

SYNTHESE D'ANALOGUES MORPHINIQUES A SQUELETTE TETRAHYDRODIBENZOFURANNIQUE

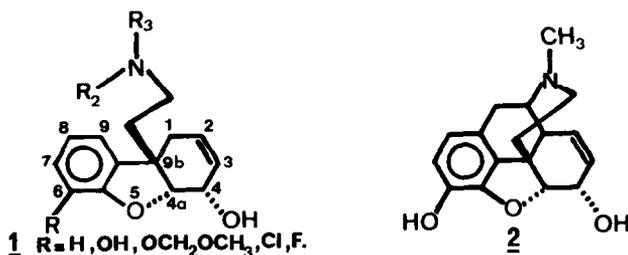
par S. LABIDALE⁺, ZHANG YONG MIN⁺, A. REYNET⁺, C. THAL⁺⁺, M. MOSKOWITZ⁺⁺.

+ Laboratoire de Chimie Organique, associé au CNRS, Faculté de Pharmacie, Rue J.B. Clément, F 92290 CHATENAY-MALABRY.

++ Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, F 91190 GIF SUR YVETTE.

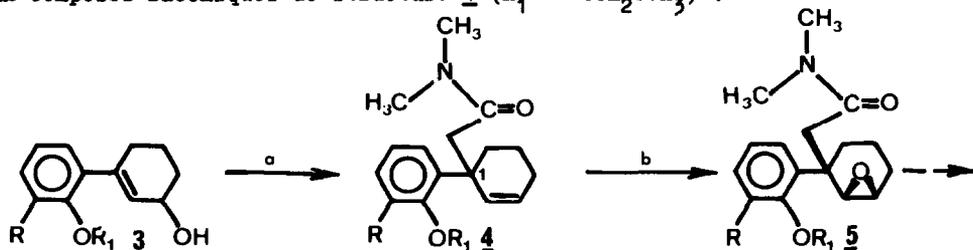
Summary : A highly selective epoxidation of 1-aryl-2-cyclohexene bearing a quaternary carbon, synthesised by Claisen-Eschenmoser reaction, affords morphin-like derivatives possessing the stereochemical relationship of the carbons 4, 4a and 9b of the morphin.

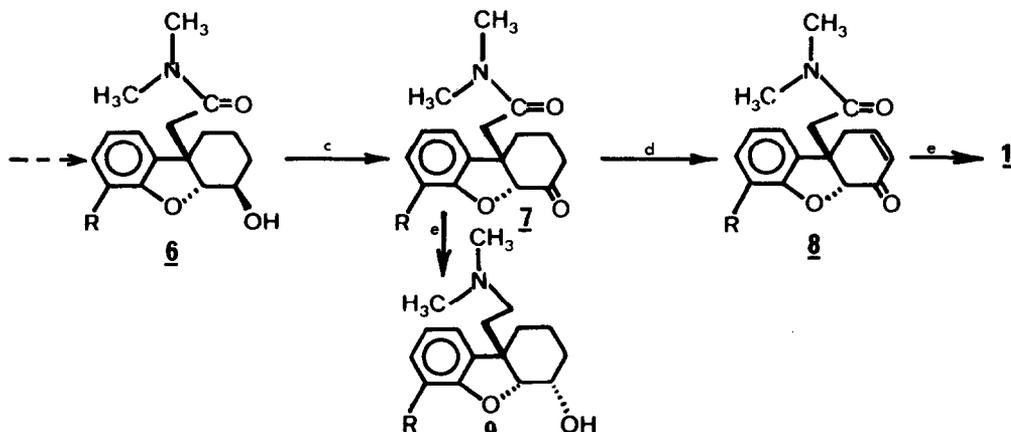
Dans le cadre de synthèses d'analogues morphiniques (1) à activité spécifique, nous décrivons ici la préparation de composés tétrahydrodibenzofuranniques de type 1 dans lesquels la relation stéréochimique relative des deux carbones 4a et 9b est celle présente dans la morphine 2 :



Pour satisfaire rapidement à cette condition, nous avons postulé qu'à partir de l'oléfine 3, l'époxyde 5 pouvait être obtenu d'une manière stéréosélective grâce à l'effet directeur de la chaîne présente sur le carbone 1. L'ouverture de l'époxyde obtenu par le phénol devait conduire à la configuration recherchée dans laquelle la liaison C_{4a}-O est en trans par rapport à la chaîne éthylamine.

Nous décrivons ici la séquence réactionnelle permettant effectivement d'accéder aux composés racémiques de structure 1 (R₁ = -OCH₂OCH₃) :





a = N,N-diméthylcétamide diméthylacétal, xylène, 130°C, (2). - b = CCl_3CN , CH_2Cl_2 , KMCO_3 , H_2O_2 à 30 %, 30°C. - c = Chlorochromate de pyridinium, CH_2Cl_2 , T.A. (4). - d = $\text{C}_6\text{H}_5\text{SeCl}$, $\text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$, H_2O_2 à 30 %, T.A. (5). - e = $\text{AlLiH}_4/\text{THF}$, T.A.

Le bon rendement de l'époxydation et l'impossibilité de mettre en évidence l'époxyde isomère du composé 5 confirment la stéréosélectivité recherchée. L'obtention de 6 est réalisable directement en laissant un temps de réaction plus long, ce qui implique la déprotection assistée et spontanée du phénol. L'isolement de 5 dans ces conditions implique de suivre la réaction pour éviter une trop grande proportion de 6.

La stéréochimie de tous les composés est établie par les données spectrales (6) et confirmée par l'étude du spectre de diffraction aux rayons X de 6 (7).

Nous avons également préparé l'alcool 9, épimère de l'alcool 6 par réduction de la cétone 7 (8).

Cette synthèse nous a permis d'accéder à une série de composés (9) possédant la configuration relative des centres 4, 4a et 9b identique à celle de la morphine, avec un rendement global de 35 % à partir de 5.

Références et notes

- 1) S. LABIDALLE, M. MOSKOWITZ, A. REYNET, J.M. VIERFOND, M. MIOUQUE, C. TUAL, C.R. Acad. Sc., 1983, série II, 297, 657.
- 2) A.E. WICK, D. FELIX, K. STEEN, A. ESCHEMOSER, Helv. Chimica Acta, 1964, 47, 2425.
- 3) L.A. ARIAS, S. ADKINS, C.J. NAGEL, R.D. BACH, J. Org. Chem., 1983, 48, 888.
- 4) E.J. COREY, J.W. SUGGS, Tetrahedron Lett., 1975, 2467.
- 5) K.B. SHARPLESS, R.C. MICHAELSON, J. Am. Chem. Soc., 1973, 95, 6137.
- 6) Tous les composés sont conformes à l'analyse centésimale et aux données spectrographiques d'IR, RMN^1H , RMN^{13}C et spectrographie de masse.
- 7) 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.
- 8) RMN^1H , 400 MHz (CDCl_3 , δ ppm, réf. TMS, JHz).
6 : H_{4a} : 4,4 ($J_{4-4a} = 6$) ; H_4 : m centré à 3,6. F = 107°C
9 : H_{4a} : 4,6 ($J_{4-4a} = 3,5$) ; H_4 : m centré à 3,9. Amorphe
- 9) Cette série nous a permis d'effectuer une étude de corrélation structure-activité dans le domaine analgésique.

(Received in France 20 April 1986)