



HAL
open science

Réactions énamines-cétones conjuguées : annélation de Stork-Robinson en série benzo (b) hétérocyclique synthèse d'intermédiaires d'azaprostaglandines

Michel Schaefer

► **To cite this version:**

Michel Schaefer. Réactions énamines-cétones conjuguées : annélation de Stork-Robinson en série benzo (b) hétérocyclique synthèse d'intermédiaires d'azaprostaglandines. Chimie organique. Université Paul Verlaine - Metz, 1978. Français. NNT : 1978METZ003S . tel-01775591

HAL Id: tel-01775591

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-01775591>

Submitted on 24 Apr 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

présentée

A l'U.E.R. "SCIENCES EXACTES ET NATURELLES"
DE L'UNIVERSITÉ DE METZ

pour obtenir le grade de
DOCTEUR DE SPÉCIALITÉ (III^{me} cycle)
Mention Chimie Organique

par

Michel SCHAEFER

Maître ès-Sciences

BIBLIOTHEQUE UNIVERSITAIRE - METZ	
N° inv.	19780085
Cote	S/M3 78/3
Loc	Magasin



RÉACTIONS ÉNAMINES-CÉTONES CONJUGUÉES
ANNELATION DE STORK-ROBINSON EN SÉRIE BENZO (b) HÉTÉROCYCLIQUE
SYNTHÈSE D'INTERMÉDIAIRES D'AZAPROSTAGLANDINES

Soutenue le 28 novembre 1978 devant la Commission d'Examen

Président: Monsieur J.-P. FLEURY Directeur de l'École Nationale Supérieure
de Chimie de MULHOUSE

Examineurs: Madame D. CAGNIANT Professeur
Monsieur P. FALLER Maître de Conférence
Monsieur D. NICOLE Maître Assistant

UNIVERSITE DE METZ
FACULTE DES SCIENCES

PERSONNEL ENSEIGNANT

ANNEE 1978/1979

UNIVERSITE DE METZ

Président : M. FERRARI Pierre

U.E.R. "SCIENCES EXACTES ET NATURELLES"

Directeur : M. RHIN Georges

Professeurs :

M. LONCHAMP	Jean-Pierre	P.T.A.T.P.	Physique
M. BARO	Raymond	PR.	Physique
Mme CAGNIANT	Denise	P.T.A.T.P.	Chimie
M. LERAY	Joseph	P.S.C.	Physique
M. BLOCH	Jean-Michel	PR.	Chimie
M. KLEIM	Roland	P.S.C.	Physique
M. CHARLIER	Alphonse	P.S.C.	Physique
M. TAVARD	Claude	P.S.C.	Physique
M. WENDLING	Edgar	P.S.C.	Chimie
M. BAUDELET	Bernard	P.S.C.	Physique
M. CERTIER	Michel	P.S.C.	Physique

Maîtres de Conférences

M. WEBER	Jean-Daniel	Mécanique
M. CARABATOS	Constantin	Physique
M. FALLER	Pierre	Chimie
M. RHIN	Georges	Mathématiques
Mme SEC	Antoinette	Mathématiques
M. DAX	Jean-Pierre	Mathématiques
M. SCHMITT	Bruno	Mathématiques
M. PLUVINAGE	Guy	Physique
M. HEITZMANN	Jean-Julien	Physique
M. ROUX	André	Mathématiques
M. DURAND	Dominique	Physique
M. CHAUVIN	André	Mathématiques

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences de Metz, dirigé par Madame le Professeur D. CAGNIANT.

J'exprime ma profonde gratitude à Monsieur J.P. FLEURY, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Mulhouse, pour l'honneur qu'il me fait de bien vouloir accepter la présidence de ce jury.

Je remercie Monsieur P. FALLER, Maître de Conférences à l'Université de Metz, qui a dirigé ce travail, pour l'appui et les conseils qu'il m'a toujours prodigués.

Je tiens également à remercier Madame D. CAGNIANT, Professeur à la Faculté des Sciences de Metz, et Monsieur D. NICOLE, Maître Assistant à l'Université de Nancy I, qui ont bien voulu faire partie de ce jury de thèse.

Mes remerciements vont également à Monsieur C. PIGEROL, Directeur Scientifique de la Société LABAZ, qui m'a permis d'effectuer une série de stages très intéressants au Centre de Recherches et d'Etudes Pharmacologiques de GRENOBLE.

J'adresse enfin, à tous mes camarades chercheurs et techniciens de la Faculté des Sciences de METZ, ainsi qu'à ceux du C.R.E.P. de GRENOBLE, mes plus vifs remerciements pour la sympathie et l'aide qu'ils m'ont témoignées.

PLAN

THEME DE RECHERCHE

GENERALITES SUR LES REACTIONS ENAMINES - CETONES CONJUGUEES

1 - ANNELATION DE STORK-ROBINSON EN SERIE BENZO [b] HETEROCYCLIQUE

1-1- Introduction

1-2- Série Benzo [b] hétérocyclique

1-3- Résultats

1-3-1 Série oxygénée

1-3-2 Série séléniée

1-3-3 Série sulfurée

1-4- Stéréochimie

1-4-1 *Cis cyclopenta-3,4 tétrahydro-1,2,3,4 dibenzo-furanone-2*
et -sélénophène-2.

1-4-2 *Cis octahydro-1,2,3,4,4a,5,6,11b - benzo - [b] naphtho-[2,1-d]*
furanone-5.

1-5- Conclusion

1-6- Partie expérimentale

1-6-1 *2H benzo [b] -furanone-3 , -sélénophène-3 et -thiophène-3.*

1-6-2 *Pyrrolidinyl-1 dérivés.*

1-6-3 *Acétyl-1 - cyclopentène et -cyclohexène*

1-6-4 *Annélation de Robinson*

2 - CYCLOADDITION ENAMINES-YLIDENES-CETONES

2-1- Introduction

2-2- Résultats

2-2-1 *Tentative de synthèse de tétrahydro-1,2,3,4 dibenzothiophène-2*

2-2-2 *Réaction benzylidène-cétones -énamines.*

a - Réactions d'addition

b - Hydrolyse des adduits

c - Structure des adduits

2-2-3 Méthylidène-cétones

a - Essais d'aminométhylation par la méthode classique

b - Aminométhylation par les sels d'immonium

c - Dégradation des produits d'aminométhylation

d - Etude spectrographique des structures proposées

e - Réactions des méthylidène-cétones 16(X,H) avec les énamines

2-3- Conclusions

2-3-1 Benzylidènes dérivés

2-3-2 Bases de Mannich

2-4- Partie expérimentale

2-4-1 Benzylidène-cétones

2-4-2 Bases de Mannich

3 - SYNTHÈSE D'INTERMÉDIAIRES DE NOUVELLES AZA PROSTAGLANDINES

3-1- Introduction

3-2- Résultats

3-2-1 Préparation de l'énamine 30

3-2-2 *Addition de Michael*

a - Action de l'octynone

b - Action de l'octénone

c - Action de la méthyl vinyl cétone

3-2-3 *Essais d'hydrolyse et décarboxylation*

a - Enamine 35

b - Dicétone 36

3-2-4 *Analyse R.M.N. du composé 35*

a - Effet de rotation de la chaîne

b - Echange sur les CH₂ cycliques

c - Calcul des énergies de coalescence

3-3- Conclusions

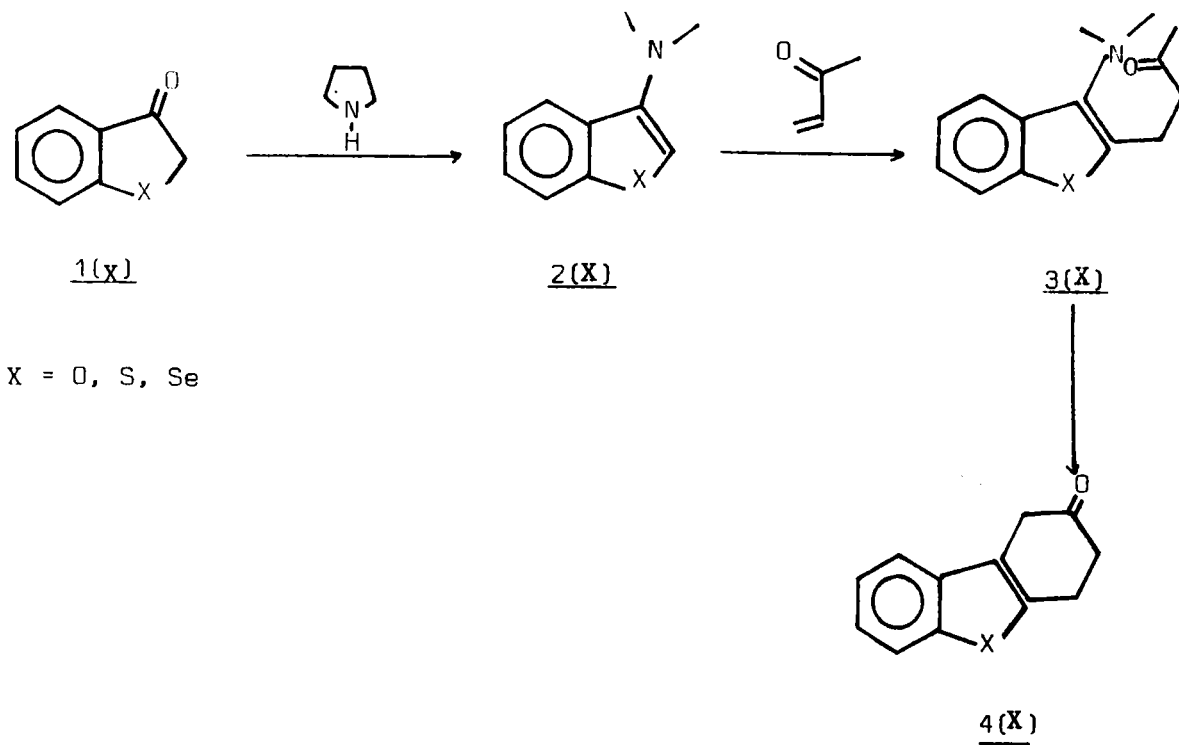
3-4- Partie expérimentale

4 - CONCLUSION

5 - REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

THEMES DE RECHERCHE :

Jean WEBER, en étudiant le caractère énamine comparé des (pyrrolidine-1yl)- 3 benzo [b] hétérocycles 2(x) (1,2), a montré que les dérivés 2(O) et 2(Se) donnaient lieu, par action de la méthylvinyl-cétone suivie d'hydrolyse, à une annélation de type Robinson, conduisant aux oxo-2 tétrahydro-1, 2, 3, 4 dibenzo-furanne 4(O) et -sélénophène 4(Se) (3) (Schéma 1).



X = O, S, Se

X = O, Se

Nous nous proposons donc, dans une première partie, d'étendre cette réaction à des acétylcyclènes, afin d'aboutir rapidement à des composés de type 5(x,n) (Schéma 2), rappelant le squelette général de stéroïdes tétracycliques (pour n=1), tout en essayant d'isoler certains intermédiaires réactionnels que nous évoquerons plus loin.

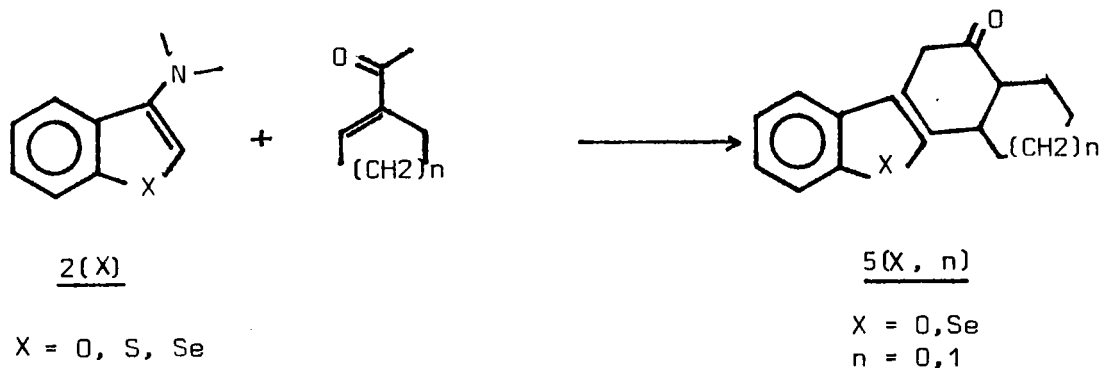


Schéma 2

La démarche inverse (Schéma 3) : action d'une énamine vraie sur les ylidène-cétones hétérocycliques correspondantes, devait permettre, dans une deuxième partie, de généraliser l'accès au composé soufré 4(S) et d'accéder aux intermédiaires cités plus haut qui n'ont pu être mis en évidence via les réactions proposées dans le schéma 2.

A cette occasion, nous avons été amenés à réexaminer le problème de l'aminométhylation des hétérocyclanones 1(X) et à mettre au point une méthode de préparation de bases de Mannich fort instables.

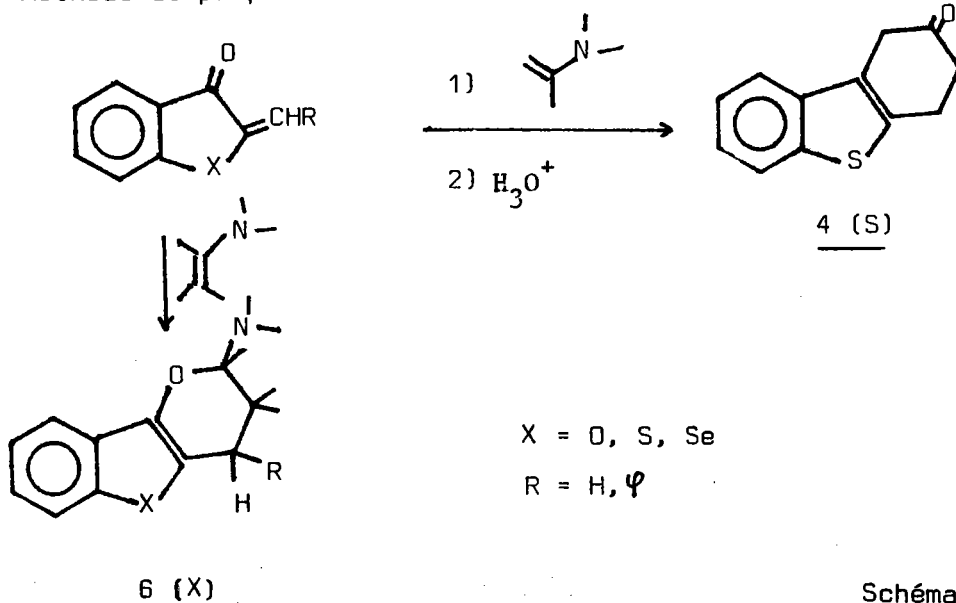
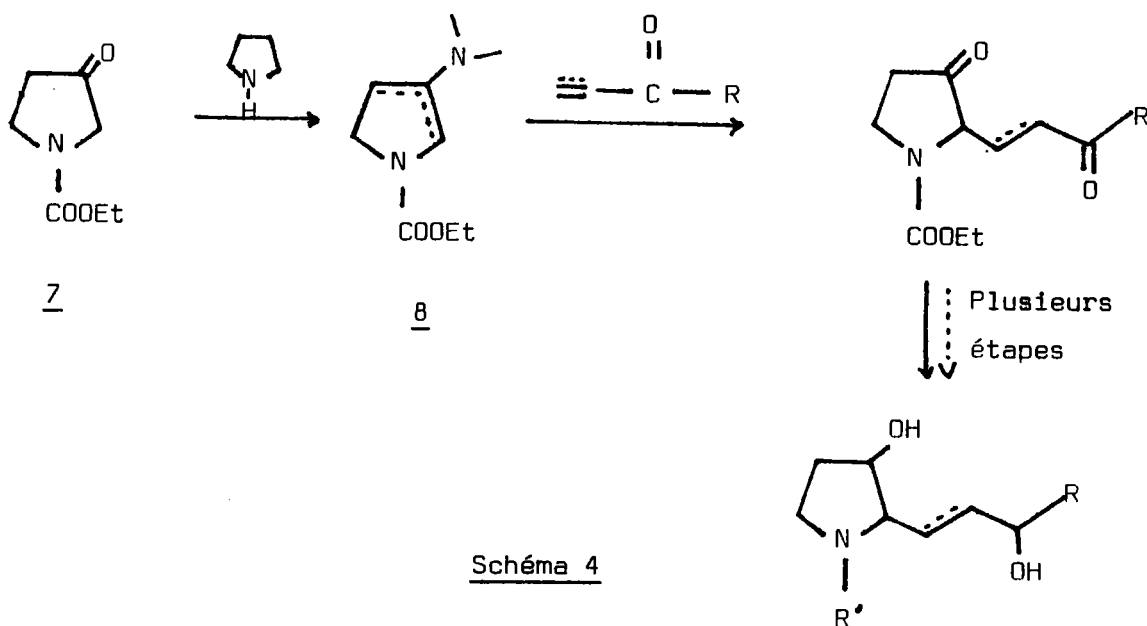


Schéma 3

Et enfin, dans le cadre d'un stage dans l'industrie pharmaceutique, un troisième axe de recherche nous fut proposé : addition de Michael de l'énamine de l'éthoxycarbonyl-1 oxo-3 pyrrolidine 8 sur des cétones conjuguées appropriées en vue d'accéder à de nouvelles azaprostaglandines (Schéma 4).



Tous ces problèmes concernent donc l'addition nucléophile d'énamines ou de pseudo-énamines sur des cétones α, β insaturées, réaction largement explorée et dont nous allons rappeler les principaux résultats.

GENERALITES

Les mécanismes et les intermédiaires réactionnels proposés étant essentiellement fonction des substrats et des conditions opératoires, il nous semble important de résumer les différentes alternatives proposées, comme l'a fait DESIMONI (4), en intégrant ce genre de réaction dans le cadre plus général de l'addition hétérodiénique (Schéma 5).

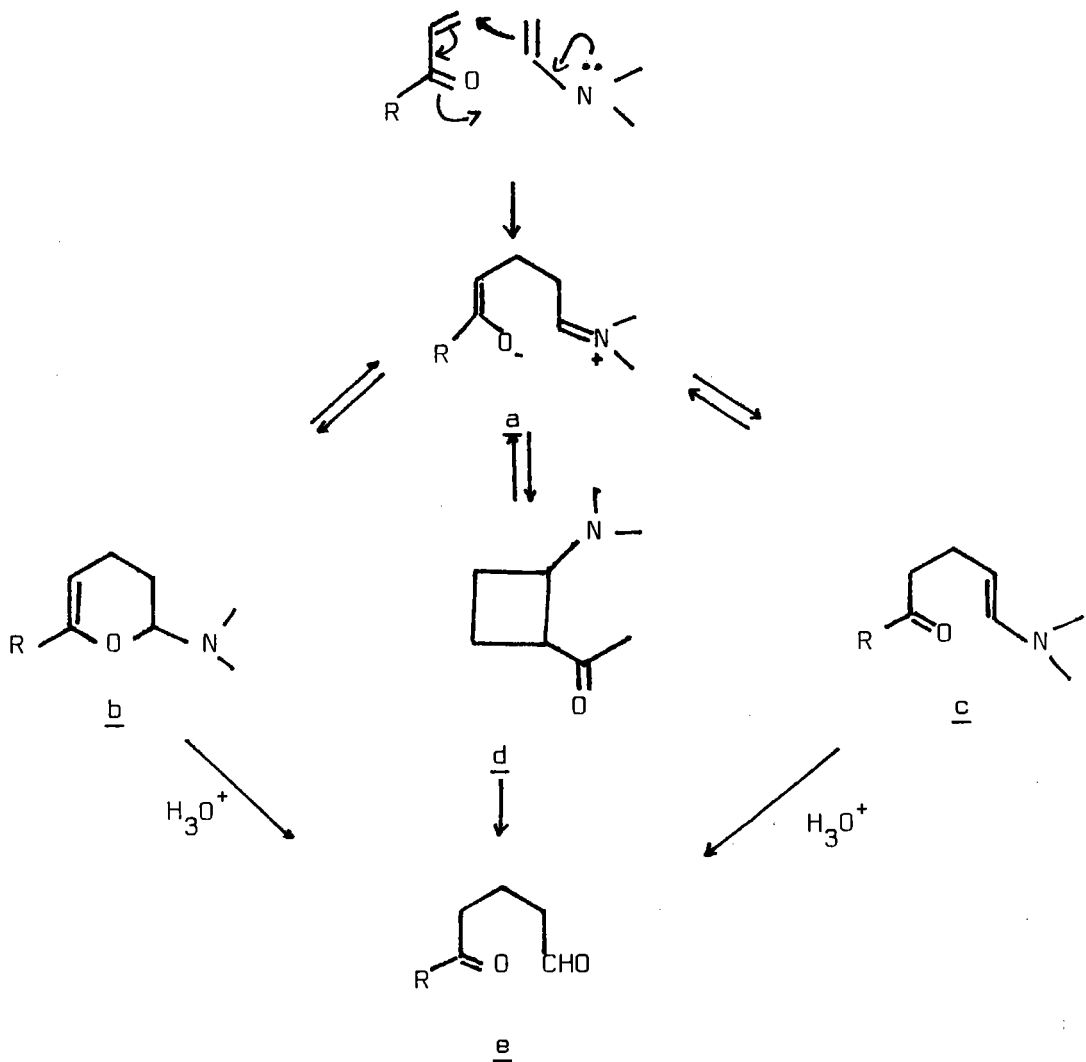


Schéma 5

Selon le mécanisme envisagé : addition péricyclique concertée (4 + 2) ou (2 + 2) ou addition de Michael, le zwitterion serait en équilibre avec la forme dihydropyrannique, la cétone cyclobutylique ou l'adduit de Michael.

La polémique fut vive, puisque les réactions entre la méthyl-vinyl-cétone ou l'acroléine avec quelques énamines amenèrent successivement FLEMING (5) à proposer une structure cyclobutanique, puis SCHUT (6) une structure dihydropyrannique et enfin OPITZ (7) l'adduit de Michael.

Soulignant l'impossibilité de caractériser les intermédiaires par voie chimique (fragilité des produits) et la difficulté d'attribution des bandes I.R. dans le domaine $1600-1700\text{cm}^{-1}$, FLEMING (8) reconsidéra ses conclusions premières. Il montra que le produit initial avait une structure dihydropyrannique b et que celui-ci conduisait au céto-aldéhyde e par hydrolyse douce, ou se réarrangeait en adduit de Michael c dans des conditions plus sévères.

Cette conversion dihydropyranne - adduit de Michael, évoquant le passage par un zwitterion, fut considérée comme une preuve du caractère polaire des cycloadditions.

COLONNA et RISALITI (9) prouvèrent la présence d'une entité dipolaire lors de la réaction entre l'énamine de la cyclohexanone et les cétones α β insaturées cis et trans 9a et 9b. L'obtention du seul dihydropyranne 11 peut être considérée, selon les auteurs, comme la mise en évidence d'un mécanisme en deux étapes avec formation réversible de l'intermédiaire dipolaire 10 (Schéma 6).

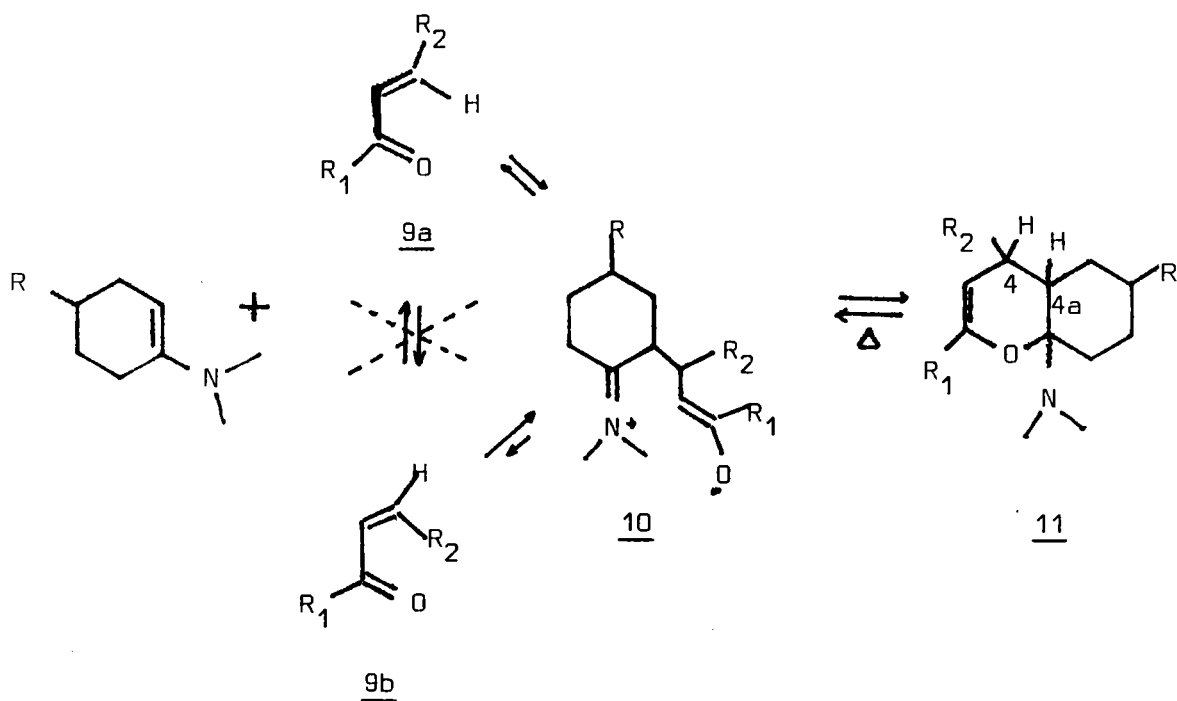


Schéma 6

Bien que les problèmes de configuration de l'adduit 11 et de stéréochimie des centres chiraux 4 et 4a aient suscité des articles nombreux et controversés (10) (11 a,b,c,d), aucune preuve formelle n'a pu apporter de réponse définitive. Une étude aux rayons X permet toutefois de supposer que l'on a une jonction "cis" (9), du moins dans ce cas particulier.

PREMIERE PARTIE

ANNELATION DE STORK-ROBINSON

EN SERIE BENZO (b) HETEROCYCLIQUE

1-1- INTRODUCTION

Initialement utilisée dans la synthèse de terpènes et de stéroïdes, l'annélation de Robinson (12), depuis son introduction il y a quarante ans et ses modifications successives (13), s'est avérée, grâce à ses multiples applications, une méthode de choix en synthèse organique (14).

La procédure originale consiste tout d'abord en une réaction de Michael (15) entre un énolate et une double liaison conjuguée, suivie d'une aldolisation intramoléculaire, puis déshydratation acide ou base catalysée. (Schéma 7).

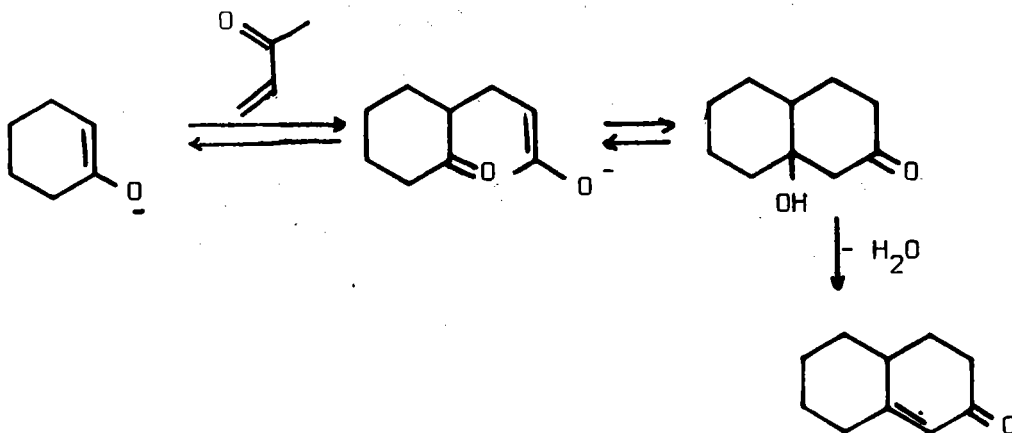


Schéma 7

Bien que d'un grand intérêt, ce procédé est cependant sujet à quelques restrictions :

- les vinyl.cétones (en particulier la méthyl.vinyl.cétone, la plus souvent utilisée comme accepteur de Michael) se polymérisent facilement dans ces conditions réactionnelles très basiques ;

- l'alcoylation se fait essentiellement sur le carbone α le plus substitué.
- la dialcoylation se fait aisément. (On peut cependant utiliser cet "inconvenient" dans un but synthétique comme l'a fait WOODWARD dans l'élaboration du cholestérol (16)).

Les variantes apparues dans la littérature tendent à pallier à ces inconvénients.

La polymérisation peut être circonvenue par la préparation de l'énone in situ à partir de la base de Mannich correspondante, problème qui sera abordé au § 2-2-3.

Une deuxième modification importante, due à STORK (17), remplace l'anion énolate, formé en milieu généralement très basique, par les énamines des cétones ou aldéhydes à alcoyler (18) ; ce nucléophile réagit généralement dans des conditions plus douces d'une part, et, d'autre part, subit l'alcoylation sur le carbone α le moins substitué (19). Cette variante complète ainsi fort heureusement le procédé original quant à l'orientation régiospécifique (Schéma 8).

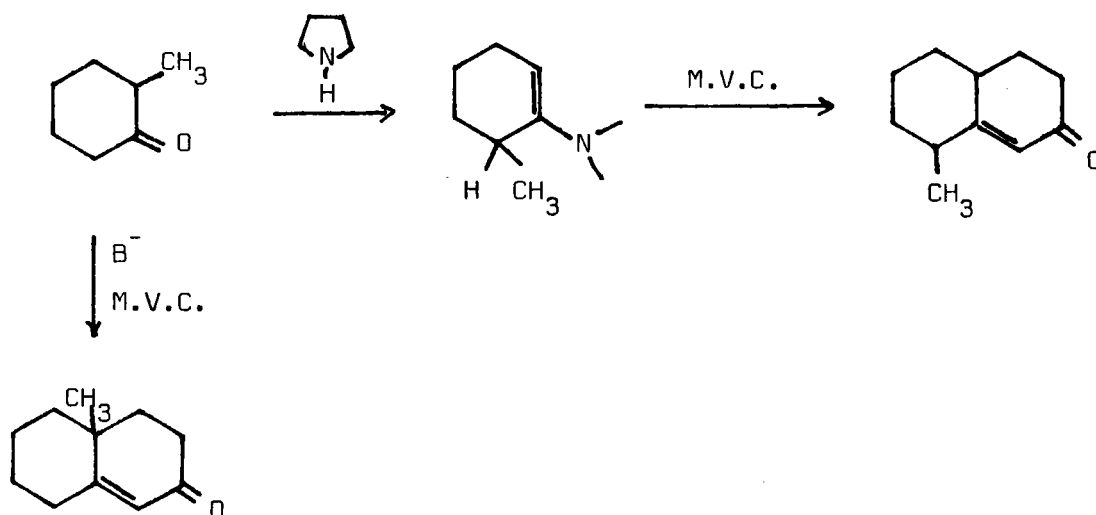


Schéma 8

1-2- Série benzo [b] hétérocyclique

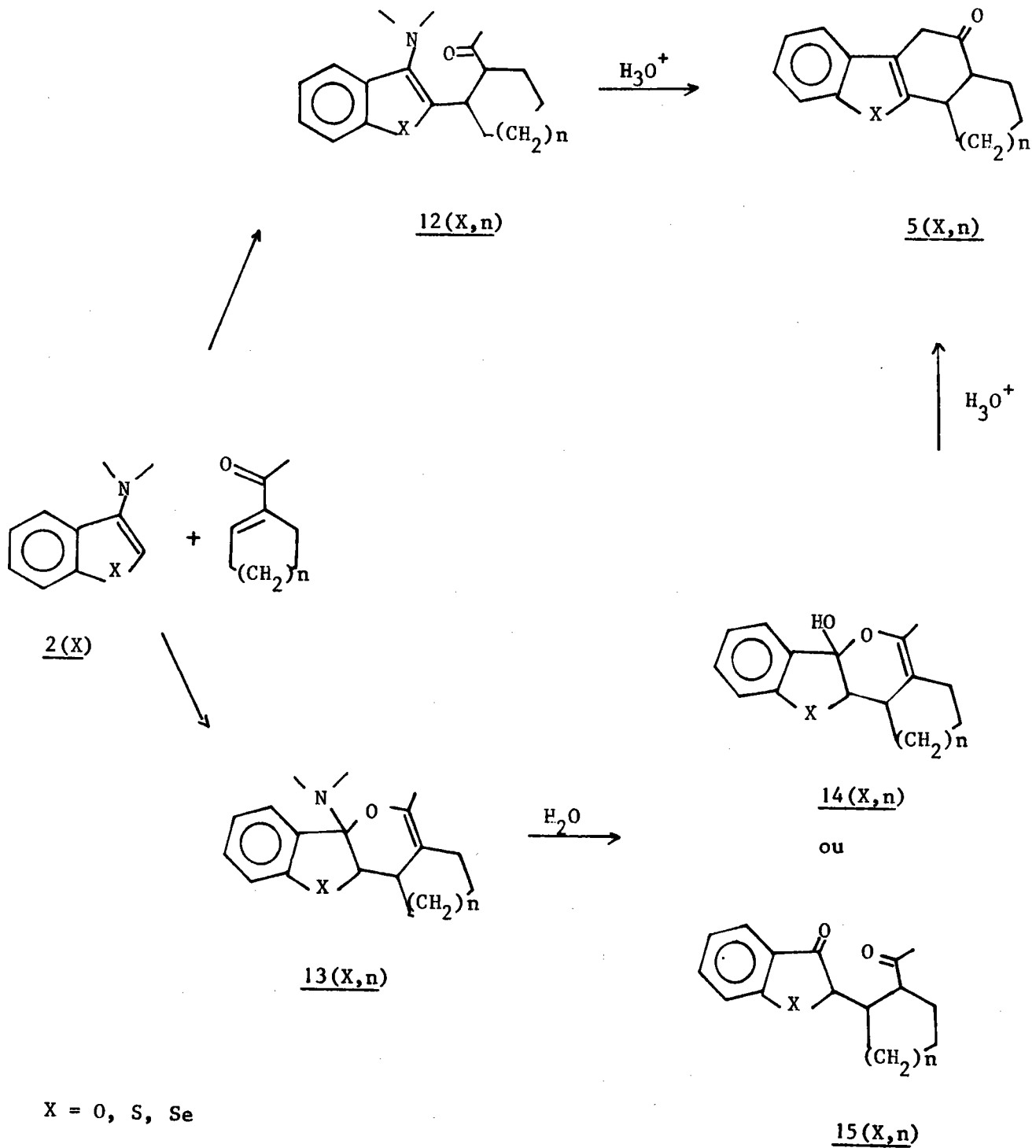
La réaction de Michael, dans les conditions classiques, entre la méthyl-vinyl-cétone et des benzo [b] hétérocyclanones de type 1(X) conduit aux dérivés disubstitués (20). Par ailleurs, Jean WEBER montra que les amines tertiaires correspondantes 2(X) possédaient un certain caractère énaminique, fonction de la nature de l'hétéroatome (2), et que la nucléophilie du carbone β était suffisante pour donner lieu, dans tous les cas, à des additions de Michael.

Ainsi, l'action de la méthyl-vinyl-cétone sur 2(O) et 2(Se), suivie d'une hydrolyse douce conduit directement aux oxo-2 - tétrahydro-1,2,3,4 dibenzo-furanⁿeet-sélénophène 4 (O) et 4 (Se) (Schéma 1).

Par contre, le dérivé sulfuré 3 (S), comme l'amine non substituée 2 (S), s'avère très stable vis à vis de l'hydrolyse et conduit, dans les conditions les plus sévères, à des mélanges inextricables.

Cette réaction constitue une nouvelle voie d'accès simple aux dibenzo hétérocycles 4 (X) fonctionnalisés en 2, susceptibles donc de jouer le rôle de synthons en vue de condensations ultérieures.

A la suite de ces résultats, nous pensions aboutir rapidement à des composés de type 5(X,n) par extension de cette réaction à des acétyl-cyclènes (Schéma 9).



X = O, S, Se

n = 0, 1

Schéma 9

Dans le cadre des différentes possibilités de mécanismes évoqués ci-dessus, nous envisagions également d'isoler les intermédiaires réactionnels 12(X,n) à 15(X,n) afin de situer ce cas particulier parmi les mécanismes proposés.

1-3- RESULTATS

Nous avons donc fait réagir les pseudo-énamines 2 (X) (X = O, S, Se) avec les acétyl cyclo-hexène et-pentène.

Les conditions réactionnelles et les rendements sont consignés dans le tableau 1. On remarque que les résultats obtenus confirment l'ordre de réactivité admis dans cette série (2), à savoir : 9(O) > 9(Se) > 9(S)

L'attribution de structure résulte de la convergence des différentes données analytiques (analyse élémentaire, R.M.N., U.V., I.R.).

1-3-1- Série oxygénée

La réaction de condensation, après évaporation du solvant, conduit à un liquide foncé très visqueux. Les différentes tentatives pour isoler soit l'adduit de Michael, soit le dérivé dihydropyrannique se sont avérées négatives par les voies classiques. La distillation sous vide et les chromatographies provoquent une dégradation des produits.

Ceci nous a conduit à effectuer l'hydrolyse en milieu tampon acétique directement sur le produit brut réactionnel.

En opérant de cette façon, on obtient les produits attendus 5 (0,0) et 5 (0,1) par cristallisation. Les rendements restent cependant très inférieurs à ceux obtenus avec la méthyl-vinyl-cétone (78%) ; les produits secondaires sont nombreux et nous n'avons pas procédé à leur identification.

1-3-2- Série séléniée

Là encore, les produits de simple condensation, avant hydrolyse, n'ont pu être isolés et, le mélange réactionnel, laissé à l'air libre, s'altère en quelques minutes pour conduire à des produits d'oxydation d'une couleur vert foncé caractéristique.

En procédant comme précédemment à l'hydrolyse immédiate sur le produit brut, nous isolons le composé 5 (Se,o) avec un faible rendement.

Aucune condition expérimentale n'a permis de mettre en évidence le produit attendu avec l'acétyl-cyclo hexène autrement que par chromatographie sur couche mince, et n'a pas été isolé à l'échelle préparative.

1-3-3- Série sulfurée

Si les résultats avec la méthyl-vinyl-cétone laissent bien augurer dans le cas des séries oxygénées et sélénées, il n'en était pas de même pour l'obtention des dérivés 5 (S,n) ; mais, compte tenu de la stabilité du composé 3 (S) (Schéma 1), nous espérons pouvoir au moins isoler un intermédiaire de type 12 (S,n) (Schéma 9).

Cependant, aucun résultat positif n'a été enregistré dans cette série. Dans des conditions trop douces, aucune réaction ne semble avoir lieu, à température plus élevée, ne sont récupérés que des produits de polymérisation.

A fortiori, l'hydrolyse effectuée sur le mélange brut n'a pas conduit aux composés attendus.

1-4- STEREOCHIMIE

L'addition base catalysée de Michael, première étape de l'annélation de Robinson, détermine la stéréochimie des composés 5 (X,n). Or, cette réaction de Michael n'étant généralement pas une réaction stéréosélective, nous attendions un mélange de produits d'annélation "cis" et "trans" (2 couples de diastéréoisomères, 2 couples d'antipodes).

Le mécanisme réactionnel indique que le couple 5 (X,n) "cis" résulte d'une "trans addition", et le couple 5 (X,n) "trans" d'une "cis addition". (Schéma 10).

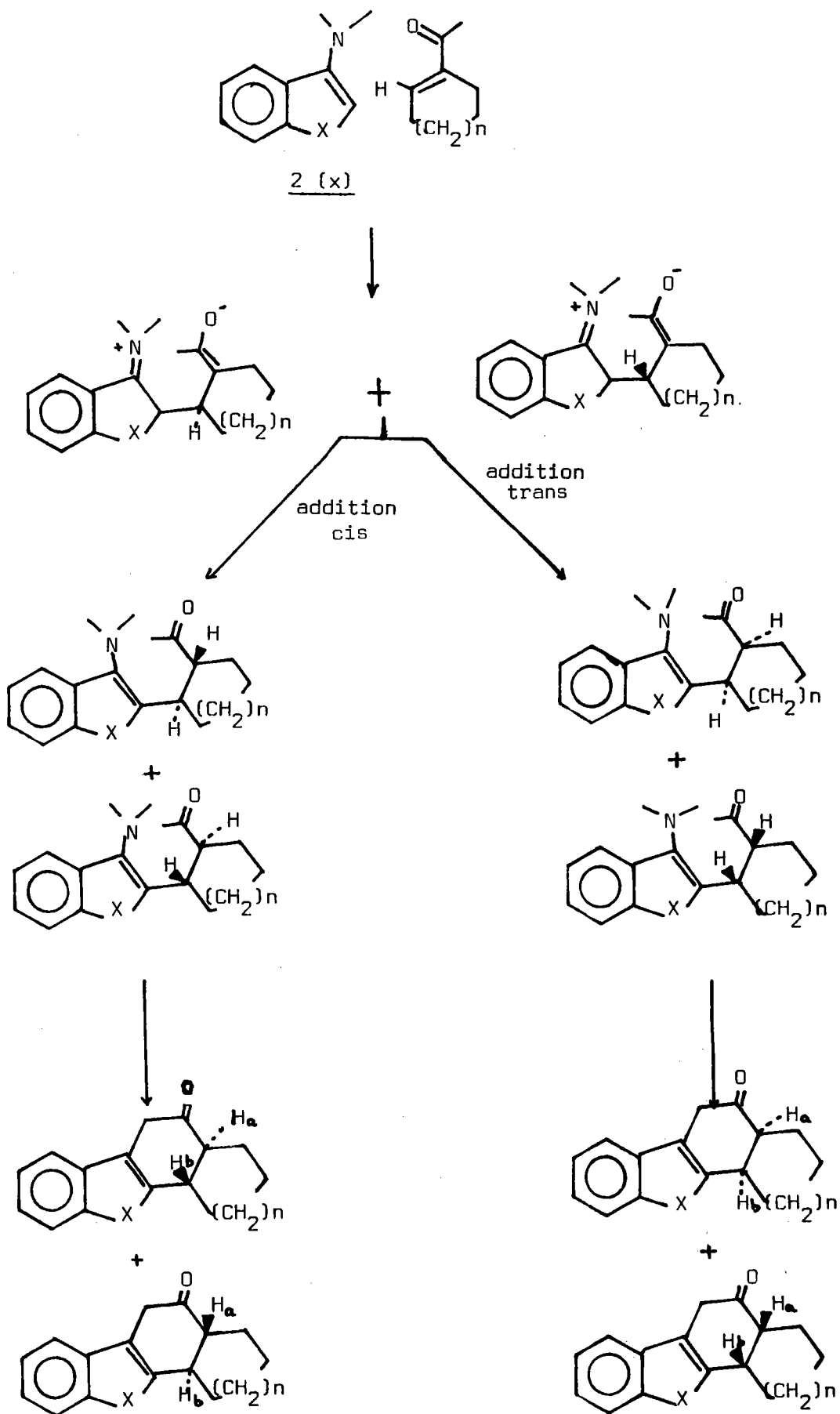


Schéma 10

Nous nous proposons de déterminer les proportions relatives en isomères "cis" et "trans". L'évaluation de l'angle dièdre formé par les protons Ha et Hb, déduit de la mesure des constantes de couplage (21), devait fournir la clef du problème. Pour cela, l'utilisation de la Résonance Magnétique Nucléaire haute résolution fut indispensable afin de mesurer et d'exploiter les couplages entre les différents protons.

1-4-1 Cis cyclopenta-3,4 tétrahydro-1,2,3,4 dibenzofuranone-2 : 5(0,0)
et sélénochrome-2 : 5(Se,0)

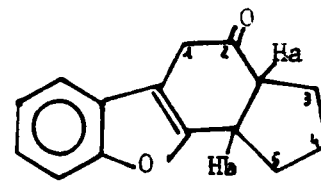
Les spectres des composés 5(0,0) et 5(Se,0) étant très comparables, nous admettrons que les conclusions émises dans le cas du composé oxygéné dont nous donnons le spectre ci-après (Schéma 11) valent pour le composé sélénié.

Les valeurs des déplacements chimiques et des constantes de couplages sont rassemblées dans le tableau 2.

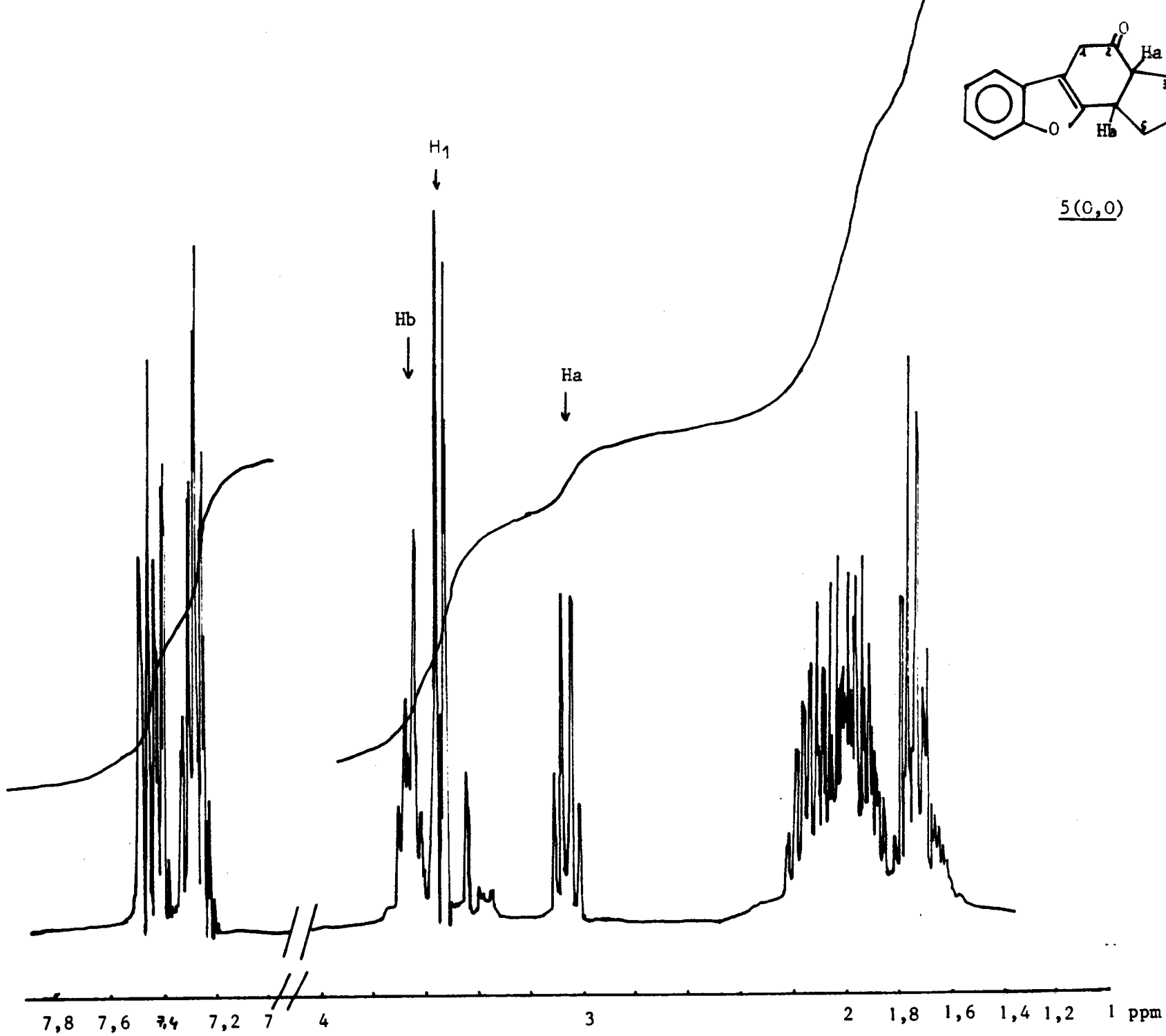
	δ_a	δ_b	J_{ab}	$J_{a\beta}$		$J_{b\gamma}$		J_{1b}
5(0,0)	3,05	3,66	8	8	8	8	8	3
5(Se,0)	3,00	3,71	8	8	8	8	8	1

Déplacements chimiques δ (en ppm) et constantes de couplages J (en Hz) des composés 5(0,0) et 5(Se,0).

Tableau 2



5(O,0)



Spectre R.M.N. à 250 MHz du composé 5(O,0)

Echelle : 3000 Hz/60cm

Schéma 11

L'attribution du massif situé entre 7,2 et 7,5 ppm aux 4 protons aromatiques et du massif situé entre 1,7 et 2,2 ppm aux CH₂ pentacycliques est effectuée sans ambiguïté.

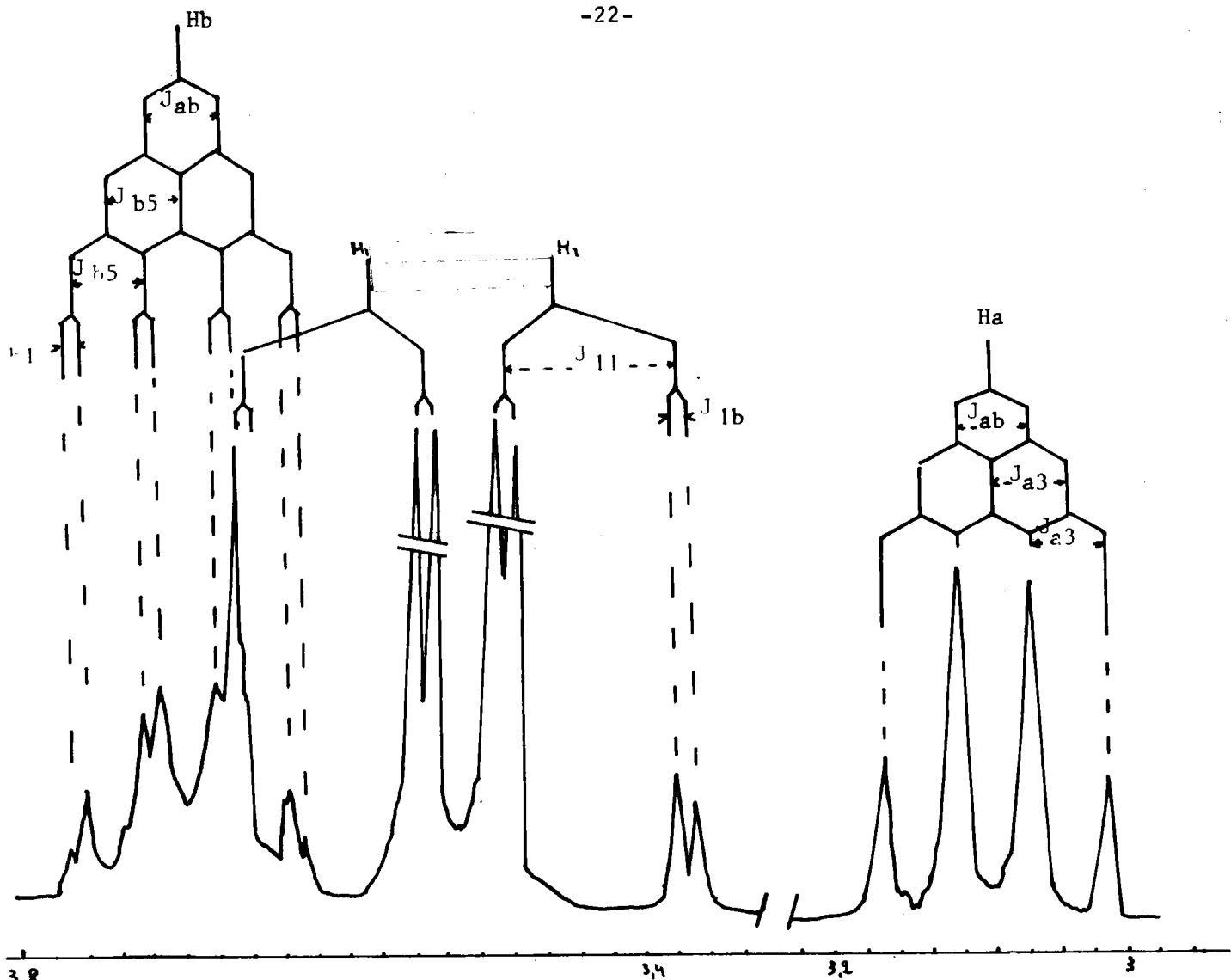
Ha et Hb, couplés entre eux et avec les protons 3 et 5 respectivement, devraient fournir, à priori, 8 signaux chacun. En fait, nous observons sur le spectre 3 quadruplets centrés à 3,05 ; 3,56 et 3,66 ppm.

Les quadruplets à 3,05 et 3,66 ppm présentant les mêmes constantes de couplage, et le quadruplet situé à 3,56 ppm apparaissant plutôt comme un système AB, l'attribution des signaux peut alors s'effectuer comme suit :

- quadruplet à 3,05 ppm affecté au proton Ha
- quadruplet à 3,66 ppm affecté au proton Hb si l'on admet que le déblindage est dû à l'influence électronique de l'hétéroatome (On remarquera (Tableau 2) l'effet déblindant plus marqué dans le cas du sélénium.
- système AB provenant des protons 1, magnétiquement non équivalents à 3,39 et à 3,59 ppm.

Le spectre indique donc que nous sommes en présence d'un seul diastéréoisomère.

L'existence des deux premiers quadruplets mentionnés ci-dessus s'explique logiquement si l'on admet que les constantes de couplage entre Ha et Hb d'une part, et avec chacun des protons en 3 et 5 d'autre part, sont identiques et égales à 8 Hz (Schéma 12).



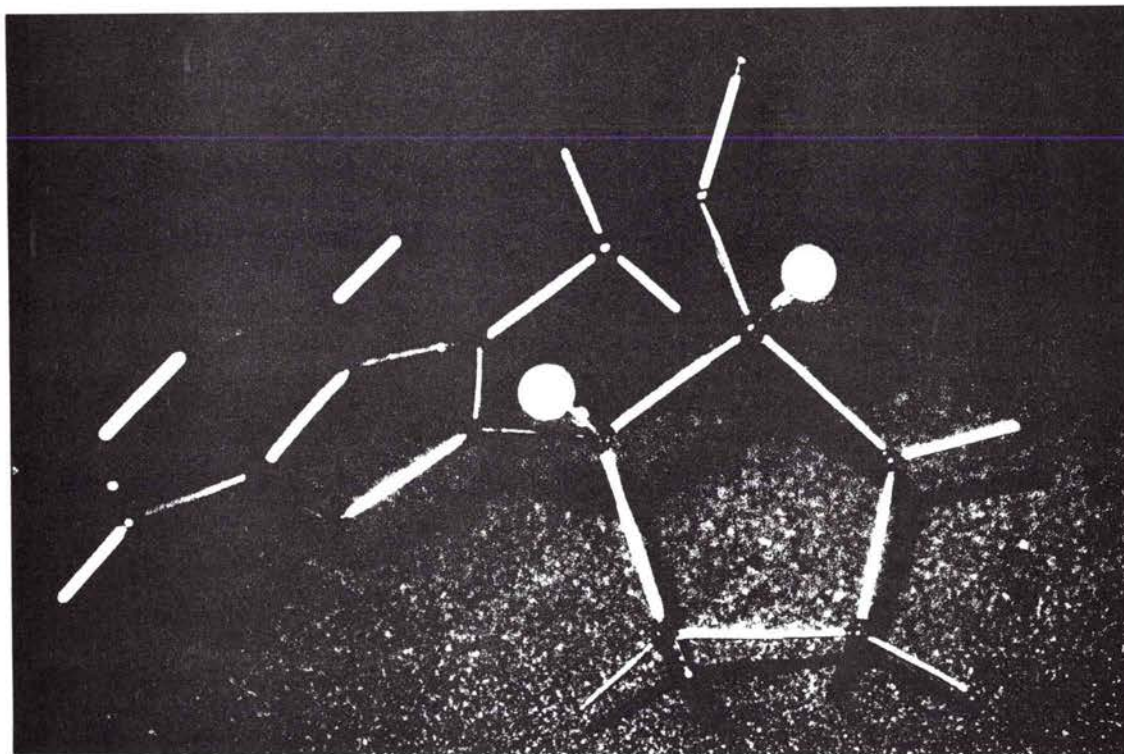
Agrandissement du spectre de $5(0,0)$ entre 2,8 et 3,8 ppm

Echelle : 300 Hz/60cm.

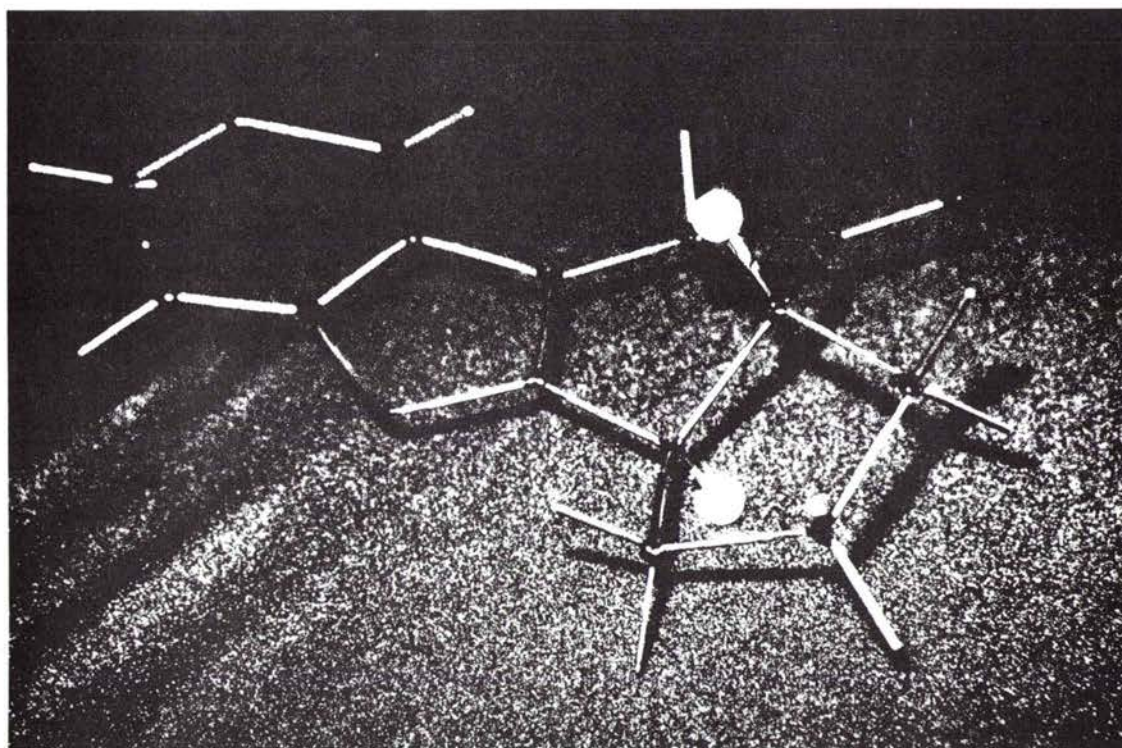
Schéma 12

Une configuration "trans" montre des angles dièdres tels que les constantes de couplages seraient différentes et conduiraient, par conséquent à des massifs plus complexes, incompatibles avec le spectre observé.

Cette condition ne peut être réalisée que dans le cas d'une configuration "cis", dans laquelle les angles dièdres entre tous les protons concernés correspondent aux mêmes valeurs de constantes de couplages déduites des lois de Karplus (22). Ces valeurs théoriques coïncidant avec les valeurs mesurées, nous concluons à l'existence du seul composé "cis".



5(0,0) cis



5(0,0) trans

Un raisonnement à l'aide des modèles de Dreiding confirme cette hypothèse (Schéma 13).

Le dédoublement du système AB ainsi que du quadruplet à 3,66 ppm peut signifier que les protons 1 sont couplés à longue distance avec H_b à travers la double liaison hétérocyclique (23).

1-4-2 Cis-octahydro-1,2,3,4,4a,5,6,11b - benzo [b] naphtho-[2,1-d] furanone- 5 : 5(0,1)

Bien que l'approche spectroscopique reste théoriquement identique en ce qui concerne l'identification des diastéréoisomères, le spectre apparaît, dans ce cas, plus complexe (Schémas 14 et 15).

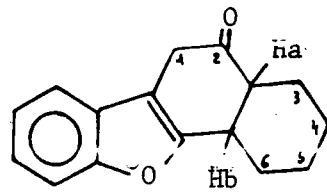
Cependant, on peut attribuer d'emblée le quadruplet centré à 3,47 ppm aux protons 1 par comparaison avec les résultats précédents et le massif situé entre 7,17 et 7,75 ppm aux protons aromatiques.

La technique du découplage de spin s'avère déterminante pour l'attribution des massifs restants.

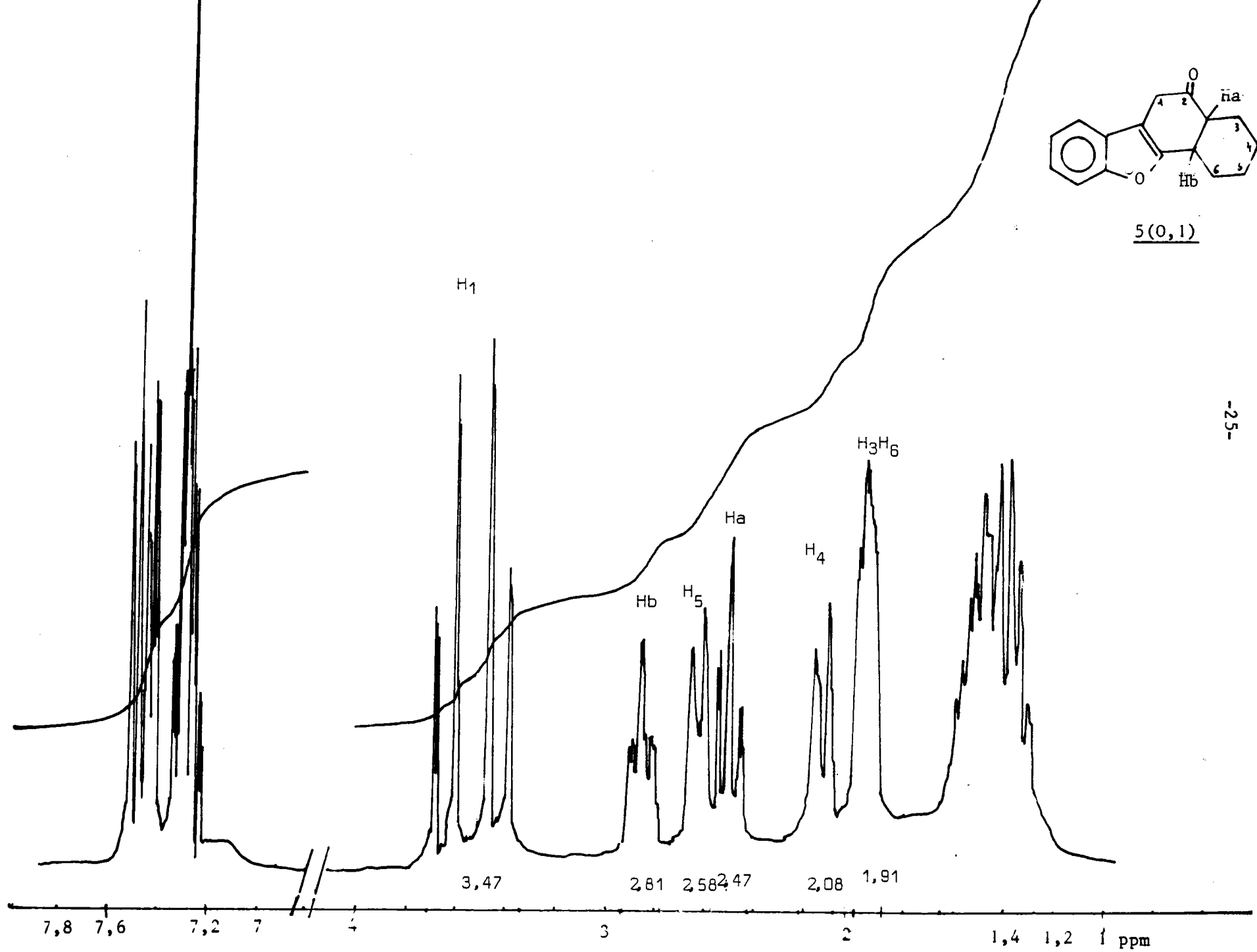
On montre ainsi que les triplets à 2,47 et 2,81 ppm peuvent être attribués aux protons H_a et H_b (suppression du couplage à longue distance en irradiant H₁). Contrairement au composé 5 (0,0), H_a est également couplé à longue distance (24) avec 1. H_a et H_b sont également couplés aux protons H₃ et H₆ représentés d'une part par le massif entre 1,25 et 1,64 ppm (4 protons) et d'autre part par le massif à 1,91 ppm (2 protons).

A ce stade on peut donc faire l'attribution suivante :

- un proton de chacune des positions 3, 4, 5 et 6 résonne dans le massif entre 1,25 et 1,64 ppm.
- un proton 3 et un proton 6 se situent à 1,91 ppm.
- les autres protons 4 et 5 sortant sous forme de doublets à 2,08 et 2,58 ppm.

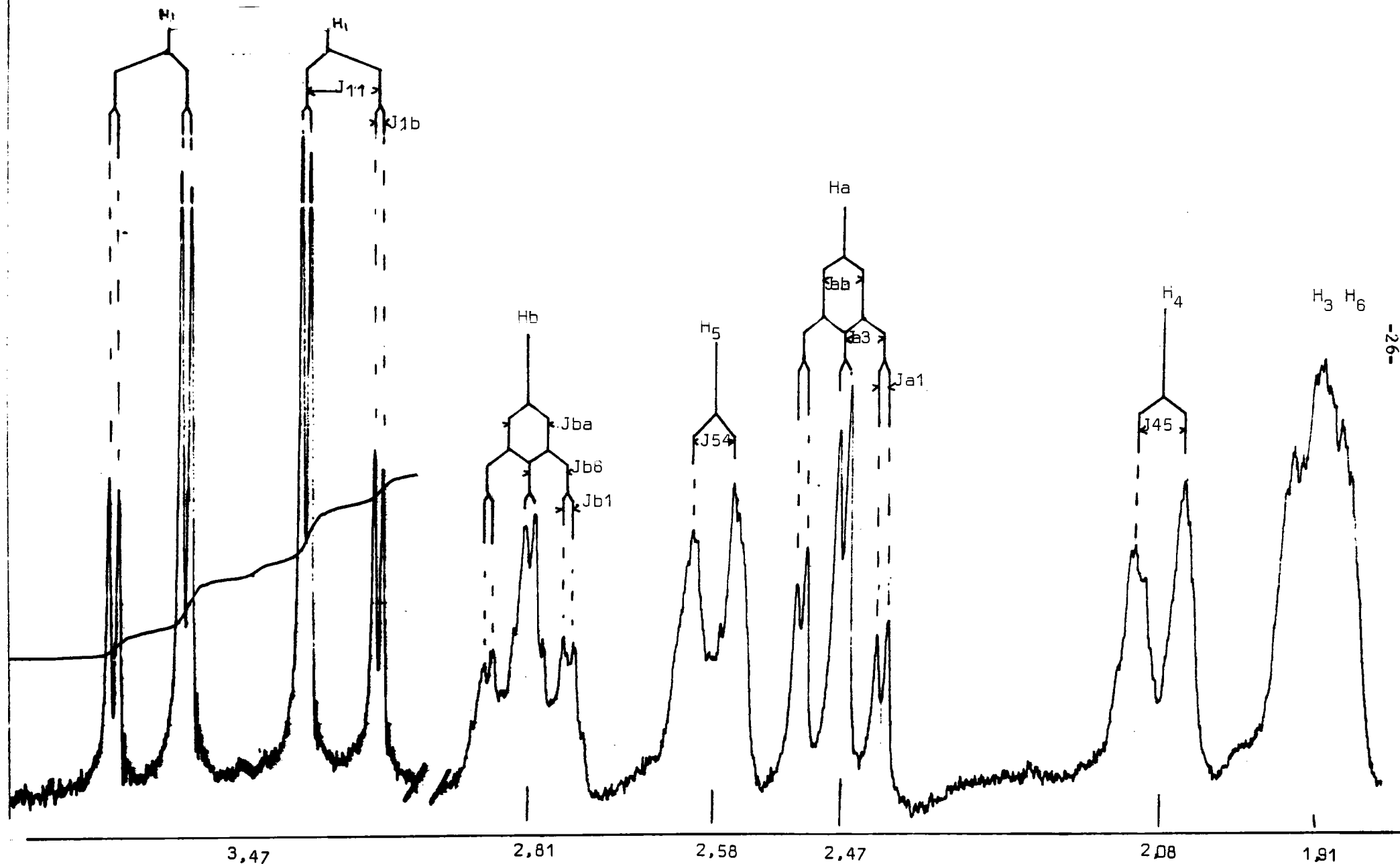


5(0,1)



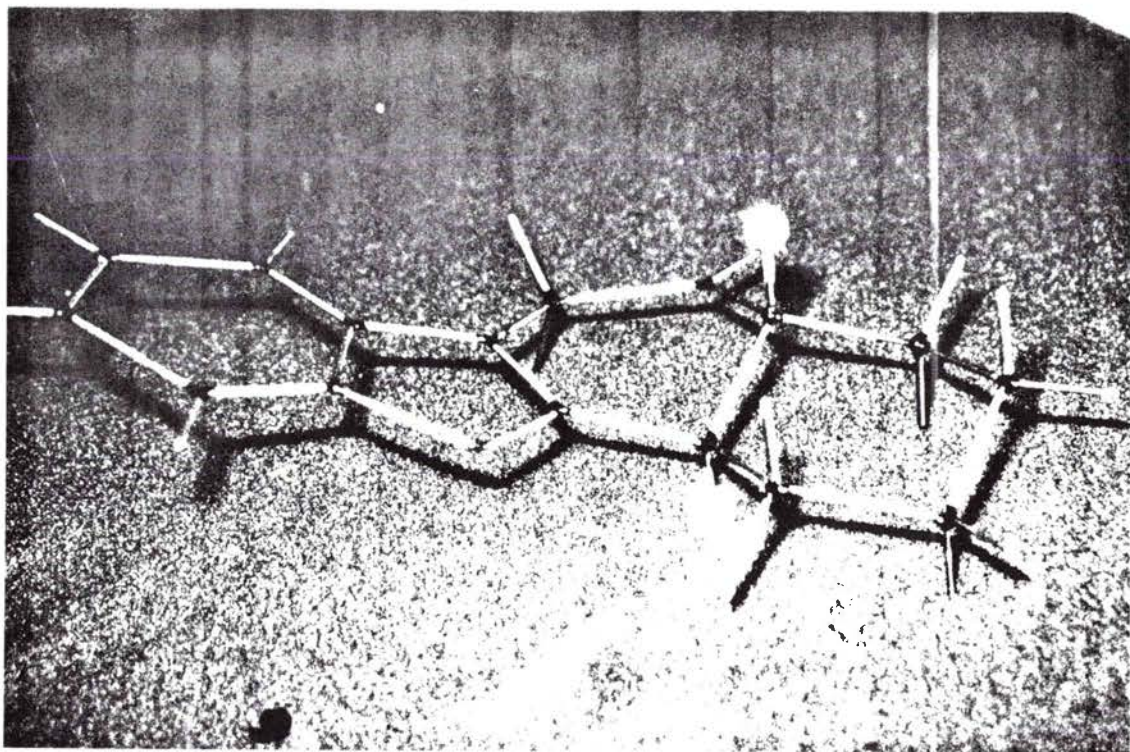
Spectre R.M.N. à 250 MHz du composé 5(0,1)
 Echelle : 3000 Hz / 60 cm

Schéma 14

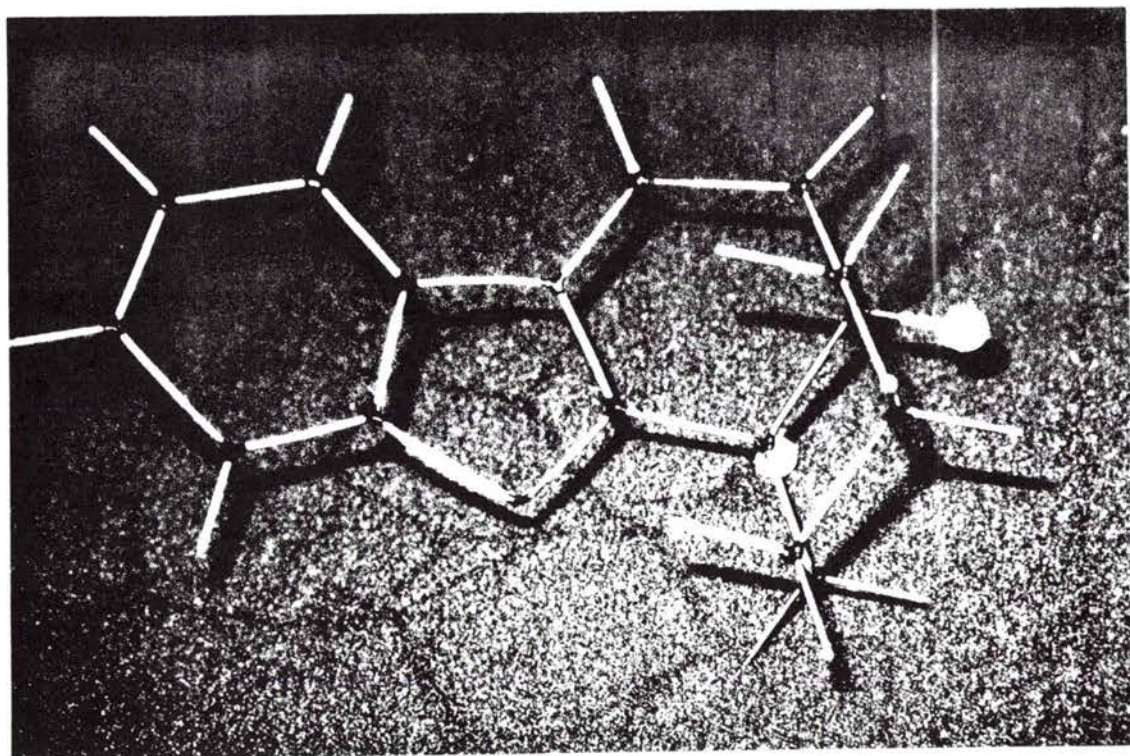


Agrandissement du spectre à 250 MHz du composé 5(0,1) entre 1,8 et 3,8 ppm.

Echelle : 10Hz/cm.



5(0,1) trans



5(0,1) cis

Là encore, le spectre ne laisse apparaître qu'un seul diastéréoisomère, mais la mesure des différentes constantes de couplage et la détermination des angles correspondants ne permettent pas de trancher d'une façon définitive en faveur de l'une ou l'autre des formes "cis" et "trans". Cependant, le déblindage anormal d'un proton de chaque position 4 et 5 ne peut s'expliquer que dans l'hypothèse d'un composé "cis" (voir Schéma 16), cette configuration amenant certains protons sous l'influence déblindante du système benzo hétérocyclique.

On remarque, à l'aide des modèles moléculaires de Dreiding, que la configuration "cis" est plus rigide que la configuration "trans". Enfin, la largeur des massifs peut être due aux nombreux couplages par suite d'échanges de conformations.

1-5- CONCLUSION

Si la suite de réactions proposées dans le schéma 9 nous a effectivement conduit à isoler les produits d'annélation de Robinson en série oxygénée, les faibles rendements obtenus, surtout dans le cas du sélénium, et la réaction négative dans le cas du soufre, ne permettent pas de généraliser ce genre de réaction à toutes les cétones conjuguées.

La réactivité relativement faible des acétyl-cyclènes mis en réaction exige des températures et des temps de réaction peu propices à la formation de dérivés dihydro pyranniques. De plus, l'adduit de Michael, produit thermodynamique de la réaction, n'a pu être isolé.

D'après les résultats spectroscopiques, il s'avère que le processus global soit stéréosélectif dans ce cas et conduise de façon univoque aux composés d'annélation de configuration "cis", donc non stéroïdique.

Nous aurions donc affaire à une addition "trans", probablement pour des raisons d'encombrement stérique, lors du tautomérisme céto-énolique du composé 12(X,n) (Schéma 17).

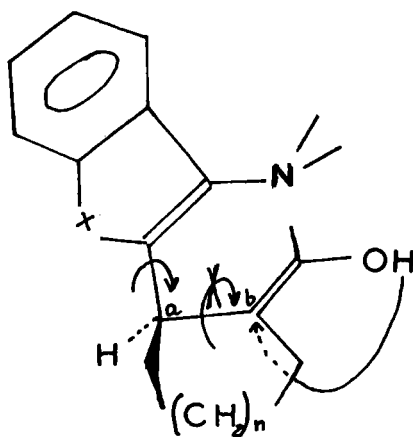


Schéma 17

On prévoit aisément que cette stéréospécificité soit liée aux seuls acétyl-cyclènes et qu'elle doit être perdue pour d'autres cétones conjuguées, c'est-à-dire en cas de libre rotation autour de la liaison $C\alpha - C\beta$. (Schéma 17). Cette hypothèse demande bien entendu vérification expérimentale et laisse la porte ouverte à une étude plus détaillée de la stéréochimie de cette réaction conduite sur des énones différemment substituées en R et R' (Schéma 18).

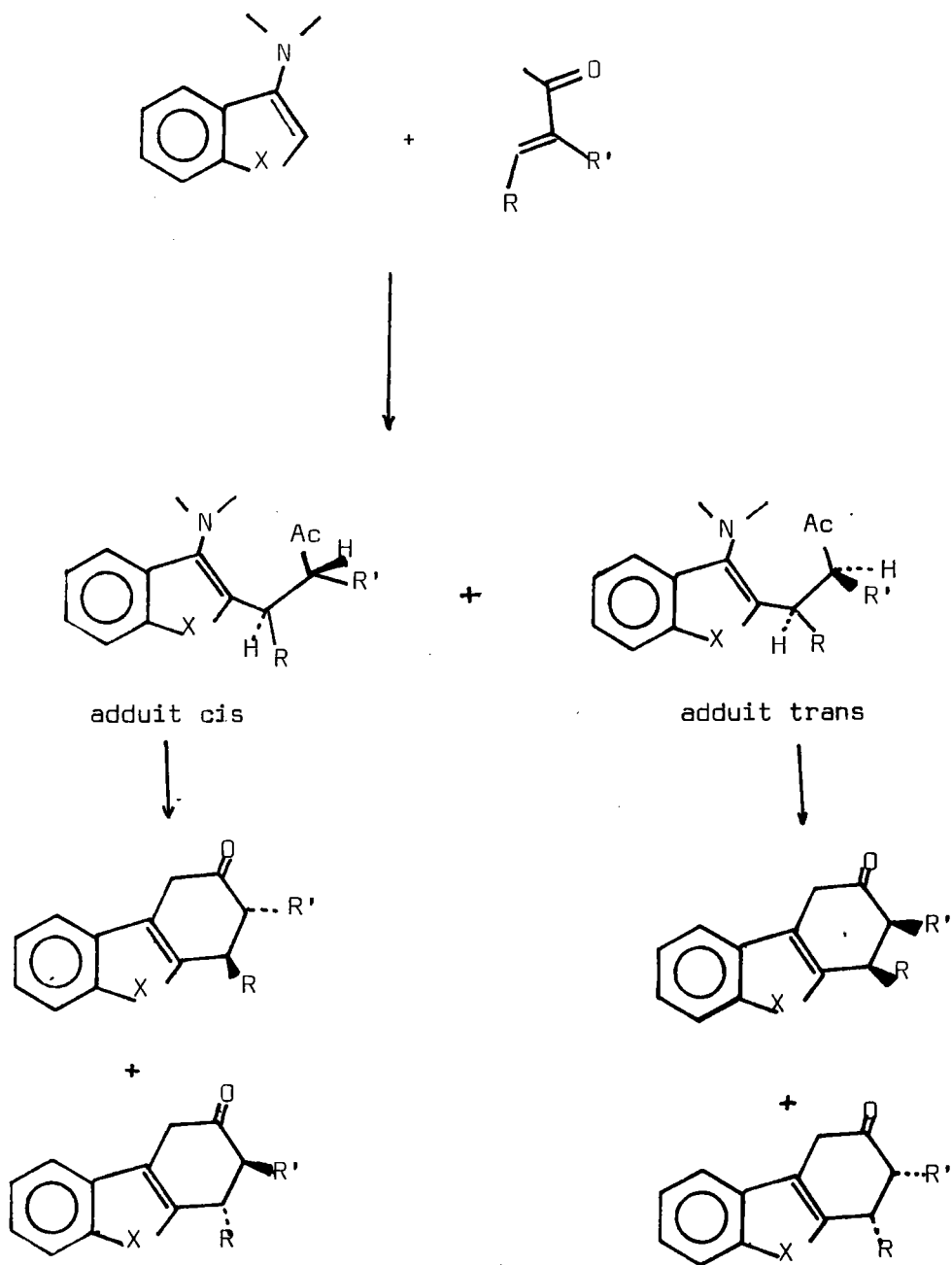


Schéma 18

1-6- PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes de synthèse :

Les techniques de préparation de composés servant de matière première, déjà décrites par ailleurs, ne sont pas reportées ici ; nous donnons pour mémoire les références correspondantes.

Le terme "traitements usuels" désigne : extraction par un solvant ; lavage à l'eau ; séchage sur sulfate de sodium, évaporation du solvant.

Séparations chromatographiques :

Les chromatographies sur couche mince ont été conduites sur gel de silice (Merck) PF 254 ou sur alumine neutre, l'éluant étant généralement un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle en proportions variables.

La révélation s'effectue par ultra-violet (254 nm).

Températures d'ébullition et de fusion :

Les points de fusion instantanée sont déterminés par projection sur banc chauffant Koffler et ne sont pas corrigés.

Les analyses centésimales ont été effectuées au laboratoire sur appareil CHN Hewlett-Packard.

Déterminations spectrographiques :

Les spectres infra-rouge ont été effectués sur appareil Beckman I.R. 5A en solution dans CS₂ avec la concentration usuelle de 100 mg/ml (épaisseur de la cuve : 0,1 mm) et sur appareil Perkin-Elmer I.R. 457 en utilisant la technique du pastillage (KBr).

Les spectres ultra-violet ont été réalisés sur appareil Beckman DB en solution dans l'éthanol à 95% ou le cyclohexane.

Les spectres R.M.N. à 60 MHz ont été relevés sur appareil Perkin-Elmer R 12 et à 250 MHz sur appareil C A M E C A du service de M. le Professeur DELPUECH de l'Université de Nancy I. Les solvants étaient CCl₄, CDCl₃, les concentrations voisines de 60 mg/ml, le T.M.S. était utilisé comme référence interne. Les déplacements chimiques ne sont pas extrapolés à dilution infinie et sont donnés en ppm.

1-6-1- 2H benzo [b] furannone-3 1(0),-sélénophénone-3 1(Se)
et -thiophenone-3 1(3).

Ces cétones sont préparées aisément selon (25) (26).

1-6-2- Pyrrolidine- 1 yl dérivés 2(X)

Préparés selon la méthode classique de STORK (27) (28) (1).

1-6-3- Acétyl-1 cyclohexène et -cyclopentène :

L'acétyl-1 cyclohexène (Aldrich) est distillé avant utilisation.

L'acétyl-1 cyclopentène* est préparé suivant la méthode de CASALS (29). Une légère amélioration du rendement (R = 83% ; litt.78%) est obtenue par l'utilisation d'un catalyseur de "transfert de phase" pour effectuer la déshydrohalogénéation. ("Triéthylbenzylammonium chlorure ;TEBAC"

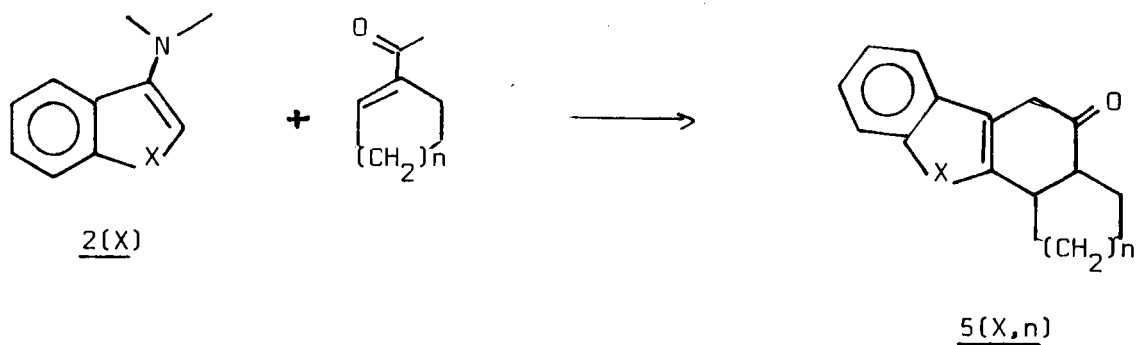
1-6-4- Annélation de Robinson

Le mode opératoire étant semblable dans les trois séries (au facteur temps près), nous décrivons, à titre d'exemple, la préparation du composé 5(0,1).

Les conditions réactionnelles particulières ainsi que les données analytiques se trouvent dans le tableau 1.

A 20g de 2(0) (0,107 mole) dissouls dans 150 ml de benzène sec, on ajoute 18g (0,145 mole) d'acétylcyclohexène fraîchement distillé. Le mélange est mis à reflux durant 20h. Le benzène est alors évaporé sous vide et le résidu chauffé à reflux dans 250 ml de tampon acétique éthanolique pendant 24h. Après traitements usuels, la distillation (160-180°C / 0,5 mm Hg) fournit un composé solide à température ambiante, celui-ci est recristallisé dans l'éthanol.

Le composé sulfuré n'a pas conduit aux résultats prévus.

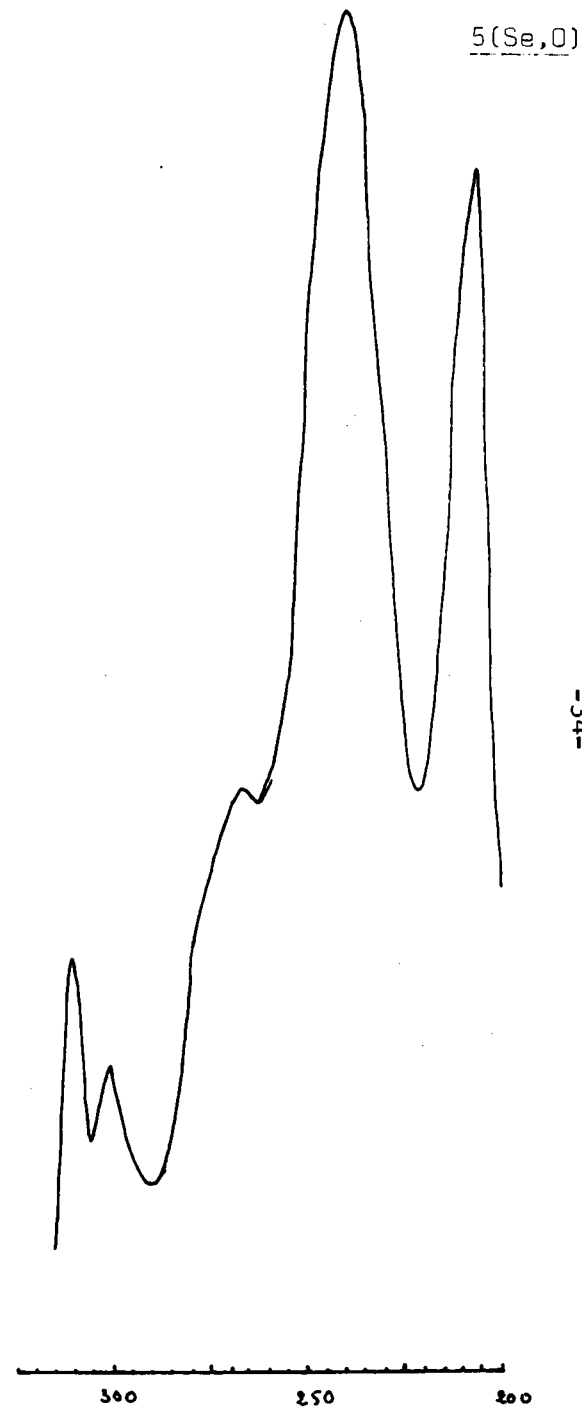
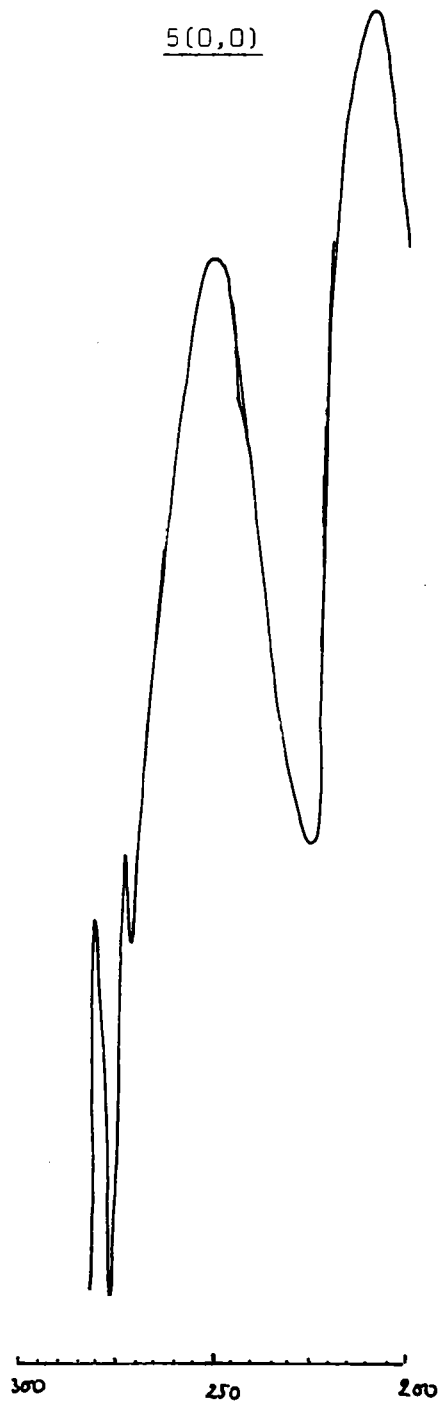


<u>5(X,n)</u>	Formule brute Masse mol.	Temps de -réaction -d'hydro- lyse	Rdt %	P° C	I.R. $\nu_{\text{C=O}} \text{ cm}^{-1}$	U.V. (Ethanol) $\lambda_{\text{max}} \text{ nm } (\epsilon)$
<u>5(0,o)</u>	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$ 226,26	24h 24h	40	66° (Ethanol)	1711	207 (21500) 248 (11200) 276 (4030) 283 (3750)
<u>5(0,1)</u>	$\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2$ 240,29	24h 24h	27	69° (Ethanol)	1711	208 (20455) 249 (11180) 276 (4077) 283 (3831)
<u>5(Se,0)</u>	$\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{OSe}$ 289,22	48h 48h	11	73° (Ethanol)	1711	208, 242, 267, 300, 307
<u>5(Se,1)</u>			Traces	-	-	-

TABLEAU 1

Tous les composés ont fourni des résultats analytiques satisfaisants
(C \pm 0,30% ; H \pm 0,15 % ; N \pm 0,20 %).

Spectres U.V. des composés $5(X,n)$ dans l'éthanol (λ en nm)



DEUXIEME PARTIE

CYCLOADDITION ENAMINES - YLIDENE-CETONES

2-1- INTRODUCTION

Devant l'inertie du dérivé sulfuré 3(S) (comme l'amine non substituée 2(S)) vis-à-vis de l'hydrolyse, et afin de pouvoir accéder aux composés de types 6(X) pour lesquels la suite de réactions proposée dans le schéma 9 s'avère inopérante, nous avons envisagé la démarche inverse : action d'une énamine vraie sur des ylidène-cétones hétérocycliques (Schéma 3).

Les données bibliographiques concernent ici essentiellement trois types de substrats :

- les méthylidène-cétones produites in situ à partir de leurs bases de Mannich (30) (31);
- les benzylidènes cyclohexanones (32) (33);
- les dérivés oxindoliques (34).

Toutes ces réactions entrent dans le cadre général des mécanismes rappelés dans le chapitre 1; autrement dit, selon le substrat d'une part, les conditions expérimentales d'autre part, le résultat sera une addition de Michael, une cycloaddition [2 + 2] ou une cycloaddition [2 + 4] , éventuellement encore suivie de désamination ou d'hydrolyse et déshydratation.

L'utilisation de bases de Mannich est recommandée en particulier pour les méthylidène-cétones très réactives, ce qui est fréquemment le cas pour celles dérivant des phénols ou d'hétérocyclanones. La désamination thermique, très aisée, crée alors la fonction méthylidène-cétone in situ.

STRANDTMANN et coll. (31) ont ainsi transformé très aisément un certain nombre de phénols polycycliques et hétérocycliques en dérivés dihydropyraniques et pyraniques (Schéma 19).

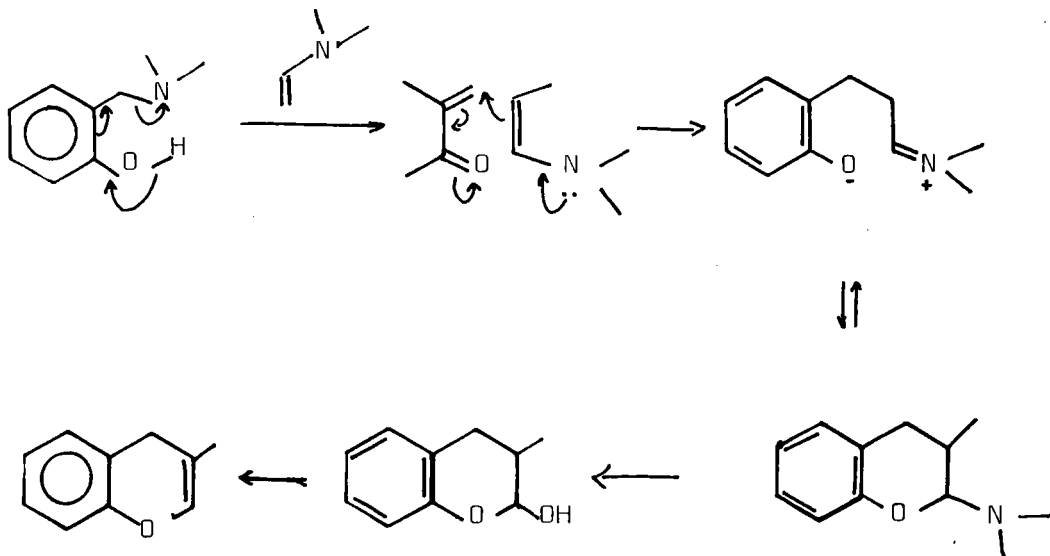


Schéma 19

Les benzyldènes et dibenzyldènes de la cyclohexanone (35) conduisent, même par reflux dans le dioxane, aux amines dihydropyraniques correspondantes qui peuvent également être hydrolysées et déshydratées en leurs dérivés pyraniques (32).

Les données concernant d'autres hétérocycles pentagonaux, ou même plus simplement la benzyldène cyclopentanone font défaut, mis à part les travaux de BIRKOFER (36). Ce dernier relève une différence de comportement entre les benzyldène-cyclohexanone et pentanone vis-à-vis des énamines (Schéma 20).

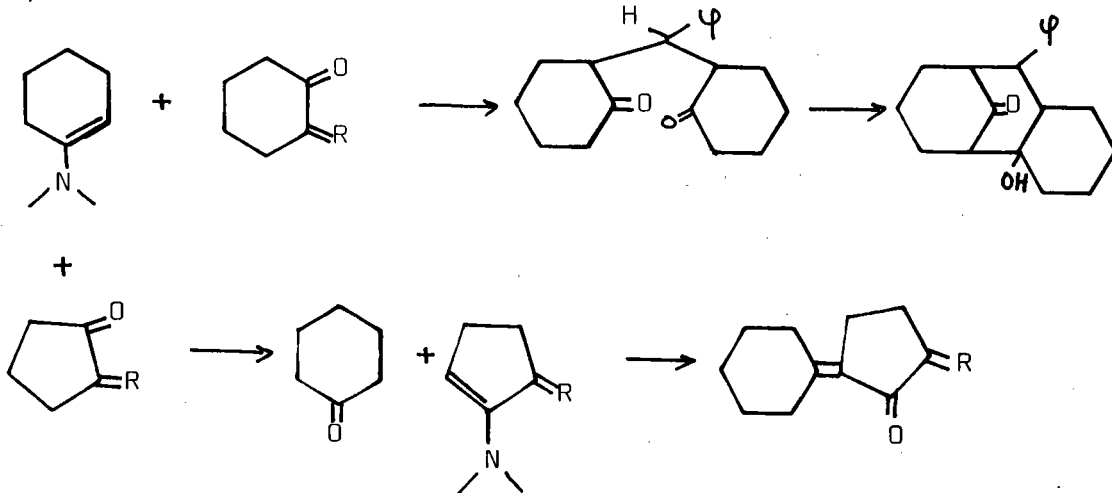


Schéma 20

Une équipe italienne (37) s'est intéressée aux arylidène-cétones hétérocycliques, et plus particulièrement aux dérivés oxindoliques.

Ces derniers, par réaction avec des énamines, conduisent aux dérivés cyclobutaniques ou pyranniques suivant la nature accepteur ou donneur du groupement de l'azote oxindolique.

Les adduits cycliques sont instables et conduisent rapidement, même à température ambiante, aux produits d'addition de Michael (38).

Ce réarrangement s'opère via un intermédiaire dipolaire qui peut être mis en évidence par réaction avec le tétracyanoéthylène (Schéma 21).

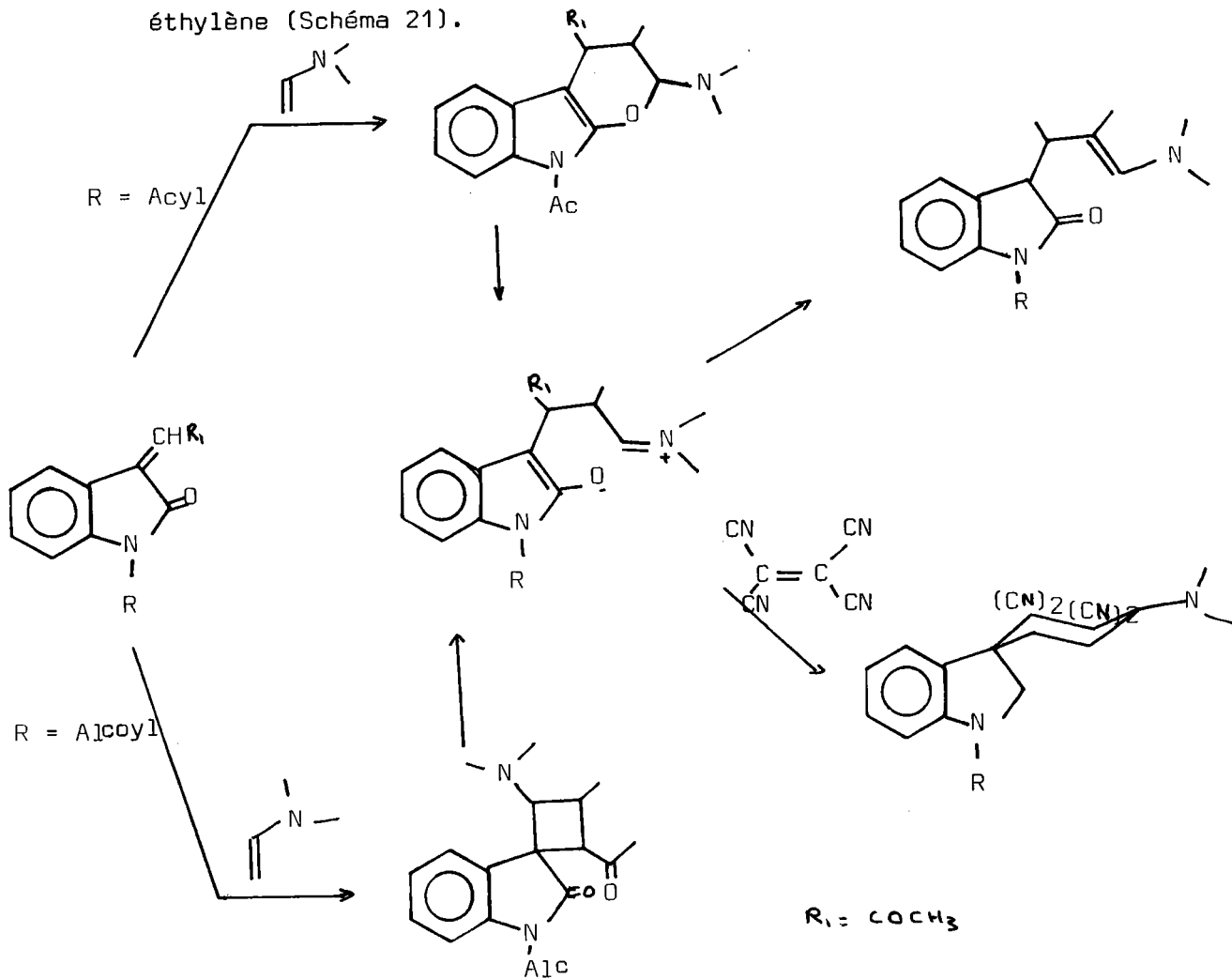


Schéma 21

Ces constatations nous ont amené à étudier l'action d'énamines représentatives sur les ylidènes dérivant des benzohétérocyclanones 1(X) et en particulier de préciser l'incidence sur la réaction de la nature de l'hétéroatome X et de la nature du substituant R.

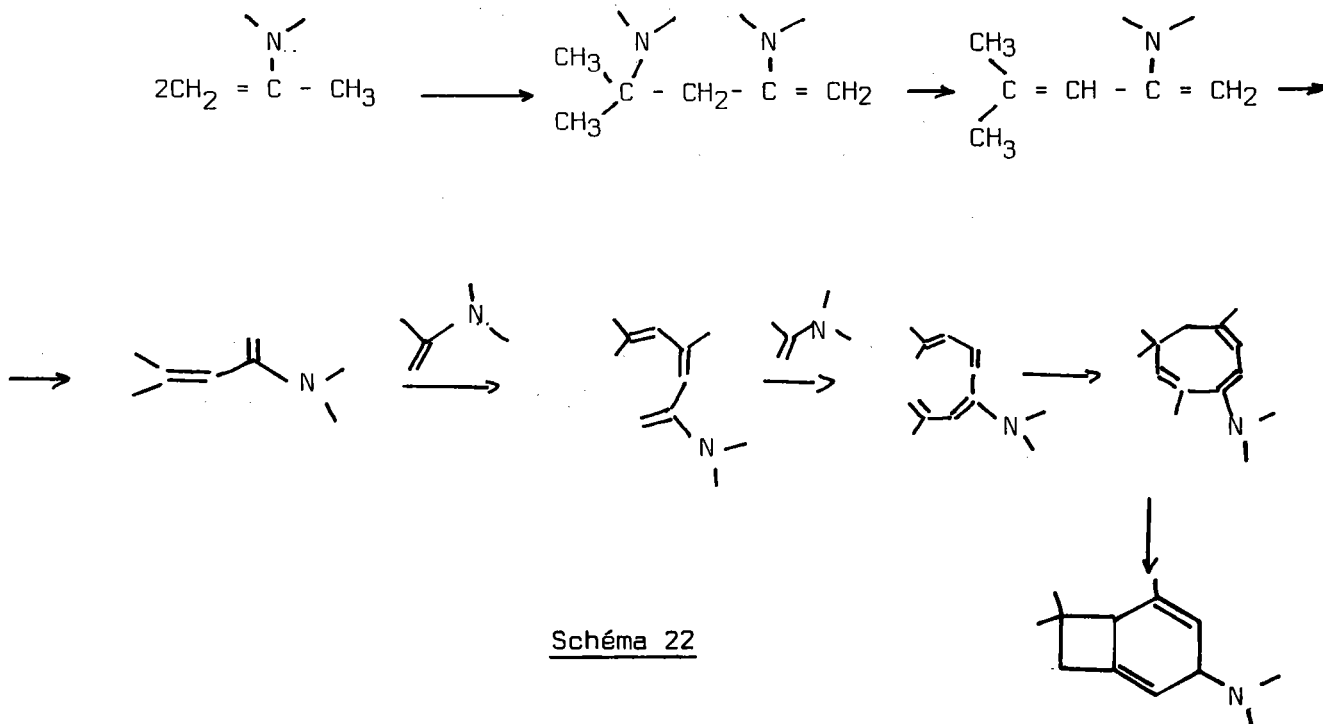
Nous examinerons donc successivement le comportement des benzylidènes cétones (16(X) (R = Ψ), la mise au point d'une voie d'accès aux méthylidènes cétones (R = H) et la réaction de ces dernières. (Schéma 3).

2-2- RESULTATS

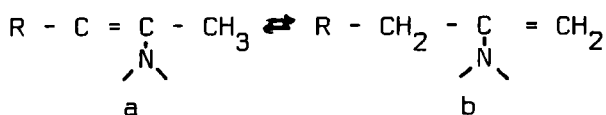
2-2-1- Composé 4(S)

Nous envisageons de faire réagir l'ylidène cétone 16(S,R) sur l'énamine de l'acétone (Schéma 3). Cette méthode nous apparut rapidement inexploitable en raison de la réactivité particulière de cette énamine que nous n'avons jamais pu isoler.

En effet, l'action d'une amine secondaire sur l'acétone, ou même sur son diacétal, conduit, à travers une série d'autocondensations de l'énamine, à un mélange complexe (Schéma 22) (39).



On notera également que l'utilisation d'autres cétones de type $R - CH_2 - \overset{O}{\underset{|}{C}} - CH_3$, dont les énamines seraient plus stables, ne peut convenir puisque lors de l'équilibre tautomérique :



la forme b réagit toujours préférentiellement (40). Cette direction fut donc abandonnée.

2-2-2- REACTIONS BENZYLIDENECETONES 16(X,Ψ) -ENAMINES :

a- Réactions d'addition :

Les benzylidène.cétones ayant l'avantage d'être préparées rapidement avec d'excellents rendements et conduisant généralement à des composés cristallisés facilement isolables, s'avèrent être des cétones αβ insaturées de choix pour ce genre de réaction.

Nous avons donc examiné les possibilités d'addition de quelques énamines, à savoir les énamines de la cyclopentanone, de la cyclohexanone, de l'indanone-1, et la pseudo énamine 2(O), sur les benzylidènes dérivés 16(X) (X = O, S, Se).

L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau III. (partie expérimentale).

Les réactions n'ont pas été effectuées systématiquement à différentes températures, mais on remarquera qu'elles peuvent généralement être réalisées aussi bien à -10°C, qu'à température ambiante, que dans l'ether bouillant.

Les produits de condensation se présentant sous forme de cristaux, sont facilement isolés par filtration, (les composés 17(O)a et 17(Se)d n'ont pas pu être isolés jusqu'à présent, en raison probablement de leur instabilité).

b - Hydrolyse des adduits

Un certain nombre de précisions concernant les conditions d'hydrolyse et la structure des produits obtenus sont fournies par LEWIS d'une part (33), et BIRKOFER d'autre part (36).

L'hydrolyse des adduits 17(X) pouvait donc, à priori, conduire à toute une palette de produits que nous rassemblons dans le schéma 23.

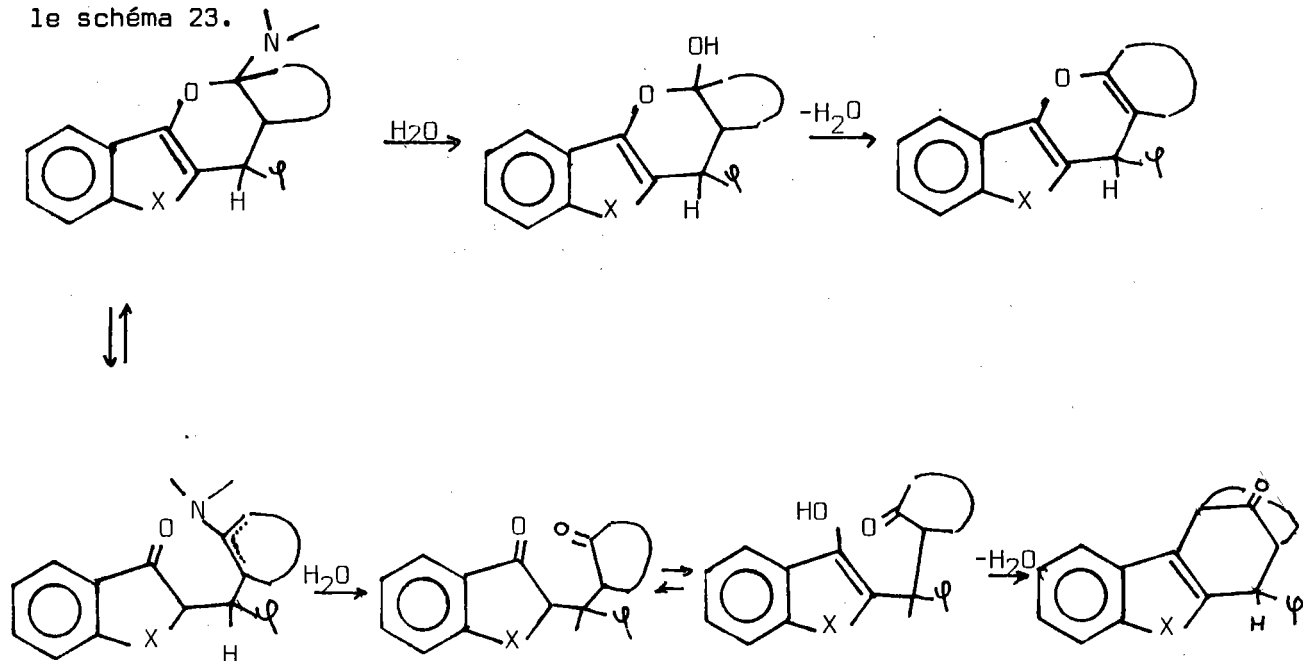


Schéma 23

Or, quelles que fussent les conditions utilisées, il nous fut impossible de mettre en évidence l'une ou l'autre de ces structures : l'hydrolyse conduit dans notre cas généralement au benzylidène de départ (en particulier dans le cas des dérivés sulfurés) ou à un mélange dont l'aspect polymérique ne nous a pas incité à poursuivre l'analyse.

c - Structure des adduits

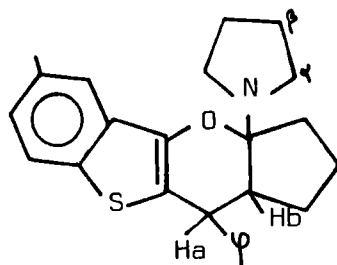
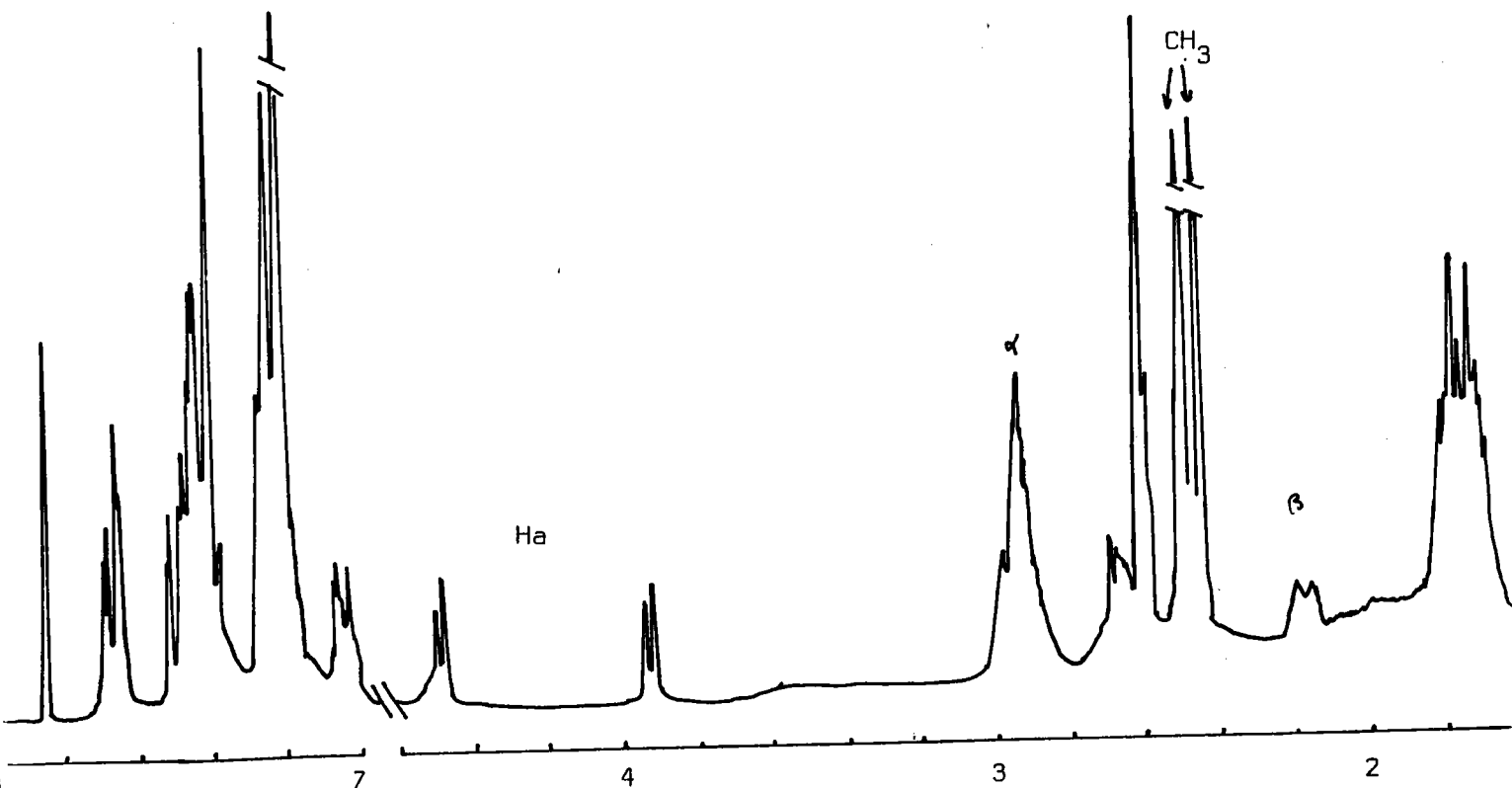
Des difficultés surgissent dans l'établissement de la structure de ces composés. Ces adduits, très stables à température ambiante et à l'abri de l'air, sont très fragiles dans certains solvants ou sur certains supports et se décomposent fréquemment en leurs constituants de départ (EtOH, H₂O, gel pour chromatographie, fusion) ; les techniques usuelles de purification ne peuvent donc généralement pas être mises en oeuvre.

Cette fragilité restreint les techniques analytiques, en particulier la R.M.N., ou l'instabilité dans CCl₃ est observée à plusieurs reprises. (TACCONI et coll. relèvent la même difficulté en série oxindolique (38) .

Nous basant essentiellement sur les valeurs de l'absorption cétoénolique dans le domaine 1600 - 1750 cm⁻¹ en I.R. (Tableau IV), nous observons que :

- i - tous les adduits sulfurés et sélénisés (à l'exception de 17(S,d) sont caractérisés par une bande forte entre 1590 et 1600 cm⁻¹ et par l'absence d'absorption dans le domaine habituel du groupement carbonyle. Ceci est en accord avec une structure dihydropyrannique ; la valeur relativement faible de la vibration C = C - O énolique s'explique par le caractère aromatique prononcé de la liaison.

Le spectre R.M.N. du composé 17(S,a) montre deux doublets à 3,90 et 4,46 ppm provenant du proton Ha (ainsi que deux signaux pour le groupement méthyle).



17(S,a)

Spectre à 250 MHz du composé 17(S,a)

Echelle 1cm = 50 Hz

Jab = 5,5 Hz

L'existence de ces deux doublets tendrait à prouver que nous avons affaire à un mélange de configurations pouvant résulter de l'approche "endo" de part et d'autre du plan formé par la molécule de méthylidène-cétone (Schéma 24).

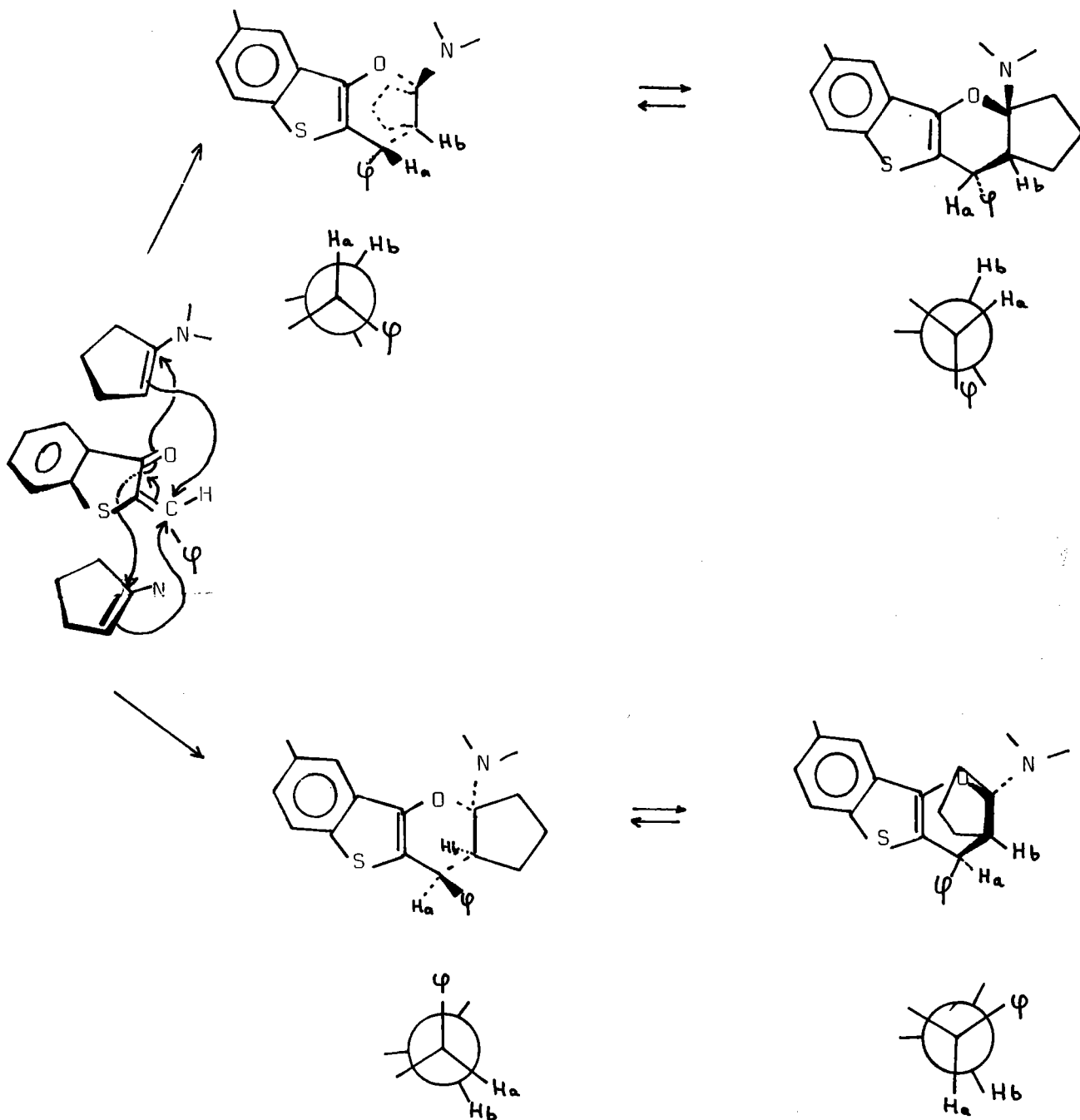


Schéma 24

Une variation de température n'affecte pas le spectre R.M.N. Ceci est en accord avec les structures proposées dans le schéma 24 dans lequel il est montré qu'un échange conformationnel ne change pas la valeur des angles formés par les protons Ha et Hb, les constantes de couplage restant par conséquent inchangées (5,5 Hz).

Des structures résultant d'une approche "exo" (d'ailleurs peu probable suivant les règles de Woodward-Hoffmann) sont à exclure, les modèles de Dreidling montrent en effet que, dans ce cas, l'angle dièdre concerné est très différent d'un conformère à l'autre.

Cependant, les déplacements chimiques très différents des deux doublets et l'existence à 7,90 ppm d'un signal fin peuvent difficilement s'expliquer à l'aide de ces seules considérations.

Les difficultés d'interprétation du spectre R.M.N., liées au comportement très particulier de ce composé vis-à-vis de l'hydrolyse, nous rendent encore très circonspects quant à sa véritable structure.

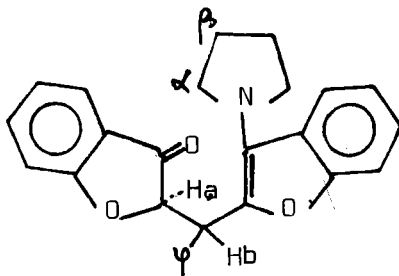
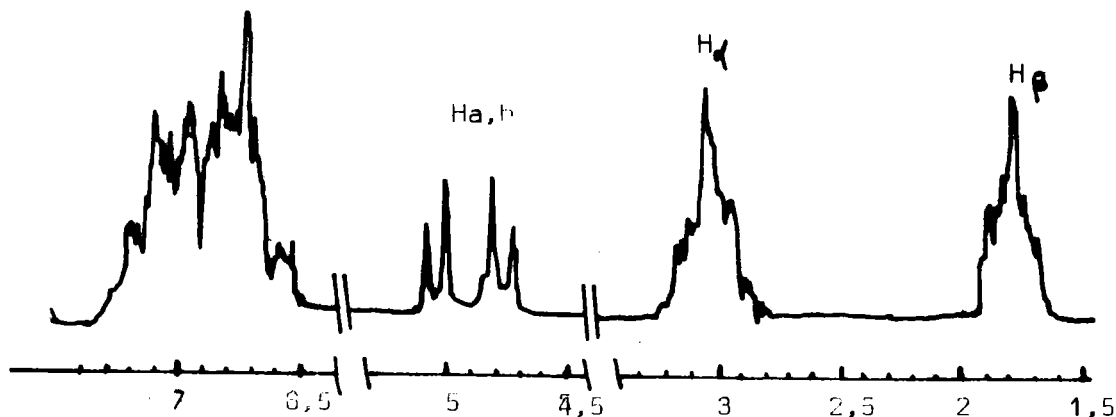
ii - En série oxygénée deux types de spectres se manifestent :

17(0,b) : bande unique à 1652 cm^{-1} compatible avec la structure dihydrôpyrannique.

17(0,c) et 17(0,d) : deux bandes fortes vers 1700 et 1600 cm^{-1} qui plaident en faveur d'un adduit de type Michael. Le composé 17(0,d) est d'ailleurs le seul à fournir un spectre R.M.N. simple, montrant bien que nous avons affaire à une seule structure dans laquelle cependant le système AB à 4,82 et 5,03 ppm pourrait provenir aussi bien de la structure ouverte que de la forme dihydropyrannique.

iii - Dans le cas de 17(S,d) le spectre I.R. est également en faveur de la forme cétonique ouverte ; la R.M.N. cependant, montre que l'on doit avoir ici une superposition de plusieurs configurations (3 signaux - CH₃ ; système AB élargi).

Nous donnons, à titre d'exemple, le spectre R.M.N. caractéristique d'un composé à structure unique (vraisemblablement cétonique ouverte) 17(O,d).



17(O,d)

2-2-3- Méthylidène-cétones 16(X,H)

Ce type de cétones conjuguées étant généralement peu stable, une technique courante consiste à les préparer in situ, par décomposition thermique des bases de Mannich correspondantes. Ces dernières sont elles mêmes obtenues aisément par la réaction d'aminométhylation classique au moyen du méthanal et d'une amine secondaire (Schéma 25) (41).

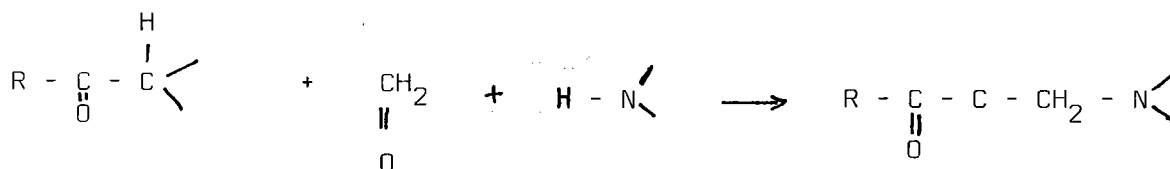


Schéma 25

Cette réaction, susceptible d'un certain nombre de variantes (42), est très abondamment exploitée (43) en raison, surtout, des propriétés physiologiques intéressantes liées aux structures obtenues (44)(45)(46).

Très curieusement, aucune des deux monographies les plus complètes concernant les dérivés benzo [b] thiophéniques ne mentionne la possibilité d'aminométhylation de la benzo [b] thiophène [2H]-one-3 (47) (48).

Par contre, MUHLSTADT (49) signale la préparation de bases de Mannich pour l'analogue oxygéné, ce qui laissait bien augurer pour accéder aux méthylène-cétones 16(X,H) selon la voie classique évoquée dans le schéma 26.

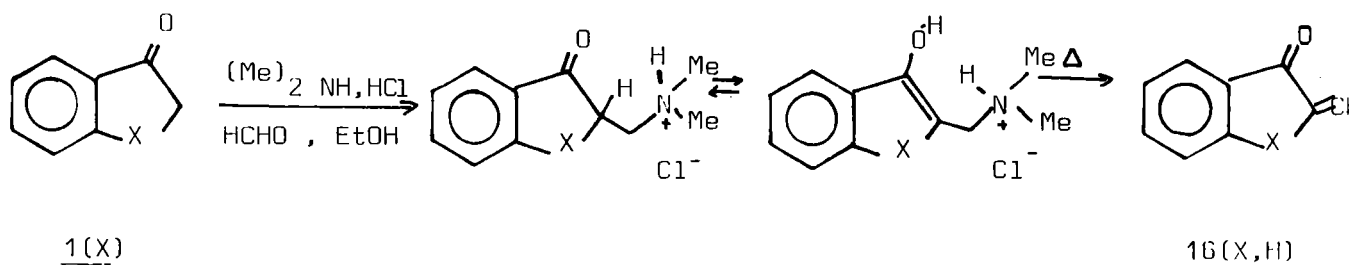


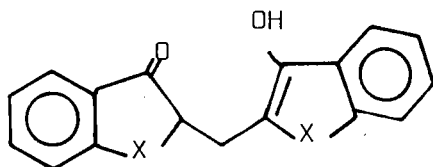
Schéma 26

a - Essais d'aminométhylation par la méthode classique

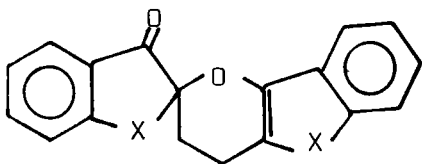
Nos espoirs furent rapidement déçus puisqu'aucune des conditions utilisées (formol aqueux ou trioxyméthylène, diméthylamine aqueuse ou son chlorhydrate, à froid ou dans l'éthanol à reflux) ne permit d'isoler les bases de Mannich 21(X).

La benzofuranone-3 1(O) ne fournit que des résidus polymériques (les résultats de MUHLSTADT n'ont pu être reproduits).

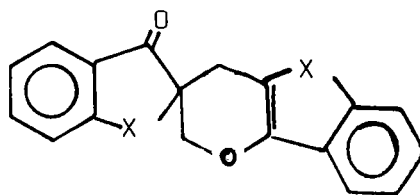
Les deux autres séries fournissent des produits plus ou moins cristallisés, dépendant des conditions réactionnelles et dont nous avons pu isoler les composés correspondants aux structures 22(S) et 22(Se), 23(S) et 23(Se) et 24(S).



22(X)



23(X)



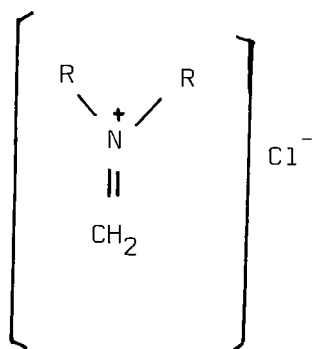
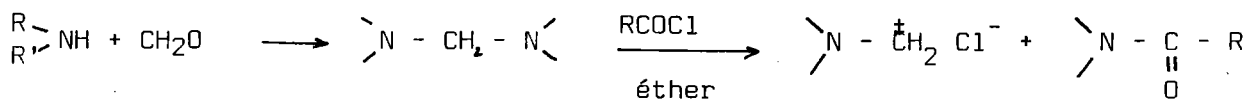
24(X)

Nous reviendrons plus loin sur le mécanisme de leur formation (§2-3-2).

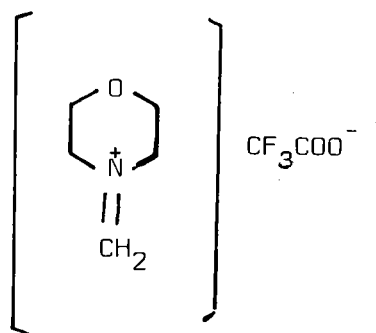
b - Aminométhylation par les sels d'immonium

L'utilisation des sels de dialcoyl-méthylène immonium (Schéma 27) dont la chimie fut largement explorée par BÖHME et coll. (50) (5) depuis une vingtaine d'années, en particulier dans l'aminométhylation des composés à motif >C-H suffisamment acide, s'avère être une alternative fructueuse, méthode dont la régio-sélectivité dans l'aminométhylation des cétones fut d'ailleurs examinée récemment (52).

Nous avons ainsi examiné les réactifs suivants :



25



25d

Chlorures de

25a : diméthyl-N, N méthylène immonium

25b : méthylène pyrrolidinium

25c : méthylène morpholinium

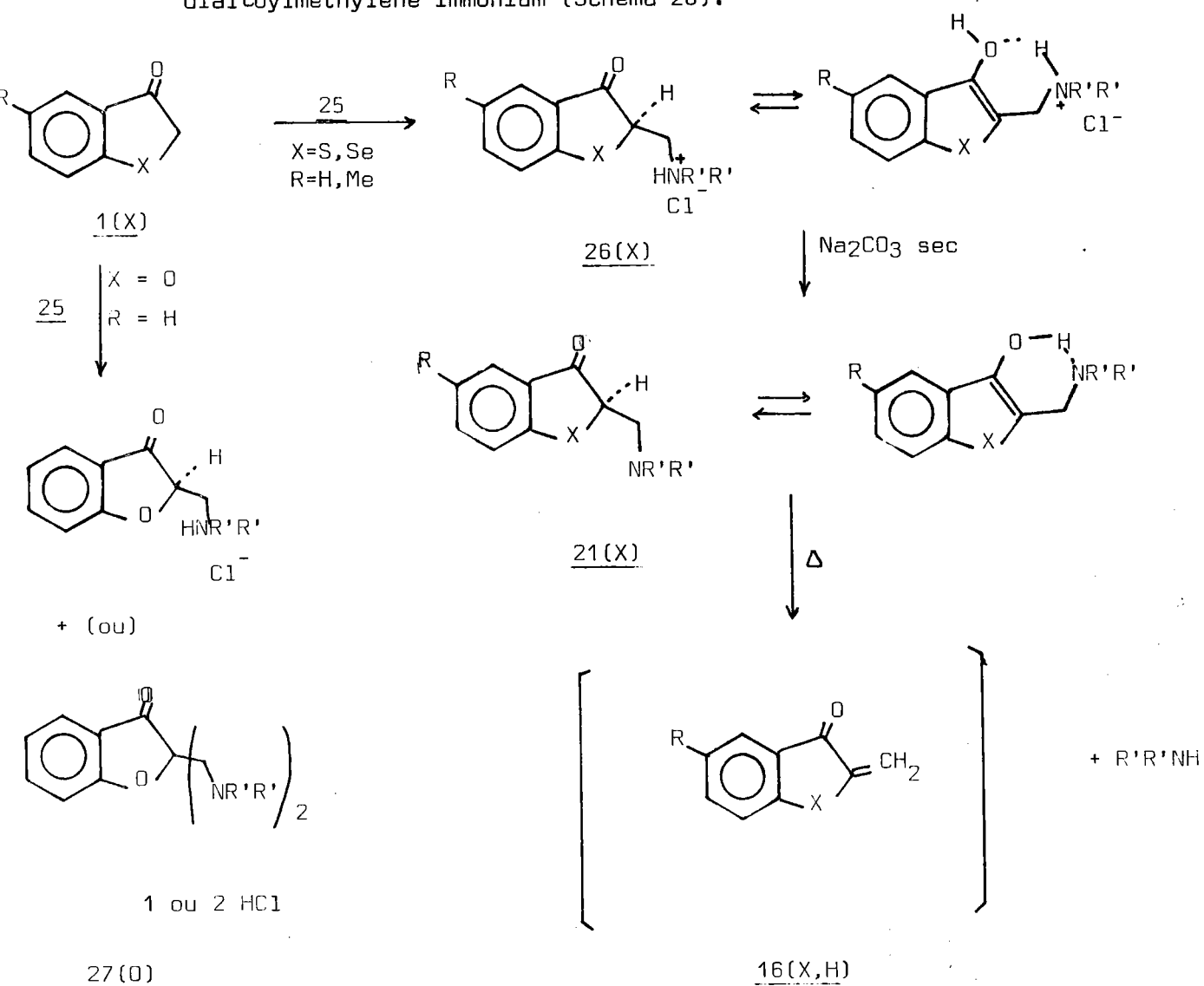
25d : trifluoroacétate de méthylène morpholinium

Schéma 27

Ces sels sont préparés selon un mode opératoire simplifié (partie expérimentale). 25a, b et d sont excessivement hygroscopiques et sont utilisés sur le champ. La manipulation et le stockage du morpholinium dérivé 25c s'avèrent nettement plus aisés (gardé en atmosphère sèche, il reste très actif après plusieurs mois).

Les résultats sont consignés dans le tableau V en partie expérimentale.

L'influence de l'hétéroatome s'avère déterminante sur le comportement des hétérocyclanones 1(X) vis-à-vis des chlorures de dialcoylméthylène immonium (Schéma 28).



- a: N R'R' = diméthylamino
- b: N R'R' = pyrrolidinyle
- c: N R'R' = morpholinyle

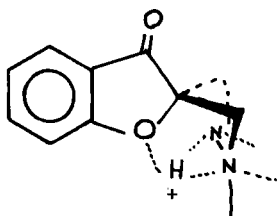
Schéma 28

i - En série sulfurée la réaction est particulièrement aisée puisque conduisant, à température ambiante, en quelques minutes, à la précipitation du chlorhydrate 26(S) en pureté analytique, à la seule condition d'opérer dans l'acétonitrile anhydre. En milieu dichlorométhane, la réaction est plus lente et 26(S)c est obtenu en mélange avec le composé spirannique 23(S) et le chlorhydrate de morpholine.

On observe par ailleurs que les sels 26(S)b et 26(S)c sont obtenus sous forme purement énolique (en I.R. ν_{OH} large entre 3100 et 3200 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$ -O 1577 cm^{-1} , absence de bande carbonyle, tandis que 25a conduit à un mélange de structures 26(S)a céto-énoliques.

ii- En série oxygénée les résultats sont plus difficilement reproductibles. Suivant les conditions réactionnelles (proportions des réactifs, solvant, température) on obtient tantôt le produit de monoaminométhylation sous forme purement cétonique, mais avec des rendements n'excédant pas 40 %, tantôt le dérivé disubstitué 27(O) mono ou dichlorhydrate, mais plus généralement un mélange des deux (et ce, même en opérant avec un excès de cétone). (Schéma \mathcal{B}).

Très curieusement, l'I.R. révèle, pour 26(O), la présence d'une bande ν_{OH} (3430 cm^{-1}) forte, associée par contre à un massif complexe $\nu_{\overset{+}{N}-H}$ ($2300-2700\text{ cm}^{-1}$) d'intensité relativement faible comparée aux produits de monoaminométhylation. Cette présence simultanée des bandes ν_{OH} , $\nu_{\overset{+}{N}-H}$ et $\nu_{C=O}$ pourrait éventuellement traduire un effet de "cryptation" du proton.



iii - La série séléniée, conformément aux observations précédentes quant à la réactivité comparée, occupe, dans cette série, une position intermédiaire.

A partir des trois chlorures 25a, b, c, on isole les produits de monoaminométhylation 26(Se)a, b, c à structure énolique prédominante, avec des rendements variant de 50 à 80 % .
(Schéma 28).

c - Dégradation des produits d'aminométhylation

Le trifluoroacétate de N, N diméthylimmonium a permis l'aminométhylation de cétones stéroïdiques conduisant à des bases de Mannich instables dans les conditions habituelles (53). Le trifluoroacétate de méthylène morpholinium 25d présente les mêmes possibilités, mais exige aussi les mêmes précautions d'emploi, en raison de sa plus grande sensibilité à l'eau atmosphérique que le chlorure correspondant.

Les cétones 1(S) et 1(Se) traitées par 25d dans les mêmes conditions que précédemment, ne fournissent que les dérivés spiranniques 23(S) et 23(Se) ($\%$ = 50 - 60) à côté du trifluoroacétate de morpholinium, tandis que le benzo(b)furanne (2H) one.3 n'a permis de mettre en évidence que des produits de polymérisation.

Les chlorhydrates 26(X)^{*} sont stables à l'air, mais 26(S) et 26(Se) se transforment rapidement en dérivés spiranniques 23(S) et 23(Se) dans le benzène bouillant.

* Tous s'avèrent puissamment sternutatoires.

En milieu aqueux, il y a libération immédiate de la base, mais celle-ci subit une désamination rapide conduisant toujours à des mélanges inextricables de base libre 21(S), de cétoéno1 22(S), de dérivé spirannique 23(S) et de produits de polycondensation (Schéma 30).

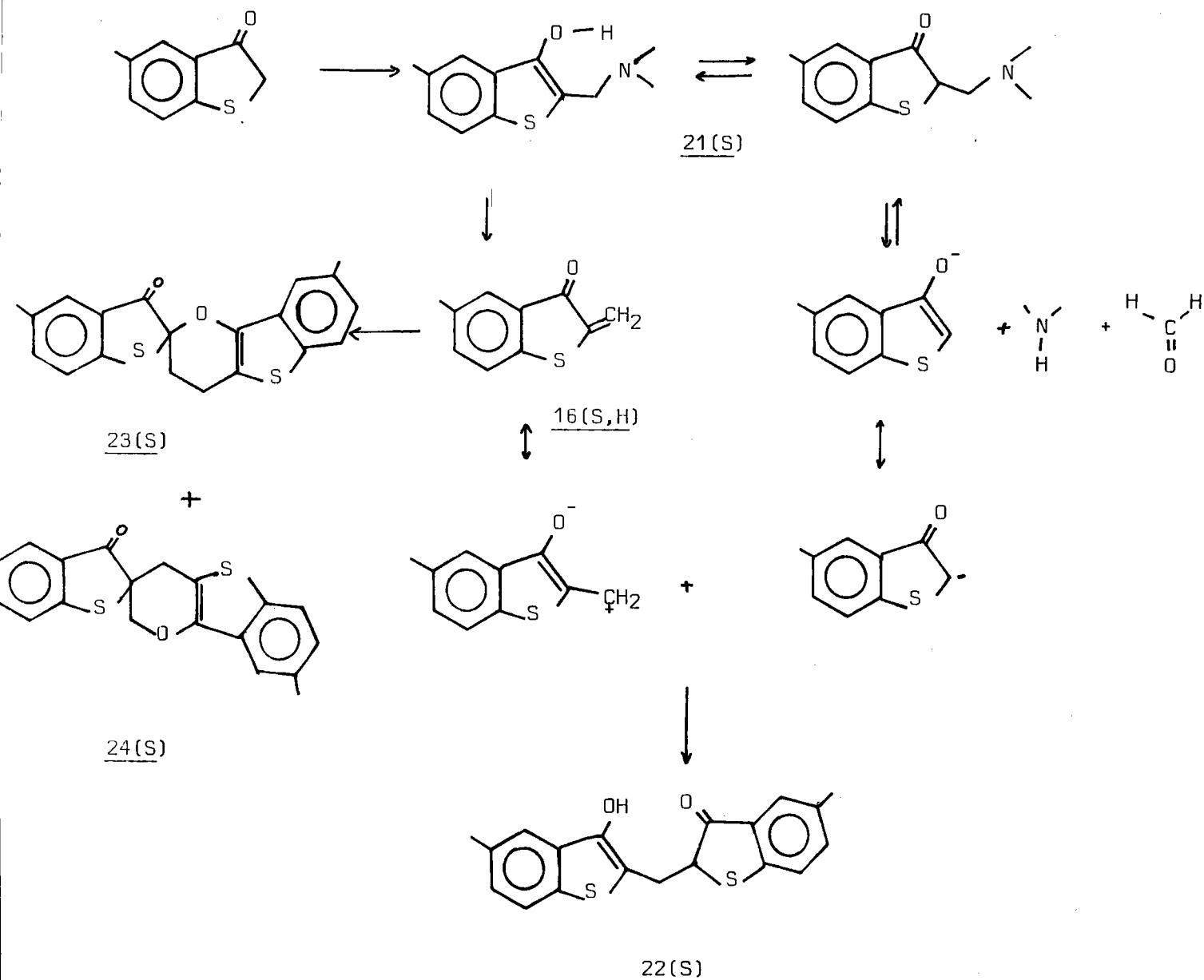


Schéma 30

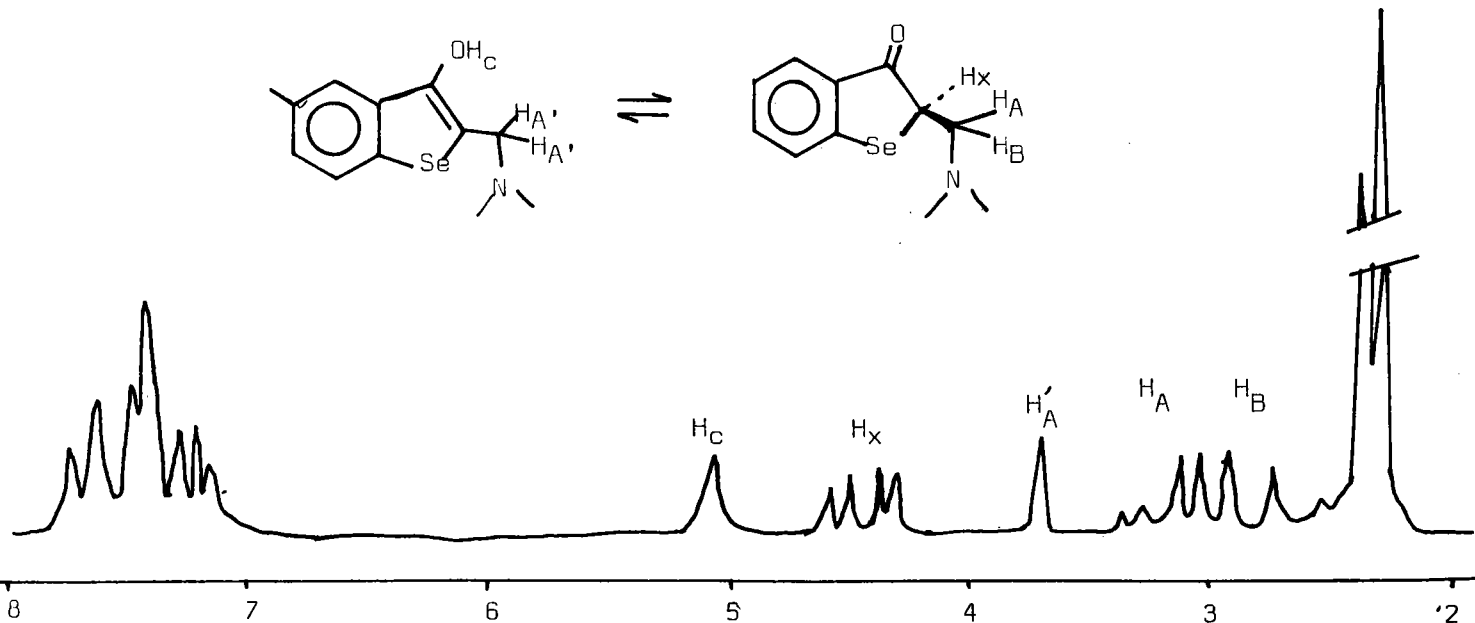
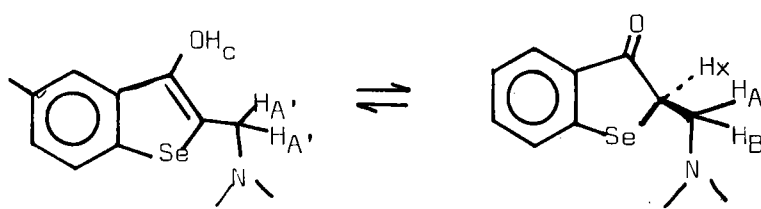
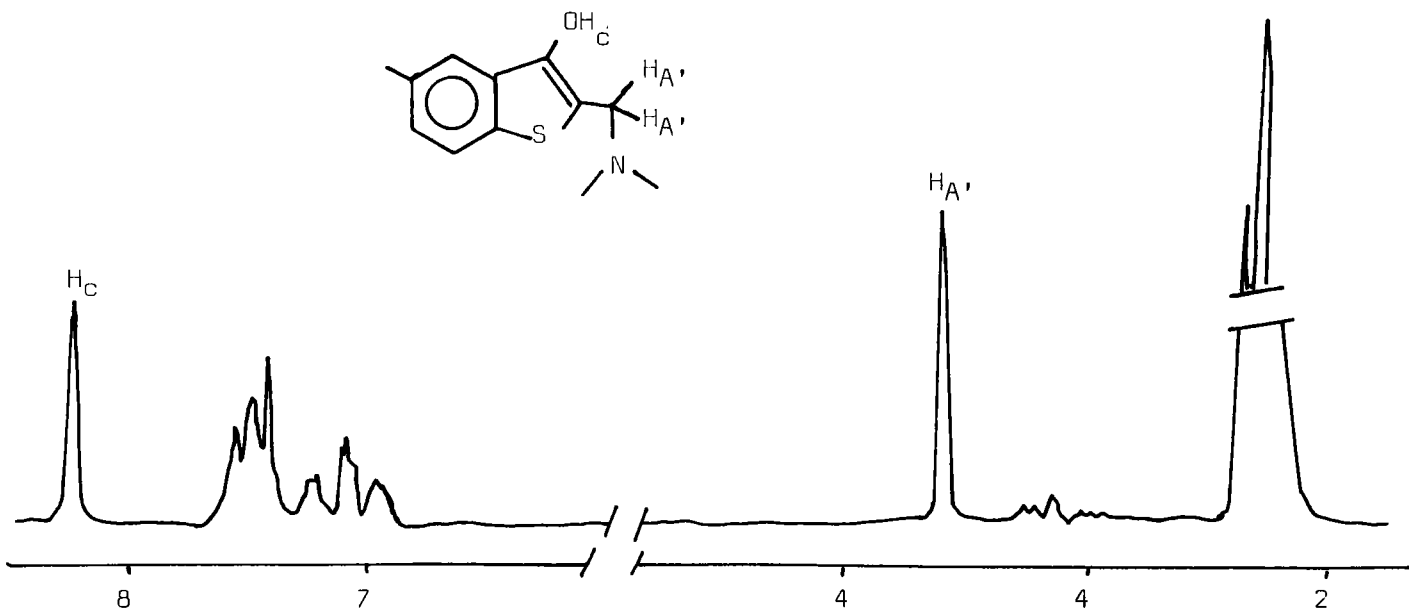
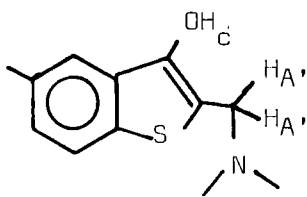
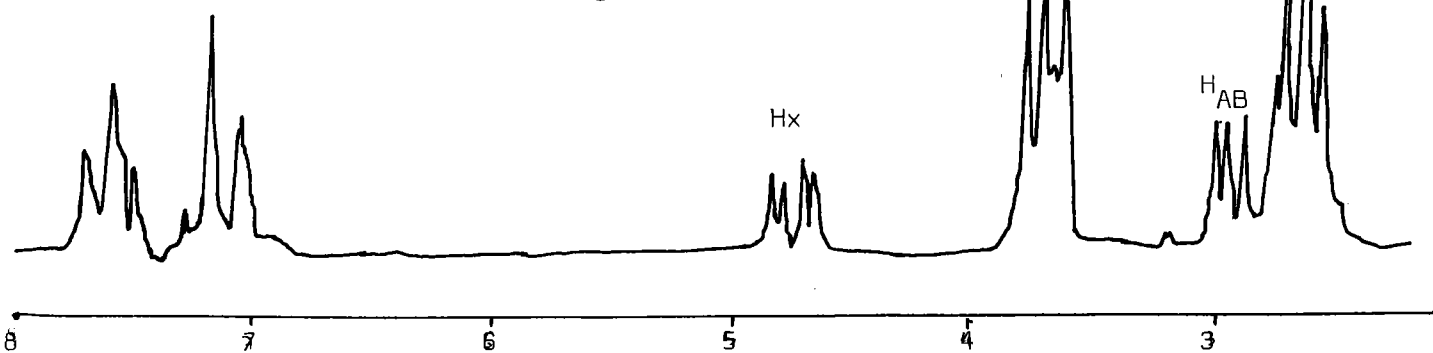
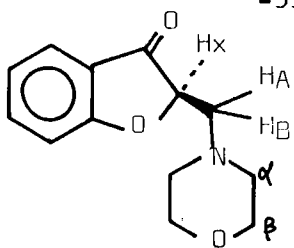
Les bases 21(S) et 21(Se) ont pu être obtenues par contre en pureté satisfaisante, par neutralisation de leur sel en milieu CHCl_3 par Na_2CO_3 solide sec, réaction de type transfert de phase où le chlorhydrate 26(S) joue lui-même le rôle de catalyseur de transfert. On observe d'ailleurs que la réaction est notablement accélérée par la présence, à l'état de trace, de chlorure de triéthylbenzylammonium.

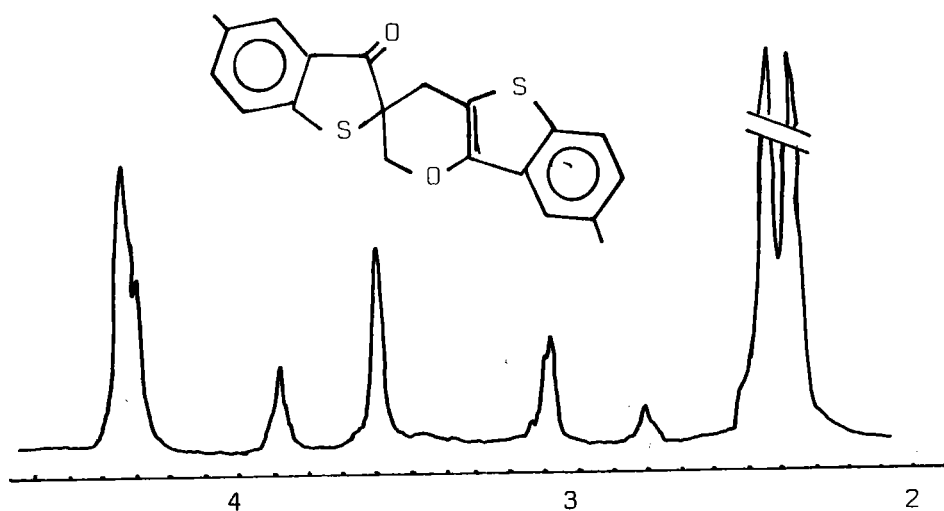
d - Etude spectrographique des structures proposées

Les échantillons pour analyse R.M.N. sont préparés directement dans CDCl_3 : on observe ainsi que les amines libres 21(S) sont essentiellement sous forme énolique, 21(O) sous forme purement cétonique (le système ABX formé par les protons ainsi désignés laisse envisager une conformation fortement privilégiée), et 21(Se) sous un mélange des deux configurations. (Schéma 31).

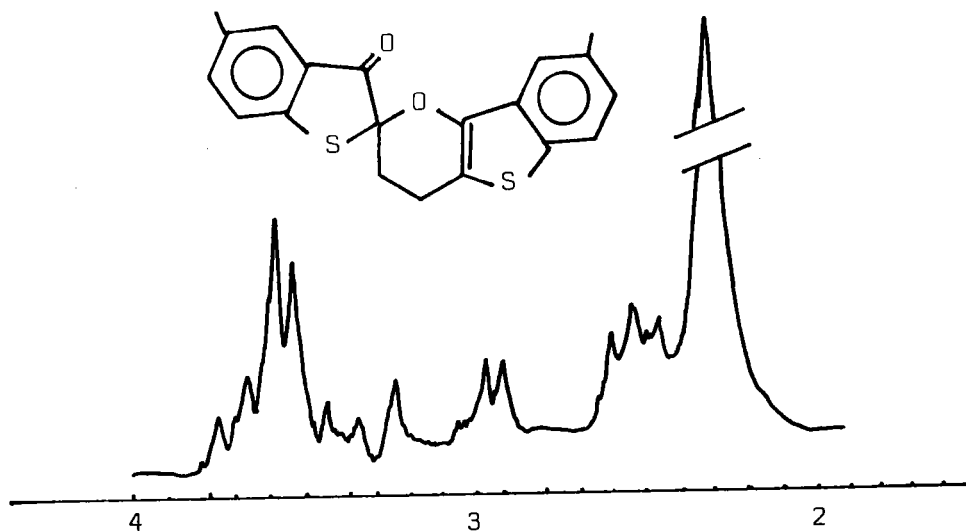
Les bases libres 21(S) et 21(Se) sont peu stables à température ambiante. Après 48h dans l'éther anhydre, une partie s'est transformée contre toute attente, non pas en dérivé spirannique 23(S) et 24(S), mais en céto-énol 22(S).

Par ailleurs, le spectre R.M.N. dans CDCl_3 montre également une altération relativement rapide de ces bases. Cette dégradation semble d'autant plus rapide que la forme énolique en milieu CDCl_3 est plus importante (S et Se), ce qui n'exclut pas dans certains cas, l'apparition transitoire d'un signal mal résolu vers 5,20 - 5,30 ppm qui peut être attribué au proton Hx de la forme cétonique. Cette observation pourrait simplement signifier que, dans ces cas, la vitesse d'établissement de l'équilibre céto-énolique serait supérieure à la vitesse de dégradation de l'amine.





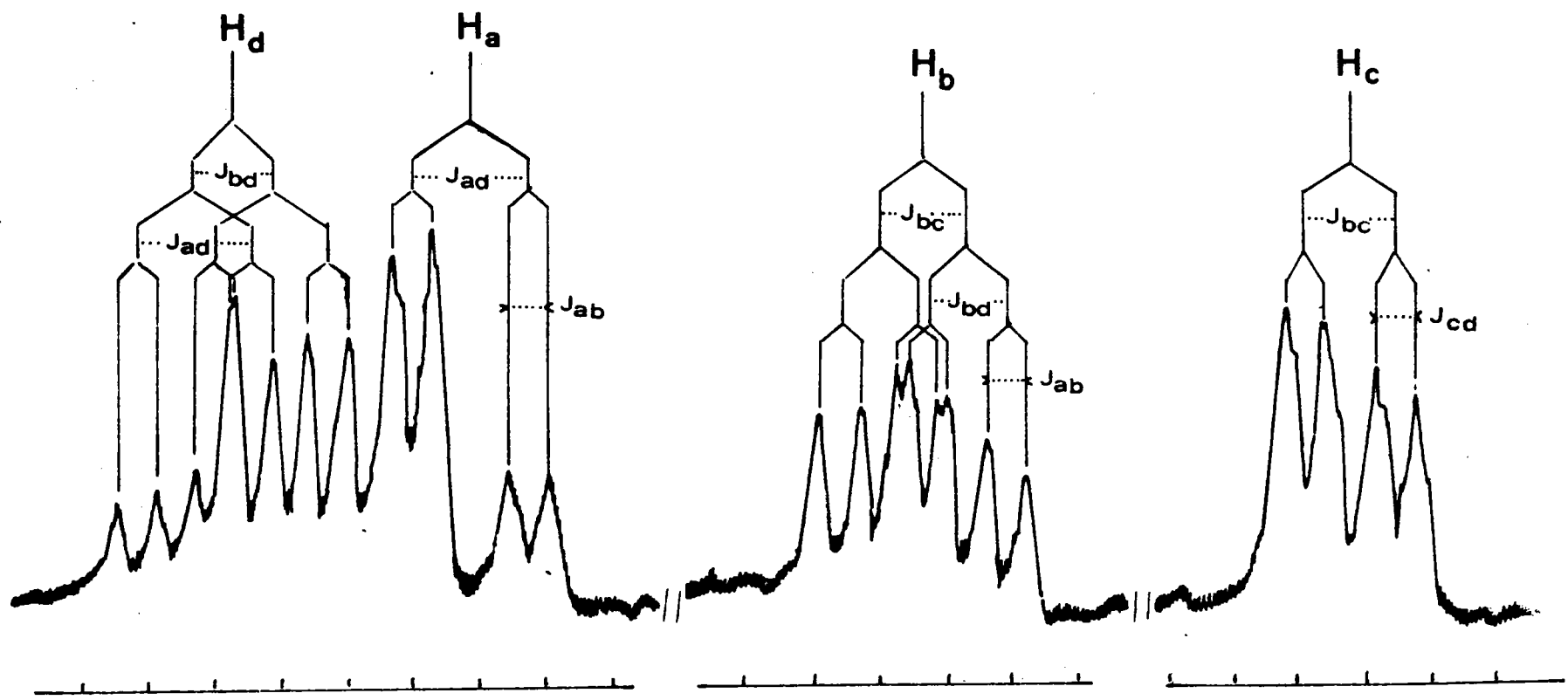
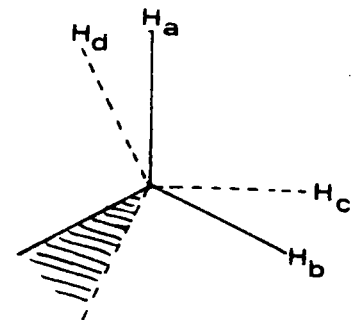
Partie du spectre à 60 MHz du composé 24(S)



Partie du spectre à 60 MHz du composé 23(S)

La structure des spiro-composés 23(X) et 24(X) ci-dessus est déduite de l'analyse R.M.N. Dans le cas des produits 23(X) les protons méthyléniques constituent un système à 4 spins de type A A' B B' inexploitable à 60 MHz, mais permettant une analyse de premier ordre à 250 MHz. (Schéma 32).

Les composés 24(X), quant à eux, fournissent un spectre plus simple puisqu'un groupement CH₂ donne un singulet à 4,34 ppm (équivalence magnétique) que l'on peut attribuer aux protons en α de l'oxygène dihydropyrannique, et un système AB au deuxième groupement méthylénique.



Spectre à 250 MHz du système de protons méthyléniques de ^{23}Se
 Couplages mesurés : $J_{ac} = 0$; $J_{ab} = J_{dc} = 3,6 \text{ Hz}$; $J_{ad} = 10,2 \text{ Hz}$; $J_{bd} = 6,9 \text{ Hz}$.
 1 cm = 60 Hz

L'aspect des massifs attribués aux protons Ha et Hc montre que le couplage Jac est pratiquement nul ; l'angle dièdre correspondant sera donc voisin de 30° ; résultat effectivement confirmé par le modèle moléculaire (Dreiding).

e - Réactions des méthylidène -cétones 16(X,H) avec les énamines

Si les cyclanones sulfurées et sélénées 1(S) et 1(Se) conduisent donc aisément aux dérivés aminométhylés dans les conditions qui viennent d'être précisées, ces derniers restent cependant très instables, mais constituent des intermédiaires réactionnels d'autant plus intéressants.

Cependant, devant les difficultés rencontrées pour arriver à ce stade, nous n'avons pu examiner que le comportement du seul méthylidène-2 benzo [b] thiophénone -3 vis-à-vis des énamines de la cyclopentanone et de la cyclohexanone (Schéma 33).

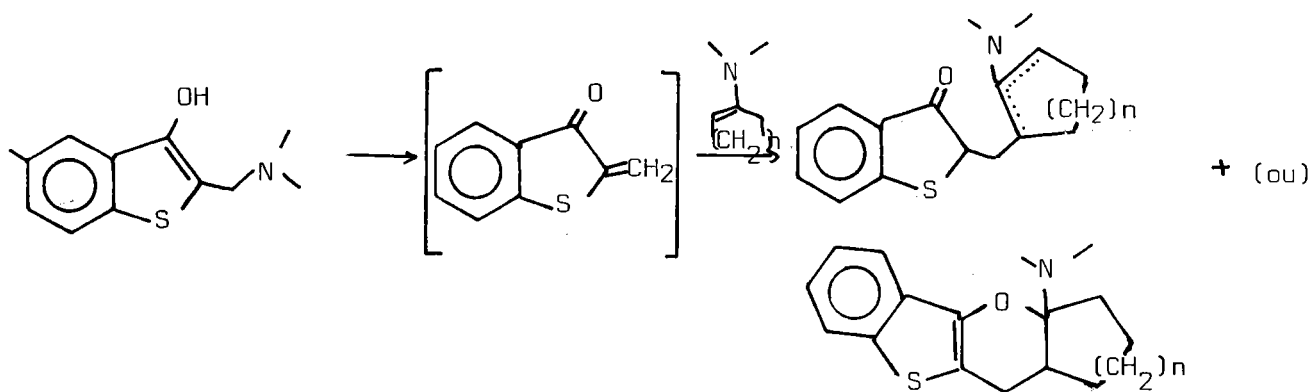


Schéma 33

L'addition hétérodiénique se fait aisément à température ambiante et l'on isole un produit cristallisé. Mais, là encore, l'analyse spectrographique indique que nous avons affaire à un mélange de structures. En particulier, l'I.R. révèle simultanément des bandes à 1735 , 1700 et 1600 cm^{-1} dans les deux cas.

L'hydrolyse, quelque soient les précautions utilisées, ne conduit qu'à une masse polymérique et aucun produit caractérisé n'a pu être isolé.

Cette constatation décevante rejoint sans doute celles concernant les benzylidènes-dérivés ; il y aurait ici, en plus, décomposition de l'adduit en méthylidène de départ 16(X,H), très facilement polymérisable.

2-3- Conclusions

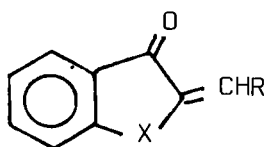
2-3-1- Réactions énamines-ylidènes cétones

Les réactions envisagées dans le schéma 3 nous ont effectivement conduits, dans la plupart des cas, aux composés dihydropyranniques, étayant ainsi l'hypothèse d'une addition hétérodiénique de type Diels-Alder.

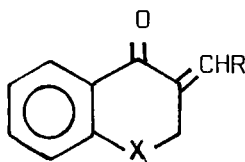
Contrairement aux résultats enregistrés en série non hétérocyclique, l'hydrolyse n'a pas conduit aux composés attendus ; cette instabilité vis-à-vis de l'hydrolyse, conduisant au benzylidène de départ, pourrait remettre en cause la structure ouverte ou cyclique attribuée, et suggérer une structure zwitterionique stabilisée par des effets électrostatiques intra ou intermoléculaires

La nature du groupement R ne semble pas avoir d'influence sur le mécanisme de la réaction, bien que celle-ci soit à généraliser à d'autres groupements (R = CH₃, par exemple).

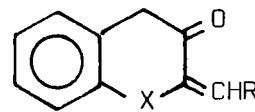
Une étude plus complète devrait permettre de préciser l'effet, vis-à-vis des énamines, de la taille du cycle de l'ylidène-cétone (voir ci-dessous).



16(X,R)



28(X,R)



29(X,R)

Ce programme n'a pas été réalisé de façon systématique. En particulier, le comportement du système 29(X,R) n'a pas été abordé vu leur difficulté d'accès. Or, l'effet du facteur taille du cycle résulterait d'avantage de la comparaison de 16(X,R) et 29(X,R) que de 16(X,R) et 28(X,R) puisque dans ce dernier, l'effet de conjugaison de X avec C = C ou avec C = C - O⁻ est supprimé. Ainsi, nos résultats laissent - ils la porte ouverte à des conclusions plus définitives.

2-3-2- Bases de Mannich

Cette partie du travail permet de dégager les observations suivantes :

- Les bases de Mannich des hétérocyclanones 1(X) sont très instables dans les conditions usuelles, ce qui explique l'impossibilité des les préparer par la méthode classique.
- Le comportement particulier des hétérocyclanones 1(X) dans les conditions classiques de Mannich, conduisant essentiellement au céto-énoil 22(X), pourrait donc s'expliquer simplement par l'instabilité des (β amino-cétones 21(X) dans ces conditions, avec formation des méthylidènes-hétérocyclanones 16(X,H) subissant, soit une addition de Michael de la cétone de départ (54), soit une dimérisation de type hétérodiénique en dérivés spiranniques 23(X) et 24(X) (55). Il apparaît cependant plus raisonnable d'admettre que la réaction d'aminométhylation soit inhibée dès le départ au profit de la condensation directe (aldolisation-crotonisation) formol-cyclanone, conduisant au même intermédiaire 16(X,H), puisque le céto-énoil 22(X) est aussi obtenu en présence d'amine tertiaire excluant la formation intermédiaire de base de Mannich.

- En série séléniée et sulfurée, ces bases de Mannich sont aisément préparées par action de sels d'immonium sur les cétones correspondantes. Leur dégradation à température ambiante conduit aux méthylidène-hétérocyclanones très réactives, qui abandonnées à elle-mêmes se polymérisent ou se dimérisent en dérivés hétérocyclo spiranniques.

- Le problème de l'aminométhylation de la benzo [b] furanone-3 par contre, en dépit des allégations antérieures (49), n'a pu être résolu de façon satisfaisante.
L'action d'énamines sur le seul composé 16(S,H) ne permet pas de tirer de conclusions définitives. L'hydrolyse, là non plus, n'a pas donné les résultats escomptés.

- L'utilisation des sels d'immonium permet donc l'accès et le stockage de bases de Mannich très réactives sous forme de chlorhydrates stables. Le trifluoroacétate de méthylène morpholinium permet d'accéder rapidement à de nouveaux spiro dérivés 24(X) et 23(X).

2-4- Partie expérimentale

Pour l'appareillage et les techniques utilisées, voir p. 3
Certaines masses molaires ont été confirmées par spectrographie
de masse sur appareil LKB 9000 à 12 eV et à 7 eV.

2-4-1- Benzylidène-cétones :

i - Les hétérocyclanones 1(X) n'offrant qu'une seule position
susceptible de réagir, les benzylidènes correspondants
sont préparés classiquement par action de l'aldehyde
benzoïque en milieu EtOH/HCl.

ii- Réactions de condensation :

Les conditions opératoires, rendements, caractéristiques
physiques, sont rassemblés dans le tableau III.

A titre d'exemple, nous décrivons la préparation du
dérivé 17(S,a).

15g (0,055 mole) de benzylidène 16(S,ϕ) sont mis en
suspension dans 20 ml d'éther de pétrole, l'ensemble est
refroidi à -15°C. Sous bonne agitation, on ajoute 0,9g
(0,06 mole) de pyrrolidiny1-1 cyclopentène fraîchement
distillé. Après 30 mn, la coloration jaune-orange du
benzylidène a disparu ; on laisse encore 2h au congélateur,
puis on filtre rapidement ; 1,960g d'une poudre cristalline,
incolore après lavage à l'éther de pétrole, est ainsi isolé
avec un degré de pureté satisfaisant.

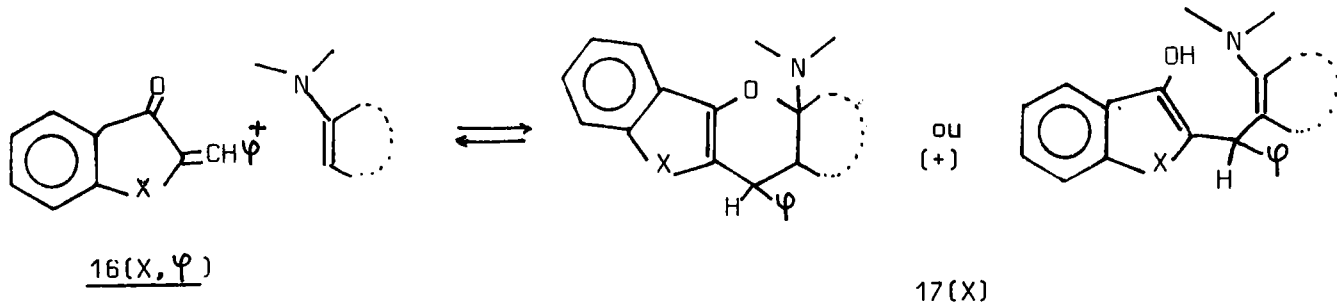


Tableau III

Enamines 16(X, Ψ)			
	N° CE R A F M	<u>17 (O)a</u> non isolé produit apparemment trop instable	<u>17 (O)b</u> éther de pétrole (20°) faible poudre cristal. incolore 96-116° C ₂₅ H ₂₇ O ₂ N (373)
	N° CE R A F M	<u>17 (S)a</u> éther de pétrole (-15°) 84 % paillettes incolores 116-118° C ₂₅ H ₂₇ ONS (369)	<u>17 (S)b</u> éther (reflux 6H) 80 % poudre cristal incolore 143-144° C ₂₆ H ₂₉ ONS (403)
	N° CE R A F M	<u>17 (Se)a</u> éther de pétrole (-15°) 63 % cristaux incolores 98-110° C ₂₄ H ₂₅ ONSe (402)	<u>17 (Se)b</u> éther (reflux 6H) 82 % poudre cristal incolore dès 104 avec décomp. C ₂₅ H ₂₇ ONSe (416)

Abbréviations utilisées : N° = numéro d'identification
CE = conditions expérimentales
R = rendement

A = aspect
F = point de fusion
M = masse moléculaire

TABLEAU III (suite)

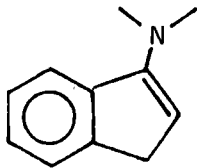
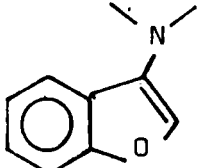
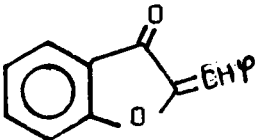
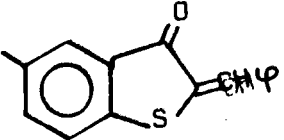
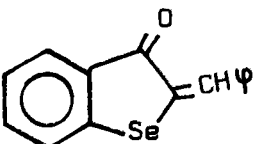
<p>Enamines</p> <p><u>16 (X, Ψ)</u></p>			
	<p>N°</p> <p>CE</p> <p>R</p> <p>A</p> <p>F</p> <p>M</p>	<p><u>17 (O)c</u></p> <p>éther de pétrole-benzène (20°) 61 %</p> <p>poudre cristal jaune pâle 80° et 125°</p> <p>$C_{28}H_{25}O_2N$ (407)</p>	<p><u>17 (O)d</u></p> <p>éther (20°) 45-50 %</p> <p>cristaux incolores 179 - 80°</p> <p>$C_{27}H_{23}O_2N$ (409)</p>
	<p>N°</p> <p>CE</p> <p>R</p> <p>A</p> <p>F</p> <p>M</p>	<p><u>17 (S)c</u></p> <p>éther (-10°) 50 - 70 %</p> <p>cristaux incolores 122 - 23°</p> <p>$C_{29}H_{27}ONS$ (437)</p>	<p><u>17 (S)d</u></p> <p>éther (reflux 3H) 19 %</p> <p>cristaux incolores 139 - 40°</p> <p>$C_{28}H_{25}O_2NS$ (439)</p>
	<p>N°</p> <p>CE</p> <p>R</p> <p>A</p> <p>F</p> <p>M</p>	<p><u>17 (Se)c</u></p> <p>éther (20°) 82 %</p> <p>cristaux incolores 124-130° (décomp)</p> <p>$C_{28}H_{25}ONSe$ (470)</p>	<p><u>17 (Se)d</u></p> <p>éther (froid ou reflux) poudre d'aspect polymérique</p>

Tableau IV

<u>17(O,a)</u> : -	<u>17(O,b)</u> : 1652	<u>17(O,c)</u> : 1703, 1600	<u>17(O,d)</u> : 1706, 1600
<u>17(S,a)</u> : 1591	<u>17(S,b)</u> : 1590	<u>17(S,b)</u> : 1590	<u>17(S,d)</u> : 1698, 1600
<u>17(Se,a)</u> : 1598	<u>17(Se,b)</u> : 1596	<u>17(Se,b)</u> : 1597	<u>17(Se,d)</u> : -

Absorption infra-rouge des composés 17(X) dans le domaine cétoénolique (en cm^{-1} ; forme physique : pastille de KBr).

2-4-2- Bases de Mannich

Chlorures de dialcoyl-N,N méthylène immonium 25 :

par action du chlorure d'acétyle sur les aminaux correspondants : 0,2 mole de morpholine ou de pyrrolidine anhydre dans 100 ml benzène, additionnés progressivement de 0,1 mole de trioxy-méthylène, sont chauffés pendant 2h avec distillation azéotropique du benzène. On termine la distillation du solvant sous pression réduite, l'aminaux résiduel est dissout dans l'éther anhydre et refroidi à 0° pendant l'addition progressive du chlorure d'acétyle, en solution étherée, sous bonne agitation. Après 1-2h, le précipité incolore formé est filtré sous vide, lavé trois fois à l'éther anhydre. Le réactif, ainsi prêt à l'emploi, est mis immédiatement en réaction ou éventuellement stocké sous vide.

Le chlorure de diméthyl-N, N méthylène immonium 25a est obtenu à partir du bis-N, N diméthyl-aminométhane commercial.

Trifluoroacétate de méthylène morpholinium 25d :

obtenu par action de l'anhydride trifluoroacétique sur le bis-morpholino-méthane en solution étherée ; après 45 mn à 0°, filtrer sous atmosphère inerte le sel formé, très déliquescent, en lavant deux fois à l'éther anhydre pour éliminer les traces du trifluoroamide formé parallèlement.

Ce processus semble fournir aisément un réactif plus pur que les variantes signalées ailleurs (52) (53).

Réactions de Mannich "classiques" sur les hétérocyclanones 1(X)

Nous ne décrivons pas en détail tous les variantes de cette procédure tentées sur chacune des trois cétones. Avec 1(O) et 1(Se) on obtient généralement des mélanges complexes très colorés (dont la séparation ne fut pas entreprise), ou simplement la cétone de départ si l'on recherche des conditions plus douces. Seul, le dérivé sulfuré 1(S) fournit un produit brut réactionnel cristallisé constitué essentiellement du céto-énol 22(S) et, en proportions variables (dépendant essentiellement du temps de chauffage), des spiro-cétones 23(S) et 24(S) isolées par dissolution sélective dans l'éther et recristallisation fractionnée (EtOH).

(Hydroxy-3 méthyl-5 benzo [b] thiényl-2) méthyl-2 [2H] benzo [b]
thiophène-one-3 22(S):

$C_{19}H_{16}O_2S_2$ (M^+ m/e : 340) poudre cristalline incolore, F = 251°

(EtOH-toluène)

IR : $\nu_{C=O}$ 1673 cm^{-1} ; ν_{OH} 3370 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$: 1610 et 1580 cm^{-1}

UV (EtOH) : λ_{max} nm(*) : 242 ; 301 ; 311 ; 371.

Ce même composé est obtenu (rendement 45%) en effectuant la condensation formaldéhyde + 1(O) en présence de triéthylamine (3h, 60°C), excluant ainsi le passage par l'intermédiaire 21(O).

(Acétoxy-3 méthyl-5 benzo [b] thiényl-2) méthyl-2 [2H] benzo [b]
thiophène-one-3 22'(S) : par reflux de 22(S) dans l'anhydride acétique.

$C_{21}H_{18}O_3S_2$ (382), poudre cristalline incolore F 256°C (EtOH- C_6H_6)

IR : $\nu_{C=O}$ (ester) : 1770 cm^{-1} ; $\nu_{C=O}$ (cétone) : 1699 cm^{-1}

UV (EtOH) : λ_{max} nm(log ϵ) : 233(4,44) ; 261(3,95) ; 297(3,42)
306(3,41) ; 372(2,95).

Spiro [2H-[1] -méthyl-5 benzo [b] thiéno [3,2-b] pyranne-2,2' [2H]
oxo-3 méthyl-5 benzo [b] thiophène 23(S) :

$C_{20}H_{16}O_2S_2$ (M^+ m/e : 352), aiguilles jaune pâle F 157 (EtOH)

IR $\nu_{C=O}$: 1712 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$: 1590 et 1600.

UV (C_6H_{12}) : λ_{max} nm(log ϵ) : 241(4,77) ; 256 (4,24) ; 295(3,55)
307(3,64) ; 350 (3,08) ; 372(3,30) ; 389(3,35). **

* Spectre purement qualitatif en raison de la solubilité très faible du composé.

** Les longueurs d'onde entre crochets correspondent à des points d'inflexion.

R.M.N. (CDCl_3 à 60 MC) : 6H arom. entre 6,6 et 7,3 ppm ;
6H (deux $-\text{CH}_3$) à 2,25 (s) ; 4H méthyléniques entre 2,3 et
3,10 ppm (système AA' BB' analysé en détail pour l'homologue
sélénié 23(Se) (voir Schéma 32).

Spiro [2H- [1] -méthyl-5 benzo [b] thiéno [3,2-b] pyranne-3,2'
[2H] oxo-3 méthyl-5 benzo [b] thiophène]: 24(S) :

$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{S}_2$ (M^+ m/e : 352), paillettes incolores (éther) F 190°C.

IR (KBr) : $\nu_{\text{C=O}}$: 1680 ; $\nu_{\text{C=C}}$: 1602 et 1588

UV (C_6H_{12}) : λ_{max} nm(log ϵ) : 241(4,68) ; 248 (4,57) ;
261(4,13) ; 297(3,63) ; 307(3,72) ; 346(3,31) ; 363(3,42) ;
381(3,40).

R.M.N. (CDCl_3 , à 60 MC) : 6H arom. (massif complexe) entre
7 et 7,7 ppm ; 6H (deux- CH_3) à 2,37 et 2,45 ppm (s) ;
2H méthyléniques à 4,33 (s) élargi ; 2H méthyléniques à
2,97 et 3,70 ppm (système AB, J_{gem} 16,7 Hz).

L'attribution respective de ces signaux aux protons en
position 2 et 4 n'a pu être précisée.

Traitement des hétérocyclanones 1(X) par le trifluoroacétate de
méthylène morpholinium : spiro-dérivés 23(S) et 23(Se).

0,01 mole de cétone 1(X) et de réactif 25d sont agités dans
l'acétonitrile à température ambiante durant la nuit. Par filtration,
on sépare les composés cristallisés 23(S) (Rdt 63%) et 23(Se) (Rdt 54%)
en pureté analytique ; le filtrat fournit, après évaporation, un mélange
de 23(S) (respectivement 23(Se)) et de trifluoroacétate de morpholinium.

La 2H -benzo [b] furanone-3 1(O) n'a permis d'isoler aucun dérivé caractérisé bien qu'après neutralisation, la base de Mannich 21(O) soit décelée (R.M.N.) dans le mélange réactionnel très coloré.

Spiro [2H -benzo [b] séléno-phéno [3,2-b] pyranne-2,2' [2H] oxo-3 benzo [b] séléno-phène 23(Se) :

$C_{18}H_{12}O_2Se_2$ (M^+ m/e 420) aiguilles rose pâle (CH_3CN), F 173°C

IR (KBr) : $\nu_{C=O}$: 1704 cm^{-1} ; $\nu_{C=C}$: 1583 et 1595 cm^{-1}

UV (C_6H_{12}) : λ_{max} nm : 247 ; 258 ; 291 297 ; 311 358 ;
376 401 ; 421.

R.M.N. ($CDCl_3$, à 60 MHz) : 8H arom. (massif complexe) entre 6,8 et 7,6 ppm ; 4H méthylénique à 2,31 ; 2,65 ; 2,99 et 3,12 ppm (système analysable au 1er ordre sur le spectre à 250 MHz , voir Schéma 32.

Traitement des hétérocyclanones 1(X) par les chlorures de dialcyl-méthylène immonium : sels d'ammonium 26(X)

Les meilleurs résultats sont obtenus en mélangeant, en milieu CH_3CN anhydre et sous bonne agitation, cétones 1(X) et réactif 25 en quantités stoechiométriques et à température ambiante. Les chlorhydrates des bases de Mannich correspondantes sont filtrés et lavés à l'éther anhydre ; sous cette forme, ces bases sont parfaitement stables et peuvent être stockées à l'air sans précaution particulière. Les résultats et les caractéristiques physiques des composés préparés sont rassemblés dans le tableau V.

Remarques :

1) Les points de fusion instantanée des sels obtenus sont excessivement difficiles à apprécier en raison de leur faible stabilité thermique, d'où les fourchettes indiquées très larges.

2) En série oxygénée, la réaction n'est pas très reproductible ; dans les conditions apparemment les mêmes, on obtient tantôt le produit attendu (rendement faible), tantôt le seul dérivé diaminométhylé 27(O), tantôt le mélange des deux et ce, même en opérant avec un défaut de réactif.

Monochlorhydrate du bis (N,N diméthylaminométhyl)-2,2- [2H]benzo [b] furanne-one-3 27(O) :

$C_{14}H_{21}O_2N_2Cl$ (284,77), poudre cristalline incolore (CH_3CN)
F 172-182°C

IR (KBr) en cm^{-1} : ν_{OH} : 3430 ; ν_{NH}^+ : massif complexe (intensité faible) entre 2300-2700 ;
 $\nu_{C=O}$: 1729.

Base libre correspondante : $C_{14}H_{20}O_2N_2$ (284,32), paillettes incolores (éther de pétrole) F 45°

IR (KBr) en cm^{-1} : $\nu_{C=O}$: 1720

R.M.N. ($CDCl_3$), en ppm : $2-CH_3$ à 2,20(S) ; $-CH_2-$ à 2,68 et 2,80 (système AB) ; 4 protons aromatiques entre 7 et 7,8 (système ABCD).

Bis (chlorhydrate de N-morpholinométhyl)-2,2- [2H] benzo [b]
furanne-one-3 27'(O)

$C_{18}H_{26}O_4N_2Cl_2$ (405,30), poudre cristalline incolore (CH_2Cl_2).

F 145-155 (avec décomposition)

IR (KBr) en cm^{-1} : ν_{OH} : 3400 ; ν_{N-H} : massif complexe (intensité faible) entre 2300-2700 ; $\nu_{C=O}$: 1721

Base libre correspondante : $C_{18}H_{24}O_4N_2$ (332,40), liquide visqueux

IR (CCl_4) en cm^{-1} : $\nu_{C=O}$: 1725

R.M.N. ($CDCl_3$), en ppm : C- CH_2 -N : à 2,77 et 2,85 (système AB) ;
N- CH_2 - : 2,50 (multiplet) ; O- CH_2 - : 3,44 (multiplet).

Libération des bases de Mannich 21(X)

Ayant observé que la dissolution des sels 26(X) dans l'eau (neutre ou bicarbonatée) conduisait systématiquement à des mélanges inextricables, les amines 21(X) sont libérées selon l'un ou l'autre des procédés suivants :

- a) le sel 26(X) et du bicarbonate de sodium sec (grand excès) sont broyés et malaxés dans un mortier, puis extraits à l'éther anhydre.

b) le sel 26(X) et du carbonate de sodium sec sont mis en suspension dans CH_2Cl_2 ou CHCl_3 (en présence de traces de chlorure de triéthylbenzylammonium) et agités jusqu'à ce que la solution soit devenue parfaitement limpide. Après filtration et évaporation du solvant sous vide, l'amine libre doit être utilisée rapidement sans autre purification.

c) la faible stabilité de ces amines rendant l'analyse centésimale très aléatoire, nous les avons essentiellement caractérisées par leur spectre R.M.N. en procédant comme suit :

100 mg de sel 26(X) et 100 mg de Na_2CO_3 sont mis en suspension dans 0,5 ml de CDCl_3 , agités à 0°C jusqu'à obtention d'une solution limpide (quelques mn en série oxygénée, 1h en série sulfurée) ; la solution est directement filtrée sur tamis moléculaire dans un tube R.M.N. et le spectre enregistré immédiatement, puis au bout de quelques heures. Les résultats sont rassemblés dans le tableau VI.

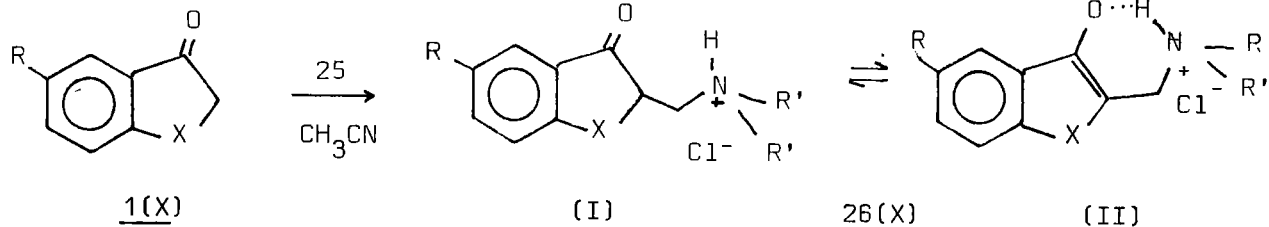


Tableau V

<u>26(X)</u>	Formule brute (Masse Mol.)	Durée de réaction (température)	Rdt %	F° C (décomp.)	I.R. ⁻¹ en cm
<u>26(O)a</u> X = O R = H R' = CH ₃ (a)	C ₁₁ H ₁₄ O ₂ NC1 (227,67)	12 h (20°)	20-38%	175-200	✓ ⁺ N-H entre 2400-2700cm ⁻¹ ✓ C=O 1725 (I) ✓ C=C 1610
<u>26(O)c</u> X = O R = H NR'R' =morpholi- nyle (a)	C ₁₃ H ₁₆ O ₃ NC1 (269,72)	5 mn (60°) 12 h (20°)	20 % 20 %	dès 178	✓ ⁺ N-H bande large centrée à 2380 ✓ C=O 1715 (I) ✓ C=C 1608
<u>26(S)a</u> X = S R = CH ₃ R' = CH ₃	C ₁₂ H ₁₆ ONSC1 (257,78)	3 mn (20°)	83 %	145-158	✓ O-H 3170 (II) ✓ C=O 1700 (I) ✓ ⁺ N-H : massif complexe entre 2400-2700cm ⁻¹ ✓ C=C arom. 1610 ✓ C=C-O- 1567
<u>26(S)b</u> X = S R = CH ₃ NR'R' =pyrrolidi- nyle	C ₁₄ H ₁₈ ONSC1 (283,82)	3 mn (20°)	86 %	vers 153	✓ O-H 3040 ✓ C=O néant ✓ ⁺ N-H massif complexe entre 2450-2700cm ⁻¹ ✓ C=C-O- : 1574
<u>26(S)c</u> X = S R = CH ₃ NR'R' =morpholi- nyle	C ₁₄ H ₁₈ O ₂ NSC1 (299,82)	5 mn (25°) 12 h (20°) CH ₂ Cl ₂	80 % 44 % (b)	dès 168	✓ O-H 3110 ✓ C=O néant ✓ ⁺ N-H massif complexe entre 2450-2650 ✓ C=C-O- 1577

(a) obtenu fréquemment en mélange avec son dérivé disubstitué

(b) en milieu CH₂Cl₂ ; on isole également le produit de décomposition

Tableau V (suite)

26(X)	Formule brute (Masse mol.)	Durée de réaction (température)	Rdt%	F° C (décomp.)	I. R. en cm^{-1}
<u>26(Se a)</u> X = Se R = H R' = CH_3	$\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{ONSeCl}$ (290,65)	5 mn (20°)	78%	138-150	ν_{OH} : 3100 $\nu_{\text{C=O}}$: 1680 (trace) $\nu_{\text{N-H}^+}$: entre 2580-2720 $\nu_{\text{C=C-O}}$: 1580 (fort)
<u>26(Se b)</u> X = Se R = H NR'R'=pyrrolidinyle	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ONSeCl}$ (316,68)	12 h (20°)	68%	vers 147	ν_{OH} : 3100 $\nu_{\text{N-H}^+}$: structure complexe entre 2580-2720 $\nu_{\text{C=O}}$: 1700 (très faible) $\nu_{\text{C=C-O}}$ 1580 (fort)
<u>26(Se c)</u> X = Se R = H NR'R'=morpholinyle	$\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{NSeCl}$ (332,68)	48 h (20°) 12 h (20°)	58% 60%	150-160	ν_{OH} : 3110 $\nu_{\text{N-H}^+}$: structure complexe entre 2600-2700 $\nu_{\text{C=O}}$: absent $\nu_{\text{C=O-O}}$: 1577

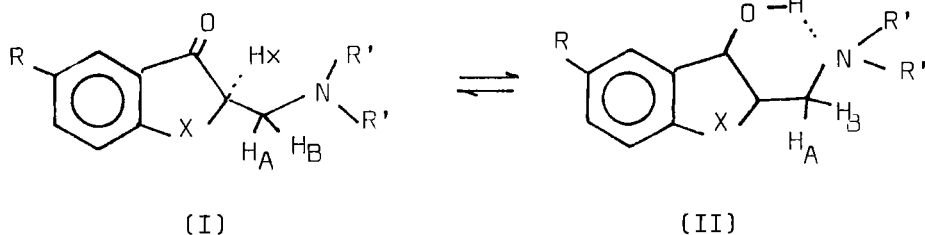


Tableau VI

<u>21(X)</u>	H_{AB}	H_X	H_C	R'	Structure apparente dans ces conditions
<u>21(O)a</u>	2,84 et 2,75 (AB de ABX)	4,73 (X de ABX)	néant	2,40(s)	cétonique
<u>21(O)c</u>	2,88 et 2,77 (AB de ABX)	4,70 (X de ABX)	néant	H : 2,62 (m) H : 3,69 (m)	cétonique
<u>21(S)a</u>	3,73 (s)	néant	8,38 (s fin)	2,43 (s)	énolique
<u>21(S)b</u>	3,90 (s)	néant	masqué par les H aromatiques	H : 2,75 (m) H : 1,89 (m)	énolique
<u>21(S)c</u>	3,68 (s)	néant	8,29 (s'élargi)	H : 2,53 (m) H : 3,67 (m)	énolique
<u>21(Se)a</u>	3,06 et 2,93 (I) (AB de ABX) 3,73 (s) (II)	4,45 (X de ABX)	5,10 (s'élargi)	2,32(s)+2,40 (s)	cétonique + énolique 75 % 25 %
<u>21(Se)b</u>	3,40 et 2,98 (I) (AB de ABX) 3,95(s) (II)	4,50 (X de ABX)	5,10 (s'élargi)	H : 2,65 (m) H : 1,80 (m)	cétonique + énolique 70 % 25 %
<u>21(Se)c</u>	3,33 et 2,82 (AM de AMX) 3,70(s) (II)	4,49 (X de ABX)	non localisé	H : 2,59 (m) H : 3,67 (m)	cétonique + énolique 70 % 30 %

Constantes de couplage de la forme cétonique :

X = O : $J_{AB} = 13,0$ Hz ; $J_{AX} = 8$ Hz ; $J_{BX} = 3,0$ Hz

X = Se : $J_{AB} = 13,3$ Hz ; $J_{AX} = 11,3$ Hz ; $J_{BX} = 3,5$ Hz

Les signaux correspondants sont souvent partiellement masqués par les protons des groupements R'.

TROISIEME PARTIE

SYNTHESE D'INTERMEDIAIRES DE NOUVELLES

AZAPROSTAGLANDINES

3-1- INTRODUCTION

Les effets biologiques puissants et variés présentés par les prostaglandines et les possibilités de leurs applications thérapeutiques dans de nombreux domaines ont éveillé un vif intérêt pour ce groupe de produits naturels.

Découvertes vers 1933 par U.S. VON EULER (57) et M. GOLDBLATT (58), leur investigation systématique, entravée par les difficultés techniques d'isolation et par l'intérêt porté à d'autres produits naturels comme les antibiotiques et les stéroïdes, sommeille jusque vers 1960 quand SAMMUELSON (59) commence à décrire certaines de leurs structures.

Pour mémoire, on rappelle que ce sont des acides gras à 20 atomes de carbone contenant un noyau cyclopentane et deux chaînes latérales adjacentes. Ils peuvent être classés sur la base d'un acide "prostanolique" hypothétique. Selon les groupements chimiques du noyau cyclopentane, on distingue quatre groupes : PGE, PGF, PGA, PGB que l'on subdivise en dérivés 1, 2, 3, suivant le degré d'insaturation des chaînes alkylées. (Schéma 35).

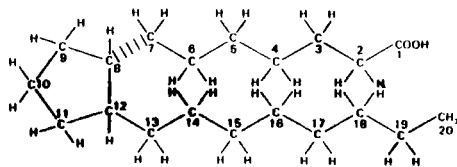


Schéma 34

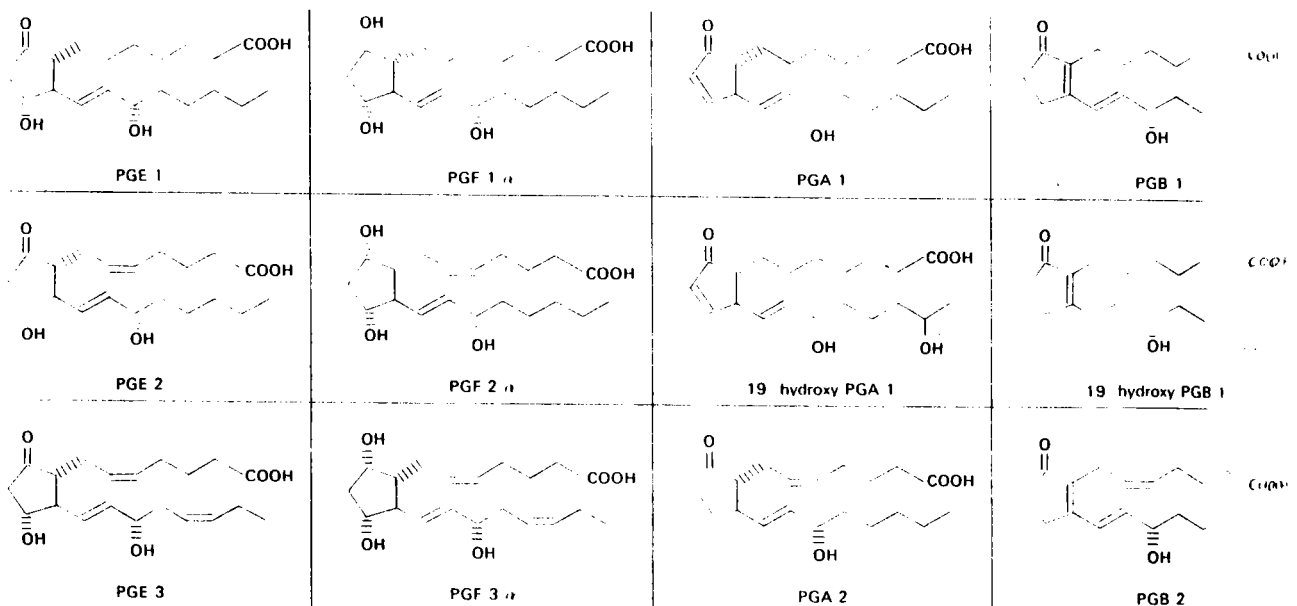


Schéma 35

Rappelons que la biosynthèse s'effectue à partir d'acides gras en C₂₀ (arachidonique), que le métabolisme dégradatif est caractérisé par sa rapidité de demi-vie (1 mn après I.V.) et que les prostaglandines ont une action : sur la contractivité utérine, cardiaque, bronchique et intestinale, sur le système nerveux central, sur les plaquettes sanguines, vasodilatatrice et antiinflammatoire (60)

Dans le cadre d'un programme de recherches industriel, il nous fut proposé d'examiner une voie d'accès originale à une série d'azaprostaglandines et dont l'étape clé était basée sur l'addition de Michael d'une énamine hétérocyclique 30 à une cétone conjuguée.

Nous espérons ainsi, à partir de la pyrrolidinone-3 29 accéder, selon le schéma 36, aux aza-8 déoxy 9-PGE₁ et analogues non encore décrits.

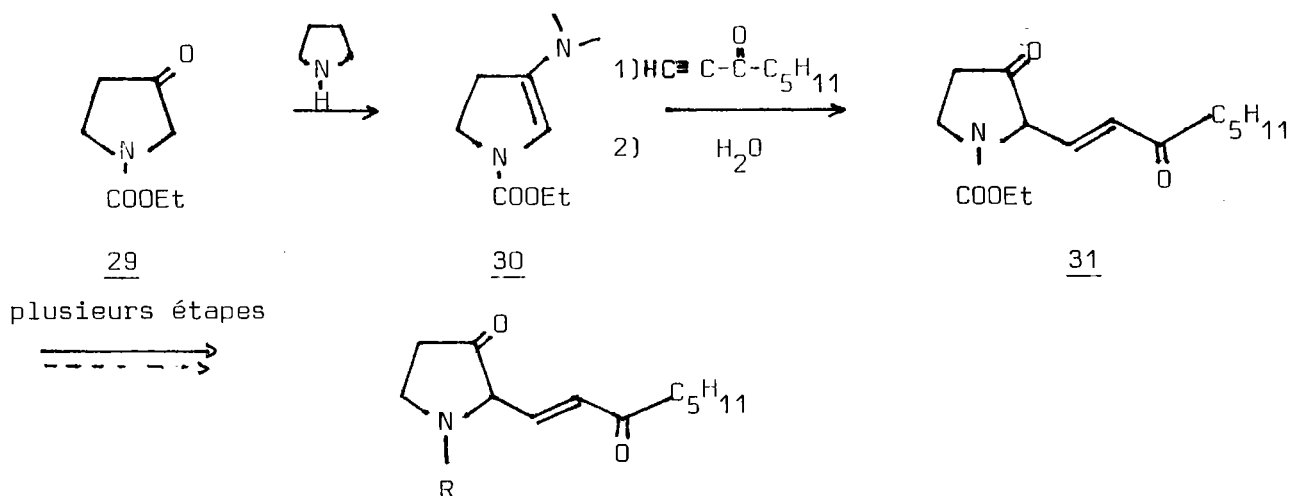
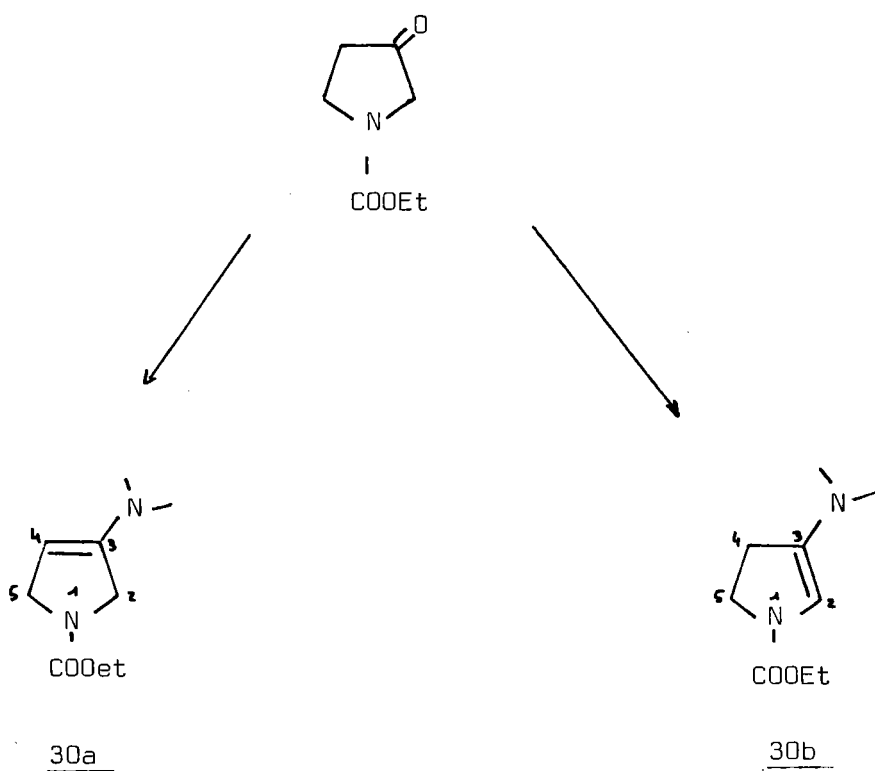
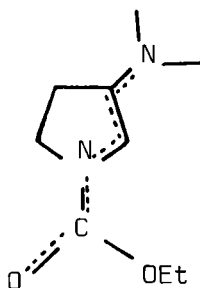


Schéma 36

A notre connaissance, aucun travail n'est mentionné sur l'énamine 30. Bien que l'introduction de la fonction énamine puisse activer préférentiellement la position 2 ou 4 (voire les deux), nous attendions essentiellement l'isomère 30b, compte tenu du caractère électro attracteur du groupement carbéthoxy rendant les protons en 2 plus acides. (Schéma 37).



De plus, la forme b, contrairement à a, peut être stabilisée par effet de conjugaison étendue :



YAMAZAKI et coll. (73), à l'occasion de synthèses de diazastéroïdes, avaient déjà observé que l'action d'une amine secondaire sur l'acétyl-1 pyrrolidinone-3 conduisait préférentiellement à l'énamine 32a puisqu'après cyclisation, le diazastéroïde 32'a correspondant, était largement prédominant. (Schéma 38).

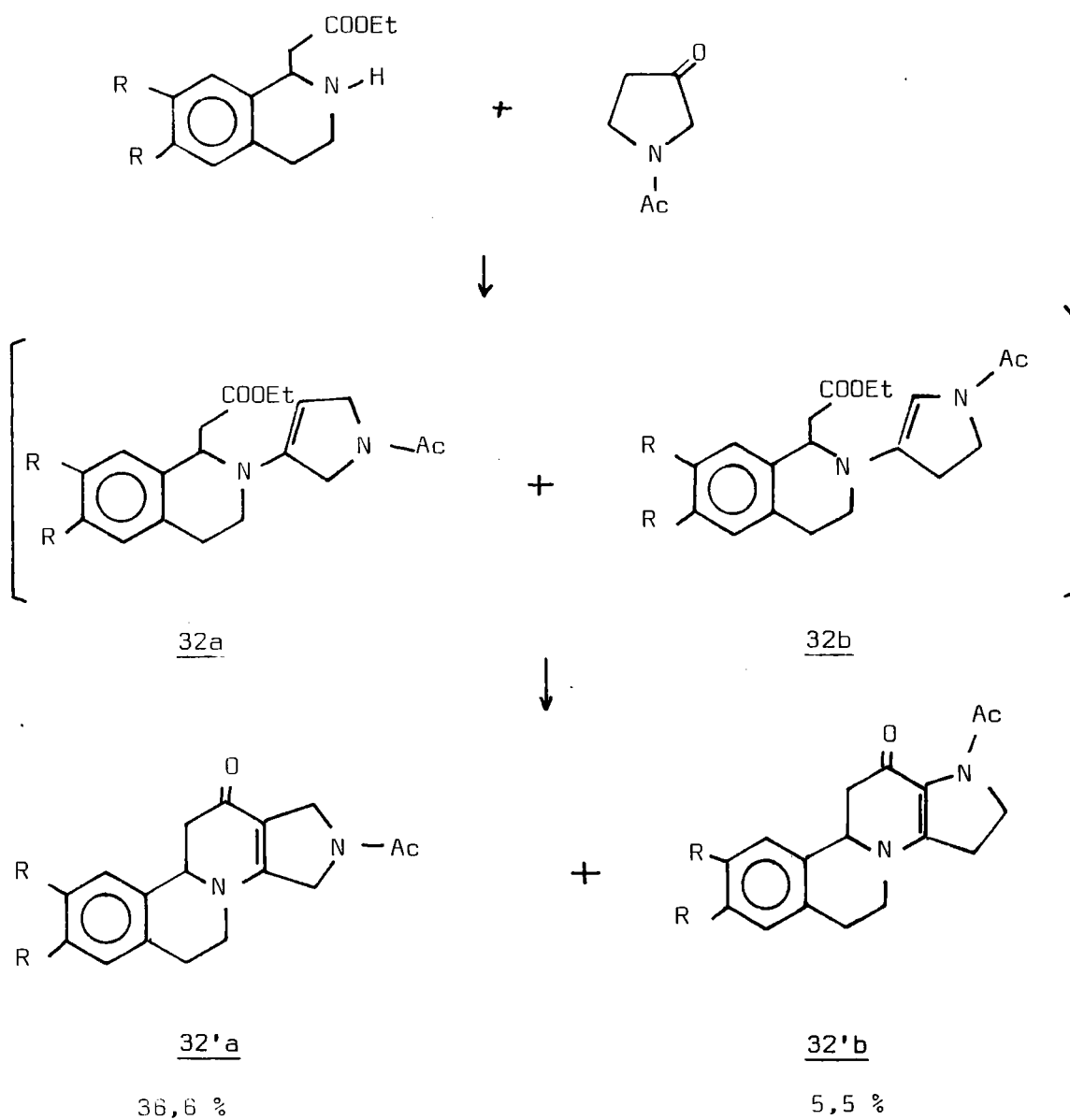


Schéma 38

La nucléophilie comparée des deux sites ne peut donc être que donnée d'expérience, et, quel que soit l'isomère obtenu 30a ou 30b (ou un mélange des deux), l'addition de Michael devait être tentée. En effet, la position activée à l'état de transition ne correspond pas nécessairement à la structure la plus probable de l'état fondamental.

Après l'obtention de l'adduit de Michael 31, la synthèse devait se poursuivre, après protection des fonctions carbonyles et décarbéthoxylation, par la fixation d'une chaîne carbonée sur l'azote. (Schéma 36).

L'action classique du diéthylène glycol sur la dicétone 31 devait conduire aisément au bis dioxolane correspondant 33 (74) (Schéma 39).

LEVISALLES (75) obtenant de bons résultats lors de l'hydrolyse dans la baryte aqueuse de l'éthoxycarbonyl-1-éthylène dioxy-3,3 pyrrolidine en l'amine correspondante, nous pensions procéder de même pour la décarbéthoxylation de 33 afin d'aboutir à l'amine 34 (Schéma 39).

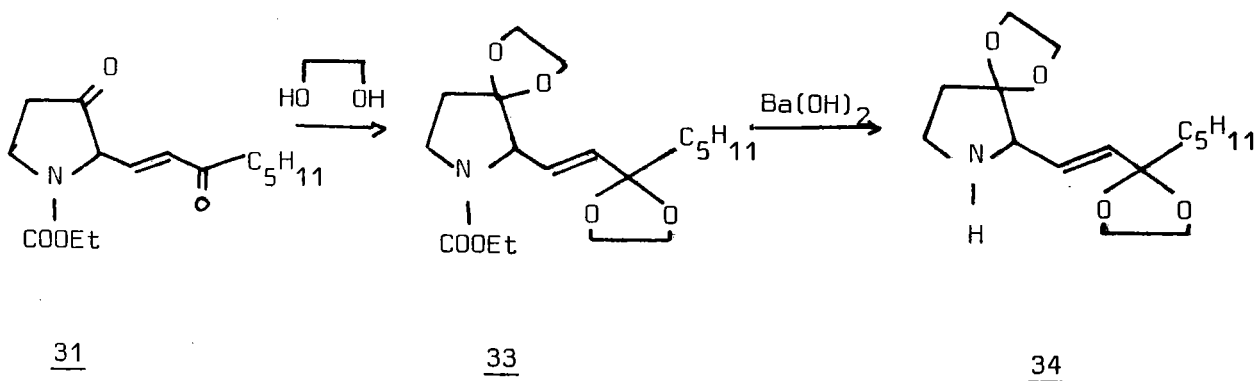


Schéma 39

Enfin, l'action d'un bromure aliphatique sur l'amine 34 en présence de carbonate de potassium devait conduire au squelette général de prostaglandine attendu . (Schéma 40).

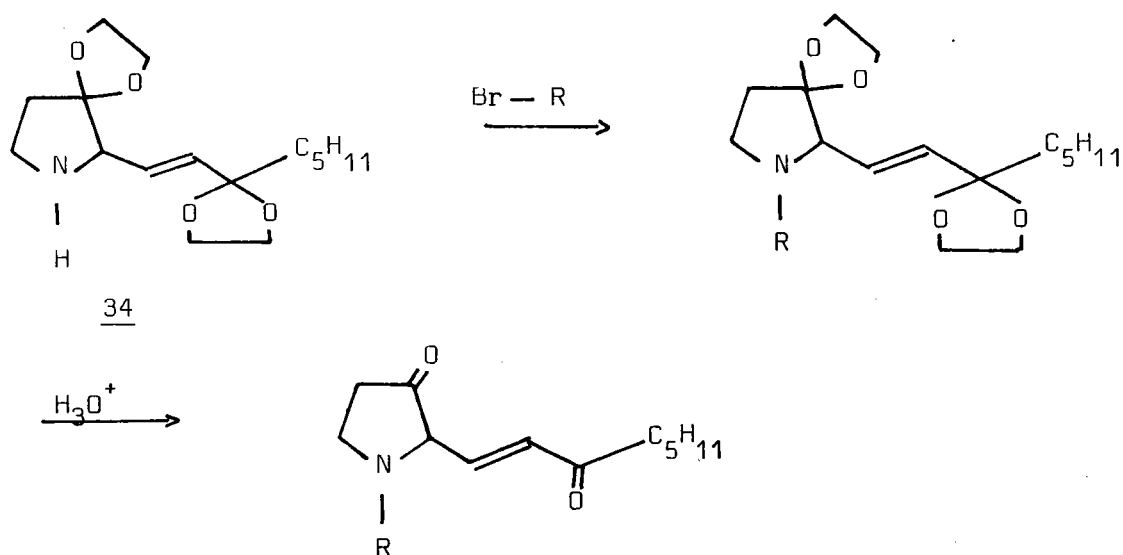
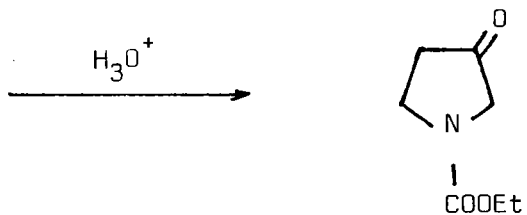
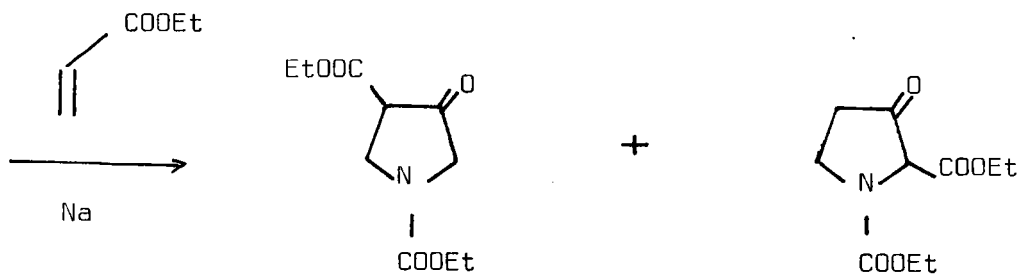
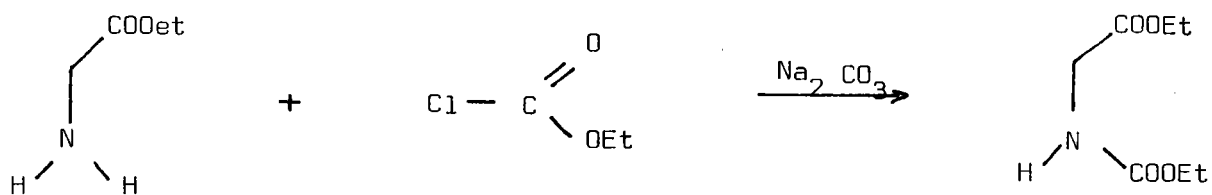


Schéma 40

3-2- Résultats :

3-2-1- Préparation de l'énamine 30

La synthèse de l'éthoxy carbonyl.1 pyrrolidinone.3 est effectuée suivant le schéma 41 (76) (77) (78).



29

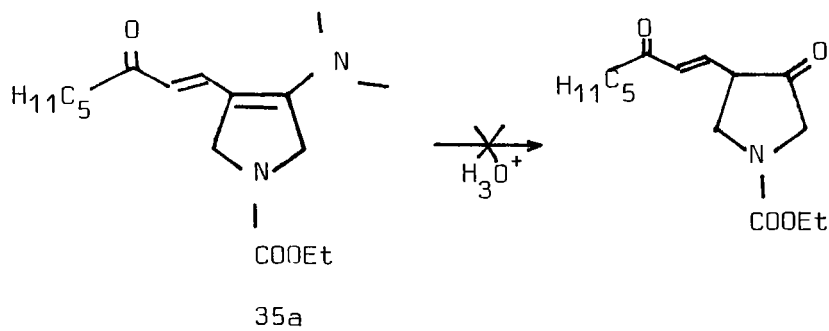
L'action de la pyrrolidine sur la cétone 29 conduit à un liquide jaune dont le spectre R.M.N. semble indiquer la seule présente de la structure 30a. Les essais de séparation d'éventuels isomères, soit par CPV, soit par distillation fine sur colonne à bande tournante, se sont avérés négatifs.

3-2-2- Addition de Michael

a) action de l'octynone

La réaction se fait à 0°C dans l'éther et conduit rapidement à un solide jaune isolé par filtration.

L'analyse spectrographique R.M.N. haute résolution (voir § 3-2-4) incique que nous avons affaire au seul composé 35a.



Celui-ci s'avère exceptionnellement stable vis-à-vis de l'hydrolyse et, jusqu'à présent, il nous a été impossible d'isoler le composé carbonylé correspondant.

Cet échec pouvait éventuellement être mis en relation avec un important effet de stabilisation de cette structure par conjugaison tel qu'on le rencontre quelques fois dans les acyl-énamines. Pour le vérifier, nous avons supprimé cette conjugaison en partant d'une cétone vinylique et pouvant également conduire à un analogue de prostaglandines.

b - Action de l'octénone

La réaction s'effectue dans le benzène à reflux, et, après hydrolyse directe sur le produit brut réactionnel, on isole la dicétone 36 (Schéma 42).

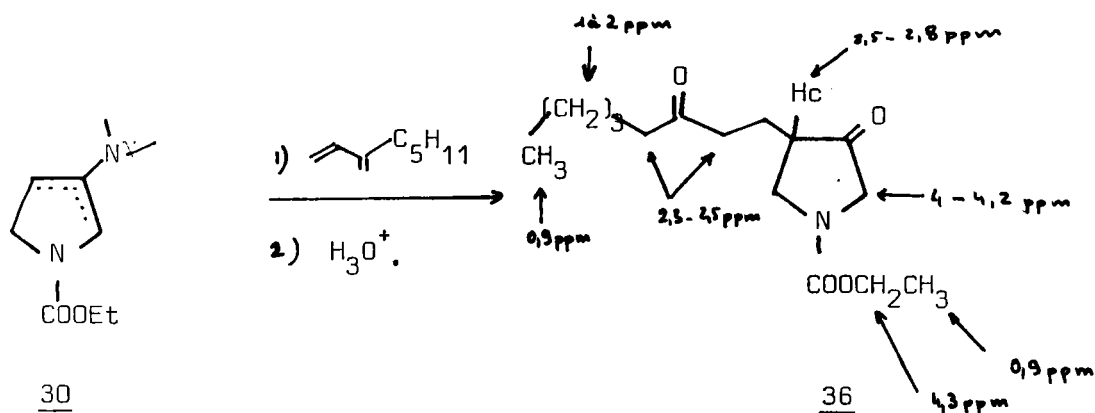


Schéma 42

La double liaison de la chaîne latérale semble donc bien jouer un rôle déterminant dans la stabilité de la molécule. Là encore, la R.M.N. indique la substitution en 4 (absence de doublet au delà de 2,8 ppm: Hc, situé dans la zone de blindage du groupement carbonyle, sort dans le massif entre 2 et 2,8 ppm).

c - Action de la méthyl-vinyl-cétone :

Un essai fut entrepris avec une cétone $\alpha\beta$ insaturée simple, afin de confirmer le site activé de l'énamine 30.

Dans une première tentative, nous avons fait réagir la méthyl-vinyl-cétone en quantité stoechiométrique et nous obtenons, après hydrolyse, la dicétone 37. (Schéma 43).

Un large excès de méthyl-vinyl-cétone conduit au dérivé disubstitué 38. (Schéma 43).

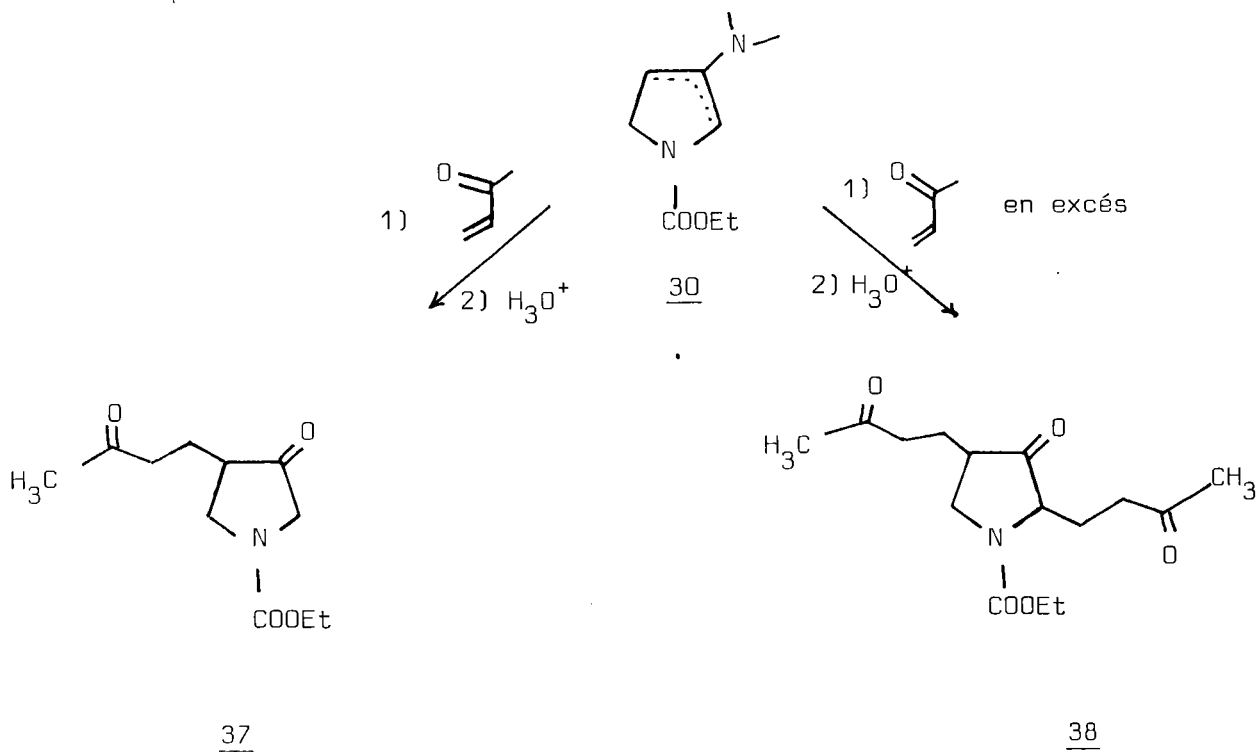


Schéma 43

Les deux positions, 2 et 4, peuvent donc subir une addition de Michael ; la position 4 cependant, réagit toujours préférentiellement.

3-2-3- Essais d'hydrolyse et décarboxylation :

La réactivité de l'énamine 30 ne permet donc pas d'accéder aux aza-8 PGE suivant le schéma 36. Il nous fut cependant demandé de poursuivre les réactions afin de pouvoir soumettre au screening pharmacologique les produits résultants de l'alcoylation de la position 4.

a - Enamine 35

Tous les essais d'hydrolyse basique, neutre ou acide, ont été infructueux pour obtenir la dicétone correspondante. Des tentatives, au niveau de la fonction carbonyle pour réduire la délocalisation importante responsable de cette stabilité, se sont avérées négatives : (Action de l'éthylène-glycol, orthoformiate de méthyle, NaBH_4).

L'action de l'éthane dithiol-1,2 en présence d'éthérate de trifluorure de bore conduit rapidement à un solide jaune dont la structure n'a pu être établie. Le produit est insoluble dans les solvants usuels (acétone, alcools, DMSO, chloroforme) et rend la spectroscopie de R.M.N. impossible. L' I.R. (nujol ou KBr) fournit un spectre aux bandes trop peu intenses pour être exploitables.

b - Dicétone 36

Devant l'inertie du composé 35, nous avons axé notre travail sur la dicétone 36.

Avant de procéder à la saponification-décarboxylation, il était nécessaire de protéger les fonctions carbonyles afin d'éviter toute polymérisation intra et intermoléculaire avec le groupement amine formé.

Plusieurs essais avec l'éthylène glycol ne fournissant que le composé monodioxolanne 39, nous avons fait réagir l'orthoformiate de méthyle à température ambiante qui nous permit d'obtenir le bis (diacétal) 40. (Schéma 44).

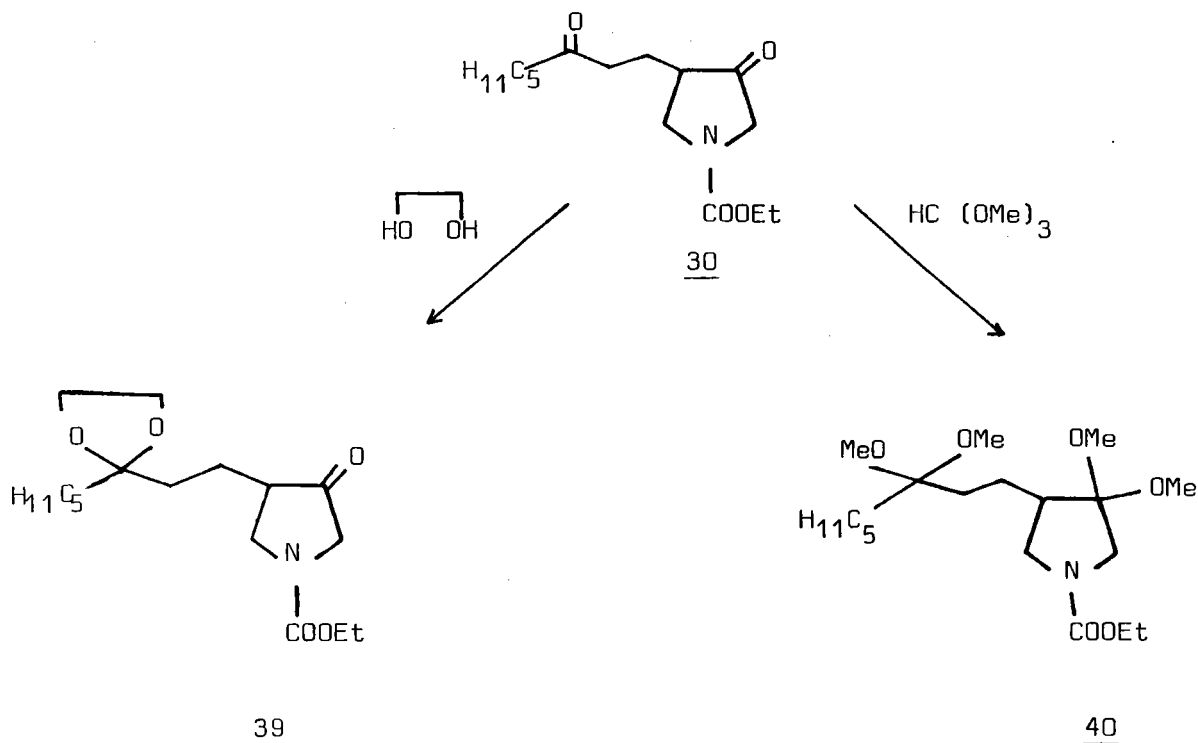


Schéma 44

Des problèmes surgirent également lors de l'hydrolyse par la baryte du groupement carbéthoxy.

Malgré les bons résultats obtenus par ailleurs (74) (75), les différents essais effectués dans l'eau barytée se sont avérés inefficaces : on retrouve quantitativement le produit de départ.

Une élévation de température (éthylène glycol) et une augmentation du temps de réaction sont sans effet.

La même opération effectuée en phase homogène dans des solutions éthanoliques ou glycoliques de soude à reflux ne donne pas les résultats escomptés. On obtient alors, à côté du produit non décarboxylé, une masse polymérisée importante.

Une réduction du groupement COOEt par l'amalgame Na/Hg n'affecte pas la molécule (79).

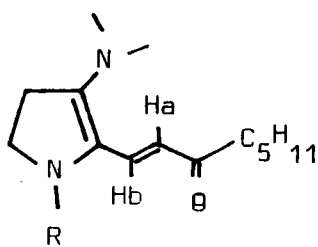
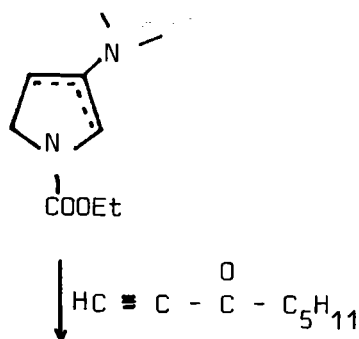
Des auteurs japonais (80) préconisent l'emploi d'acyloxyborohydrure de sodium pour la réduction de carboxamides : en amines correspondantes ; un tel essai fut également entrepris, sans résultat.

Ces différentes difficultés nous ont amenés à renoncer à pousser plus loin l'exploration de cette voie.

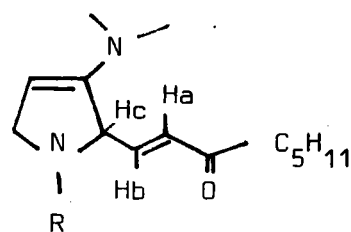
En dehors de l'intérêt purement préparatif lié à cette réaction d'alcoylation de l'énamine 30, l'analyse structurale du composé obtenu s'est avérée bien moins simple qu'initialement prévu et nous a conduit, en collaboration avec Monsieur NICOLE, à préciser plusieurs paramètres conformationnels.

3-2-4- Analyse structurale du composé 35

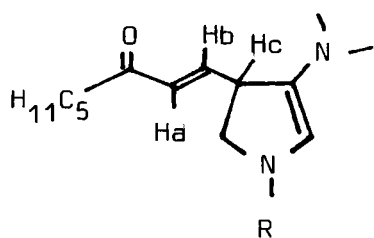
L'action de l'octyn-1 one-2 sur l'énamine 30 pouvait conduire, à priori, aux quatre isomères ci-après. (Schéma 45)



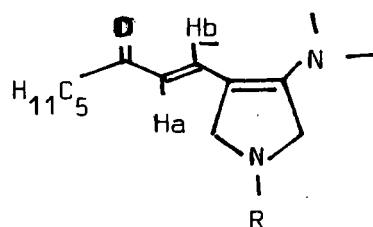
35a



35c



35b

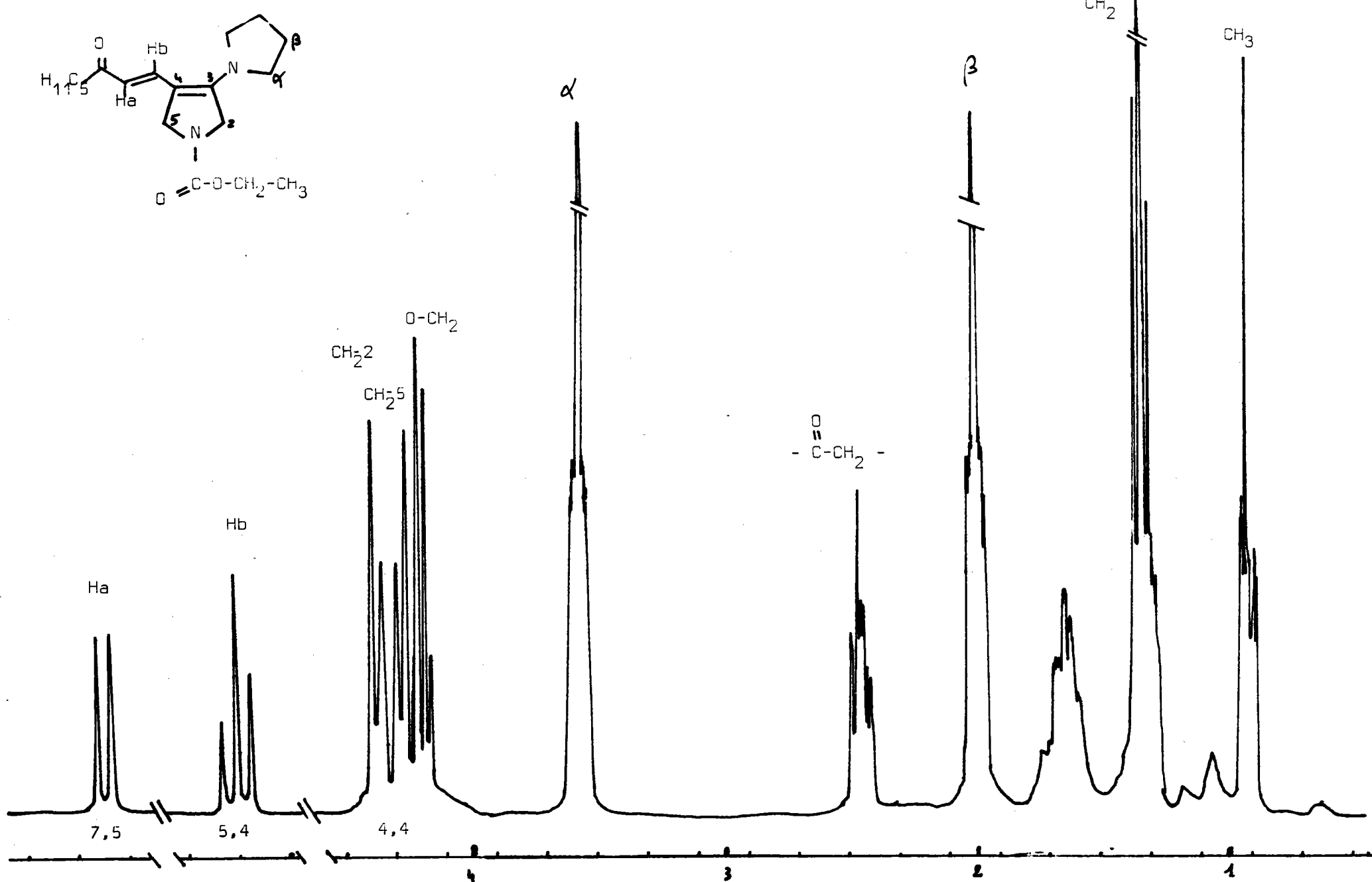
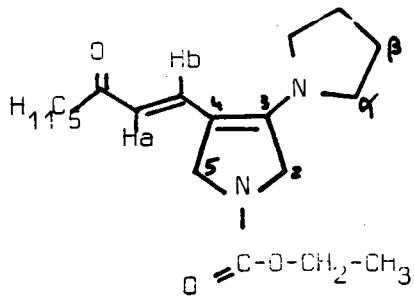


35d

R = COOEt

Schéma 45

L'absence d'isomère "cis", très prévisible d'ailleurs, est confirmée par la valeur de la constante de couplage $J_{ab} = 14,5$ Hz.



Spétre à 250 MHz du composé 35 à 25°C.

Echelle : 3000 Hz / 60cm

Les techniques courantes de spectrographie, en particulier la R.M.N. à 60 MHz, ne permettent pas d'opter de façon définitive pour l'une ou l'autre de ces structures.

En effet, les signaux à 7,55 et 5,4 ppm imputables aux protons H_a et H_b , clé du problème, ne sont pas suffisamment résolus pour mettre en évidence les différents couplages.

Le spectre effectué dans $CDCl_3$ à 250 MHz à 25°C laisse apparaître un doublet à 7,5 ppm et, très curieusement, un triplet à 5,4 ppm (Schéma 46), chacun correspondant à un proton.

A ce stade, nous pouvons éliminer les structures b et c possédant 3 protons éthyléniques d'une part, et pour lesquelles le couplage supplémentaire entre H_b et H_c conduirait à un spectre plus complexe d'autre part.

Par contre, rien ne permet, au vu du reste du spectre, de choisir entre a et d.

L'existence du triplet à 5,4 ppm pouvait s'expliquer par la présence de conformations privilégiées (rotation contrariée de la chaîne latérale).

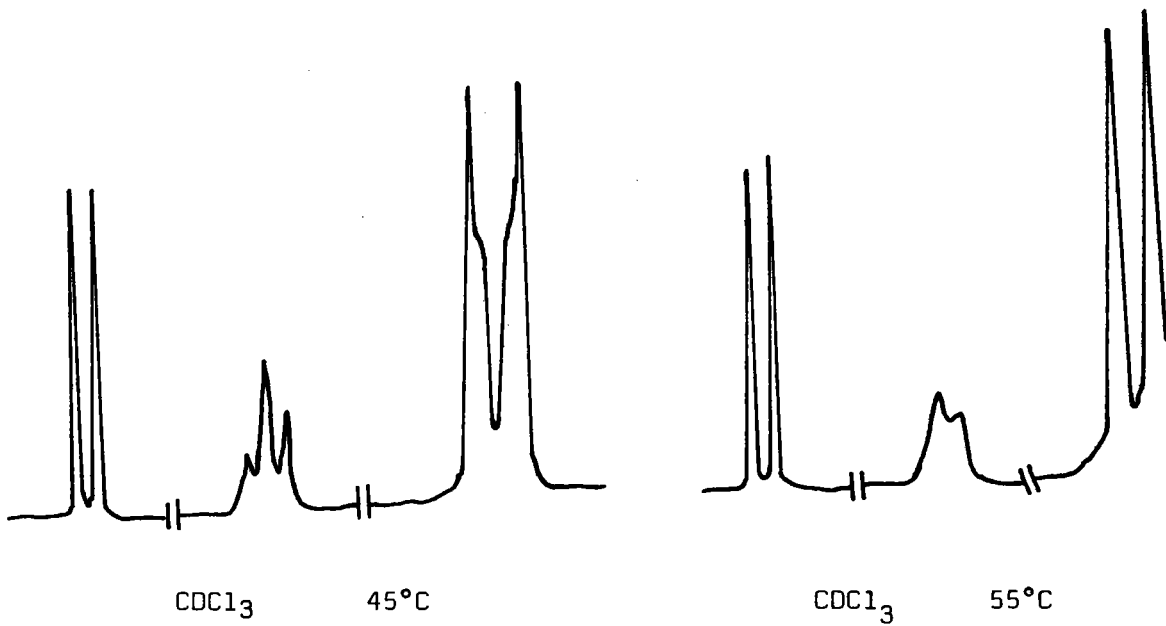
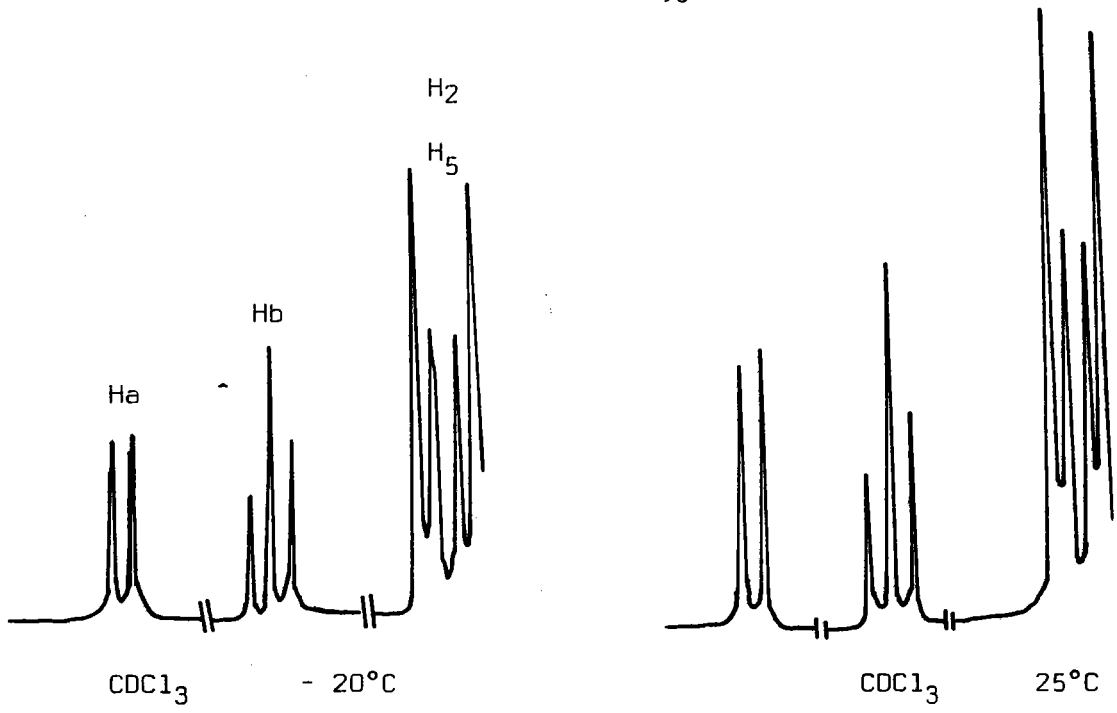
Une étude dans deux solvants à différentes températures fut entreprise qui confirme cette hypothèse (Schéma 47).

On observe que :

- à 55°C, le triplet laisse place à un doublet (noté H_b)
- à -20°C, ce même triplet se transforme en quadruplet ; de même pour le doublet à 7,55 ppm (noté H_a). (Schéma 48).
- parallèlement, les 4 signaux à 4,4 ppm, attribués aux CH_2 du cycle principal, coalescent en 2 singulets lorsque la température augmente.

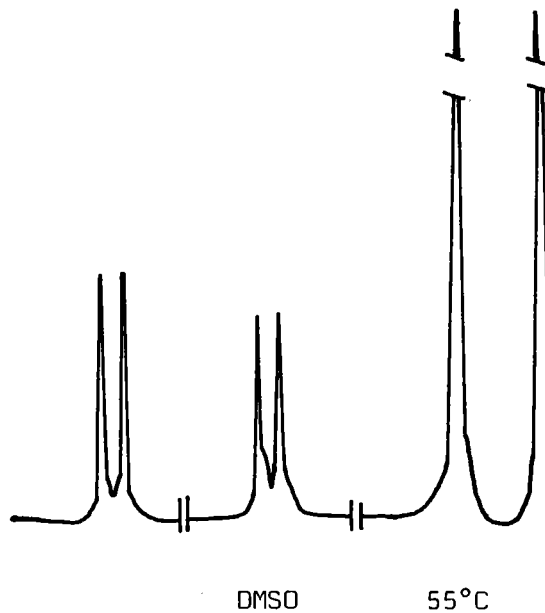
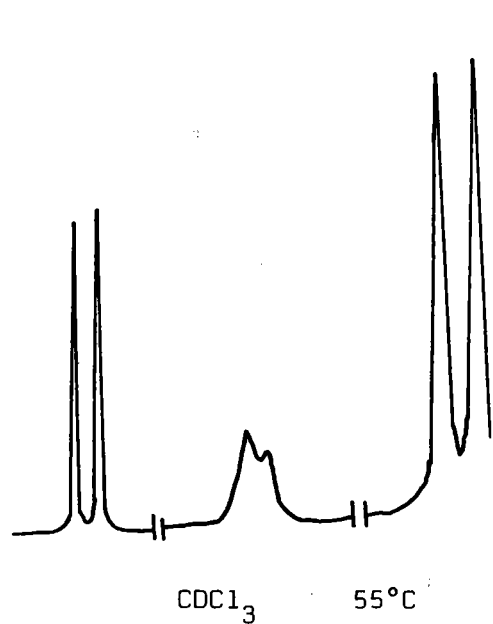
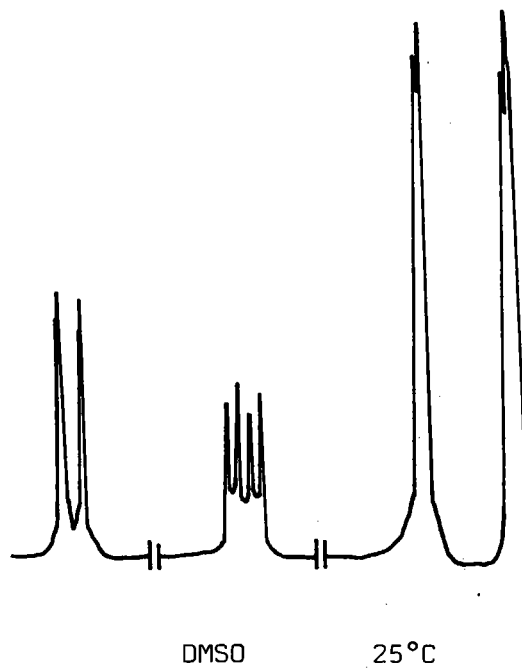
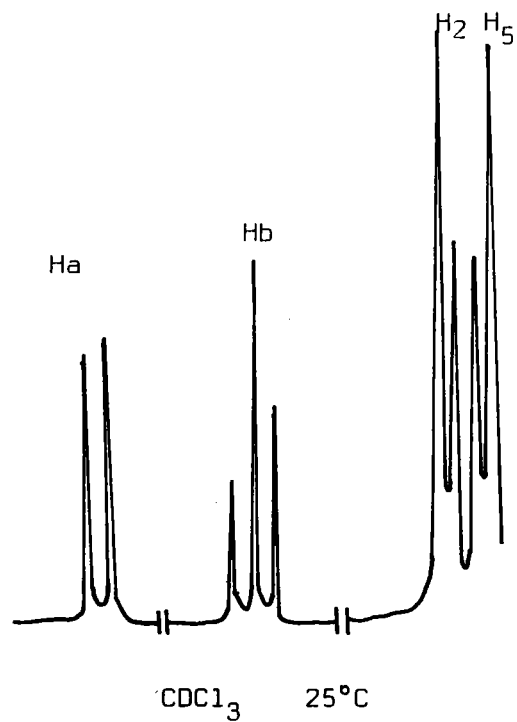
Cette dernière constatation exclut donc la structure a puisque dans ce cas, les CH_2 cycliques, couplés, devraient conduire même en cas d'équivalence magnétique des protons géminés, à deux triplets.

Ces modifications en fonction de la température s'interprètent effectivement grâce à la structure d en admettant l'existence de rotamères.



Parties des spectres à 250 MHz correspondant aux protons Ha, Hb, H₂, H₅
du composé 35 :

Evolution en fonction de la température.

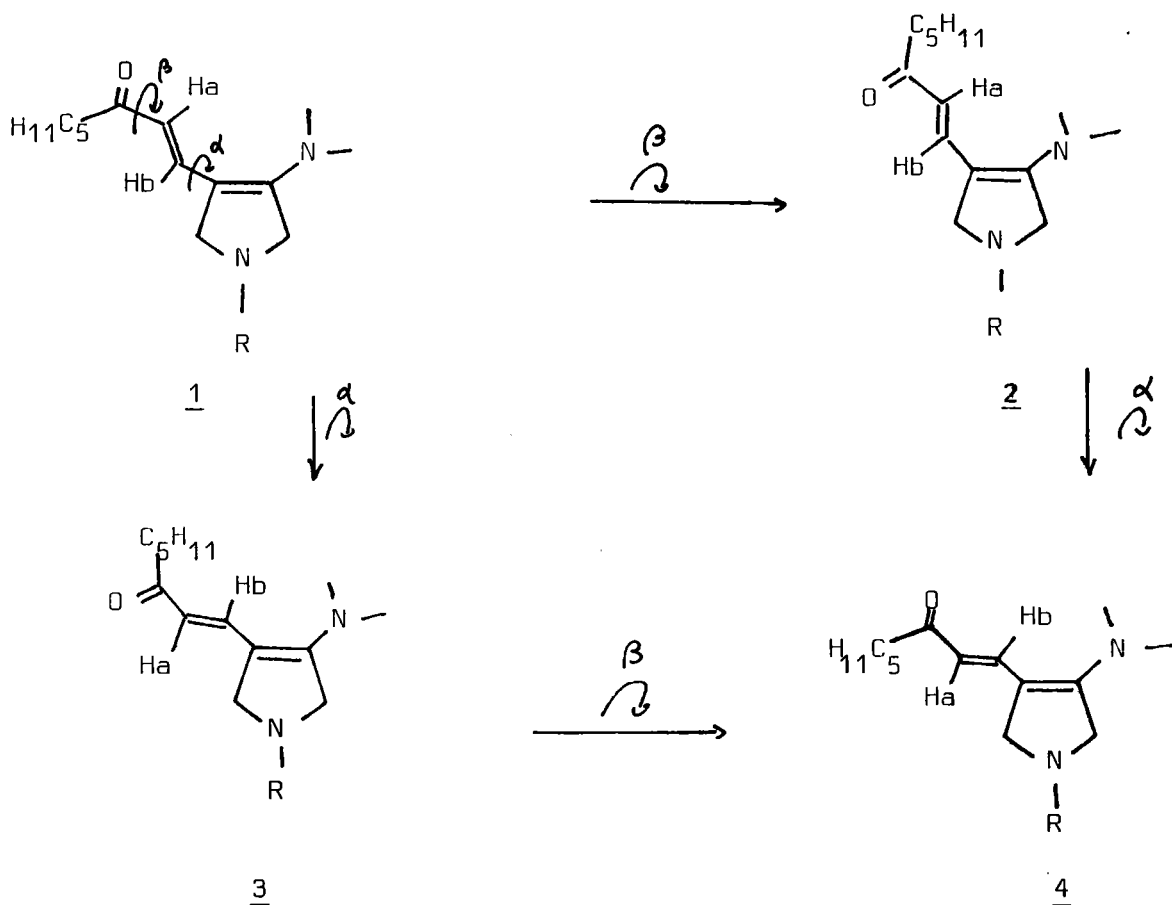


Parties des spectres à 250 MHz correspondant aux protons Ha, Hb, H₂, H₅ du composé 35 :

Evolution en fonction du solvant.

a - Effet de rotation de la chaîne greffée en -4 :

Cette chaîne présente deux possibilités de rotation α et β ; les barrières énergétiques correspondantes ne sont pas nécessairement les mêmes et dépendent à la fois du milieu (solvant) et de la température. On peut donc, dans les conditions adéquates, envisager la différenciation de quatre rotamères. (Schéma 48).



R = COOEt

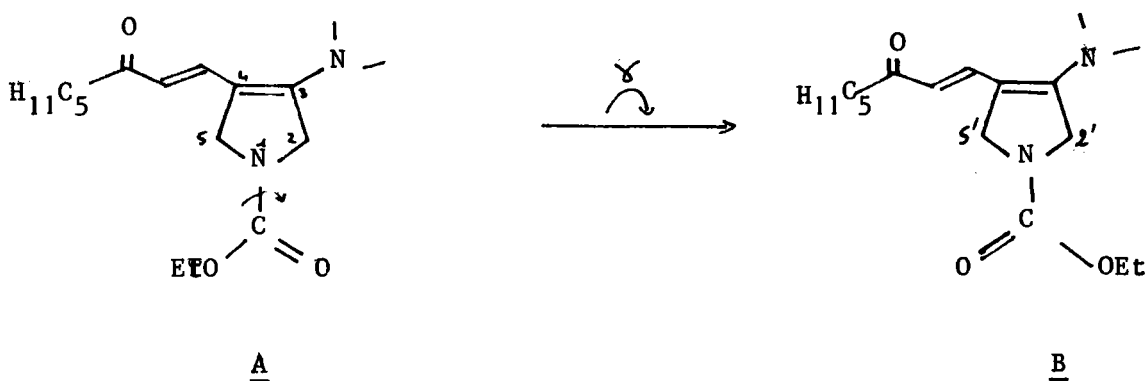
Schéma 48

En principe, il faut donc déterminer deux températures de coalescence θ_α et θ_β . Les schémas obtenus pour les protons Ha et Hb semblent aller dans ce sens :

- Ha est essentiellement sous l'influence déblindante du C = O; $J_{ab} = 14,5$ Hz, configuration trans ; il se manifeste sous forme du doublet le plus déblindé. Celui-ci commence d'ailleurs à se dédoubler dans CDCl_3 à -20°C , correspondant sans doute à l'effet du reste de la molécule dans les conformères 2 et 4 ou 1 et 3.
- Hb, peu sensible à l'effet de C = O, sera essentiellement sous la dépendance du reste de la molécule. La différence de déplacement chimique de Hb entre les conformères 1 (ou 2) et 3 (ou 4) atteint précisément la valeur du couplage entre Ha et Hb (14,5 Hz). Il en résulte une superposition de deux doublets sous forme d'un triplet. Apparemment, seul l'effet de rotation α semble donc manifeste. Ceci peut signifier, soit que la rotation β est très rapide, soit qu'un seul rotamère s-trans 1 et 3 est effectivement présent.

b - Echange sur les CH_2 cycliques en 2,5 :

L'évolution symétrique en fonction de la température des signaux dus aux protons cycliques en 2 et 5 ne peut s'expliquer que par une rotation γ autour de la liaison N - C (Schéma 49). (L'influence de la chaîne latérale introduirait une dissymétrie entre les signaux dus aux protons 5 et 2).



La coalescence à 55° des signaux attribués à H₂ et H₅ en deux singulets montre que l'on n'a pas affaire à un effet de couplage entre protons geminés, mais bien à un équilibre conformationnel.

Ceci implique la planéité de tout le système N-carbéthoxy-pyrrolidinique en raison de l'effet de conjugaison N - CO, et donc la "congélation" à température suffisamment basse, des deux conformères privilégiés A et B.

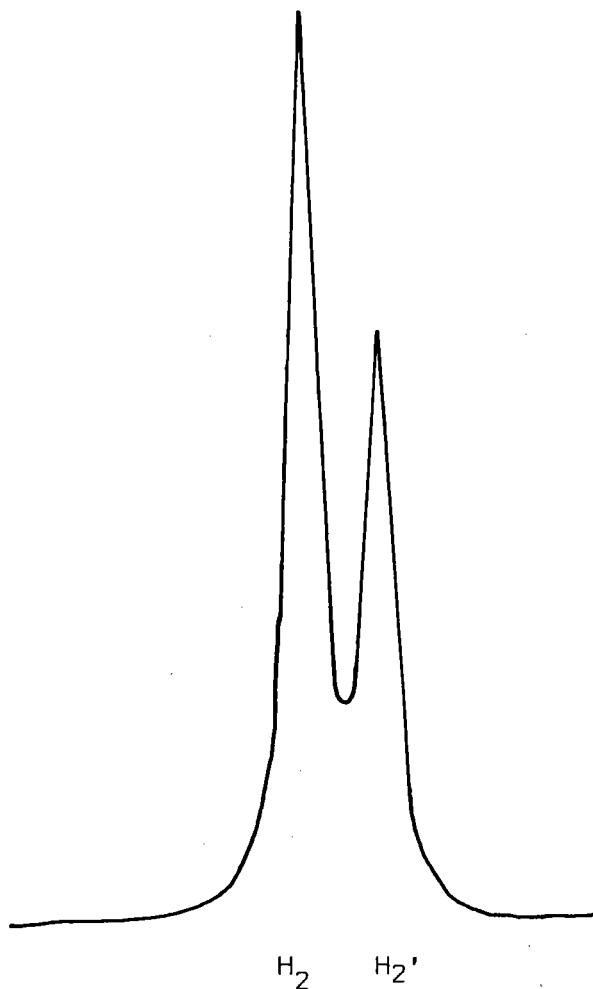
Se pose alors un double problème :

- Des deux groupes de proton 2 et 5, lequel est le plus déblindé ?

- des deux conformations A et B, laquelle est la plus stabilisée, et pourquoi ?

Concernant ce dernier point, on observe, en effet, que la concentration des deux formes est inégale (61% et 39%). Or, il est difficile d'invoquer une incidence structurale pour justifier la plus grande stabilité de l'une ou l'autre. Nous prenons alors le risque de l'attribuer à une différence de solvation, effet lié de façon complexe au moment dipolaire des deux formes A et B. L'évaluation théorique de cette grandeur n'a pas été entreprise.

Concernant maintenant le premier point : dans le conformère A les CH_2-2 sont supposés être les plus à gauche (plus déblindés) car ils se trouvent en β de l'azote du second cycle. Par suite, lorsque la liaison amide $\text{N} - \text{C}$ tourne (conformère B), le $\text{C} = \text{O}$ se trouve donc cette fois vers les CH_2-5' . Ce $\text{C} = \text{O}$ n'étant plus dirigé vers les CH_2-2 , l'isomère $2'$ va donc être moins déblindé que 2 et sera situé plus à droite. C'est bien ce que l'on observe sur le spectre R.M.N. Par contre, $5'$ sera plus déblindé que 5 et sera donc situé à gauche; ceci conforte notre attribution des signaux. Le pourcentage des conformères est estimé par comparaison des signaux.



Echelle 1 cm = 10 Hz

Pourcentage des deux isomères : 61% et 39% à 25°C.

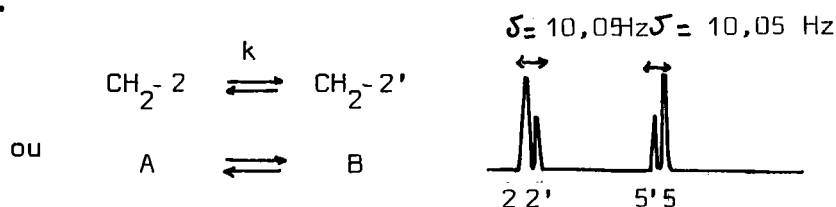
Lorsque la température croît, la rotation s'effectue et l'on assiste alors à l'échange symétrique de A et B, c'est-à-dire à $\text{CH}_2\ 2 \rightleftharpoons \text{CH}_2\ 2'$ et $\text{CH}_2\ 5 \rightleftharpoons \text{CH}_2\ 5'$.

Lorsque cet échange est très rapide, les protons- CH_2 - ne voient en moyenne que le même environnement chimique et l'on n'obtient qu'une seule raie pour chacun.

c - Calcul de l'énergie de coalescence :

i - cycle

Par raison de symétrie, on ne considère qu'un seul échange.



Soit k la constante de vitesse cinétique de la réaction. La valeur de k va s'obtenir par comparaison des spectres expérimentaux et théoriques; ces derniers sont obtenus, dans le cas de l'échange entre deux sites A et B, comme c'est le cas ici, à partir d'un programme E C H G N N établi à partir des équations de BLOCH (81) (82) pour un échange entre deux sites nucléaires et généralisés aux cas de n sites par la méthode matricielle due à ANDERSON (83), KUBO (84) et SACK (85).

Les courbes théoriques nécessitent la connaissance des constantes de couplage entre les deux sites A et B, de leur déplacement chimique, des populations respectives et de la demi-largeur de raie à mi-hauteur du spectre arrêté (-20°C), et évidemment pour un ensemble de valeurs de k judicieusement choisies.

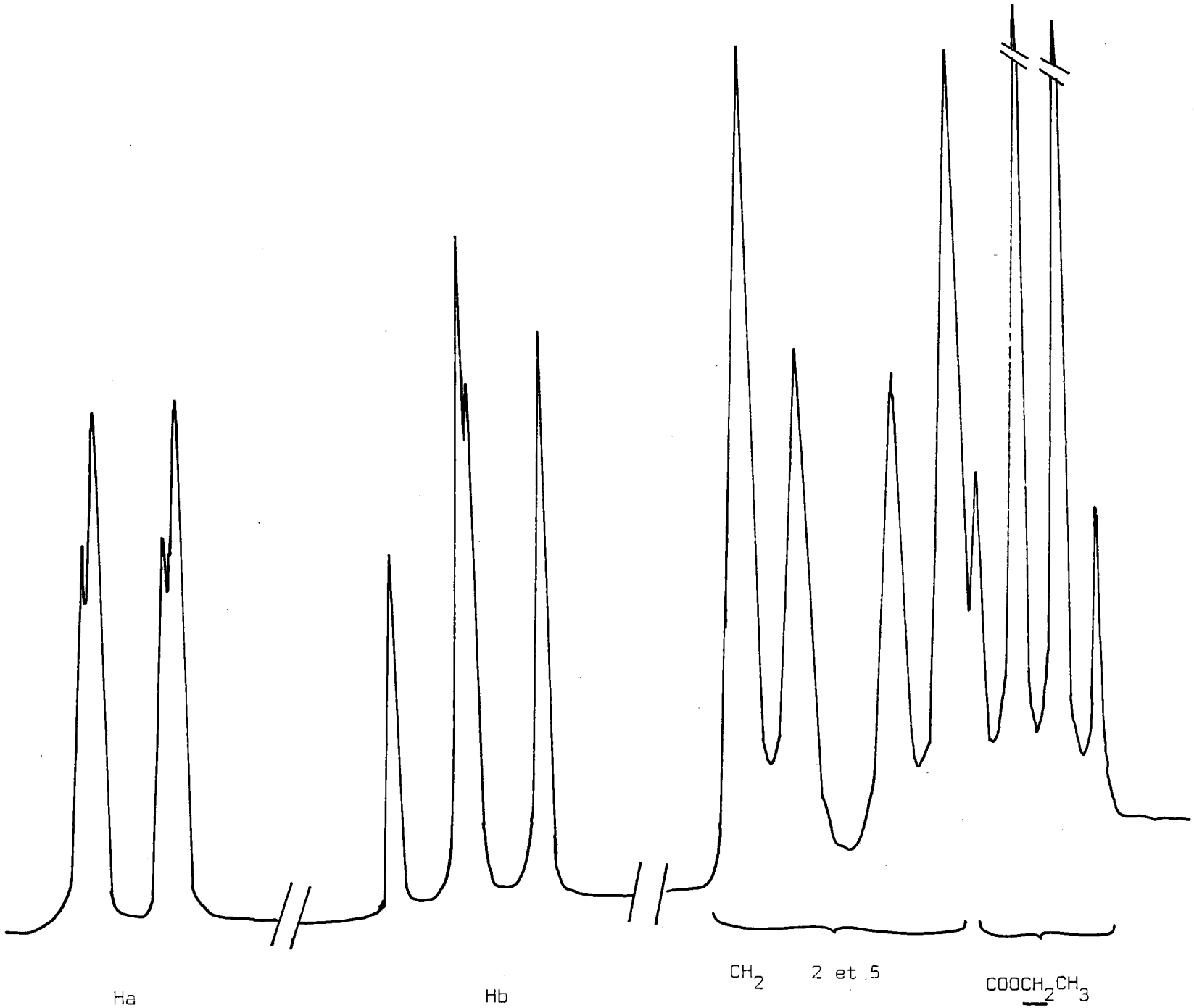


Schéma-48

Agrandissement des parties du spectre correspondant à Ha, Hb, CH₂ et CH₅

à -20°C.

Solvant : CDCl₃

Echelle 1 cm = 10Hz

Cette constante de vitesse doit vérifier la loi d'Arrhénius

$$k = A \exp \left(- \frac{\Delta E^*}{RT} \right)$$

$$\text{ou } \log k = - \frac{\Delta E^*}{RT} + \text{cte}$$

où ΔE^* est l'énergie d'activation de la réaction d'échange.

La pente de la droite

$$\log kT = F \left(\frac{1}{T} \right) \text{ nous permet d'atteindre } \Delta E^*.$$

L'enthalpie d'activation ΔH^* nous est donnée par :

$$\Delta H^* = \Delta E^* - RT$$

On peut tirer ΔS^* , l'entropie d'activation, par identification avec la formule d'Eyring

$$k = \frac{k_B}{h} T \exp \left(- \frac{\Delta H^*}{RT} \right) \exp \left(\frac{\Delta S^*}{R} \right)$$

k_B = constante de Boltzmann

h = constante de Planck

$$\text{Alors } \Delta S^* = R \left[\log A - \log \frac{k_B T}{h} - 1 \right].$$

On constate une très bonne linéarité de $\log k$ en fonction de $1/T$ (voir Schémas 50, 51) avec $\Delta H^* = 22821$ cal, valeur généralement obtenue pour la rotation des amides, et $\Delta S^* = 17,1$ ue.



Echange sur le cycle

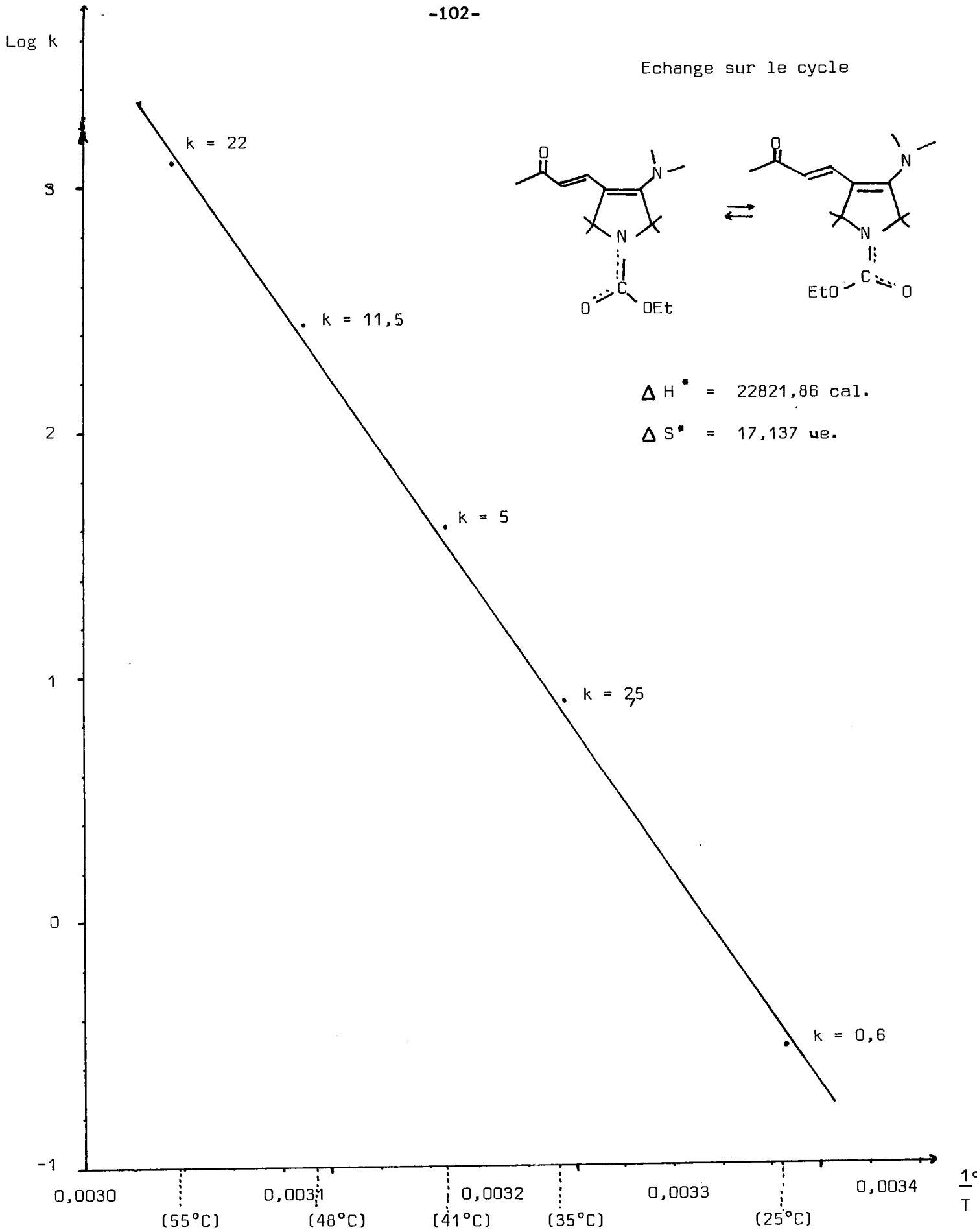
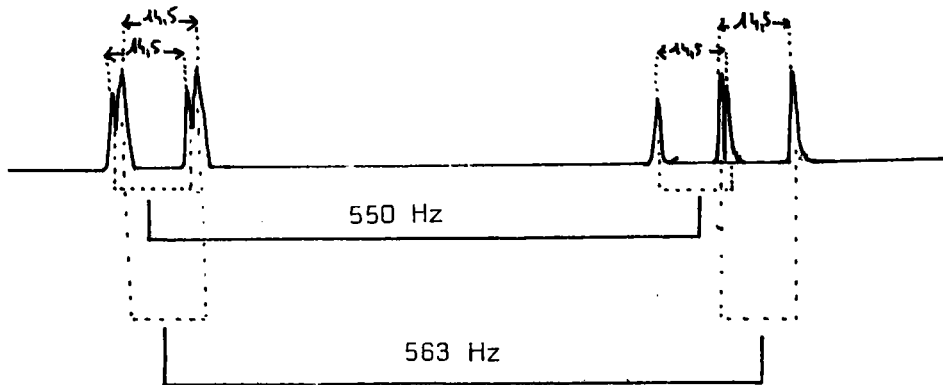
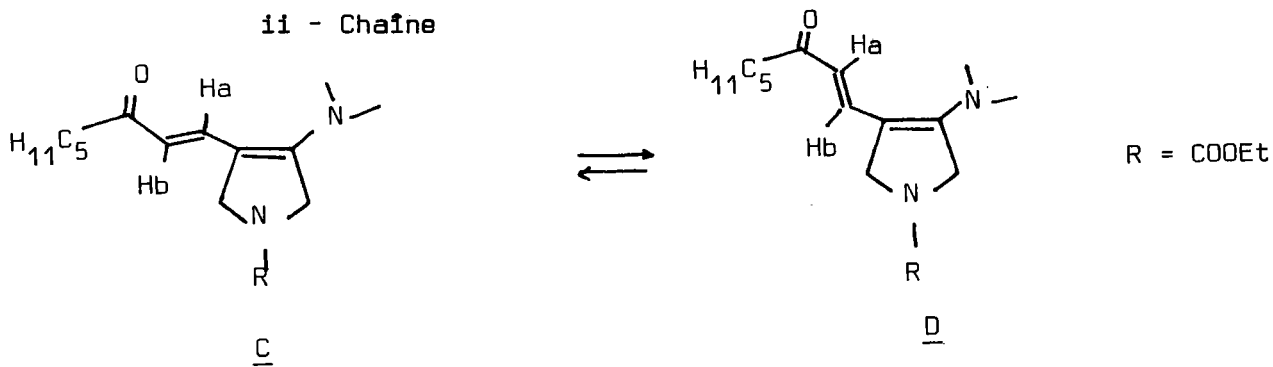


Schéma 50

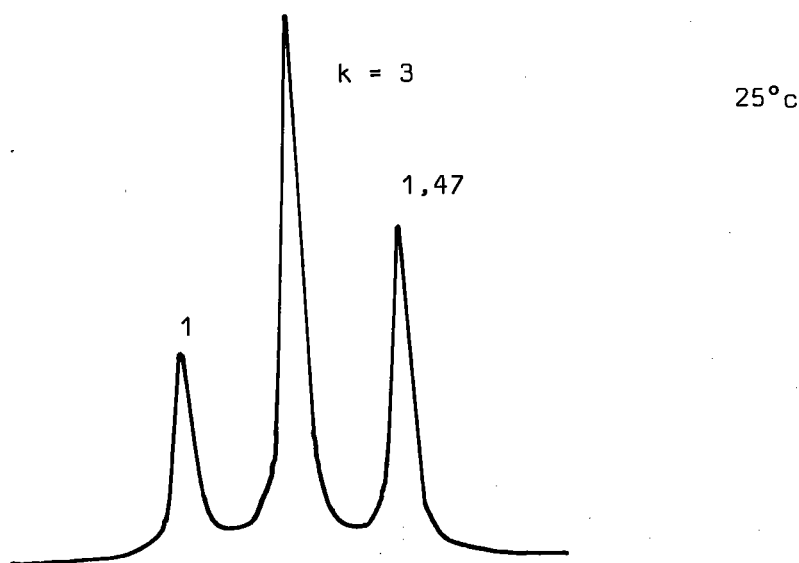
ii - Chaîne



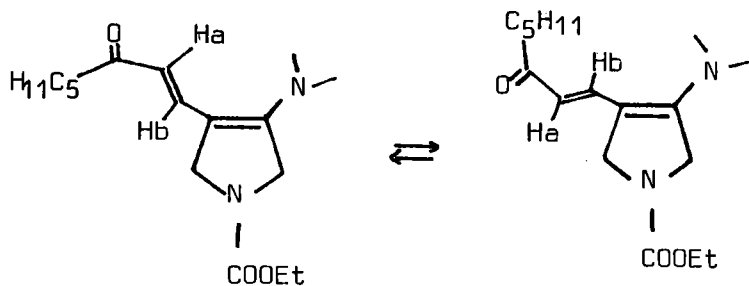
La grande valeur de la constante de couplage entre Ha et Hb (14,5 Hz) montre que ceux-ci sont trans l'un par rapport à l'autre.

($J_{trans} \approx 19-3,3 E$ pour l'éthylène
 $J_{cis} \approx 11,7-4-7 E$ où E est l'électronégativité des substituants R et R₂.)

En raison du couplage entre Ha et Hb, on obtient un spectre AB pour Ha et Hb dans l'isomère C et un spectre A'B' pour l'isomère D d'où la population relative des deux isomères $P_{\underline{C}} = 1$ $P_{\underline{D}} = 1,47$



Echange sur la chaîne



$\Delta H^\ddagger = 14711,87 \text{ cal.}$

$\Delta S^\ddagger = -7,11 \text{ ue}$

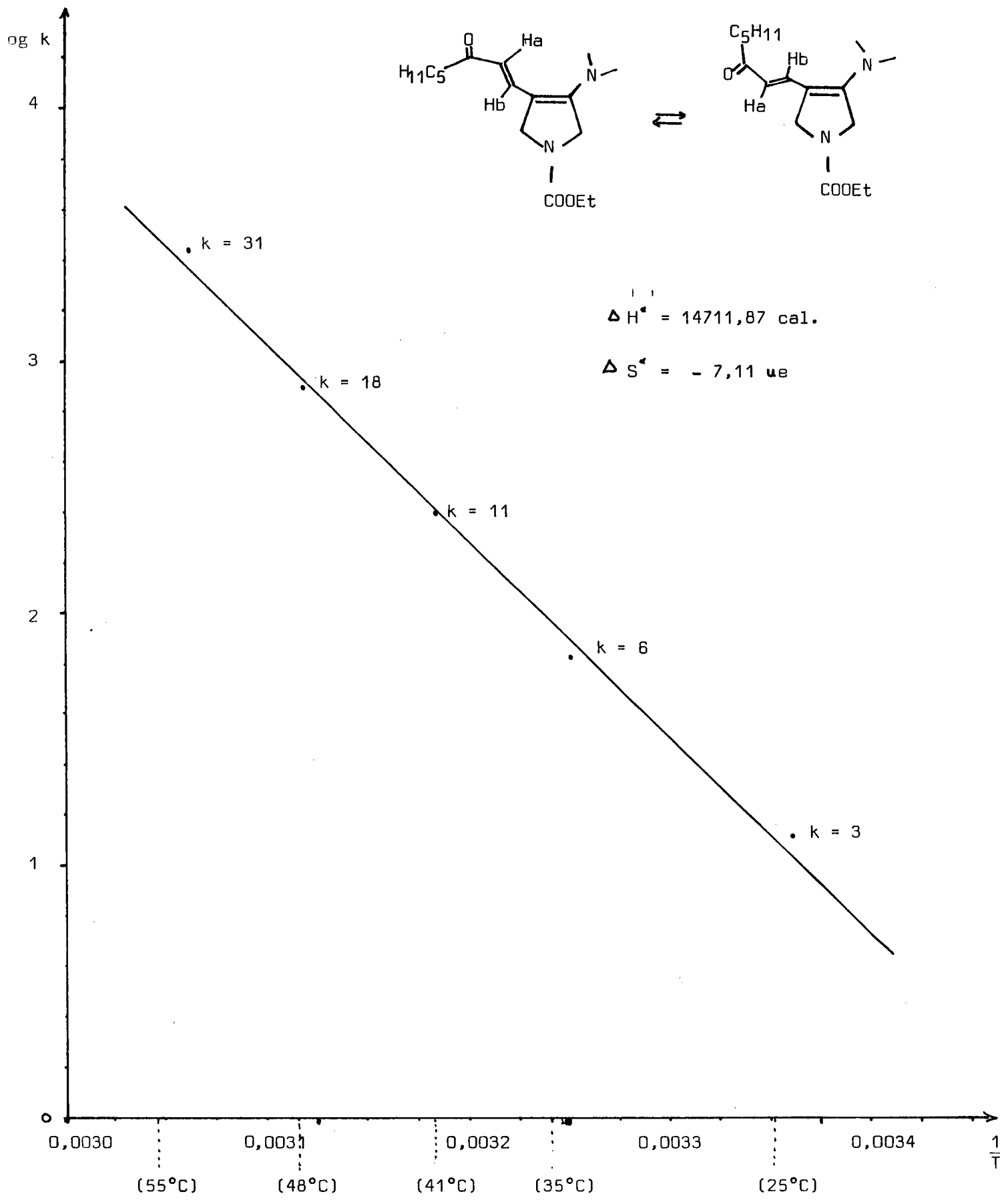
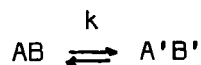


Schéma 51

Lorsque l'échange devient très rapide, on obtient alors un seul spectre A"B" - moyenne pondérée de AB et A'B'.



La valeur de k se détermine comme précédemment en utilisant un programme E C H I G 4 B écrit pour un échange entre un spectre A B C D et A' B' C' D' et s'appliquant naturellement au cas $AB \rightleftharpoons A'B'$.

$$\begin{aligned} \text{Et l'on obtient } \Delta H^\ddagger &= 14711,87 \text{ cal} \\ \Delta S^\ddagger &= -7,1 \text{ ue} \end{aligned}$$

3-3- Conclusions :

Si la réactivité de l'énamine 30, contrairement à nos espoirs, ne permet pas d'accéder aux analogues structuraux de prostaglandines, les produits obtenus peuvent conduire à des pyrrolidinones substituées en 1 - 4 qui pourraient présenter certaines propriétés pharmacologiques intéressantes (durée d'action plus longue ?). (86).

Les difficultés d'hydrolyse de l'énamine 35 et de décarboxylation du composé 36 font que cette approche est provisoirement dans une impasse, du moins tant que ces derniers problèmes ne sont pas résolus.

Signalons là encore l'intérêt de la spectroscopie de R.M.N. haute résolution qui nous a permis de lever l'ambiguïté quant à la structure de certains composés.

3-4- Partie expérimentale :

Cette partie du travail a été réalisée dans les laboratoires du Centre de Recherches du groupe LABAZ à Grenoble (C.R.E.P.).

Les spectres de R.M.N. à 60 MHz ont été effectués sur un appareil Hitachi Perkin Elmer R24A ; les spectres de R.M.N. à 250 MHz sur CAMECA de l'Université de Nancy I ; et les spectres I.R. sur l'appareil Perkin Elmer 457.

Les chromatographies sur couches minces ont été effectuées sur gel de silice Merck F 254 (0,25 mm) et sur gel d'alumine Merck F 254 type E (0,2 mm).

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur appareil DURAMAT avec les colonnes prêtes à l'emploi Merck.

Toutes les réactions et distillations ont été effectuées sous atmosphère d'argon.

i - Ethoxycarbonyl-1 pyrrolidinyl-3 pyrroline-3 : 30

A une solution de cétone 29 (74) (17,7g ; 0,113 mole) dans le benzène anhydre, on ajoute 10g (0,141 mole) de pyrrolidine fraîchement distillée, et 100 mg d'acide paratoluène sulfonique. Ce mélange est soumis à distillation azéotropique dans un appareil Dean-Starck pendant 12h.

La distillation donne 9,7g de 30 ($\theta_{eb} = 138^{\circ}\text{C} / 0,5 \text{ mm} ; 126^{\circ}\text{C} / 0,04$ sur l'appareil Nester Faust à bande tournante). L'énamine 30 est conservée sous atmosphère inerte au congélateur.

ii - Octène-1 one-3 et octyne-1 one-3 :

Ces deux composés sont obtenus par oxydation des alcools correspondants (Aldrich) par le réactif de Jones (87) : une solution de CrO_3 (10,7g) dans l'eau (30 cm^3) additionnée d'acide sulfurique concentré (8,7 cm^3) est ajoutée sous bonne agitation durant 2h à une solution d'octen-1 ol-3 (ou octyne-1 ol-3) (15g) dans l'acétone (30 cm^3) à 5-10°C. Après une agitation supplémentaire de 30 mn, le mélange est dilué avec 250 cm^3 d'eau et le produit est extrait à l'éther, séché et distillé.

Octynone Eb_{15mn} = 65°C IR = 75 %

Octénone Eb_{15mn} = 70°C IR = 81 %

L'octénone est utilisée rapidement ou est additionnée de 0,2 % en poids de p.méthoxyhydroquinone pour empêcher la polymérisation.

iii - Ethoxycarbonyl-1 (oxo-4 octén-2 yl)-3 pyrrolidinyl-4 pyrroline-3 : 35

L'octyn-1 one-3 (1,24g 0,01 mole) dans 20 ml d'éther anhydre est ajoutée goutte à goutte, à une solution étherée d'énamine 30 (2,1g 0,01 mole), (réaction très exothermique). L'agitation est maintenue pendant 2h. Par refroidissement vers -5°C l'énamine-cétone 35 précipite sous forme de poudre cristalline jaune (1,9g ; IR = 57,5 % ; $\theta_f = 118,10^\circ\text{C}$ en tube capillaire).

I.R. (CCl_4) : 2840 cm^{-1} , 1710 cm^{-1} , 1670 cm^{-1} , 1600 cm^{-1}

R.M.N. voir analyse 3-2-3.

iv - Ethoxycarbonyl-1 (oxo-3 octenyl)-3 oxo-4 pyrrolidine : 36

L'octène-4-one-3 (1,26g ; 0,01 mole) est ajoutée goutte à goutte à une solution benzénique d'énamine 30 (2,1g 0,01 mole). On chauffe 4h sous reflux. L'énamine cétone n'ayant pu être isolée, on procède immédiatement à son hydrolyse par traitement du brut réactionnel (après évaporation du benzène) avec 10 cm³ de tampon acétique éthanolique à température ambiante. Après neutralisation au NaHCO₃ et extraction, on effectue un premier passage sur colonne de silice Merck afin d'éliminer les polymères. On réalise une séparation plus fine par passage sur colonne prête à l'emploi Merck, au moyen de l'appareil Intersmat éluants Ψ /Acet. d'Et. 95/5 → 70/30. On isole 36 sous forme d'huile jaune pâle.

R = 41% Rf = 0,56 (acétate d'éthyle, plaque de silice Merck révélateur U.V. et iode)

$n_{20} = 1,486$

I.R. (CCl₄) 1750cm⁻¹ (C=O cycle) 1710 cm⁻¹ (COOEt)
1670 cm⁻¹ (C=O chaîne)

v - Ethoxycarbonyl-1 (oxo-3 butyl)-3 oxo-4 pyrrolidine :37
et Ethoxycarbonyl-1 di(oxo-3 butyl)-2,4 oxo-3 pyrrolidine 38

0,7 g (0,01 mole) de méthyl-vinyl-cétone fraîchement distillée est ajoutée goutte à goutte; à température ambiante, à une solution étherée d'énamine 30 (2,1 g, 0,01 mole) à l'abri de la lumière. L'agitation est maintenue pendant 6h. Après évaporation de l'éther, l'hydrolyse est effectuée directement par reflux (1h) dans le tampon acétique. Après neutralisation et extraction au chlorure de méthylène, on obtient une huile jaune purifiée sur colonne de silice (benzène, acétate d'éthyle).

Rf : 0,5 (Acétate d'éthyle/Silice Merck) $n_D^{20} = 1,501$ $R = 47\%$

I.R. : (CCl₄) 1750cm⁻¹ (C=O cycle) , 1710 cm⁻¹ (C=O chaîne et COO)

R.M.N.* (CDCl₃) $\delta = 1,3$ ppm (t) CH₃ - CH₂ ; 2,2 ppm (s) CH₃ CO- ;
2,7 ppm (m)-CH₂ ; 4,2 ppm (t)-CH₂ - CH₃

Lorsque la réaction précédente est effectuée avec un large excès de méthyl-vinyl-cétone, on obtient, après hydrolyse, un solide blanc $\theta_f = 104^\circ\text{C}$ $R = 40\%$

I.R. (KBr) 1750 cm⁻¹ (C=O cycle) 1710 cm⁻¹ + épaulement=C=O chaîne + COOEt

R.M.N. (CDCl₃) : $\delta = 1,3$ ppm (t) CH₃-CH₂ ; 1,35 ppm (m)-CH₂ chaîne ;
2,15 ppm (s) CH₃CO- ; 2,4 ppm (t) N-CH₂ ;
4,2 ppm (t) N-CH et CH₂ - CH₃.

vi - Action de l'éthane dithiol sur 35 :

On ajoute à une solution du composé 35 (1 g, $3 \cdot 10^{-3}$ mole dans l'éthane dithiol (1 g, $1 \cdot 10^{-2}$ mole), une solution de BF₃ dans l'éther. La réaction, exothermique, est très rapide. On filtre au bout de quelques heures à 0°C, 0,82 g d'un solide jaune $\theta_f = 128,6^\circ\text{C}$ en tube capillaire.

Les données analytiques n'ont pas permis de caractériser une structure bien définie (analyse élémentaire non reproductible, insolubilité dans les solvants usuels, absorption infra-rouge trop faible pour fournir un spectre exploitable).

vii - Ethoxycarbonyl-1 (éthylène dioxy-3,3 octyl) 39
oxo-4 pyrrolidine: 39

1,5 g ($5,3 \cdot 10^{-3}$ mole) de dicétone 36, 1 g ($16 \cdot 10^{-3}$ mole) d'éthylène glycol et 200 mg d'acide p.toluène sulfonique sont mis à bouillir dans 100 cm^3 de benzène anhydre avec distillation azéotropique de l'eau formée dans un appareil Dean-Starck. Après 16h de reflux, la quantité d'eau recueillie n'évolue plus. On chasse le benzène sous vide, on reprend à l'éther, et on lave avec une solution de bicarbonate de sodium. Après séchage et évaporation du solvant, on recueille 1,3 g ($R = 74,5 \%$) d'une huile jaunâtre. I.R. 1760 cm^{-1} ; 1705 cm^{-1} .

viii - Ethoxycarbonyl-1 (diméthoxy-3,3 octanyl) 40
diméthoxy-4,4 pyrrolidine : 40

On agite 1,5 g ($5,3 \cdot 10^{-3}$ mole) de dicétone 36 dans 15 cm^3 de méthanol en présence de 1,64 g ($15,5 \cdot 10^{-3}$ mole) de triméthyl orthoformiate et 0,2 ml d'acide sulfurique concentré. L'agitation est maintenue 12h à température ambiante. L'éthanol est ensuite évaporé sous vide ; on reprend à l'éther et on lave avec une solution de bicarbonate de sodium. L'huile jaune foncé est chromatographiée sur colonne de silice avec le mélange benzène acétate d'éthyle 80/20. On obtient 1,82 g ($R = 91,5\%$) de composé 40
 $n_{20} = 1,4800$; $R_f = 0,69$ (φ , acétate d'éth. 60/40 SiO_2 Merck)
I.R. : 1710 cm^{-1} COOEt ; R.M.N. (CDCl_3) $\delta = 3,15 \text{ ppm}$ (s) OCH_3 .

ix - Décarbéthoxylation :

Les essais ont été effectués dans différents solvants (eau, éthanol, diglyme, éthylène glycol) à reflux de 12 à 30 heures. La baryte était en excès de 10 équivalents. La soude était en solution 3 N.

Aucune tentative n'a conduit au composé attendu.

CONCLUSION

Par raisonnement analogique, nous avons espéré généraliser la réaction d'annélation de J. WEBER sur les hétérocycles de type amino-3 benzo [b] furanne 2(0) en synthons hétérocycliques 5(X,n) à squelette stéroïdique. Il s'avère que seule la série oxygénée (à la rigueur la série sélénée), se prête effectivement à ce traitement. La réactivité très amoindrie des acétylcyclènes, comparée à la méthyl-vinyl-cétone, limite cependant la portée de cette voie d'accès aux structures 5(X,n). Par contre, le processus stéréospécifique de l'annélation, bien que conduisant à la configuration "cis" non stéroïdique, peut être une donnée intéressante pour les problèmes de synthèse.

Un deuxième exemple illustrant les limites de la prévision analogique - donc de la nécessité de la méthode expérimentale - nous est fourni par l'étude de l'addition d'énamines sur les glydènes-cétones cycliques 16(X,R). En dépit des nombreuses réactions de ce type déjà décrites dans la littérature et conduisant, selon la nature des réactifs et des conditions opératoires, aux trois sortes d'adduits mentionnés (Michael, [2 + 2], [2 + 4]), nous observons ici un comportement nouveau : un adduit est bien formé, mais, d'une part sa structure laisse subsister un doute, d'autre part, aucune tentative d'hydrolyse n'a encore permis de le transformer en dérivé pyrannique attendu. Ce comportement est-il lié à un facteur géométrique dû à la taille du cycle ainsi que le suggère le comportement un peu particulier d'autres glydènes-cétones dérivant de la cyclopentanone ?

Ceci pose le problème plus général de l'incidence du facteur géométrique du diène dans les cycloadditions [2 + 4] et peut éventuellement suggérer une étude à la fois théorique et expérimentale sur ce point*.

Le travail avec les méthylidène-cétones hétérocycliques 16(X,H) nous avait réservé une autre difficulté non prévue au départ, celle de leur préparation systématique. Nous avons pu constater et expliquer l'inefficacité de la méthode classique d'aminométhylation de Mannich, et, partant des observations de BOHME (50) sur les propriétés des sels d'immonium, mettre au point une méthode de synthèse simple de préparation des bases de Mannich très instables donnant accès aux méthylidènes hétérocyclanones 16(X,H), elles-mêmes relativement instables.

Enfin, si l'exploration d'une voie d'accès originale à une nouvelle série d'azaprostaglandines n'a pas conduit aux résultats escomptés, elle a permis de préciser la réactivité stéréospécifique d'un synthon important : l'énamine de l'éthoxycarbonyl-1 pyrrolidinone-3. Confrontés à certains problèmes d'analyse conformationnelle, nous avons pu mesurer combien certaines technologies modernes, comme la R.M.N. haute résolution, pouvait être un outil à la fois efficace et redoutable pour le chimiste de synthèse, l'obligeant à remettre en question les structures postulées à partir de méthodes plus courantes.

* De l'avis du Professeur NGUYEN TRONG ANH, il semblerait en effet que cet aspect de la réaction de Diels-Alder n'ait pas encore été examiné. Nous remercions Monsieur le Professeur TRONG ANH pour cette confirmation.

Tous les objectifs que nous nous étions fixés en débutant ce travail n'ont pas été atteints.

Il est sans doute dans la nature même de la recherche expérimentale qu'elle ne puisse être une science purement déductive, autrement dit, que l'exploration de certains phénomènes doit être entreprise sans que le résultat escompté soit garanti. Cependant, l'intérêt témoigné aux parties déjà publiées de ce travail (56, 86, 88) nous laisse espérer qu'il n'aura pas été superflu.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) J. WEBER, P. FALLER.- *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 783, 1975.
- (2) J. WEBER, P. FALLER.- *C. R. Acad. Sci. C*, 281, 389, 1975.
- (3) J. WEBER.- *Thèse IIIe cycle - Université de Metz - 1975.*
- (4) G. DESIMONI, G. TACCONI.- *Chemical Reviews*, 75, 651, 1975.
- (5) I. FLEMING.- *J. Chem. Soc.*, 2165, 1964.
- (6) R.N. SCHUT.- *J. Org. Chem.*, 30, 2845, 1965.
- (7) G. OPITZ.- *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 79, 684, 1965.
- (8) I. FLEMING, M.H. KARGER.- *J. Chem. Soc.*, (C) 226, 1967.
- (9) F. F. COLONNA, RISALITI.- *J. Chem. Soc.*, (C) 2377, 1970.
- (10) J.W. LEWIS, P.L. MEYERS.- *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, 1549, 1972.
- (11) -a : G. DESIMONI, A. GAMBA.- *Gazz. Chim. Ital.*, 101, 899, 1971.
-b : G. DESIMONI, G. TACCONI.- - *ibid* - 98, 1329, 1968.
-c : G. DESIMONI, M.J. COOK.- *Ann. Chim. (Rome)*, 60, 208, 1970.
-d : G. DESIMONI, G. CELLERINO.- *Tetrahedron*, 29, 2621, 1973.
- (12) DE FEU, F.J. QUILLIN, R. ROBINSON.- *J. Chem. Soc.*, 53, 1037.
- (13) G. STORK.- *Pure Appl. Chem.*, 9, 131, 1964.
- (14) E.D. BERGMANN.- *Org. React.*, 10, 179, 1959.

- (15) H.O. HOUSE.- *Modern synthetic reactions*. 2nd ed.- Meula Park (Calif.), W.A. Benjamin inc., 1972.
- (16) R. B. WOODWARD.- *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 4223, 1952.
- (17) G. STORK.- *J. Am. Chem. Soc.*, 89, 5459, 1967.
- (18) M. E. KUEHNE.- *Synthesis*, 510, 1970.
- (19) E.M. AUSTIN.- *Tetrahedron*, 25, 5517, 1969.
- (20) J. WEBER. *Résultats non publiés*.
- (21) R.J. ABRAHAM.- *J. Chem. Soc.*, 806, 1963.
- (22) M. KARPLUS.- *J. Chem. Phys.*, 30, 11, 1959.
- (23) H. H. APPEL, P. M. BOND & K. H. QVERTON.- *Tetrahedron*, 19, 635, 1963.
- (24) A. RASSAT, C.W. JEFFORD, J. M. LEHN & B. WAEGELL.- *Tetr. Lett.*, 233, 1964.
- (25) G. KIRSCH.- *Thèse IIIe cycle - Université de Metz - 1973*.
- (26) L. PERRIN.- *Thèse IIIe cycle - Université de Metz - 1973*.
- (27) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN.- *J. Amer. Chem. Soc.*, 85, 207, 1963.
- (28) D. N. REINHOUDT, W.P. TROMPENAARS.- *Synthesis*, 368, 1978.
- (29) P. F. CASALS.- *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 254, 1963.
- (30) M. VON STRANDTMAN, M.P. COHEN.- *Tetr. Lett.*, 35, 3103, 1965.
- (31) M. VON STRANDTMANN, M.P. COHEN.- *J. Het. Chem.*, 7, 1311, 1970.

- (32) J. W. LEWIS, P. L. MYERS.- *J. Chem. Soc., (C)*, 771, 1970.
- (33) J. W. LEWIS, P. L. MYERS.- - *ibid* - *Perkin Trans I*, 1549, 1972.
- (34) G. TACCONI, A. GAMBA.- *Tetrahedron*, 27, 561, 1971.
- (35) R. B. RAO, G. V. BHIDE.- *Chem. and Ind.*, 1095, 1969.
- (36) L. BIRKOFER, SUNG MAN KIM.- *Chem. Ber.*, 95, 1495, 1962.
- (37) G. TACCONI, G. DESIMONI.- *Gazz. Chim. Ital.*, 98, 1314, 1968.
- (38) G. TACCONI, F. MARINONE.- *Tetrahedron*, 28, 1517, 1972.
- (39) G. BIANCHETTI, D. POCAR, R. STRADI.- *Gazz. Chim. Ital.*, 97, 872, 1967.
- (40) R. JACQUIER, C. PETRUS, F. PETRUS.- *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2845, 1966.
- (41) H. HELLMANN, G. OPITZ.- *Aminoalkylierung.- Weinheim (Germany), Verlag Chemie*, 1960.
- (42) M. MIOCQUE.- *Ann. Pharm. Franc.*, 27, 381, 1963.
- (43) M. TRAMONTINI.- *Synthesis*, 703, 1973.
- (44) SCHÖNENBERGER & coll.- *Pharm. Acta Helv.*, 44, 691, 1969.
- (45) SCHÖNENBERGER, T. BASTUG.- *Arzneimittel-Forschung*, 19, 1082, 1969.
- (46) K. VON THIELE, U. SCHIMASSEK.- - *ibid* - 16, 1064, 1966.
- (47) H. D. HARTHOUGH, S. L. MEISEL.- *Compounds with condensed thiophene rings.- Ed. A. Weissberger ; New York : Wiley*, 1954.

- (48) B. IDDON, R.M. SCROWSTON.- *Adv. in Het. Chem. (New York : Academic press)*, 11, 177, 1970.
- (49) M. MUHLSTADT, A. ZSCHUNKE.- *Chem. Ber.*, 101, 1052, 1968.
- (50) H. BÖHME, H. G. VIEHE.- *Iminium salts in organic chemistry. - New York : Wiley interscience*, 1977.
- (51) H. BÖHME, H. G. VIEHE.- *Adv. in org. chem.*, vol. 9., 1977.
- (52) Y. JASOR, M. GAUDRY.- *Tetrahedron*, 33, 295, 1977.
- (53) A. AHOND, A. CAVE, P. POTIER.- *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2707, 1970.
- (54) G. DE STEVENS, A. MALAMANDARIS.- *J. Org. Chem.*, 26, 1614, 1961.
- (55) J. COLONGE, G. DESCOTES.- *1,4 cycloaddition reactions. J. Hamer. - New York : Academic press*, 1967.
- (56) M. SCHAEFER, J. WEBER, P. FALLER.- *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 5, 241, 1978.
- (57) U. S. VON EULER.- *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.*, 175, 78, 1934.
- (58) M. GOLDBLATT.- *Chem. Ind. (Londres)*, 52, 208, 1933.
- (59) S. BERGSTRÖM, R. RYHAGE, B. SAMUELSSON.- *J. Biol. Chem.*, 238, 3555, 1963.
- (60) M. P. L. CATON.- *Progress in Medical Chemistry*, 8, 317, 1971.
- {61) *Voir entre autres :*
- a - E.J. COREY, W. HUBER.- *J. Am. Chem. Soc.*, 91, 5675, 1969.
 - b - E. J. COREY, Z. ARNOLD.- *Tetra. Lett.*, 307, 1970.
 - c - E. J. COREY, R. NOYORI.- *J. Am. Chem. Soc.*, 92, 2586, 1970.

- (62) *Signalons quelques mises au point récentes :*
- a - J. S. BINDRA, R. BINDRA.- *Prostaglandin synthesis*.- New York, Academic press, 1977.
 - b - K. NAKANISHI, T. GOTO.- *Natural products chemistry*.- New York, Academic press, 2, 33, 1975.
 - c - U. UXEN, J. E. PIKE.- *The total synthesis of natural products*.- New York, Wiley interscience, 1, 81, 1973.
- (63) I. VLATTAS, L. DELLA VECCHIA.- *Tetr. Lett.*, 4455, 1975.
- (64) J. HIMIZU, S. HARIGAYA.- *Ger. Offen.*, 2229225; *Chem. Abstr.* 78, 111102q, 1973.
- (65) G. J. LAURENS, J.M. KOEKEMOER.- *Tetr. Lett.*, 3715 et 3719, 1975.
- (66) I. T. HARRISON, U.R. FLECHTER.- - *ibid* - 2729, 1974.
- (67) I. VLATTAS, L. DELLA VECCHIA.- - *ibid* - 4267 et 4459, 1974.
- (68) I. T. HARRISON, R. TAYLOR.- - *ibid* - 1165, 1975.
- (69) G. BOLLINGER, J.M. MUCHOWSKI.- - *ibid* - 2931, 1975.
- (70) R. M. SCRIBNER.- *Ger. Offen.* 2451160 ; *Chem. Abstr.* 83, 97288z, 1975.
- (71) G. P. ROZING, H. de KONING.- *Heterocycles*, 5, 325, 1976.
- (72) R. M. SCRIBNER.- *Tetr. Lett.*, 43, 3853, 1976.
- (73) T. YAMAZAKI, K. MATOBA, K. ISOMURA.- *J. Het. Chem.*, 11, 503, 1974.
- (74) M. VISCONTINI, H. BÜHLER.- *Helv. Chem. Acta.*, 50, 1289, 1967.
- (75) J. LEVISALLES, E. ROSE.- *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 11-12, 1947, 1976.

- (76) WORMSER (H.C.), H. N. ABRAMSON.- *J. Het. Chem.*, 13, 113, 1976.
- (77) RAPOPORT H. *J. Am. Chem. Soc.*, 84, 630, 1962.
- (78) R. KÜHN, G. OSSWALD.- *Chem. Ber.* 89, 1423, 1956.
- (79) *Brevet Américain Du Pont de Nemours Appl. n° 617054.*
- (80) N. UMINO.- *Tetr. Lett.*, 10, 763, 1976.
- (81) J. J. DELPUECH.- *Thèse d'Etat - Paris - 1965.*
- (82) H. S. GUTOWSKY, A. SAIKA.- *J. Chem. Phys.*, 21, 1888, 1953.
- (83) P. W. ANDERSON.- *J. Phys. Soc. of Japan*, 9, 316, 1954.
- (84) R. KUBO.- *J. Phys. Soc. Japan*, 9, 935, 1954.
- (85) R. A. SACK.- *Mol. Phys.*, 1, 163, 1958.
- (86) *Brevet français LABAZ PV 17424/78 du 12 Juin 1978.*
- (87) K. BOWDEN.- *J. Chem. Soc.*, 39, 1946.
- (88) M. SCHAEFER, J. WEBER, P. FALLER.- *Synthesis, accepté, pour publication le 19.9.78.*

000000