

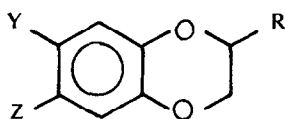
SYNTHÈSE de BENZODIOXINES -1,4

Gérard COUDERT, Gérald GUILLAUMET et Bernard LOUBINOUX

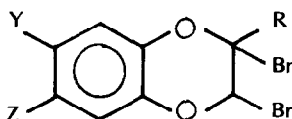
Université NANCY I - Groupe Sciences. Case Officielle 140 - 54037 - NANCY Cédex - FRANCE

(Received in France 6 January 1978; received in UK for publication 30 January 1978)

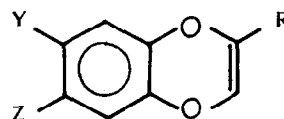
Les benzodioxannes 1 constituent une famille très étudiée en raison de leurs propriétés pharmacologiques (1) ; leur préparation est parfaitement au point. Par contre, leurs homologues éthyléniques 3 n'ont fait l'objet que de rares publications (2, 3). Les modes de synthèse des quelques benzodioxines -1,4 connues sont toujours ponctuels et n'ont jamais été appliqués à une série étendue de produits.



1



2



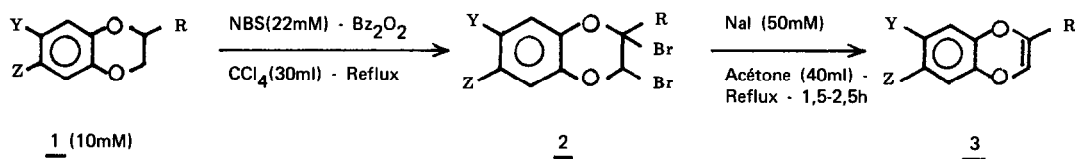
3

Dans le cadre d'une étude générale sur la préparation et les propriétés pharmacologiques des benzodioxines -1,4, nous avons mis au point un mode de synthèse de ces composés qu'une note récente (3) nous incite à publier. Nous avons montré que 1a (R = CO₂Et ; Y = Z = H) soumis à l'action de 2 équivalents de N bromosuccinimide (NBS) en présence d'initiateur radicalaire conduit à 2a ; ce dérivé traité par 5 équivalents d'iodure de sodium (NaI) permet d'obtenir 3a avec un rendement pratiquement quantitatif. Farina et Zecchi sur le même substrat mais avec des quantités différentes de NBS (4 eq.) et de NaI (2 eq.) isolent 54 % du composé 3a. Ces auteurs se sont limités à deux exemples dans lesquels 1 possède une fonction activante sur l'hétérocycle (R = CO₂Et et R = COMe) et un noyau aromatique non substitué (Y = Z = H).

La méthode que nous avons élaborée se révèle quant à elle applicable aux composés *ne possédant pas de fonction activante* (R = H). Ainsi avons-nous obtenu la benzodioxine -1,4 elle-même avec un rendement (75 %) bien supérieur à celui précédemment annoncé dans la littérature (2b). Par ailleurs, nous avons isolé diverses benzodioxines substituées sur le noyau aromatique ; la synthèse de ce type de composés, inconnus jusqu'alors, présente un grand intérêt, Katritzky et coll. (2c) ayant montré l'impossibilité de réaliser des réactions de substitution électrophile sur le motif benzodioxine.

Les résultats que nous avons obtenus sont rassemblés dans le tableau I.

TABLEAU I

Synthèse des benzodioxines 3 à partir des benzodioxannes 1 correspondants.

<u>3</u>	R	Y	Z	Rendement % (a)	F ⁰ C (solvant)	Durée de la 1ère étape	Préparation de <u>1</u>
3a(b)	CO ₂ Et	H	H	98	39 (3) (pentane)	3 h	(4)
3b	H	H	H	75	-	5 h	(5)
3c	H	NO ₂	H	85	152 - 153 (éthanol)	15 h	(6)
3d	H	Cl	H	90	-	9 h	(7)
3e	H	Br	H	85	-	22 h	(8)
3f	H	Cl	Cl	95	152 - 153 (éthanol)	5 h	(9)
3g(c)	H	CO ₂ H	H	65	187 - 188 (Chloroforme)	28 h	(10)
3h	H	CO ₂ Me	H	85	86 - 87 (pentane)	9 h	(11)

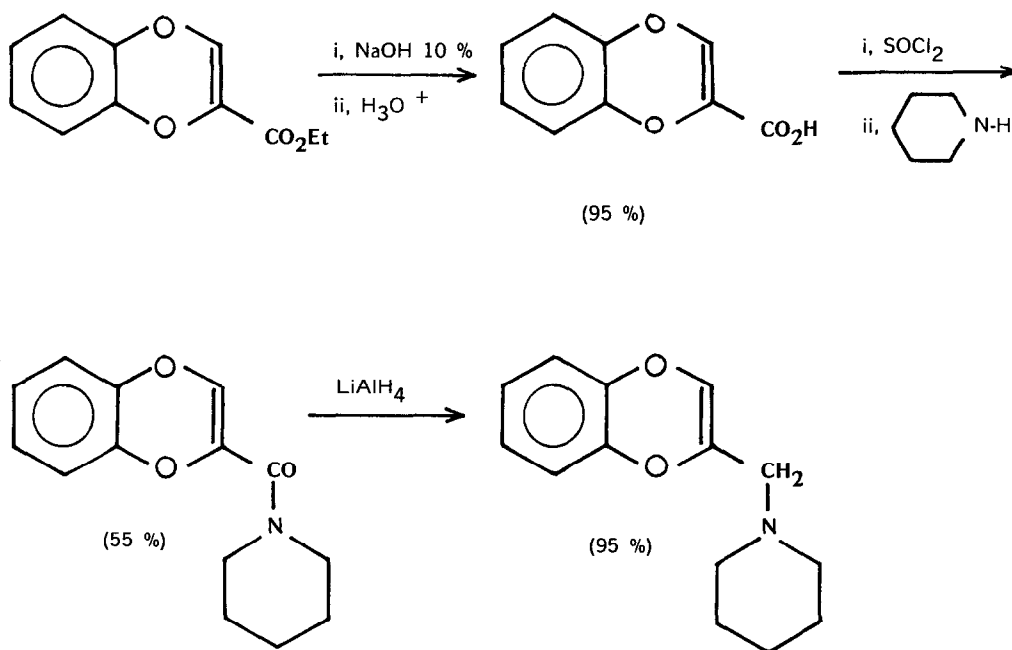
(a) Rendement calculé à partir de 1 après passage sur colonne de silice. Les données spectrales de 3 sont en accord avec les structures proposées.

(b) Le passage 2 → 3 a lieu à température ambiante (1 h).

(c) Pour la séquence 1 → 2, il est nécessaire d'utiliser 41mM de NBS additionné par fractions successives.

Les rendements élevés et la pureté des produits obtenus lors de la bromation permettent de ne pas isoler les composés dibromés intermédiaires 2. Une simple évaporation du tétrachlorure de carbone en fin de première étape et l'addition des quantités requises d'acétone et d'iodure de sodium suffisent à la bonne marche de la réaction. Toutefois dans un but d'identification, nous avons purifié les composés 2 (excepté 2g) ; leurs caractéristiques spectrales sont en accord avec les structures proposées (12).

La méthode mise au point permet donc de préparer différentes benzodioxines -1,4 substituées ou non. La variété de nature et de position des substituants portés par le squelette de base permet donc d'envisager l'introduction de très nombreux groupements fonctionnels. Nous avons ainsi accès aux homologues éthyléniques des benzodioxannes -1,4 actifs sur le plan pharmacologique. A titre d'exemple, nous avons réalisé la synthèse de l'homologue éthylénique du " piperoxan " (1 - R = CH₂ - c-NC₅H₁₀ ; Y = Z = H) selon la séquence suivante.



La préparation de diverses autres benzodioxines et l'étude de leurs propriétés sont actuellement en cours et feront l'objet de publications ultérieures.

REFERENCES et NOTES

- 1) W.L. Nelson, J.E. Wennerstrom, D.C. Dyer et M. Engel, *J. Medicinal Chem.*, 20, 880 (1977) et références citées.
- 2) A.R. Katritzky, A.M. Monro, G.W.H. Potter, R.E. Reavill, M.J. Sewell, *Chem. Commun.*, 58 (1965).

- 2)b A.R. Katritzky, M.J. Sewell, R.D. Topsom, A.M. Monro et G.W.H. Potter, *Tetrahedron*, 22, 931 (1966).
c A.R. Katritzky, M. Kingsland, M.N. Rudd, M.J. Sewell et R.D. Topsom, *Aust. J. Chem.*, 20, 1773 (1967).
- 3) G. Farina et G. Zecchi, *Synthesis*, 755 (1977).
- 4) J. Koo, S. Avakian et G.J. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 5373 (1955).
- 5) Préparé par réaction de transfert de phase (pyrocatechine, dibromo -1,2 éthane, soude, eau et cétrimide - Rendement 65 - 70 %).
- 6) P.M. Heertjes et L. J. Revallier, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 69, 262 (1950).
- 7) P.M. Heertjes, A. A. Knape, H. Talsma et P. Andriess, *J. Chem. Soc.*, 18 (1954).
- 8) B.N. Ghosh, *J. Chem. Soc.*, 107, 1592 (1915).
- 9) Préparé par traitement du benzodioxanne -1,4 avec un excès de SO_2Cl_2 au sein du chloroforme (Rendement 85 - 90 %).
- 10) Obtenu par oxydation (réactif de Jones) de l'aldéhyde correspondant (Rendement 95 - 100 %). Cet aldéhyde est lui-même préparé par réaction de transfert de phase (dihydroxy -3,4 benzaldéhyde, dibromo -1,2 éthane, soude, eau, cétrimide - Rendement 90 %).
- 11) M. M. Byrne et N. H. P. Smith, *J. Chem. Soc., B*, 809 (1968).
- 12) La stéréochimie des dérivés dibromés 2 n'a pas été déterminée.