

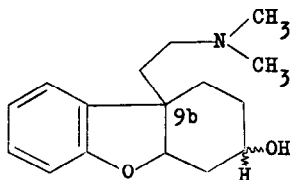
SYNTHÈSE DE TETRAHYDRODIBENZOFURANNES : CREATION
D'UN CARBONE QUATERNAIRE PAR TRANSPOSITION DE CLAISEN.

par Jean-Michel VIERFOND^a, Annick REYNET^b, Henri MOSKOWITZ^b, Serge LABIDALLE^b,
ZHANG YONG MIN^b, Claude THAL^c et Marcel MIOCQUE^{b*}.

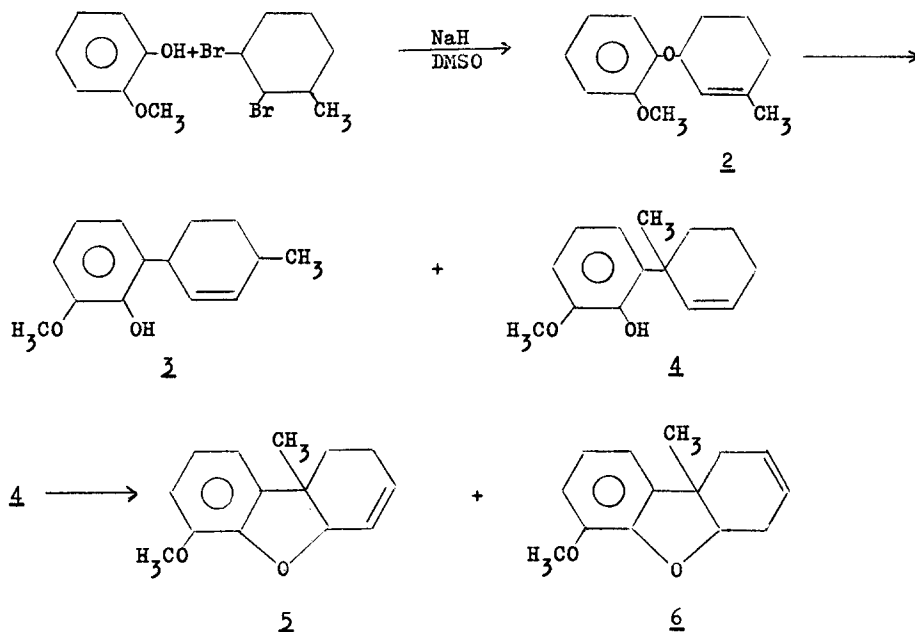
- a) Faculté de Pharmacie, 34 Rue du Jardin des Plantes, 86034 POITIERS, France
b) UA 496, Faculté de Pharmacie, Rue J.B. Clément, 92290 CHATENAY-MALABRY, France
c) Institut de Chimie des Substances Naturelles, 91190 GIF-SUR-YVETTE, France

A new route to tetrahydrodibenzofuranes is described. It is based upon Claisen transposition of an aryloxycyclohexene to *o*-hydroxyphenyl cyclohexene which is, in turn, cyclized by palladium acetate. In the studied example, an overall yield of 45 % is obtained in two steps. The isolation of an unexpected minor isomeric transposed compound sets a problem of mechanism.

Un certain nombre de dérivés du tétrahydrodibenzofuranne constituent des modèles simplifiés de structures morphiniques que nous avons entrepris d'étudier en vue de déterminer des relations structure-activité. Après avoir décrit (1) une synthèse du composé **1**, nous avons cherché à diversifier les voies d'accès à ce type de structure, selon une autre approche basée sur une transposition de Claisen en série aryloxycyclohexène, avec création d'un carbone quaternaire en **9b**.



Cette nouvelle méthode implique l'obtention du composé 4, selon le schéma suivant :



L'éther-oxyde 2 est d'abord préparé par condensation du gaïacol avec le dibromo-2,3 méthyl-1 cyclohexane en présence d'un excès d'hydrure de sodium dans le DMSO ou le DMF (Rdt = 60 %). Cette réaction constitue une extension des travaux de MOUSSERON et WINTERNITZ (2) et de BUSCH et col. (3).

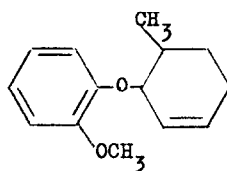
La structure de l'éther-oxyde 2 est en accord avec les données spectrales (4) : on remarque notamment en RMN¹H la présence d'un seul proton oléfinique et d'un signal de méthyle non dédoublé.

Le chauffage du composé 2 en solution dans le DMF conduit à un mélange de deux arylcyclohexènes isomères 3 et 4, séparables par chromatographie, dont les structures sont établies, en particulier en RMN¹H, par le dédoubllement du signal de méthyle dans le spectre du composé 3 et l'absence de proton benzylique dans celui du composé 4. Cette dernière structure est confirmée en RMN¹³C par la présence d'un singulet caractéristique d'un carbone quaternaire à 39,25 ppm (5).

La cyclisation de l'éther-oxyde 4 est réalisée à la température ordinaire, en présence d'acétate de palladium selon HOSOKAWA et col. (6). Le traitement de l'intermédiaire palladié, en fin de cette réaction, conditionne la nature des composés obtenus : l'addition d'eau conduit à un mélange des deux isomères 5 et 6 alors que la soude normale donne exclusivement le composé 5, avec un rendement de 90 % (7).

La transposition de l'éther-oxyde 2, sur laquelle s'appuie l'ensemble du schéma de synthèse, appelle deux remarques :

- Bien que la transposition de Claisen ait été appliquée antérieurement au phénylcyclohexène (8,9), c'est la première fois, à notre connaissance, qu'elle est utilisée pour créer un carbone quaternaire, dans cette série ;
- Si le composé 4 prévu se forme effectivement, il est accompagné de l'isomère 3 dont la présence pourrait être liée à la transposition d'un éther-oxyde 2' ; mais nous ne l'avons jamais mis en évidence lors de la préparation du produit 2 (en RMN¹H, pas de signal de méthyle dédoublé et un seul proton oléfinique).



2'

La formation de l'isomère 3 pourrait s'expliquer par un clivage thermique de l'éther-oxyde 2 en gaïacol et méthyl-1 cyclohexadiène-1,3, suivie d'une recombinaison selon un processus d'addition 1,4. Cette hypothèse est actuellement à l'étude.

Sur le plan pratique, les résultats ont été encore améliorés en effectuant en un seul stade alkylation et transposition. Le chauffage du gaïacol (3 éq) avec le dibromo-2,3 méthylcyclohexane (1 éq) dans le DMF, en présence d'hydrure de sodium (3 éq) pendant 24 h à l'ébullition conduit aux composés 3 et 4 avec des rendements respectifs de 20 % et 50 % par rapport au dérivé dibromé. Cela permet d'accéder au composé 2 avec un rendement global de 45 %, en deux étapes.

Notes et références

- (1) S. LABIDALLE, H. MOSKOWITZ, A. REYNET, J.M. VIERFOND, M. MIOCQUE et C. THAL. C.R. Acad. Sci., série C, 297, 657 (1983).
- (2) M. MOUSSERON et F. WINTERNITZ. Bull. Soc. Chim., 604 (1946).
- (3) N. BUSCH, M. COMBOURIEU et J.C. LAIGLE. Brevet Français, (1980), 2 482 966 (C.A. 96, 142689n).
- (4) Composé 2 : RMN¹H (CDCl₃) : 1,60 à 2,00, m, 6H ; 1,70, s, 3H (CH₃) ; 3,90, s, 3H (-O-CH₃) ; 4,90, m, 1H (-O-CH) ; 5,70, pic large, 1H (vinylique) ; 7,00, m, 4H (Ar)
 RMN¹³C (CDCl₃) : 19,2 ; 28,0 ; 30,0, 3t ; 23,6, q (CH₃) ; 55,7, q (-O-CH₃) ; 73,0, d (O-CH) ; 112,1 ; 116,2 ; 120,6 ; 121,1, 4d (Ar) ; 121,2, d (-CH vinylique) ; 139,8, s (=C-CH₂) ; 147,3, s, et 150,5, s (Ar).

- (5) Composé 3 : RMN¹H (CDCl₃) : 0,95 et 1,05, d, 3H, J = 7Hz (CH₃) ; 1,20-2,30, m, 5H ; 3,90, s, 3H (O-CH₃) ; 4,00, m, 1H (benzylique) ; 5,75, s, 1H (éch. D₂O) (OH) ; 5,80, d, 2H (vinyliques) ; 6,90, m, 3H (Ar).
 RMN¹³C (CDCl₃) : 21,4 ; 29,8, 2t ; 21,7, q (CH₃) ; 30,3 et 35,1, 2d (C benzylique et C-CH₃) ; 55,9, q (-O-CH₃) ; 108,2 ; 119,2 ; 120,4, 3d (Ar) ; 129,5 et 134,4, 2d (vinyliques) ; 132, s (Ar) ; 143,0 et 146,2, 2s (Ar).
- Composé 4 : RMN¹H (CDCl₃) : 1,50, s, 3H (C-CH₃) ; 1,6-1,8, m, 2H ; 1,90-2,20, m, 2H ; 2,30-2,55, m, 2H ; 3,90, s, 3H (-O-CH₃) ; 5,90, s large, 2H (vinyliques) ; 6,10, s, 1H (éch. D₂O) (-OH) ; 6,70-7,00, m, 3H (Ar).
 RMN¹³C (CDCl₃) : 19,5 ; 25,2 ; 34,4, 3t (3-CH₂-) ; 27,2, q (-CH₃) ; 39,25, s (C quaternaire) ; 56,3, q (-O-CH₃) ; 108,6 ; 118,4 ; 121,6, 3d (Ar) ; 126,4 et 136,1, 2d (2C vinyliques) ; 133,9, s (Ar) ; 108,6 ; 118,4 ; 121,6, 3d (Ar) ; 143,8 et 146,9, 2s (Ar).
- (6) T. HOSOKAWA, S. MIYAGI, S.I. MURAHASHI et A. SONODA. J. Org. Chem., 43, 2752 (1978).
- (7) Composé 5 : RMN¹H (CDCl₃) : 1,30, s, 3H (CH₃) ; 1,80, m, 2H, J = 14Hz et J = 4Hz ; 2,10, m, 2H, J = 4Hz ; 3,95, s, 3H (-O-CH₃) ; 4,70, m, 1H (-O-CH) ; 6,05, m, 1H et 6,15, m, 1H, (J = 10Hz et J = 4Hz) ; 6,75-6,85, m, 2H (Ar) ; 6,90, m, 1H (Ar).
 RMN¹³C (CDCl₃) : 21,1 ; 30,6, 2t ; 23,2, q (CH₃) ; 42,2, s (C-CH₃) ; 54,9, q (-O-CH₃) ; 84,9, d (-O-CH) ; 110,4 ; 113,7 ; 120,4, 3d (Ar) ; 123,4 et 131,7, 2d (vinyliques) ; 136 ; 144,1 ; 145,9, 3s (Ar).
- Composé 6 : RMN¹H (CDCl₃) : 1,40, s, 3H (CH₃) ; 2,12, dd, (J = 7Hz) et 2,35, dd, (J = 7Hz), 2H (CH₂) ; 2,45, dd, (J = 17Hz) et 2,70, dd, (J = 17Hz), 2H (CH₂) ; 4,75, m, 1H (O-CH) ; 5,90, s large, 2H (vinyliques) ; 6,75-6,85, m, 2H (Ar) ; 6,90, m, 1H (Ar).
- (8) G. FRATER et H. SCHMID, Helv. Chim. Acta., 50, 255 (1967).
- (9) J. GRIPENBERG et T. HASE, Act. Chem. Scand., 20, 1561 (1966).

Nous remercions Monsieur R. BUCOURT pour les discussions concernant les aspects mécanistiques de ce travail et Madame J. MAHUTEAU pour son aide dans le domaine de la RMN.

(Received in France 18 April 1985)