

REACTIONS DE CYCLOBUTENES ELECTROPHILES AVEC
LES ENAMINES. FACTEURS DETERMINANT L'OBTENTION
DE DERIVES BICYCLO[2.2.0]HEXANIQUES

M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, F. BARTH

Unité Associée au CNRS n° 466, Institut de Chimie de l'Université
Louis Pasteur, 1, rue Blaise Pascal 67008 - Strasbourg (France).

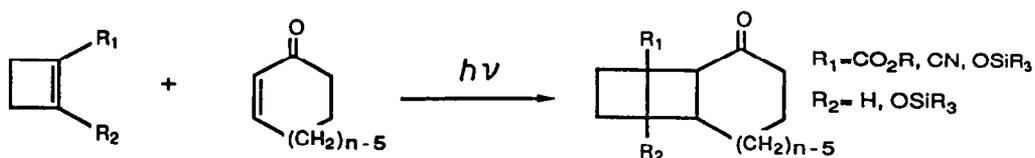
(Received in Belgium 6 November 1987)

ABSTRACT : When reacted with different ketone enamines, in the presence of magnesium bromide, 1-methoxycarbonyl- and 1-cyano-cyclobutene lead to α -cyclobutyl ketones or to amino-bicyclo [2.2.0] hexane adducts. These products are not formed competitively, but apparently result from different reactions. The cyclobutene nitrile undergoes an exclusive cycloaddition reaction with morpholino enamines. All other reagent combinations lead solely to cyclobutyl ketones. Some reactions of the cycloadducts, among them the thermolysis, were investigated.

RESUME : Les cyclobutènes à fonction ester 1 et nitrile 2 réagissent en présence de bromure de magnésium avec différentes énamines de cétones, pour conduire soit à des cétones α -cyclobutylées, soit à des produits de cycloaddition aminobicyclo [2.2.0] hexaniques. Il ne s'agit pas ici de produits formés compétitivement mais de réactions apparemment différentes, les dérivés cétoniques étant seuls formés au départ de l'ester cyclobuténique quelque soit l'énamine employée, alors que la formation de cycloadduits est la règle au départ du nitrile cyclobuténique avec les morpholino énamines. Avec d'autres énamines, le nitrile cyclobuténique conduit à nouveau à des cétones α -cyclobutylées. Quelques propriétés chimiques des cycloadduits, dont la stabilité thermique, sont étudiées.

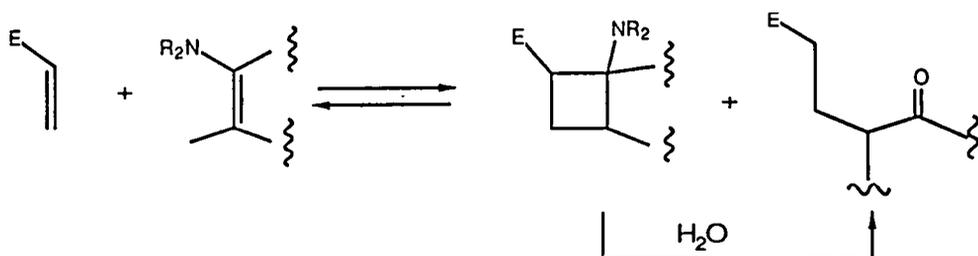
INTRODUCTION :

La synthèse de systèmes polycycliques contenant le motif bicyclo [2.2.0] hexanique a fait l'objet de diverses études. La grande réactivité de ces systèmes très tendus permet en effet d'accéder à des squelettes carbonés de structure originale ou difficiles à obtenir autrement. La méthode la plus généralement utilisée pour accéder à ces dérivés polycycliques dans le but de synthétiser des substances naturelles, est la cycloaddition photochimique d'un cyclobutène sur une cétone α, β -insaturée. Elle a notamment permis la synthèse de diverses lactones sesquiterpéniques comme par exemple les germacranolides (1) ou les eudesmanolides oxygénés (2), ainsi que celle du 10-épijunéol (3).



Nous avons pour notre part cherché à réaliser la synthèse de dérivés bicyclo 2.2.0 hexaniques par addition d'énamines sur des cyclobutènes électrophiles. Brannock et ses collaborateurs avaient en effet montré (4) que l'addition d'une énamine sur une oléfine électrophile pouvait conduire non seulement au produit d'alkylation cétonique, mais aussi au produit cyclobutanique dérivant d'une cycloaddition 2 + 2 formelle.

Dans la plupart des cas, ces derniers subissent cependant une cycloréversion formelle rapide par chauffage ou une ouverture de cycle par hydrolyse conduisant finalement au seul produit d'alkylation (5).



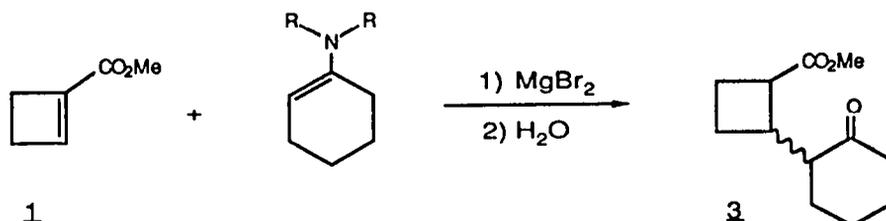
Ce type de réactivité pouvait éventuellement prédominer totalement en série très tendue, compromettant alors l'obtention de dérivés bicyclo 2.2.0 hexaniques au départ d'énamines. Les récents résultats que nous avons obtenus en série bicyclo 2.1.0 pentanique par réaction d'énamines avec des cyclopropènes électrophiles (6), nous ont cependant incité à entreprendre l'étude de telles additions (7) au départ de deux cyclobutènes électrophiles d'accès assez aisé (8) : le méthoxycarbonyl-1 cyclobutène **1** et le cyano-1 cyclobutène **2**.

RESULTATS

REACTIONS DE L'ESTER ET DU NITRILE CYCLOBUTENIQUE AVEC LES ENAMINES

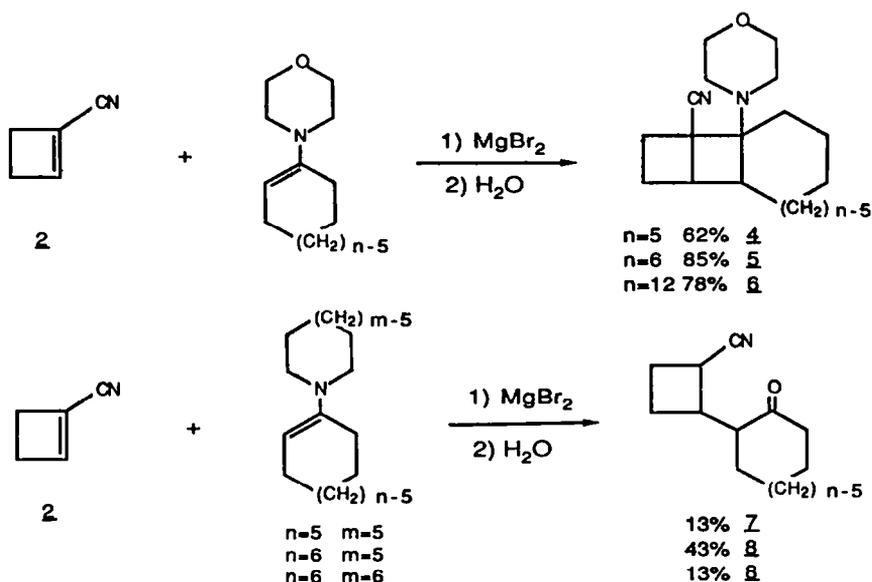
Réactions du méthoxycarbonyl-1 cyclobutène **1** :

Nos premiers essais ont consisté à faire réagir le méthoxycarbonyl-1 cyclobutène **1** avec le morpholino-1 cyclohexène. Après 30 heures de contact à température ambiante dans l'éther, on récupère cependant intégralement les produits de départ. Ficini et Touzin ayant montré que la réactivité d'énamines envers des nitriles α, β -insaturés était augmentée en présence de bromure de magnésium (9), nous avons utilisé ce sel afin d'augmenter la réactivité de notre système. En présence d'un équivalent de bromure de magnésium, le méthoxycarbonyl-1 cyclobutène **1** réagit effectivement avec cette énamine pour conduire cependant à un mélange complexe contenant notamment différents diastéréoisomères de la cétone alkylée **3**. L'utilisation de l'énamine dérivant de la pyrrolidine conduit, elle, de façon plus sélective à cette cétone, isolée avec 47 % de rendement sous la forme de 3 diastéréoisomères (rapport 3/17/80 déterminé par CPG).

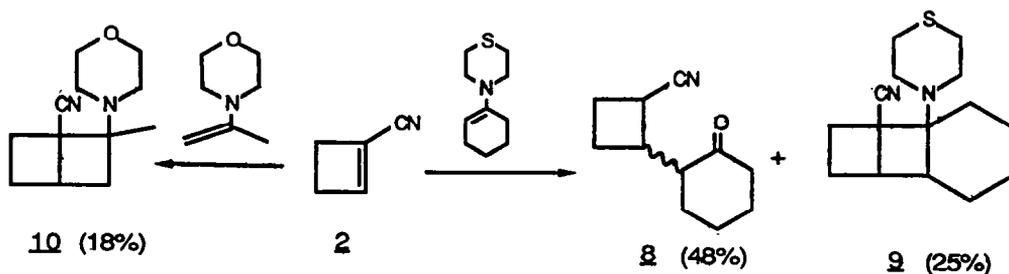


Réactions du cyano-1 cyclobutène **2** :

Tout comme le méthoxycarbonyl-1 cyclobutène **1**, le cyano-1 cyclobutène **2** ne réagit pas avec les énamines de cyclanones dans l'éther à 20° C. L'utilisation au départ du morpholinocyclohexène d'un équivalent de bromure de magnésium conduit par contre exclusivement à la formation du dérivé tricyclique **5**, isolé sous forme cristallisée avec 85 % de rendement. L'utilisation d'acides de Lewis tels que $TiCl_4$ (dans le dichlorométhane -70° C) ou $AlCl_3$ (dans l'éther à 0° C) conduit à des résultats plus décevants : seul le chlorure d'aluminium permet d'obtenir le dérivé tricyclique, toutefois avec un rendement de 15 % seulement. Cette réaction a été étendue à d'autres morpholinoénamines dérivant de cétones cycliques ; dans tous les cas étudiés on obtient de façon univoque et avec de bons rendements les produits de cycloaddition bicyclohexaniques **4-6**. Par contre, en variant la partie aminée de l'énamine on provoque une modification totale de la chemosélectivité. Ainsi l'addition d'énamines dérivées de la pyrrolidine ou de la pipéridine sur le cyano-1 cyclobutène **2** conduit-elle uniquement à la formation des cétones alkylées **7-8**.

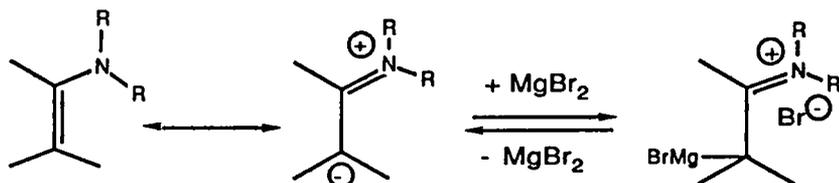


Remarquons que l'énamine, obtenue à partir de la cyclohexanone et de la thiomorpholine conduit aux deux types de produits **8** et **9** alors que le morpholino-2 propène ne conduit à nouveau qu'au dérivé de cycloaddition **10**. Notons cependant que ce dernier n'est isolé qu'avec un rendement de 18 %, une grande partie du cyclobutène **2** n'ayant pas réagi.



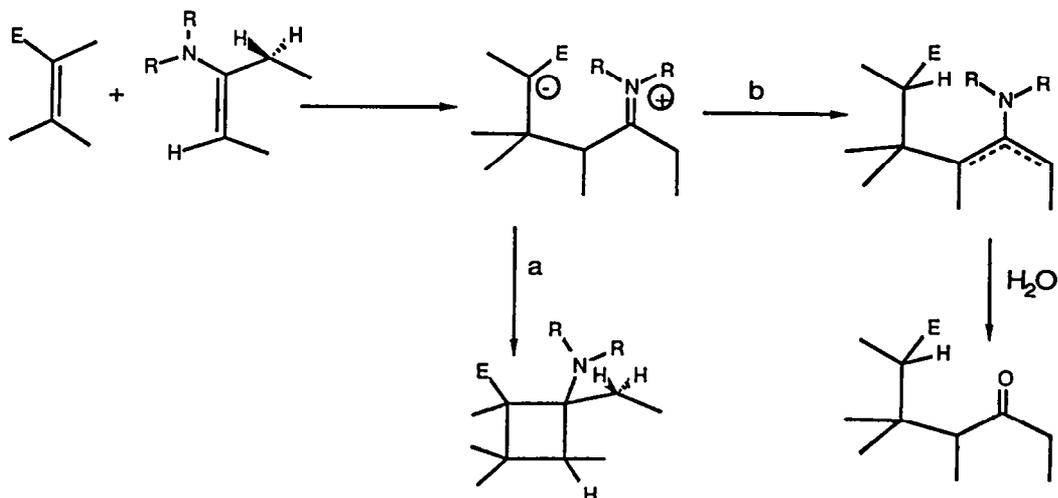
DISCUSSION

On est évidemment tenté d'expliquer l'activation globale observée en utilisant le bromure de magnésium par une catalyse électrophile au niveau du substituant électroattracteur porté par la double liaison cyclobuténiq. Une autre explication peut cependant résider dans une activation de l'énamine elle-même par un équilibre avec un sel d'immonium analogue à celui décrit par H. Weingarten et J.S. Wager avec le tétrachlorure de germanium (10) :



Nous n'avons cependant pas réussi à mettre en évidence par RMN cet équilibre, ce qui implique que si un tel dérivé magnésié d'immonium se forme, il ne saurait être présent en quantité importante.

Au premier stade de la réaction des énamines avec des oléfines électrophiles un intermédiaire nettement polarisé est vraisemblable (4, 11) et c'est effectivement un zwitterion de ce type qui est invoqué (4) pour expliquer la formation des cycloadduits (cyclisation directe, voie a) et surtout la formation, après hydrolyse, des produits cétoniques (prototropie, voie b).



Dans le cas présent le renversement de chemosélectivité constaté en passant de l'ester au nitrile et surtout en modifiant la partie aminée des énamines dans la série nitrile peut être dû à deux facteurs :

- d'une part la différence d'activation électrophile par le bromure de magnésium des fonctions ester et nitrile au niveau cyclobuténiq,
- d'autre part la désactivation partielle du bromure de magnésium en présence de dérivés morpholiniques par complexation.

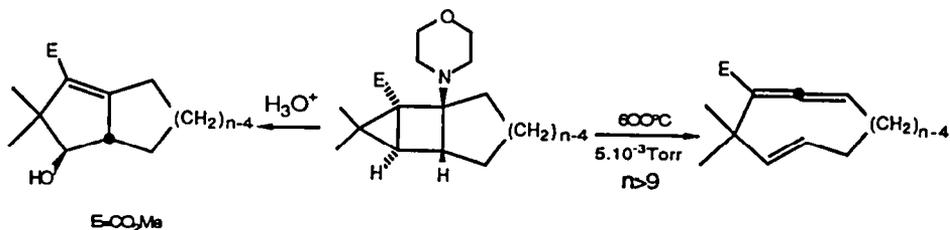
Une activation forte (ester) conduirait alors à la formation des produits cétoniques (intermédiaires nettement polarisés) alors qu'une activation plus faible (nitrile, morpholinoénamines) permettrait la cycloaddition formelle.

Cette hypothèse serait en tout cas confirmée par les résultats obtenus lors de l'utilisation de l'énamine de la thiomorpholine où la formation du produit de cyclisation n'est plus que partielle, en parallèle avec la plus faible aptitude du cation magnésium à se coordonner avec le soufre.

Remarquons que nous n'avons jamais réussi à isoler de dérivés bicyclo[2.2.0]hexaniques à fonction ester (voir plus loin) et que ceux-ci sont peut être très peu stables en comparaison des nitriles.

REACTIVITE DES ADDUITS BICYCLO [2.2.0] HEXANIQUES

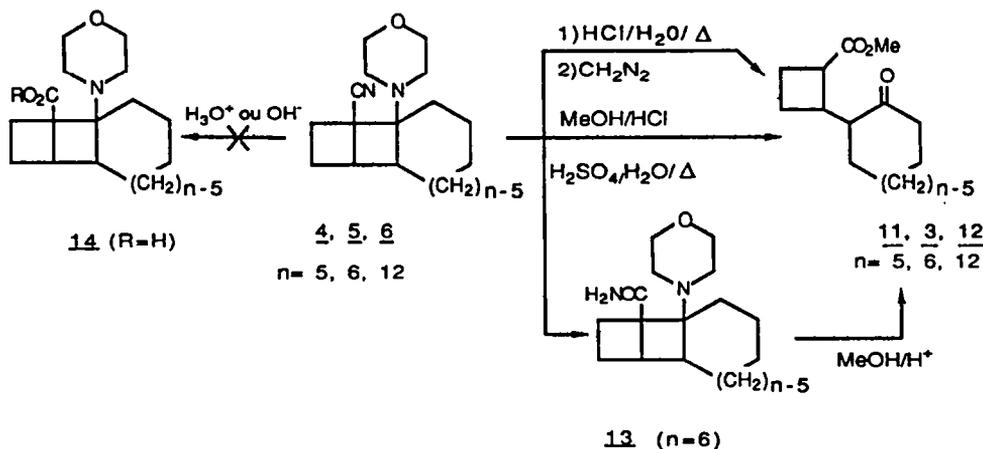
Les adduits aminobicyclo [2.1.0] pentaniques obtenus par réactions des énamines avec certains esters cyclopropéniques conduisent à des alcools cyclopenténiques par traitement aqueux en milieu acide (12). Ils sont par ailleurs étonnamment stables thermiquement, et ce n'est que par thermolyse-éclair qu'ils sont transformés en dérivés alléniques ou acétyléniques selon la taille du cycle de la cétone ayant servi à préparer l'énamine (12) :



Nous avons maintenant cherché à savoir si ces réactions d'éliminations de morpholine accompagnées de transpositions pouvaient encore jouer en série amino bicyclo [2.2.0] hexanique.

a) Traitement acide :

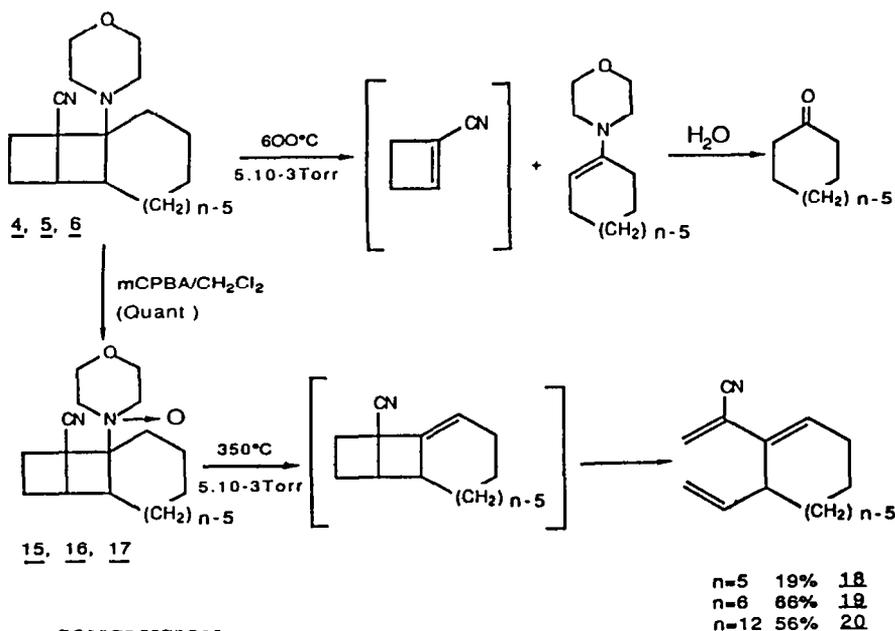
Contrairement aux produits résultants de la cycloaddition d'énamines sur l'acrylonitrile déjà décrits dans la littérature (5), les amino-nitriles tricycliques de type 4, 5 et 6 sont stables et ne subissent aucune transformation par hydrolyse acide (mélange biphasique 10 % H_2SO_4 , dans H_2O - éthylbenzène, à reflux) ou basique (solution aqueuse de KOH à reflux). Par contre, en essayant d'obtenir les esters tricycliques de type 14 ($R = Me$) par transformation forcée des nitriles, on constate, malgré l'utilisation de plusieurs méthodes différentes (13) que la transformation du groupe cyano en groupe méthoxycarbone s'accompagne dans tous les cas de l'ouverture de cycle conduisant aux cétones alkylées de type 3, 11, 12. Cette ouverture de cycle qui s'apparente formellement à une réaction de Rétro-Mannich est donc difficile à promouvoir avec les nitriles mais quasi spontanée avec les esters.



b) Thermolyse :

L'ouverture des systèmes bicyclo 2.2.0 hexaniques par thermolyse conduit généralement à des diènes-1,5 (1,14). Dans notre cas cependant, la thermolyse-éclair des adduits (600°C ; $5 \cdot 10^{-3}$ torr) suivie de traitement à l'eau ne nous a permis d'observer que la formation des cétones correspondant aux énamines de départ et ceci quelque soit la taille du cycle. Ceci correspond probablement à une réaction d'ouverture de cycle du type déjà décrit par Fleming dans le cas des adduits d'énamines avec l'acrylonitrile (5).

Nous avons alors cherché à activer l'élimination en passant aux oxydes d'amines. Après transformation des amines en amines N-oxydes **15**, **16** et **17**, la thermolyse-éclair des adduits correspondants conduit alors effectivement, dès 350°C , aux triènes **18**, **19**, **20** résultants très vraisemblablement d'une élimination de Cope suivie de l'ouverture du système tendu ainsi obtenu.



CONCLUSION

Il apparaît que la formation de systèmes bicyclo 2.2.0 hexaniques par cycloaddition d'énamines sur des cyclobutènes électrophiles est possible, mais qu'elle dépend énormément des facteurs structuraux des réactifs. La présence de bromure de magnésium est nécessaire dans tous les cas pour assurer la réaction et il faut impérativement partir d'un nitrile et d'une morpholinoénamine pour arriver à des bicyclo 2.2.0 hexanes.

Au départ du cyano-1 cyclobutène, l'utilisation de morpholinoénamines permet d'obtenir facilement des systèmes polycycliques parfaitement stables, alors que les énamines dérivées de la pyrrolidine ou de la pipéridine ne conduisent qu'aux produits d'alkylations cétoniques.

Les esters tricycliques correspondants qui n'ont pu être obtenus, ni par cycloaddition sur le méthoxycarbonyl-1 cyclobutène, ni par transformation ultérieure des systèmes tricycliques à fonction nitrile, semblent au contraire peu stables.

REMERCIEMENTS : Nous remercions la Société HOECHST AG (KNAPSACK, République Fédérale d'Allemagne) pour les dons répétés de dicyano-1,2 cyclobutane.

PARTIE EXPERIMENTALE

INDICATIONS GENERALES :

Les spectres infra-rouge effectués en solution dans CCl_4 (sauf indication contraire) ont été mesurés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER IR-467 ; les spectres ultra-violet effectués en solution dans CH_3CN (sauf indication contraire), ont été obtenus avec un spectrophotomètre PERKIN ELMER UV-550 ; les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été mesurés soit à 200 MHz sur un appareil BRUKER WSP 200, soit à 400 MHz sur un appareil BRUKER AM400. Les spectres de résonance magnétique nucléaire du ^{13}C ont été mesurés sur un appareil BRUKER WP 200. La référence interne, est dans tous les cas le tétraméthylsilane (TMS), le solvant, sauf indication contraire, le deutériochloroforme. Les lettres s, d, t, q et m utilisées pour préciser la multiplicité des signaux, désignent respectivement un singulet, un doublet, un triplet, un quartet et un multiplet. Les points de fusion sont pris au microscope à platine chauffante Reichert. Les microanalyses ont été effectuées par le Service de Microanalyse du Département de Chimie de l'ULP de Strasbourg. Les chromatographies en phase gazeuse analytiques (CPG) ont été faites sur un appareil INTERSMAT IG-C 16 avec un débit de gaz vecteur (H_2) de 60 ml/mn. Les contrôles analytiques par chromatographie sur couche mince sont faites sur plaques de gel de silice fluorescente MERCK prêtes à l'emploi. Les séparations par colonne d'adsorbant sont effectuées au moyen de colonnes chemisées, refroidies à l'eau courante pour minimiser les éventuelles décompositions et améliorer les séparations. Elles ont été effectuées par chromatographie liquide sous moyenne pression (silice MERCK Si 60 230-400 mesh ASTM, groupe de pompage CFG Prominent type Duramat).

Pour toutes les réactions faisant intervenir des énamines, les montages sont séchés à la flamme sous courant d'argon. L'éther est distillé sur hydrure de calcium.

Toutes les énamines utilisées ont été préparées par la méthode de Stork (15a) à l'exception du morpholino-2 propène (15b).

Le cyano-1 cyclobutène 2 a été préparé au départ de dicyano-1,2 cyclobutane selon la méthode décrite (8b), en utilisant simplement NaOH en paillettes comme base (taux de conversion 40 %). Le méthoxycarbonyl-1 cyclobutène a été préparé selon (8a) ou grâce à une modification d'une des méthodes décrites par S.R. Wilson (1b).

METHOXYCARBONYL-1 CYCLOBUTENE 1 :

Une suspension de 1,26 g de carbonate de calcium (12,6 mmoles) dans 3,00 g de phénylsulfinyl-1 méthoxycarbonyl-1 cyclobutane (1b) (12,6 mmoles) est chauffée à 160°C sous 120 mmHg dans un appareil de distillation à boules (Kugelrohr Büchi). On obtient ainsi 0,99 g de cyclobutène 1 (70 %) qui est piégé en sortie de four par refroidissement à -78°C et immédiatement utilisé.

ADDITION DES CYCLOBUTENES 1 ET 2 SUR LES ENAMINES EN PRESENCE DE MgBr_2 :

A une suspension de magnésium (1,5 équivalents) dans l'éther anhydre (15 ml pour 30 mmoles) on ajoute la solution étherée de dibromo-1,2 éthane (1,6 équivalents, 15 ml pour 32 mmoles) de façon à entretenir la réaction. 15 minutes après la fin du dégagement d'éthylène on ajoute à 20°C l'énamine (1,05 équivalents) en solution dans l'éther (20 ml pour 21 mmoles) puis, après 5 minutes, la solution étherée de cyclobutène 1 ou 2 (1 équivalent, 40 ml pour 20 mmoles).

Après un temps donné (Tableau) on hydrolyse à l'eau (100 ml pour 20 mmoles de cyclobutène) et, après 2 heures d'agitation, on extrait à l'éther (2 X 20 ml). Les phases étherées sont lavées avec une solution de NaCl saturée et séchées sur MgSO_4 . Après évaporation de l'éther (25°C , 15 mm Hg) le brut obtenu est soumis à une pression réduite (5.10^{-2} mmHg) pour éliminer les traces de cétone formée par hydrolyse de l'énamine en excès, puis chromatographié sur colonne de silice (il s'agit en fait souvent d'une simple filtration ; voir tableau).

CETONE 3 :

Liquide incolore. Mélange de 3 diastéréoisomères analysé par CPG (colonne OV 11, 165°C) ; temps de rétention: 10.1, 11.3 et 12.0 mn ; rapports d'intégration 3/17/80.

IR : $\nu(\text{CO})$: bande large $1710\text{-}1730\text{ cm}^{-1}$.

RMN : $\delta = 1.02\text{-}1.22$ (1H, m) ; $1.55\text{-}2.25$ (9H, m) ; $2.25\text{-}2.40$ (2H, m) ; $2.62\text{-}2.93$ (2H, m) ; $3.30\text{-}3.42$ (1H, m) ; 3.58 (s), 3.66 (s) et 3.70 (s), (groupes OCH_3 intégrant pour 3H en tout).

ADDUIT 5 :

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ cristaux blancs F = $56\text{-}7^\circ\text{C}$, Anal. : % Calc. C 73.13 H 9.00 N 11.37 % Tr. C 73.1 H 9.1 N 11.3 ; IR : $\nu(\text{CN})$: 2220 cm^{-1} ; RMN (400 MHz) : $\delta = 1.26\text{-}1.40$ (2H, m) ; $1.50\text{-}1.77$ (6H, m) ; $2.16\text{-}2.18$ (1H, m) ; $2.25\text{-}2.30$ (1H, m) ; $2.32\text{-}2.36$ (2H, m : N-CH₂) ; 2.45 (1H, s large : C-H) ; $2.51\text{-}2.58$ (2H, m : N-CH₂) ; $2.80\text{-}2.66$ (2H m : C-H) ; $3.12\text{-}3.20$ (1H, m) ; 3.69 (4H, t, J = 4.6 Hz : O-CH₂) ;

RMN ^{13}C : squelette tricyclique : $\delta = 20.19, 21.55, 23.26, 24.58, 25.31, 26.33$ (CH₂) ; $37.43, 43.37$ (CH) ; $37.54, 59.96$ (C)

Groupe morpholino : $\delta = 45.58, 67.33$ (CH₂) ;

$\delta = 122.15$ (CN)

CETONE 8 :

$\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NO}$ cristaux blancs F = $54\text{-}5^\circ\text{C}$, Anal. : % Calc. C 74.50 H 8.53 N 7.90 % Tr. C 74.7 H 8.7 N 7.9 ;

IR : $\nu(\text{CN})$: 2230 cm^{-1} ; $\nu(\text{CO})$: 1710 cm^{-1}

RMN : $\delta = 1.20\text{-}1.43$ (1H, m) ; $1.51\text{-}1.95, 1.95\text{-}2.20, 2.20\text{-}2.50$ (12H, m) ; $2.75\text{-}2.95$ (2H, m)

Cyclobutène	Enamines	Temps de Réaction Brut	Conditions de Chromatographie (Ether-Hexane)	Produits	Rendement
<u>1</u> 0,286 g 2,55 mmoles	pyrrolidino-1 cyclopentène 0,430 ml 2,68 mmoles	40 h 0,532 g	10 g SiO ₂ 4 : 96	<u>3</u> 0,250 g	47 %
<u>2</u> 1,580 g 20 mmoles	morpholino-1 cyclohexène 3,50 ml 21 mmoles	60 h 4,900 g	30 g SiO ₂ 5 : 95	<u>5</u> 4,150 g	85 %
<u>2</u> 2,370 g 30 mmoles	pyrrolidino-1 cyclohexène 5,10 ml 31,5 mmoles	20 h 5,600 g	30 g SiO ₂ 10 : 90	<u>8</u> 2,300 g	43 %
<u>2</u> 0,790 g 10 mmoles	pipéridino-1 cyclohexène 1,68 ml 10,1 mmoles	60 h 1,930 g	30 g SiO ₂ 10 : 90	<u>8</u> 0,230 g	13 %
<u>2</u> 0,600 g 7,59 mmoles	morpholino-1 cyclopentène 1,28 ml 7,96 mmoles	60 h 1,740 g	30 g SiO ₂ 10 : 90	<u>4</u> 1,100 g	62 %
<u>2</u> 0,400 g 5,06 mmoles	pyrrolidino-1 cyclopentène 0,94 ml 5,31 mmoles	40 h 0,370 g	3,5 g SiO ₂ 20 : 80	<u>7</u> 0,106 g	13 %
<u>2</u> 2,000 g 25,3 mmoles	morpholino-1 cyclododécène 6,70 ml 26,5 mmoles	80 h 8,350 g	30 g SiO ₂ 7 : 93	<u>6</u> 6,490 g	78 %
<u>2</u> 1,350 g 16,8 mmoles	morpholino-2 propène 2,25 ml 17,7 mmoles	80 h 2,630 g*	30 g SiO ₂ 4 : 96	<u>10</u> 0,620 g	18 %
<u>2</u> 1,580 g 20 mmoles	thiomorpholino-1 cyclohexène 3,85 ml 21 mmoles	40 h 4,340 g	30 g SiO ₂ 4 : 96	<u>9</u> 2,500 g + <u>8</u> 0,900 g	48 % 25 %

* (contient encore 2)

ADDUIT 4 :

C₁₄H₂₀N₂O cristaux blancs F = 88-9° C, Anal. : % Calc. C 72.38 H 8.68 N 12.06 % Tr. C 72.5 H 8.6 N 12.1; IR : ν (CN) : 2220 cm⁻¹
RMN : δ = 1.56-1.98 (6H, m); 2.24-2.68 (9H, m); 3.08-3.21 (1H, m); 3.73 (4H, t, J = 5 Hz : O-CH₂).

CETONE 7 : (mélange de 2 diastéréoisomères)

C₁₀H₁₈NO liquide incolore, Anal. : % Cal. C 73.59 H 8.03 N 8.58 % Tr. : C 73.7 H 7.9 N 8.4; IR : ν (CN) : 2230 cm⁻¹ ν (CO) : 1740 cm⁻¹.
RMN : δ = 1.56-2.39 (11H, m); 2.72 (2H, m).

ADDUIT 6 :

C₂₁H₃₄N₂O cristaux blancs F = 108-10° C, Anal. : % Calc. C 76.32 H 10.36 N 8.48 % Tr. : C 76.4 H 10.4 N 8.5; IR : ν (CN) : 2220 cm⁻¹
RMN (C₆D₆) : δ = 0.78-1.60 (19H, m); 1.87-2.40 (10H, m); 2.93 (1H, dt, J = 8 et 11 Hz); 3.45 (4H, t large)

ADDUIT 10 :

C₁₂H₁₈N₂O liquide incolore, Anal. : % Calc. C 69.87 H 8.79 N 13.58 % Tr. : C 70.0 H 8.9 N 13.5; IR : ν (CN) : 2220 cm⁻¹
RMN : δ = 1.25 (3H, s, CH₃); 1.80-2.48 (8H, m); 2.58-2.90 (2H, m); 3.20 (1H, dt, J = 8.5 et 12 Hz); 3.73 (4H, t, J = 5 Hz)

ADDUIT 9 :

$C_{15}H_{22}N_2S$ cristaux blancs $F = 112^\circ C$, Anal. : % Calc. : C 68.66 H 8.45 N 10.68 % Tr. : C 68.7 H 8.5 N 10.7 ; IR : ν (CN) : 2220 cm^{-1}
 RMN : $\delta = 1.22-1.80$ (9H, m) ; $2.00-2.40$ (3H, m) ; $2.50-2.85$ (9H, m) ; $3.00-3.18$ (1H, m)
 RMN ^{13}C : squelette tricyclique : $\delta = 20.17, 21.37, 23.22, 25.02, 25.44, 26.32$ (CH₂) ; $37.22, 43.54$ (CH) ; $37.68, 61.15$ (C).
 Groupe thiomorpholine : $\delta = 28.44, 47.63$ (CH₂) ;
 $\delta = 122.28$ (CN).

SOLVOLYSE DES ADDUITS 5, 6, 10 :**Méthode A :**

Une suspension d'adduit (6 ou 10) dans l'acide chlorhydrique à 37 % (20 ml pour 1,5 mmoles) est chauffée à reflux pendant 16 heures. Après refroidissement et dilution à l'eau (100 ml pour 1,5 mmoles) on extrait directement à l'éther (3 X 30 ml). Après lavage par une solution saturée de NaCl, séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants (25° C - 15 mm Hg), le brut obtenu est dissous dans l'éther (20 ml pour 1,5 mmoles de produit de départ) et traité par une solution étherée 0,6 M de diazométhane (5 équivalents). La réaction d'estérification est suivie par chromatographie sur couche mince (formation d'un produit moins polaire). Après élimination des solvants (25° C - 15 mm Hg), le brut obtenu est chromatographié sur colonne de silice.

Méthode B :

On dissout 400 mg d'adduit 6 dans 20 ml de mélange 1:1 éther - méthanol anhydre et on fait barbotter de l'acide chlorhydrique sec dans la solution refroidie à 0° C. Après 1h30 de barbotage on laisse réagir 3 heures à température ambiante puis on hydrolyse à 0° C par 25 ml d'eau. L'excès d'acide chlorhydrique est éliminé par barbotage d'argon, puis on neutralise par Na₂CO₃ jusqu'à pH légèrement basique et on extrait à l'éther. Après lavage par une solution saturée de NaCl, séchage sur MgSO₄ et élimination des solvants (25° C - 15 mm Hg) le brut (346 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10g SiO₂ - éther/ hexane 2:98). On obtient ainsi 264 mg de cétone 12.
 Rendement : 74 %.

Méthode C :

Une suspension de 1,0 g (4,1 mmoles) d'adduit 5 dans 20 ml d'acide sulfurique à 80 % est chauffée lentement jusqu'à 70° C puis maintenue à cette température pendant 30 mn. Après refroidissement et dilution à l'eau on neutralise par Na₂CO₃ et on extrait par 60 ml de chlorure de méthylène. Après lavage par une solution saturée de NaCl, séchage sur MgSO₄ et évaporation du solvant (25° C - 15 mm Hg) on obtient 1,1 g d'amide 13 (rendement quantitatif) que l'on recristallise dans un mélange chlorure de méthylène - hexane.
 100 mg (0,38 mmoles) d'amide 13 en solution dans 5 ml de méthanol sont chauffés au reflux 24 heures en présence de 1,5 g de résine cationique Amberlyst 15. Après refroidissement, on filtre et lave la résine au méthanol, évapore le filtrat à sec (25° C-15 mmHg), reprend le résidu dans le chlorure de méthylène et lave par une solution diluée de NaHCO₃. Après séchage sur MgSO₄ et élimination des solvants (25° C - 15 mmHg) on obtient 60 mg de cétones 3 (mélange de 3 diastéréoisomères - rapport 89/6/5 déterminé par CPG). Rendement : 75 %.

Adduit	Méthode	Brut	Conditions de Chromatographie (Ether-Hexane)	Produits	Rendement
<u>6</u> 360 mg 1,09 mmoles	A	260 mg	10 g SiO ₂ (2 : 98)	<u>12</u> 124 mg	39 %
<u>6</u> 400 mg 1,21 mmoles	B	346 mg	10 g SiO ₂ (2 : 98)	<u>12</u> 264 mg	74 %
<u>5</u> 1000 mg 4,1 mmoles	C	646 mg	/	<u>3</u> 646 mg	75 %
<u>10</u> 300 mg 1,45 mmoles	A	90 mg	10 g SiO ₂ (5 : 95)	<u>21</u> 76 mg	44 %

Cétone 12 :

$C_{18}H_{30}O_3$ liquide incolore, Anal. (mélange de 2 diastéréoisomères difficilement séparables par chromatographie): % Calc. : C 73.43 H 10.27 % Tr. : C 73.7 H 10.6

Isomère le moins polaire : IR : ν (CO) : 1710, 1730 cm^{-1}

RMN : δ = 1.26-1.75 (23H m avec 1.26 : s large) ; 1.75-2.29 (2H, m) ; 2.60-2.78 (2H, m) ; 3.60 (3H, s : OCH₃)

Isomère le plus polaire : IR : ν (CO) : 1705, 1730 cm^{-1}

RMN : δ = 1.28-1.80 (19H m avec 1.28, s large) ; 1.95-2.21 (3H, m) ; 2.45-2.60 (3H, m) ; 2.65-2.86 (2H, m) ; 3.64 (3H, s : OCH₃)

Cétone 21 :

Liquide incolore, mélange de 2 isomères difficilement séparables par chromatographie

Isomère le moins polaire : IR : ν (CO) : 1725 cm^{-1} (large)

RMN : δ = 1.71-1.79 (1H, m) ; 2.11 (3H, s) ; 2.00-2.37 (6H, m) ; CH₂CO : partie AB d'un système ABX, δ A = 2.75, δ B = 2.54, JAB = 17.6 Hz JAX = 7.2 Hz JBX = 7.9 Hz (2H) ; 3.09 (1H, qd, J = 8 et 2 Hz) ; 3.29 (1H, qd, J = 8 et 2 Hz) ; 3.66 (3H, s : OCH₃)

SM (ionisation chimique CH₄) : 139 (MH-32)⁺, 111, 87

Isomère le plus polaire : IR : ν (CO) : 1730 cm^{-1} (large)

RMN : δ = 1.56-1.66 (1H, m) ; 2.12 (3H, s) ; 2.06-2.20 (6H, m) ; 2.57-2.90 (4H, m) ; 3.67 (4H, s : OCH₃)

SM (ionisation chimique CH₄) : 171 (MH)⁺ ; 139 (MH-32)⁺, 111, 87, 75

Impact électronique (70 eV) : 170 (M)⁺, 139, 138, 110, 100, 87

THERMOLYSE-ECLAIR - OBTENTION DES SYSTEMES TRICYCLIQUES :

Les thermolyses-éclair sont effectuées sous pression très réduite (5.10^{-3} mmHg) dans un tube de quartz horizontal chauffé à l'aide d'un four tubulaire thermostaté.

Les adduits tricycliques sont chauffés légèrement de façon à assurer un débit de 1 à 3 mmoles/heure et les produits de réaction sont immédiatement piégés à la sortie du four sur un doigt refroidi à l'azote liquide. En fin de réaction le doigt est rincé à l'éther, la solution étherée obtenue lavée à l'eau puis séchée sur MgSO₄.

Après élimination du solvant (25° C - 15 mmHg) le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice.

L'oxydation des adduits 4, 5, 6 en N-oxydes est effectuée par traitement par l'acide m-chloroperbenzoïque (1.3 équivalents) dans le chlorure de méthylène à température ambiante pendant 16 heures suivie d'hydrolyse par une solution saturée de Na₂CO₃ et extraction au chlorure de méthylène (rendements quantitatifs).

Adduit N-oxyde	Température	Brut	Conditions de Chromatographie	Produits	Rendement
<u>15</u> 800 mg 3,22 mmoles	360° C	227 mg	3,5 g SiO ₂ hexane	<u>18</u> 89 mg	19 %
<u>16</u> 900 mg 3,60 mmoles	350° C	555 mg	10 g SiO ₂ hexane	<u>19</u> 380 mg	66 %
<u>17</u> 244 mg 0,71 mmoles	400° C	133 mg	3,5 g SiO ₂ hexane	<u>20</u> 97 mg	56 %

Triène 18 :

Liquide incolore se polymérisant rapidement.

IR : ν (CN) : 2220 cm^{-1} ν (C=C) : 1625, 1560 cm^{-1} ; UV : λ max. : 210 nm (ϵ = 5230), 238 nm (épaulement ϵ = 4540)

RMN : δ = 1.48-2.18 (4H, m : H cyclopentaniques) ; 3.04 (1H, s large : Ha) ; 4.83 (1H, dt, H₄, JH₄H₂ = 17 Hz JH₄H_{4'} = JH₄Ha = 1 Hz) ; 4.88 (1H, dt, H_{4'}, JH_{4'}H₂ = 10 Hz JH_{4'}H_{4'} = JH_{4'}Ha = 1 Hz) ; 5.31 (1H, s) et 5.34 (1H, s) ; H₃ ; 5.49 (1H, ddd : H₂ JH₂H₄ = 17 Hz JH₂H_{4'} = 10 Hz JH₂Ha = 10 Hz) ; 6.22 (1H, s large : H₁)

Triène 19 :

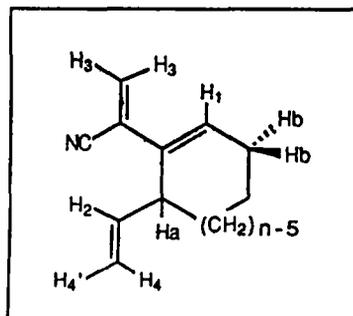
$C_{11}H_{13}N$ liquide incolore, Anal. : % Calc. : C 82.97 H 8.23 N 8.80 % Tr. : C 82.7 H 8.2 N 8.6 ;

IR : ν (CN) : 2220 cm^{-1} ν (C=C) : 1630, 1585 cm^{-1} ; UV : λ max. : 245 nm (ϵ = 8000), 216 nm (épaulement ϵ = 4290)

RMN : δ = 1.50-1.80 (4H, m : H cyclohexaniques) ; 2.15-2.30 (2H, m : Hb) ; 3.05-3.20 (1H, m : Ha) ; 4.95 (1H, dt, H₄ JH₄H₂ = 17 Hz JH₄H_{4'} = JH₄Ha = 1.5 Hz) ; 5.12 (1H, dt, H_{4'} JH_{4'}H₂ = 10 Hz JH_{4'}H_{4'} = JH_{4'}Ha = 1.5 Hz) ; 5.80 (1H, ddd : H₂ JH₂H₄ = 17 Hz JH₂H_{4'} = 10 Hz JH₂Ha = 7 Hz) ; 6.50 (1H, t : H₁ JH₁Hb = 4 Hz)

Triène 20 :

Liquide incolore, se polymérisant facilement
 IR : ν (CN) : 2220 cm^{-1} ν (C=C) : 1630, 1595 cm^{-1} ; UV :
 λ max. : 214 nm ($\epsilon = 3370$), 250 nm ($\epsilon = 3320$)
 RMN (C_6D_6) : $\delta = 0.90$ -1.75 (16H, m : H cyclododécaniques) ; 1.90-2.10 (2H, m : Hb) ; 2.79-2.90 (1H, m : Ha) ; 4.93 (1H, dt : H_4' $J_{H_4'H_2} = 10$ Hz $J_{H_4'H_4} = J_{H_4'H_a} = 1$ Hz) ; 4.97 (1H, dt : H_4 $J_{H_4'H_2} = 17$ Hz $J_{H_4'H_4'} = 1$ Hz) ; 5.15 (1H, s large) et 5.45 (1H, s) : H3 ; 5.46 (1H, t : H_1 $J_{H_1H_2} = 8.5$ Hz) ; 5.70 (1H, ddd : H_2 $J_{H_2H_4} = 17$ Hz $J_{H_2H_4'} = 10$ Hz $J_{H_2H_a} = 7$ Hz)



BIBLIOGRAPHIE

- 1) a/ G.L. LANGE, M.A. HUGGINS, E. NEIDERT, *Tetrahedron Letters* 4409 (1976)
 b/ S.R. WILSON, L.R. PHILLIPS, Y. PELISTER, J.C. HUFFMAN
J. Am. Chem. Soc., **101**, 7373 (1979).
 c/ G.L. LANGE, M. LEE, *Synthesis* 117 (1986)
 d/ G.L. LANGE, M. LEE, *J. Org. Chem.*, **52**, 325 (1987).
- 2) L.V. HIJFTE, M. VANDERWALLE, *Tetrahedron* **40**, 4371 (1984)
- 3) P.A. WENDER, J.C. LECHLEITER, *J. Am. Chem. Soc.* **100**, 4321 (1978)
- 4) K.C. BRANNOCK, A. BELL, R.D. BURPITT, C.A. KELLY, *J. Org. Chem.* **26**, 625 (1961)
 K.C. BRANNOCK, A. BELL, R.D. BURPITT, C.A. KELLY, *J. Org. Chem.* **29**, 801 (1964)
 K.C. BRANNOCK, R.D. BURPITT, V.W. GOODLETT, J.G. THWEATT
J. Org. Chem. **29**, 818 (1964)
- 5) I. FLEMING, J. HARLEY-MASON, *J. Chem. Soc.* 2165 (1964)
- 6) M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, H. KEMPF
Tetrahedron Letters, **27**, 5215 (1986).
- 7) Un dérivé aminobicyclo(2.2.0)hexénique a déjà été obtenu par cycloaddition d'une ynamine avec le méthoxycarbonyl-1 cyclobutène :
 J. FICINI, S. MARTINON, J. BESSEYRE, J. D'ANGELO, R.M. ORTUNO
Nouv. J. Chim., **3**, 785 (1979).
- 8) a/ A. CAMPBELL, H.N. RYDON, *J. Chem. Soc.*, 3002 (1953)
 b/ D.M. GALE, S.C. CHERKOFISKY, *J. Org. Chem.* **38**, 475 (1973)
- 9) J. FICINI, A.M. TOUZIN, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2385 (1972)
 J. FICINI, A. GUINGANT, J. D'ANGELO, *J. Am. Chem. Soc.* **101**, 1318 (1979)
- 10) H. WEINGARTEN, J.S. WAGER, *Chem. Comm.*, 854 (1970)
- 11) P.W. HICKMOTT, N.F. FIRREL, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 340 (1978).
 F.D. LEWIS, T.I. HO, R.J. DE VOE, *J. Org. Chem.*, **45**, 5283 (1980).

- 12) M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, H. KEMPF, à paraître.
- 13) a/ E.C. KENDALL, B.F. MCKENZIE, *Org. Synth. Coll. Vol.* 1, 21 (1941)
b/ W. BETZ, J. DAUB, *Chem. Ber.* 105, 1778 (1972)
c/ M.L. BOUVEAULT, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2, 368 (1893)
W.J. GREENLEE, E.D. THORSETT, *J. Org. Chem.* 46, 5351 (1981)
- 14) P.A. WENDER, J.C. LECHLEITER, *J. Am. Chem. Soc.* 99, 267 (1977)
- 15) a/ G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ, R. TERRELL
J. Am. Chem. Soc., 85, 207 (1963).
b/ H. AHLBRECHT, W. RAAB, *Synthesis*, 320 (1980)