

Gérald Guillaumet\* et Mohamed Hretani

Laboratoire de Chimie Organique, Université d'Orléans, B. P.  
6759, 45067 Orléans Cédex 2, France

Gérard Coudert

Laboratoire de Biochimie Pharmacologique, Faculté des Sciences  
Pharmaceutiques et Biologiques, Université de Nancy I,

30, rue Lionnois, 54000 Nancy, France

Reçu le 9 Juin 1988

Les synthèses des dioxinocoumarines angulaires **1** et **2** apparentées aux angélicines sont décrites. Elles sont réalisées respectivement en huit et dix étapes à partir de l' amino-6 benzodioxanne-1,4 et du méthoxy-3 catéchol.

*J. Heterocyclic Chem.*, **26**, 193 (1989).

Les furocoumarines angulaires, angélicines [1,2,3] allopsoralènes [1,4], isopseudopsoralènes [1,4] et pseudoisopsoralènes [1,4], constituent une famille d'agents photobiologiques qui a fait l'objet jusqu'à ce jour d'un nombre considérable de travaux. Sous irradiation UV-A, l'angélicine est, en effet, capable de se lier photochimiquement à l'ADN pour former des adduits uniquement monofonctionnels [2]. Cependant, en dépit de cette propriété, l'angélicine n'est pas utilisée comme médicament car son activité biologique reste faible [5]. Par contre, certains homologues substitués s'avèrent présenter des activités supérieures susceptibles d'entraîner leur utilisation dans le traitement de certaines maladies de la peau telles que psoriasis, mycosis fongiques et vitiligo [3].

Dans ces séries angulaires, diverses modifications structurales ont été réalisées. Ainsi le noyau furannique a-t-il été remplacé par d'autres motifs hétérocycliques tels que pyrane [6,7], pyrrole, indole [8], benzofuranne et tétrahydrobenzofuranne [9]. Pour notre part, dans le cadre d'une étude concernant les applications thérapeutiques potentielles du cycle benzodioxinique [10,11,12,13,14], nous avons choisi comme molécules cibles les dioxinocoumarines **1** et **2** dans lesquelles un motif dioxinique remplace le cycle furannique des furocoumarines angulaires (angélicine et analogues).

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

Quel que soit le composé désiré, les premiers essais de synthèse réalisés à partir de l'hydroxy-5 ou de l'hydroxy-6 benzodioxanne-1,4 et de l'acide malique en milieu sulfurique [15] ont conduit à des résultats négatifs.

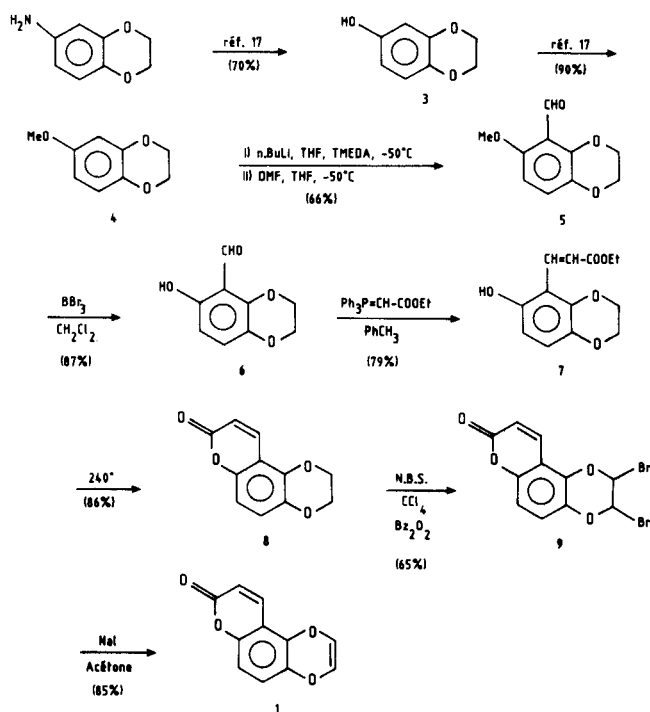
En raison des échecs précédemment enregistrés au cours de la réaction de Pechmann, nous avons utilisé, pour la préparation de **1**, le formyl-5 hydroxy-6 benzodioxanne-1,4 (**6**) comme intermédiaire clé dans l'élaboration du cycle coumarinique.

Dans un premier temps nous avons pensé formyler directement l'hydroxy-6 benzodioxanne-1,4 (**3**) par une réaction de Reimer-Tiemann ou son homologue méthylé **4** par

substitution électrophile. Toutefois les différentes séquences usitées n'ont conduit qu'à de très faibles rendements en produits escomptés.

Nous avons finalement opté pour une réaction de formylation de l'organolithien généré en position 5, par un traitement à  $-50^{\circ}$  avec le *n*-butyllithium, du méthoxy-6 benzodioxanne-1,4 (**4**), lui-même engendré à partir du composé aminé commercial correspondant [16]. Après hydrolyse, l'aldéhyde recherché **5** est obtenu avec un rendement de 66% lorsque le diméthylformamide est utilisé comme agent électrophile [17]. La déméthylation en formyl-5 hydroxy-6 benzodioxanne-1,4 est réalisée avec un excellent rendement (87%) au moyen du tribromure de bore dans le dichlorométhane. Le cycle coumarine est ensuite créé par

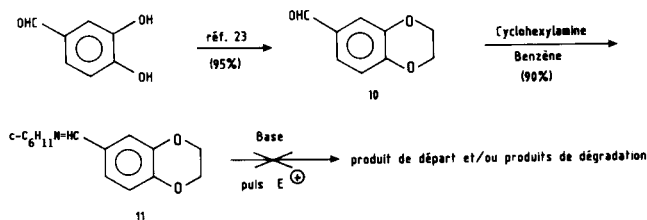
Schéma 1



réaction de Wittig mettant en jeu le carbéthoxyméthylène triphénylphosphorane (79%) suivie d'une cyclisation thermique (86%) [18]. La double liaison benzodioxinique est enfin introduite par une séquence réactionnelle de bromation (65%) - débromation (85%) précédemment mise au point dans notre laboratoire [19].

Pour la synthèse de **2**, en raison des très faibles rendements enregistrés lors de la réaction de Pechmann (3% dans le meilleur des cas), nous avons recherché à préparer l'hydroxy-5 formyl-6 benzodioxanne-1,4 (**17**) qui constitue le précurseur coumarinique idéal. Pour ce faire, plusieurs schémas synthétiques ont été envisagés. Nous avons dans un premier temps tenté l'hydroxylation du formyl-6 benzodioxanne-1,4 (**10**) par le procédé de Jacob et coll. [20]. Si l'imine **11** est aisément obtenue (90%), les différentes tentatives d'arrachement du proton en position 5 se sont soldées par des échecs (schéma 2). Nous avons alors opté pour le méthoxy-5 benzodioxanne-1,4 (**12**) comme substrat de départ. Ce composé est aisément engendré à partir du catéchol par réaction de transfert de phase (61%). Avec ce dérivé la formylation anionique utilisée dans la synthèse de **1** s'est avérée inadaptée puisque conduisant, lors du traitement de **12** par le *n*-butyllithium, à une ouverture du cycle dioxannique [21]. L'emploi de substitutions électrophiles sur **12** ou de la réaction de Reimer-Tiemann sur l'homologue déméthylé de **12** permet la formylation mais ne conduit pas au produit escompté dans la mesure où le groupement formyle est introduit sélectivement ou majoritairement en position 8.

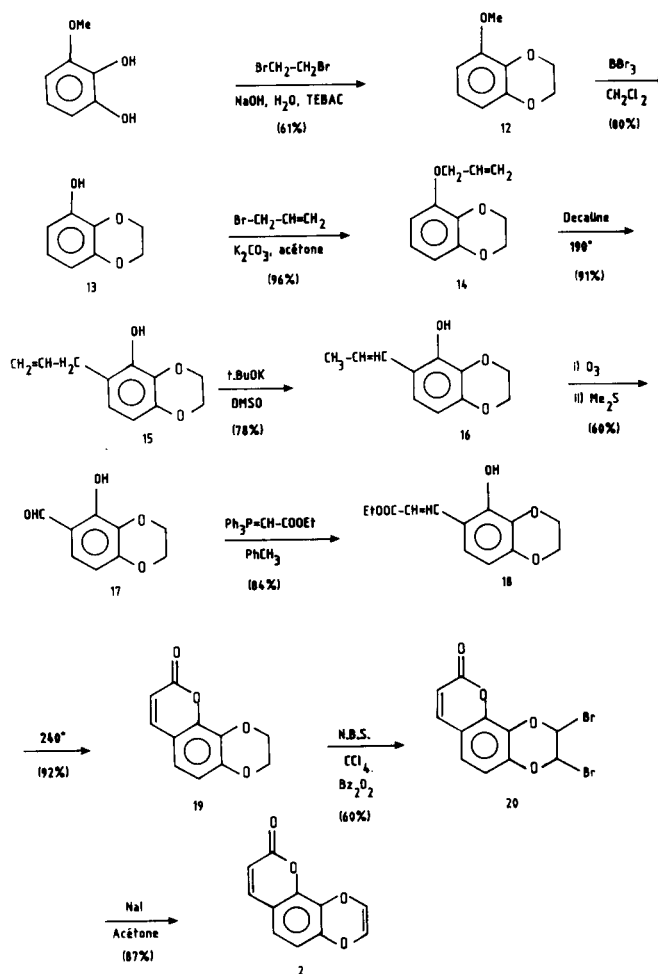
Schéma 2



Par contre, la stratégie décrite dans le schéma 3 a donné des résultats positifs et permis l'obtention de la dioxinocoumarine **2** recherchée. Le méthoxy-5 benzodioxanne-1,4 (**12**) est aisément déméthylé par action du tribromure de bore au sein du chlorure de méthylène (80%). Le phénol **13**, ainsi obtenu, traité par du bromure d'allyle et du carbonate de potassium dans l'acétone à reflux, conduit à l'éther **14** (96%) qui, par thermolyse, donne naissance au produit réarrangé **15** (91%). L'isomérisation de la double liaison par le *t*-butylate de potassium dans le diméthyl sulfoxyde engendre l'alcène **16** (78%) qui, par ozonolyse (ozone puis sulfure de diméthyle), permet d'accéder au formyl-6 hydroxy-5 benzodioxanne-1,4 (**17**) avec un rendement de 60%. La formation du cycle coumarinique est réalisée selon le processus déjà utilisé dans la synthèse de

**1** c'est-à-dire réaction de Wittig avec le carbéthoxyméthylène triphénylphosphorane (84%) puis cyclisation thermique (92%). La double liaison du motif benzodioxinique est générée par la séquence de bromation (60%) - débromation (87%) déjà employée.

Schéma 3



Les éventuelles activités biologiques photo-induites des composés **1** et **2** ont été évaluées par comparaison avec celles du méthoxy-8 psoralène (8-MOP) et de l'angélicine. Les essais effectués montrent que, pour le mutant sensible irradié pendant trois minutes, les dérivés **1** et **2** ne semblent posséder aucune photoactivité en supposant qu'ils aient atteint la cible ADN.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés à l'aide de spectromètres Hitachi-Perkin R-24B (60 MHz) et Bruker AM 300 (300 MHz) en utilisant le tétraméthylsilane comme référence interne. Les spectres infrarouge ont été tracés sur un appareil Perkin-Elmer 197. Les spectres de masse (en ions positifs) ont été réalisés par introduction directe des échantillons avec un appareil Nermag R-10-10C. Les points de fusion ont été déterminés sur un banc de Kofler et ne sont pas corrigés. Les chromatographies sur couche mince (ccm) ont été effectuées sur gel de

silice 60 F<sub>254</sub> (Merck).

La pureté des composés synthétisés a été vérifiée par chromatographie liquide à haute performance analytique sur un appareil Shimadzu LC-6A à détecteur UV SPD-6A muni d'une colonne Zorbax O.D.S. de 15 cm et d'un intégrateur CR-3A.

#### Préparation du méthoxy-6 formyl-5 benzodioxanne-1,4 (5).

Dans un tétracol, on place, sous argon, 0,5 g (3,012 mmoles) de méthoxy-6 benzodioxanne-1,4 (4) en solution dans 15 ml de tétrahydrofuranne et 3 ml de *N,N,N',N'*-tétraméthylène diamine. Après refroidissement à -50°, on additionne 5,64 ml de *n*.butyllithium 1,6 M dans l'hexane (9,036 mmoles) puis agite le milieu deux heures à cette température. Le diméthylformamide (1,24 g, 18,072 mmoles) est ensuite ajouté puis le milieu réactionnel maintenu deux heures à -50°. Après retour à température ambiante, on hydrolyse, extrait à l'éther et sèche sur sulfate de magnésium. Une fois les solvants évaporés, le dérivé 5 est isolé pur avec un rendement de 66% par chromatographie sur colonne silice (éluant éther de pétrole-éther), F = 122-123°; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 3,86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4,20-4,50 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 6,46 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,06 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 10,46 (s, 1 H, CHO), ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1676 (C=O), 1105 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>: C, 61,86; H, 5,15. Trouvé: C, 61,98; H, 5,23.

#### Préparation de l'hydroxy-6 formyl-5 benzodioxanne-1,4 (6).

Au méthoxy-6 formyl-5 benzodioxanne-1,4 (5) (400 mg, 2,06 mmoles) en solution dans 100 ml de dichlorométhane anhydre, on additionne, à -10° sous argon, 0,97 ml de tribromure de bore (10,3 mmoles) puis maintient le milieu réactionnel sous agitation à cette même température. Après hydrolyse, on extrait au dichlorométhane puis sèche sur sulfate de magnésium. Une fois le solvant évaporé, le composé 6 est obtenu pur avec un rendement de 87% par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther), F = 64-65°; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 4,16-4,33 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 6,22 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 6,85 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 10,46 (s, 1 H, CHO), 11,33 (s, 1 H, OH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-2600 (OH), 1630 (C=O), 1100 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 60,00; H, 4,44. Trouvé: C, 59,83; H, 4,51.

#### Préparation de l'hydroxyester 7.

Dans un ballon muni d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on dissout dans 10 ml de toluène anhydre 485 mg (2,7 mmoles) du dérivé 6 et 1,4 g (4,02 mmoles) de carbéthoxyméthylène triphénylphosphorane; le milieu réactionnel est ensuite porté pendant deux heures à reflux sous agitation. Après refroidissement puis évaporation du solvant, le dérivé 7 est isolé pur avec un rendement de 79% par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther), F = 155-156°; rmn (acétone-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 1,26 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 3,86-4,33 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 6,23 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 6,53 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,00 (d, J = 16 Hz, 1 H, =CH), 7,66 (d, J = 16 Hz, 1 H, =CH), 8,53 (s, 1 H, OH, disparaît par addition d'eau lourde); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3450-3200 (OH), 1675 (C=O), 1130 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>: C, 62,40; H, 5,60. Trouvé: C, 62,61; H, 5,47.

#### Préparation de la dioxannocoumarine 8.

On place sous argon 800 mg (3,2 mmoles) du composé 7 dans un appareil à sublimer puis chauffe à 240° pendant une heure et demi. Après recristallisation du produit brut formé dans un mélange benzène-chloroforme (6/4), on obtient à l'état pur le dérivé 8 recherché avec un rendement de 86%, F = 165-166°; rmn (acétone-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm: 4,31-4,45 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 6,33 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH), 6,79 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,07 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,80 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1715 (C=O), 1070 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 64,70; H, 3,92. Trouvé: C, 64,97; H, 3,89.

#### Préparation de la dibromodioxannocoumarine 9.

On dissout dans 250 ml de tétrachlorométhane 500 mg (2,1 mmoles) du composé 8, 1,11 g (6,24 mmoles) de *N*-bromosuccinimide et 20 mg de peroxyde de benzoyle puis porte le milieu réactionnel à reflux durant dix heures, l'avancement de la réaction étant contrôlé par ccm. Après refroidissement, filtration et évaporation du solvant, on chromatographie le résidu sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther), ce qui permet d'isoler le dérivé 9 pur avec un rendement de 65%; F = 190-191°; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 6,40 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH), 6,63 et 6,66 (2s, 2 H, CHBr), 6,90 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,16 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,87 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1725 (C=O), 1130 (C-O).

Etant donné la fragilité du dérivé dibromé 9, la microanalyse n'a pas été réalisée.

#### Préparation de la dioxinocoumarine 1.

A 550 mg (1,52 mmoles) de dérivé dibromé 9 en solution dans 70 ml d'acétone anhydre, on ajoute 2,2 g (14,6 mmoles) d'iodure de sodium puis on chauffe à reflux durant six heures. Après refroidissement et évaporation du solvant, on dilue avec de l'eau et extrait au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée avec une solution de thiosulfate de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium. Une fois le solvant évaporé, on obtient le composé 1 à l'état pur avec un rendement de 85% par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther); F = 122-123°; uv (éthanol):  $\lambda$  max nm 287 ( $\epsilon$ , 11 600), 374 ( $\epsilon$ , 880); rmn (acétone-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 6,15-6,30 (m, 2 H, OCH), 6,40 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH), 6,85 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 6,94 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,88 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1730 (C=O), 1675 (OC=CO), 1110 (C-O); spectre de masse: m/e 202 (M<sup>+</sup>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,35; H, 2,97. Trouvé: C, 65,51; H, 3,09.

#### Préparation de l'imine 11.

Dans un ballon muni d'un piège de Dean-Stark, on met en solution 516 mg (3,146 mmoles) de formyl-6 benzodioxanne-1,4 (10) et 0,432 ml (3,775 mmoles) de cyclohexylamine dans 40 ml de benzène puis porte à reflux, sous azote, durant vingt quatre heures. Après évaporation du solvant et de la cyclohexylamine résiduelle, on obtient l'imine recherchée 11 avec un rendement de 90%, huile; rmn (tétrachlorométhane):  $\delta$  ppm 1,00-2,00 (m, 10 H, protons du motif cyclohexyle), 2,90-3,30 (m, 1 H, N-CH), 4,10 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 6,50-7,33 (m, 3 H, protons aromatiques), 8,01 (s, 1 H, =CH).

*Anal.* Calculé pour C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: C, 73,47; H, 7,75; N, 5,71. Trouvé: C, 73,31; H, 7,69; N, 5,87.

#### Préparation du méthoxy-5 benzodioxanne-1,4 (12).

On porte à reflux une solution de 18,5 g (98,4 mmoles) de dibromo-1,2 éthane, de 20 ml d'eau et de 500 mg de bromure de cétyltriméthylammonium puis additionne, sous argon pendant six heures, 9,8 g (70 mmoles) de méthoxy-3 catéchol et 6,16 g (154 mmoles) de soude dissous dans 20 ml d'eau. On maintient la réaction à reflux sous agitation durant vingt heures. Après refroidissement, on dilue avec de l'eau, extrait à l'éther puis sèche sur sulfate de magnésium. Une fois les solvants évaporés, le composé 12 est isolé pur avec un rendement de 61% par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther), huile; rmn (deutériochloroforme):  $\delta$  ppm 3,83 (s, 3 H, OCH<sub>3</sub>), 4,26 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 6,26-6,86 (m, 3 H, protons aromatiques); ir (film)  $\nu$  cm<sup>-1</sup>: 1120 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>: C, 65,06; H, 6,02. Trouvé: C, 65,23; H, 5,89.

#### Préparation de l'hydroxy-5 benzodioxanne-1,4 (13).

On additionne 0,518 ml (5,5 mmoles) de tribromure de bore à une solution refroidie à -10° de 183 mg (1,10 mmoles) de méthoxy-5 benzodioxanne-1,4 (12) dissous dans 10 ml de dichlorométhane anhydre. On maintient ensuite l'agitation durant six minutes à cette même température. Après hydrolyse, extraction au dichlorométhane, séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant, on obtient le dérivé hydroxylé 13 escompté à l'état pur, avec un rendement de 80%, par chro-

matographie sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther), huile; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 4,10 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 5,70 (s, 1 H, OH), 6,26-6,70 (m, 3 H, protons aromatiques); ir (film):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-3100 (OH), 1100 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>: C, 63,16; H, 5,26. Trouvé: C, 63,01; H, 5,39.

Préparation de l'allyloxy-5 benzodioxanne-1,4 (14).

A un mélange de 1,33 g (8,75 mmoles) d'hydroxy-5 benzodioxanne-1,4 (13), de 3,60 g (26,1 mmoles) de carbonate de potassium et de 50 ml d'acétone, on additionne 1,02 g (8,43 mmoles) de bromure d'allyle dissous dans 10 ml d'acétone. Le milieu réactionnel est ensuite porté à reflux durant quinze heures. Après refroidissement, filtration et évaporation des produits volatils, le résidu brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther). On isole ainsi le dérivé 14 à l'état pur avec un rendement de 96%, huile; rmn (tétrachlorométhane):  $\delta$  ppm 4,20 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 4,50 (d, J = 6 Hz, 2 H, HC-CH<sub>2</sub>O) 5,10-5,65 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 5,75-6,20 (m, 1 H, =CH), 6,30-6,81 (m, 3 H, protons aromatiques); ir (film):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1100 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>: C, 68,75; H, 6,25. Trouvé: C, 68,96; H, 6,36.

Préparation de l'allyl-6 hydroxy-5 benzodioxanne-1,4 (15).

Une solution d'allyloxy-5 benzodioxanne-1,4 (14) (1,01 g, 5,26 mmoles) dans la décaline (50 ml) est chauffée durant quinze heures à 190°. Après refroidissement et évaporation du solvant, le résidu brut est chromatographié sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther). On isole ainsi le produit isomérisé attendu 15 avec un rendement de 91%, huile; rmn (tétrachlorométhane):  $\delta$  ppm 3,30 (d, J = 6 Hz, 2 H, CH<sub>2</sub>), 4,15 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 4,70-5,20 (m, 2 H, =CH<sub>2</sub>), 5,50 (s, 1 H, OH), 5,60-6,10 (m, 1 H, =CH), 6,20 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 6,45 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique); ir (film):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-3200 (OH), 1090 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>: C, 68,75; H, 6,25. Trouvé: C, 68,59; H, 6,03.

Préparation du propényl-6 hydroxy-5 benzodioxanne-1,4 (16).

On met en solution dans 70 ml de diméthyl sulfoxyde 2,0 g (10,4 mmoles) du composé 16 et 2,46 g (21,9 mmoles) de *t*-butylate de potassium puis porte le mélange réactionnel à 55° durant trois heures. Après refroidissement, on hydrolyse à l'acide chlorhydrique 1N jusqu'à pH acide, extrait à l'éther et sèche sur sulfate de magnésium. Une fois les solvants évaporés, on chromatographie le résidu brut obtenu sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther) et isole de ce fait le dérivé recherché 16 pur avec un rendement de 78%, F = 50-51°; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 1,85 (d, J = 6 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4,20 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 5,58 (s, 1 H, OH), 5,95-6,85 (m, 4 H, protons aromatiques et éthyléniques); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-3200 (OH), 1090 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>: C, 68,75; H, 6,25. Trouvé: C, 68,91; H, 6,33.

Préparation du formyl-6 hydroxy-5 benzodioxanne-1,4 (17).

Dans une solution obtenue par dissolution de 1 g (5,2 mmoles) du composé 16 dans 20 ml de dichlorométhane et 5 ml de méthanol, on fait barboter, à -78° sous argon, un courant d'ozone pendant six minutes. L'ozonide ainsi engendré est alors décomposé par adjonction de diméthyl sulfure (0,45 ml, 6,13 mmoles) dissous dans 10 ml de dichlorométhane. Après évaporation des solvants, le résidu brut est chromatographié sur colonne de silice (éluant éther de pétrole-éther), ce qui permet d'obtenir l'aldéhyde recherché 17 avec un rendement de 60%, huile; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 4,33 (s, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 6,43 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 8,33 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 9,73 (s, 1 H, CHO), 11,20 (s, 1 H, OH); ir (film):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3600-2600 (OH), 1630 (C=O), 1100 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 60,00; H, 4,44. Trouvé: C, 59,83; H, 4,35.

Préparation de l'hydroxyester 18.

Dans un ballon muni d'un thermomètre et d'un réfrigérant, on dissout dans 25 ml de toluène anhydre 7,36 mg (4,08 mmoles) d'aldéhyde 17 et

2,13 g (6,12 mmoles) de carbéthoxyméthylène triphénylphosphorane. Le mode opératoire est ensuite identique à celui décrit pour la préparation de l'hydroxyester 7. Cette séquence permet d'isoler le composé recherché 18 avec un rendement de 84%, F = 135-136°; rmn (acétone-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 1,20 (t, J = 9 Hz, 3 H, CH<sub>3</sub>), 4,02-4,40 (m, 6 H, CH<sub>2</sub>), 6,35 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 6,45 (d, J = 16 Hz, 1 H, =CH), 7,05 (d, J = 9 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,85 (d, J = 16 Hz, 1 H, =CH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3500-3200 (OH), 1695 (C=O), 1095 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>5</sub>: C, 62,40; H, 5,60. Trouvé: C, 62,59; H, 5,71.

Préparation de la dioxannocoumarine 19.

L'hydroxyester 18 (820 mg, 3,28 mmoles) est placé, sous argon, dans un appareil à sublimer puis chauffé à 240° pendant cinq heures. Une recrystallisation dans un mélange benzène-chloroforme (6/4) permet d'isoler le produit 19 recherché avec un rendement de 92%, F = 200-201°; rmn (acétone-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 4,37-4,48 (m, 4 H, OCH<sub>2</sub>), 6,25 (d, J = 8,25 Hz, 1 H, =CH), 6,85 (d, J = 8,25 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,15 (d, J = 8,25 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,85 (d, J = 8,25 Hz, 1 H, =CH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1705 (C=O), 1100 (C-O).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 64,70; H, 3,92. Trouvé: C, 64,91; H, 4,03.

Préparation de la dibromodioxannocoumarine 20.

On dissout dans 300 ml de tétrachlorométhane 400 mg (1,96 mmoles) de dioxannocoumarine 19, 1,046 g (5,88 mmoles) de *N*-bromosuccinimide et 20 mg de peroxyde de benzoyle puis porte le milieu réactionnel à reflux pendant huit heures, l'avancement de la réaction étant contrôlé par ccm. Le mode opératoire est ensuite identique à celui décrit pour la préparation du composé 9. Cette séquence permet d'isoler le dérivé dibromé 20 avec un rendement de 60%, F = 210-211°; rmn (deutériorchloroforme):  $\delta$  ppm 6,35 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH), 6,65 et 6,75 (2s, 2 H, CHBr), 6,90 (d, J = 8,25 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,15 (d, J = 8,25 Hz, 1 H, proton aromatique), 7,60 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1725 (C=O), 1110 (C-O).

Etant donné la fragilité du dérivé dibromé 20, la microanalyse n'a pas été effectuée.

Préparation de la dioxinocoumarine 2.

Au dérivé dibromé 20 (300 mg, 0,82 mmole) en solution dans 50 ml d'acétone anhydre, on ajoute 869 mg (5,79 mmoles) d'iodure de sodium puis on porte à reflux durant six heures. Le mode opératoire est ensuite identique à celui décrit pour la préparation de la dioxinocoumarine 1. Ce processus permet d'obtenir le composé recherché 2 avec un rendement de 87%, F = 160-161°; uv (éthanol):  $\lambda$  max nm: 271 ( $\epsilon$ , 10198), 323 ( $\epsilon$ , 8707); rmn (acétone-d<sub>6</sub>):  $\delta$  ppm 6,22-6,30 (m, 2 H, OCH), 6,40 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH), 6,85 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, 1 proton aromatique), 6,94 (d, J = 8,5 Hz, 1 H, 1 proton aromatique), 7,88 (d, J = 9 Hz, 1 H, =CH); ir (bromure de potassium):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 1700 (C=O), 1125 (C-O); spectre de masse: *m/e* 202 (M<sup>+</sup>).

*Anal.* Calculé pour C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>: C, 65,35; H, 2,97. Trouvé: C, 65,09; H, 2,85.

Remerciements.

Les auteurs remercient vivement M. le Dr. D. Averbeck (Institut Curie, Section de Biologie, Paris) pour la réalisation des tests biologiques. L'un d'entre nous (M. H.) remercie le Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de l'Université d'Alep pour son soutien financier.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- [1] R. Royer, L. René, J. P. Buisson, P. Demerseman, et D. Averbeck, *Eur. J. Med. Chem.*, **13**, 213 (1978).
- [2] F. Dall'Acqua, S. Marciari, L. Ciavatta, et G. Rodighiero, *Z. Naturforsch.*, **26B**, 561 (1971).
- [3] A. Guiotto, P. Rodighiero, P. Manzini, G. Pastorini, F. Bordin, F. Baccichetti, F. Carlassare, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua, M. Tamaro, G. Recchia, et M. Cristofolini, *J. Med. Chem.*, **27**, 959 (1984) et références citées.

- [4] P. Rodighiero, A. Chilin, et A. Guiotto, *Gazz. Chim. Ital.*, **114**, 509 (1984).
- [5] F. Bordin, S. Marciani, F. Baccichetti, F. Dall'Acqua, et G. Rodighiero, *Ital. J. Biochem.*, **24**, 258 (1975).
- [6] M. Faulques, L. René, R. Royer, et D. Averbek, *Eur. J. Med. Chem.*, **19**, 365 (1984) et références citées.
- [7] P. Rodighiero, P. Manzini, G. Pastorini, F. Bordin, et A. Guiotto, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 485 (1987).
- [8] P. Rodighiero, A. Chilin, G. Pastorini, et A. Guiotto, *ibid.*, **24**, 1041 (1987).
- [9] P. Rodighiero, M. Palumbo, S. Marciani Magno, P. Manzini, O. Gia, R. Piro, et A. Guiotto, *ibid.*, **23**, 1405 (1986).
- [10] 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).
- [11] G. Guillaumet, G. Coudert, M. Ponchant, J. P. Beaucourt, et L. Pichat, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **21**, 161 (1984).
- [12] G. Guillaumet, G. Coudert, R. Clément, P. Ponchant, et L. Pichat, *ibid.*, **23**, 825 (1986).
- [13] G. Coudert, C. Borredon-Watrin, et G. Guillaumet, *J. Heterocyclic Chem.*, **24**, 609 (1987).
- [14] G. Guillaumet, M. Hretani, et G. Coudert, *Tetrahedron Letters*, **29**, 2665 (1988).
- [15] S. Sethna et R. Phadke, *Org. React.*, **7**, 1 (1960).
- [16] P. M. Heertjes, B. J. Knape, H. C. A. Van Beek, et K. Van Den Boogart, *J. Chem. Soc.*, 3445 (1957).
- [17] G. Guillaumet, M. Hretani, et G. Coudert, *Tetrahedron Letters*, **29**, 475 (1988).
- [18] R. S. Mali et V. J. Yadav, *Synthesis*, 464 (1977).
- [19] G. Coudert, G. Guillaumet et B. Loubinoux, *Tetrahedron Letters*, 1059 (1978).
- [20] P. Jacob III et A. T. Shulgin, *Synth. Commun.*, **11**, 969 (1981).
- [21] A. C. Ranade et S. Jayalakshmi, *Chem. Ind.*, 234 (1978).
- [22] R. Thévignot, Communication personnelle.

## English Summary.

The synthesis of angular dioxinocoumarins **1** and **2** connected with angelicins are described. These syntheses are respectively realized in eight and ten steps from 6-amino-1,4-benzodioxane and 3-methoxy-catechol.