

ANALOGUES MORPHINIQUES DERIVES DES TETRA- ET HEXAHYDRODIBENZOFURANNES
 II - SYNTHESE ET FONCTIONNALISATION STEREOSÉLECTIVE DES DERIVES DIBENZOFURANNIQUES

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

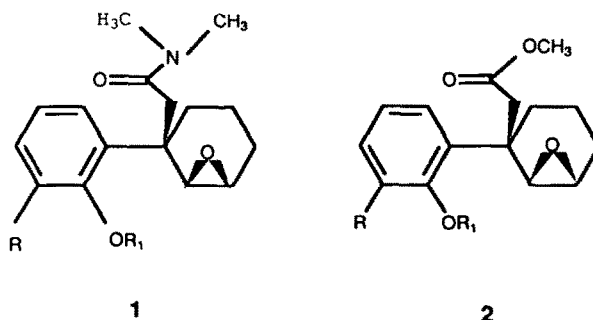
Robert Bucourt et Claude Thal*

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

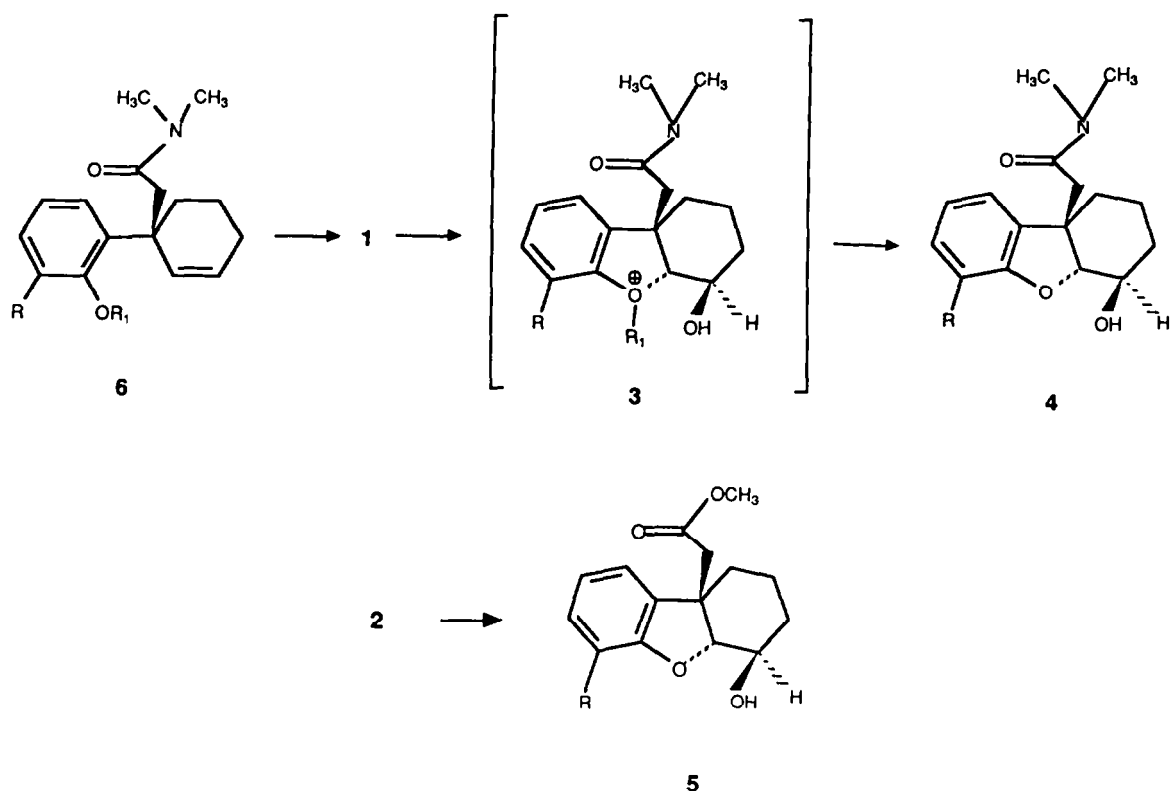
(Received in Belgium 20 November 1987)

Résumé - La cyclisation d'alcoxyarylcyclohexanes époxydés, par attaque de l'oxygène phénolique sur la fonction époxyde, est réalisée stéréospécifiquement. On accède ainsi à une série d'hexahydrodibenzofurannes qui sont l'objet de plusieurs aménagements fonctionnels (épimérisation d'OH, création d'un système alcool allylique) en vue d'aboutir à des structures morphiniques simplifiées.

Nous avons décrit dans un précédent mémoire (1) l'élaboration stéréospécifique des arylcyclohexanes époxydés **1** et **2** qui constituent des intermédiaires clefs dans la synthèse des hexa- et tétrahydrodibenzofurannes.



Le passage des époxydes **1** et **2** aux systèmes tricycliques correspondants est très aisé : l'éther phénolique participe à la réaction d'ouverture de l'époxyde via un ion oxonium de type **3** :



SCHEMA 1

L'isolement des époxydes 1 n'est d'ailleurs pas indispensable, puisque nous avons pu obtenir les dérivés 4a et 4c à partir des éthyléniques 6a et 6c précurseurs des époxydes, en portant le milieu réactionnel de l'époxydation au reflux pendant 10 heures (Rdt = 70 %).

La stéréochimie des composés 4 déduite de l'examen des spectres de RMN (^1H et ^{13}C) a été confirmée par le spectre de diffraction des rayons X (2). La RMN ^1H (400 MHz) présente un doublet à 4,70 ppm (1H, $J=7\text{Hz}$) attribuable au proton du carbone 4a, ainsi qu'un groupe de trois doublets (1H, $J_{4-3ax}=10\text{Hz}$, $J_{4a-4ax}=7\text{Hz}$, $J_{4-3eq}=3\text{Hz}$) attribuable au proton H_4 et en faveur d'un couplage axial-axial. Les composés obtenus présentent donc la stéréochimie recherchée au niveau des carbones 4a et 9b. L'hydroxyle porté par le carbone 4 est en position β . La configuration de la jonction cis correspond au phényle axial.

Aménagements fonctionnels :

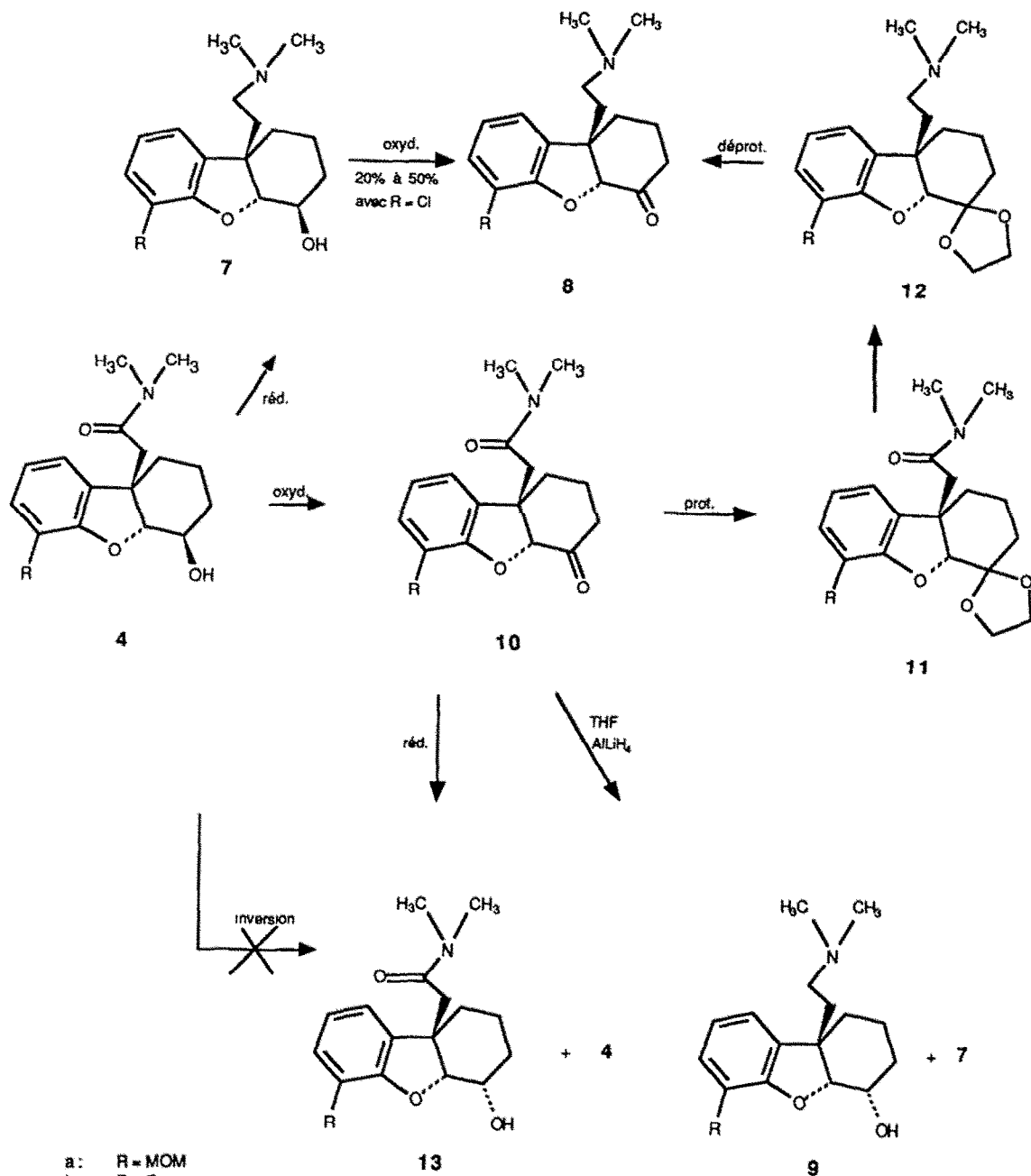
Les créations de fonctions cétone en 4, alcool en 4 α et alcool allylique en 4 α ont été réalisées selon les réactions résumées sur le schéma 2.

Les tentatives d'obtention directe des cétones 8 à partir des amines 7 n'ont pas abouti en raison de la présence de l'amine tertiaire peu compatible avec les réactions d'oxydation directe. Un artifice combinant le jeu protection-déprotection de la cétone à été utilisé (schéma 2).

La création de la fonction alcool 4 α de 13 n'a pu être effectuée par inversion directe de l'alcool β 4. Ni le déplacement des mésylates (3) et tosylates (4) correspondants, ni la méthode de Mitsunobu (5) n'ont donné de résultats.

En revanche, les alcools 4 α 2 et 13 recherchés sont obtenus par réduction des cétones 10 avec une très bonne stéréosélectivité (tableau I) liée à l'encombrement de phényle

axial sur la face α comme on l'a noté plus haut. Ceci est en accord avec les réductions des cyclohexanones encombrées (6).



SCHEMA 2

Dans le tableau II, figurent les signaux caractéristiques (RMN^1H 400 MHz) des composés **4** et **13** :

TABLEAU I

10	Nature de l'hydrure	Alcools formés	
		épimère β	épimère α
	H_4AlLi	7 - 13 %	2 - 87 %
	Borohydrure	4 - 17 %	13 - 83 %
	L-sélectride	4 - 10 %	13 - 90 %

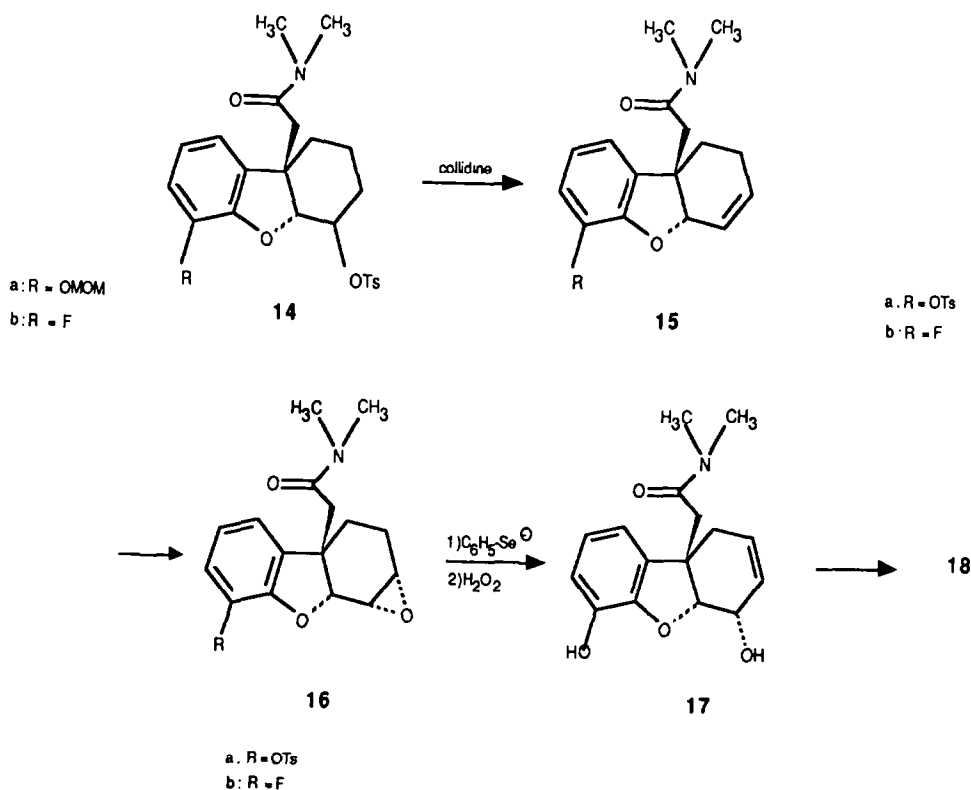
TABLEAU II

H_{4a}	déplacement ppm chimique	Constante de couplage H_4-H_{4a} Hz
<u>4a</u>	4,67	7
<u>13a</u>	4,90	3,5
<u>4b</u>	4,70	7
<u>13b</u>	5,05	3,5

Préparation de l'alcool allylique 18b :

Deux voies ont été suivies :

. Les alcools 4 sont transformés en tosylates 14 qui, par chauffage dans la collidine conduisent aux composés éthyléniques 15. L'emploi de l'acide chloro-3 perbenzoïque permet d'obtenir les époxydes 16 avec un rendement de 90 %. L'action de phénylsélénate suivie d'oxydation selon SHARPLESS (7) fournit l'alcool allylique 17 avec un rendement de 45 %. La réduction de la fonction amide par l'hydrure d'aluminium et de lithium conduit quantitativement aux alcools 18 :

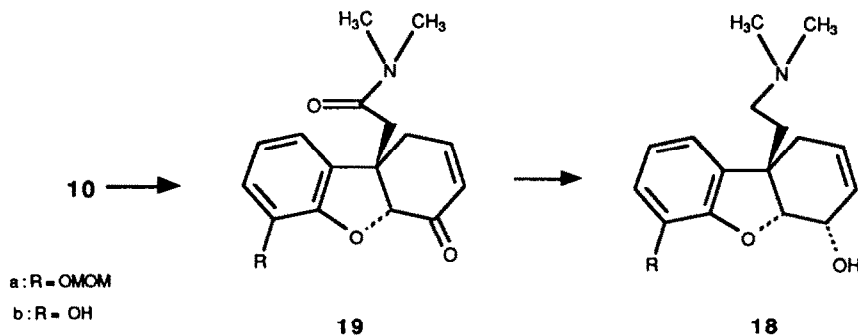


SCHEMA 3

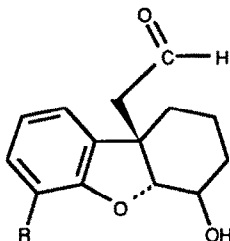
La stéréochimie de l'alcool 17 est déduite de l'examen du spectre de RMN¹H, caractérisé par un doublet à 4,6 ppm ($J=3\text{Hz}$) attribuable au proton 4a. Les protons 4a et 4 sont donc ici en relation axiale/équatoriale ; l'hydroxyle en 4 est par conséquent cis par rapport à l'oxygène du cycle dihydrofurannique et donc d'orientation α .

La stéréochimie de l'époxyde 16 est déduite de la stéréochimie du composé 17 auquel il conduit. Au cours de la réaction d'ouverture de l'oxiranne et de la création de la double liaison, on observe une déprotection du groupement phénolique dans le composé 16a.

La deuxième voie permettant d'obtenir les dérivés 18 pour point de départ la cétone 10 : l'action du chlorure de phénylsélénium et du perhydrol (8) conduit à une cétone α - β éthylénique 19 avec un rendement de 70 %. L'hydrure d'aluminium lithium entraîne la réduction de la fonction amide et de la fonction cétonique, de façon stéréosélective pour fournir le composé 18 :



D'autres aménagements fonctionnels modifiant la chaîne alkylaminée ont été effectués, notamment à partir de l'aldéhyde 20 obtenu par réduction partielle de l'amide 4. Les produits qui en sont issus seront décrits ultérieurement avec les résultats biologiques.



20

La stéréosélectivité de l'époxydation de la double liaison du composé 15 (90 % d'époxyde α 16), tout aussi remarquable que celle obtenue sur les composés de départ (1), appelle des commentaires.

A l'aide de la méthode (9,10) utilisant la notation des angles de torsion les conformations adaptées à une addition cis sur la double liaison sont les conformations 1,2-diplanaires comme I et II (schéma 4). Mais, ici, il peut y avoir lieu de considérer aussi les formes 1,3-diplanaires comme III et IV puisque la jonction cis avec le cycle dihydrofurannique, déjà très aplati par nature, peut les favoriser. Dans ces quatre formes l'orientation de l'attaque (α dans I et II ; β dans III et IV) est toujours anti par rapport à l'encombrement du substituant quasi axial en 1,3 (β dans I et II ; α dans III et IV). Toutes ces conformations seraient donc a priori aussi aptes les unes que les autres à l'époxydation.

C'est peut-être une différence de niveau d'énergie entre les formes qui pourrait expliquer la sélectivité observée. Cette hypothèse qui demande une connaissance des énergies relatives de déformation des quatre formes I, II, III, et IV est en cours d'étude.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR (spectromètre Perkin Elmer 177, pastille de KBr) sont exprimés en cm^{-1} . Les spectres de RMN¹H sont réalisés sur spectromètres Varian T-60 (60 MHz), EM 90 (90 MHz), Bruker WP 200 SY (200 MHz) ou WM 400 (400 MHz) (δ ppm, Hz). Les spectres de RMN¹³C sont établis sur spectromètres Varian CFT 20 (20 MHz) ou Bruker WP 200 SY (50 MHz) (δ 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.

Hydroxy-4 β méthoxyméthylénoxy-6 (méthoxycarbonylméthyl)-9 β hexahydrodibenzofuranne 5.

Une solution de 2 (1 mmole, 322 mg) dans du méthanol (20 ml) est portée à reflux pendant 10 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est filtré sur silice (acétate d'éthyle). On obtient 225 mg de 5 (69 %).

5 : (225 mg ; 69 %) ; $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_6 = 322,36$; RMN¹H 200 MHz : 7,0 à 6,7 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,27 (2d, AB, 2H, OCH₂O) ; 4,6 (d, J=7, H_{4a}) ; 3,6 (s, 3H, OCH₃) ; 3,55 (dd, J₁=7, J₂=10, H₄) ; 3,5 (s, 3H, OCH₃) ; 2,65 (m, 1H éch. D₂O, OH) ; 2,6 (2d, AB, J=15, 2H, CH₂CO) ; 2,1 à 1,1 (m, 6H, 3CH₂). C % = 63,34, Tr = 63,68 ; H % = 6,88, Tr = 7,11.

Hydroxy-4 β méthoxyméthylénoxy-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 4a ; Hydroxy-4 β fluoro-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 4b ; Hydroxy-4 β chloro-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 4c.

Méthode A :

A une solution de 10 mmoles de 6a,c dans du dichlorométhane (50 ml), on ajoute 40 mmoles (5,75 g) de trichloroacétonitrile. Après agitation à température ambiante, on ajoute goutte à goutte 10 mmoles (1 g) de KHCO₃ dissous préalablement dans 40 mmoles (4,5 g) de perhydrol à 30 %. Après 10 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 10 heures. Après refroidissement et addition de pentane (50 ml), le précipité de trichloroacétamide est éliminé par filtration. Le filtrat est successivement lavé par une solution de sulfite de sodium à 5 % (100 ml), par une solution saturée de chlorure de sodium (100 ml) puis par de l'eau (100 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (acétate d'éthyle). On obtient environ 7 mmoles de 4a,c.

Méthode B :

Une solution de 10 mmoles de 1a ou 1c dans du dichlorométhane saturé d'eau (50 ml) est portée à reflux pendant 10 heures. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (acétate d'éthyle). On obtient environ 7 mmoles de 4a ou 4c.
4a : (2,35 g ; 70 %) ; $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{NO}_5 = 335,40$; F°C = 76,5 ; IR = 3400, 1620 ; SM (IR) = 317 (M-18), 230, 87, 72, 45 ; RMN¹H 60 MHz : 7,05 à 6,7 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,26 (2d, AB, 2H, OCH₂O) ; 4,67 (d, J=7, H_{4a}) ; 3,68 (s, 1H éch. D₂O, OH) ; 3,6 (m, 1H, H₄) ; 3,5 (s, 3H, OCH₃) ; 2,88 (s, 3H, NCH₃) ; 2,68 (s, 3H, NCH₃) ; 2,6 (2d, AB, 2H, CH₂CO) ; 2,3 à 1,2 (m, 6H, 3CH₂) ; RMN¹³C 20 MHz : 170,0 (C₁₁) ; 142,3 et 142,1 (C_{5a}, C₆) ; 135,4 (C_{9a}) ; 121,4 (C₈) ; 116,9 et 116,3 (C₇, C₉) ; 95,2 (OCH₂O) ; 93,1 (C_{4a}) ; 71,4 (C₄) ; 56,0 (OCH₃) ; 48,2 (C_{9b}) ; 42,2 (C₁₀) ; 37,1 et 35,1 (C₁₂, C₁₃) ; 29,9 et 28,7 (C₁, C₃) ; 19,1 (C₂). C % = 64,46, Tr = 64,51 ; H % = 7,51, Tr = 7,25 ; N % = 4,17, Tr = 4,11.

4b : (1,97 g ; 67 %) ; $C_{16}H_{20}NFO_3$ = 293,34 ; $F^\circ C$ = 164,7 ; IR = 3340, 1600 ; SM (IE) = 275 (M-18), 189, 87, 72, 45 ; RMN¹H 400 MHz : 6,90 (m, 1H, H₇) ; 6,82 (m, 2H, H₈, H₉) ; 4,70 (d, J=7, H_{4a}) ; 3,66 (ddd, J₁=10, J₂=7, J₃=3, H₄) ; 3,05 (s, 1H éch. D₂O) ; 3,00 (s, 3H, NCH₃) ; 2,73 (s, 3H, NCH₃) ; 2,67 (d, AB, J=16, 1H, CHCO) ; 2,46 (d, AB, J=16, CHCO) ; 2,16 (m, 2H, CH₂) ; 1,76 (m, 2H, CH₂) ; 1,51 (dt, J₁=10, 1H, H_{3ax}) ; 1,21 (m, 1H, H_{3eq}) ; RMN¹³C 20 MHz : 170,0 (C₁₁) ; 148,1 (C₆, J=246) ; 144,7 (C_{5a}, J=10,6) ; 136,6 (C_{9a}, J=1,8) ; 121,0 (C₈, J=5) ; 117,6 (C₉, J=3) ; 115,4 (C₇, J=16,4) ; 94,2 (C_{4a}) ; 70,9 (C₄) ; 48,3 (C_{9b}, J=6,6) ; 41,8 (C₁₀) ; 36,8 et 34,8 (C₁₂, C₁₃) ; 29,6 et 29,1 (C₁, C₃) ; 19,2 (C₂). C % = 65,51, Tr = 65,36 ; H % = 6,87, Tr = 6,78 ; N % = 4,77, Tr = 4,82.

4c : (2,23 g ; 72 %) ; $C_{16}H_{20}NClO_3$ = 309,79 ; $F^\circ C$ = 168,4 ; IR = 3370, 1603 ; SM (IE) = 293 et 291 (M-18), 205, 87, 72, 45 ; RMN¹H 60 MHz : 7,2 à 6,6 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 4,7 (d, J=6,5, H_{4a}) ; 3,6 (m, 1H, H₄) ; 3,1 (s, 1H, éch. D₂O) ; 2,85 (s, 3H, NCH₃) ; 2,65 (s, 3H, NCH₃) ; 2,55 (2d, AB, 2H, CH₂CO) ; 2,3 à 1,2 (m, 6H, 3CH₂) ; RMN¹³C 20 MHz : 169,4 (C₁₁) ; 154,0 (C_{5a}) ; 135,1 (C_{9a}) ; 128,7 (C₇) ; 121,5 et 120,9 (C₈, C₉) ; 115,7 (C₆) ; 93,1 (C_{4a}) ; 70,8 (C₄) ; 48,1 (C_{9b}) ; 41,9 (C₁₀) ; 36,2 et 34,8 (C₁₂, C₁₃) ; 29,6 et 28,2 (C₁, C₃) ; 18,5 (C₂). C % = 62,03, Tr = 61,77 ; H % = 6,51, Tr = 6,66 ; N % = 4,52, Tr = 4,62.

Hydroxy-4β méthoxyméthylénoxy-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9b hexahydrodibenzofuranne **7a** ; Hydroxy-4β fluoro-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9bβ hexahydrodibenzofuranne **7b** ; Hydroxy-4β chloro-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9bβ hexahydrodibenzofurane **7c**.

Une solution de 10 mmoles de **4a-c** dans du THF anhydre est ajoutée goutte à goutte en 20 mn et sous agitation à une suspension de LiAlH₄ (760 mg, 20 mmoles) dans du THF anhydre (20 ml). Après 2 heures d'agitation (contrôle/ccm) à 20°C le milieu est hydrolysé par addition d'acétate d'éthyle (4,5 ml) et d'eau (1,5 ml). Après une heure d'agitation, le milieu est filtré sur célite, le filtrat est séché sur sulfate de magnésium puis concentré sous pression réduite. Le résidu chromatographié sur silice (MeOH) fournit environ 9 mmoles de **7a-c**.

7a : (2,83 g ; 88 %) ; $C_{18}H_{27}NO_4$ = 321,41 ; $F^\circ C$ = 84,8 ; SM (IE) = 321 (M⁺), 303 (M-18), 230, 186, 58, 45 ; IR = 3400 (OH) ; RMN¹H 400 MHz : 7 (d, AB, J=6,5, H₇) ; 6,78 (t, J₁=6,5, J₂=6,5, H₈) ; 6,65 (d, AB, J=6,5, H₉) ; 5,24 (d, AB, J=6,5, 1H, OCH₂O) ; 5,18 (d, AB, J=6,5, 1H, OCH₂O) ; 4,73 (s, 1H éch. D₂O, OH) ; 4,4 (d, J=7, H_{4a}) ; 3,85 (m, J₁=7, J₂=10, J₃=3, H₄) ; 3,5 (s, 3H, OCH₃) ; 2,35 (t, J=6, 2H, CH₂N) ; 2,25 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,0 à 1,1 (m, 8H, 4CH₂) ; RMN¹³C 20 MHz : 147,6 (C₆) ; 142,3 (C_{5a}) ; 136,9 (C_{9a}) ; 121,4 (C₈) ; 116,2 (C₉) ; 115,7 (C₇) ; 95,4 (OCH₂O) ; 91,2 (C_{4a}) ; 68,8 (C₄) ; 56,2 (OCH₃) ; 54,8 (C₁₁) ; 47,1 (C_{9b}) ; 44,8 (C₁₂, C₁₃) ; 35,4 (C₁₀) ; 33,1 (C₁) ; 28,5 (C₃) ; 17,5 (C₂). C % = 67,25, Tr = 67,34 ; H % = 8,47, Tr = 8,49 ; N % = 4,46, Tr = 4,40.

7b : (2,51 g ; 90 %) ; $C_{16}H_{22}NFO_2$ = 279,35 ; $F^\circ C$ = 103,6 ; SM (IE) : 279 (M⁺), 261 (M-18) 73, 58 ; IR = 3400 (OH) ; RMN¹H 60 MHz : 7,0 à 6,6 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,1 (s, 1H éch. D₂O, OH) ; 4,37 (d, J=7, H_{4a}) ; 3,65 (m, H₄) ; 2,25 (t, 2H, CH₂N) ; 2,15 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,0 à 1,1 (m, 8H, 4CH₂) ; RMN¹³C 20 MHz : 148,1 (C₆, J=246) ; 144,7 (C_{5a}, J=9,7) ; 139,0 (C_{9a}, J=2) ; 121,2 (C₈, J=5,6) ; 117,4 (C₉, J=3,1) ; 115,4 (C₇, J=16,8) ; 92,4 (C_{4a}) ; 54,7 (C₁₁) ; 47,6 (C_{9b}) ; 45,1 (C₁₂, C₁₃) ; 36,2 (C₁₀) ; 32,7 (C₁) ; 28,7 (C₃) ; 17,7 (C₂). C % = 68,79, Tr = 68,53 ; H % = 7,94, Tr = 8,12 ; N % = 5,01, Tr = 5,09.

7c : (2,72 g ; 92 %) ; $C_{16}H_{22}NClO_2$ = 295,81 ; $F^\circ C$ = 115,3 ; SM (IE) : 295 (M⁺), 277 (M-18), 73, 58 ; IR = 3400 (OH) ; RMN¹H 60 MHz : 7,2 à 6,6 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,5 (s, 1H éch. D₂O, OH) ; 4,38 (d, J=7, H_{4a}) ; 3,7 (m, H₄) ; 2,30 (t, 2H, CH₂N) ; 2,21 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,0 à 1,1 (m, 8H, 4CH₂) ; RMN¹³C 20 MHz : 154,0 (C_{5a}) ; 134,9 (C_{9a}) ; 127,8 (C₇) ; 120,9 et 120,4 (C₈, C₉) ; 114,7 (C₆) ; 93,1 (C_{4a}) ; 70,2 (C₄) ; 53,5 (C₁₁) ; 50,1 (C_{9b}) ; 43,4 (C₁₂, C₁₃) ; 37,8 (C₁₀) ; 30,5 et 29,1 (C₁, C₃) ; 18,8 (C₂). C % = 64,97, Tr = 65,06 ; H % = 7,50, Tr = 7,52 ; N % = 4,73, Tr = 4,87.

Dihydroxy-4 β ,6 N,N-diméthylaminoéthyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 7d.

Méthode A :

A une solution de 7a (321,4 mg ; 1 mmole) dans du dichlorométhane sec (20 ml) refroidie à -80°C, on ajoute goutte à goutte sous agitation une solution de BBr₃ (300 mg, 1,2 mmole) dans le dichlorométhane (1,2 ml). Le milieu réactionnel est agité pendant 10 heures à température ambiante puis hydrolysé par addition d'eau (1,5 ml) et concentré sous pression réduite. Après chromatographie du résidu sur silice (MeOH), on obtient 257 mg de 7d (90 %) cristallisé avec 1/2 molécule d'eau.

Méthode B :

A une solution d'HCl concentré (0,1 ml) dans du THF (5 ml) et de l'isopropanol (5 ml) on ajoute une solution de 7a (321,4 mg, 1 mmole) dans du THF. Le milieu réactionnel est agité 90 heures à température ambiante puis ramené à pH4 par addition d'une solution de NaOH à 10 %. Après évaporation sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (MeOH). On obtient 310 mg de 7d sous forme de chlorhydrate. Si le milieu est neutralisé à pH8 par une solution de NaHCO₃ à 10 %, on obtient 283,5 mg de 7d (99 %) cristallisé avec 1/2 molécule d'eau.

7d : Méthode A (257 mg ; 90 %) ; Méthode B (283,5 mg ; 99 %) ; C₁₆H₂₃NO₃, 1/2 H₂O = 286,37 ; F°C = 55 ; SM (IE) = 277 (M⁺), 259 (M-18), 73, 58 ; IR = 3380 (OH) ; RMN¹H 60 MHz : 6,8 à 6,4 (m, 5H, 2H éch. D₂O, H₇, H₈, H₉, 2OH) ; 4,16 (d, J=7, H_{4a}) ; 3,5 (m, H₄) ; 2,35 (m, 2H, CH₂N) ; 2,23 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,0 à 1,1 (m, 8H, 4CH₂) ; RMN¹³C 20 MHz (CD₃OD) : 145,2 (C_{5a}) ; 142,2 (C₆) ; 133,8 (C_{9a}) ; 120,6 (C₈) ; 115,3 (C₉) ; 112,6 (C₇) ; 93 (C_{4a}) ; 70,5 (C₄) ; 53,6 (C₁₁) ; 50,2 (C_{9b}) ; 43,3 (C₁₂, C₁₃) ; 38,2 (C₁₀) ; 30,4 et 29,3 (C₁, C₃) ; 18,7 (C₂). C % = 67,11, Tr = 67,21 ; H % = 8,45, Tr = 8,26 ; N % = 4,89, Tr = 5,01.

7d : Méthode B (310 mg ; 99 %) ; C₁₆H₂₃NO₃, HCl = 313,86 ; F°C = 71 ; IR = 3360 (OH) ; C % = 61,23, Tr = 60,90 ; H % = 7,39, Tr = 7,73 ; N % = 4,46, Tr = 4,81.

Oxo-4 hydroxy-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 8d ; Oxo-4 fluoro-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 8b ; Oxo-4 chloro-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 8c.

Méthode A :

A une suspension de CrO₃ (3 mmoles, 300 mg) dans la pyridine (15 ml), on ajoute 1 mmole (295 mg) de 7c. Après 48 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 50 ml d'eau et le milieu est extrait au chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (MeOH). On obtient 59 mg (20 %) de 8c.

Méthode B :

1 mmole de 12b,d est mise en solution dans 10 ml d'H₂SO₄ N/10. Le mélange est agité 48 heures à température ambiante. Après neutralisation à pH7 par NaOH à 10 %, le milieu réactionnel est extrait avec du chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite et chromatographie sur silice (MeOH) on obtient 0,98 mmole de 8d cristallisé avec 0,5 molécule d'eau ou 0,99 mmole de 8b cristallisé avec une molécule d'eau.

8d : (278 mg ; 98 %) ; C₁₆H₂₁NO₃, 1/2 H₂O = 284,35 ; F°C = 191 ; SM (IE) : 275 (M⁺), 247, 203, 73, 58, 45 ; IR = 2500, 1710, 757, 720 ; RMN¹H 200 MHz : 6,85 (m, 2H, H₈, H₉) ; 6,67 (d, J=7, H₇) ; 6,5 (s, 1H éch. D₂O, OH) ; 4,4 (s, H_{4a}) ; 2,4 (m, 2H, CH₂N) ; 2,36 (m, 2H, H₃, H_{3'}) ; 2,25 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2 à 1,3 (m, 6H, 3CH₂) ; RMN¹³C 50 MHz : 210,3 (C₄) ; 146,4 (C_{5a}) ; 141,9 (C₆) ; 131,5 (C_{9a}) ; 122,4 (C₈) ; 116,7 (C₉) ; 112,9 (C₇) ; 91,1 (C_{4a}) ; 54,1 (C₁₁) ; 52,9 (C_{9b}) ; 44,4 (C₁₂, C₁₃) ; 38,0 (C₃) ; 33,2 et 31,9 (C₁, C₁₀) ; 20,3 (C₂). C % = 67,58, Tr = 67,22 ; H % = 7,80, Tr = 7,67 ; N % = 4,92, Tr = 4,84.

8b : (292 mg ; 99 %) ; C₁₆H₂₀NFO₂, H₂O = 295,36 ; SM (IE) = 278 (M⁺), 249, 205, 73, 58, 45 ; IR = 3400, 1725, 778, 731 ; RMN¹H 90 MHz : 7,1 à 6,8 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 4,8 (s, H_{4a}) ; 2,4 (m, 2H, CH₂N) ; 2,35 (m, 8H, N(CH₃)₂, H₃, H_{3'}) ; 2,2 à 1,3 (m, 6H, 3CH₂) ;

RMN¹³C 50 MHz : 206,6 (C₄) ; 147,7 (C₆, J=248,3) ; 146 (C_{5a}, J=10,5) ; 135,7 (C_{9a}, J=2) ; 122,3 (C₈, J=5,3) ; 118,1 (C₉, J=2,2) ; 116,1 (C₇, J=16,8) ; 91,0 (C_{4a}) ; 54,9 (C₁₁) ; 53,5 (C_{9b}) ; 45,4 (C₁₂, C₁₃) ; 37,9 et 37,7 (C₃, C₁₀) ; 33,0 (C₁) ; 20,1 (C₂). C % = 65,07, Tr = 65,32 ; H % = 7,51, Tr = 7,40 ; N % = 4,74, Tr = 4,63.

8c : (59 mg ; 20 %) ; C₁₆H₂₀NC10₂ = 293,8 ; SM (IE) = 294 (M⁺), 277, 243, 73, 59, 44 ; IR = 1728, 765, 732 ; RMN¹H 60 MHz : 7,3 à 6,7 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 4,75 (s, H_{4a}) ; 2,4 à 2,1 (m, 10H, N(CH₃)₂, CH₂N, H₃, H₃) ; 2,1 à 1,3 (m, 6H, 3CH₂). C % = 65,41, Tr = 65,72 ; H % = 6,86, Tr = 6,59 ; N % = 4,77, Tr = 4,81.

Hydroxy-4α-méthoxyméthylénoxy-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9bβ hexahydrodibenzofuranne 9a.

A une suspension de LiAlH₄ (114 mg, 3 mmoles) dans 10 ml de THF anhydre, on ajoute goutte à goutte une solution de 10a (333 mg, 1 mmole) dans du THF anhydre (5 ml). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, l'excès d'hydruure est détruit par addition d'acétate d'éthyle (0,7 ml) et d'eau (0,25 ml). Le milieu réactionnel est agité une heure puis filtré sur célite. Le filtrat est séché sur sulfate de magnésium puis concentré sous pression réduite. Après chromatographie du résidu sur silice (MeOH) on obtient 305 mg (95 %) de 9a.

9a : (305 mg ; 95 %) ; C₁₈H₂₇NO₄ = 321,41 ; RMN¹H 60 MHz : 7,1 à 6,6 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,25 (s, 2H, OCH₂O) ; 4,63 (d, J=3,5, H_{4a}) ; 4,1 (s, 1H éch. D₂O, OH) ; 3,9 (m, H₄) ; 3,5 (s, 3H, OCH₃) ; 2,35 (m, 2H, CH₂N) ; 2,25 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,1 à 1,2 (m, 8H, 4CH₂). C % = 67,27, Tr = 67,46 ; H % = 8,47, Tr = 8,52 ; N % = 4,46, Tr = 4,45.

Dihydroxy-4α,6 N,N-diméthylaminoéthyl-9bβ hexahydrodibenzofuranne 9d.

Une solution de 9a (305 mg ; 0,95 mmole) dans 5 ml de THF, 5 ml d'isopropanol et 0,1 ml d'acide chlorhydrique concentré, est agitée pendant 90 heures à température ambiante. Après neutralisation par la soude à pH7, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur silice. On obtient 271 mg (98 %) de 9d.

9d : (271 mg ; 98 %) ; C₁₆H₂₃NO₃ = 277,31 ; RMN¹H 60 MHz : 7,15 à 6,50 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,3 (m, 2H éch. D₂O, 2OH) ; 4,58 (d, J=3,2, H_{4a}) ; 3,95 (m, H₄) ; 2,35 (m, 2H, CH₂N) ; 2,25 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,1 à 1,2 (m, 8H, 4CH₂). C % = 69,29, Tr = 69,52 ; H % = 8,36, Tr = 8,47 ; N % = 5,05, Tr = 5,03.

Oxo-4 méthoxyméthylénoxy-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9bβ hexahydrodibenzofuranne 10a ; Oxo-4 fluoro-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9bβ hexahydrodibenzofuranne 10b ; Oxo-4 chloro-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9bβ hexahydrodibenzofuranne 10c ; Oxo-4 hydroxy-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9bβ hexahydrodibenzofuranne 10d.

A 10 mmoles de 4a,c en solution dans le dichlorométhane (30 ml) on ajoute 30 mmoles (6,45 g) de chlorochromate de pyridinium. Le milieu réactionnel est agité 5 heures à température ambiante puis décanté. Le résidu est lavé par du dichlorométhane (3 x 50 ml), les phases organiques sont réunies, lavées par une solution de NaHCO₃ à 5 % (100 ml) puis séchées sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur silice (acétate d'éthyle). On obtient environ 9 mmoles de 10a,c. Le composé 10d est obtenu par hydrolyse de 10a (vide supra : préparation de 9d).

10a : (3,04 g ; 91 %) ; C₁₈H₂₃NO₅ = 333,38 ; F°C = 107 ; IR = 1720, 1630 ; SM (IE) = 333 (M⁺), 246, 215, 87, 72, 55, 46 ; RMN¹H 60 MHz : 7,05 à 6,70 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,23 (s, 2H, OCH₂O) ; 5,07 (s, 1H, H_{4a}) ; 3,5 (s, 3H, OCH₃) ; 2,9 (2s, 6H, 2NCH₃) ; 2,75 (2d, AB, 2H, CH₂CO) ; 2,6 à 1,5 (m, 6H, 3CH₂) ; RMN¹³C 20 MHz : 205,9 (C₄) ; 169,7 (C₁₁) ; 148,1 (C₆) ; 141,8 (C_{5a}) ; 133,7 (C_{9a}) ; 122,1 (C₈) ; 117,1 (C₉) ; 115,9 (C₇) ; 95,3 (OCH₂O) ; 90,0 (C_{4a}) ; 56,1 (OCH₃) ; 51,5 (C_{9b}) ; 42,2 (C₁₀) ; 38,1 (C₃) ; 36,9 et 35,1 (C₁₂, C₁₃) ; 31,3 (C₁) ; 20,4 (C₂). C % = 64,85, Tr = 64,61 ; H % = 6,95, Tr = 7,07 ; N % = 4,20, Tr = 4,08.

10b : (2,62 g ; 90 %) ; C₁₆H₁₈NF₃O₃ = 291,32 ; F°C = 132 ; IR = 1721, 1630 ; SM (IE) = 291 (M⁺), 205, 87, 72, 55, 45 ; RMN¹H 60 MHz : 7,05 à 6,70 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,1 (s, 1H,

H_{4a}) ; 2,9 (2s, 6H, $2NCH_3$) ; 2,75 (2d, AB, 2H, CH_2CO) ; 2,6 à 1,5 (m, 6H, $3CH_2$) ; RMN¹³C 20 MHz : 205,2 (C_4) ; 169,5 (C_{11}) ; 147,5 (C_6 , J=246) ; 145,3 (C_{5a} , J=11,7) ; 139,5 (C_{9a} , J=2,6) ; 122,1 (C_8 , J=5,8) ; 117,8 (C_9 , J=3,4) ; 116,1 (C_7 , J=17) ; 90,6 (C_{4a}) ; 51,5 (C_{9b}) ; 42,3 (C_{10}) ; 37,9 (C_3) ; 37,0 et 35,2 (C_{12} , C_{13}) ; 31,7 (C_1) ; 20,3 (C_2). C % = 65,97, Tr = 65,80 ; H % = 6,23, Tr = 6,24 ; N % = 4,81, Tr = 4,81.

10c : (2,77 g ; 90 %) ; $C_{16}H_{18}NOClO_3$ = 307,77 ; F°C = 155 ; IR = 1725, 1628 ; SM (IE) = 307 (M^{+}), 221, 87, 72, 55, 45 ; RMN¹H 200 MHz : 7,25 à 6,75 (m, 3H, H_7 , H_8 , H_9) ; 5,07 (s, 1H, H_{4a}) ; 2,92 (2s, 6H, $2NCH_3$) ; 2,75 (2d, AB, 2H, CH_2CO) ; 2,6 à 1,5 (m, 6H, $3CH_2$) ; RMN¹³C 50 MHz : 204,9 (C_4) ; 169,6 (C_{11}) ; 155,1 (C_{5a}) ; 134,3 (C_{9a}) ; 129,3 (C_7) ; 122,5 et 121,1 (C_8 , C_9) ; 115,8 (C_6) ; 90,2 (C_{4a}) ; 51,9 (C_{9b}) ; 42,4 (C_{10}) ; 37,9 (C_3) ; 37,1 et 35,3 (C_{12} , C_{13}) ; 32,0 (C_1) ; 20,3 (C_2).

10d : (2,75 g ; 95 %) ; $C_{16}H_{19}NO_4$ = 289,33 ; IR = 3060, 1714, 1602, 1583 ; SM (IE) = 289 (M^{+}), 203, 87, 72, 55 ; RMN¹H 60 MHz : 6,9 à 6,7 (m, 3H, H_7 , H_8 , H_9) ; 5,2 (s, 1H, H_{4a}) ; 2,9 (s, 3H, NCH_3) ; 2,8 (s, 3H, NCH_3) ; 2,8 (2d, AB, 2H, CH_2CO) ; 2,6 à 1,5 (m, 6H, $3CH_2$).

Ethylènedioxy-4 hydroxy-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 11d ;
Ethylènedioxy-4 fluoro-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 11b.

A une solution de 10a,b,d (1 mmole) dans 25 ml d'acétonitrile, on ajoute 10 mmoles (0,9 g) d'acide oxalique et 50 mmoles (3,1 g) d'éthylène glycol. Après 48 heures de chauffage à 60°C, le milieu réactionnel est refroidi puis dilué par addition d'eau (40 ml). Après extraction par du dichlorométhane (3 x 100 ml), la phase organique est lavée par de l'eau (100 ml) puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (gradient : chloroforme-acétate d'éthyle). On obtient environ 0,85 mmole de 11b,d.

11d : (267 mg ; 80 %) ; $C_{18}H_{23}NO_5$ = 333,39 ; F°C = 176 ; IR = 3410, 3080, 1610, 1588, 776, 739 ; SM (IE) = 333 (M^{+}), 288, 247, 203, 99, 87, 72, 55, 45 ; RMN¹H 90 MHz : 6,80 à 6,55 (m, 3H, H_7 , H_8 , H_9) ; 5,70 (s, 1H éch. D_2O , OH) ; 4,7 (s, 1H, H_{4a}) ; 3,95 (m, 4H, OCH_2CH_2O) ; 2,85 (s, 3H, NCH_3) ; 2,78 (s, 3H, NCH_3) ; 2,7 (m, 2H, CH_2CO) ; 2,2 à 1,3 (m, 6H, $3CH_2$) ; RMN¹³C 20 MHz : 169,8 (C_{11}) ; 146,5 (C_{5a}) ; 141,3 (C_6) ; 136,1 (C_{9a}) ; 120,7 (C_8) ; 115,6 (C_9) ; 113,0 (C_7) ; 108,0 (C_4) ; 87,0 (C_{4a}) ; 64,9 et 64,4 (OCH_2CH_2O) ; 48,6 (C_{9b}) ; 41,9 (C_{10}) ; 37,2 et 34,9 (C_{12} , C_{13}) ; 31,7 à 30,9 (C_1 , C_3) ; 18,1 (C_2). C % = 64,85, Tr = 64,66 ; H % = 6,95, Tr = 6,82 ; N % = 4,20, Tr = 4,33.

11b : (302 mg ; 90 %) ; $C_{18}H_{22}FNO_4$ = 335,38 ; IR = 1635, 749, 731 ; SM (IE) = 335 (M^{+}), 290, 249, 205, 99, 87, 72, 55, 45 ; RMN¹H 200 MHz : 7,02 à 6,75 (m, 3H, H_7 , H_8 , H_9) ; 4,83 (s, 1H, H_{4a}) ; 4,0 (m, 4H, OCH_2CH_2O) ; 2,9 (s, 3H, NCH_3) ; 2,86 (s, 3H, NCH_3) ; 2,7 (2d, AB, 2H, CH_2CO) ; 2,2 à 1,3 (m, 6H, $3CH_2$) ; RMN¹³C 50 MHz : 169,6 (C_{11}) ; 147,2 (C_6 , J=243,5) ; 145,8 (C_{5a} , J=10,5) ; 138,0 (C_{9a} , J=2,5) ; 120,8 (C_8 , J=5,0) ; 117,6 (C_9 , J=3,0) ; 115,2 (C_7 , J=17,1) ; 108,1 (C_4) ; 89,7 (C_{4a}) ; 65,3 et 64,8 (OCH_2CH_2O) ; 49,0 (C_{9b}) ; 40,6 (C_{10}) ; 37,2 et 35,1 (C_{12} , C_{13}) ; 31,4 et 31,1 (C_1 , C_3) ; 18,3 (C_2). C % = 64,46, Tr = 64,02 ; H % = 6,61, Tr = 6,85 ; N % = 4,17, Tr = 3,97.

Ethylènedioxy-4 hydroxy-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 12d ;
Ethylènedioxy-4 fluoro-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 12b.

A une suspension de $LiAlH_4$ (20 mmoles, 0,76 g) dans du THF anhydre (20 ml), on ajoute goutte à goutte 10 mmoles de 11b,d en solution dans du THF anhydre (10 ml). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, l'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle (4,5 ml) puis d'eau (1,5 ml). Après filtration sur célite, et évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (MeOH). On obtient environ 9 mmoles de 12b,d.

12d : (3,20 g ; 90 %) ; $C_{18}H_{25}NO_4$, HCl = 355,86 ; F°C = 179 ; IR = 3430, 769, 728 ; SM (IE) = 319 (M^{+}), 274, 203, 99, 73, 58, 45 ; RMN¹H 200 MHz : 7,45 (s, 1H éch. D_2O , OH) ; 6,78 (m, 2H, H_8 , H_9) ; 6,58 (d, J=7, 1H, H_7) ; 4,21 (s, 1H, H_{4a}) ; 3,9 (m, 4H, OCH_2CH_2O) ;

2,5 (m, 2H, CH₂N) ; 2,32 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,0 à 1,3 (m, 8H, 4CH₂) ; RMN¹³C 50 MHz : 146,3 (C_{5a}) ; 141,9 (C₆) ; 135,0 (C_{9a}) ; 121,8 (C₈) ; 116,2 (C₉) ; 113,4 (C₇) ; 108,4 (C₄) ; 87,0 (C_{4a}) ; 65,1 et 64,7 (OCH₂CH₂O) ; 54,9 (C₁₁) ; 49,5 (C_{9b}) ; 45,0 (C₁₂, C₁₃) ; 35,1 (C₁₀) ; 33,5 et 29,6 (C₁, C₃) ; 17,9 (C₂). C % = 60,75, Tr = 61,13 ; H % = 7,36, Tr = 7,33 ; N % = 3,93, Tr = 4,25.

12b : (3,05 g ; 95 %) ; C₁₈H₂₄NFO₃ = 321,39 ; RMN¹H 90 MHz : 7,0 à 6,7 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 4,4 (s, 1H, H_{4a}) ; 4,0 (m, 4H, OCH₂CH₂O) ; 2,35 (m, 2H, CH₂N) ; 2,17 (2s, 6H, N(CH₃)₂) ; 2,0 à 1,4 (m, 8H, 4CH₂). C % = 67,27, Tr = 67,42 ; H % = 7,53, Tr = 7,41 ; N % = 4,36, Tr = 4,39.

Hydroxy-4 α-méthoxyméthylénoxy-6 N,N-diméthylcarboxamido-9b β hexahydrodibenzofuranne **13a** ; Hydroxy-4 α-fluoro-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β hexahydrodibenzofuranne **13b**.

Méthode A :

A une solution de 1 mmole de **10a,b** dans du THF anhydre (10 ml) on ajoute goutte à goutte 2,2 ml d'une solution de L-sélectride (1 M) dans du THF anhydre, en maintenant le milieu à 0°C. Après retour à température ambiante, on agite pendant 2 heures puis, on hydrolyse par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium (10 ml). Après extraction par le chloroforme, la phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (acétate d'éthyle). On obtient 0,9 mmole de **13a,b** et 0,1 mmole de **4a,b**.

Méthode B :

A une solution de 1 mmole de **10a,b** dans du méthanol anhydre (10 ml), on ajoute 3 mmoles (113 mg) de NaBH₄. Après une heure d'agitation le milieu est hydrolysé par addition d'une solution saturée de chlorure d'ammonium, puis extrait par le chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (acétate d'éthyle). On obtient 0,83 mmoles de **13a,b** et 0,17 mmole de **4a,b**.

13a : (302 mg ; 90 %) ; C₁₈H₂₅NO₅ = 335,40 ; RMN¹H 400 MHz : 6,87 (d, AB, J=7,5, 1H, H₉) ; 6,77 (dd, J=7,5, 1H, H₇) ; 6,73 (d, J=7,5, 1H, H₇) ; 5,2 (2d, AB, J=6, 2H, OCH₂O) ; 4,9 (d, J=3,5, 1H, H_{4a}) ; 4,2 (m, 1H, H₄) ; 3,45 (s, 3H, OCH₃) ; 2,90 (s, 3H, NCH₃) ; 2,85 (s, 3H, NCH₃) ; 2,65 (2d, AB, J=16, 2H, CH₂CO) ; 2,6 (s, 1H éch. D₂O, OH) ; 2,3 à 1,5 (m, 6H, 3CH₂) ; RMN¹³C 50 MHz : 170,5 (C₁₁) ; 146,1 (C₆) ; 140,8 (C_{5a}) ; 135,2 (C_{9a}) ; 121,6 (C₈) ; 115,9 (C₉) ; 114,2 (C₇) ; 95,7 (OCH₂O) ; 89,8 (C_{4a}) ; 68,0 (C₄) ; 55,6 (OCH₃) ; 49,0 (C_{9b}) ; 42,1 (C₁₀) ; 37,9 et 35,6 (C₁₂, C₁₃) ; 30,1 (C₁) ; 24,7 (C₃) ; 17,8 (C₂). C % = 64,30, Tr = 64,30 ; H % = 7,51, Tr = 7,42 ; N % = 4,17, Tr = 4,23.

13b : (264 mg ; 90 %) ; C₁₆H₂₀NFO₃ = 293,34 ; IR = 3420, 1628, 778, 735 ; RMN¹H 400 MHz : 6,90 (m, 2H, H₈, H₉) ; 6,75 (m, 1H, H₇) ; 5,05 (d, J=3,5, 1H, H_{4a}) ; 4,23 (m, 1H, H₄) ; 2,95 (s, 3H, NCH₃) ; 2,92 (s, 3H, NCH₃) ; 2,75 (2d, AB, J=16, 2H, CH₂CO) ; 2,6 (s, 1H éch. D₂O, OH) ; 2,15 à 1,4 (m, 6H, 3CH₂) ; RMN¹³C 20 MHz : 169,7 (C₁₁) ; 147,3 (C₆, J=246,2) ; 145,3 (C_{5a}, J=9,2) ; 138,1 (C_{9a}, J=2,5) ; 121,0 (C₈, J=5,6) ; 118,0 (C₉, J=3,5) ; 115,4 (C₇, J=6,8) ; 90,5 (C_{4a}) ; 67,5 (C₄) ; 48,3 (C_{9b}, J=1,8) ; 41,1 (C₁₀) ; 37,5 et 35,3 (C₁₂, C₁₃) ; 30,1 (C₁) ; 24,9 (C₃) ; 17,4 (C₂). C % = 65,51, Tr = 65,68 ; H % = 6,87, Tr = 6,69 ; N % = 4,77, Tr = 4,72.

p-Toluènesulfonyloxy-4 β-méthoxyméthylénoxy-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β hexahydrodibenzofuranne **14a** ; p-Toluènesulfonyloxy-4 β-fluoro-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β hexahydrodibenzofuranne **14b**.

A une solution de pyridine (5 ml) et de THF anhydre (10 ml), on ajoute 1 mmole de **4a,b** et 2 mmoles (380 mg) de p-toluènesulfochlorure. Le mélange est agité pendant 48 heures à 40°C. Après addition d'eau (50 ml) on extrait par l'acétate d'éthyle (3 x 100 ml). La phase organique est lavée par de l'eau (100 ml) puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (acétate d'éthyle).

1e). On obtient 0,9 mmole de 14a,b (Rdt : 90 %).

14a : (440 mg ; 90 %) ; $C_{25}H_{31}NO_7S = 489,58$; IR = 1638, 1355, 1171 ; SM (IE) = 490 (M^{+}), 230, 87, 72, 45 ; RMN¹H 60 MHz : 7,83 (d, AB, J=8, 2H) ; 7,33 (d, AB, J=8, 2H) ; 7,0 à 6,7 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,17 (s, 2H, OCH₂O) ; 4,9 (d, J=7, 1H, H_{4a}) ; 4,5 (m, 1H, H₄) ; 3,5 (s, 3H, OCH₃) ; 2,85 (s, 3H, NCH₃) ; 2,65 (s, 3H, NCH₃) ; 2,45 (m, 5H, CH₃, CH₂CO) ; 2,3 à 1,3 (m, 6H, 3CH₂). C % = 61,33, Tr = 62,21 ; H % = 6,38, Tr = 6,48 ; N % = 2,86, Tr = 2,92.

14b : (402 mg ; 90 %) ; $C_{23}H_{26}NPO_5S = 447,52$; RMN¹H 60 MHz : 7,78 (d, AB, J=8, 2H) ; 7,27 (d, AB, J=8, 2H) ; 7,0 à 6,7 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 4,86 (d, J=7, 1H, H_{4a}) ; 4,35 (m, 1H, H₄) ; 2,84 (s, 3H, NCH₃) ; 2,67 (s, 3H, NCH₃) ; 2,45 (m, 5H, CH₃, CH₂CO) ; 2,3 à 1,3 (m, 6H, 3CH₂). C % = 61,73, Tr = 61,52 ; H % = 5,86, Tr = 5,97 ; N % = 3,13, Tr = 3,09.

p.Toluènesulfonyloxy-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9bβ tétrahydro-1,2,4a,9b dibenzofuranne 15a ; fluoro-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9bβ tétrahydro-1,2,4a,9b dibenzofuranne 15b.

A une solution de 1 mmole de 4a,b dans la pyridine (10 ml), on ajoute 3 mmoles (570 mg) de p.toluènesulfochlorure. Le mélange est porté à reflux pendant 48 heures. On évapore la pyridine sous pression réduite, ajoute 10 ml de collidine-2,4,6 et le mélange est à nouveau porté à reflux pendant 4 heures. La collidine est évaporée sous pression réduite en présence de toluène (5 x 20 ml) et le résidu repris par l'eau (10 ml) puis extrait par le chlorure de méthylène (3 x 20 ml). La phase organique est lavée par de l'eau (10 ml), séchée sur sulfate de magnésium, puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur silice (hexane/acétate d'éthyle : 40/60). On obtient 0,95 mmole de 15a,b.

15a : (402 mg ; 94 %) ; $C_{23}H_{25}NO_5S = 427,51$; P°C = 113 ; IR = 1632, 1366, 1165, 800, 748 ; SM (IE) = 427 (M^{+}), 340, 272, 87, 72, 45 ; RMN¹H 200 MHz : 7,7 (d, AB, J=8, 2H) ; 7,3 (d, AB, J=8, 2H) ; 7,0 à 6,82 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,85 (dt, J₁=10, J₂=3,5, 1H, H₃) ; 5,4 (dd, J₁=10, J₂=2, 1H, H₄) ; 5,06 (d, J=2, 1H, H_{4a}) ; 2,85 (s, 3H, NCH₃) ; 2,7 (s, 3H, NCH₃) ; 2,5 (2d, AB, J=15, 2H, CH₂CO) ; 2,4 (s, 3H, CH₃) ; 2,2 à 1,9 (m, 4H, 2CH₂) ; RMN¹³C 20 MHz : 169,4 (C₁₁) ; 150,6 (C₆) ; 144,9 (C_{5a}) ; 135,3 (C_{9a}) ; 133,7, 132,7, 129,3 et 128,3 (Toey1) ; 132,2 (C₄) ; 124,3 (C₃) ; 122,8 et 122,1 (C₈, C₉) ; 120,5 (C₇) ; 85,5 (C_{4a}) ; 46,5 (C_{9b}) ; 40,8 (C₁₀) ; 37,2 et 35,1 (C₁₂, C₁₃) ; 27,6 (C₁) ; 21,4 (C₂) ; 21,4 (CH₃). C % = 64,62, Tr = 64,49 ; H % = 5,89, Tr = 5,93 ; N % = 3,27, Tr = 3,41.

15b : (270 mg ; 95 %) ; $C_{16}H_{18}NPO_2, 1/2 H_2O = 284,33$; IR = 1630, 784, 736 ; SM (IE) = 275 (M^{+}), 260, 188, 87, 72, 45 ; RMN¹H 90 MHz : 7,0 à 6,7 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,93 (dt, J₁=11, J₂=3,5, 1H, H₃) ; 5,70 (dd, J₁=11, J₂=2, 1H, H₄) ; 5,3 (d, J=2, 1H, H_{4a}) ; 2,86 (s, 3H, NCH₃) ; 2,70 (s, 3H, NCH₃) ; 2,6 à 1,9 (m, 6H, 3CH₂) ; RMN¹³C 50 MHz : 169,8 (C₁₁) ; 148,6 (C₆, J=246) ; 145 (C_{5a}, J=10) ; 136,3 (C_{9a}, J=2) ; 132,9 (C₄) ; 124,8 (C₃) ; 120,9 (C₈, J=5,1) ; 119,0 (C₉, J=2,4) ; 115,7 (C₇, J=17,1) ; 86,0 (C_{4a}) ; 47,0 (C_{9b}) ; 41,3 (C₁₀) ; 37,5 et 35,3 (C₁₂, C₁₃) ; 28,2 (C₁) ; 21,9 (C₂). C % = 67,53, Tr = 67,44 ; H % = 6,73, Tr = 6,44 ; N % = 4,92, Tr = 5,24.

Epoxy-3,4α p.toluènesulfonyloxy-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9bβ hexahydrodibenzofuranne 16a ; Epoxy-3,4α fluoro-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9bβ hexahydrodibenzofuranne 16b.

A une solution de 1 mmole de 15a,b dans du chlorure de méthylène anhydre (10 ml), on ajoute goutte à goutte, à une température de 10°C, 3 mmoles (517,7 mg) d'acide m.chloroperbenzoïque préalablement dissous dans du chlorure de méthylène anhydre (5 ml). Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute 10 ml d'une solution à 5 % de Na₂CO₃. La phase organique est décantée, lavée par de l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (gradient : hexane/acétate d'éthyle). On obtient 0,9 mmole de 16a,b.

16a : (421 mg ; 95 %) ; $C_{23}H_{25}NO_6S = 443,51$; $F^{\circ}C = 155$; IR = 1637, 1368, 1231, 1192, 951, 812, 767, 746 ; SM (IE) = 443 (M^{+}), 426, 357, 288, 155, 91, 72, 45 ; RMN¹H 200 MHz : 7,9 (d, AB, J=8, 2H) ; 7,4 (d, AB, J=8, 2H) ; 7,03 à 6,90 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 4,9 (d, J=1, 1H, H_{4a}) ; 2,97 (m, 1H, H₄) ; 2,9 (s, 3H, NCH₃) ; 2,80 (m, 1H, H₃) ; 2,69 (d, AB, J=14, 1H, CHCO) ; 2,60 (s, 3H, NCH₃) ; 2,5 (s, 3H, CH₃) ; 2,3 (d, AB, J=14, 1H, CHCO) ; 2,05 à 1,5 (m, 4H, 2CH₂). C % = 62,29, Tr = 62,13 ; H % = 5,68, Tr = 5,81 ; N % = 3,16, Tr = 3,07.

16b : (268 mg ; 92 %) ; $C_{16}H_{18}NFO_3 = 291,32$; $F^{\circ}C = 144$; IR = 1644, 1250, 935, 812, 781, 736 ; SM (IE) = 291 (M^{+}), 274, 205, 187, 87, 72, 45 ; RMN¹H 200 MHz : 7,0 à 6,8 (m, 3H, H₇, H₈, H₉) ; 5,16 (d, J=1, 1H, H_{4a}) ; 3,2 (m, 1H, H₄) ; 3,1 (m, 1H, H₃) ; 2,91 (s, 3H, NCH₃) ; 2,75 (d, AB, J=14, 1H, CHCO) ; 2,65 (s, 3H, NCH₃) ; 2,48 (d, AB, J=14, 1H, CHCO) ; 2,15 à 1,6 (m, 4H, 2CH₂) ; RMN¹³C 50 MHz : 169,4 (C₁₁) ; 147,0 (C₆, J=246) ; 145,5 (C_{5a}, J=10) ; 138,7 (C_{9a}, J=2) ; 121,6 (C₈, J=5,5) ; 119,3 (C₉, J=2,6) ; 116,3 (C₇, J=16,9) ; 84,2 (C_{4a}) ; 52,0 et 51,3 (C₃, C₄) ; 46,5 (C_{9b}) ; 43,2 (C₁₀) ; 37,5 et 35,5 (C₁₂, C₁₃) ; 21,7 et 20,9 (C₁, C₂). C % = 65,97, Tr = 65,88 ; H % = 6,23, Tr = 6,13 ; N % = 4,81, Tr = 4,86.

Dihydroxy-4 α ,6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β tétrahydro-1,4,4a,9b dibenzofuranne 17.

A une solution de 1,2 mmoles (374,5 mg) de disélénure de diphenyle dans l'éthanol absolu (20 ml), on ajoute 2,4 mmoles (91 mg) de NaBH₄. Après agitation du mélange jusqu'à décoloration complète, on ajoute 1 mmole (443,5 mg) de 16a en solution dans du THF anhydre (10 ml). La réaction est portée à reflux pendant 20 heures. Après refroidissement du milieu à 10°C, on ajoute goutte à goutte 2 ml de perhydrol à 30 %. Le milieu est à nouveau porté à reflux pendant 5 heures puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Après addition d'eau (10 ml) au résidu, on extrait par le chlorure de méthylène (3 x 20 ml). La phase organique est lavée successivement par une solution à 5 % de sulfite de sodium (20 ml) et par de l'eau (20 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et après évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu est chromatographié sur silice (chlorure de méthylène/méthanol : 95/5). On obtient 130 mg (43 %) de 17 cristallisé avec 0,5 molécule d'eau.

17 : (130 mg ; 43 %) ; $C_{16}H_{19}NO_4, 1/2 H_2O = 298,34$; IR = 3430, 3075, 1606, 1587, 780, 740 SM (IE) = 289 (M^{+}), 272, 185, 87, 72, 45 ; RMN¹H 200 MHz : 7,0 (m, 2H éch. D₂O, 2OH) ; 6,83 (m, 2H, H₈, H₉) ; 6,71 (m, 1H, H₇) ; 6,06 (dd, J=10, 1H, H₃) ; 6,0 (dt, J₁=10, J₂=4, 1H, H₂) ; 4,98 (d, J=3,5, 1H, H_{4a}) ; 4,5 (m, 1H, H₄) ; 2,95 (s, 3H, NCH₃) ; 2,91 (d, AB, J=16, 1H, CHCO) ; 2,88 (s, 3H, NCH₃) ; 2,69 (d, AB, J=16, 1H, CHCO) ; 2,33 (d, J=4, 1H, H₁) ; 2,25 (d, J=4, 1H, H₁) ; RMN¹³C 50 MHz : 170,8 (C₁₁) ; 145,6 (C_{5a}) ; 140,8 (C₆) ; 135,6 (C_{9a}) ; 130,2 et 129,1 (C₂, C₃) ; 121,7 (C₈) ; 116,0 (C₉) ; 114,5 (C₇) ; 92,7 (C_{4a}) ; 67,1 (C₄) ; 47,4 (C_{9b}) ; 43,6 (C₁₀) ; 37,5 et 35,8 (C₁₂, C₁₃) ; 33,1 (C₁). C % = 64,41, Tr = 64,36 ; H % = 6,76, Tr = 6,53 ; N % = 4,70, Tr = 4,81.

Oxo-4 méthoxyméthylèneoxy-6 N,N-diméthylcarboxamidométhyl-9b β tétrahydro-1,4,4a,9b dibenzofuranne 19.

A 10 mmoles (3,33 g) de 10a en solution dans l'acétate d'éthyle anhydre (100 ml), on ajoute 12 mmoles (2,3 g) de chlorure de phénylsélénium. Le milieu réactionnel devient rouge et est agité à 25°C jusqu'à décoloration. On ajoute alors 40 ml d'eau puis on sépare la phase organique. A cette phase organique, on ajoute 50 ml de THF puis on ajoute goutte à goutte 0,02 mole de perhydrol à 30 %. Le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure à température ambiante puis est lavé successivement par 100 ml d'une solution à 5 % de sulfite de sodium, 100 ml d'une solution saturée de NaHCO₃ puis par 100 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis le solvant est évaporé sous pression réduite. Le résidu chromatographié sur silice (acétate d'éthyle) permet d'obtenir 2,45 g (70 %) de 19 cristallisé avec une molécule d'eau.

19 : (2,45 g ; 70 %) ; $C_{18}H_{21}NO_5$, $H_2O = 349,38$; IR = 1678, 1638, 778, 733 ; SM (IE) = 331 (M^{+}), 244, 87, 83, 72, 45 ; RMN 1H 90 MHz : 7,0 à 6,7 (m, 3H, H_7 , H_8 , H_9) ; 6,6 (d, J=10, 1H, H_3) ; 6,12 (m, J=10, 1H, H_2) ; 5,2 (2d, AB, 2H, OCH_2O) ; 5,05 (s, 1H, H_{4a}) ; 3,5 (s, 3H, OCH_3) ; 2,9 (s, 3H, NCH_3) ; 2,8 (s, 3H, NCH_3) ; 2,7 à 2,0 (m, 4H, $2CH_2$). C % = 61,88, Tr = 61,66 ; H % = 6,63, Tr = 6,74 ; N % = 4,01, Tr = 3,62.

Hydroxy-4 α méthoxyméthylénoxy-6 N,N-diméthylaminoéthyl-9b β tétrahydro-1,4,4a,9b dibenzofuranne 18a ; Dihydroxy-6,4 α N,N-diméthylaminoéthyl-9b β tétrahydro-1,4,4a,9b dibenzofuranne 18d.

Une solution de 19 (331,4 mg ; 1 mmole) dans du THF anhydre (5 ml) est ajoutée goutte à goutte en 15 minutes à une suspension de $LiAlH_4$ (114 mg, 3 mmoles) dans du THF anhydre (20 ml). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, l'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle (0,7 ml) et d'eau (0,25 ml). Le milieu réactionnel est filtré sur célite, le filtrat est séché sur sulfate de magnésium puis concentré sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (MeOH), on obtient 339 mg (98 %) de 18a cristallisé avec une molécule et demie d'eau.

Le même protocole appliqué à 17 (298 mg, 1 mmole) conduit à 18d (285 mg, 100 %) cristallisé avec une molécule d'eau.

18a : (339 mg ; 98 %) ; $C_{18}H_{25}NO_4$, $3/2 H_2O = 346,42$; RMN 1H 60 MHz : 6,95 à 6,6 (m, 3H, H_7 , H_8 , H_9) ; 5,85 (m, 2H, H_2 , H_3) ; 5,2 (s, 2H, OCH_2O) ; 4,6 (d, J=4, H_{4a}) ; 4,5 (m, 1H + 1H éch. D_2O , H_4 , OH) ; 3,5 (s, 3H, OCH_3) ; 2,4 à 1,6 (m, 12H, $N(CH_3)_2$, $3CH_2$). C % = 62,41, Tr = 62,39 ; H % = 8,14, Tr = 8,03 ; N % = 4,04, Tr = 3,93.

18d : (285 mg ; 100 %) ; $C_{16}H_{21}NO_3$, $H_2O = 285,37$; SM (IE) = 202, 73, 58, 45 ; RMN 1H 400 MHz : 6,71 et 6,53 (2m, 3H, H_7 , H_8 , H_9) ; 5,87 (m, 2H, H_2 , H_3) ; 5,23 (m, 2H éch. D_2O , 2OH) ; 4,42 (d, J=4, H_{4a}) ; 4,28 (m, H_4) ; 2,34 (m, 2H, CH_2-N) ; 2,17 (s, 6H, $N(CH_3)_2$) ; 1,85 (m, 4H, $2CH_2$). C % = 67,34, Tr = 67,48 ; H % = 8,12, Tr = 8,07 ; N % = 4,91, Tr = 4,80.

Hydroxy-4 β méthoxyméthylénoxy-6 formylméthyl-9b β hexahydrodibenzofuranne 20.

A une solution de 2,5 ml de DIBAL-H (1 M dans le toluène) dans du THF anhydre (5 ml), on ajoute goutte à goutte à 0°C, 1 mmole (335 mg) de 4a en solution dans du THF anhydre (3 ml). Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est agité pendant 1 heure puis hydrolysé par addition de méthanol (10 ml) puis d'eau (1 ml). Après filtration sur célite, le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est chromatographié sur silice (chloroforme/acétate d'éthyle : 1/1). On obtient 205 mg de 20 (Rdt : 70 %).

20 : (205 mg ; 70 %) ; $C_{16}H_{20}O_5$ = 292,34 ; IR = 3420, 1720 ; SM (IE) = 292 (M^{+}), ; RMN 1H 60 MHz : 9,57 (t, 1H, CHO) ; 7,0 à 6,7 (m, 3H, H_7 , H_8 , H_9) ; 5,15 (2d, AB, 2H, OCH_2O) ; 4,37 (d, J=7, 1H, H_{4a}) ; 3,6 (m, 2H, H_4 + 1H éch. D_2O , OH) ; 3,43 (s, 3H, OCH_3) ; 2,6 (m, 2H, CH_2CO) ; 2,2 à 1,1 (m, 6H, $3CH_2$) ; RMN ^{13}C 20 MHz : 200,8 (C_{11}) ; 147,1 (C_6) ; 142,7 (C_{5a}) ; 134,2 (C_{9a}) ; 122,1 (C_8) ; 117,3 (C_9) ; 116,1 (C_7) ; 95,4 (OCH_2O) ; 93,7 (C_{4a}) ; 71,1 (C_4) ; 56,2 (OCH_3) ; 53,9 (C_{10}) ; 47,8 (C_{9b}) ; 31,2 et 29,5 (C_1 , C_3) ; 19,4 (C_2). C % = 65,74, Tr = 65,52 ; H % = 6,90, Tr = 6,74.

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. S. LABIDALLE, ZHANG YONG MIN, A. REYNET, J. VIERFOND, M. MIOCQUE, R. BUCOURT, C. THAL, *Tetrahedron*. Soumis pour publication.
2. Le spectre de diffraction aux rayons X a été réalisé par A. CHIARONI et C. RICHE dans le service de cristallographie dirigé par Mme G. PASCARD, ICSN, Gif sur Yvette.
3. W.H. KRUIZINGA, B. STRIJTVEEN, R.M. KELLOG, *J. Org. Chem.*, 46, 4321, 1981.
4. J.C. BABCOCK, L.F. FIESER, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 5472, 1952.
5. O. MITSUNOBU, *Synthesis*, 1, 1981.
6. H.C. BROWN, S. KRISHNAMURTHY, *J. Am. Chem. Soc.*, 94, 7159, 1972.
7. K.B. SHARPLESS, R.F. LAUER, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 2697, 1973.
8. K.B. SHARPLESS, R.F. LAUER, A.Y. TERANISCHI, *J. Am. Chem. Soc.*, 95, 6137, 1973.
9. E. TOROMANOFF, R. BUCOURT, *Tetrahedron Lett.*, 39, 3523, 1976.
10. E. TOROMANOFF, *Tetrahedron*, 35, 893, 1979.