

Synthèse de Diquinanes Fonctionnalisés par l'Intermédiaire de Cyclobutènes Electrophiles.

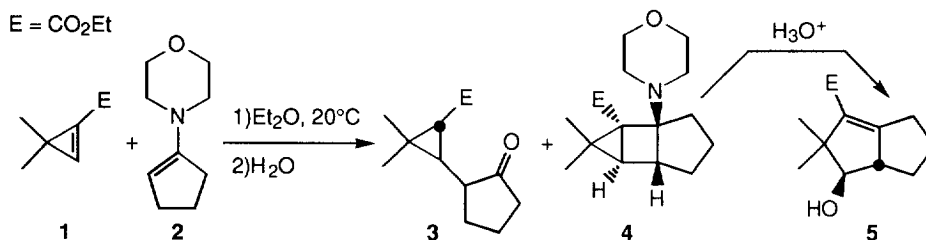
Michel Franck-Neumann, Michel Miesch, Laurence Gross

* Laboratoire de Chimie Organique Synthétique, associé au CNRS,
Institut de Chimie, Université Louis Pasteur, 1, rue Blaise Pascal 67008 - Strasbourg (France).

Keywords : cyclobutene ; [2+2] cycloaddition ; 1,3-dipolar cycloaddition ;
photolysis ; solvolysis ; pyrazoline ; diazoalkanes.

Abstract : Diazoalkanes react with electrophilic cyclobutenes by a 1,3-dipolar cycloaddition to Δ^1 pyrazolines. After photolysis and acidic solvolysis polyfunctionalized diquinanes are obtained.

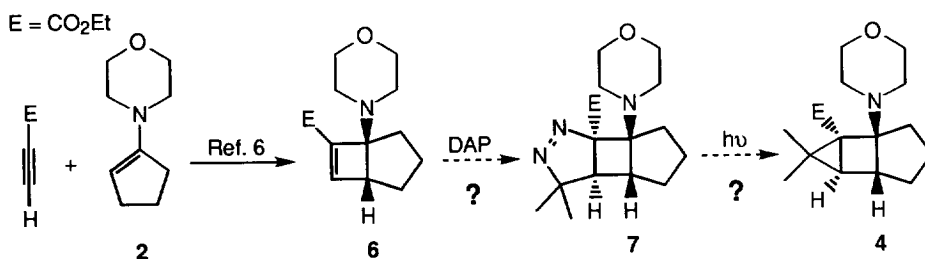
Nous avons montré que l'addition du cyclopropène électrophile gem-diméthylé **1** sur le morpholino-cyclopentène **2** conduit à deux types de produits facilement séparables : la cétone α -cyclopropylée **3** (mélange de deux diastéréomères trans ; rapport ; 1/1) et le dérivé aminotricyclique **4**. Par solvolyse acide, ce dernier conduit de manière quantitative et stéréospécifique au diquinane fonctionnalisé **5**.



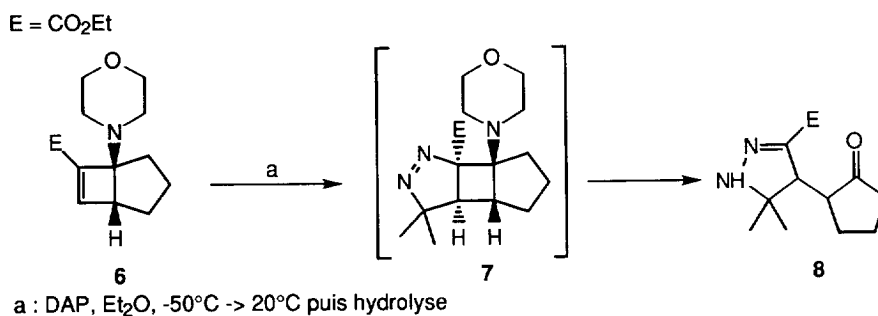
Cette séquence réactionnelle a été utilisée pour la synthèse de deux sesquiterpènes naturels, un triquinane linéaire, le hirsutène^{3a}, et un triquinane angulaire, le silphinène^{3b}.

L'efficacité préparative de cette suite de réactions est cependant limitée par le fait que le dérivé cétonique **3** est formé de façon majoritaire⁴.

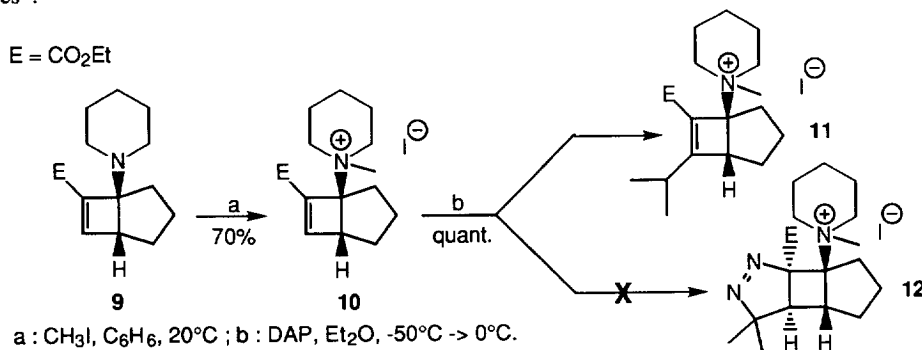
Nous avons alors cherché à développer une nouvelle suite de réactions qui permettrait d'accéder de manière exclusive au dérivé aminotricyclique **4**. Dans ce but, nous nous sommes proposés d'étudier un schéma réactionnel modifié où l'accès à un dérivé bicyclo [2.1.0] pentanique passerait d'abord par la formation d'un cyclobutène, **6**, dont la cyclopropanation se ferait dans un deuxième temps par cycloaddition 1,3-dipolaire avec le diazo-2-propane (DAP), suivie de photolyse (**6** → **7** → **4**)⁵.



L'addition du DAP sur l'ester cyclobuténique **6** conduit cependant de manière quantitative à la Δ^2 pyrazoline **8**. Ce résultat implique vraisemblablement que la Δ^1 pyrazoline **7** s'est formée mais que la disponibilité du doublet libre de l'azote morpholinique induit une fragmentation libérant l'énergie de tension du cycle à quatre chaînons.

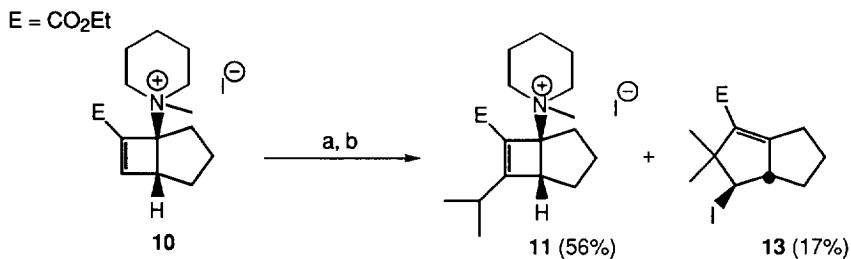


Pour éviter cette fragmentation due au doublet libre de l'azote, nous avons essayé de quaternariser la fonction amine de l'adduit **6**. Le sel d'ammonium quaternaire correspondant n'ayant pu être obtenu pur, nous sommes partis de l'ester cyclobuténique à substituant pipéridinique **9** qui, traité par l'iodométhane, fournit un sel bien cristallisé, **10**. L'addition de DAP sur ce sel, effectuée entre -50° C et 0° C, conduit cependant de manière quantitative au composé **11** et non pas à la Δ^1 pyrazoline **12** voulue. Une telle isopropylation est courante quand les Δ^1 pyrazolines peuvent donner naissance par perte d'azote à des intermédiaires fortement polarisés⁷.



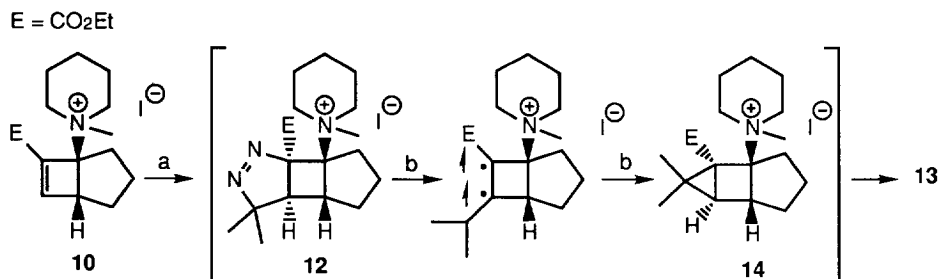
Afin d'éviter cette évolution, nous avons directement photolysé la solution brute de cycloaddition dans l'acétone en présence de benzophénone comme sensibilisateur. L'acétone est nécessaire comme solvant, car

dans l'éther, qui est un solvant plus habituel, des polymères faisant office de filtre se forment, entraînant une photolyse incomplète⁷. Dans ces conditions, deux produits ont été isolés : le sel **11** (rdt : 56 %) et l'iododiquinane **13** (rdt : 17 %).



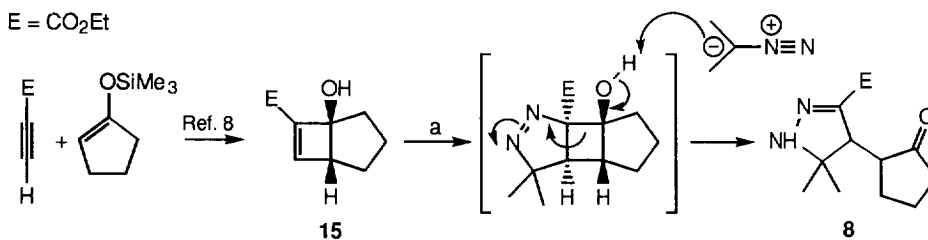
a : DAP, Et₂O, -50°C ; b : hν, acétone, acétophénone

La Δ^1 pyrazoline **12** s'est donc bien formée puisque sa photolyse sensibilisée conduit à un dérivé tricyclic, **14**, seul intermédiaire pouvant évoluer vers le diquinane **13**.



a : DAP, Et₂O, -50°C ; b : hν, acétone, acétophénone

Vu le faible rendement en diquinane **13**, nous avons alors essayé d'utiliser comme produit de départ un autre ester cyclobuténiq substitué cette fois-ci par un groupement oxygéné au lieu d'un reste aminé. L'adduit **15** est obtenu par cycloaddition [2+2] formelle, en présence d'un acide de Lewis, du propynoate d'éthyle sur l'éther d'énol silylé dérivant de la cyclopentanone⁸. La cycloaddition 1,3-dipolaire du diazo-2 propane avec cet ester cyclobuténiq conduit cependant à nouveau à la Δ^2 pyrazoline **8**. Ce résultat peut s'expliquer par le fait qu'une Δ^1 pyrazoline primaire s'est bien formée mais que le DAP a ensuite joué le rôle d'une base en arrachant le proton du groupement hydroxyle, l'alcoolate formé évoluant alors vers la formation de la Δ^2 pyrazoline **8**.



a : DAP, Et₂O, -50°C -> 20°C puis hydrolyse

Nous avons alors protégé le groupement hydroxyle de l'alcool cyclobuténiq ue **15** à l'aide de différents groupements protecteurs. Les alcools protégés **16a-d** ont ensuite été traités par le DAP. On obtient ainsi cette fois-ci des Δ^1 pyrazolines stables, **17a-d**, qui peuvent être isolées par chromatographie sur colonne de silice. Après photolyse dans l'acétone en présence d'acétophénone comme sensibilisateur, les dérivés tricycliques **18a-d** sont obtenus avec de bons rendements (Tableau I).

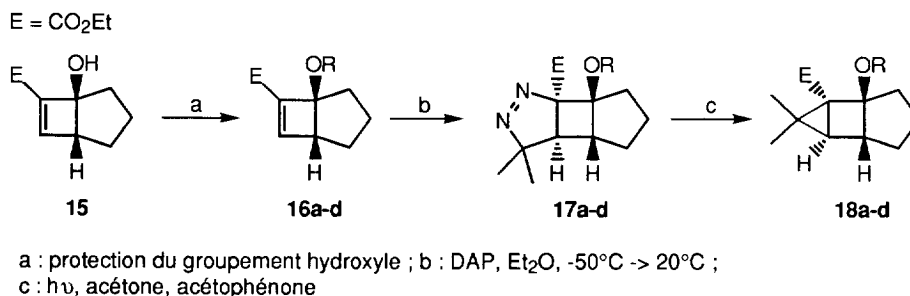
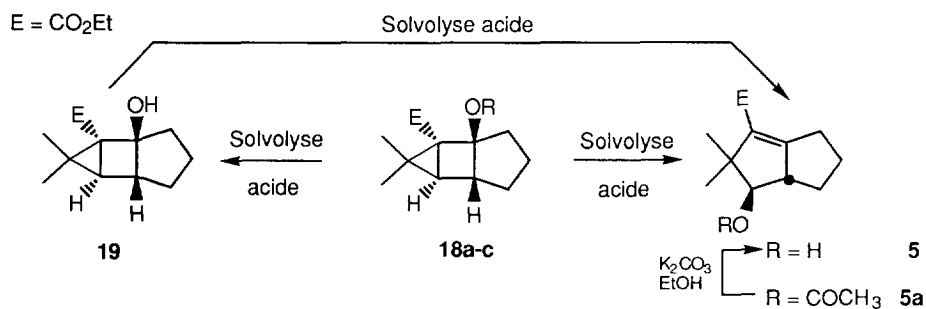


TABLEAU I : formation des dérivés tricycliques **18a-d**.

Condition de protection	Produits formés (Rendement)	Δ^1 pyrazolines (Rendement)	Dérivés tricycliques (Rendement)
dihydropyrane, PPTS, CH ₂ Cl ₂ , 20°C	16a : R = THP 2 diastéréomères non séparables (rapport : 1/1 ; rdt. : 92%)	17a : R = THP 2 diastéréomères séparables (rapport : 1/1 ; rdt. : 86%)	17a (-pol.) → 18a (-pol.) (84%) 17a (+pol.) → 18a (+pol.) (84%)
éther vinylique, TPHB, CH ₂ Cl ₂ , 20°C	16b : R = C(CH ₃)OEt 2 diastéréomères non séparables (rapport : 1/1,3 ; rdt. : 91%)	17b : R = C(CH ₃)OEt 2 diastéréomères non séparables (rapport : 1/1,3 ; rdt. : 79%)	17b (-pol.) → 18b (-pol.) (87%) 17b (+pol.) → 18b (+pol.) (85%)
TBDMSOTf, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 20°C	16c : R = TBDMSi (90%)	17c : R = TBDMSi (94%)	18c : R = TBDMSi (81%)
TMSOTf, NEt ₃ , CH ₂ Cl ₂ , 20°C	16d : R = TMSi (95%)	17d : R = TMSi (32%)*	18d : R = TMSi (86%)

* Ce faible rendement peut s'expliquer par le fait que la Δ^1 pyrazoline **17d** est déprotégée sur silice, le produit résultant se transposant en Δ^2 pyrazoline **8**. Dans le cas où nous ne cherchons pas à isoler la Δ^1 pyrazoline **17d**, l'adduit tricyclique **18d** est obtenu avec un rendement global de 72 % par rapport à l'ester cyclobuténiq ue **16d**.

Les dérivés tricycliques **18a-c** ont ensuite été soumis à différentes conditions de solvolys e acide ce qui a conduit soit au diquinane **5** (ou à l'acétate correspondant **5a** lui-même quantitativement saponifiable en alcool **5**) soit à l'alcool tricyclique **19**. Ce dernier conduit lui-même quantitativement et stéréospécifiquement au diquinane **5** par solvolys e acide (Tableau II).

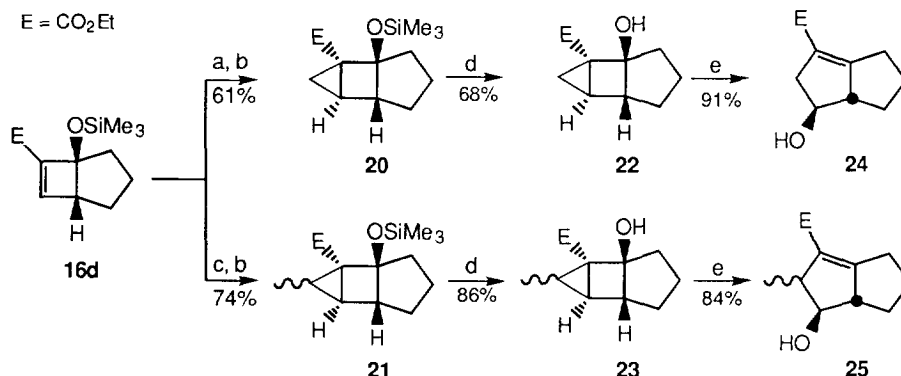
Tableau II : Solvolyse acide des dérivés tricycliques **18a-c**.

Produit de départ	Conditions de solvolyse acide	Produits formés (Rdt)
18a	PPTS EtOH / H ₂ O (40/60) 25° C	5 (87-89 %)
18b	H ₂ SO ₄ 10 %, THF, 25° C	19 (quant.)
18c	AcOH, 120°C	5a (90 %)

Un résultat analogue est obtenu en traitant l'éther d'énol triméthylsilylé **18d** par l'anion fluorure, ce qui conduit de manière quantitative au dérivé tricyclique **19**.

Le déroulement stéréochimique et, par suite, le mécanisme impliqué lors de ces ouvertures de dérivés tricycliques sont similaires à ceux que nous avons déjà décrits pour les dérivés tricycliques de type **4** portant un groupement aminé en jonction de cycle².

Notre nouvelle suite réactionnelle présente un autre avantage : elle permet également l'utilisation de diazoalcanes non disubstitués comme le diazométhane (DAM) ou le diazoéthane (DAE) donnant respectivement accès aux dérivés tricycliques **24** et **25** (mélange de deux diastéréomères ; rapport 1/1,3) au départ de l'ester cyclobuténique **16d**. Les Δ^{-1} pyrazolines intermédiaires ne sont pas isolées mais directement photolysées pour minimiser les pertes. Après déprotection des éthers silylés **20** et **21**, les alcools tricycliques **22** et **23** obtenus sont solvolysés pour donner de manière quantitative les diquinanes **24** et **25**.



a : DAM, Et₂O, -50°C → 20°C ; b : hv, acétone, acétophénone ; c : DAE, Et₂O, -50°C → 20°C ; d : TBAF, CH₂Cl₂, 20°C ; e : H₂SO₄ 20%, Et₂O, 20°C.

L'étude par RMN (Noesy) des diquinanes **24** et **25** a montré que le groupement hydroxyle et l'hydrogène en jonction de cycle sont en relation *cis*. Les précurseurs, à savoir les dérivés tricycliques **22** et **23**, ont par conséquent la structure *cis-anti-cis*. Ces résultats sont en accord avec ceux précédemment constatés pour les cycloadditions 1,3-dipolaires du DAM et du DAE conduisant uniquement aux Δ^{-1} pyrazolines *syn* avec le *cis*-dichloro-3,4 cyclobutène⁹ ou le *cis*-diméthoxy-3,4-cyclobutène¹⁰.

Ils sont également en accord avec les observations de Gandolfi et coll. qui ont montré que la cycloaddition 1,3-dipolaire d'un diazoalcane sur le système bicyclo [3.2.0] hepténique non fonctionnalisé conduisait toujours à une Δ^{-1} pyrazoline *anti*¹¹.

Dans notre cas, ces deux effets se renforcent et l'on obtient uniquement un composé présentant une relation *anti* entre le groupement azo et le cycle à cinq chaînons et une relation *syn* entre le groupement azo et le groupement éther triméthylsilylé.

Remarquons que l'accès aux diquinanes **24** et **25** n'est pas facilement envisageable par la méthode "cyclopropénique". Il faudrait en effet synthétiser les esters cyclopropéniques par une suite de réactions n'utilisant pas une cycloaddition 1,3-dipolaire de diazoalcane sur un ester acétylénique et même dans ce cas il ne resterait que les esters cyclopropéniques qui ne sont pas disubstitués en position 3 et qui ne sont pas connus (un seul groupement méthyle) où d'accès très critique (aucun substituant¹²).

Nous avons donc mis au point une nouvelle suite de réaction permettant d'accéder rapidement à divers diquinanes fonctionnalisés. Comme les éthers d'énols silylés et les diazoalcane mis en jeu peuvent être substitués de manière très diverse, une grande variété de diquinanes peut résulter de cette nouvelle séquence réactionnelle.

PARTIE EXPERIMENTALE :

Indications générales :

Les spectres infra-rouge effectués, sauf indication contraire, en solution dans CCl_4 , ont été mesurés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER IR-457 ; les spectres ultra-violet effectués, sauf indication contraire, en solution dans CH_3CN ont été mesurés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER UV-550 ; les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été mesurés sur un appareil BRUKER WSP 200. La référence interne est dans tous les cas le chloroforme, le solvant, sauf indication contraire, le deutérochloroforme. 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 déplacements chimiques δ (ppm) sont donnés par rapport au TMS. 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 (précision : $\pm 0.3\%$). Les contrôles analytiques par chromatographie sur couche mince sont faits sur plaques de gel de silice MERCK prêtes à l'emploi. Les séparations par chromatographie liquide sur colonne d'adsorbant sont effectuées au moyen de colonnes chemisées, refroidies à l'eau courante pour minimiser les éventuelles décompositions et améliorer les séparations sous faible pression (silice MERCK Si60 230-400 mesh ASTM, groupe de pompe CFG).

L'éther est distillé sur hydrure de calcium et le chlorure de méthylène sur P_2O_5 .

Le diazo-2-propane (DAP) a été préparé selon la méthode de Staudinger et Gaule¹² modifiée par Franck-Neumann¹⁴. Le diazométhane (DAM) et le diazoéthane (DAE) ont été préparés selon la méthode de Arndt¹⁵.

Les irradiations des Δ^{-1} pyrazolines sont effectuées dans un appareil en verre de Pyrex avec une lampe à vapeur de mercure à haute pression 250 W Mazda refroidie à l'eau courante (volume utile de l'appareil : 400 ml) ou avec une lampe à vapeur de mercure à haute pression Philips HPK 125 refroidie à l'eau courante (volume utile

de l'appareil : 200 ml). Le solvant d'irradiation est l'acétone auquel est rajouté le sensibilisateur (benzophénone ou acétophénone : 1 g pour 100 mg de Δ^{-1} pyrazoline). Les concentrations des Δ^{-1} pyrazolines sont comprises entre 2 et 20 mmoles/litre. Avant irradiation, la solution est purgée à l'argon durant 10 minutes. Pendant l'irradiation, la solution est vivement agitée au moyen d'un barreau magnétique. Le dégagement stoechiométrique d'azote +10 % indique la fin de la réaction. Après évaporation des solvants (20° C/15 mmHg), l'acétophénone est éliminée (40° C / 5×10^{-2} mmHg) et le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice.

*** Formation de la Δ^{-2} pyrazoline 8 :**

A -50° C, le DAP (solution 1.07 M dans l'éther, 6 ml, 6.4 mmoles) est additionné à l'ester cyclobuténique **6** (1.00 g, 4.0 mmoles) en solution dans du chlorure de méthylène (40 ml). Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé (20 ml H₂O) puis extrait à l'éther (2 x 50 ml). Après lavage des phases organiques avec une solution saturée de NaCl (20 ml), séchage sur MgSO₄, les solvants sont éliminés (20°C/15 mmHg).

On obtient ainsi la Δ^{-2} pyrazoline **8** (1.00 g, rendement : quant.). La Δ^{-2} pyrazoline **8** se présente sous forme d'un liquide incolore très instable (décomposition totale en 2 heures à température ambiante).

Δ^{-2} pyrazoline 8 :

C₁₃H₂₀N₂O₃, liquide incolore instable,

¹H-RMN : δ = 1.19 (s, 3H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.34 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.60-1.90 (m, 1H) ; 1.95-2.20 (m, 3H) 2.20-2.45 (m, 2H) ; 2.65 (dt, J = 10.0 Hz et J = 3.8 Hz) ; 3.26 (d, 1H, J = 3.8 Hz) ; 4.27 (2H, q, J = 7.0 Hz) ; 5.83 (s large, 1H).

*** Formation du sel 11 et du diquinane 13 :**

a) Sel 10 :

A température ambiante, le propynoate d'éthyle (3.80 g, 39.6 mmoles) en solution dans l'éther (30 ml) est additionné goutte à goutte au pipéridino-1 cyclopentène (4.00 g, 26.4 mmoles) en solution dans l'éther (15 ml). La solution passe de l'incolore au jaune. Après 15 minutes d'agitation à température ambiante l'éther est éliminé (20° C/15 mmHg). A l'huile ainsi obtenue est rajoutée du benzène (50 ml) puis de l'iodométhane (12.80 g, 90.3 mmoles). Après une agitation de 14 heures à température ambiante, un précipité blanc s'est formé et la solution surnageante est orange. Le précipité est filtré, lavé à l'acétate d'éthyle et à l'éther puis séché sous vide (25° C / 5×10^{-2} mmHg). On obtient ainsi le sel **10** (7.24 g, rendement : 70 %).

Sel 10 :

C₁₆H₂₆INO₂, cristaux incolores, F = 150-151° C, Anal. : Calc. % C 49.11 H 6.69 N 3.57 Tr % : C 48.6 H 6.8 N 3.6 ; IR : ν = 1711 (C=O), 1607 (C=C) cm⁻¹ ; UV : λ max = 244 nm (ϵ = 15200) ;

¹H-RMN : δ = 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.45-2.35 (m, 13H) ; 3.34 (s, 3H) ; 3.75-4.05 (m, 3H) ; 4.23 (q, 2H, J = 7.0 Hz) ; 4.25-4.35 (m, 1H) ; 6.98 (s, 1H).

b) Sel 11 et diquinane iodé 13 :

A -50° C, le DAP (0.92 M, 8.30 ml, 7.65 mmoles) est additionné au cycloadduit **10** (2.00 g, 5.10 mmoles) en solution dans du chlorure de méthylène (50 ml). La solution orange au départ, devient jaune vers -35° C. Le mélange réactionnel est introduit dans l'appareil à photolyser (refroidi à l'extérieur à -78° C) contenant l'acétone (110 ml) et le benzophénone (2 g, 11.00 mmoles). La lampe de photolyse est mise en marche et l'on observe un dégagement d'azote de 132 ml en 1h25 (quantité théorique : 114 ml). On laisse ensuite remonter à température ambiante. Après 14 heures d'agitation à température ambiante, le solvant est éliminé (20° C/15 mmHg) et le brut réactionnel ainsi obtenu (3.97 g) est hydrolysé (50 ml H₂O) et extrait à l'éther (2 x 100 ml). La phase étherée est lavée avec une solution saturée de thiosulfate de sodium (50 ml), séchée sur MgSO₄ puis le solvant éliminé (20°C/15 mmHg). Le brut réactionnel (2.51 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g SiO₂, hexane). On obtient ainsi le diquinane iodé **13** (302 mg ; rendement : 17 %).

La phase aqueuse est extraite au chlorure de méthylène (2 x 100 ml). Après séchage sur MgSO_4 , filtration et élimination des solvants (20° C/15 mmHg), on recueille le sel **11** (1.24 g ; rendement : 56 %).

Sel 11 :

$\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{INO}_2$, sel jaune ; IR : $\nu = 1710$ (C=O), 1650 (C=C) cm^{-1} ;
 $^1\text{H-RMN}$: $\delta = 1.14$ (d, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.23 (d, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.34 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.40-2.20 (m, 13H) ; 3.16 (hept., 1H, J = 7.0 Hz) ; 3.30 (s, 3H) ; 3.30-3.50 (m, 1H) ; 3.70-4.00 (m, 2H) ; 4.10-4.35 (m, 3H).

Diquinane iodé 13 :

$\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{IO}_2$, liquide jaune, Anal. : Calc. % C 46.72 H 5.73 Tr % : C 46.8 H 5.8 ; IR : $\nu = 1706$ (C=O), 1648 (C=C) cm^{-1} ; UV : $\lambda_{\text{max}} = 232$ nm ($\epsilon = 11500$) ;
 $^1\text{H-RMN}$: $\delta = 1.22$ (s, 3H) ; 1.25 (s, 3H) ; 1.30 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.65-2.25 (m, 4H) ; 2.50-2.70 (m, 2H) ; 3.10-3.30 (m, 1H) ; 3.69 (d, 1H, J = 10.0 Hz) ; 4.20 (dq, 2H, J = 7.0 Hz et J = 1.0 Hz).

*** Protection du groupement hydroxyle du composé 15 :**

a) Sous forme de dérivé tétrahydropyranique 16a :

Au composé **15** (468 mg, 2.57 mmoles) en solution dans du chlorure de méthylène (25 ml) contenant du paratoluène sulfonate de pyridinium (96 mg, 0.40 mmole) est ajouté le dihydropyrane (324 mg, 3.85 mmoles). Après 2 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé (10 ml H_2O) et extrait à l'éther (2 x 10 ml). Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl (20 ml) et séchées sur MgSO_4 . Après filtration et élimination des solvants (20° C/15 mmHg), le brut réactionnel (724 mg) est chromatographié sur colonne de silice (15 g SiO_2 , éther-hexane : 2-98). On obtient ainsi le dérivé tétrahydropyranique **16a** (631 mg : mélange de deux diastéréomères non séparables dans un rapport 1/1 ; rendement : 92 %).

Dérivé tétrahydropyranique 16a :

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{O}_4$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 67.64 H 8.32 Tr % : C 67.7 H 8.4 ; IR : $\nu = 1720$ (C=O), 1608 (C=C) cm^{-1} ; UV : $\lambda_{\text{max}} = 206$ nm ($\epsilon = 5800$) ;
 $^1\text{H-RMN}$: $\delta = 1.28$ (t, 3H, J = 7.1 Hz) ; 1.40-1.95 (m, 11H) ; 2.15-2.20 (m, 1H) ; 2.96 (dl, 1H, J = 5.5 Hz, dia. le plus polaire) ; 3.24 (dl, 1H, J = 5.5 Hz, dia. le moins polaire) ; 3.30-3.50 (m, 1H) ; 3.85-4.00 (m, 1H) ; 4.25 (dq, 2H, J = 7.0 Hz et J = 2.0 Hz) ; 4.70-4.85 (m, 1H) ; 6.58 (d, 1H, J = 0.6 Hz, dia. le moins polaire) ; 6.76 (d, 1H, J = 0.3 Hz, dia. le plus polaire).

b) Sous forme d'éther 2-étoxy-éthylique 16b :

Le mode opératoire utilisé est identique à celui utilisé pour la synthèse du composé **16a**.
 Quantités utilisées : composé **15** : 328 mg (1.80 mmoles) ; éther vinylique : 194 mg (2.70 mmoles) ; PPTS : 80 mg (0.30 mmole) ; CH_2Cl_2 : 15 ml. Après chromatographie sur colonne de silice (15g SiO_2 , hexane), on obtient le dérivé **16b** (416 mg : mélange de deux diastéréomères non séparables dans un rapport 1/1.3 ; rendement : 91 %).

Ether 2-étoxy éthylique 16b :

$\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_4$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 66.12 H 8.71 Tr % : C 66.3 H 9.0 ; IR : $\nu = 1722$ (C=O), 1605 (C=C) cm^{-1} ; UV : $\lambda_{\text{max}} = 210$ nm ($\epsilon = 5800$) ;
 $^1\text{H-RMN}$: $\delta = 1.13$ (d, 3H, J = 7.0 Hz, dia. 1) ; 1.16 (d, 3H, J = 7.0 Hz, dia. 2) ; 1.29 (t, 3H, J = 7.2 Hz, dia. 1) ; 1.30 (t, 3H, J = 7.2, dia. 2) ; 1.31 (dt, 3H, J = 5.4 Hz) ; 1.40-1.85 (m, 5H) ; 2.00-2.19 (m, 1H) ; 2.95-3.05 (m, 1H, dia. 1) ; 3.20-3.25 (m, 1H, dia. 2) ; 3.35-3.80 (m, 2H) ; 4.21 (q, 2H, J = 7.0 Hz, dia. 1) ; 4.22 (m, 2H, dia. 2) ; 4.84 (q, 1H, J = 5.0 Hz, dia. 1) ; 4.85 (q, 1H, J = 5.0 Hz, dia. 2) ; 6.66 (s, 1H, dia. 1) ; 6.77 (s, 1H, dia. 2).

c) Sous forme d'éther silylé 16c :

A l'adduit **15** (393 mg, 2.15 mmoles) en solution dans du chlorure de méthylène (20 ml) on ajoute à température ambiante la triéthylamine (542 mg, 5.37 mmoles) puis le triflate de TBDMS (597 mg, 2.25 mmoles). Après 3h30 d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé (20 ml H₂O) puis extrait au chlorure de méthylène (2 x 10 ml). Après lavage à l'aide d'une solution saturée de NaCl (20 ml), séchage sur MgSO₄, filtration et élimination des solvants (20° C/15 mmHg), le brut réactionnel (696 mg) est chromatographié sur colonne de silice (15 g SiO₂, hexane). On isole ainsi l'éther silylé **16c** (572 mg ; rendement : 90 %).

Ether silylé 16c :

C₁₆H₂₈O₃Si, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 64.82 H 9.52 Tr % : C 65.0 H 9.4 ; IR : $\nu = 1720$ (C=O), 1610 (C=C) cm⁻¹ ;

¹H-RMN : $\delta = 0.06$ (s, 6H) ; 0.86 (s, 9H) ; 1.29 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.35-1.80 (m, 5H) ; 2.00-2.15 (m, 1H) ; 2.82 (dl, 1H, J = 5.5 Hz) ; 4.20 (q, 2H, J = 7.0 Hz) ; 6.68 (d, 1H, J = 0.6 Hz).

d) Sous forme d'éther silylé 16d :

Le mode opératoire utilisé est identique à celui employé pour la formation de l'éther silylé **16c**.

Quantités utilisées : composé **15** : 5.07 g (27.84 mmoles) ; NEt₃ : 7.03 g (69.60 mmoles) ; CF₃SO₃SiMe₃ : 6.80 g (30.62 mmoles) ; CH₂Cl₂ : 150 ml. Après chromatographie sur colonne de silice (150 g SiO₂, hexane) on isole l'éther silylé **16d** (6.70 g ; rendement : 95 %).

Ether silylé 16d :

C₁₃H₂₂O₃Si, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 61.37 H 8.71 Tr % : C 61.7 H 8.9 ; IR : $\nu = 1718$ (C=O), 1605 (C=C) cm⁻¹ ; UV : $\lambda_{\text{max}} = 257$ nm ($\epsilon = 2300$) ;

¹H-RMN : $\delta = 0.12$ (s, 9H) ; 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.20-1.80 (m, 5H) ; 2.05-2.20 (m, 1H) ; 2.90 (d, 1H, J = 5.5 Hz) ; 4.21 (q, 2H, J = 7.0 Hz et J = 2.5 Hz) ; 6.71 (s, 1H).

*** Obention des Δ^{-1} pyrazolines 17a-d :****Mode opératoire :**

Le composé **15** est mis en solution dans de l'éther (50 ml pour 5 mmoles de composé **15**). Après dégazage à l'argon, la solution est refroidie à -78° C et le diazo-2 propane (DAP) est rajouté par petites fractions (2 à 2,5 fois d'excès). L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après élimination des solvants (20° C/15 mmHg), le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice.

*** Δ^{-1} pyrazoline 17a :**

Quantités utilisées composé **16a** : 1175 mg (4.41 mmoles) ; DAP 1.47 M : 5 ml (7.35 mmoles) ; Et₂O : 30 ml. Le brut réactionnel (1500 mg) est chromatographié sur colonne de silice (15 g SiO₂, éther-hexane : 5-95). On isole ainsi la Δ^{-1} pyrazoline **17a** la moins polaire (557 mg ; rendement : 38 %) et la Δ^{-1} pyrazoline **17a** la plus polaire (713 mg ; rendement : 48 %)

 Δ^{-1} pyrazoline 17a la moins polaire :

C₁₈H₂₈N₂O₄, cristaux blancs, F = 59-60° C, Anal. : Calc. % C 64.26 H 8.39 N 8.32 Tr % : C 64.5 H 8.4 N 8.3 ; IR : $\nu = 1720$ (C=O), 1545 (C=C) cm⁻¹ ; UV : $\lambda_{\text{max}} = 330$ nm ($\epsilon = 110$) ;

¹H-RMN : $\delta = 1.17$ (s, 3H) ; 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz) ; 1.40-1.60 (m, 5H) ; 1.60 (s, 3H) ; 1.70-2.00 (m, 7H) ; 2.10-2.30 (m, 2H) ; 3.52 (ddd, 1H, J = 12.0 Hz, 6.0 Hz et 5.0 Hz) ; 3.92 (ddd, 1H, J = 12.0 Hz, 6.0 Hz et 5.0 Hz) ; ABX₃ : $\delta_{\text{A}} = 4.25$, $\delta_{\text{B}} = 4.36$ (J_{AX} = 7.0 Hz, J_{BX} = 7.0 Hz ; J_{AB} = 10.5 Hz, $\Delta\nu = 24.9$) ; 5.50-5.60 (m, 1H).

Δ^1 pyrazoline 17a la plus polaire :

$C_{18}H_{28}N_2O_4$, cristaux incolores, F = 47-48° C, Anal. : Calc. % C 64.26 H 8.39 N 8.32 Tr % : C 64.5 H 8.4 N 8.1 ; IR : $\nu = 1720$ (C=O), 1545 (C=C) cm^{-1} ; UV : $\lambda_{max} = 318$ nm ($\epsilon = 150$) ;

1H -RMN : $\delta = 1.15$ (s, 3H) ; 1.35 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.62 (s, 3H) ; 1.40-2.00 (m, 12H) ; 2.10-2.30 (m, 1H) ; 2.46 (t large, 1H, J = 5.5 Hz) ; 3.45 (ddd, 1H, J = 12.0 Hz, 6.0 Hz et 5.0 Hz) ; 4.00 (ddd, 1H, J = 12.0 Hz, 6.0 Hz et 5.0 Hz) ; ABX_3 : $\delta_A = 4.25$, $\delta_B = 4.35$ ($J_{AX} = 7.0$ Hz, $J_{BX} = 7.0$ Hz ; $J_{AB} = 10.0$ Hz, $\Delta\nu = 17.6$) ; 4.62 (dd, 1H, J = 5.5 Hz et J = 3.0 Hz).

*** Δ^1 pyrazoline 17b :**

Quantités utilisées composé **16b** : 1.13 g (4.46 mmoles) ; DAP 0.63 M : 15.6 ml (9.81 mmoles) ; Et_2O : 50 ml. Le brut réactionnel (1.18 g) est chromatographié sur colonne de silice (15 g SiO_2 , éther-hexane : 5-95). On obtient ainsi la Δ^1 pyrazoline **17b** sous forme d'un mélange de deux diastéréomères dans un rapport 1/1,3 (1.14 g ; rendement : 79 %). Nous sommes cependant parvenus à obtenir un échantillon pur de chaque diastéréomère.

 Δ^1 pyrazoline 17b la plus polaire :

$C_{17}H_{28}N_2O_4$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 62.93 H 8.69 N 8.63 Tr % : C 63.2 H 8.9 N 8.7 ; IR : $\nu = 1729$ (C=O), 1548 (N=N) cm^{-1} ; UV $\lambda_{max} = 331$ nm ($\epsilon = 105$) ;

1H -RMN : $\delta = 1.18$ (s, 3H) ; 1.18 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.15-1.20 (m, 1H) ; 1.36 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.38 (d, 3H, J = 5.0 Hz) ; 1.62 (s, 3H) ; 1.70-1.95 (m, 5H) ; 2.10-2.20 (m, 1H) ; 2.25-2.35 (m, 1H) ; ABX_3 : $\delta_A = 3.60$, $\delta_B = 3.70$ ($J_{AX} = J_{BX} = 7.0$ Hz ; $J_{AB} = 9.0$ Hz, $\Delta\nu = 17.8$) ; ABX_3 : $\delta_A = 4.25$, $\delta_B = 4.35$ ($J_{AX} = J_{BX} = 7.0$ Hz ; $J_{AB} = 11.0$ Hz, $\Delta\nu = 19$) ; 5.34 (q, 1H, J = 7.0 Hz).

 Δ^1 pyrazoline 17b la moins polaire :

Nous n'avons pas été en mesure d'obtenir un spectre de RMN comportant des signaux fins car ce diastéréomère est instable :

1H -RMN : $\delta = 1.10$ -1.60 (16 H, massif comportant 2 singulets larges à 1.18 ppm et à 1.60 ppm) ; 1.60-2.00 (m, 5H) ; 2.10-2.30 (m, 2H) ; 3.45-3.65 (m, 2H) ; 4.20-4.45 (m, 2H) ; 5.55 (dq, 1H, J = 5.0 Hz et J = 1.5 Hz).

*** Δ^1 pyrazoline 17c :**

Quantités utilisées : composé **16c** : 428 mg (1.44 mmoles) ; DAP 0.47 M : 7 ml (3.18 mmoles) ; Et_2O : 40 ml. Le brut réactionnel (518 mg) est chromatographié sur colonne de silice (15 g SiO_2 , hexane). On obtient ainsi le Δ^1 pyrazoline **17c** (496 mg ; rendement : 94 %).

 Δ^1 pyrazoline 17c :

$C_{19}H_{34}N_2O_3Si$, cristaux incolores, F = 29-30° C, Anal. : Calc. % C 62.25 H 9.35 N 7.64 Tr % : C 62.4 H 9.2 N 7.5 ; IR : $\nu = 1720$ (C=O), 1540 (N=N) cm^{-1} ; UV : $\lambda_{max} = 331$ nm ($\epsilon = 100$) ;

1H -RMN : $\delta = 0.15$ (s, 3H) ; 0.18 (s, 3H) ; 0.95 (s, 9H) ; 1.15 (s, 3H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.32 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.20-1.60 (m, 2H) ; 1.80 (q, 2H, J = 7.0 Hz) ; 2.00-2.15 (m, 2H) ; 2.30-2.40 (m, 2H) ; 4.26 (dq, 2H, J = 7.0 Hz et J = 2.5 Hz).

*** Δ^1 pyrazoline 17d :**

Quantités utilisées : composé **16d** : 1972 mg (7.76 mmoles) ; DAP 0.63 M : 27 ml (17.07 mmoles) ; Et_2O : 40 ml. Le brut réactionnel (2380 mg) est chromatographié sur colonne de silice (30 g SiO_2 , hexane). On obtient ainsi le Δ^1 pyrazoline **17d** (804 mg ; rendement : 32 %).

 Δ^1 pyrazoline 17d :

$C_{16}H_{28}N_2O_3Si$, liquide incolore ; IR : $\nu = 1726$ (C=O), 1555 (N=N) cm^{-1} ; UV : $\lambda_{max} = 331$ nm ($\epsilon = 96$) ;

1H -RMN : $\delta = 0.13$ (s, 9H) ; 1.11 (s, 3H) ; 1.15-1.25 (m, 1H) ; 1.31 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.40-1.50 (m, 1H) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.60-1.80 (m, 4H) ; 2.00-2.30 (m, 2H) ; 4.10-4.40 (m, 2H).

*** Obtention des dérivés tricycliques 18a-d :****Mode opératoire :**

Les dérivés tricycliques **18a-d** sont obtenus par photolyse sensibilisée des Δ^{-1} pyrazolines correspondantes (cf. indications générales).

*** Dérivé tricyclique 18a le moins polaire :**

Quantités utilisées : Δ^{-1} pyrazoline **17a** la moins polaire : 877 mg (2.60 mmoles) ; acétone : 200 ml ; acétophénone : 12 ml. Durée de la photolyse : 30 minutes ; dégagement d'azote stoechiométrique : 58 ml (observé : 65 ml). Le brut réactionnel (720 mg) est chromatographié sur colonne de silice (30 g SiO₂, éther-hexane : 5-95). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **18a** le moins polaire (680 mg ; rendement : 85 %).

Dérivé tricyclique 18a le moins polaire:

C₁₈H₂₈O₄, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 70.09 H 9.15 Tr % : C 69.8 H 9.0 ; IR: $\nu = 1715$ (C=O) cm⁻¹ ; ¹H-RMN : $\delta = 1.14$ (s, 3H) ; 1.28 (t, 3H, J = 7.1 Hz) ; 1.40-1.75 (m, 12 H) ; 1.43 (s, 3H) ; 2.15-2.30 (m, 2H) ; 3.55 (ddd, 1H, J = 12.0 Hz, 6.0 Hz et 5.0 Hz) ; 3.85-4.00 (m, 1H) ; 4.10-4.25 (m, 2H) ; 5.05 (dd, 1H, J = 6.0 Hz et 2.0 Hz).

*** Dérivé tricyclique 18a le plus polaire :**

Quantités utilisées : Δ^{-1} pyrazoline **17a** la plus polaire : 138 mg (0.41 mmole) ; acétone : 200 ml ; acétophénone : 2 ml. Durée de la photolyse : 10 minutes ; dégagement d'azote stoechiométrique : 9 ml (observé : 12 ml). Le brut réactionnel (157 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g SiO₂, éther-hexane : 5-95). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **18a** le plus polaire (106 mg ; rendement : 84 %).

Dérivé tricyclique 18a le plus polaire:

C₁₈H₂₈O₄, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 70.09 H 9.15 Tr % : C 69.9 H 9.0 ; IR: $\nu = 1715$ (C=O) cm⁻¹ ; ¹H-RMN : $\delta = 1.16$ (s, 3H) ; 1.29 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.46 (s, 3H) ; 1.40-1.95 (m, 12H) ; 2.10-2.25 (m, 2H) ; 3.50 (ddd, 1H, J = 11.0, 6.0 Hz et 5.0 Hz) ; 3.90-4.05 (m, 1H) ; 4.02-4.34 (m, 2H) ; 4.79 (dd, 1H, J = 5.0 Hz et 3.0 Hz).

*** Dérivé tricyclique 18b le moins polaire :**

Quantités utilisées : Δ^{-1} pyrazoline **17b** la moins polaire : 61 mg (0.19 mmole) ; acétone : 200 ml ; acétophénone : 1 ml. Durée de la photolyse : 5 minutes ; dégagement d'azote stoechiométrique : 4 ml (observé : 6 ml). Le brut réactionnel (73 mg) est chromatographié sur colonne de silice (5 g SiO₂, éther-hexane : 5-95). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **18b** le moins polaire (49 mg ; rendement : 87 %).

Dérivé tricyclique 18b le moins polaire:

C₁₇H₂₈O₄, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 68.88 H 9.52 Tr % : C 68.9 H 9.2 ; IR: $\nu = 1715$ (C=O) cm⁻¹ ; ¹H-RMN : $\delta = 1.15$ (s, 3H) ; 1.19 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.30 (d, 3H, J = 5.0 Hz) ; 1.47 (s, 3H) ; 1.60-1.90 (m, 6H) ; 2.15-2.35 (m, 2H) ; ABX₃ : $\delta_A = 3.43$, $\delta_B = 3.60$ (J_{AX} = J_{BX} = 7.0 Hz, J_{AB} = 9.0 Hz, $\Delta\nu = 35.6$) ; 4.17 (dq, 2H, J = 7.0 Hz et 2.5 Hz), 5.13 (q, 1H, J = 5.0 Hz).

*** Dérivé tricyclique 18b le plus polaire :**

Quantités utilisées : Δ^{-1} pyrazoline **17b** la moins polaire : 93 mg (0.29 mmole) ; acétone : 200 ml ; acétophénone : 1 ml. Durée de la photolyse : 5 minutes ; dégagement d'azote stoechiométrique : 6 ml (observé : 9 ml). Le brut réactionnel (100 mg) est chromatographié sur colonne de silice (5 g SiO₂, éther-hexane : 5-95). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **18b** le plus polaire (73 mg ; rendement : 85 %).

Dérivé tricyclique 18b le plus polaire:

$C_{17}H_{28}O_4$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 68.88 H 9.52 Tr % : C 68.6 H 9.6 ; IR: $\nu = 1716$ (C=O) cm^{-1} ; 1H -RMN : $\delta = 1.17$ (s, 3H) ; 1.18 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.31 (d, 3H, J = 5.5 Hz) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.60-1.95 (m, 6H) ; 2.05-2.25 (m, 2H) ; 3.45-3.70 (m, 2H) ; ABX₃ : $\delta_A = 4.13$, $\delta_B = 4.24$ ($J_{AX} = J_{BX} = 7.0$ Hz, $J_{AB} = 10.0$ Hz, $\Delta\nu = 22.3$) ; 4.96 (q, 1H, J = 5.0 Hz).

*** Dérivé tricyclique 18c :**

Quantités utilisées : Δ^{-1} pyrazoline **17c** : 132 mg (0.36 mmole) ; acétone : 200 ml ; acétophénone : 2 ml. Durée de la photolyse : 5 minutes ; dégagement d'azote stoechiométrique : 8 ml (observé : 12 ml). Le brut réactionnel (127 mg) est chromatographié sur colonne de silice (5 g SiO₂, éther-hexane : 2-98). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **18c** (105 mg ; rendement : 86 %).

Dérivé tricyclique 18c :

$C_{19}H_{34}SiO_3$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 67.40 H 10.12 Tr % : C 67.5 H 10.1 ; IR: $\nu = 1712$ (C=O) cm^{-1} ; 1H -RMN : $\delta = 0.11$ (s, 3H) ; 0.14 (s, 3H) ; 0.84 (s, 9H) ; 1.13 (s, 3H) ; 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.47 (s, 3H) ; 1.50-1.85 (m, 6H) ; 2.09 (d large, 1H, J = 6.0 Hz) ; 2.15-2.24 (m, 1H) ; 4.18 (q, 2H, J = 7.0 Hz).

*** Dérivé tricyclique 18d :**

Quantités utilisées : Δ^{-1} pyrazoline **17d** : 451 mg (1.39 mmoles) ; acétone : 200 ml ; acétophénone : 5 ml. Durée de la photolyse : 15 minutes ; dégagement d'azote stoechiométrique : 31 ml (observé : 35 ml). Le brut réactionnel (486 mg) est chromatographié sur colonne de silice (15 g SiO₂, éther-hexane : 2-98). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **18d** (334 mg ; rendement : 81 %).

Dérivé tricyclique 18d :

$C_{16}H_{28}SiO_3$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 64.81 H 9.51 Tr % : C 64.7 H 9.6 ; IR: $\nu = 1718$ (C=O) cm^{-1} ; 1H -RMN : $\delta = 0.09$ (s, 9H) ; 0.10 (s, 3H) ; 1.23 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.00-1.30 (m, 2H) ; 1.44 (s, 3H) ; 1.50-1.80 (m, 4H) ; 2.07 (d large, 1H, J = 6.0 Hz) ; 2.14-2.30 (m, 1H) ; 4.18 (dq, 2H).

*** Solvolysé acide des dérivés tricycliques 18a-d :****- Solvolysé acide du dérivé tricyclique 18a :**

La réaction de solvolysé acide se déroule de la même manière quelque soit le diastéréomère **18a** utilisé. Au composé **18a** (43 mg, 0.14 mmole) en solution dans un mélange 40/60 EtOH-H₂O (10 ml) on ajoute du PPTS (20 mg, 0.08 mmole). Après un reflux de 3 heures, le mélange réactionnel est traité à température ambiante par une solution saturée de NaHCO₃ (10 ml). Après extraction à l'éther (2 x 10 ml), les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl (10 ml), séchées sur MgSO₄ et filtrées puis les solvants sont éliminés (25° C/15 mmHg). Le brut réactionnel (53 mg) est chromatographié sur colonne de silice (5 g SiO₂, éther-hexane : 10-90). On obtient ainsi le diquinane **5** (27 mg ; rendement : 87 %).

- Solvolysé acide du dérivé tricyclique 18b :

La réaction de solvolysé acide se déroule de la même manière quelque soit le diastéréomère **18b** utilisé. A un mélange 1/1 de diastéréomères **18b** (56 mg, 0.19 mmole) en solution dans le THF (10 ml), on ajoute H₂SO₄ 10 % dans l'eau (10 ml). Après 15 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est traité par une solution saturée de NaHCO₃ (10 ml). Après extraction à l'éther (2 x 10 ml), les phases organiques sont lavées par une solution saturée de NaCl (10 ml), séchées sur MgSO₄ puis les solvants sont éliminés (25° C/15 mmHg). Le brut réactionnel (53 mg) est chromatographié sur colonne de silice (5 g SiO₂, éther-hexane : 10-90). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **19** (43 mg ; rendement : quantitatif).

- **Solvolyse acide du dérivé tricyclique 18c :**

Le dérivé tricyclique **18c** (73 mg, 0.21 mmole) est mis en solution dans l'acide acétique (5 ml). Après un reflux de 1h30, le mélange réactionnel est hydrolysé (20 ml H₂O) et extrait au CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). La phase organique est ensuite traitée par une solution saturée de NaHCO₃, séchée sur MgSO₄ et filtrée. Après élimination des solvants (20° C/15 mmHg) le brut réactionnel (71 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g SiO₂, hexane). On obtient ainsi le diquinane **5a** (50 mg ; rendement : 90 %).

- **Déprotection du dérivé tricyclique 18d :**

Le dérivé tricyclique **18d** (105 mg, 0.35 mmole) en solution dans CH₂Cl₂ (20 ml) est traité par du TBAF (solution 1 M dans le THF, 6 ml ; 6 mmoles) pendant une nuit à température ambiante. Après addition d'eau (10 ml), extraction au CH₂Cl₂ (2 x 10 ml), lavage des phases organiques avec une solution saturée de NaCl (10 ml), séchage sur MgSO₄, filtration et élimination des solvants (20° C/15 mmHg), le brut réactionnel (117 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g SiO₂, éther-hexane : 15-85). On isole ainsi le dérivé tricyclique **19** (80 mg ; rendement : quantitatif).

- **Solvolyse acide du dérivé tricyclique 19 :**

Le dérivé tricyclique **19** (81 mg, 0.36 mmole) en solution dans un mélange biphasique H₂SO₄ 20 % (10 ml)/Et₂O (25 ml) est agité 14 heures à température ambiante. Après extraction à l'éther (2 x 10 ml), les phases organiques sont lavées à l'aide d'une solution saturée de NaHCO₃ (2 x 10 ml). Après séchage sur MgSO₄, filtration et évaporation des solvants (20° C/15 mmHg) le brut réactionnel (90 mg) est chromatographié sur colonne de silice (5g SiO₂, éther-hexane : 20-80). On obtient ainsi le diquinane **5** (81 mg ; rendement : quantitatif).

Dérivé tricyclique 19 :

C₁₃H₂₀O₃, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 69.61 H 8.98 Tr % : C 69.8 H 9.1 ; IR : ν = 3608 (OH), 3434 (OH), 1717 (C=O) cm⁻¹ ;

¹H-RMN : δ = 1.14 (s, 3H) ; 1.27 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.50-1.95 (m, 6H) ; 2.17 (d large, 2H, J = 6.0 Hz) ; 2.30-2.50 (m, 1H) ; ABX₃ : δ_A = 4.14, δ_B = 4.22 (J_{AX} = J_{BX} = 7.0 Hz ; J_{AB} = 10.5 Hz, $\Delta\nu$ = 15.5).

Diquinane 5 :

C₁₃H₂₀O₃, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 69.61 H 8.98 Tr % : C 69.5 H 8.8 ; IR : ν = 3613 (OH), 3505 (OH), 1707 (C=O) cm⁻¹ ; UV : λ max = 231 nm (ϵ = 1200) ;

¹H-RMN (400 MHz, C₆D₆) : δ = 0.92-1.03 (m, 1H) ; 1.00 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.29 (s, 3H) ; 1.43 (s, 3H) ; 1.51-1.64 (m, 1H) ; 1.71-1.80 (m, 1H) ; 1.84 (q large, 1H, J = 6.0 Hz) ; 2.24 (dd large, 1H, J = 20.0 Hz et 10.0 Hz) ; 2.58 (dddd, 1H, J = 19.0 Hz, 10.0 Hz, 8.5 Hz et 2.5 Hz) ; 2.84 (ddd, 1H, J = 19.0 Hz, 8.5 Hz et 2.5 Hz) ; 3.39 (d, 1H, J = 8.5 Hz) ; ABX₃ : δ_A = 4.01, δ_B = 4.05 (J_{AX} = J_{BX} = 7.0 Hz ; J_{AB} = 10.0 Hz, $\Delta\nu$ = 13.3).

Diquinane 5a :

C₁₅H₂₂O₄, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 67.66 H 8.27 Tr % : C 67.4 H 8.0 ; IR : ν = 1739 (C=O), 1707 (C=O), 1648 (C=C) cm⁻¹ ;

¹H-RMN : δ = 1.19 (s, 3H) ; 1.27 (s, 3H) ; 1.30 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.75-2.09 (m, 4H) ; 2.10 (s, 3H) ; 2.35-2.75 (m, 2H) ; 2.85-3.00 (m, 1H) ; 4.18 (dq, 2H, J = 7.0 Hz et 1.5 Hz) ; 4.64 (d, 1H, J = 8.2 Hz).

- **Saponification de l'acétate 5a :**

L'acétate **5a** (34 mg, 0.13 mmole) en solution dans l'éthanol (3 ml) est chauffé à 40° C pendant 4 heures en présence de K₂CO₃ (18 mg, 0.13 mmole). Après hydrolyse (10 ml H₂O), extraction au CH₂Cl₂ (10 ml), les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl (10 ml), séchées sur MgSO₄ et filtrées. Après élimination des solvants (20° C/15 mmHg), on obtient le diquinane **5** (30 mg ; rendement : quantitatif).

*** Formation des diquinanes 24 et 25 :**

- Dérivés tricycliques 20 et 21 :

Au composé **16d** (554 mg, 2.17 mmoles) en solution dans l'éther (20 ml) est ajouté à 0° C le diazométhane (17 ml, 11.68 mmoles). La réaction est suivie par CCM. Après disparition du produit de départ, le solvant est éliminé (20° C/15 mmHg). Le brut réactionnel ainsi obtenu est photolysé dans l'acétone (400 ml) contenant de l'acétophénone (6 ml). Le dégagement stoechiométrique d'azote (49 ml) est obtenu en 20 minutes. Après élimination des solvants (20° C/15 mmHg puis 5×10^{-2} mmHg) le brut réactionnel (544 mg) est chromatographié sur colonne de silice (15 g SiO₂, hexane). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **20** (355 mg ; rendement : 61 %).

Dérivé tricyclique 20 :

C₁₄H₂₄O₃Si, liquide incolore ; IR : $\nu = 1718$ (C=C) cm⁻¹ ;
¹H-RMN : $\delta = 0.30$ (s, 9H) ; 0.98 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.40-1.50 (m, 1H) ; 1.55-1.75 (m, 6H) ; 1.85-1.92 (m, 1H) ; 3.05-3.15 (m, 1H) ; 3.98 (dq, 2H, J = 7.0 Hz et 2.0 Hz).

Le dérivé tricyclique **21** est obtenu en utilisant le même mode opératoire.

Quantités utilisées : composé **16d** : 666 mg (2.61 mmoles) ; Et₂O : 25 ml (15 mmoles). Photolyse : acétone : 400 ml ; acétophénone : 7 ml ; dégagement d'azote stoechiométrique : 59 ml (observé : 65 ml) ; durée : 30 minutes. Le brut réactionnel (680 mg) est chromatographié sur colonne de silice (15 g SiO₂, hexane). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **21** (549 mg ; mélange de deux diastéréomères dans un rapport 1,3/1 ; rendement : 74 %).

Dérivé tricyclique 21 :

C₁₅H₂₆O₃Si, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 63.78 H 9.28 Tr % : C 63.9 H 9.3 ; IR : $\nu = 1710$ (C=O) cm⁻¹ ;
¹H-RMN : $\delta = 0.13$ (s, 9H) ; 0.14 (s, 9H) ; 1.19 (d, 3H, J = 6.4 Hz, dia. 1) ; 1.20 (t, 3H, J = 7.0 Hz, dia. 1) ; 1.28 (t, 3H, J = 7.0 Hz, dia. 2) ; 1.41 (d, 3H, J = 6.4 Hz, dia. 2) ; 1.46-2.00 (m, 8H) ; 2.15 (d large, 1H, J = 6.5 Hz, dia. 2) ; 2.38-2.50 (m, 1H, dia. 1) ; 2.73-2.80 (m, 1H, dia. 2) ; ABX₃ : $\delta_A = 4.13$, $\delta_B = 4.22$ (J_{AX} = J_{BX} = 7.0 Hz ; J_{AB} = 11.0 Hz, $\Delta\nu\psi = 17.9$).

*** Déprotection des dérivés tricycliques 20 et 21 :**

La déprotection des dérivés tricycliques 20 et 21 s'effectue en utilisant le même mode opératoire que pour la déprotection du dérivé tricyclique **18d**.

- Dérivé tricyclique 22 :

Quantités utilisées : dérivé tricyclique **20** : 173 mg (0.64 mmole) ; TBAF (solution 1 M dans le THF) : 4 ml (4.00 mmoles) ; CH₂Cl₂ : 10 ml. Le brut réactionnel (120 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g SiO₂, éther-hexane : 5-95). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **22** (85 mg ; rendement : 68 %).

Dérivé tricyclique 22:

C₁₁H₁₆O₃, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 67.32 H 8.27 Tr % : C 67.2 H 8.2 ; IR : $\nu = 3614$ (OH), 3414 (OH), 1714 (C=O) cm⁻¹ ;
¹H-RMN (C₆D₆) : $\delta = 0.97$ (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.38-1.84 (m, 10H) ; 2.95-3.10 (m, 1H) ; ABX₃ : $\delta_A = 3.97$, $\delta_B = 4.03$ (J_{AX} = J_{BX} = 7.0 Hz ; J_{AB} = 10.5 Hz, $\Delta\nu = 13.45$).

- Dérivé tricyclique 23 :

Quantités utilisées : dérivé tricyclique **21** : 1.04 g (3.68 mmoles) ; TBAF (solution 1 M dans le THF) : 10 ml (10 mmoles) ; CH₂Cl₂ : 25 ml. Le brut réactionnel (842 mg) est chromatographié sur colonne de silice (15 g SiO₂,

éther-hexane : 15-85). On obtient ainsi le dérivé tricyclique **23** (664 mg ; mélange de deux diastéréomères moins polaire/plus polaire dans un rapport 1/1,3 ; rendement : 86 %).

Nous avons été en mesure d'obtenir une fraction pure de chaque diastéréomère.

Dérivé tricyclique 23 le moins polaire :

$C_{12}H_{18}O_3$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 68.54 H 8.62 Tr % : C 68.7 H 8.7 ; IR : $\nu = 3616$ (OH), 3429 (OH), 1710 (C=O) cm^{-1} ;

1H -RMN (C_6D_6) : $\delta = 0.99$ (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.46 (d, 3H, J = 6.4 Hz) ; 1.55-1.80 (m, 6H) ; 2.00-2.25 (m, 2H) ; 2.52 (s large, 1H) ; 2.92-3.02 (m, 1H) ; ABX₃ : $\delta_A = 3.98$, $\delta_B = 4.02$ ($J_{AX} = J_{BX} = 7.0$ Hz ; $J_{AB} = 10.5$ Hz, $\Delta\nu = 10$).

Dérivé tricyclique 23 le plus polaire :

$C_{12}H_{18}O_3$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 68.54 H 8.62 Tr % : C 68.8 H 8.7 ; IR : $\nu = 3614$ (OH), 3429 (OH), 1710 (C=O) cm^{-1} ;

1H -RMN (C_6D_6) : $\delta = 1.02$ (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.21 (d, 3H, J = 6.2 Hz) ; 1.25-1.90 (m, 9H) ; 2.50-2.65 (m, 1H) ; ABX₃ : $\delta_A = 4.01$, $\delta_B = 4.12$ ($J_{AX} = J_{BX} = 7.0$ Hz ; $J_{AB} = 10.5$ Hz, $\Delta\nu = 10.5$).

*** Solvolysé acide des dérivés tricycliques 22 et 23 :**

La solvolysé acide des dérivés tricycliques **22** et **23** s'effectue en utilisant le même mode opératoire que pour la solvolysé acide du dérivé tricyclique **19**.

- Diquinane 24 :

Quantités utilisées : dérivé tricyclique **22** : 22 mg (0.11 mmole) ; Et₂O, 5 ml ; H₂SO₄ 20 % : 5 ml. Le brut réactionnel (25 mg) est chromatographié sur colonne de silice (3 g SiO₂, éther-hexane : 10-90). On obtient ainsi le diquinane **24** (20 mg ; rendement : 91 %).

Diquinane 24 :

$C_{11}H_{16}O_3$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 67.32 H 8.21 Tr % : C 67.1 H 8.4 ; IR : $\nu = 3631$ (OH), 3395 (OH), 1707 (C=O), 1664 (C=C) cm^{-1} ; UV : $\lambda_{max} = 234$ nm ($\epsilon = 10800$) ;

1H -RMN (400 MHz, C_6D_6) : $\delta = 0.88$ -0.97 (m, 1H) ; 0.98 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.51-1.64 (m, 1H) ; 1.67-1.88 (m, 2H) ; 2.23-2.32 (m, 1H) ; 2.43-2.54 (m, 1H) ; 2.76-2.90 (m, 2H) ; 3.20 (dd, 1H, J = 7.5 Hz et 1.0 Hz) ; 3.92 (q large, 1H, J = 7.5 Hz) ; 4.03 (q, 2H, J = 7.0 Hz).

- Diquinane 25 le moins polaire :

Quantités utilisées : dérivé tricyclique **23** le moins polaire : 45 mg (0.2 mmole) ; H₂SO₄ 20 % : 5 ml ; Et₂O : 5 ml. Le brut réactionnel (50 mg) est chromatographié sur colonne de silice (5 g SiO₂, éther-hexane : 10-90). On obtient ainsi le diquinane **25** le moins polaire (38 mg ; rendement : 84 %).

Diquinane 25 le moins polaire :

$C_{12}H_{18}O_3$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 68.54 H 8.62 Tr % : C 68.6 H 8.9 ; IR : $\nu = 3634$ (OH), 3509 (OH), 1706 (C=O), 1659 (C=C) cm^{-1} ; UV : $\lambda_{max} = 234$ nm ($\epsilon = 8090$) ;

1H -RMN (400 MHz, C_6D_6) : $\delta = 0.83$ -1.05 (m, 1H) ; 1.00 (s, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.25 (d, 3H, J = 8.0 Hz) ; 1.51-1.63 (m, 1H) ; 1.67-1.74 (m, 1H) ; 1.74-1.83 (m, 1H) ; 2.28 (dd large, 1H, J = 20.0 Hz et 10.0 Hz) ; 2.49 (dddd, 1H, J = 19.0 Hz, 10.0 Hz, 8.5 Hz et 2.5 Hz) ; 2.80 (dddd, 1H, J = 19.0 Hz, 8.5 Hz, 2.5 Hz et 2.0 Hz) ; 3.25 (q large, 1H, J = 8.0 Hz) ; 3.77 (t, 1H, J = 8.0 Hz) ; ABX₃ : $\delta_A = 4.04$, $\delta_B = 4.06$ ($J_{AX} = J_{BX} = 7.0$ Hz ; $J_{AB} = 10.0$ Hz, $\Delta\nu = 13$).

- Diquinane 25 le plus polaire :

Quantités utilisées : dérivé tricyclique **23** le plus polaire : 20 mg, (0.09 mmole) ; H₂SO₄ 20 % : 5 ml ; Et₂O : 5 ml. Le brut réactionnel (25 mg) est chromatographié sur colonne de silice (3 g SiO₂, éther-hexane : 10-90). On obtient ainsi le diquinane **25** le plus polaire (18 mg ; rendement : 90 %).

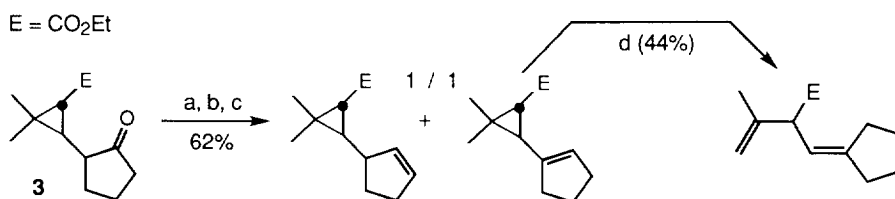
Diquinane 25 le plus polaire :

$C_{12}H_{18}O_3$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 68.54 H 8.62 Tr % : C 68.8 H 8.9 ; IR : $\nu = 3618$ (OH), 3382 (OH), 1705 (C=O), 1654 (C=C) cm^{-1} ; UV : $\lambda_{max} = 232$ nm ($\epsilon = 10170$) ;

1H -RMN (400 MHz, C_6D_6) : $\delta = 0.88-0.99$ (m, 1H) ; 0.99 (t, 3H, J = 7.0 Hz) ; 1.47 (d, 3H, J = 8.0 Hz) ; 1.51-1.63 (m, 1H) ; 1.70-1.84 (m, 2H) ; 2.20-2.29 (m, 1H) ; 2.47-2.65 (m, 2H) ; 3.08-3.17 (m, 1H) ; 3.33 (t, 1H, J = 8.0 Hz) ; 3.96-4.12 (m, 2H).

References and notes:

1. Paquette, L.A.; Doherty, A.M. *Polyquinane Chemistry*, Springer Verlag (1987).
2. Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Kempf, H. *Synthesis*, **1989**, 820-824.
3. a) Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Lacroix, E. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3529-3532.
b) Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Lacroix, E. *Tetrahedron Lett.*, **1989**, 30, 3533-3536.
4. Nous avons tenté de "valoriser" le dérivé cétonique **3** dans le contexte synthèse totale de triquinanes de la façon suivante : la réduction du céto-ester **3** en alcool suivie d'élimination via un thiocarbonate conduit à un mélange équimolaire d'esters allyl- et vinylcyclopropaniques séparables par chromatographie en phase gazeuse préparative. Dans des conditions de thermolyse-éclair, le dérivé vinylcyclopropanique ne conduit cependant pas à un diquinane, mais à une dioléfine non conjuguée par migration homo [1,5] d'hydrogène :



a : NaBH₄, MeOH, 25° C (90 %) ; b : ClC(S)OpTol, Py (77 %) ; c : trichloro-1,2,4 benzène, 160° C (89 %) ;
d : thermolyse éclair, 650° C (44 %).

Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Lacroix, E. *à paraître*.

5. Gassman, P.G.; Mansfield, K.T. *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 915-920.
Kinstle, T.H.; Welch, R.P.; Exley, R.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3660-3661.
Franck-Neumann, M. *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 25, 2979-2982.
6. Huebner, C.H.; Dorfman, L.; Robinson, M.M.; Donoghue, E.; Pierson, W.G.; Strachan
J. Org. Chem., **1963**, 28, 3134-3140;
Brannock, K.C.; Burpitt, R.D.; Goodlett, V.W.; Thweatt, J.G. *J. Org. Chem.*, **1964**, 29, 818-823.
7. Franck-Neumann, M. *Angew. Chem.*, **1968**, 80, 42-43 ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1968**, 7, 65-66.
8. a) Clark, R.D.; Untch, K.G. *J. Org. Chem.*, **1979**, 44, 248-253.
b) Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Gross, L. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5027-5030;
9. Franck-Neumann, M. *Angew. Chem.*, **1969**, 81, 189-190.
10. Landen, H.; Margraf, B.; Martin, H.D. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29, 6593-6596.
Hake, H.; Landen, H.; Martin, H.D.; Mayer, B.; Steigel, A.; Distefano, G.; Modelli, A.
Tetrahedron Lett., **1988**, 29, 6601-6604.
11. Burdisso, M.; Gamba, A.; Gandolfi, R.; Toma, L.; Rastelli, A.; Schiatti, E. *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3311-3321.
12. Arney, B.E.; Wilcox, K.; Campbell, E.; Gutierrez, M.O. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 6126-6128.
13. Staudinger, H.; Gaule, A. *Ber. Deutsch. Chem. Ges.*, **1916**, 49, 1897-1918.
14. Dietrich-Buchecker, C.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron*, **1977**, 33, 745-749.
15. Arndt, F. *Org. Syn. Coll Vol. 2*, **1943**, 165-167.

(Received in Belgium 15 December 1994; accepted 9 February 1995)