cas. En effet, les spectres de RMN (HA 100) des cyclobutanes **16** et **17** montrent que le proton benzylique, couplé avec

le proton du cyclobutane sur le carbone 2, apparaît sous la forme d'un doublet à 3·20 ppm (J 9·5 Hz). Ce doublet est élargi par un faible couplage à longue distance avec le proton du carbone 4. Le proton du carbone 2 est couplé avec les protons des carbones 3 et 4 et résonne sous la forme d'un quartet à 2·45 ppm ($J_1 = 7$ Hz, $J_2 = 9·5$ Hz) qui est partiellement collapsé par irradiation dans la région du proton benzylique. Inversement, l'irradiation du quartet provoque la modification du doublet dû au proton benzylique.

La structure de la partie aromatique a été résolue par spectroscopie UV. En effet, le dérivé cyclobutanique **16** présente un maximum d'absorption à 294 nm ($\epsilon = 25070$) qui subit par addition de soude un déplacement vers les grandes longueurs d'ondes, caractéristiques d'une structure dihydroxy-2,6 acétophénone; l'autre cyclobutane **17** possède un spectre UV en accord avec la structure dihydroxy-2,4 acétophénone.

L'obtention des deux composés cyclobutaniques **16** et **17** ne peut être due à la migration de la chaîne acétyle, car une rupture au niveau de cette chaîne est peu probable par voie photochimique et conduirait, en plus des deux dérivés **16** et **17**, à un



cyclobutane sans chaîne acétyle qui n'a pu être mis en évidence.

Donc, l'irradiation du monochromène **4** provoque la rupture de l'hétérocycle A, avec formation d'un intermédiaire biradicalaire **18**, qui conduit par libre rotation autour de la liaison benzylique, soit au cyclobutane **16**, soit au cyclobutane **17**.

L'obtention de rubranine par synthèse nous a permis d'élucider les structures de ses produits d'isomérisation en milieu acide.

La rubranine **1a** traitée en milieu benzénique en présence de *p*-TsOH conduit, essentiellement, à deux isomères: le moins abondant est une flavanone **19** (Schéma 3) dont nous avons, dans un précédent mémoire,¹ élucidé la structure.

L'autre isomère **20a**, présente en spectrographie de masse une fragmentation identique à celle de la flavanone **19**; d'autre part, la structure flavanone de **20a** est confirmée par spectrographie IR et de RMN (cf. partie exp.¹). Cependant, la structure de la partie terpénique de la flavanone **20a** n'a pu être entièrement résolue. En effet, en RMN (Tableau 1), on observe un large triplet à 4.28 ppm attribuable à un proton benzylique en α d'une double liaison, à 1.36 ppm un singulet se détache caractéristique d'un méthyle angulaire; enfin, dans la région de 1.60 ppm où la flavanone **19** présente deux singulets pour les gems-diméthyle, on observe pour **20a**, un multiplet. Par ozonolyse, la flavanone **20a** donne des produits de dégradation non identifiables; par contre, l'ozonolyse de son acétate **20**, dans lequel on observe à nouveau le gem diméthyle sous la forme de deux singulets à 1.63 et 1.13 ppm, conduit à une cétone **21** et à la formation d'acétone caractérisée par CPV. La cétone **21** présente en IR une bande à 1725 cm⁻¹ correspondant à une cyclohexanone et en RMN on peut noter la disparition des pics à 1.53 et 1.63 ppm et le déplacement du proton benzylique (Tableau 1). L'analyse des modèles Dreiding de **19**, **20a** et **20b** montre que pour le premier, le noyau aromatique non substitué ne pourrait avoir aucune influence sur la libre rotation des protons gem-diméthyle alors que pour **20a**, la forte liaison hydrogène amène le noyau aromatique en question à proximité du gem-diméthyle dont les protons sont ainsi considérablement perturbés. Par contre, pour **20b**, l'absence de la chélation permet une conformation de la flavanone telle que l'influence magnétique du noyau aromatique non substitué n'a plus d'effet sur les protons du gem-diméthyle.

L'isomère **20a** provient donc de l'ouverture de l'hétérocycle B de la rubranine avec formation d'un groupement isopropylidène, et, de la cyclisation de la chalcone en flavanone sur l'oxygène redevenu libre de l'hétérocycle B. En effet, on peut remarquer par RMN (Tableau 1) que la formation d'un acétate, provoque un déplacement chimique plus ou moins important du proton aromatique isolé du cycle D,

suivant que l'hydroxyle acétylé se trouve en *ortho* ou en *para* de ce proton.

Ainsi, pour un acétate situé en *ortho* du proton aromatique, la différence de déplacement chimique du proton entre le dérivé hydroxylé et le dérivé acétylé est comprise entre 0.17 et 0.22 ppm (0.17 < Δ < 0.22); pour un acétate situé en *para* la différence est supérieure à 0.30 ppm (Δ > 0.30). Dans le cas de l'isomère **20a** cette différence est de: $\Delta = 0.39$ ppm.

Dans l'isomérisation de la rubranine, en remplaçant *p*-TsOH par l'acide *d*-camphosulfonique à côté des deux flavanones **19** et **20a** une nouvelle flavanone isomère **22a**, a été isolée.

La flavanone **22a** montre la présence d'un gem-diméthyle à 1.33 et 1.36 ppm, d'un proton benzylique à 3.40 ppm et d'un méthylène terminal sous la forme de deux doublets élargis à 4.13 et 4.45 ppm. La présence du méthylène a été confirmée par oxydation par le permanganate et le periodate de potassium¹⁷ en cétone **23**, caractérisée par RMN et par son spectre de masse (Tableau 1 et 2).

Quant au sens de cyclisation de la chalcone **1a** en flavanone **22a**, il a été établi par RMN. Le déplacement chimique du proton aromatique du cycle D est de $\Delta = 0.20$ ppm lorsque l'on passe de l'hydroxyle à l'acétate **22b**, montrant que le proton aromatique est en *ortho* de l'hydroxyle libre. Ces résultats indiquent qu'au cours de cette isomérisation les deux hétérocycles A et B ont été coupés et que le cycle A s'est reformé après rotation de 180° autour de la liaison benzylique. En effet, une simple coupure de l'hétérocycle B conduirait à une flavanone n'ayant plus d'hydroxyle chélaté, ce qui n'est pas le cas (cf. Tableau 1).

La rubranine, bien que possédant trois carbones asymétriques (C₁, C₃ et C₉) ne présente pas de pouvoir rotatoire. La possibilité d'une compensation interne est à écarter puisque les dérivés de la rubranine, par exemple les flavanones **19** et **20a**, où seuls subsistent deux carbones asymétriques, sont également optiquement inactifs.

Par ailleurs, nous avons pu obtenir, par synthèse et isomérisation, des dérivés de la rubranine avec une faible activité optique.

Ainsi, lors de la préparation de la desbenzylidène rubranine **1b** à partir du citral et de la phloro-acétophénone, en remplaçant la pyridine par une base optiquement active comme la spartéine ($[\alpha]_D^{25} = -16.4^\circ$, CHCl₃), on isole un produit présentant un pouvoir rotatoire: ($[\alpha]_D^{25} = +2.5^\circ$, CHCl₃). D'autre part, par isomérisation avec l'acide *d*-camphosulfonique, **8**, **10a** et **11a** ont un faible pouvoir rotatoire (cf. partie exp.).

De tels résultats montrent que la rubranine naturelle est racémique et mettent en question son origine biogénétique, bien que l'analogie quant à l'enchaînement de l'unité terpénique au système aromatique entre cette chalcone et le brucéol, soit

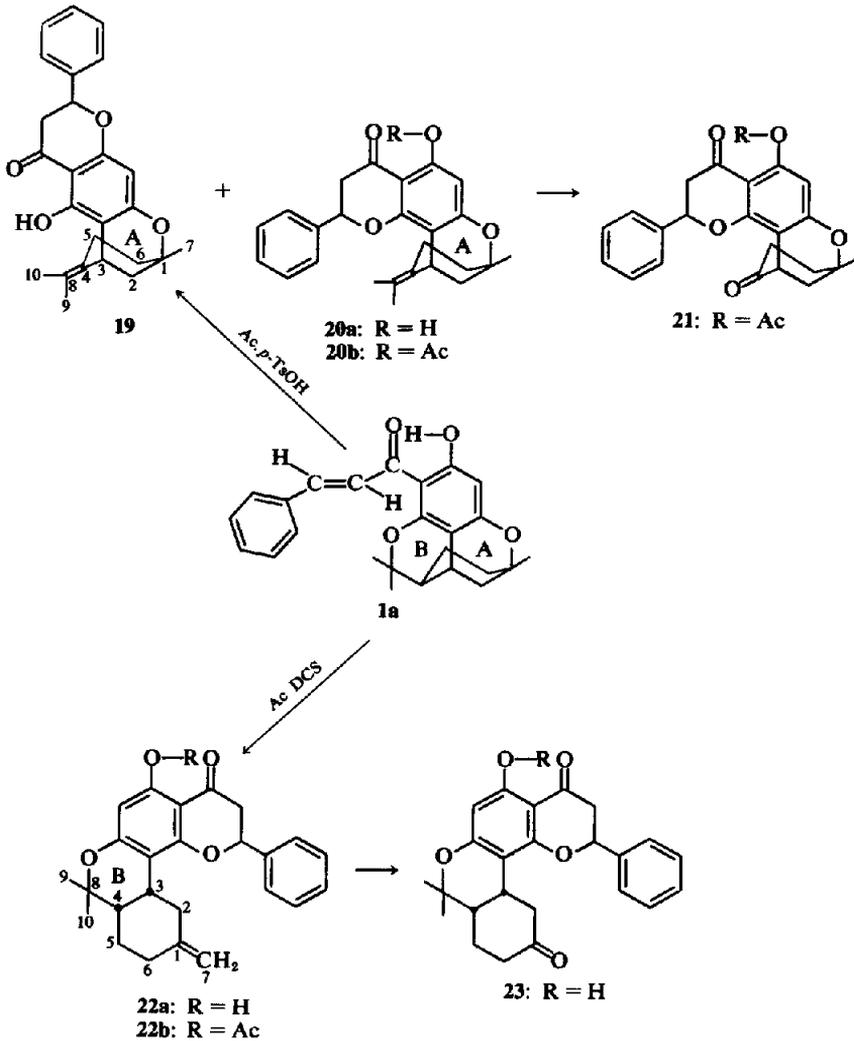


SCHÉMA 3

évidente. Mais le brucéol et le déoxybrucéol,²¹ provenant de l'*Eriostémon brucéi* F. Muell (Rutaceae) ont des pouvoirs rotatoires importants (brucéol: $[\alpha]_D^{25} = -297^\circ$, EtOH).

En s'appuyant sur l'hypothèse de Walley,²⁰ Duffield *et al.*²¹ envisagent la formation du brucéol par condensation d'un géranyl pyrophosphate avec la dihydroxy-5,7 coumarine. La cyclisation du géranyl coumarine par voie enzymatique donne le brucéol. Un tel processus est également envisagé pour la biogénèse des tétrahydrocannabinols²⁰ et des chalcones flemmingia.²² Tous ces dérivés étant optiquement actifs, nous devons écarter la formation de rubranine à partir de la cyclisation "in vivo" du géranyl pinocembrine résultant de l'alkylation de la pinocembrine par le géranyl pyrophosphate, un tel processus devant forcément conduire à un dérivé optiquement actif.

Une telle origine biogénétique de la rubranine étant exclue, il nous reste à déterminer si ce composé se forme à l'extraction, ou par synthèse non enzymatique dans la plante.

Crombie et Ponsford¹⁴ envisagent que le cannabicyclol ($[\alpha]_D^{25} = -3^\circ$)¹⁹ provient de la cyclisation par voie photochimique dans la plante, du cannabichromène. Cette photocyclisation serait catalysée par un composé du *Cannabis sativa* jouant le rôle de sensibilisateur.

Cette hypothèse nous a amené à rechercher une synthèse de la rubranine à partir des composants du Bois de Rose. En effet, la condensation de la pinocembrine et du citral en présence d'anibine (pseudo alcaloïde, dérivé de l'acide nicotinique²³), présente dans l'*Aniba Rosaedora* Ducke (Lauraceae), conduit à la rubranine racémique. Le rendement de la réaction avec cette base est d'ailleurs

supérieur à celui obtenu par catalyse pyridinique.

La recherche du citral dans l'essence du Bois a été négative, cependant il y a lieu d'envisager sa formation par oxydation du linalol contenu dans le Bois.

L'absence de citral dans le Bois peut alors s'expliquer, par sa condensation au cours de l'extraction, en rubranine.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en capillaire non évacué et ne sont pas corrigés. Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrographe Beckman IR4 en pastilles de KBr ou en film, les spectres UV sur un spectrophotomètre Perkin Elmer 221 dans EtOH 95°, les spectres de RMN sur un appareil Varian A60, dans CDCl₃, avec du TMS comme référence interne, les déplacements chimiques sont exprimés en δ (ppm). Les spectres de masse ont été pris sur un spectrographe CIC 21110B à l'E.N.S.C. de Montpellier. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés à 25°C pour la raie jaune du sodium (589 nm) en solution dans le CHCl₃, à l'aide d'un polarimètre Roussel-Jouan.

Condensation de la phloroacétophénone avec le citral: bicyclobutane 3, bichromène 2, desbenzylidène rubranine 1b. Phloroacétophénone (3.36 g) en solution dans pyridine (1.58 g) avec 3.04 g de citral sont portés à reflux pendant 6 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel est repris au CHCl₃. Ce dernier est lavé avec une solution aqueuse à 10% HCl, puis à l'eau jusqu'à neutralité, séché sur Na₂SO₄ et enfin évaporé sous vide. On recueille une huile jaune brun, partiellement cristallisée, qui est chromatographiée sur gel de silice (Merck, activité 2-3).

Bicyclobutane (3). On élue avec un mélange éther de pétrole-éther (98/2) 0.130 g de cristaux jaunes. F = 138-139°C (éther/hexane), IR (KBr): 1610 cm⁻¹.

Bichromène (2). avec un mélange éther de pétrole-éther (95/5), on recueille 1.20 g d'huile jaune incristallisable. IR (film): 1640, 1580 cm⁻¹.

Desbenzylidène rubranine (1b). 4.50 g sont recueillis avec l'éluant éther de pétrole-éther (85/15), sous forme de cristaux dont les caractéristiques physiques et spectrales sont identiques à celles du produit naturel.¹ F = 141-143° (cyclohexane).

En remplaçant dans la condensation précédente la pyridine par 5.20 ml de spartéine, on obtient également 4.5 g de 1b avec un pouvoir rotatoire: $[\alpha]_D^{25} = +2.5^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

Monochromène (4): La condensation précédente est réalisée à 45° pendant 15 h. Le mélange réactionnel, après traitement habituel, est chromatographié sur gel de silice. On élue, avec un mélange éther de pétrole-éther (75/25), 2.60 g d'huile jaune incristallisable. IR (film): 1650, 1610, 1575 et 3280 cm⁻¹; UV: $\lambda_{max} = 286$ nm ($\epsilon = 36840$). 0.300 g de monochromène 4 chauffé en présence de 0.080 g de pyridine à 110° pendant 6 h conduit à 0.270 g de desbenzylidène rubranine 1b.

Monoacétate (4a). 500 mg de monochromène 4 en solution dans 10 ml de pyridine et 5 ml Ac₂O sont maintenus à 0° pendant 5 h. La solution est versée sur de la glace, acidifiée et extraite à l'éther. Après lavages, séchage et évaporation sous vide, le résidu est chromatographié sur gel de silice; 300 mg de monoacétate sont élués (éther de pétrole 9/éther 1) sous forme d'huile

jaune incristallisable. M⁺ 344 (45), 261 (50), 219 (100); IR (film): 1770 cm⁻¹.

Diacétate (4b). 500 mg de monochromène sont acétylés comme précédemment mais à la température ambiante. Après extraction, on recueille 480 mg de cristaux blancs. F = 85-86° (hexane); IR (KBr): 1775 cm⁻¹; M⁺ 386 (18.5), 371 (2), 344 (13.5), 303 (34), 261 (100), 219 (98).

Monoépoxyde (5). 3.0 g de diacétate 4b sont dissous dans 50 ml d'éther anhydre; à 0° et sous agitation, on ajoute goutte à goutte, une solution de 2.0g d'acide *p*-nitroperbenzoïque dans 20 ml d'éther anhydre. Au bout de 6 h, la solution éthérée est lavée au NaHCO₃, à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous vide. On recueille 2.9 g d'huile incolore incristallisable. IR (film): 890, 1200, 1580, 1695 et 1795 cm⁻¹.

Géranylphloroacétophénone (6)

3.36 g de phloroacétophénone et 3.08 g de géraniol en solution dans 300 ml EtOAc, en présence de 300 mg *p*-TsOH sont agités trois jours à la température ambiante. Après extraction habituelle et évaporation du solvant on recueille 6 g d'huile rouge qui est chromatographiée sur gel de silice. On élue (éther 7/éther de pétrole 3) 0.800 g d'huile jaune. IR (film): 1625 et 3325 cm⁻¹; RMN: Ar—H 5.95, —CO—Me 2.66, 3 Me—C = 1.80, 1.66, 1.58, —CH₂—CH₂— 2.02, 2.06, Ar—CH₂— 3.33 d, (J 7.5 Hz), 2 CH = 5.16 m. M⁺ 304 (62), 289 (4), 261 (10), 235 (41), 181 (100).

Nérylphloroacétophénone (7)

En utilisant le même mode opératoire que ci-dessus, on isole 0.900 g de cristaux blancs. F = 109-110° (éther/hexane). IR (KBr): 1625 et 3330 cm⁻¹; RMN: Ar—H 5.90, —CO—Me 2.68, 3 Me—C = 1.81, 1.66, 1.61, —CH₂—CH₂— 2.05, 2.23, Ar—CH₂— 3.35 d, (J 6.5 Hz), 2 CH = 5.16 m, 3 Ar—OH 7.00, 9.60, 11.40. 300 mg de 6 ou de 7 en solution dans 50 ml de benzène anhydre en présence de 300 mg de DDQ sont portés à reflux pendant 24 h. On recueille après chromatographie 200 mg de monochromène 4.

Isomérisation du monochromène 4

2.0 g de monochromène 4 en solution dans 100 ml de benzène anhydre, en présence de 0.100 g d'acide *d*-camphosulfonique, sont portés à reflux pendant 12 h. La solution est ensuite réduite à 20 ml par évaporation sous vide, reprise à l'éther, lavée 3 fois au NaHCO₃, 3 fois à l'eau, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée sous vide. On recueille une huile jaune pâle qui chromatographiée sur Florisil donne:

(a) 8: on élue (éther de pétrole 9/éther 1) 0.300 g de cristaux blancs. F = 170-171° (éther/hexane); IR (KBr): 1620 cm⁻¹; $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

(b) 11a: on élue ensuite (éther de pétrole 8.5/éther 1.5) 0.610 g de cristaux blancs F = 115-116° (éther/éther de pétrole); IR (KBr): 1650 et 1585 cm⁻¹; UV: 294 nm (20500); $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ$ (CHCl₃, c = 1).

Acétate (11b). L'acétylation de ce produit, 11a, par Ac₂O/py donne quantitativement le dérivé acétylé 11b. F = 136-138° (éther/hexane); IR (KBr): 1640, 1580 et 1770 cm⁻¹; UV: 293 (14600); $[\alpha]_D^{25} = -3.5^\circ$ (CHCl₃, c = 1); M⁺ 344 (87), 302 (100), 287 (26), 219 (82).

1 g d'acétate de desbenzylidène rubranine 1c en solution dans 50 ml de benzène en présence de 100 mg *p*-TsOH, sont portés à reflux pendant 4 hr. Après extraction habituelle, on obtient quantitativement l'acétate 11b.

Cétone (12). On fait barboter un courant d'oxygène à

environ 2-5% d'ozone dans une solution de 0-300 g d'acétate 11b dans 15 ml EtOAc pendant 30 mn; après évaporation du solvant sous vide et à la température ambiante, le résidu est traité par 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau oxygénée à 110 vol. pendant 24 h. On décompose ensuite sur de la glace et extrait à l'éther; on obtient 0-200 g de produit qui, filtré sur gel de silice, donne 0-180 g de cristaux blancs. $F = 139-140^\circ$ (éther).

(c) 10a: au cours de la chromatographie de l'isomérisation du monochromène 4 on élué enfin (éther de pétrole 8/éther 2) 0-950 g de cristaux blancs. $F = 226-228^\circ$ (éther/hexane); IR (KBr): 3200 et 1620 cm^{-1} ; UV: 295 (24300); 236 (18900); $[\alpha]_D^{25} = -2.5^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$).

Diacétate (10b). Par acétylation ($\text{Ac}_2\text{O/py}$) 10a donne quantitativement le diacétate 10b sous forme d'huile incristallisable. IR (film): 1640 et 1780 cm^{-1} ; $[\alpha]_D^{25} = -3^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$); M^+ 386 (30), 344 (100), 303 (40).

Acétate (13). 1-2 g d'acétate 1c sont isomérisés dans les mêmes conditions que le monochromène 4. On recueille quantitative l'acétate 13.

Cétone (14). 1-5 g d'acétate 13 en solution dans 500 ml d'alcool tertiobutylique, sont agités pendant 1 hr à la température ambiante avec 2 g de K_2CO_3 dans 100 ml d'eau, 0-20 g de permanganate de potassium dans 100 ml d'eau et 0-70 g de NaIO₄ dans 100 ml d'eau. La solution est extraite au benzène. Ce dernier est lavé avec une solution de NaHCO_3 , puis à l'eau et enfin séché sur Na_2SO_4 . Le benzène est évaporé sous vide; on recueille 1-30 g de cristaux blancs. $F = 183-185^\circ$ (éther/hexane); IR (KBr): 1764, 1715 et 1625 cm^{-1} ; M^+ 346 (45), 304 (95), 220 (100).

Irradiation du monochromène 4

500 mg de monochromène 4 en solution dans 100 ml d'acétone et d'alcool tertiobutylique (1/1) sont irradiés 12 h avec une lampe HPK 125 W (Philips) dans un réacteur en Pyrex, sous atmosphère d'azote. La solution est concentrée sous vide, reprise à l'éther, lavée à l'eau. Après séchage sur Na_2SO_4 la solution est évaporée sous vide. Le résidu obtenu est chromatographié sur Florisil:

(a) cyclobutane 16. 150 mg de cristaux blancs sont élués avec un mélange éther de pétrole-éther (99/1). $F = 184-185^\circ$ (pentane); IR (KBr): 3280 et 1610 cm^{-1} ; UV: 294 (25070), 230 (21140).

(b) cyclobutane 17. Avec le mélange précédent (95/5) on obtient 120 mg de cristaux. $F = 164-165^\circ$ (pentane); IR (KBr): 3550, 3400, 3110 et 1610 cm^{-1} ; UV: 294 (22200) 230 (21100), 331 (7200).

Acétate (20b). Par acétylation ($\text{Ac}_2\text{O/py}$), 50° , 12 hr de 0-300 g de flavanone 20a, on obtient quantitativement 20b. $F = 142-143^\circ$ (hexane); IR (KBr): 1775, 1680, 1605 et 1575 cm^{-1} .

Cétone (21). 500 mg d'acétate 20b sont ozonolysés suivant la méthode décrite pour la cétone 12. On isole 300 mg de cristaux blancs. $F = 202-204^\circ$ (éther); IR (KBr): 1775, 1685, 1605 et 1575 cm^{-1} .

Flavanone (22a)

2-5 g de rubranine 1a sont isomérisés dans les conditions du monochromène 4. On isole une huile rouge, qui dissoute dans 25 ml de benzène bouillant, est abandonnée 6 h à la température ambiante. On isole 1-4 g de cristaux blancs. $F = 188-189^\circ$ (benzène); IR (KBr): 3090 et 890 cm^{-1} ; UV: 299 (26000), 218 (30680).

Acétate (22b). 0-50 g de 22a acétylé par Ac_2O dans la pyridine, donne quantitativement l'acétate 22b sous forme d'huile incristallisable.

Cétone (23). 600 mg de 22a sont traités suivant la méthode décrite pour la cétone 14. On recueille 550 mg de cristaux blancs. $F = 250^\circ$ (acétone); IR (KBr) 1720 cm^{-1} .

Rubranine 1a

2-56 g de pinocembrine avec 2 g de citral et 2-1 g d'anine sont portés à reflux 4 h. On recueille après extraction habituelle 2-8 g de rubranine 1a.

BIBLIOGRAPHIE

- G. Combes, Ph. Vassort et F. Winternitz, *Tetrahedron* **26**, 5981 (1970)
- J. L. Montero, Thèse de Spécialité de Chimie Organique Structure de la rubranine Juin (Montpellier) (1970); V. Kane et T. Grayek, *Tetrahedron Letters* **43**, 3991 (1971); G. Combes, J. L. Montero et F. Winternitz, *C.R. Acad. Sci.* **13** 13 (1972)
- W. M. Bandaranayake, L. Crombie et D. A. Whiting, *Chem. Comm.* **58** (1969); W. M. Bandaranayake, L. Crombie et D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. (C)* **804** (1971)
- L. Crombie et R. Ponsford, *Chem. Comm.* **368** (1968)
- L. Crombie et R. Ponsford, *Ibid.* **894** (1968)
- N. Nakagawa, S. Saito, A. Suzuki et M. Itoh, *Tetrahedron Letters* **11**, 1003 (1967)
- L. Crombie et R. Ponsford, *Ibid.* **55**, 5771 (1968)
- C. I. Jarowski et G. B. Hess, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 1711 (1949)
- F. E. King, T. J. King et L. C. Manning, *J. Chem. Soc.* **563** (1957)
- J. B. Chazan et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim.* **1374** (1968)
- R. Mechoulam et B. Yagen, *Tetrahedron Letters*, **60**, 5349 (1969)
- R. Mechoulam, B. Yagnitinsky et Y. Gaoni, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2418 (1968)
- G. Cardillo, R. Cricchio et L. Merlini, *Tetrahedron* **24**, 4825 (1968)
- L. Crombie et R. Ponsford, *Tetrahedron Letters* **43**, 4557 (1968); L. Crombie et R. Ponsford, *J. Chem. Soc. (C)* **788** (1971); *Ibid.*, 796 (1971)
- S. Kovac et G. Eglinton, *Tetrahedron* **25**, 3599 (1969)
- D. J. Cram et F. W. Cranz, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 595 (1950)
- J. W. Wildas, N. H. Martin, C. G. Pitt et M. E. Wall, *J. Org. Chem.* **36**, 721 (1971)
- R. K. Razdan et B. A. Zitko, *Tetrahedron Letters* **56**, 4947 (1969)
- V. Claussen, F. von Spulak et F. Korte, *Tetrahedron* **24**, 1021 (1968)
- W. B. Whalley, W. D. Ollis, *Chemistry of Natural Phenolic Compounds*, p. 38 Pergamon, London (1961)
- A. M. Duffield, P. R. Jefferies, E. N. Malsen et A. I. M. Rae, *Tetrahedron* **19**, 593 (1963)
- G. Cardillo, L. Merlini et R. Mondelli, *Ibid.* **24**, 497 (1968)
- W. B. Mors, O. R. Gottlieb et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 4507 (1957)