

CYCLOPROPENES ELECTROPHILES : REACTIONS DU MORPHOLINO-1 CYCLOHEXENE
AVEC QUELQUES ESTERS GEM-DIMETHYLCYCLOPROPENIQUES ;
ACCES A DES ANALOGUES HALOPYRETHRIQUES (1).

M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, H. KEMPF

Unité Associée au CNRS n°466, Institut de Chimie de l'Université
Louis Pasteur, 1, rue Blaise Pascal 67008 - Strasbourg (France).

(Received in Belgium 14 March 1988)

ABSTRACT : Electrophilic cyclopropene esters react with 1-morpholino cyclohexene to give various products depending on the second substituent of the cyclopropene double bond. Enamine alkylation is observed -but not always- as well as different formal cycloaddition reactions.

RESUME : Les esters méthyliques d'acides gem-diméthylcyclopropéniques réagissent avec le morpholino-1-cyclohexène, choisi comme énamine de cétone cyclique type, pour conduire selon la nature du deuxième substituant de la double liaison cyclopropénique à différents produits résultant d'alkylations cétoniques ou, plus étonnamment, de cycloadditions formelles.

INTRODUCTION :

Les cyclopropènes sont des composés très tendus et, partant, très réactifs. Ils réagissent souvent soit par saturation de la double liaison avec conservation du cycle soit par ouverture ou agrandissement du cycle avec rupture d'une liaison σ (2). A notre connaissance, seules les réactions de nucléophiles avec des cyclopropènes électrophiles activés par conjugaison intracyclique ont été étudiées jusqu'ici (3, 4). Nous avons, au contraire, voulu tirer parti de la superposition du caractère tendu et électrophile de cyclopropènes à fonction ester sur la double liaison pour étudier leur comportement vis-à-vis de nucléophiles, et, en particulier, d'énamines.

Rappelons que les esters gem-diméthylcyclopropéniques de ce type sont d'accès aisé au laboratoire : le diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène **4**, le diméthyl-3,3 diméthoxycarbonyl-1,2 cyclopropène **5** et le triméthyl-2,3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène **6** sont en effet obtenus avec d'excellents rendements par simple photolyse des pyrazolénines **1**, **2** et **3** correspondantes (5). Les cyclopropènes **5** et **6** sont d'une stabilité remarquable et le cyclopropène **4**, bien moins stable, est cependant facilement utilisable en solution à température ambiante, sans précautions spéciales.

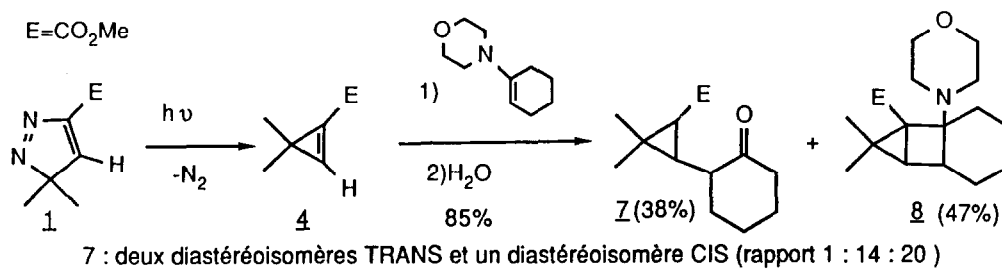
Les résultats décrits dans cet article, concernent les réactions d'une même énamine, le morpholino-1 cyclohexène avec différents esters cyclopropéniques.

RESULTATS :

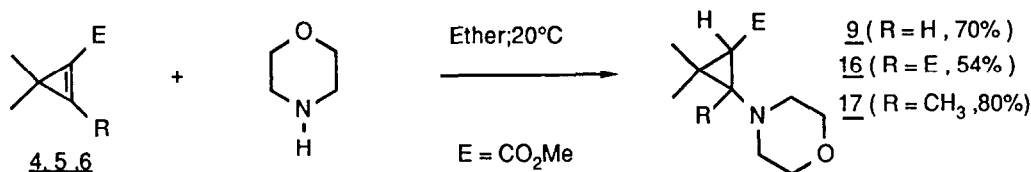
En pratique l'étude de ces réactions avec les cyclopropènes **4** à **6** est très simple : après concentration des solutions étherées obtenues lors des photolyses des pyrazolénines **1** et **3** on ajoute l'énamine sans solvant et hydrolyse à l'eau pure après réaction. Il est en effet inutile de purifier les cyclopropènes **4** et **6**. Les rendements en produits isolés à partir de ces deux cyclopropènes indiqués plus loin sont donc donnés par rapport à la quantité de pyrazolénines mise en jeu. Seul le cyclopropène **5** nécessite une purification avant réaction.

1) Diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène **4** :

Le cyclopropène **4** réagit avec le morpholino-1 cyclohexène à température ambiante pour conduire après 20 heures de contact suivi d'hydrolyse à deux types de produits : des cétones diastéréoisomères α -cyclopropylées de type **7**, isolées avec un rendement global de 38 % et un dérivé aminotricyclique **8**, isolé avec un rendement de 47 %.



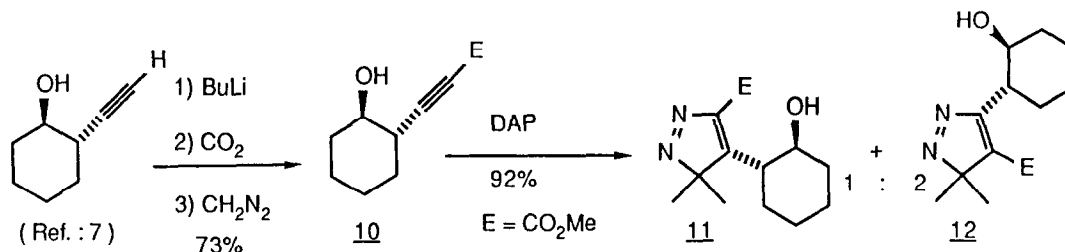
Notons que si l'hydrolyse est effectuée avant la disparition totale du cyclopropène **4**, on observe la formation du dérivé morpholino-cyclopropanique trans-disubstitué **9** qui résulte de l'hydrolyse de morpholinoénamines avec addition rapide de la morpholine libérée sur le cyclopropène restant. Ces aminocyclopropanes peuvent d'ailleurs être isolés directement par réaction entre les cyclopropènes et la morpholine à température ambiante.



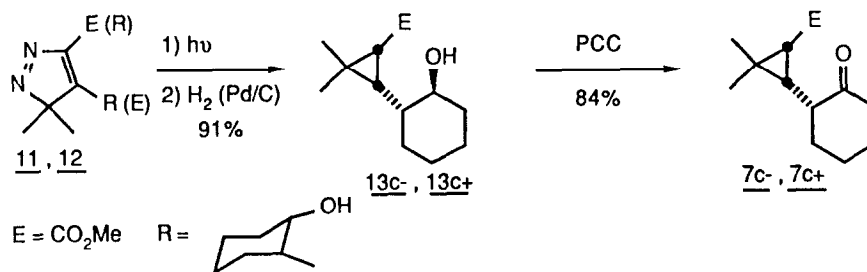
L'analyse par RMN à 200 MHz de la fraction cétonique **7** montre qu'il s'agit en fait d'un mélange de trois diastéréoisomères cis- et trans- cyclopropaniques : en effet, les constantes de couplage des protons cyclopropaniques observées sont de l'ordre de 8,5 Hz et de 5,5 Hz correspondant respectivement à un couplage cis et un couplage trans en série cyclopropanique. L'isolement des diastéréoisomères de série trans est aisé par chromatographie sur colonne de silice et par recristallisation, mais nous n'avons pas été en mesure d'obtenir le diastéréoisomère de la série cis à l'état pur.

Pour confirmer les attributions des différentes configurations de nos produits nous avons synthétisé de façon indépendante ceux de la série cis. Dans ce but, nous utilisons la méthode illustrée précédemment pour la synthèse des esters cis-chrysanthémiques (**6**), à savoir la cycloaddition 1,3-dipolaire du diazo-2 propane (DAP) sur un acétylénique suivie de décomposition photochimique des pyrazolénines obtenues et hydrogénation catalytique en dérivé cis-cyclopropanique.

Nous avons donc fait réagir le diazo-2 propane sur l'acétylénique 10, lui-même obtenu avec un rendement de 73 % par carboxylation puis estérification à l'aide du diazométhane du trans éthynyl-2 cyclohexanol. Ce dernier résulte de l'addition stéréospécifique d'acétylure de lithium sur l'époxycyclohexane (7). Les pyrazolénines régioisomères 11 et 12 formées sont isolées avec un rendement global de 92 % (rapport 11/12 : 1/2).



Leur photolyse suivie d'hydrogénation catalytique (Pd/C) conduit à la formation des deux diastéréoisomères cis-cyclopropaniques de polarité croissante 13c- et 13c+ facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice (rendement global : 91 % ; rapport 13c-/13c+ : 1/1,2). La formation de deux diastéréoisomères seulement résulte du fait que les quatres centres asymétriques présents sont reliés deux à deux par la configuration cis du cyclopropane d'une part et par la configuration trans de l'éthynyl-2 cyclohexanol 10 d'autre part. Les dérivés cétoniques diastéréoisomères 7c- et 7c+ sont ensuite obtenus par oxydation des alcools 13c- et 13c+ à l'aide de chlorochromate de pyridinium (PCC) (8) avec respectivement 82 % et 86 % de rendement.

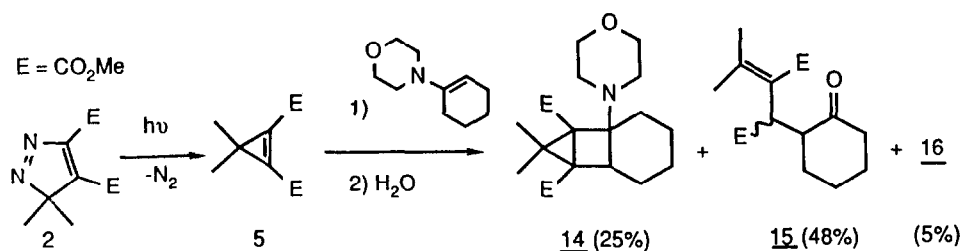


Les différents diastéréoisomères cétoniques de type 7 étant maintenant isolés et identifiés de façon sûre, nous pouvons affirmer que lors de l'addition du morpholino-1 cyclohexène sur le cyclopropène 4 seuls se forment les deux diastéréoisomères trans-disubstitués et le diastéréoisomère le plus polaire de la série cis (rapport 7t+ / 7t- / 7c+ : 1/14/20 ; rendement global : 38 %).

2) Diméthyl-3,3 diméthoxycarbonyl-1,2-cyclopropène 5 :

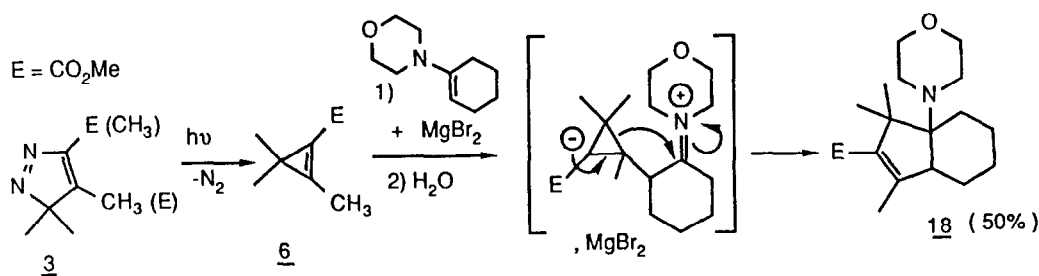
Le cyclopropène 5 et le morpholino-1 cyclohexène sont mis en contact pendant 180 heures à température ambiante. Après traitement à l'eau, une chromatographie sur colonne de silice permet d'isoler 3 produits :

- comme précédemment un dérivé aminotricyclique, 14 (rendement 25 %),
- la cyclohexanone α -substituée 15, sous forme d'un mélange sensiblement équimoléculaire de deux diastéréoisomères (rendement 48 %),
- le dérivé aminocyclopropanique 16, provenant de l'addition de morpholine sur le cyclopropène 5 (rendement 5 %).



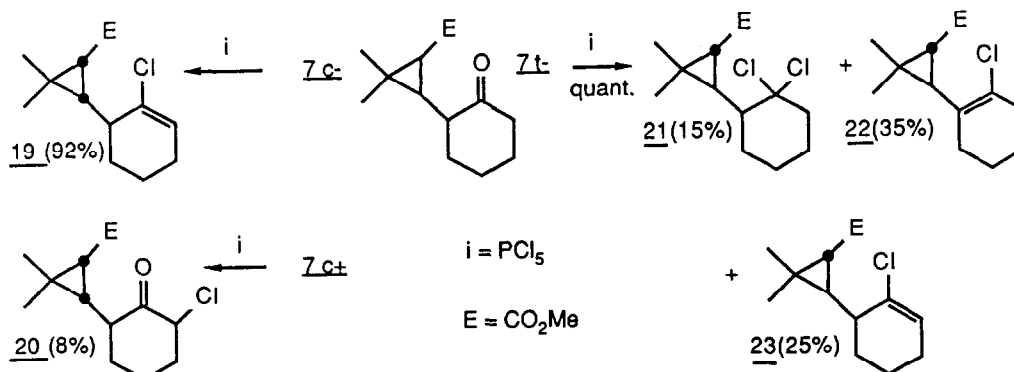
3) Triméthyl-1,3,3 méthoxycarbonyl-cyclopropène 6 :

En utilisant les conditions habituelles de réaction, le cyclopropène 6 ne réagit pas avec le morpholino-1 cyclohexène. Seul se forme le dérivé aminocyclopropanique 17, produit d'addition de la morpholine sur le cyclopropène résultant d'une réaction de Michaël après hydrolyse. Ficini et Touzin ayant montré que la réactivité des ynamines envers les nitriles insaturés était fortement augmentée en présence de bromure de magnésium (9), nous avons utilisé la catalyse par ce sel pour essayer de promouvoir notre réaction. La solution d'irradiation de la pyrazolénine 3 a donc été ajoutée après concentration à la solution étherée de morpholino-1 cyclohexène et de bromure de magnésium anhydre préparé in situ. Après 15 heures de réaction à température ambiante, suivie de traitement par l'eau seule, une chromatographie sur colonne de silice permet d'isoler le produit 18 avec un rendement de 50 %. D'autres produits sont observés sur chromatographie sur couche mince de silice, mais n'ont pas été isolés suffisamment purs pour être caractérisés.



4) Analogues halopyréthriques :

L'obtention aisée des dérivés cétoniques de type 7, obtenus soit par addition de morpholino-1 cyclohexène sur le cyclopropène 4 soit par synthèse indépendante, permet de développer une voie d'accès vers de nouveaux analogues chrysanthémiques. En effet, ces cétones réagissent avec le pentachlorure de phosphore pour conduire à des dérivés chlorovinyliques dont la structure n'est pas sans rappeler, avec un cycle supplémentaire, celle de la deltaméthrine (12).

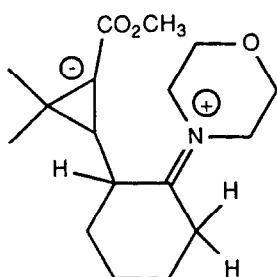


Chacun des trois diastéréoisomères étudiés réagit de façon différente (nous n'avons pas utilisé le diastéréoisomère 7t± car il est obtenu en quantité trop faible). Ainsi, le dérivé cétonique 7c- conduit-il avec un excellent rendement au dérivé halogéné 19. Par contre le dérivé cétonique 7c± conduit à un mélange complexe de produits parmi lesquels nous n'avons été en mesure d'isoler et de caractériser que la cétone α -chlorée 20. Enfin le troisième diastéréoisomère cétonique 7t- conduit avec un excellent rendement global à un mélange des dérivés halogénés 21, 22 et 23 séparables par chromatographie liquide sous haute pression.

DISCUSSION :

Nos résultats sont nettement différents de ceux obtenus lors de réactions d'énamines avec des esters d'acides α,β insaturés non cycliques. Ainsi Stork et ses collaborateurs, en utilisant l'acrylate de méthyle n'observent que la formation de produits d'alkylation (10). Ils sont également différents de ceux de Dreiding et de ses collaborateurs chez qui l'addition d'énamines sur des cyclopropénones n'entraîne pas la conservation du cycle à 3 chaînons (11). Remarquons aussi que les dérivés aminotricycliques 8 et 14 sont des produits stables malgré leur structure très tendue, en contraste notoire avec les adduits cyclobutaniques plus simples (10) : en effet, si Fleming et ses collaborateurs (13) observent la formation de cycloadduits en faisant réagir l'acrylonitrile avec diverses énamines, ces derniers subissent une cycloréversion par simple chauffage.

La structure des produits obtenus lors de l'addition du morpholino-1 cyclohexène sur les cyclopropènes 4, 5 et 6 dépend donc fortement de la substitution de ces derniers. Dans le cas du monoester cyclopropénique 4 la formation des produits obtenus est rationalisée le plus simplement par l'intermédiaire d'une espèce zwitterionique résultant de l'attaque nucléophile en "Michael" de l'énamine avec le cyclopropène.



Cet intermédiaire peut alors évoluer de deux façons :

- soit par prototropie, ce qui conduit aux dérivés cétoniques de type 7 après hydrolyse des énamines ainsi formées
- soit par cyclisation (attaque du carbanion sur l'immonium intermédiaire) ce qui conduit au dérivé aminotricyclique 8.

On peut évidemment envisager également la possibilité d'une cycloaddition de type concertée faisant intervenir la double liaison très tendue du cyclopropène et la double liaison énaminique.

Le diester cyclopropénique 5 réagit bien moins rapidement et différemment du cyclopropène 4, car on n'observe pas la formation des cétones α -cyclopropylées de type 7. Ceci peut s'expliquer par le fait que le zwitterion intermédiaire ne se stabilise pas par prototropie mais évolue par transposition électrocyclique, c'est-à-dire par ouverture de l'anion cyclopropanique, favorisée par la présence du deuxième groupe méthoxycarbonyl.

Le monoester cyclopropénique persubstitué 6 s'avère être très peu réactif et c'est seulement sous l'influence du bromure de magnésium qu'une réaction avec l'énamine est déclenchée (14). Cette augmentation de réactivité vis à vis de l'énamine peut être expliquée par une catalyse électrophile au niveau de l'ester. Pour expliquer la formation du produit 18, nous proposons alors la rationalisation suivante : l'attaque nucléophile de l'énamine conduit à une espèce zwitterionique fortement polarisée, qui évolue par ouverture cyclopropanique suivie de cyclisation, pour conduire au produit de "cycloaddition" 18, ces deux dernières étapes pouvant éventuellement être simultanées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications Générales :

Les spectres infra-rouge effectués en solution dans CCl_4 (sauf indication contraire) ont été mesurés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER IR-457 ; les spectres ultra-violet ont été obtenus avec un spectrophotomètre Perkin-Elmer UV 550 en solution dans CH_3CN ; les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été mesurés à 200 MHz sur un appareil BRUKER WSP 200. La référence interne est dans tous les cas le tétraméthylsilane (TMS), le solvant, sauf indication contraire, le deutérochloroforme. Les lettres s, d, t, q et m utilisées pour préciser la multiplicité des signaux désignent respectivement un singulet, un doublet, un triplet, un quartet et un multiplet. Les points de fusion sont pris au microscope à platine chauffante Reichert. Les microanalyses ont été effectuées par le Service de Microanalyse du Département de Chimie de l'ULP de Strasbourg. Les contrôles analytiques par chromatographie sur couche mince sont faites sur plaques de gel de silice MERCK prêtes à l'emploi. Les séparations par colonne d'adsorbant sont effectuées au moyen de colonnes chemisées, refroidies à l'eau courante pour minimiser les éventuelles décompositions et améliorer les séparations. Elles ont été effectuées par chromatographie liquide sous moyenne pression (silice MERCK Si60 230-400 mesh ASTM, groupe de pompe CFG).

Pour toutes les réactions faisant intervenir des énamines, les montages sont séchés à la flamme sous courant d'argon. L'éther est distillé sur hydruure de calcium.

Les pyrazolénines **1**, **2** et **3** ont été préparées selon la méthode décrite par Franck-Neumann et Buchecker (5).

Les irradiations des pyrazolénines sont effectuées dans un appareil en verre Pyrex avec une lampe à vapeur de mercure haute pression Philips HPK-125 refroidie à l'eau courante. Avant irradiation, les solutions sont purgées à l'argon durant 10 min. Pendant l'irradiation, les solutions sont vivement agitées au moyen d'un barreau magnétique enrobé de téflon. La photolyse des pyrazolénines est suivie en mesurant le dégagement d'azote. La photolyse est arrêtée quand le dégagement stoechiométrique d'azote est obtenu.

Addition du morpholino-1 cyclohexène sur le diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène **4**.

La diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-5 pyrazolénine **1** (705 mg ; 4.57 mmoles) est irradiée en solution dans l'éther anhydre (150 ml) jusqu'à dégagement de la quantité stoechiométrique d'azote (environ 100 ml, 30 min). La solution est concentrée à 25 ml sans chauffer et le morpholino-1 cyclohexène-1 (845 mg ; 5.03 mmoles) est ajouté sans solvant. Après 20 h d'agitation à température ambiante, on hydrolyse à l'eau (30 ml) en agitant une nuit à 20° C. Après extraction à l'éther, lavage avec une solution saturée de NaCl, séchage sur MgSO_4 et élimination du solvant (25° C/15 mmHg), on obtient un brut de 1200 mg. Par chromatographie sur colonne de silice (60 g SiO_2 , 5 % éther, 95 % hexane) on isole 630 mg de dérivé aminotricyclique **8** (Rdt : 47 %), 225 mg de cétone cis **7c±** (diastéréoisomère le plus polaire ; rdt : 22 %), et 153 mg de cétone trans **7t±** (diastéréoisomère le moins polaire ; rdt : 15 %) et 11 mg de cétone trans **7t±** (diastéréoisomère le plus polaire ; rdt : 1 %).

Dérivé aminotricyclique **8** :

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3$, liquide incolore ; Anal. : Calc. % C 69.59 H 9.27 N 4.77 Tr. % C 69.7 H 9.3 N 4.6 ; ν (C=O) : 1716 cm^{-1} ; δ = 1.17 (3H, s) ; 1.68 (3H, s) ; 2.42 (2H, m) ; 2.76 (2H, m) ; 3.62 (4H, t, J = 5 Hz) ; 3.65 (3H, s) ; 1.20-2.00 (10H, m).

Diastéréoisomère cétonique le moins polaire **7t±** :

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$, cristaux incolores ; F = 88-90° C ; Anal. : Calc. % C 69.61 H 8.99 Tr. % C 69.7 H 9.0 ; ν (C=O) : 1715 cm^{-1} et 1730 cm^{-1} ; δ = 1.05 (3H, s) ; 1.28 (3H, s) ; 1.17 (1H, d, J = 5 Hz) ; 1.49 (1H, dd, J = 5 Hz et J = 10 Hz) ; 3.66 (3H, s) ; 1.50-2.50 (9H, m).

Diastéréoisomère cétonique le plus polaire **7t±** :

$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$, cristaux incolores ; F = 46-49° C ; Anal. : Calc. % C 69.61 H 8.99 Tr. % C 69.5 H 9.0 ; ν (C=O) : 1720-1730 cm^{-1} ; δ = 1.17 (3H, s) ; 1.25 (3H, s) ; 1.25 (1H, d, J = 5.5 Hz) ; 1.52 (1H, dd J = 5.5 Hz et J = 10 Hz) ; 3.68 (3H, s) ; 2.00-2.60 (9H, m).

Synthèse indépendante des deux diastéréoisomères cétoniques de la série cis **7c±** et **7t±** :

a) Carbonatation : acide acétylénique.

A -78° C, le n-Buli (65 ml sol. 1.3 M ; 85 mmoles) est ajouté goutte à goutte, au trans éthynyl-2 cyclohexanol (5.0 g ; 40.0 mmoles) en solution dans le THF (80 ml). La solution devient jaune puis orange. Après une agitation de 15 min à -78° C, on ajoute doucement de la carboglace en large excès (environ 10 g) et laisse revenir à température ambiante. On hydrolyse avec de l'eau (20 ml) et on extrait à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par de l'acide chlorhydrique à 50 % et extraite à l'éther. Après séchage sur MgSO_4 et évaporation du solvant (25° C/15 mmHg), on obtient une poudre presque incolore qu'on purifie par un lavage à l'hexane puis à l'éther. Après séchage à la pompe à palettes (20° C/0.5 mmHg), on récupère ainsi 4.9 g d'acide acétylénique (rendement : 73 %) : $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$, cristaux incolores ; F = 158-160° C ; Anal. : Calc. % C 64.27 H 7.19 Tr. % C 64.4 H 7.2 ; ν (C≡C) : 2210 cm^{-1} , ν (C=O) : 1650 cm^{-1} ; δ = 1.15-2.10 (8H, m) ; 2.39 (1H, m) ; 3.47 (1H, m) ; 3.69 (1H, s).

b) Ester acétylénique **10** :

On ajoute à 0° C, portion par portion, le diazométhane préparé à partir de N-nitrosométhylurée (1.90 g ; 17.8 mmoles) (**15**) en solution dans l'éther (27 ml) à l'acide acétylénique (3.00 g ; 17.8 mmoles) en solution dans l'éther (40 ml). A la fin de la réaction, le milieu réactionnel vire au jaune. Après 2 heures d'agitation à température ambiante, on évapore l'éther à la trompe à eau (25° C/15 mmHg) puis à la pompe à palettes (20° C/10⁻² mmHg). On obtient ainsi 3.28 g d'ester méthylénique acétylénique **10** (rendement quantitatif) : C₁₀H₁₄O₃, liquide incolore ; Anal. : Calc. % C 65.91 H 7.75 Tr. % C 65.7 H 7.8 ; ν (OH) : 3590 cm⁻¹ et 3390-3435 cm⁻¹ ; ν (C≡C) : 2238 cm⁻¹ ; ν (C=O) : 1710 cm⁻¹ ; δ = 1.00-3.70 (11H, m) ; 3.75 (3H, s).

c) Addition du DAP sur l'acétylénique **10** :

Le DAP en solution dans l'éther (29 ml ; 2 M ; 57.7 mmoles) est ajouté, portion par portion, à l'acétylénique **10** (3.50 g ; 19.2 mmoles) à -50° C en solution dans l'éther (20 ml). La décoloration est lente et il se forme un précipité blanc. Par cristallisation dans le mélange éther-hexane à -78° C, on isole l'adduit direct **11** (1.38 g ; rendement : 29 %). Après évaporation de l'éther (25° C/15 mmHg), et de l'éthylbenzène (20° C/0.5 mmHg), on récupère un brut réactionnel de 3.56 g. Une chromatographie sur colonne de silice (60 g silice, 10 % éther, 90 % hexane) permet d'isoler 2,90 g d'adduit inverse **12** (rendement : 60 %) et 0,18 g d'adduit direct **11** (rendement : 3.5 %). Rendement global : 92 % ; Rapport : adduit direct **11** / adduit inverse **12** = 1 / 2.

Pyrazolénine **11** :

C₁₃H₂₀N₂O₃, cristaux incolores ; F = 142-144° C ; Anal. : Calc. % C 61.88 H 7.99 N 11.10 Tr. % C 61.7 H 8.0 N 11.3 ; ν (OH) : 3608 cm⁻¹ et 3425 cm⁻¹ ; ν (C=O) : 1723 cm⁻¹ ; ν (C=C-N=N) : 1616 cm⁻¹ ; λ max. = 256 nm (ϵ = 5200) ; δ = 1.00-3.00 (11H, m) ; 1.45 (3H, s) ; 1.46 (3H, s) ; 3.95 (3H, s).

Pyrazolénine **12** :

C₁₃H₂₀N₂O₃, liquide jaune ; Anal. : Calc. % C 61.88 H 7.99 N 11.10 Tr. % C 62.0 H 8.1 N 10.8 ; ν (OH) : 3620 cm⁻¹, 3425 cm⁻¹ ; ν (C=O) : 1714 cm⁻¹ ; ν (C=C-N=N) : 1634 cm⁻¹ ; λ max. = 194 nm (ϵ = 6900), 264 nm (ϵ = 5200) ; δ = 1.00-3.60 (11H, m) ; 1.47 (3H, s) ; 1.49 (3H, s) ; 3.80 (3H, s).

d) Photolyse des pyrazolénines **11** et **12** et hydrogénation catalytique du cyclopropène obtenu :

- la pyrazolénine **11** (1.491 g ; 5.92 mmoles) est irradiée en solution dans l'acétate d'éthyle (150 ml) jusqu'à dégagement de la quantité stoechiométrique d'azote (environ 130 ml ; environ 1 h). La solution est versée dans l'appareil à hydrogène et on ajoute 2 mg de palladium sur charbon à 5 %. Après absorption de la quantité stoechiométrique d'hydrogène (environ 130 ml), on filtre et élimine le solvant (25° C/15 mmHg) : On obtient ainsi un brut réactionnel de 1.355 g. Une chromatographie sur colonne de silice (25 g SiO₂ ; hexane à 10 % Et₂O) permet d'isoler le diastéréoisomère cis-cyclopropanique le moins polaire **13c-** (530 mg ; rendement : 39 %) et le diastéréoisomère cis-cyclopropanique le plus polaire **13c+** (695 mg ; rendement : 52 %),

- on opère de la même façon pour la pyrazolénine **12** : en partant de 903 mg (3.58 mmoles) de pyrazolénine **12**, on obtient 324 mg de dérivé cis-cyclopropanique **13c-** (rendement : 40 %) et 380 mg de dérivé cis-cyclopropanique **13c+** (rendement : 47 %).

Alcool diastéréoisomère le moins polaire **13c-** :

C₁₃H₂₂O₃, cristaux incolores ; F = 40-41° C ; Anal. : Calc. % C 69.00 H 9.79 Tr. % C 69.2 H 9.8 ; ν (OH) : 3620 cm⁻¹, ν (C=O) : 1732 cm⁻¹ ; δ = 0.92 (1H, dd, J = 9 Hz et J = 10.5 Hz) ; 1.20 (3H, s) 1.28 (3H, s) ; 1.45 (1H, d, J = 9 Hz) ; 3.28 (1H, m) ; 3.65 (3H, s) ; 0.96-2.10 (10H, m).

Alcool diastéréoisomère le plus polaire **13c+** :

C₁₃H₂₂O₃, liquide incolore ; Anal. : Calc. % C 69.00 H 9.79 Tr. % C 69.0 H 9.7 ; ν (OH) : 3500 cm⁻¹, ν (C=O) : 1716 cm⁻¹ ; δ = 0.90 (1H, dd, J = 8.5 Hz et J = 10.5 Hz) ; 1.18 (3H, s) ; 1.22 (3H, s) ; 1.61 (1H, d, J = 8.5 Hz) ; 3.26 (1H, m) ; 3.66 (3H, s) ; 1.00-2.10 (10H, m).

e) Oxydation des alcools **13c-** et **13c+** :- Diastéréoisomère le moins polaire **13c-** :

A température ambiante, le dérivé alcoolique **13c-** (455 mg ; 2.01 mmoles) en solution dans le chlorure de méthylène (4 ml) est ajouté au PCC (652 mg ; 3.03 mmoles) en solution dans le chlorure de méthylène (4 ml). Après 2 h d'agitation à 20° C, on ajoute de l'eau, extrait à l'éther, lave avec une solution saturée de NaCl et sèche sur MgSO₄. Après élimination du solvant (25° C/15 mmHg) le brut réactionnel (434 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g silice, 15 % éther, 85 % hexane). On isole ainsi le dérivé cétonique **7c-** (351 mg ; rendement : 78 %) et le produit de départ n'ayant pas réagi (25 mg). Rendement global par rapport au produit de départ ayant réagi : 82 %.

- Diastéréoisomère le plus polaire **13c+** :

Elle est effectuée de la même façon que pour le diastéréoisomère le moins polaire. Dérivé alcoolique **13c+** : 682 mg, 3.01 mmoles / CH₂Cl₂ : 5 ml, PCC ; 944 mg, 4.39 mmoles / CH₂Cl₂ : 5 ml. Brut réactionnel : 660 mg. Produits après chromatographie : dérivé cétonique **7c+** (462 mg ; rendement : 68 %) et produit de départ **13c+** (141 mg). Rendement global par rapport au produit de départ ayant réagi : 86 %.

Diastéréoisomère cétonique le moins polaire **7c-** :

C₁₃H₂₀O₃, cristaux incolores ; F = 41-42° C ; Anal. : Calc. % C 69.61 H 8.99 Tr. % C 69.6 H 8.9 ; ν (C=O) : 1710, 1725 cm⁻¹ ; δ = 1.07 (3H, s) ; 1.26 (3H, s) ; 1.15 (1H, dd, J 9 Hz et 10.5 Hz) ; 1.46 (1H, d, J 9 Hz) ; 2.93 (1H, m) ; 3.66 (3H, s) ; 1.32-2.50 (8H, m).

Diastéréoisomère cétonique cis le plus polaire **7c** :

$C_{13}H_{20}O_3$, cristaux incolores ; F = 45-46° C ; Anal. : Calc. % C 69.61 H 8.99 Tr. % C 69.9 H 9.0 ; ν (C=O) : 1722 cm^{-1} ; δ = 1.16 (1H, dd, J = 8.5 Hz et J = 10.5 Hz) ; 1.18 (3H, s) ; 1.22 (3H, s) ; 1.71 (1H, d, J = 8.5 Hz) ; 3.00 (1H, m) ; 3.58 (3H, s) ; 1.40-2.40 (8H, m).

Addition du morpholino-1 cyclohexène-1 sur le diméthyl-3,3 diméthoxycarbonyl-1,2 cyclopropène **5** :

On ajoute à température ambiante, le morpholino-1 cyclohexène-1 (230 mg ; 1.37 mmoles) au diméthyl-3,3 diméthoxycarbonyl-1,2 cyclopropène **5** (231 mg ; 1.37 mmoles) en solution dans l'éther anhydre (50 ml). On laisse réagir pendant 180 h à température ambiante puis hydrolyse en agitant le milieu réactionnel avec de l'eau (6 ml) pendant 6 heures. Après lavage de la phase organique avec une solution saturée de NaCl, séchage sur $MgSO_4$ et élimination du solvant (25° C/15 mmHg), le brut réactionnel obtenu (480 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g silice, 4 % éther, 96 % hexane). On isole le produit de cycloaddition **14** (124 mg ; rendement : 25 %), le composé **15** (mélange de 2 diastéréoisomères ; rapport 1/2 ; 198 mg ; rendement : 48 %) et le diméthyl-3,3 morpholino-2 diméthoxycarbonyl-1,2 cyclopropane **16** (mélange de 2 diastéréoisomères, 20 mg ; rendement : 5 %). Le rendement global est de 79 %.

Dérivé aminotricyclique **14** :

$C_{19}H_{29}NO_3$, liquide incolore ; Anal. Calc. % C 71.44 H 9.15 N 4.38 Tr. % C 71.3 H 9.0 N 4.4 ; ν (C=O) : 1745 et 1730 cm^{-1} ; δ = 1.25 (3H, s) ; 1.46 (3H, s) ; 2.59 (4H, t, J = 5 Hz) ; 3.64 (3H, s) ; 3.68 (3H, s) ; 3.75 (4H, t, J = 9 Hz) ; 1.10-2.50 (9H, m).

Dérivé cétonique **15** (mélange de 2 diastéréoisomères) :

$C_{15}H_{22}O_5$, produit cireux incolore ; Anal. Calc. % C 63.81 H 7.86 Tr. % C 63.6 H 8.0 ; ν (C=O) : 1742 et 1720 cm^{-1} ; δ = 3.15 (1H, m, diast. 1) ; 2.85 (1H, m, diast. 2) ; 3.65 (3H, s, diast. 1) ; 3.66 (3H, s, diast. 2) ; 3.70 (3H, s, diast. 1) ; 3.71 (3H, s, diast. 2) ; 4.00 (1H, d, J = 10 Hz, diast. 1) ; 4.14 (1H, d, J = 7 Hz) ; 1.50-2.50 (14H, m).

Addition du morpholino-1 cyclohexène-1 sur le triméthyl-2,3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène **6** :

1) Sans $MgBr_2$:

La triméthyl-3,3,5 méthoxycarbonyl-4 pyrazolénine **3** (556 mg ; 3.31 mmoles) est irradiée en solution dans l'éther anhydre (100 ml) jusqu'à dégagement stoechiométrique d'azote (environ 75 ml ; environ 20 min). La solution est concentrée sans chauffer à 25 ml et on y ajoute le morpholino-1 cyclohexène-1 (607 mg ; 3.64 mmoles) sans solvant. Après un temps de contact de 30 h, l'hydrolyse est effectuée en agitant 14 h avec de l'eau (5 ml). On lave la phase organique avec une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$, et élimine le solvant (25° C/15 mmHg). Le brut réactionnel obtenu (761 mg) est transféré à température ambiante, sous le vide de la pompe à palettes (0.5 mmHg). On isole ainsi un mélange de triméthyl-2,3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène **3** et de cyclohexanone (400 mg). Le brut réactionnel restant (305 mg) est chromatographié sur colonne de silice (3.5 g silice, 2 % éther, 98 % hexane). On obtient ainsi 117 mg du produit d'addition **17**.

2) Avec $MgBr_2$:

Le dibromo-1,2 éthane (853 mg ; 4.84 mmoles) en solution dans l'éther anhydre (2 ml) est ajouté à du magnésium (109 mg ; 4.54 mmoles) dans l'éther anhydre (6 ml) de façon à entretenir la réaction (reflux). Une quinzaine de minutes après la fin du dégagement d'éthylène, on ajoute le morpholino-1 cyclohexène-1 (532 mg ; 3.17 mmoles) à la solution qui se trouble. Par cannulation sous atmosphère d'argon, on ajoute ensuite le triméthyl-2,3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène **6** en solution dans l'éther (10 ml) provenant de la photodécomposition de la triméthyl-3,3,5 méthoxycarbonyl-4 pyrazolénine **3** (508 mg ; 3.02 mmoles) dans l'éther anhydre (volume d'azote dégagé durant la photolyse environ 68 ml). Après une agitation de 15 h à température ambiante, on rajoute de l'eau (10 ml) et on continue d'agiter pendant 24 h. Après extraction à l'éther, lavage avec une solution saturée de NaCl, séchage sur $MgSO_4$ et élimination du solvant (25° C/15 mmHg), on obtient un brut réactionnel (1.16 g) contenant de la cyclohexanone qu'on soumet au vide de la pompe à palettes (0.5 mmHg). Par chromatographie sur colonne de silice (10 g SiO_2 , 2 % éther, 98 % hexane) du résidu obtenu (750 mg), on isole le dérivé aminé **18** (468 mg ; rendement : 50 %).

Dérivé aminé **18** :

$C_{18}H_{29}NO_3$, liquide incolore ; Anal. Calc. % C 70.32 H 9.51 N 4.56 Tr. % C 70.4 H 9.7 N 4.4 ; ν (C=C) : 1635 cm^{-1} ; δ = 1.05 (3H, s) ; 1.06 (3H, s) ; 1.84 (3H, s) ; 2.50-2.82 (5H, m) ; 3.62 (4H, t, J = 4.5 Hz) ; 3.75 (3H, s) ; 1.15-1.84 (8H, m).

Addition de morpholine sur les esters cyclopropéniques **4**, **5** et **6** :

On irradie la diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-1 pyrazolénine **1** (360 mg ; 2.34 mmoles) dans l'éther anhydre (100 ml) jusqu'à dégagement stoechiométrique d'azote (environ 60 ml). On concentre la solution à 30 ml et on ajoute la morpholine (410 mg ; 4.68 mmoles) sans solvant. Après un temps de contact de 12 h à température ambiante, on lave à l'eau puis avec une solution saturée de NaCl, sèche sur $MgSO_4$, élimine le solvant (25° C/15 mmHg). On obtient ainsi un brut réactionnel de 508 mg. Une chromatographie sur colonne de silice (10 g silice, 3 % éther, 97 % hexane) permet d'isoler le trans-morpholino-2 diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropane **2** (349 mg ; rendement : 70 %).

Cyclopropane **2** :

$C_{11}H_{19}NO_3$, liquide incolore ; Anal. : Calc. % C 61.95 N 6.57 Tr. % C 61.8 H 9.1 N 6.6 ; ν (C=O) : 1730 cm^{-1} ; δ = 1.20 (3H, s) ; 1.29 (3H, s) ; 1.42 (1H, d, J = 4 Hz) ; 2.17 (1H, d, J = 4 Hz) ; 2.51 (4H, m) ; 3.66 (4H, t, J = 5 Hz) ; 3.66 (3H, s).

Ce mode opératoire est identique pour les pyrazolénines **2** et **3**.

En partant de 408 mg (1.92 mmoles) de pyrazolénine **2**, on obtient 281 mg de cyclopropane **16** (mélange de deux diastéréoisomères ; rapport 1/1.3 ; rendement : 54 %).

En partant de 314 mg (1.86 mmoles) de pyrazolénine **3**, on obtient 339 mg de cyclopropane **17** (un seul diastéréoisomère ; rendement : 80 %).

Cyclopropane **16** (mélange de 2 diastéréoisomères) :

$C_{13}H_{21}NO_5$, liquide incolore ; Anal. Calc. % C 57.55 H 7.80 N 5.16 Tr. % C 57.8 H 7.6 N 5.1 ; ν (C=O) : 1740 et 1720 cm^{-1} ; RMN : les deux diastéréoisomères n'ayant pas été séparés et leur rapport étant trop proche de 1-1, il est difficile d'attribuer individuellement les signaux aux différents protons. Le spectre décrit correspond donc au mélange des deux produits : δ = 1.15 (3H, s) ; 1.37 (3H, s) ; 1.39 (3H, s) ; 1.52 (3H, s) ; 1.69 (1H, s) ; 2.33 (1H, s) ; 2.65 (8H, s) ; 3.60-3.70 (8H, m) ; 3.66 (3H, s) ; 3.67 (3H, s) ; 3.74 (3H, s) ; 3.77 (3H, s).

Cyclopropane **17** :

$C_{12}H_{21}NO_3$, liquide incolore ; Anal. Calc. % C 63.41 H 9.31 N 6.16 ; Tr. % C 63.1 H 9.3 N 5.9 ; ν (C=O) : 1730 cm^{-1} ; δ = 1.19 (3H, s) ; 1.25 (3H, s) ; 1.29 (3H, s) ; 1.41 (1H, s) ; 2.00-2.40 (4H, m) ; 3.38 (3H, s) ; 3.30-3.55 (4H, m).

Dérivés halogénés :

a) Au départ du diastéréoisomère le moins polaire de la série cis 7c- :

Le pentachlorure de phosphore (1.668 g ; 8.00 mmoles) est ajouté, à température ambiante, à la cétone 7c- (1.196 g ; 5.33 mmoles) en solution dans le chlorure de méthylène (50 ml). On chauffe à reflux pendant 2h30 puis verse le mélange réactionnel sur de la glace. Après extraction au chlorure de méthylène, lavage avec les solutions saturées de Na_2CO_3 et de NaCl, séchage sur $MgSO_4$ et évaporation du solvant (25° C/15 mmHg) on obtient un brut réactionnel de 2.019 g. Une chromatographie sur colonne de silice (20 g silice, 3 % éther, 97 % hexane) permet d'isoler le chlorure vinylique **19** (1.194 g ; rdt : 92 %).

Dérivé chlorovinylique **19** :

$C_{13}H_{19}O_2Cl$, liquide incolore ; Anal. Calc. % C 64.32 H 7.89 Tr. % C 64.0 H 8.0 ; ν (C=O) : 1733 cm^{-1} ; ν (C=C) : 1614 cm^{-1} ; δ = 1.09 (1H, dd, J = 9 Hz et J = 11 Hz) ; 1.20 (3H, s) ; 1.33 (3H, s) ; 1.48 (1H, d, J = 9 Hz) ; 2.09 (2H, m) ; 2.72 (1H, m) ; 3.65 (3H, s) ; 5.87 (1H, m) ; 1.20-1.90 (4H, m).

b) Au départ du diastéroisomère le plus polaire de la série cis 7c+ :

Le pentachlorure de phosphore (650 mg ; 3.12 mmoles) est ajouté, à température ambiante, à la cétone 7c+ en solution dans le tétrachlorure de carbone (0.5 ml). On chauffe le milieu réactionnel à 90° C, pendant une 1h30, puis on rajoute de l'eau glacée. Après extraction au chlorure de méthylène, lavage avec les solutions saturées de Na_2CO_3 et de NaCl, séchage sur $MgSO_4$ et élimination du solvant (25° C/15 mmHg) on obtient un brut réactionnel de 367 mg. Une chromatographie sur colonne de silice (10 g silice, 5 % éther, 95 % hexane) ne permet d'isoler que le dérivé d' α -chloration **20** (25 mg ; rendement : 8 %).

Cétone α -chlorée **20** :

$C_{13}H_{19}O_3Cl$, cristaux incolores ; F = 95-96° C ; Anal. Calc. % C 60.37 H 7.40 Tr. % C 60.2 H 7.2 ; ν (C=O) : 1721 et 1706 cm^{-1} ; δ = 0.90-3.30 (9H, m) ; 1.20 (6H, s) ; 3.50 (3H, s) ; 4.50 (1H, m).

c) Au départ du diastéréoisomère le moins polaire de la série trans 7t- :

Le pentachlorure de phosphore (250 mg ; 1.20 mmoles) est ajouté, à température ambiante, à la cétone 7t- (215 mg ; 0.96 mmole) en solution dans le chlorure de méthylène (10 ml). On porte à reflux pendant 2 h puis le mélange réactionnel est versé sur de la glace. Après extraction au chlorure de méthylène, lavage avec les solutions saturées de Na_2CO_3 et de NaCl, séchage sur $MgSO_4$ et élimination du solvant (25° C/15 mmHg) on obtient un brut réactionnel de 262 mg. Une chromatographie sur colonne de silice (3.5 g silice, 2 % éther, 98 % hexane) permet d'obtenir le mélange des produits **21**, **22** et **23** (225 mg ; rapport : 1/2.5/1.8 ; rendement quantitatif). Les trois produits sont séparés par chromatographie sur colonne à haute pression (colonne : longueur : 40 cm ; diamètre : 1/2 pouce ; Lichroprep Si 60 5-20 μ ; solvant : hexane à 4 % Et_2O , débit : 9ml/min). On isole ainsi le produit dichloré **21** (39 mg) et les deux chlorures vinyliques **22** et **23** (81 mg et 58 mg ; rdt global : 75 %).

Dérivé gem-dichloré **21** :

$C_{13}H_{20}O_2Cl_2$, cristaux incolores ; F = 62-64° C ; Anal. Calc. % C 55.92 H 7.22 Tr. % C 56.3 H 7.4 ; ν (C=O) : 1732 cm^{-1} ; δ = 1.19 (1H, d, J = 6 Hz) ; 1.21 (3H, s) ; 1.28 (3H, s) ; 2.14 (1H, m) ; 2.62 (1H, m) ; 3.68 (3H, s) ; 1.50-1.80 (8H, m).

Dérivé chlorovinylique **22** :

$C_{13}H_{19}O_2Cl$, liquide incolore ; Anal. Calc. % C 64.32 H 7.89 Tr. % C 64.6 H 7.8 ; ν (C=O) : 1735 cm^{-1} ; ν (C=C) : 1652 cm^{-1} ; δ = 1.05 (3H, s) ; 1.61 (3H, s) ; 1.80 (1H, d, J = 6 Hz) ; 1.56-1.73 (2H, m) ; 2.10-2.32 (2H, m) ; 2.60 (1H, m) ; 3.54 (3H, s) ; 1.20-1.40 (4H, m).

Dérivé chlorovinyle 23 :

$C_{13}H_{19}O_2Cl$, liquide incolore ; Anal. Calc. % C 64.32 H 7.89 Tr. % C 64.3 H 7.8 ; ν (C=O) : 1730 cm^{-1} ; ν (C=C) ; 1645 cm^{-1} ; $\delta = 1.22$ (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$) ; 1.24 (3H, s) ; 1.25 (3H, s) ; 1.43 (1H, dd, $J = 5.5\text{ Hz}$ et $J = 10.5\text{ Hz}$) ; 3.67 (3H, s) ; 5.86 (1H, t, $J = 4\text{ Hz}$) ; $1.50\text{--}2.30$ (7H, m).

REFERENCES

- 1) Communication préliminaire :
M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, H. KEMPF,
Tetrahedron Letters, 27, 5215 (1986).
- 2) G.L. CLOSS,
Advances in alicyclic chemistry, Ed. H. HART, G.J. KARABATSOS,
Vol. 1, Academic Press, New-York, London, pg 77-102 (1966).
- 3) M.L. DEEM,
Synthesis, 675 (1972) ; Synthesis, 701 (1982).
- 4) T. EICHER, J.L. WEBER,
Topics in Current Chemistry, 57, 1 (1975).
- 5) M. FRANCK-NEUMANN, C. BUCHECKER,
Tetrahedron, 33, 751 (1977).
- 6) M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, H. KEMPF,
Tetrahedron, 43, 845, 853 (1987), et réf. citées.
- 7) T.F. MURRAY, E.G. SAMSEL, V. VARMA, J.R. NORTON,
J. Amer. Chem. Soc., 103, 7520 (1981).
- 8) E.J. COREY, J.W. SUGGS,
Tetrahedron Letters, 2647 (1975).
- 9) J. FICINI, A. TOUZIN,
Bull. Soc. Chim. Fr., 2385 (1972).
- 10) G. STORK, H.K. LANDESMAN,
J. Amer. Chem. Soc., 78, 5128 (1956).
- 11) V. BILINSKI, A.S. DREIDING,
Helv. Chim. Acta, 55, 1271 (1972) et réf. citées.
- 12) "Deltaméthrine" Monographie de Roussel Uclaf (1982).
- 13) I. FLEMING, J.H. MASON
J. Chem. Soc., 1964, 2165.
- 14) Remarquons qu'en l'absence d'énamine, le cyclopropène 6 traité dans
les mêmes conditions par $MgBr_2$ préparé in situ, est récupéré inaltéré.
- 15) F. ARNDT
Org. Syntheses, Coll. Vol. 2, 461 (1943).