

REACTION D'AZA-DIELS-ALDER DIASTEREOSELECTIVE : UTILISATION DE LA 1-PHENYLETHYL IMINE DE GLYOXYLATE D'ALKYLE POUR LA SYNTHESE DE DERIVES D' α -AMINO ACIDES CYCLIQUES

Hervé Abraham et Lucien Stella *

Laboratoire de Chimie Organique B - Associé au CNRS,
Faculté des Sciences de Saint-Jérôme, Université d'Aix-Marseille III,
Avenue Normandie-Niemen - 13397 Marseille Cédex 13 - France

(Received in Belgium 27 July 1992)

Key Words: diastereoselective synthesis ; aza-Diels-Alder reactions ; α -amino-acids

Résumé: La 1-phényléthylimine des glyoxylates de méthyle et d'éthyle, activée par la combinaison acide trifluoroacétique-trifluorure de bore, se comporte en solution dans le dichlorométhane comme un excellent diénophile, avec une série de diènes conjugués. La régiosélectivité (*méta:para*) et la stéréosélectivité (*endo:exo*) peuvent atteindre des valeurs élevées à basse température. L'induction asymétrique est très élevée (>98%) avec le cyclopentadiène mais demeure faible dans les autres cas.

Abstract: The use of trifluoroacetic acid-boron trifluoride combination is highly effective in dichloromethane for the activation of 1-phenylethylimine of methyl or ethyl glyoxylates as heterodienophiles in Diels-Alder cycloaddition reactions with a series of conjugated dienes. High regio- (*meta:para*) and stereo- (*endo:exo*) selectivities are observed at low temperature. Asymmetric induction is very high (>98%) with cyclopentadiene but remains low in the other cases.

Introduction

La réaction de Diels-Alder compte parmi les réactions les plus exploitées de la synthèse organique en raison de l'excellent contrôle *régio* et *stéréochimique* qu'elle offre pour l'élaboration des cycles à six chaînons polysubstitués¹. En revanche, bien que les réactions d'hétéro-Diels-Alder², et notamment celles utilisant les doubles liaisons carbone-azote (des imines et des sels d'iminiums) comme partenaires diénophiles, soient connues depuis près de quarante ans, on constate que leur potentiel synthétique est peu exploré et que les études mécanistiques les concernant sont pratiquement inexistantes³.

Plus particulièrement, connaissant les intérêts multiples des α -amino-acides⁴ et l'importance de leur chiralité⁵, il nous est apparu judicieux d'utiliser la stratégie d'imino-Diels-Alder⁶ pour réaliser la synthèse asymétrique d' α -amino-acides à six chaînons. Si quelques travaux antérieurs mentionnaient l'utilisation de cette stratégie en série achirale⁷, nous avons montré tout récemment⁸, et pour la première fois, qu'elle pouvait être appliquée avec succès à la synthèse asymétrique, en utilisant comme philodiène un sel d'iminium chiral formé par condensation de la 1-phényléthylamine sur le glyoxylate de méthyle. D'autres auteurs ont suivi cet exemple, soit, avec peu de succès, en introduisant la chiralité dans la fonction ester⁹ soit, avec un succès comparable au nôtre, en conservant le même auxiliaire chiral dans la fonction amine¹⁰⁻¹². L'utilisation de l'ester méthylique de l'alanine comme amine chirale conduit à un rendement plus faible¹¹.

Nous publions ici les détails de notre étude dans son extension à une série de diènes cycliques (cyclopentadiène, cyclohexadiène) et acycliques (butadiène, isoprène, 2,3-diméthylbutadiène, 2-triméthylsilyloxybutadiène) ainsi que l'identification complète des produits formés. Nous comparerons nos résultats avec les résultats voisins obtenus dans des conditions différentes par Bailey¹⁰ et Waldmann¹¹.

Résultats et discussions

Dans le contexte des travaux sur la synthèse asymétrique d' α -amino-acides, le choix de l'imine diénophile est naturellement guidé par deux critères essentiels: i) l'atome d'azote du cycloadduit doit porter un substituant facilement amovible, afin de pouvoir être engagé ultérieurement dans la construction de liaisons peptidiques, ii) la chiralité de l'imine diénophile doit être portée par un atome situé à proximité immédiate du système éthylénique engagé dans la cycloaddition pour obtenir une induction asymétrique maximale au cours de la réaction.

Suivant ces deux critères, la 1-phényléthylamine **1** est un auxiliaire chiral convenable qui, de surcroît, présente l'avantage d'une grande facilité d'accès et de mise en oeuvre. En effet, la 1-phényléthylimine **3** du glyoxylate de méthyle, ou d'éthyle¹³, est préparée simplement par condensation du glyoxylate d'alkyle **2** correspondant avec l'amine chirale **1**, en présence de tamis moléculaire dans le dichlorométhane.

L'imine **3**, de configuration *E*, adopte préférentiellement, à basse température, une conformation dans laquelle les deux liaisons σ C-H en α et α' de l'atome d'azote tendent à former un angle dièdre quasi-nul comme en témoigne la variation de la constante de couplage 4J en fonction de la température¹⁴. Comme nous le verrons plus loin dans la discussion, cette observation conforte le résultat du calcul de mécanique moléculaire indiquant que la conformation représentée sur la figure est énergétiquement privilégiée.

Bien que substituée par le groupement ester électroattracteur, l'imine **3** n'est pas assez réactive pour fonctionner comme partenaire diénophile vis-à-vis des diènes faiblement nucléophiles étudiés ici. Dans l'hypothèse, déjà suggérée¹⁵, d'une réaction contrôlée par l'interaction $\text{HOMO}_{\text{diène}}\text{-LUMO}_{\text{diénophile}}$, il fallait envisager l'utilisation d'espèces plus activées, sous la forme de sels d'iminium, obtenus soit par protonation, soit par complexation au moyen d'acide de Lewis. Il nous est apparu alors préférable, dans notre recherche de conditions expérimentales optimales, de choisir un solvant inerte vis-à-vis des sels d'iminium, essentiellement non nucléophile. Nous avons par là même exclu les milieux aqueux, quelquefois utilisés dans les réactions d'imino-Diels-Alder^{11, 16}; ceux-ci auraient été incompatibles avec l'utilisation de certains acides de Lewis et avec les basses températures permettant généralement d'atteindre de meilleurs rendements et de plus fortes sélectivités.

Activation du diénophile. Avec le cyclopentadiène, Grieco et coll. obtiennent de bons rendements en cycloadduits en formant l'imine, en présence du diène, par condensation dans l'eau de la méthylamine ou de la benzylamine sur l'acide glyoxylique^{7c}. Ayant constaté que ces mêmes conditions ne sont pas efficaces dans le cas d'autres diènes, le cyclohexadiène notamment, nous nous sommes attachés à la mise au point d'une activation du diénophile qui soit généralement utilisable. Nous avons donc choisi pour modèle le cas *a priori* moins favorable du cyclohexadiène.

Dans le dichlorométhane, la catalyse par adsorption sur silice activée¹⁷ ne conduit à aucun cycloadduit, de même que la présence de quantités stœchiométriques de bromure de magnésium formé *in situ* par réaction du magnésium sur le 1,2-dibromoéthane. Le tétrachlorure d'étain et le tétrachlorure de titane ne sont que faiblement efficaces. L'éthérate de trifluorure de bore polymérise le diène plus rapidement qu'il n'active la cycloaddition.

La protonation de l'imine **3** par un équivalent d'acide trifluoroacétique produit formellement le trifluoroacétate d'iminium **4b**^{18a} qui ne subit pas facilement de réaction de cycloaddition. Il est vraisemblable^{18b} qu'en raison du caractère électrophile exalté du cation iminium substitué par le groupement ester **4b** (carbocation captodatif¹⁹) la forme covalente **4a** soit préférée à la forme ionique **4b**, exactement comme dans le cas des chlorures d'amides portant un groupement électroattracteur²⁰.

Pour déplacer l'équilibre en faveur de la forme ionique **4b**, on peut en principe jouer sur deux facteurs: diminuer la nucléophilie du contre-ion ou augmenter la polarité du solvant. Tout d'abord, nous avons examiné la première possibilité.

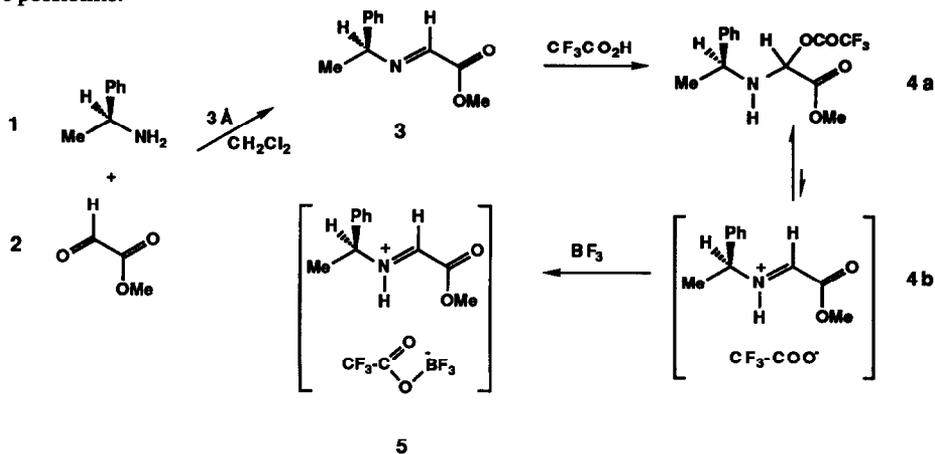


Schéma 1. Formation du diénophile activé

L'addition d'un acide de Lewis capable de complexer l'anion trifluoroacétate¹⁸, tel le trifluorure de bore, conduit à la formation d'une espèce ionique particulièrement réactive où le cation iminium est dissocié du contre-ion complexe, non nucléophile. Ce sel d'iminium *nu* réagit aisément, même à basse température (de 0° à -80°C) avec le cyclohexadiène-1,3 et c'est cette méthode que nous avons appliquée à une série de diènes conjugués.

Protocole optimal. La réaction se caractérise par sa simplicité de mise en oeuvre. On peut réaliser la succession des opérations de formation de l'imine, de son activation et de cycloaddition du sel d'iminium, dans le même ballon et le même solvant: Il suffit de mélanger, en solution dans le dichlorométhane, en présence de tamis moléculaire et dans l'ordre suivant, des quantités équimoléculaires de 1-phényléthylamine, de glyoxylate d'alkyle, d'acide trifluoroacétique, d'éthérate de trifluorure de bore et de diène. Les températures et temps de réaction ainsi que les structures des cycloadduits formés sont précisés dans le tableau.

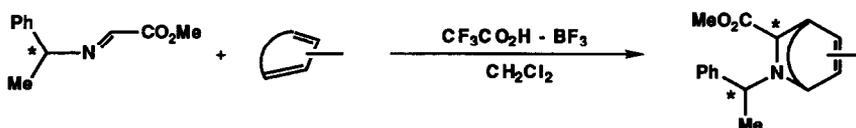
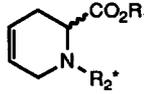
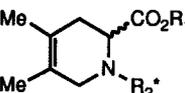
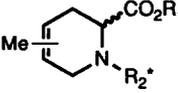
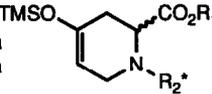
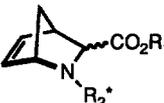
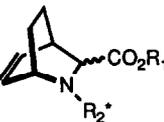


Schéma général de la réaction de cycloaddition

Variation du diénophile. Le glyoxylate d'éthyle s'hydrate et se polymérise plus lentement que son homologue méthylé²¹. Sa viscosité plus faible permet une utilisation plus commode. Les différences observées dans les résultats obtenus à partir de l'un ou de l'autre glyoxylate ne portent pas sur les sélectivités *méta:para* ou *endo:exo* et portent faiblement sur la diastéréosélectivité faciale et sur les rendements. Malgré la simplification spectroscopique (RMN du proton) apportée par la présence du groupement méthyle dans les cycloadduits, l'utilisation du glyoxylate d'éthyle apparaît plus efficace.

Variation du diène. Les résultats, rendements et sélectivités, obtenus avec différents diènes à partir de

Tableau. Conditions et résultats de la réaction d'aza-Diels-Alder entre la 1-phényléthylimine de glyoxylate d'alkyle et divers diènes conjugués

Entrée	Diène (a)	Glyoxylate de (R ₁) (b)	T°C	t(h)	Cycloadduits (c)	Rdt (d)	e.d. (e)	méta:para (endo:exo) (e)
1	butadiène	Me	0	4		64	32	
2			-10	2		52	30	
3			-10	4		60	30	
4			-30	2		35	34	
5			-80	4		0		
6			0	4		64	32	
7	diméthylbutadiène	Me	20	1		74	24	
8			0	2		87	28	
9			-80	2		46	54	
10			0	2		89	30	
11			-80	2		35	60	
12	isoprène	Me	0	2		72	28	79:21
13			-80	2		40	54	97:3
14			0	2		86	36	79:21
15	2-TMSO-butadiène	Me	0	2		95	34	>98:<2
16			-80	2		65	50	>98:<2
17	cyclopentadiène	Me	0	2		95	>98	(13:87)
18			-80	2		94	>98	(2:98)
19			0	2		75	>98	(13:87)
20			-80	2		70	>98	(<2:>98)
21	cyclohexadiène	Me	20	8		95	54	(26:74)
22			0	6		75	58	(29:71)
23			-80	19		50	76	(22:78)
24			20	8		90	56	(26:74)
25			0	6		60	60	(24:76)

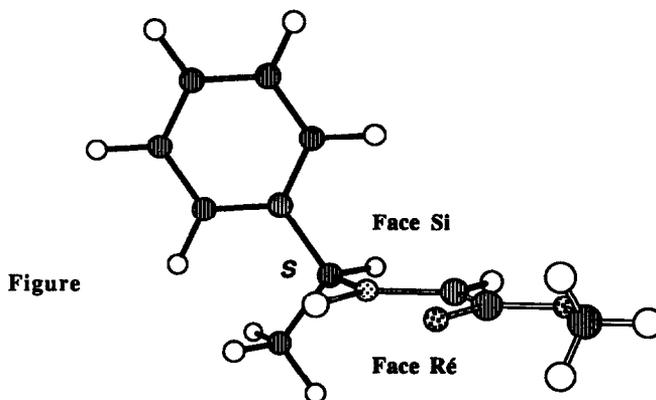
(a) De façon générale on utilise 1,1 éq., sauf dans le cas du butadiène (3,3 éq.). (b) Le glyoxylate d'alkyle (1 éq.) réagit avec l'amine chirale (1 éq.), en présence de tamis moléculaire, dans CH₂Cl₂ pour donner 1 éq. d'imine. L'acide trifluoroacétique (1 éq.) puis le complexe BF₃-OEt₂ (1 éq.) sont ensuite additionnés pour former le sel d'iminium complexé. (c) R₂⁺ = 1-phényléthyle. (d) Rendement en mélange d'isomères isolés. (e) Déterminé par cpv à 1% près; pour les attributions structurales, voir la partie expérimentale (méta=méthyle en position 4, para=méthyle en position 3, voir ref.33).

glyoxylate de méthyle ou d'éthyle, à diverses températures, sont rassemblés dans le tableau. Dans le cas du butadiène, on constate que la température fait varier fortement le rendement de la réaction (de 0 à 64%), mais faiblement la diastéréosélectivité. La non réactivité du butadiène à basse température est un fait connu qui s'explique par la différence d'énergie relativement importante (5 Kcal) qui existe entre la forme *s-cis*, seule réactive, et la forme *s-trans* plus stable. Ce problème disparaît dans le cas du 2,3-diméthylbutadiène avec lequel

les adduits sont obtenus même à -80°C . Toutefois, l'excès diastéréoisomérique reste modeste ainsi qu'avec les autres diènes acycliques. Avec l'isoprène, les deux régioisomères possibles sont observés, avec une prédominance dès 0°C pour celui plaçant le groupement méthyle en position 4 (*meta*). L'isomère minoritaire (*para*) est à peine décelé (3%) à -80°C . Lorsque l'on remplace le groupement méthyle de l'isoprène par le groupement triméthylsilyloxy, on constate que le rendement de la réaction à 0°C s'améliore et que la régiosélectivité devient très élevée en faveur de l'isomère *meta*. L'excès diastéréoisomérique demeure du même ordre qu'avec les autres diènes acycliques. Ce n'est que dans le cas des diènes cycliques que l'excès diastéréoisomérique augmente de façon significative, pour atteindre le maximum dans le cas privilégié du cyclopentadiène. La diastéréosélectivité *endo:exo* qui n'est certainement pas gouvernée par des interactions orbitales secondaires impliquant la fonction carbonyle du groupement ester, ne l'est pas non plus par des effets de type hydrophobe²², comme cela a été proposé, en milieu aqueux, par Waldmann^{11a}. Plus simplement, elle résulte, comme c'est souvent le cas²³, d'interactions stériques entre les ponts méthylène ou éthylène et le substituent chiral, plus volumineux, du sel d'iminium de configuration *E*. Elle n'est que très faiblement influencée par les variations de température dans le cas du cyclohexadiène et devient maximum (>98%) avec le cyclopentadiène et le glyoxylate d'éthyle à -80°C . Nous nous sommes assurés, en effectuant puis bloquant les réactions à diverses températures, que les diastéréosélectivités observées résultent bien de l'orientation cinétique de la cycloaddition et non pas d'une équilibration thermodynamique liée à une éventuelle rétro-cycloaddition.

Les rapports entre les différents *regio* et *stéréoisomères* ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse sur colonne capillaire sur les mélanges bruts des réactions et confirmés par intégration des signaux adéquats en spectroscopie RMN. Les attributions structurales sont fondées sur l'analyse spectroscopique complète rapportée en partie expérimentale et sont en parfait accord avec celles rapportées dans la littérature^{10,11}.

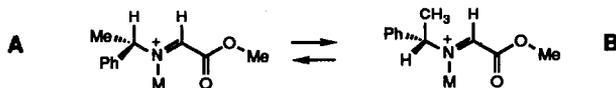
Origine de la différenciation faciale. La construction du modèle moléculaire du cation iminium montre que l'approche est stériquement plus favorable suivant le mode *unlike*²⁴ (face *Ré* pour l'iminium *S*, ou face *Si* pour l'iminium *R*); le dessin ci-dessous, élaboré par ordinateur²⁵, l'illustre clairement.



Un calcul de mécanique moléculaire indiquant la conformation énergétiquement favorisée a été effectué par la méthode *GenMol*²⁶, particulièrement adaptée aux problèmes d'analyse conformationnelle. Les résultats de ce calcul sont en accord avec les conclusions tirées des approches plus simples.

Cette conformation privilégiée apparaît être imposée par des contraintes stériques du type 1,3-(2-*aza*)-allylique²⁷ qui forcent l'atome d'hydrogène du centre chiral à occuper la position *syn*-éclipsée, dans le plan de l'ion iminium. Les groupements méthyle et phényle occupent alors des positions *quasi*-symétriques par rapport à

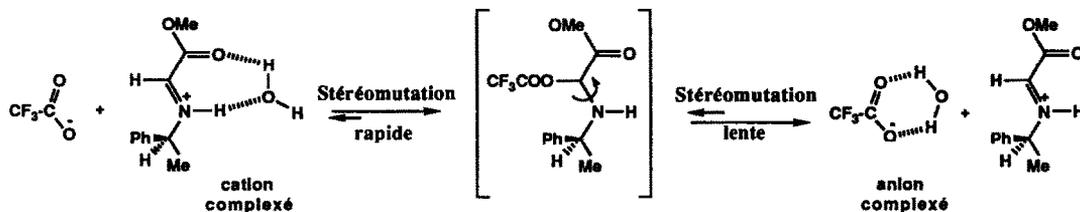
ce plan et seraient à l'origine de la différenciation faciale qui se manifeste lors des cycloadditions. Cette hypothèse est étayée par l'observation dans l'imine d'une constante de couplage $^4J_{\text{HH}} = 0,79 \text{ Hz}$, signalée précédemment, qui diminue avec la température¹⁴. Elle nous semble plus plausible que l'intervention d'un équilibre qui se justifierait mieux par l'existence de contraintes stériques du type 1,2-(2-aza)-allylique²⁸ entre un acide de Lewis M^+ , plus volumineux que le proton, et les substituents du centre chiral²⁷ :



Cette induction asymétrique de type *unlike* a été confirmée par l'étude cristallographique aux rayons X du diastéréoisomère *exo* obtenu préférentiellement avec le cyclopentadiène⁸. Elle est également corroborée par les résultats obtenus parallèlement, dans des conditions expérimentales différentes, à la fois par Bailey (dans le cas de réactions avec le 2-méthyl- et le 2,3-diméthyl-butadiène)¹⁰ et par Waldmann (cas du cyclopentadiène)¹¹.

Waldmann et coll.¹¹ réalisent avec le cyclopentadiène des réactions dans l'eau, à température ambiante: avec le chlorhydrate du L-alaninate de méthyle et le glyoxylate de méthyle, ils obtiennent un mélange d'adduits avec seulement 15% de rendement. Le rapport *exo/endo* est de 7:1 et le rapport diastéréoisomérique entre isomères *exo* est de 83:17. Avec le chlorhydrate de la R-1-phényléthylamine et le glyoxylate d'éthyle le rendement est de 52%, le rapport *exo/endo* de 6:1 et le rapport entre diastéréoisomères *exo* de 90:10. Ces résultats sont donc inférieurs en rendements et sélectivités à ceux que nous obtenons (cf entrée 20).

Les résultats obtenus par Bailey et coll.¹⁰ se rapprochent davantage des nôtres: Les réactions sont réalisées avec une série de diènes, à température ambiante dans le diméthylformamide, en présence d'acide trifluoroacétique et de quantité catalytique d'eau (0,03 eq.). De façon générale, les rendements sont plus faibles et les sélectivités plus fortes. Le rôle de l'eau est encore difficile à expliquer. Nous avons montré que la présence d'eau, qui semble essentielle dans les conditions de Bailey, est au contraire néfaste dans nos conditions. Nous avons toutefois remarqué que l'on peut obtenir d'aussi bons résultats que ceux décrits précédemment en remplaçant l'agent complexant, trifluorure de bore, par un second équivalent d'acide trifluoroacétique, ou en remplaçant le solvant peu polaire, chlorure de méthylène, par le solvant très polaire trifluoroéthanol. Dans ce dernier cas, nous n'agissons pas seulement sur la diminution de nucléophilie du contre-ion, mais également sur l'augmentation de la polarité du solvant pour déplacer l'équilibre de la forme covalente **4a** vers la forme ionique **4b**. L'utilisation de quelques molécules d'eau dispersées dans le diméthylformamide pourrait avoir un effet analogue. Si l'on veut rendre compte non seulement du surprenant échec de la réaction conduite dans le diméthylformamide anhydre, mais aussi de son succès et de la qualité de l'induction obtenue dans le diméthylformamide *humide*, la complexation de l'anion trifluoroacétate par l'eau semble également s'imposer: En effet, si une stéréomutation du sel d'iminium se produit, ce ne peut être par rotation²⁹ en raison de la déstabilisation du cation captodatif intermédiaire³⁰, mais plus vraisemblablement par le jeu de la catalyse nucléophile³² qui implique l'addition du contre-ion, la rotation autour de la liaison σ formée puis l'élimination de l'anion trifluoroacétate. Dans cette éventualité, où l'addition du contre-ion est déterminante, la stéréomutation serait ralentie par la complexation du contre-ion et, au contraire accélérée par la complexation de l'iminium. La première proposition, illustrée dans la partie droite du schéma ci-après, s'accorde mieux avec l'ensemble des résultats obtenus.



En conclusion, la méthode que nous avons mise au point est générale et efficace pour la synthèse d'une famille de dérivés d' α -amino-acides cycliques ou bicycliques. Les inductions asymétriques qui restent modestes dans le cas des diènes acycliques, devraient être améliorées en empêchant les rotations de la copule chirale. Les possibilités d'atteindre cet objectif sont actuellement à l'étude.

Remerciements: Nous remercions le Prof. J.-M. Surzur, les Drs. J. Seyden-Penne et M.P. Bertrand pour d'utiles discussions, ainsi que le Dr. A. Archavlis pour les études de RMN à température variable.

Partie Expérimentale

Indications générales:

Les distillations boule à boule sont effectuées sur appareil Kugelrohr Aldrich. Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) sont effectuées sur gel de silice 60 F 254, d'épaisseur 0,2 mm, déposé sur feuille d'aluminium (Merck, prêt à l'emploi). Les rapports frontaux R_f indiqués sont mesurés sur ce support en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle/toluène, dans les proportions précisées. Les séparations par chromatographie liquide (CPL) sont réalisées sur colonne de silice Merck kieselgel 60 (70-230 mesh ASTM). Les chromatographies en phase gazeuse (CPG) sont effectuées sur un chromatographe Shimadzu GC-14A équipé d'une colonne capillaire J&W (phase DB-1, longueur 30 m, diamètre intérieur 0,32 mm, gaz vecteur N_2 0,6 bar). La colonne est maintenue en isotherme à 160°C pendant 25 min. puis chauffée jusqu'à 250°C à raison de 10°C par min. Les temps de rétention R_t indiqués sont mesurés en minute dans ces conditions, sauf indications contraires. Les intégrations sont réalisées à l'aide d'un enregistreur-intégrateur Shimadzu C-R6A chromatopac. Les spectres de RMN sont enregistrés dans le chloroforme deutérié sur spectromètre Bruker AC 200 (à 200 MHz) pour le proton, et sur Varian XL 200 (à 50 MHz) pour le carbone 13. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au TMS (référence interne) et les constantes de couplage J en hertz. Les lettres s, d, t, q, et m utilisées pour préciser la multiplicité des signaux désignent respectivement un singulet, un doublet, un triplet, un quartet, et un multiplet. Les analyses Infra-Rouge par transformée de Fourier sont effectuées sur un spectrophotomètre IRTF Nicolet 20 SXB, l'échantillon liquide étant disposé entre deux lames de KBr. Les fréquences d'absorption caractéristiques ν_{max} des structures sont exprimées en cm^{-1} . La spectrométrie de masse couplée à la chromatographie en phase gazeuse (CPG-SM) a été réalisée sur un appareil Ribermag R-10-10 C, avec une tension d'accélération de 70 eV. La colonne capillaire utilisée à les caractéristiques suivantes: phase SE 30 (5%) sur silice fondue, longueur 25 m, diamètre intérieur 0,32 m, gaz vecteur He 0,8 bar, les températures de travail les suivantes: injecteur 300°, four 160°, interface 300°, source 150°. Les résumés des spectres de masse indiquent le pic moléculaire et les principaux pics fragments avec leur intensité entre parenthèses. Les analyses élémentaires sont effectuées au service commun de l'Université.

Le cyclopentadiène est préparé par thermolyse de son dimère et distillé avant usage. L'isoprène et l'éthérate de trifluorure de bore sont également distillés avant usage. Tous les autres réactifs et solvants sont des produits commerciaux qui sont utilisés sans précautions particulières.

Procédure générale pour les réactions d'aza-Diels-Alder

La (\pm) 1-phényléthylamine (0,380 μl , 3 mmol) est additionnée à une solution de glyoxylate de méthyle (0,277 g, 3,05 mmol), ou de glyoxylate d'éthyle (0,321 g, 3,05 mmol.), dans 6 ml de dichlorométhane contenant du tamis moléculaire 3Å (600 mg). La réaction, qui est pratiquement instantanée, est maintenue sous agitation et atmosphère d'argon pendant une heure. On peut filtrer le tamis moléculaire, évaporer le solvant, distiller l'imine

et disposer ainsi de ce réactif purifié. L'expérience a toutefois montré que cette succession d'opérations conduit régulièrement à une diminution du rendement global. On préfère donc porter le mélange réactionnel à la température choisie pour la réaction d'imino Diels-Alder et ajouter dans l'ordre, à cinq minutes d'intervalle, les réactifs suivants: l'acide trifluoroacétique (3 mmol., 240 μ l), l'éthérate de trifluorure de bore (3 mmol., 370 μ l) puis le diène (3,3 mmol. soit 370 μ l de 2,3-diméthylbutadiène ou 330 μ l d'isoprène ou 530 μ l de 2-triméthylsilyloxybutadiène ou 370 μ l de cyclopentadiène ou 320 μ l de 1,3-cyclohexadiène). Dans le cas du butadiène un plus large excès est utilisé (10 mmol., 870 μ l). La température et le temps de réaction sont indiqués dans le tableau. A cette même température on stoppe la réaction par addition d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. On sépare les phases, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène, sèche la phase organique puis la concentre par évaporation sous pression réduite. Un échantillon du produit brut est utilisé pour mesurer les pourcentages d'isomères par CPG et RMN. Le produit brut est également analysé par CCM avant d'être soumis à la chromatographie liquide préparative sur colonne.

Cycloadduits obtenus (la numérotation des atomes du cycle didéhydro-pipéridinique obéit à la nomenclature UICPA: 1-azote, 3,4-insaturation, 6-carbone de l' α -amino-acide).

1-(1-phényléthyl)-6-méthoxycarbonyl-3,4-didéhydropipéridine 6a. Rdt=64% à 0°C. Deux diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt /toluène 80:20) = 0,93 et 0,89. CPG: R_t = 7,43(majeur) et 8,08(mineur). e.d.=34 à -30°C. Les rapports diastéréoisomériques sont confirmés en RMN par l'intégration du pic dû au groupement méthyle de l'ester. δ_H : majeur: 7,55-7,19 (5H, m, arom.), 5,68-5,61 (2H, m, H3 et H4), 4,08 (1H, dd, H6, J= 6,6 Hz J'= 2,0 Hz), 3,95 (1H, q, Ph-CH-CH₃, J= 8,2 Hz), 3,70 (3H, s, CO₂Me), 3,23 et 2,98 (2H, dd, spectre AB, H2, J= 16,5 Hz, Δv = 48,8 Hz), 2,64 et 2,39 (2H, dd, spectre AB, H5, J= 16,5 Hz, Δv = 49,6 Hz), 1,34 (3H, d, CH-CH₃, J= 8,2 Hz). Mineur: 5,76-5,67 (2H, m, H3 et H4), 3,61 (3H, s, CO₂Me), 3,44 (3H, m, H2+H6), 2,02 (2H, m, H5), 1,39 (3H, d, CH-CH₃, J= 8,2 Hz). δ_C : majeur (mineur), 128,36 (128,58) *Cméta*, 127,26 (127,33) *Cortho*, 126,88 (127,02) *Cpara*, 126,19 C3 ou C4, 121,81 C4 ou C3, 62,16 (62,07) C6, 54,16 (55,39) Ph-CH-CH₃, 51,16 (50,98) OCH₃, 47,25 (45,73) C2, 29,05 C5, 21,88 (22,03) CH-CH₃. IR: 3031 ν C-H arom., 2972-2855 ν H-C-COOMe, 1736 ν C=O, 1600 1505 1451 ν C=C arom., 1450-1435 δ C-H, 1194 ν C-N, 1160 ν C-O-CH₃, 758 702 δ =C-H arom. C₁₅H₁₉NO₂ (245,32) Calc.: C 73,44; H 7,81; N 5,71; Tr.: C 72,65; H 7,68; N 4,93.

1-(1-phényléthyl)-6-éthoxycarbonyl-3,4-didéhydropipéridine 6b. Rdt=64% à 0°C. Deux diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt /toluène 80:20) = 0,95 et 0,90. CPG: R_t = 9,29(majeur) et 10,32(mineur). e.d.=32 à 0°C. Les rapports diastéréoisomériques sont confirmés en RMN par l'intégration des pics dûs aux protons éthyléniques. δ_H : majeur: 7,36-7,19 (5H, m, arom.), 5,70-5,60 (2H, m, H3 et H4), 4,20-3,90 (1H, m, H6), 4,18 (2H, t, OCH₂, J= 7,1 Hz), 3,97 (1H, q, Ph-CH-CH₃, J= 6,7 Hz), 3,23 et 2,95 (2H, dd, spectre AB, H2, J=17,6 Hz, Δv =56 Hz), 2,65 et 2,52 (2H, m, H5), 1,35 (3H, d, CH-CH₃, J= 6,7 Hz). Mineur: 5,76-5,68 (2H, m, H3 et H4), 4,07 (2H, q, OCH₂, J=7Hz), 3,60 (2H, m, H2), 3,39 (1H, m, H6), 2,50-2,35 (2H, m, H5). δ_C : majeur (mineur), 173,41 C=O, 145,96 *Cipso*, 128,34 (128,53) *Cméta*, 127,23 (127,37) *Cortho*, 126,81 (127,14) *Cpara*, 126,25 C3 ou C4, 121,77 (122,37) C4 ou C3, 62,15 (61,86) C6, 60,02 (59,78) OCH₂, 54,14 (55,38) Me-CH-Ph, 47,32 (45,75) C2, 29,14 C5, 21,20 (22,14) Ph-CH-CH₃, 14,39 O-CH₂-CH₃. IR: 3033 ν C-H arom., 2977-2855 ν C-H, 2730 ν H-C-COOEt, 1731 ν C=O, 1602, 1505, 1451 ν C=C arom., 1491, 1450-1435 δ C-H, 1369, 1272, 1194 ν C-N, 1180 ν C-O-CH₃, 1029, 929, 755, 701 δ =C-H arom, 669, 561. C₁₆H₂₁NO₂ (259,35) Calc.: C 74,10; H 8,16; N 5,40; Tr.: C 74,03; H 8,14; N 5,36.

1-(1-phényléthyl)-6-méthoxycarbonyl-3,4-diméthyl-3,4-didéhydropipéridine 7a. Rdt=87% à 0°C. Deux diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt /toluène 20:80) = 0,76 et 0,70. CPG: R_t = 12,95(majeur) et 12,51(mineur). e.d.=54 à -80°C. Les rapports diastéréoisomériques sont confirmés en RMN par l'intégration du pic dû au méthyle de l'ester. δ_H : majeur: 7,48-7,27 (5H, m, arom.), 4,12 (1H, dd, H6, J= 6,5 Hz, J'= 2,0 Hz), 4,05 (1H, q, PhCHCH₃, J= 6,6 Hz), 3,77 (3H, s, CO₂Me), 3,57 et 3,30 (2H, dd, spectre AB, H2, J=16,6 Hz, Δv = 64,0 Hz), 2,65 et 2,40 (2H, dd, spectre AB, H5, J= 16,6 Hz, Δv = 49,5 Hz), 1,71 (6H, s, 2 =CCH₃), 1,34 (3H, d, CHCH₃, J= 6,6 Hz). Mineur: 3,66 (3H, s, CO₂Me), 3,42 (2H, m, H2), 3,40 (1H, m, H6), 2,26 (2H, m, H5), 1,52 (6H, s, 2 =CCH₃), 1,50 (3H, d, CHCH₃, J= 6,6 Hz). δ_C : Majeur (mineur), 174,08 C=O, 145,96 (145,87) *Cipso*, 128,31 (128,51) *Cméta*, 127,23 (127,39) *Cortho*, 126,78 (126,98) *Cpara*,

126,78 C4, 121,34 C3, 61,78 (61,62) C6, 55,14 (56,11) PhCHCH₃, 52,02 (50,47) C2, 51,10 (50,89) OCH₃, 34,60 (34,82) C5, 21,10 (22,12) CHCH₃, 18,40 et 16,29 2 =CCH₃. IR: 3027 ν CH arom., 2975-2860 ν C-H, 2759 ν H-CCOOMe, 1736 ν C=O, 1601, 1493, 1451 ν C=C arom., 1450-1430 δ C-H, 1193 ν C-N, 1160 ν C-O-CH₃, 758, 702 δ =C-H arom. C₁₇H₂₃NO₂ (273,37) Calc.: C 74,69; H 8,48; N 5,12; Tr.: C 70,23; H 8,56; N 3,73.

1-(1-phényléthyl)-6-éthoxycarbonyl-3,4-diméthyl-3,4-didéhydropipéridine 7b (ref. 10b). Rdt=89% à 0°C. Deux diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt /toluène 20:80) = 0,79 et 0,73. CPG: R_t = 16,79(majeur) et 16,35(mineur). e.d.=60 à -80°C. Les rapports diastéréoisomériques sont déterminés approximativement (en raison du chevauchement des pics) par intégration du quadruplet dû au protons du groupement O-CH₂-. δ_{H} : Majeur 7,49-7,24 (5H, m, arom.), 4,25 (2H, q, OCH₂, J= 7,1 Hz), 4,20-4,12 (1H, m, H6), 4,10 (1H, q, Ph-CH-CH₃, J =6,9 Hz), 3,18 et 2,85 (2H, dd, spectre AB, H2, J= 17,0 Hz, $\Delta\nu$ =66 Hz), 2,66 et 2,40 (2H, dd, spectre AB, H5, J =17,0 Hz, $\Delta\nu$ = 52 Hz), 1,72 (6H, s, 2 =C-CH₃), 1,42 (3H, d, CH-CH₃, J= 6,3 Hz), 1,36 (3H, t, CH₂-CH₃). Mineur : ~4,20-4,15 (2H, m, OCH₂), 1,52 (6H, s, 2 =C-CH₃). δ_{C} : Majeur (mineur), 173,52 (173,05) C=O, 146,07 (144,97) *Cipso*, 128,30 (128,48) *Cméta*, 127,21 (127,41) *Cortho*, 126,74 (127,09) *Cpara*, 124,42 (124,25) C4, 121,36 (122,16) C3, 61,81 (61,52) C6, 59,84 (59,61) OCH₂, 55,09 (56,16) Ph-CH-CH₃, 52,16 (50,57) C2, 34,78 C5, 21,06 (22,18), 18,39 et 16,25 2 =C-CH₃, 14,38 OCH₂CH₃. IR: 3027 ν C-H arom., 2977-2860 ν C-H, 2758 ν H-C-COOEt, 1732 ν C=O, 1601, 1493, 1451 ν C=C arom., 1450-1430 δ C-H, 1371, 1183 ν C-N , 1104, 1038, 914, 757, 752, 702 δ =C-H arom., 551. CPG-SM (colonne WCOT, DB1, 30M, 160°C, He 0,8 bar) : 2 pics, R_f=21,33 et 22,11min , les spectres de masses des deux diastéréoisomères sont identiques: 287 (6,4), 214 (66,3), 182 (22,5), 110 (100), 108 (20), 105 (70), 79 (13), 77 (13), 41 (6), 29 (5). C₁₈H₂₅NO₂ (287,40) Calc.: C 75,22; H 8,77; N 4,87; Tr.: C 75,24; H 8,74; N 4,84.

1-(1-phényléthyl)-6-méthoxycarbonyl-4(ou-3)-méthyl-3,4-didéhydropipéridine 8a. Rdt=72% à 0°C. Deux régioisomères *métalpara*, chacun sous forme de deux diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt /toluène 20:80) = 0,81 et 0,76 (*méta*) 0,65 (*para*). *métalpara*=97:3 et e.d.=54 à -80°C. CPG(OV 17, 160°C): R_t = 9,27 et 10,68(*para*), 12,58 et 13,52(*méta*). Les rapports entre les différents régioisomères et diastéréoisomères sont également confirmés par intégration des signaux du proton éthylénique. Le régioisomère mineur (*para*) est perdu lors de la purification de l'adduit . δ_{H} : *méta* majeur: 7,38-7,20 (5H, m, arom.), 5,26 (1H, s, H3), 4,07 (1H, dd, H6, J= 6,5 Hz, J' = 2,0 Hz), 3,94 (1H, q, Ph-CH-CH₃, J= 7,0 Hz), 3,70 (3H, s, CO₂Me), 3,14 et 2,94 (2H, dd, spectre AB, H2, J= 15,0 Hz, $\Delta\nu$ = 40,0 Hz), 2,56 et 2,30 (2H, dd, spectre AB, H5, J= 20,5 Hz, $\Delta\nu$ 47,7= Hz), 1,67 (3H, s, =C-CH₃), 1,34 (3H, d, CH-CH₃, J= 7,0 Hz). *méta* mineur: 5,45 (1H, s, H3), 3,61 (3H, s, CO₂Me), 3,55-3,46 (1H, m, H6), 3,43 (2H, m, H2), 2,10 (2H, m, H5), 1,38 (3H, d, CHCH₃, J= 7,0 Hz). δ_{C} : *méta* majeur (mineur), 173,88 C=O, 145,90 *Cipso*, 129,43 (130,12) C4, 128,32 (128,52) *Cméta*, 127,21 (127,32) *Cortho*, 126,80 (127,12) *Cpara*, 119,80 C3, 61,84(61,61)C6,54,66(55,82)Ph-CH- CH₃, 51,13 (50,91) OCH₃, 47,13 (45,59) C2, 33,44 (33,52) C5, 22,93 =C-CH₃, 21,23 (22,20) CH-CH₃. IR: 3027 ν C-H arom., 2972-2855 ν C-H, 2755 ν H-C-COOMe, 1737 ν C=O, 1600, 1505, 1451 ν C=C arom., 1450-1430 δ C-H, 1194 ν C-N, 1160 ν C-O-CH₃, 758, 702 δ =C-H arom. CPG-SM (colonne WCOT DB1 30m, 160°C, He 0,8 bar) : 4 pics, deux pour chaque régioisomère R_f= 9,30, 11,03, 13,28 et 14,36; les spectres de masses de deux diastéréoisomères sont identiques: régioisomère *para* mineur: 259 (4,4), 200 (3,6), 192 (14,3), 105 (100), 88 (12), 77 (11), 41 (4). Régioisomère *méta* majeur : 259 (6,5), 200 (46), 154 (61), 105 (91), 96 (100), 79 (19), 77 (20), 41 (11), 27. C₁₆H₂₁NO₂ (259,34) Calc.: C 74,09; H 8,16; N 5,40 Tr.: C 74,10; H 7,98; N 5,35.

1-(1-phényléthyl)-6-éthoxycarbonyl-4(ou-3)-méthyl-3,4-didéhydropipéridine 8b (ref. 10b). Rdt=86% à 0°C. Deux régioisomères *métalpara*, chacun sous forme de deux diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt/toluène 20:80)=0,82 et 0,77 (*méta*), 0,67 (*para*). *métalpara*=79:21 et e.d.=36 à 0°C. CPG: R_t = 8,50 et 10,00(*para*), 12,32 et 13,52(*méta*). Les rapports entre les différents régioisomères et diastéréoisomères sont également confirmés par intégration des signaux du proton éthylénique. δ_{H} : *méta* majeur: 7,38-7,18 (5H, m, arom.), 5,26 (1H, s, H3) , 4,17-3,95 (1H, m, H6), 4,17 (2H, q, OCH₂, J=7,2 Hz), 3,96 (1H, q, Ph-CH-CH₃, J= 6,7 Hz), 3,13 et 2,95 (2H, dd, spectre AB, H2, J =17,1 Hz, $\Delta\nu$ = 36 Hz), 2,55 et 2,32 (2H, dd, spectre AB, H5, J= 13,7 Hz, $\Delta\nu$ =46 Hz), 1,68 (3H, s, =C-CH₃), 1,34 (3H, d, CH-CH₃, J= 6,8 Hz), 1,28 (3H, t, CH₂-

CH_3 , $J=7,2$ Hz). *mé*ta mineur: 5,45 (1H, s, H3), 3,61 (3H, s, CO_2Me), 3,55-3,46 (1H, m, H6), 3,43 (2H, m, H2), 2,10 (2H, m, H5), 1,38 (3H, d, $\text{CH}-\text{CH}_3$, $J=7,0$ Hz). IR: 3027 ν C-H arom., 2974-2855 ν C-H, 2750 ν H-C-COEt, 1732 ν C=O, 1601, 1595, 1451, 1402 ν C=C arom., 1450-1430 δ C-H, 1371, 1184 ν C-N, 1046, 1029, 926, 880, 752, 702 δ =C-H arom., 547.

1-(1-phényléthyl)-6-méthoxycarbonyl-4-triméthylsilyloxy-3,4-didéhydropipéridine 9a. Ce produit primaire est isolé en faible quantité car il s'hydrolyse facilement pour conduire au composé carbonylé correspondant. Deux diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt/toluène 80:20) = 0,66. e.d.=50 à -80°C. Les rapports diastéréoisomériques sont déterminés par l'intégration du signal dû au groupement méthyle de l'ester. (Le groupement -OTMS rend difficile la recherche du TMS). δ_{H} : Majeur: 7,33-7,18 (5H, m, arom.), 4,68 (1H, s, H3), 4,04 (1H, dd, H6, $J=5,0$ Hz, $J'=1,8$ Hz), 3,94 (1H, q, PhCHCH_3 , $J=6,5$ Hz), 3,66 (3H, s, CO_2Me), 3,15 et 2,97 (2H, dd, spectre AB, H2, $J=15,6$ Hz, $\Delta\nu=31,4$ Hz), 2,65 et 2,32 (2H, dd, spectre AB, H5, $J=14,8$ Hz, $\Delta\nu=51,0$ Hz), 1,29 (3H, d, CHCH_3 , $J=6,5$ Hz), 0,14 (9H, m, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$). Mineur: 4,84 (1H, s, H3), 3,55 (3H, s, CO_2Me), 3,53-3,47 (2H, m, H2), 3,40 (1H, m, H6), 2,16-2,10 (2H, m, H5), 1,31 (3H, d, CHCH_3 , $J=6,5$ Hz), 0,13 (9H, m, $\text{OSi}(\text{CH}_3)_3$).

1-(1-phényléthyl)-2-méthoxycarbonyl-4-oxo-pipéridine. Produit obtenu directement par réaction à 0° (Rdt=95%) ou -80° (Rdt=65%) si l'on stoppe la réaction par hydrolyse, puis neutralise avec NaHCO_3 . Le produit est chromatographié sur silica gel (70-230 mesh) avec le mélange acétate d'éthyle/toluène (80/20). On obtient deux diastéréoisomères. CCM: $R_f=0,85$ et 0,76 (AcOEt/toluène 20:80). CPG (OV 17, 25 m, de 150° à 220° à raison de 8%/min.): $R_t=8,86$ (mineur) et 9,53 (majeur). e.d.=50 à -80°C. Le rapport diastéréoisomérique est confirmé par l'intégration du signal dû au groupement OMe. δ_{H} : majeur: 7,41-7,14 (5H, m, arom.), 4,25 (1H, dd, H2, $J=5,7$ Hz, $J'=3,3$ Hz), 3,86 (1H, q, PhCHCH_3 , $J=6,6$ Hz), 3,72 (3H, s, CO_2Me), 2,88-2,80 (2H, m, H6), 2,69-2,62 (2H, m, H3), 2,52-2,21 (2H, m, H5), 1,43 (3H, d, CHCH_3 , $J=6,6$ Hz). Mineur: 3,98 (1H, q, $J=6,6$ Hz), 3,69 (3H, s, CO_2Me), 1,41 (3H, d, CHCH_3 , $J=6,6$ Hz). δ_{C} : majeur (mineur), 207,22 C4, 171,85 C=O ester, 145,00 *Cipso*, 128,58 *Cméta*, 127,26 (127,40) *Cortho*, 126,96 *Cpara*, 61,40 (60,87) C2, 58,45 (59,86) $\text{Ph}-\text{CH}-\text{CH}_3$, 51,63 (51,51) OCH_3 , 45,10 C6, 43,02 C5, 40,46 (40,58) C3, 20,58 (21,35) $\text{CH}-\text{CH}_3$. IR: 3028 ν C-H arom., 2972-2858 ν C-H, 1732 ν C=O ester +cétone, 1601, 1493, 1452 ν C=C arom., 1450-1430 δ C-H, 1197 ν C-N, 1168 ν C-O- CH_3 , 765, 701 δ =C-H arom. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ (261,32) Calc.: C 68,94; H 7,33; N 5,36 Tr.: C 67,31; H 7,33; N 5,12.

2-aza-2-(1-phényléthyl)-3-méthoxycarbonyl-[2,2,1]-bicyclohept-5-ène 10a (ref. 8 et 11a). Rdt=94% à -80°C. Deux diastéréoisomères. CPG: RT 12,22(*exo*), 12,94(*endo*). CCM: R_f (AcOEt/toluène 20:80)= 0,54(*endo*) et 0,39 (*exo*). *endo/exo*=2:98 à -80°C. Les rapports *endo/exo* sont confirmés par l'intégration des signaux dûs protons H5 et aux groupements O- CH_3 . δ_{H} : majeur (*exo*): 7,35-7,16 (5H, m, arom.), 6,34-6,30 (1H, s, H6), 6,28-6,25 (1H, dd, H5, $J=5,6$ Hz, $J'=1,7$ Hz), 4,31 (1H, s, H1), 3,35 (3H, s, CO_2Me), 3,04 (1H, q, PhCHMe , $J=6,5$ Hz), 2,91(1H, s, H4), 2,22 (1H, s, H3), 2,11 (1H, d, H_{anti} , $J=8,4$ Hz), 1,42 (3H, d, CHCH_3 , $J=6,5$ Hz), 1,42 (1H, d, H_{syn} , $J=8,4$ Hz). Mineur (*endo*): 6,06 (1H, dd, H5, $J=5,6$ Hz, $J'=1,7$ Hz), 3,78 (3H, s, $-\text{CO}_2\text{Me}$), 3,53 (1H, s, H1), 3,10 (1H, s, H4), 2,49 (1H, s, H3), 1,22 (3H, d, CHCH_3 , $J=7,0$ Hz). δ_{C} : majeur (mineur), 174,50 C=O, 144,84 *Cipso*, 136,42 (135,93) C6 ou C5, 132,94 (133,98) C5 ou C6, 127,99-127,85 *Cortho* et *Cméta*, 127,05 *Cpara*, 64,92 (64,92) C3, 63,90 (64,72) PhCHCH_3 , 62,57 (63,92) C1, 51,49 (52,36) C4, 49,02 (49,58) OCH_3 , 45,47 (45,96) C7, 22,55 (23,95) CHCH_3 . IR: 3027 ν C-H arom., 3000, 2984, 2972-2855 ν C-H, 1718 ν C=O, 1600, 1505, 1451 ν C=C arom., 1450-1430 δ C-H, 1330, 1317, 1290, 1275, 1219, 1207, 1104, 1056, 1025, 764, 746, 706 δ =C-H arom, 537. CPG-SM: *exo* 257 (5), 242 (10), 198 (24), 106 (22), 105 (100), 94 (48), 79 (15), 77 (17), 66 (12); *endo* 257 (0,8), 198 (56), 136 (5), 121 (6), 120 (5), 106 (27), 105 (50), 94 (100), 79 (19), 77 (25), 51 (6). $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ Calc.: C 74,68 H 7,44 N 5,44 Tr.: C 74,89 H 7,02 N 5,53. *Exo* pur F=60°C (éther de pétrole). Cristallographie RX: $M_r=257,33$, monoclinique, $P2_1/c$, $a=14,931(5)$, $b=8,055(4)$, $c=11,764(2)\text{Å}$, $\beta=92,38(2)^\circ$, $V=1413,6(10)\text{Å}^3$, $Z=4$, $D_x=1,21\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$, $\text{CuK}\alpha$, $\lambda=1,5418\text{Å}$, $\mu=6,42\text{cm}^{-1}$, $F(000)=552$, $T=291\text{K}$, $R=0,053$ pour 2288 réflexions observées. Les coordonnées des atomes et les dimensions moléculaires ont été déposées au Cambridge Data Center.

2-aza-2-(1-phényléthyl)-3-éthoxycarbonyl-[2,2,1]-bicyclohept-5-ène 10b (ref.10b). Rdt=75% à 0°C. Deux diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt/toluène 20:80)=0,51 (*endo*) et 0,37 (*exo*). CPG: $R_t=14,94$ et 15,78.

endolexo=13:87 à 0°C et 0:100 à -80°C. Le rapport *exolendo* est confirmé par intégration du signal dû au H5. δ_{H} : Majeur (*exo*) 7,34-7,19 (5H, m, arom.), 6,36-6,33 (1H, m, H6), 6,22-6,18 (1H, m, H5), 4,37 (1H, s, H1), 3,87 (2H, q, OCH₂, J= 6,8 Hz), 3,10 (1H, q, PhCHMe, J= 6,5 Hz), 2,96 (1H, s, H4), 2,27 (1H, s, H3), 2,20 (1H, d, H7_{anti}, J= 8,4 Hz), 1,48 (3H, d, CHCH₃, J= 6,5 Hz), 1,01 (3H, d, CH₂CH₃, J=7,0 Hz), env 1,00 (1H, m, H7_{syn}, J= 8,4Hz). Mineur (*endo*) 6,00-5,95 (1H, m, H5), 4,18 (3H, q, CO₂CH₂, J= 7,1 Hz), 3,47 (1H, s, H1), 3,03 (1H, s, H4), 2,97 (1H, q, PhCHMe, J= 6,5 Hz), 2,41 (1H, s, H3), 1,86 (1H, d, H7_{anti}, J= 8,2 Hz), 1,26 (3H, t, CH₂CH₃, J= 6,6 Hz), 1,17 (3H, t, CHCH₃, J= 6,6 Hz). δ_{C} : Majeur (mineur), 174,25 (174,76) C=O, 145,07 (*Cipso*), 136,38 (135,89) C6, 132,98 (133,76) C5, 128,05-127,99 (*Cortho* et *Cméta*), 127,00 (*Cpara*), 65,03 C3, 64,33(63,96) Ph-CH-CH₃, 62,60 C1, 60,21 (60,59) OCH₂, 49,12 (49,60) C4, 45,42 (45,76) C7, 22,63 (23,90) CH-CH₃, 14,31 (14,03) OCH₂-CH₃. CPG-SM: *exo* (R_t=15,54) 271 (4), 256 (6), 199 (4), 198 (30), 131 (6), 106 (19), 105 (100), 103 (7), 94 (34), 79 (10), 77 (13), 66 (20), 65 (12), 39 (11), 29 (5); *endo* (R_t=16,44) 271 (2,8), 198 (29), 132 (5), 131 (7), 106 (13), 105 (100), 104 (5), 103 (7), 94 (35), 79 (10), 77 (14), 66 (21), 65 (13), 51 (8), 39 (11), 29 (5). C₁₇H₂₁NO₂ (271,36) Calc.: C 75,25; H 7,80; N 5,16 Tr.: C 75,27; H 7,83; N 5,02.

2-aza-2-(1-phényléthyl)-3-méthoxycarbonyl-[2,2,2]-bicyclooct-5-ène 11a. Rdt=95% à 20°C. Eb₀, ImmHg=110-130°C). Quatre diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt/toluène 20:80)= 0,71 0,68 0,61(majeur) et 0,54. CPG: R_t=14,39 15,38 15,63 et 16,37 (% à 0°C: 12, 60, 10 et 18 ; à -80°C: 8, 74, 4 et 14). CPG-SM: (WCOT, SE30 5%, He 1,2 bar, 160°C) R_t= 13,18 (12%) m/e: 271 (4,5), 213 (12,5), 212 (69,9), 184 (53,7), 106 (10,3), 105 (83,4), 80 (100), 79 (30,2), 77 (22,9). R_t= 14,04 (60%) m/e: 271 (4,8), 213 (12,8), 212 (69,2), 184 (54,8), 106 (11,1), 105 (83,7), 91 (10,3), 80 (100), 79 (29), 77 (25,3). R_t= 14,28 (10%) m/e: 271 (1,7), 212 (31,5), 184 (43,5), 105 (68,8), 80 (100), 79 (24), 77 (19,3). R_t= 14,57 (18%) m/e: 271 (2,6), 212 (49,6), 184 (59,5), 105 (73,8), 80 (100), 79 (23,9), 77 (19,8). IR: 3090, 3060, 3000, 2980, 2920, 2900, 1760, 1740, 1500, 1470, 1450, 1390, 1310, 1300, 1280, 1210, 1200, 1090, 1070, 1050, 1040, 780, 710. Majeur *exo* : δ_{H} : 7,04-7,28 (5H, m, arom.), 6,48-6,43 (1H, m, H6), 6,36-6,30 (1H, m, H5), 3,71 (1H, m, H1), 3,58 (3H, s, CO₂CH₃), 3,50 (1H, q, PhCHCH₃, J=6,5 Hz), 2,99 (1H, s, H3), 2,71 (1H, m, H4), 2,12-2,06 (2H, m, H7_{anti}+H8_{anti}, J=8,4 Hz), 1,70-1,60 (2H, m, H7_{syn}+H8_{syn}), 1,38 (3H, d, CHCH₃, J=6,5 Hz). δ_{C} : 174,1 (C=O), 144,3 (*Cipso*), 132,8 (C6), 132,2 (C5), 128,1 (*Cortho*), 127,8 (*Cméta*), 126,7 (*Cpara*), 65,2 (C3), 62,9 (PhCHCH₃), 51,2 (C1), 47,5 (C4), 33,9 (OCH₃), 26,6 (C7), 19,1 (CH₂CH), 18,6 (C8). C₁₇H₂₁NO₂ (271,36) Calc.: C 75,25; H 7,80; N 5,16 Tr.: C 75,27; H 7,75; N 5,28.

2-aza-2-(1-phényléthyl)-3-éthoxycarbonyl-[2,2,2]-bicyclooct-5-ène 11b(ref.10b). Rdt= 90% à 20°C. Quatre diastéréoisomères. CCM: R_f (AcOEt/toluène 20:80)= 0,72 0,68 0,61 et 0,54. CPG: R_t = 18,45 (13%), 19,42 (60%), 19,86 (9%) et 20,50 (18%). Majeur (*exo*): δ_{H} : 7,42-7,13 (5H, m, arom.), 6,45-6,36 (1H, m, H6), 6,28-6,22 (1H, m, H5), 3,96 (2H, q, OCH₂, J= 7,1 Hz), 3,63 (1H, m, H1), 3,42 (1H, q, PhCHMe, J= 6,6 Hz), 2,89 (1H, s large, H3), 2,72-2,70 (1H, s large, H4), 2,11 (1H, m, H7_{anti} ou H8_{anti}), 1,65-1,52 (1H, m, H7_{anti} ou H8_{anti}) 1,30 (3H, d, CHCH₃, J= 6,5 Hz), 1,11 (3H, t, OCH₂CH₃, J= 7,1 Hz) 1,4-0,9 (2H, m, H7_{syn} et H8_{syn}). δ_{C} : 174 (C=O), 144,5 (*Cipso*), 133 (C6), 132,5 (C5), 128,4 (*Cortho*), 128,0 (*Cméta*), 126,7 (*Cpara*), 65,4 (C3), 63,3 (CH-CH₃), 60,3 (OCH₂), 47,9 (C1), 34,1 (C4), 26,6 (C7), 19,3 (CH-CH₃), 18,8 (C8), 14,5 (OCH₂CH₃).

Références et Notes

1. a) Helmchen, G.; Karge, R.; Weetman, J. In *Modern Synthetic Methods*; Scheffold, R., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 1986; Vol. 4, pp 262-306. b) Oppolzer, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1984, 23, 876. c) Paquette, L. A. In *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic: New York, 1984; Vol. 3, Chapter 4. d) Masamune, S.; Choy, W.; Peterson, J. S.; Sita, L. R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1985, 24, 1.
2. a) Hamer, J., Ed.; *1,4-Cycloaddition Reactions*; Academic: New York, 1967, pp 127-142. b) Weinreb, S. M.; Levin, J. I. *Heterocycles*, 1979, 12, 949. c) Weinreb, S.M.; Staib, R.R. *Tetrahedron*, 1982, 38, 3087.
3. Boger, D. A.; Weinreb, S.M.; *Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Vol. 47 of *Organic Chemistry*; Wasserman, H. H., Ed.; Academic: New York, 1987, Chapter 2.
4. Barret, G. C., Ed.; *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*; Chapman & Hills: London, 1985.
5. Williams, R.M., Ed., *Synthesis of Optically Active α -Amino Acids*; Pergamon: Oxford, 1989.
6. Quelques cas seulement de réactions d'imino-Diels-Alder asymétriques ont été décrits: voir 7b) et a) Danishefsky, S.; Vogel, C. J. *Org. Chem.* 1986, 51, 3915. b) Pfrengle, W.; Kunz, H. *J. Org. Chem.*

- 1989, 54, 4261. Comme exemples de réactions d'hétéro-Diels-Alder utilisant des composés nitroso chiraux, voir: Felber, H.; Kresze, G.; Braun, H.; Vasella, A. *Tetrahedron Lett.* 1984, 25, 5381 et plus récemment: Gouverneur, V.; Ghosez, L. *Tetrahedron Lett.* 1991, 32, 5349.
7. a) Albrecht, R.; Kresze, G. *Chem. Ber.* 1965, 98, 1431. b) Krow, G. R.; Johnson, C.; Boyle, M. *Tetrahedron Lett.* 1978, 19, 1971. c) Jung, M. E.; Shishido, K.; Light, L.; Davis, L. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 4607. d) Gaitanopoulos, D. E.; Weinstock, J. J. *Heterocyclic Chem.* 1985, 22, 957. e) Grieco, P. A.; Larsen, S. D.; Fobare, W. F. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 1975. f) Holmes, A. B.; Birkinshaw, T. N.; Tabor, A. B.; Kaye, P.; Mayne, P. M.; Raithby, P. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1988, 1599. g) Bailey, P. D.; Wilson, R. D.; Brown, G. R. *Tetrahedron Lett.* 1989, 30, 6781.
 8. Stella, L.; Abraham, H.; Feneau-Dupont, J.; Tinant, B.; Declercq, J.P. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 2603.
 9. Maggini, M.; Prato, M.; Scorrano, G. *Tetrahedron Lett.* 1990, 31, 6243. Dans le cas d'aryl-imines de glyoxylates d'alkyle chiraux qui réagissent en tant que diènes sur le cyclopentadiène et l'indène, la diastéréosélectivité observée est bien meilleure: Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Lucchini, V.; Valle, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1989, 2245.
 10. a) Bailey, P.D.; Wilson, R.D.; Brown, G.R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1991, 1337. b) Bailey, P.D.; Brown, G.R.; Korber, F.; Reed, A.; Wilson, R.D. *Tetrahedron: Asym.* 1991, 2, 1263.
 11. a) Waldmann, H.; Braun, M. *Liebigs Ann. Chem.* 1991, 1045. b) Waldmann, H.; Braun, M.; Dräger, M. *Tetrahedron: Asym.* 1991, 2, 1231.
 12. La ref. 16a rapporte le premier exemple d'utilisation de la 1-phényléthylamine comme auxiliaire chiral de la réaction d'aza-Diels-Alder.
 13. Yamamoto, Y.; Nishii, S.; Maruyama, K.; Komatsu, T.; Ito, W. *J. Amer. Chem. Soc.* 1986, 108, 7778.
 14. La constante de couplage $^4J = 0,79$ Hz à 297K, diminue jusqu'à disparaître au refroidissement (233K), mais n'augmente pas au chauffage. Voir: Karabatsos, G. J.; Lande, S.S. *Tetrahedron* 1968, 24, 3907.
 15. Burnier, J.S.; Jorgensen, W.L. *J. Org. Chem.* 1983, 48, 3923.
 16. Voir ref. 7d) et 7g). Voir aussi a) Larsen, S. D.; Grieco, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* 1985, 107, 1768. b) Grieco, P. A.; Bahsas, A. *J. Org. Chem.* 1987, 52, 5746. c) Waldmann, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1988, 27, 274.
 17. Veselovsky, V.V.; Gybin, A.S.; Lozanova, A.V.; Moisenkov, A.M.; Smit, W.A.; Caple, R. *Tetrahedron Lett.* 1988, 29, 175.
 18. a) Ryan K. M.; Reamer, R. A. Volante, R. P. Shinkai, I. *Tetrahedron Lett.* 1987, 28, 2103. Dans cet article, il convient de permuter les pages 2104 et 2105. b) Cette hypothèse est vraisemblable. Ce n'est toutefois pas une certitude dans la mesure où une étude par RMN, semblable à celle rapportée en ref. 18a, n'a pas permis de caractériser l'espèce covalente 4a.
 19. a) Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merényi, R.; Stella, L. *Acc. Chem. Res.* 1985, 18, 148. b) voir également: Creary, X. *Chem. Rev.* 1991, 91, 1625.
 20. a) Huys, F.; Merényi, R.; Janousek, Z.; Stella, L.; Viehe, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1979, 18, 615. b) Janousek, Z.; Huys, F.; René, L.; Masquelier, M.; Stella, L.; Merényi, R.; Viehe, H. G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1979, 18, 616.
 21. Nous remercions le Dr. Y Christidis, Hoechst-France, Stains, qui nous a gracieusement fourni les glyoxylates d'alkyle.
 22. Huque, E.M. *J. Chem. Ed.* 1989, 66, 581.
 23. Boucher, J. L.; Stella, L. *Tetrahedron*, 1988, 44, 3595.
 24. Nous utilisons la convention Seebach-Prelog (Seebach, D.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1982, 21, 654) pour décrire la stéréochimie relative du centre existant et du centre créé lors de l'approche; voir: Tripathy, R.; Franck, R. W.; Onan, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1988, 110, 3257; ainsi, l'addition par la face *si* de la double liaison de l'iminium diénophile portant un centre *S* adjacent est de type *unlike*.
 25. Ce dessin a été réalisé en utilisant le programme Chem-3D de Cambridge Scientific Computing, Inc.
 26. Pépe, G.; Siri, D. in *Studies in Physical and Theoretical Chemistry*, J.-L. Rivail, Ed.; Vol. 71, Elsevier Science: Amsterdam, 1990, p. 93.
 27. Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* 1989, 89, 1841.
 28. Johnson, F. *Chem. Rev.* 1968, 68, 375.
 29. Sammes, M.P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* 1981, 1501.
 30. a) Kollman, P.A. in ref. 31, p.13. b) Merényi, R. in ref. 31, p.78.
 31. *Iminium Salts in Organic Chemistry, Part.1*, Böhme, H.; Viehe, H.G., Ed.; Wiley: New York, 1976.
 32. Pankratz, M.; Childs, R.F. *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 4553.
 33. Carey, F.A.; Sunberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry, Part B: Reactions and Synthesis*; Plenum: New York, 1990; Third Ed.; Chapter 6, p. 287.