

SPECTRES DE RMN DES DERIVES BENZOPYRONIQUES EN MILIEU ACIDE

D. ANKER, C. MERCIER, M. BARAN-MARSZAK et J. MASSICOT

Laboratoire de Phytochimie, associé au C.N.R.S., Muséum National d'Histoire Naturelle,
63 rue Buffon, Paris 5ème

(Received in France 28 March 1969; Received in the UK for publication 2 July 1969)

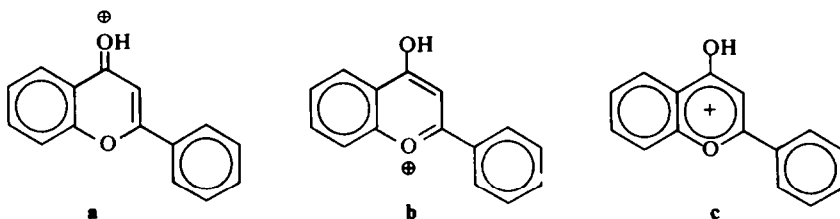
Résumé—Le déplacement vers les champs faibles, provoqué par l'addition d'acide trifluoracétique à la solution deutérochloroformique, a été mesuré pour les protons fixés sur le noyau et pour ceux des substituants, dans le cas des chromones, flavones, isoflavones, xanthones, coumarines, etc. Plus de quarante substances ont été examinées et les résultats obtenus permettent de différencier les hétérocycles comportant le noyau benzopyron-4 des coumarines. Il est également possible dans un certain nombre de cas de localiser la position des substituants et de faire la distinction par exemple entre le proton aromatique en 5 fortement déblindé du noyau chromone et le proton en 5' d'une chroméno-3',4'-2,3 chromone (squelette des roténoïdes) ou d'une chroméno-3',4'-4,3 coumarine, qui ont un déplacement chimique voisin.

Certaines anomalies observées au voisinage du carbonyle des benzopyrones-4 ont été attribuées à la disparition de l'anisotropie diamagnétique de ce groupement lors de l'ionisation de l'hétérocycle.

Abstract—Downfield shifts induced by adding trifluoroacetic acid to the deuteriochloroformic solution have been measured for nucleus and substituent protons in the case of chromones, flavones, isoflavones, xanthenes, coumarins etc. More than forty substances have been investigated and the results allow a differentiation between coumarin- and γ -benzopyrone-heterocycles. It is also possible in some cases to localize the position of substituents and to distinguish for instance between the strongly deshielded 5-H of a chromone and the 5'-H of a chromeno-3',4'-2,3 chromone (rotenoid skeleton) or of a chromeno-3',4'-4,3 coumarin, having a neighbouring chemical shift.

Anomalies observed near the CO group of γ -benzopyrones have been attributed to the disappearance of the diamagnetic anisotropy of this group when the heterocycle is ionised.

LES composés benzopyroniques sont des bases faibles qui, en solution fortement acide, donnent des sels. Ces sels ont pu être isolés et ont été étudiés par spectroscopie UV¹ ou IR². On a proposé pour les cations des flavones des formules du type suivant:³



Nous avons examiné la répercussion de l'ionisation sur les spectres de RMN en les enregistrant dans le deutérochloroforme seul, puis avec addition progressive d'acide trifluoracétique.

Etude préliminaire effectuée sur la diméthoxy-5,7 flavone

Ces essais avaient pour but de déterminer l'influence de la concentration en acide et de la concentration en substance.

D'après la Fig. 1, on constate que le déplacement chimique varie tout d'abord plus rapidement pour la courbe I que pour la courbe II, mais qu'à partir d'une

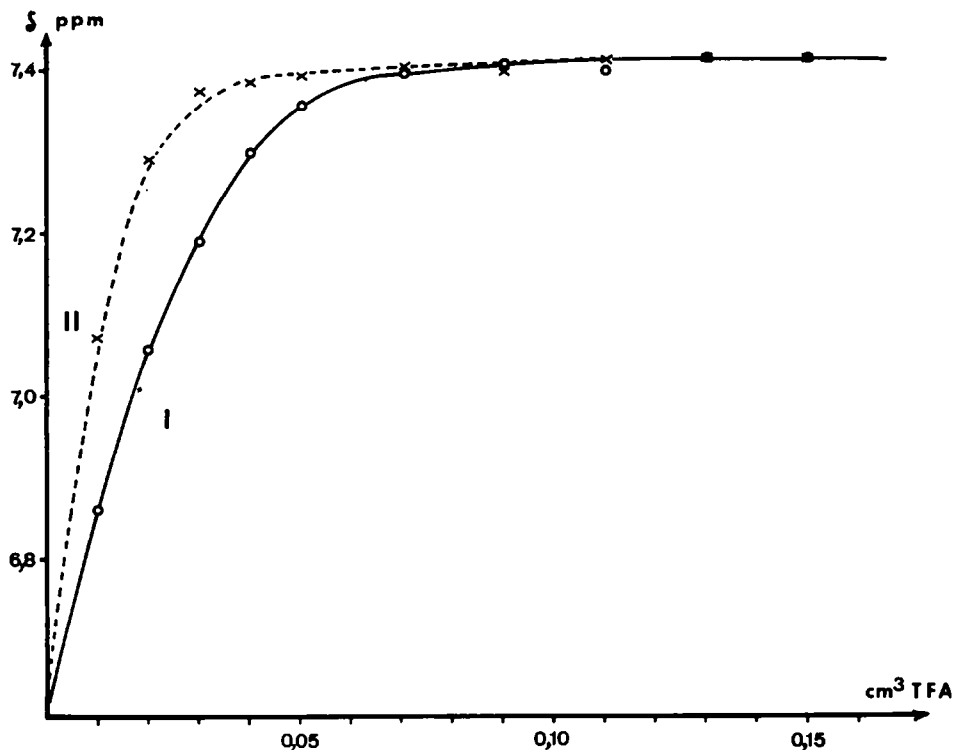
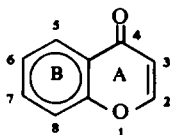


FIG. 1 Variation de déplacement chimique du proton hétérocyclique, provoquée par addition progressive d'acide trifluoroacétique à 40 mg (Courbe I) ou 20 mg (Courbe II) de diméthoxy-5,7 flavone dissoute dans 0.4 cm³ de deutériochloroforme.

certaine quantité d'acide, le déplacement chimique est identique dans les deux cas. Dans tout ce qui suit nous avons utilisé une quantité constante de substance (40 mg) et avons déterminé :

$$\Delta\delta = \delta(\text{CDCl}_3 + 0.15 \text{ cm}^3 \text{ TFA}) - \delta(\text{CDCl}_3).$$

RESULTATS

Chromones :

D'après le Tableau 1, on voit que le $\Delta\delta$ des protons fixés directement sur le noyau chromone est de :

1 à 1.07 ppm pour H-3
 0.16 à 0.26 ppm pour H-5
 0.41 à 0.60 ppm pour H-6 et H-8

TABLEAU 1. VARIATION DE DÉPLACEMENT CHIMIQUE $\Delta\delta$ DES CHROMONES

No. substances	Positions	2	3	5	6	7	8
1 Méthoxy-2 chromone	OCH ₃ 0.48	H 1.07	H 0.19	—	—	—	—
2 Méthoxy-2 méthyl-3 chromone	OCH ₃ 0.45	CH ₃ 0.34	H 0.16	—	—	—	—
3 Méthyl-2 méthoxy-7 chromone	CH ₃ 0.43	H 1.00	H 0.20	0.41 H ou 0.42	OCH ₃ 0.17	0.42 H ou 0.41	
4 Méthyl-2 éthyl-3 méthoxy-7 chromone	CH ₃ 0.44	CH ₂ (Et) 0.26 CH ₃ (Et) 0.12	H 0.26	0.45 H ou 0.43	OCH ₃ 0.17	0.43 H ou 0.45	
5 Méthyl-2 éthyl-3 diméthoxy-5,7 chromone	CH ₃ 0.50	CH ₂ (Et) 0.29 CH ₃ (Et) 0.16	OCH ₃ 0.33	0.60 H ou 0.53	OCH ₃ 0.20	0.53 H ou 0.60	

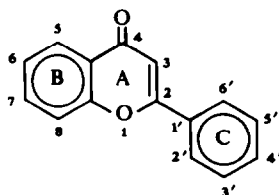
Pour les protons des groupements méthyles, il est de 0.43 à 0.50 ppm pour la position 2, de 0.30 ppm pour la position 3 et de 0.12 à 0.16 ppm pour le méthyle des éthyl-3 chromones.

Le groupement méthylène en 3 a un $\Delta\delta$ de 0.26 à 0.29 ppm.

Pour les méthoxyles, le $\Delta\delta$ est de 0.45 à 0.48 ppm pour la position 2 et de 0.17 à 0.33 ppm pour les autres positions.^{5, 7}

D'après ces premiers exemples, on peut conclure que le $\Delta\delta$ varie peu pour un même type de protons et que dans plusieurs cas l'écart entre les diverses positions est suffisamment marqué pour permettre une éventuelle différenciation.

Flavones :



Flavones complètement méthylées

(a) *Protons fixés sur les cycles.* D'une façon générale, d'après le Tableau 2, les $\Delta\delta$

TABLEAU 2. VARIATION DE DÉPLACEMENT CHIMIQUE $\Delta\delta$ DES FLAVONES

No. Substances	Positions	3	5	6	7	8	2'	6'	3'	5'	4'
6 Méthoxy-6 flavone	—	—	—	OCH ₃ 0-16	—	—	—	—	—	—	—
7 Méthoxy-7 flavone	H 1-01	H 0-23	H 0-44	OCH ₃ 0-20	H 0-61	H 0-29	—	—	—	—	H 0-23
8 Méthoxy-8 flavone	H 1-03	—	—	—	OCH ₃ 0-18	—	—	—	—	—	—
9 Diméthoxy-6,7 flavone	—	—	—	OCH ₃ 0-16	OCH ₃ 0-19	—	—	—	—	—	—
10 Diméthoxy-7,4' flavone	H 0-98	H 0-16	—	—	OCH ₃ 0-20	—	H 0-32	H 0-20	OCH ₃ 0-13	—	—
11 Diméthoxy-5,7 flavone	H 0-83	OCH ₃ 0-33	H 0-51	OCH ₃ 0-22	H 0-60	H 0-30	—	—	—	—	H 0-25
12 Triméthoxy-5,7,4' flavone	H 0-78	OCH ₃ 0-31	H 0-49	OCH ₃ 0-20	H 0-57	H 0-36	H 0-22	OCH ₃ 0-14	—	—	—
13 Triméthoxy-5,6,7 flavone	0-65 H ou 0-67	OCH ₃ 0-48	OCH ₃ 0-10	OCH ₃ 0-21	0-67 H ou 0-65	H 0-28	—	—	—	—	H 0-23

14	Triméthoxy-3,5,7 flavone	OCH ₃ 0.09	OCH ₃ 0.33	H* 0.53	OCH ₃ 0.21	H* 0.59	H 0.23	H 0.23
15	Méthoxy-5 méthyl-7 flavone	H 0.91	OCH ₃ 0.33	0.58 H ou 0.65	CH ₃ 0.27	0.65 H ou 0.58	H 0.35	H 0.28
16	Méthyl-5 méthoxy-7 flavone	H 1.06	CH ₃ 0.08	0.50 H ou 0.48	OCH ₃ 0.22	0.48 H ou 0.50	H 0.28	H 0.22
17	Méthoxy-7 méthyl-8 flavone	H 1.00	H 0.30	H 0.52	OCH ₃ 0.23	CH ₃ 0.25	H 0.30	H 0.23
18	Hydroxy-5 méthoxy-7 flavone	H 0.53	—	H 0.29	OCH ₃ 0.12	H 0.33	H 0.18	H 0.14
19	Hydroxy-5 diméthoxy-7,4' flavone	H 0.62	—	H 0.37	0.11 OCH ₃ ou 0.13	H 0.41	H 0.23	0.13 OCH ₃ ou 0.11

* La position des protons ou groupes de protons, dont le $\Delta\delta$ est suivi d'un astérisque, a été établie par analogie. Pour la substance 13, ces positions sont assez incertaines (cf. texte).

sont les suivants :

0.78 à 1.06 ppm pour H-3
 0.16 à 0.30 ppm pour H-5
 0.44 à 0.65 ppm pour H-6 et H-8
 0.20 à 0.36 ppm pour H-2', H-3', H-4', H-5', et H-6'

D'où l'ordre de variation :

$$\Delta\delta \text{ H-3} > \Delta\delta \text{ H-6 et H-8} > \Delta\delta \text{ H-2'-3'-4'-5'-6'} \text{ ou } \Delta\delta \text{ H-5}$$

En ce qui concerne la distinction entre H-6 et H-8 des diméthoxy-5,7 flavones, l'un de nous a montré antérieurement, par des comparaisons de déplacement chimique en milieu neutre⁴ que le proton en 8 est celui qui apparaît à champ le plus faible. Il présente un $\Delta\delta$ plus élevé :

$$\begin{aligned}\Delta\delta &= 0.57 \text{ à } 0.60 \text{ ppm pour H-8} \\ \Delta\delta &= 0.49 \text{ à } 0.51 \text{ ppm pour H-6}\end{aligned}$$

Les résultats donnés par les diméthoxy-5,7 flavones sont confirmés par comparaison avec la méthoxy-7 flavone 7, pour laquelle les protons peuvent être identifiés par leurs constantes de couplage :

$$\begin{aligned}\Delta\delta &= 0.61 \text{ ppm pour H-8} \\ \Delta\delta &= 0.44 \text{ ppm pour H-6}\end{aligned}$$

On voit que là aussi on a une valeur plus élevée pour H-8 que pour H-6. De plus, le proton en 5 très déblindé se distingue aisément des autres par son déplacement chimique.⁴ Remarquons qu'il est aussi possible d'identifier, par la mesure du $\Delta\delta$ ou par leur déplacement chimique, les protons suivants : H-3, H-6, H-8 et H-5.

(b) *Protons des groupements méthoxyles.* Quant aux méthoxyles, nous les avons dans certains cas, repérés par deutériation (voir partie expérimentale). Les résultats obtenus étant en accord avec ceux donnés par les dérivés monométhoxylés, nous en avons déduit par analogie les valeurs correspondantes des groupements méthoxyles pour d'autres dérivés polyméthoxylés substitués dans les mêmes positions. Par déduction, les valeurs des $\Delta\delta$ de groupements méthoxyles en d'autres positions ont pu être déterminées.

Les $\Delta\delta$ sont résumés dans le Tableau 7 et l'on voit que là aussi on peut, dans une certaine mesure, faire la différence entre les diverses positions, ce qui n'est pas possible si l'on considère seulement le déplacement chimique. En effet, on peut trouver, par exemple, à 4.02 ppm un méthoxyle en 5 ou un méthoxyle en 8, mais le méthoxyle en 5 a un $\Delta\delta = 0.33$ ppm alors que le méthoxyle en 8 a un de 0.18 ppm.

Remarquons que l'ordre de variation est le même que pour les protons fixés directement sur les cycles, à l'exception des méthoxyles en positions 3 et 5 :

$$\Delta\delta \text{ OCH}_3\text{-6,7 ou 8} > \Delta\delta \text{ OCH}_3\text{-4'}$$

Cette différence observée pour les méthoxyles en positions 3 et 5 semble due à l'influence du groupement carbonyle, nous la discuterons plus loin.

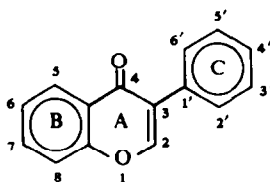
(c) *Protons des groupements méthyles.* Pour le groupement méthyle, l'ordre semble

être le même que pour les protons aromatiques : le méthyle en 5 a un $\Delta\delta$ plus faible que les méthyles en 7 ou 8 ($\Delta\delta = 0.08$ au lieu de 0.27 et 0.25).

Flavones hydroxylés en 5

Ces flavones donnent des valeurs de $\Delta\delta$ systématiquement plus faibles que pour les autres positions, puisque l'on trouve, par exemple, $\Delta\delta = 0.53$ à 0.62 ppm au lieu de 0.78 à 1.06 ppm pour le proton hétérocyclique et $\Delta\delta = 0.29$ à 0.41 pour H-6 et H-8 au lieu de 0.44 à 0.65 ppm.

Isoflavones :



L'ordre de variation des $\Delta\delta$ est le suivant :

$$\Delta\delta \text{ H-2 (0.90-0.93 ppm)} > \Delta\delta \text{ H-6 et H-8 (0.53-0.65 ppm)} > \Delta\delta \text{ H-5 (0.08-0.20 ppm)}$$

ou

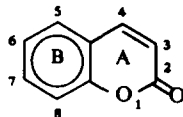
$$\Delta\delta \text{ H-3'-4'-5' (0.20 ppm)} > \Delta\delta \text{ H-2'-6' (0.00 ppm)}$$

Le méthoxyle en 2 est un peu plus déplacé que dans les autres positions (0.44 ppm au lieu de 0.14 à 0.37 ppm).

Les protons en 2' et 6', qui ne sont pas déplacés, diffèrent donc nettement des protons en 3', 4' et 5'.

Deux cas particuliers sont à noter, ce sont ceux des roténoïdes **24** et **25** : les protons en 6 et 8, ainsi que les méthoxyles, ont des $\Delta\delta$ voisins de ceux des autres isoflavones. Le proton en 5', par contre, subit un déplacement négatif $\Delta\delta = -0.57$ ppm pour **24** et -0.64 ppm pour **25**. Les raisons de ces déplacements nuls ou même négatifs sont discutées plus loin.

Coumarines :



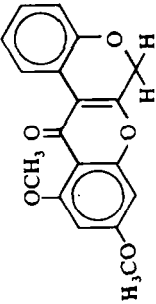
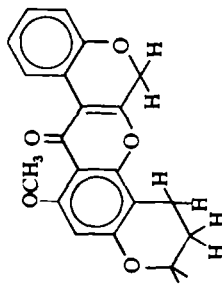
Les $\Delta\delta$ sont de 0.31 à 0.37 ppm pour les protons hétérocycliques (H-3 ou H-4) et de 0.14 à 0.23 ppm pour H-5, H-6 et H-8.

Les méthyles sont plus déplacés dans la position 4 (0.14-0.20 ppm) que dans la position 3 (0.05 à 0.07 ppm). Une valeur voisine se retrouve pour le CH_2 de l'éthyle en 3 (0.06 ppm).

Quant aux méthoxyles, ils sont assez peu déplacés : 0.07 à 0.11 ppm.

Signalons que pour la coumarine **36**, le proton en 5' présente une variation négative $\Delta\delta = -0.12$ ppm.

TABLEAU 3. VARIATION DE DÉPLACEMENT CHIMIQUE $\Delta\delta$ DES ISOFLAVONES

Positions		2	5	6	7	8	2'	6	3'	5	4'
No.	Substances										
20	Méthoxy-2 isoflavone	OCH ₃ 0-44	H 0-08	—	—	—	—	—	—	—	—
21	Méthyl-2 méthoxy-7 isoflavone	CH ₃ 0-35	H 0-20	—	OCH ₃ 0-21	—	—	—	—	—	—
22	Diméthoxy-5,7 isoflavone	H 0-90	OCH ₃ 0-37	H* 0-53	OCH ₃ * 0-25	H* 0-64	—	—	—	—	—
23	Triméthoxy-5,7,4' isoflavone	H 0-93	OCH ₃ 0-37	H* 0-56	OCH ₃ * 0-25	H* 0-65	H 0-00	H 0-20	—	OCH ₃ * 0-14	—
†24		CH ₂ 0-43	OCH ₃ * 0-41	H* 0-56	OCH ₃ * 0-29	H* 0-73	H -0-57	—	—	—	—
†25		CH ₂ 0-41	OCH ₃ 0-38	H 0-54	—	CH ₂ 0-25	H -0-64	—	—	—	—

* La position des protons ou groupes de protons, dont le $\Delta\delta$ est suivi d'un astérisque, a été établie par analogie.† Le proton en 5' des roténoïdes 24 et 25 correspond au proton en 2' des isoflavones, c'est pourquoi nous avons placé dans la colonne 2' le $\Delta\delta$ de ce proton.

Comparaison des différents types de substances

(1) *Coumarines*. D'après le Tableau 6, on voit que les coumarines se séparent nettement des substances γ -benzopyroniques par des valeurs plus faibles de $\Delta\delta$, tout au moins si l'on compare des positions identiques (protons hétérocycliques, protons du noyau B, méthoxyles) et que l'on excepte le proton en 5.

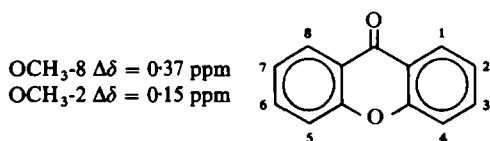
Les résultats sont particulièrement nets si l'on compare les substances isomères telles que **2** et **27**, **3** et **29**, **4** et **31**, **5** et **32**, **24** et **36**, etc.

On peut remarquer également, d'après le Tableau 5, que les $\Delta\delta$ des coumarines sont plus élevés que ceux des substances aromatiques non hétérocycliques ou dont l'hétérocycle ne comporte pas de double liaison C=C (substances **42** et **43**).

Il est ainsi possible, par une simple mesure des différents $\Delta\delta$, de différencier les coumarines des chromones isomères.

(2) *Composés γ -benzopyroniques*. Si on compare entre elles les substances à noyau γ -benzopyronique (chromones, flavones complètement méthylées, isoflavones) on remarque une certaine homogénéité dans les résultats car, pour une même position, on retrouve des valeurs très voisines, que ce soit pour les hydrogènes hétérocycliques, les protons aromatiques du noyau B ou les protons des méthoxyles.

Nous avons également étudié une xanthone, la diméthoxy-2,8 xanthone, qui n'est pas portée dans les tableaux et dont les méthoxyles, identifiés par deutériation partielle, ont donné les résultats suivants :



En ce qui concerne leur position par rapport à l'hétérocycle, les positions 8 et 2 des xanthones correspondent respectivement aux positions 5 et 6 des γ -benzopyrones. Or, d'après le Tableau 7, on constate que les valeurs de $\Delta\delta$ concordent avec celles connées pour les autres substances γ -benzopyroniques méthoxylées en 5 ou 6. Ces données peuvent donc servir à identifier la position des méthoxyles dans les nouvelles substances naturelles, mais elles doivent être appliquées avec circonspection pour les molécules très encombrées car l'empêchement stérique donne alors aux méthoxyles des positions anormales par rapport au plan des noyaux aromatiques ; ces déformations entraînent la diminution de la possibilité de résonance entre les doublets π de l'oxygène et ceux du noyau aromatique et conduisent à des valeurs de $\Delta\delta$ trop fortes ou trop faibles.

C'est le cas, par exemple, pour la triméthoxy-5,6,7 flavone **13**, dont les méthoxyles subissent des variations de 0.48, 0.10 et 0.21 ppm, qui s'écartent assez fortement des valeurs observées précédemment pour les méthoxyles en 5, 6 et 7.

Ces résultats sont en accord avec ceux de Wilson et Williams,⁵ qui récemment ont déterminé les déplacements chimiques des méthoxyles sous l'action de l'acide trifluoroacétique dans le cas des méthoxybenzènes et des flavones. Ces auteurs se sont surtout attachés à l'étude des molécules très encombrées et ils n'ont pas identifié les positions des différents méthoxyles des flavones, à l'exception toutefois du méthoxyle en 5 pour lequel ils ont mesuré une valeur de $\Delta\delta$ particulièrement élevée, ce qui confirme nos résultats.

TABLEAU 4. VARIATION DE DÉPLACEMENT CHIMIQUE $\Delta\delta$ DES COUMARINES

No	Substances	3	4	5	6	7	8	2'
26	Méthyl-3 coumarine	CH ₃ 005	H 031	—	—	—	—	—
27	Méthyl-3 méthoxy-4 coumarine	CH ₃ 007	OCH ₃ 015	—	—	—	—	—
28	Diméthoxy-5,7 méthyl-3 coumarine	CH ₃ 006	H 037	OCH ₃ 007 ou 008	H 014 ou 019	OCH ₃ 008 ou 007	H 019 ou 014	—
29	Méthyl-4 méthoxy-7 coumarine	—	CH ₃ 018	H 023	H 020 ou 022	OCH ₃ 009	H 022 ou 020	—
30	Méthyl-4 diméthoxy-5,7 coumarine	H 031	CH ₃ 020	OCH ₃ 009	H 018 ou 022	OCH ₃ 009	H 022 ou 018	—

31	Ethyl-3 méthyl-4 méthoxy-7 coumarine	CH ₂ (Et) 0.06 CH ₃ (Et) 0.02	CH ₃ 0.14	H 0.20	H 0.18	OCH ₃ 0.07	H 0.15	—
32	Ethyl-3 méthyl-4 diméthoxy-5,7 coumarine	CH ₂ (Et) 0.06 CH ₃ (Et) 0.02	CH ₃ 0.17	OCH ₃ 0.08 ou 0.11	H 0.17 ou 0.23	OCH ₃ 0.11 ou 0.08	H 0.23 ou 0.17	—
33	Phényl-3 méthoxy-4 coumarine	—	OCH ₃ 0.13	—	—	—	—	—
34	Phényl-4 méthoxy-7 coumarine	—	—	—	—	OCH ₃ 0.09	—	—
35	Phényl-4 diméthoxy-5,7 coumarine	—	—	OCH ₃ 0.08	—	OCH ₃ 0.08	—	—
36	Diméthoxy-5,7 (chroméno-3',4')-4,3 coumarine	—	CH ₂ 0.14	OCH ₃ 0.08	H 0.12 ou 0.19	OCH ₃ 0.08	H 0.19 ou 0.12	H — 0.12

* Le proton en 5' de la coumarine 36 correspond au proton en 2' des isoflavones ou des phényl-3 coumarines, c'est pourquoi nous avons placé le $\Delta\delta$ de ce proton dans la colonne 2'.

TABLEAU 5. VARIATION DE DÉPLACEMENT CHIMIQUE $\Delta\delta$ DE SUBSTANCES NE RENFERMANT PAS LE SQUELETTE α OU γ BENZOPYRONIQUE

No	Substances	1	2	3	4	5	6	2'	3'	4'	4'
37	Toluène	CH ₃ 0.02		H 0.02							
38	tri OCH ₃ -1,3,5 benzène	0.14		0.14		0.14					
39	tri OCH ₃ -1,2,3 benzène	0.05	0.08	0.05	H 0.10	H 0.14	H 0.10				
40	CH ₃ -4 acétophénone	CH ₃ CO 0.16	H 0.10	H 0.11	0.08	H 0.11	H 0.10				
41	di OCH ₃ -1,2 anthraquinone	0.07									
42	di Me-3,3 benzo- pyrannedione-2,4		CH ₃ 0.08			H 0.06					
*											
43	Roténone					H 0.06	H 0.13	H 0.02 ou 0.17	OCH ₃ 0.06	OCH ₃ 0.06	H 0.17 ou 0.02

* Le proton en 5' de la roténone 43 correspond au proton en 2' des isoflavones ou des phényl-3 coumarines.

TABLEAU 6. RÉSUMÉ DES RÉSULTATS POUR LES DIFFÉRENTS GROUPES DE SUBSTANCES
(Les valeurs des substances à noyau rigide (24, 25, 36) ou encombré (13) n'ont pas été portées dans ce tableau).

Chromones	Flavones complètement méthylés			Flavones hydroxylés en 5			Isoflavones		Coumarines	
	Valeurs extrêmes de $\Delta\delta$	Nbre de subst. examinées	Valeurs extrêmes de $\Delta\delta$	Nbre de subst. examinées	Valeurs extrêmes de $\Delta\delta$	Nbre de subst. examinées	Valeurs extrêmes de $\Delta\delta$	Nbre de subst. examinées	Valeurs extrêmes de $\Delta\delta$	Nbre de subst. examinées
OCH ₃ phénoliques	0-17 à 0-33	3	0-13 à 0-33	11	0-11 à 0-13	2	0-14 à 0-37	3	0-07 à 0-11	7
CH ₃ -2	0-43 à 0-50	3					0-35	1		
CH ₃ -3	0-34	1							0-05 à 0-07	3
CH ₃ -4									0-14 à 0-20	4
CH ₂ -3	0-26 à 0-29	2							0-06	2
H hétérocycliques	H-3 1 à 1-07	2	0-78 à 1-06	8	0-53 à 0-62	2	0-90 à 0-93	2	H-3 0-31 H-4 0-31 à 0-37	1 2
H-5	0-16 à 0-26	4	0-16 à 0-30	3			0-08 à 0-20	2	0-20 à 0-23	2
H-6-8	0-41 à 0-60	3	0-44 à 0-65	7	0-29 à 0-41	2	0-53 à 0-65	2	0-14 à 0-23	5
H-2'-6'			0-23 à 0-36	8	0-18 à 0-23	2	0-00	1		
H-3'(4')-5'			0-20 à 0-28	8	0-14 à 0-16	2	0-20	1		

TABLEAU 7. COMPARAISON DES δ ET $\Delta\delta$ (EN PPM) DES MÉTHOXYLES DE FLAVONES (VALEURS EXTRÊMES). ON A PORTÉ ÉGALEMENT, À TITRE INDICATIF, LES $\Delta\delta$ POUR L'ENSEMBLE DES FLAVONES, ISOFLAVONES ET CHROMONES

Position	$\delta(\text{CDCl}_3)$ flavones	$\delta(\text{CDCl}_3 + \text{T.F.A.})$ flavones	$\Delta\delta$ flavones	$\Delta\delta$ flavones, isoflavones, chromones
2				0.44-0.48
3	3.88	3.97	0.09	0.09
5	3.93-4.02	4.25-4.34	0.31-0.33	0.31-0.37
6	3.89-3.93	4.05-4.09	0.16	0.16
7	3.88-3.98	4.09-4.19	0.19-0.23	0.17-0.25
8	4.01	4.19	0.18	0.18
4'	3.86-3.94	4.00-4.07	0.13-0.14	0.13-0.14

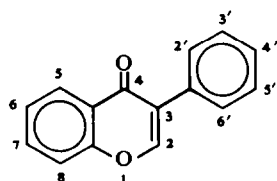
Protons voisins du groupement carbonyle

Nous avons vu, tout au long de cette étude, qu'il existait un certain nombre d'anomalies pour les positions 3 et 5 des substances γ -benzopyroniques H-5 ou CH_3 -5 respectivement moins déplacés que H-6 et H-8 ou CH_3 -7 et CH_3 -8; OCH_3 -5 plus déplacé que les autres méthoxyles; OCH_3 -3 moins déplacé.

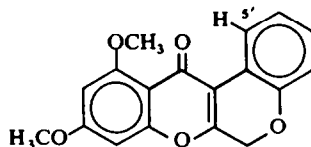
Dans les coumarines, on ne note pas d'anomalies pour la position 5, mais on remarque, par contre, que le CH_2 ou le CH_3 en position 3 possède un $\Delta\delta$ plus faible que le CH_3 en position 4.

Il semble donc que la cause de ces anomalies soit le voisinage du groupement carbonyle et c'est sans doute à cela également qu'il faut attribuer la différence entre le $\Delta\delta$ des protons H-2' et H-6' des flavones (0.23 à 0.36 ppm) et des isoflavones (0.00 ppm).

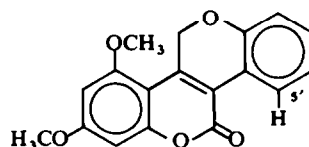
De plus, lorsque le noyau phényle, au lieu de tourner librement autour de son axe, est immobilisé par un pont CH_2 , comme dans les substances du type roténoïde (24 et 25), la différence est encore plus marquée, puisque le $\Delta\delta$ devient négatif; cela est sans doute dû au fait que le proton en 5' (qui correspond au proton en 2' dans la série des isoflavones) est alors beaucoup plus soumis à l'influence du carbonyle.



isoflavone



24.



36

Un phénomène identique, bien que moins intense, s'observe pour la coumarine 36, dont l'hydrogène en 5' est également voisin du carbonyle.

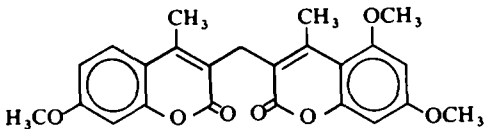
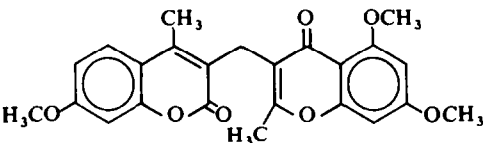
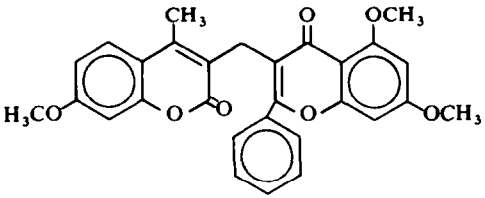
Ce résultat est intéressant pour les études de structure, car le proton en 5' de telles coumarines est fortement déblindé ($\delta = 8.43$ ppm) et le seul déplacement chimique ne permet pas de la différencier du proton en 5, également très déblindé, des chromones ou des flavones. L'examen du $\Delta\delta$ provoqué par l'addition d'acide

permet cette différenciation puisque le $\Delta\delta$ des H-5 de type chromone est de +0.16 à +0.30 ppm, alors que celui de H-5' de la coumarine 36 est de -0.12 ppm.

Remarquons que le $\Delta\delta$ négatif de H-5' ne s'observe pas pour la roténone elle-même, 43, mais, dans cette substance, la double liaison en 2-3 est hydrogénée et par ailleurs le proton en 5' n'est pas déblindé.

Application des résultats au cas de molécules "doublées"

Ces substances, non encore décrites, ont été préparées par l'un de nous⁶ et donnent les variations suivantes pour les déplacements chimiques :

		OCH ₃	CH ₂	CH ₃
44		0.09	0.06	0.16
				0.17
45		0.11	0.32	0.15
		0.23		0.39
		0.32		
46		0.10	0.39	0.09
		0.25		
		0.31		

En comparant ces données avec celles des Tableaux 1 et 2, on voit que le $\Delta\delta$ des méthoxyles de 44 correspond à ceux des coumarines, celui du CH₂ est le même que celui des éthyl-3 coumarines (0.06) et celui des CH₃ correspond bien à celui des méthyl-4 coumarines.

Pour 45, les valeurs de $\Delta\delta = 0.32$ et 0.23 ppm sont identiques à celles trouvées pour les méthoxyles en position 5 et 7 des chromones (0.31-0.33 et 0.19-0.23 ppm, respectivement), la valeur 0.11 ppm correspond au méthoxyle d'une coumarine. De même, 0.15 et 0.39 ppm correspondent le premier au méthyle en 4 d'une coumarine et le second au méthyle en 2 d'une chromone. La valeur 0.32 ppm pour le CH₂ est voisine de celles trouvées pour le CH₂ des éthyl-3 chromones (0.26 à 0.29 ppm), alors que le CH₂ des éthyl-3 coumarines est moins déplacé (0.06 ppm).

Tous ces résultats confirment donc les structures proposées.⁶

DISCUSSION DES RESULTATS

Les déplacements, plus intenses pour les composés γ -benzopyroniques que pour les coumarines, sont probablement dus à la différence de basicité entre les deux groupes de composés.

C'est là une propriété bien connue qui a été utilisée en particulier par Ciésłak *et al.*⁷ pour séparer les deux types de substances. Beak⁸ a montré également que les α -pyrones étaient moins basiques que les γ -pyrones, car seules ces dernières pouvaient être titrées par l'acide perchlorique dans l'acide acétique.

Le phénomène principal responsable du déplacement du spectre en milieu acide semble être l'ionisation au niveau de l'hétérocycle, qui donne des structures telles que **a**, **b** ou **c**. L'ionisation serait inhibée ou fortement limitée lorsqu'il y a un hydroxyle libre en 5 dans les substances γ -benzopyroniques puisque le $\Delta\delta$ de tous les protons est alors plus faible. Ce phénomène est sans doute dû à la chélation entre l'hydroxyle et le carbonyle, chélation qui empêche la protonation ou l'énolisation de ce dernier.

Si l'on considère pour une même position les protons fixés sur le noyau ou portés par les substituants (CH_2 , CH_3 ou OCH_3), on peut remarquer pour les positions 2, 6, 7, 8, 3', 4' et 5' que les $\Delta\delta$ varient dans le sens : $\Delta\delta \text{ H fixé sur le noyau} > \Delta\delta \text{ CH}_2 \text{ ou CH}_3 > \Delta\delta \text{ OCH}_3$.

En ce qui concerne les anomalies observées au voisinage du groupement carbonyle, on peut distinguer deux types de dispositions :



Disposition d	$\Delta\delta$ ppm	Autres protons de même type non voisins du CO	$\Delta\delta$ ppm
H-5	0.16 à 0.30	H-6-8	0.44 à 0.65
CH ₂ -3 CH ₃ -3	0.26 à 0.29 0.34	CH ₃ -2	0.43 à 0.50

Disposition e	Δ ppm	Autres protons de même type non voisins du CO	Δ ppm
OCH ₃ -3	0.09	OCH ₃ -2	0.44 à 0.48
CH ₃ -5	0.08	CH ₃ -7 ou 8	0.25 à 0.27
H-2'-6' isoflavones	0.0	H-2'-6' flavones	0.23 à 0.36

Si l'on rapproche les variations plus faibles des $\Delta\delta$ pour les cas cités dans ce tableau des valeurs négatives observées pour les protons en 5' des composés **24**, **25** et **36**, il semble que ces valeurs faibles ou nulles résultent de la compensation de deux effets différents : le premier dû à l'action du solvant et qui se retrouve pour tous les protons de la molécule, le second d'effet opposé qui s'observe pour les seuls protons situés au voisinage du groupement carbonyle.

Ce deuxième effet est probablement lié à l'influence diamagnétique de la liaison $\text{C}=\text{O}$, car si on écrit le cation sous la forme **b** ou **c**, il y a disparition de cette double liaison et par conséquent de l'effet diamagnétique.

Pour le méthoxyle en 5, un autre facteur peut intervenir, c'est la formation d'une liaison hydrogène entre le carbonyle protoné et l'oxygène du méthoxyle, selon l'hypothèse formulée par Wilson et Williams.⁵

En ce qui concerne les méthoxyles des positions autres que 3 et 5, qui n'avaient que rarement été différenciés dans les travaux précédents, il est difficile d'expliquer les différences entre les $\Delta\delta$ mesurés. Par exemple, la possibilité de résonance d'un doublet de l'oxygène d'un méthoxyle avec le carbonyle ne joue pratiquement aucun rôle dans les conditions d'expérience, comme le montrent les $\Delta\delta$ identiques pour les méthoxyles en 4' des flavones (où la résonance est possible) et des isoflavones (où elle n'est plus possible).

Il semble que ce qui joue le plus grand rôle dans le déplacement des méthoxyles, ce n'est pas la possibilité de conjugaison, mais le noyau sur lequel ils sont placés. Si on élimine les positions 3 et 5, voisines du carbonyle, on voit que :

$$\Delta\delta \text{OCH}_3\text{-2 (0.44-0.48)} > \Delta\delta \text{OCH}_3\text{-6-7 ou 8 (0.16-0.25)} > \Delta\delta \text{OCH}_3\text{-4' (0.13-0.14)}.$$

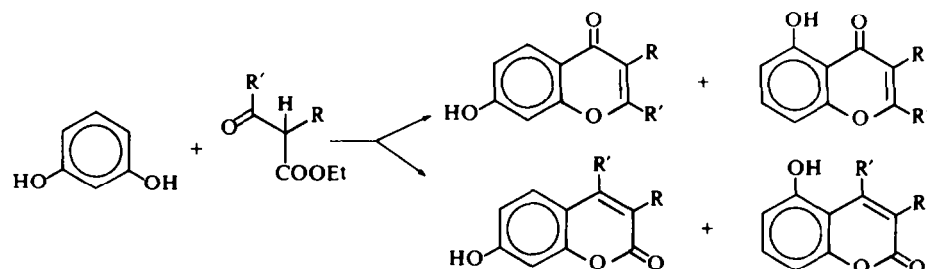
Ces variations vont dans le même sens que pour les protons correspondants fixés directement sur le squelette.

Le phénomène général de déplacement des pics de RMN est assez complexe car les sites de protonation sont très divers : oxygène du carbonyle, oxygène hétérocyclique, oxygène des méthoxyles, noyau aromatique, double liaison. Cette diversité, combinée à l'influence de l'excès d'acide trifluoroacétique, fait qu'il n'est pas possible sur de telles molécules de déterminer la part de chaque interaction acido-basique sur les $\Delta\delta$. De plus, les interactions peuvent également présenter un aspect conformationnel et elles peuvent se transmettre aux protons voisins par modification des répartitions électroniques, par effet inductif, par effet de champ électrique ou par des effets d'anisotropie magnétique.

Nous avons essayé de simplifier le problème en déterminant les déplacements provoqués par de très faibles quantités d'acide, mais cette étude est rendue difficile par l'insolubilité fréquente des sels dans le deutériochloroforme seul.

CONCLUSION

La reproductibilité des mesures effectuées donne à la méthode décrite un certain intérêt pour la confirmation rapide de la structure de composés naturels ou de synthèse, comme cela a été montré pour les substances 44, 45 et 46. Par exemple, l'utilisation de la réaction des β -cétosters sur les phénols dans la synthèse des dérivés γ -benzopyroniques peut conduire aux substances prévues, mais aussi aux α -benzopyrones, la place des différents substituants pouvant d'ailleurs n'être pas définie a priori, comme dans les cas suivants :



Ces différents cas peuvent se rencontrer comme l'a montré l'un de nous⁹ avec un autre diphenol que le résorcinol.

Après méthylation, l'étude du spectre de RMN et de la variation du déplacement chimique des différents groupements sous l'influence de l'addition d'acide trifluoroacétique permet de lever l'ambiguïté rapidement, en évitant une série de dégradations chimiques bien plus longue. La méthode par RMN permet également de travailler sur des mélanges et de donner un pourcentage approximatif des différentes formes en présence.

De plus, les résultats exposés dans ce premier mémoire conduisent à poser un certain nombre de questions concernant les interactions spatiales entre les différents groupements ou entre les molécules d'acide et les dérivés benzopyroniques. Ces points seront peut-être approfondis ultérieurement en utilisant des molécules plus simples et en faisant varier les différents facteurs qui peuvent intervenir: température, concentration, force de l'acide, etc.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres ont été enregistrés sur un spectrographe Varian A-60. Pour la préparation des substances nouvelles, nous renvoyons à des publications ultérieures:⁶ pour les chromones et coumarines,¹⁰ pour les hétérocycles apparentés aux roténoïdes.

Nous ne donnons ici que la méthode d'obtention des dérivés deutériométhylés, pour lesquels nous avons modifié la technique décrite par d'autres auteurs.^{11, 12}

$\text{OCH}_3\text{-3 OCD}_3\text{-5,7 Flavone}$ et $\text{OCH}_3\text{-3,5 OCD}_3\text{-7 flavone}$. 450 mg de méthoxy-3 dihydroxy-5,7 flavone (méthyl-3 galangine) sont dissous dans 20 cm³ de dioxanne sec, puis on ajoute 6 cm³ d'eau lourde.

La solution de diazométhane est préparée en faisant passer un courant d'azote sec dans une solution étherée de diazométhane chauffée vers 30-35° et en faisant barboter les gaz dans 85 cm³ de dioxanne refroidi par de l'eau glacée. La solution obtenue (teneur en diazométhane: 140 mg pour 10 cm³) est séchée sur pastilles de potasse quelques minutes en agitant, puis décantée et additionnée de 17 cm³ d'eau lourde. On ajoute alors rapidement la solution du dérivé à métyler et protège des échanges atmosphériques par un tube à chlorure de calcium.

Après 3 jours, la solution est évaporée sous vide et le résidu chromatographié sur plaque préparative de silice Merck F-254.

Dans le solvant utilisé (tétrachlorure de carbone-hexane-acétate d'éthyle anhydre: 15-15-10) le dérivé monohydroxylé en 5 (fluorescence jaune) a un Rf plus élevé que le dérivé complètement méthylé (fluorescence bleue en lumière ultraviolette). Les deux bandes sont éluées et l' $\text{OCH}_3\text{-C OCD}_3\text{-5,7 flavone}$ est recristallisée dans l'alcool (220 mg; F: 199°). Le dérivé hydroxylé en 5 est méthylé par l'iodure de méthyle dans l'acétone en présence de carbonate de potassium anhydre: après recristallisation dans l'alcool, on obtient 120 mg de $\text{OCH}_3\text{-3,5 OCD}_3\text{-7 flavone}$, F: 199°.

Les spectres de RMN indiquent un taux de deutérioration de l'ordre de 90%.

$\text{OCD}_3\text{-5,7 OCH}_3\text{-4' Flavone}$ et $\text{OCH}_3\text{-5,4' OCD}_3\text{-7 flavone}$, $\text{OCD}_3\text{-2 OCH}_3\text{-8 xanthone}$. Ces substances ont été préparées respectivement à partir de la dihydroxy-5,7 méthoxy-4' flavone (acacétine) et de la dihydroxy-2,8 xanthone (euxanthone), selon une technique identique à celle décrite précédemment.

Remerciement—Nous remercions M. le Rapporteur pour ses utiles suggestions concernant ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ C. T. Davies et T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 3507 (1954).
- ² A. I. Tolmachev, L. M. Shulezhko et A. A. Kisilenko, *Zh. obsch. Khim.* **35**, 1707 (1965); **38**, 118 (1968).
- ³ M. H. Palmer, *The structure and reactions of heterocyclic compounds*. Arnold, London (1967).
- ⁴ J. Massicot et J. P. Marthe, *Bull. Soc. Chim.* 1962 (1962).
- ⁵ R. G. Wilson et D. H. Williams, *J. Chem. Soc. (C)*, 2475 et 2477 (1968).
- ⁶ D. Anker, Thèse Doctorat ès-Sciences, en cours de rédaction.
- ⁷ J. Cieslak, S. Lewak et I. Chmielewska, *Roczn. Chem.* **33**, 349 (1959).

- ⁸ P. Beak, *Tetrahedron* **20**, 831 (1964).
- ⁹ C. Mercier, *Thèse Doctorat ès-Sciences* Paris (1969).
- ¹⁰ M. Baran-Marszak, *Thèse Doctorat ès-Sciences*, en cours de rédaction.
- ¹¹ K. J. van der Merwe, P. S. Steyn et S. H. Eggers, *Tetrahedron Letters* 3923 (1964).
- ¹² R. G. Wilson, J. H. Bowie et D. H. Williams, *Tetrahedron* **24**, 1407 (1968).