

Accès au Squelette Triquinanique Linéaire par l'Intermédiaire de Dérivés Bicyclo [2.1.0] Pentaniques. Synthèse Totale d'un Triquinane, le ($\pm$) Hirsutène¹.

Michel Franck-Neumann*, Michel Miesch, Eric Lacroix, Bernard Metz**, Jean-Marc Kern***

* Laboratoire de Chimie Organique Synthétique, associé au CNRS (URA 466),
Institut de Chimie, U.L.P., 1, rue Blaise Pascal 67000 - STRASBOURG (France).

** Laboratoire de Chimie Minérale, associé au CNRS (URA 405), E.H.I.C.S. et
Laboratoire de Cristallographie Biologique, associé au CNRS (UPR 6201), I.B.M.C.
Rue Descartes 67000 - STRASBOURG (France).

*** Laboratoire de Chimie Organo-Minérale, associé au CNRS (URA 422)
Institut de Chimie, U.L.P., 1, rue Blaise Pascal 67000 - STRASBOURG (France).

(Received in Belgium 13 January 1992)

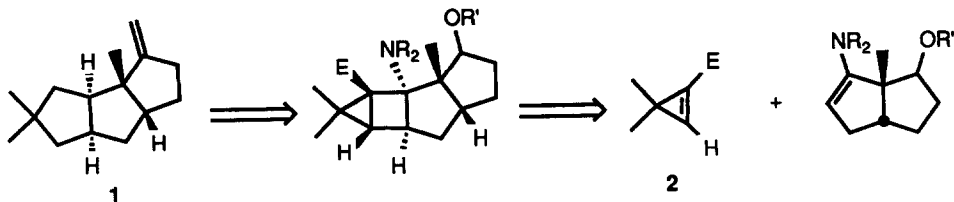
*Key Words : linear triquinanes, Hirsutene, electrophilic cyclopropenes, enamines,
amino-2 bicyclo [2.1.0] pentanes (synthesis, X-ray crystallographic structure, solvolysis)*

Abstract : The cycloaddition of enamines with electrophilic gem-dimethylcyclopropenes followed by solvolytic ring cleavage of the 2-amino bicyclo [2.1.0] pentane adducts, leads to gem-dimethylcyclopentene derivatives. These reactions are used as key-sequence for the synthesis of Hirsutene, a natural linear triquinane, starting from the cyanocyclopropene 18 and the diquinane enamine 15. The cis-anti-cis-anti-cis structure of the intermediate quadricyclic adduct 20b, containing the bicyclo [2.1.0] pentane substructure, was proved by an X-ray crystallographic determination.

INTRODUCTION :

De nombreux produits naturels comportant un enchaînement de 3 cycles à 5 carbones accolés, sont connus à l'heure actuelle. La synthèse totale de ces composés appelés triquinanes et possédant une structure linéaire cis-anti-cis tricyclo [6.3.0.0^{2,6}] undécannique ou angulaire tricyclo [6.3.0.0^{1,5}] undécannique, s'est accompagnée de la mise au point de plusieurs nouvelles méthodes de cyclopentannélation².

Nous avons, pour notre part, développé une méthode d'obtention de cyclopentènes gem-diméthylés à partir de cyclopropènes électrophiles et d'énamines³ que nous avons voulu appliquer à la synthèse totale de triquinanes. Dans ce but nous avons commencé par vérifier que la suite réactionnelle que nous avons mise en évidence et qui consiste en une cycloaddition de cyclopropène sur une énamine de cyclanone, suivie de solvolysé en milieu acide du bicyclo [2.1.0] pentane formé, était bien utilisable dans le cas concret de la synthèse totale d'un produit naturel. Comme premier essai, nous avons choisi un cas relativement simple, celui de l'hirsutène 1, triquinane linéaire extrait d'un champignon, le *Coriolus consors* ⁴.

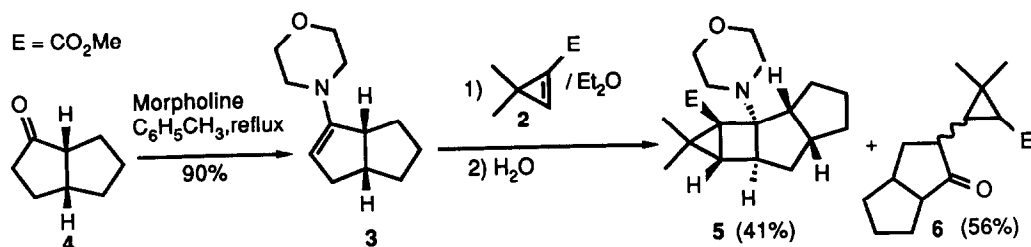


RESULTATS :

Essais préliminaires :

Nous avons commencé par vérifier que notre méthode pouvait être étendue à des énamines dérivant de cétones diquinaniques, pour pouvoir accéder rapidement aux systèmes triquinaniques linéaires.

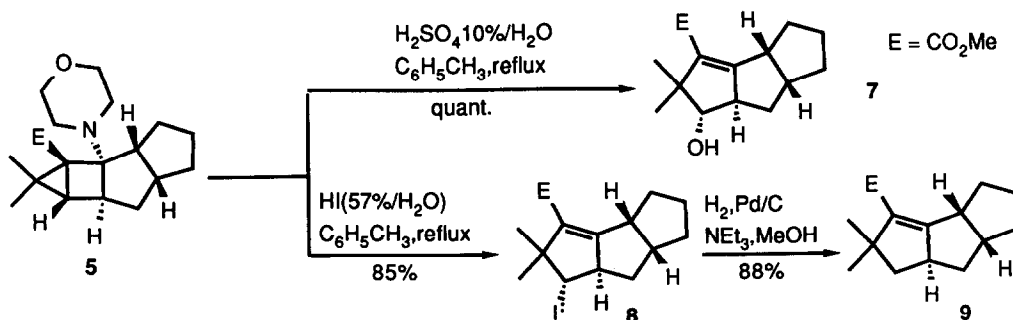
En faisant réagir le diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène **2**⁵ sur l'énamine **3**, obtenue à partir de la cétone diquinanique **4**⁶, nous isolons le produit de cycloaddition [2+2] **5** (rendement : 41 % après hydrolyse), accompagné des dérivés cétoniques **6** (mélange d'isomères ; rendement : 56 %) qui résultent d'une simple réaction d'alkylation.



La solvolysé acide du quadricycle **5** a été effectuée :

- soit à l'aide d'acide sulfurique aqueux à 10 % en milieu biphasique ; on obtient ainsi quantitativement et stéréospécifiquement le triquinane à fonction alcool **7**,

- soit à l'aide d'acide iodhydrique (solution commerciale à 57 % dans l'eau) ; on obtient ainsi, avec un rendement de 85 %, l'iodotriquinane **8**, qui peut être facilement hydrogénolysé⁷ pour conduire au triquinane linéaire **9** (88 %).

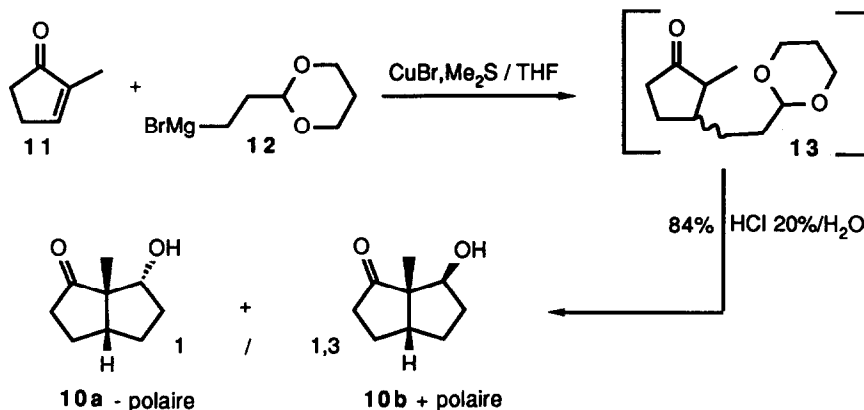


Cet essai confirme que notre méthode permet un accès rapide au système triquinanique linéaire gem-diméthylé. Il restait à l'appliquer à la synthèse totale de l'Hirsutène lui-même, en modifiant la structure de la cétone diquinanique de départ pour tenir compte de la présence du méthyle angulaire et de la double liaison exo méthylénique supplémentaires.

Synthèse du ($\pm$) Hirsutène :

* Accès à la cétone diquinanique 10 :

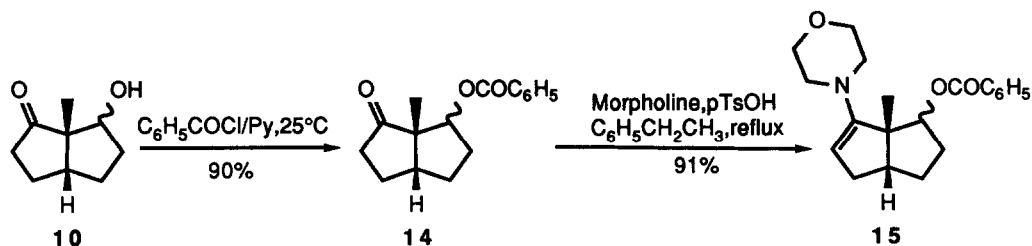
Pour obtenir la cétone diquinanique de départ **10**, nous avons utilisé une méthode de cyclopentannélation mise au point par Marfat et Helquist pour des produits analogues⁸ : la méthyl-2 cyclopentène-2 one **11**⁹ est traitée par le réactif de Grignard **12** en présence du complexe CuBr, Me₂S¹⁰ pour conduire au produit d'addition-1,4 **13** (mélange 60/40 de diastéréomères non séparables) qui, traité en milieu acide, donne la cétone diquinanique **10** sous forme de deux diastéréomères séparables par chromatographie sur colonne de silice (rapport : 1/1,3 ; rendement global / **11** : 84 %).



La configuration relative méthyle/hydroxyle pour les deux diastéréoisomères **10a** (le moins polaire) et **10b** (le plus polaire), a été déterminée par structure cristallographique à un niveau synthétique ultérieur (vide infra) et est en accord avec les configurations attribuées par Paquette et ses collaborateurs¹¹ à des produits analogues. Pour les étapes suivantes, les deux diastéréomères **10a** et **10b** ayant montré des réactivités chimiques semblables, nous ne préciserons pas la configuration au niveau du groupement hydroxyle.

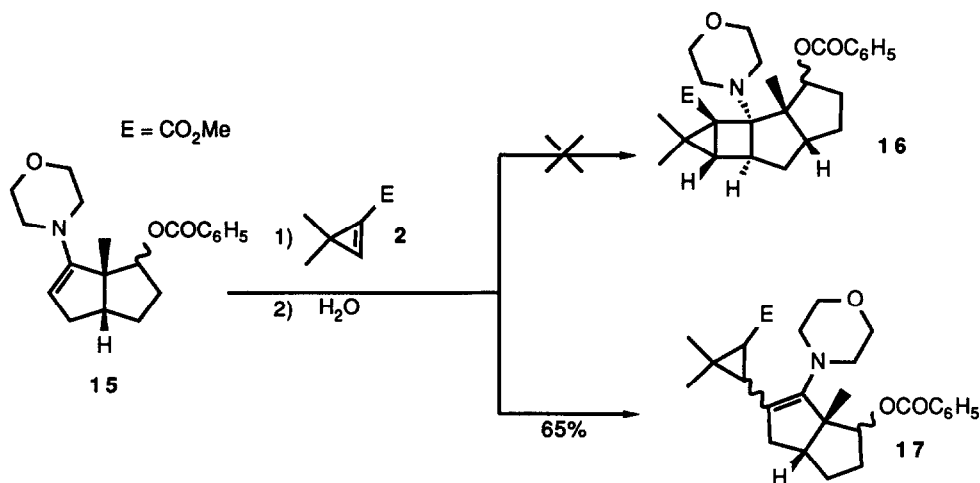
* Enamine diquinanique 15 :

Afin d'éviter des problèmes de deshydratation ultérieure, le groupement hydroxyle du céto-alcool diquinanique **10** a été protégé sous forme de benzoate, **14**, (rendement : 90 %). Après réaction avec la morpholine, on obtient l'énamine **15** (2 épimères) avec 91 % de rendement.



*** Réaction de l'énamine diquinanique 15 avec le diméthyl-3,3-méthoxycarbonyl-1 cyclopropène 2 :**

L'addition de l'énamine 15 sur le cyclopropène 2 ne conduit pas au produit de cycloaddition 16 voulu mais uniquement à un mélange d'énamines cyclopropaniques isomères 17, difficiles à hydrolyser.



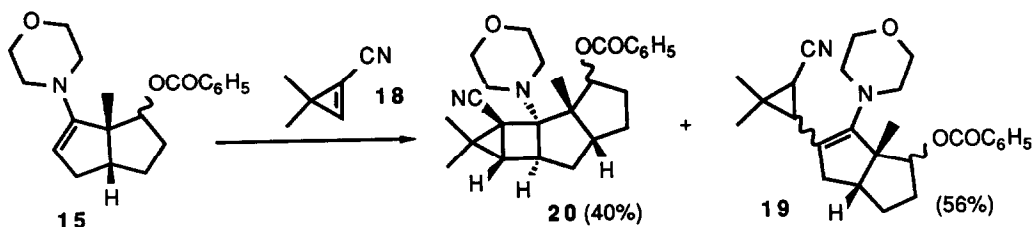
Pour expliquer l'absence d'un cycloadduit dans ce cas, on peut invoquer la gêne stérique qui dans l'état de transition de cycloaddition résulterait du voisinage du groupement ester du cyclopropène et du groupement méthyle en jonction de cycle de l'énamine, telle qu'elle apparaît du moins sur un modèle de Dreiding du cycloadduit.

La cycloaddition devrait cependant être possible avec un cyclopropène portant une fonction activante moins encombrante que la fonction ester, comme le groupement cyano par exemple.

Nous avons donc repris l'étude de la réaction dans ce cas particulier en partant du cyanocyclopropène correspondant, un dérivé relativement peu stable mais que l'on peut obtenir facilement (rendement global : 90 %) au départ du cyanoacétylène, de façon analogue à l'ester, par cycloaddition 1,3-dipolaire avec le diazo-2-propane suivie d'irradiation de la pyrazolénine formée⁵.

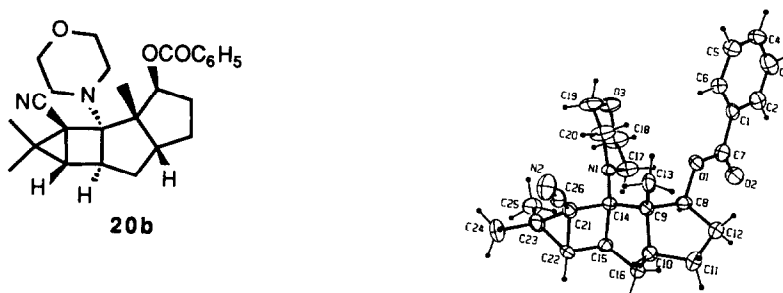
*** Réaction de l'énamine diquinanique 15 avec le diméthyl-3,3 cyano-1 cyclopropène 18 : adduit bicyclo [2.1.0] pentanique 20 :**

La diminution de gêne stérique se vérifie effectivement expérimentalement en utilisant le cyanocyclopropène 18. En effet, l'addition de ce dernier sur l'énamine 15 conduit après hydrolyse aux 2 types de produits attendus, à savoir les produits d'alkylation 19 (mélange d'énamines isomères ; isolées avec un rendement de 55 %) et le produit de cycloaddition 20 (isolé avec un rendement de 40 %), le taux de transformation étant d'environ 70 %.



La réaction n'est en effet pas totale dans nos conditions puisque nous récupérons 30 % d'énamine de départ, sous la forme hydrolysée de la cétone 14. Ceci peut provenir d'une réactivité bimoléculaire assez faible, ou, plus probablement, de la labilité du cyanocyclopropène qui évoluerait de son côté¹², en concurrence avec la réaction avec l'énamine.

En partant de l'énamine 15b, provenant de l'hydroxycétone diastéréomère la plus polaire 10b, nous avons pu obtenir le seul quadricycle 20b sous forme bien cristallisée. Ceci a permis de déterminer sa structure par une étude cristallographique aux rayons X (Partie Expérimentale).



Vue ORTEP de 20b avec la numérotation utilisée

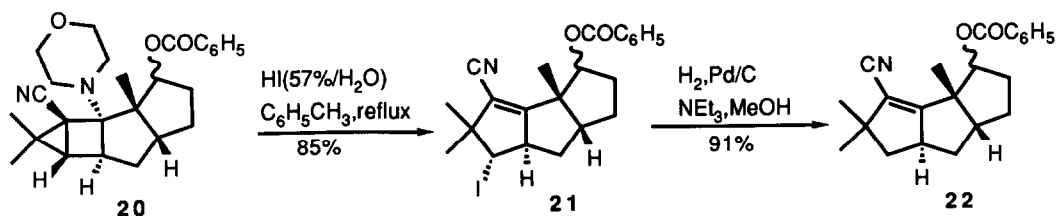
Cette détermination de structure nous a permis de préciser en particulier que la configuration relative des groupement OBz et méthyle en jonction de cycle était *cis* et, partant, d'attribuer une configuration aux alcools diastéréoisomères 10a et 10b. Elle montre également que les groupements méthyle angulaire et cyano sont

proches dans l'espace du fait de l'arrangement en "escalier" des 4 cycles accolés du cycloadduit **20b**. Du fait de cette configuration, la solvolyse doit conduire à un triquinane présentant un squelette cis-anti-cis tricyclo [6.3.0.0^{2,6}] undécannique tel qu'il est présent dans l'Hirsutène.

Parmi les données de cette détermination de structure cristallographique, on peut remarquer les valeurs particulièrement élevées des liaisons géminales au groupe cyano C₂₁-C₂₃ (partie cyclopropanique) et C₁₄-C₂₁ (partie cyclobutanique), toutes deux de 1,56 (1) Å. Les valeurs correspondantes moyennes pour les bicyclo [2.1.0] pentanes étudiés précédemment sont respectivement de 1,502 (8) et 1,526 (5) Å¹³. Un allongement, dépassant largement les limites d'erreur, est donc net. Il peut s'agir de l'effet bien connu que les groupes π -accepteurs et en particulier le groupe cyano exercent sur les liaisons géminales (rallongement) et distales (raccourcissement) dans les systèmes cyclopropaniques monocycliques¹⁴ ou bicycliques plus tendus¹⁵. L'angle entre les plans cyclopropanique et cyclobutanique étant cependant ici proche de 119° (pour une valeur moyenne proche de 112° pour d'autres bicyclo [2.1.0] pentanes¹³), il semble qu'une partie au moins de cet allongement de liaisons soit dû ici à la répulsion stérique entre un des méthyles du groupe gem-diméthyle et le groupe morpholino. Compte tenu de cette répulsion stérique, les liaisons C₂₂-C₂₃ (distale cyclopropanique) et C₁₅-C₂₂ ("distale" cyclobutanique) semblent raccourcies (1,49 (1) Å et 1,51 (1) Å) mais cet effet du groupe cyano est trop faible pour être vraiment significatif.

* *Solvolyse acide du quadricycle 20 : triquinane 22*

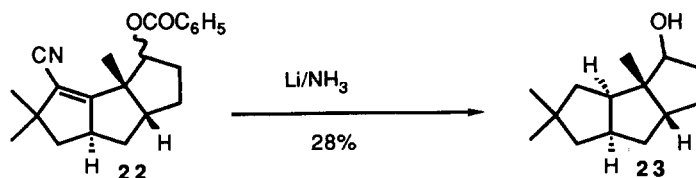
Comme l'Hirsutène est un hydrocarbure, nous avons solvolysé le bicyclopentane **20** par de l'acide iodhydrique, sachant que l'iodure **21** formé sera facilement hydrogénolysé. Ceci conduit effectivement au triquinane **22** avec 77 % de rendement global.



* *Transformation en (±) Hirsutène :*

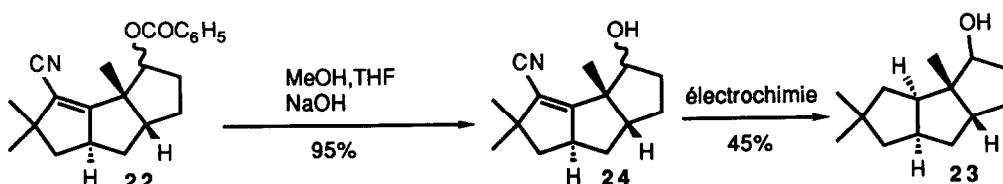
Pour passer du triquinane **22** au (±) Hirsutène, il nous fallait effectuer une décyanation réductrice, une hydrogénation de double liaison, une déprotection pour régénérer la fonction alcool, une oxydation de cette dernière en cétone et finalement une méthylation de type Wittig.

Les trois premières étapes ont pu être réalisées en une fois par l'utilisation de lithium dans l'ammoniac liquide¹⁶, le triquinane **23** -un seul diastéréoisomère- étant obtenu ainsi directement, toutefois avec un rendement global de 28 % seulement.

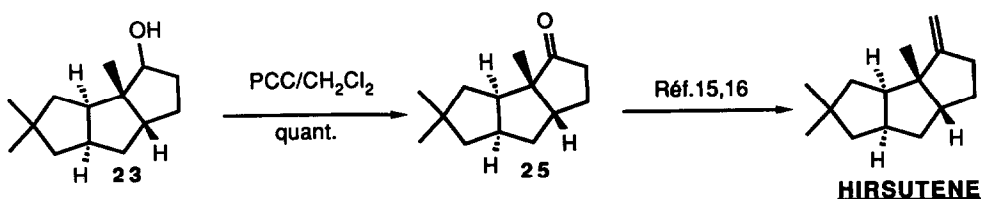


La même suite de réactions a également été effectuée par voie électrochimique¹⁷ : le rendement est également de l'ordre de 30 %, mais la réaction est beaucoup plus propre. En effectuant la réduction cathodique d'une solution de chlorure de lithium dans l'éthylamine, sur électrode de platine et dans une cellule à compartiments séparés, on dispose d'une source continue et contrôlée d'électrons solvatés à la différence de la méthode chimique (Li/NH₃) basée sur une concentration élevée d'électrons en début de réaction. La transformation totale de l'accepteur d'électrons **22** se traduit par la réapparition, dans la solution d'électrolyse, de la couleur bleue caractéristique des "électrons solvatés". Cette réaction électrochimique conduit au même triquinane **23**, avec 45 % de rendement toutefois, si l'on part non pas des benzoates mais du mélange des alcools **24** obtenu par saponification des benzoates **22**.

Remarquons que nous obtenons le même alcool **23** au départ des benzoates **22a** et **22b** ce qui implique que l'un des deux épimères est isomérisé ou détruit dans ces conditions.

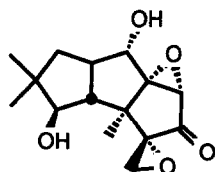
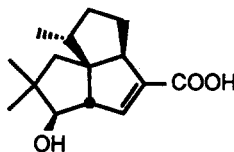


L'oxydation de l'alcool **23** en cétone **25** est ensuite effectuée quantitativement à l'aide de chlorochromate de pyridinium. La cétone **25**, ayant déjà été transformée en (±) Hirsutène avec d'excellents rendements, par Ley *et al.* d'une part¹⁸ et par Funk *et al.* d'autre part¹⁹, ceci termine notre synthèse.



Cette synthèse de triquinane naturel, effectuée avec comme étape-clé notre suite de réactions de cycloaddition/solvolyse, montre que cette nouvelle voie d'accès aux cycles carbonés à 5 chaînons n'est pas seulement valable pour des modèles simplifiés mais est effectivement utilisable dans le cas concret de synthèses multiétapes de molécules déjà élaborées.

Les fonctions impliquées et en particulier la fonction alcool créée stéréospécifiquement lors de la solvolyse, n'ont pas été utilisées dans cette première synthèse. Elles sont potentiellement précieuses pour des synthèses de polyquinanes fonctionnels du type de l'acide pentalénique ou de la corioline ou même de polyquinanes non fonctionnalisés comme par exemple le silphinène²⁰.

**CORIOLINE****ACIDE PENTALÉNIQUE****SILPHINENE**

Remerciements : Nous remercions la Société ATOCHEM pour son aide matérielle et l'intérêt témoigné pour ce travail, ainsi que la Société BASF pour des dons de produits de départ.

PARTIE EXPERIMENTALE :

Indications générales :

Les spectres infra-rouge effectués, sauf indication contraire, en solution dans CCl_4 , ont été mesurés à l'aide d'un spectrophotomètre PERKIN-ELMER IR-457 ; les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été mesurés sur un appareil BRUKER WSP 200. La référence interne est dans tous les cas le chloroforme, le solvant, sauf indication contraire, le deutériochloroforme. 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 déplacements chimiques δ sont donnés par rapport au TMS. 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 (précision : $\pm 0.3\%$). Les contrôles analytiques par chromatographie sur couche mince sont faits sur plaques de gel de silice MERCK prêtes à l'emploi. Les séparations par chromatographie liquide sur colonne d'adsorbant sont effectuées au moyen de colonnes chemisées, refroidies à l'eau courante pour minimiser les éventuelles décompositions et améliorer les séparations sous faible pression (silice MERCK Si60 230-400 mesh ASTM, groupe de pompe CFG).

Les énamines **3** et **15** ont été synthétisées selon la méthode de Stork et coll.²¹ en utilisant respectivement le toluène et l'éthylbenzène comme solvants.

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

Les cyclopropènes **2** et **18**, obtenus à partir des pyrazolénines correspondantes⁵, ne sont pas isolés : les solutions d'irradiation (concentration comprise entre 0.5 M et 1 M) sont utilisées telles quelles pour les réactions avec les énamines.

Les irradiations des pyrazolénines sont effectuées dans un appareil en verre Pyrex à l'aide d'une lampe à vapeur de mercure en quartz MAZDA 250W, refroidie à l'eau courante. Avant irradiation, les solutions sont purgées à l'argon durant 10 minutes. 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 et est arrêtée quand le dégagement stoechiométrique de gaz est observé.

*** Quadricycle 5 et triquinane 7 :**

La diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-5 pyrazolénine (1.780 g, 11.52 mmoles) est irradiée en solution dans l'éther anhydre (200 ml) jusqu'à dégagement de la quantité stoechiométrique d'azote (260 ml à 20° C, 20 minutes). On ajoute à cette solution l'énamine **3** (2.030 g, 10.52 mmoles). Après 20 heures d'agitation à température ambiante, on ajoute de l'eau (100 ml) et poursuit l'agitation à température ambiante durant 20 heures. Après extraction à l'éther (3x50 ml), lavage avec une solution saturée de NaCl (100 ml) et séchage sur MgSO_4 , on élimine le solvant (25° C/15 mmHg). On obtient ainsi un brut de 3.037 g. Après évaporation à la

pompe à palettes ($25^{\circ}\text{C}/2 \times 10^{-1}$ torr) on récupère 378 mg de cétone diquinanique **4** qui a distillé et un résidu de 2.416 g qui est chromatographié sur colonne de silice (60 g SiO_2 ; élution : hexane à 5 % d'éther). On obtient ainsi trois fractions : le quadricycle **5** (40 mg), un mélange de quadricycle **5** et de dérivés cétoniques **6** (1.514 g) et le mélange de dérivés cétoniques diastéréomères **6** (770 mg). Le mélange de quadricycle **5** et des dérivés cétoniques **6** (1.514 g) est soumis directement aux conditions de solvolysé acide, à savoir reflux pendant 24 heures dans un mélange de toluène (30 ml) et d'acide sulfurique dilué à 10 % (30 ml). Après extraction à l'éther (100 ml), lavage par des solutions saturées de NaHCO_3 et NaCl (50 ml), séchage sur MgSO_4 et élimination des solvants ($25^{\circ}\text{C}/15$ mmHg), on récupère un brut de 1.358 g qui est chromatographié sur colonne de silice (60 g SiO_2 ; élution : 5 % Et_2O , 95 % hexane). On isole ainsi les dérivés cétoniques **6** (214 mg) (rendement global : 40 %; 56 % par rapport à l'énamine de départ ayant réagi) et le triquinane **7** (736 mg) (rendement global : 30 %; 41 % par rapport à l'énamine de départ ayant réagi).

Pour déterminer le rendement de formation du quadricycle **5**, nous avons soumis ce dernier isolé pur (40 mg) aux conditions de solvolysé acide décrites ci-dessus : on obtient ainsi 31 mg de triquinane **7** (rendement quantitatif). Par conséquent, le quadricycle **5** est formé avec un rendement de 30 % (41 % par rapport à l'énamine de départ ayant réagi) identique au rendement obtenu par le triquinane **7**.

Quadricycle **5** :

$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NO}_3$, cire légèrement jaune, Anal. : Calc. % C 71.43 H 9.15 N 4.38 Tr % : C 71.6 H 9.0 N 4.1
IR : $\nu = 1714$ (C=O) cm^{-1}

^1H -RMN : $\delta = 1.07$ (s, 3H) ; 1.52 (s, 3H) ; 1.35-2.00 (m, 10H) ; 2.20-3.00 (m, 6H) ; 3.35-3.85 (m, 4H) ; 3.67 (s, 3).

Triquinane **7** :

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NO}_3$, cristaux incolores, F = $49-50^{\circ}\text{C}$, Anal. : Calc. % C 71.97 H 8.86 Tr % : C 71.7 H 9.0
IR : $\nu = 1650$ (C=C) ; 1710 (C=O) ; 3490 (OH) cm^{-1}

^1H -RMN : $\delta = 1.12$ (s, 3H) ; 1.26 (s, 3H) ; 1.15-1.70 (m, 6H) ; 2.70-2.90 (m, 1H) ; 2.95-3.10 (m, 1H) ; 3.20-3.40 (m, 1H) ; 3.50-3.60 (m, 1H) ; 3.72 (s, 3H).

Dérivés cétoniques **6** (mélange de diastéréomères) :

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_3$, liquide jaune ; IR : $\nu = 1728$ (C=O) cm^{-1}

^1H -RMN : $\delta = 1.15$ (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.22 (s, 3H) ; 1.24 (s, 3H) ; 1.27 (s, 3H) ; 1.10-2.50 (m, 13H) ; 3.66 (s, 3H) ; 3.67 (s, 3H) ; 3.69 (s, 3H).

* Triquinane iodé **8** :

Au quadricycle **5** (158 mg, 0.49 mmole) en solution dans le toluène (6 ml), on ajoute de l'acide iodhydrique (solution commerciale à 57 % dans H_2O , 0.17 ml, 1.24 mmole). Après 1 heure et 30 minutes de reflux, la solution est diluée dans l'eau et extraite à l'éther. La phase étherée est lavée successivement avec une solution saturée de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 5 H_2O puis avec une solution saturée de NaCl . Après séchage sur MgSO_4 et élimination des solvants ($40^{\circ}\text{C}/15$ mmHg), on obtient un brut réactionnel de 155 mg qui est chromatographié sur colonne de silice (5 g SiO_2 ; élution : 5 % Et_2O , 95 % hexane). On obtient ainsi 131 mg de triquinane iodé **8** (rendement : 85 %).

Triquinane iodé **8** :

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{I}$, cristaux jaunes, F = $60-62^{\circ}\text{C}$, Anal. : Calc. % C 50.01 H 5.87 Tr % : C 49.8 H 5.8
IR : $\nu = 1715$ (C=O) cm^{-1}

^1H -RMN : $\delta = 1.10$ (s, 3H) ; 1.23 (s, 3H) ; 1.15-1.70 (m, 5H) ; 1.80-2.20 (m, 3H) ; 2.81 (quint. 1H, J = 8.0 Hz) ; 3.25-3.45 (m, 2H) ; 3.64 (d, 1H, J = 9.8 Hz) ; 3.74 (s, 3H).

* Triquinane **9** :

Au triquinane iodé **8** (70 mg, 0.29 mmole) en solution dans le MeOH (5 ml), on ajoute le Pd/C (20 mg) et le triéthylamine (60 mg, 0.60 mmole). Après une agitation à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène (P = 1 atm.) pendant 12 heures, la solution est dégazée à l'argon, filtrée sur célite, hydrolysée puis extraite à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchées sur MgSO_4 . Après

élimination des solvants (20° C/15 mmHg), le brut réactionnel (53 mg) est chromatographié sur colonne de silice (5 g SiO₂ ; élution : 5 % Et₂O, 95 % Hexane). On isole ainsi le triquinane **9** (40 mg ; rendement : 88 %).

Triquinane **9** :

C₁₅H₂₂O₂, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 76.88 H 9.46 Tr % : C 77.0 H 9.5

IR : $\nu = 1710$ (C=O) cm⁻¹

¹H-RMN : $\delta = 1.26$ (s, 3H) ; 1.28 (s, 3H) ; 1.15-2.15 (m, 10H) ; 2.80 (quint. 1H, J = 8.0 Hz) ; 3.00-3.40 (m, 2H) ; 3.74 (s, 3H).

Addition du réactif de Grignard **12** sur la cyclopenténone **11** :

* Cyclopentanone **13** :

Dans un montage sec, sous atmosphère inerte, contenant le magnésium (tournures, 1,20 g, 19,4 mmoles) et du THF (distillé, 10 ml), le 2-(2-bromoéthyl)-1,3-dioxane (4,80 g, 24,6 mmoles) est introduit sans solvant. Durant l'introduction, la température est maintenue en dessous de 30° C par un bain d'eau froide. Après une heure d'agitation à température ambiante, on ajoute du THF (distillé, 10 ml) et on abaisse la température à -78° C pour additionner en 20 minutes le complexe bromure cuivrique-diméthylsulfure en solution dans du diméthylsulfure (5 ml). A ce stade la pâte grise du magnésien se colore en jaune. Après 2 heures d'agitation à -78° C, la cétone **11** (1,00 g, 10,4 mmoles) en solution dans du THF (distillé, 10 ml), est introduite en 1 heure 30. durant cette addition, la couleur du mélange réactionnel évolue du jaune vers l'orange pour revenir vers le jaune-brun. Le mélange est agité 15 heures à -78° C puis on laisse remonter lentement (4 heures) à 0° C pour marquer un nouveau pallier de 4 heures avant d'hydrolyser par une solution de chlorure d'ammonium-ammoniacal (pH = 8) à -30° C. Après retour à température ambiante et extraction à l'éther, les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchées sur MgSO₄. Les solvants sont éliminés (40° C/15 mmHg) et le brut réactionnel (4,10 g) est chromatographié sur colonne de silice (60 g silice ; éluant 15 % éther, 85 % hexane) ce qui permet d'isoler l'intermédiaire **13** (environ 1,80 g ; rendement : 70-80 % estimé d'après l'analyse RMN) contaminé par l'hexanedial-1,6 diprotégé (0,49 g) résultant d'un couplage de Wurtz à partir du bromure. Ce dialdéhyde protégé est éliminé dans l'étape suivante de cyclisation.

Cétone **13** (mélange 40/60 de diastéréomères) :

C₁₂H₂₀O₃, liquide incolore,

¹H-RMN : $\delta = 0.97$ (d, 3H, J = 7.3 Hz : diastéréomère mineur) ; 1.07 (d, 3H, J = 6.5 Hz : diastéréomère majeur)

1.10-2.50 (m, 12H) ; 3.60-3.85 (m, 2H) ; 4.00-4.20 (m, 2H) ; 4.45-4.60 (m, 1H).

* Diquinanes **10a** et **10b** :

L'intermédiaire **13** (~ 1,8 g) contaminé par le dialdéhyde protégé (0,4 g) en solution dans du THF (20 ml) est agité pendant 24 heures à 40° C avec une solution d'HCl à 20 %. Une extraction à l'éther et au chlorure de méthylène suivie d'un lavage des phases organiques par des solutions saturées de NaHCO₃ et NaCl conduit après séchage sur MgSO₄ et élimination des solvants (40° C/15 mmHg) à un brut réactionnel de 1,7 g. Une chromatographie sur colonne de silice (60 g silice ; éluant : 5 % éther, 95 % hexane) permet d'isoler la cétone **10a** (858 mg) et la cétone **10b** (761 mg) ce qui correspond à un rendement pour les cétones **10** de 84 % par rapport à la méthyl cyclopenténone **11**.

Céto-alcool **10a** (moins polaire) :

C₉H₁₄O₂, liquide jaune, Anal. : Calc. % C 70.10 H 9.15 Tr % : C 69.9 H 9.2 ;

IR : $\nu = 1730$ (C=O) ; 3470 (OH) cm⁻¹

¹H-RMN : $\delta = 1.14$ (s, 3H) ; 1.55-1.85 (m, 3H) ; 1.85-2.20 (m, 3H) ; 3.80-3.95 (m, 3H) ; 2.66 (d, 1H, J = 5 Hz) ; 3.95 (q, 1H, J = 5 Hz).

Céto-alcool **10b** (plus polaire) :

C₉H₁₄O₂, liquide jaune-orange, Anal. : Calc. % C 70.10 H 9.15 Tr % : C 70.0 H 9.4 ;

IR : $\nu = 1730$ (C=O) ; 3440 (OH) cm⁻¹

¹H-RMN : $\delta = 1.10$ (s, 3H) ; 1.25-1.45 (m, 1H) ; 1.60-2.55 (m, 9H) ; 4.05-4.20 (m, 1H).

Enamines 15a et 15b :*** Benzoate 14a (moins polaire) :**

Dans un ballon sec, sous atmosphère inerte contenant l'hydroxycétone **10a** (1,66 g, 10,7 mmoles) et la pyridine distillée sur KOH (20 ml), on ajoute le chlorure de benzoyle (9.13 g, 65 mmoles). Quatre heures d'agitation à température ambiante conduisent à une réaction totale. Après hydrolyse (10 heures à température ambiante) et extraction à l'éther, on lave les phases organiques avec une solution de H_2SO_4 à 10 % pour éliminer la pyridine, puis avec une solution saturée de Na_2CO_3 pour éliminer l'acide benzoïque formé et pour terminer avec une solution saturée de NaCl. Le brut réactionnel (2,69 g) obtenu après séchage sur $MgSO_4$ et élimination des solvants (30° C/15 mmHg) est chromatographié sur colonne de silice (60 g silice ; éluant : 5 % éther, 95 % hexane). On isole, ainsi, le benzoate **14a** (2,40 g ; rendement : 87 %).

Benzoate 14a (moins polaire) :

$C_{16}H_{18}O_3$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 74.20 H 7.02 Tr % : C 74.6 H 7.0 ;

IR : $\nu = 1718$ et 1730 (C=O) cm^{-1}

1H -RMN : $\delta = 1.21$ (s, 3H) ; 1.70-2.70 (m, 9H) ; 5.12-5.23 (m, 1H) ; 7.35-7.59 (m, 3H) ; 7.85-7.95 (m, 2H).

*** Benzoate 14b (plus polaire) :**

Le mode opératoire employé est identique à celui utilisé pour la formation du benzoate **14a**.

Quantités utilisées : diquinane **10b** : 3,40 g, 22,0 mmoles ; pyridine : 30 ml ; chlorure de benzoyle : 18 g, 130 mmoles ; brut réactionnel : 5,7 g ; benzoate **14b** : 5,13 g (rendement : 90 %).

Benzoate 14b (plus polaire) :

$C_{16}H_{18}O_3$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 74.20 H 7.02 Tr % : C 74.6 H 7.3 ;

IR : $\nu = 1720$ et 1735 (C=O) cm^{-1}

1H -RMN : $\delta = 1.19$ (s, 3H) ; 1.40-1.65 (m, 2H) ; 1.72-2.50 (m, 6H) ; 2.50-2.70 (m, 1H) ; 5.42 (dd, 1H, $J = 1.5$ Hz et $J = 5.0$ Hz) ; 7.45-7.65 (m, 3H) ; 8.00-8.20 (m, 2H).

*** Enamine 15a :**

L'énamine **15a** est synthétisée selon la méthode de Stork et ses collaborateurs¹⁸, le solvant utilisé étant l'éthylbenzène. Afin d'obtenir un bon rendement, il est nécessaire d'utiliser un large excès de morpholine (6 éq.) et d'utiliser un Dean-Stark dont le volume du piège est très petit en raison du point d'ébullition de l'éthylbenzène (136° C) supérieur à celui de la morpholine (129° C).

Au benzoate **14a** (1,50 g, 5,80 mmoles) en solution dans l'éthylbenzène (50 ml) on ajoute la morpholine (3,03 g, 34,80 mmoles) et de l'acide p-toluènesulfonique (~ 5 mg). Après un reflux de 48 heures, l'énamine **15a** est distillée au boule à boule (Ebullition : 130-170° C / 2×10^{-2} mmHg ; 1,73 g ; rendement : 91 %).

Enamine 15a :

$C_{20}H_{25}O_3$, liquide jaune, Anal. : Calc. % C 70.10 H 9.15 Tr % : C 69.9 H 9.2 ;

1H -RMN : $\delta = 1.23$ (s, 3H) ; 1.50-3.00 (m, 1H) ; 3.50 (t, 4H, $J = 5.0$ Hz) ; 4.45 (sl, 1H) ; 5.15 (sl, 1H) ; 7.05-7.55 (m, 3H) ; 7.60-8.05 (m, 2H).

*** Enamine 15b :**

Le mode opératoire utilisé est identique à celui employé pour l'énamine **15a**.

Quantités utilisées : benzoate **14b** : 4,60 g (17,80 mmoles) ; morpholine : 9,30 g (106,80 mmoles) ; éthylbenzène : 75 ml ; acide p-toluènesulfonique : 10 mg ; énamine **15b** : 6,62 g (rendement : 88 %) Ebullition : 150-180° C / 2×10^{-2} mmHg.

Enamine 15b :

$C_{20}H_{25}O_3$, liquide jaune, Anal. : Calc. % C 70.10 H 9.15 Tr % : C 69.9 H 9.2 ;

1H -RMN : $\delta = 1.25$ (s, 3H) ; 1.50-3.10 (m, 11H) ; 3.45-3.90 (tl, 4H, $J = 5$ Hz) ; 4.30 (sl, 1H) ; 5.45 (sl, 1H) ; 7.10-7.70 (m, 3H) ; 7.75-8.10 (m, 2H).

Addition du cyano-cyclopropène 18 sur les énamines 15a et 15b :*** Quadricycle 20a :**

L'énamine **15a** (1,22 g, 3,72 mmoles) est ajoutée à la solution étherée du cyclopropène **18** obtenu par photolyse de la diméthyl-3,3 cyano-1 pyrazolénine (496 mg, 4,09 mmoles) en solution dans l'éther (150 ml) : le dégagement stoechiométrique d'azote, soit 92 ml, est obtenu en 15 minutes. Après 48 heures d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé (50 ml H₂O) et l'agitation est poursuivie pendant 12 heures à température ambiante. Le brut réactionnel est tout d'abord extrait à l'éther puis au chlorure de méthylène : ces deux phases organiques ne sont pas mélangées et sont traitées séparément. Après lavage avec une solution saturée de NaCl séchage sur MgSO₄ puis élimination des solvants (40° C/15 mmHg), on obtient : 315 mg de quadricycle **20a** après évaporation de la "phase organique chlorure de méthylène" et 1,485 g d'un mélange quadricycle **20a** + énamines **19** (mélange de diastéréomères) après évaporation de la "phase organique éther". Ce mélange de produits est chromatographié (60g SiO₂ ; élution : 10 % Et₂O, 90 % hexane) et permet d'isoler : la cétone diquinanique **14a** (288 mg), le quadricycle **20a** (124 mg) et l'ensemble des énamines **19a** (603 mg). Le rendement en quadricycle **20a** est donc de 28 % (40 % par rapport à l'énamine de départ ayant réagi) et le rendement en dérivés **19a** de 38 % (55 % par rapport à l'énamine de départ ayant réagi).

Quadricycle 20a :

C₂₆H₃₂N₂O₃, cristaux blancs, F = 192-194° C, Anal. : Calc. % C 74.26 H 7.67 Tr % : C 74.5 H 7.0 ;

IR : ν = 1700 (C=O) (CN) cm⁻¹

¹H-RMN : δ = 1.29 (s, 3H) ; 1.42 (s, 3H) ; 1.56 (s, 3H) ; 1.75-3.75 (m, 17H) ; 5.20 (dd, 1H, J = 1.0 Hz et J = 5.3 Hz) 7.40-7.60 (m, 3H) ; 7.85-7.95 (2H, m).

*** Quadricycle 20b :**

Le mode opératoire utilisé est identique à celui employé pour le quadricycle **20a**.

Quantités utilisées : énamine **15b** : 5,00 g (15,27 mmoles) ; diméthyl-3,3 cyano-1 pyrazolénine : 2,03 g [(16,79 mmoles) ; dégagement stoechiométrique d'azote : 377 ml obtenu en 45 minutes]. Phase chlorure de méthylène : quadricycle **20b** : 1,11 g ; phase éther : cétones **14b** : 1,20 g, quadricycle **20b** : 0,70 g. Rendement : quadricycle **20b** : 1,81 g (28 %, 35 % par rapport à l'énamine de départ ayant réagi) ; énamines **19b** (mélange de diastéréomères) : 3,14 g (48 % ; 61 % par rapport à l'énamine de départ ayant réagi). Nous avons seulement été en mesure d'isoler un seul diastéréomère énaminique **19b** pur.

Quadricycle 20b :

C₂₆H₃₂N₂O₃, cristaux blancs, F = 220-223° C, Anal. : Calc. % C 74.26 H 7.67 Tr % : C 74.1 H 7.2 ;

IR : ν = 1715 (C=O) ; 2210 (CN) cm⁻¹

¹H-RMN : δ = 1.27 (s, 3H) ; 1.50 (s, 3H) ; 1.78 (s, 3H) ; 1.50-1.80 (m, 4H) ; 1.90-2.15 (m, 2H) ; 2.32 (d, 1H, J = 5.4 Hz) 2.48-3.15 (m, 6H) ; 3.30-3.50 (m, 4H) ; 5.16 (1H, dd, J = 6.5 Hz et J = 9.0 Hz) ; 7.40-7.65 (m, 3H) ; 8.00-8.15 (m, 2H).

Enamine 19b :

C₂₆H₃₂N₂O₃, cristaux blancs, F = 159-160° C, Anal. : Calc. % C 74.26 H 7.67 Tr % : C 73.9 H 6.3 ;

IR : ν = 1700 (C=O) ; 2220 (CN) cm⁻¹

¹H-RMN : δ = 1.08 (s, 3H) ; 1.29 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; 1.44 (d, 1H, J = 5.5 Hz) ; 1.65-2.35 (m, 7H) ; 2.40-2.60 (m, 1H) ; 2.85-3.15 (m, 4H) ; 3.71 (t, 4H, J = 5.0 Hz) ; 5.47 (t, 1H, J = 4.0 Hz) ; 7.35-7.70 (m, 3H) ; 8.00-8.10 (m, 2H).

Solvolyse acide des quadricycles 20a et 20b :*** Triquinane iodé 21a :**

Au quadricycle **20a** (270 mg, 0,60 mmole) en solution dans le toluène (5 ml) on ajoute l'acide iodhydrique (solution commerciale à 57 % dans l'eau, 0,5 ml, 3,78 mmoles). Après un chauffage à reflux de 1 heure 30, la solution est diluée dans l'eau et extraite à l'éther. La phase étherée est lavée successivement avec une solution saturée de Na₂S₂O₃, 5 H₂O puis avec une solution saturée de NaCl. Après séchage sur MgSO₄ et élimination des

solvants (40° C/15 mmHg) on obtient un brut réactionnel de 280 mg qui est chromatographié sur colonne de silice (30 g SiO₂ ; élution : 5 % Et₂O, 95 % hexane). On isole ainsi le triquinane iodé **21a** (250 mg ; rendement : 85 %).

Triquinane iodé 21a :

C₂₂H₂₄NO₂I, cristaux blancs, F = 105-106° C, Anal. : Calc. % C 57.28 H 5.24 N 3.04 Tr % : C 57.5 H 5.3 N 3.0
IR : ν = 1725 (C=O) ; 2220 (CN) cm⁻¹

¹H-RMN : δ = 0.95 (s, 3H) ; 1.16 (s, 3H) ; 1.53 (s, 3H) ; 1.35-1.60 (m, 1H) ; 1.65-1.95 (m, 8H) ; 1.95-2.20 (m, 3H) ; 2.54 (q, 1H, J = 8 Hz) ; 3.55 (ddd, 1H, J = 7 Hz, H = 10 Hz et J = 10 Hz) ; 3.65 (d, 1H, J = 10 Hz) ; 5.32 (t, 1H, J = 4 Hz) ; 7.40-7.60 (m, 3H) ; 7.90-8.20 (m, 2H).

*** Triquinane iodé 21b :**

Quantités utilisées : quadricycle **20b** : 1,000 g (2,40 mmoles) HI 57 % H₂O : 1,5 ml (11,34 mmoles) ; toluène : 25 ml ; triquinane iodé **21b** : 990 mg (rendement : 90 %).

Triquinane iodé 21b :

C₂₂H₂₄NO₂I, cristaux blancs-jaunes, F = 159-161° C,
Anal. : Calc. % C 57.28 H 5.24 N 3.04 Tr % : C 57.4 H 5.3 N 3.0
IR : ν = 1730 (C=O) ; 2220 (CN) cm⁻¹

¹H-RMN : δ = 1.16 (s, 3H) ; 1.20 (s, 3H) ; 1.47 (s, 3H) ; 1.40-1.70 (m, 2H) ; 1.80-2.35 (m, 4H) ; 2.60-2.75 (m, 1H) ; 3.52 (ddd, 1H, J = 9.5 Hz, J = 11.0 Hz et J = 1.0 Hz) ; 3.67 (d, 1H, J = 9.5 Hz) ; 5.18 (t, 1H, J = 5.0 Hz) ; 7.40-7.65 (m, 3H) ; 8.00-8.10 (m, 2H).

Hydrogénolyse des triquinanes iodés 21a et 21b :

*** Triquinane 22a :**

Au dérivé iodé **21a** (230 mg, 0,49 mmole) en solution dans du MeOH (20 ml), on ajoute le Pd/C (50 mg) et la triéthylamine (147 mg, 1,46 mmoles). Après une agitation à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène (P = 1 atm) pendant 48 heures, la solution est dégazée à l'argon, filtrée sur célite, hydrolysée puis extraite à l'éther. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl puis séchées sur MgSO₄. Après élimination des solvants (20° C/15 mmHg), le brut réactionnel (168 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g SiO₂ ; éluant : 5 % Et₂O, 95 % hexane). On isole ainsi le triquinane **22a** (149 mg ; rendement : 89 %).

Triquinane 22a :

C₂₂H₂₅NO₂, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 78.77 H 7.51 N 4.18 Tr % : C 78.8 H 7.7 N 4.0
IR : ν = 1725 (C=O) ; 2220 (CN) cm⁻¹

¹H-RMN : δ = 0.89 (s, 3H) ; 1.21 (s, 3H) ; 1.30 (s, 3H) ; 1.51 (s, 3H) ; 1.30-1.45 (m, 2H) ; 1.60-2.18 (m, 6H) ; 2.49 (q, 1H, J = 7.5 Hz) ; 3.45 (ddd, 1H, J = 7.5 Hz, J = 11.0 Hz et J = 15.0 Hz) ; 5.29 (t, 1H, J = 3.0 Hz) ; 7.35-7.60 (m, 3H) ; 7.95-8.10 (m, 2H).

*** Triquinane 22b :**

Le mode opératoire utilisé est identique à celui employé pour le triquinane **21b**.

Quantités utilisées : dérivé iodé **21b** : 940 mg (2,03 mmoles) ; MeOH : 30 ml ; Pd/C : 90 mg ; NEt₃ : 609 mg (6,02 mmoles) ; triquinane **22b** : 620 mg (rendement : 91 %).

Triquinane 22b :

C₂₂H₂₅NO₂, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 78.77 H 7.51 N 4.18 Tr % : C 79.0 H 7.8 N 3.9
IR : ν = 1725 (C=O) ; 2220 (CN) cm⁻¹

¹H-RMN : δ = 1.19 (s, 3H) ; 1.27 (s, 3H) ; 1.49 (s, 3H) ; 1.35-1.55 (m, 3H) ; 1.70-2.30 (m, 5H) ; 2.55-2.70 (m, 1H) ; 3.30-3.52 (m, 1H) ; 5.16 (dd, 1H, J = 4.7 Hz et J = 6.4 Hz) ; 7.40-7.65 (m, 3H) ; 8.05-8.15 (m, 2H).

Décyanation chimique :

Dans un montage (tricol + réfrigérant à carboglace) sec, sous atmosphère inerte, on introduit le triquinane **22a** ou **22b** (52 mg, 0,15 mmole) en solution dans du THF (10 ml). Puis on additionne, par

condensation à -78°C , l'ammoniac liquide ($\sim 30\text{ ml}$) préalablement séché sur potasse. Finalement on ajoute le lithium (environ 30 mg , lavé à l'hexane, coupé en petits morceaux) et on laisse remonter la température à -30°C (reflux d'ammoniac). A cette température, le brut réactionnel prend rapidement une couleur bleue nuit pour évoluer vers l'incolore. Après une heure de réaction, on additionne lentement 10 ml de méthanol pour laisser à nouveau le mélange à -30°C pendant une heure. Ensuite l'ammoniac est éliminé (bain marie 40°C) et après hydrolyse, le brut réactionnel est extrait à l'éther et au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl et séchées sur MgSO_4 . L'élimination des solvants ($40^{\circ}\text{C}/15\text{ mmHg}$) conduit à un brut de 61 mg . Ce dernier est constitué de plusieurs produits (nombreuses tâches sur CCM), le seul composé que nous avons identifié après une chromatographie sur colonne de silice (10 g silice ; éluant : 10% éther, 90% hexane) est l'alcool **23** (9 mg , $0,04\text{ mmole}$; rendement : 28%).

Triquinane **23** :

$\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}$, cristaux blancs, $F = 63-64^{\circ}\text{C}$, Anal. : Calc. % C 80.71 H 11.61 Tr % : C 80.3 H 11.4

IR : $\nu = 3620$ et 3180 à 3570 (OH) cm^{-1}

^1H -RMN : $\delta = 0.92$ (s, 6H) ; 1.05 (s, 3H) ; $0.70-2.75$ (m, 14H) ; 3.84 (t, 1H, $J = 7.5\text{ Hz}$).

Saponification des benzoates **22a** et **22b** :

* Saponification du benzoate **22a** :

Le triquinane **22a** (120 mg ; $0,36\text{ mmole}$) est chauffé à 50°C , sous agitation magnétique, dans un mélange méthanol/THF ($1 / 6-25\text{ ml}$) contenant de la soude caustique (350 mg). Après 2 heures de réaction, on élimine les solvants ($40^{\circ}\text{C}/15\text{ mmHg}$) et ajoute de l'eau avant d'extraire ce brut réactionnel à l'éther et au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont lavées avec des solutions saturées de NH_4Cl et NaCl puis séchées sur MgSO_4 . Après élimination des solvants ($25^{\circ}\text{C}/15\text{ mmHg}$), le brut réactionnel (93 mg) est chromatographié sur colonne de silice (10 g de silice ; éluant : 10% éther, 90% hexane). On accède ainsi à l'alcool **24a** (79 mg , $0,34\text{ mmole}$; rendement : 95%).

Triquinane **24a** :

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$, cristaux blancs, $F = 104-105^{\circ}\text{C}$, Anal. : Calc. % C 77.88 H 9.15 N 6.05 Tr % : C 77.8 H 9.3 N 6.2

IR : $\nu = 1647$ (C=C) ; 2210 (CN) cm^{-1}

^1H -RMN : $\delta = 1.21$ (s, 3H) ; 1.28 (s, 3H) ; 1.40 (s, 3H) ; $1.15-2.08$ (m, 9H) ; $2.32-2.50$ (m, 1H) ; $3.30-3.50$ (m, 1H) ; 4.03 (t, 1H, $J = 5.3\text{ Hz}$).

* Triquinane **24b** :

Le mode opératoire utilisé est identique à celui employé pour le triquinane **22a**.

Quantités utilisées : triquinane **22b** : 230 mg ($0,68\text{ mmole}$) ; MeOH : 30 ml ; THF : 5 ml ; NaOH 2% : $0,5\text{ ml}$; triquinane **24b** : 141 mg (rendement : 85%).

Triquinane **24b** :

$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}$, liquide incolore, Anal. : Calc. % C 77.88 H 9.15 N 6.05 Tr % : C 77.6 H 9.2 N 5.9

IR : $\nu = 2210$ (CN) ; 3620 et 3100 à 3600 (OH) cm^{-1}

^1H -RMN : $\delta = 1.17$ (s, 3H) ; 1.27 (s, 3H) ; 1.37 (s, 3H) ; $1.20-1.50$ (m, 3H) ; $1.55-2.25$ (m, 7H) ; $3.20-3.45$ (m, 1H) ; 4.05 (t, 1H, $J = 5.4\text{ Hz}$).

Décyanation électrochimique :

La cellule à électrolyse (2 compartiments séparés par un fritté de porosité 2;2 électrodes de platine) est réfrigérée par un circuit d'éthylène glycol à -15°C . On introduit dans cette cellule sèche et sous atmosphère inerte le sel de fond (chlorure de lithium flambé et broyé sous argon : 3 g) puis l'éthylamine (préalablement séchée par agitation (12 heures) sur hydroxyde de potassium à -40°C puis distillée - 110 ml). Cette dernière est introduite dans la cellule par une deuxième distillation durant laquelle le réfrigérant à carboglace qui surmonte la cellule joue le rôle de condenseur. Après agitation magnétique, on obtient une solution limpide.

Une première électrolyse (300 Coulombs) permet d'obtenir une solution bleue nuit. L'alcool **24a** (63 mg, 0,27 mmole) en solution dans 3 ml d'éthylamine est additionné à cette "solution d'électrons". On constate une décoloration immédiate ; la poursuite de l'électrolyse permet de reformer cette "solution d'électrons" (coloration après 150 Coulombs). Malgré cette coloration bleue, on prolonge la réduction (150 Coulombs après l'obtention de cette coloration). Après addition de dichlorométhane, l'éthylamine est éliminée par évaporation (bain d'eau à 40° C). Lorsque la majeure partie de l'amine est éliminée, on hydrolyse avant d'extraire à l'éther et au chlorure de méthylène. Les phases organiques sont lavées avec une solution saturée de NaCl, séchées sur MgSO₄. L'élimination des solvants (25° C/15 mmHg) conduit à un brut réactionnel de 95 mg. Une chromatographie sur colonne de silice (10 g silice ; éluant : 5 % éther, 95 % hexane) permet d'isoler l'alcool **23** (25 mg, 0,12 mmole ; rendement : 45 %).

Quel que soit le diastéréomère de départ (**24a** ou **24b**), on obtient après réduction électrochimique toujours le même alcool **23**. Cet alcool présente les mêmes caractéristiques analytiques (RMN, IR) que le composé obtenu par réduction chimique (Li-NH₃) du diastéréomère **24b**. Ces résultats laissent présumer une épimérisation de l'un des deux alcools lors de l'électrolyse.

Oxydation de l'alcool **23** :

Dans un ballon sec, sous atmosphère inerte, contenant l'alcool **23** (5 mg, 0,02 mmole) en solution dans du dichlorométhane distillé (5 ml) est introduit le PCC (10 mg, 0,05 mmole). Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, la réaction est totale. L'élimination des solvants (25° C/15 mmHg) suivie d'une filtration sur colonne de silice (4 g silice ; éluant : 5 % éther, 95 % hexane) fournit la cétone **25** (5 mg, 0,02 mmole ; rendement quantitatif).

Triquinane **25** :

C₁₄H₂₂O, cristaux blancs, F = 39-40° C, Anal. : Calc. % C 81.50 H 10.75 Tr % : C 81.3 H 10.8

IR : $\nu = 1738$ (C=O) cm⁻¹

¹H-RMN : $\delta = 0.91$ (s, 3H) ; 0.95 (s, 3H) ; 1.05 (s, 3H) ; 0.80-1.35 (m, 7H) ; 1.90-2.10 (m, 1H) ; 2.20-2.60 (m, 4H) ; 2.70-2.90 (m, 1H).

Données cristallographiques et détermination de la structure de **20b**²² :

Le composé **20b** a été recristallisé dans un mélange dichlorométhane-butanol. Les cristaux incolores et transparents se présentent sous forme de fines aiguilles. Une des plus grosses, de dimensions 0.08 x 0.12 x 0.30 mm, a été scellée dans un capillaire en verre de Lindemann. Ce cristal a été utilisé pour déterminer les dimensions de la maille et pour enregistrer l'espace réciproque indépendant à l'aide d'un diffractomètre automatique Enraf-Nonius CAD4. Les mesures ont été faites à la température de 20 ± 1° C, avec le rayonnement K α du cuivre (monochromateur monocristallin au graphite).

Les valeurs précises de la matrice d'orientation et des paramètres de la maille cristalline ont été obtenues par affinement par moindres carrés des valeurs angulaires de 24 réflexions indépendantes centrées par le diffractomètre (24 < θ < 29°). Les paramètres de la maille orthorhombique sont : a = 25,584 (2), b = 10,363 (1) et c = 8,568 (1) Å ; V = 2271,6 Å³, pour Z = 4, D_c = 1,23, D₀ = 1,22 g cm⁻³.

2070 réflexions indépendantes ont été mesurées selon la technique de balayage $\omega/2\theta$ (2 θ max = 130°). L'enregistrement a été contrôlé par la mesure de deux réflexions de référence. Les intensités ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation. Aucune décomposition n'a été observée. Une correction d'absorption empirique (psi scan) a été appliquée.

La structure a été résolue par la méthode de la multirésolution MULTAN. L'hypothèse de groupe d'espace Pna2₁, choisie à partir des extinctions systématiques [h0l (h = 2n) et 0kl (k+l = 2n)], s'est avérée correcte par la suite. 1057 réflexions, répondant au critère $F_o^2 > 3\sigma(F_o^2)$, ont été utilisées pour la détermination et l'affinement de la structure. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur des cartes de densité électronique différence et leur contribution a été introduite dans les calculs consécutifs, mais non affinée. Les coordonnées thermiques des autres atomes ont été affinées anisotropiquement. L'affinement par moindres carrés avec minimisation de la fonction $\sum w(|F_o| - |F_c|)^2$, où la pondération $w = 4F_o^2/\sigma^2(F_o^2)$ et $\sigma(F_o^2) = [\sigma(I) + (pI)^2]^{1/2}$ avec p = 0,06, a conduit aux valeurs finales des facteurs R = $\sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|$ et Rw = $[\sum w(|F_o| - |F_c|)^2 / \sum w|F_o|^2]^{1/2}$ de 0,064 et 0,081, respectivement. Les facteurs de structure ont été calculés à partir de valeurs tabulées²³. Une correction de

l'extinction secondaire a été effectuée²⁴. Le plus grand pic sur la fonction densité électronique différence finale vaut $0,26\text{e}\text{\AA}^{-3}$.

Une autre variété cristalline du composé **20b** a été obtenue par recristallisation dans un mélange dichlorométhane-toluène. Les cristaux correspondants appartiennent au système orthorhombique, avec les paramètres $a = 14,529(2)$, $b = 8,923(1)$, $c = 34,839(3)\text{\AA}$, $V = 4516,6\text{\AA}^3$, $Z = 8$, le groupe d'espace est $Pca2_1$. Les deux molécules de l'unité asymétrique présentent une configuration identique à celle rencontrée dans la variété précédente. Les valeurs finales des facteurs R et Rw sont ici respectivement de 0,056 et 0,072 pour 2553 réflexions [$F_o^2 > 3\sigma(F_o^2)$] et 558 variables²⁵.

REFERENCES ET NOTES :

1. Publication préliminaire : Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Lacroix, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3529.
2. Paquette, L.A. *Topics in Current Chemistry* **1979**, *79*, 41; Paquette, L.A. *Topics in Current Chemistry* **1984**, *119*, 1; Paquette, L.A.; Doherty, A.M. "Polyquinane Chemistry" in *Reactivity and structure concepts in organic chemistry* **1987**, *26*, 1.
3. Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Kempf, H. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5215.
Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Kempf, H. *Synthesis* **1989**, 820.
4. Nozoe, S.; Furukawa, J.; Sankawa, U.; Shibata, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 195.
5. Dietrich-Buchecker, C.; Franck-Neumann, M. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 745 et 751.
6. Whitesell, K.; White, P.D. *Synthesis* **1975**, 602.
7. Albano, E.L.; Horton, D. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3519.
8. Marfat, A.; Helquist, P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 4217.
9. Funk, R.L.; Vollhardt, K.P.C. *Synthesis* **1980**, 118.
10. Bal, S.A.; Marfat, A.; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5045.
Paquette, L.A.; Roberts, R.A.; Drtina, C.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 6690.
11. St Laurent, D.R.; Paquette, L.A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3861.
12. Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Barth, F.; Jenner, G. *Bull. Soc. Chim. France* **661** (1989).
13. Allen, F.H. *Acta Cryst.*, **B40**, 306 (1984).
14. Allen, F.H. *Acta Cryst.*, **B36**, 81 (1980).
15. Imgartinger, H.; Goldmann, A.; Huber-Patz, U.; Gamer, P.; Paik, Y.H.; Dowd, P. *Acta Cryst.*, **B44**, 1472 (1988); Gries, S.; Imgartinger, Miesch, M.; Franck-Neumann, M. (à paraître).
16. Arapakos, P.J.; Scott, M.K.; Huber, F.E., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2059.
Birch, A.J.; Hutchinson, E.G. *J.C.S. Perkin Trans. I* **1972**, 1546.
17. a : Benkeser, R.A.; Kaiser, F.M.; Lambert, R.F. *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 5272 (1964).
b : Arapakos, P.J.; Scott, M.K. *Tetrahedron Lett.* **1968**, 1975.
18. a : Ley, S.V.; Murray, P.J.; Palmer, B.D. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4765;
19. Funk, R.L.; Bolton, G.L.; Daggett, J.U.; Hansen, M.M.; Horcher, L.H.M. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3479.
20. Franck-Neumann, M.; Miesch, M.; Lacroix, E. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3533.
21. Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrel, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207.
22. Tous les calculs cristallographiques ont été effectués sur un VAX cluster avec SDP : Structure Determination Package; Frenz, B.A. and Associates Inc.; College Station, TX, 1983.
23. a : Cromer, D.T.; Waber, J.T. "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV The Kynoch Press, Birmingham, England, 1974; Table 2.2B.
b : Ibers, J.A.; Hamilton, W.C. *Acta Crystallogr.* **1964**, *17*, 781.
c : Cromer, D.T. "International Tables for X-ray Crystallography", Vol. IV The Kynoch Press, Birmingham, England, 1974; Table 2.3.1.
24. Zachariasen, W.H. *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 1139.
25. Matériel Supplémentaire : a) Les coordonnées atomiques peuvent être demandées auprès du Director of the Cambridge Crystallographic Data Centre, University Chemical Laboratory, Lensfield Road, Cambridge CB21EW, U.K. Les références complètes de la communication doivent figurer sur toute demande.
b) Coordonnées atomiques et thermiques, longueurs de liaison et angles de valence, plans moyens et facteurs de structure. Voir Notice to Authors, *Tetrahedron* **1984**, *40* (2), ii