

ANALOGUES MORPHINIQUES DERIVES DES TETRA- ET HEXAHYDRODIBENZOFURANNES  
I - SYNTHÈSE ET EPOXYDATION STERÉOSPECIFIQUES DES ARYLALKYLCYCLOHEXÈNES INTERMÉDIAIRES

Serge Labidalle, Zhang Yong Min, Annick Reynet, Henri Moskowitz  
Jean-Michel Vierfond, Marcel Miocque

UA CNRS 496, Faculté de Pharmacie, Rue J.B. Clément, F-92296 Châtenay-Malabry Cédex

Robert Buccourt et Claude Thal\*

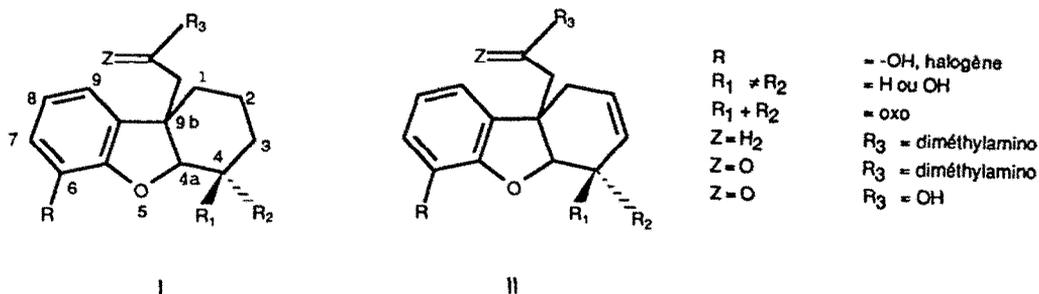
Institut de Chimie des Substances Naturelles, F-91190 Gif-Sur-Yvette

(Received in Belgium 20 November 1987)

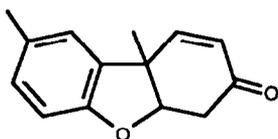
**Résumé** - Par transposition de Claisen-Eschenmoser, on a fixé sur une série d'aryl-1 cyclohexène-1 ols-2 une chaîne diméthylacétamidée. Une époxydation stéréospécifique des composés obtenus conduit à des composés bicycliques intermédiaires dans la synthèse d'analogues morphiniques.

La morphine et ses dérivés demeurent des analgésiques majeurs irremplaçables dans les cas particuliers où ils sont prescrits. Mais leurs inconvénients sont tels qu'ils restreignent leur emploi à ces utilisations très limitées. Cette difficulté justifie les nombreuses recherches poursuivies pour obtenir des molécules dénuées d'actions indésirables.

Plusieurs séries représentant un modèle morphinique simplifié ont été étudiées (1), mais les travaux portant sur les structures hexa- ou tétrahydrodibenzofuranniques I et II sont en nombre réduit :



On peut également rappeler que la cétone de Pummerer 1, produit de couplage oxydatif du paracrésol a été à l'origine de dérivés originaux à activité antitussive, ayant semblait-il un mode d'action différent de celui de la codéine (2) :

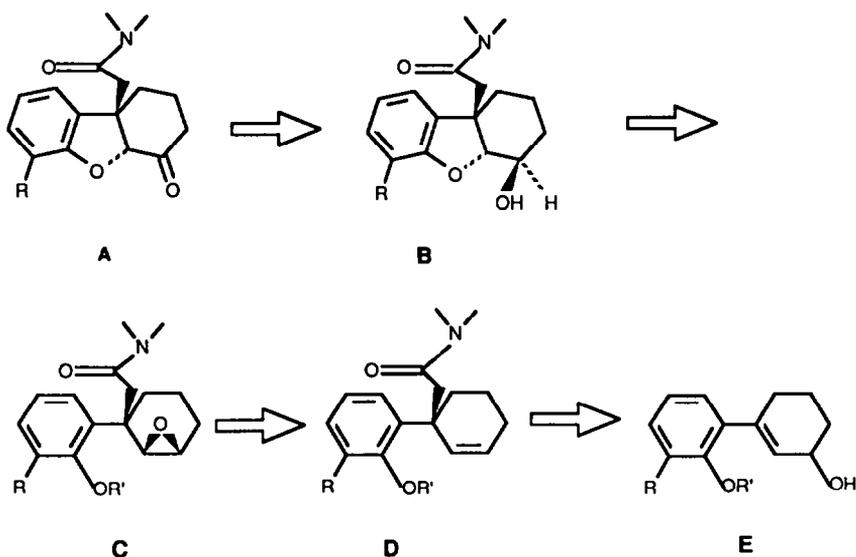


1

Notre hypothèse de travail a été la conservation d'analogies structurales et fonctionnelles de la morphine sur des produits originaux de types I et II :

- Carbone quaternaire en 9b porteur d'une chaîne azotée à deux carbones ;
- Configurations relatives identiques à celle de la morphine en 4a et 9b ;
- Fonctions oxygénées en 4 : alcool, cétone et alcool allylique.

Pour atteindre cet objectif, nous avons conçu l'approche rétrosynthétique suivante (schéma 1) :

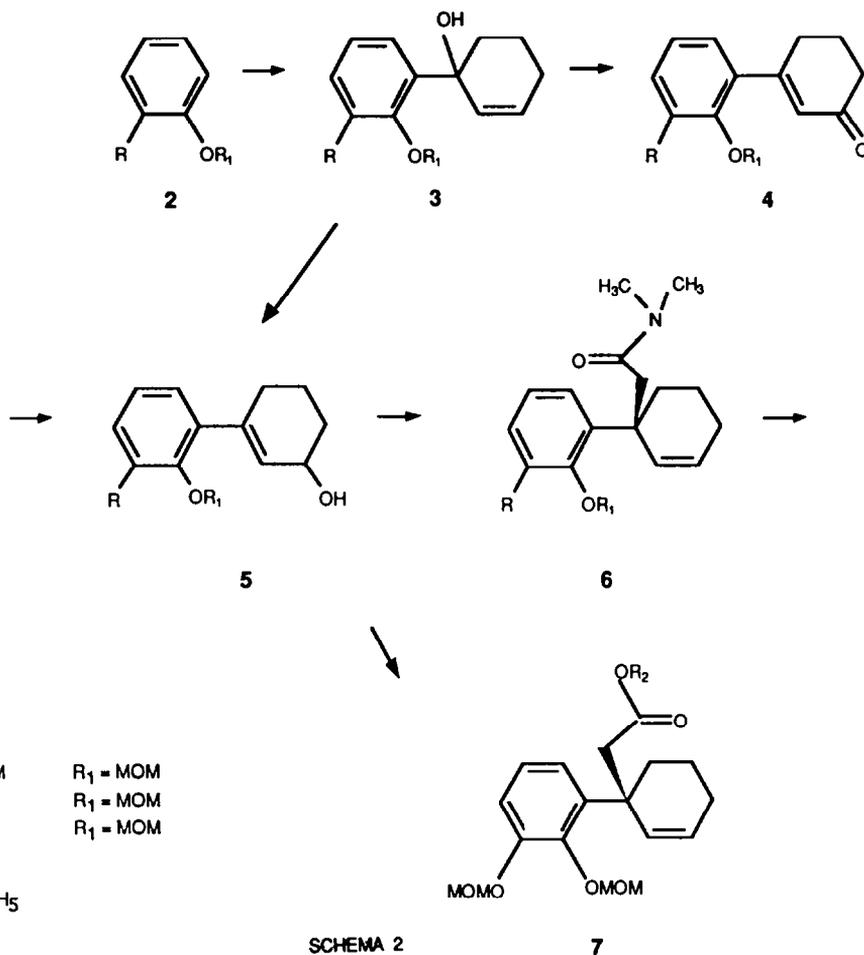


SCHEMA 1

On note que la jonction cis du système tricyclique B ne peut être obtenue que par attaque du phénol sur un époxyde C de configuration relative cis par rapport à la chaîne azotée. L'étape clef sera donc la formation la plus stéréosélective possible des époxydes de type C qui font l'objet du présent mémoire.

#### Arylcyclohexénols de type E (schéma 2) :

Les arylcyclohexénols 3 sont obtenus par condensation des phénols 2 ortholithiés sur la cyclohexèn-2 one-1. Le groupement protecteur MOM (méthoxyméthylène) bien connu pour faciliter la réaction de métallation (3) est particulièrement adapté ici en permettant en outre un retour aisé à la fonction phénol. Les réactions de déméthylation sont certes toujours possibles, décrites notamment en série morphinique (4), mais elles restent délicates à mettre en oeuvre en fin de synthèse :



Il faut signaler qu'une réaction de transposition allylique couplée avec l'oxydation de la fonction alcool suivie de réduction ( $\underline{3} \rightarrow \underline{4} \rightarrow \underline{5}$ ) constitue la meilleure préparation indirecte des alcools  $\underline{5}$  (5). En effet, la transposition allylique directe ( $\underline{3} \rightarrow \underline{5}$ ) fournit des mélanges d'alcools peu faciles à séparer.

#### Arylcyclohexènes alkylés D : création du carbone quaternaire en 9b :

La création d'un carbone quaternaire dans la synthèse totale de produits naturels ou analogues est un problème classique intéressant à résoudre. De nombreux travaux y sont consacrés (6).

Nous avons retenu la réaction de Claisen-Eschenmoser (7) qui permet un accès rapide à l'enchaînement éthanamide cherché. On obtient à partir des alcools  $\underline{5}$  (schéma 2), en utilisant le diméthylacétal du N,N-diméthylacétamide, les amides  $\underline{6}$  avec un rendement moyen de 70 %.

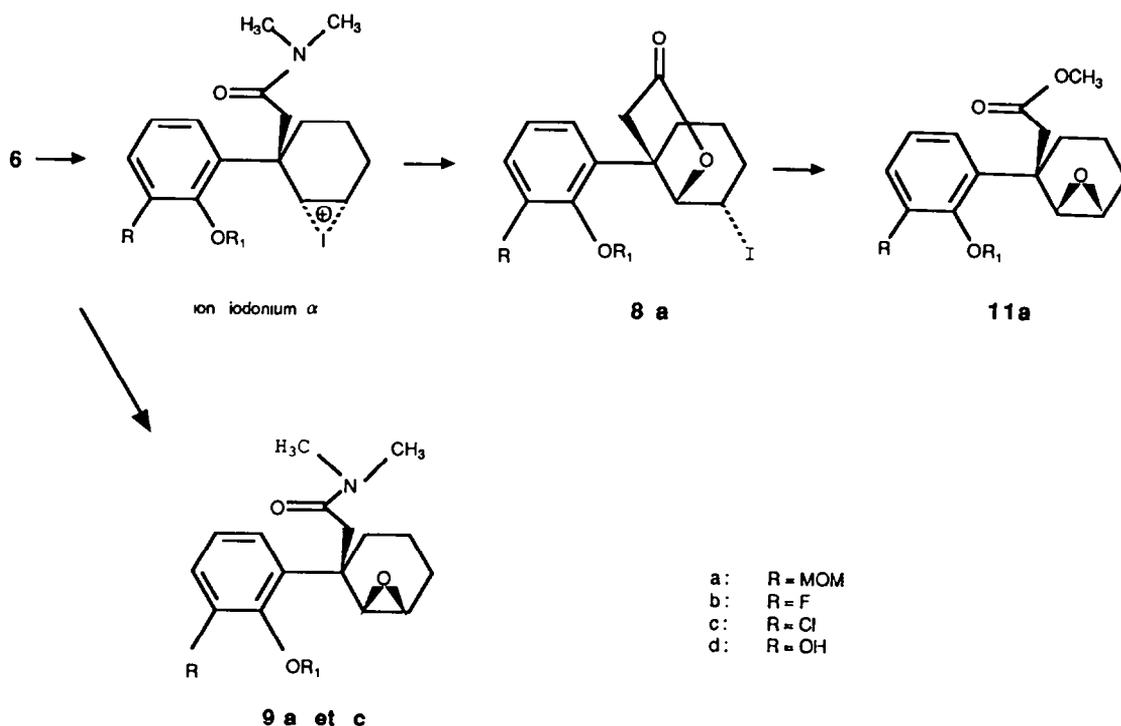
L'emploi d'orthoacétate d'éthyle (8) fournit l'ester  $\underline{7a}$  avec un rendement de 37 % seulement.

#### Epoxydation des arylcyclohexènes D :

L'application de la méthode classique d'époxydation des doubles liaisons par les peracides (9) a révélé une inactivité assez inattendue des composés  $\underline{6}$  vis à vis de ces agents. Pour vaincre cette difficulté nous avons d'abord pensé mettre en oeuvre une méthode

procédant d'un mécanisme complètement différent ; l'utilisation de dichromate de pyridinium en présence d'iode a retenu notre attention (10). Nous attendions la formation de l'époxyde 2. On obtient uniquement l'iodolactone 8 ; elle résulte de l'attaque de l'ion iodonium intermédiaire (schéma 3) par l'oxygène amidique de la chaîne, empêchant l'anion dichromate de jouer son rôle pour fournir l'époxyde attendu 2.

Par méthanolyse en milieu alcalin (11) on parvient aux époxydes 11. Bien que nous ayant fourni un époxyde de la configuration  $\beta$  recherchée, cette voie entraîne l'élimination indésirable de l'atome d'azote. Nous avons donc reconsidéré l'utilisation de réactifs hydroperoxydiques. Si le perhydrol en présence d'acétonitrile reste aussi inerte que les peracides, en revanche avec le trichloroacétonitrile (12), il conduit de façon remarquable aux époxydes 2 d'une manière hautement stéréosélective et avec d'excellents rendements (80 %) (9a,c) :



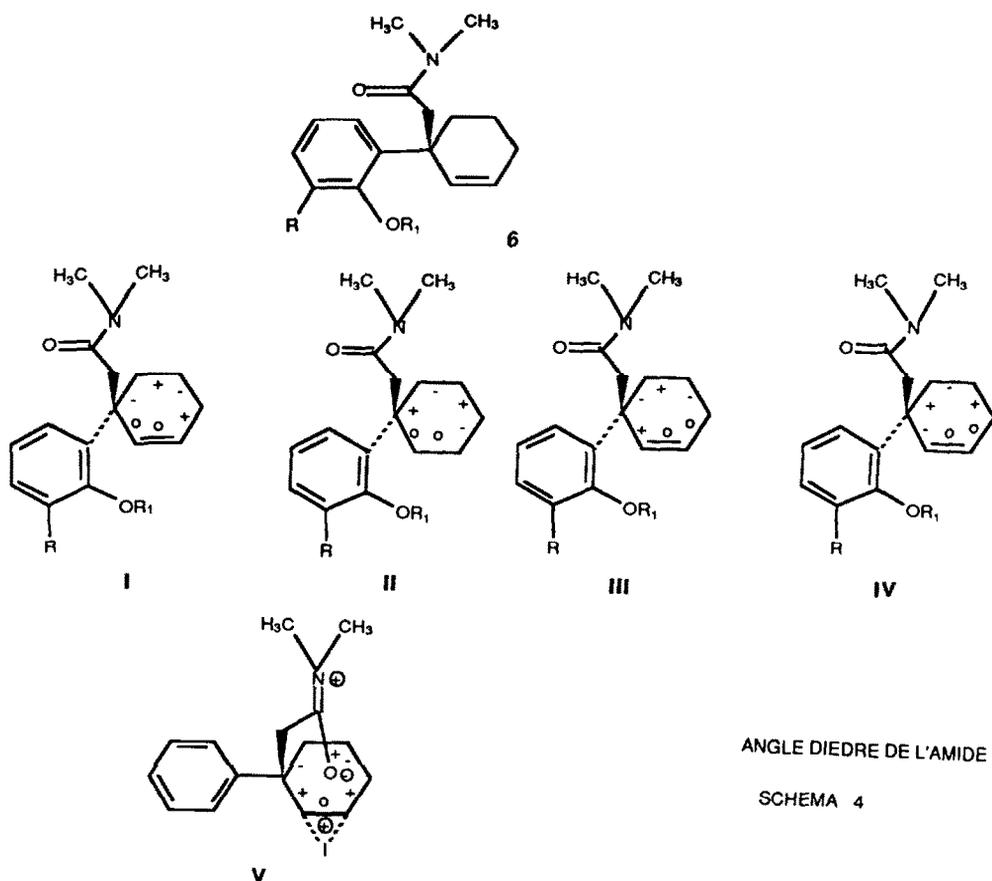
SCHEMA 3

Ces époxydes manifestent une réactivité élevée comme le prouve leur cyclisation facile en composés **B** qui feront l'objet d'un mémoire ultérieur.

#### Discussion concernant la stéréochimie des époxydations.

Le fait que nous ayons obtenu les époxydes de stéréochimie désirée et jamais leurs isomères est de grande importance pratique et mérite d'être discuté.

Dans le cas des composés 6, l'absence de réactivité vis à vis des peracides peut s'expliquer par la présence de la gem-disubstitution par des restes encombrants en  $\alpha$  de la double liaison, qui gêne l'approche des réactifs et augmente l'énergie d'activation nécessaire au déclenchement de la réaction. Celle-ci ne peut avoir lieu que si un phénomène additionnel vient abaisser cette énergie d'activation ; c'est la participation de la chaîne dans les deux cas observés.



ANGLE DIEDRE DE L'AMIDE 6

SCHEMA 4

A l'aide de la méthode utilisant la notation des angles de torsion (21,22) les types de conformation de plus basse énergie adaptées à une addition cis (22) sont les quatre formes 1,2-diplanaires I, II, III, IV (schéma 4). Les deux premières sont à rejeter puisque la direction de l'attaque correspondant à la formation du produit primaire (complexe onium),  $\beta$  pour I et  $\alpha$  pour II est du même côté que le substituant quasi axial voisin (éthanamide pour I et phényle pour II). Dans les formes III et IV la direction de l'addition cis sur la double liaison ( $\alpha$  pour III et  $\beta$  pour IV) est anti par rapport au substituant quasi axial voisin (éthanamide  $\beta$  dans III et phényle dans IV). Des deux complexes idonium prévisibles seul V d'orientation  $\alpha$  pour lequel la chaîne quasi axiale éthanamide peut faire évoluer le complexe irréversiblement par effet de proximité vers l'iodolactone, est consommé ; celui dont l'orientation est  $\beta$  provenant de l'attaque sur IV ne peut pas réagir avec l'anion dichromate par suite de l'encombrement créé par le substituant phényle quasi axial sur la face  $\alpha$  et la formation d'un époxyde  $\alpha$  s'en trouve interdite (ou tout au moins la vitesse de cette réaction est comparativement beaucoup plus faible que celle qui résulte de l'attaque de proximité de l'iodonium V par le groupement amide, celle-ci se substituant ainsi à l'attaque par l'anion dichromate).

Dans le cas de l'attaque par le couple  $H_2O_2$ -trichloroacétonitrile dont la réactivité contraste avec l'inertie du couple  $H_2O_2$ -acétonitrile, il est vraisemblable que c'est à la fois d'une part la réactivité plus grande de l'acide peroxy-carboxyiminique trichloré et d'autre part sa solvation possible par la chaîne éthanamide dans la forme I ou IV qui forcent le réactif à une approche plus efficace de la double liaison, qui sont responsables de la stéréospécificité  $\beta$ . Ainsi les effets polaires dus au reste trichloré pourraient rendre les interactions avec le groupement amide plus attractives que répulsives et venir contribuer à diminuer l'énergie d'activation par effet de proximité.

Nous avons réalisé la fixation d'une chaîne azotée sur une structure d'arylcyclohexène, qui est ensuite époxydée avec un haut rendement et stéréospécifiquement. Les époxydes bicycliques formés sont des intermédiaires dans la synthèse de dérivés dibenzofuranniques, analogues simplifiés de la morphine, qui sont décrits dans un autre mémoire.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR (spectromètre Perkin Elmer 177, pastille de KBr) sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$ . Les spectres de RMN<sup>1</sup>H sont réalisés sur spectromètres Varian T-60 (60 MHz), EM 90 (90 MHz), Bruker WP 200 SY (200 MHz) ou WM 400 (400 MHz) ( $\delta$  ppm, Hz). Les spectres de RMN<sup>13</sup>C sont établis sur spectromètres Varian CFT 20 (20 MHz) ou Bruker WP 200 SY (50 MHz) ( $\delta$  ppm). Les spectres de masse sont réalisés sur GC/MS Nermag R 10-10 et les analyses élémentaires sur Perkin Elmer 240. Les points de fusion et d'ébullition sont mesurés sur Mettler FP 51. Les chromatographies sont réalisées sur colonne (Kieselgel 60, Merck Art. 9385) ou sur couche mince (ccm) sur plaques prêtes à l'emploi DC-Alufolien Kieselgel 60F254 Merck.

Bis-méthoxyméthylénoxy-1,2 benzène 2a, fluoro-1 méthoxyméthylénoxy-2 benzène 2b, chloro-1 méthoxyméthylénoxy-2 benzène 2c.

A une suspension de NaH (5,3 g, 0,22 mole) dans 100 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte 0,1 mole (11 g) de pyrocatechol en solution dans 50 ml de THF anhydre en maintenant la température entre 45 et 55°C. Après arrêt du dégagement d'hydrogène, on ajoute goutte à goutte 0,2 mole d'éther chlorométhylénoxy (16 g) dilué dans 50 ml de THF anhydre, en maintenant la température à 40°C. Après 2 heures d'agitation, l'excès d'hydrure est détruit par du méthanol et le milieu est concentré sous pression réduite. Le résidu est extrait trois fois avec 200 ml d'éther éthylique. La phase étherée est lavée par une solution de NaOH au dixième (100 ml), puis à l'eau (100 ml) et est séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, le résidu est distillé sous pression réduite (80°C/0,5 mmHg) et l'on obtient 13,5 g de 2a (68 %).

Le même protocole appliqué à 0,1 mole de fluoro-2 phénol ou à 0,1 mole de chloro-2 phénol en utilisant 0,11 mole de NaH, 0,1 mole d'éther chlorométhylénoxy permet d'obtenir 2b (15,6 g ; 100 %) ou 2c (17,2 g ; 100 %). Le composé 2c est purifié par chromatographie sur silice.

2a : (13,5 g ; 68 %) ;  $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4 = 198,22$  ; Eb = 80°C/0,5 mmHg ; RMN<sup>1</sup>H 60 MHz : 7,3 à 6,9 (m, 4H) ; 5,2 (s, 4H, 2OCH<sub>2</sub>O) ; 3,55 (s, 6H, 2OCH<sub>3</sub>). C % = 60,59, Tr = 60,42 ; H % = 7,12, Tr = 7,08.

2b : (15,6 g ; 100 %) ;  $\text{C}_8\text{H}_9\text{FO}_2 = 156,16$  ; Eb = 100°C/20 mmHg ; RMN<sup>1</sup>H 60 MHz : 7,35 à 6,85 (m, 4H) ; 5,2 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O) ; 3,5 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). C % = 61,53, Tr = 61,60 ; H % = 5,81, Tr = 5,65.

2c : (17,2 g ; 100 %) ;  $\text{C}_8\text{H}_9\text{ClO}_2 = 172,61$  ; huile ; RMN<sup>1</sup>H 60 MHz : 7,35 à 6,65 (m, 4H) ; 5,15 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O) ; 3,45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). C % = 55,67, Tr = 55,50 ; H % = 5,26, Tr = 5,24.

(Bis-méthoxyméthylénoxy-2',3' phényl)-1 cyclohexène-2 ol-1 3a ; (fluoro-3' méthoxyméthylénoxy-2' phényl)-1 cyclohexène-2 ol-1 3b et (chloro-3' méthoxyméthylénoxy-2' phényl)-1 cyclohexène-2 ol-1 3c.

A une solution de 10 mmoles de 2a-c dans du THF anhydre (100 ml) on ajoute goutte à goutte 12 mmoles de n-butyllithium en maintenant la température entre -0 et -5°C. Le milieu est ensuite agité 2 heures à température ambiante. Après refroidissement entre -0 et -5°C, on ajoute goutte à goutte 10 mmoles (0,96 g) de cyclohexène-2 one-1 préalablement diluée au demi dans du THF anhydre. Le milieu réactionnel est ensuite agité 48 heures à 20°C, et l'excès de n-butyllithium est hydrolysé par du méthanol. Après évaporation des solvants sous pression réduite, le résidu est repris par l'eau (500 ml) et extrait à l'acétate d'éthyle (4 x 100 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis

évaaporée sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur silice (hexane, acétate d'éthyle 1/1). On obtient environ 5 mmoles de 3a-c.

3a : (1,50 g ; 51 %) ;  $C_{16}H_{22}O_5 = 294,35$  ; IR = 3510 ;  $RMN^1H$  60 MHz : 7,1 à 6,8 (m, 3H aro.) ; 5,9 (m, 2H,  $H_2$ ,  $H_3$ ) ; 5,2 (s, 2H,  $OCH_2O$ ) ; 5,1 (s, 2H,  $OCH_2O$ ) ; 4,6 (s, 1H éch.  $D_2O$ , OH) ; 3,55 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 3,45 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 2,3 à 1,2 (m, 6H,  $3CH_2$ ). C % = 65,29, Tr = 65,19 ; H % = 7,53, Tr = 7,29.

3b : (1,13 g ; 45 %) ;  $C_{14}H_{17}FO_3 = 252,29$  ; IR = 3510 ;  $RMN^1H$  60 MHz : 7,15 à 6,85 (m, 3H aro.) ; 5,9 (m, 2H,  $H_2$ ,  $H_3$ ) ; 5,3 (2d, AB, 2H,  $OCH_2O$ ) ; 4,2 (s, 1H éch.  $D_2O$ , OH) ; 3,62 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 2,3 à 1,2 (m, 6H,  $3CH_2$ ). C % = 66,65, Tr = 66,51 ; H % = 6,79, Tr = 6,54.

3c : (1,26 g ; 47 %) ;  $C_{14}H_{17}ClO_3 = 268,74$  ; IR = 3510 ;  $RMN^1H$  60 MHz : 7,4 à 6,7 (m, 3H aro.) ; 5,85 (m, 2H,  $H_2$ ,  $H_3$ ) ; 5,2 (2d, AB, 2H,  $OCH_2O$ ) ; 4,4 (s, 1H éch.  $D_2O$ , OH) ; 3,55 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 2,3 à 1,2 (m, 6H,  $3CH_2$ ).

(Bis-méthoxyméthylèneoxy-2',3' phényl)-3 cyclohexène-2 one-1 4a, (méthoxyméthylèneoxy-2' fluoro-3' phényl)-3 cyclohexène-2 one-1 4b.

A une solution de 3a,b (10 mmoles) dans 50 ml de chlorure de méthylène anhydre, on ajoute 20 mmoles (4,3 g) de chlorochromate de pyridinium (PCC). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est dilué par un égal volume d'éther éthylique. Après décantation, le résidu est repris 3 fois par 100 ml d'éther éthylique. La phase organique est lavée successivement par 100 ml d'une solution de NaOH à 10 %, 100 ml d'une solution d'HCl à 10 % et 100 ml d'eau. Après séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est concentrée sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur silice ( $CH_2Cl_2$ ). On obtient environ 9 mmoles de 4a,b.

4a : (2,72 g ; 93 %) ;  $C_{16}H_{20}O_5 = 292,35$  ;  $F^{\circ}C = 49,3$  ; IR = 1653 ;  $RMN^1H$  60 MHz : 7,3 à 6,8 (m, 3H aro.) ; 6,25 (t,  $J=1,5$ ,  $H_2$ ) ; 5,25 (s, 2H,  $OCH_2O$ ) ; 5,12 (s, 2H,  $OCH_2O$ ) ; 3,55 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 3,50 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 2,8 à 2,0 (m, 6H,  $3CH_2$ ) ;  $RMN^{13}C$  20 MHz : 199,5 ( $C_1$ ) ; 160,9 ( $C_3$ ) ; 150,1 ( $C_3$ ) ; 143,6 ( $C_2$ ) ; 135,7 ( $C_1$ ) ; 128,6 ( $C_2$ ) ; 124,4 ( $C_5$ ) ; 121,6 ( $C_6$ ) ; 117,0 ( $C_4$ ) ; 99,0 ( $OCH_2O$ ) ; 95,1 ( $OCH_2O$ ) ; 57,3 ( $OCH_3$ ) ; 56,1 ( $OCH_3$ ) ; 37,2 ( $C_6$ ) ; 30,2 ( $C_4$ ) ; 23,0 ( $C_5$ ). C % = 65,73, Tr = 65,50 ; H % = 6,90, Tr = 6,99.

4b : (2,25 g ; 90 %) ;  $C_{14}H_{15}FO_3 = 250,27$  ; IR = 1660 ;  $RMN^1H$  60 MHz : 7,35 à 6,90 (m, 3H aro.) ; 6,22 (t,  $J=1,5$ ,  $H_2$ ) ; 5,12 (s, 2H,  $OCH_2O$ ) ; 3,50 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 2,9 à 2,1 (m, 6H,  $3CH_2$ ) ;  $RMN^{13}C$  20 MHz : 198,0 ( $C_1$ ) ; 158,5 ( $C_3$ ,  $J=2,7$ ) ; 154,7 ( $C_3$ ,  $J=248$ ) ; 141,1 ( $C_2$ ,  $J=11,4$ ) ; 135,5 ( $C_1$ ,  $J=1,6$ ) ; 128,1 ( $C_2$ ) ; 123,6 ( $C_5$ ,  $J=8,1$ ) ; 123,1 ( $C_6$ ,  $J=3,1$ ) ; 116,2 ( $C_4$ ,  $J=19,6$ ) ; 98,3 ( $OCH_2O$ ,  $J=6,6$ ) ; 56,4 ( $OCH_3$ ) ; 36,4 ( $C_6$ ) ; 29,2 ( $C_4$ ) ; 22,3 ( $C_5$ ) ; C % = 67,19, Tr = 67,32 ; H % = 6,04, Tr = 6,16.

(Bis-méthoxyméthylèneoxy-2',3' phényl)-3 cyclohexène-2 ol-1 5a, (méthoxyméthylèneoxy-2' fluoro-3' phényl)-3 cyclohexène-2 ol-1 5b, (méthoxyméthylèneoxy-2' chloro-3' phényl)-3 cyclohexène-2 ol-1 5c.

A une suspension de  $LiAlH_4$  (0,40 g, 10 mmoles) dans du THF anhydre (20 ml), on ajoute goutte à goutte 10 mmoles de 4a,b dilué dans du THF anhydre (20 ml). Après 2 heures d'agitation à 20°C, l'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle (2,5 ml) puis d'eau (0,75 ml). Après filtration sur célite, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur silice (hexane-acétate d'éthyle 1/1). On obtient 10 mmoles de 5a,b.

5a : (2,94 g ; 100 %) ;  $C_{16}H_{22}O_5 = 294,35$  ; IR = 3400 ;  $RMN^1H$  90 MHz : 7,1 à 6,7 (m, 3H aro.) ; 5,85 (m,  $H_2$ ) ; 5,2 (s, 2H,  $OCH_2O$ ) ; 5,05 (s, 2H,  $OCH_2O$ ) ; 4,3 (m,  $H_1$ ) ; 3,51 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 3,47 (s, 3H,  $OCH_3$ ) ; 2,7 (s, 1H éch.  $D_2O$ , OH) ; 2,4 à 1,8 (m, 6H,  $3CH_2$ ) ;  $RMN^{13}C$  20 MHz : 149,8 ( $C_3$ ) ; 143,5 ( $C_2$ ) ; 139,5 ( $C_3$ ) ; 138,0 ( $C_1$ ) ; 129,0 ( $C_2$ ) ; 124,0 ( $C_5$ ) ; 122,6 ( $C_6$ ) ; 115,2 ( $C_4$ ) ; 98,7 ( $OCH_2O$ ) ; 94,9 ( $OCH_2O$ ) ; 65,4 ( $C_1$ ) ; 57,1 ( $OCH_3$ ) ; 55,8 ( $OCH_3$ ) ; 31,1 et 28,9 ( $C_4$ ,  $C_6$ ) ; 19,2 ( $C_5$ ). C % = 65,29, Tr = 65,01 ; H % = 7,53, Tr = 7,30.

5b : (2,52 g ; 100 %) ;  $C_{14}H_{17}FO_3 = 252,29$  ; IR = 3380 ; RMN<sup>1</sup>H 90 MHz : 7,05 à 6,75 (m, 3H aro.) ; 5,80 (m, H<sub>2</sub>) ; 5,0 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O) ; 4,3 (m, H<sub>1</sub>) ; 3,50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 2,3 à 1,8 (m, 6H + 1H éch. D<sub>2</sub>O, 3CH<sub>2</sub>, OH). C % = 66,65, Tr = 66,51 ; H % = 6,79, Tr = 6,94.

5c est isolé directement par transposition de 3c lors de la chromatographie de ce dernier sur colonne de silice.

5c : (1,12 g ; 42 %) ;  $C_{14}H_{17}ClO_3 = 268,74$  ; IR = 3380 ; RMN<sup>1</sup>H 60 MHz : 7,2 à 6,8 (m, 3H aro.) ; 5,76 (m, H<sub>2</sub>) ; 4,9 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O) ; 4,3 (m, H<sub>1</sub>) ; 3,9 (s, 1H éch. D<sub>2</sub>O, OH) ; 3,52 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 2,3 à 1,8 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>). C % = 62,57, Tr = 62,51 ; H % = 6,38, Tr = 6,43.

(Bis-méthoxyméthylénoxy-2',3' phényl)-1 (cyclohexène-2 yl)-1 N,N-diméthylacétamide 6a,  
(méthoxyméthylénoxy-2' fluoro-3' phényl)-1 (cyclohexène-2 yl)-1 N,N-diméthylacétamide 6b,  
(méthoxyméthylénoxy-2' chloro-3' phényl)-1 (cyclohexène-2 yl)-1 N,N-diméthylacétamide 6c.

A une solution de 10 mmoles de 5a-c dans 100 ml de xylène anhydre on ajoute 20 mmoles (2,6 g) de diméthylacétal du N,N-diméthylacétamide. Le milieu réactionnel est chauffé graduellement, pendant 6 heures, jusqu'à reflux. Après 12 heures de reflux, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu chromatographié sur silice (hexane-acétate d'éthyle 1/1). On obtient environ 7 mmoles de 6a-c.

6a : (2,65 g ; 73 %) ;  $C_{20}H_{29}NO_5 = 363,45$  ; IR = 1650 ; RMN<sup>1</sup>H 90 MHz : 7,28 à 6,92 (m, 3H aro.) ; 6,3 (d, J=10, H<sub>2</sub>) ; 5,85 (dt, J<sub>1</sub>=10, J<sub>2</sub>=3, H<sub>3</sub>) ; 5,2 (m, 4H, 2OCH<sub>2</sub>O) ; 3,6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,5 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,45 (d, AB, J=15, CH-CO) ; 3,0 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,87 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,75 (d, AB, J=15, CH-CO) ; 2,3 à 1,5 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>) ; RMN<sup>13</sup>C 20 MHz : 171,8 (CO) ; 149,9 (C<sub>3</sub>) ; 144,4 (C<sub>2</sub>) ; 140,1 (C<sub>1</sub>) ; 134,4 (C<sub>2</sub>) ; 127,0 (C<sub>3</sub>) ; 124,5 (C<sub>5</sub>) ; 122,7 (C<sub>6</sub>) ; 114,3 (C<sub>4</sub>) ; 98,8 (OCH<sub>2</sub>O) ; 95,2 (OCH<sub>2</sub>O) ; 57,5 (OCH<sub>3</sub>) ; 56,1 (OCH<sub>3</sub>) ; 42,8 (CH<sub>2</sub>-CO) ; 42,3 (C<sub>1</sub>) ; 37,5 et 35,1 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 34,4 (C<sub>6</sub>) ; 25,1 (C<sub>4</sub>) ; 18,8 (C<sub>5</sub>). C % = 66,09, Tr = 66,31 ; H % = 8,04, Tr = 8,20 ; N % = 3,85, Tr = 3,98.

6b : (1,93 g ; 60 %) ;  $C_{18}H_{24}NFO_3 = 321,39$  ; IR = 1650 ; RMN<sup>1</sup>H 60 MHz : 7,25 à 6,73 (m, 3H aro.) ; 6,3 (d, J=10, H<sub>2</sub>) ; 5,85 (dt, J<sub>1</sub>=10, J<sub>2</sub>=3, H<sub>3</sub>) ; 5,15 (2d, AB, 2H, OCH<sub>2</sub>O) ; 3,6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,45 (d, AB, J=15, CH-CO) ; 2,95 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,80 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,75 (d, AB, J=15, CHCO) ; 2,3 à 1,3 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>) ; RMN<sup>13</sup>C 20 MHz : 170,8 (CO) ; 155,0 (C<sub>3</sub>, J=240) ; 141,5 (C<sub>2</sub>, J=16) ; 138,7 (C<sub>1</sub>, J=2) ; 133,8 (C<sub>2</sub>) ; 127,3 (C<sub>3</sub>) ; 126,2 (C<sub>6</sub>, J=2) ; 122,3 (C<sub>5</sub>, J=8,6) ; 114,2 (C<sub>4</sub>, J=20) ; 98,8 (OCH<sub>2</sub>O, J=11,4) ; 57,6 (OCH<sub>3</sub>) ; 42,5 (CH<sub>2</sub>CO) ; 42,3 (C<sub>1</sub>) ; 37,2 et 34,9 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 34,5 (C<sub>6</sub>) ; 25,0 (C<sub>4</sub>) ; 18,6 (C<sub>5</sub>). C % = 67,21, Tr = 67,07 ; H % = 7,53, Tr = 7,51 ; N % = 4,36, Tr = 4,35.

6c : (2,53 g ; 75 %) ;  $C_{18}H_{24}NClO_3 = 337,84$  ; IR = 1650 ; RMN<sup>1</sup>H 90 MHz : 7,5 à 6,9 (m, 3H aro.) ; 6,3 (d, J=10, H<sub>2</sub>) ; 5,90 (dt, J<sub>1</sub>=10, J<sub>2</sub>=3, H<sub>3</sub>) ; 5,27 (d, AB, J=3,5, OCHO) ; 5,09 (d, AB, J=3,5, OCHO) ; 3,6 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,45 (d, AB, J=15, CH-CO) ; 2,9 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,75 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 2,70 (d, AB, J=15, CH-CO) ; 2,3 à 1,3 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>) ; RMN<sup>13</sup>C 20 MHz : 170,7 (CO) ; 150,3 (C<sub>2</sub>) ; 141,7 (C<sub>1</sub>) ; 134,0 (C<sub>2</sub>) ; 129,9 (C<sub>4</sub>) ; 128,2 (C<sub>6</sub>) ; 127,2 (C<sub>3</sub>) ; 123,6 (C<sub>5</sub>) ; 123,1 (C<sub>3</sub>) ; 98,7 (OCH<sub>2</sub>O) ; 57,4 (OCH<sub>3</sub>) ; 42,8 (CH<sub>2</sub>CO) ; 42,3 (C<sub>1</sub>) ; 37,0 et 34,8 (N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 34,8 (C<sub>6</sub>) ; 24,9 (C<sub>4</sub>) ; 18,5 (C<sub>5</sub>). C % = 63,99, Tr = 63,91 ; H % = 7,16, Tr = 7,04 ; N % = 4,14, Tr = 4,01.

(Bis-méthoxyméthylénoxy-2',3' phényl)-1 (cyclohexène-2 yl)-1 acétate d'éthyle 7a :

A une mmole (294 mg) de 5a, on ajoute 7 mmoles (1,136 g) d'orthoacétate d'éthyle et 0,095 mmoles (7 mg) d'acide propionique. Le mélange est graduellement (5 heures) porté à une température de 135°C. Après 12 heures d'agitation à 135°C, le milieu réactionnel est refroidi puis concentré sous pression réduite. Le résidu (360 mg) est chromatographié sur silice (hexane-acétate d'éthyle 1/1). On obtient 131 mg de 7a (36 %).

7a : (131 mg ; 36 %) ;  $C_{20}H_{28}O_6 = 364,44$  ; IR = 1730 ; SM (IE) : 364 (M<sup>+</sup>), 45 ; RMN<sup>1</sup>H 90 MHz : 7,1 à 6,8 (m, 3H aro.) ; 6,15 (dt, J<sub>1</sub>=10, J<sub>2</sub>=1, H<sub>2</sub>) ; 5,87 (dt, J<sub>1</sub>=10, J<sub>2</sub>=3, H<sub>3</sub>) ; 5,25 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O) ; 5,19 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O) ; 3,93 (q, J=7, 2H, OCH<sub>2</sub>-) ; 3,63 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,50 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,3 (d, AB, J=14, CHCO) ; 2,7 (d, AB, J=14, CHCO) ; 2,6 à 1,2 (m, 6H,

$3\text{CH}_2$ ) ; 1,05 (t,  $J=7$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ). C % = 65,91, Tr = 65,86 ; H % = 7,74, Tr = 7,61.

Acide (bis-méthoxyméthylénoxy-2',3' phényl)-1 (cyclohexène-2 yl)-1 acétique 7b.

Une solution de 7a (1 mmole, 364 mg) dans 10 ml de soude N/10 et 5 ml de méthanol est chauffée à 95°C pendant 5 heures. Après refroidissement on ajoute 20 ml d'eau et le milieu est extrait par de l'éther (3 x 10 ml). La phase aqueuse est neutralisée par de l'acide chlorhydrique à 6 % puis extraite par de l'éther (3 x 20 ml). La phase organique est lavée à l'eau (20 ml) puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient 336 mg de 7b (100 %).

7b : (336 mg ; 100 %) ;  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6 = 336,39$  ; IR = 3500 à 2500 ; RMN<sup>1</sup>H 60 MHz : 9,3 (s, 1H éch.  $\text{D}_2\text{O}$ , OH) ; 7,1 à 6,8 (m, 3H aro.) ; 6,0 (m, 2H,  $\text{H}_2$ ,  $\text{H}_3$ ) ; 5,2 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ) ; 5,12 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ) ; 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,45 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,32 (d, AB,  $J=14$ ,  $\text{CHCO}$ ) ; 2,85 (d, AB,  $J=14$ ,  $\text{CHCO}$ ) ; 2,6 à 1,2 (m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ). C % = 64,27, Tr = 64,45 ; H % = 7,19, Tr = 7,06.

(Bis-méthoxyméthylénoxy-2',3' phényl)-3a  $\alpha$  iodo-7  $\alpha$  oxo-2 octahydrobenzofuranne 8.

A une solution de 10 mmoles (3,6 g) de 6a dans du dichlorométhane anhydre (120 ml), on ajoute 10 mmoles (2,4 g) d'iode et 7 g de tamis moléculaire (4A). Après 30 minutes d'agitation, on ajoute 20 mmoles (7,5 g) de dichromate de pyridinium et le milieu réactionnel est agité 10 heures à température ambiante. Après filtration, le dichlorométhane est évaporé sous pression réduite et le résidu chromatographié sur silice (gradient : hexane-acétate d'éthyle). On obtient 2,8 g de 8 (60 %).

8 : (2,8 g ; 60 %) ;  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{IO}_6 = 462,28$  ; IR = 1775 ; RMN<sup>1</sup>H 90 MHz : 7,25 à 6,93 (m, 3H aro.) ; 5,71 (d,  $J=6$ ,  $\text{H}_{7a}$ ) ; 5,37 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ) ; 5,20 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{O}$ ) ; 4,43 (m, 1H,  $\text{H}_7$ ) ; 3,67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,50 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 2,7 à 1,3 (m, 8H,  $4\text{CH}_2$ ) ; RMN<sup>13</sup>C 20 MHz : 174,9 ( $\text{C}_2$ ) ; 150,0 ( $\text{C}_3$ ) ; 146,2 ( $\text{C}_2$ ) ; 134,1 ( $\text{C}_1$ ) ; 123,4 ( $\text{C}_5$ ) ; 120,7 ( $\text{C}_6$ ) ; 116,2 ( $\text{C}_4$ ) ; 99,7 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ) ; 95,2 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ) ; 85,4 ( $\text{C}_{7a}$ ) ; 57,7 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 55,7 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 45,4 ( $\text{C}_{3a}$ ) ; 41,2 ( $\text{C}_3$ ) ; 32,5 et 31,6 ( $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_6$ ) ; 25,9 ( $\text{C}_7$ ) ; 20,9 ( $\text{C}_5$ ). C % = 46,77, Tr = 46,53 ; H % = 5,01, Tr = 4,98.

[(Bis-méthoxyméthylénoxy-2',3' phényl)-1 époxy-2,3  $\beta$  cyclohexyl-1]-2 N,N-diméthylacétamide 9a ; [(méthoxyméthylénoxy-2' chloro-3' phényl)-1 époxy-2,3  $\beta$  cyclohexyl-1]-2 N,N-diméthylacétamide 9c.

A 10 mmoles de 6a,c, on ajoute 40 mmoles (5,75 g) de trichloroacétonitrile et 50 ml de dichlorométhane. Après dissolution à température ambiante on ajoute goutte à goutte 10 mmoles (1 g) de  $\text{KHCO}_3$  dissous dans 40 mmoles (4,5 g) de perhydrol à 30 %. Le milieu réactionnel est agité 24 heures à température ambiante. Après addition de 50 ml de pentane, le précipité de trichloroacétamide est éliminé par filtration. Le filtrat est successivement lavé par 100 ml d'une solution à 5 % de sulfite de sodium, par 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium puis par 100 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (gradient : hexane-acétate d'éthyle). On obtient environ 8 mmoles de 9a,c.

9a : (3,05 g ; 80 %) ;  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_6 = 379,45$  ; IR = 1640 ; RMN<sup>1</sup>H 60 MHz : 7,0 (m, 3H aro.) ; 5,2 (m, 4H,  $2\text{OCH}_2\text{O}$ ) ; 4,0 (d,  $J=3,5$ ,  $\text{H}_2$ ) ; 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,5 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,4 (m,  $\text{H}_3$ ) ; 3,05 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ) ; 2,85 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ) ; 2,7 (2d, AB, 2H,  $\text{CH}_2\text{C=O}$ ) ; 1,8 à 1,3 (m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ). C % = 63,31, Tr = 63,49 ; H % = 7,70, Tr = 7,84 ; N % = 3,69, Tr = 3,52.

9c : (3,10 g ; 85 %) ;  $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NClO}_4 + 2/3 \text{H}_2\text{O} = 365,84$  ; IR = 1642 ; SM (IR) : 353 ( $\text{M}^{+}$ ), 205, 87, 72, 45 ; RMN<sup>1</sup>H 60 MHz : 7,4 à 6,8 (m, 3H aro.) ; 5,24 (d, AB,  $J=4,5$ ,  $\text{OCHO}$ ) ; 5,10 (d, AB,  $J=4,5$ ,  $\text{OCHO}$ ) ; 3,91 (d,  $J=3,5$ ,  $\text{H}_2$ ) ; 3,6 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ) ; 3,4 (m, 1H,  $\text{H}_3$ ) ; 3,03 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ) ; 2,80 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ) ; 2,7 (2d, AB, 2H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ) ; 1,8 à 1,3 (m, 6H,  $3\text{CH}_2$ ) ; RMN<sup>13</sup>C 20 MHz : 170,2 (CO) ; 150,2 ( $\text{C}_2$ ) ; 139,7 ( $\text{C}_1$ ) ; 128,0, 127,1 et 123,6 ( $\text{C}_4$ ,  $\text{C}_5$ ,  $\text{C}_6$ ) ; 120,6 ( $\text{C}_3$ ) ; 98,4 ( $\text{OCH}_2\text{O}$ ) ; 58,1 ( $\text{C}_2$ ) ; 57,1 ( $\text{OCH}_3$ ) ; 54,7 ( $\text{C}_3$ ) ; 40,4 ( $\text{C}_1$ ) ; 39,8

(CH<sub>2</sub>CO) ; 36,6 et 34,6 (-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 31,2 (C<sub>6</sub>) ; 22,1 (C<sub>4</sub>) ; 15,5 (C<sub>5</sub>). C % = 59,06, Tr = 58,69 ; H % = 7,03, Tr = 6,69 ; N % = 3,83, Tr = 3,95.

[(Bis-méthoxyméthylénoxy-2',3' phényl)-1 époxy-2,3β cyclohexyl-1]-2 acétate de méthyle 11a.

A une solution de 9a (1 mmole, 462 mg) dans du méthanol (20 ml) on ajoute 1 mmole (138 mg) de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Le milieu est agité 6 heures à température ambiante. Après addition d'eau (80 ml), on extrait par l'acétate d'éthyle (3 x 50 ml). L'extrait est lavé par l'eau (50 ml), séché sur sulfate de sodium, et évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (chlorure de méthylène-acétate d'éthyle). On obtient 256 mg (70 %) de 11a

11a: (256 mg ; 70 %) ; C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub> = 366,42 ; RMN<sup>1</sup>H 200 MHz : 7,15 à 7,0 (m, 3H, H<sub>7</sub>, H<sub>8</sub>, H<sub>9</sub>) 5,2 (2d, AB, 2H, OCH<sub>2</sub>O) ; 5,17 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>O) ; 3,78 (d, J=4, 1H, H<sub>2</sub>) ; 3,60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) 3,51 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 3,4 (m, 1H, H<sub>3</sub>) ; 3,30 (d, AB, J=16, 1H, CHCO) ; 3,02 (d, AB, J=16, 1H, CHCO) ; 2,1 à 1,1 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>). C % = 62,23, Tr = 62,27 ; H % = 7,15, Tr = 7,01.

REMERCIEMENTS : Nous exprimons notre reconnaissance à Monsieur P. POTIER pour l'intérêt qu'il a manifesté vis à vis de ce travail. Nous remercions pour leur aide Mesdames Sophie MAIRESSE-LEBRUN (analyses élémentaires), Jacqueline MAHUTEAU, Catherine FONTAINE et Corinne PASQUIER (RMN).

#### BIBLIOGRAPHIE :

1. A.F. CASY, R.T. PARFITT, Opioid analgesics, Chemistry and Receptors, Plenum Press, 1986.
2. a) S.S. MATHERU, D.A. ROWLANDS, J.B. TAYLOR, R. WESTWOOD, J. Med. Chem., 20, 197, 1977.  
b) C.W. BIRD, Y.P.S. CHAUHAN, D.R. TURTON, Tetrahedron, 37, 1277, 1981.  
c) W. FLEISHHACKER, E. GEITA, M. KOEHL, Sci. Pharm., 49, 119, 1981.  
d) J.F. AJAO, G.W. BIRD, Y.P.S. CHAUHAN, Tetrahedron, 41, 1367, 1985.
3. a) M.R. WINKLE, R.C. RONALD, J. Org. Chem., 47, 2101, 1982.  
b) R.C. RONALD, M.R. WINKLE, Tetrahedron, 39, 2031, 1983.
4. a) K. RICE, J. Med. Chem., 20, 164, 1977.  
b) T.R. BURKE Jr, A.E. JACOBSON, K.C. RICE, J.V. SILVERTON, J. Org. Chem. 49, 1051, 1984.  
c) T.R. BURKE Jr, A.E. JACOBSON, K.C. RICE, J. Org. Chem., 49, 2508, 1984.  
d) T.R. BURKE Jr, K.C. RICE, C.B. PERT, Heterocycles, 21, 99, 1985.
5. W.G. DAUBEN, D.M. MICHNO, J. Org. Chem., 42, 682, 1977.
6. S.F. MARTIN, Tetrahedron, 36, 419, 1980.
7. a) A.E. WICK, D. FELIX, K. STEEN, A. ESCHENMOSER, Helv. Chim. Acta, 47, 2425, 1964.  
b) D. FELIX, K. GSCHWEND-STEEN, A.E. WICK, A. ESCHENMOSER, Helv. Chim. Acta, 52, 1030, 1969.  
c) S. LABIDALLE, H. MOSKOWITZ, A. REYNET, J.M. VIERFOND, M. MIOCQUE, C. THAL, C.R. Acad. Sc. Paris, 297, 657, 1983.  
d) S. LABIDALLE, ZHANG YONG MIN, A. REYNET, C. THAL, H. MOSKOWITZ, Tetrahedron Lett., 27, 2861, 1986.
8. a) W.S. JOHNSON, L. WERTHEMANN, W.R. BARTLETT, T.J. BROCKSON, Taung-tee LI, D.J. FAULKNER, M.R. PETERSEN, J. Am. Chem. Soc., 92, 741, 1970.  
b) H. BRUDERER, K. BERNAUER, Helv. Chim. Acta, 66, 570, 1983.

9. a) G.B. PAYNE, P.H. DEMING, P.H. WILLIAMS, *J. Org. Chem.*, 26, 659, 1961.  
b) Y. OGATA, Y. SAWAKI, *Tetrahedron*, 20, 2065, 1964.  
c) J. REBEK Jr, *Heterocycles*, 15, 517, 1981.  
d) A.S. RAO, S.K. PAKNIKAR, J.G. KIRTANE, *Tetrahedron*, 32, 2323, 1983.  
e) B. Ben HASSINE, M. GORSANE, J. PECHER, R.H. MARTIN, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 95, 557, 1986.
10. R. ANTONIOLETTI, M. D'AURIA, A. DEMICO, G. PIANCATELLI, A. SCETTRI, *Tetrahedron*, 39, 1965, 1983.
11. a) P.A. BARTLETT, J. MYERSON, *J. Am. Chem. Soc.*, 100, 3950, 1978.  
b) P.A. BARTLETT, J. MYERSON, *J. Med. Chem.*, 44, 1625, 1979.  
c) A.R. CHAMBERLIN, M. DEZUBE, P. DUSSAULT, M.C. McMILLS, 105, 5819, 1983.
12. L.A. ARIAS, S. ADKINS, C.J. NAGEL, R.D. BACH, *J. Org. Chem.*, 48, 888, 1983.
13. H. PERST, *Oxonium in Organic Chemistry*, Verlag Chemie, 100, 1971.
14. Le spectre de diffraction aux rayons X a été réalisé par A. CHIARONI et C. RICHE dans le service de cristallographie dirigé par Mme C. PASCARD, ICSN, Gif sur Yvette.
15. W.H. KRUIZINGA, B. STRIJTVEEN, R.M. KELLOG, *J. Org. Chem.*, 46, 4321, 1981.
16. J.C. BABCOCK, L.F. FIESER, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5472, 1952.
17. O. MITSUNOBU, *Synthesis*, 1, 1981.
18. H.C. BROWN, S. KRISHNAMURTHY, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7159, 1972.
19. K.B. SHARPLESS, R.F. LAUER, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2697, 1973.
20. K.B. SHARPLESS, R.F. LAUER, A.Y. TERANISCHI, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6137, 1973.
21. E. TOROMANOFF, R. BUCOURT, *Tetrahedron Lett.*, 32, 3523, 1976.
22. E. TOROMANOFF, *Tetrahedron*, 35, 893, 1979.