

SYNTHESE DU SYSTEME CYCLIQUE DE L'AZA-TRIQUINANE LINEAIRE PAR TROIS CYCLISATIONS RADICALAIRES EN CASCADE

Doug Boate ^(a), Catherine Fontaine ^(b), Eric Guittet ^(b) et Lucien Stella ^{(a)*}

^(a) *Laboratoire de Chimie Organique - Associé au CNRS - Faculté des Sciences Saint-Jérôme
Université d'Aix-Marseille III - Av. Normandie-Niemen - 13397 Marseille Cédex 20- France*

^(b) *Institut de Chimie des Substances Naturelles - CNRS - 91198 - Gif sur Yvette - France*

(Received in Belgium 14 May 1993; accepted 29 June 1993)

Abstract: Treatment of the acyclic allyl-octa-4,7-dienyl N-chloroamine **5** by titanium trichloride induces a chain process including three consecutive regio- and stereo-selective homolytic cyclisations. As a result of these selectivities, the main product of the reaction is an original linear *cis-syn-cis* aza-triquinane, the structure of which was assigned by high field (400 MHz) Nuclear Magnetic Resonance study.

Key Words: Cascade radical cyclisation; N-Chloroalkenylamine; Aza-triquinane.

Introduction

Au cours des dernières années, les chimistes organiciens ont porté une attention toute particulière à la synthèse des cyclopentanoïdes¹. Des stratégies variées ont été proposées pour répondre aux besoins qui se manifestaient largement dans le domaine de la synthèse de produits naturels ou non naturels². Parmi ces stratégies, les additions intramoléculaires de radicaux carbonés sur liaisons multiples, carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, ont connu un immense succès³. En chimie hétérocyclique, le développement s'est avéré moins explosif jusqu'à présent mais les exemples tout récents indiquent clairement que les cyclisations radicalaires sont en train d'acquérir une utilité grandissante. Ainsi, pour la construction d'hétérocycles azotés à cinq chaînons⁴, diverses variantes ont été proposées qui utilisent des radicaux soit directement centrés sur l'atome d'azote⁵, soit centrés sur des atomes de carbone situés en α ⁶, en β ⁷, en γ ⁸ ou en δ ⁹ d'un atome d'azote.

Dès 1974¹⁰, nous avons imaginé que, dans des conditions qui assurent la propagation d'une chaîne radicalaire, la réaction des N-chloroamines éthyléniques pouvait donner lieu à des cyclisations en cascade, analogues aux polycyclisations cationiques de la biosynthèse stéroïdique¹¹. Les travaux de pionniers de Julia¹² et de Breslow¹³ dans ce domaine, signalaient déjà cette stratégie pour la construction de systèmes polycycliques. Depuis lors¹⁴, des cyclisations radicalaires *tandem* ont été utilisées notamment par Stork¹⁵, Curran¹⁶, Beckwith¹⁷ et Fraser-Reid¹⁸. Nous présentons dans ce mémoire les résultats de notre étude concernant la construction du système cyclique original de l'aza-triquinane linéaire **I** par *trois cyclisations radicalaires en cascade*¹⁹ d'une N-chloroamine acyclique du type **II** (schéma 1).

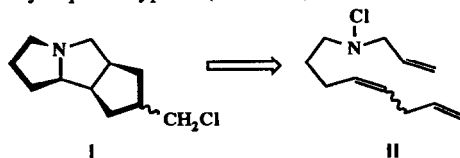
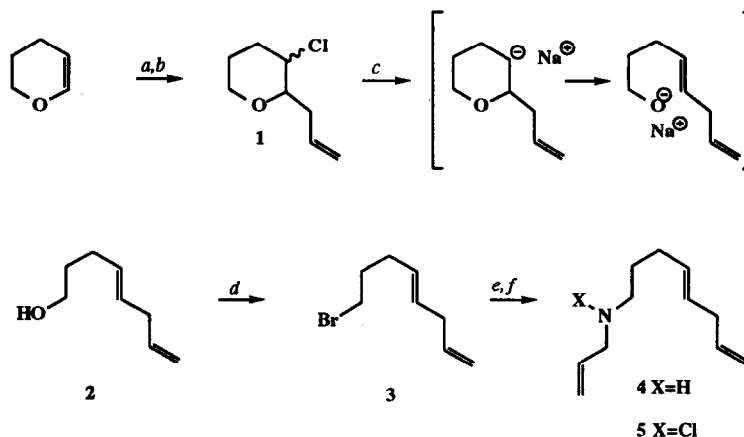


Schéma 1

Résultats et discussions

Synthèse du précurseur triénique: La voie utilisée pour la synthèse de la chloramine acyclique **5** est représentée sur le schéma 2.



a) Cl_2 , Et_2O , 0°C ; b) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Mg}-\text{Br}$, Et_2O ; c) Na , Et_2O puis H_2O ; d) PBr_3 , pyridine, -25°C ; e) $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NH}_2$, reflux; f) ClONa , H_2O , CH_2Cl_2 .

Schéma 2

L'addition de chlore au dihydropyrane est suivie de la substitution de l'atome d'halogène mobile, en α de la fonction éther, par le magnésien du bromure d'allyle. On obtient ainsi, avec un rendement de 86%, le composé **1** sous la forme du mélange des deux diastéréoisomères *érythro* et *thréo*²⁰. Ceux-ci subissent une ouverture du cycle sous l'action réductrice du sodium métallique pour conduire, avec un rendement de 66%, au seul alcool diénique **2** qui présente la double liaison interne dans la configuration *trans*²¹. La transformation de l'alcool en bromure **3** (rendement 65%)²² suivie de la réaction de ce dernier avec l'allylamine (rendement 91%) conduit à l'amine triéthylénique **4**. Le passage à la chloramine **5** se fait quantitativement²³ au moyen d'hypochlorite de sodium.

Cyclisations radicalaires en cascade. Lorsque la N-Chloroamine **5** est traitée à 0°C dans le mélange acide acétique-eau (1:1), par une solution aqueuse de trichlorure de titane jusqu'à persistance de la coloration mauve (0,15 eq. sont nécessaires), elle se transforme avec un rendement de 93% en quatre produits isomères détectables par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Les proportions relatives de ces différents isomères classés dans l'ordre des temps de rétention croissants en chromatographie gazeuse sont de 27, 5, 10 et 58%.

Nous avons déjà montré¹⁰ que lorsque une réaction de bicyclisation est initiée par le trichlorure de titane, le radical carboné issu de la première cyclisation conduit à une seconde cyclisation plus rapide que le transfert de l'atome de chlore à partir de la N-chloroamine. Ceci indique que la réaction procède par un mécanisme radicalaire en chaîne classique, et non pas selon un processus redox faisant intervenir un transfert de ligand à partir du sel métallique, comme c'est le cas avec le chlorure cuivrique^{5a}. En présence de trichlorure de titane, aucun composé monocyclique n'est donc produit et deux composés bicycliques **9** et quatre composés tricycliques **10** sont en principe attendus (schéma 3). Cette prédiction est basée sur la stéréochimie relative du radical méthylène et du groupement allyle portés par le système bicyclique **8**. S'ils sont en *cis* tel qu'en **8a** et **8d**,

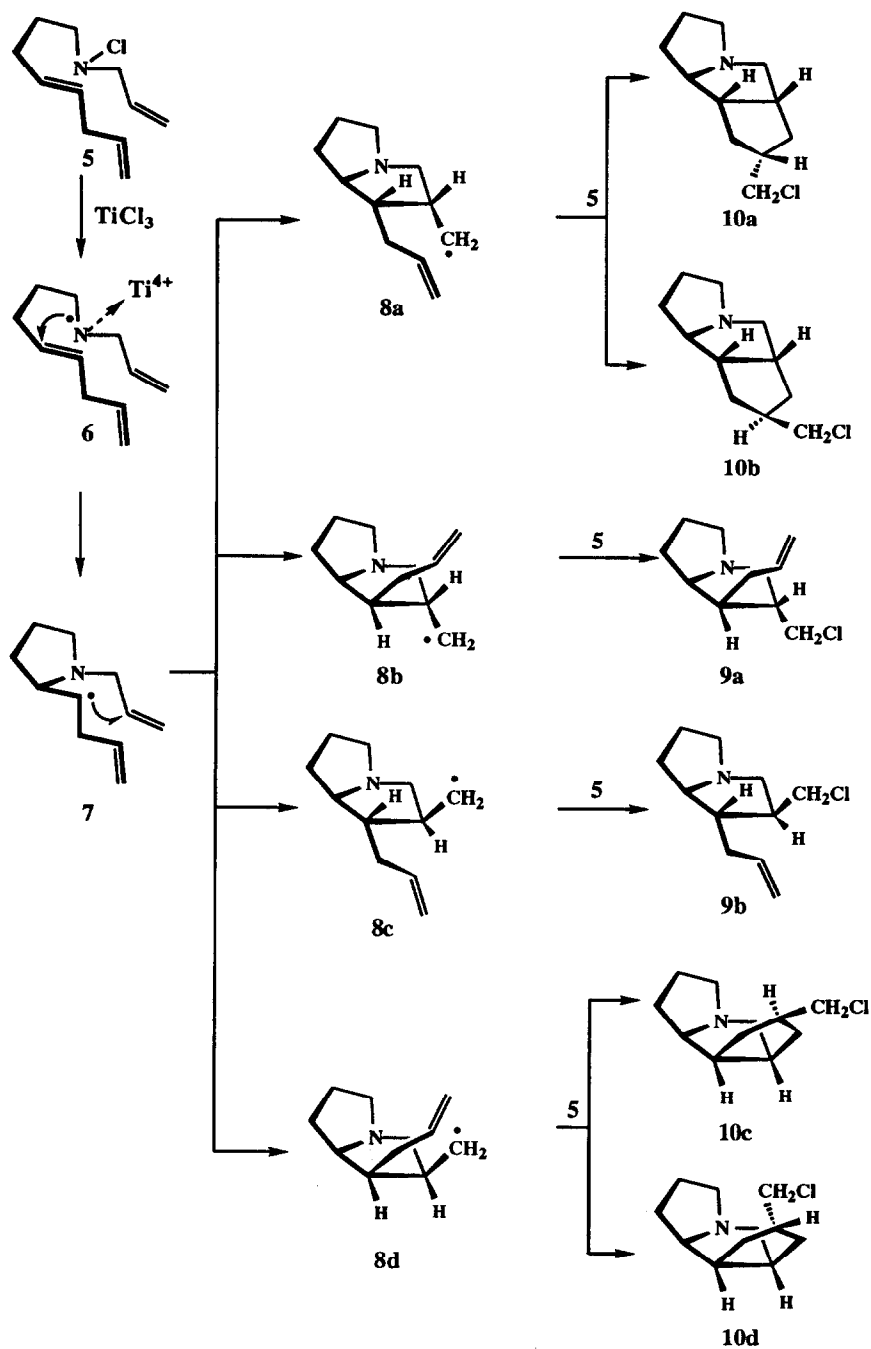
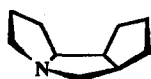


Schéma 3

une nouvelle cyclisation doit s'accomplir facilement pour conduire aux tricycles **10**. En revanche, s'ils sont en *trans*, tel qu'en **8b** et **8c**, la troisième cyclisation doit être défavorisée et le transfert d'atome de chlore, à partir de la N-chloroamine **5**, conduira alors aux composés bicycliques **9a** et **9b**.

La chromatographie liquide moyenne pression sur silice utilisant pour éluant le mélange dichlorométhane-diisopropylamine-méthanol (85:10:5) permet de séparer le produit de la réaction en trois fractions. Dans la première, les deux composés obtenus dans les proportions de 27 et 5% ont été isolés sous la forme d'un mélange inséparable (5,6/1) ; ce sont, selon toute vraisemblance, des composés bicycliques comme le suggère plus particulièrement la présence d'un groupement allyle détecté par absorption infra-rouge, résonance magnétique nucléaire et spectrométrie de masse. Leur stéréochimie n'a pas été élucidée. La deuxième fraction contient le composé obtenu dans la proportion de 10% accompagné du composé majoritaire. L'analyse spectroscopique (SM, RMN) de ce composé mineur s'accorde avec l'une des structures tricycliques **10a**, **10b** ou **10d**. Le composé qui apparaît comme nettement majoritaire se forme avec un rendement de 54% ; il est isolé pur du mélange des autres isomères minoritaires dans la troisième fraction. Les données analytiques et spectrales conduisent à lui attribuer la structure tricyclique **10c**. Les éléments décisifs pour l'attribution de cette stéréochimie sont d'une part la superposition *quasi* totale de son spectre de carbone 13 à 50 MHz avec celui du *cis-syn-cis* aza-triquinane **11**²⁴ (tableau 1) et d'autre part l'analyse complète du spectre proton à 400MHz (tableau 2).

Tableau 1. Comparaison des déplacements chimiques (δ) dans les spectres de ^{13}C des aza-triquinanes **10c** et **11**



11

atome	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11
10c	73,0	49,6	24,8	41,0	31,2	43,3	53,5	59,8	35,6	36,1
11	73,1	50,5	26,0	24,9	31,3	44,0	53,6	60,5	32,3	32,7

Structure du produit majeur: aza-8 anti-chlorométhyl-4 *cis,syn,cis*-tricyclo[6,3,0,0^{2,6}] undecane **10c**²⁵

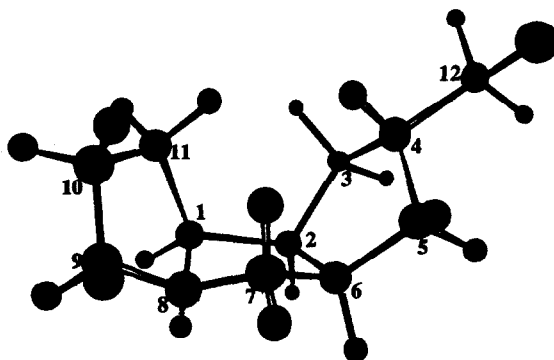
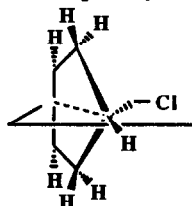


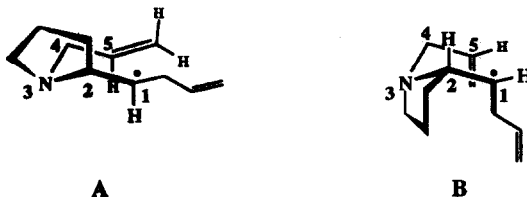
Tableau 2. Déplacements chimiques et constantes de couplage dans le spectre RMN ^1H de l'aza-triquinane **10c** (Attributions et estimations par COSY DQFphasée ; mesures précises sur le spectre 1D).

	H _{1α}	H _{2α}	H _{3α}	H _{3β}	H _{4β}	H _{5α}	H _{5β}	H _{6α}	H _{7α}	H _{7β}	H ₉	H _{9'}	H ₁₀	H _{10'}	H ₁₁	H _{11'}	H ₁₂
	3,59	2,46	1,78	1,60	2,57	1,58	1,72	2,90	3,15	3,03	2,72	3,36	1,92	1,92	1,66	2,12	3,43
H _{1α}	*	6													6	6	
H _{2α}	6	*	3	8				8									
H _{3α}		3	*	?	8												
H _{3β}		8	?	*	8												
H _{4β}			8	8	*	8	8										6
H _{5α}					8	*	?	3									
H _{5β}					8	?	*	3									
H _{6α}		8				3	3	*	6,5	8							
H _{7α}								6,5	*	12							
H _{7β}								8	12	*							
H ₉											*	11	7,5	7,5			
H _{9'}											11	*	7,5	6			
H ₁₀											7,5	7,5	*	?	7,5	7,5	
H _{10'}											7,5	6	?	*			
H ₁₁	6														*	13	
H _{11'}	6												7,5	7,5	13	*	

Les calculs de mécanique moléculaire utilisant les jeux de paramètres MM2 ou AMBER ainsi que les données de RMN ci-dessus s'accordent bien avec la structure stable **10c** à double jonction *cis* portant la chaîne latérale en α , c'est à dire du côté des atomes d'hydrogène en jonction de cycles. Le sommet du cyclopentane (C₄) qui porte la chaîne latérale est déporté vers le haut, sans doute par interaction stérique du groupement chlorométhyle avec le reste de la molécule. Cette situation se traduit par les valeurs des constantes de couplage des protons attachés au cycle qui se reflètent avec une *quasi*-symétrie plane.



Le produit nettement majoritaire de la réaction provient, lors de la cyclisation du radical carboné **7**, d'un état de transition plaçant le motif 3-aza 5-hexényle substitué dans une conformation du type *cyclohexane-chaise A* où les substituants en 1, 2 et 3 occupent respectivement les positions équatoriale, axiale et équatoriale. Il semble logique de penser que l'alternance axiale-équatoriale des substituants en 2 et 3, imposée par la nature *cis* de la jonction entre les deux cycles à cinq chaînons, s'accorde mieux avec la conformation **A** qu'avec celle, plus énergétique, du type *cyclohexane-bateau B* où les substituants en 1, 2 et 3 occupent respectivement les positions axiale, équatoriale et axiale²⁶.



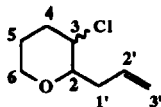
Il faut souligner pour conclure que l'obtention prédominante, à partir d'un motif acyclique, du système tricyclique *cis-syn-cis* de l'aza-triquinane **10c** est la traduction des régiosélectivités (*5-endo-trig*) totales et des stéréosélectivités (*1,5-cis*) partielles qui gouvernent les trois cyclisations radicalaires en cascade. Le contrôle *1,2-cis* ici prépondérant, est plus original dans le contexte des résultats récents obtenus en série purement carbonée²⁷.

Remerciements: Les auteurs remercient les Prof. M.P. Bertrand et J.-M. Surzur pour d'utiles discussions.

Partie Expérimentale

Indications générales: Les distillations boule à boule sont effectuées sur appareil Kugelrohr Aldrich. Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) sont effectuées sur gel de silice 60 F 254, d'épaisseur 0,2 mm, déposé sur feuille d'aluminium (Merck, prêt à l'emploi). Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) sont effectuées sur un chromatographe Shimadzu GC-14A équipé d'une colonne capillaire (phase DB-1, longueur 30 m, diamètre intérieur 0,32 mm, gaz vecteur N₂ 0,6 bar). La colonne est chauffée de 90° à 280°C (4°C/min). Les temps de rétention R_t indiqués sont mesurés en minutes. Les intégrations sont réalisées à l'aide d'un enregistreur-intégrateur Shimadzu C-R6A chromatopac. Les spectres de RMN sont enregistrés dans le chloroforme deutérié sur spectromètre Bruker AC 200 (200 MHz) et AM 400 (400 Mz) pour le proton, sur Varian XL 200 (50 MHz) pour le carbone 13. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS (référence interne) et les constantes de couplage J en hertz. Les lettres s, d, t, q, et m utilisées pour préciser la multiplicité des signaux désignent respectivement singulet, doublet, triplet, quartet, et multiplet. Les analyses Infra-Rouge par transformée de Fourier sont effectuées sur un spectrophotomètre IRTF Nicolet 20 SXB, l'échantillon liquide étant disposé entre deux lames de KBr. Les fréquences d'absorption caractéristiques ν_{\max} des structures sont exprimées en cm⁻¹. La spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse (CPG-SM) a été réalisée sur un appareil Ribermag R-10-10 C, avec une tension d'accélération de 70 eV. La colonne capillaire utilisée a les caractéristiques suivantes: phase OV1, longueur 50 m, diamètre int. 0,32 mm, gaz vecteur He 1 bar, les températures de travail sont les suivantes: injecteur 300°, four 80°-200°C (3°C/min) puis 200°-280°C (6°C/min), interface 300°, source 150°. Les résumés des spectres de masse indiquent le pic moléculaire et les principaux pics fragments avec leur intensité entre parenthèses. Les analyses élémentaires sont effectuées au service commun de l'Université.

2-allyl 3-chloro tétrahydropyranne **1**



Dans un ballon à trois tubulures, refroidi par un mélange glace-sel et muni d'un agitateur mécanique, on place 84 g (1 mole) de dihydropyranne et 200 ml d'éther anhydre. On fait buller dans le liquide un courant de chlore séché à l'acide sulfurique et on règle la vitesse de telle façon que la température du mélange réactionnel reste inférieure à 0°. L'opération dure environ deux heures. La fin de la réaction est indiquée par la teinte jaune verdâtre communiquée à l'éther. Quelques gouttes de dihydropyranne suppriment la coloration. Le 2,3-dichloropyranne, en solution dans l'éther peut être conservé quelques heures, en le maintenant dans un mélange réfrigérant.

On prépare extemporanément un excès du magnésien du bromure d'allyle par la méthode ordinaire

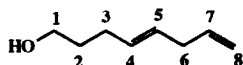
(addition en 3 heures de 181,5 g (1,5 mol.) de bromure d'allyle sur 37 g (1,5 mole) de magnésium en tournures recouverts de 400 ml d'éther anhydre).

Le 2,3-dichloro tétrahydropyrane, maintenu dans le mélange réfrigérant est alors versé goutte à goutte par l'ampoule à brome dans le bromure d'allyl-magnésium. La réaction est extrêmement vive ; il faut refroidir énergiquement. Au bout de quelque temps le liquide devient pâteux et l'addition d'éther anhydre rend le milieu plus homogène. Lorsque l'addition de dichlorure est terminée, on chauffe au bain-marie pendant deux heures en agitant constamment. Après refroidissement, on détruit le magnésien par l'eau acidulée (HCl 0,5N), avec précaution, jusqu'à obtention d'une solution homogène. On décante la phase étherée et extrait la phase aqueuse à l'éther. Les parties étherées réunies sont séchées sur carbonate de potassium. L'éther est évaporé et le résidu est distillé sous pression réduite. On recueille 138,5 g (Rdt=86%) d'un mélange (3:1) dont un échantillon pur de chacun des deux constituants a été isolé par distillation. L'isomère *trans* est le composé majeur, le plus volatil.

Isomère trans : Eb (7mmHg)= 64°C ; IR: 3075, 2945, 2850, 1640, 1462, 1450, 1430, 1375, 1340, 1190, 1115, 1090, 1055, 1020, 995, 912, 818, 813, 763. RMN (EM360) δ_H : 6,2-5,5 (m, 1H, H_{2'}) 5,25-4,82 (m, 2H, 2H_{3'}) 4,10-3,0 (m, 6H, 2H_{1'}+2H₄+2H₅). C₈H₁₃OCl (160,64) Calc.: C 59,81; H 8,16 Tr.: C 59,77; H 8,09.

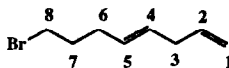
Isomère cis : Eb (7mmHg)= 70°C ; IR: 3080, 2950, 2850, 1642, 1462, 1440, 1360, 1345, 1330, 1210, 1110, 1085, 1045, 995, 912, 890, 875, 808, 730, 575, 570. RMN (EM360) δ_H : 6,1-5,45 (m, 1H, H_{2'}) 5,28-4,88 (m, 2H, 2H_{3'}) 4,16-3,75 (m, 2H, H₁+H₅) 2,50-1,20 (6H, 2H_{1'}+2H₄+2H₅). C₈H₁₃OCl (160,64) Calc.: C 59,81 ; H 8,16 Tr.: C 59,52 ; H 8,12.

Octa-4*trans*,7-dièn-1-ol 2



On pulvérise dans le toluène anhydre 40 g (1,74 at.g) de sodium. Après décantation du toluène et deux lavages à l'éther anhydre, le sodium est placé dans un ballon tricol muni d'un agitateur mécanique, d'une ampoule à brome et d'un très bon réfrigérant à reflux. On recouvre le sodium avec 500 ml d'éther anhydre et on additionne goutte à goutte 138,5 g (0,86 mol.) du mélange des deux isomères *cis* et *trans* du 2-allyl 3-chloro tétrahydropyrane dilué dans 200 ml d'éther anhydre. A la fin de l'addition la solution devient bleu marine. On chauffe une heure au reflux de l'éther et, après refroidissement, le milieu devient laiteux. On hydrolyse avec précaution, sous azote, avec de l'eau glacée. Le milieu s'épaissit, devient blanc et se sépare en deux couches. On recueille la phase étherée et on extrait la phase aqueuse à l'éther. Les phases organiques réunies sont séchées sur carbonate de potassium. L'éther évaporé, la distillation du résidu sur colonne Cadiot à bande tournante fournit 71,5 g (Rdt=66%) de l'alcool diénique 2. Eb (12mmHg)= 93°C ; IR: 3340, 3080, 2935, 1638, 1430, 1055, 967, 910. RMN (EM 360) δ_H : 6,1-5,5 (m, 1H, H₇) 5,55-5,3 (m, 2H, H₄+H₅) 5,15-4,75 (m, 2H, 2H₈) 4,0 (s, 1H, OH) 3,51 (t, 2H, 2H₁, J= 6,3 Hz) 2,90-2,55 (m, 2H, H₄+H₅) 2,30-1,85 (m, 2H, H₈+H₉) 1,58 (quint, 2H, 2H₂, J= 7 Hz). C₈H₁₄O (126,20) Calc.: C 76,14 ; H 11,18 Tr.: C 76,07 ; H 11,27.

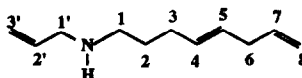
8-bromo-octa-1,4*trans*-diène 3



Un mélange de 71,5 g (0,56 mol.) de l'alcool diénique 2 et de 13,6 g (0,12 mol.) de pyridine est refroidi à -25°C sous bonne agitation. On additionne goutte à goutte, en 1 heure environ, 62 g (0,23 mol.) de tribromure de phosphore. On laisse revenir à température ambiante sous agitation puis on distille sous pression réduite (trompe à eau) tout le résidu, en chauffant au bain d'huile jusqu'à ce que la température des vapeurs atteigne 75°C. Le distillat est lavé à l'eau et la soude 12N, puis séché sur chlorure de calcium. La distillation fournit 70 g (Rdt= 65%) du bromure diénique 3. Eb (20 mmHg)= 93°C. IR: 3080, 3002, 2978, 2960, 2935, 2910, 2845, 1638, 1432, 1240, 992, 970, 912, 648, 562. RMN (EM360) δ_H : 6,15-5,55 (m, 1H, H₂) 5,45 (m, 2H,

H₄+H₅) 5,25-4,75 (m, 2H, 2H₁) 3,35 (t, 2H, 2H₈, J= 6,3 Hz) 2,95-2,55 (m, 2H, 2H₃) 2,45-1,60 (m, 4H, 2H₆+2H₇). C₈H₁₃Br (189,1) Calc.: C 50,81 ; H 6,93 Tr.: C 51,02 H 7,04.

Allyl-octa-4^{trans},7-diényl-amine 4

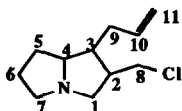


Le bromure diénique **3** (37,8 g, 0,2 mol.) est chauffé au reflux pendant 72 h. en présence d'allylamine (114 g, 2 mol.). L'excès d'allylamine est récupéré par distillation puis le précipité de bromhydrate est traité par une solution de soude 10N. On extrait la phase aqueuse à l'éther et sèche la phase organique sur potasse. L'éther est évaporé et l'amine triéthylénique **4** est distillée sur colonne à bande tournante Cadiot: 30 g (Rdt= 91%). Eb (12 mmHg)= 102°C. IR: 3275, 3080, 3000, 2980, 2930, 2850, 2815, 1638, 1450, 1435, 1120, 990, 968, 910, 740. RMN (XL200) δ_H : 5,98-5,70 (m, 2H, H₇+H₂) 5,42 (m, 2H, H₄+H₅) 5,20-4,95 (m, 4H, 2H₈+2H₃) 3,15 (dm, 2H, 2H₆, J= 6 Hz) 2,86-2,68 (m, 2H, 2H₁) 2,62 (t, 2H, 2H₁, J= 7 Hz) 2,18-1,96 (m, 2H, 2H₃) 1,58 (quint, 2H, 2H₂, J= 7 Hz) 1,17 (s, 1H, NH). δ_C : 137,29 et 137,03 C₆ et C₂, 131,07 et 128,02 C₄ et C₅, 115,65 et 114,84 C₈ et C₃, 52,52 C₆, 48,92 C₁, 36,70 C₁, 30,36 et 29,82 C₂ et C₃. SM: 165 (0,7), 164 (6,7), 124 (12,2), 122 (10,8), 110 (11,7), 96 (26,2), 83 (38,7), 82 (25,7), 79 (19,2), 71 (18,1), 70 (99), 68 (40), 67 (20,8), 56 (19,1), 55 (12,5), 53 (12), 44 (21,6), 43 (20,8), 42 (18,6), 41 (100), 39 (35,1), 30 (49,3), 29 (15,3), 27 (19). C₁₁H₁₉N (165,28) Calc.: C 79,94 ; H 11,59 ; N 8,47 Tr.: C 79,65 ; H 11,64 ; N 8,42.

Allyl-octa-4^{trans},7-diényl-chloroamine 5. Une solution d'amine triénique **4** (1,73 g, 10,5 mmol.) dans 25 ml de dichlorométhane est agitée vigoureusement pendant 1,5 h, à l'abri de la lumière et à température ambiante, en présence de 32 ml d'une solution aqueuse 1M d'hypochlorite de sodium. Après séparation des phases et extraction de la phase aqueuse au dichlorométhane, la phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée par évaporation du solvant sous pression réduite, à température ambiante. La N-chloroamine **5** ainsi obtenue (2,1 g, rendement quantitatif) est utilisée sans purification. IR: 3080, 2980, 2920, 2840, 1638, 1430, 1328, 1100, 990, 968, 915, 650.

Cyclisation radicalaire. Une solution de N-chloroamine **5** (2,1 g, 10,5 mmol.) dans 50 ml du mélange acétique-eau (1/1) est maintenue sous bullage d'azote et refroidie à 0°C. Une solution aqueuse de TiCl₃ à 15 % (1,8 ml, 1,7 mmol) est additionnée goutte à goutte de façon à permettre la lente disparition de la coloration mauve. Dès que la coloration persiste, l'addition est arrêtée et l'on vérifie par un test iodométrique que la chloroamine a totalement réagi. Le mélange réactionnel est alcalinisé à 0°C (pH=9) par une solution aqueuse de potasse 8N. La solution alcaline est filtrée sur célite et le filtrat est extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée puis concentrée à l'évaporateur rotatif et le résidu est distillé boule-à-boule, sous pression réduite (Eb = 100-105°C/0,003 mm Hg). Le liquide clair ainsi obtenu (1,95 g, Rdt = 93%) est soumis à l'analyse par chromatographie en phase gazeuse ; les pourcentages (et temps de rétention correspondants) sont les suivants: 27% (6,14 min), 5% (6,69 min), 10% (7,33 min) et 56% (7,76 min). Le couplage chromatographie gazeuse-spectrométrie de masse indique qu'il s'agit de quatre composés isomères, les deux premiers bicycliques (présence du pic 41 caractéristique du groupement allyle) les deux derniers tricycliques: *premier isomère* 199 (4,4), 198 (8,0), 164 (45,9), 157 (15,4), 150 (27,6), 132 (10,3), 130 (26,9), 110 (18,1), 108 (70,8), 84 (15,3), 83 (100), 82 (15,6), 81 (15,6), 80 (14,2), 70 (25,6), 67 (12,4), 55 (47,7), 53 (10,7), 42 (19,7), 41 (45,0), 39 (22,6). *Deuxième isomère* 199 (1,8), 108 (24,0), 99 (12,5), 98 (34,5), 93 (11,8), 83 (12,2), 79 (25,3), 71 (10,6), 70 (21,2), 68 (10,2), 67 (24,2), 58 (68,6), 42 (13,1), 41 (100), 39 (25,0). *Troisième isomère* 199 (9,2), 164 (22,3), 150 (15,9), 130 (17,1), 110 (10,2), 108 (42,4), 83 (100), 70 (16,3), 55 (29,1), 42 (12,7), 41 (27,4), 39 (12,2). *Quatrième isomère* 199 (20,4), 198 (14,6), 170 (15,1), 164 (35,3), 136 (26,4), 122 (17,5), 94 (13,5), 84 (24,8), 83 (100), 82 (19,2), 80 (13,8), 77 (10,3), 70 (10,2), 68 (10,1), 67 (12,6), 55 (62,5), 54 (12,2), 53 (12,6), 42 (29,2), 41 (40,4), 39 (22,1). Ce mélange d'isomères est soumis à la chromatographie liquide sous moyenne pression sur gel de silice 60 (Merck-Dimension B) en utilisant comme

éluant le mélange dichlorométhane 85% / diisopropylamine 10% / méthanol 5%. La première fraction contient un mélange 5,6:1 de deux isomères présentant le motif allyle. IR: 3080, 2960, 2910, 2865, 2800, 1640, 1440, 995, 910, 725.



δ_C		C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁
	Majeur	54,7	47,8	47,0	70,9	36,3	31,7	58,1	44,7	25,8	135,6	117,1
	mineur	55,9	44,2	44,1	68,7	33,9	29,7	58,5	45,9	26,5	136,2	116,5

δ_H Majeur 5,76 (ddt, H₁₀, 18, 10 et 7 Hz), 5,12 (d, H₁₁, 18 Hz), 5,05 (d, H₁₁, 10Hz), 3,73 (dd, ABX, H₈), 3,59 (dd, ABX, H₈), 3,53 (m, H₄+H), 3,18 (ddt, H₇), 2,76 (dt, H₇), 2,58 (q, H₂), 2,50 (dt, H₉).

δ_H mineur 5,78 (ddt, H₁₀, 18, 10 et 7 Hz), 5,08 (d, H₁₁, 18 Hz), 5,02 (d, H₁₁, 10Hz), 3,71 (dd, ABX, H₈, 11 et 3,5 Hz), 3,50 (dd, ABX, H₈, 11 et 6,5 Hz), 3,26 (m, H₄+H), 2,94 (ddd, H₇), 2,59 (dt, H₇), 2,43 (q, H₂), 2,32 (H₉).

La troisième fraction contient le composé tricyclique 10c pur. IR: 2940, 2920, 2830, 2800, 1460, 1440, 1285, 1095, 785. SM: *m/e* 201 (7,3), 200 (7,5), 199 (21,0), 198 (16,4), 170 (15,9), 164 (36,3), 136 (20,6), 122 (15,5), 94 (17,0), 84 (23,0), 83 (100), 82 (15,8), 81 (11,0), 80 (12,6), 77 (10,3), 70 (12,5), 55 (66,9), 54 (13,7), 53 (14,1), 42 (28,1), 41 (44,6), 39 (19,0), 27 (12,5). Les spectres de RMN sont présentés dans le texte. C₁₁H₁₈NCl (199,72) Calc.: C 66,15 ; H 9,08 ; N 7,05 Tr.: C 66,28 ; H 9,18 ; N 6,69.

Références et Notes

1. a) Paquette, L. A. *Top. Curr. Chem.* **1984**, *119*, 1. b) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1. c) Trost, B.M.; Seoane, P.; Mignani, S.; Acemoglu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7487.
2. a) Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 476. b) Ramaiah, M. *Synthesis*, **1984**, 529. c) Paquette, L. A.; Doherty, A. M. *Polyquinane Chemistry*, Springer: Berlin, 1987.
3. a) Beckwith, A. L. J.; Ingold, K. U. In *Rearrangements in Ground and Excited States*; de Mayo, P., Ed., Academic: New York, 1980, pp 162-283. b) Surzur, J.-M. In *Reactive Intermediates*; Abramovitch, R. A., Ed.; Plenum: New York, 1981; vol. 2, chapter 3. c) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3073 et ref. citées. d) Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 317. e) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis*; Pergamon: Oxford, 1986. f) Ramaiah, M. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 3541. g) Curran, D.P. *Synthesis* **1988**, 417, 489.
4. Pour la synthèse de systèmes pyrrolidiniques par voies non radicalaires voir, par exemple: a) Oppolzer, W.; Snieckus, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 376. b) Hegedus, L. S.; Allen, G. F.; Bozell, J. J.; Waterman, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5800. c) Oppolzer, W.; Andres, H. *Helv. Chim. Acta.* **1979**, *62*, 2282. d) Clive, D. L.; Farina, V.; Singh, A. J. *Org. Chem.* **1980**, *45*, 2120. e) Harding, K. E.; Burks, S. R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3920. f) Trost, B. M. *Pure Appl. Chem.* **1981**, *53*, 2357. g) Takano, S.; Kasahara, C.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1443. h) Webb, R. B.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 1357. i) Livinghouse, T.; Smith, R. J. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1554; Vedejs, E.; West, F. G. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4773. j) Overman, L. E.; Kakimoto, M.; Okazaki, M. E.; Meier, G.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6622. k) Grigg, R.; Gunaratne, H. Q. N.; Kemp, J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 99. l) Parker, K. A.; Cohen, I. D.; Padwa, A.; Dent, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 4917. m) Chastanet, J.; Roussi, G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2910. n) Confalone, P.N.; Huie, E.M. *Organic Reactions*, John Wiley: New York, 1988, vol. 36, chapter 1, pp 1-173. o) Tamaru, Y.; Hojo, M.; Yoshida, Z. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 5731.
5. Revues, voir: a) Stella, L. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 337. b) Gasc, M. B.; Lattes, A.; Périé, J. J. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 703. Références récentes, voir: c) Tokuda, M.; Yamada, Y.; Takagi, T. Suginome, H.; Furusaki, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 6085. d) Broka, C. A.; Eng, K. K. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 5045. e) Newcomb, M.; Deeb, T. M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3163. f) Tokuda, M.; Yamada, Y.; Takagi, T.; Suginome, H.; Furusaki, A. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 281. g) Corey, E. J.; Chen, C.-P.; Reichard, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5547. h) Boivin, J.; Fouquet, E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 85. i) Beckwith, A.L.J.; Maxwell, B.J.; Tsanakisidis, J. *Aust. J. Chem.* **1991**, *44*, 1809. j) Bowman, W.R.; Clark, D.N.; Marmon, R.J.; *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4993.

6. a) Hart, D. J.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1430. b) Burnett, D. A.; Choi, J. -K.; Hart, D. J.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8201. c) Hart, D. J.; Tsai, Y.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8209. d) Padwa, A.; Dent, W.; Nimmesgern, H.; Venkatramanan, M. K.; Wong, G. S. K. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 813. e) Choi, J.-K.; Hart, D. J. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3959. f) Dener, J.M.; Hart, D.J.; Ramesh, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6022. g) Dener, J.M.; Hart, D.J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 7037. h) Choi, J.-K.; Ha, D.-C.; Hart, D. J.; Lee, C.-S.; Ramesh, S.; Wu, S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 279. i) Bachi, M. D.; Hoornaert, C. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 2689. j) Bachi, M. D.; Hoornaert, C. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2505. k) Bachi, M. D.; Frolow, F.; Hoornaert, C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1841. l) Bachi, M. D.; De Mesmaeker, A.; Stevenart-De-Mesmaeker, N. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 2637 and 2887. m) Beckwith, A. L. J.; Boate, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1761. n) Kano, S.; Yuasa, Y.; Asami, K.; Shibuya, S. *Chem. Lett.* **1986**, *5*, 735. o) Girijavallabhan, V.M.; Ganguly, A. K. *Heterocycles* **1989**, *28*, 47. p) Esch, P. M.; Heimstra, H.; Speckamp, W. N. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 759.
7. a) Brace, N.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 523; *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3187; *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 212. b) Tseng, C. K.; Teach, E. G.; Simons, R. W. *Synth. Commun.* **1984**, *14*, 1027. c) Padwa, A.; Mimmesgern, H.; Wong, G. S. K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 957 and *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5620. d) Knight, J.; Parsons, P. J.; Southgate, R. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, *78*. e) Watanabe, Y.; Ueno, Y.; Tanaka, C.; Okawara, M.; Endo, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3953. f) Ishibashi, H.; Sato, T.; Irie, M.; Ikeda, M. *Chem. Lett.* **1987**, 795. g) Danishefsky, S.; Panek, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 917. h) Baldwin, J.E.; Li, C.-S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 166. i) Barton, D. H. R.; Guilhem, J.; Hervé, Y.; Potier, P.; Thierry, J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1413. j) Togo, H.; Kikuchi, O. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 4133. k) Watanabe, Y.; Yokozama, T.; Takata, T.; Endo, T. *J. Fluorine Chem.* **1988**, *39*, 431. l) Lathbury, D. C.; Parsons, P. J.; Pinto, I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 81. m) Dittami, J. P.; Ramanathan, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 45. n) Beckling, L.; Schäfer, H.J. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2797. o) Jolly, R. S.; Livinghouse, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 7536. p) Keusenkothen, P. F.; Smith, M. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3369. q) Urbach, H.; Henning, R. *Heterocycles* **1989**, *28*, 957. r) Ishibashi, H.; So, T.S.; Sato, T.; Kuroda, K.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 762. s) Sato, T.; Wada, Y.; Nishimoto, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 879. t) Nagashima, H.; Ozaki, N.; Seki, K.; Ishii, M.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4497. u) Clive, D. L. J.; Mohammed, A. Y. *Heterocycles* **1989**, *28*, 1157. v) Hart, D. J.; McKinney, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2611. w) Stork, G.; Mah, R. *Heterocycles* **1989**, *28*, 723.
8. Beckwith, A.L.J.; Westwood, S.W. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5269.
9. Beckwith, A.L.J.; Wang, S.; Warkentin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5289.
10. Surzur, J.-M.; Stella, L. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 2191.
11. Revue: Sutherland, J. K. *Chem. Soc. Rev.* **1980**, *9*, 265.
12. Julia, M. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 386.
13. Breslow, R.; Olin, S.S.; Groves, J.T. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1837.
14. Revue récente sur les cyclisations en cascade: Hoffmann, H.M.R. *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1332.
15. Stork, G.; Mook, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3720. b) Stork, G. *Selectivity-A Goal for Synthetic Efficiency*, Bartmann, W.; Trost, B.M. Ed., Verlag Chemie: Weinheim, 1984, p. 281.
16. Curran, D.P.; Chen, M.-H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4991. b) Curran, D.P.; Rakiewicz, D.M. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3943. c) Curran, D.P.; Rakiewicz, D.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 1448.
17. Beckwith, A.L.J.; Roberts, D.H.; Schiesser, C.H.; Wallner, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3349.
18. Tsang, R.; Fraser-Reid, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2116.
19. Ce travail a été présenté en partie: Stella, L.; Boate, D.; Guittet, E. In *Free Radicals in Synthesis and Biology*, Minisci, F., Ed., NATO ASI Series, Kluwer Academic: Dordrecht, 1989, serie C, vol.260, pp 145-153.
20. Riobe, O. *Ann. Chim. (France)*, **1949**, *4*, 593.
21. Crombie, L.; Gold, J.; Harper, S.H.; Stokes, B.J. *J. Chem. Soc.*, **1956**, 136.
22. LaForge, F.B.; Green, N.; Gersdorff, W.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, *70*, 3707.
23. Surzur, J.M.; Tordo, P.; Stella, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 111.
24. Chastanet, J.; Roussi, G. *Heterocycles*, **1985**, *23*, 653.
25. Ce dessin a été réalisé en utilisant le programme Chem-3D de Cambridge Scientific Computing, Inc.
26. a) Beckwith, A.L.J.; Schiesser, C.H. *Tetrahedron*, **1985**, *41*, 3925. b) Spellmeyer, D.C.; Houk, K.N. *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 959.
27. a) Kilburn, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2193. b) RajanBabu, T.V. *Acc. Chem. Res.* **1991**, *24*, 139. c) Lübbers, T.; Schäfer, H.J. *Synlett.* **1992**, 743. d) Hanessian, S.; Léger, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3115.