

## CYCLISATION DE *N*-TOSYL OXIRANES-PROPYLAMINES: SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES AZOTES.

A. Nuhrich <sup>1</sup> et J. Moulines <sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de Chimie Thérapeutique, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Bordeaux II, 3 Place de la Victoire, 33076 Bordeaux Cédex.

<sup>2</sup> Laboratoire de Chimie Appliquée, Université de Bordeaux I, 351 Cours de la Libération, 33405 Talence Cédex.

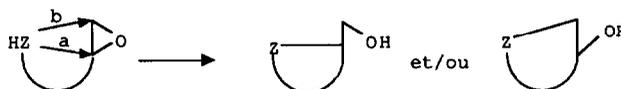
France

(Received in Belgium 18 December 1990)

**Abstract:** The cyclisation of *N*-tosyl-oxiranepropylamines is accomplished in aqueous basic medium and in anhydrous acid medium as well. In most cases, this reaction occurs by a regiospecific *5-exo-tet*. ring closure and affords *N*-tosyl-2-pyrrolidinemethanols in high yields. The formation of *N*-tosyl-3-piperidinols through *endo* attack on the epoxide linkage is observed only in systems exhibiting geometric constraints in the transition state. These cyclisations are accompanied by inversion of configuration at the carbon undergoing nucleophilic attack. Thus, the *N*-tosyl-oxiranepropylamines cyclisation opens up an efficient entry to functional pyrrolidines and is expected to find useful applications in synthesis.

### INTRODUCTION

La réaction intramoléculaire entre un hétéroatome nucléophile, Z, et un époxyde aboutit à la formation d'un hétérocycle dont la taille dépend, en particulier, de l'orientation de l'attaque sur les carbones époxydiques (schéma 1). On distingue ainsi les modes "*endo*" (b) et "*exo*" (a) selon que le carbone porteur de l'oxygène (conservé dans la molécule) fait partie ou non du cycle.



-Schéma 1-

La cyclisation des époxy-alcools (Z = oxygène), fréquente en chimie des glucides (<sup>1</sup>), a été abondamment exploitée pour synthétiser des hétérocycles oxygénés de trois à six chaînons. Par contre, il a rarement été fait appel à la cyclisation d'époxy-amines pour édifier des hétérocycles azotés. Les exemples, relevés en petit nombre dans la littérature (<sup>2</sup>), concernent essentiellement la préparation de cycles pentagonaux et hexagonaux, le plus souvent à l'occasion de la synthèse d'alcaloïdes ou de leurs précurseurs (<sup>3</sup>). Cette situation, à première vue paradoxale, tient peut-être au fait que l'époxydation des amines éthyléniques, qui est a priori la voie d'accès la plus immédiate aux époxy-amines, n'est pas directement réalisable. En effet, l'agent d'époxydation -un peroxyacide-

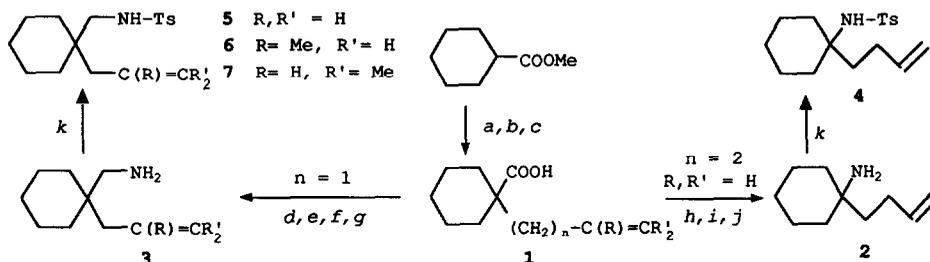
\* Auteur à qui la correspondance doit être adressée.

étant aussi un oxydant de l'amine, il est indispensable de faire passer celle-ci sous une forme non oxydable (carboxamide, carbamate, sulfonamide...). Ensuite, la difficulté majeure est de libérer l'amine tout en laissant l'époxyde intact afin que puisse intervenir la cyclisation (4). Aussi est-il souvent préférable de provoquer la cyclisation de la forme bloquée de l'amine (5).

Dans le cadre de l'étude systématique (6,7) que nous avons entreprise au sujet de la cyclisation des oxiranes-amines, nous examinerons ici le cas des oxiranes-propylamines et plus précisément de leurs dérivés de *N*-sulfonation. Le choix des *p*-toluènesulfonamides a été dicté à la fois par la facilité de leur obtention à partir des amines primaires, leur stabilité et leur acidité marquée (pK de l'ordre de 10, selon 8) qui facilite le passage à un azote anionique.

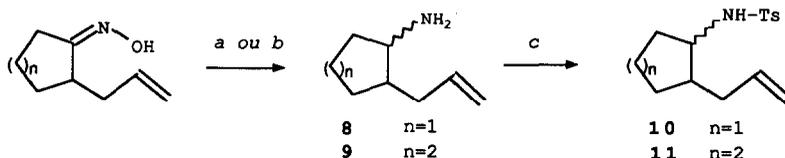
## RESULTATS

Les *p*-toluènesulfonamides éthyléniques nécessaires à ce travail ont été préparés d'après les schémas réactionnels 2 et 3, la dernière étape consistant à faire agir le chlorure de *p*-toluène-sulfonyle, en milieu alcalin (9) sur les amines appropriées.



- (a)  $iPr_2NLi/THF/-78^\circ C$ ; (b)  $X-(CH_2)_n-C(R)=CR'_2$ ; (c)  $KOH/EtOH, \Delta$ , puis  $HCl$ ; (d)  $NaH/Et_2O$ ; (e)  $(COCl)_2$ ; (f)  $NH_3$ ; (g)  $LiAlH_4/THF$ ; (h) Azidophosphate de diphenyle/ $Et_3N/C_6H_6$ ; (i)  $EtOH, \Delta$ ; (j)  $KOH, HO-(CH_2)_2-OH, \Delta$ ; (k)  $TsCl/DMF/H_2O, pH=12$ .

-Schéma 2-

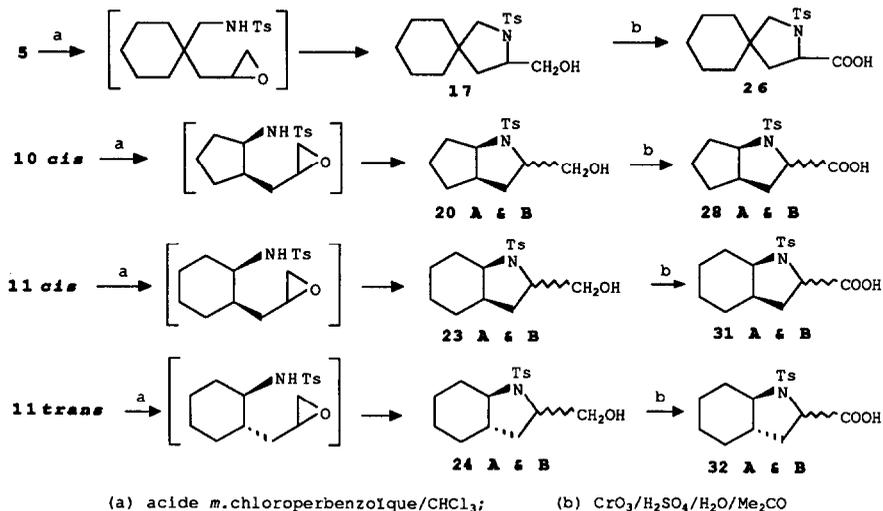


- (a)  $LiAlH_4/Et_2O$ ; (b)  $Na/EtOH, \Delta$ ; (c)  $TsCl/DMF/H_2O, pH=12$

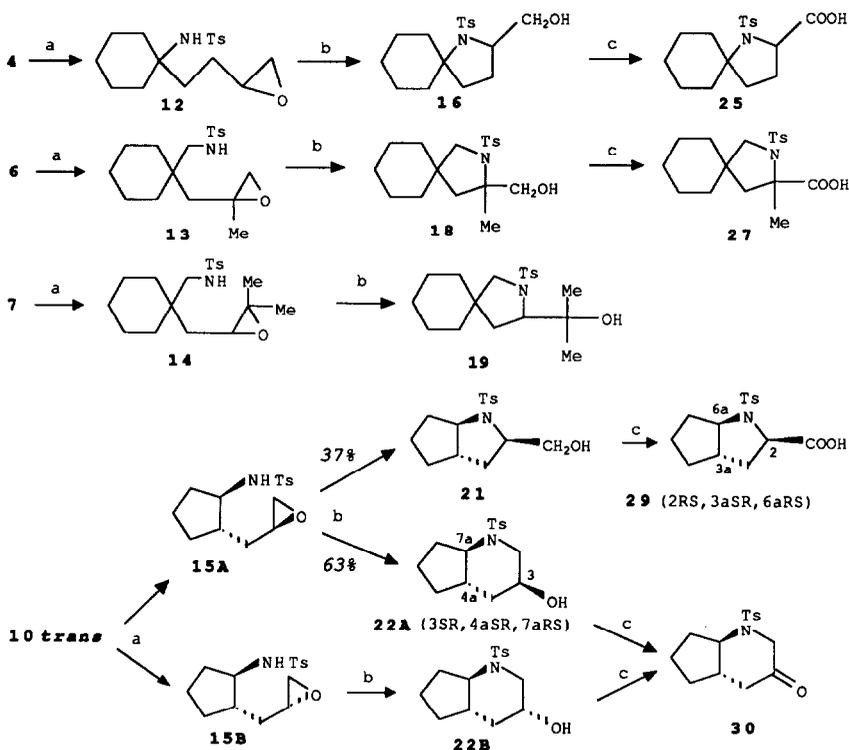
-Schéma 3-

L'époxydation des *p*-toluènesulfonamides éthyléniques s'effectue, en solution chloroformique, à l'aide de l'acide *m*-chloroperbenzoïque. Dans quatre cas (composés 5, 10 *cis*, 11 *cis* et *trans*), ce ne sont pas les *N*-tosyloxiranes-amines elles-mêmes qui sont isolées mais les produits de leur cyclisation (schéma 4).

Lorsque les *N*-tosyloxiranes-amines sont isolables, (composés 12, 13, 14, 15A et 15B), la cyclisation est provoquée par un bref chauffage dans une solution aqueuse de soude à 5%. (schéma 5).

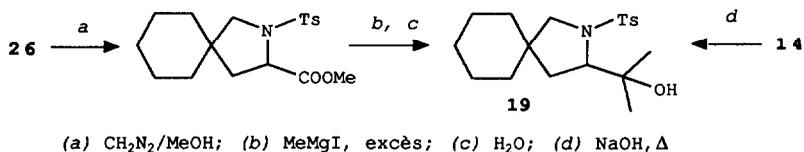


- Schéma 4 -



- Schéma 5 -

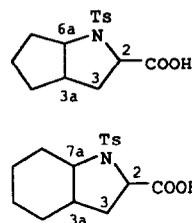
La détermination par RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  de la structure des produits cyclisés est rendue délicate par le fait même que les hétérocycles azotés à cinq ou six chaînons ne donnent pas de signaux qui soient caractéristiques de leur taille. Cependant, cette information peut être atteinte de façon indirecte en considérant la classe de l'alcool formé. En effet, celle-ci change, pour tous les composés étudiés, avec le mode de cyclisation; par exemple, l'alcool issu de l'oxirane-amine **15A** est primaire selon le mode *exo* (structure pyrrolidinique), secondaire selon le mode *endo* (structure pipéridinique). Afin de déterminer la classe de l'alcool par RMN, nous avons tenté de faire apparaître la multiplicité du signal du proton hydroxylique, soit en prenant un solvant associant tel que le DMSO ( $^{13}$ ), soit en additionnant de l'alumine ( $^{14}$ ) à une solution chloroformique. A l'exception des alcools **20B** et **22B**, ce signal s'est insuffisamment structuré; devant cette difficulté, nous nous sommes tournés vers une méthode chimique. Tous les produits cyclisés ayant été systématiquement soumis à l'action du réactif de Jones ( $^{15}$ ), la classe de l'alcool se déduit de la nature du produit d'oxydation; un acide carboxylique provient d'un alcool primaire, une cétone d'un alcool secondaire. Les composés **16**, **17**, **18**, **20**, **21**, **23**, et **24** ayant uniquement donné des acides, leur structure pyrrolidinique s'en trouve établie; par contre, les composés **22 A** et **B** ayant conduit à une cétone, ont une structure pipéridinique. Quant à l'alcool **19**, qui n'a donné ni acide, ni cétone, on peut supposer qu'il est tertiaire et qu'il possède une structure pyrrolidinique. Cette hypothèse est vérifiée par un recouplement chimique interne: la condensation de  $\text{CH}_3\text{MgI}$  sur l'ester méthylique de l'acide **26** permet d'obtenir un produit en tous points identique à celui provenant de la transposition en milieu basique de l'oxirane **14** (schéma 6).



-Schéma 6-

La configuration relative de chacun des acides bicycliques à noyaux condensés, à l'exception de celle de l'acide **29** qui a été établie par analyse aux rayons X ( $^{22}$ ), n'est qu'en partie déterminée. Les carbones de la jonction ayant conservé les configurations relatives qu'ils avaient dans l'amine de départ, l'indétermination porte sur le carbone 2 (au pied du groupe carboxyle). En RMN  $^1\text{H}$ , on observe que le signal du proton en 2, facilement repérable en raison de sa position, change d'allure d'un diastéréo-isomère à l'autre. Il revêt, dans l'un, l'aspect typique d'un multiplet "X" d'un système ABX (doublet de doublets ou triplet), dans l'autre, celui d'un doublet, par suite sans doute de l'annulation d'une constante de couplage avec l'un des protons en 3. D'après une étude comparative sur l'acide **29** et sur des composés apparentés à **28**, **31** et **32**, de configurations connues ( $^{23}$ ,  $^{24}$ ,  $^{25}$ ), il semble possible d'associer l'apparition du doublet soit à une relation *trans* entre le proton en 2 et celui porté par le carbone de la jonction, contigu à l'azote, la jonction de cycle étant *cis*, soit à une relation *cis* entre ces mêmes protons, la jonction étant *trans*. Les attributions découlant de cette hypothèse sont présentées dans le tableau I.

| Acide | Jonction     | Signal de<br>H 2 (J) | Config. relat.: |    |     |
|-------|--------------|----------------------|-----------------|----|-----|
|       |              |                      | 6a/7a           | 3a | 2   |
| 28 A  | <i>cis</i>   | dd(6,5-8,5)          | RS              | RS | RS  |
| 28 B  | <i>cis</i>   | d (8,2)              | RS              | RS | SR  |
| 31 A  | <i>cis</i>   | t (8,7)              | RS              | RS | RS  |
| 31 B  | <i>cis</i>   | d (8,5)              | RS              | RS | SR  |
| 29    | <i>trans</i> | d (9,0)              | RS              | SR | RS* |
| 32 A  | <i>trans</i> | t (8,5)              | RS              | SR | SR  |
| 32 B  | <i>trans</i> | d (9,5)              | RS              | SR | RS  |



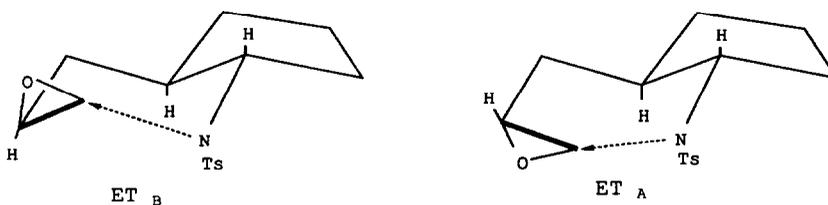
\* Analyse RX

-Tableau I-

Une analyse aux rayons X (22) de l'alcool cyclisé 22A a permis de lui assigner la configuration 3 SR, 4a SR, 7a RS; de cette dernière, on remonte directement à celle de l'époxyde 15A, le carbone oxiranique chiral n'étant pas engagé dans la fermeture du cycle. La comparaison des configurations relatives de 15A et de l'acide 29, qui dérive de l'autre alcool cyclisé 21 sans qu'aucun des carbones chiraux ne soit touché, montre que la configuration du carbone auquel l'azote est venu se lier a été totalement inversée. Cette stéréochimie est conforme à celle qui est très généralement observée dans l'ouverture inter- et intra-moléculaire des époxydes (1b, 27).

## DISCUSSION

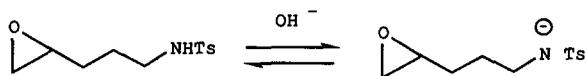
La stéréochimie de la réaction suggère l'intervention d'un mécanisme de type SN 2 qui se caractérise par un état de transition où le nucléophile (l'azote), le carbone attaqué et le nucléofuge (l'oxygène époxydique), sont alignés (12). Lorsque le nucléophile est séparé de l'oxirane par trois atomes de carbone, c'est dans la cyclisation à cinq chaînons qu'il est, en général, le plus facile de parvenir à cette disposition spatiale (26); ceci permet de rendre compte de la prépondérance du mode *exo* qui est effectivement constatée avec les oxiranes-amines provenant de 4, 5, 6, 7, 10 *cis*, 11 *cis* et 11 *trans*. Cependant, la cyclisation de l'époxyde 15A procède des modes *exo* et *endo* tandis que celle de l'époxyde 15B se fait exclusivement selon le mode *endo*. Le mode *exo* implique, pour 15A comme pour 15B, le passage par des états de transition de type "trans-5,5-bicyclique condensé" auxquels est associée une importante tension (16,17). Vis-à-vis du mode *endo*, la différence de comportement des deux époxydes épimères se retrouve dans les états de transition, ET<sub>A</sub> à partir de 15A et ET<sub>B</sub> à partir de 15B; ET<sub>A</sub> prenant une conformation de type bateau, ET<sub>B</sub> une conformation de type chaise (schéma 7).



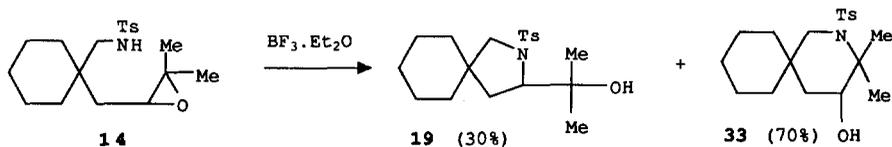
-Schéma 7-

De ce fait,  $ET_B$  se situe à un niveau énergétique inférieur à celui de  $ET_A$  et aussi à celui d'un état de transition "trans-5,5-bicyclique condensé", ces deux derniers étant sans doute proches l'un de l'autre. On comprend ainsi que la cyclisation de **15B** soit totalement régiosélective dans le sens déjà indiqué, alors que celle de **15A** ne l'est pas.

On observe par ailleurs que le degré de substitution relatif des carbones oxiraniques n'intervient pas dans la compétition *exo-endo*, l'attaque de l'azote se portant indifféremment sur le carbone le plus ou le moins substitué. Remarquons que ceci contraste avec la régiosélectivité de l'ouverture des époxydes par une réaction intermoléculaire de type  $SN_2$  (1b. 27). On constate de même, que les conditions dans lesquelles s'effectue la cyclisation n'ont pas non plus d'influence sur son résultat. En effet, celle-ci peut avoir lieu soit lors de l'époxydation de la tosylamine, c'est-à-dire dans un solvant aprotique, en présence de l'acide méta-chlorobenzoïque libéré par le peracide correspondant, soit lors du traitement de l'époxy-sulfonamide par la soude aqueuse. L'acide organique d'une part, l'eau d'autre part, peuvent, en s'associant à l'oxygène époxydique par liaison hydrogène, procurer une assistance électrophile bénéfique à la réaction. Le nucléophile est, dans le premier cas, l'azote neutre du groupe sulfonamide, dans le second cas, il s'agit de l'azote anionique, fortement solvato, formé dans l'équilibre acido-basique:



Tous deux étant des nucléophiles faibles, c'est la condition de colinéarité dans l'état de transition, qui serait le facteur déterminant, avec pour conséquence la suprématie du mode *exo*. Nous avons vérifié que l'époxy-sulfonamide **14**, en solution benzénique, traité par de l'acide trifluoroacétique, conduit bien à l'alcool **19** précédemment obtenu par cyclisation basique. Par contre, la cyclisation de ce même époxy-sulfonamide **14**, provoquée par  $BF_3 \cdot Et_2O$ , cesse d'être sélective, l'alcool **19** se formant en même temps que son isomère à six chaînons **33**, et en moindre quantité que lui (schéma 8).



-Schéma 8-

Ce résultat amène à penser que l'orientation de l'attaque nucléophile est alors gouvernée par la polarisation des liaisons carbone-oxygène consécutive à la coordination de l'oxygène époxydique à l'atome de bore. Cette polarisation se traduit par l'apparition d'une charge positive sur le carbone le plus apte à la supporter, c'est-à-dire le carbone le plus substitué par des groupes donneurs.

## CONCLUSION

La cyclisation des *N*-tosyl oxiranes-propylamines est une réaction rapide et totale qui s'effectue aussi bien dans la soude aqueuse qu'en milieu anhydre sous l'action d'un acide protique. Elle est, en général, complètement régiosélective, et fournit avec d'excellents rendements des *N*-tosyl pyrrolidines-2-méthanol; elle s'accompagne de l'inversion totale de configuration du carbone attaqué. Le degré de substitution relatif des carbones oxiraniques est sans influence sur la régiosélectivité qui s'établit en faveur du mode *exo*. Celle-ci n'est altérée qu'à partir du moment où l'azote, le carbone siège de la réaction et l'oxygène de l'époxyde n'atteignent la colinéarité requise dans l'état de transition, qu'au prix d'une importante tension.

Compte-tenu de ces caractéristiques, la cyclisation des *N*-tosyl oxiranes-propylamines revêt un intérêt préparatif incontestable et vient utilement compléter l'ensemble des méthodes disponibles pour la synthèse des pyrrolidines  $\alpha$ -fonctionnelles.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés au microscope Reichert à platine chauffante. Les séparations par CLHP préparative ont été réalisées sur un appareil Waters PREP LC/500A équipé d'une cartouche PREP-PAK 500 silice. Les spectres RMN ont été enregistrés avec l'un des appareils suivants: Bruker WP 60 CW, Bruker AC 200 et Bruker AC 250. Les produits étudiés ont été mis en solution dans le deutérochloroforme; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS, utilisé comme référence interne. Les analyses élémentaires (C,H,N) ont été effectuées par le laboratoire de micro-analyses ATX-S.A. à Nanterre.

## Préparation des amines éthyléniques.

Les amines éthyléniques proviennent soit des acides 1-alcénylcyclohexanecarboxyliques (voie A), soit des 2-allylcycloalcanones-oximes (voie B).

- Voie A (schéma 2):

## Acide 1-allylcyclohexanecarboxylique

A une solution refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$  de 20,2 g (200 mmol) de diisopropylamine dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, ajouter sous balayage d'argon, 125 ml d'une solution hexanique de butyllithium (1,6 M). Maintenir le milieu réactionnel pendant trente minutes à  $-78^{\circ}\text{C}$ , puis ajouter 28,4 g (200 mmol) de cyclohexanecarboxylate de méthyle. Dès la fin de l'addition, ajouter rapidement 26,6 g (220 mmol) de 3-bromopropène et abandonner le mélange deux heures à basse température. Laisser revenir à température ambiante et hydrolyser avec 50 ml d'eau. Extraire à l'éther, puis laver la phase organique avec une solution froide d'acide chlorhydrique à 15%. Après

lavage à l'eau salée, séchage sur sulfate de sodium et évaporation des solvants sous pression réduite, on obtient par distillation ( $E_{b25}$   $107-110^{\circ}\text{C}$ ) 26,4 g (72%) d'allylcyclohexanecarboxylate de méthyle. Cet ester (25,5 g, soit 140 mmol) est chauffé au reflux pendant 48 heures dans 200 ml de potasse éthanolique à 15%, sous agitation. Après traitement habituel (élimination de l'éthanol et acidification), on recueille par distillation 21,7 g (92%) de l'acide attendu:  $E_{b0,8}$   $110^{\circ}\text{C}$  (lit.<sup>18</sup>;  $E_{b1}$   $108-110^{\circ}\text{C}$ ). RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz)  $\delta$  0,9-2,1 (*m*, 10H,  $\text{CH}_2$  cycle); 2,3 (*d*,  $J=7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{-C=}$ ); 4,85-5,35 (*m*, 2H,  $=\text{CH}_2$ ); 5,5-6,2 (*m*, 1H,  $\text{CH=}$ ); 12,2 (*s*, 1H, COOH).

La transformation de l'acide en amide se fait selon le procédé ci-après.

A une suspension agitée de 1,2 g (50 mmol) d'hydrure de sodium dans 100 ml d'éther anhydre, ajouter une solution de 8,4 g (50 mmol) d'acide 1-allylcyclohexanecarboxylique dans 20 ml d'éther anhydre. Après cessation du dégagement d'hydrogène, ajouter 7 g (55 mmol) de chlorure d'oxalyle, puis porter au reflux pendant 3 heures. Refroidir dans la glace, et saturer le mélange par un courant d'ammoniac. Le milieu réactionnel est ensuite versé dans 150 ml d'une solution aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  à 10%, puis extrait à l'éther. Après traitement habituel, on obtient 3,5 g (42%) du produit attendu.

Amide: F  $69^{\circ}\text{C}$  (hexane) (lit.<sup>18</sup>; F  $65^{\circ}\text{C}$ ).

En changeant la nature de l'halogénoalcène, les acides ci-après ont été préparés.

## Acide 1-(2-méthylprop-2-ényl)cyclohexanecarboxylique

A partir du 3-chloro-2-méthylpropène: (73%),  $E_{b0,8}$   $127^{\circ}\text{C}$ . RMN  $^1\text{H}$  (60 MHz)  $\delta$  1-2,1 (*m*,

10H, CH<sub>2</sub> cycle); 1,7 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,3 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 4,6-4,9 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>); 12,3 (s, 1H, COOH).

Amide: F 87-88°C (hexane).

#### Acide 1-(3-méthylbut-2-ényl)cyclohexanecarboxylique

A partir du 4-bromo-2-méthylbut-2-ène: (69%), F 104-106°C (hexane) (lit.<sup>19</sup>: Eb<sub>3</sub> 122-123°C). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,1-2,1 (m, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 1,6 et 1,7 (2xs, 2x3H, Me<sub>2</sub>C=); 2,25 (d, 2H, CH<sub>2</sub>); 5,15 (t, 1H, CH=); 11,9 (s, 1H, COOH).

Amide: F 73-74°C (hexane).

#### Acide 1-(but-3-ényl) cyclohexanecarboxylique

A partir du 4-bromobut-1-ène: (65%), Eb<sub>0,5</sub> 92-95°C. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,8-2,4 (m, 14H, CH<sub>2</sub>); 4,75-5,2 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,4-6,1 (m, 1H, CH=); 12,3 (s, 1H, COOH).

#### 1-(but-3-ényl)cyclohexylamine (2)

Elle est préparée selon la méthode de Yamada (10).

A une solution de 9,11 g (50 mmol) d'acide 1-(but-3-ényl) cyclohexanecarboxylique dans 100 ml de benzène anhydre, ajouter 6,07 g (60 mmol) de triéthylamine, puis 14,88 g (54 mmol) d'azidophosphate de diphenyle. Porter le mélange au reflux pendant 3 heures, puis distiller le benzène. Ajouter 200 ml d'éthanol absolu, 0,1 g de diacétate de dibutyl-étain (2<sup>9</sup>) et porter au reflux pendant 48 heures. Après évaporation de l'éthanol sous pression réduite, diluer le milieu réactionnel avec 150 ml d'un mélange à parties égales d'éthanol et de soude aqueuse à 10 %, puis chauffer au reflux pendant une demi-heure. Extraire à l'éther, évaporer les solvants et chromatographier le résidu sur 40 g de Florisil en éluant par un mélange hexane-éther 50/50. Après distillation, on recueille 8,46 g (75%) de *N*-éthoxycarbonyl-1-(but-3-ényl)cyclohexylamine, Eb<sub>0,5</sub> 105-107°C.

L'uréthane ainsi obtenu (8,1 g, 36 mmol) est chauffé à 140°C pendant 18 heures, sous agitation, avec 10 g de KOH, 10 ml d'eau et 100 ml d'éthylène-glycol. Après refroidissement, le milieu est dilué avec 200 ml d'eau, puis extrait à l'éther. La phase organique est traitée avec trois fois 50 ml d'acide chlorhydrique à 10%. La solution acide, refroidie à 0°C, est alcalinisée (pH=12) avec de la soude à 20%, puis extraite à l'éther. Après lavage à l'eau salée, puis séchage sur sulfate de sodium, l'évaporation du solvant sous pression réduite fournit 3,5 g (63%) d'amine qui est utilisée sans purification supplémentaire. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,2-1,65 (m, 12H, CH<sub>2</sub> cycle et NH<sub>2</sub>); 1,7-2,3 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 4,7-5,15 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,45-6,1 (m, 1H, CH=).

#### 1-allylcyclohexane-méthylamine

A une suspension agitée de 2,28 g (60 mmol) de LiAlH<sub>4</sub> dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre, ajouter 5,02 g (30 mmol) d'allylcyclohexanecarboxamide en solution dans 50 ml de tétrahydrofurane. L'addition terminée, chauffer au reflux pendant 2,5 heures. Après hydrolyse et traitement habituel, on recueille par distillation sous argon 3,8 g (83%) de l'amine attendue, Eb<sub>25</sub> 112-114°C. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,8 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 1,1-1,6 (m, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 2,05 (d, J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 2,4 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 4,8-5,2 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,4-6,1 (m, 1H, HC=) (lit.<sup>20</sup>).

#### 1-(2-méthylprop-2-ényl)cyclohexane-méthylamine

A partir de 5,44 g (30 mmol) de 1-(2-méthylprop-2-ényl) cyclohexanecarboxamide, on obtient 4,6 g (92%) d'amine, Eb<sub>1</sub> 70°C. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,1 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 1,15-1,6 (m, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 1,8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,0 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 2,5 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 4,55-4,9 (m, 2H, =CH<sub>2</sub>).

#### 1-(3-méthylbut-2-ényl)cyclohexane-méthylamine

A partir de 5,86 g (30 mmol) de 1-(3-méthylbut-2-ényl) cyclohexanecarboxamide, on obtient 3,7 g (68%) d'amine, Eb<sub>1</sub> 75°C. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,85 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 1,1-1,55 (m, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 1,6 et 1,7 (2xs, 2x3H, Me<sub>2</sub>C=); 1,95 (d, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 2,45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 5,15 (t, 1H, CH=).

#### - Voie B (schéma 3).

La réduction des 2-allylcycloalcanones-oximes donne les 2-allylcycloalkylamines; les proportions relatives des stéréo-isomères *cis* et *trans* varient en fonction de l'agent réducteur utilisé.

#### 2-allylcyclohexylamine (9)

A partir de 7,66 g (50 mmol) de 2-allylcyclohexanone-oxime (28), on obtient avec LiAlH<sub>4</sub> (11) 6 g d'un mélange *cis-trans* (50/50) et avec le couple Na-EtOH (11), 5,3 g d'un mélange *cis-trans* (12/88).

#### 2-allylcyclopentylamine (8)

A partir de 6,96 g (50 mmol) de 2-allylcyclopentanone-oxime (3<sup>e</sup>), on obtient, selon les mêmes modes opératoires (11), avec LiAlH<sub>4</sub>, 4,9 g d'un mélange *cis-trans* (50/50) et avec le couple Na-EtOH, 5,4 g d'un mélange *cis-trans* (14/86).

**Préparation des *p*-toluènesulfonamides.**

Les *p*-toluènesulfonamides sont préparés par réaction des amines ci-dessus avec le chlorure de *p*-toluènesulfonyle en milieu alcalin<sup>(9)</sup> selon le procédé type ci-après.

Préparer une solution d'amine (20 mmol) dans 20 ml d'un mélange diméthylformamide-eau (la proportion de diméthylformamide utilisée dépend de la solubilité de l'amine et peut atteindre 85%). Sous agitation vigoureuse, introduire une quantité équimoléculaire de chlorure de tosylo divisée en trois fractions (10 mmol, puis deux fois 5 mmol). Après chaque addition, laisser décroître le pH du milieu réactionnel jusqu'à 3, puis alcaliniser (pH=12) avec une solution de soude à 25%. Maintenir le pH stabilisé à cette valeur pendant une heure, puis acidifier (pH=3) avec de l'acide chlorhydrique concentré. Verser le mélange dans 100 ml d'eau glacée, isoler le précipité par filtration, et le laver à l'eau jusqu'à neutralité. Après séchage sous vide à température ambiante, le *p*-toluènesulfonamide est purifié par CLHP préparative sur silice et/ou par cristallisation dans un solvant approprié.

***N*-tosyl-1-allylcyclohexane-méthylamine (5)**

A partir de 3,06 g de 1-allylcyclohexane-méthylamine, on obtient 5,1 g (83%) de *p*-toluènesulfonamide, F 70°C (hexane) (lit.<sup>20</sup> F 69-70°C). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,1-1,6 (*m*, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 2,05 (*d*, J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,75(*d*, J=7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 4,75-5,2 (*m*, 3H, =CH<sub>2</sub> et NH); 5,35-6,15 (*m*, 1H, HC=); 7,2-8,0 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

***N*-tosyl-1-(2-méthylprop-2-ényl) cyclohexane-méthylamine (6)**

A partir de 3,35 g de 1-(2-méthylprop-2-ényl) cyclohexane-méthylamine, on obtient 4,8 g (75%) de *p*-toluènesulfonamide, F 112-114°C (heptane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,1-1,45 (*m*, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 1,7 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,0 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,8 (*d*, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 4,6-4,95 (*m*, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,1 (*t*, 1H, NH); 7,2-8,0 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

***N*-tosyl-1-(3-méthylbut-2-ényl) cyclohexane-méthylamine (7)**

A partir de 3,63 g de 1-(3-méthylbut-2-ényl) cyclohexane-méthylamine, on obtient 5,85 g (87%) de *p*-toluènesulfonamide, F 111°C (heptane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,1-1,5 (*m*, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 1,6 et 1,7 (2*xs*, 2*x*3H, Me<sub>2</sub>C=); 1,95 (*d*, 2H, CH<sub>2</sub>-C=); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,8 (*d*, 2H, CH<sub>2</sub>-N);

4,8-5,3 (*m* 2H, -CH= et NH); 7,25-8,0 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

***N*-tosyl-1-(but-3-ényl)cyclohexylamine (4)**

A partir de 3,06 g de 1-(but-3-ényl) cyclohexylamine, on obtient 4,61 g (75%) de *p*-toluènesulfonamide, F 118°C (hexane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,1-2,1 (*m* 14H, CH<sub>2</sub> cycle et CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 4,6-5,1 (*m*, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,2 (*s*, 1H, NH); 5,3-6,0 (*m* 1H, CH=); 7,1-8,0 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

***Cis*-*N*-tosyl-2-allylcyclopentylamine (10 *cis*)**

A partir de 4,9 g de la 2-allylcyclopentylamine, mélange *cis-trans* (50/50), on obtient, après trois recristallisations dans le mélange hexane-acétone (90/10), 2,95 g (27%) de *cis p*-toluènesulfonamide, F 109-110°C (lit.<sup>21</sup>; F 110-110,5°C). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,1-2,3 (*m*, 9H, CH<sub>2</sub> cycle et CHCH<sub>2</sub>C=); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,4-3,8 (*m*, 1H, CHN); 4,7-5,1 (*m*, 3H, =CH<sub>2</sub> et NH); 5,2-6,1 (*m*, 1H, =CH); 7,0-7,8 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

***Trans*-*N*-tosyl-2-allylcyclopentylamine (10 *trans*)**

A partir de 5,4 g de la 2-allylcyclopentylamine, mélange *cis-trans* (14/86), on obtient, après CLHP sur colonne de silice (élution avec hexane-éther, 60/40), 6,42 g (46%) de *trans p*-toluènesulfonamide, F 72°C (hexane) (lit.<sup>20</sup>; F 62-63°C). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,9-2,3 (*m*, 9H, CH<sub>2</sub> cycle et CHCH<sub>2</sub>C=); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,0-3,3 (*m*, 1H, CHN); 4,65-6,0 (*m*, 4H, CH=CH<sub>2</sub> et NH); 7,15-7,95 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

***Cis*-*N*-tosyl-2-allylcyclohexylamine (11 *cis*)**

A partir de 6,0 g de la 2-allylcyclohexylamine, mélange *cis-trans* (50/50), on obtient, après deux recristallisations dans le mélange hexane-acétone (80/20), 4 g (31%) de *cis p*-toluènesulfonamide, F 142°C (lit.<sup>20</sup>; F 141-142°C). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1-2,15 (*m*, 11H, CH<sub>2</sub> cycle et CHCH<sub>2</sub>C=); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,25-3,7 (*m*, 1H, CHN); 4,65-5,1 (*m*, 2H, =CH<sub>2</sub>); 5,3-6,0 (*m*, 2H, =CH et NH); 7,15-8,0 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

***Trans*-*N*-tosyl-2-allylcyclohexylamine (11 *trans*)**

A partir de 5,3 g de la 2-allylcyclohexylamine, mélange *cis-trans* (12/88), on obtient, après CLHP sur colonne de silice (élution avec hexane-éther, 70/30), 6 g (53%) de *trans p*-toluènesulfonamide, F 110-112°C (heptane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,75-2,0 (*m*, 10H, CH<sub>2</sub> cycle et CH<sub>2</sub>C=); 2,2-3,2 (*m*, 2H, CH-CH cycle);

2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 4,65-6,0 (m, 4H, CH=CH<sub>2</sub> et NH); 7,15-8,0 (m, type AA'BB', 4H, ArH).

**Action de l'acide *m*-chloroperbenzoïque sur les *p*-toluènesulfonamides éthyléniques.**

A une solution vivement agitée et refroidie à 0°C de *p*-toluènesulfonamide éthylénique (10 mmol) dans 20 ml de chloroforme, ajouter 1,90 g (11 mmol) d'acide *m*-chloroperbenzoïque. Maintenir l'agitation à température ambiante jusqu'à disparition complète du composé éthylénique (contrôler l'évolution de la réaction en RMN). Refroidir à 0°C, puis filtrer le précipité d'acide *m*-chloroperbenzoïque. Agiter le filtrat pendant deux heures en présence de 2 g de carbonate de potassium anhydre. Après filtration et évaporation du solvant sous pression réduite, le produit résiduel est purifié par CLHP préparative ou cristallisation dans un solvant convenable.

En suivant ce mode opératoire, on obtient soit les *N*-tosyloxiranes-amines attendues (schéma 5), soit leurs produits de cyclisation (schéma 4).

\* ***N*-tosyloxiranes-propylamines:**

***N*-tosyl-1-(3,4-époxybutyl)cyclohexylamine (12)**

A partir de 3,07 g du composé 4, on obtient 2,29 g (71%) de 12, F 108°C (hexane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,0-2,15 (m, 14H, CH<sub>2</sub> cycle et CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,6-2,95 (m, 3H oxirane); 5,1 (s, 1H, NH); 7,1-8,0 (m, type AA'BB', 4H, ArH).

***N*-tosyl-1-(2,3-époxy-2-méthylpropyl)cyclohexane-méthylamine (13)**

A partir de 3,21 g du composé 6, on obtient 3,03 g (90%) de 13, F 116°C (hexane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,25-1,6 (m, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 1,2 et 1,9 (2×d, J=15Hz, 2×1H, CH<sub>2</sub>-C-O); 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,55 (s, 2H, oxirane); 2,8-3,3 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 5,65 (m, 1H, NH); 7,2-8,0 (m, type AA'BB', 4H, ArH).

***N*-tosyl-1-(2,3-époxy-3-méthylbutyl)cyclohexane-méthylamine (14)**

A partir de 3,35 g du composé 7, on obtient 3,33 g (95%) de 14, F 88-90°C (hexane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,25 (s, 6H, Me<sub>2</sub>C); 1,4 (s, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 1,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-C-O); 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,5-3,05 (m, 3H, oxirane et CH<sub>2</sub>-N); 5,3 (s, 1H, NH); 7,1-7,8 (m, type AA'BB', 4H, ArH).

***N*-tosyl-(1RS, 2SR)-2-[(2SR)-(2,3-époxypropyl)cyclopentylamine (15A) et *N*-tosyl-(1RS, 2SR)-2-[(2RS)-(2,3-époxypropyl)cyclopentylamine (15B)**

A partir de 2,79 g du composé 10 trans, on obtient 2,60 g (88%) d'un mélange des deux époxydes épimères 15A et 15B qui sont séparés par CLHP sur silice (éluant: hexane-éther 20/80):

15A: 0,77 g, F 97-98°C (heptane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,85-2,2 (m, 8H); 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,3-3,4 (m, 5H); 5,2 (d, 1H, NH); 7,0-7,8 (m, type AA'BB', 4H, ArH).

15B: 0,65 g, F 85-87°C (hexane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,9-2,15 (m, 8H); 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,3-3,8 (m, 5H); 5,3 (d, 1H, NH); 7,0-7,8 (m, type AA'BB', 4H, ArH).

\* **Produits de cyclisation:**

***N*-tosyl-2-azaspiro [4.5] décane-3-méthanol (17)**

A partir de 3,07 g du composé 5, on obtient 3,1 g (95%) de 17, huile incolore. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,5-1,85 (m, 12H); 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,1 et 3,3 (2×d, J=11Hz, 2×1H, CH<sub>2</sub>-N); 3,5-4,0 (m, 4H, CH-CH<sub>2</sub>OH); 7,15-7,85 (m, type AA'BB', 4H, ArH).

***cis*-*N*-tosyl perhydrocyclopenta [b] pyrrole-2-méthanol (20A et 20B)**

A partir de 2,79 g du composé 10 cis, on obtient 2,60 g (88%) d'un mélange des deux hétérocycles épimères 20A et 20B qui sont séparés par CLHP préparative sur silice (éluant: dichlorométhane-éther, 80/20):

20A: 1,21 g, huile incolore. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,3-2,25 (m, 9H); 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,15 (s, 1H, OH); 3,35-4,15 (m, 4H); 7,15-7,85 (m, type AA'BB', 4H, ArH).

20B: 1,12 g, huile incolore. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 1,1-2,25 (m, 8H); 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,6-2,9 (m, 1H); 3,0 (s, 1H, OH); 3,55-4,3 (m, 4H); 7,1-7,8 (m, type AA'BB', 4H, ArH).

***cis*-*N*-tosyl perhydro 1H-indole-2-méthanol (23A et 23B)**

A partir de 2,93 g du composé 11 cis, on obtient 2,94 g (95%) d'un mélange des deux hétérocycles épimères 23A et 23B qui sont séparés par CLHP préparative sur silice (éluant: dichlorométhane-éther, 90/10):

23A: 1,02 g, F 108-110°C (hexane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,95-2,15 (m, 11H); 2,4 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>);

2,8-3,15 (*m*, 1H, OH); 3,35-3,9 (*m*, 4H); 7,1-7,8 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

**23 B**: 0,86 g. huile incolore. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,7-2,3 (*m*, 11H); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,9-3,2 (*m*, 1H, OH); 3,5-4,1 (*m*, 4H); 7,05-7,85 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

*trans*-N-tosyl perhydro 1H-indole-2-méthanol, (24 A et 24 B)

A partir de 2,93 g du composé 11 *trans*, on obtient 2,94 g (95%) d'un mélange des deux hétérocycles épimères 24 A et 24 B qui sont séparés par CLHP préparative sur silice (éluant: pentane-éther, 20/80):

**24 A**: 1,17 g. huile incolore. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,65-2,0 (*m*, 9H); 2,05-2,7 (*m*, 2H); 2,45 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,75-3,05 (*m*, 1H); 3,15-4,6 (*m*, 4H); 7,15-7,9 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

**24 B**: 0,90 g. huile incolore. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,7-2,1 (*m*, 10H); 2,15-2,7 (*m*, 2H); 2,45 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,45-3,95 (*m*, 4H); 7,15-7,9 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

**Cyclisation des N-tosyl oxiranes-amines en milieu basique.**

Chauffer à ébullition pendant cinq minutes une suspension vivement agitée de N-tosyl oxirane-amine (10 mmol) dans 100 ml de solution aqueuse de soude à 5%. Après refroidissement, extraire à l'éther, laver la phase organique à l'eau jusqu'à neutralité et sécher sur sulfate de sodium. L'évaporation du solvant fournit un produit que l'on purifie par CLHP préparative sur silice, et éventuellement, par cristallisation dans un solvant approprié.

En suivant ce mode opératoire, ont été isolés:

*N*-tosyl-1-azaspiro [4.5] décane-2-méthanol (16)

A partir de 3,23 g du composé 12, on obtient 2,78 g (86%) de 16, F 140°C (heptane). RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,8-2,75 (*m*, 14H); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,97 (*m*, 1H, OH); 3,5-4,05 (*m*, 3H, CH<sub>2</sub>O); 7,1-7,9 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

*N*-tosyl-3-méthyl-2-aza-spiro [4.5] décane-3-méthanol (18)

A partir de 3,37 g du composé 13, on obtient 3,03 g (90%) de 18, huile incolore. RMN <sup>1</sup>H (60 MHz) δ 0,75-1,9 (*m*, 13H, CH<sub>2</sub> cycle et CH<sub>3</sub>); 1,5 et 2,1 (2×*d*, J=13,5Hz, 2×1H, CH<sub>2</sub>-C); 2,4 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,25 (*s*, 2H, CH<sub>2</sub>-N); 3,35-4,05 (*m*, 3H, CH<sub>2</sub>-OH); 7,2-8,0 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

*N*-tosyl-α,α-diméthyl-2-aza-spiro [4.5] décane-3-méthanol (19)

A partir de 3,51 g du composé 14, on obtient 3,33 g (95%) de 19, F 118-9°C (hexane). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) δ 0,38-0,66 (*m*, 2H); 1,11 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,15-1,43 (*m*, 9H); 1,27 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,74-1,85 (*m*, 1H); 2,43 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,03 (*d*, 1H); 3,58-3,69 (*m*, 2H); 4,80 (*s*, 1H, OH); 7,28-7,79 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 21,53 (CH<sub>3</sub>); 22,52 (CH<sub>3</sub>); 22,65 (CH<sub>3</sub>); 23,92 (CH<sub>2</sub>); 25,82 (CH<sub>2</sub>); 26,89 (CH<sub>2</sub>); 33,06 (CH<sub>2</sub>); 36,40 (CH<sub>2</sub>); 40,76 (Cq); 43,36 (CH<sub>2</sub>); 60,24 (CH<sub>2</sub>); 69,42 (CH); 72,72 (Cq); 127,69 (2 CH); 129,67 (2 CH); 135,10 (Cq); 143,83 (Cq). Analyse C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S. Calc. (%) C: 64,92; H: 8,32; N: 3,98 -Trouvé (%) C: 65,02; H: 8,32; N: 3,88.

(2 RS, 3a SR, 6a RS)-N-tosyl perhydrocyclopenta [b] pyrrole-2-méthanol (21) et (3 SR, 4a SR, 7a RS)-N-tosyl perhydrocyclopenta [b] pyridin-3-ol (22A)

A partir de 2,95 g du composé 15 A, on obtient un mélange des deux alcools 21 et 22 A, séparés par CLHP préparative (silice, éluant: pentane-éther 10/90):

**21**: 0,88 g. (30%), F 117-118°C (heptane). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 0,91-1,08 (*m*, 1H); 1,28 (*dt*, 1H); 1,44-1,74 (*m*, 3H); 1,84-2,25 (*m*, 4H); 2,42 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,68 (*dt*, 1H); 2,88 (*s*, 1H, OH); 3,70-3,95 (*m*, 3H, CH-CH<sub>2</sub>-O); 7,31-7,70 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 21,61 (CH<sub>3</sub>); 22,72 (CH<sub>2</sub>); 26,97 (CH<sub>2</sub>); 27,51 (CH<sub>2</sub>); 30,09 (CH<sub>2</sub>); 49,27 (CH); 66,68 (CH<sub>2</sub>); 70,46 (CH); 72,57 (CH); 128,26 (2 CH); 129,76 (2 CH); 132,17 (Cq); 144,01 (Cq). Analyse C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Calc. (%) C: 60,99; H: 7,17; N: 4,74 -Trouvé (%) C: 61,09; H: 7,08; N: 4,70.

**22A**: 1,47 g. (50%), F 155°C (heptane). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 0,98-1,12 (*m*, 2H); 1,49-1,57 (*m*, 1H); 1,69-1,85 (*m*, 3H); 1,93-2,06 (*m*, 3H); 2,14-2,22 (*m*, 1H); 2,31 (*dd*, 1H); 2,40 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,86 (*s*, 1H, OH); 3,93-4,09 (*m*, 2H); 7,29-7,65 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 20,10 (CH<sub>2</sub>); 21,70 (CH<sub>3</sub>); 27,32 (CH<sub>2</sub>); 30,82 (CH<sub>2</sub>); 36,18 (CH<sub>2</sub>); 39,86 (CH); 55,18 (CH<sub>2</sub>); 64,84 (CH); 65,14 (CH); 128,04 (2 CH); 129,87 (2 CH); 133,07 (Cq); 143,82 (Cq). Analyse C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Calc. (%) C: 60,99; H: 7,17; N: 4,74 -Trouvé (%) C: 61,06; H: 7,22; N: 4,68.

(3 RS, 4a SR, 7a RS)-N-tosyl perhydrocyclopenta [b] pyridin-3-ol (22B)

A partir de 2,95 g du composé 15 B, on obtient 2,45 g (83%) de 22 B, F 180°C (heptane). RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 0,81-1,11 (*m*, 2H); 1,55-2,18 (*m*, 9H); 2,41 (*s*, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,73 (*s*, 1H, OH); 3,81-4,03 (*m*, 2H); 7,30-7,63 (*m*, type AA'BB', 4H, ArH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz)  $\delta$  20,78 (CH<sub>2</sub>); 21,51 (CH<sub>3</sub>); 26,77 (CH<sub>2</sub>); 30,18 (CH<sub>2</sub>); 38,39 (CH<sub>2</sub>); 44,20 (CH); 55,31 (CH<sub>2</sub>); 64,22 (CH); 67,60 (CH); 127,84 (2 CH); 129,70 (2 CH); 132,65 (Cq); 143,69 (Cq). Analyse C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>S. Calc. (%) C: 60,99; H: 7,17; N: 4,74 - Trouvé (%) C: 61,04; H: 7,10; N: 4,69.

#### Cyclisation en milieu acide du composé 14 (schéma 8).

-Une solution benzénique à 20% du composé 14, est traitée, à température ambiante, par quelques gouttes d'acide trifluoroacétique. Après traitements habituels, on recueille le produit de cyclisation 19, sous forme de trifluoroacétate.

-A une solution placée sous balayage d'argon et refroidie à -78°C de 491 mg (1,4 mmol) d'époxyde 14 dans 10 ml de dichlorométhane, ajouter 255 mg (1,8 mmol), de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O. Maintenir le mélange à -78°C pendant 3,5 heures, puis 18 heures à température ambiante. Après hydrolyse (10 ml H<sub>2</sub>O) et extraction au dichlorométhane, on obtient deux alcools, séparés par CLHP préparative (silice, éluant: hexane-éther 60/40):

-19: 50 mg, (10%),

-N-tosyl-3,3-diméthyl-2-azaspiro [5.5] undécane-4-ol (33), 300 mg, (61%), F 149°C (heptane) RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz)  $\delta$  0,89 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,12-1,72 (m, 12H); 1,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2,17 (s, 1H, OH); 2,37 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,75 et 3,86 (2xd, J=13Hz, 2x1H, CH<sub>2</sub>-N); 3,48 (dd, 1H, -CH OH); 7,14-7,60 (m, type AA'BB', 4H, ArH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz)  $\delta$  14,96 (CH<sub>3</sub>); 21,39 (CH<sub>2</sub>); 21,55 (CH<sub>3</sub> + CH<sub>2</sub>); 25,73 (CH<sub>3</sub>); 26,45 (CH<sub>2</sub>); 32,71 (CH<sub>2</sub>); 34,17 (Cq); 37,83 (CH<sub>2</sub>); 40,34 (CH<sub>2</sub>); 51,37 (CH<sub>2</sub>); 62,07 (Cq); 71,70 (CH); 127,10 (2 CH); 129,57 (2 CH); 140,15 (Cq); 142,93 (Cq). Analyse C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>3</sub>S. Calc. (%) C: 64,92; H: 8,32; N: 3,98 -Trouvé (%) C: 65,02; H: 8,32; N: 3,88.

#### Oxydation des alcools cyclisés.

A un mélange refroidi à -5°C de réactif de Jones (<sup>15</sup>) (5 ml) et d'acétone (15 ml), ajouter, sous agitation vigoureuse, une solution d'alcool à oxyder (6 mmol) dans 10 ml d'acétone. Maintenir l'agitation pendant trois heures à -5°C, puis pendant quinze heures à température ambiante. Verser dans 100 ml d'eau et extraire avec trois fois 25 ml d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium, puis concentrée sous pression réduite. Cristalliser le résidu dans un mélange heptane-acétone (90/10). Lorsque l'oxydation donne un acide carboxylique, celui-

ci peut être purifié par l'intermédiaire de son sel de sodium ou de potassium.

En suivant ce mode opératoire, les produits d'oxydation suivants ont été isolés:

#### Acide N-tosyl-1-azaspiro [4.5] décane-2-carboxylique (25)

A partir de 1,94 g du composé 16, on obtient 1,19 g (59%) d'acide 25, F 194°C. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz)  $\delta$  1,23-1,40 (m, 4H); 1,59-1,70 (m, 3H); 1,85-2,08 (m, 5H); 2,17-2,41 (m, 2H); 2,41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 4,37-4,40 (m, 1H, -CH-COOH); 7,25-7,77 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 10,05 (s, 1H, COOH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz)  $\delta$  21,39 (CH<sub>3</sub>); 24,48 (CH<sub>2</sub>); 24,86 (CH<sub>2</sub>); 24,94 (CH<sub>2</sub>); 27,52 (CH<sub>2</sub>); 34,13 (CH<sub>2</sub>); 34,27 (CH<sub>2</sub>); 38,34 (CH<sub>2</sub>); 61,81 (CH); 71,83 (Cq); 127,37 (2 CH); 129,38 (2 CH); 138,81 (Cq); 143,19 (Cq); 177,75 (Cq). Analyse C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 60,51; H: 6,87; N: 4,15 -Trouvé (%) C: 60,29; H: 6,86; N: 4,06.

#### Acide N-tosyl-2-azaspiro [4.5] décane-3-carboxylique (26)

A partir de 1,94 g du composé 17, on obtient 1,80 g (89%) d'acide 26, F 138-139°C. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz)  $\delta$  0,89-0,93 (m, 2H); 1,26-1,47 (m, 8H); 1,95 (2xq type AB d'ABX, J<sub>AB</sub>=12,7 Hz, J<sub>AX</sub>=J<sub>BX</sub>=8,2 Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH-); 2,42 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,18 et 3,25 (2xd, J=10,2 Hz, 2x1H, CH<sub>2</sub>-N); 4,21 (t type X d'ABX, J=8,2 Hz, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH-); 7,30-7,79 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 10,19 (s, 1H, COOH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz)  $\delta$  21,45 (CH<sub>3</sub>); 22,80 (CH<sub>2</sub>); 23,44 (CH<sub>2</sub>); 25,57 (CH<sub>2</sub>); 33,93 (CH<sub>2</sub>); 35,34 (CH<sub>2</sub>); 42,21 (Cq); 42,71 (CH<sub>2</sub>); 57,90 (CH<sub>2</sub>); 59,65 (CH); 127,56 (2 CH); 129,63 (2CH); 134,35 (Cq); 143,86 (Cq); 177,59 (Cq). Analyse C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 60,51; H: 6,87; N: 4,15 -Trouvé (%) C: 60,47; H: 6,88; N: 4,12.

#### Acide N-tosyl-3-méthyl-2-azaspiro [4.5] décane-3-carboxylique (27)

A partir de 2,02 g du composé 18, on obtient 1,07 g (51%) d'acide 27, F 186-188°C. RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz)  $\delta$  1,36-1,42 (m, 10H, CH<sub>2</sub> cycle); 1,72 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); 1,79 et 2,28 (2xd, J=13,3 Hz, 2x1H, CH<sub>2</sub>-C); 2,41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,22 et 3,28 (2xd, J=8 Hz, 2x1H, CH<sub>2</sub>-N); 7,27-7,81 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 10,53 (s, 1H, COOH). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz)  $\delta$  21,57 (CH<sub>3</sub>); 23,25 (CH<sub>2</sub>); 23,39 (CH<sub>2</sub>); 24,69 (CH); 25,69 (CH<sub>3</sub>); 35,90 (CH<sub>2</sub>); 36,63 (CH<sub>2</sub>); 41,35 (Cq); 52,32 (CH<sub>2</sub>); 58,73 (CH<sub>2</sub>); 67,65 (Cq); 127,51 (2 CH); 129,47 (2 CH); 137,43 (Cq); 143,35 (Cq); 180,18 (Cq). Analyse C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 61,51; H: 7,17; N: 3,99 -Trouvé (%) C: 61,02; H: 7,14; N: 3,98.

**Acides cis-N-tosyl perhydrocyclopenta [b] pyrrole-2-carboxyliques (28A et 28B)**

A partir de 1,77 g des composés 20 A et 20 B, on obtient respectivement les deux acides épimères:

**28A:** 1,65 g, (89%), F 158°C. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 1,38-1,99 (m, 7H); 2,17 (m, 1H); 2,41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,49 (m, 1H, H3a); 3,95 (m, 1H, H6a); 4,16 (dd, J=6,5 Hz, 1H, H2); 7,30-7,76 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 11,18 (s, 1H, COOH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 21,64 (CH<sub>3</sub>); 24,48 (CH<sub>2</sub>); 31,49 (CH<sub>2</sub>); 34,33 (CH<sub>2</sub>); 35,50 (CH<sub>2</sub>); 43,18 (CH); 62,98 (CH); 67,13 (CH); 127,99 (2 CH); 129,90 (2 CH); 134,16 (Cq); 144,19 (Cq); 177,31 (Cq). Analyse C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 58,23; H: 6,19; N: 4,53 - Trouvé (%) C: 58,15; H: 6,22; N: 4,61.

**28B:** 1,74 g, (94%), F 166-168°C. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 1,42-2,17 (m, 8H, CH<sub>2</sub>); 2,41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,88 (m, 1H, H3a); 4,21 (m, 1H, H6a); 4,49 (d, J=8,1 Hz, 1H, H2); 7,26-7,72 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 10,57 (s, 1H, COOH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 21,52 (CH<sub>3</sub>); 24,38 (CH<sub>2</sub>); 31,05 (CH<sub>2</sub>); 32,52 (CH<sub>2</sub>); 35,76 (CH<sub>2</sub>); 42,82 (CH); 63,41 (CH); 65,14 (CH); 127,26 (2 CH); 129,43 (2 CH); 137,33 (Cq); 143,49 (Cq); 178,38 (Cq). Analyse C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 58,23; H: 6,19; N: 4,53 - Trouvé (%) C: 58,33; H: 6,17; N: 4,54.

**Acide (2 RS, 3a SR, 6a RS)-N-tosyl perhydrocyclopenta [b] pyrrole-2-carboxylique (29)**

A partir de 1,77 g du composé 21, on obtient 1,43 g (77%) d'acide 29, F 180-182°C. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 1,09-2,38 (m, 9H); 2,44 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,88 (m, 1H, H6a); 4,53 (d, J=9,1 Hz, 1H, H2); 7,34-7,77 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 9,58 (s, 1H, COOH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 21,64 (CH<sub>3</sub>); 22,28 (CH<sub>2</sub>); 26,38 (CH<sub>2</sub>); 27,85 (CH<sub>2</sub>); 31,52 (CH<sub>2</sub>); 49,93 (CH); 68,40 (CH); 71,96 (CH); 128,25 (2 CH); 129,91 (2 CH); 132,77 (Cq); 144,51 (Cq); 175,48 (Cq). Analyse C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 58,23; H: 6,19; N: 4,53 - Trouvé (%) C: 58,29; H: 6,15; N: 4,55.

**Trans-N-tosyl perhydrocyclopenta [b] pyridin-3-one (30)**

A partir de 1,77 g des composés 22A et 22B, on obtient respectivement 1,55 g (88%) et 1,23 g (70%) de cétone 30, F 142-144°C. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 1,09-1,20 (m, 1H); 1,68-2,08 (m, 6H); 2,28-2,62 (m, 3H); 2,41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,25 et 4,08 (2xd, J=16 Hz, 2x1H, CH<sub>2</sub>-N); 7,30-7,64 (m, type AA'BB', 4H, ArH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 21,29 (CH<sub>2</sub>); 21,73 (CH<sub>3</sub>); 27,76 (CH<sub>2</sub>); 30,93 (CH<sub>2</sub>); 43,18 (CH); 44,43 (CH<sub>2</sub>); 56,67 (CH<sub>2</sub>); 63,25 (CH); 128,07 (2 CH); 130,11 (2 CH); 132,79 (Cq); 144,40 (Cq);

203,42 (Cq). Analyse C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S. Calc. (%) C: 61,41; H: 6,53; N: 4,77 - Trouvé (%) C: 61,46; H: 6,54; N: 4,66.

**Acides cis-N-tosyl perhydro 1H-indole-2-carboxyliques (31A et 31B)**

A partir de 1,85 g des composés 23 A et 23 B, on obtient respectivement les deux acides épimères:

**31A:** 1,65 g, (85%), F 176°C. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 1,12-1,63 (m, 7H); 1,77-1,86 (m, 2H); 2,07-2,16 (m, 2H); 2,41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 3,62 (m, 1H, H7a); 4,19 (t, J=8,6 Hz, 1H, H2); 7,29-7,77 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 10,00 (s, 1H, COOH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 20,50 (CH<sub>2</sub>); 21,71 (CH<sub>3</sub>); 23,88 (CH<sub>2</sub>); 25,84 (CH<sub>2</sub>); 29,75 (CH<sub>2</sub>); 32,84 (CH<sub>2</sub>); 37,53 (CH); 60,69 (CH); 60,88 (CH); 127,75 (2 CH); 130,02 (2 CH); 135,32 (Cq); 144,09 (Cq); 177,69 (Cq). Analyse C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 59,42; H: 6,55; N: 4,33 - Trouvé (%) C: 59,44; H: 6,44; N: 4,37.

**31B:** 1,24 g, (64%), F 178°C. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 1,00-2,36 (m, 10H, CH<sub>2</sub>); 2,41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,58 (m, 1H, H3a); 3,79 (m, 1H, H7a); 4,39 (d, J=8,5 Hz, 1H, H2); 7,27-7,80 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 10,13 (s, 1H, COOH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 20,14 (CH<sub>2</sub>); 21,53 (CH<sub>3</sub>); 23,39 (CH); 25,62 (CH<sub>2</sub>); 28,57 (CH<sub>2</sub>); 32,44 (CH<sub>2</sub>); 35,82 (CH); 59,13 (CH); 59,70 (CH); 127,63 (2 CH); 129,52 (2 CH); 137,81 (Cq); 143,46 (Cq); 178,32 (Cq). Analyse C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 59,42; H: 6,55; N: 4,33 - Trouvé (%) C: 59,55; H: 6,66; N: 4,23.

**Acides trans-N-tosyl perhydro 1H-indole-2-carboxyliques (32A et 32B)**

A partir de 1,85 g des composés 24 A et 24 B, on obtient respectivement deux acides épimères:

**32A:** 1,30 g, (67%), F 180-182°C. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 1,07-1,23 (m, 4H); 1,42-1,85 (m, 5H); 2,27 (m, 1H); 2,42 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 2,46 (m, 1H); 3,00 (m, 1H, H7a); 4,53 (t, J=8,3 Hz, 1H, H2); 7,28-7,83 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 9,77 (s, 1H, COOH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ 21,46 (CH<sub>3</sub>); 24,46 (CH<sub>2</sub>); 25,01 (CH<sub>2</sub>); 29,30 (CH<sub>2</sub>); 29,75 (CH<sub>2</sub>); 35,10 (CH<sub>2</sub>); 45,80 (CH); 60,69 (CH); 65,43 (CH); 127,12 (2 CH); 129,51 (2 CH); 139,28 (Cq); 143,20 (Cq); 179,01 (Cq). Analyse C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 59,42; H: 6,55; N: 4,33 - Trouvé (%) C: 59,49; H: 6,50; N: 4,29.

**32B:** 1,65 g, (85%), F 165°C. RMN <sup>1</sup>H (250 MHz) δ 0,95-1,85 (m, 9H); 2,07-2,14 (m, 1H); 2,34-2,54 (m, 2H); 2,43 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>); 4,26 (d, J=9,5 Hz, 1H, H2); 7,32-7,76 (m, type AA'BB', 4H, ArH); 10,69 (s, 1H, COOH). RMN <sup>13</sup>C (62,9 MHz) δ

21,58 (CH<sub>3</sub>); 24,41 (CH<sub>2</sub>); 24,99 (CH<sub>2</sub>); 29,26 (CH<sub>2</sub>); 31,88 (CH<sub>2</sub>); 34,20 (CH<sub>2</sub>); 44,01 (CH); 60,64 (CH); 66,68 (CH); 127,85 (2 CH); 129,84 (2 CH); 133,97 (Cq); 144,17 (Cq); 176,48 (Cq). Analyse C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S. Calc. (%) C: 59,42; H: 6,55; N: 4,33 - Trouvé (%) C: 59,51; H: 6,59; N: 4,38.

## REMERCIEMENTS

A.N. tient à remercier le Professeur G. Devaux d'avoir appuyé sa demande de stage de recherche dans le laboratoire de Chimie Appliquée, dirigé par le Professeur R. Lalande, où ce travail a été effectué. Il exprime également sa gratitude à P. Picard pour ses précieux conseils, à A.-M. Lamidey pour son assistance technique, ainsi qu'à D. Leclercq qui a contribué à la réalisation matérielle de ce mémoire.

## REFERENCES

- 1- Voir les revues suivantes sur le sujet: (a) Lemieux, R.U. "Molecular Rearrangements", de Mayo, P. Interscience, New-York, 1964, vol. 2, p. 757. (b) Buchanan, J.G.; Sable, H.Z. "Selective Organic Transformations", Thyagarajan, B.S. Ed. Wiley, J. New-York, 1<sup>ère</sup> éd., 1972, vol. 2, p. 1. (c) Rao, A.S.; Paknikar, S.K.; Kirtane, J.G. *Tetrahedron* 1983, 39, 2351.
- 2- (a) Witkop, B.; Foltz, C.M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, 79, 192; (b) Staas, W.H.; Spurlock, L.A. *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3822; (c) Hassner, A.; Morgan, T.K.; Mc Laughlin, A.R. *J. Org. Chem.*, 1979, 44, 1999; (d) Kemp, D.S.; Curran, T.P. *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 2377; (e) Mc Intosh, J.M.; Matassa, L.C. *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 4452; (f) Fujimoto, R.A.; Boxer, J.; Jackson, R.H.; Simke, J.P.; Neale, R.F.; Snowhill, E.W.; Barbaz, B.J.; Williams, M.; Sills, M.A. *J. Med. Chem.*, 1989, 32, 1259; (g) Russel, C.P. *Tetrahedron Letters*, 1989, 30, 399.
- 3- (a) Smith, H.; Wegfahrt, P.; Rapoport, H. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1968, 90, 1668; (b) Grethe, G.; Gutzwiller, J.; Lee, H.L.; Uskokovic, M.R. *Helv. Chim. Acta*, 1972, 55, 1044; (c) Glass, R.S.; Deardorff, D.R.; Gains, L.H. *Tetrahedron Letters*, 1978, 33, 2965; (d) Wälchli-Schaer, E.; Eugster, C.H. *Helv. Chim. Acta*, 1978, 61, 928; (e) Lalonde, R.T.; Muhammad, N.; Wong, C.F.; Sturiale, E.R. *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3664; (f) Pilard S.; Vaultier, M. *Tetrahedron Letters*, 1984, 25, 1555; (g) Adams, C.E.; Walker, F.J.; Sharpless, K.B. *J. Org. Chem.*, 1985, 50, 422; (h) Tanner, D.; Somfai, P. *Tetrahedron Letters*, 1985, 26, 3883; (i) Wasserman, H.H.; Leadbetter, M.R. *Tetrahedron Letters*, 1985, 26, 2241; (j) Brown, R.T.; Curless, D. *Tetrahedron Letters*, 1986, 27, 6005.
- 4- Voir les références: 2 a,d,e; 3 b,c,d,f,g,h,i,j.
- 5- Voir les références: 2 b,c,f,g; 3 a.e.
- 6- Hautefaye, P. Thèse 3<sup>ème</sup> cycle, Bordeaux, 1984, n° 1946.
- 7- Charpentier, P. Thèse 3<sup>ème</sup> cycle, Bordeaux, 1987, n° 2220.
- 8- Willi, A.V. *Helv. Chim. Acta*, 1956, 39, 46.
- 9- (a) De Boer, J.; Backer, H.J. *Org. Synth.*, 1963, coll. vol. IV, 943; (b) De Christopher, P.J.; Adamek, J.P.; Lyon, G.D.; Klein, S.A.; Baumgarten, R.J. *J. Org. Chem.*, 1974, 39, 3525.
- 10- (a) Yamada, S.; Ninomiya, K.; Shioiri, T. *Tetrahedron Letters*, 1973, 2343; (b) Ninomiya, K.; Shioiri, T.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.*, 1974, 22, 1398.
- 11- Booth, H.; King, F.E. *J. Chem. Soc.*, 1958, 2688.
- 12- (a) Stork, G.; Cama, L.D.; Coulson, D.R. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 5268; (b) Stork, G.; Cohen, J.F. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1974, 96, 5270.
- 13- Chapman, O.L.; King, R.W. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1962, 84, 2377.
- 14- Pierre, J.L. *Bull. Soc. Chim. France*, 1970, 3116.
- 15- Thottathil, J.K.; Moniot, J.L.; Mueller, R.H.; Wong, M.K.Y.; Kissick, T.P. *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 3140.
- 16- Allinger, N.L. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1977, 99, 8127.
- 17- Schöning, A.; Friedrichsen, W. *Z. Naturforsch.*; B: *Chem. Sci.*, 1989, 44, 975.
- 18- Pigerol, C.; Vernières, J.C.; Eymard, P.; Simiand, J.; Bröll, M.; Lacolle, J.Y. *Brevet belge* n° 875 882 (1979).
- 19- Fujita, T.; Watanabe, S.; Suga, K.; Miura, T.; Sugahara, K.; Kikuchi, H. *J. Chem. Tech. Biotechnol.*, 1982, 32, 476.
- 20- Hegedus, L.S.; Mc Kearin, J.M. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, 104, 2444.
- 21- Hegedus, L.S.; Holden, M.S.; Mc Kearin, J.M. *Org. Synth.*, 1984, 62, 48.
- 22- Barrans, Y.; Nuhrich, A.; Moulines, J. (*à paraître*)
- 23- Souchet, M.; Guilhem, J.; Le Goffic, F. *Tetrahedron Letters*, 1987, 28, 2371.
- 24- Henning, R.; Urbach, H.; Paulus, E.F. *Tetrahedron Letters*, 1983, 24, 5347.
- 25- Urbach, H.; Henning, R. *Tetrahedron Letters*, 1985, 26, 1839.
- 26- Baldwin, J.E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1976, 734.
- 27- Parker, R.E.; Isaacs, N.S. *Chem. Rev.*, 1959, 59, 742.
- 28- Lorette, N.B.; Howard, W.L. *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 3112.
- 29- Bloodworth, A.J.; Davies, A.G. *J. Chem. Soc.*, 1965, 5238.