

CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 DU CEFNO EN SÉRIE  
CYCLOPENTA[C]DIHYDRO-3,4 PYRANNE.

J.P. ALAZARD, A. LEBOFF et C. THAL

Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS  
91190 Gif-sur-Yvette, France

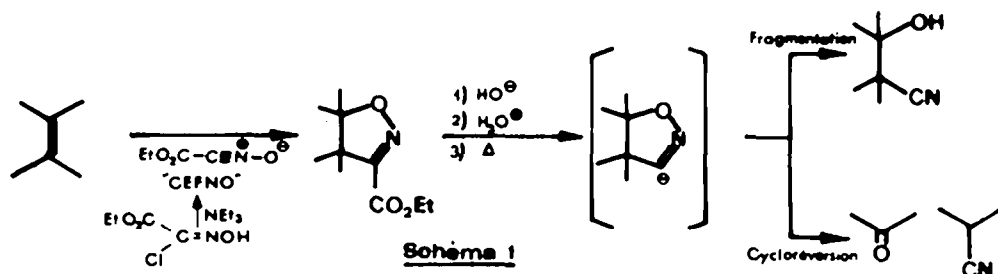
(Received in France 25 November 1985)

**Résumé** - La cycloaddition dipolaire-1,3 du "CEFNO" sur le triène 1 conduit à un mélange constitué des cycloadduits [4+2] normaux (isoxazolines 2) et d'oximes 6. Ces dernières résultent probablement d'une cycloaddition [6+4] plutôt que d'une addition-1,3 sur l'oxyde de nitrile. A partir des isoxazolines, on obtient avec un excellent rendement les  $\beta$  hydroxynitriles cis 11 ce qui permet une fonctionnalisation sélective de la double liaison 6-7 du triène 1.

**Summary** - Triene 1 was observed to undergo both [4+2] and probably [6+4] cycloaddition reactions with CEFNO leading to the isoxazolines 2 and oximes 6 respectively. The isoxazolines 2 are precursors of the  $\beta$  hydroxynitriles 11, products resulting from the selective functionalisation of the 6,7 double bond in triene 1.

Dans le cadre d'un travail ayant pour objectif la synthèse de composés monoterpéniques, iridoïdes et secoiridoïdes,<sup>1</sup> nous avons été amenés à étudier la réactivité du triène hétérocyclique 1<sup>2</sup> vis-à-vis des réactions permettant la fonctionnalisation et/ou la coupure de la liaison 6-7. L'ozonolyse et l'osmylation du triène 1<sup>3</sup> ayant mis en évidence une plus grande réactivité de cette double liaison, nous décrivons maintenant une autre approche *via* une isoxazoline<sup>4</sup> résultant de la cycloaddition dipolaire-1,3 d'un oxyde de nitrile. Les isoxazolines (cycloadduits [4+2]<sup>5</sup>) se sont révélées des intermédiaires très utiles, notamment dans la synthèse de produits naturels et la littérature est abondante dans ce domaine.<sup>6</sup> Pour notre part, nous avons choisi d'utiliser le "CEFNO" (carboéthoxyformonitrile oxidé) préparé *in situ* à partir du chlorure d'acide hydroxamique correspondant<sup>7</sup> (méthode de Huisgen<sup>4</sup>) pour accéder à une carboéthoxyisoxazoline, susceptible de conduire, par fragmentation, à une coupure de la double liaison concernée. Le schéma 1 résume le principe de cette méthode<sup>8a</sup> développée en particulier par Kozikowski et coll.<sup>8b</sup>

\* Ce travail a fait l'objet d'un poster présenté au Symposium ESOC IV, 2-5 Septembre 1985, Aix en Provence, France.



On notera que le triène hétérocyclique 1 s'apparente à un alcoxyfulvène, et que les cycloadditions dipolaires-1,3 d'oxydes de nitrile sur ce type de structure, ne semblent pas avoir fait l'objet d'étude particulière, contrairement aux di-alkyl et diarylfulvènes 2<sup>9a,b</sup> ou au diméthylaminofulvène 3.<sup>9b</sup> La connaissance de la réactivité du triène hétérocyclique 1 en présence du CEFNO présente donc un intérêt particulier.

#### Produits issus de la cycloaddition du CEFNO :

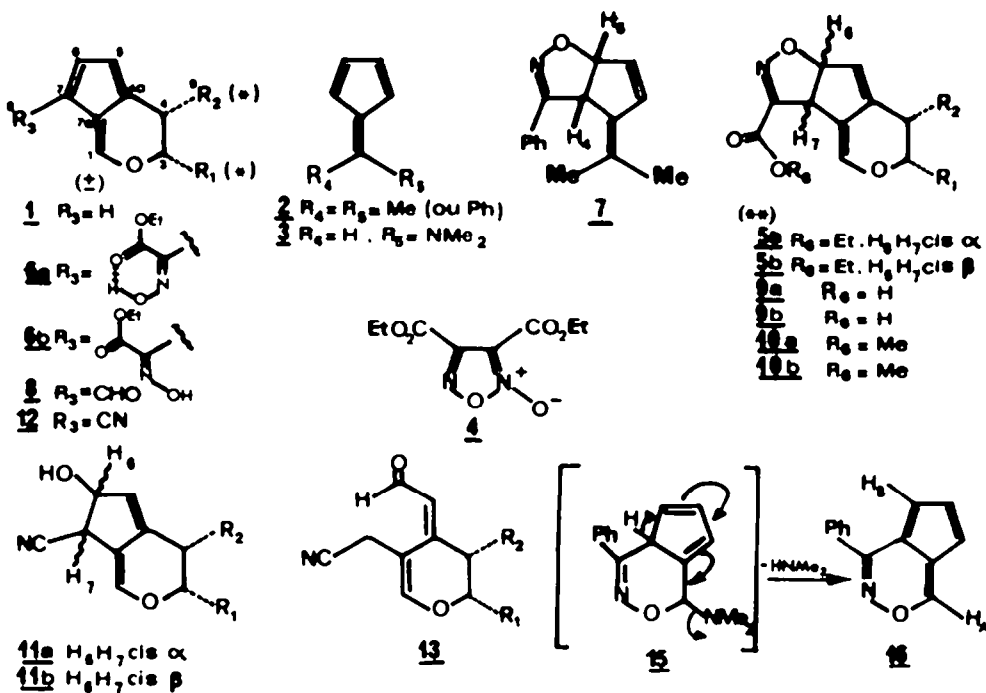
Dans les conditions réactionnelles utilisées (cf. partie expérimentale), on isole par ordre de polarité croissante : le furoxanne 4 connu ; le mélange des isoxazolines diastéréoisomères 5a + 5b (Rdt = 50%) dans un rapport respectif 70/30 (estimé par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz) ; l'oxime 6a minoritaire (Rdt = 6%) ; l'oxime 6b majoritaire (Rdt = 24%) qui se réarrange lentement en oxime 6a.

La comparaison, sur le spectre RMN<sup>1</sup>H des isoxazolines 5, des hydrogènes H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub> et des hydrogènes correspondants H<sub>5</sub> et H<sub>4</sub> du cycloadduit 7,<sup>9b</sup> permet de conclure quant à la structure du régio-isomère observé. La stéréosélectivité (5a/5b = 70/30) étant vraisemblablement contrôlée par l'encombrement des substituants cis en C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>, nous proposons la structure 5a (H<sub>6</sub>H<sub>7</sub> cis α) pour l'isoxazoline majoritaire.

En ce qui concerne les oximes 6, leurs caractéristiques RMN<sup>1</sup>H comparées à celles décrites pour l'aldéhyde triénique 8,<sup>2</sup> permettent de fixer sans ambiguïté le groupe carboéthoxyoxime en position 7. L'équilibre 6b ⇌ 6a observé, traduit un réarrangement oxime E ⇌ oxime Z dont il existe d'autres exemples.<sup>10</sup> L'oxime stable 6a étant également la moins polaire (par suite vraisemblablement de l'existence d'une liaison hydrogène), nous lui attribuons la configuration Z, et par conséquent, la configuration E à l'oxime 6b instable.

#### Ouverture des isoxazolines 5 :

La saponification du groupement ester des isoxazolines 5a + 5b fournit les isoxazolines acides 9a + 9b (caractérisées après méthylation : esters 10a + 10b). Le chauffage des acides 9a + 9b dans le DMF anhydre à 80°C<sup>8a</sup> conduit avec un bon rendement au mélange inséparable des β hydroxynitriles diastéréoisomères 11a + 11b qui, par contact prolongé sur silice, se transforment partiellement en nitrile triénique 12. La proportion relative des β hydroxynitriles 11a et 11b (70/30 estimée par RMN<sup>1</sup>H 400 MHz) est identique à celle observée pour les isoxazolines esters précurseurs 5a + 5b *vide supra*. Cette remarque, jointe au fait que l'on observe une conservation de la constante de couplage entre les hydrogènes H<sub>6</sub> et H<sub>7</sub> (J = 7 Hz) pour les isoxazolines précurseurs 5 et les β hydroxynitriles 11 indique qu'il s'agit des produits cis. Nous pouvons donc postuler dès lors que la décarboxylation-fragmentation des isoxazolines acides 9 s'est effectuée sans épimérisation au niveau du carbone 7, comme déjà observé.<sup>8b</sup> Nous attribuons donc la structure 11a au nitrile alcool cis majoritaire, et par conséquent la structure 11b au nitrile alcool cis



(\*)  $R_1 = Me$ ,  $R_2 = CH(OMe)_2$  cis

(\*\*) La nomenclature choisie permet de maintenir une numérotation unique pour l'ensemble des structures facilitant ainsi la comparaison des données spectrales.

minoritaire.

L'analogie des caractéristiques RMN<sup>1</sup>H du nitrile triénique **12** et de l'aldéhyde triénique **8**<sup>2</sup> permet de fixer sans ambiguïté le groupe nitrile en position 7. L'isolement d'un seul nitrile triénique **12**, par deshydratation sur silice neutre des  $\beta$  hydroxynitriles *cis* diastéréoisomères **11a** et **11b** est une preuve supplémentaire du sens d'addition du dipole (CEFNO) sur la double liaison 6-7.

On doit noter que les conditions réactionnelles utilisées pour la décarboxylation-fragmentation ne font pas apparaître le produit de cycloréversion, à savoir l'aldéhyde-nitrile **13**, susceptible de se former dans ce type de réaction (cf. schéma 1). Les conditions opératoires plus favorables à sa formation (DMF à 130°C - diéthylèneglycol à 150°C)<sup>8a</sup> ont conduit à une décomposition. Néanmoins, la possibilité de réaliser effectivement une telle cycloréversion reste à l'étude dans des conditions réactionnelles particulières.

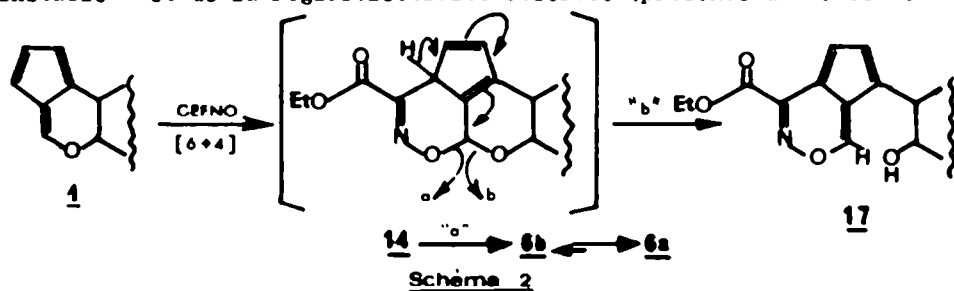
#### Discussion :

Si les isoxazolines **5** constituent les produits normaux d'une cycloaddition [4+2]<sup>5</sup> affectant sélectivement la double liaison  $C_6^{+6} = C_7^{-6}$  ainsi polarisée, l'isolement d'un fort pourcentage d'oximes **6** (30%) appelle quelques commentaires. Nous avons vérifié que ces dernières ne provenaient pas d'une ouverture ultérieure des isoxazolines **5** soit dans le milieu réactionnel, soit au cours des traitements comme parfois observé.<sup>10</sup> Il s'agit donc de produits primaires provenant :

- soit d'une réaction compétitive d'addition-1,3 du triène **1** sur le CEFNO. Une compétition entre une cycloaddition [4 + 2] et une addition-1,3 est observée lors de la réaction d'oxydes de nitrile aromatiques et d'arylacétylènes.<sup>11</sup> Elle est également envisagée, pour expliquer l'existence d'un très faible pourcentage d'oxime ( $\sim 1\%$ ) à côté des cycloadduits [4 + 2] normaux, lors de la

réaction du BNO (Benzonitrile oxide) et du furanne.<sup>12</sup> Cependant, la formation d'oximes n'a jamais été signalée dans le cas de cycloadditions d'oxydes de nitrile sur les fulvènes 2 et l'aminofulvène 3<sup>9</sup>.

soit d'une réaction compétitive de cycloaddition [6+4]<sup>5</sup> conduisant au cycloadduit 14. Dans ce cas, les oximes proviendraient d'une ouverture ultérieure de ce cycloadduit 14 instable, avec formation dans un premier temps de l'oxime E 6b, se réarrangeant ultérieurement en oxime Z 6a stable (voie "a", schéma 2). Un cycloadduit [6+4] analogue 15 est en effet considéré pour rendre compte de la formation du dérivé 16, produit de la réaction du BNO et de l'aminofulvène 2, après perte de HNM<sub>2</sub><sup>9b</sup>. Une ouverture similaire du cycloadduit 14 (voie "b", schéma 2) aurait conduit au dérivé 17, structure exclue sur la base de considérations de RMN<sup>1</sup>H et IR. La formation des oximes 6 via le cycloadduit [6+4] 14 rend mieux compte, à la fois, de la formation dans un premier temps de l'oxime 6b instable<sup>10</sup> et de la régiosélectivité observée (présence d'une seule oxime en



position 7). L'hypothèse d'une compétition entre une cycloaddition [4+2] prépondérante donnant les isoxazolines 5 et une cycloaddition [6+4] secondaire conduisant aux oximes 6 peut donc être retenue. On note qu'une telle compétition n'est pas connue dans le domaine des cycloadditions impliquant les oxydes de nitrile et les fulvènes pour lesquels la réactivité est univoque : en présence de BNO, les dialkyl- ou diarylfulvènes 2 donnent exclusivement les cycloadduits [4+2] de type 7, alors que l'aminofulvène 3 donne exclusivement le cycloadduit [6+4] 15, cette peri-sélectivité étant attribuée à la présence d'un atome d'azote<sup>9b</sup>. En revanche, une telle compétition est bien observée lors de la réaction de la tropone avec la diphenylnitrilimine.<sup>13</sup> Le triène hétérocyclique 1 en présence d'un oxyde de nitrile tel que le CEFNO présenterait donc une réactivité intermédiaire en celle d'un fulvène (cycloaddition [4+2]) et celle d'un aminofulvène (cycloadditions [6+4]).

#### Conclusion :

La cycloaddition dipolaire-1,3 du CEFNO sur le triène hétérocyclique 1 conduit à un mélange de cycloadduits [4+2] normaux (isoxazolines 5) et d'oximes 6. En accord avec les faits expérimentaux, il semble qu'un mécanisme faisant intervenir une cycloaddition [6+4] compétitive puisse être retenu pour rendre compte de la formation des oximes 6. L'obtention prépondérante des isoxazolines 5 permet finalement un accès aisé aux  $\beta$  hydroxynitriles 11, utilisables pour des synthèses ultérieures d'iridoïdes et de secoiridoïdes.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres IR effectués dans CHCl<sub>3</sub> sont exprimés en nombre d'onde (cm<sup>-1</sup>). Les spectres de RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) sont réalisés sur des spectromètres Brucker WP 80 (80 MHz) WP 200 SY (200 MHz) WM 400 (400 MHz). Le TMS est pris comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en  $\delta$  et les constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse sont enregistrés sur spectrographes AEI MS9 et MS50. Les chromatographies rapides sur colonne (Kieselgel 60, Merck Art 9385) sont effectuées selon W.C. Still, M. Kahn et A. Mitra, *J. Org. Chem.*, **43**, 1978, 2923). Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaques prêtes à l'emploi Kieselgel 60 F<sub>254</sub> Merck et révélées par pulvérisation de réactif de Dragendorff et d'acide sulfurique 50%, avant calcination. Les chromatographies sur couche épaisse (CCE) sont effectuées sur plaque de silice Kieselgel G) en couche d'épaisseur moyenne de 1,5 mm.

Préparation du chloroximinoacétate d'éthyle (précurseur du CEFNO) : à partir de l'ester éthylique du chlorhydrate de glycine selon Skinner,<sup>7</sup> procédé modifié par Kozikowski.<sup>8b</sup>

Cycloaddition du CEFNO sur le triène 1 ; Carboéthoxy-3' [6 $\beta$ ,7 $\beta$ -d]-isoxazoline diméthoxyméthyl-4 $\alpha$  méthyl-3 $\alpha$  tétrahydro-3,4,6,7 cyclopenta [c] pyranne 5a et son diastéréoisomère [6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -d] 5b ; Carboéthoxyoximino-7 diméthoxyméthyl-4 méthyl-3 dihydro-3,4 cyclopenta [c] pyranne 6a (oxime Z) ; oxime 6b instable (isomère E).

A une solution de triène 1 886 mg (4,26 mmoles) et de chloroximinoacétate d'éthyle 968 mg (6,39 mmoles) dans l'éther anhydre (100 ml) agitée vigoureusement sous argon à 0°C est lentement additionnée (2h 30) à l'aide d'un pousse-seringue, une solution de triéthylamine anhydre (688 mg = 0,945 ml - 6,8 mmoles) dans 100 ml d'éther anhydre. Le milieu réactionnel est encore agité 30 mn à température ambiante, filtré sur célite, concentré à sec sous vide, puis soumis à une chromatographie rapide sur colonne (éluant : AcOEt-hexane 30%). On isole successivement, par ordre de polarité croissante, le furoxanne 4 : 258 mg ; les isoxazolines diastéréoisomères [5a + 5b] inséparables (688 mg = 50%) ; l'oxime 6a (83 mg - 6%) ; l'oxime 6b (330 mg - 24%).

Isoxazolines esters, 5a (trans) + 5b (cis) : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N = 323 ; SM(IE) : 323(M<sup>+</sup>) ; 292(M-31) ; 246 ; 75. IR (film) : 2830(O-CH<sub>3</sub>) ; 1720(C=O) ; 1660 (diène) ; 1580(C=N-O-). RMN<sup>1</sup>H 400 MHz : 5a 6,67 s<sup>\*</sup> (J1-5 ~ 1), 1H, H<sub>1</sub> ; 5,93 dd (J6-5 = 2 ; J6-7 = 9), 1H, H<sub>6</sub> ; 5,86 dd (J5-6 = 2 ; J5-1 ~ 1), 1H, H<sub>5</sub> ; 4,6 d (J7-6 = 9), 1H, H<sub>7</sub> ; 4,40 d (J9-4 = 9), 1H, H<sub>9</sub> ; 4,37 q (J = 7), 2H, CH<sub>2</sub> de Et ; 4,36 qd (J3-Me = 6,5 ; J3-4 = 2), 1H, H<sub>3</sub> ; 3,35 et 3,31 2s, 6H, acétal ; 3,10 dd (J4-9 = 9 ; J4-3 = 2), 1H, H<sub>4</sub> ; 1,35 t (J = 7), 3H, CH<sub>3</sub> de Et ; 1,12 d (J = 6,5), 3H, CH<sub>3</sub> (70%). 5b : 6,67 s<sup>\*</sup> (J1-5 ~ 1), 1H, H<sub>1</sub> ; 5,91 dd (J6-5 = 2, J6-7 = 9,5), 1H, H<sub>6</sub> ; 5,84 dd (J5-6 = 2 ; J5-1 ~ 1), 1H, H<sub>5</sub> ; 4,6 d (J7-6 = 9,5), 1H, H<sub>7</sub> ; 4,40 d (J4-9 = 9), 1H, H<sub>9</sub> ; 4,38 q (J = 7), 2H, CH<sub>2</sub> de Et ; 4,35 qd (J = 6,5 ; J3-4 = 2,5), 1H, H<sub>3</sub> ; 3,34 et 3,30 2s, 6H (OMe)<sub>2</sub> ; 3,11 dd (J4-10 = 9 ; J4-3 = 2,5), 1H, H<sub>4</sub> ; 1,34 t (JCH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub> = 7), 3H, CH<sub>3</sub> de Et ; 1,15 d (JCH<sub>3</sub>-H<sub>4</sub> = 6,5), 3H, CH<sub>3</sub> (30%).

Oxime 6a (isomère Z) : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N = 323 ; SM(IE) 323 (M<sup>+</sup>) ; 292 (M-31) ; 231 ; 159 ; 75. IR (film) : 3380 large (OH) ; 2850 ; 1740 (O=C-OEt) ; 1635. RMN<sup>1</sup>H 400 MHz : 7,85 s<sup>\*</sup> (J1-5 ~ 1), 1H, H<sub>1</sub> ; 6,42 d (J6-5 = 3), 1H, H<sub>6</sub> ; 6,18 dd (J5-6 = 3 ; J5-1 = 1) ; 1H, H<sub>5</sub> ; 4,62 qd (J3-Me = 8 ; J4-3 = 4), 1H, H<sub>3</sub> ; 4,44 d (J9-4 = 9,5), 1H, H<sub>9</sub> ; 4,4 q (J = 8), 2H, CH<sub>2</sub> de Et ; 3,44 dd (J4-9 = 9,5 ; J4-3 = 4), 1H, H<sub>4</sub> ; 3,36 s et 3,31 s, 6H, acétal ; 1,37 t (J = 8), 3H, CH<sub>3</sub> de Et ; 1,31 d (J = 8), 3H, Me en 3.

Oxime 6b instable (isomère E) : cette fraction homogène à la ccm lors de son isolement présente deux taches (6a + 6b) si l'éluant est effectuée après quelques heures. Le spectre RMN<sup>1</sup>H 80 MHz effectué dès son isolement est principalement constitué de 6b : 7,70 s<sup>\*</sup>, H<sub>1</sub>, (60%) ; 7,85 s<sup>\*</sup>, H<sub>1</sub> de 6a (40%) ; 7,01 d (J6-5 = 3), H<sub>6</sub> ; 6,42 d (J6-5 = 3), H<sub>6</sub> de 6a ; 6,37 m, H<sub>5</sub> ; 6,18 m, H<sub>5</sub> de 6a ; les autres signaux sont superposés. Le même spectre, enregistré après 4 h à 30°C est principalement constitué de 6a avec une petite quantité de 6b (~ 10% - rapport d'intégration des protons H<sub>1</sub>).

Stabilité des isoxazolines-esters 5a + 5b en présence de NEt<sub>3</sub>.

Une solution dans l'éther anhydre (30 ml) du mélange d'isoxazolines-esters [5a + 5b] (110 mg - 0,34 mmole) est additionnée de NEt<sub>3</sub> (0,3 ml - 2 mmoles). Après 48 h d'agitation sous argon, à la température ambiante, concentration sous vide (0,5 mm Hg) puis CCE (éluant = 20% AcOEt dans hexane), on isole 100 mg (91%) du mélange de départ inchangé.

Saponification des isoxazolines esters 5a + 5b : isoxazolines acides 9a + 9b :

421 mg (1,3 mmole) d'isoxazolines [5a + 5b] dans le MeOH (85 ml) sont additionnées d'eau (8,5 ml) et de soude à 50% (1,7 ml). Après 45 mn d'agitation à la température ambiante, concentration sous vide, addition d'une solution aqueuse saturée de NaCl, la masse réactionnelle est acidifiée par H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> N puis extraite par un mélange éther-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 2/1. Après traitements, on isole 326 mg (85%) d'isoxazolines acides [9a + 9b] homogènes en ccm (éluant : MeOH-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 25/100) : C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub>N = 295 ; RMN<sup>1</sup>H 80 MHz : 9,16 s élargi, 1H, H mobile ; 6,66 s<sup>\*</sup>, 1H, H<sub>1</sub> ; 6 s<sup>\*</sup> et 5,83 s<sup>\*</sup>, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub> ; 4,66 à 4,16 massif, 3H, H<sub>3</sub>-H<sub>9</sub> ; 3,41 s<sup>\*</sup>, 6H, acétal ; 3,08 m, 1H, H<sub>4</sub> ; 1,18 d (J = 7), 3H et 1,13 d (J = 7), 3H, 2 Me (9a et 9b).

Méthylation des isoxazolines acides 9a + 9b : Carboéthoxy-3' [6 $\alpha$ ,7 $\alpha$ -d]-isoxazolino diméthoxyméthyl-4 $\alpha$  méthyl-3 $\alpha$  tétrahydro-3,4,6,7 cyclopenta [c] pyranne 10a et son diastéréoisomère [6 $\beta$ ,7 $\beta$ -d] 10b.

74 mg (0,25 mmole) du mélange d'isoxazolines acides [9a + 9b] dans 10 ml d'éther sont additionnées à 0°C d'une solution étherée de CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>. Après 15 mn d'agitation, concentration à sec, une CCE (éluant 30% AcOEt-Hexane) fournit 70mg

(90%) d'isoxazolines esters 10a + 10b inséparables :  $C_{15}H_{19}O_6$   $M = 309$  ; SM(IE) : 309 ( $M^+$ ), 278(M-31) ; 232 ; 75 ; RMN<sup>1</sup>H 80 MHz : 6,53 s, 1H, H<sub>1</sub> ; 6 à 5,66 massif, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub> ; 4,66 à 4,16 massif, 3H, H<sub>3</sub>H<sub>7</sub>H<sub>9</sub> ; 3,81 s, 3H, CH<sub>3</sub>OC=O ; 3,28 s et 3,26 s, 6H, acétal ; 3,23 à 2,9 massif, 1H, H<sub>4</sub> ; 1,13 d (J = 7) ; 3H et 1,10 d (J = 7), 3H, 2 Me (10a et 10b).

Fragmentation des isoxazolines acides 9a + 9b : Cyano-7-diméthoxyméthyl-4-méthyl-3-dihydro-3,4 cyclopenta [c] pyranne 12 ; Hydroxy-6β cyano-7β diméthoxy-méthyl-4α méthyl-3α tétrahydro-3,4,6,7 cyclopenta [c] pyranne 11a et son diastéréoisomère hydroxy-6α cyano-7α 11b :

Une solution des isoxazolines acides 9a + 9b (252 mg - 0,85 mmole) dans 10 ml de DMF anhydre est agitée sous argon à 80°C. Après 1h 30, la masse réactionnelle est concentrée sous vide (0,5 mm de Hg), reprise par un mélange éther-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9/1), lavée par une solution aqueuse saturée de NaCl, puis séchée. On obtient 215 mg de produit brut (~ 100%) homogène à la ccm. Une CCE (éluant : 30% AcOEt-Hexane) permet d'isoler 20 mg (10%) de nitrile triénique 12 (produit jaune se formant sur la plaque) et 171 mg (80%) du mélange inséparable de nitrile-alcools 11a + 11b :

Nitrile triénique 12 :  $C_{13}H_{15}O_4N$   $M = 233$  ; SM(IE) : 233( $M^+$ ), 202, 172, 105, 103 ; IR : 2215 (CN) ; 1640 ; 1300 ; RMN<sup>1</sup>H 200 MHz : 7,66 s, H<sub>1</sub> ; 7,06 d (J<sub>6-5</sub> = 3), H<sub>6</sub> ; 6,33 m (J<sub>5-6</sub> = 3 ; J<sub>5-1</sub> = 1 ; J<sub>5-4</sub> = 1), H<sub>5</sub> ; 4,81 qd (J<sub>3-CH<sub>3</sub></sub> = 7 ; J<sub>3-4</sub> = 5), H<sub>3</sub> ; 4,5 d (J<sub>9-4</sub> = 8), H<sub>9</sub> ; 3,51 dd (J<sub>4-9</sub> = 8 ; J<sub>4-3</sub> = 5), H<sub>4</sub> ; 3,41 s et 3,36 s, 6H, acétal ; 1,38 d (J<sub>CH<sub>3</sub>-3</sub> = 7), CH<sub>3</sub>.

β-Hydroxy-nitriles cis 11a + 11b :  $C_{13}H_{17}O_4N$   $M = 251$  ; SM(IE) : 251 ( $M^+$ ) ; 220 ; 188 ; 158 ; 75 ; 59 ; IR : 3650, 3580, 3460 (large) (OH) ; 2260 (CN) ; 1670 (diène) ; RMN<sup>1</sup>H 400 MHz : pour 11a 6,58 s (J<sub>1-6</sub> ~ 1), H<sub>1</sub> ; 5,78 dd (J<sub>5-6</sub> = 3 ; J<sub>5-1</sub> ~ 1), H<sub>5</sub> ; 5,06 massif (J<sub>6-7</sub> = 7 ; J<sub>6-OH</sub> = 7 ; J<sub>6-5</sub> = 3), H<sub>6</sub> ; 4,40 d (J<sub>9-4</sub> = 8), H<sub>9</sub> ; 4,38 qd (J<sub>3-CH<sub>3</sub></sub> = 7 ; J<sub>3-4</sub> = 5), H<sub>3</sub> ; 4 dd (J<sub>7-6</sub> = 7 ; J<sub>7-1</sub> = 1), H<sub>7</sub> ; 3,41 s et 3,38 s, acétal ; 3,13 m (J<sub>4-3</sub> = 5 ; J<sub>4-9</sub> = 8 ; J<sub>4-5</sub> ; J<sub>4-1</sub>), H<sub>4</sub> ; 2,55 d (J<sub>OH-6</sub> = 7), OH ; 1,21 d (J = 7) CH<sub>3</sub> (70%) ; pour 11b : 6,57 s (J<sub>1-5</sub> ~ 1 ; J<sub>1-7</sub> = 1), H<sub>1</sub> ; 5,83 dd (J<sub>5-6</sub> = 3 ; J<sub>5-1</sub> = 1), H<sub>5</sub> ; 5,06 massif (J<sub>6-7</sub> = 7 ; J<sub>6-OH</sub> = 9), H<sub>6</sub> ; 4,49 d (J<sub>9-4</sub> = 8), H<sub>9</sub> ; 4,38 qd (J<sub>3-CH<sub>3</sub></sub> = 7 ; J<sub>3-4</sub> = 4,5) H<sub>3</sub> ; 3,91 dd (J<sub>7-6</sub> = 7 ; J<sub>7-1</sub> = 1), H<sub>7</sub> ; 3,42 s et 3,39 s, acétal ; 2,95 m (J<sub>4-9</sub> = 8 ; J<sub>4-3</sub> = 4,5), H<sub>4</sub> ; 2,65 allure d (J<sub>OH-6</sub> = 9), OH ; 1,26 d (J<sub>CH<sub>3</sub>-3</sub> = 7), CH<sub>3</sub> (30%).

Instabilité des β hydroxy-nitriles 11a + 11b sur la silice : 100 mg du mélange de β hydroxy-nitriles 11a + 11b (0,4 mmole) dans le THF anhydre 10 ml sont agités sous argon à la température ambiante pendant 48 h, en présence de Kieselgel 60H (200 mg). Après filtration et concentration, on isole par CCE (éluant : 30% AcOEt-Hexane) 66 mg de nitrile triénique 12 (70%) et 25 mg d'un mélange principalement constitué des β hydroxy-nitriles 11a + 11b (analyse par RMN<sup>1</sup>H).

## BIBLIOGRAPHIE

- O. Sticher et W. Junod-Busch, *Pharm. Acta. Helv.*, **50**, 127 (1975).
- J.-P. Alazard, J.-L. Brayer, A. Tixidre et C. Thal, *Tetrahedron*, **40**, 695 (1984). Caractéristiques RMN<sup>1</sup>H de l'aldéhyde triénique 8 : H<sub>1</sub> s à 8,14 ; H<sub>6</sub> d à 7,13 (J<sub>6-5</sub> = 2,5) ; H<sub>5</sub> qd à 6,31 (J<sub>5-6</sub> = 2,5 ; J<sub>5-1</sub> = 1 ; J<sub>5-4</sub> = 1,5).
- A. Tixidre, J.-P. Alazard et C. Thal, *Tetrahedron Lett.*, 3323 (1983).
- C. Grundmann et R. Grünanger, "The nitrile oxides", Springer Verlag, Berlin, 1971, p. 96 ; R. Huisgen, W. Mack et E. Anneser, *Angew. Chem.*, **73**, 656 (1961).
- Deux classifications des réactions de cycloadditions sont en usage, celle due à R. Huisgen, R. Grashy et J. Sauer dans S. Patai : "The Chemistry of alkenes", Interscience, London, 1964 non utilisée ici ; celle de R.B. Woodward et R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **8**, 781 (1969) utilisée dans cette publication.
- A.P. Kozikowski, *Acc. Chem. Res.*, **17**, 410 (1984) ; V. Jager et R. Schohe, *Tetrahedron*, **40**, 2199 (1984).
- G.S. Skinner, *J. Am. Chem. Soc.*, **46**, 731 (1924).
- J. Kalvoda et H. Kaufmann, *J.C.S. Chem. Comm.*, p. 209 (1976).
- A.P. Kozikowski et M. Adamczyk, *J. Org. Chem.*, **48**, 366 (1983).
- A. Quilico, P. Grünanger et R. Mazzini, *Gazz. chim. Ital.*, **82**, 349 (1952)
- P. Caramella, P. Frattini et P. Grünanger, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3817 (1971). Caractéristiques RMN<sup>1</sup>H pour le cycloadduit [4 + 2] 7 (R = Me) : H<sub>4</sub> d à 4,65 ; H<sub>5</sub> d à 5,82 (J<sub>4-5</sub> = 7,7) ; pour le dérivé 16 : HA d à 8,9 (JA-B = 1,2).
- L. Bruche et G. Zecchi, *J. Org. Chem.*, **48**, 2772 (1983).
- S. Morocchi, A. Ricca, A. Zanarotti, G. Bianchi, R. Gandolfi et P. Grünanger, *Tetrahedron Lett.*, 3329 (1969) ; A. Battaglia, A. Dondoni et A. Mangini, *J. Chem. Soc. (B)*, 554 (1971).
- P. Caramella, G. Cellerino, A. Corsico Coda, A.G. Invernizzi, P. Grünanger, K.N. Houk et F.M. Albini, *J. Org. Chem.*, **41**, 3349 (1976).
- K.N. Houk et C.R. Watts, *Tetrahedron Lett.*, 4025 (1970).