

NOUVELLES APPLICATIONS DU BIS (BROMOMETHYL)-2,3 BUTADIENE-1,3 :
ACCES A DES BIS (METHYLENE)-1,2 CYCLOPENTANES, A DES 2H-ISOINDOLES
ET A DES DITHIA-2,3 NAPHTALENES

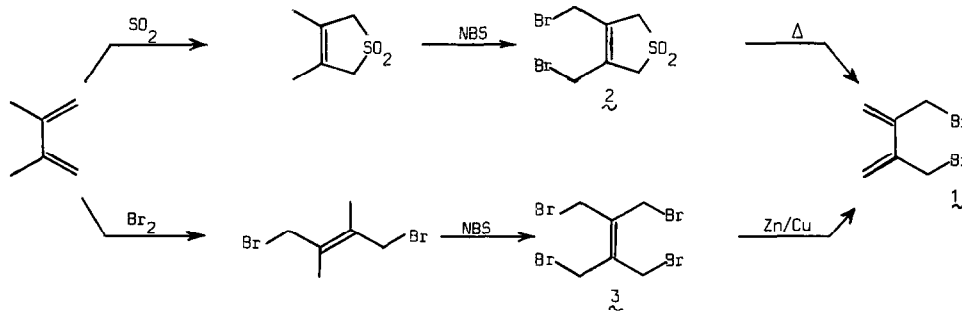
A. COMMERÇON et G. PONSINET

RHONE-POULENC SANTE - Centre de Recherches de Vitry
13, Quai Jules Guesde - 94400 Vitry-sur-Seine, France

Summary : 2,3-Bis (bromomethyl)-1,3 butadiene **1** was found to be a good reagent for C-dialkylation by phase transfer reaction. Adducts of **1** with propiolic acid are versatile precursors of 2H-isoindoles and of 2,3-dithia-naphthalenes.

Le bis (bromométhyl)-2,3 butadiène-1,3 **1** est un synthon aisément accessible par décomposition thermique de la sulfone **2**¹ ou par déshalogénéation du bis (bromométhyl)-2,3 dibromo-1,4 butène-2 **3**^{2,3} par le couple cuivre-zinc fraîchement préparé⁴ (schéma I). Signalons que l'analogue diiodo de **1** a été décrit plus récemment avec quelques-unes de ses applications⁵.

Schéma I



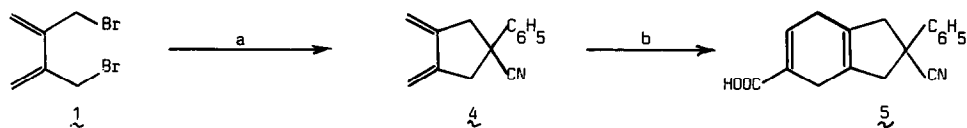
De précédents travaux¹⁻⁴ ont montré l'intérêt de **1** dans des réactions de Diels-Alder et en N,O ou S-dialkylation. Nous présentons quelques nouvelles applications de ce synthon utilisant ces deux réactivités.

1 - Accès aux bis (méthylène)-1,2 cyclopentanes

La C-dialkylation au moyen de **1** n'a jamais été étudiée. Nous avons pu constater que **1** réagit en transfert de phase avec des groupements méthyléniques activés pour donner les bis (méthylène)-1,2 cyclopentanes correspondants.

Ainsi la réaction de **1** avec le phénylacétonitrile conduit en quelques heures à 20°C au composé **4** (80 %) (Schéma II).

Schéma II



a) $C_6H_5CH_2CN/C_6H_5CH_2N^+(C_2H_5)_3Cl^-$ cat./NaOH 50%/CH₂Cl₂/15h. à 20°C. b) HC≡C-CO₂H/Toluène/reflux 3h.

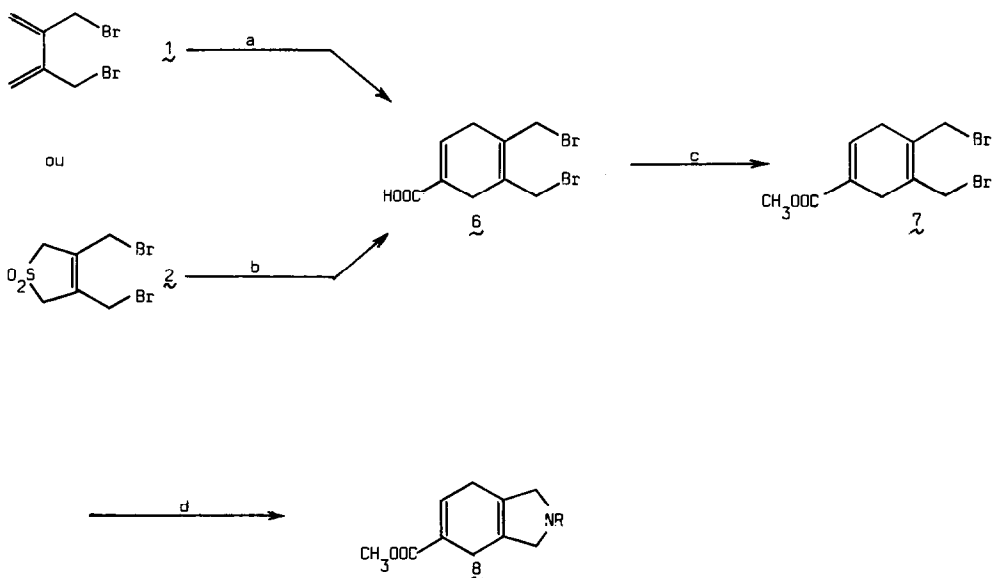
Le diène 4 a une certaine tendance à polymériser à l'état pur. Il se prête cependant à des réactions de Diels-Alder : par exemple il réagit avec l'acide propiologique en quelques heures au reflux du toluène pour donner 5 (81 %).

2 - Accès aux tétrahydro-1,3,4,7 2H-isoindoles

Seuls deux éléments de cette famille de produits ont été préparés précédemment à partir de bis(méthylène)-3,4 pyrrolidines (accessibles à partir de 1 ou 2^{6,7}) par réaction avec l'acétylène dicarboxylate de diméthyle^{2,6}.

Compte tenu de la très grande instabilité des bis(méthylène)-3,4 pyrrolidines^{3,8}, nous avons envisagé d'inverser l'ordre des réactivités pour accéder aux tétrahydro-1,3,4,7 2H-isoindoles 8 (Schéma III).

Schéma III



8a R = CH₂C₆H₅

8b R = CH₂CH₂OH

8c R = NHCO₂CH₃

a) HC≡C-CO₂H/Toluène/8h à 110°C. b) HC≡C-CO₂H/dichloro-1,2 benzène/2h à 160°C. c) CH₃COBr/CH₃OH/16h à 20°C. d) 3 éq. RNH₂/CH₃CN/2h au reflux.

L'adduit **5** peut être préparé directement à partir de **1** ou en utilisant **2** à sa température de décomposition. Les rendements obtenus par les deux méthodes sont comparables (env. 60 %). **5** est estérifié en **7** (91 %) qui réagit avec un grand nombre d'amines primaires en quelques heures entre 20°C et 80°C dans l'acétonitrile. Ainsi a-t-on préparé **8a** (56 %), **8b** (72 %) et **8c** (81 %). Le dérivé benzylé **8a** constitue un excellent précurseur de **8e** (R=H).

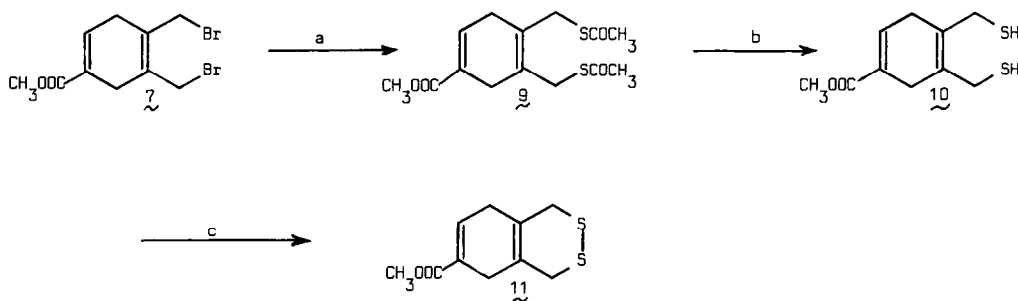


8a réagit avec le chloroformate de benzyle en excès (16h à 20°C) pour donner **8d** (R = $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) (77 %), lequel, traité pendant 2h à 20°C par une solution d'acide bromhydrique à 30 % dans l'acide acétique, se transforme en **8e** (86 %).

3 - Accès aux tétrahydro-1,4,5,8 dithia-2,3 naphthalènes

Le bis (bromométhyl)-2,3 butadiène-1,3 **1** constitue un excellent précurseur de cette nouvelle famille de composés. Ainsi nous présentons ici la préparation de **11** à partir de **7** (Schéma IV).

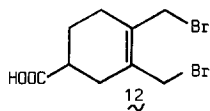
Schéma IV



a) 2 éq. CH_3COSH /2 éq. t. BuOK /THF/0,5h. à 20°C. b) $\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_3$ satur./3h à 20°C. c) 2 éq. $\text{Et}_3\text{N}/\text{CHCl}_3/\text{I}_2$ à 20°C.

La réaction de **7** avec Na_2S_2 formé in situ selon⁹ conduit à des mélanges de benzothiophènes et de dithia-naphtalènes. Nous avons donc opéré de la façon suivante pour obtenir **11** : le dibromure **7**, traité par le thio-acétate de potassium, donne **9** (100 %) qui fournit **10** par traitement avec NH_3 . Ce produit, sans être purifié, est oxydé en **11** ($9 \rightarrow 11$: 43 %). Pour cette oxydation, qui nécessite des conditions très douces, l'iode ajouté en présence d'une base¹⁰ a donné de meilleurs résultats que le chlorure ferrique¹¹.

Il convient enfin de signaler que les réactions des schémas III et IV s'appliquent également au produit **12** obtenu par cycloaddition de **1** avec l'acide acrylique.



Les auteurs remercient Monsieur D. BEZARD pour sa collaboration technique.

Tableau : Caractéristiques des produits 4 à 12

Produit	F. [°C]	¹ H-RMN (60 MHz, TMS int.)	
		Solvants	Déplacements chimiques [δ ppm]
4	Huile	CCl ₄	2,83-3,13 (m,4H) ; 4,94 (m,2H) ; 5,42 (m,2H) ; 7,23 (m,5H).
5	175	CDCl ₃	2,5-3,5 (m,8H) ; 7-7,6 (m,6H) ; 9-10,5 (s large,1H échange.).
6	205	DMSO	2,98 (s large,4H) ; 4,30 (s large,4H) ; 6,82 (s large,1H).
7	98	CDCl ₃	3,05 (s large,4H) ; 3,71 (s large,3H) ; 4,10 (s large,4H) ; 6,90 (m,1H).
8a	40 ^a	CDCl ₃	2,90 (s large,4H) ; 3,50 (s large,4H) ; 3,80 (s,2H) ; 7 (s large,1H) ; 7,30 (m,5H).
8b	95	CDCl ₃	2,7-3 (m,6H) ; 3,5-3,8 (m,6H) ; 3,78 (s,3H) ; 7,10 (m,1H).
8c	167	CDCl ₃	2,9 (s large,4H) ; 3,85 (m,10H) ; 6,40 (s large,1H échange.) ; 7,10 (t,1H).
8d	108	CDCl ₃	2,98 (s large,4H) ; 3,85 (s,3H) ; 4,20 (s large,4H) ; 5,30 (s,2H) ; 7,10 (m,1H) ; 7,45 (m,5H).
8e, HBr	112	D ₂ O ^b	2,9 (s large,4H) ; 3,70 (s,3H) ; 4,0 (s large,4H) ; 7,0 (s large,1H).
9	Huile	CDCl ₃	2,50 (s,6H) ; 3,05 (m,4H) ; 3,85 (m,7H) ; 7,03 (t,1H).
11	85	CDCl ₃	2,90 (m,4H) ; 3,20 (m,4H) ; 3,78 (s,3H) ; 6,92 (s large,1H).
12	170	DMSO ^c	1,50 (m,2H) ; 2,0 (m,2H) ; 2,15-2,40 (m,2H) ; 2,50 (m,1H) ; 4,30 (m,4H).

a : P.F. (Oxalate acide) : 170°C - b : TMS ext. - c : Spectre 250 MHz

Références et notes

- 1 - G.B. Butler et R.M. Ottenbrite, Tetrahedron Letters, 4873 (1967).
- 2 - Y. Gaoni, Tetrahedron Letters, 2361 (1973).
- 3 - Y. Gaoni et S. Sadeh, J. Org. Chem., 45, 870 (1980).
- 4 - J.B. Lambert, F.R. Koeng et J.W. Hamersna, J. Org. Chem., 36, 2941 (1971).
- 5 - P.C. Hamon et P.R. Spurr, Synthesis, 873 (1981).
- 6 - N.J. Summit, J. Org. Chem., 37, 59 (1972).
- 7 - R.M. Ottenbrite et P.V. Alston, J. Heterocycl. Chem., 10, 785 (1973).
- 8 - R.M. Ottenbrite et P.V. Alston, J. Org. Chem., 39, 1115 (1974).
- 9 - E.L. Eliel, V.S. Rao et R.O. Hutchins, J. Org. Chem., 40, 524 (1975).
- 10 - M.H. Goodrow et W.K. Musker, Synthesis, 457 (1981).
- 11 - A. Lüttringhaus et K. Hägele, Angew. Chem., 67, 304 (1955).

(Received in France 20 June 1985)