

CCA - 93

547.852.7

Recherches sur les dérivés du 1,4-benzodioxan. Note VII. 2-Amino-méthylbenzodioxan substitués en 7¹

G. B. Marini-Bettòlo, R. Landi-Vittory et D. Bovet

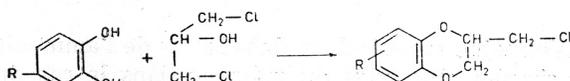
Laboratorio di Chimica Terapeutica,
Istituto Superiore di Sanità, Roma

Manuscrit reçu le 17. 6. 1957

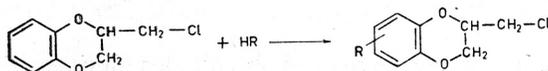
Les recherches de Fourneau et ses collaborateurs² sur les propriétés pharmacodynamiques et en particulier sur l'activité sympatholytique manifestée par le 2-diéthylaminométhyl-1,4-benzodioxan et le 2-pipéridinométhyl-1,4-benzodioxan ont ouvert la voie à une série d'investigations sur les amide-amines correspondantes^{1a} sur les pipérazines bis-2-(méthyl-1,4-benzodioxan)³ et les amides dérivés de l'acide-1,4-benzodioxan-2-carboxylique⁴.

Nous nous sommes proposés de réaliser la synthèse, suivie de l'étude de leurs propriétés pharmacologiques, d'une série de composés de la même série substitués sur le noyau aromatique par les fonctions NO₂, Cl, Br, NH₂, OH, OCH₃, et rapportons dans cette note la préparation des composés 7-substitués du 2-aminométhyl-1,4 benzodioxan.

Deux méthodes peuvent être utilisées dans ce but: a) la réaction de l' α - γ -dichlorhydrine de la glycerine ou de l'épichlorhydrine sur un dérivé substitué du pyrocatechol



b) et une substitution directe sur le 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxan

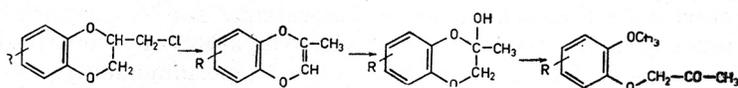


La première de ces réactions a été décrite précédemment dans le cas du 1-méthyl-pyrogallol, du méthyl-pyrocathécol etc.⁵ et de l'acide protocatéchique⁶ mais aucun des brevets qui en font mention ne contient d'indications concernant la position du substituant qui demeure incertaine dans les produits de la réaction. Ce n'est que récemment seulement que Funke⁷ en réalisant une synthèse partielle à partir de la 3,4-dioxy-benzophénone, a pu montrer que le produit formé était dans ce cas en majeure partie constitué par le dérivé substitué en position 7.

L'introduction d'un groupe chlorométhyl par substitution directe sur le noyau aromatique des 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxans fait l'objet d'un autre

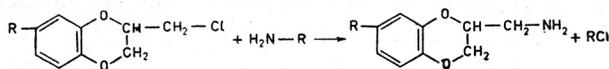
brevet⁸; dans ce cas encore la position du radical introduit demeure indéterminée.

Dans des recherches précédentes nous avons montré^{1f} que, dans le cas de réactions de substitution directe du 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxan (ou d'une manière générale dans le cas des dérivés substitués en 2), la fixation du radical a lieu en position 7; la nitration du 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxan aboutit à la formation du 2-chlorométhyl-7-nitro-1,4-benzodioxan, à partir duquel il est possible d'obtenir les dérivés aminés phénoliques et alcoxy correspondants. En mettant à profit la réaction de scission mise au point pour le 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxan, et qui conduit à travers une série de passages successifs à la formation d'un dérivé de substitution de la 2-méthoxy-phénoxy-acétophenone, il est possible d'identifier le produit obtenu, avec le dérivé 4-substitué préparé par synthèse:

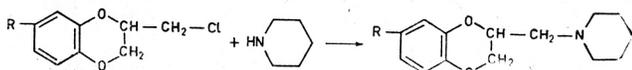


En vue d'une étude de leurs propriétés pharmacologiques dix sept dérivés du 2-aminométhyl-1,4-benzodioxan substitués par différents radicaux en position 7 ont été préparés. (tab. I).

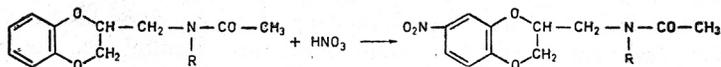
1) En prenant pour point de départ les 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxan-7-substitués, dont la préparation a été précédemment rapportée^{1f}, on peut faire réagir l'ammoniac liquide, les amines aliphatiques anhydres, la pipéridine et la morpholine avec l'atome de chlore du groupe 2-chlorométhyl dans des conditions expérimentales analogues à celles antérieurement décrites par Maderni² et par nous-mêmes^{1a} pour la préparation du 2-aminométhyl-1,4-benzodioxan.



La réaction s'effectue en autoclave dans le cas de l'ammoniac et des amines volatiles, et par simples chauffage du mélange dans le cas des bases hétérocycliques, pipéridine et morpholine.

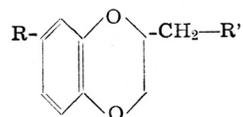


2) Une méthode directe permet d'obtenir les dérivés 7-nitro-substitués avec un rendement satisfaisant par nitration directe de l'amine, à condition que le groupe aminé ait été préalablement protégé par acétylation.



La préparation des 2-aminométhyl-7-amino-1,4-benzodioxans à partir du 2-chlorométhyl-7-amino-1,4-benzodioxan ne fournit que de faibles rendements en raison de la facilité avec laquelle l'amine chlorée polymérise lorsqu'elle est portée à température élevée.

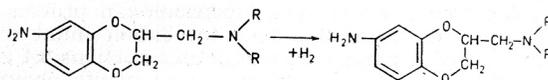
TABLEAU I



| Numéro | -R | -R' | Méthode de préparation | p. eb. | p. f. | n _D ⁰ | Formule brute | Analyses | | | | Sels | Toxicité (souris) mg/kg i. p. | Activité pharmacologique sur le chien chloralosé* | | |
|------------|-------------------|---|------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|--------|---------------------------------|--------|-------|---|---|---------------------------------|----------------------------------|
| | | | | | | | | C ⁰ / ₁₀₀ | | H ⁰ / ₁₀₀ | | | | | N ⁰ / ₁₀₀ | Cl ⁰ / ₁₀₀ |
| | | | | | | | | calc. | trouv. | calc. | trouv. | | | | | |
| 1818 I. S. | -NO ₂ | -NH ₂ | Ia | | | | C ₉ H ₁₀ O ₄ N ₂ | | | | | | Chlorhydrate p. f. 218 ⁰ Cl ⁰ / ₁₀₀ trouv. 14,45, calc. 14,38 | 350 | 10 | |
| 1855 I. S. | -NO ₂ | -N-COCH ₃ CH ₃ | 2 | | 140—142 ⁰ | | C ₁₂ H ₁₄ O ₅ N ₂ | | | | 10,52 | 10,38 | | — | — | |
| 1817 I. S. | -NO ₂ | -N(C ₂ H ₅) ₂ | Ia | 155—165 ⁰ /0.3 | | | C ₁₃ H ₁₈ O ₄ N ₂ | 58,63 | 58,41 | 6,81 | 6,76 | | | 150 | 10 | |
| 2029 I. S. | -NO ₂ | -N | Ib | | | | C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₂ | | | | | | Chlorhydrate p. f. 275—276 ⁰ Cl ⁰ / ₁₀₀ trouv. 11,29, calc. 11,01 | 100 | 10 | |
| 2091 I. S. | -NO ₂ | -N | Ib | 168—177 ⁰ /0.1 | | 1,5800 | C ₁₃ H ₁₆ O ₅ N ₂ | 55,71 | 55,78 | 5,75 | 5,85 | | | 175 | 10 | |
| 1842 I. S. | -NH ₂ | -N(C ₂ H ₅) ₂ | 3 | 127—137 ⁰ /0.1 | | | C ₁₃ H ₂₀ O ₂ N ₂ | 66,07 | 66,46 | 8,53 | 8,34 | | | 350 | 10 | |
| 2096 I. S. | -NH ₂ | -N | 3 | 152—158 ⁰ /0.12 | | 1,5743 | C ₁₄ H ₂₀ O ₂ N ₂ | 67,71 | 67,78 | 8,12 | 7,93 | | | 100 | — | |
| 1859 I. S. | -OH | -NHCH ₃ | Ia | 200—210 ⁰ /0.2 | | | C ₁₀ H ₁₃ O ₃ N | 61,52 | 61,21 | 6,71 | 6,63 | | | 600 | 5 | |
| 2028 I. S. | -OH | -N | Ib | 164—166/0.2 | | | C ₁₄ H ₁₉ O ₃ N | 67,44 | 67,25 | 7,68 | 7,43 | | | 150 | 2 hypertension | |
| 2062 I. S. | -OH | -N | Ib | 178—180 ⁰ /0.09 | 134—135 ⁰ | | C ₁₃ H ₁₇ O ₄ N | 62,14 | 62,42 | 6,82 | 7,02 | 5,57 | 5,67 | | 550 | 10 |
| 2064 I. S. | -OCH ₃ | -NH ₂ | Ia | 117—122 ⁰ /0.1 | | | C ₁₀ H ₁₃ O ₃ N | 61,52 | 61,65 | 6,70 | 6,80 | 7,18 | 6,89 | | 250 | 20 |
| 2007 I. S. | -OCH ₃ | -NHCH ₃ | Ia | 125 ⁰ /1 | | 1,5375 | C ₁₁ H ₁₅ O ₃ N | 63,14 | 63,11 | 7,23 | 7,13 | | Chlorhydrate p. f. 183—188 ⁰ | 150 | 5 hypotension | |
| 2003 I. S. | -OCH ₃ | -N | Ib | 155—158 ⁰ /1 | | 1,5430 | C ₁₅ H ₂₁ O ₃ N | 68,41 | 68,66 | 8,04 | 7,82 | 5,32 | 5,52 | | 250 | 5 hypotension |
| 2005 I. S. | -OCH ₃ | -N | Ib | 166—170 ⁰ /1 | | 1,5430 | C ₁₄ H ₁₉ O ₄ N | 63,38 | 63,29 | 7,22 | 7,35 | | | | 600 | 5 hypotension |
| 2040 I. S. | -Cl | -NH ₂ | Ia | 114—116 ⁰ /0.2 | | 1,5675 | C ₉ H ₁₀ O ₂ NCl | | | | | | Chlorhydrate p. f. 185—188 ⁰ Picrate p. f. 193—195 ⁰ C ⁰ / ₁₀₀ calc. 42,02, trouv. 42,07 H ⁰ / ₁₀₀ calc. 3,06, trouv. 3,30 | 250 | 5 | |
| 2004 I. S. | -Cl | -N | Ib | 149—152 ⁰ /1 | | 1,5492 | C ₁₄ H ₁₈ O ₂ NCl | | | | | 13,24 | 13,29 | | 400 | 5 hypotension |
| 2027 I. S. | -Cl | -N | Ib | 140—143 ⁰ /0.2 | | 1,5508 | C ₁₃ H ₁₆ O ₃ NCl | 57,89 | 57,86 | 5,98 | 5,97 | | | H ⁰ / ₁₀₀ calc. 3,06, trouv. 3,30 | 500 | 5 hypotension |

* Dose provoquant l'inversion de l'hypertension adrénalinique mg/kg i. v.

On a eu recours dans ce cas particulier à la réduction catalytique de 7-nitro-dérivés préparés par l'une ou l'autre des deux méthodes précédemment décrites.



Des essais pharmacologiques ont été réalisés en vue de déterminer chez la souris la toxicité des différents dérivés et sur le chien sous narcose au chloralose, les effets tensionnels et l'activité adrénolytique.

Une activité sympatholytique analogue à celle du prosympal (2-diéthylaminométhyl-1,4-benzodioxan) et du piperoxane (2-piperidinométhyl-1,4-benzodioxan) apparait clairement dans certains dérivés substitués par le radical 7-OH (1859 I. S.), 7-OCH₃ (2064 I. S.) et 7-Cl (2004 I. S., et 2027 I. S.).

Plusieurs dérivés manifestent par ailleurs une action sédative centrale.

PARTIE EXPERIMENTALE

1a) Réaction des 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxan-7-substitués avec l'ammoniac et les bases aliphatiques

Préparation des 2-amino-méthyl-1,4-benzodioxans-7-substitués et des 2-alkyl-amino-méthyl-1,4-benzodioxans-7-substitués (1818 I. S., 1817 I. S., 2064 I. S., 2007 I. S., 1859 I. C., 2040 I. S.). — A 0,1 mol gr. de 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxan-7-substitués (7-NO₂, 7-NH₂, 7-Cl; 7-OH; 7-OCH₃) dissous dans 200 cc d'éthanol, on additionne 0,2 mol gr. d'une solution d'ammoniac dans l'éthanol ou une quantité équivalente d'une amine aliphatique anhydre. Après chauffage à l'autoclave à 120° pendant 12 heures, l'alcool est chassé par distillation, et le résidu repris par l'HCl dilué, est soigneusement lavé en présence de chloroforme, dans le but d'éliminer ce qui pourrait rester du produit initial. De la solution chlorhydrique, alcalinisée, on extrait l'amine par l'éther, l'on évapore le solvant et l'on purifie le produit de la réaction par distillation dans le vide.

1b) Réaction des 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxans-7-substitués avec la pipéridine et la morpholine

2-piperidinométhyl-1,4-benzodioxans-7-substitués (2029 I. S., 2028 I. S., 2003 I. S., 2004 I. S.) et des 2-morpholinométhyl-1,4-benzodioxans-7-substitués (2091 I. S., 2062 I. S., 2005 I. S., 2027 I. S.). — A 0,1 mol gr. de 2-chlorométhyl-1,4-benzodioxan-7-substitué on additionne 0,2 mol gr de piperidine ou de morpholine, et le mélange est chauffé dans un tube placé dans une étuve à 100° pendant 24 heures. Le produit de la réaction est repris dans l'eau et acidifié par HCl, et la solution est filtrée dans le but d'éliminer ce qui pourrait rester du produit initial. Le liquide de filtration est alcalinisé par NaOH, extrait à l'éther et distillé à pression réduite, de façon à chasser la piperidine en excès. Le résidu est repris par l'éther, et additionné d'éther chlorhydrique; dans le cas où il précipite directement, le chlorhydrate de la base est purifié par recristallisation dans l'alcool; dans le cas contraire, la solution dans l'éther chlorhydrique est alcalinisée, et l'amine est extraite par distillation dans le vide.

2) Préparation du 7-nitro-2-aminométhyl-1,4-benzodioxan

0,1 mol gr. de 2-amino-méthyl-1,4-benzodioxan sont chauffées pendant 3 heures en présence de 150 cc d'anhydride acétique dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux. Le produit de la réaction est additionné d'eau, soumis à une extraction par le chloroforme, lavé à plusieurs reprises à l'eau puis déhydraté au moyen de sulfate de soude.

Le résidu, constitué par le 2-acétylaminométhyl-1,4-benzodioxan est distillé à pression réduite; il se présente sous la forme d'une huile dense et incolore. Eb. 145—155° sous 0,2 mm. Sans purification ultérieure, il est directement soumis à la nitration.

Dans ce but, la 2-acétylaminométhyl-1,4-benzodioxan provenant de la réaction précédente (env. 20 gr) sont introduits dans un ballon muni d'une ampoule, au moyen de laquelle l'on verse lentement et par petites portions 5,4 gr d'HNO₃ (d. 1,51) dilués dans 50 cc d'acide acétique. Le mélange est ensuite chauffé à 95° pendant 1 heure, et le produit de la réaction versé dans un litre d'eau. L'extrait chloroformique est soigneusement lavé à l'eau et le solvant éliminé par distillation.

Le résidu, placé dans un ballon muni d'un réfrigérant à reflux est porté à ébullition pendant 2 heures dans 500 cc. d'HCl 1:2. La majeure partie de l'acide est éliminée par distillation, de manière à ce que le chlorhydrate de la base se sépare par refroidissement. Il est recristallisé dans l'alcool. P. F. 218°.

3) Préparation des 2-alkylaminométhyl-7-amino-1,4-benzodioxans (1842 I. S.) et 2-piperidinométhyl-7-amino-1,4-benzodioxan (2096 I. S.)

0,1 mol gr. de 2-acétylaminométhyl-7-nitro-1,4-benzodioxan, dissous dans 200 cc d'éthanol, additionnés de 0,6 gr de charbon palladié sont hydrogénés à température ambiante, sous une pression d'hydrogène de 3 atmosphères.

Après une heure environ, la réduction étant effectuée, le produit de la réaction, débarrassé du catalyseur par filtration, est concentré par évaporation, traité par HCl gazeux, le chlorhydrate précipité.

BIBLIOGRAPHIE

- 1a. G. B. Marini-Bettòlo, R. Landi-Vittory et D. Bovet, *Gazz. chim. ital.* **83** (1953) 144 — Note I.
- 1b. R. Landi-Vittory et G. B. Marini-Bettòlo, *Rend. ist. super. sanità* **19** (1956) 109 — Note II.
- 1c. G. B. Marini-Bettòlo, R. Landi-Vittory et L. Paoloni, *Gazz. chim. ital.* **86** (1956) 1336 — Note III.
- 1d. R. Landi-Vittory, L. Paoloni et G. B. Marini-Bettòlo, *Gazz. chim. ital.* **86** (1956) 1355 — Note IV.
- 1e. L. Renzi, R. Landi-Vittory et G. B. Marini-Bettòlo, *Gazz. chim. ital.* **86** (1956) 1362 — Note V.
- 1f. G. B. Marini-Bettòlo et R. Landi-Vittory, *Gazz. chim. ital.* **87** (1957) 1038 — Note VI.
2. E. Fourneau, M. De Lestrangé et P. Maderni, *J. pharm. chim.* (8) **18** (1929) 185; **22**, (1933) 547.
E. Fourneau et D. Bovet, *Compt. rend. soc. biol.* **13** (1933) 388; *Arch. inter. pharmacodynamie* **46** (1933) 178.
P. Maderni, *Thèse Univ.*, Paris (1934).
3. A. P. Swain et S. K. Naegele, *J. Am. Chem. Soc.* **56** (1954) 1091; W. H. Rosenblatt, T. H. Haymond, S. Bellet et G. B. Koelle, *Am. J. Med. Sci.* **227** (1954) 179.
4. J. Koo, S. Avachian et G. I. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **77** (1955) 5373.
5. A. Grün et Geigy AG, *USPat.* **2**, 366,611; *Chem. Abstr.* **39** (1945) 1964; *Swiss Pat.* 233-683; *Chem. Abstr.* **40** (1946) 5072; *Brit. Pat.* 565573; *Chem. Abstr.* **43** (1949) 4304.
6. L. H. Bock et J. K. Anderson, *USPat.* 2.699.438; *Chem. Abstr.* **49** (1955) 9964.
7. A. Funke, *Compt. rend.* **244** (1957) 360.
8. A. Grün et Geigy AG, *Brit. Pat.* 566.732; *Chem. Abstr.* **41** (1947) 1250.

IZVOD

Derivati 1,4-benzodioksana. VII. 2-Aminometil-benzodioksani supstituirani u položaju 7

G. B. Marini-Bettolo, R. Landi-Vittory i D. Bovet

U vezi s istraživanjem simpatolitičkog djelovanja 1,4-benzodioksana pripravljano je 17 derivata 2-aminometil-benzodioksana supstituiranih u položaju 7. Ovi spojevi dobiveni su djelovanjem amonijaka, alkilamina, piperidina, odnosno morfolina na 2-klormetil-1,4-benzodioksan, koji u položaju 7 ima supstituente $-\text{NO}_2$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{Cl}$, $-\text{OH}$, $-\text{NH}_2$, ili nitracijom dušičnom kiselinom *N*-acetil derivata 2-aminometil-1,4-benzodioksana, odnosno katalitičkom redukcijom 7-nitro derivata uz paladij kao katalizator. Izrazito simpatolitičko djelovanje pokazuju ovi spojevi: 2-monometilaminometil-7-hidroksi-1,4-benzodioksan, 2-aminometil-7-metoksi-1,4-benzodioksan, 2-piperidinometil-7-kloro-1,4-benzodioksan i 2-morfolinometil-7-kloro-1,4-benzodioksan.

LABORATORIO DI CHIMICA TERAPEUTICA
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA, ROMA

Primljeno 17. lipnja 1957.