

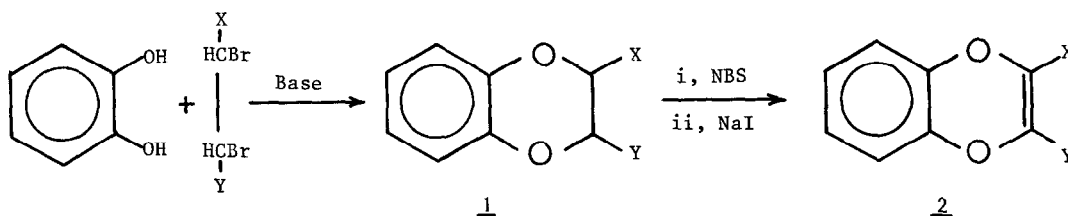
SYNTHESE de BENZODIOXINES-1,4 DISUBSTITUEES sur l'HETEROCYCLE

Gérald GUILLAUMET, Gérard COUDERT et Bernard LOUBINOUX

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

*Summary : The dianion of benzodioxin 2- carboxylic acid can be prepared and reacts with carbonyl compounds to give 2,3- disubstituted 1,4- benzodioxines.*

Dans le cadre de nos travaux en série hétérocyclique, nous avons précédemment montré (1) que les benzodioxines-1,4 sont facilement accessibles à partir des benzodioxannes correspondants selon la séquence suivante : fixation de deux atomes de brome au moyen du N. bromosuccinimide ( NBS ) puis élimination de ceux-ci par traitement à l'iodure de sodium (NaI). Ce processus nous a permis de préparer avec des rendements élevés le benzodioxine lui-même ainsi que diverses benzodioxines substituées sur le noyau aromatique et en position 2 de l'hétérocycle. Nos recherches en cours nécessitant la synthèse de composés du type 2 fonctionnalisés en positions 2 et 3, nous avons envisagé l'enchaînement réactionnel décrit dans le schéma I.



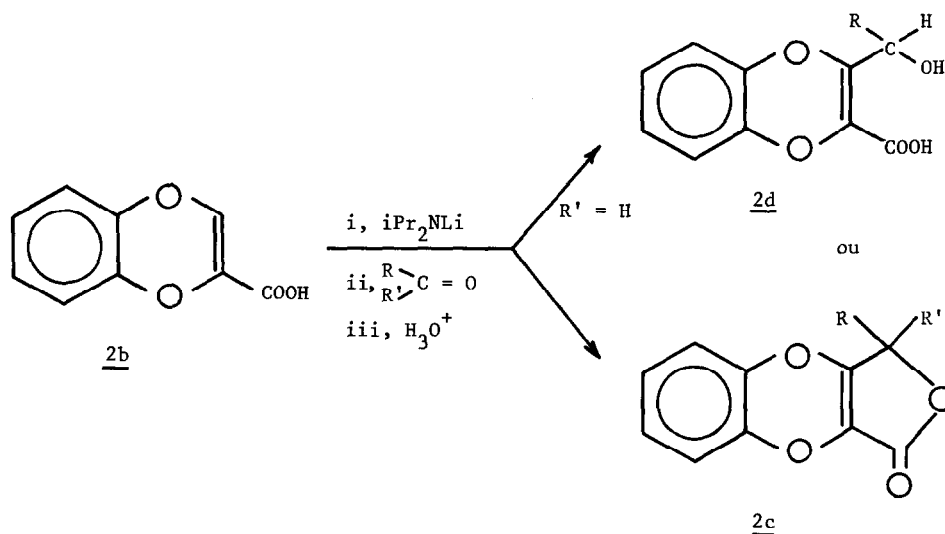
SCHEMA I

Nous avons dans un premier temps essayé de préparer le composé 2a (X = Y = CO<sub>2</sub>Et) à partir du benzodioxanne 1a correspondant facilement obtenu par action du catéchol sur le dibromosuccinate d'éthyle en milieu basique (2). De manière surprenante, le processus de bromation-débromation précédemment décrit ne permet pas l'obtention du dérivé benzodioxinique attendu.

Cet échec nous a donc contraints à envisager une approche différente des composés

recherchés. Pour ce faire, la métallation de l'hétérocycle suivie de la condensation d'un composé électrophile nous a paru la méthode susceptible de donner les meilleurs résultats. En effet, ce type de réaction a déjà fait l'objet de nombreuses publications dans diverses séries hétérocycliques oxygénées telles que furanne, dihydrofuranne et dihydropyranne (3). Toutefois l'agent métallant varie dans la plupart des cas avec le substrat employé ; c'est pourquoi la récente note de KNIGHT (4) concernant la formation du bis-anion de l'acide furoïque par le diisopropylamide de lithium nous incite à utiliser ce réactif sur l'acide 2b (X = H, Y = COOH) que nous savons préparer de manière pratiquement quantitative (1).

Ainsi, le traitement du composé 2b avec deux équivalents de diisopropylamide de lithium conduit à un intermédiaire réactionnel qui par addition d'un dérivé carbonylé (cétone ou aldéhyde) permet d'isoler, après hydrolyse acide, les produits 2c et 2d avec de bons, voire d'excellents rendements (Schéma II). Les réactions de métallation et de condensation sont réalisées au sein du tétrahydrofuranne à  $-78^{\circ}$  C.



SCHEMA II

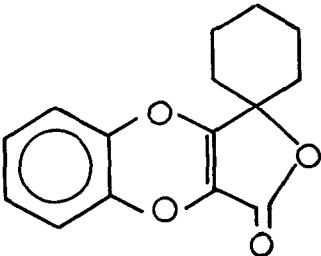
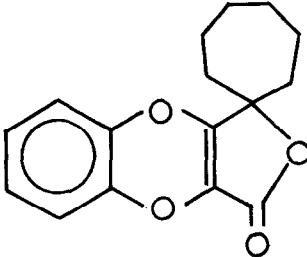
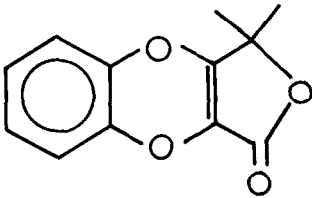
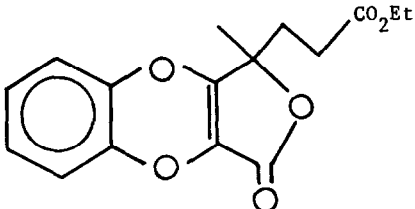
La formation des acide-alcools ou des lactones est fonction du réactif électrophile utilisé ; les cétones conduisent exclusivement aux lactones 2c (Tableau I) tandis que les aldéhydes permettent d'isoler les composés 2d (Tableau II). Les caractéristiques spectrales des différents produits préparés sont en accord avec les structures proposées.

Quelques essais de lactonisation sur les dérivés 2d en milieu acide (5) ou au moyen de l'azodicarboxylate d'éthyle en présence de triphénylphosphine (6) n'ont pas donné lieu à la cyclisation désirée.

Le mode de préparation des dérivés à structure benzodioxinique 2c et 2d disubstitués en positions 2 et 3 se révèle donc globalement très satisfaisant. Cette méthode permet d'accéder à des composés portant sur l'hétérocycle des fonctions dissemblables dont la différence de réactivité devrait s'avérer extrêmement utile pour la suite de nos travaux.

TABLEAU I

Métallation de 2b puis condensation sur les cétones<sup>(a)</sup>

Cétones	Produits	Rendement <sup>(b)</sup> %	F° C
Cyclohexanone		95	117-118
Cycloheptanone		87	100-101
Acétone		88	118-119
Lévuinate d'éthyle		67(74) <sup>(c)</sup>	81-82

(a) 1,5 équivalents de cétone pour 1 équivalent d'acide.

(b) Rendement calculé par rapport à 2b.(c) Le rendement entre parenthèses est calculé en tenant compte de l'acide 2b récupéré.

TABLEAU II

Synthèse des acide-alcools 2d à partir de l'acide 2b

Aldéhydes (a)	R	R'	Rendement (b) %	F°C instantané
Benzaldéhyde	Ph	H	92	187
Ethanal	CH <sub>3</sub>	H	66(80) <sup>(c)</sup>	210
Hexanal	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	72(90) <sup>(c)</sup>	177

a) Dans le cas du benzaldéhyde, 1,5 équivalents d'aldéhyde pour 1 équivalent d'acide ; dans les autres cas, 3 équivalents pour 1.

b) Rendement calculé par rapport à 2b.

c) Le rendement entre parenthèses est calculé en tenant compte de l'acide 2b récupéré.

## REFERENCES

- 1) G. Coudert, G. Guillaumet et B. Loubinoux, *Tetrahedron Lett.*, 1059-1062 (1978).
- 2) L. Velichkov et S. Karag'ozov, *Farmatsiya*, 27, 1-5 (1977).
- 3) V. Ramanathan et R. Levine, *J. Org. Chem.*, 27, 1216-1219 (1962).  
O. Riobe, A. Lebouc et J. Delaunay, *Compt. Rend. Acad. Sci. (Paris), série C*, 284, 281-283 (1977).  
R. K. Boeckman Jr. et K. J. Bruza, *Tetrahedron Lett.*, 4187-4190 (1977) et références citées.
- 4) D. W. Knight, *Tetrahedron Lett.*, 469-472 (1979).
- 5) W. R. Baker et R. M. Coates, *J. Org. Chem.*, 44, 1022-1024 (1979).
- 6) T. Kurihara, Y. Nakajima et O. Mitsunobo, *Tetrahedron Lett.*, 2455-2458 (1976).

(Received in France 17 July, 1979)