

Synthèse et réactivité des bromhydrines dérivées de la chromone.

A. Merle (1) et G. Descotes (2)

Laboratoire de Chimie Organique II, E. S. C. I. L. Université Claude Bernard,
43 Boulevard du 11 Novembre 1918 69621 - Villeurbanne, FRANCE

Reçu le 3 avril 1975

Les dérivés bromohydroxylés **2** de la chromone (**1**) sont obtenus principalement par addition de *N*-bromosuccinimide dans le diméthylsulfoxyde. Les configurations et conformations de **2** sont précisées par RMN. Les alcoolates alcalins provoquent une régression de cycle de **2** en conduisant à la formyl-2 benzofuranone-3 (**8**).

De précédentes publications relataient la synthèse et la réactivité de chlorhydrines dérivées de dihydrofurannes, dihydropyrannes substitués ou non (3,4) et du Δ -2 chromène (5,6). Dans ce dernier cas, la régression de cycle observée par traitement des halohydrines avec différents nucléophiles (alcoolates, amines etc...) permettait des synthèses de dérivés benzofuranniques. Ce mémoire présente la préparation des bromhydrines dérivées de la chromone (**1**) et leur comportement vis à vis des alcoolates alcalins.

I - Synthèse et analyse structurale

A - Les dérivés bromohydroxylés de la chromone (**1**) ont été obtenus (Fig. 1):

- soit par bromuration préalable de **1** en **3** (7,8) suivie d'une hydrolyse ménagée selon un procédé proche de celui décrit par D. Missos (6); cette hydrolyse s'accompagne d'une débromuration de **3** en **1**.

- soit par bromohydroxylation directe de **1** avec le

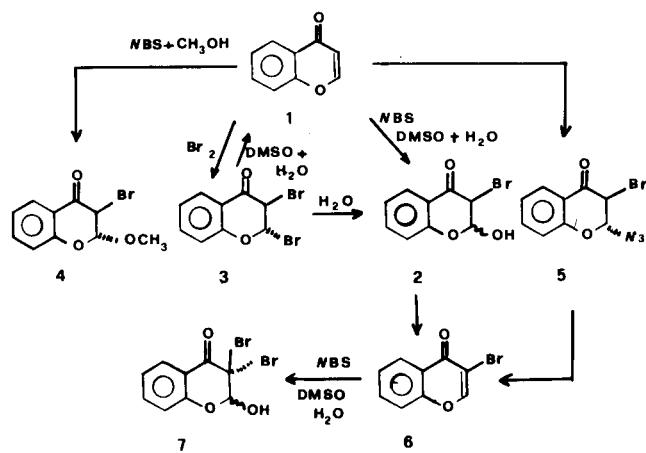


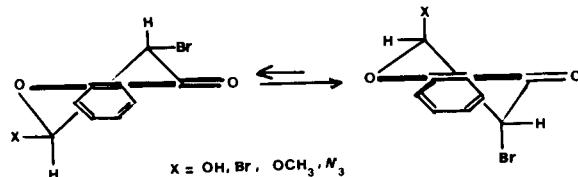
Figure 1: Synthèse des bromhydrines de la chromone (**1**)

N-bromosuccinimide dans une solution aqueuse de DMSO. Le remplacement de l'eau par l'alcool permet de préparer la bromo-3 méthoxy-2 chromanone-4 (**4**) *trans*.

Par contre, le traitement de **1** par l'azidure de brome ne conduit qu'à l'azido-2 bromo-3 chromanone-4 (**5**) dont l'hydrolyse ne provoque qu'une élimination en ne donnant que la bromo-3 chromone (**6**) précédemment décrite (7,8,9,10). L'addition du *N*-bromosuccinimide, dans les mêmes conditions que précédemment, sur le dérivé **6** permet d'obtenir la dibromo-3,3 hydroxy-2 chromanone-4 (**7**) (10).

B - La stéréochimie des produits d'addition obtenus hydroxylés **2**, halogénés **3**, méthoxylé **4** et azoté **5** a été établie par RMN et IR d'après les travaux de J. W. Clark-Lewis (12,12), A. R. Katritzky (13) et Katekar (14) sur le halogéno-3 chromanones.

Le tableau I qui résume les données spectrales permet de confirmer les configurations et conformations d'un isomère *cis* ($X = \text{hydroxyl}$) et des dérivés *trans* ($X = \text{hydroxyl, brome, méthoxy, azido}$). Les faibles valeurs des constantes de couplage $J_{2,3}$ résultent d'une conformation *trans* diaxiale privilégiée des groupes X et brome quel que soit le solvant.



Cette conformation *trans* diaxiale privilégiée rend compte à la fois de l'effet anomère du groupe X favorisé en série hétérocyclique insaturée (15) et de l'orientation favorable du brome en 3 décrite pour les α -bromo chromanones (11,12,13,14). Cette position axiale du brome est confirmée par l'absence d'effet de solvants en

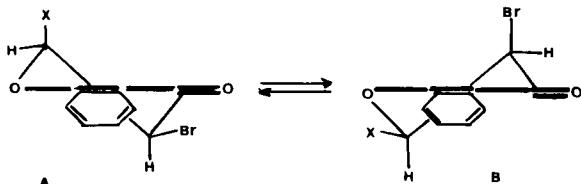
Tableau I

| composé | δ (ppm) | RMN (DMSO-d ₆) | | δ (ppm) | $J(H_2)$ | $J(H_2)$ | IR |
|----------------|--------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------------------|----------|----------|---------------------------|
| | | H ₂ | J(H ₂) | | | | ν CO cm ⁻¹ |
| 2 cis | 5,82 ($\Delta\delta = 0,56$) | | 2,4 | 5,10 ($\Delta\delta = 0,40$) | | 2,4 | 1715 (a) 1710 (b) |
| 2 trans | 5,92 ($\Delta\delta = 0,27$) | | 2,6 | 4,52 ($\Delta\delta = 0,09$) | | 2,6 | 1700 (a) 1690 (b) |
| 3 trans | 6,92 (d) | | 1,5 | 4,72 (d) | | 1,5 | 1680 (c) |
| 4 trans | 5,60 | | 2,0 | 4,51 | | 2,0 | 1700 (a) 1690 (b) |
| 5 trans | 6,42 | | 2,7 | 4,65 | | 2,7 | 1680 (c) |
| 6 | 8,88 | | - | - | | - | 1650 (c) |
| 7 | 5,82 (e) | | - | - | | - | 1680 (c) |

$\Delta\delta = \delta$ Tétrachlorure de carbone - δ hexadeutériobenzène. (a): Tétrachlorure de carbone. (b): Acétonitrile. (c): Bromure de potassium. (d): Chloroforme deutérié. (e): Acétone deutérée.

RMN pour le proton H₃ et par l'apparition en IR d'une bande intense vers 1700 cm⁻¹ (tétrachlorure de carbone), 1690 cm⁻¹ (acétonitrile) caractéristique de cette conformation.

Le seul dérivé *cis* décelé est la bromo-3 hydroxy-2 chromanone-4 (**2**) qui présente en RMN un léger blindage du proton anomère H₂ (5,82 ppm) associé à un déblindage de H₃ (5,10 ppm) avec une faible constante de couplage ($J_{2-3} = 2,4$ Hz). Les deux conformations possibles pour cet isomère *cis* sont probablement en équilibre du fait de deux effets voisins correspondant à l'effet anomère (conformation A) et à l'effet α -bromocétone (conformation B).



Cet équilibre peut être déduit des plus forts effets de solvant observés en RMN pour les déplacements de H₂ et H₃ et par l'apparition en IR d'une bande correspondant à la position équatoriale de brome vers 1715 cm⁻¹ (tétrachlorure de carbone) ou 1710 cm⁻¹ (acétonitrile).

L'équilibre *cis-trans* de la bromhydrine **2** étudié par RMN se modifie selon la nature du solvant. Si la forme tautomère ouverte n'est pas observée comme pour les bromhydrines dérivées de la flavone (16), les pourcentages d'isomères *trans* sont décroissants avec la polarité du solvant (82% dans le tétrachlorure de carbone et 58% dans l'acétonitrile deutérié) suivant l'intensité de l'effet anomère.

II - Action des alcoolates sur **2**

Les alcoolates alcalins réagissent sur les chlorhydrines dérivées du Δ -2 dihydropyranne par addition nucléophile sur un époxide cyclique intermédiairement formé (3). Par contre, des regressions de cycle en furanone-3 et benzofuranones-3 sont observées pour les chlorhydrines dérivées de dihydropyrannes substitués en 2, du Δ -2 chromène (4,5) ou de la flavone (16).

Pour la bromhydrine **2**, les alcoolates alcalins la transforment en formyl-2 benzofuranone-3 (**8**). Ce composé se présentant principalement sous les formes tautomères **8a** et **8b** est très chelatant et sa purification demeure difficile. Néanmoins, les données RMN confirment les déblindages des protons éthyléniques H_A de **8a** et H_B, alors que le proton H_C de la forme dicarbonylée n'est pas observé.

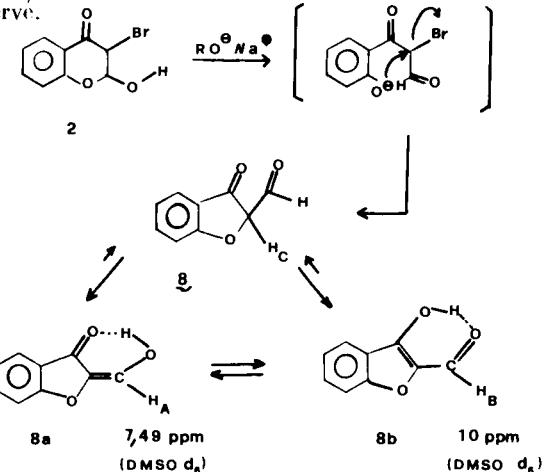


Figure 2.

Le spectre UV (λ max. (ethanol) : 250, 308, inflexion à 331 nm; $\epsilon = 6800, 3600, 2500$) et le spectre de masse confirment d'après les données de Willhalm et coll. (17) la structure benzofurannique du composé **8**.

En conclusion, les bromhydrines dérivées de la chromone constituent des systèmes hétérocycliques très réactifs qui évoluent en milieu basique vers des aldéhydes benzofuranoniques dont les propriétés pharmacodynamiques sont étudiées en liaison avec d'autres études pharmacologiques (18).

PARTIE EXPERIMENTALE

Bromo-3 Hydroxy-2 chromanone (**2**)

1) Préparation par action de l'eau sur la dibromo-2,3 chromanone (**3**).

On dissout 1,9 g de dibromo-2,3 chromanone (**3**) dans 16 ml de DMSO et 4 ml d'eau. La température est maintenue à 10°. Après 40 minutes de réaction, le milieu réactionnel est dilué avec de l'eau et extrait avec de l'éther. La solution étherée après séchage est évaporée. Le produit (1,3 g) obtenu est sous forme d'huile et contient 70% de bromhydrine et 30% de chromone.

2) Préparation par action de la *N*-bromosuccinimide dans le DMSO et l'eau.

Une solution de 1,46 g (0,01 mole) de chromone, 40 ml de DMSO et 10 ml d'eau est agitée vigoureusement avec 7,12 g (0,04 mole) de *N*-bromosuccinimide ajoutés brutalement. La température augmente jusqu'à 42°. Après décoloration du milieu réactionnel, 200 ml d'eau glacée sont ajoutés et le produit assez instable est extrait avec de l'éther. La solution étherée est neutralisée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium dans l'eau, lavée avec de l'eau jusqu'à neutralité séchée sur du chlorure de calcium et évaporée. $F = 94^\circ$ (mélange *cis* + *trans*); Rdt = 82%. IR (bromure de potassium) cm^{-1} : $\nu \text{OH} = 3300$. Masse: M^+ m/e (%): 244 (13); 242 (13). pic apparent m/e 40 (100).

Anal. Calc. $C_9H_7BrO_3$: C, 44,4; H, 2,88. Trouvé: C, 43,2; H, 2,84.

Dibromo-2,3 chromanone (**3**) *trans*.

Ce produit est préparé selon la méthode de Colonge et de Guyot (8) avec comme solvant le tétrachlorure de carbone au lieu du sulfure de carbone. Rdt = 65%. $F = 100^\circ$ (Lit. 104° (7); 105° (8) (cyclohexane)). IR (bromure de potassium) cm^{-1} : $\nu \text{CO} = 1680$. Masse: M^+ m/e (%): 309 (5,1); 307 (10,9); 305 (5,7). pic parent: 146 (100).

Methoxy-2 bromo-3 chromanone (**4**) *trans*.

La préparation de ce produit a été effectuée selon la méthode de K. L. Erickson et Kyongtae Kim (19). Rdt = 33%. $F = 102^\circ$ (méthanol). IR (bromure de potassium) cm^{-1} : $\nu \text{CO} = 1690$. Masse: M^+ m/e (%): 258 (67); 256 (71). pic parent: 120 (100).

Anal. Calc. pour $C_{10}H_9BrO_3$: O, 18,67; Br, 31,12. Trouvé: O, 18,65; Br, 31,32.

Azido-2 Bromo-3 chromanone (**5**) *trans*.

La solution d'azoture de brome préparée selon F. Boerwinkle et A. Hassner (20,21) est coulée dans une solution méthanolique de chromone (3 g de chromone dans 30 ml de méthanol). La solution est évaporée et le produit blanc obtenu est recristallisé

dans le méthanol. Rdt = 96%. $F = 90,91^\circ$; IR (bromure de potassium) cm^{-1} : $\nu \text{C-N}_3 = 2100$; $\nu \text{C=O} = 1680$. Masse: M^+ m/e (%): 269 (19); 267 (17); pic parent: 121 (100).

Hydroxy-2 dibromo-3,3 chromanone (**7**).

Ce produit précédemment décrit (10) est préparé de la même façon que le produit **2** par action de la *N*-bromosuccinimide dans le DMSO et l'eau sur la bromo-3 chromone (**6**). Rdt = 80%. Formyl-2 coumaranone (**7**).

La quantité stoechiométrique de méthanolate de sodium dans du méthanol est ajoutée goutte à goutte dans une solution de 1,85 g de bromo-3 hydroxy-2 chromanone dans 10 ml de méthanol anhydre. Après la fin de l'addition, le milieu réactionnel est laissé une demi-heure sous agitation. Après addition de 300 ml d'eau, extraction à l'éther puis évaporation, le produit est introduit dans une solution de 10 g de nitrate d'argent dans l'eau. Après extraction à l'éther, filtration du bromure d'argent formé, l'éther est évaporé. Rdt = 86%; $F = 112^\circ$ (éthanol). IR (bromure de potassium) cm^{-1} : $\nu \text{OH} = 3000 - 3500$; $\nu \text{CO} = 1710$. Masse: M^+ m/e (%): 162 (3); 146 (6,2); 134 (4,2); 121 (20); 118 (5); 105 (5); 65 (7); 28 (100). RMN (22,23,24,25,26): δ aromatiques 6,8 - 8 ppm; $H_A \delta = 7,49$ ppm (singulet), δ 7,24 ppm (tétrachlorure de carbone); $H_B \delta = 10$ ppm (DMSO-d₆).

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Laboratoire de Chimie Organique II, Université Claude Bernard, Lyon - France.
- (2) A qui doivent être adressés les demandes de tirés à part.
- (3) R. Aguilera et G. Descotes, *Bull. Soc. Chim. France*, 3318 (1966).
- (4) G. Descotes, D. Chizat, D. Sinou et J. P. Decor, *ibid.*, 621 (1969).
- (5) J. Badin et G. Descotes, *ibid.*, 1949 (1970).
- (6) G. Descotes et D. Missos, *Synthesis*, 149 (1971).
- (7) F. Arndt, W. Flemming, E. Scholz, V. Löwensohn, G. Källner et B. Eistert, *Ber.*, 58, 1612 (1925).
- (8) J. Colonge et A. Guyot, *Bull. Soc. Chim. France*, 329 (1958).
- (9) A. Nohara, K. Ukawa et Y. Sanno, *Tetrahedron Letters*, 1999 (1973).
- (10) A. Nohara, K. Ukawa et Y. Sanno, *Tetrahedron*, 30, 3563 (1974).
- (11) J. W. Clark-Lewis, L. L. Jackman et T. M. Spotswood, *Aust. J. Chem.*, 17, 632 (1964).
- (12) J. W. Clark-Lewis, T. M. Spotswood et L. R. Williams, *ibid.*, 16, 107 (1963).
- (13) A. R. Katritzky et B. Ternai, *J. Heterocyclic Chem.*, 5, 745 (1968).
- (14) G. F. Katekar, *ibid.*, 7, 187, (1970).
- (15) J. C. Martin, *Ann. Chim.*, 6, 205 (1971).
- (16) H. Obara et J. Onodera, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 41, 2798 (1968).
- (17) B. Willhalm, A. F. Thomas et F. Gautschi, *Tetrahedron*, 20, 1185 (1964).
- (18) J. Badin et G. Descotes, Travaux en cours.
- (19) K. L. Erickson et Kyongtae Kim, *J. Org. Chem.*, 36, 2915 (1971).
- (20) F. Boerwinkle et A. Hassner, *Tetrahedron Letters*, 3921 (1968).
- (21) A. Hassner et F. Boerwinkle, *J. Am. Chem. Soc.*, 90, 216 (1968).

- (22) E. W. Garisch, *ibid.*, **85**, 1696 (1963).
- (23) J. D. Fissekis et B. Markert Greegan, *J. Org. Chem.*, **32**, 3595 (1967).
- (24) C. Metge, P. Cuillier et C. Bertrand, *C. R. Acad. Sci.,* **278** (C), 1141 (1974).
- (25) R. Garry, L. Nyffenegger et R. Vessiere, *Bull. Soc. Chim. France*, 933 (1974).
- (26) J. Terpinski et T. Kozluk, *Roczn. Chem.*, **48**, 29 (1974).

English Summary.

Bromohydroxylated derivatives of chromone are obtained by addition of *N*-bromosuccinimide in dimethylsulfoxide. The configuration and conformation of these compounds are confirmed by NMR spectroscopy. Alkaline alcoholates react with these bromohydrins to give a ring contraction into 2-formyl-3-benzofuranone.