

Gérald Coudert* et Corinne Borredon-Watrin

Université de Nancy I, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques,
Laboratoire de Biochimie Pharmacologique, UA CNRS 597, 30, Rue Lionnois,
54000 Nancy, France

Gérald Guillaumet

Université d'Orléans, U. F. R. Faculté des Sciences,
Laboratoire de Chimie Organique, B. P. 6759,
45067 Orleans Cedex 2, France

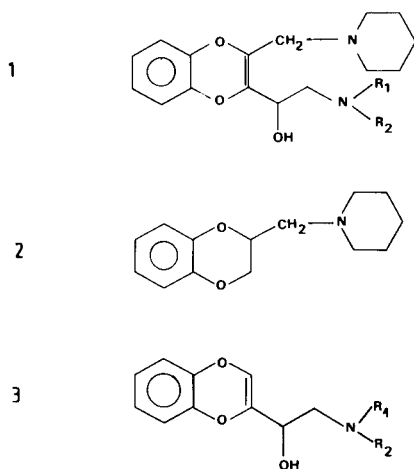
Reçu le 9 Juin 1986

Afin d'obtenir des composés présentant à la fois des propriétés α et β adrénolytiques, nous avons préparé des benzodioxines-1,4 disubstituées sur l'hétérocycle par des groupements susceptibles d'introduire les activités recherchées.

J. Heterocyclic Chem., **24**, 609 (1987).

Dans le prolongement des travaux que nous avons réalisés en série benzodioxinique dans le domaine des α et β bloquants [1,2], nous avons entamé une étude visant à la préparation des composés **1** présentant des motifs susceptibles de combiner ces deux effets.

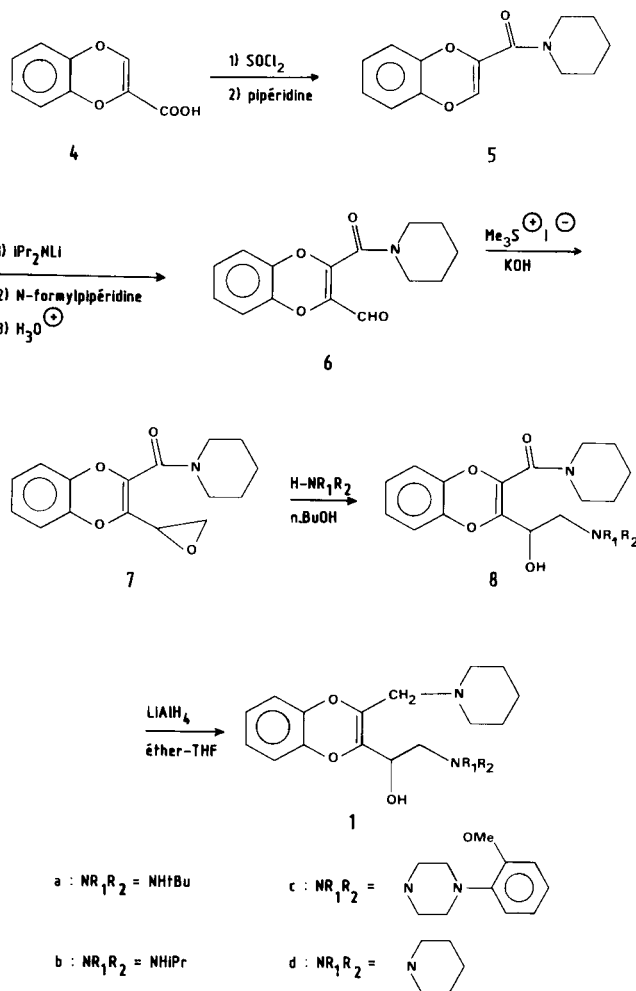
En effet, les produits ainsi envisagés présentent une analogie structurale évidente avec le pipéroxan **2** qui est un α bloquant classique [3,4] et les benzodioxinyl-2 amino éthanoles **3** dont nous avons récemment montré les propriétés β bloquantes [1].



Le présent article décrit les diverses voies de synthèse mises en oeuvre pour préparer les dérivés bifonctionnels recherchés.

Dans un premier temps, nous avons pensé introduire directement le motif pipéridinométhyle, en faisant appel à la condensation du dianion de l'acide carboxy-2 benzodioxine 1,4 [5] sur le chlorure de *N*-méthylène pipéridinium [6] suivant les travaux de Poulter [7]. Quelles que soient les conditions expérimentales utilisées, cette séquence n'a pas permis l'obtention du produit escompté.

Dans un second processus, nous avons opté pour un substrat déjà porteur du motif aminé. Pour ce faire, nous avons utilisé comme produit de départ la *N*-(benzodioxine-1,4 méthyl-2) pipéridine aisément accessible à partir de l'acide ou de l'ester correspondant [8]. Toutefois, les



différentes tentatives effectuées pour la préparation du lithien vinylique correspondant et la condensation sur des réactifs électrophiles tels que dioxyde de carbone et la *N*-formylpipéridine n'ont pas permis l'obtention des produits recherchés avec des rendements satisfaisants.

Devant les échecs enregistrés en ce qui concerne l'introduction directe ou l'utilisation du groupement pipéridinométhyle nous avons mis en oeuvre une séquence réactionnelle (cf. Schéma) faisant apparaître ce motif par une réaction de réduction réalisée à l'ultime étape.

Le chlorure d'acide obtenu à partir de l'acide carboxy-2 benzodioxine-1,4 (**4**) [1] est soumis à l'action de la pipéridine pour conduire à l'amide **5** avec un excellent rendement. L'anion vinylique généré par traitement en milieu basique (diisopropylamide de lithium, -78°) de l'amide **5** est condensé sur la *N*-formylpipéridine. Cette séquence permet, après hydrolyse acide, l'isolement du composé **6** avec un rendement de 92%. Cet aldéhyde, soumis à l'action de l'iodure de triméthylsulfonium en présence de potasse [9], est transformé en époxyde correspondant **7** avec un rendement de 90%. L'ouverture de ce dérivé par condensation de diverses amines au sein du butanol (ou de l'éthanol) permet l'introduction du motif amino éthanol avec des rendements variant entre 51 et 74%. La réduction du groupe amide en amine constitue l'ultime étape de la synthèse; elle est réalisée à 25° dans un mélange éther-tétrahydrofurane par l'hydrure double de lithium et aluminium et conduit aux produits recherchés avec des rendements compris entre 56 et 78%.

La séquence proposée constitue donc une bonne voie d'accès aux benzodioxines-1,4 substituées en position 2 et 3 par des groupements susceptibles d'apporter conjointement des effets α et β adrénolytiques. Toutefois, les résultats pharmacologiques montrent que les activités recherchées sont très inférieures à celles observées avec les composés de référence **2** et **3**.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire (rmn) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Perkin-Elmer R 12 B (60 MHz) en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les spectres infra-rouge (ir) ont été tracés sur des appareils Perkin-Elmer 257 et 580 B. Les spectres de masse (en ions positifs) ont été réalisés par introduction directe des échantillons, en impact électronique à 70 eV, avec un appareil LKB 2091 et un appareil Nermag R 1010-C/Sidar.

Les points de fusion ont été déterminés sur un banc Kofler et ne sont pas corrigés.

Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été effectuées sur gel de silice 60 F₂₅₄ (Merck).

Préparation de la (piperidin-1-yl) methyl-2 benzodioxine-1,4 (**5**).

On dissout 13,75 g (70 mmoles) de chlorure d'acide obtenu à partir de l'acide **4** selon [1] dans 200 ml de benzène anhydre puis ajoute goutte à goutte 13,6 g (160 mmoles) de pipéridine. La vitesse d'addition est réglée pour que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 30° . L'ad-

Tableau 1
Données analytiques des dérivés **8**

Composé No.	Rendement %	F	Formule Moléculaire	Analyse % (Calculé/Trouvé)
8a	59	140-141°	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₄	66,64 7,83 7,77 66,79 7,67 7,69
8b	51	113-114°	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O ₄	65,87 7,56 8,09 65,67 7,69 7,98
8c	74	111-112°	C ₂₇ H ₃₃ N ₃ O ₅	67,62 6,94 8,76 67,45 6,78 8,82
8d	55	139-140°	C ₂₁ H ₂₈ N ₂ O ₄	64,72 7,56 7,52 67,86 7,41 7,38

Tableau 2
Caractéristiques ir et rmn des dérivés **8**

Composé No.	ir (bromure de potassium) ν cm ⁻¹	rmn (deutériochloroforme + deutérium oxyde)
8a	3200-3600 (OH et NH) 1690 (C=C) 1640 (C=O)	1,15 (singulet, 9H, CH ₃), 1,40 à 1,90 (massif, 6H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2,70 à 3,90 (multiplet, 6H, CH ₂ -N-CH ₂ et CH ₂ -NH), 4,30 (triplet J = 6,65 Hz, 1H, CH-OH), 6,60 à 7,10 (massif, 4H, aromatiques)
8b	3200-3600 (OH et NH) 1700 (C=C) 1630 (C=O)	0,90 à 1,30 (doublet J = 6,65 Hz, 6H, CH ₃), 1,40 à 1,80 (massif, 6H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2,65 à 2,95 (multiplet, 3H, CH ₂ -N et CH-N), 3,40 à 3,70 (massif, 4H, CH ₂ -N-CH ₂), 4,29 (triplet J = 6,65 Hz, 1H, CH-OH), 6,20 à 7,00 (massif, 4H, aromatiques)
8c	3200-3600 (OH) 1700 (C=C) 1630 (C=O)	1,30 à 1,90 (massif, 6H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2,60 à 3,75 (multiplet, 14H, CH ₂ -N), 3,85 (singulet, 3H, OCH ₃), 4,35 à 4,65 (multiplet, 1H, CH-OH), 6,50 à 7,10 (massif, 8H, aromatiques)
8d	3200-3600 (OH) 1690 (C=C) 1640 (C=O)	1,30 à 1,80 (massif, 12H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 3,40 à 3,90 (massif, 10H, CH ₂ -N-CH ₂), 4,20 à 4,60 (multiplet, 1H, CH-OH), 6,60 à 7,00 (massif, 4H, aromatiques)

dition de l'amine terminée, le mélange est porté à reflux durant trois heures. Après extraction à l'éther, lavages successifs des extraits éthers par des solutions d'acide chlorhydrique 1*N* et de bicarbonate de sodium à 8%, on sèche la phase organique sur sulfate de magnésium. On isole, après filtration et évaporation des solvants le composé **5** avec un rendement de 90%, F = 88-89° (ether); rmn (tétrachlorure de carbone): δ ppm 1,45 à 1,90 (massif, 6H, CH₂-CH₂-CH₂), 3,35 à 3,65 (massif, 4H, CH₂-N-CH₂), 6,45 (singulet, 1H, =CH), 6,60 à 6,95 (massif, 4H, aromatiques); ir (bromure de potassium) ν cm⁻¹ 1690 (C=O), 1640 (C=C).

Anal. Calculé pour C₁₄H₁₅NO₃: C, 68,55; H, 6,16; N, 5,71. Trouvé: C, 68,31; H, 6,23; N, 5,61.

Divers autres modes d'obtention de l'amide **5** ont été essayés. Ainsi, le traitement de l'acide **4** par la pipéridine en présence de réactifs de couplage tels que le dicyclohexyl carboimide ou l'hexafluorophosphate de benzotriazoloxo phosphonium permet d'isoler le produit désiré avec des rendements compris entre 80 et 90%.

Préparation de la (piperidin-1-yl) methyl-2 formyl-3 benzodioxine-1,4 (**6**).

Dans un tétracol on place 2,22 g (22 mmoles) de diisopropylamine dans 10 ml de tétrahydrofurane. On ajoute alors goutte à goutte 22 mmoles de butyllithium (1,6 *M*) en solution dans 5 ml de tétrahydrofurane à une

Tableau 3
Données analytiques des dérivés I

Composé No.	Rendement %	F	Formule Moléculaire	Analyse % (Calculé/Trouvé)			Spectre de masse m/e (M ⁺)
				C	H	N	
1a	78	78°	C ₂₀ H ₃₀ N ₂ O ₃	69,33 69,16	8,73 8,79	8,08 8,17	346
1b	74	106°	C ₁₉ H ₂₈ N ₂ O ₃	68,64 68,49	8,49 8,40	8,43 8,51	332
1c	56	huile	C ₂₇ H ₃₅ N ₃ O ₄	69,70 69,88	7,58 7,51	9,03 9,12	465
1d	72	huile	C ₂₁ H ₃₀ N ₂ O ₃	70,36 70,20	8,44 8,39	7,81 7,88	358

Tableau 4

Caractéristiques ir et rmn des composés I

Composé No.	ir ν cm ⁻¹	rmn (deutérochloroforme + deutérium oxyde)
1a	3200-3600 [a] (OH et NH)	1,15 (singulet, 9H, CH ₃), 1,35 à 1,80 (massif, 6H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2,25 à 2,65 (massif, 4H, CH ₂ -N), 2,70 à 3,20 (multiplet, 4H, CH ₂ -N), 4,30 (triplet J = 6,10 Hz, 1H, CH-OH), 6,45 à 6,95 (massif, 4H, aromatiques)
1b	3200-3600 [a] (OH et NH) 1700 (C=C)	1,10 (doublet J = 6,0 Hz, 6H, CH ₃), 1,40 à 1,70 (massif 6H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2,35 à 3,20 (massif 9H, CH ₂ -N et CH Me ₂), 4,35 (triplet J = 6,0 Hz, 1H, CH-OH), 6,50 à 7,00 (massif, 4H, aromatiques)
1c	3200-3600 [b] (OH) 1700 (C=C)	1,30 à 1,75 (massif, 6H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2,60 à 3,30 (multiplet, 16H, CH ₂ -N), 3,80 (singulet, 3H, OCH ₃), 4,20 à 4,45 (multiplet, 1H, CH-OH), 6,60 à 7,20 (massif, 8H, aromatiques)
1d	3200-3700 [b] (OH) 1700 (C=C)	1,15 à 1,80 (massif, 12H, CH ₂ -CH ₂ -CH ₂), 2,20 à 3,25 (multiplet, 12H, CH ₂ -N), 4,20 à 4,60 (multiplet, 1H, CH-OH), 6,50 à 6,95 (massif, 4H, aromatiques)

[a] Bromure de potassium. [b] Film.

température inférieure à 0°. L'agitation est ensuite poursuivie durant une vingtaine de minutes toujours au-dessous de 0°. On additionne ensuite à -78° 2,45 g (10 mmoles) d'amide **5** dissous dans 10 ml de tétrahydrofurane. L'addition terminée, le mélange réactionnel est maintenu à cette température pendant quatre heures. Enfin, on ajoute, à -78°, 2,26 g (20 mmoles) de *N*-formylpipéridine en solution dans 10 ml de tétrahydrofurane puis poursuit l'agitation durant 2 heures. Après hydrolyse acide puis agitation 12 heures à température ambiante, on extrait à l'éther et sèche sur sulfate de magnésium. Une fois les solvants évaporés, le dérivé **6** est isolé avec un rendement de 92% par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther 1/1), F = 145-146°; rmn (deutérochloroforme): δ ppm 1,55 à 1,90 (massif, 6H, CH₂-CH₂-CH₂), 3,40 à 3,85 (massif, 4H, CH₂-N-CH₂), 6,80 à 7,15 (massif, 4H, aromatiques), 9,45 (singulet, 1H, CHO); ir (nujol): ν cm⁻¹ 1680 (C=O aldéhyde et C=C), 1630 (C=O amide).

Anal. Calculé pour C₁₅H₁₅NO₄: C, 65,92; H, 5,53; N, 5,16. Trouvé: C, 65,73; H, 5,46; N, 5,28.

Préparation de la (piperidin-1-yl) methyl-2 oxiranyl-3 benzodioxine-1,4 (**7**).

A 2,73 g (10 mmoles) d'aldéhyde **6**, on ajoute 2,04 g (10 mmoles) d'iodure de triméthylsulfonium [10], 1,12 g (20 mmoles) de potasse en pastilles, 45 mg (2,5 mmoles) d'eau, l'ensemble dilué dans 40 ml d'acétonitrile. On agite le milieu réactionnel 45 minutes à 60°. Après filtration sur célite, hydrolyse et extraction au chlorure de méthylène, on isole avec un rendement de 90% l'époxyde **7** sous forme d'huile jaune claire; rmn (deutérochloroforme): δ ppm 1,40 à 1,90 (massif, 6H, CH₂-CH₂-CH₂), 2,80 à 4,05 (massif, 7H, CH₂-N-CH₂ et CH-CH₂), 6,55 à 7,00 (massif, 4H, aromatiques); ir (film); ν cm⁻¹ 1680 (C=C), 1640 (C=O).

Préparation des dérivés **8**. Procédé général.

A 2,87 g (10 mmoles) d'époxyde **7** en solution dans 15 ml de 1-butanol (ou d'éthanol), on ajoute 100 mmoles d'amine (dans le cas des amines primaires) ou 20 mmoles (dans le cas des amines secondaires). Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. On hydrolyse alors en milieu acide puis extrait à l'éther pour éliminer les produits résiduels non aminés. La phase aqueuse acide est ensuite portée à pH basique puis extraite avec ce même solvant. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation des produits légers, on isole les dérivés **8a-d** par chromatographie sur colonne d'alumine neutre (éluant éther-éther de pétrole) ou cristallisation dans l'éther.

Préparation des composés **1**. Procédé général.

A 2 mmoles d'amide **8** dissoute dans un mélange éther-tétrahydrofurane, on ajoute par petites fractions de l'hydrure double de lithium et aluminium. L'avancement de la réaction (réalisée à température ambiante sous agitation) est suivie en ccm. Après hydrolyse, filtration sur célite et évaporation des solvants, les composés **1a-d** sont isolés par chromatographie sur colonne d'alumine neutre (éluant éther de pétrole, éther ou méthanol).

Remerciements.

Nous remercions Monsieur le Professeur J. Schwartz (Institut de Pharmacologie et de Médecine Expérimentale de Strasbourg), pour la réalisation des études pharmacologiques et Monsieur J. M. Ziegler (Service Commun de Spectrométrie de Masse, Nancy) pour l'exécution des spectres de masse.

BIBLIOGRAPHIE

[1] L. Lalloz, V. Loppinet, G. Coudert, G. Guillaumet, B. Loubinoux, C. Labrid, M. Beaughard, G. Dureng et J. C. Lamar, *J. Med. Chem.*, **24**, 994 (1981).

[2] G. Guillaumet, G. Coudert, M. Ponchant, J. P. Beaucourt et L. Pichat, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **21**, 161 (1984).

[3] E. Fourneau et D. Bovet, *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, **46**, 178 (1933).

[4] P. B. M. W. M. Timmermans et P. A. Van Zwieten, *J. Med. Chem.*, **25**, 1389 (1982).

[5] G. Guillaumet, G. Coudert et B. Loubinoux, *Tetrahedron Letters*,

4379 (1979).

[6] H. Böhme et K. Harthe, *Chem. Ber.*, **93**, 1305 (1960).

[7] J. L. Roberts, P. S. Borromeo et C. O. Poulter, *Tetrahedron Letters*, 1299 (1977).

[8] G. Coudert, G. Guillaumet et B. Loubinoux, *ibid.*, 1059 (1978).

[9] E. Borredon, M. Delmas et A. Gaset, *ibid.*, **23**, 5283 (1982).

[10] E. J. Corey et M. Chaykovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **87**, 1353 (1965).

English Summary.

2,3-Disubstituted 1,4-benzodioxines were prepared in six steps from 2-carboxy-1,4-benzodioxine. The α - and β -adrenergic blocking properties of these compounds were measured.