

## ENAMINES A HALOGENE ALLYLIQUE-II ACTION DES ORGANOMETALLIQUES

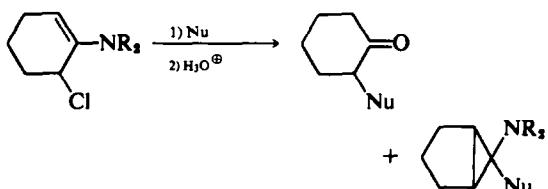
J. C. BLAZEJEWSKI, D. CANTACUZENE\* et C. WAKSELMAN  
C.E.R.C.O.A., C.N.R.S., 2 rue Henry Dunant, (94320) Thiais, France

*(Received in France 23 February 1973; Received in the UK for publication 13 July 1973)*

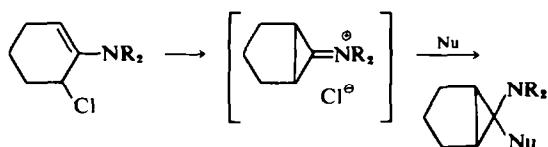
**Résumé**—Dans la condensation des composés organométalliques (Mg, Li, Cu) sur les énamines à halogène allylique 1, il y a compétition entre deux réactions, l'une de substitution de l'halogène allylique, l'autre de réarrangement avec départ de l'halogène conduisant à des produits bicycliques 3 (pyrrolidino-6 alkyl-6 bicyclo [3.1.0] hexanes). La réaction peut être orientée vers la formation de cétone  $\alpha$  substituée ou d'amine bicyclique par un choix approprié de l'organométallique, du solvant, et du reste aminé de l'énamine. La structure de l'amine bicyclique 3 peut résulter d'une attaque sélective du côté le moins encombré de l'immonium intermédiaire postulé.

**Abstract**—In the condensation of organometallic reagents (Mg, Li, Cu) with halogenated enamines, there is a competition between substitution of the allylic halogen and rearrangement with loss of halogen, to give bicyclic compounds 3 (6-pyrrolidino-6-alkyl bicyclo [3.1.0] hexanes). The reaction can be oriented toward the formation of the  $\alpha$ -substituted ketone or of the bicyclic amine by an appropriate choice of the organometallic derivative, of the solvent and of the amino group of the enamine. The structure of the bicyclic amine 3 could be the result of a selective attack on the least hindered side of the postulated intermediate immonium.

L'action des nucléophiles sur les énamines à halogène allylique, obtenues à partir des  $\alpha$  halogénocétones<sup>1</sup> a mis en évidence une concurrence entre deux réactions, l'une de substitution directe de l'halogène conduisant à des cétones substituées en  $\alpha$  par le nucléophile, l'autre de réarrangement (type Favorski) avec formation de produit bicyclique. Ces deux produits sont aisément séparables, puisque le premier s'isole dans une phase aqueuse acide, l'autre dans une phase aqueuse basique.



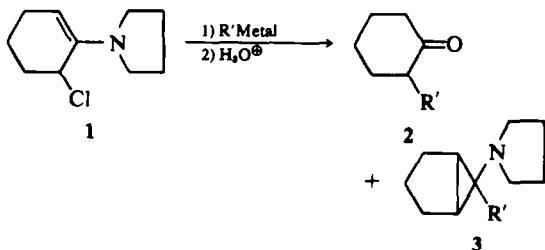
La formation de produit bicyclique peut s'interpréter par l'attaque d'un immonium intermédiaire par le nucléophile, postulé pour expliquer la formation de produit bicyclique lors de la réaction de la chloro-2 cyclohexanone avec la pipéridine.<sup>2</sup>



Nous avons vérifié que l'action de la pyrrolidine, en solution dans le cyclohexane, sur l'énamine chlorée 1, à reflux du solvant, produit effectivement

l'aminal bicyclique 3 ( $R' = N$  ), accompagné

d'environ 10% de pyrrolidino-2 cyclohexanone. Nous exposons dans ce mémoire les résultats obtenus avec les composés organométalliques (Mg, Li, Cu). Nous avons tenté d'orienter la réaction vers les produits de type 2 ou 3 en faisant varier la nature du métal, du solvant et du groupement氨基  $NR_2$  de l'énamine.



Dans le cas des organomagnésiens alaphatiques la quantité de composé bicyclique est nettement plus importante lorsqu'on emploie le réactif sous forme symétrique (par exemple avec  $CH_3MgBr$  dans l'éther, nous obtenons un rapport 3:2 = 36:62, alors qu'avec  $CH_3MgCH_3$ , la proportion 3:2 est de 80:6). La différence dans l'orientation est encore plus frappante quand on compare les lithiens et les

Tableau 1. Produits des réactions entre 1 et les composés organométalliques aliphatiques

Réactif	Solvant*	chloro-2 cyclohexanone %	2 %	3 %	3:2
CH <sub>3</sub> MgBr	Et <sub>2</sub> O	0	62	36	0.58
CH <sub>3</sub> MgCH <sub>3</sub>	Et <sub>2</sub> O	0	6	80	13
CH <sub>3</sub> MgBr	THF	45	26	26	1
CH <sub>3</sub> Li	Et <sub>2</sub> O	30	25	25	1
(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CuLi	Et <sub>2</sub> O	0	61	0	0
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> MgBr	Et <sub>2</sub> O	0	55	37	0.67
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> MgC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	Et <sub>2</sub> O	0	38	62	1.64
nBuMgBr	Et <sub>2</sub> O	0	30	70	2.32
(nBu) <sub>2</sub> Mg	Et <sub>2</sub> O	0	30	69	2.32
nBuLi	Et <sub>2</sub> O	0	70	0	0
(nBu) <sub>2</sub> CuLi	Et <sub>2</sub> O	0	68	0	0

\*Condensations faites à -10° [sauf pour (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CuLi où la condensation se fait à -40°]; dans le THF on opère à reflux du solvant.

cuprates puisque dans ce dernier cas nous n'obtenons pas de produit 3 (Tableau 1).

Les résultats obtenus avec C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>Metal sont analogues à ceux obtenus avec CH<sub>3</sub>Metal. Par contre les dérivés organométalliques mixtes et symétriques dérivés du bromure de n-butyle conduisent tous deux à la formation d'une proportion importante du produit bicyclique (3:2 = 70:30). D'autre part, avec le dérivé du lithium (nBuLi) ou le cuprate correspondant (nBu<sub>2</sub>CuLi) on observe uniquement la formation de cétone alcoyée 2.

Dans le cas des magnésiens phényles, il n'existe pratiquement pas de différence entre les formes mixte ou symétrique du réactif. Cependant l'introduction en para d'un substituant donneur d'électrons (OCH<sub>3</sub>) favorise la formation du composé bicyclique 3. Au contraire la présence d'un groupe attracteur d'électrons (CF<sub>3</sub>) augmente la proportion de cétone alcoyée 2. Avec le phenyllithium, les résultats sont semblables à ceux obtenus avec C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>MgBr (Tableau 2). Mais ici encore, on observe une nette différence avec (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CuLi puisqu'avec ce dérivé métallique nous n'observons

pas la formation du produit 3. Cependant les rendements en cétone  $\alpha$  phényle sont moyens bien qu'il n'ait pas été possible de déceler la présence d'un autre produit réactionnel. Ceci est à rapprocher de travaux antérieurs avec les organocuprates.<sup>10</sup>

Le rôle du solvant est également déterminant puisque dans le THF on observe, par exemple avec CH<sub>3</sub>MgBr, la formation d'une quantité égale en produits 2 et 3. La réaction dans ce cas est très lente et on récupère 50% de cyclohexanone  $\alpha$  chlorée. Ce ralentissement par un solvant basique dans le cas de substitution d'un halogène allylique par les magnésiens a déjà été observé.<sup>3</sup>

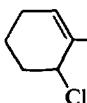
D'autre part, nous avons constaté une influence du groupement aminé de l'énamine sur la proportion des produits de substitution et du produit bicyclique. Ainsi la proportion de composé 3 est plus importante avec l'énamine de la diméthylamine qu'avec celle de la pyrrolidine (Tableau 3).

L'ensemble des résultats obtenus avec les organomagnésiens est cohérent: la réaction de substitution nucléophile est dominante lorsque le réactif organométallique est un acide de Lewis

Tableau 2. Produits des réactions entre 1 et les composés organométalliques aromatiques

Réactif	Solvant*	chloro-2 cyclohexanone %	2 %	3 %	3:2
PhMgBr	Et <sub>2</sub> O	0	50	49	1
Ph <sub>2</sub> Mg	Et <sub>2</sub> O	0	50	49	1
PhMgBr	THF	23	30	47	1.6
PhLi	Et <sub>2</sub> O	0	45	53	1.2
Ph <sub>2</sub> CuLi	Et <sub>2</sub> O	0	38	0	0
CH <sub>3</sub> OPhMgBr	Et <sub>2</sub> O	0	37	62	1.7
(CH <sub>3</sub> OPh) <sub>2</sub> Mg	Et <sub>2</sub> O	0	18	82	4.6
CH <sub>3</sub> OPhMgBr	THF	40	35	22	0.65
CF <sub>3</sub> PhMgBr	Et <sub>2</sub> O	0	80	19	0.24
(CF <sub>3</sub> Ph) <sub>2</sub> Mg	Et <sub>2</sub> O	0	85	12	0.14
CF <sub>3</sub> PhMgBr	THF	28	60	12	0.2

\*Même remarque que pour le Tableau 1.

Tableau 3.  + composés organométalliques

Amine	Réactif	Solvant	2 %	3 %	3:2
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	ΦMgBr	Et <sub>2</sub> O	0	100	x
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> MgBr	Et <sub>2</sub> O	15	80	5-3
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	AlLiH <sub>4</sub>	Et <sub>2</sub> O	0(R' = H)	98	x
	ΦMgBr	Et <sub>2</sub> O	50	49	1
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub> MgBr	Et <sub>2</sub> O	62	36	0.58
N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	AlLiH <sub>4</sub>	Et <sub>2</sub> O	25(R' = H)	75	3

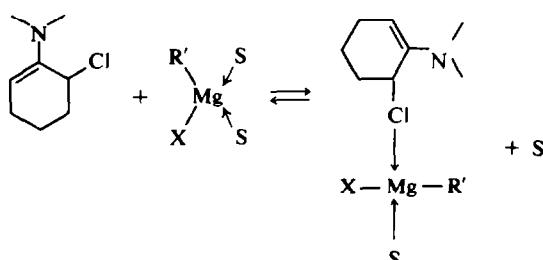
suffisament fort (magnésiens mixtes et introduction de substituants attracteurs d'électrons tel que CF<sub>3</sub>). Au contraire, cette réaction est défavorisée par les facteurs qui réduisent l'acidité de l'atome de magnésium: emploi de solvants plus basiques que l'éther éthylique (THF), introduction de substituants donneurs d'électrons (CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>) et utilisation d'organomagnésiens symétriques (il est à noter que dans le cas où R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>, le magnésien symétrique est plus acide que le magnésien mixte). Nous avons montré précédemment que l'acidité de l'atome de magnésium suit l'ordre RMgX > R<sub>2</sub>Mg (R = Ar ou alkyl) vis à vis des époxynitriles<sup>4</sup> et l'ordre RMgX (R = Ar ou alkyl), Ar<sub>2</sub>Mg > (alkyl)<sub>2</sub>Mg vis à vis des fluorures allyliques.<sup>5</sup>

Dans l'hypothèse de la formation d'un complexe halogénure allylique-organomagnésien, on conçoit que le déplacement d'une molécule de solvant soit plus lent lorsqu'on utilise le THF plus fortement lié au magnésium que l'éther éthylique<sup>6</sup> et que la réaction ne soit pas complète. Le ralentissement, nettement plus important que dans les halogénures allyliques, semble impliquer une participation de

RCuLi nos résultats montrent que l'on n'obtient pas de produit bicyclique mais les cétones  $\alpha$ -alcoylées 2. Les réactions de couplage entre cuprates et halogénures sont très fréquentes<sup>6</sup> mais les mécanismes de ces réactions ne sont pas encore très clairs. Nous constatons que, de même que pour les magnésiens chaque fois que la réaction de substitution sur le carbone porteur de l'halogène est facile (ce qui est le cas des cuprates puisque les réactions de couplage sont courantes), la réaction de type 3 se fait mal.<sup>16</sup>

Un problème de stéréochimie se pose dans le cas du composé bicyclique 3. Seul un des isomères possibles (endo ou exo) est en effet obtenu lors de l'attaque de l'énamine 1 par les métalliques. En effet on observe sur les spectres de RMN des composés 3 la présence d'un seul groupe méthyle lorsque R' = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>3</sub>, et d'un seul CF<sub>3</sub> lorsque R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CF<sub>3</sub>. Un seul signal méthyle est également détecté lorsque NR<sub>2</sub> = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>. Par contre, la réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium qui conduit uniquement au produit bicyclique 3 (R' = H; NR<sub>2</sub> = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) (Tableau 3), met en évidence la formation de deux isomères dans les proportions 64%-36% (on observe en RMN la présence de deux signaux N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>). Nous avons pu attribuer la stéréochimie endo\* à l'isomère le plus abondant grâce à la mesure par RMN à 250 MHz de la constante de couplage <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> = 7 Hz du proton du cycle cyclopropanique situé au pied du groupement aminé<sup>2</sup> (voir figure). Cette valeur correspond également bien au couplage trouvé pour une structure endo dans les éthers cyclopropaniques.<sup>7</sup> Dans le cas d'une structure exo\* le couplage <sup>3</sup>J<sub>H-H</sub> serait de l'ordre de 1.5 Hz.

D'autre part lors de l'attaque de l'énamine 1 par t-BuMgBr, nous obtenons également le produit de réduction 3 (R' = H; rendement 20%)<sup>8,9</sup> mais l'isomère endo est nettement plus important que dans la réduction par l'hydrure de lithium et d'aluminium (85% endo, 15% exo). Ceci nous amène à penser que l'action des organométalliques a lieu avec la même stéréochimie que dans la



l'atome d'azote. D'autre part, avec les organomagnésiens, la proportion de composé bicyclique est particulièrement importante lorsque l'énamine halogénée possède un groupement diméthylamino, bien que la diméthylamine ait un pK<sub>a</sub> inférieur à celui de la pyrrolidine.

En ce qui concerne l'action des cuprates de type

\*Pour la dénomination endo, exo nous avons adopté celle<sup>2</sup> qui prend en compte la stéréochimie de l'azote.

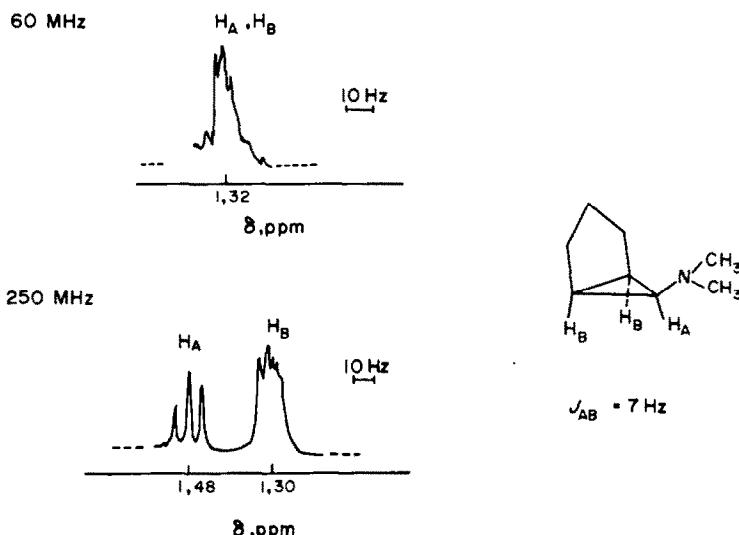
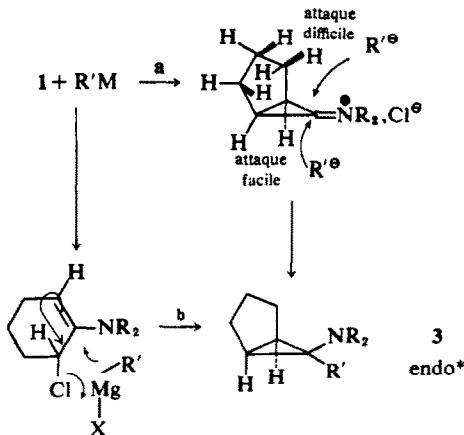


Fig 1. Spectre de RMN du produit bicyclique 3 ( $R' = H$ ) à 60 et à 250 MHz (solvant  $CDCl_3$ ): seuls sont représentés sur la figure les signaux correspondants aux protons cyclopropaniques  $H_A$  et  $H_B$ .

réduction avec  $t\text{-BuMgBr}$ . D'ailleurs le  $PK_a$  du composé endo ( $R' = H$ ,  $NR_2 = N(CH_3)_2$ ), obtenu pur, est le même que celui de l'isomère unique obtenu avec  $CH_3MgX$  ( $R' = CH_3$ ,  $NR_2 = N(CH_3)_2$ ): sa valeur est de 8.3.

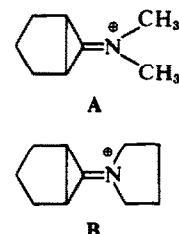
### Mécanisme

La formation de produit bicyclique 3 peut s'interpréter soit par le passage par un immonium intermédiaire (voie a) (un immonium de ce type a été postulé par différents auteurs,<sup>1,12-14,17</sup> soit par un mécanisme concerté (voie b). La stéréochimie observée du produit bicyclique est compatible avec les deux processus.



En fait la différence essentielle entre ces deux mécanismes réside dans la simultanéité ou non du départ de chlore et de l'attaque du nucléophile sur le carbone portant le groupe azoté. Aucun essai de mise en évidence d'un immonium intermédiaire n'a

été positif. Cependant l'orientation de la réaction vers 2 ou 3 dépend fortement de la nature du groupement aminé. Dans l'hypothèse de la formation d'un immonium intermédiaire ce résultat pourrait s'expliquer par une plus grande facilité à former un immonium A qu'un immonium B.



Dans le mécanisme concerté le groupement aminé ne paraît pas jouer un rôle important. Il est d'ailleurs à noter que, à notre connaissance, il n'a jamais été mis en évidence d'attaque d'un magnésien sur le carbone central d'un système allylique ou d'une énamine.<sup>18</sup>

En conclusion, il apparaît qu'il est possible d'orienter la condensation des organométalliques sur les énamines halogéées vers la formation soit de cétones  $\alpha$ -substituées 2 soit de produit bicyclique de type 3. Dans le cas des aryl-2 cyclohexanones la purification de la cétone est délicate et les rendements sont moyens. Au contraire la méthode est intéressante pour l'obtention des alkyl-2 cyclohexanones (utilisation des cuprates). Dans tous les cas (sauf pour  $R' = t\text{-butyl}$ ) cette condensation constitue une bonne méthode de synthèse des amines bicycliques de type 3 (utilisation de magnésiens symétriques et d'énamines dérivant de la diméthylamine).

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés à 60 MHz sur appareils JEOL C 60 HL et VARIAN A 60, à 250 MHz sur appareil CAMECA, avec le tétraméthylsilane comme référence interne. Les spectres IR ont été enregistrés sur Perkin-Elmer 457. Les spectres de masse ont été enregistrés sur VARIAN-MAT CH-7 à 70 eV. Les analyses élémentaires des composés obtenus sont en accord avec les formules proposées (la marge d'erreur acceptée est de  $\pm 0.2\%$  pour C, H, O, N et de  $\pm 0.4\%$  pour F).

### Préparation des énamines

**Chloro-6 pyrrolidino-1 cyclohexène.** A une solution de 5 g (0.038 mole) de chloro-2 cyclohexanone dans 20 ml de cyclohexane, en présence de sulfate de magnésium anhydre, on ajoute 10 ml (0.12 mole) de pyrrolidine. Le mélange est laissé à 0° pendant 2 h puis filtré. Le solvant et l'excès de pyrrolidine sont évaporés sous vide. On recueille 6 g (0.032 mole) d'énamine 1 (Rdt = 85%) — Eb.<sub>1</sub> = 102°, RMN (CDCl<sub>3</sub>)δ: (m, IH) 4.63 (m, IH) 4.35. IR (pur): ν(C=C): 1630 cm<sup>-1</sup>.

**Chloro-6 N,N-diméthylamino-1 cyclonexène.** On additionne goutte à goutte, avec agitation, une solution de 4.6 ml (0.04 mole) de tétrachlorure de titane dans 200 ml de pentane, à une solution de 8.6 g (0.08 mole) de chloro-2 cyclohexanone et 16 ml (0.24 mole) de diméthylamine dans 300 ml de pentane. La température est maintenue entre 0° et 10°. Lorsque l'addition est terminée on poursuit l'agitation pendant 2 h. La solution est filtrée, puis le solvant est évaporé sous vide. On recueille 6 g (0.04 mole) d'énamine. (Rdt = 50%) — Eb.<sub>1</sub> = 80°, RMN (CDCl<sub>3</sub>)δ: (m, 2H) 4.5 (s, 6H) 2.64. IR (pur): ν(C=C): 1635 cm<sup>-1</sup>.

### Préparation des organométalliques

Les organomagnésiens mixtes ont été préparés sous atmosphère de N<sub>2</sub>, en solutions normales, par le procédé habituel, soit dans l'éther éthylique, soit dans le THF. Les organomagnésiens symétriques ont été obtenus dans l'éther éthylique par précipitation au dioxane (1.2 mole par mole de magnésien mixte), puis siphonnés à travers un verre fritté. Les organolithiens ont été préparés sous atmosphère d'argon, avec des solvants soigneusement desséchés. Le méthyllithium utilisé a été préparé à partir du bromure de méthyle dans l'éther: le bromure de lithium se dépose et on décante la solution restante. Le n-butyl lithium, en solution dans l'hexane est commercial (Fluka). Le phényllithium a été préparé par réaction entre l'iodebenzène et le n-butyl lithium dans un mélange benzène-hexane suivant un procédé décrit.<sup>11</sup> Le phényllithium (solide) est lavé au pentane plusieurs fois et redissous ensuite dans l'éther. Les cuprates sont obtenus par action de deux équivalents d'organolithiens en solution dans l'éther ou l'hexane (solution 1 N) sur un équivalent d'halogénure cuivreux à -10°: l'iode cuivreux pour le méthyllithium et le n-butyl lithium, le bromure cuivreux pour le phényllithium. Le test de Gilman montre qu'il ne reste plus d'organolithien dans la solution. Les cuprates ainsi obtenus sont utilisés tels quels en présence de leurs sels.

### Condensation des organomagnésiens sur les énamines

Le mode opératoire typique est celui de la condensation du bromure de (p-méthoxy) phénylmagnésium, en solution dans l'éther éthylique sur le chloro-6 pyrrolidino-1 cyclohexène. A 3 g (0.016 mole) d'énamine en solution dans 25 ml d'éther on ajoute goutte à goutte, avec agitation, un large excès (100 ml) de bromure de (p-méthoxy) phénylmagnésium en solution normale. Le mélange

réactionnel est maintenu à -10° pendant 7 h, puis jeté sur de la glace et hydrolysé par de l'acide sulfurique à 20% pendant une nuit. On extrait à l'éther, sèche sur sulfate de magnésium, puis évapore le solvant. La p-méthoxy-phényl-2 cyclohexanone ainsi obtenue est purifiée par élution à l'éther sur colonne d'alumine neutre. (Rdt = 37%), RMN (CDCl<sub>3</sub>)δ: (q, 4H) 7, (s, 3H) 3.8, (t, 1H) 3.5. IR (CCl<sub>4</sub>): ν(C=C): 1720 cm<sup>-1</sup>. Analyse: C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub> (C, H, O).

La phase aqueuse restante est basifiée par du bicarbonate de sodium, puis extraite à l'éther. On sèche sur sulfate de magnésium puis évapore le solvant. On recueille ainsi l'endo pyrrolidino-6 (p-méthoxy) phényl-6 bicyclo [3.1.0] hexane (3; R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>3</sub>), que l'on recristallise dans le méthanol (Rdt = 62%) (F = 84°) RMN (CDCl<sub>3</sub>)δ: (q, 4H) 6.9, (s, 3H) 3.72, (m, 4H) 2.4, (m, 6H) 1.85, (m, 6H) 1.6. Analyse: C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>NO (C, H, N, O) SM: M = 257: 23%, M-(H) = 256: 100%, M-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) = 228: 13%, M-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) = 214: 21%, M-(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>N) = 188: 37%.

Dans le cas de la condensation du bromure de p-méthoxy phénylmagnésium en solution dans le THF sur le chloro-6 pyrrolidino-1 cyclohexène, la température est maintenue au reflux du THF pendant 7 h. Le mode opératoire est ensuite le même que précédemment.

Les rendements en produits obtenus sont résumés dans les Tableaux 1, 2, 3. Le mode opératoire est identique à celui décrit pour R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>OCH<sub>3</sub>.

### Condensation des organolithiens sur le chloro-6 pyrrolidino-1 cyclohexène (1)

Dans le cas de la condensation des organolithiens, les rendements ne sont pas quantitatifs, sans que l'on puisse cependant déceler la présence d'autres produits (excepté dans le cas de CH<sub>3</sub>Li où l'on recueille environ 30% de chloro-2 cyclohexanone). Lors de la condensation du n-BuLi, 50% de la n-butyl-2 cyclohexanone recueillie a été extraite après basification de la phase aqueuse (Tableaux 1 et 2).

### Condensation des cuprates sur le chloro-6 pyrrolidino-1 cyclohexène (1)

Dans toutes les condensations des organocuprates sur l'énamine halogénée, 1, on utilise 2 moles d'organocuprate R'CuLi pour une mole d'énamine. (a) **Diméthylcuprate.** A 6 g d'iode de cuivre (0.032 mole) dans 20 ml d'éther, on ajoute à -10°, 65 ml d'une solution normale de méthyllithium dans l'éther. On introduit ensuite, goutte à goutte 3 g d'énamine 1 (0.016 mole) en solution dans l'éther à -40°. L'addition terminée, la température est maintenue vers -10° pendant 3 h. On hydrolyse ensuite le mélange, en maintenant la température vers 5°, avec une solution d'acide sulfurique à 15%, pendant 18 h. Après extraction à l'éther, on sèche la solution sur sulfate de magnésium anhydre. On récupère ainsi 0.8 g de méthyl-2 cyclohexanone. La phase aqueuse restante est alcalinisée et extraite à l'éther. On récupère 0.3 g de méthyl-2 cyclohexanone (soit au total: 1.2 g. Rdt = 61%). On ne détecte pas de traces de produit bicyclique de type 3 (R' = CH<sub>3</sub>) sur les spectres de RMN. (b) **Di-n-butyl cuprate.** Les mêmes conditions expérimentales que précédemment sont utilisées, (3 g d'énamine 1) le n-butyl lithium étant en solution dans l'hexane. De la phase aqueuse acide, on extrait 2.2 g de produits. Le mélange a été analysé par CPV sur Versamid 900 + KOH, 7 m, i". Il se compose de 18% d'octane; 12% de n-butanol; 4% de cyclohexanone et 65% de n-butyl-2 cyclohexanone (purifiée par distillation).

De la phase aqueuse alcalinisée on récupère de la cyclohexanone α chlorée n'ayant pas réagi. On ne détecte pas

de traces de produit bicyclique 3 ( $R' = n\text{-Bu}$ ). Une extraction continue à l'éther a permis de récupérer 0.2 g de  $n\text{-butyl-2 cyclohexanone}$  (rendement global en cétone substituée 2  $R' = n\text{-butyl}$ : 68%).

(c) *Diphényl cuprate*. Nous utilisons les mêmes conditions expérimentales sur 4 g d'énamine (0.021 mole) et 0.042 mole de  $(C_6H_5)_2CuLi$ . Le produit brut extrait de la phase aqueuse acide est distillé sous 1 mm de mercure pour séparer les produits légers du mélange. Ces produits légers sont constitués d'iodobenzène, de  $n\text{-butanol}$ , de  $n\text{-butylbenzène}$ . Le résidu de distillation cristallise et on récupère 1.2 g de produits. La RMN montre que ce mélange contient 0.7 g de cétone phényle et 0.5 g de biphenyl. Les deux produits ont été séparés par chromatographie sur alumine (éluant: benzène, puis éther). De la phase aqueuse basique on récupère 0.9 g de produit dont 0.7 g de cétone  $\alpha$  phényle ( $R' = C_6H_5$ ) cristallisées et purifiées par recristallisation dans le pentane à froid. On ne détecte pas la présence de produit bicyclique 3 ( $R' = C_6H_5$ ) dans les spectres de RMN (rendement global en cétone  $\alpha$ -phényle: 38%).

#### Caractéristiques des produits obtenus

Les alkyl et aryl-2 cyclohexanones connues ont été comparées avec des échantillons authentiques. *p-trifluoro-méthyl phényl-2 cyclohexanone* (2,  $R' = C_6H_5CF_3$ ): Une rectification (100°C/2 mm Hg) du produit brut extrait après hydrolyse acide du milieu réactionnel, suivie d'une recristallisation dans un mélange éther pentane, permettent d'isoler la cétone. RMN de H: ( $CCl_4$ ) $\delta$ : (q, 4H) 7.4; (m, 1H) 3.5 RMN de F: (solvant  $CDCl_3$ ; référence interne  $CFCl_3$ ) (s)  $\phi = 62.5$  ppm. IR: (pur):  $\nu(C=O) = 1715 \text{ cm}^{-1}$ . *p-tolyl-2 cyclohexanone* (2,  $R' = C_6H_5CH_3$ ): RMN ( $CCl_4$ ) (m, 4H) 7 ppm, (m, 1H) 3.5 ppm (s, 3H) 2.2 ppm. IR (pur)  $\nu(C=O) = 1715 \text{ cm}^{-1}$ . *(p-méthoxy phényl-2 cyclohexanone* (2,  $R' = C_6H_5OCH_3$ ): voir plus haut. Les spectres RMN des amines bicycliques ont été pris dans  $CDCl_3$ . *endo pyrrolidino-6 méthyl-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = CH_3$ ): RMN  $\delta$ : (m, 4H) 2.62, (m, 10H) 1.68, (m, 2H) 1.14 (s, 3H) 0.94. Analyse:  $C_{11}H_{19}N$  (C, H, N). SM: M = 165: 40%, M-(H) = 164: 17%, M-(CH<sub>3</sub>) = 150: 20%, M-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) = 137: 18%, M-(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) = 136: 35%, M-(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>) = 124: 100%, M-(C<sub>5</sub>H<sub>11</sub>) = 122: 83%. *endo pyrrolidino-6 éthyl-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = C_2H_5$ ) RMN  $\delta$ : (m, 4H) 2.75, (m, 10H) 1.72, (q, 2H) 1.50, (m, 2H) 1.25, (t, 3H) 0.85. SM: M = 179: 1% du pic de base  $m/e = 73$ . Analyse:  $C_{12}H_{21}N$  (C, H, N). *endo pyrrolidino-6 n-butyl-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = n\text{-butyl}$ ): RMN  $\delta$  (m, 4H) 2.72, (m, 10H) 1.70. Analyse:  $C_{13}H_{23}N$  (C, H, N). *endo pyrrolidino-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = C_6H_5$ ): F = 55°. RMN (s, 5H) 7.20 ppm, (m, 4H) 2.49 ppm, (m, 6H) 1.86 ppm. Analyse:  $C_{12}H_{21}N$  (C, H, N). SM: M = 227: 32%, M-(H) = 226: 100%; %-(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>) = 198: 14%, M-(C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>) = 184: 19%, M(C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>N) = 158: 26%. *endo pyrrolidino-6 (p-tolyl)-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = C_6H_5CH_3$ ): F = 56°. RMN: (s, 4H) 7.12 ppm, (m, 4H) 2.46 ppm, (s, 3H) 2.30 ppm, (m, 6H) 1.85 ppm. Analyse:  $C_{13}H_{23}N$  (C, H, N). *endo pyrrolidino-6 (p-trifluorométhyl phényl-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = C_6H_5CF_3$ ): F = 69°. RMN de H: (q, 4H) 7.4 ppm, (m, 4H) 2.45 ppm, (m, 6H), 1.88 ppm. RMN de F: (s)  $\phi = 63.5$  ppm (solvant  $CDCl_3$ , référence interne  $CFCl_3$ ). Analyse:  $C_{14}H_{20}F_3N$  (C, H, F, N). *endo pyrrolidino-6 (p-méthoxy phényl-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = C_6H_5OCH_3$ ): voir plus haut. *endo N,N-diméthylamino-6 méthyl-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = CH_3$ , NR<sub>2</sub> = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>): RMN: (s, 6H) 2.26 ppm, (m, 6H) 1.70 ppm, (m,

2H) 1.15 ppm (s, 3H) 0.92 ppm. Analyse:  $C_{11}H_{19}N$  (C, H, N). *endo N,N-diméthylamino-6 phénylbicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = C_6H_5$ ): RMN: (s, 5H) 7.20 ppm, (s, 6H) 2.13 ppm, (m, 6H) 1.86 ppm, (m, 2H) 1.67 ppm. Analyse:  $C_{14}H_{19}N$  (C, H, N).

#### Réduction du chloro-6 N,N-diméthylamino-1 cyclohexène

(a) *Par l'hydrure de lithium et d'aluminium*. On ajoute 6 g (0.04 mole) d'énamine en solution dans 50 ml d'éther à une suspension de 1.52 g (0.04 mole) de LiAlH<sub>4</sub> dans 100 ml d'éther. On porte à reflux pendant 7 h. La solution est alors hydrolysée (méthode basique), filtrée, puis acidifiée par H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 20%.

Une extraction à l'éther permet d'éliminer la cyclohexanone formée. La phase aqueuse restante est alors basifiée par du bicarbonate de sodium et extraite à l'éther. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. On recueille 4.9 g d'un mélange des isomères endo et exo du *N,N Diméthylamino-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (endo/exo: 64/36) Rdt = 98%. R.M.N. ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : isomère endo (s, 6H) 2.18, (m, 6H) 1.7, (m, 3H) 1.32 isomère exo (s, 6H) 2.25. (b) *Par le bromure de tertiobutyl magnésium*. A 3 g (0.019 mole) d'énamine en solution dans 25 ml d'éther, on ajoute, goutte à goutte, avec agitation, 100 ml de bromure de t-butyl magnésium en solution 0.7 N. Le mélange réactionnel est maintenu à -10° pendant 7 h puis jeté sur de la glace et hydrolysé par de l'acide sulfurique à 20% pendant une nuit.

Une extraction à l'éther permet d'éliminer les produits cétoniques. La phase aqueuse restante est alors basifiée par du bicarbonate de sodium et extraite à l'éther. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore le solvant. On recueille 0.61 g d'un mélange des isomères endo et exo du *N,N-diméthylamino-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (endo/exo: 88/12) Rdt = 26%. De ce mélange on a pu isoler par distillation l'isomère endo pur Eb 80°/273 mm Hg. La réduction par le ditertiobutyl magnésium donne 0.46 g (Rdt = 20%) d'un mélange des isomères endo et exo du *N,N-diméthylamino-6 bicyclo [3.1.0] hexane* à partir de 3 g d'énamine, (endo/exo: 78/22). (c) La réduction du chloro-6 pyrrolidino-1 cyclohexène par le ditertiobutyl magnésium dans les conditions opératoires décrites pour la réduction du chloro-6 N,N-diméthylamino-1 cyclohexène, permet d'isoler 0.9 g de *pyrrolidino-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = H$ ) à partir de 3 g (0.016 mole) de l'énamine correspondante (Rdt = 37%). RMN  $\delta$ : ( $CDCl_3$ ) (m, 4H) 2.5, (m, 10H) 1.7, (m, 3H) 1.3. (d) La réduction du chloro-6 pyrrolidino-1 cyclohexène par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans les conditions opératoires décrites pour le chloro-6 N,N-diméthylamino-1 cyclohexène permet d'isoler 1.8 g (0.012 mole) de *pyrrolidino-6 bicyclo [3.1.0] hexane* (3,  $R' = H$ ) à partir de 3 g (0.016 mole) d'énamine (Rdt = 75%).

#### BIBLIOGRAPHIE

- 'D. Cantacuzene et M. Tordeux, *Tetrahedron Letters* 4807 (1971)
- <sup>2</sup>J. Szmuszkovicz, E. Cerdá, M. F. Grostic et J. F. Ziersel, *Tetrahedron Letters* 1969 (1967)
- <sup>3</sup>D. Brodzki, C. Wakselman et L. Wartski, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1429 (1972)
- <sup>4</sup>J. Cantacuzene, D. Ricard, M. Theze, *Tetrahedron Letters* 1365 (1967)
- <sup>5</sup>A. Kirrmann, L. Wartski, C. Wakselman et N. Ragousis, *C.R. Acad. Sci. Paris* 268, 547 (1969)
- <sup>6</sup>(a) E. J. Corey et G. H. Posner, *Tetrahedron Letters* 315 (1970); (b) G. H. Whitesides, W. F. Fischer, J. San Filip-

- po, R. W. Bashe et H. O. House, *J. Am. chem. Soc.* **91**, 4871 (1969)  
<sup>7</sup>U. Schollkopf, *Angew. Chem. Intern. Edit.* **7**, 588 (1969)  
<sup>8</sup>D. Cabaret, G. Chauviere et Z. Welvart, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **4457** (1969)  
<sup>9</sup>D. Cabaret, G. Chauviere et Z. Welvart, *Tetrahedron Letters* **549** (1968)  
<sup>10</sup>C. Jallabert, N. T. Luong-Thi et H. Riviere, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **797** (1970)  
<sup>11</sup>M. Schlosser et V. Ladenberger, *J. Org. Chem.* **8**, 193 (1967)  
<sup>12</sup>H. H. Wasserman et M. S. Baird, *Tetrahedron Letters* **3721** (1971)  
<sup>13</sup>F. G. Bordwell et J. Almy, *J. Org. Chem.* **38**, 571 (1973)  
<sup>14</sup>E. Jongejan, W. J. M. Van Tilborg, C. H. V. Dusseau, H. Steinberg et T. J. de Boer, *Tetrahedron Letters* **2359** (1972)

<sup>15</sup>A. G. Cook, *Enamines: Synthèse, Structure et Réactions*, M. Dekker, New York, p. 447 (1969)

<sup>16</sup>Nous avons vérifié que les cuprates s'additionnent nor-

malement sur l'immonium  =N<ClO<sub>4</sub><sup>-</sup> et par

conséquent, il est vraisemblable que l'immonium bicyclique intermédiaire ne se fait pas dans le cas des cuprates, sinon il réagirait pour conduire à l'amine bicyclique 3

<sup>17</sup>Les calculs effectués par P.v.R. Schleyer *et al.* ont montré que la présence d'un groupe amino favorise fortement la fermeture d'un cation allylique en cation cyclopropanique (communication personnelle): L. Random, P. C. Hariharan, J. A. Pople et P. v. R. Schleyer, *J. Am. Chem. Soc.* **95** 6531 (1973) et *J. Am. Chem. Soc.* à paraître. La formation de l'ammonium cyclopropanique serait donc irréversible.