

N° d'ordre : 159

50376
1987
279

50376
1987
279

THÈSE

présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE FLANDRES ARTOIS

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE ET MACROMOLECULAIRE

par

Christophe BOCHU



ENAMIDES ET DIENAMIDES
INTERMEDIAIRES CLES POUR LA SYNTHESE
D'OXAZINES, THIAZINES ET PYRIDINES POLYCYCLIQUES

Soutenue le 24 octobre 1987 devant la Commission d'Examen

Président:	M. PEREYRE
Rapporteur:	P. LE PERCHEC
Examineurs:	A. LABLACHE-COMBIER
	A. COUTURE
	F. BELLAMY

Cette thèse est dédiée

*A ma famille,
A mes amis,
A Louis-Vincent,*

Expression de mon affection.

A la Zeuhl Wortz,

Pour son souffle sur mon âme.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Chimie Organique Physique de l'Université des Sciences et Techniques de Lille-Flandres Artois, sous la direction de Monsieur le Professeur A. LABLACHE-COMBIER, Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, à qui j'exprime ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

Monsieur A. COUTURE, Chargé de recherche au C.N.R.S., a dirigé ce travail. Il m'a fait bénéficier de sa compétence en synthèse organique et m'a apporté, au cours de la réalisation de ce travail, une aide précieuse et efficace. Je lui exprime, ici, toute ma gratitude.

Je remercie également :

Monsieur M. PEREYRE, Professeur à Bordeaux I, m'a fait l'honneur de juger mon travail et de présider le jury de cette thèse.

Monsieur P. LEPERCHEC, Directeur de recherche au C.N.R.S. à Vernaizon, a accepté d'être rapporteur de cette thèse.

Monsieur F. BELLAMY, Directeur du département Chimie aux Laboratoires Fournier, a accepté de faire partie du jury.

Qu'ils veuillent bien accepter mes plus respectueux remerciements.

Que mes camarades de laboratoire trouvent mention du plaisir que j'ai eu à travailler à leurs côtés. Je tiens spécialement à remercier P. GRANDCLAUDON pour sa disponibilité et sa collaboration.

Je tiens également à remercier B. MOUCHEL et G. RICART pour l'aide qu'ils m'ont apporté dans l'enregistrement et l'interprétation des spectres de R.M.N. et de masse.

Je remercie aussi J. MARKO et les chercheurs du Centre commun de mesures physiques de la Faculté de Pharmacie de Lille pour l'enregistrement des spectres de photo-CIDNP.

J'associe à mes remerciements Madame L. SAINLEGER qui s'est chargée de l'impression de ce mémoire.

--00000--

S O M M A I R E

--00000--

INTRODUCTION

PRESENTATION DU TRAVAIL, BUT ET OBJECTIF	1
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	7

CHAPITRE I : SYNTHÈSE ET PHOTOREACTIVITÉ DE DIENAMIDES SECONDAIRES MONOCYCLIQUES

<u>A/ METHODE D'ACCES</u>	9
<u>B/ PHOTOLYSES DE N-(CYCLOOCTADIENE-1,3 YL)</u> <u>CARBOXAMIDES</u>	11
<u>CONCLUSION</u>	13
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	14

CHAPITRE II : SYNTHÈSE ET PHOTOREACTIVITÉ DE DIENAMIDES SECONDAIRES BICYCLIQUES

<u>A/ SYNTHÈSE DES DIENAMIDES BICYCLIQUES</u>	
1/ SYNTHÈSE DES CÉTONES INITIALES	17
a/ synthèse de la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone	17
b/ synthèse de la (cycloheptène-1 yl)-2 cycloheptanone	18
c/ synthèse de la (cyclooctène-1 yl)-2 cyclooctanone	19
d/ dimérisation des tétralones	19
e/ synthèse de la (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptanone	20
2/ SYNTHÈSE DES DIENAMIDES BICYCLIQUES	21

<u>B/ ETUDE DE LA PHOTOLYSE DU DIENAMIDE 11a</u>	
Détermination de la structure du produit de photochimie	24
<u>C/ LIMITES ET DOMAINES D'APPLICATION</u>	
1/ TAILLE ET GEOMETRIE	28
2/ INFLUENCE DE LA DILUTION	30
3/ NATURE DU SYSTEME DIENIQUE	32
4/ CAS PARTICULIER DES DIENAMIDES LINEAIRES	33
5/ CAS PARTICULIER DU DIENAMIDE 19a	34
<u>D/ INTERET EN SYNTHÈSE ORGANIQUE</u>	
Nouvelle synthèse de 6H-oxazines-1,3	36
Nouvelle méthode de spiroannélation	37
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	39

CHAPITRE III : ETUDE DES MECANISMES PHOTOREACTIONNELS

<u>A/ SYNTHÈSE ET PHOTOREACTIVITÉ DE MONOENAMIDES</u>	
<u>NON CONJUGUÉS</u>	
1/ SYNTHÈSE DES ENAMIDES	42
2/ PHOTOLYSES DES MONOENAMIDES	43
<u>B/ DISCUSSION DES RESULTATS</u>	
1/ MECANISME MIS EN JEU	45
2/ INFLUENCE DE LA TAILLE DES CYCLES	46
3/ INFLUENCE DU DEGRÉ DE CONJUGAISON	47
<u>C/ INFLUENCE DU SOLVANT</u>	
1/ EFFET DE DILUTION	48
2/ PHOTOLYSE DANS L'ETHANOL DE 11a	49
3/ PHOTOLYSE DANS L'ACÉTONITRILE DE 11a	50
4/ PHOTOLYSE DE L'OXAZINE 11b	50
5/ DISCUSSION	51
<u>CONCLUSION</u>	54
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	56

CHAPITRE IV : SYNTHÈSE DE THIAZINES ET DE SELENAZINES
A CHARPENTE SPIRO

A/ SYNTHÈSE DE THIAZINES ET DE SELENAZINES

- 1/ CONDENSATION D'UN THIOAMIDE PRIMAIRE SUR UNE
CETONE ETHYLENIQUE..... 59
- 2/ THIONATION DE DIENAMIDES 60
- 3/ ETUDE DE THIOENAMIDE NON CONJUGUE..... 62
- 4/ EXTENSION A LA SYNTHÈSE DE SELENAZINES..... 63

B/ MECANISME 65

CONCLUSION 69

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 71

CHAPITRE V : DIENAMIDES : MODELES CLES POUR LA SYNTHÈSE
DE PYRIDINES POLYCLIQUES

A/ PHOTOLYSE DE QUELQUES DIENAMIDES DANS L'ETHANOL

- 1/ PHOTOLYSE D'ARYLENAMIDES..... 74
 - a/ synthèse de l'orthobenzamido styrène 36a 74
 - b/ photolyses 75
- 2/ PHOTOLYSE DU DIENAMIDE LINEAIRE 26a 76

B/ OBTENTION DE COMPOSES POLYCYCLIQUES PAR
CYCLODESHYDRATATION 77

- 1/ SYNTHÈSE D'ISOQUINOLEINES TRICYCLIQUES 79
- 2/ SYNTHÈSE DE QUINOLEINES TRICYCLIQUES 81
- 3/ SYNTHÈSE DE PYRIDINES TRICYCLIQUES 82

CONCLUSION 86

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 87

CONCLUSION ET PERSPECTIVES 89

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 93

ANNEXE :

ETUDE R.M.N. DU CYCLOHEXANE SPIRO-2 OXA-3 PHENYL-4 AZA-5 BICYCLO [4.4.0] DECADIENE-1(6),4 ET DE SES HOMOLOGUES SOUFRE ET SELENIE

A/ R.M.N. ^1H	97
B/ R.M.N. ^{13}C	
a/ spectre large bande	97
b/ spectres D.E.P.T.	99
C/ R.M.N. 2D ^1H - ^1H : COSY (CORrelated SpectroscopY)	101
D/ R.M.N. 2D ^1H - ^{13}C	103
E/ INTERPRETATION DU SPECTRE "CYCLOHEXANE SPIRO"	105
F/ COMPARAISON DES DERIVES OXO, THIO ET SELENO	111
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	115

PARTIE EXPERIMENTALE

I/ GENERALITES	117
II/ PHOTOLYSES	118

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AUX DIENAMIDES MONOCYCLIQUES

(chapitre I)

III/ SYNTHÈSE ET CARACTERISATION DES DIENAMIDES MONOCYCLIQUES ET DE LEURS PRODUITS DE PHOTOLYSE

A/ Synthèse de la cyclooctène-3 one	119
B/ Synthèse des N-(cyclooctadiène-1,3 yl) carboxamides	121
C/ Photolyse des N-(cyclooctadiène-1,3 yl) carboxamides	122

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AUX
REACTIONS DE SPIROANNELATION

(chapitres II et III)

IV /	SYNTHESE DES CETONES INITIALES	
A/	(Cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone	123
B/	(Cycloheptène-1 yl)-2 cycloheptanone	124
C/	(Cyclooctène-1 yl)-2 cyclooctanone	124
D/	Dimérisation de l' α -tétralone	125
E/	Dimérisation de la β -tétralone.	125
F/	(Cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptanone	125
V /	SYNTHESE DES OXIMES	126
VI /	SYNTHESE DES DIENAMIDES BICYCLIQUES	
"Voie A"	130
"Voie B"	130
VII /	SYNTHESE DES MONOENAMIDES BICYCLIQUES	135
VIII /	CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES 6H-OXAZINES-1,3	140
IX /	CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES DIHYDROOXAZINES-1,3	145

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AUX
LIMITES DES REACTIONS DE SPIROANNELATION

(chapitres II et III)

X /	PHOTOLYSES DES DIENAMIDES BICYCLIQUES EN SOLUTION DILUEE .	149
XI /	SYNTHESE ET PHOTOLYSE DES ARYLENAMIDES	
A/	Synthèse du benzamido-1 phényl-2 cyclohexène 25a	151
B/	Synthèse de la N-benzoyl cyclohexényl-2 aniline 24a	152
C/	Amino-2 cyclohexényl-3 benzophénone 24b	153
XII /	SYNTHESE DU DIENAMIDE LINEAIRE 26a	153
XIII /	PHOTOLYSE DU DIENAMIDE BICYCLIQUE 19a	
	Composé non aromatique 19b	153
	Composé aromatique 19c	154

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AUX REACTIONS DE
SPIROANNELATION EN SERIE THIO ET SELENO

(chapitre IV)

XIV /	SYNTHESE DES THIAZINES ET SELENAZINES SPIRO	155
A/	Condensation d'un thioamide primaire sur la cétone 5.	156
A/	Sulfuration de diénamides bicycliques.	156
C/	Condensation d'un sélénocarboxamide sur la cétone 5	156
XV /	SYNTHESE DE LA DIHYDROTHIAZINE SPIRO 33b	
A/	Thiobenzamido-1 (cyclohexène-1 yl) cyclohexane trans 33a	159
B/	Cyclohexane spiro-2 thia-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décène-4 trans 33b	159

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AUX
SYNTHESES DE PYRIDINES POLYCYCLIQUES

(chapitre V)

XV /	SYNTHESE DES DIENAMIDES	
A/	Synthèse de l'orthobenzamido styrène 36a	160
B/	Synthèse du p-méthoxybenzamido-1 phényl-2 cyclohexène 37a.	161
C/	Synthèse de l'acétamido-1 phényl-2 cycloheptène 38a.	161
XIII /	SYNTHESE DES PYRIDINES POLYCYCLIQUES	
A/	Photolyses dans l'éthanol.	163
B/	Réactions de cyclodéshydratation.	163
C/	Caractéristiques physiques des isoquinoléines du type A	164
D/	Caractéristiques physiques de la phényl-2 quinoléine 36b (Type B)	164
E/	Caractéristiques physiques des pyridines polycycliques du type C	165
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	168

--0000000--

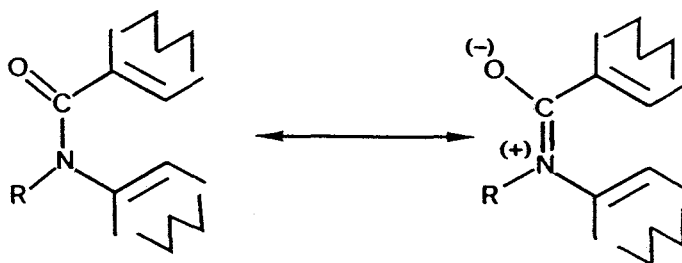
--0000000--

INTRODUCTION

--0000000--

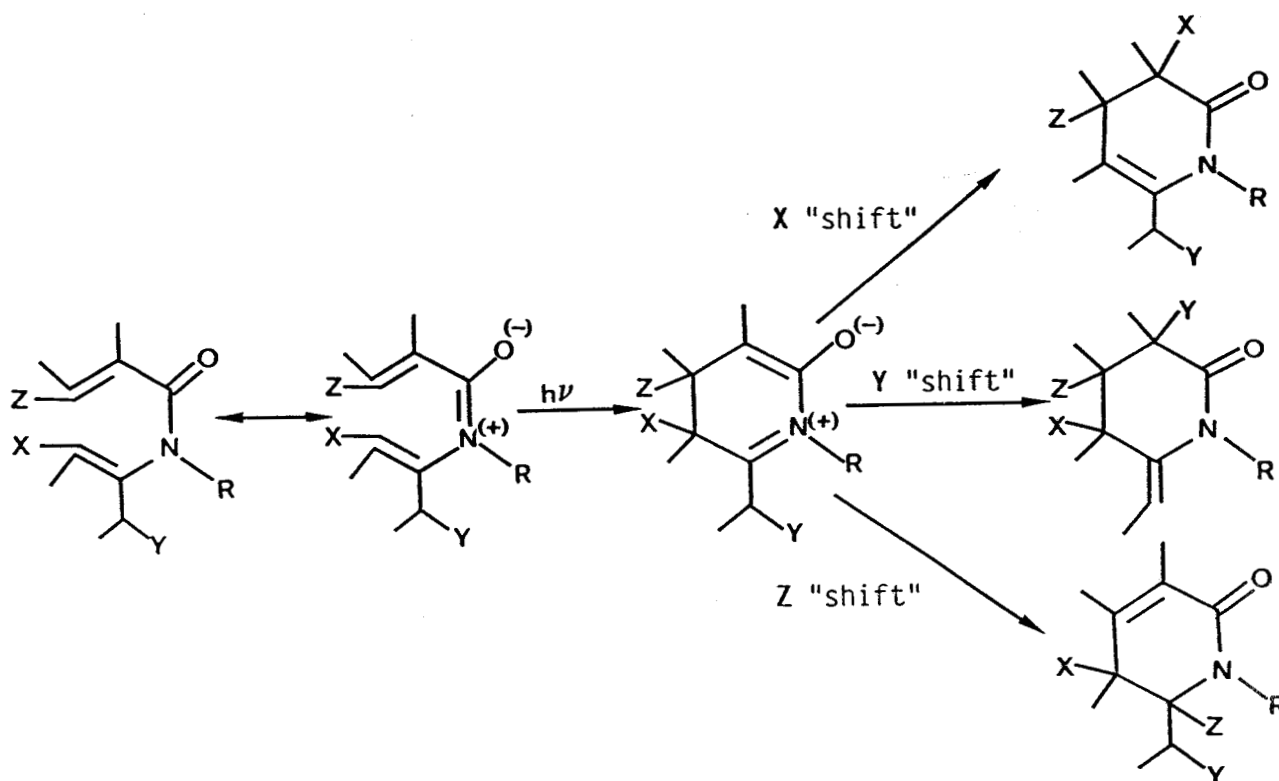
Malgré les développements importants ces dernières années de la photochimie en synthèse organique, la photoréactivité des amides reste un domaine d'applications limitées.

Les différents groupes de recherche qui ont axé leurs investigations sur ces composés tirent essentiellement profit de leurs propriétés physiques particulières. On sait, par exemple, que la mésomérie confère au groupe amide un caractère partiel de double liaison qui se traduit par la planarité du chromophore ainsi que par la limitation de la libre rotation autour de la liaison C-N. Lorsqu'un groupe amide relie deux doubles liaisons, à caractère oléfinique ou aromatique, ou de façon générale deux systèmes insaturés, l'ensemble va donc posséder un caractère hexatriénique marqué.



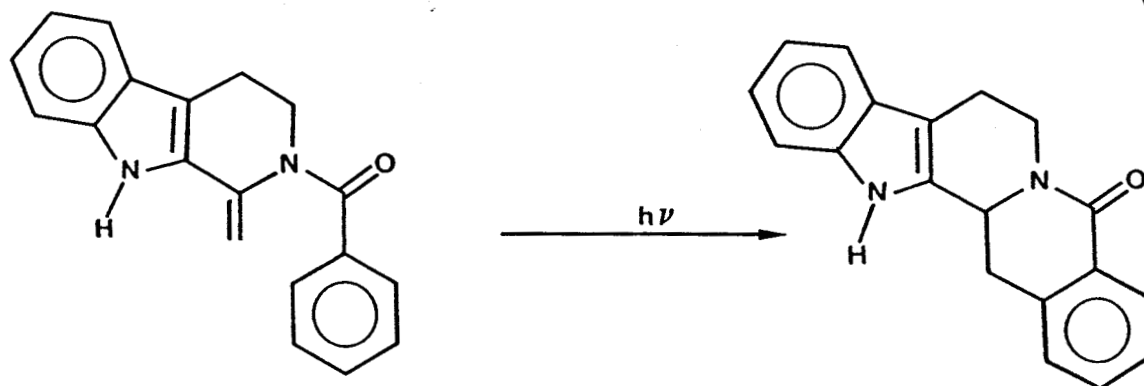
On pourra donc provoquer par voie photochimique la fermeture électrocyclique de ces énammides, systèmes conjugués à six électrons π , photocyclisation analogue à celle du stilbène [1-2], pour donner naissance à toute une variété de lactames à six chaînons.

Le schéma général suivant illustre toutes les évolutions possibles du photoisomère de valence issu de la photoélectrocyclisation d'un énamide.

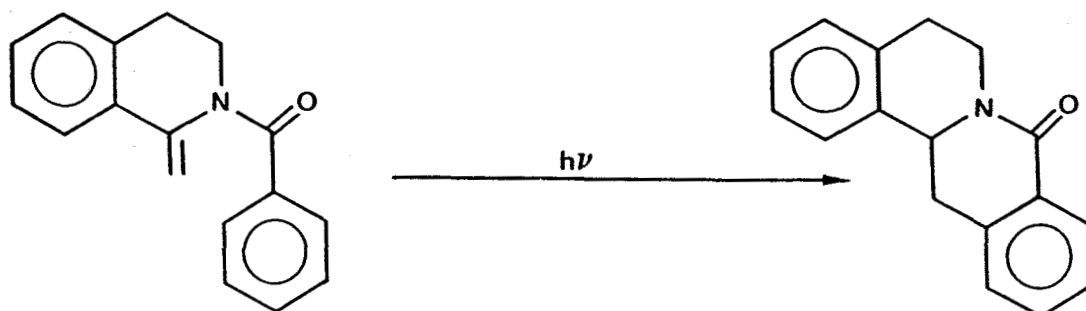


C'est sur la base d'un tel schéma photoréactionnel que NINOMIYA [3], LENZ [4], GRAMAIN [5] et l'équipe de Lille [6-7] ont pu accéder à toute une gamme d'alcaloïdes dérivant notamment des phénanthridines, protoberbérines, sesbanines, etc...

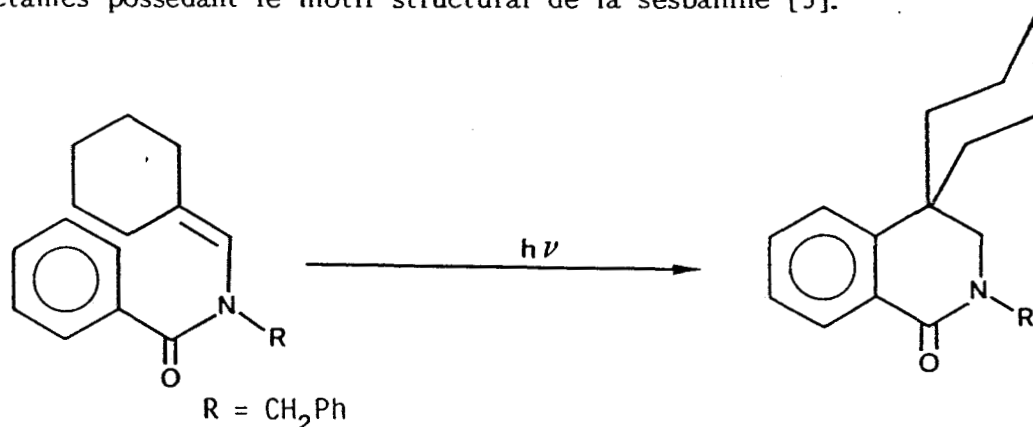
A titre d'exemple, on peut citer la synthèse décrite par I. NINOMIYA [8] de la yohimbine, un alcaloïde aux propriétés aphrodisiaques.



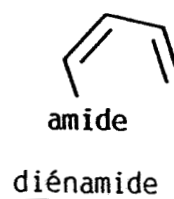
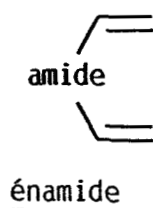
G.R. LENZ a, pour sa part, synthétisé un certain nombre de berbines par photocyclisation des énamides appropriés [9].



Plus récemment, J.-C. GRAMAIN et ses collaborateurs ont élégamment utilisé ces réactions de photocyclisation d'énamides pour accéder à diverses spiro lactames possédant le motif structural de la sesbanine [5].

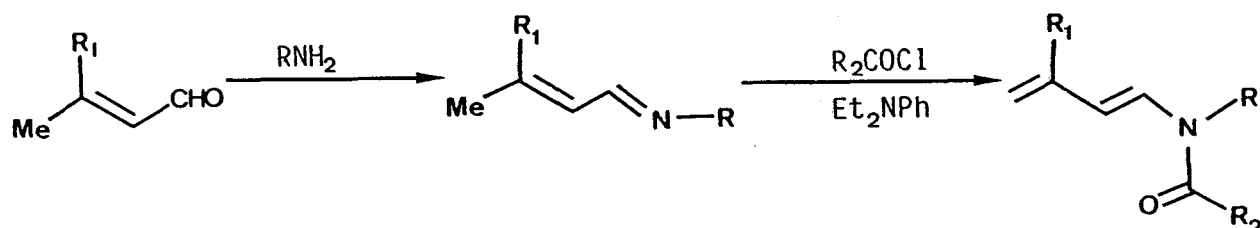


Paradoxalement peu d'équipes de recherche se sont intéressées à la potentialité en synthèse organique des diénamides, une classe de composés de structure sensiblement différente dans lesquels le groupe amide est connecté à un système diénique.

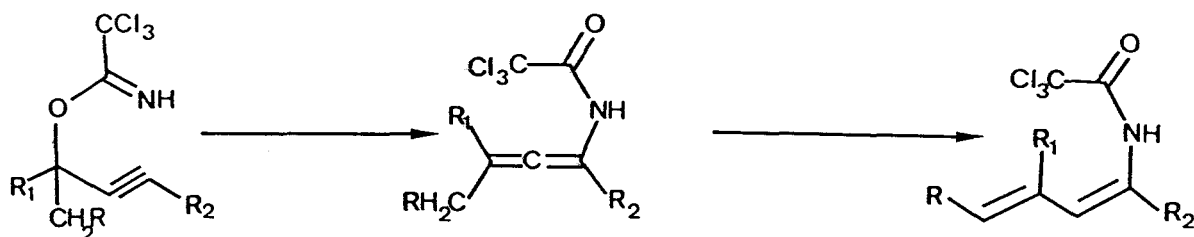


Il n'existe d'ailleurs que relativement peu de stratégies pour accéder à ces modèles [10-13].

La première de ces principales voies de synthèse implique l'acylation de vinyloxyamines et conduit aux N-acyl N-alkyl aminodiènes-1,3 [13].

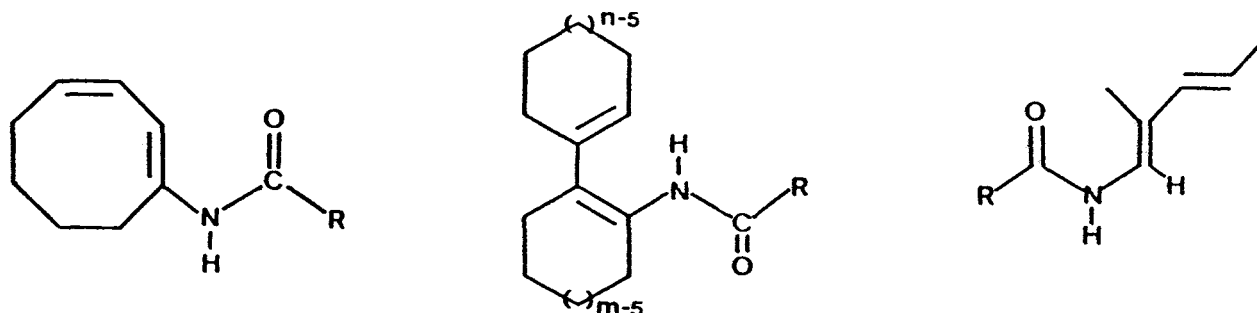


La seconde méthode de préparation de ces amides insaturés est basée sur le réarrangement d'acétimidates propargyliques [12].



Ces méthodes sont assez restrictives et concernent essentiellement les composés linéaires et les dérivés tertiaires de la série.

Le travail qui nous a été confié pour notre thèse de doctorat a porté dans un premier temps sur la mise au point de nouvelles méthodes générales d'élaboration d'un certain nombre de modèles monocycliques, bicycliques et linéaires.



Différentes voies d'accès à ces systèmes à caractère polyénique conjugué ont été développées : elles sont décrites dans les deux premiers chapitres. Ces deux chapitres sont complétés par l'étude du comportement sous irradiation des différents modèles synthétisés, cet examen entrant dans le cadre général des études réalisées au laboratoire sur la photoréactivité des systèmes hexatriéniques [2-6,7]. Le chapitre I rapporte plus précisément les réactions photolytiques des diénamides monocycliques, le chapitre II traitant celles des systèmes bicycliques.

Le troisième chapitre est, quant à lui, entièrement consacré à l'étude des mécanismes photoréactionnels rendant compte de l'ensemble des phénomènes observés.

Au cours du chapitre IV, nous envisagerons la photoréactivité des analogues "thio" de ces systèmes. Nous y rapporterons également, après discussion du mécanisme des réactions observées, leurs prolongements éventuels en synthèse organique.

Les diénamides constituant une classe de composés "ignorés" par les chimistes organiciens de synthèse, nous en avons examiné toute la potentialité en synthèse, en ne limitant pas notre étude aux aspects exclusivement photochimiques. Nous avons, en particulier, cherché à provoquer par des voies de synthèse organique plus "classiques" d'autres types de réactivité mettant en évidence la polyvalence de ces nouveaux composés. Ce travail fait l'objet du cinquième chapitre.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

--0000000--

- [1] S.W. HORGAN, D.D. MORGAN et M. ORCHIN, *J. Org. Chem.* **38**, 3801 (1973)
- [2] A. BUQUET, A. COUTURE et A. LABLACHE-COMBIER, *J. Org. Chem.* **44**, 2300 (1979)
- [3] Pour une revue sur la synthèse photoinduite d'alcaloïdes voir:
I. NINOMIYA et T. NAITO, "The alkaloids", Academic Press, New York, **22**, 189 (1983)
- [4] Pour une revue sur la photochimie d'énamides voir:
G.R. LENZ, *Synthesis*, 489 (1978)
- [5] J.-C. GRAMAIN, Y. TROIN et D. VALLEE, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 832 (1981)
- [6] A. COUTURE et P. GRANDCLAUDON, *Synthesis*, 576 (1986)
- [7] En série carbonée : A. VEYRES, R. LAPOUYADE, A. COUTURE et A. LABLACHE-COMBIER, *J. Org. Chem.*, **47**, 1361 (1982)
- En série énamide : A. COUTURE, R. DUBIEZ et A. LABLACHE-COMBIER, *Tetrahedron*, **40**, 1835 (1983)
- [8] I. NINOMIYA et T. NAITO, *Heterocycles*, **15**, 1433 (1981)
- [9] G.R. LENZ, *J. Org. Chem.*, **39**, 2846 (1974)
- [10] M. PETRZILKA et J.I. GRAYSON, *Synthesis*, 753 (1981)
- [11] L. BERTHON et D. UGUEN, *Tetrahedron Letters*, 3975 (1985)
- [12] L.E. OVERMAN, L.A. CLIZBE, R.L. FREERKS et C.K. MARLOWE, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2807 (1981)
- [13] W. OPPOLZER, L. BIEBER et E. FRANCOTTE, *Tetrahedron Letters*, 981 (1979)

CHAPITRE I

--0000000--

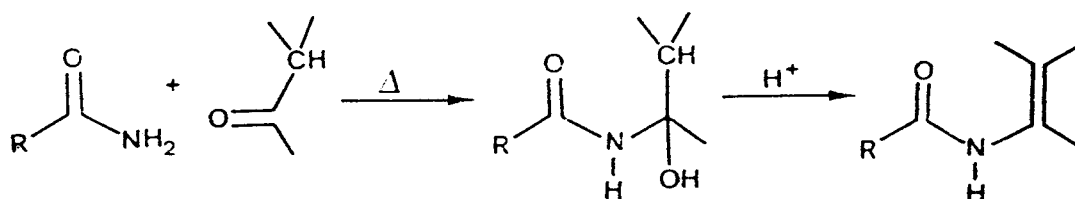
**SYNTHESE ET PHOTOREACTIVITE DE DIENAMIDES
SECONDAIRES MONOCYCLIQUES**

--0000000--

A/ METHODE D'ACCES

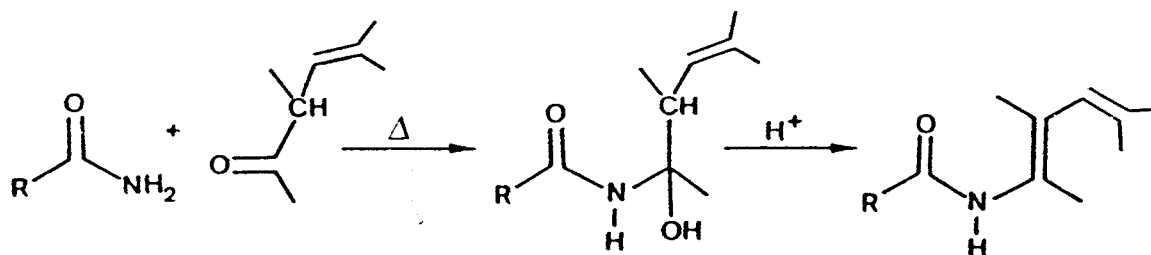
Comme nous l'avons vu dans le chapitre d'introduction, l'étude des diénamides a été un domaine jusqu'ici peu exploré. Il n'y a, de ce fait, que de rares exemples de synthèse de ces composés et ces synthèses portent principalement sur la série tertiaire [1-2].

Il nous a donc fallu envisager une voie de synthèse nouvelle pour accéder aux divers diénamides étudiés. Pour ce faire, nous avons étendu une réaction déjà mise en oeuvre pour la synthèse de monoénamides [3-4]. Les auteurs préconisent la condensation d'un amide primaire avec un dérivé carbonylé. La carbinolamine ainsi formée, peut alors être déshydratée par catalyse acide (acide paratoluène ou β -naphtalène sulfonique).



SCHEMA 1

Afin d'accéder aux diénamides conjugués, nous avons donc envisagé de condenser un amide primaire sur un carbonyle $\beta\gamma$ éthylénique.

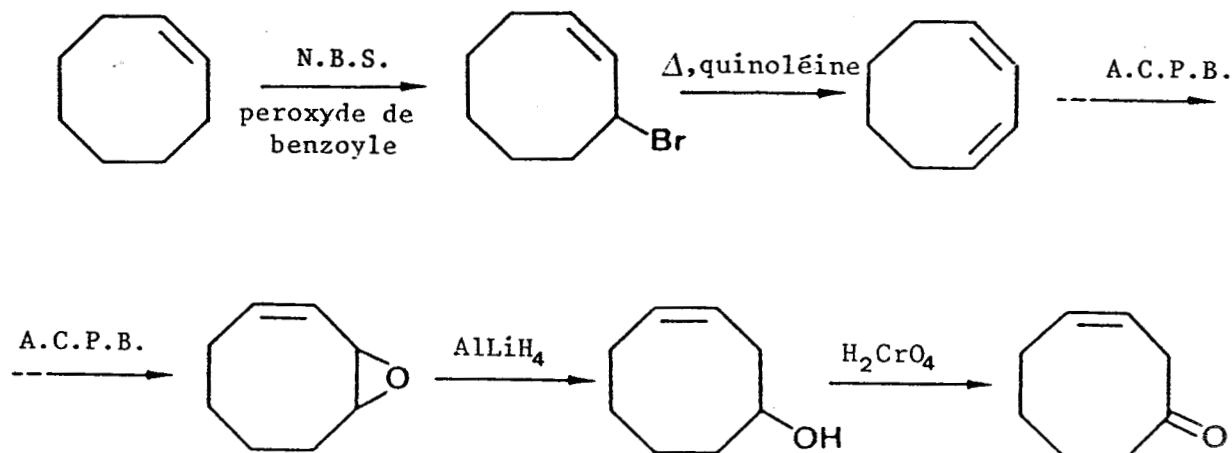


SCHEMA 2

Dans ce chapitre, nous envisageons l'étude de la photoréactivité de diénamides monocycliques.

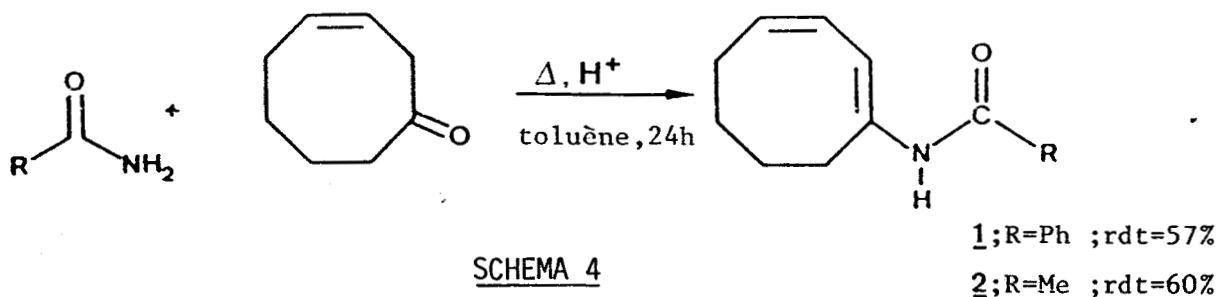
Afin d'offrir à notre modèle le plus de liberté possible tout en limitant de probables réactions de photoisomérisation, il nous a semblé judicieux de synthétiser des modèles où le cycle comporterait huit chaînons.

La synthèse de la cyclooctène-3 one nécessaire à la construction de notre modèle a été réalisée selon le schéma suivant :



Après bromation du cyclooctène à l'aide de N-bromosuccinimide et déshydrohalogénéation thermique [5], le cyclooctadiène-1,3 obtenu est époxydé [6]. L'alcool obtenu par réduction de l'époxy-oléfine est ensuite oxydé par l'acide chromique [7].

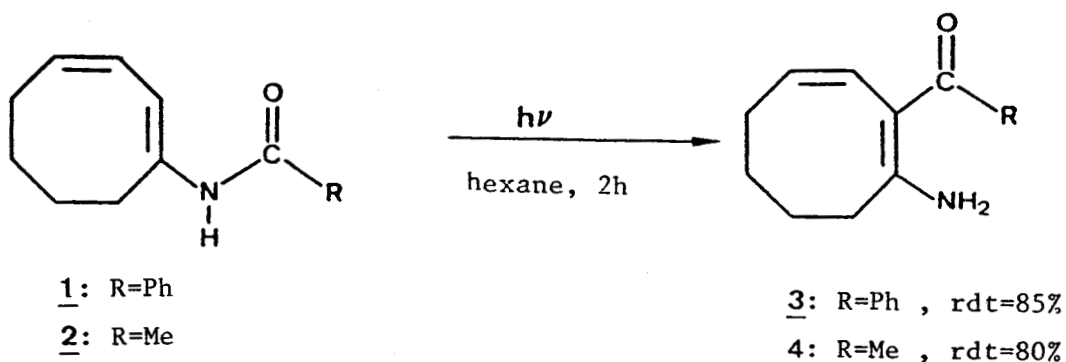
La cis-cyclooctène-3 one est alors condensée en milieu acide avec divers amides commerciaux. Les diénamides monocycliques conjugués ont pu être isolés avec de bons rendements (55-60%).



Les différents diénamides ont été séparés par chromatographie puis recristallisés avant leur irradiation (voir partie expérimentale).

B/ PHOTOLYSE DES N-(CYCLOOCTADIENE-1,3 YL) CARBOXAMIDES

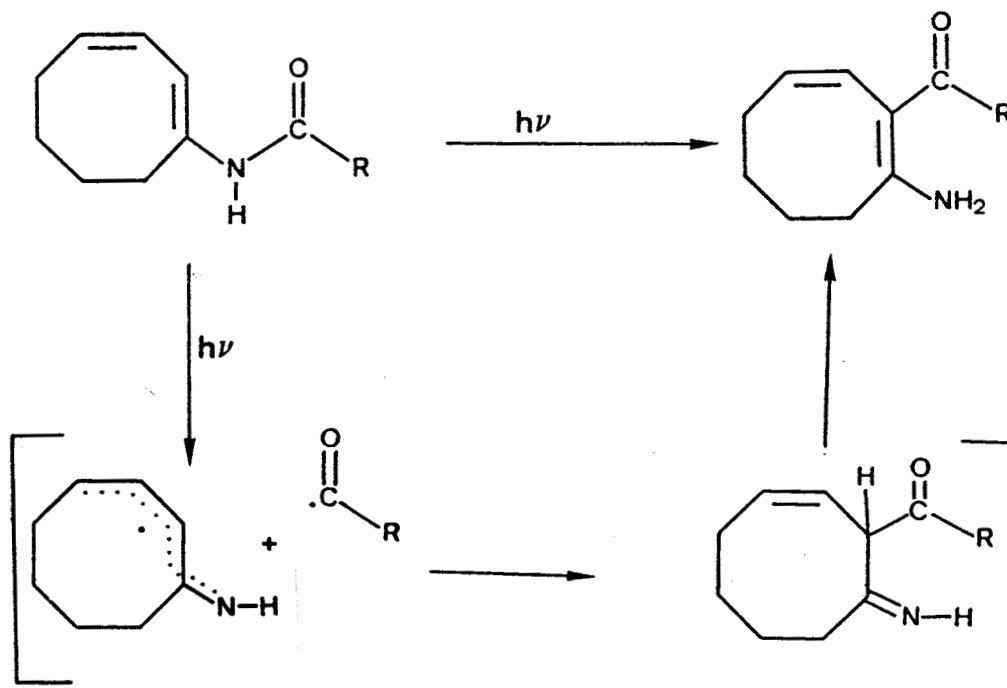
La photolyse d'une solution soigneusement dégazée des diénamides monocycliques 1 et 2 dans l'hexane (10^{-3} M) à 2537 et 3000 Å conduit exclusivement après deux heures d'irradiation à la formation de diénamino-cétones comme le montre le schéma 5.



SCHEMA 5

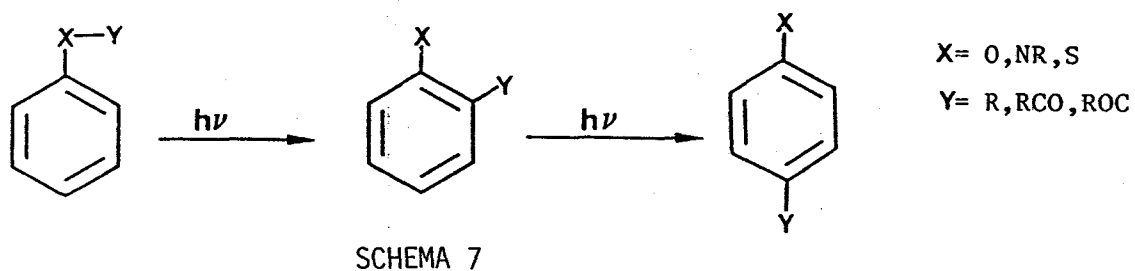
Ce type de photoréaction avait été auparavant observé pour quelques N-acylénamines et carbamates de systèmes acycliques et aromatiques [8-9] ainsi que pour quelques énamides tertiaires acycliques [4].

La photoconversion efficace des diénamides 1 et 2 en diénaminocétones peut s'expliquer selon un mécanisme radicalaire. La formation des radicaux acyle et diénaminyle serait suivie de la migration 1,3 d'acyle et d'un réarrangement par transfert d'hydrogène.



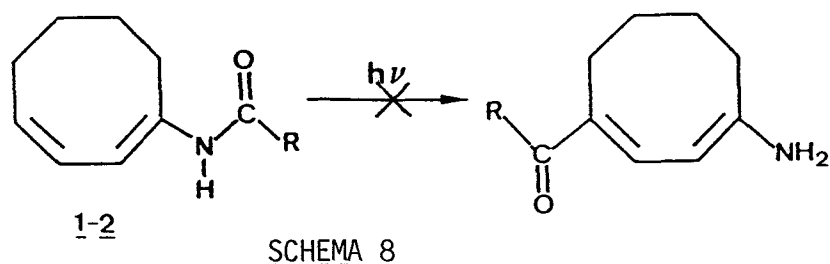
SCHEMA 6

Un tel photoréarrangement serait analogue aux réactions de type photo-Fries observées généralement sur des systèmes aromatiques et dont le schéma 7 illustre le processus général [10].

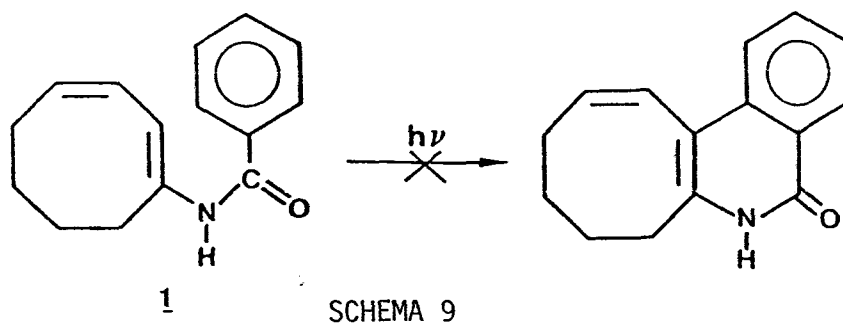


Il est important de noter que les diénamino-cétones 3 et 4, produites par migration 1,3 du radical acyle sont les produits exclusifs des photolyses.

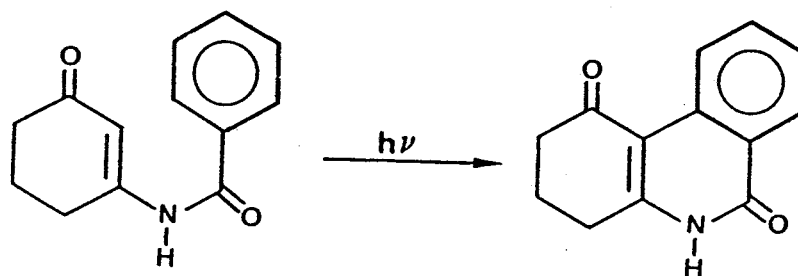
Ainsi, aucune trace d'un produit résultant d'une migration 1,5 (schéma 8) n'a pu être décelée.



Dans le cas du diénamide 1 (R=Ph), il n'a également pu être détecté de produit de type lactame résultant d'une photocyclisation de ce système à six électrons π .



L'absence d'un tel photoproduit contraste fortement avec des résultats observés lors de photocyclisations de produits analogues dans lesquels la double liaison portée par l'azote est en outre conjuguée avec un groupement carbonyle [11] (schéma 10).

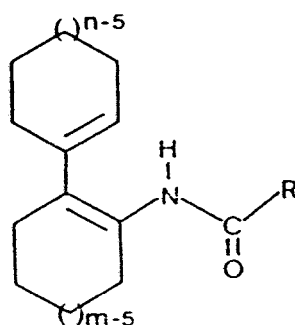


SCHEMA 10

CONCLUSION

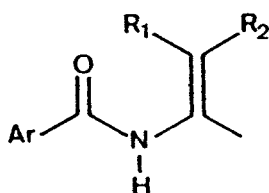
A la vue des résultats qui viennent d'être décrits, il semblerait que le groupe amide de nos diénamides monocycliques ne possède pas le caractère de double liaison requis pour une cyclisation similaire à celles décrites pour des systèmes hexatriéniques.

Toutefois, il nous a semblé intéressant d'étendre cette étude à des composés bicycliques de formule générale :



R= alkyl, aryl
m = n , m ≠ n

De tels modèles ne peuvent, en effet, être le siège de réactions de type photo-Fries en raison du caractère disubstitué du carbone en β de l'azote, comme l'atteste [4] la photostabilité des monoénamides de formule générale :



R₁ et R₂ ≠ H

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

--0000000--

- [1] L. BERTHON et D. UGUEN, *Tetrahedron Letters*, 3975 (1985).
- [2] M. PETRZILKA et J.I. GRAYSON, *Synthesis*, 753 (1981) et références citées.
- [3] U. ZEHAVID et D. BEN ISHAI, *J. Org. Chem.*, **26**, 1097 (1961) ; R. GIGER et D. BEN ISHAI, *Israël J. Chem.*, **5**, 253 (1967).
- [4] A. COUTURE, R. DUBIEZ et A. LABLACHE-COMBIER, *J. Org. Chem.*, **49**, 714 (1984).
- [5] A.C. COPE et L.L. ESTES, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1128 (1950).
- [6] A.C. COPE et P.E. PETERSEN, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1643 (1959).
- [7] H. HEAP et G.H. WHITHAM, *J. Chem. Soc. (B)*, 164 (1966).
- [8] N.C. YANG et G.R. LENZ, *Tetrahedron Letters*, 4897 (1967).
- [9] R.W. HOFFMAN et K.R. EICKEN, *Tetrahedron Letters*, 1759 (1968).
- [10] D. BELLUS, *Adv. Photochem.*, **8**, 109 (1971).
- [11] I. NINOMIYA, T. KIGUCHI et T. NAITO, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2257 (1973).

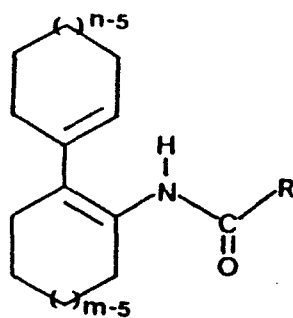
CHAPITRE II

--0000000--

**SYNTHESE ET PHOTOREACTIVITE DE DIENAMIDES
SECONDAIRES BICYCLIQUES**

--0000000--

Dans ce chapitre, nous nous intéresserons essentiellement à l'étude de la photoréactivité de divers diénamides bicycliques de taille et de symétrie différentes :



R= alkyl, aryl

m = n , m \neq n

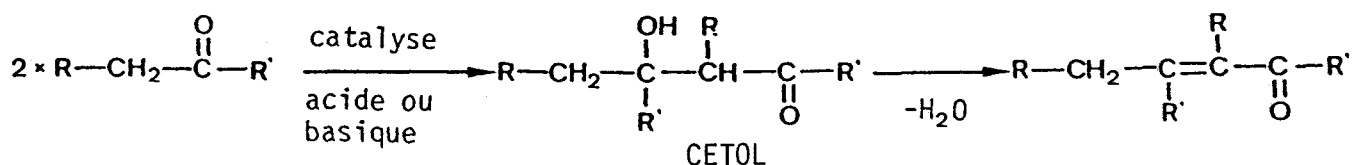
Les potentialités et les limites des nouvelles photoréactions observées seront étudiées en détail.

A/ SYNTHÈSE DES DIENAMIDES BICYCLIQUES

L'élaboration de tels modèles nécessite la synthèse préalable de cétones bicycliques $\beta\gamma$ éthyléniques (voir chapitre I).

1°/ Synthèse des cétones initiales

La voie privilégiée pour accéder aux composés carbonylés éthyléniques semble être la dimérisation aldolique de cétones alicycliques. Cette réaction a été largement étudiée [1] et conduit généralement aux cétones conjuguées (schéma 1).

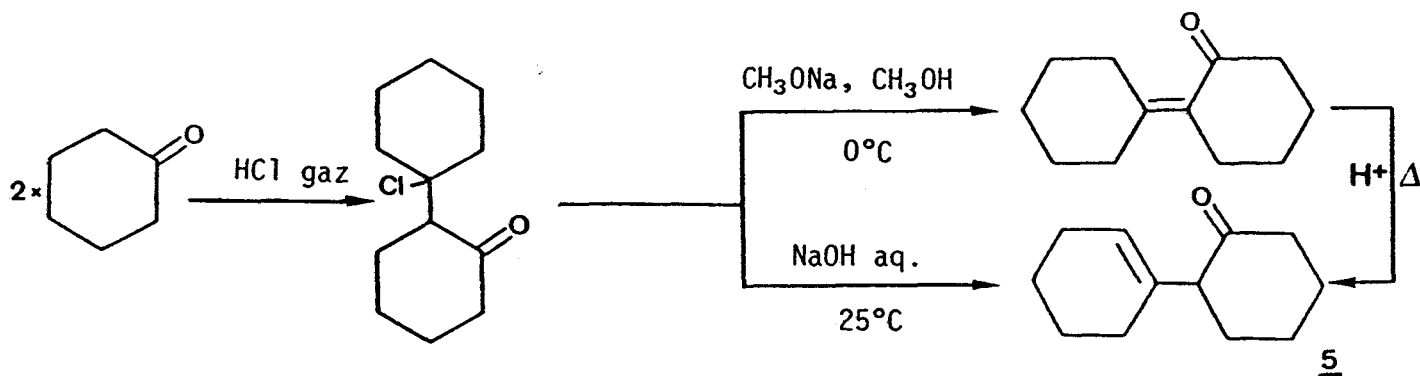


SCHEMA 1

Toutefois, la littérature [1] montre que dans le cas de cétones cycliques, la déshydratation du cétol intermédiaire peut conduire également à l'isomère non conjugué et ce, du fait d'une plus grande stabilité de la liaison endocyclique.

L'orientation de la déshydratation s'avère être conditionnée à la fois par la nature de la catalyse et par la taille du cycle de la cétone initiale. Il nous a donc fallu utiliser diverses méthodes en fonction des cétones $\beta\gamma$ éthyléniques bicycliques requises pour la synthèse de nos diénamides.

a) Synthèse de la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone 5



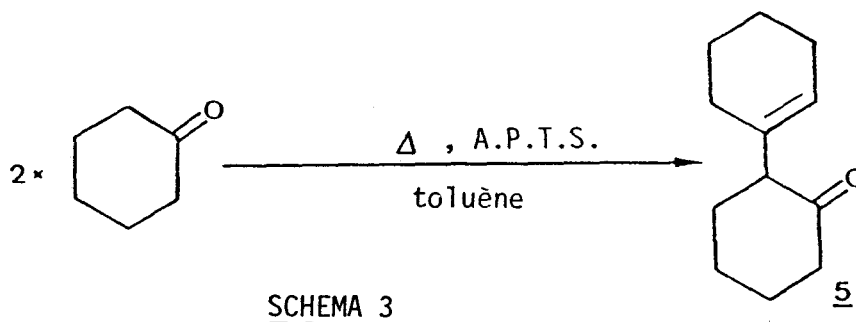
SCHEMA 2

Dans un premier temps, nous avons synthétisé la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone selon la méthode décrite par WENKERT [2] par traitement de la (chloro-1'cyclohexyl)-2 cyclohexanone [3] par la soude aqueuse à 25°C.

Comme l'avait décrit WENKERT, nous avons obtenu un mélange inséparable des deux cétones éthyléniques avec une nette prédominance pour la cétone non conjuguée (de 80 à 90%).

Toutefois, nous avons pu montrer que le traitement thermique de la cétone $\alpha\beta$ éthylénique, en présence d'acide para-toluène sulfonique, conduisait à une rapide isomérisation.

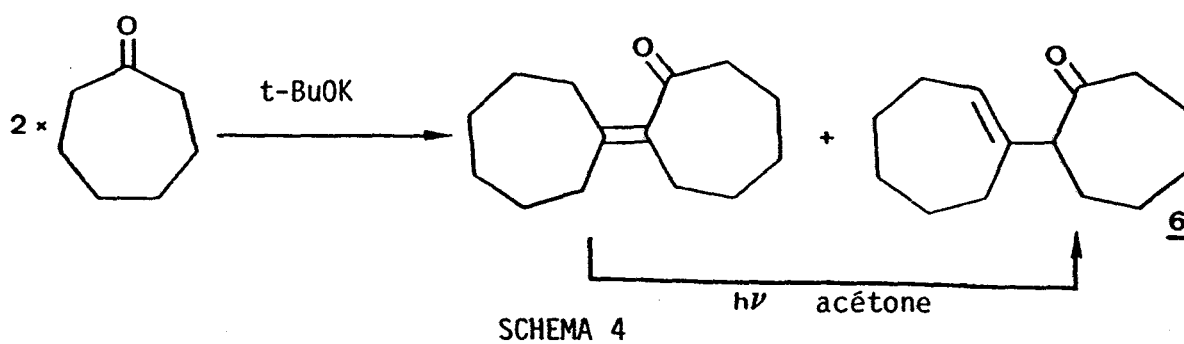
Cette observation nous a poussé à envisager la crotonisation directe de la cyclohexanone par catalyse acide dans le toluène (schéma 3). Cette procédure, en accord avec un brevet concernant la dimérisation de la méthoxy-6 tétralone -1 [4] est d'une mise en oeuvre facile et conduit exclusivement à la cétone 5 désirée avec un bon rendement.



b) Synthèse de la (cycloheptène-1 yl)-2 cycloheptanone 6

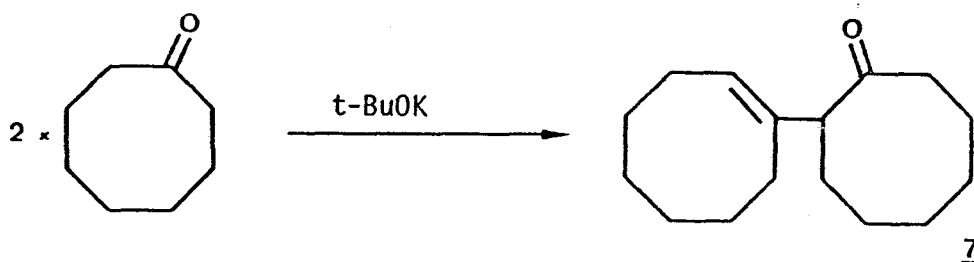
Le traitement de la cycloheptanone par le tert-butylate de potassium conduit à un mélange des deux cétones condensées éthyléniques [5].

Néanmoins, COOKSON a montré que l'irradiation photosensibilisée par l'acétone de l'isomère $\alpha\beta$ éthylénique conduit exclusivement à la cétone 6 par déconjugaison [6].



c) Synthèse de la (cyclooctène-1 yl)-2 cyclooctanone 7

Traitée dans les mêmes conditions que son homologue à sept chaînons, la cyclooctanone ne fournit, quant à elle, que la cétone condensée non conjuguée 7 [6].



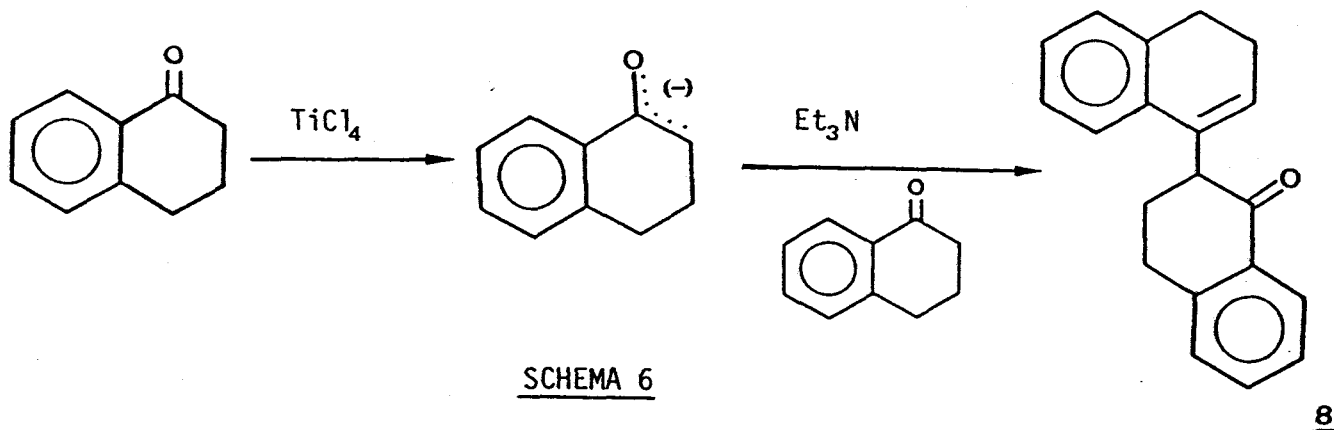
SCHEMA 5

d) Dimérisation des tétralones

La dimérisation aldolique des tétralones n'a pas reçu une grande attention en dépit de l'intérêt de ces produits en tant que précurseurs de systèmes polycycliques.

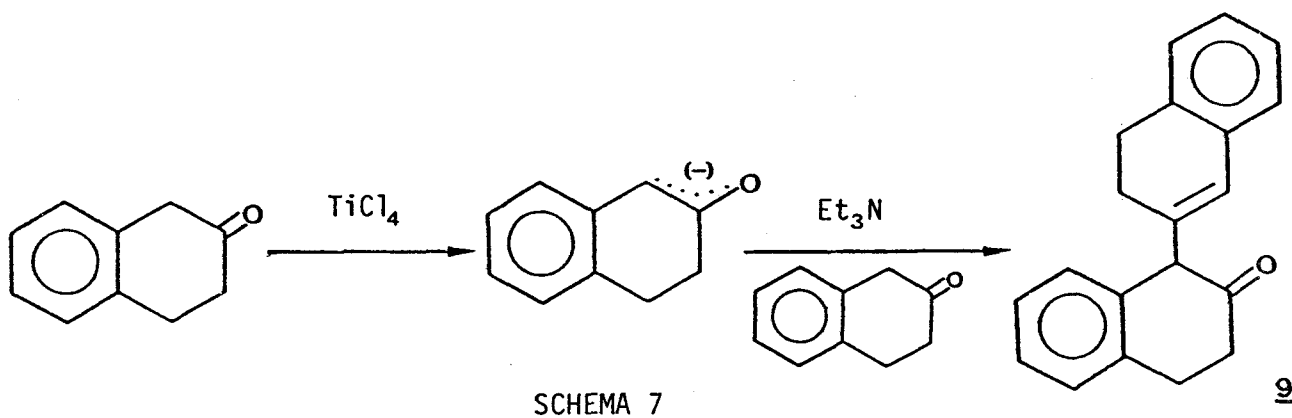
EISENBRAUN a récemment mis au point une méthode de condensation qu'il a utilisée efficacement avec diverses α -tétralones [7].

Cette méthode préconise la formation préalable de l'énolate de la tétralone à l'aide de tétrachlorure de titane. La réaction de cet énolate avec la tétralone-1 en présence de triéthylamine conduit exclusivement au dimère $\beta\gamma$ éthylénique 8.



SCHEMA 6

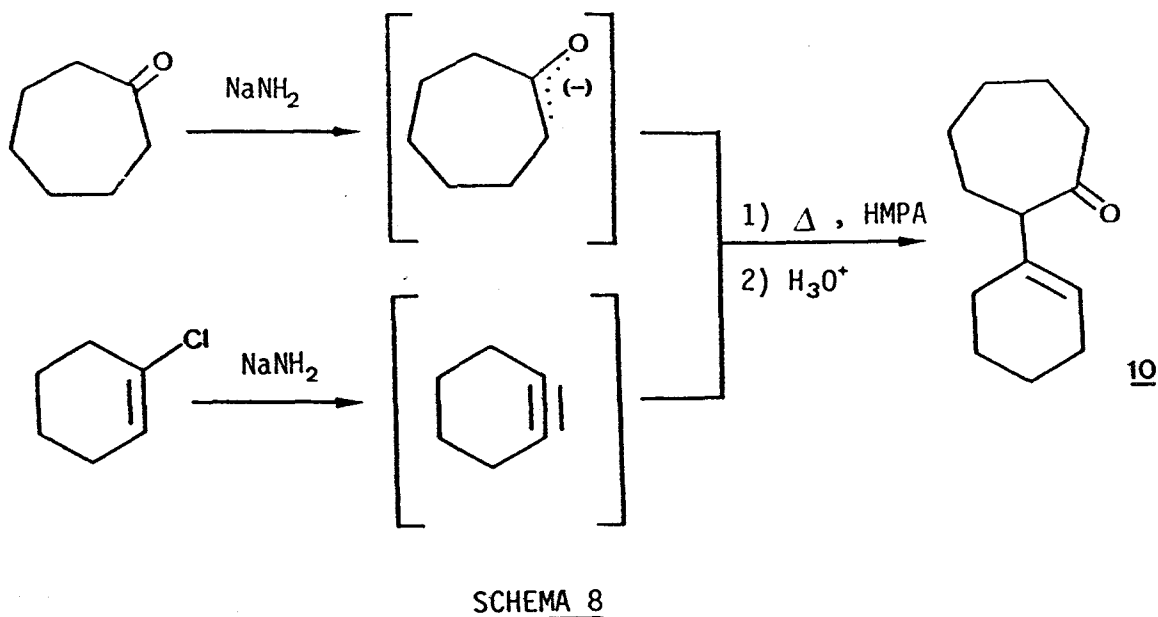
Nous avons pu montrer que cette voie de synthèse pouvait s'appliquer tout aussi efficacement aux isomères β .



e) Synthèse de la (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptanone 10

La condensation aldolique de deux cétones différentes peut également produire des cétoles ou des cétones éthyléniques. Toutefois, ces réactions ne sont que rarement utilisées et toujours limitées du fait de la complexité des mélanges réactionnels [1].

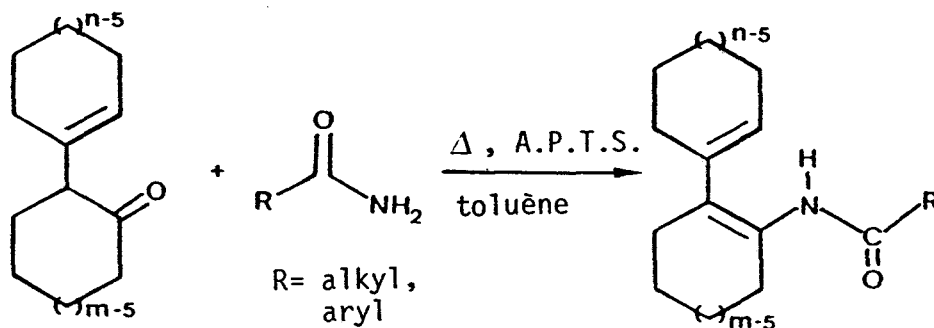
Il nous a semblé préférable de condenser l'énolate de la cycloheptanone sur le chloro-1 cyclohexène [8] selon une méthode décrite par CAUBERE [9]. L'énolate est généré par l'amidure de sodium et la réaction est effectuée dans le HMPA.



2°/ Synthèse des diénamides bicycliques

La condensation d'un amide primaire aromatique ou aliphatique sur la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone 5 en présence d'un acide sulfonique s'avère être une voie de synthèse efficace des diénamides bicycliques 11a à 19a (schéma 9 et tableau I) [10].

"Voie A"

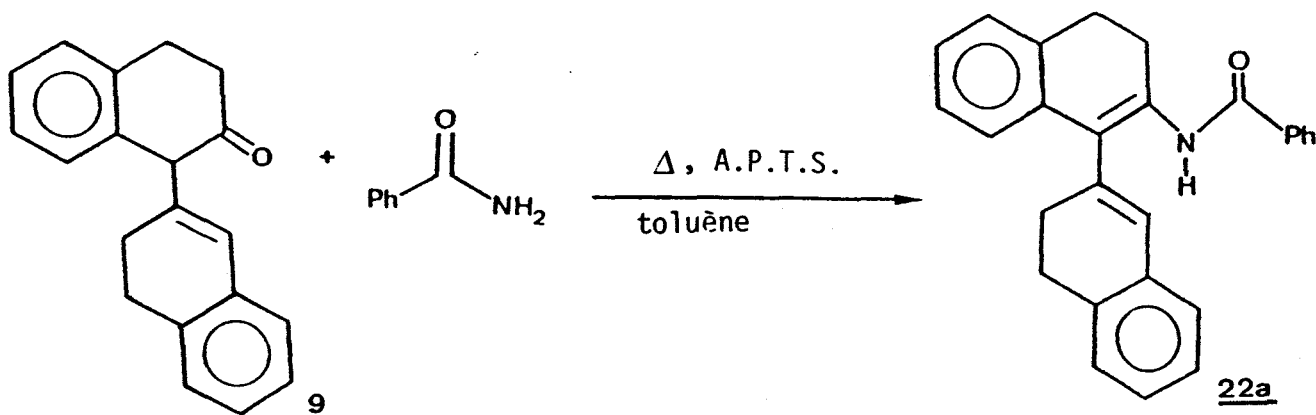


SCHEMA 9

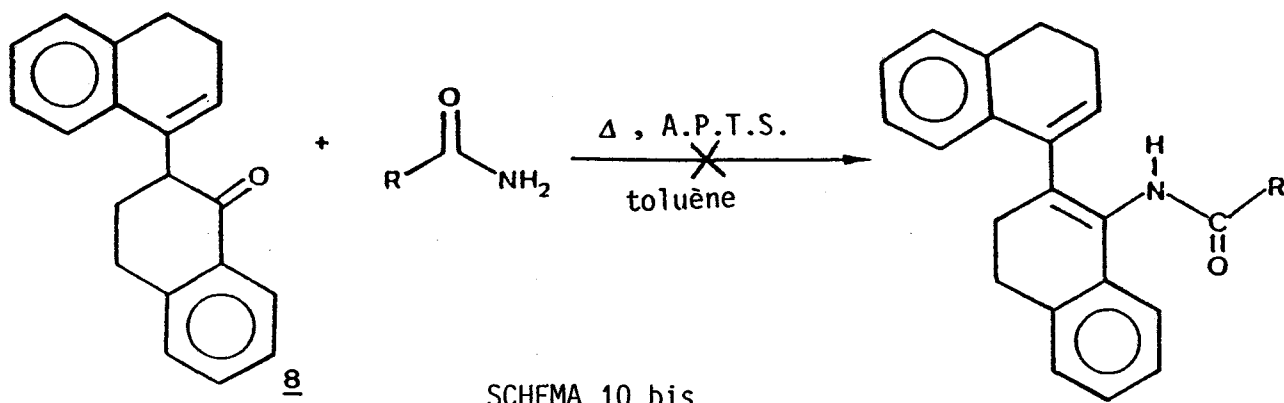
Toutefois, comme le montre le tableau I, une telle condensation est très sensible à l'environnement hydrocarboné du groupement carbonyle.

Ainsi, la condensation d'un benzamide sur la cétone 10 ($m=6$, $n=7$) dans les mêmes conditions fournit le diénamide bicyclique dissymétrique 20a ($R=MeO-Ph$) avec un rendement de 10% seulement. Il n'a pu être, par contre, détecté de trace de l'homologue attendu au cours de la réaction du benzamide sur la (cycloheptène-1 yl)-2 cycloheptanone 6 ($m=n=7$, schéma 9).

De même, si le benzamide réagit sur le dimère de la β -tétralone 9 et conduit au diénamide polycyclique 22a, la même réaction sur le dimère de l'isomère α 8 laisse les produits de départ inchangés (schémas 10).



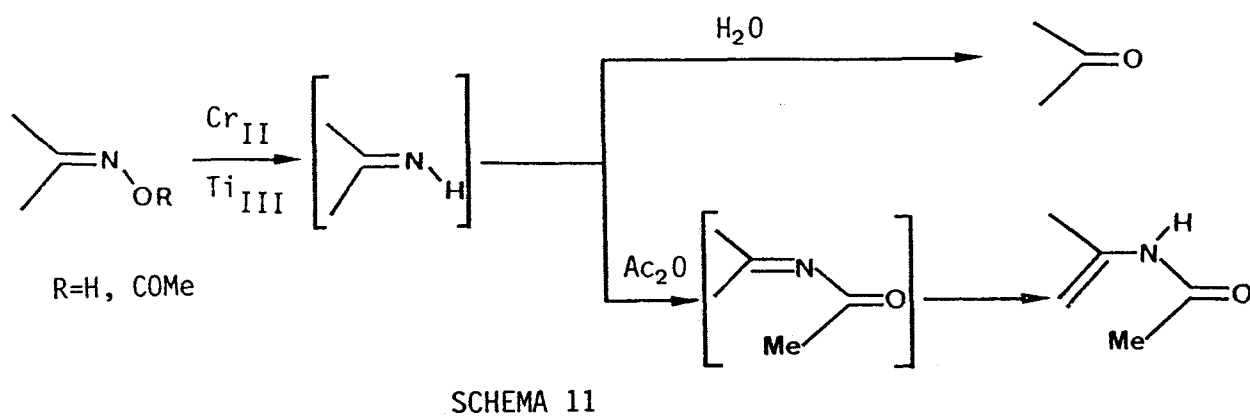
SCHEMA 10



Cette absence de condensation nous a amené à développer une nouvelle stratégie d'accès à ces diénamides. Cette nouvelle méthode s'inspire d'un procédé préconisé par BARTON et BOAR pour la synthèse de quelques mono-énamides [11-12].

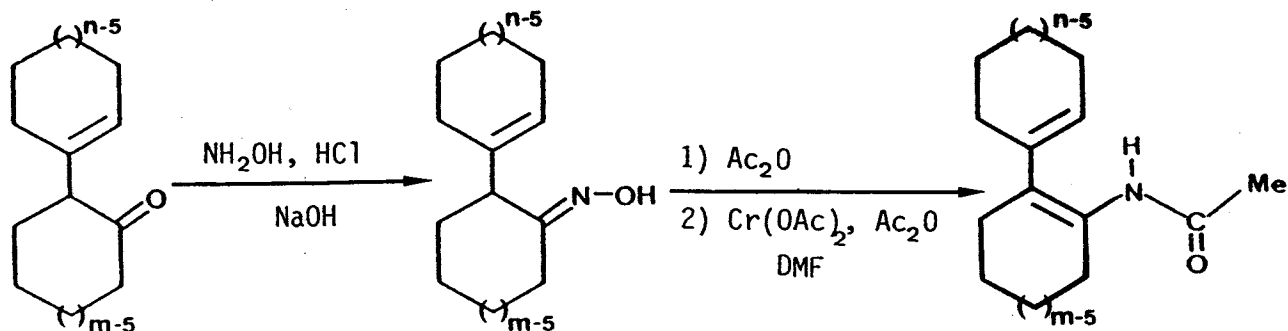
On sait que la réduction d'oximes et d'acétates d'oximes à l'aide de sels de basse valence de métaux de transition est une méthode d'obtention efficace des dérivés carbonylés correspondants [13-14]. Cette réaction conduit intermédiairement à une imine non isolable dont l'hydrolyse donne naissance au carbonyle correspondant (schéma 11).

Une telle réaction menée en présence d'anhydride acétique se traduit par la conversion des oximes en énamides, par acylation de l'imine intermédiaire, avec d'excellents rendements (schéma 11).



Cette méthode, bien qu'assez lente dans le cas de nos systèmes et d'une mise en oeuvre délicate du fait de la forte sensibilité à l'air des acétates de Cr_{II} et de Ti_{III} , s'avère être d'une grande efficacité (schéma 12 et tableau I).

" Voie B "



SCHEMA 12

Cétones	"Voie A"	"Voie B"	Diénamide
m n	Rdt (%)	Rdt (%)	R
5 : 6 : 6	65	-	Ph : 11a
5 : 6 : 6	61	-	p-Cl-Ph : 12a
5 : 6 : 6	60	-	p-MeOPh : 13a
5 : 6 : 6	63	-	m-MeOPh : 14a
5 : 6 : 6	62	-	p-CF ₃ -Ph : 15a
5 : 6 : 6	68	-	α-naphtyl : 16a
5 : 6 : 6	58	-	α-furyl : 17a
5 : 6 : 6	62	82	Me : 18a
5 : 6 : 6	57	-	Ph-CH ₂ : 19a
10 : 7 : 6	10	-	p-MeO-Ph : 20a
7 : 8 : 8	-	71	Me : 21a
9 : β-tétralone	52	-	Ph : 22a
8 : α-tétralone	-	90	Me : 23a



TABLEAU I

B/ ETUDE DE LA PHOTOLYSE DU DIENAMIDE 11a

L'irradiation d'une solution dégazée du diénamide 11a ($m=n=6$, $R=Ph$) dans l'hexane (350 mg, 5.10^{-3} M, Rayonet RPR, 2537 Å et 3000 Å) conduit exclusivement et efficacement (Rdt=82%) après 1h30 d'irradiation à la formation d'un composé unique.

Détermination de la structure du produit de photochimie

a) Hypothèses

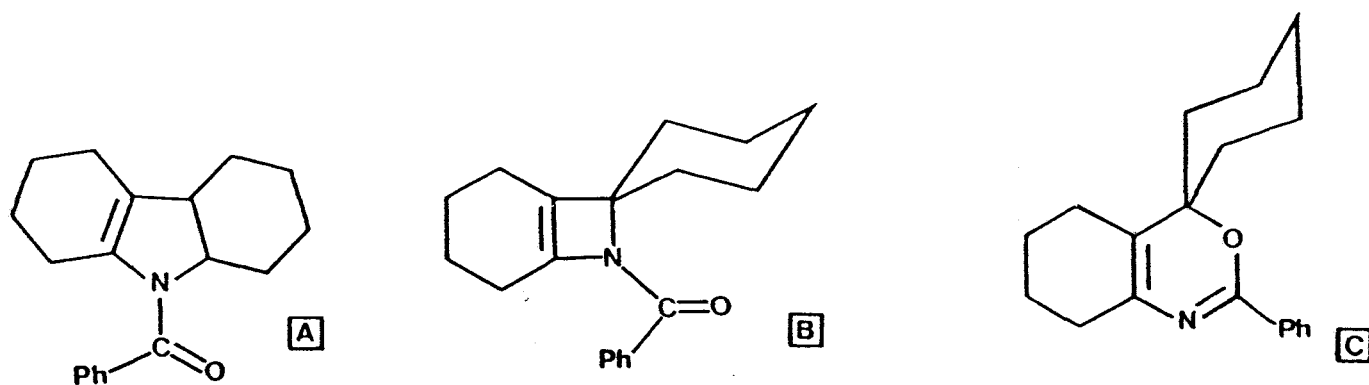
La détermination de la structure du photoproduit s'est avérée délicate du fait du peu d'informations fournies par les moyens classiques d'analyse.

La spectrométrie de masse montre que le produit possède la même masse moléculaire que le diénamide de départ.

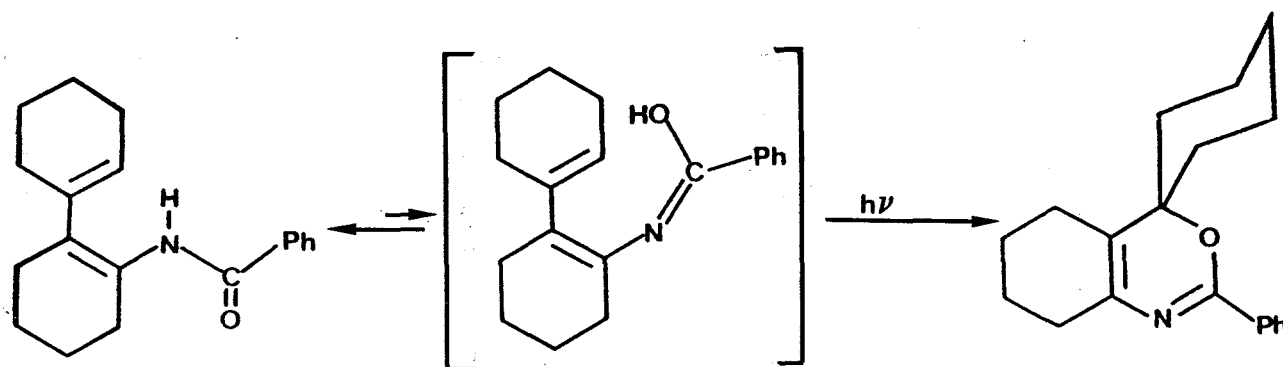
Le spectre infra-rouge montre la disparition de la bande d'élongation du N-H (3300 cm^{-1}).

La R.M.N. du proton confirme la disparition de l'hydrogène porté par l'azote et révèle celle du proton vinylique. La partie aliphatique du spectre, représentant dix-huit protons, apparaît comme non interprétable, du moins en R.M.N. basse résolution.

Ces indications fragmentaires nous ont conduits à examiner les trois hypothèses suivantes :

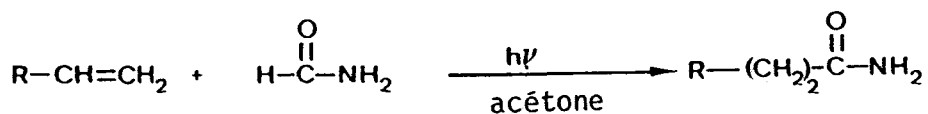


Les deux premières structures seraient un exemple rare d'addition d'un N-H d'amide sur une double liaison. La formule C résulterait quant à elle, d'une addition de l'amide sur la double liaison en $\gamma\delta$ via sa forme tautomère (schéma 13).



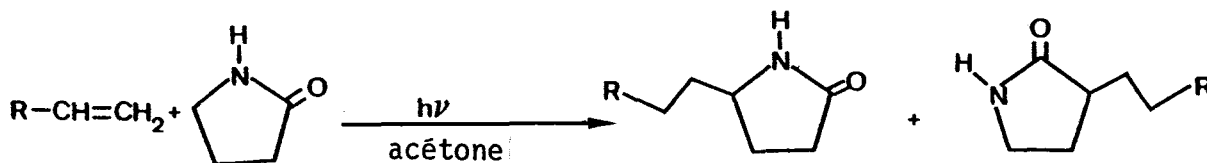
SCHEMA 13

De telles additions se démarquent des données de la littérature. Il a, en effet, été décrit que le formamide s'additionne sur des systèmes éthyléniques par photosensibilisation et conduit à des amides primaires à plus longue chaîne [15].



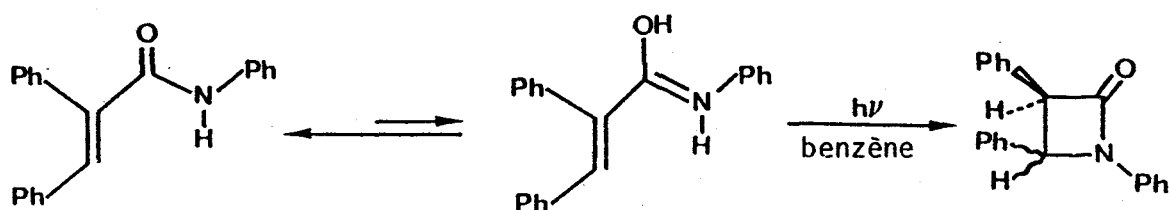
SCHEMA 14

On sait également que la pyrrolidone-2 réagit également avec des oléfines en présence d'acétone pour conduire à des produits de substitution [16].



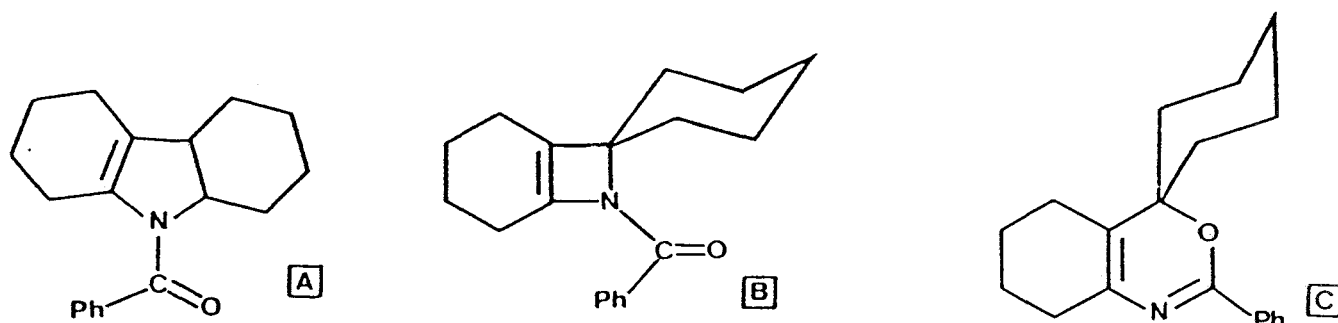
SCHEMA 15

En série intramoléculaire, il a par ailleurs été décrit que la photolyse de *cis*- α -phénylcinnamanilide conduit à des β -lactames (schéma 16). Néanmoins, cette cyclisation ne résulte pas d'une addition du N-H, mais se rapporte plus vraisemblablement aux cyclisations concertées de type [2+2] [17].



SCHEMA 16

b) Choix et détermination



◇ Spectroscopie R.M.N.

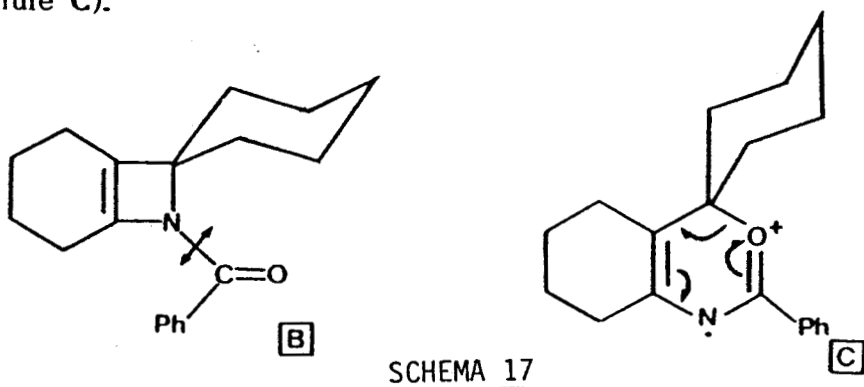
La structure A peut être facilement écartée. En effet, le spectre de R.M.N. du proton ne montre pas le proton en α de l'azote. D'autre part, la R.M.N. du carbone 13 révèle la présence d'un carbone quaternaire sp^3 à 78.6 ppm. Elle montre également que tous les autres carbones aliphatiques correspondent à des méthylènes.

Une étude R.M.N. à haut champ, traitée en annexe, nous a permis de déterminer avec précision tous les éléments de la structure du photoproduit (cyclohexane, cyclohexène, phényl, ...). Elle confirme le caractère spirannique de notre molécule.

Toutefois, tous les éléments déterminés sont attribuables aux deux structures B et C. Seul, le spectre proton montre, par rapport au produit de départ, un déblindage certain ($\Delta\delta$ 0.5 ppm) des hydrogènes aromatiques ortho pouvant être dû à la présence d'une double liaison C=N (formule C).

◇ Spectrométrie de masse

En spectrométrie de masse, la coupure principale ($m/e = 105$) est attribuable à l'ion $[\text{Ph-C}\equiv\text{O}^+]$. Cette coupure correspondrait à la fragmentation caractéristique des amides (structure B) (schéma 17). Mais elle pourrait résulter également d'un réarrangement plus complexe dans le cas de l'oxazine-1,3 (formule C).



Un tel réarrangement a été postulé pour rendre compte de la coupure principale dans le cas d'une benzoxazine [18] et observé également dans le cas d'une phényl-2-6H oxazine-1,3 [19].



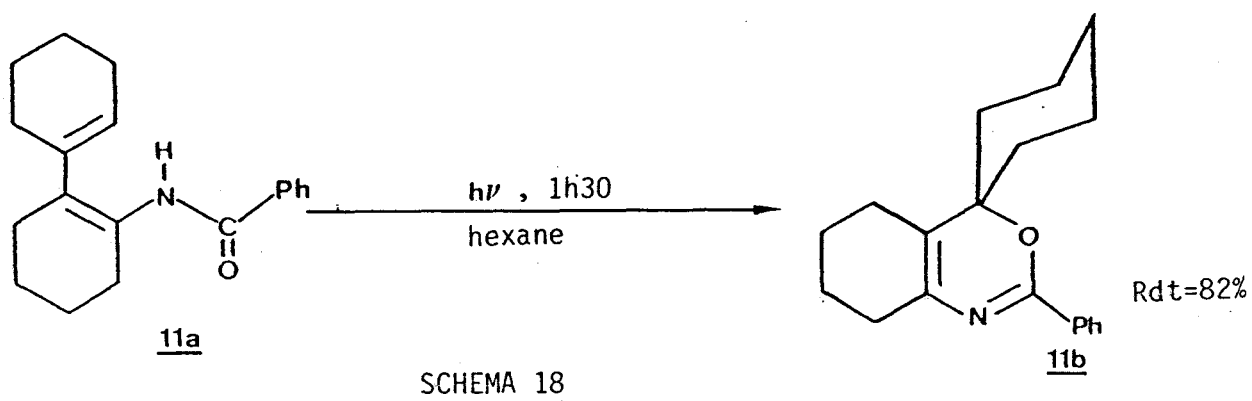
◇ Spectroscopie infra-rouge

Le spectre infra-rouge, outre la disparition de la bande NH (3300 cm^{-1}), ne montre que peu de différence avec le produit de départ, dans la zone $1600\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$. Le spectre du photoproduit révèle, en effet, une bande à 1620 cm^{-1} , d'intensité relativement forte, attribuable à une vibration de valence soit du C=O (formule B), soit du C=N (structure C).

Il apparaît, cependant, trois bandes à 1080 , 1090 et 1130 cm^{-1} que HELLMAN [20] qualifie de caractéristiques des iminoéthers cycliques à six chaînons (formule C).

♦ Rayons X

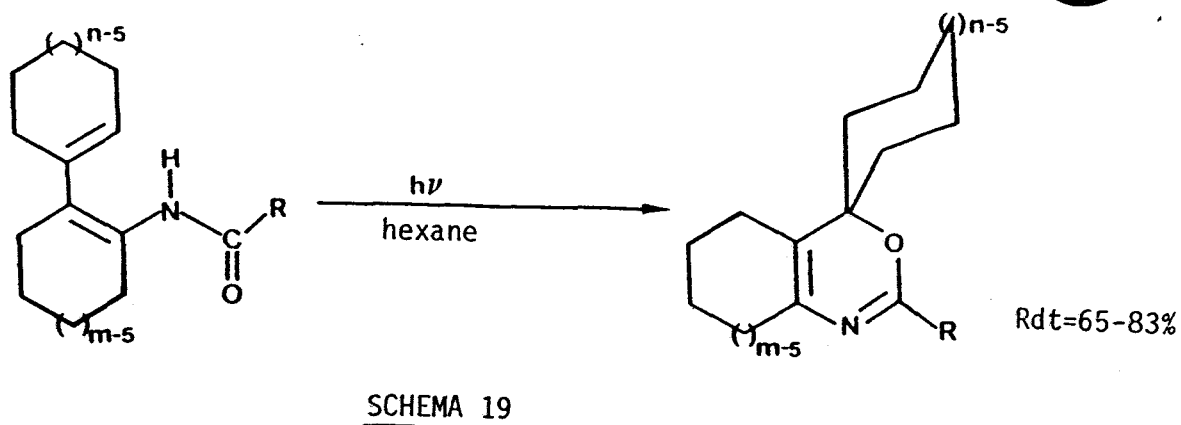
Tous ces éléments semblent plutôt être en faveur de la structure oxazine-1,3 (C). Toutefois, il était indispensable de confirmer cette hypothèse. La structure C a été attribuée sans aucune ambiguïté par une étude de la diffraction des rayons X, étude que nous avons réalisée malgré l'extrême difficulté rencontrée dans l'obtention de monocristaux du produit 11b (composé de grande solubilité).



C/ LIMITES ET DOMAINE D'APPLICATION

1°/ Taille et géométrie

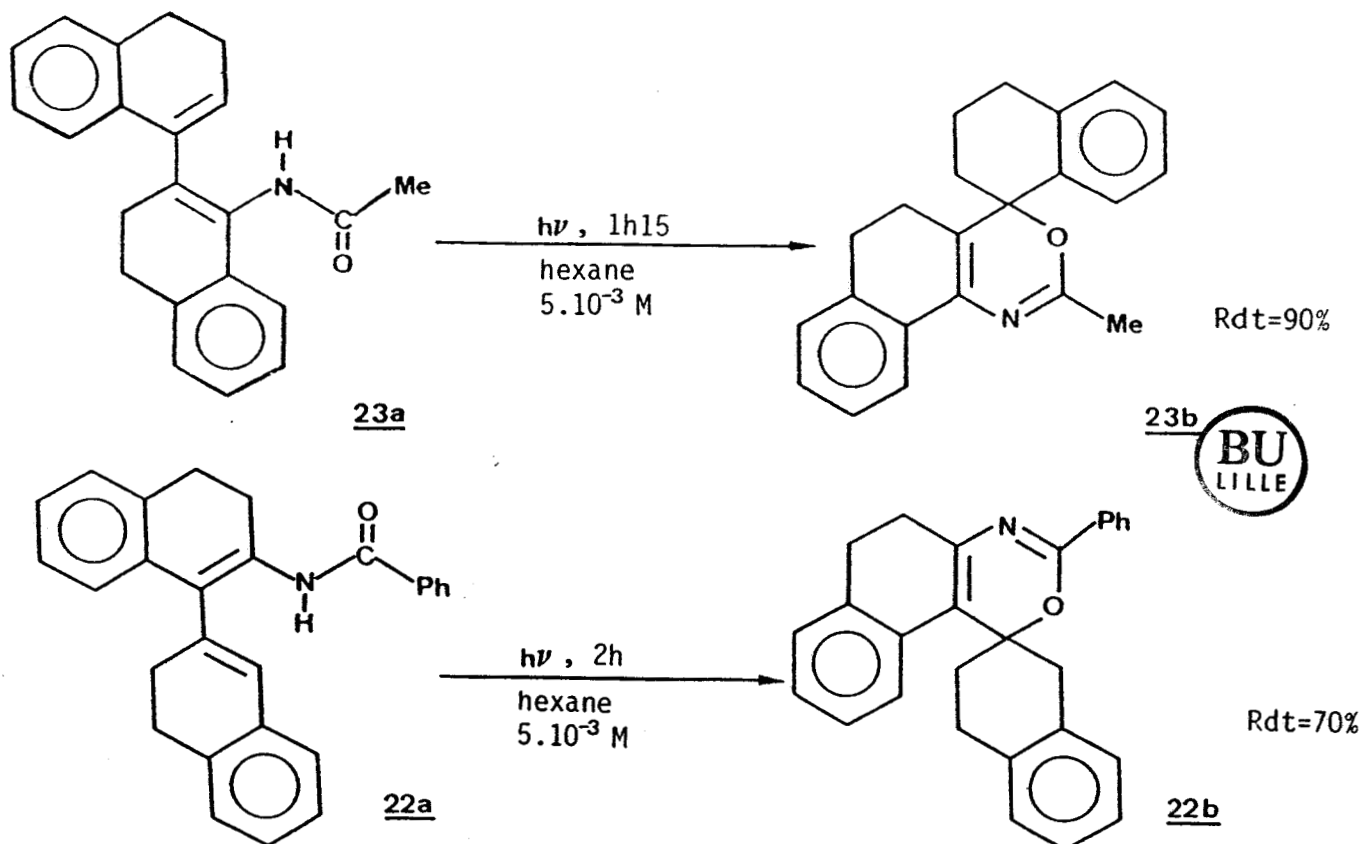
Comme l'indique le tableau II, cette addition intramoléculaire photo-induite de l'iminol sur la double liaison $\gamma\delta$, se traduisant par une réaction de spiroannélation, ne semble limitée ni par la nature du radical R porté par l'amide, ni par la taille des cycles.



Produit de départ			Temps d'irradiation	Concentration ([]x10 ³ mole/l)	Rdt (%)	
m	n	R				
11a	6	6	Ph	1h30	5	82
12a	6	6	p-Cl-Ph	1h30	5	80
13a	6	6	p-MeO-Ph	1h30	5	79
14a	6	6	m-MeO-Ph	1h30	5	82
15a	6	6	p-CF ₃ -Ph	1h30	5	83
16a	6	6	α-naphtyl	1h30	8	30*
18a	6	6	Me	2h15	5	76
20a	7	6	p-MeO-Ph	2h30	6	71
21a	8	8	Me	3h	5	65

* Dans ce cas, l'oxazine-1,3 n'est pas le produit unique de la réaction (Voir Tableau IV).

TABLEAU II



SCHEMA 20

La taille des cycles ne modifie, en fait, que sensiblement les temps d'irradiation et les rendements.

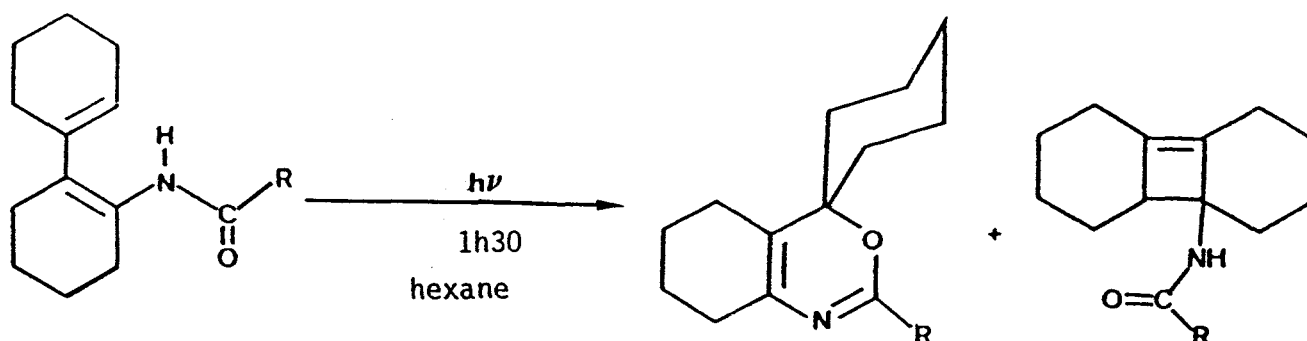
Le schéma 20 montre que ce type de photoaddition peut être également étendu à la synthèse photoinduite de diverses oxazines polycycliques aromatiques. En effet, la photolyse, dans les conditions décrites précédemment, des diénamides **22a** et **23a**, dérivant des tétralones β et α , conduit de manière similaire aux produits de spiroannelation **23b** et **22b**.

2°/ Influence de la dilution

Les concentrations en diénamides reportées dans le tableau II et dans le schéma 20 et utilisées lors des photolyses décrites dans les schémas 19 et 20, ont été déterminées pour correspondre à la production exclusive des 6H-oxazine-1,3 à charpente spirannique.

En effet, il a été observé qu'à plus faible concentration, la photolyse des diénamides conduisait à un mélange de deux composés en proportion variable (schéma 21). L'oxazine-1,3 était alors accompagnée d'un produit tricyclique dérivant de photocyclisation intramoléculaire de type [2+2], photoréaction classique des diènes-1,3 [21].

Comme l'indique le tableau III, la distribution des photoproduits est directement affectée par la concentration initiale en réactifs. Certaines concentrations correspondent à l'obtention exclusive soit de l'oxazine soit des produits tricycliques.



SCHEMA 21

Produit de départ	Concentration ([], 10^3 mole/l)	Rdt global (%) *	Composition du mélange **	
			Oxazine	Cyclobutène
11a (R=Ph)	5	82	11b (98%)	-
	2.5	80	11b (49%)	11c (51%)
	1.8	70	-	11c (98%)
12a (R=pCl-Ph)	5	80	12b (98%)	-
	2.5	81	12b (98%)	-
	0.8	75	12b (98%)	-
13a (R=pMeO-Ph)	5	79	13b (98%)	-
	2.5	75	13b (64%)	13c (36%)
	1.8	73	13b (30%)	13c (70%)
14a (R=mMeO-Ph)	5	82	14b (98%)	-
	2.5	83	14b (85%)	14c (15%)
	1	79	14b (73%)	14c (27%)
16a (R= α -naphtyl)	8	62	16b (48%)	16c (52%)
	6.5	61	16b (26%)	16c (74%)
	5	70	-	16c (98%)
17a (R= α -furyl)	10	52	-	17c (98%)
	7.5	50	-	17c (98%)
	5	65	-	17c (98%)

* L'irradiation a été effectuée pendant 1h30.

** Les rapports [oxazine]/[cyclobutène] reportés, ont été calculés après séparation.

TABLEAU III

Une interprétation de cette ambivalence de la réaction photochimique sera proposée dans le chapitre III.

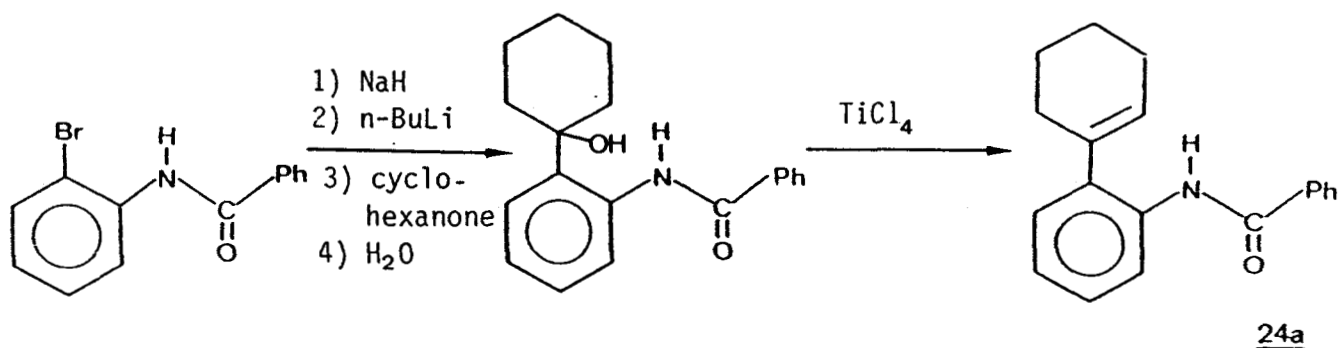


3°/ Nature du système diénique

Les exemples suivants illustrent les limites de ce type de photoaddition. L'introduction des liaisons en α, β et γ, δ des diénamides dans un motif aromatique modifie en effet considérablement les comportements photochimiques comme l'illustre la photolyse des composés **24a** et **25a**.

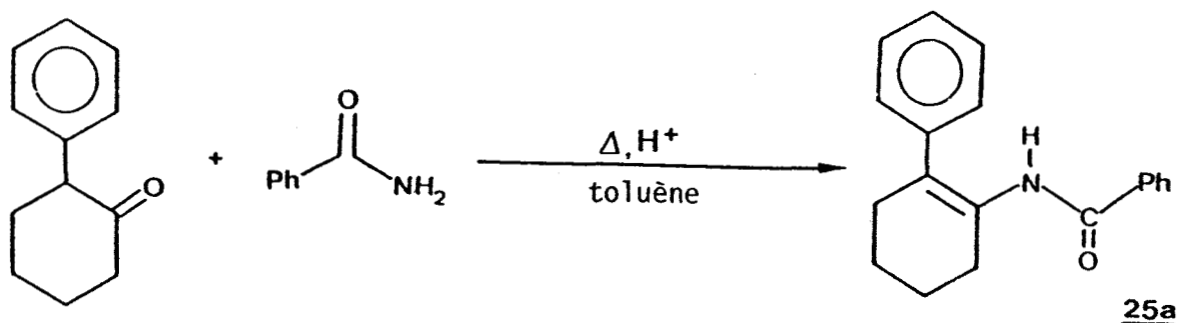
◇ Synthèses

o Le diénamide **24a** a été préparé par métallation préalable de l'ortho-bromobenzanilide et déshydratation de l'alcool obtenu après addition de cyclohexanone [22].



SCHEMA 22

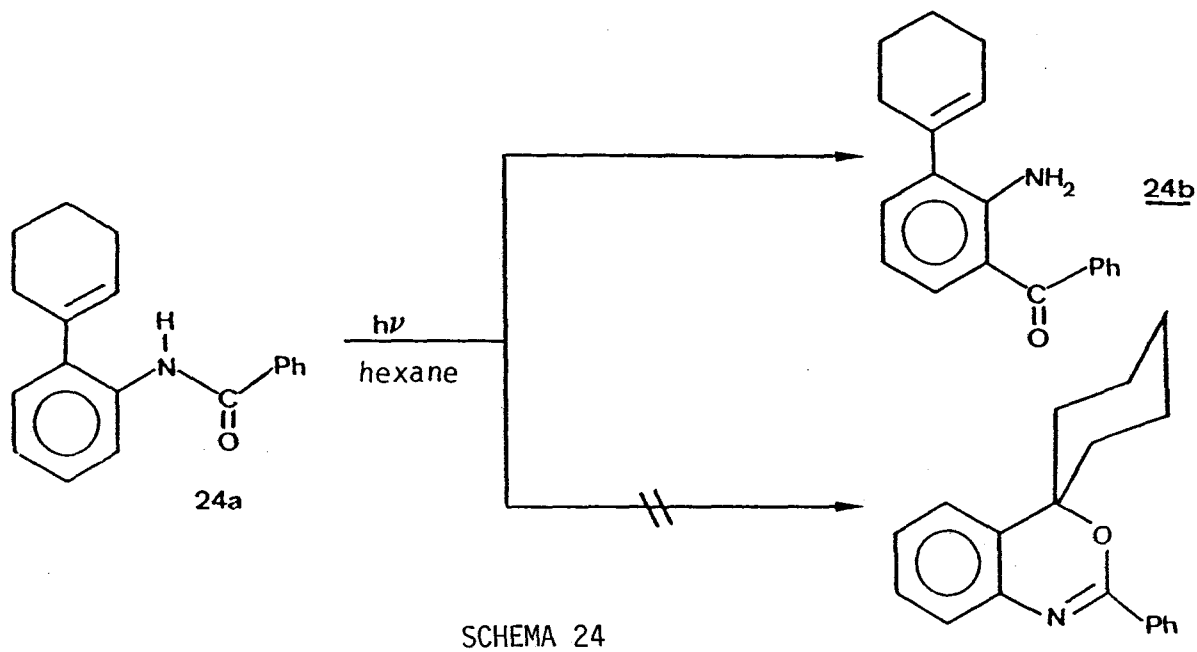
o Le diénamide **25a** est, quant à lui, directement accessible par condensation en milieu acide du benzamide sur la phényl-2 cyclohexanone.



SCHEMA 23

◇ Photolyses

Si le diénamide 25a est stable lors des photolyses en solvant neutre, le composé 24a est le siège d'une réaction de type photo-Fries (schéma 24). Il conduit exclusivement à l' amino-2 (cyclohexène-1 yl)-3 benzophénone suivant un mécanisme radicalaire décrit dans le chapitre I (page 12).

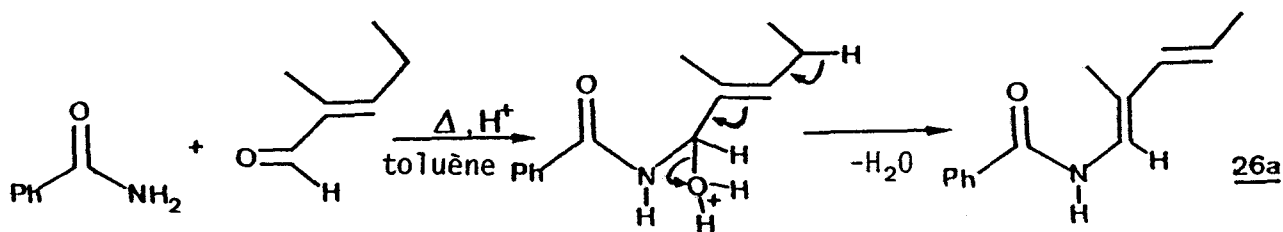


Il n'a pu être détecté de trace d'un produit de type spirobenzoxazine dans le mélange photoréactionnel.

4°/ Cas particulier des diénamides linéaires

Afin d'examiner toutes les potentialités de notre photoréaction, nous avons tenté d'étudier la photolyse d'un diénamide linéaire acyclique.

Le composé 26a a été obtenu de façon originale par condensation du benzamide sur le méthyl-2 pentène-2 al suivie d'une déshydratation [1,4] de la carbinolamine formée.

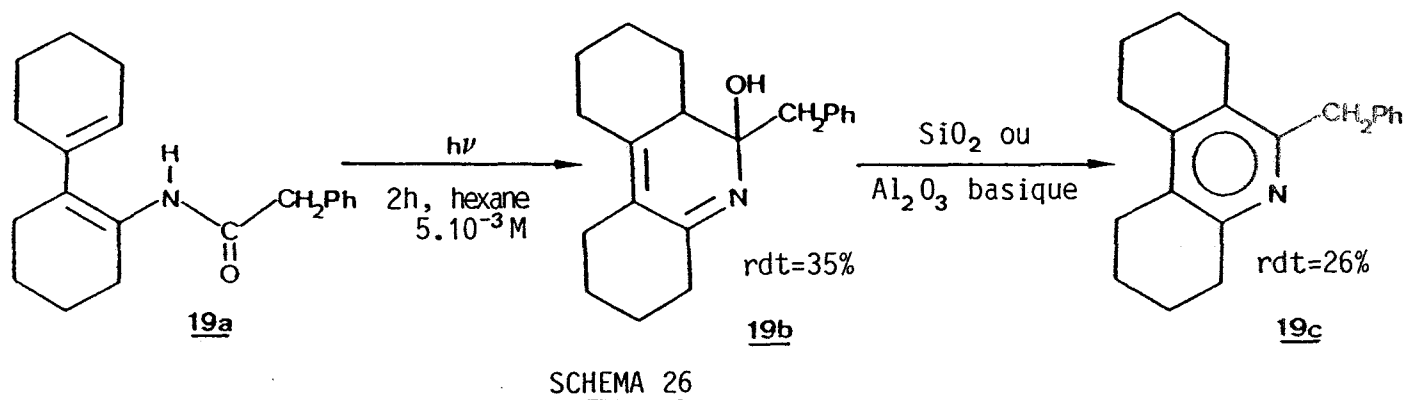


Comme on pouvait l'anticiper, l'irradiation dans l'hexane de ce diénamide conduit à un mélange complexe de produits difficilement séparables par chromatographie. Ce résultat n'est pas surprenant, ces composés étant en fait des polyènes conjugués linéaires pouvant être le siège de réactions de photopolymérisation [24] et de photoisomérisation [23]. On verra cependant ultérieurement qu'il est possible d'induire une photoréactivité nouvelle et intéressante en réalisant la photolyse dans d'autres milieux en particulier en milieu alcoolique.

5°/ Cas particulier du diénamide 19a

Seul, parmi les diénamides bicycliques non aromatiques étudiés, le composé 19a ($m=n=6$, $R=PhCH_2$) se caractérise par une photoréactivité très particulière. Ce diénamide benzylé ne réagit pas, en effet, selon le schéma 21.

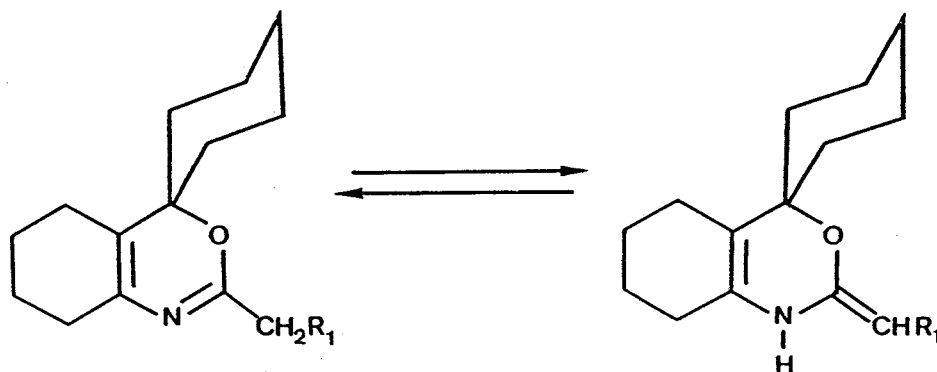
Sa photolyse dans l'hexane conduit exclusivement à son photoisomère de valence 19b issu de la cyclisation du motif hexatriénique (schéma 26). Le photoproduit obtenu 19b est très peu stable et s'aromatise très facilement sur les supports de chromatographie pour conduire à l'octahydrophénanthridine 19c. La purification du composé non aromatique 19b n'a pu se faire que par flash-chromatographie sur alumine neutre.



La structure des composés 19b et 19c a été confirmée par R.M.N. et spectrométrie de masse. Le spectre de masse en ionisation avec échange de 19b montre, outre la conservation de la masse moléculaire de départ, l'existence d'un seul proton échangeable.

Dans l'état actuel de nos travaux, nous n'avons que peu d'arguments pour expliquer la photoréactivité tout à fait particulière de ce diénamide lors de sa photolyse en solvant neutre.

Il est toutefois possible de prendre en compte la faible stabilité de l'oxazine qui serait formée par photoaddition de l'iminol. En effet, les oxazines non aromatiques ($R_1 = H$ ou Ph) peuvent être le siège d'un équilibre tautomère.



SCHEMA 27

Cet équilibre serait, dans le cas de l'oxazine dérivant de **19a**, ($R_1 = Ph$), fortement déplacé en faveur du composé possédant la double liaison exocyclique plus conjuguée. La diénamine, résultant de cet équilibre, pourrait alors s'ouvrir et restituer le diénamide de départ.

Il faut également noter que seul le diénamide **19a** donne lieu à une polarisation en PANIC (Polarisation Nucléaire Induite Chimiquement = photo-CIDNP). Cette technique, mettant en jeu l'irradiation d'un échantillon dans la sonde d'un appareil R.M.N., permet de mettre en évidence l'existence de certaines espèces radicalaires et de suivre leurs éventuelles recombinaisons.

Aucun phénomène n'a pu être relevé sur les divers diénamides aromatiques ou méthylés (**11a-23a** sauf **19a**) étudiés. Par contre, des expériences menées sur **19a** montrent un signal en émission important, à 9.65 ppm, se présentant sous forme d'un triplet ($J = 2.5$ Hz). Ce signal unique correspond au phénylacétaldéhyde et indique la présence du radical $PhCH_2CO^{\bullet}$ dans le milieu photoréactionnel.

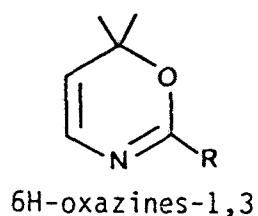
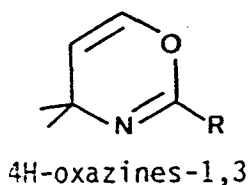
Toutefois, l'existence d'un tel radical ne permet pas d'expliquer la formation de **19b**, la cyclisation d'hexatriène se déroulant généralement selon un mécanisme concerté.

D/ INTERET EN SYNTHESE ORGANIQUE

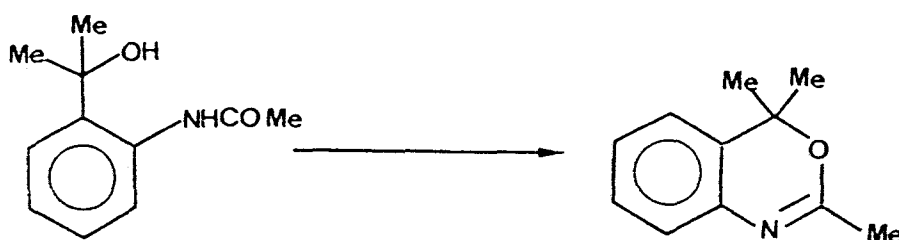
◊ Nouvelle synthèse de 6H-oxazines-1,3

Les oxazines-1,3 constituent une importante classe de composés qui a suscité l'intérêt de nombreux groupes ces dernières années. De tels modèles peuvent être en effet considérés comme des intermédiaires clés dans la synthèse d'une large variété de nouveaux produits [20,25-28].

Toutefois, les différentes méthodes d'élaboration de ces imino-éthers cycliques comme leur utilisation potentielle en synthèse organique, concernent essentiellement les 4H-oxazines-1,3, les 6H-oxazines-1,3 restant par contre beaucoup plus difficilement accessibles.

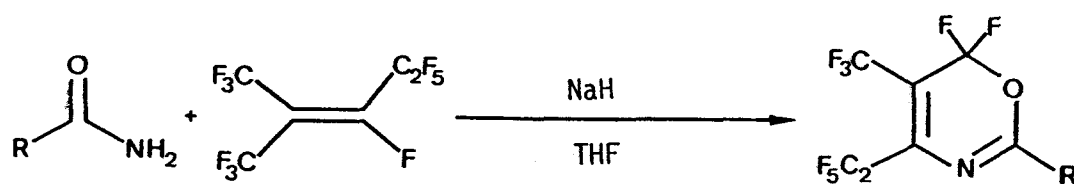


On peut néanmoins mentionner la description récente par CURRAN de la synthèse d'une benzoxazine en traitant un dérivé d'acétanilide par le PPA [22].



SCHEMA 28

On peut également citer la synthèse de diverses 6H-oxazines-1,3 fluorées par IKEDA [19].



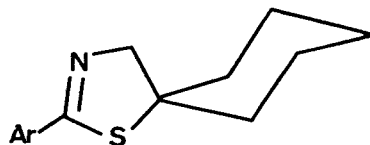
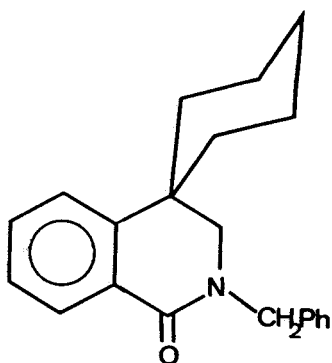
SCHEMA 29

Il apparait donc que la photochimie des diénamides s'avère être un outil intéressant pour l'obtention de ces modèles relativement peu connus.

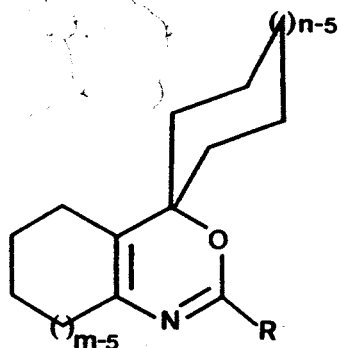
♦ Nouvelle méthode de spiroannulation

De plus, bien qu'il existe une vaste panoplie de réactions synthétiques permettant de créer des centres carbonés quaternaires [29], l'élaboration de molécules à charpente spirannique est l'un des procédés des plus restrictifs en synthèse organique [30-31].

La photochimie s'est souvent révélée être un outil de choix pour accéder à de tels systèmes. Rappelons, en effet la synthèse par voie photochimique de spirolactames mise au point par GRAMAIN et ses collaborateurs [32] ainsi que la synthèse de diverses spirocyclohexane thiazolines réalisée au laboratoire [33].



Comme le montrent les résultats décrits dans ce chapitre, la photolyse de divers diénamides (11a-23a) conduit très efficacement à des 6H-oxazines-1,3 à squelette spirannique, même de structure très élaborée comme les systèmes polycycliques aromatiques 22b et 23b



R=Alkyl, aryl

m=6, 8

n=6, 7, 8

Cette spiroannélation ne possède que peu de restrictions ($R \neq \text{PhCH}_2$) et reste particulièrement efficace pour des systèmes bicycliques de taille et de symétrie différentes.

Les travaux décrits dans ce chapitre ont fait l'objet d'une publication à J. Chem. Soc., Chemical Communications [34] et d'une communication lors du Colloque "Originalité en Chimie Organique" en l'honneur de Sir Derek BARTON.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

--0000000--

- [1] A.T. NIELSEN et W.J. HOULIBAN, *The aldol condensation, Organic reactions, Vol. 16* (1969).
- [2] E. WENKERT, S.K. BHATTACHARYA et E.M. WILSON, *J. Chem. Soc.*, 5617 (1964).
- [3] J. REESE, *Ber.*, **75**, 384 (1942)
- [4] R.E. GENTRY et R.R. BURTNER, *Brevet US 2 836 624* (1958) ; *C.A.* 17 222 d (1958)
- [5] B.J. ROSENFELDER et D. GINSBURG, *J. Chem. Soc.*, 2955 (1954)
- [6] R.C. COOKSON et N.R. ROGERS, *J. Chem. Soc. , Perkin Trans. I*, 1037 (1974)
- [7] A.G. HOLBA, V. PREMASAGER, B.C. BAROT et E.J. EISENBRAUN, *Tetrahedron Letters*, **26**, 571 (1985)
- [8] M. MOUSSERON et R. JACQUIER, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 648 (1950)
- [9] P. CAUBERE et J.J. BRUNET, *Tetrahedron*, **28**, 4835 (1972)
- [10] U. ZEHAVID et D. BEN ISHAI, *J. Org. Chem.*, **26**, 1097 (1961)
- [11] R.B. BOAR, J.F. Mc GHIE, M. ROBINSON, D.H.R. BARTON, D.C. HORWELL et R.V. STICK, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1237 (1975)
- [12] D.H.R. BARTON, W.B. MOTHERWELL, E.S. SIMON et S.Z. ZARD, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2243 (1986)
- [13] E.J. COREY et J.E. RICHMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, **92**, 5276 (1970)
- [14] G.H. TIMMS et E. WILDSMITH, *Tetrahedron Letters*, 195 (1971)
- [15] D. ELAD et J. ROKAH, *J. Org. Chem.*, **29**, 1855 (1964)
- [16] J. SINREICH et D. ELAD, *Tetrahedron*, **24**, 4509 (1968)
- [17] O.L. CHAPMAN et W.R. ADAMS, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 2333 (1968)
- [18] D. ROUSSEL, *Doctorat de 3ème Cycle, Université de Lille I* (1982)

- [19] I. IKEDA, M. UMINO et M. OKAHARA, *J. Org. Chem.*, **51**, 569 (1986)
- [20] W. SEELIGER, E. AUFDERHAAR, W. DIEPERS, R. FEINAUER, R. NEHRING, W. THIER et M. HELLMANN, *Angew. Chem. Int.*, **5**, 875 (1966)
- [21] W.G. DAUBEN, R.L. CARGILL, R.M. COATES et J. SALTIEL, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 2743 (1966)
- [22] D.P. CURRAN et S.-C. KUO, *J. Org. Chem.*, **49**, 2063 (1984)
- [23] V. SALTIEL, L. METTS et M. WRIGHTON, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5684 (1969)
- [24] E.C. LEONARD, *Vinyl and Diene monomers, part 2*, Wiley-Interscience (1971).
- [25] M. SAINSBURY, in *Comprehensive heterocyclic chemistry*, A.R. KATRISKY et C.W. REES éd., Pergamon press, Oxford, vol. 3, p 995-1038 (1984)
- [26] R.R. SCHMIDT, *Synthesis*, 333 (1972)
- [27] P. LE PERCHEC, *Janssen Chimica Acta*, **4**, 3 (1986)
- [28] Z. ECKSTEIN et T. URBANSKI, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Vol. 63, 1 (1978)
- [29] S.F. MARTIN, *Tetrahedron*, **36**, 419 (1980)
- [30] A.P. KRAPCHO, *Synthesis*, 77, (1978)
- [31] B.M. TROST et B.R. ADAMS, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 4849 (1983)
- [32] J.-C. GRAMAIN, Y. TROIN et D. VALLEE, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 832 (1981)
- [33] A. COUTURE, R. DUBIEZ et A. LABLACHE-COMBIER, *J. Org. Chem.*, **49**, 714 (1984)
- [34] C. BOCHU, A. COUTURE, P. GRANDCLAUDON et A. LABLACHE-COMBIER, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 839 (1986).

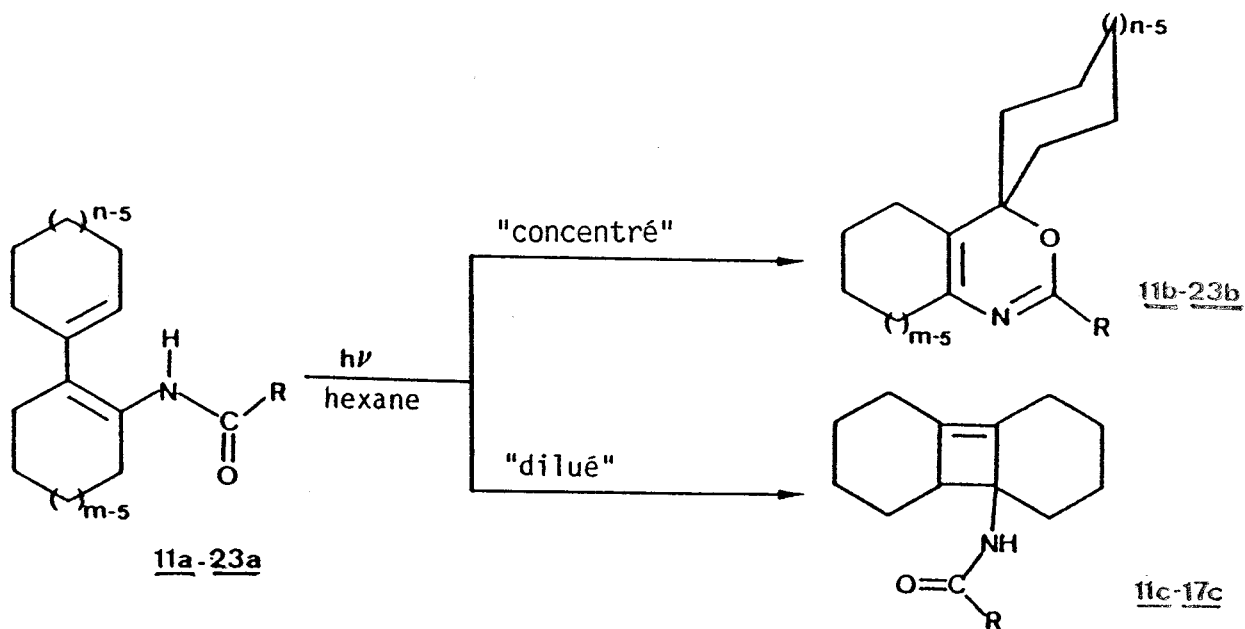
CHAPITRE III

--0000000--

ETUDE DES MECANISMES PHOTOREACTIONNELS

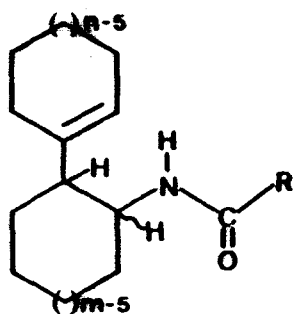
--0000000--

Nous avons démontré dans le chapitre précédent que la photoréactivité des diénamides **11a-23a** n'était pas conditionnée par la taille et la géométrie des modèles "parents", ni par la nature du groupement porté par le carbonyle de l'amide, (exception faite de Ph-CH₂) mais qu'elle était fortement influencée par les conditions d'irradiation.



L'objet de ce chapitre est l'étude des différents mécanismes intervenant lors de ces photoréactions.

Nous nous intéresserons, dans un premier temps, au mécanisme de formation des oxazines-1,3. Il est en particulier important d'établir si le caractère fortement conjugué des modèles étudiés est un préalable à leur photohétérocyclisation. A cet effet, divers modèles ont été préparés comportant une saturation sur les carbones en α et β du groupe amide.



R=alkyl, aryl

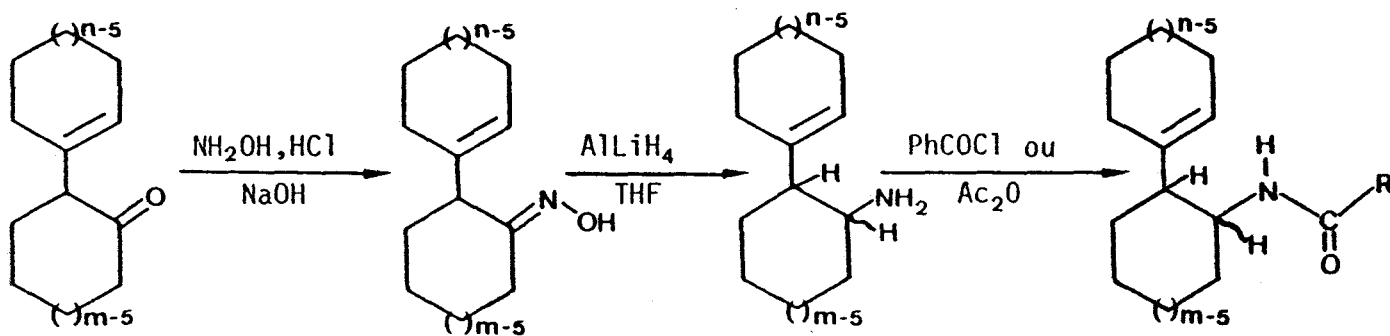
m = n , m ≠ n

Dans la seconde partie de ce chapitre, notre intérêt se portera sur le rôle du solvant sur la nature des produits formés au cours des diverses photolyses.

A/ SYNTHÈSE ET PHOTOREACTIVITÉ DE MONOÉNAMIDES NON CONJUGUÉS

1°/ Synthèse des énamides

La synthèse d'un certain nombre de monoénamides non conjugués a été réalisée selon le processus décrit par le schéma suivant :



5: m=n=6
6: m=n=7
10: m=7, n=6

27a: R=Ph, m=n=6
28a: R=Ph, m=7, n=6
29a: R=Ph, m=n=7
30a: R=Me, m=n=6

SCHEMA 1

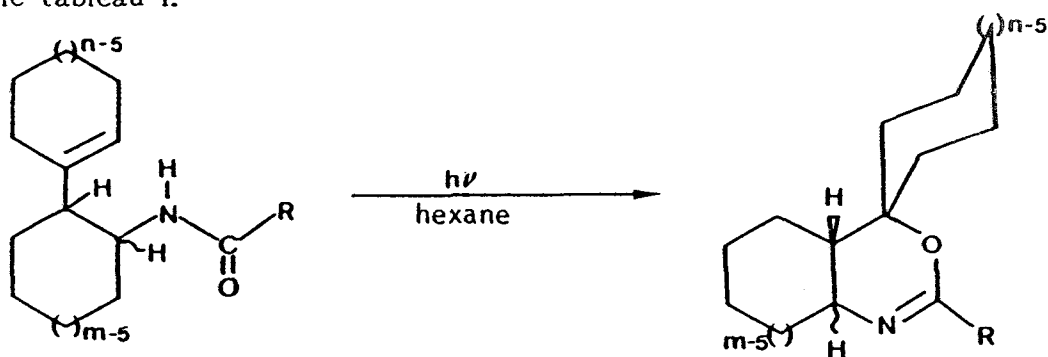
L'élaboration des énamides **27a-30a** nécessite dans un premier temps la réduction des oximes $\beta\gamma$ éthyléniques dérivant des cétones bicycliques **5**, **6** et **10**. Cette réduction est ensuite suivie de l'acylation du mélange des amines cis et trans non séparables. Il est à noter que la réduction de l'oxime de la cétone

5 ($m=n=6$) suivie de l'acylation soit par le chlorure de benzoyle (Schotten-Bauman), soit par l'anhydride acétique [1] conduit à un mélange des énammides cis et trans en proportion respective 40:60. Par contre, les mêmes réactions effectuées à partir des cétones 6 ($m=n=7$) et 10 ($m=7, n=6$) conduisent principalement aux isomères trans. Dans le cas de la synthèse de 28a ($R=Ph, m=7, n=6$), l'isomère cis n'apparaît que dans une proportion de 10%.

La stéréochimie des divers amides $\gamma\delta$ éthyléniques a été déterminée par le calcul des constantes de couplage en R.M.N. du proton (fig.1).

2°/ Photolyse des monoénammides 27a - 30a

La photolyse des monoénammides dans les mêmes conditions que leurs homologues diéniques ($5 \cdot 10^{-3}$ M, hexane, Rayonet RPR 2537 et 3000 Å) donne naissance à diverses dihydro-4,5 6H-oxazines-1,3 avec les rendements indiqués dans le tableau I.



SCHEMA 2

Produits de départ					Photolyse				
	Stéréochimie	m	n	R	Rdt*	Temps	Rdt	Stéréochimie	
27a	Trans	6	6	Ph	51%	1h30	80%	Trans	27b
27a	Cis	6	6	Ph	34%	1h30	82%	Cis	27b
28a	Trans	7	6	Ph	78%	2h	71%	Trans	28b
28a	Cis	7	6	Ph	9%	2h	73%	Cis	28b
29a	Trans	7	7	Ph	79%	3h	65%	Trans	29b
30a	Trans	6	6	Me	54%	5h	40%	Trans	30b

* Les rendements en monoénammides ont été calculés par rapport à l'oxime de départ

TABLEAU I

L'examen des résultats rassemblés dans le tableau I met en évidence différents phénomènes.

1°/ La photoaddition de l'amide, via sa forme tautomère, sur la double liaison en γ, δ n'est pas conditionnée par la stéréochimie des modèles initiaux.

2°/ La stéréochimie n'est pas affectée par l'irradiation : les oxazines possèdent en effet la même configuration que les modèles parents (fig 1).

3°/ Surtout le caractère hexatriénique des modèles n'est pas un préalable à ces réactions de spiroannélation photoinduites.

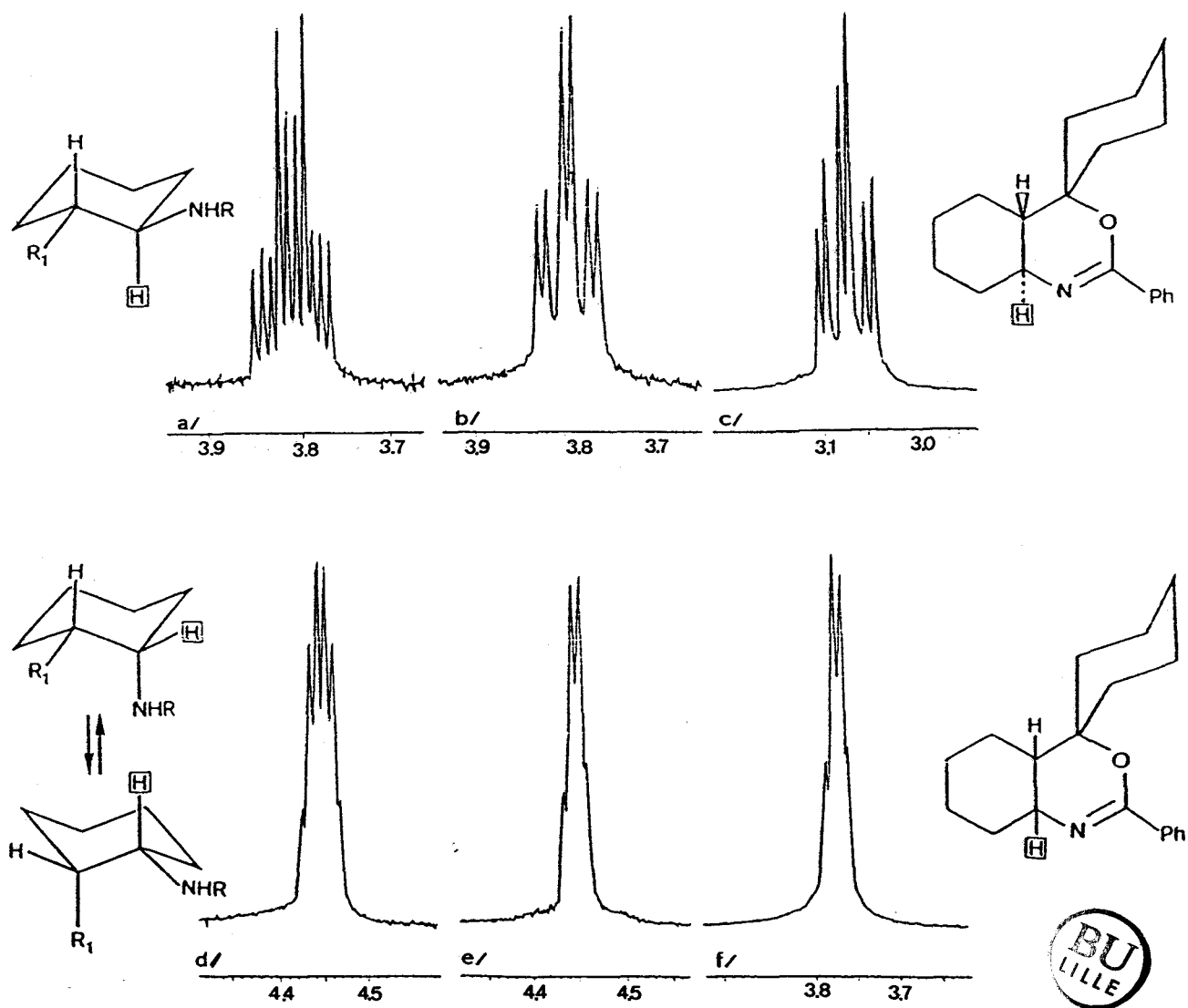


Figure 1 : Spectres R.M.N. des protons en α de l'azote de **27a** et **27b**.

R=COPh

R₁=cyclohexène

a/ spectre normal de **27a trans**.

b/ spectre double irradiation de **27a trans** (proton irradié : NH).

c/ spectre de **27b trans**.

d/ spectre normal de **27a cis**.

e/ spectre double irradiation de **27a cis** (proton irradié : NH).

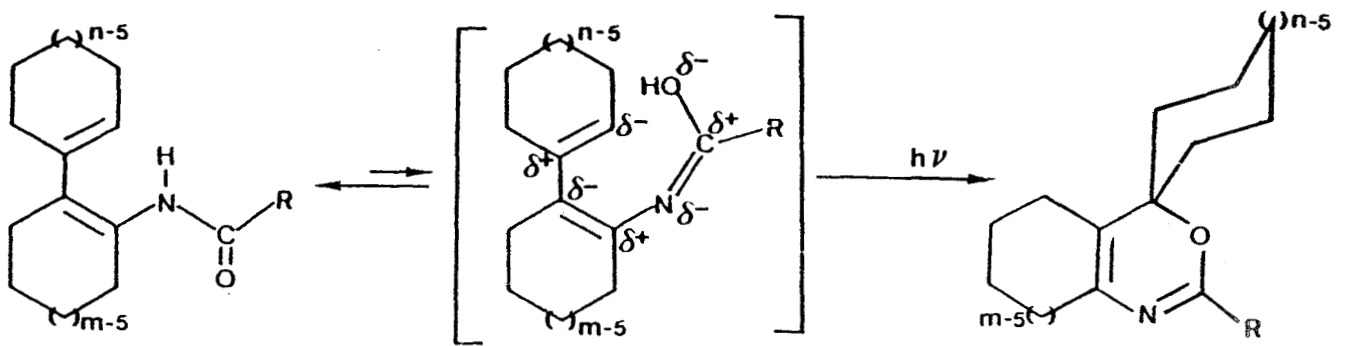
f/ spectre de **27b cis**.

B/ DISCUSSION DES RESULTATS

1°/ Mécanisme en jeu

Les résultats énoncés dans ce chapitre et dans le précédent montrent que les amides étudiés photoréagissent vraisemblablement par leur forme iminol (schéma 3).

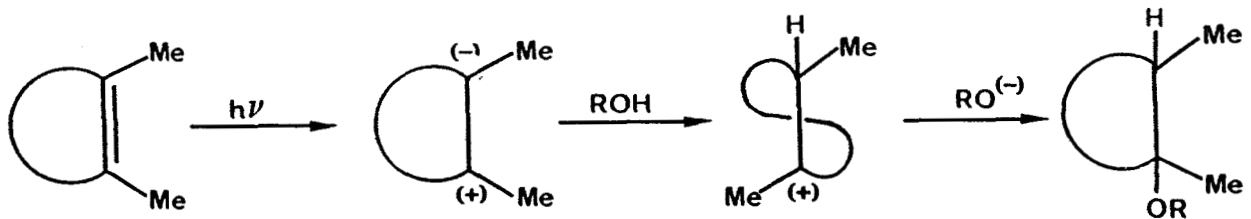
La formation des produits de type 6H-oxazines-1,3 **11b-23b** résulterait d'une addition photoinduite du groupe hydroxy sur la double liaison $\gamma\delta$ en respectant la répartition électronique du système hexatriénique.



SCHEMA 3

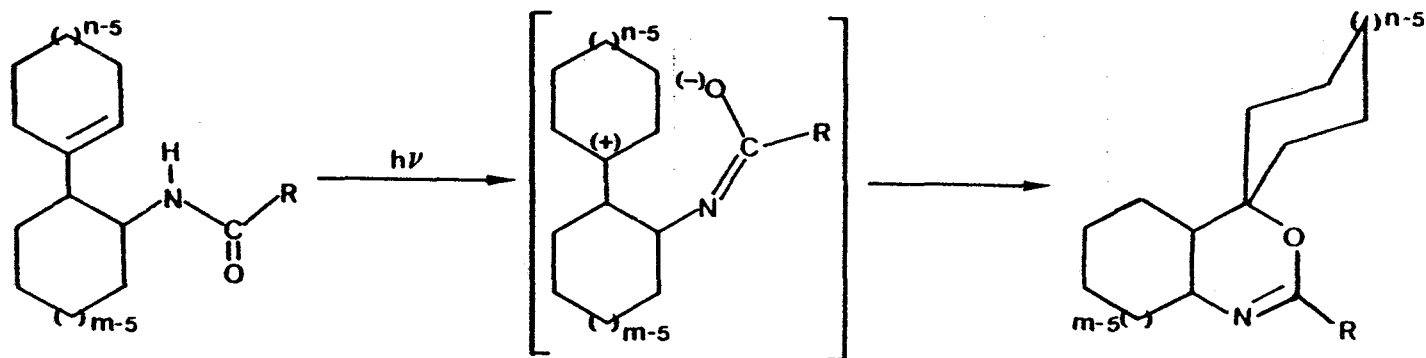
Une telle réaction pourrait s'apparenter aux photoadditions d'alcools sur les oléfines, réactions classiques se déroulant selon un processus ionique quelque soit la nature des états excités mis en jeu [2-3].

Cette photoaddition passe dans un premier temps par la polarisation de la double liaison, puis par addition de l'alcoolate [3].



SCHEMA 4

La plus grande stabilité d'un carbocation plus substitué en γ de l'amide explique la formation exclusive des dihydrooxazines 27b-30b.



SCHEMA 5

2°/ Influence de la taille des cycles

Tout comme nous avons pu l'observer dans le cas des diénamides, l'augmentation de la taille des cycles nécessite un accroissement des temps d'irradiation et s'accompagne d'une légère baisse dans les rendements de photolyse des monoénamides 27a-30a.

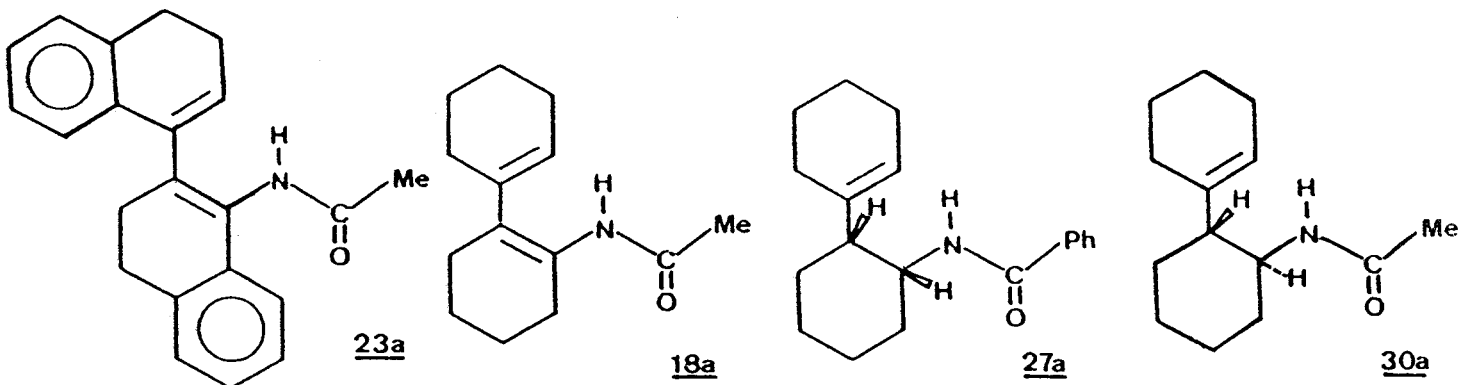
Ce comportement s'explique par des aspects conformationnels, les modèles cycliques à sept chaînons et plus étant moins figés que les systèmes cyclohexéniques ou cyclohexaniques.

3°/ Influence du degré de conjugaison

Les divers résultats énoncés montrent également l'influence du caractère conjugué des amides sur les rendements d'irradiation.

En effet, le diénamide **23a** dérivant de la tétralone-1 se cyclise très rapidement (1h15). Par contre, le diénamide **18a** (R=Me, m=n=6) réagit plus lentement (3h) et avec un rendement plus faible (65%).

En outre, si le caractère hexatriénique n'est pas un préalable à la formation des oxazines saturées (tel que **27b cis**), le faible rendement après 5h d'irradiation, de l'énamide non conjugué **30a** (R=Me, m=n=6 trans) indique que l'efficacité de la photoréaction est directement liée à l'importance de la participation de la forme iminol dans l'équilibre tautomère (schémas 3 et 5).



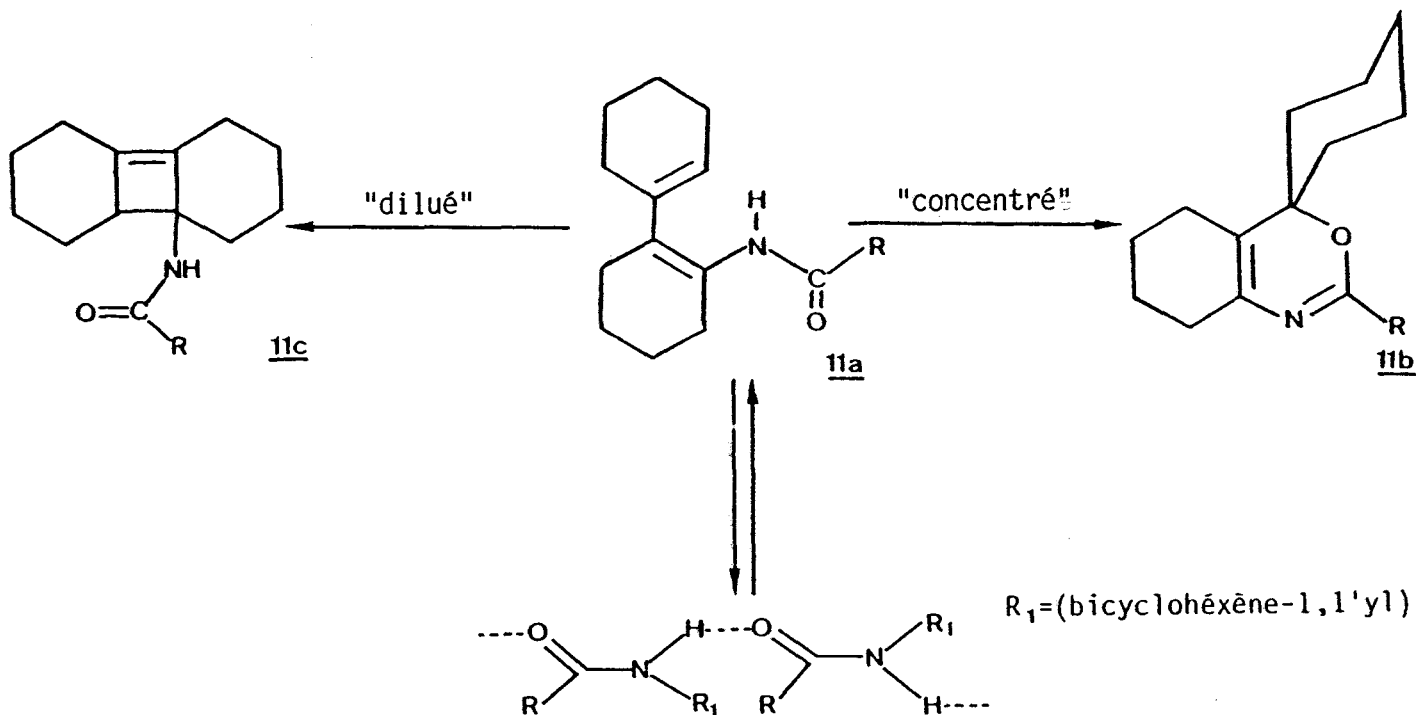
Toutefois, l'examen des spectres U.V. et de fluorescence du diénamide **11a** (R=Ph, m=n=6) enregistrés à des concentrations différentes et dans des solvants de polarités diverses ne permet pas de déceler la présence de cette forme iminol.

Ceci n'est cependant pas surprenant, la littérature ne montrant que très peu de tels exemples. Les seuls décrits concernent l'existence de la forme pyridol aromatique dans le spectre de plusieurs (1H)-pyridones-2 réalisé en solvant non polaire à très forte dilution [4].

C/ INFLUENCE DU SOLVANT

1°/ Effet de dilution

Nous avons pu établir dans le second chapitre que la concentration du milieu réactionnel influence fortement la formation des photoproduits.



SCHEMA 6

Aux concentrations requises pour l'obtention des oxazines, l'absence de produits de photoélectrocyclisation de type [2+2] se justifie par la formation d'espèces associées par ponts hydrogènes [5].

De tels phénomènes provoquent l'inhibition de la photoréactivité des diénamides (via le système diénique) et par voie de conséquence, la consommation complète et exclusive de l'amide par sa forme iminol tautomère.

La dilution du mélange réactionnel a, par opposition, pour effet de diminuer de telles associations. Dans ce cas, la réaction prioritaire est la photocyclisation concertée de type [2+2] des diénamides "libres".

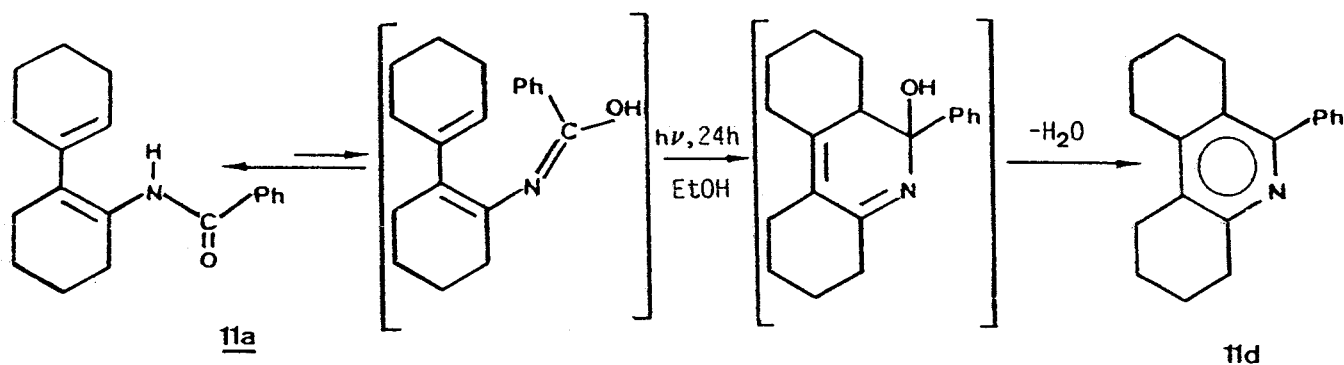
Afin de vérifier ces hypothèses, nous avons jugé nécessaire d'étudier la photolyse des diénamides dans des solvants modifiant les phénomènes d'association intermoléculaire.

Nous avons donc étudié la photolyse du diénamide **11a** (R=Ph, m=n=6) dans un solvant polaire protique (éthanol) ou aprotique (acétonitrile).

2°/ Photolyse dans l'éthanol de 11a

La photolyse du diénamide **11a** dans l'éthanol (Rayonet RPR 2537 et 3000 Å, $5 \cdot 10^{-3}$ M, 24h) se traduit par un changement notable de photo-réactivité.

Dans de telles conditions, le seul produit obtenu est l'octahydrophénanthridine **11d**.



SCHEMA 7

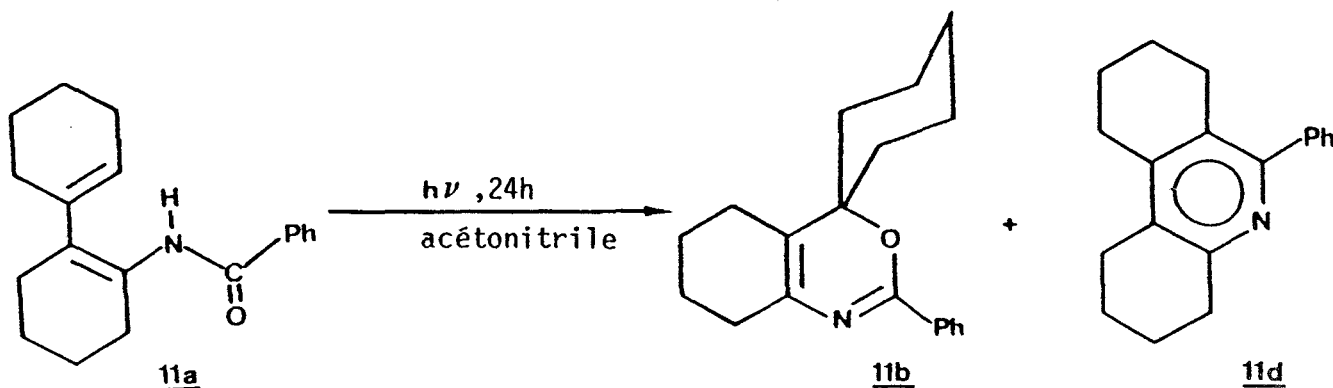
La formation de ce composé s'explique par la fermeture électrocyclique de l'iminol hexatriénique, suivie de l'aromatisation de l'intermédiaire.

En cours de réaction, il n'a pu être possible de détecter la formation ni de l'oxazine **11b** ni du produit tricyclique buténique **11c**.

L'absence de **11c** se justifie par des phénomènes d'association intermoléculaire amide-solvant hydroxylé inhibant la réactivité du système diénique de l'amide, association démontrée récemment par spectroscopie de fluorescence en série pyridone [4]. L'absence de l'oxazine **11b** sera quant à elle, discutée ultérieurement.

3°/ Photolyse dans l'acétonitrile de 11a

Cette photoréactivité particulière n'est cependant pas uniquement attribuable au caractère protique de l'éthanol. En effet, l'irradiation de **11a** menée à la même concentration (5.10^{-3} M) et durant le même temps (24h) dans l'acétonitrile, se traduit par la formation à la fois de l'oxazine **11b** et de l'octahydrophénanthridine **11d**.



SCHEMA 8

Cette photoréactivité est fortement conditionnée par la nature polaire du solvant, et non par les temps d'irradiation plus longs (24h au lieu de 1h30).

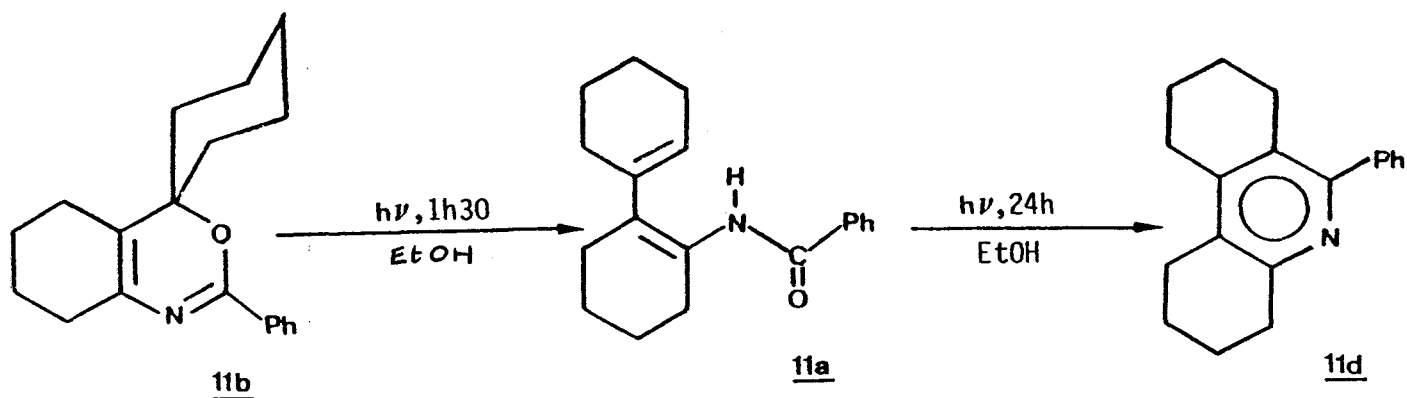
En effet, l'irradiation prolongée (24h) de **11a** dans l'hexane, conduit essentiellement à la formation de produits de dégradation. Il n'a pu être détecté, en cours de réaction, d'autres produits que le diénamide de départ **11a** et l'oxazine **11b**.

4°/ Photolyse de l'oxazine 11b

A ce stade de l'étude, il était nécessaire de vérifier si l'oxazine **11b** ne possédait pas une photoréactivité intrinsèque dans les milieux étudiés.

L'irradiation prolongée (24h) de l'oxazine **11b** dans l'hexane conduit uniquement à des produits de dégradation, sans formation d'autres produits.

Par contre, une telle photolyse dans l'éthanol conduit au bout de 1h30 à la formation exclusive du diénamide **11a**, l'irradiation prolongée se traduisant par l'obtention de l'octahydrophénanthridine **11d** (schéma 9).



SCHEMA 9

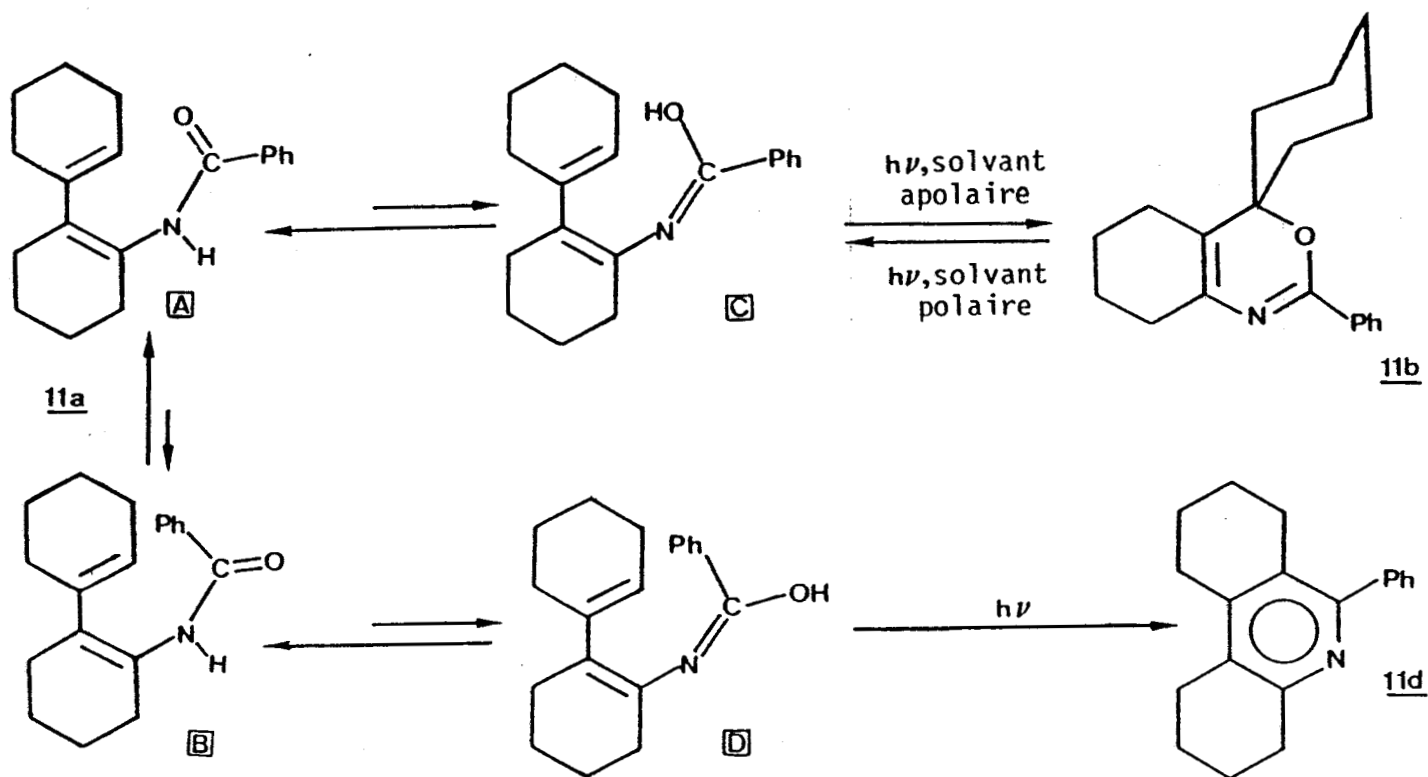
L'irradiation de **11b** dans l'acétonitrile redonne partiellement du diénamide **11a** après 2h de photolyse (taux de conversion de l'ordre de 40%). La photolyse prolongée (24h) fournit un mélange de l'oxazine **11b** et de l'octa-hydrophénanthridine **11d** (proportions relatives : 30/70).

Il faut noter que la transformation de l'oxazine **11b** en diénamide **11a** ne procède pas selon un mécanisme thermique. Le chauffage d'un échantillon de l'oxazine **11b** dans CD_3OD (1.5 mg, $5 \cdot 10^{-3}$ M) à 55°C pendant 30 minutes, ne provoque aucune perturbation au niveau du spectre R.M.N. proton, alors que le spectre du même échantillon irradié pendant vingt minutes montre la disparition presque complète de l'oxazine à l'avantage du diénamide **11a**.

5°/ Discussion

Ces divers résultats mettent en évidence la complexité des systèmes réactionnels mis en jeu au cours des photolyses en solvant polaire.

Le schéma 10 rassemble les phénomènes observés.



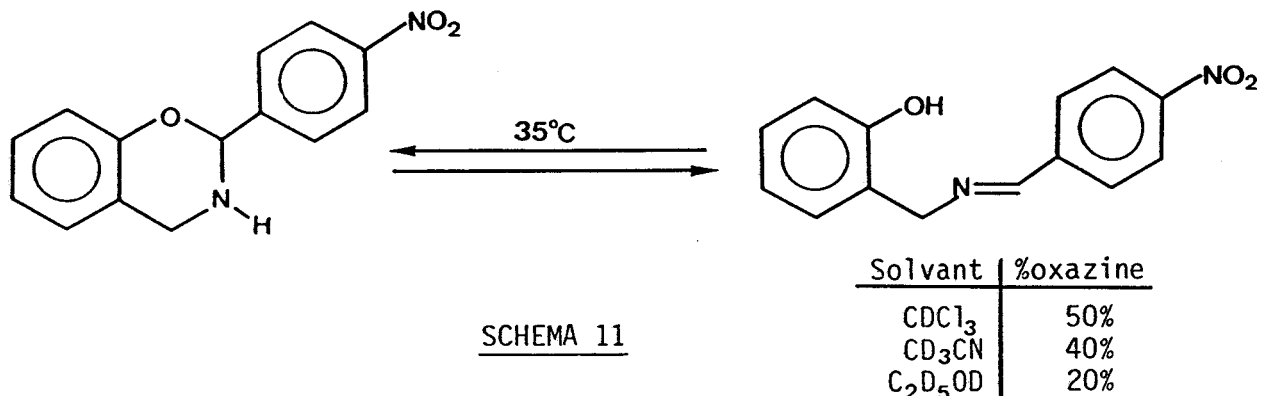
SCHEMA 10

Dans les amides secondaires, il a pu être montré que l'équilibre forme Z \rightleftharpoons forme E (A \rightleftharpoons B) est fortement déplacé en faveur du conformère A [6]. D'autre part, dans un solvant apolaire (hexane) les charges partielles portées par l'oxygène (δ^-) et le carbone γ (δ^+) auront tendance à s'attirer.

Ces deux aspects conformationnels, entraînant la prédominance de l'iminol C au détriment de l'isomère D, expliquent alors l'obtention exclusive de l'oxazine 11b lors de l'irradiation en solvant neutre.

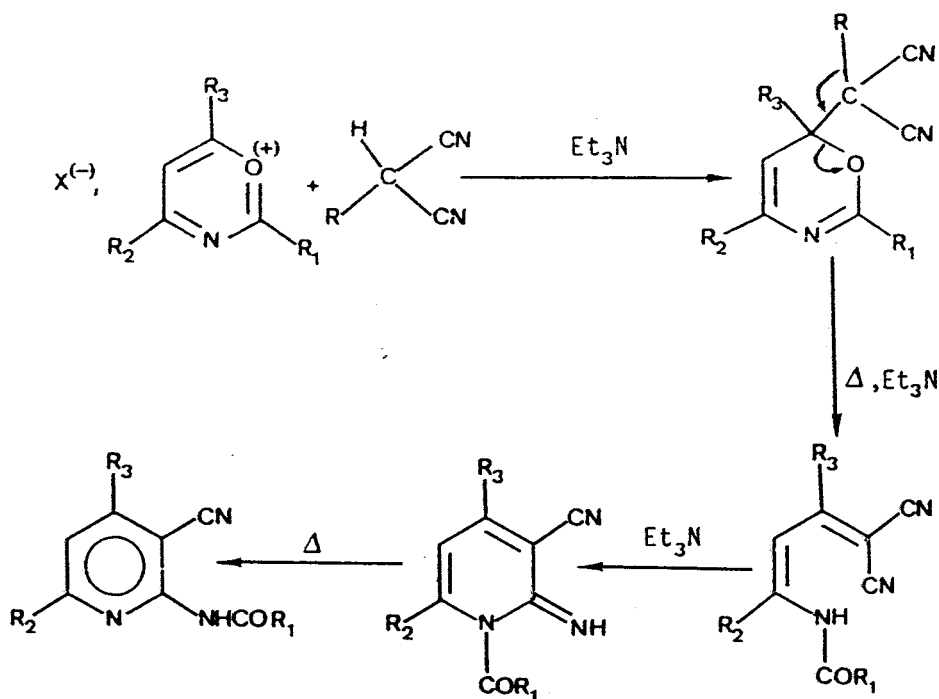
L'équilibre oxazine \rightleftharpoons iminol, dans des solvants polaires (EtOH, CH_3CN) et la consommation de l'iminol D par cyclisation expliquent la formation préférentielle de l'octahydrophénanthridine 11d lors de la photolyse dans ces solvants.

A notre connaissance, la photochimie des oxazines ne semble pas avoir été abordée. Toutefois SMITH et Mc DONAGH [7-8] ont montré que l'équilibre tautomère entre dihydro-3,4 2H-oxazines-1,3 et N-(benzylidène) hydroxy-2 benzylamines (schéma 11) était fortement influencé par la nature du solvant.



L'ouverture du cycle, quantifiée par l'apparition du proton phénolique en R.M.N., semble reliée directement à la nature polaire du solvant.

L'ouverture de quelques 6H-oxazines-1,3 en diénamides a été montrée par SCHMIDT au cours de la réaction de malodinitriles sur des sels d'oxazinium en présence de base [9-10].



Toutefois, le parallèle entre ces données de la littérature et nos résultats ne peut être fait qu'avec beaucoup de réserves.

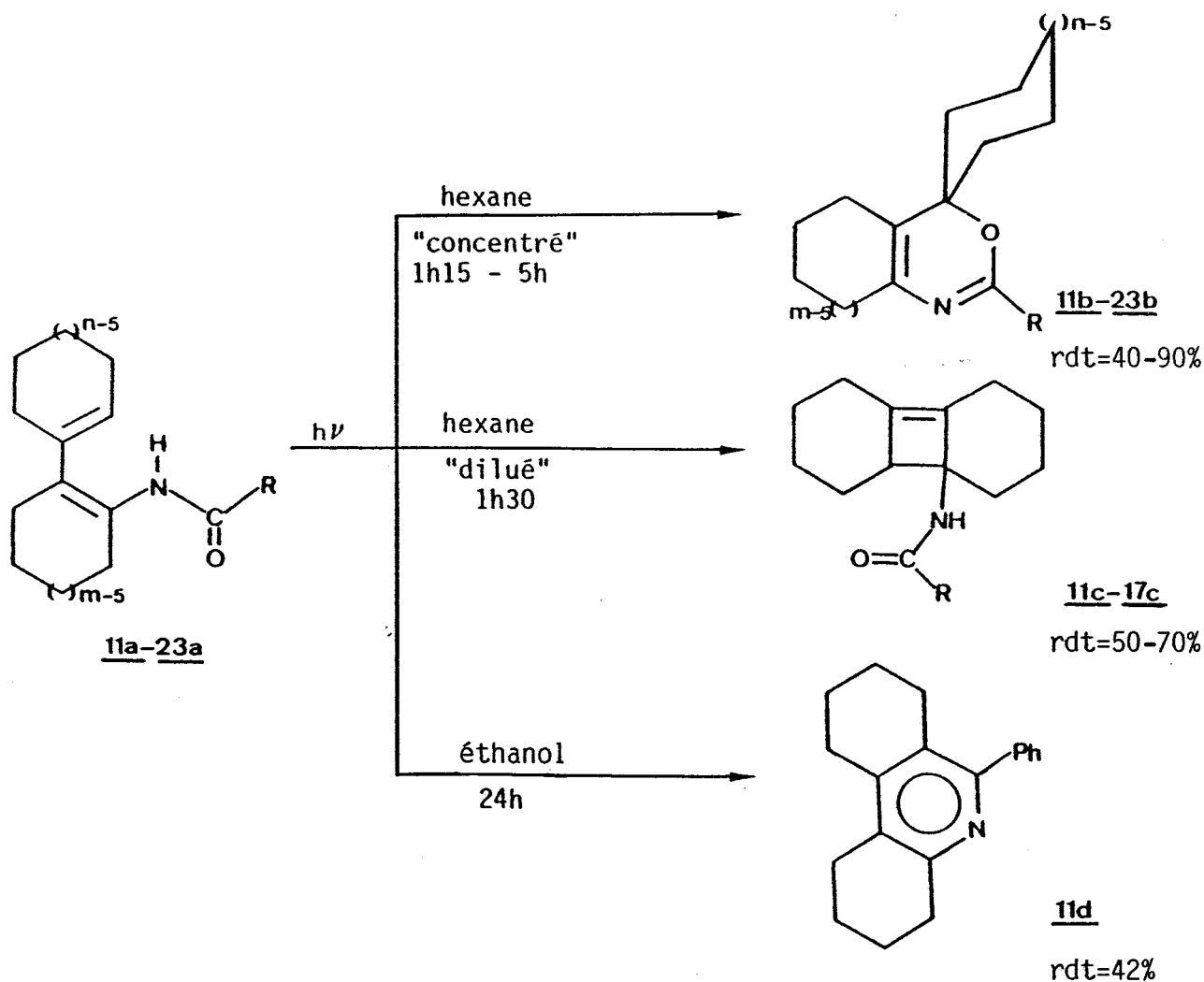
En effet, dans le cas de nos oxazines, nous avons montré que l'irradiation était indispensable pour l'ouverture du cycle, alors que les réactions décrites dans les schémas 11 et 12 se déroulent à l'état fondamental.

CONCLUSION

Comme nous l'avons démontré, les diénamides bicycliques s'avèrent être des modèles clés pour la synthèse photoinduite de divers systèmes polycycliques.

Chacun des photoproduits est facilement accessible par le choix rigoureux des conditions d'irradiation.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, l'obtention de diverses oxazines-1,3 et dihydrooxazines-1,3 est intéressante de par sa nouveauté, son efficacité et l'intérêt des produits formés.



La photosynthèse de systèmes polycycliques à noyau pyridinique n'en est pas moins intéressante. Elle se révèle être le premier exemple de photocyclisation hexatriénique d'un diénamide. Cette nouvelle photoréaction sera étudiée plus en détail au cours du cinquième chapitre.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

--0000000--

- [1] A.I. VOGEL, p 577 (méthode 2) (1956)
- [2] N.J. TURRO, *Modern molecular photochemistry*, p 395-398 (1978)
- [3] P.J. KROPP, *Pure Appl. Chem.* **24**, 585 (1970)
- [4] M. KUZURA, A. NOGUCHI et T. OKUDA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II*, 1423 (1985)
- [5] L.L. GRAHAM et C.Y. CHANG, *J. Phys. Chem.* **75**, 776 (1971)
- [6] L.A. La PLANCHE et M.T. ROGERS, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 337 (1964)
- [7] A.F. Mc DONAGH et H.E. SMITH, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 374 (1966)
- [8] A.F. Mc DONAGH et H.E. SMITH, *J. Org. Chem.* **33**, 1 (1968)
- [9] R.R. SCHMIDT, *Chem. Ber.* **98**, 3892 (1965)
- [10] R.R. SCHMIDT, D. SCHWILLE et U. SOMMER, *Liebigs Ann. Chem.*, **723**, 111 (1969).

CHAPITRE IV

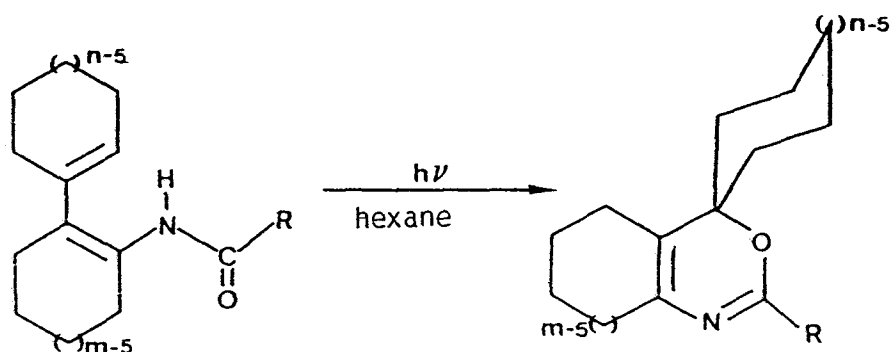
--000O000--

SYNTHESE DE THIAZINES ET DE SELENAZINES

A CHARPENTE SPIRANNIQUE

--000O000--

Nous avons vu précédemment que les diénamides bicycliques pouvaient être le siège d'une addition photoinduite de l'hydroxy de la forme iminol tautomère sur la liaison oléfinique $\gamma\delta$ conduisant à diverses oxazines spiranniques.

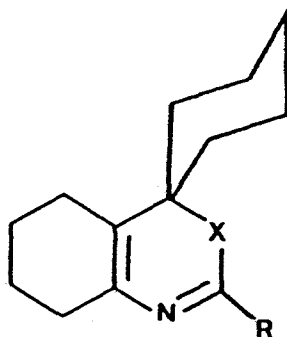


SCHEMA 1

Comme le démontrent les résultats décrits dans les précédents chapitres, le seul caractère structural primordial pour l'obtention des iminoéthers est la nature bicyclique et non aromatique du système diénique.

Nous avons pu montrer que la taille des cycles et la nature du radical R porté par l'amide n'avaient que peu d'influence sur l'efficacité de la spiroannélation et, en outre, que le caractère hexatriénique conjugué n'était pas un préalable à l'obtention des 6H-oxazines-1,3.

Dans ce chapitre, nous nous proposons de montrer que l'obtention des composés spiranniques est très efficacement généralisable aux homologues 6H-thiazines-1,3 et 6H-sélénazines-1,3.



R=alkyl, aryl

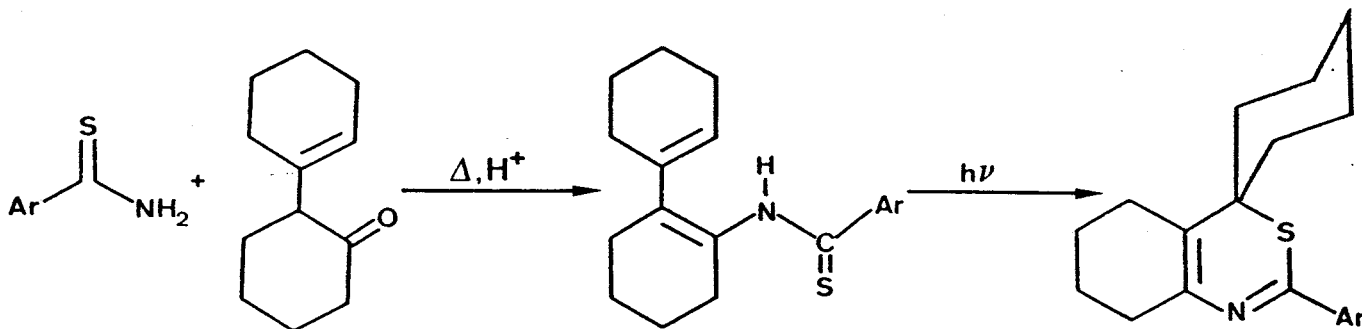
6H-thiazines-1,3

6H-sélénazines-1,3

A/ SYNTHESE DE THIAZINES ET DE SELENAZINES

1°/ Condensation d'un thioamide primaire sur une cétone $\beta\gamma$ éthylénique

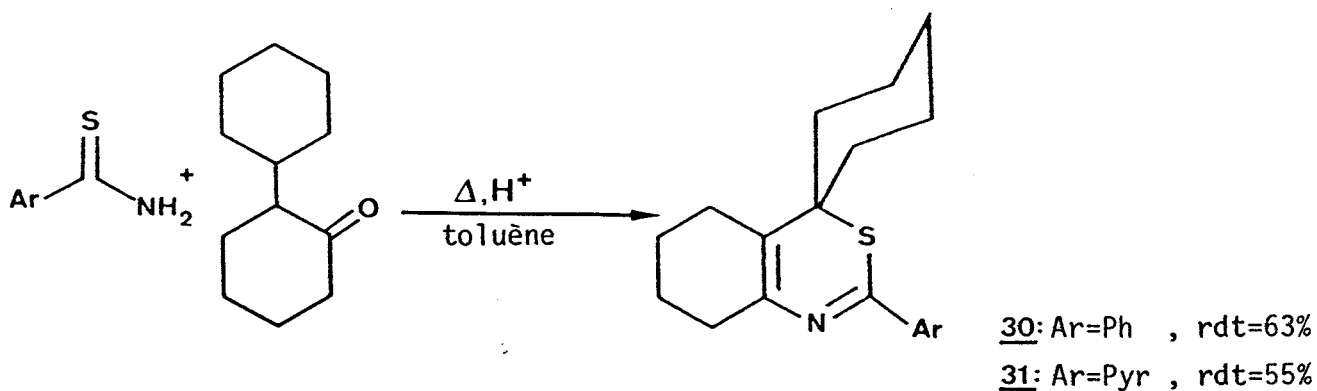
La première voie de synthèse que nous avons envisagée pour l'obtention de 6H-thiazines-1,3 spiranniques répond au schéma suivant :



SCHEMA 2

Cette méthode s'inspire directement du procédé que nous avons mis au point pour la synthèse des diénamides et consiste à condenser un thioamide primaire sur la cétone bicyclique 5 en présence d'acide para-toluène sulfonique.

De façon surprenante, cette condensation ne conduit pas aux thiodiénamides escomptés mais directement et exclusivement aux 6H-thiazines-1,3.



SCHEMA 3

La structure des composés obtenu (30-31) a pu être déterminée avec précision par R.M.N. 400 MHz et diffraction des rayons X. En effet, nous avons

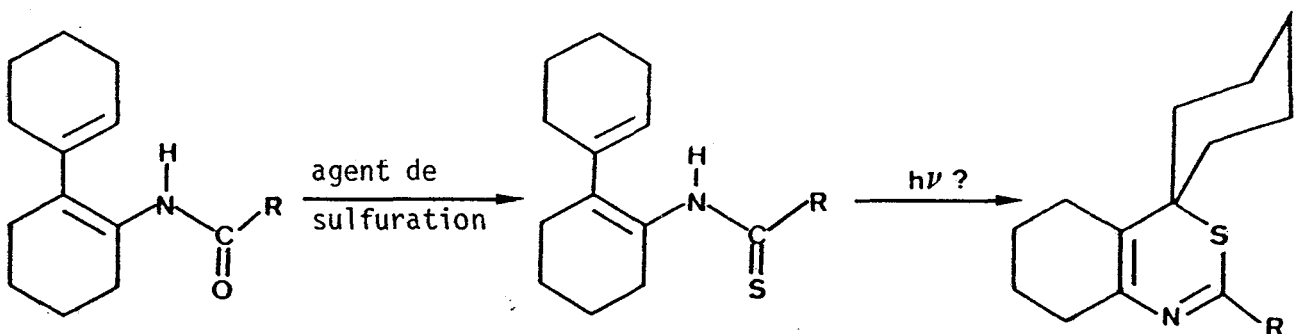
pu montrer que le composé **30** (Ar=Ph) présente les mêmes motifs structuraux que son homologue oxygéné (**11b**), en particulier un carbone quaternaire commun au cycle thiazine et au cyclohexane spirannique.

2°/ Thionation de diénamides

Si la condensation acide d'un thioamide primaire avec la cétone $\beta\gamma$ éthylénique **5** est une voie de synthèse efficace des thiazines **30** et **31**, elle est toutefois limitée par plusieurs facteurs :

- les divers amides primaires non commerciaux sont très faciles d'accès par simple action du chlorure d'acide correspondant sur l'ammoniaque. En série soufrée les thioamides primaires, par contre, sont d'obtention quelque peu délicate.
- comme nous l'avons décrit dans le second chapitre, une telle condensation serait surtout limitée aux cétones bicycliques à six chaînons. Elle ne pourrait être appliquée à la synthèse de thiazines spiranniques à larges cycles ni à des composés dérivant des α -tétralones.
- un tel schéma synthétique ne permet pas, en outre, d'accéder à des composés de type dihydrothiazine.

Ces diverses considérations nous ont amené à envisager un procédé différent permettant de synthétiser un plus large éventail de thiazines-1,3 :

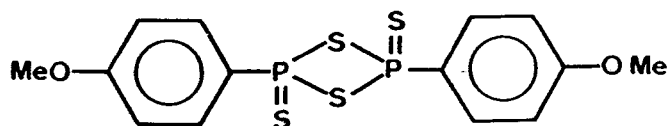


SCHEMA 4

Un tel processus pourrait également présenter un intérêt du point de vue mécanistique. En effet, nous avons pu démontrer, dans les précédents chapitres,

que la spiroannélation conduisant aux diverses oxazines synthétisées procédait selon un mécanisme ionique. Il est alors envisageable de considérer que la transformation du thiodiénamide en thiazine (30-31) puisse être catalysée par la présence d'acide sulfonique au cours de la condensation directe (schéma 3). La synthèse décrite par le schéma 4 pourrait permettre, du fait de l'absence d'acide, d'isoler le thiodiénamide intermédiaire.

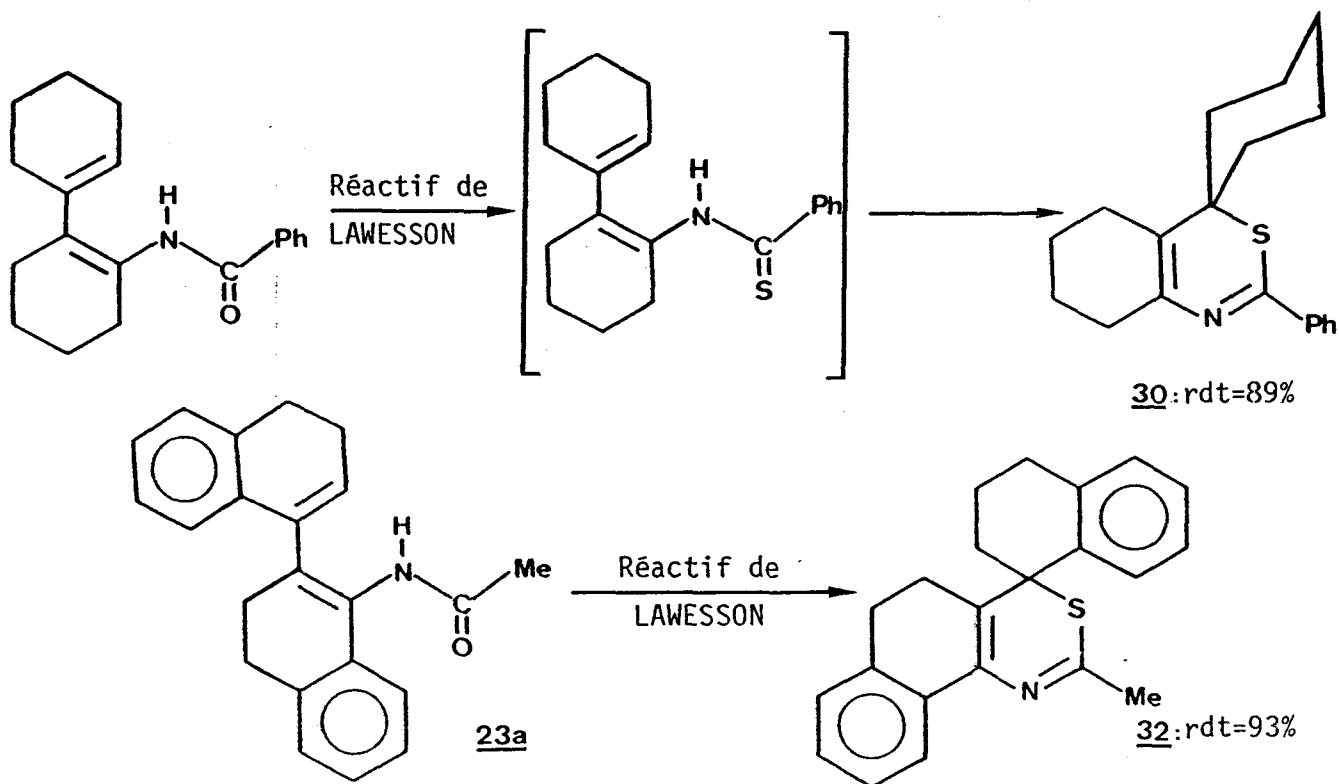
Le moyen habituel de sulfuration conduisant aux thioamides, est l'action du pentasulfure de phosphore sur l'amide correspondant. Toutefois, LAWESSON a montré que le dimère obtenu par condensation de l'anisole sur P_2S_5 était un agent de thionation particulièrement efficace [1] :



Ce composé, d'utilisation facile, est d'ailleurs commercialisé depuis quelques années sous le nom de Réactif de LAWESSON.

Il permet généralement d'accéder à un très grand nombre de composés thiocarbonylés avec de très bons rendements, et présente l'avantage, d'une part d'agir à une température modérée en phase homogène, et, d'autre part, de permettre l'élimination, en fin de réaction, des composés phosphorés par simple filtration.

Toutefois, comme le montre le schéma 5 (page suivante), l'action du Réactif de LAWESSON sur les diénamides 11a et 23a, conduit directement aux thiazines 30 et 32 et ne permet pas, comme la réaction décrite dans le précédent chapitre, d'isoler le thiodiénamide intermédiaire.



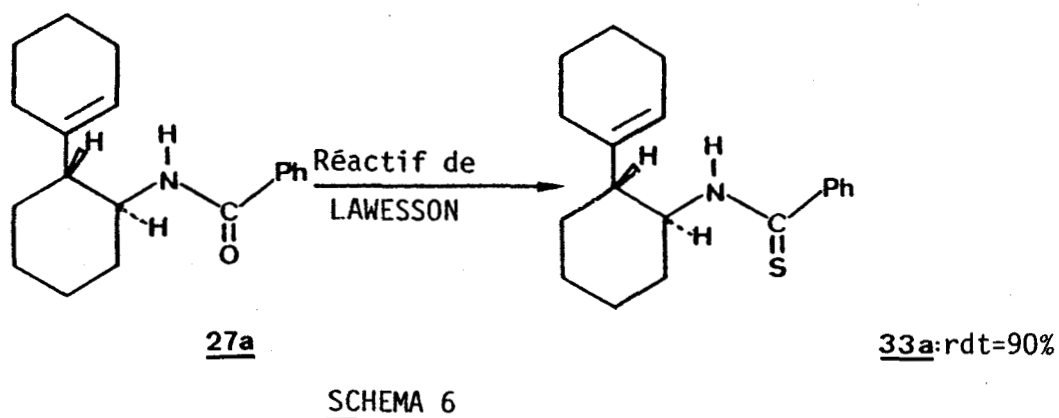
SCHEMA 5

3°/ Etude de thioénamide non conjugué

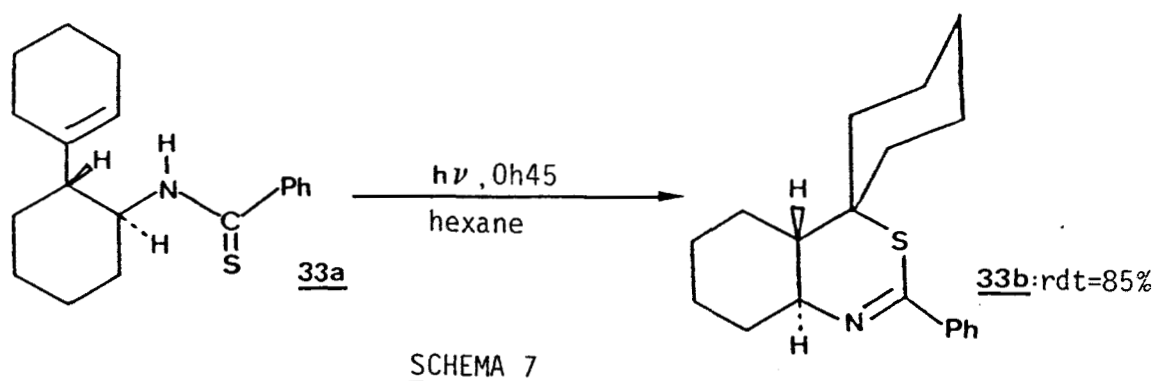
Les divers résultats énoncés mettent en évidence la très grande facilité d'une addition thermique intramoléculaire du groupe thioamide sur une liaison oléfinique via sa forme iminothiol tautomère.

Afin, d'une part de généraliser cette méthode de synthèse aux composés dihydro, et d'autre part de vérifier l'importance du caractère fortement conjugué des thiodiénamides, précurseurs des thiazines, pour l'obtention en une seule étape des produits de spiroannélation, nous avons appliqué le procédé décrit dans le schéma 4 au monoénamide **27a** trans.

Contrairement aux réactions décrites par le schéma 5, la sulfuration de l'énamide non conjugué **27a** trans par le Réactif de LAWESSON à reflux dans le toluène conduit exclusivement à son homologue soufré avec un très bon rendement. Aucune réaction d'hétérocyclisation directe n'a pu être observée dans ce cas précis.



La conversion en dihydrothiazine-1,3 **33b** trans peut toutefois être réalisée par voie photochimique. En effet, la photolyse ($5 \cdot 10^{-3}$ M, RAYONET 3000 Å) du thioénamide non conjugué **33a** en solvant neutre (hexane) se traduit par une hétérocyclisation du système et donne naissance à **33b** avec un très bon rendement.

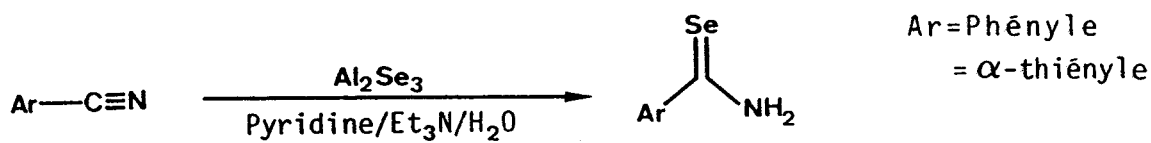


4°/ Extension à la synthèse de sélénazines

Si l'accès à une large gamme de thiazines et de dihydrothiazines à charpente spirannique a été étendu grâce à l'utilisation du Réactif de LAWESSON, l'inexistence d'agent de sélénation ne permet pas d'appliquer le schéma de synthèse 4 à l'élaboration des homologues séléniés.

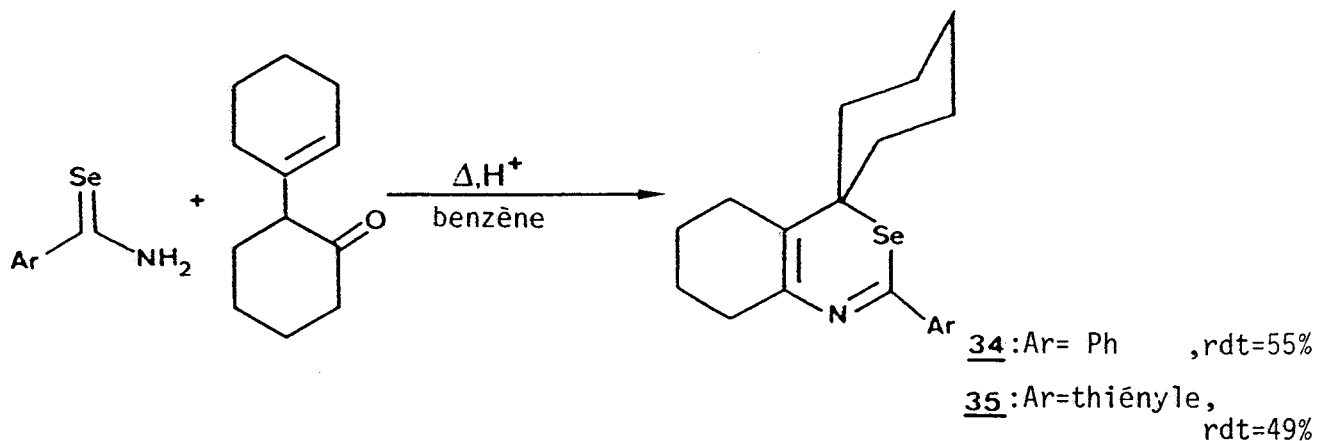
La construction de ces modèles nécessite de condenser un séléno-carboxamide sur la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone **5** en milieu acide.

Les sélénamides primaires ont été obtenus par réaction des nitriles correspondants avec le sélénure d'aluminium (Al_2Se_3) dans un système pyridine-triéthylamine-eau [2].



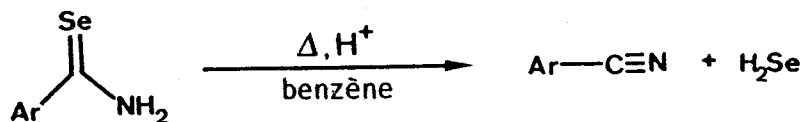
SCHEMA 8

Comme nous l'avions anticipé, la condensation acide de ces sélénocarboxamides sur la cétone 5 conduit directement aux 6H-sélénazines-1,3 désirées :



SCHEMA 9

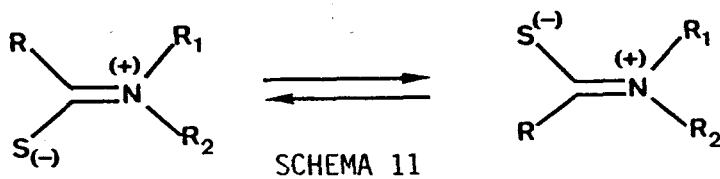
Les rendements modérés s'expliquent essentiellement dans cette synthèse, par une réaction parasite de dégradation du sélénamide de départ restituant le nitrile initial.



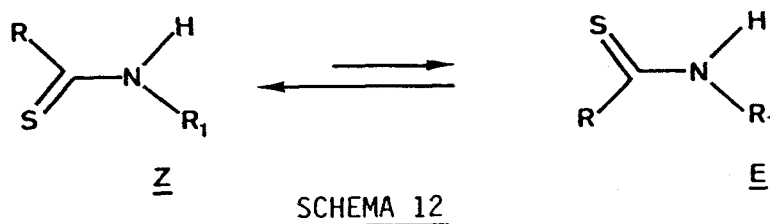
SCHEMA 10

B/ MECANISME

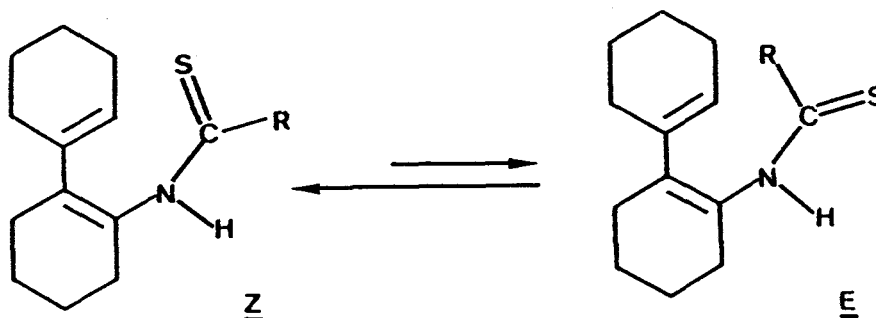
L'aspect conformationnel des thioamides a fait l'objet de très nombreuses publications [3]. Rappelons que la mésomérie confère aux groupes amides et thioamides un caractère de double liaison marqué entraînant la planarité du système et l'empêchement de la libre rotation autour de la liaison C-N.



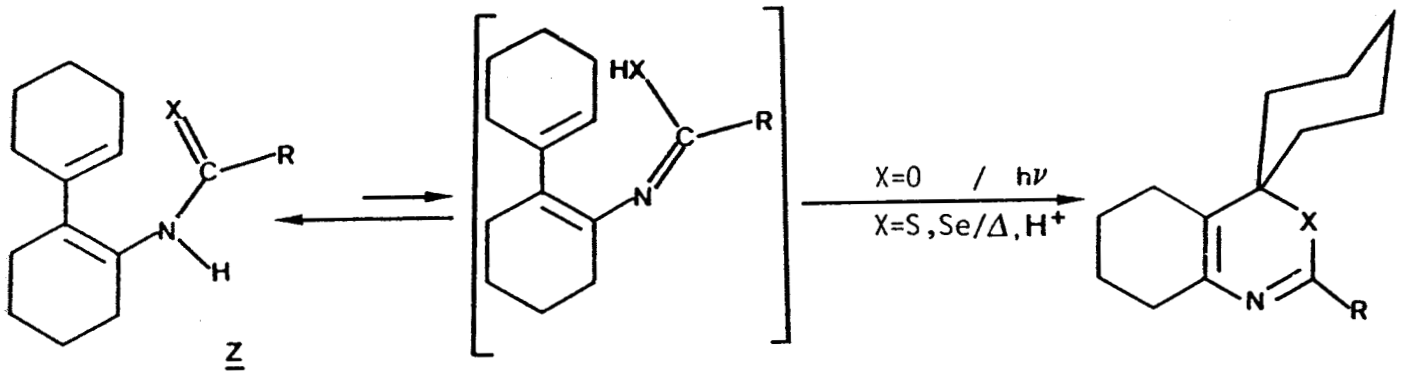
Cette propriété se traduit par l'existence possible de deux conformères Z et E. Il a été cependant démontré principalement par R.M.N. et I.R., que la forme prédominante à 70% pour les thioamides secondaires (R_1 ou $R_2=H$) était la forme Z [3].



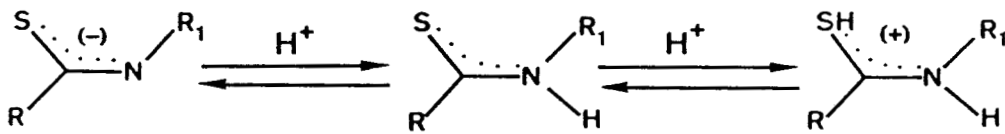
Un tel raisonnement appliqué à nos thiodiénamides met en évidence que la forme préférentielle place le substituant bicyclohexényle porté par l'azote du côté du thiocarbonyle (forme Z).



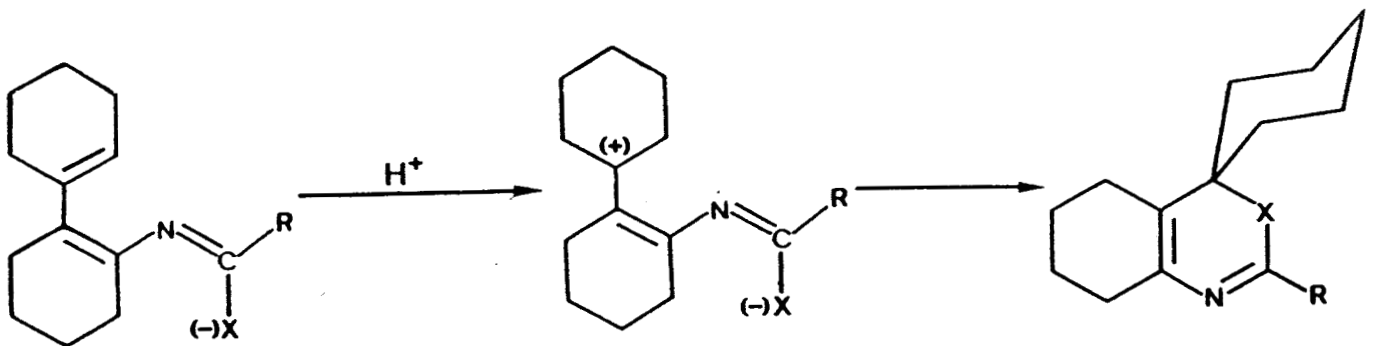
D'autre part, la formation des thiazines et des sélénazines, tout comme celle des oxazines, dérive d'une addition intramoléculaire de la forme tautomère du groupe thioamide (ou amide) sur la double liaison en $\gamma\delta$ de l'azote.



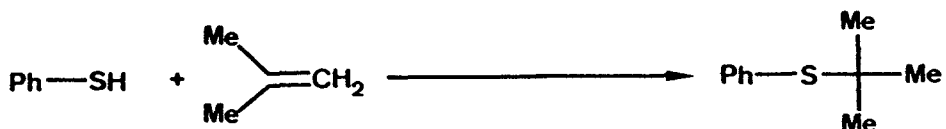
Alors que la formation des oxazines nécessite l'irradiation de diénamides, la cyclisation thermique des composés soufrés et séléniés serait favorisée par le caractère amphotère nettement plus marqué des thio et des sélénamides intermédiaires [4].



Le caractère plus acide des divers thiodiénamides explique alors l'addition sur la liaison oléfinique selon le processus décrit par le schéma 16 et conduisant au produit de type "Markovnikoff".

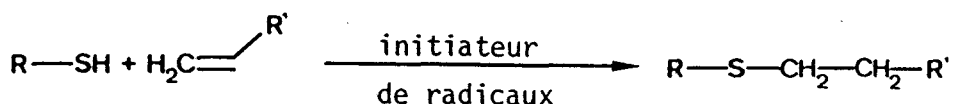


Une telle spiroannélation se rapporterait aux additions de thiols sur des systèmes oléfiniques. Il existe en effet, d'assez nombreux exemples de réactions effectuées en milieu acide où l'espèce RS^- se fixe sur le carbone oléfinique le plus substitué conduisant à des composés de type "Markovnikoff", comme l'illustre l'addition du thiophénol sur l'isobutène décrite par IPATIEFF [5].



SCHEMA 17

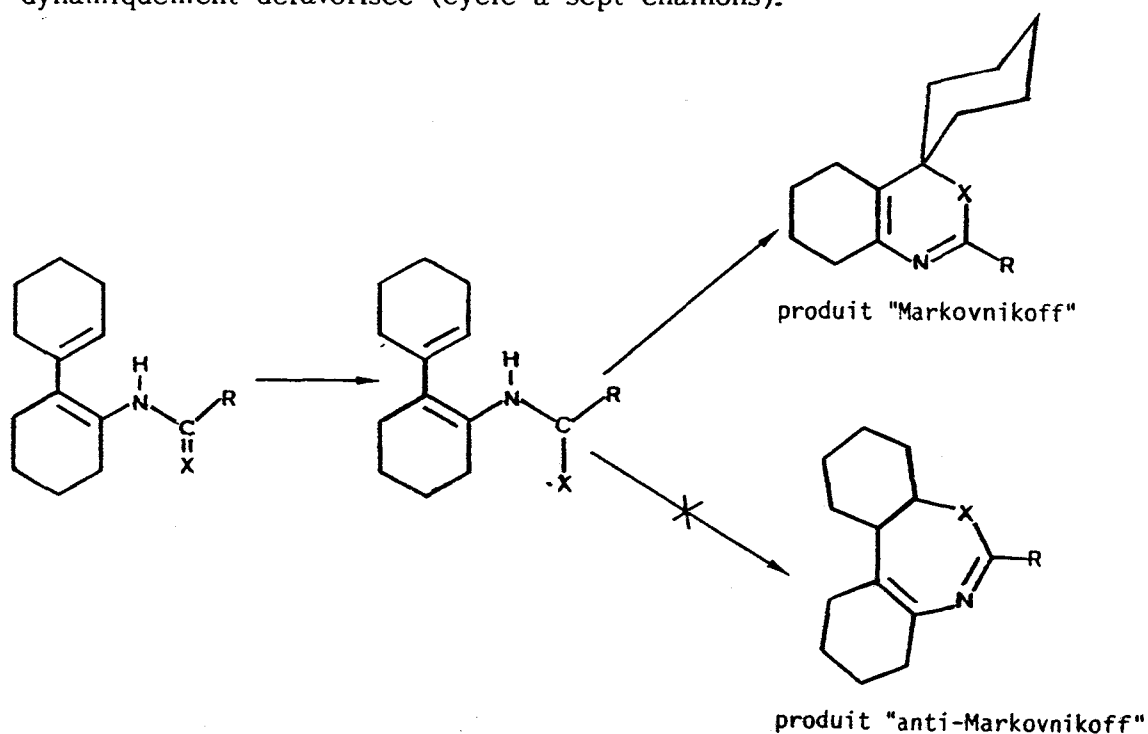
Toutefois, l'hypothèse d'un mécanisme radicalaire ne peut être, à priori, écartée. Il a été montré que l'addition intermoléculaire de thiols sur une double liaison conduit généralement à des produits "anti-Markovnikoff" [6-7].



SCHEMA 18

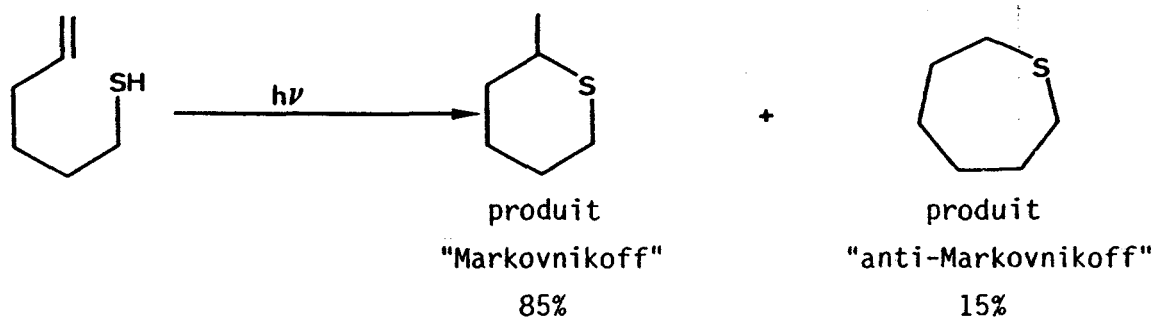
Nous pensons néanmoins qu'un mécanisme radicalaire reste envisageable pour deux principales raisons :

- l'éventuelle formation de produits "anti-Markovnikoff" serait thermodynamiquement défavorisée (cycle à sept chaîons).



SCHEMA 19

• le manque de régiospécificité de l'addition intramoléculaire de mercaptans sur des oléfines a été remarqué dans la littérature, comme l'indiquent, ci-dessous, les proportions relatives en produits de cyclisation d'ène-thiol [8].



SCHEMA 20

On ne peut donc totalement éliminer cette dernière hypothèse, même si la question reste posée quant à la nécessité de la présence d'un initiateur de radicaux aussi bien lors des condensations thioamides-cétone que lors du traitement des diénamides par le Réactif de LAWESSON.

Enfin, les divers résultats énoncés indiquent que l'efficacité de la réaction de spiroannélation conduisant aux imino-éthers (ou thioéthers) peut-être reliée à l'importance de la participation de la forme iminol (ou iminothiol) dans l'équilibre tautomère.

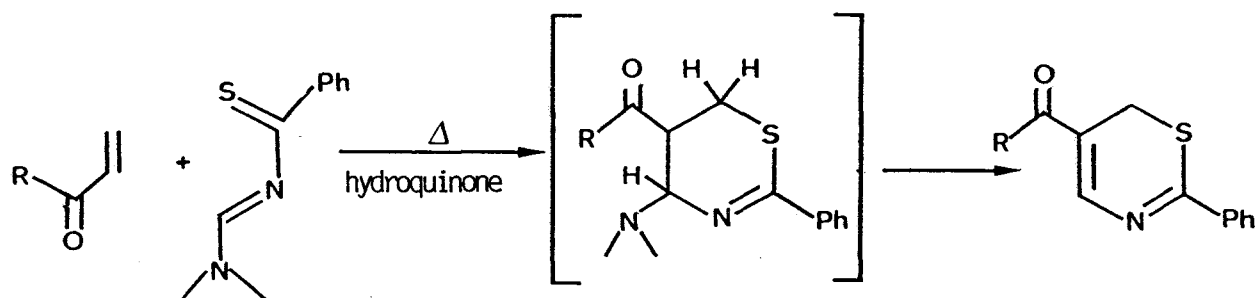
En effet, on sait que cette participation est plus importante en série thioamide qu'amide et que la forme tautomère devient prédominante en série sélénée [3].

La possibilité d'isoler le thioénamide saturé 33a démontre, dans ce cas, l'importance du degré de conjugaison du système sur le déplacement de l'équilibre tautomère.

CONCLUSION

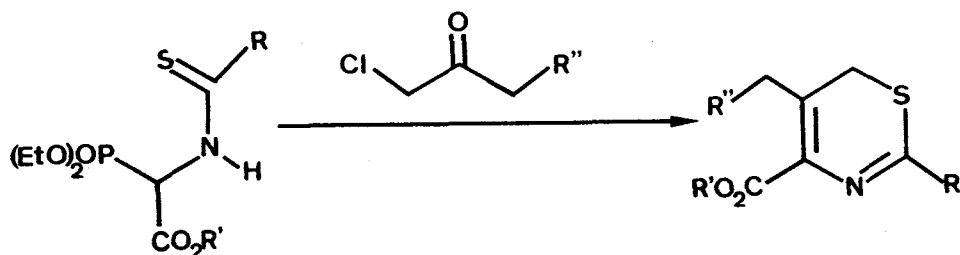
Si les 6H-oxazines-1,3 sont des composés relativement peu connus, leurs homologues sulfurés ont été largement étudiés en tant que modèles permettant l'obtention de nombreuses molécules à activité pharmaceutique (céphem, céphalosporines...).

Elles sont généralement accessibles par des réactions d'électrocyclisation intermoléculaire, comme l'illustre en particulier la synthèse décrite par QUINIOU [9].



SCHEMA 21

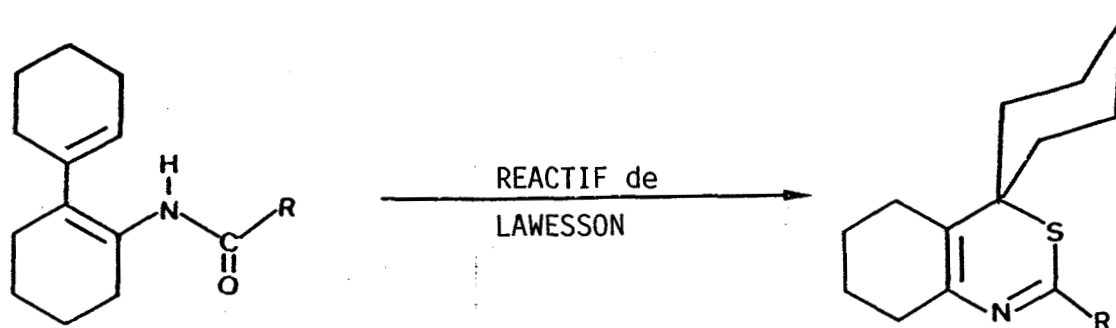
Elles peuvent également être synthétisées par réaction d'une chlorocétone sur un phosphonate [10-11].



SCHEMA 22

Les diverses réactions que nous venons de décrire permettent d'étendre l'éventail des schémas synthétiques de ces hétérocycles.

Elles confirment également le grand intérêt des diénamides bicycliques en tant que précurseurs de molécules à charpente spirannique. Nous avons pu démontrer que la thionation des diénamides était un moyen efficace, facile à mettre en oeuvre, de création d'un centre carboné quaternaire en une seule étape.



SCHEMA 23

Elle permet, de même, l'obtention de systèmes polycycliques aromatiques tel que 32.

La condensation acide d'un sélénamide sur la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone 5 permet quant à elle, la synthèse de composés spiranniques possédant un noyau 6H-sélénazine-1,3, composés difficilement accessibles par les méthodes de synthèse organique classique.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

--0000000--

- [1] S.SCHEIBYE, B.S. PEDERSON et S.O. LAWESSON, *Bull. Soc. Chim. Belges*, 87, 229 (1982)
- [2] G.R. WAITKINS et R. SCHUTT, *Inorg. Synth.* 2, 183 (1946)
V.I. COHEN, *Synthesis*, 668 (1978)
- [3] W. WALTER et J. VOS, in "The Chemistry of Amides", J. ZABICKY éd., Interscience publishers, John Wiley et Sons (1970).
W. WALTER, E.SCHAUMANN et K. J. REUBKE, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 7, 467 (1968)
- [4] R. BOUDET, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 377 (1951)
- [5] V.N. IPATIEFF, M. PINES et B.S. FRIEDMAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 60, 2731 (1938)
- [6] G.POSNER, *Ber.* 38, 646 (1905)
- [7] M.S. KHARASCH, A.T. READ et F.R. MAYO, *Chem. and Ind.* 57, 752 (1938)
- [8] W.P.L. CARTER et D.C. TARDY, *J. Phys. Chem.* 78, 1573 (1974)
- [9] J.-C. MESLIN et H. QUINIOU, *Bull. Soc. Chim. Fr. Part. II*, P 347 (1979)
- [10] R.W. RATCHLIFFE et B.G. CHRISTENSEN, *Tetrahedron Letters*, 4645, 4649, 4653 (1973)
- [11] D.I.C. SCOPES, A.F. KLUGE et J.A. EDWARDS, *J. Org. Chem.* 42, 376 (1977)

CHAPITRE V

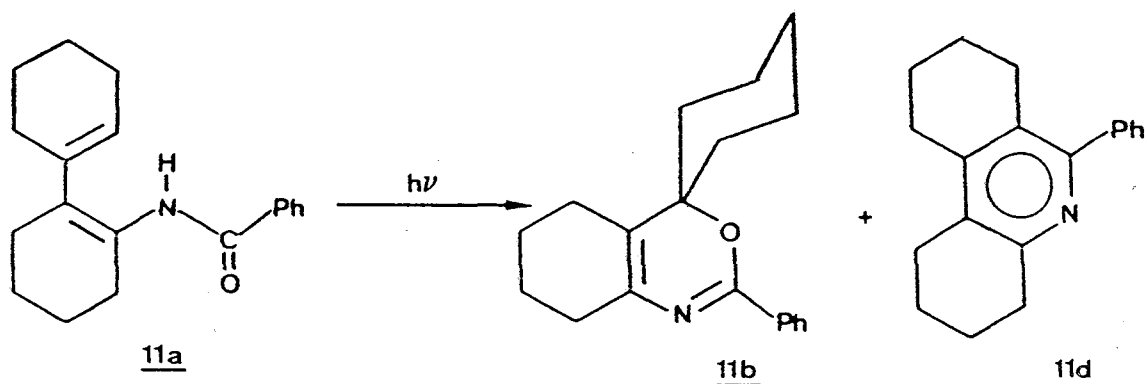
--000O000--

DIENAMIDES : MODELES CLES POUR LA SYNTHÈSE DE PYRIDINES POLYCYCLIQUES

--000O000--

Nous avons montré dans les chapitres II et III que le comportement photochimique du diénamide 11a était fortement influencé par les conditions d'irradiation et, en particulier, par la nature du solvant.

En effet, si la photolyse de 11a en solvant neutre donne naissance au composé spirannique 11b, l'irradiation en solvant polaire provoque une fermeture électrocyclique du système conjugué à six électrons π , conduisant à l'octahydrophénanthridine 11d.



SCHEMA 1

Solvant	11a	11d	Rdt
Hexane (1h30)	100%	-	82%
CH ₃ CN (24h)	20%	80%	35%
EtOH (24h)	-	100%	42%

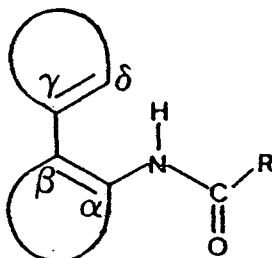
Comme le démontrent les résultats décrits dans le schéma 1, l'utilisation de l'éthanol comme solvant de photolyse permet donc l'obtention exclusive du produit de cyclisation hexatriénique.

Dans ce chapitre, nous nous sommes plus particulièrement attachés à développer le potentiel synthétique de ces diénamides dans l'élaboration de composés polycycliques à noyau pyridinique.

Dans un premier temps, nous avons utilisé l' "outil photochimique" , et ultérieurement, des voies de synthèse un peu plus "classiques".

A/ PHOTOLYSE DE QUELQUES DIENAMIDES DANS L'ETHANOL

La photoréactivité de **11a** en solvant polaire est, à notre connaissance, le premier exemple d'une cyclisation d'un système hexatriénique dans lequel le groupe amide est connecté à un diène.



Au cours de l'étude de la photoréactivité des diénamides en solvant neutre (hexane), nous avons pu démontrer que l'introduction d'une des liaisons éthyléniques soit $\alpha\beta$, soit $\gamma\delta$ dans un noyau aromatique perturbait fortement les résultats des photolyses. En effet, si l'irradiation des diénamides bicycliques **11a-23a** conduit à une réaction de spiroannélation, celle des arylénamides se traduit par un changement notable de comportement. On observe, en particulier, que :

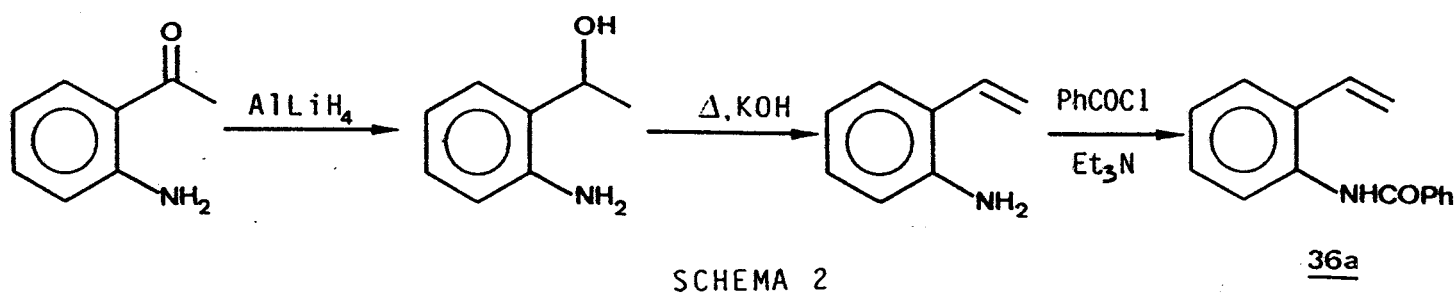
- quand la double liaison en $\gamma\delta$ est aromatique, aucune photoréaction dans l'hexane n'est observée (arylénamide **25a**).
- quand la double liaison en $\alpha\beta$ est intégrée à un cycle aromatique la photolyse de l'arylénamide conduit à un produit dérivant d'une réaction de type photo-Fries (arylénamide **24a**).

Dans la première partie de ce chapitre, nous nous proposons donc d'examiner l'influence d'un milieu alcoolique sur le comportement sous irradiation des ces arylénamides, afin de provoquer, pour ces systèmes particuliers, le fermeture éventuelle du motif hexatriénique.

1°/ Photolyse d'arylénamides

a) Synthèse de l'orthobenzamidostyrène **36a**

L'arylénamide **36a** a été obtenu selon le schéma de la page suivante :



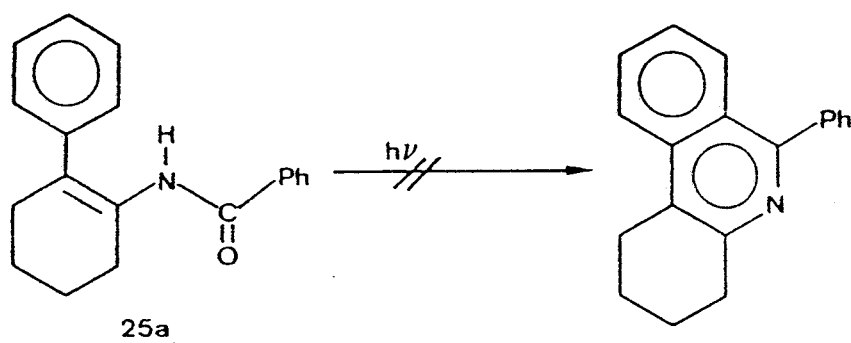
L'orthoaminoacétophénone est réduite en alcool tertiaire, facilement déshydratable par chauffage en milieu potassique. L'orthoaminostyrène est alors acylé par le chlorure de benzoyle dans les conditions de Schotten-Baumann.

La synthèse du benzamido-1 phényl-2 cyclohexène **25a** a été quant à elle décrite dans le second chapitre.

b) Photolyses

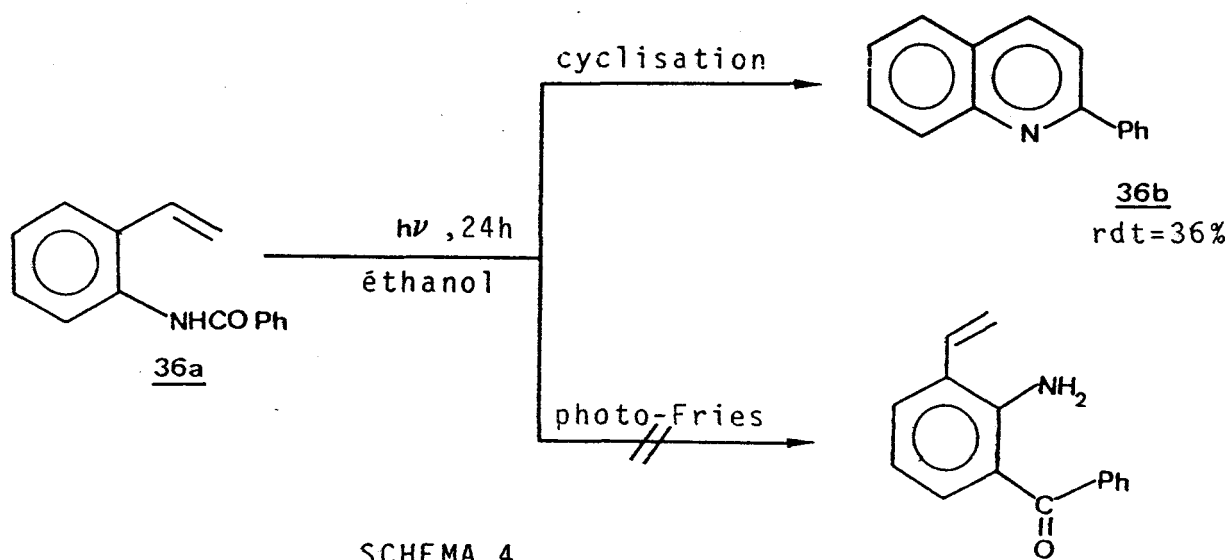
La photolyse dans l'éthanol du benzamido-1 phényl-2 cyclohexène **25a** laisse le produit de départ inchangé et ne conduit, après des temps d'irradiation plus longs, qu'à des produits de photodégradation.

Il n'a pu être détecté dans le milieu photoréactionnel de traces de la tétrahydrophénanthridine attendue, dérivant de la fermeture électrocyclique de l'hexatriène.



Si le diénamide **25a** s'avère donc photostable, quelque soit la nature du solvant (hexane ou éthanol), l'irradiation de l'orthobenzamidostyrène **36a** dans l'éthanol conduit, quant à elle, à l'obtention exclusive de la phényl-2 quinoléine **36b** (schéma 4).

La structure du composé **36b** a pu être déterminée par spectroscopie et par comparaison des constantes physiques avec celles d'un échantillon témoin.



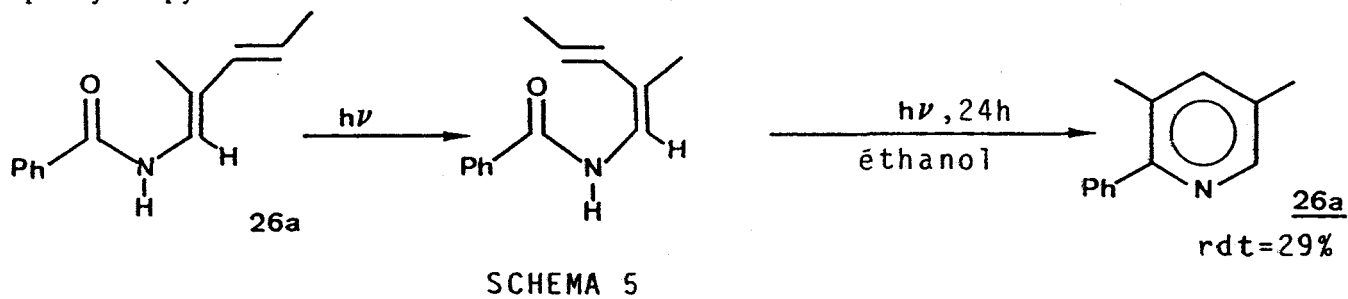
Il est à noter qu'il n'a pu être observé, lors de la photolyse, la formation d'aminoacétophénone dérivant d'une réaction de photo-Fries. L'absence d'un tel réarrangement contraste fortement avec les résultats observés au cours de l'irradiation de la N-benzyl (cyclohexène-1 yl)-2 aniline **24a** dans l'hexane (chap. II, p 33).

2°/ Photolyse du diénamide linéaire 26a

Afin de vérifier le caractère général de cette cyclisation hexatriénique nouvelle, nous avons également examiné la photoréactivité du diénamide acyclique **26a**.

Rappelons que la photolyse de ce composé dans l'hexane conduit à un mélange complexe de produits difficilement séparables par chromatographie.

Par contre, lors de son irradiation en milieu alcoolique, le diénamide linéaire **26a** est le siège d'une électrocyclisation et conduit à la diméthyl-3,5 phényl-2 pyridine avec un faible rendement.



B/ OBTENTION DE COMPOSES POLYCYCLIQUES PAR CYCLODESHYDRATATION

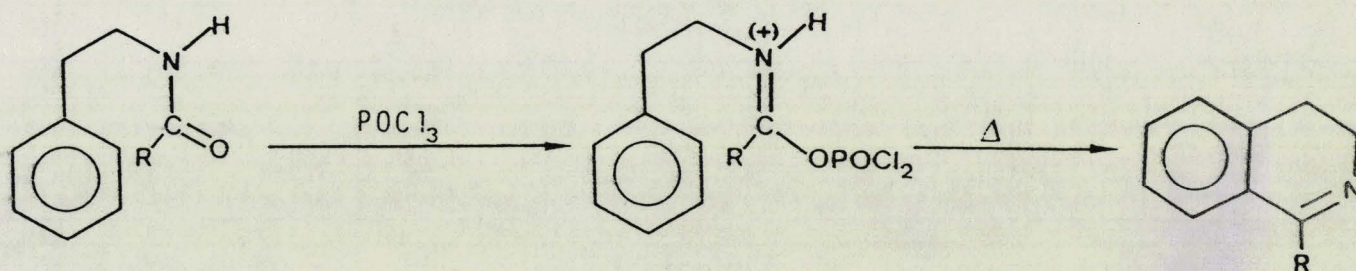
Comme nous venons de le voir, la photolyse de quelques diénamides en milieu alcoolique permet l'obtention exclusive de systèmes pyridiniques.

Toutefois, la valorisation de cette nouvelle photoréaction pour des aspects synthétiques présente plusieurs restrictions :

- les temps d'irradiation sont très longs (24h).
- les rendements en produits cyclisés sont relativement modestes (de l'ordre de 40%).
- les faibles quantités de produits initiaux mises en jeu (de l'ordre de 400 mg) couplées à ces rendements moyens limitent l'intérêt de cette réaction comme outil de synthèse.

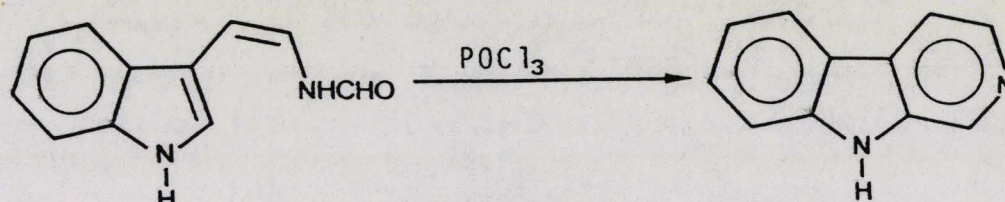
Nous avons donc cherché à développer une nouvelle stratégie d'accès vers ces divers composés à noyau pyridinique et nous nous sommes à cet effet inspirés des réactions de type Bischler-Napieralski [1].

Ces réactions ont été largement étudiées [2-3] et constituent incontestablement la meilleure méthode d'élaboration du motif dihydroisoquinoléine. Elles consistent à traiter divers dérivés de phénéthylamide par un agent déshydratant (P_2O_5 , $POCl_3$) :



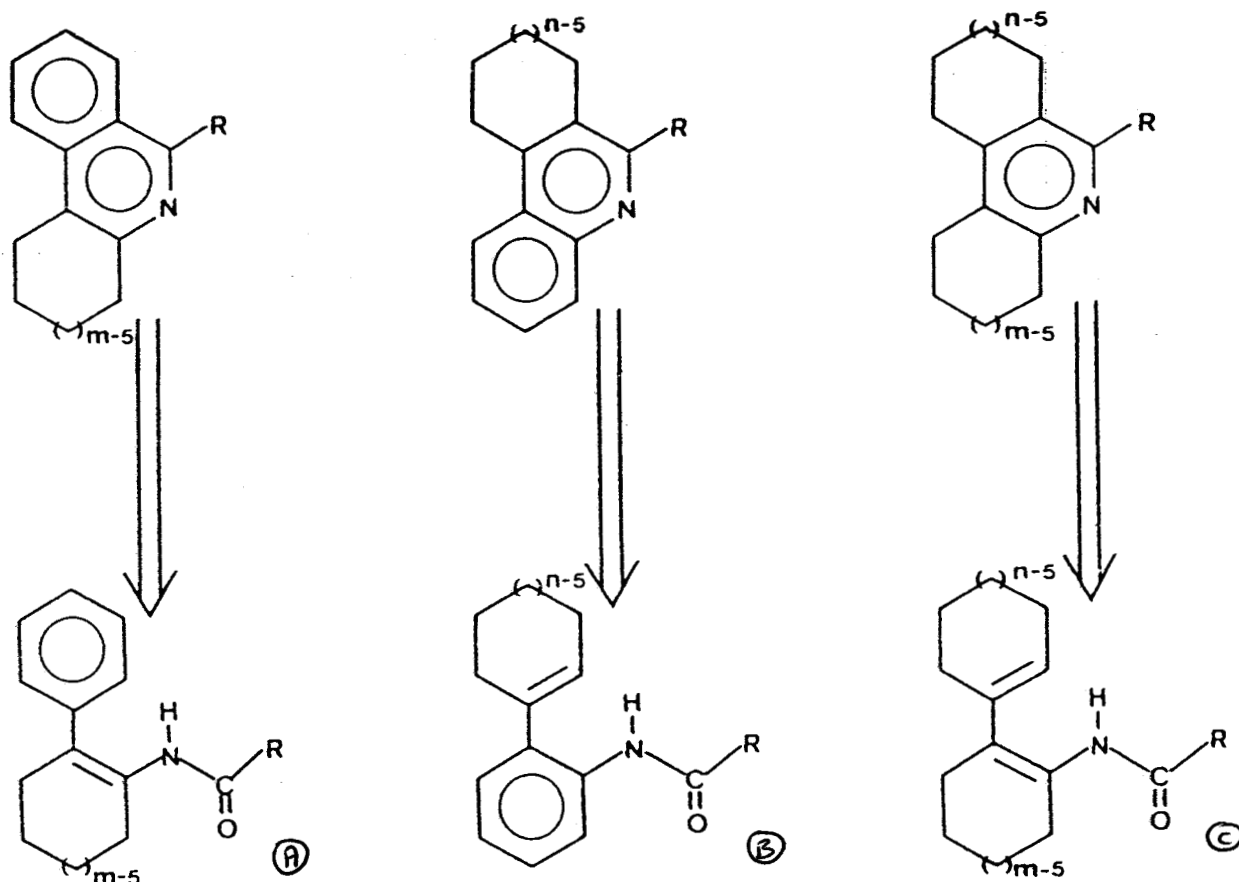
SCHEMA 6

De nombreux auteurs ont étendu ce type de réactions à la synthèse de systèmes aromatiques en traitant divers arylénamides dans les mêmes conditions, montrant ainsi la généralisation de cette réaction [4-5].



SCHEMA 7

Le traitement dans ces conditions des diénamides et des arylénamides bicycliques qui ont été au centre de notre travail devrait permettre d'accéder à un certain nombre de polyhétérocycles azotés.



On retrouve dans les hétérocycles tricycliques du type A, le motif isoquinoléine propre aux réactions classiques de Bischler-Napieralski. On peut donc logiquement anticiper que le traitement de diénamides du type benzamido-1 phényl-2 cycloalcène (tel que 25a) par un agent déshydratant conduise aux modèles désirés.

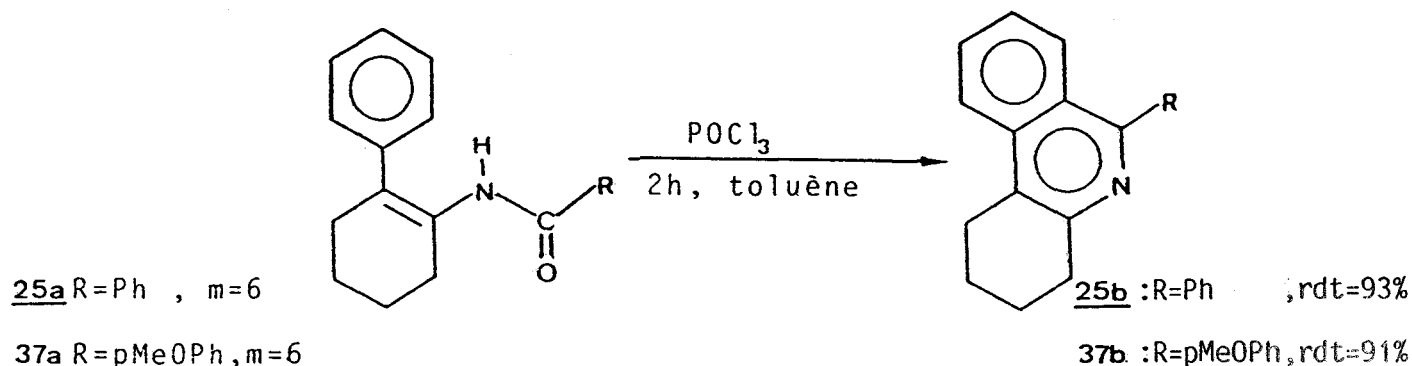
Par contre, l'obtention des composés B et C nécessite la cyclodéshydratation d'amides $\gamma\delta$ éthyléniques. La littérature ne révèle, en fait, que de très rares exemples montrant l'utilisation de systèmes réactionnels similaires à ceux de Bischler-Napieralski sur de tels composés [6].

Nous nous appliquerons donc à étudier la réactivité de nos diénamides placés dans des conditions cyclodéshydratantes.

Il serait également possible en jouant sur la taille des cycles des produits initiaux d'accéder à des composés tricycliques dans lesquels les cycles non aromatiques seraient de taille variable.

1°/ Synthèse d'isoquinoléines tricycliques A

Comme nous l'avions anticipé, le traitement de **25a** (R=Ph, m=6) et de **37a** (R=pMeOPh, m=6) par POCl₃, à reflux dans le toluène pendant 2h, conduit aux phényl-6 tétrahydro-1,2,3,4 phénanthridines avec de très bons rendements.



SCHEMA 8

Afin d'accéder à l'homologue du terme supérieur (n=7), il est nécessaire de synthétiser préalablement l'acétamido-1 phényl-2 cycloheptène **38a** dérivant de la phényl-2 cycloheptanone.

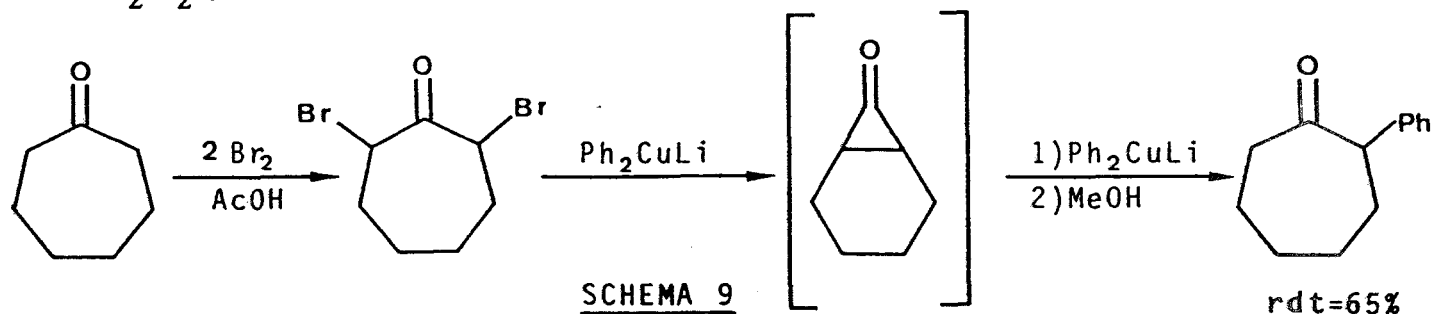
Des méthodes diverses ont été proposées dans la littérature pour permettre l'accès à cette cétone. Plusieurs d'entre elles ont été rejetées soit pour la complexité des mélanges réactionnels obtenus [7], soit à cause de l'emploi de réactifs délicats à manier [8].

Nous avons utilisé deux méthodes différentes d'une efficacité équivalente afin d'accéder à cette phényl-2 cycloalcanone.

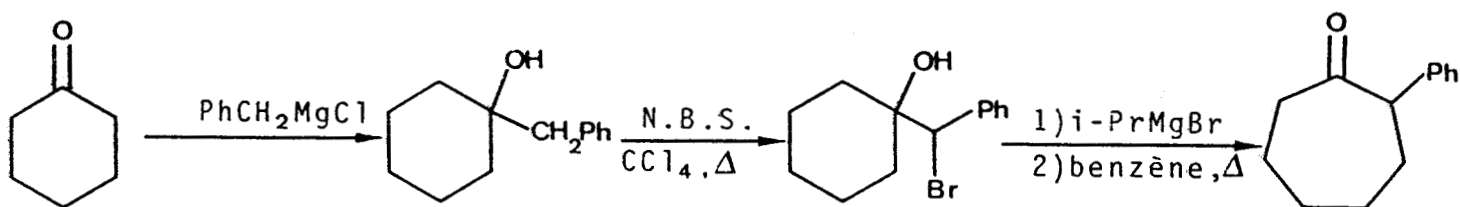
Récemment, TURRO a montré que la monoalkylation de dibromocyclanones décrite par POSNER [9] était facilement applicable à l'obtention de cyclanones monophénylées à large cycle (de 10 à 15 chaînons) [10].

Nous avons, pour notre part, appliqué cette méthode à la synthèse de la phényl-2 cycloheptanone.

La dibromo-2,7 cycloheptanone, préparée selon la méthode de COREY [11] est traitée par un organocuprate, généré *in situ* par l'action de PhLi sur Cu₂Br₂ pour conduire à la cétone désirée avec un bon rendement.



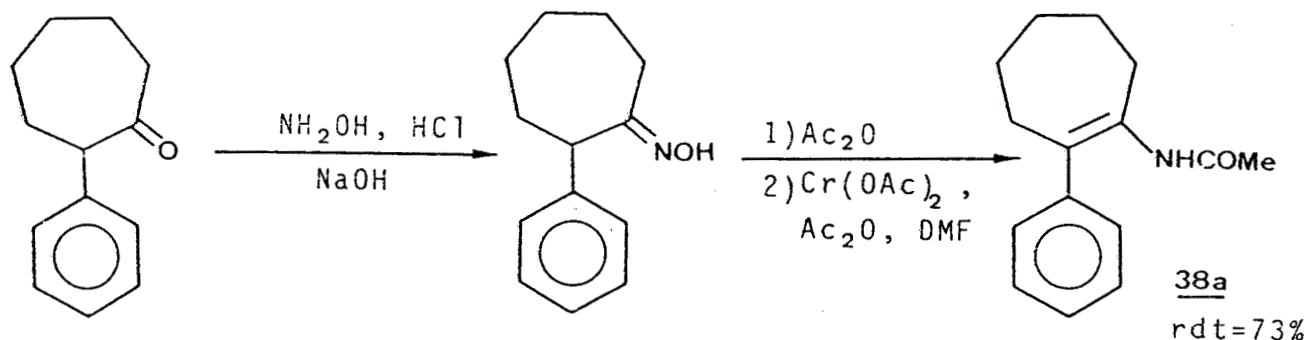
L'autre méthode employée procède selon un agrandissement de cycle par décomposition de (α -bromobenzyl)-1 cyclohexanol.



SCHEMA 10

rdt=60%

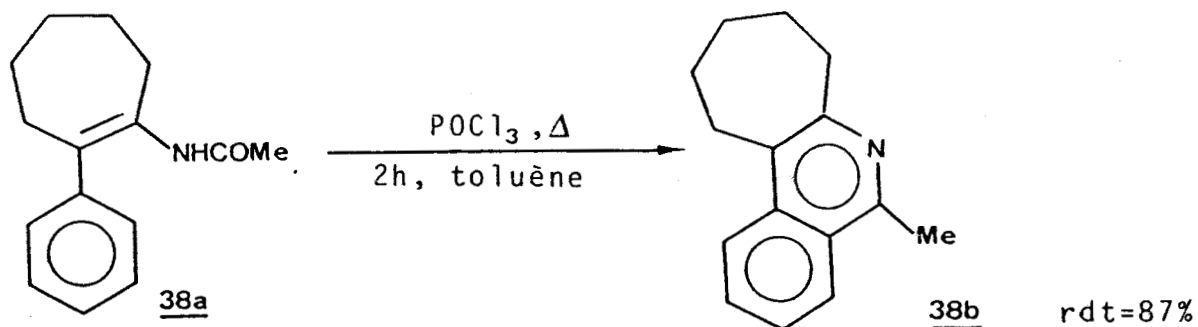
Le diénamide correspondant **38a** a pu être synthétisé par acylation réductrice de l'oxime de la phényl-2 cycloheptanone, selon la méthode décrite dans le second chapitre ("voie B").



SCHEMA 11

38a
rdt=73%

Comme pour son homologue à 6 chaînons, le traitement de **38a** par POCl_3 dans le toluène à reflux conduit au composé polycyclique condensé **38b**.

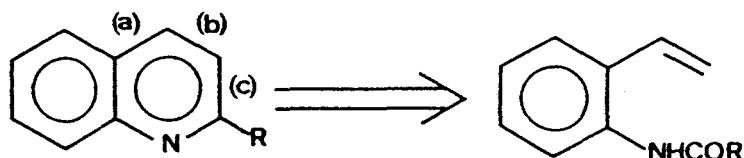


SCHEMA 12

38b rdt=87%

2°/ Synthèse de quinoléines tricycliques B

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse de quinoléines mais, de manière surprenante, très peu font intervenir la formation de la liaison "c" pour la fermeture de l'hétérocycle.

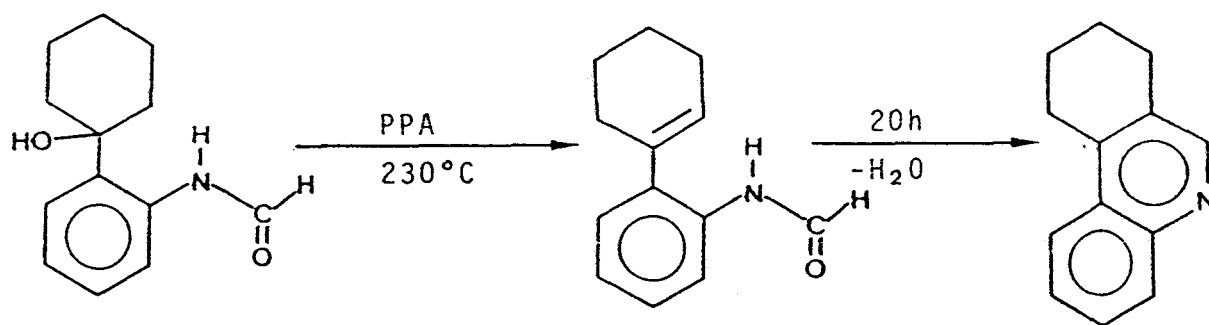


Bien que la littérature ne relève que très peu d'exemples où la cyclo-déshydratation serait appliquée sur des amides $\gamma\delta$ éthyléniques, l'utilisation de systèmes réactionnels similaires à ceux de Bischler-Napieralski pourrait permettre l'obtention de ces hétérocycles.

Au cours de notre travail de thèse, nous ne nous sommes que peu intéressés à la synthèse des quinoléines du type B.

En effet, CURRAN a décrit récemment une méthode efficace de synthèse de ces composés dans des conditions similaires à celles mises en jeu lors des réactions de Bischler-Napieralski [12].

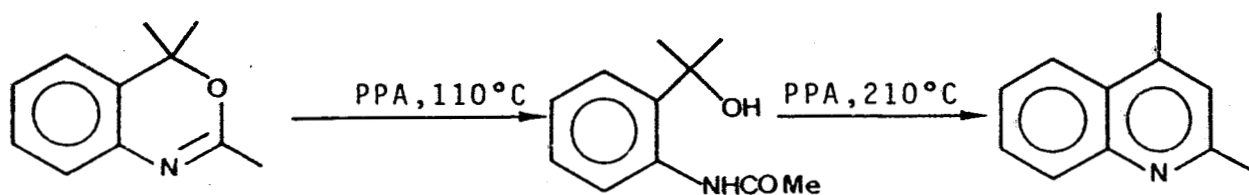
il a pu être montré que l'action de l'acide polyphosphorique (PPA) ou d'autres agents déshydratants (POCl_3 , P_2O_5) sur l'(hydroxy-1 cyclohexyl)-2 formanilide conduisait à l'obtention unique de tétrahydro-7,8,9,10 phénanthridine.



SCHEMA 13

Si l'existence de l'intermédiaire oléfinique a pu être confirmée par sa synthèse indépendante, il est intéressant de noter que CURRAN a montré que le traitement par le PPA de l'hydroxyisopropyl-2 formanilide à plus basse température (110°C) conduisait à une benzoxazine (rdt = 98%). Cette benzoxazine, chauffée à 210°C en présence d'acide polyphosphorique conduit à la

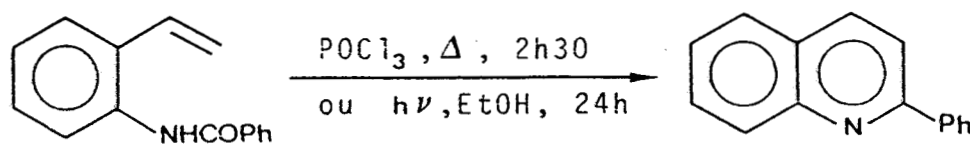
diméthyl-2,4 quinoléine avec un rendement de 81%.



SCHEMA 14

Dans le cadre de la synthèse de quinoléines, nous nous sommes attachés à confirmer que les arylénamides pouvaient être considérés comme des précurseurs des systèmes quinoléines.

L'action de POCl_3 , dans le toluène, sur l'orthobenzamidostyrène **36a** conduit, sans ambiguïté, à la formation de la phényl-2 quinoléine.



36a

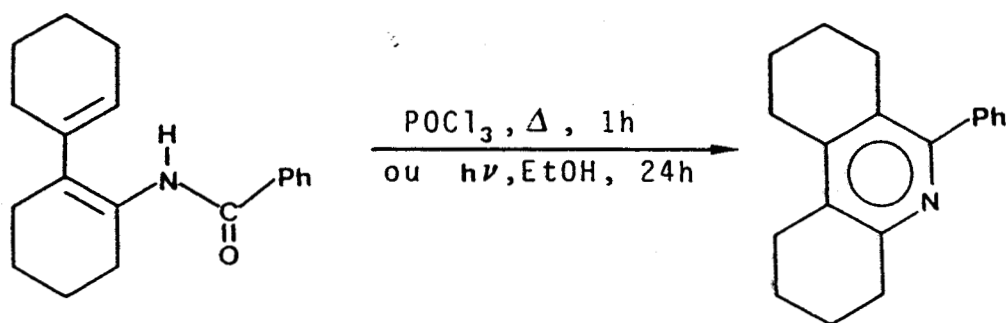
36b rdt=36% ($h\nu$)
=91% (POCl_3)

SCHEMA 15

3°/ Synthèse de pyridines tricycliques C

Le traitement du diénamide **11a** par POCl_3 dans le toluène à reflux pendant 1 heure conduit à la formation d'un produit unique.

Comme dans le cas de l'orthobenzamidostyrène **36a**, nous avons vérifié l'identité du produit de cyclodéshydratation avec le photoproduit **11d** obtenu lors de l'irradiation de **11a** en milieu alcoolique.

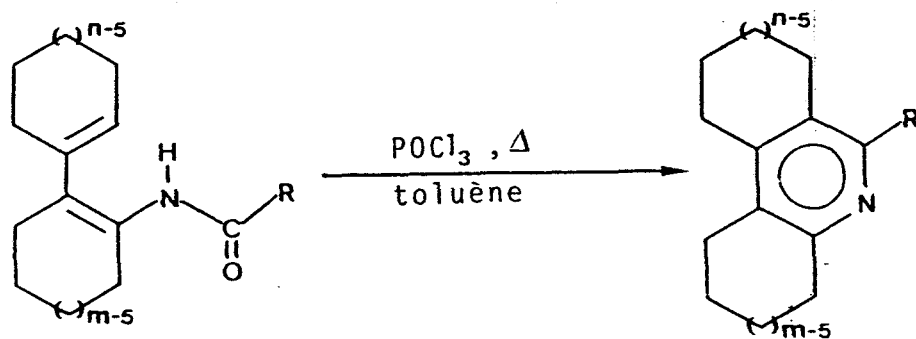


11a

11d rdt= 42% ($h\nu$)
92% (POCl_3)

SCHEMA 16

Cette cyclodéshydratation ne semble d'ailleurs pas présenter de limitations puisqu'il a été possible de cycliser à la fois des diénamides aromatiques et aliphatiques, mais également des composés où les cycles présentent jusqu'à huit chaînons (tableau I).



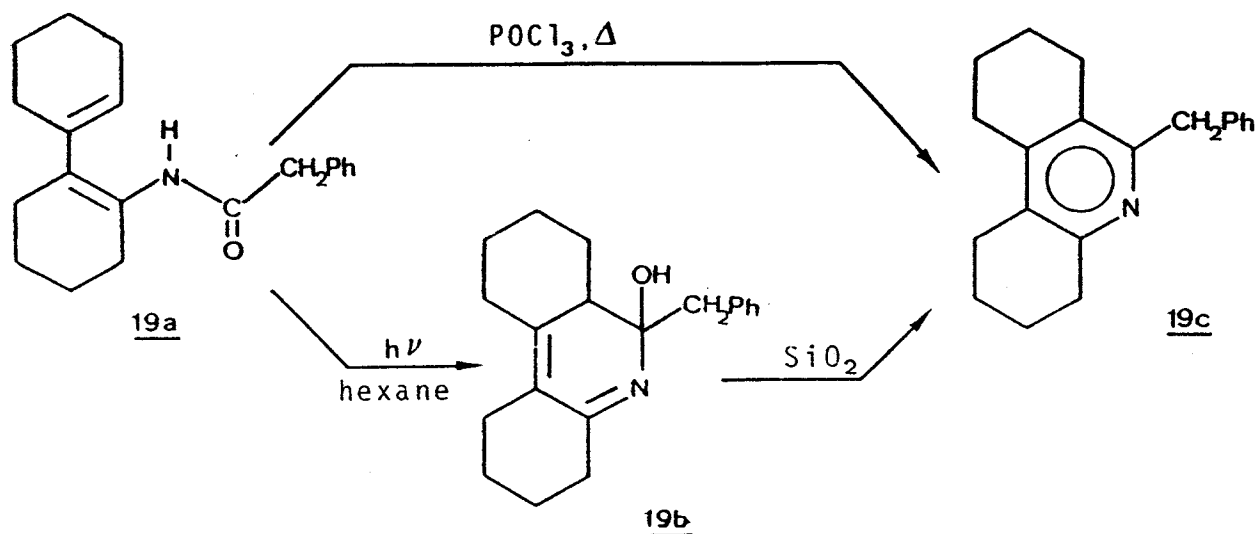
SCHEMA 17

	Diénamides		Temps de réaction *	Rdt (%)
	m=n	R		
11a	6	Ph	1h	92 : 11d
13a	6	pMeOPh	2h	79 : 13d
18a	6	Me	1h	87 : 18d
19a	6	PhCH ₂	1h	85 : 19c
21a	8	Me	1h30	82 : 21d
				:

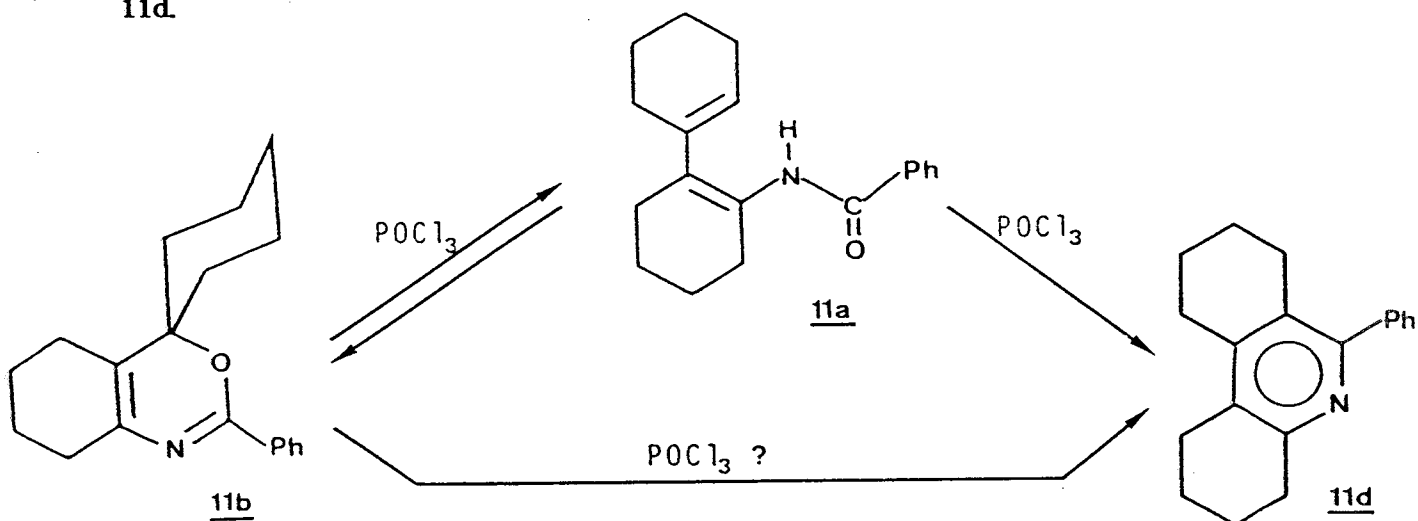
* Les temps indiqués correspondent à ceux nécessaires pour l'obtention exclusive des composés tricycliques pyridiniques.

TABLEAU I

Il faut noter que l'action de POCl₃ sur le diénamide 19a (m=n=6, R=PhCH₂) conduit également au système tricyclique azoté. L'élaboration de ce composé avec un très bon rendement (85%) nous a permis, par comparaison, de confirmer l'hypothèse émise quant à la structure du composé de photolyse dans l'hexane (Chap. II, page 34).



Tout comme l'a montré CURRAN, l'action de POCl_3 sur le diénamide 11a conduit, pendant un temps, à la formation de l'oxazine 11b (schéma 19 et tableau II). L'action prolongée de l'oxychlorure de phosphore sur le mélange conduit finalement au déplacement total en faveur de l'octahydrophénanthridine 11d.



SCHEMA 19

Temps	11b	11d	Rdt (%)*
15 min.	40%	60%	70
30 min.	17%	83%	82
1 heure	-	98%	92



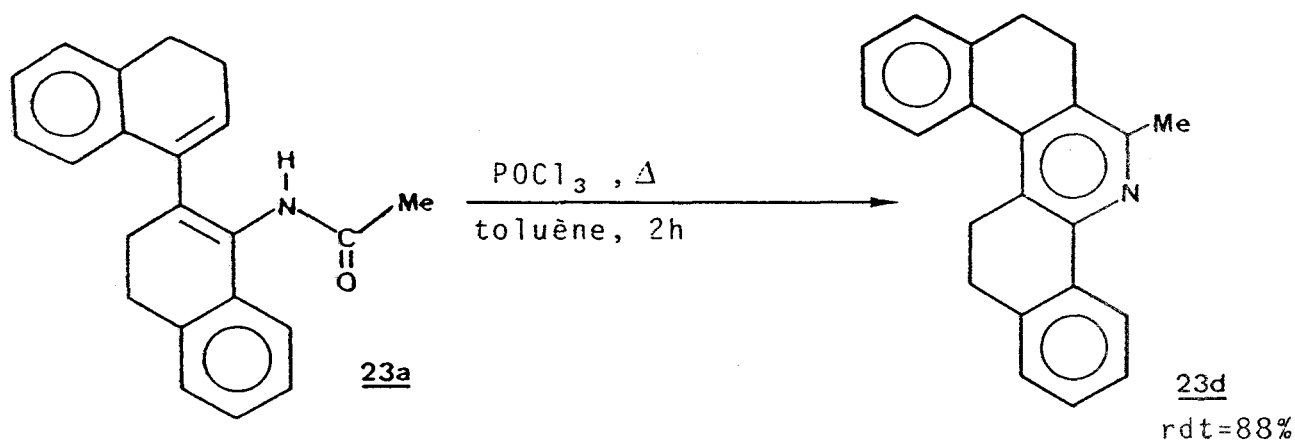
* Les rendements globaux et les compositions relatives ont été déterminés par HPLC.

TABLEAU II

Le traitement séparé de l'oxazine **11b**, dans les mêmes conditions, conduit au composé **11d** avec un rendement similaire (89%) au bout de 1h15 de reflux. Il n'a toutefois pas pu être possible de mettre en évidence, le passage par le diénamide **11a**, au cours de cette réaction.

La formation intermédiaire de l'oxazine a pu être détectée pour tous les composés mis en oeuvre, sauf dans le cas du diénamide **19a** ($m=n=6$, $R=PhCH_2$). Ce fait semblerait appuyer notre hypothèse émise quant au peu de stabilité d'une oxazine-1,3 substituée en 2 par un radical benzyle.

Comme le montre le schéma 20, ce type de réaction peut être étendu à la synthèse de composés polycycliques à noyau pyridinique par cyclodéshydratation du diénamide **23a** dérivant de l' α -tétralone.



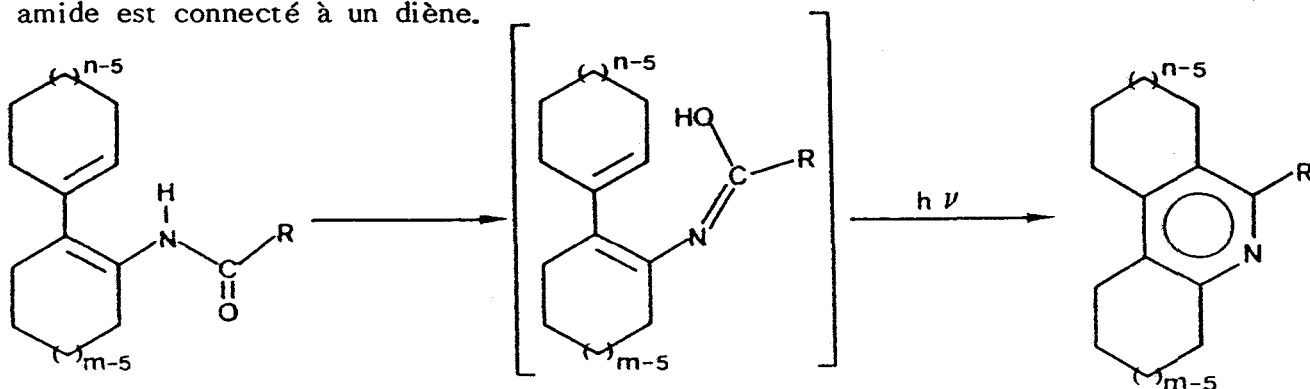
SCHEMA 20

Une telle réaction permet d'accéder à des systèmes polycycliques partiellement réduits sur des positions bien définies, composés difficiles d'accès par d'autres méthodes.

CONCLUSION

L'ensemble des résultats décrits dans ce chapitre montre l'intérêt des diénamides bicycliques en tant que précurseurs de composés polycycliques azotés.

L'obtention de ces composés par photolyse en milieu alcoolique constitue le premier exemple d'une électrocyclisation d'hexatriène dans lequel le groupe amide est connecté à un diène.



SCHEMA 21

Toutefois, ces composés peuvent être obtenus plus efficacement par action d'un agent déshydratant. Il a été montré que, par le choix judicieux du diénamide de départ, il est possible d'accéder à une vaste gamme de pyridines, quinoléines et isoquinoléines polycycliques où les noyaux non aromatiques peuvent être de tailles variables.

Les réactions de type Bischler-Napieralski mises en jeu permettent l'élaboration simple, rapide et efficace de ces systèmes pyridiniques peu connus.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

--0000000--

- [1] A. BISCHLER et B. NAPIERALSKI, *Chem. Ber.* **26**, 1903 (1893)
- [2] G. JONES, in "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", A.R. KATRISKY et C.W. REES éd., Vol. 2, p 412-414 (1984)
- [3] W.M. WHALEY et T.R. GOVINDACHARI, "Organic Reactions", Ed. John Wiley and Sons, New York, Vol. 6, p 54 (1951)
- [4] H. ISHII, I.-S. CHEN et T. ISHIKAWA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 671 (1987)
- [5] SNYDER et WERBER, *J. Am. Chem. Soc.* **72**, 2962 (1950)
- [6] R.R. WITTEKIND, T. CAPIRIS et S. LAZARUS, *J. Het. Chem.*, 1441 (1972)
- [7] P. CAUBERE, G. GUILLAUMET et M.S. MOURAD, *Tetrahedron*, **28**, 95-104 (1972)
- [8] C.D. GUTSCHE et H.E. JOHNSON, "Organic Syntheses", John Wiley and Sons, Vol. 4, p 780 (1963)
- [9] G. POSNER et J. SERLING, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 3076 (1973)
- [10] X. LEI, C. DOUBLEDAY Jr et N.J. TURRO, *Tetrahedron Letters*, **27**, 4671 (1986)
- [11] E.J. COREY, *J. Am. Chem. Soc.*, **25**, 3297 (1953)
- [12] D.P. CURRAN et S.C. KUO, *J. Org. Chem.* **49**, 2063 (1984)

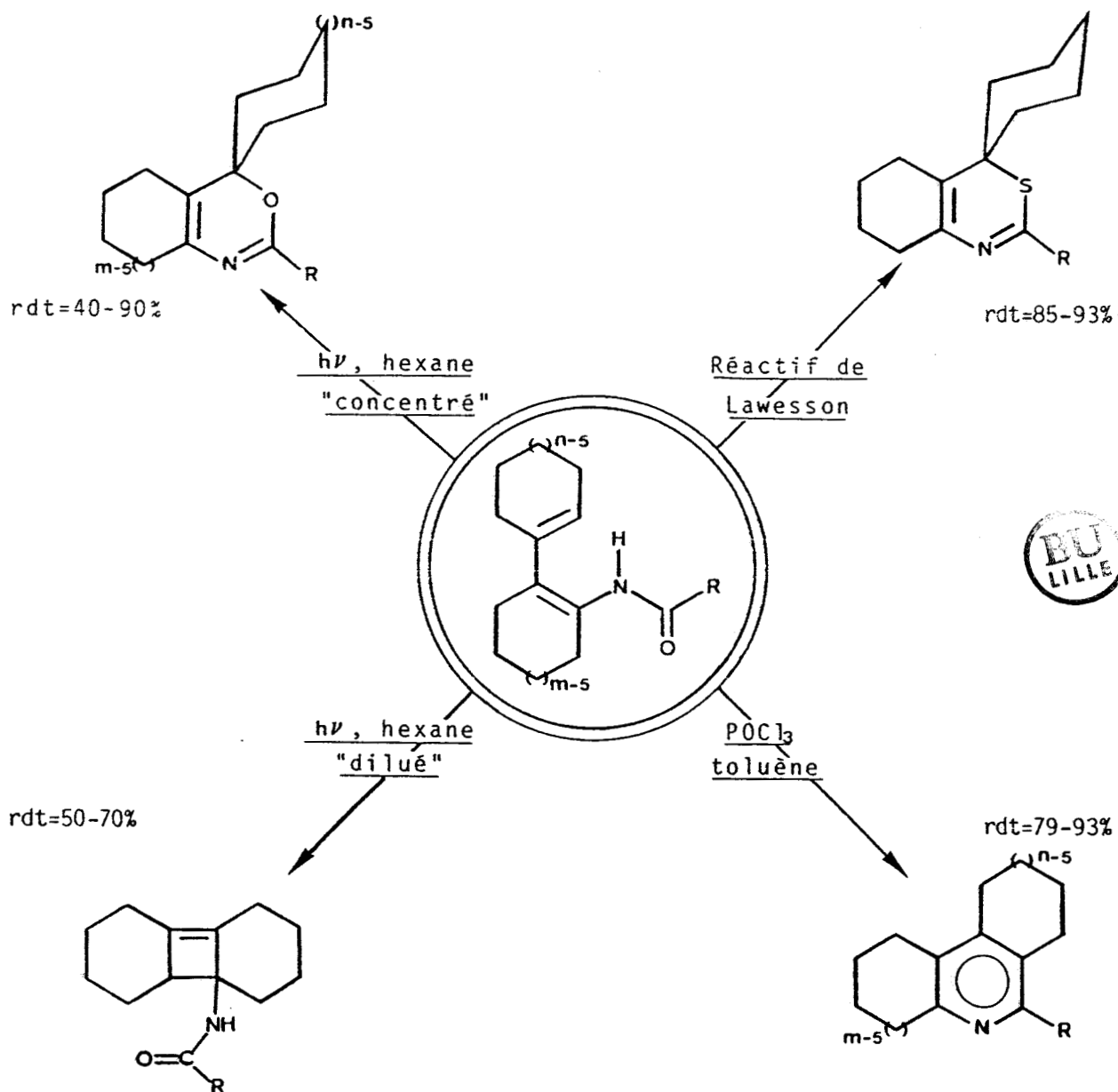
--0000000--

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

--0000000--

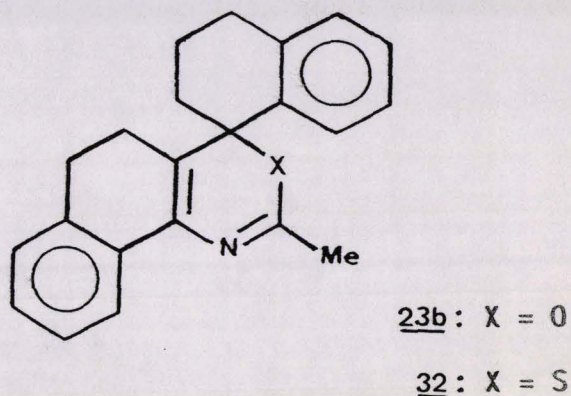
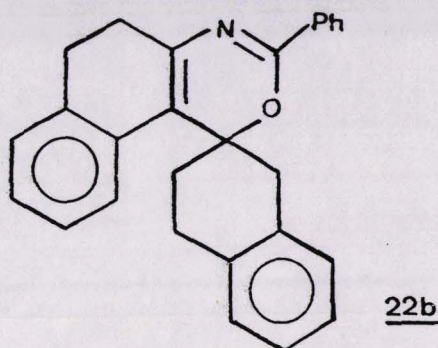
L'ensemble des résultats décrits dans ce mémoire montre toute la potentialité en synthèse organique des diénamides aromatiques et aliphatiques, une classe de composés jusqu'à présent peu étudiée par les chimistes organiciens.

Nous avons pu prouver que les diénamides bicycliques pouvaient être considérés comme des modèles clés dans l'élaboration de nombreux systèmes hétérocycliques.



Il a été également démontré que par le choix judicieux des conditions opératoires, il était possible d'orienter radicalement la réactivité ou la photo-réactivité des divers composés synthétisés et de générer ainsi quatre types différents de systèmes polycycliques.

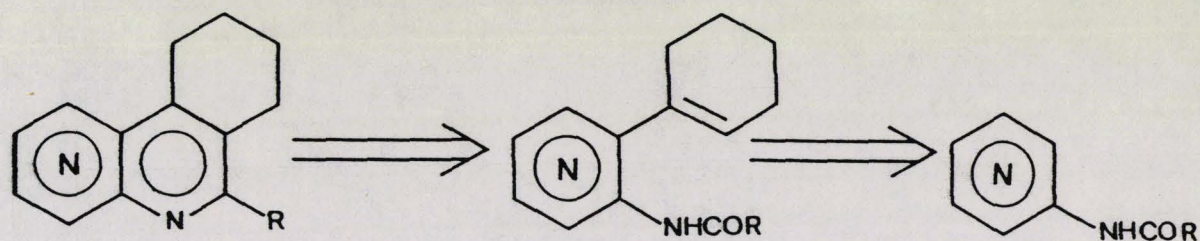
Il a été, en particulier, montré l'intérêt de nos composés en tant que précurseurs de systèmes spiranniques et de systèmes polycycliques aromatiques tels que 22b, 23b et 32.



Nous avons vu également que les divers diénamides que nous avons synthétisés pouvaient permettre d'accéder facilement à diverses pyridines polycycliques de taille et de symétrie différente, par simple cyclodéshydratation selon un processus nouveau s'inspirant des réactions de Bischler-Napieralski.

Les perspectives synthétiques de ces réactions de cyclodéshydratation semblent intéressantes et prometteuses. Ce type de synthèse était, en effet, appliqué généralement à des systèmes aromatiques. Les réactions que nous avons mises au point et développées sur des systèmes oléfiniques tendent incontestablement à élargir le spectre déjà étendu de leurs applications.

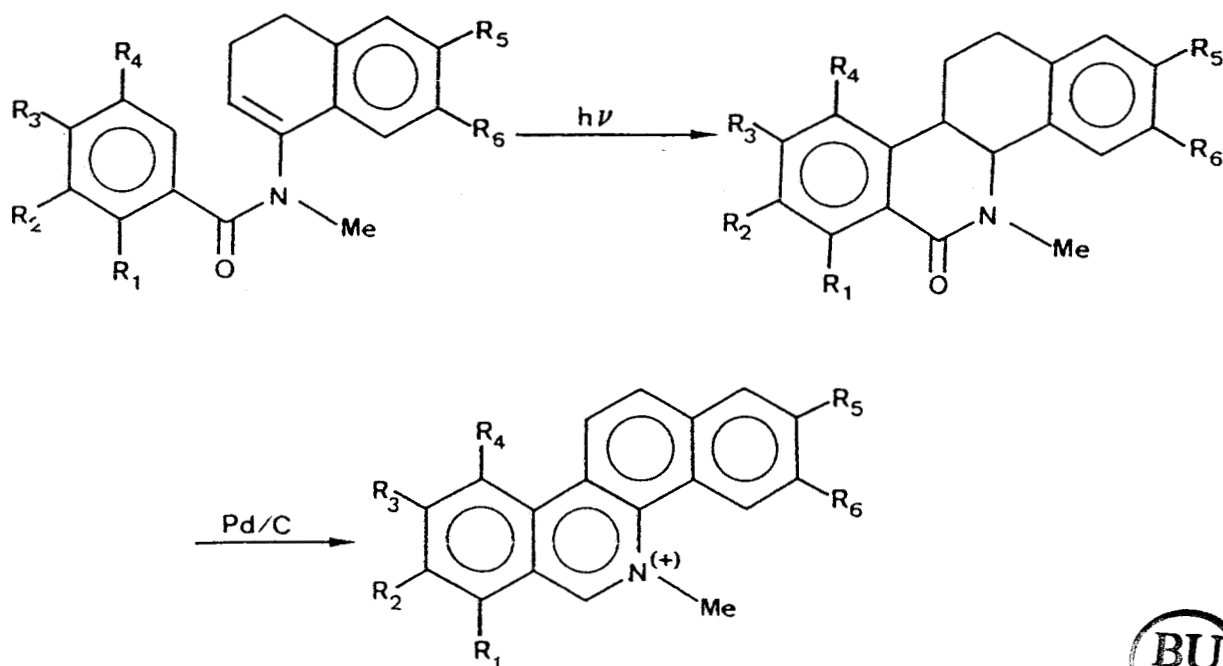
Nous pensons qu'un tel procédé devrait pouvoir permettre l'accès à toute une gamme de naphtyridines tricycliques relativement peu connues, par cyclisation des arylénamides appropriés :



Les divers arylénamides désirés pourront être obtenus par métallation directe de N-benzoyl aminopyridines et action du dianion formé sur la cyclohexanone.

Ce type de cyclodéshydratation peut également nous pousser à envisager la synthèse de toute une gamme d'isologues d'alcaloïdes dérivant de la benzo[c]phénanthridine comme la nitidine ou la fagaronine.

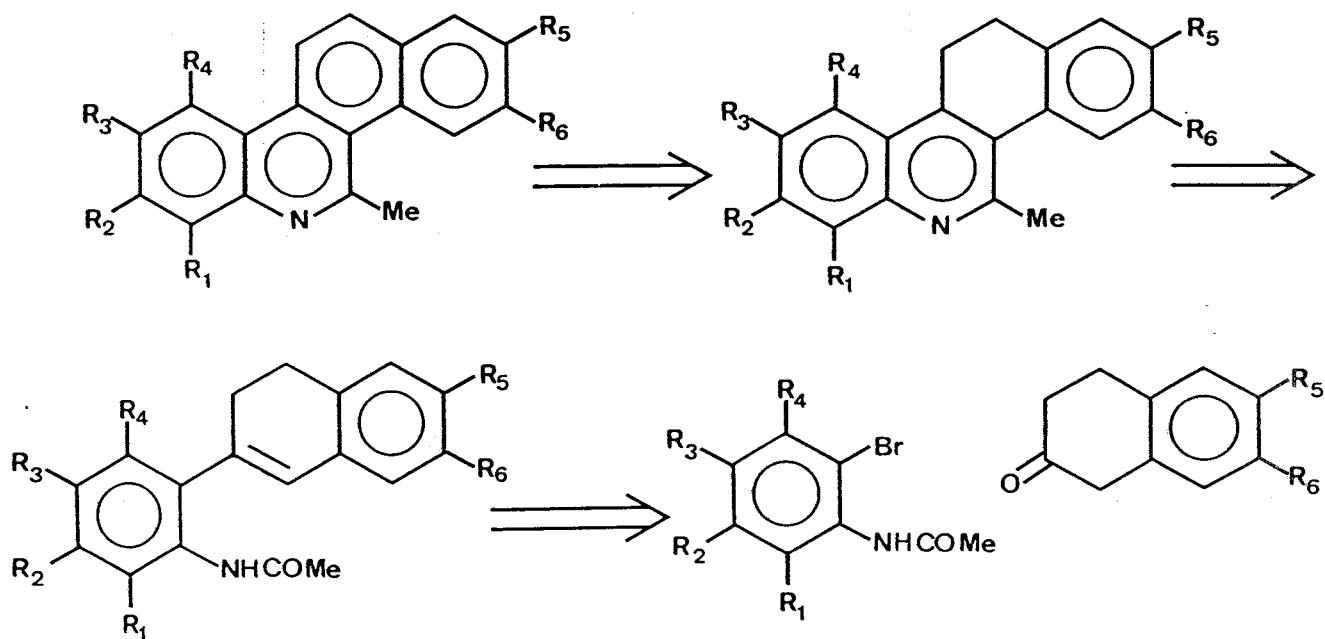
De nombreux groupes de recherche ont développé des méthodes diverses de synthèse permettant l'accès à ces composés d'activité anti-leucémique puissante [1]. On peut citer, par exemple, les synthèses décrites par NINOMIYA utilisant la photolyse d'énamides comme étape-clé pour la fermeture du noyau pyridinique central [2].



	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	
	-O-CH ₂ -O-	H	H	-O-CH ₂ -O-			Oxysanguinarine
	OMe	OMe	H	H	-O-CH ₂ -O-		Oxychelerythrine
	-O-CH ₂ -O-	H	OMe	-O-CH ₂ -O-			Chelirubine
	H	OMe	OMe	H	-O-CH ₂ -O-		Nitidine
	H	OMe	OMe	H	OH	OMe	Fagaronine



Nous envisageons, pour notre part, d'entreprendre la synthèse d'isologues de ces alcaloïdes (nitidine, fagaronine...) à la fois en série aromatique et dihydro et d'examiner les activités pharmacologiques potentielles des entités quaternisées.



Il est possible, en effet, d'envisager l'obtention des analogues dérivant de la benzo[i]phénanthridine par cyclodéshydratation des arylénamides obtenus par action de dianons de N-acyl anilines sur des dérivés de la β -tétralone.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

--0000000--

- [1] M. ISHII, I.-S. CHEN, T. ISHIKAWA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 671 (1987)
- [2] I. NINOMIYA, T. NAITO, M. ISHII, T. ISHIDA, M. UEDA et K. HARADA, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 762 (1975)

A N N E X E

--0000000--

**ETUDE R.M.N. DU CYCLOHEXANE SPIRO-2 OXA-3 PHENYL-4
AZA-5 BICYCLO [4.4.0] DECADIENE-1(6),4
ET DE SES HOMOLOGUES SOUFRE ET SELENIE**

--0000000--

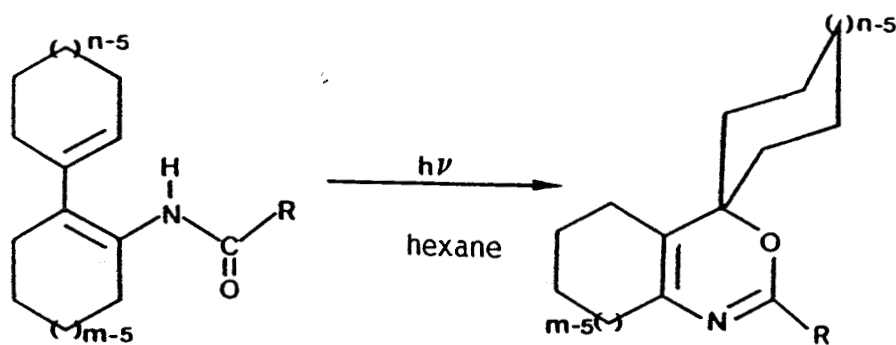
La caractérisation d'un produit par R.M.N. nécessite l'attribution complète des signaux observés.

En R.M.N. du proton, certains signaux sont d'une interprétation relativement aisée de par leurs déplacements chimiques et leurs constantes de couplage. Par contre, les protons des longues chaînes ou des cycles aliphatiques sont plus difficilement identifiables.

Il en est de même en R.M.N. du carbone 13 où les carbones aliphatiques non fonctionnels ou proches d'hétéroatomes se situent dans une zone étroite (20 à 35 ppm). Ce faible écart en glissement chimique rend délicate leur attribution.

La nécessité d'une connaissance complète des signaux des spectres ^1H et ^{13}C de notre produit nous a amenés à découvrir et utiliser des techniques récentes de la R.M.N. à haut champ (400 MHz) telle que la R.M.N. à deux dimensions [1].

Comme nous l'avons vu dans le second chapitre, la structure du photo-produit 11b a pu être déterminée, sans ambiguïté, par étude de la diffraction des rayons X. Les diénamides bicycliques (tels que 11a) conduisent, après irradiation, aux oxazines-1,3 à charpente spirannique.



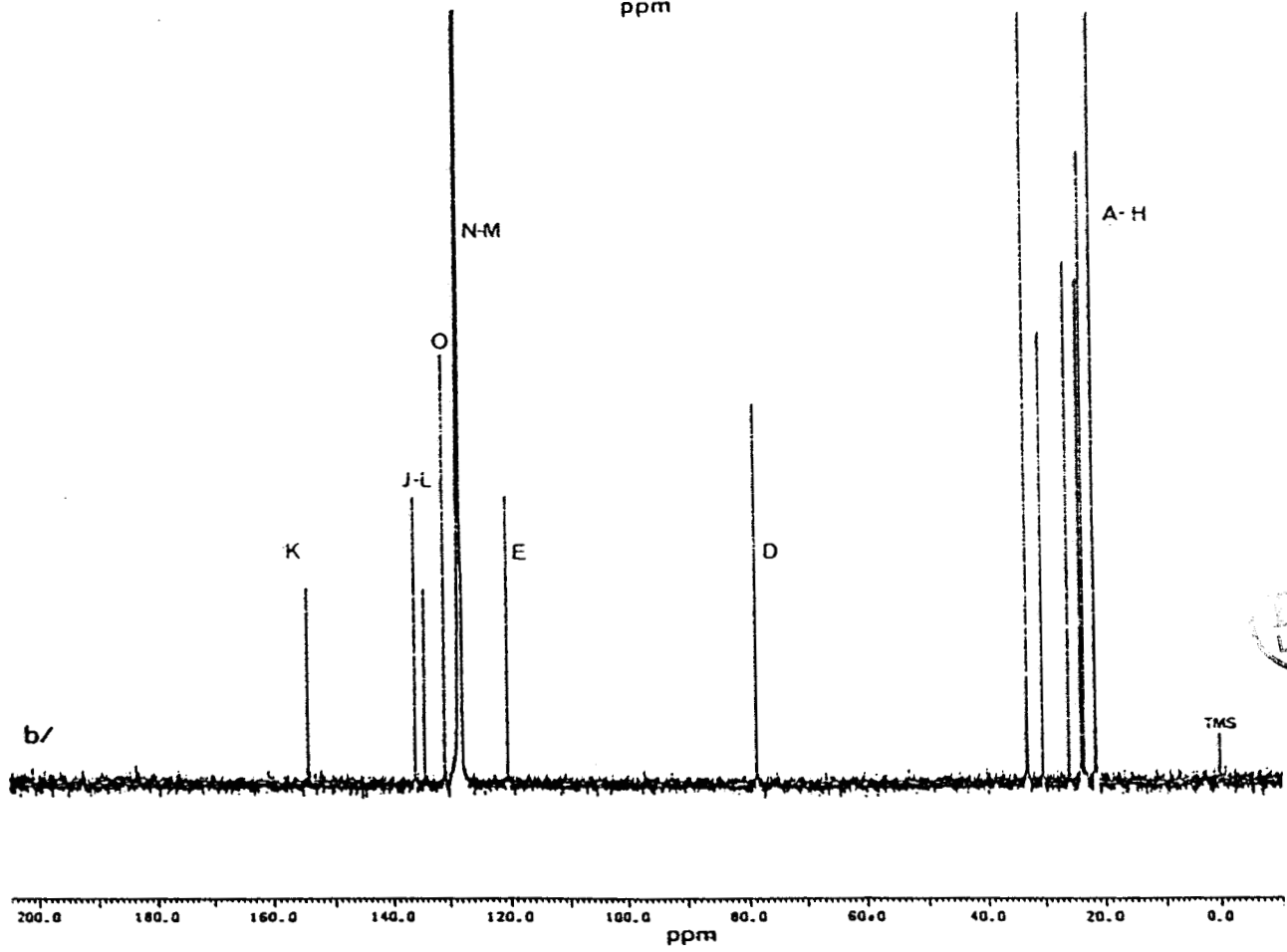
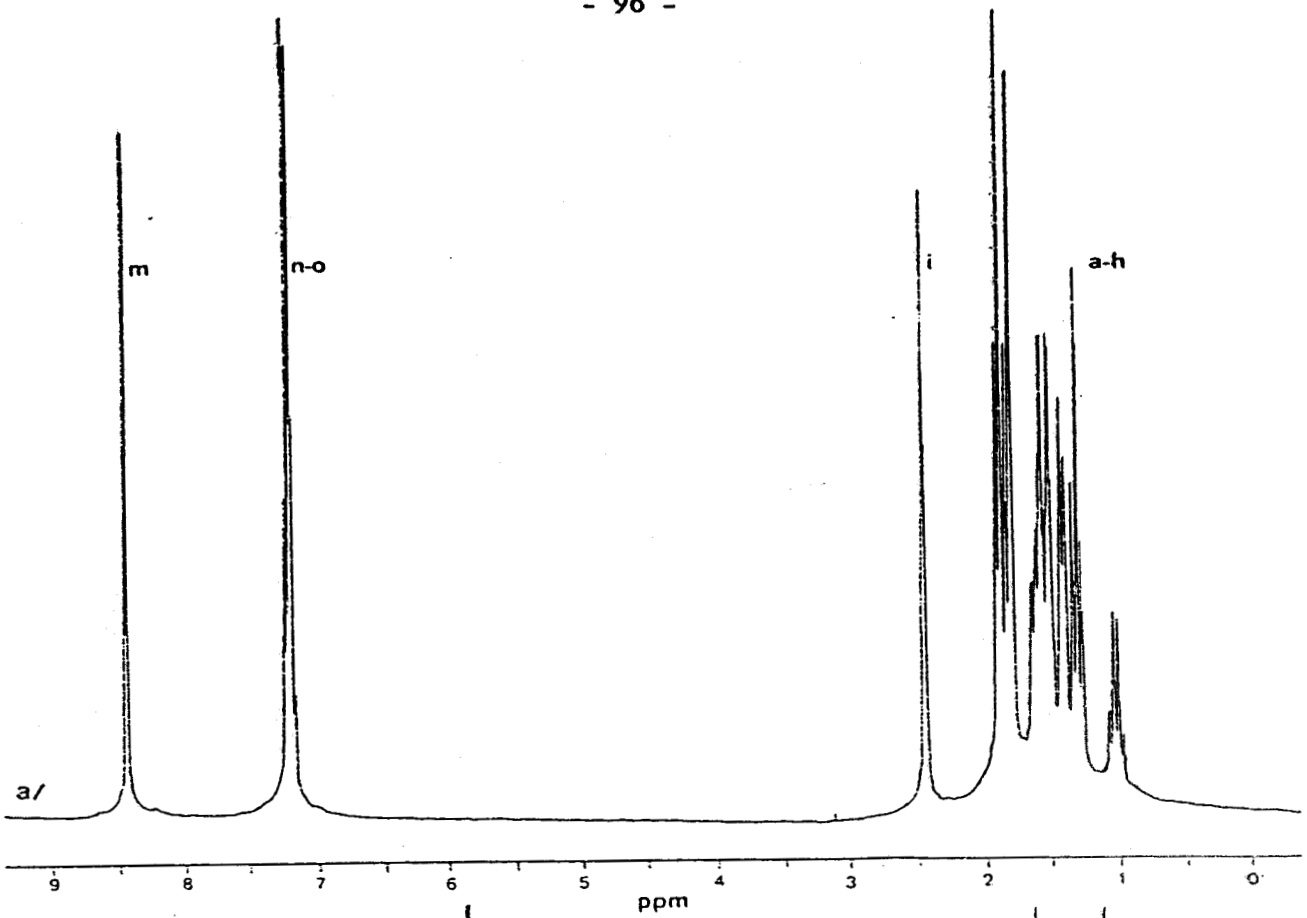


Figure 1 : a) Spectre proton.
b) Spectre carbone 13.

Notre étude a été menée sur le cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4 **11b** (R=Ph).

Dans un but de simplification, nous avons affecté aux carbones des lettres majuscules et à leurs hydrogènes des minuscules (dans le cas des protons de la partie cyclohexanique, les hydrogènes axiaux a, b et c ont été différenciés des hydrogènes équatoriaux a', b' et c'). Cette notation symbolique figure sur un encart à la fin de ce chapitre.

A/ R.M.N. ¹H:

Le spectre de R.M.N. proton de notre produit (fig. 1a) peut s'interpréter de la manière suivante :

- entre 7.80 et 7.85 ppm : protons ortho du phényle (m).
- entre 6.55 et 6.70 ppm : protons méta et para du phényle (n et o).
- entre 2.40 et 2.45 ppm : protons allyliques en α de l'azote (i).
- entre 0.90 et 1.90 ppm : massif complexe des protons méthyléniques des chaînes cycliques (a-h).

B/ R.M.N. ¹³C:

a/ spectre large bande.

Le spectre de R.M.N. ¹³C (fig. 1b) peut se diviser en trois parties :

- la zone comprise entre 20 et 35 ppm comprenant 6 pics : elle correspond à la partie aliphatique de la molécule.
- le pic à 78.61 ppm : il peut être attribué à un carbone sp³ en d'un hétéroatome, soit le carbone D.
- la région du spectre entre 100 et 160 ppm, composée de 7 pics : ils sont attribués à la résonance des carbones hybridés sp² et leur attribution est détaillée dans le tableau suivant :

δ (ppm)	154.30	:	135.98	:	134.25	:	130.71	:	128.29	:	127.95	:	120.96
attribution	K	:	J (ou L)	:	L (ou J)	:	O	:	N	:	M	:	E

TABLEAU I

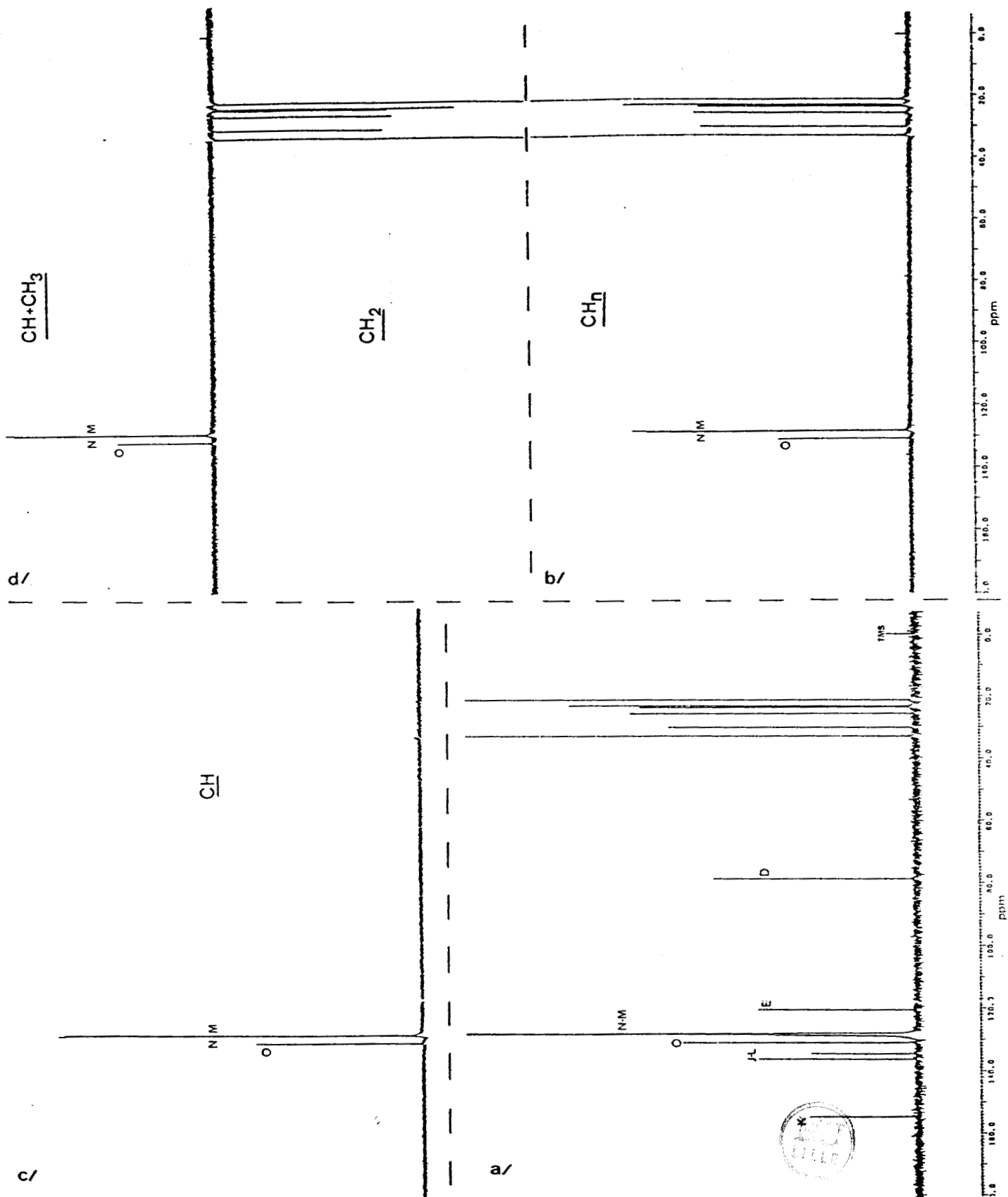


Figure 3 : a) Spectre carbone 13.
b) Spectre DEPT, $\theta^{\circ}y = 45^{\circ}$.
c) Spectre DEPT, $\theta^{\circ}y = 90^{\circ}$.
d) Spectre DEPT, $\theta^{\circ}y = 135^{\circ}$.

b/ spectres D.E.P.T.

La technique D.E.P.T. (Distortionless Enhancement by Polarisation Transfert) est une séquence d'impulsions qui permet, par variation de l'angle de l'une d'entre elles, de connaître la multiplicité des atomes du squelette carboné.

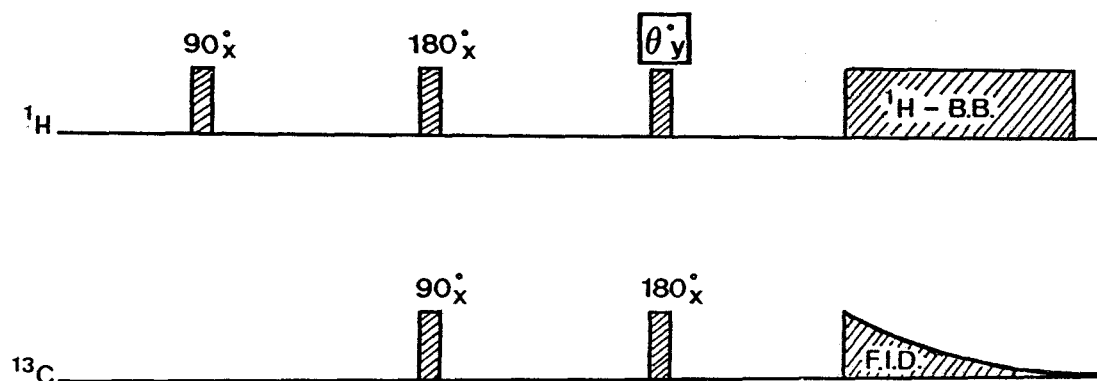


Figure 2: séquence impulsionnelle.

Cette technique a été mise au point par DODDRELL [2].

Les figures 3 montrent les spectres D.E.P.T. obtenus pour notre composé à divers angles d'impulsion θ°_y .

Pour un angle de 45° (fig. 3b), les signaux observables sont dus uniquement aux carbones protonés et apparaissent sous forme de pics positifs. Il résulte de ce spectre que le signal positionné à 78.61 ppm est effectivement un carbone quaternaire. Il peut donc être attribué, sans ambiguïté, au carbone spirannique D.

Dans le spectre obtenu avec une impulsion de 90° (fig. 3c) n'apparaissent que les carbones des méthynes. Dans le cas de notre molécule, le spectre montre uniquement les pics des carbones benzéniques M, N et O.

Dans le cas d'une impulsion de 135° (fig. 3d), les carbones des motifs méthynes et méthyls apparaissent sous forme de pics positifs alors que ceux des méthylènes donnent des pics négatifs.

Par comparaison de ces divers spectres, il résulte que notre produit comprend 9 méthylènes, 5 méthynes uniquement aromatiques et 5 carbones quaternaires.



Massif	Intégration
1	2
2	4
3	3
4	1
5	2
6	2
7	2
8	2
9	1

TABLEAU II

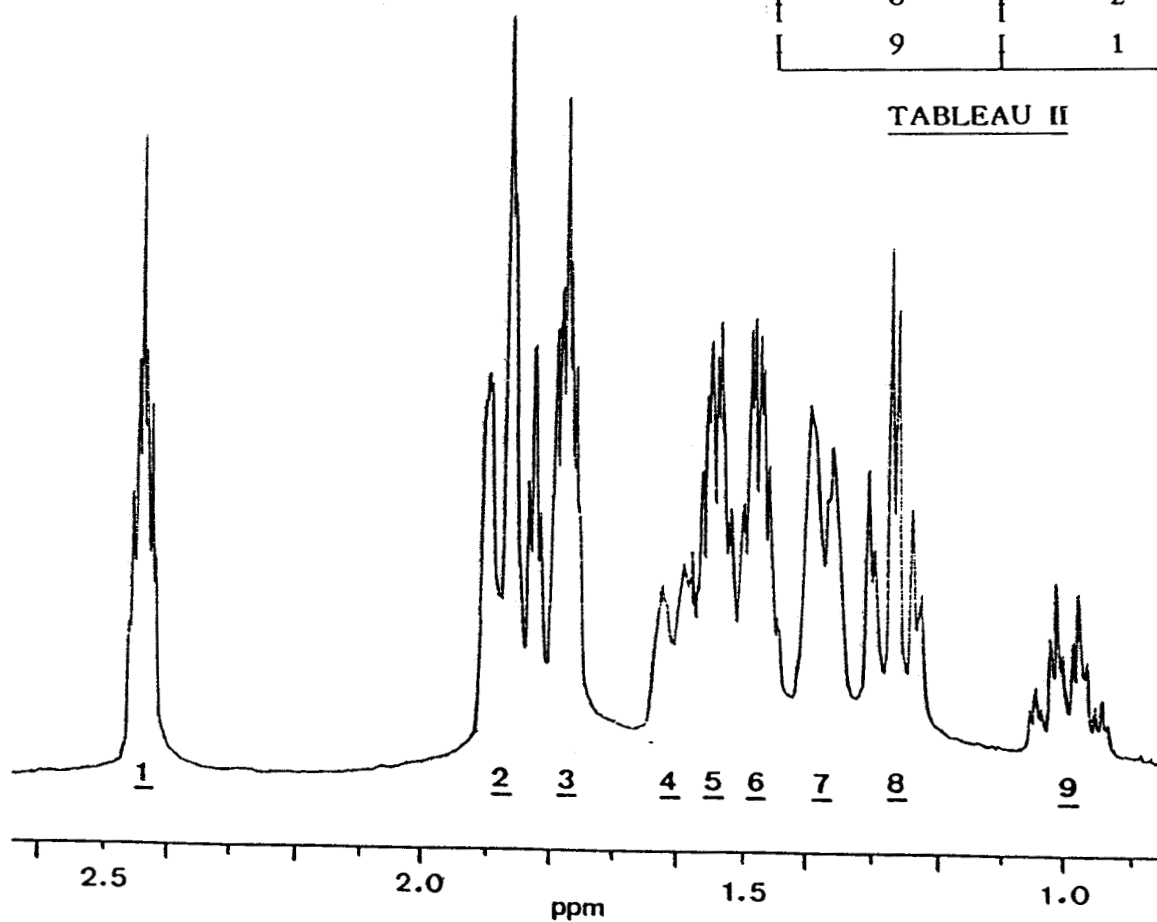


Figure 4 : Partie aliphatique du spectre ^1H

Le caractère quaternaire du carbone D en α de l'atome d'oxygène confirme la structure spirannique de notre oxazine.

C/ R.M.N. $^1\text{H} - ^1\text{H}$: COSY (COrelated SpectroscopY)

La complexité de la partie du spectre ^1H correspondant aux protons aliphatiques (fig. 4) a rendu difficile la caractérisation des différents multiplets et nous a conduits à utiliser la R.M.N. 2D homonucléaire ($^1\text{H} - ^1\text{H}$).

a/ principe

L'expérience de résonance magnétique nucléaire impulsionnelle à transformée de Fourier peut se diviser en trois parties : la préparation, l'évolution et la détection (fig. 5). En R.M.N. classique, à une dimension, le signal reçu $S(t_2)$ est uniquement fonction du temps de détection t_2 . En R.M.N. à deux dimensions, le temps d'évolution t_1 dans une séquence de cycles d'impulsions est maintenant variable.

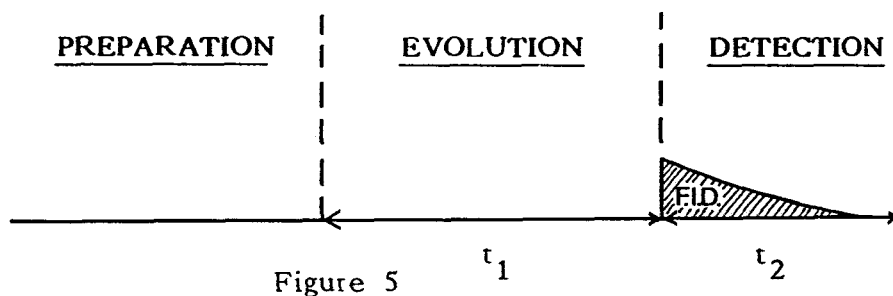


Figure 5

Si sur n expériences, chaque temps d'évolution t_1 est augmenté d'un incrément Δt_1 , le signal S reçu devient également dépendant de t_1 . S est alors une fonction de t_1 et de t_2 : $S(t_1, t_2)$. Deux variables temps impliquent donc la possibilité d'effectuer deux fois une transformée de Fourier et donc d'obtenir deux variables en fréquence F_1 et F_2 .

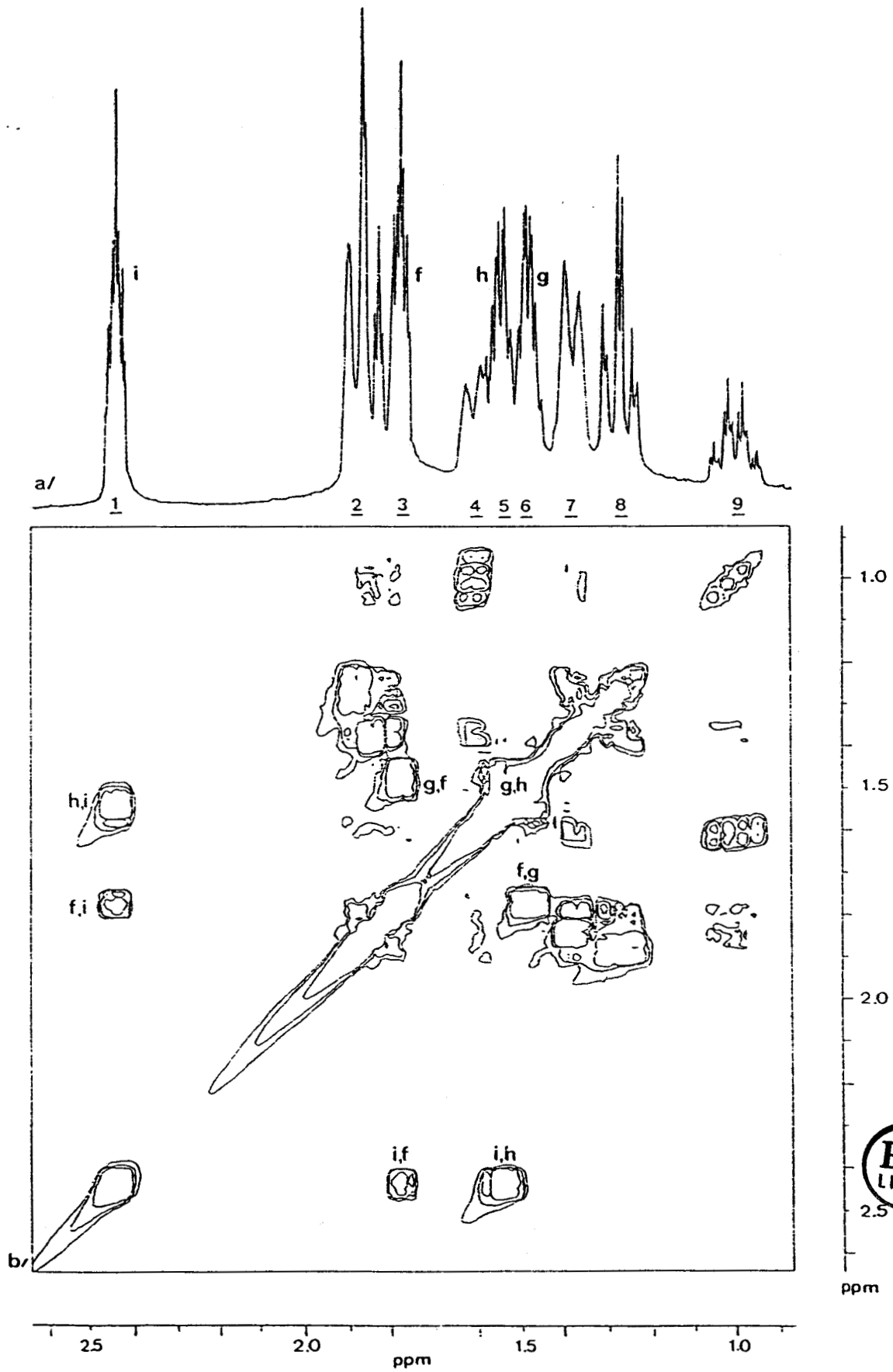
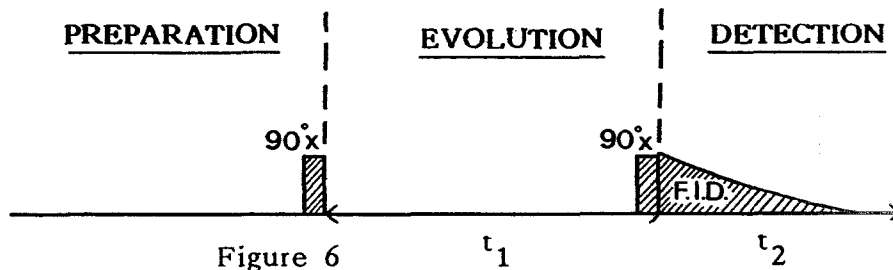


Figure 7 : a) Spectre proton (partie aliphatique).
b) Spectre COSY.

b/ séquence impulsionnelle

La séquence impulsionnelle du COSY est celle proposée par JEENER [3] et exploitée par ERNST [4-5] :



c/ résultats

Il est possible de remarquer dans le spectre ^1H (fig. 4 et 7a) l'aspect symétrique des massifs 1 et 3, et des massifs 5 et 6.

Le spectre COSY (fig. 7b) présente des taches de corrélation entre ces divers massifs. Il nous permet sans difficulté d'attribuer les déplacements chimiques des protons de la partie cyclohexénique (f-i) (voir tableau III).

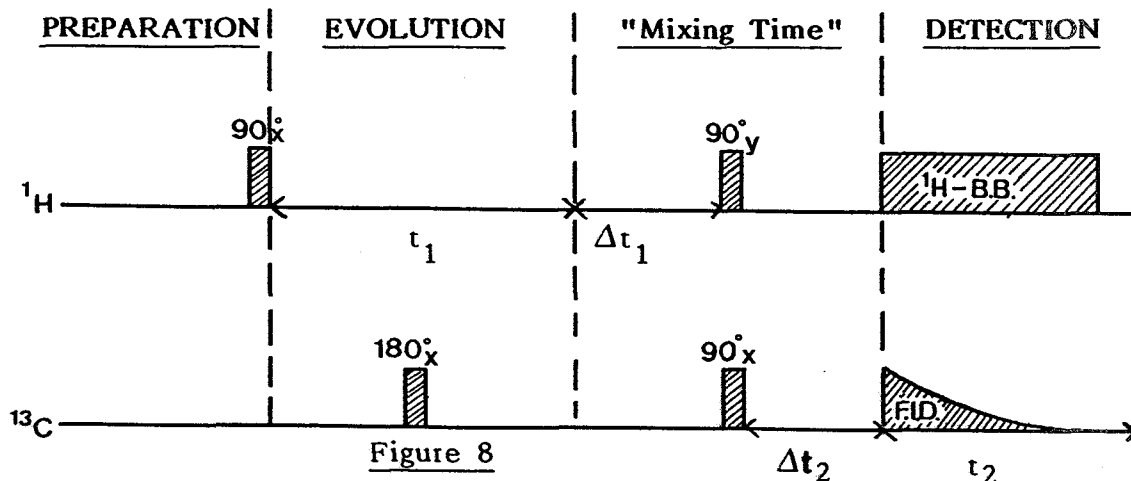
La tache de corrélation entre les protons allyliques (f et i) indique un couplage en ^5J au travers de la liaison éthylénique [6].

D/ R.M.N. 2D $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$

a/ principe

Le principe de l'expérience est identique à celui décrit précédemment pour la R.M.N. 2D homonucléaire.

b/ séquence impulsionnelle



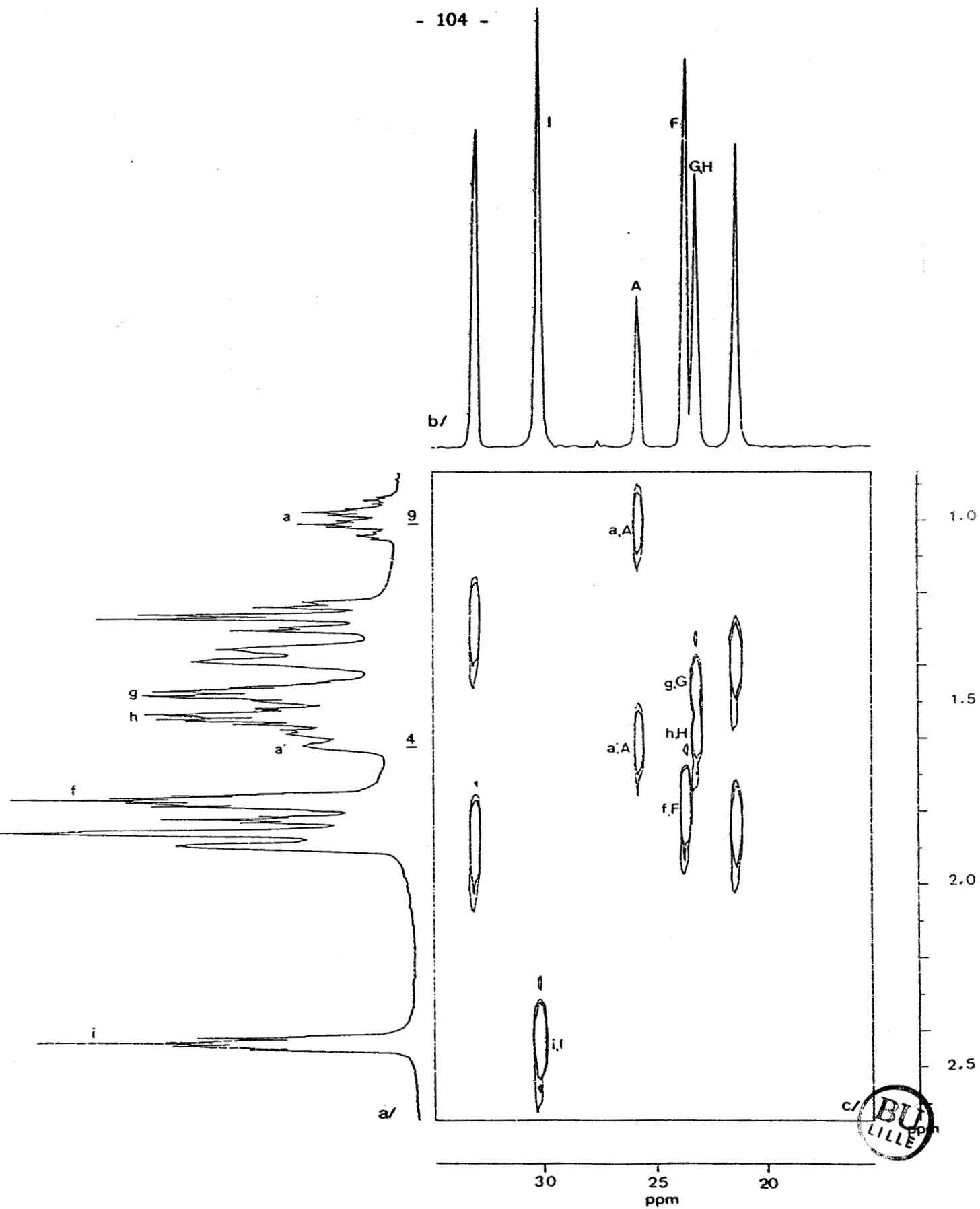


Figure 9 : a) Spectre proton (partie aliphatique).
b) Spectre carbone 13 (partie aliphatique).
c) Spectre de corrélation $^1\text{H}-^{13}\text{C}$.

La séquence d'impulsions utilisée a été décrite plus précisément par BAX [7].

c/ résultats

Le spectre de corrélation $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ obtenu (fig. 9) permet d'attribuer les signaux des carbones du cyclohexène (tableau III).

Carbones δ (ppm)	Protons δ (ppm)
E : 120.96	- : -
F : 23.59	1.77 : f
G : 23.10*	1.44 : g
H : 23.10*	1.54 : h
I : 30.10	2.44 : i
J : 135.98	- : -
:	:

*Les signaux des carbones G et H sont confondus.

TABLEAU III

E/ INTERPRETATION DU SPECTRE "CYCLOHEXANE SPIRO"

Nous pouvons remarquer que, d'une part, le spectre proton (fig. 9a) montre la présence de deux massifs d'intégration 1 (les massifs 4 et 9) et que, d'autre part, les trois pics non interprétés du spectre carbone 13 (fig. 9b) présentent chacun deux taches de corrélation (fig. 9c). Nous pensons que ces données indiquent une structure figée du cyclohexane (pas d'équilibre d'inversion de la chaise).

Du fait que les trois pics non interprétés du spectre ^{13}C sont d'intensités relatives 2-1-2, il semble logique d'attribuer le pic de plus faible intensité au carbone A. Le spectre de corrélation $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ nous permet d'affecter les massifs 4 et 9 aux protons a et a' de ce carbone.

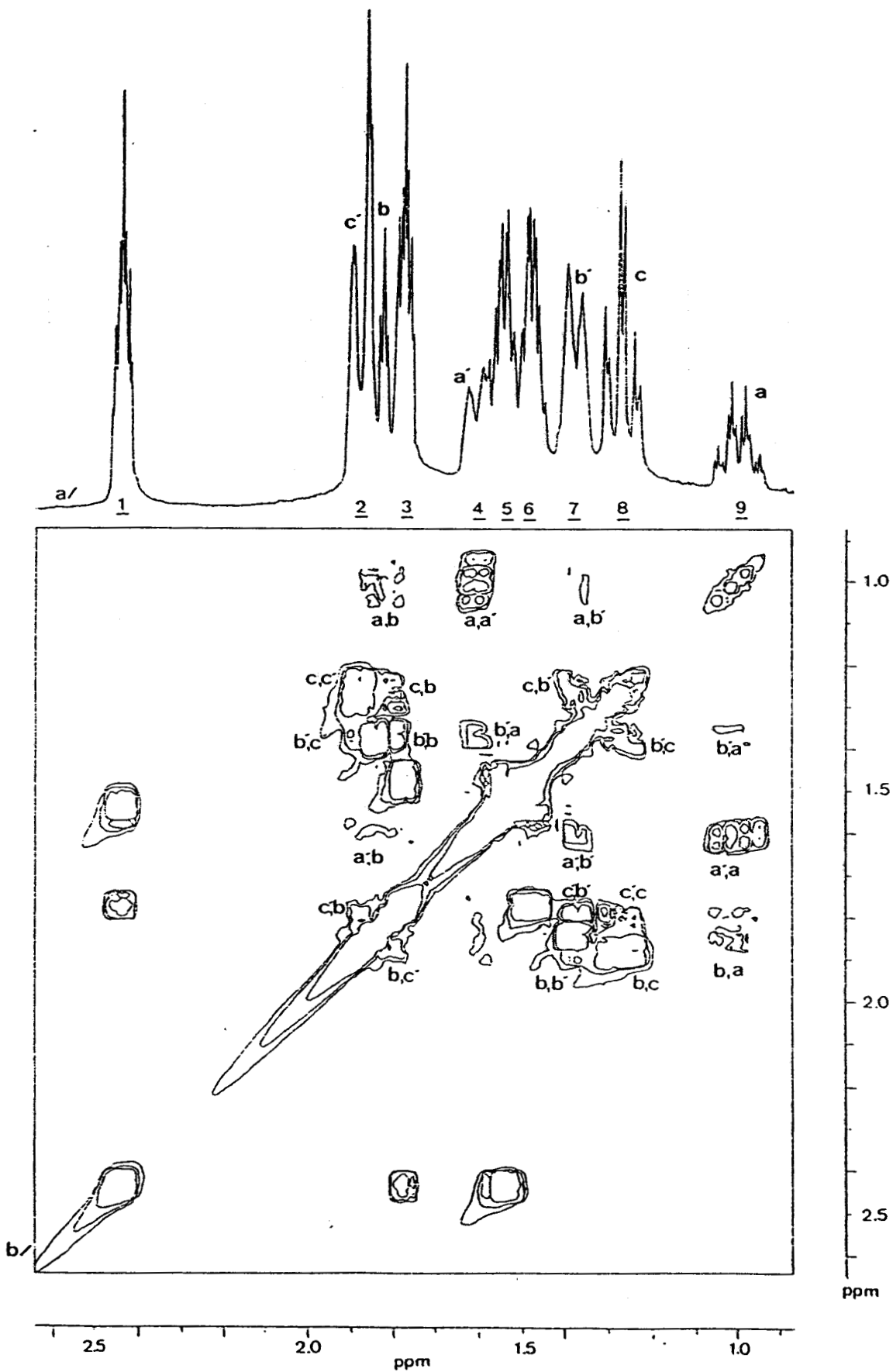


Figure 10 : a) Spectre proton (partie aliphatique).
b) Spectre COSY.

Le spectre COSY (fig. 10) montre, outre le couplage géminé, que ces protons sont couplés aux hydrogènes **b** et **b'** (massifs 2 et 7). Ceux-ci présentent, pour leur part, des taches de corrélation avec les protons du massif 8 (hydrogènes des carbones C). Le massif 2, d'intégration 4, représente le chevauchement de deux types de protons, deux fixés aux carbones C et deux reliés aux carbones B.

Il est admis généralement que les hydrogènes axiaux résonnent à champ plus fort que les protons équatoriaux [8]. L'attribution du massif 9 au proton **a** peut être acceptable en tenant compte de l'éloignement de cet hydrogène du reste de la molécule.

Néanmoins, la simple affectation des massifs à champ fort (7 et 8) aux protons axiaux **b** et **c** se trouve infirmée par des expériences de double irradiation (fig. 11, page suivante).

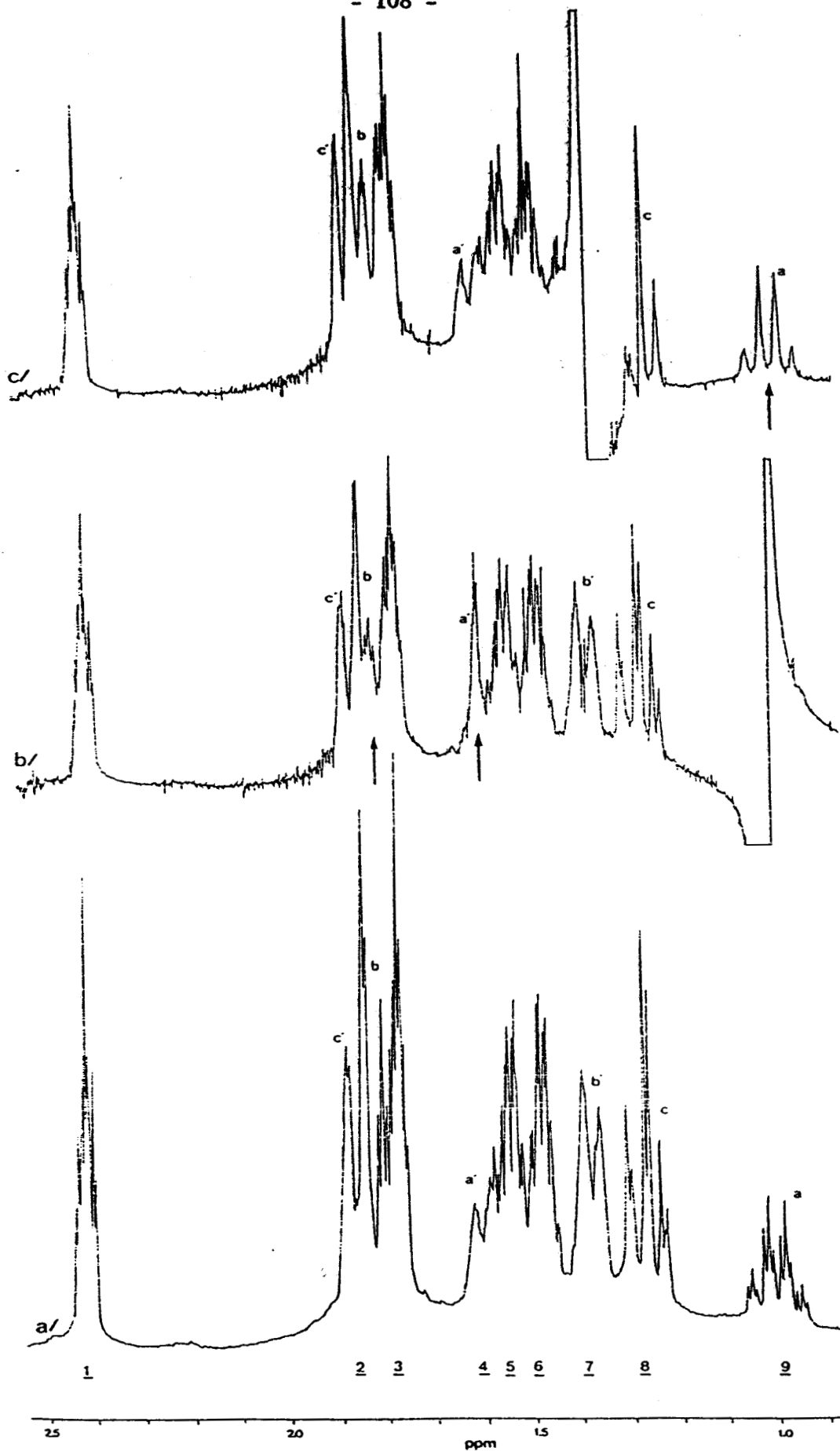


Figure 11: a) Spectre proton (partie aliphatique).

b) Irradiation du proton a.

c) Irradiation du proton b'.

En effet, l'irradiation du proton a (massif 9) devrait avoir un effet important sur le massif 4 (proton a', couplage géminé : de 12 à 13 Hz [9]) et sur le massif 7 (proton b ?, couplage axial-axial : de 8 à 13 Hz [10]). Par contre, l'effet sur le massif 2 devrait être moindre, en raison de la faible valeur du couplage axial-équatorial (de l'ordre de 2 à 6 Hz [10]).

L'expérience (fig. 11b) montre, en fait, que l'irradiation du massif 9 (proton a) n'a que peu d'effet sur le massif 7 (donc : proton b') et un effet important sur le massif 4 (proton a') et une partie du massif 2 (donc : proton b).

L'irradiation sélective du massif 7 indique, quant à elle (fig. 11c), la disparition du plus faible couplage dans le multiplet du proton a (massif 9, $J_{ax-eq} = 3.7$ Hz).

Ces données expérimentales semblent impliquer une inversion des déplacements chimiques au niveau des hydrogènes axiaux et équatoriaux des carbones B.

Les données des rayons X montrent que le cyclohexane spiro est effectivement figé dans une conformation amenant le proton axial b à proximité de l'oxygène du cycle oxazine (distance = 2.54 Å), proximité pouvant induire un déblindage au niveau de ce proton.

Les attributions des divers pics aux atomes de la molécule sont résumées dans le tableau IV.

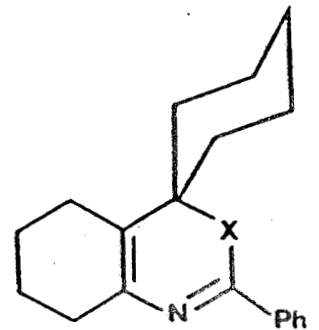
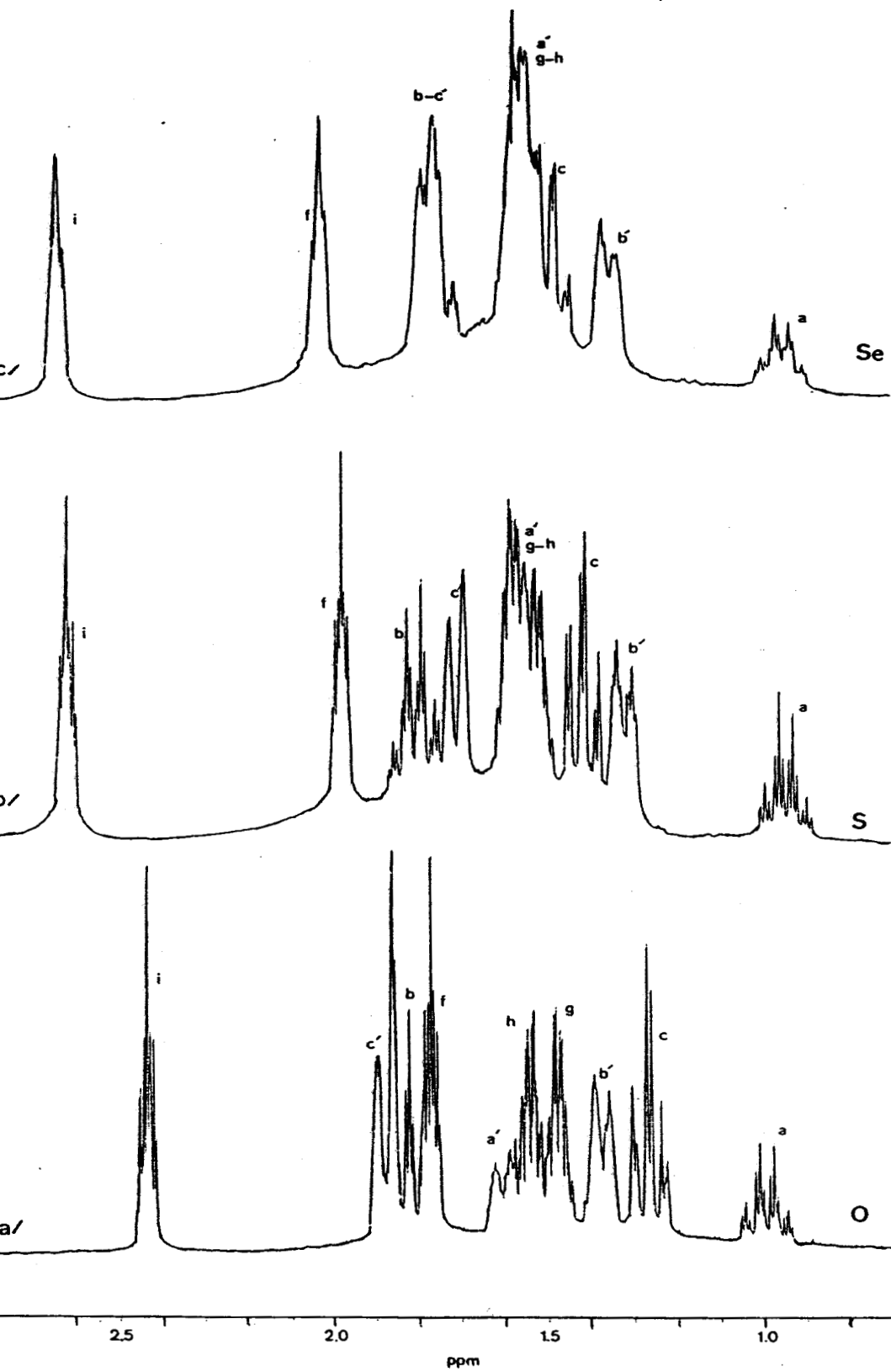


Figure 12 : Spectres protons (partie aliphatique).

- a) X = O.
- b) X = S.
- c) X = Se.

CARBONES δ (ppm)		δ (ppm) PROTONS		
A	25.63	0.99 1.60	a a'	Cyclohexane
B	21.25	1.85 1.37	b b'	
C	32.88	1.27 1.87	c c'	
D	78.61	-	-	Carbone spiro
E	120.96	-	-	Cyclohexène
F	23.59	1.77	f	
G	} 23.10 {	1.44	g	
H		1.54	h	
I	30.10	2.44	i	
J	135.98	-	-	
K	154.30	-	-	N-C=O
L	134.25	-	-	Phényle
M	127.95	7.82	m	
N	128.29	} 6.62 {	n	
O	130.71		o	

TABLEAU IV



F/ COMPARAISON DES DERIVES OXO, THIO ET SELENO

Conjointement à ce travail concernant le cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4, la même étude structurale a été menée sur les dérivés soufré et sélénié.

Les figures 12 montrent que les spectres de R.M.N. ^1H de ces divers composés sont tout à fait comparables. On peut y remarquer des différences de déplacements chimiques, ces écarts étant probablement dus aux différences d'électronégativité des hétéroatomes portés par le carbone spirannique.

Les déplacements chimiques des divers atomes sont détaillés dans les tableaux suivants.

PROTONS	X = O	X = S	X = Se
a	0.99	0.94	0.94
a'	1.60	de 1.48 à 1.61	de 1.50 à 1.60
b	1.85	1.80	de 1.70 à 1.79
b'	1.37	1.32	1.34
c	1.27	1.41	1.47
c'	1.87	1.70	de 1.70 à 1.79
f	1.77	1.98	2.03
g	1.44	de 1.48 à 1.61	de 1.50 à 1.60
h	1.54	de 1.48 à 1.61	de 1.50 à 1.60
i	2.44	2.62	2.64
n-o	6.62	7.10	7.15
m	7.82	8.25	8.25

TABLEAU V : déplacements chimiques des protons
(C_6D_6 , δ ppm).



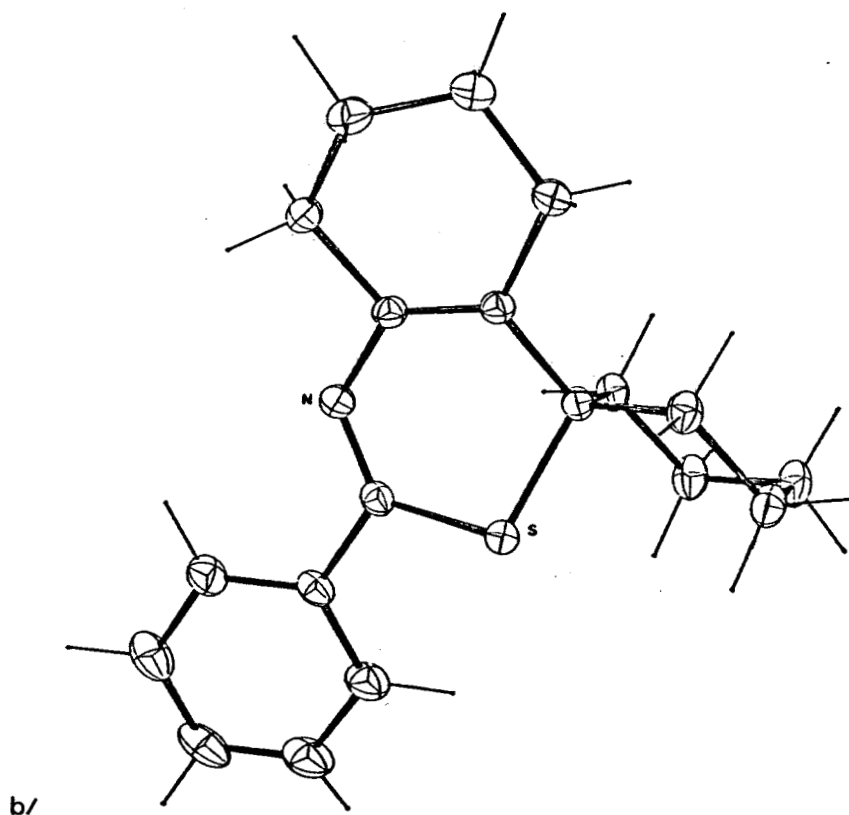
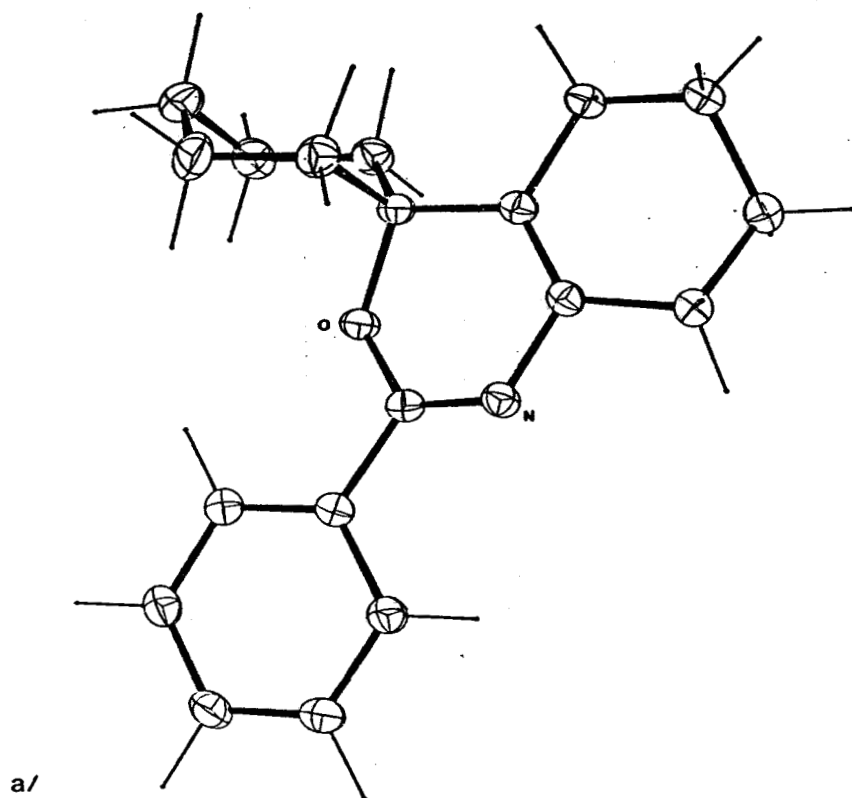


Figure 13 : Représentation en perspectives (ORTEP).

a) X = O

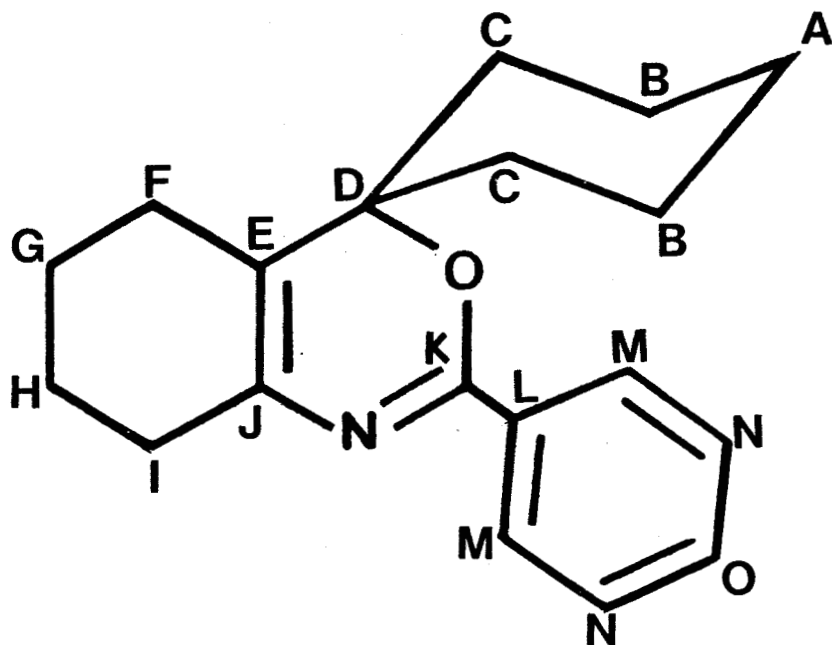
b) X = S.

CARBONES	X = O	X = S	X = Se
A	25.63	26.20	28.35
B	21.25	21.91	23.20
C	32.88	33.68	34.58
D	78.61	48.79	50.76
E	120.26	121.19	121.88
F	23.59	24.56	24.87
G - H	23.10	{ 23.05 23.60	{ 23.03 23.70
I	30.10	31.94	32.34
J	135.98	141.78	143.88
K	154.30	155.30	158.15
L	134.25	139.38	140.74
M	127.95	128.00	130.78
N	128.29	128.39	128.41
O	130.71	130.77	131.02

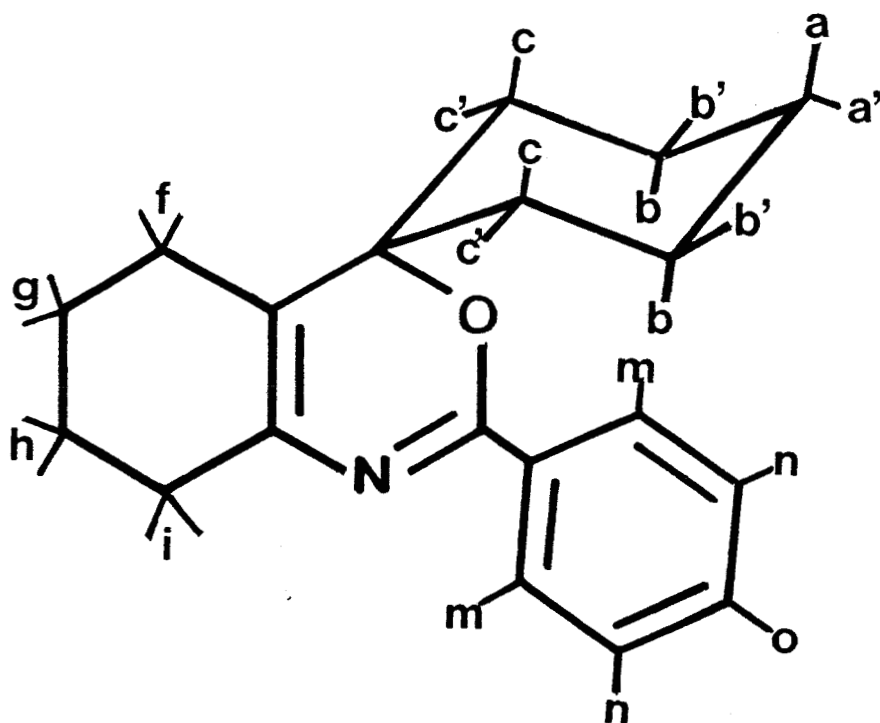


TABLEAU VI : déplacements chimiques
des carbones. (δ ppm)

La similitude structurale de ces composés, révélée par les divers spectres R.M.N. ^1H et ^{13}C , est, par ailleurs, confirmée par l'étude de la diffraction des rayons X. Les figures 13 montrent une vue en perspective des composés oxazine-1,3 et thiazine-1,3 spiro.



Notation symbolique des carbones.



Notation symbolique des protons.

CYCLOHEXANE SPIRO-2 OXA-3 PHENYL-4 AZA-5
BICYCLO [4.4.0] DECADIENE-1(6),4

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

--0000000--

- [1] R. FREEMAN, N.M.R. Spectroscopy in two frequency dimensions, Proc. R. Soc. Lond., 149 (1980)
R. BEEN et H.GUNTHER, Modern pulse methods in high resolution N.M.R. spectroscopy, Angew. Chem. Int. Ed., 350 (1983)
- [2] D.M. DODDRELL, D.T. PEGG et M.R. BENDALL, J. Magn. Reson., 48, 323 (1982)
D.T. PEGG, D.M. DODDRELL et M.R. BENDALL, J. Chem. Phys., 77, 2745 (1982)
- [3] J. JEENER, Lecture, Ampere Inst. Summer School, Basko Polje, Yugoslavia (1971)
- [4] R.R. ERNST, *Chimia*, 29,179 (1975)
- [5] W.P. AUE, E. BARTHOLDI et R.R. ERNST, J. Chem. Phys., 64, 2229 (1976)
- [6] J. JACKMAN, J. Chem. Soc., 2881 (1960)
- [7] A. BAX, J. Magn. Reson., 53, 517 (1983)
- [8] N.C. FRANKLIN et H.FELTKAMP, Angew. Chem. Int. Ed., 4, 774 (1965)
- [9] N. MULLER et P.J. SCHULTZ, J. Phys. Chem., 68, 2028 (1964)
- [10] A.C. HUITRIC, J.B. CARR, W.F. TRAGER et B.J. NIST, Tetrahedron, 19, 2145 (1963)

--0000000--

PARTIE EXPERIMENTALE

--0000000--

I/ GENERALITES

Les spectres R.M.N. proton ont été réalisés dans CDCl_3 avec le tétraméthylsilane comme référence interne, sur un appareil BRUKER WP60.

Les études de R.M.N. à haut champ ont été effectuées sur un appareil BRUKER AM 400 WB (^1H : 400 MHz; ^{13}C : 100 MHz). Les spectres de corrélation COSY et ^1H - ^{13}C ont été enregistrés sur BRUKER AM 400 WB à l'aide des microprogrammes COSY et XHCORR. Nous avons utilisé le tétraméthylsilane comme référence interne et le benzène deutérié comme lock interne. Tous les spectres ont été effectués à 25°C.

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre RIBER 10-10.

Les spectres I.R. des composés étudiés ont été réalisés sur un appareil PERKIN 157G.

Les spectres U.V. des composés à irradier ont été enregistrés sur un appareil JOBIN YVON JY 201.

La silice (MERCK, Kieselgel 60, 70-230 mesh) a été utilisée pour la chromatographie sur colonne.

Les séparations sur couches minces ont été effectuées sur silice (-MERCK, Kieselgel G₂₅₄ Typ. 60)

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un microscope REICHERT THERMOPAN.

Le Centre de Microanalyse du C.N.R.S. a réalisé les analyses élémentaires des composés nouveaux.

Les abréviations suivantes ont été employées : (s) singulet, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet et (mr) massif non résolu.

II/ PHOTOLYSES

Les photolyses ont été effectuées dans des réacteurs en quartz munis d'un réfrigérant.

Les solutions des composés à irradier ont été préalablement dégazées par passage d'un courant d'azote afin d'éviter les réactions de photooxydation. Le courant d'azote est maintenu durant l'irradiation.

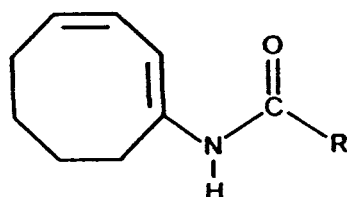
Les photolyses ont lieu dans un réacteur RAYONET RPR 208 munis de 8 lampes (2537 et/ou 3000 Å).

Après irradiation, les solvants sont évaporés et les bruts de photolyse traités par chromatographie.

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE
AUX DIENAMIDES MONOCYCLIQUES

(chapitre I)

III/ SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES DIENAMIDES MONOCYCLIQUES
ET DE LEURS PRODUITS DE PHOTOLYSE



1 : R = Ph

2 : R = Me

A/ SYNTHÈSE DE LA CYCLOOCTÈNE-3 ONE

a/ bromo-3 cyclooctène [1]

Une solution de 51g de cyclooctène, 75g de N-Bromosuccinimide (recristallisé dans l'eau) et 300mg de peroxyde de benzoyle dans 300ml de CCl_4 est mise à reflux sous atmosphère d'azote pendant 45 minutes. Le succinimide est éliminé par filtration et la solution est lavée par 200ml d'une solution aqueuse à 5% de bicarbonate de sodium, puis 2 fois par 100ml d'eau. Après extraction et séchage sur MgSO_4 , le produit est distillé sous vide ($t_{\text{eb}}=77-80^\circ\text{C}$, 5mm Hg) et fournit 45g de bromo-3 cyclooctène (rdt=52%).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.25-1.75 (8H, mr, CH_2); 1.75-2.20 (2H, m, allyliques); 3.75-4.35 (1H, m, CH-Br); 5.50-6.00 (2H, m, éthyléniques).

b/ cyclooctadiène-1,3 [1]

45g de bromo-3 cyclooctène sont additionnés à froid (0°C) à 61.5g de quinoléine, puis chauffés à 210°C . Le produit est distillé au fur et à mesure à 145°C . Le distillat (23g, rdt=89%) est dissous dans 25ml d'éther, lavé 2 fois par 10ml d'acide chlorhydrique (5%), séché sur sulfate de magnésium, puis redistillé ($t_{\text{eb}}=55^\circ\text{C}$, 34mm Hg).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.35-1.50 (4H, mr, CH_2); 2.10-2.15 (4H, mr, allyliques); 5.50-5.90 (4H, m, éthyléniques).

c/ époxy-3,4 cyclooctène [2]

Une solution de 30g d'acide m-chloroperbenzoïque dans 200ml de CH_2Cl_2 est additionnée pendant 1 heure, sous agitation, à 15g de cyclooctadiène-1,3 dans 120ml de CH_2Cl_2 . La solution est maintenue à 25°C pendant 1 heure, puis 100ml d'une solution de soude à 40% sont additionnés à froid (0°C). Après extraction à l'éther, séchage (MgSO_4), le produit est distillé (10.35g, rdt=60%, $t_{\text{eb}}=81-87^\circ\text{C}$, 22mm Hg).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.30-1.80 (6H, mr, CH_2); 1.80-2.05 (2H, m, allyliques); 3.00-3.20 (1H, m, CH-O); 3.35-3.40 (1H, m, CH-O allylique); 5.60-5.90 (2H, m, éthyléniques).

d/ hydroxy-3 cyclooctène [2]

10g d'époxy-3,4 cyclooctène dans l'éther anhydre sont ajoutés doucement à 3.5g de AlLiH_4 en suspension dans 500ml d'éther sec. Le mélange est chauffé à reflux pendant 4 heures, puis l'excès d'hydrure est hydrolysé par addition lente de 100ml d'acide chlorhydrique 6N et 150ml d'eau. Après extraction, lavage avec une solution à 5% de bicarbonate de sodium et séchage, le produit est distillé à 74-76°C sous 3mm de Hg (8.3g, rdt=82%).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.30-1.75 (6H, mr, CH_2); 1.90-2.50 (4H, mr, allyliques); 2.95 (1H, s, alcool); 3.60-3.90 (1H, m, CH en α de l'alcool); 5.60-5.80 (2H, m, éthyléniques).

e/ cyclooctène-3 one [3]

A 2.67g d'hydroxy-3 cyclooctène dans 30ml d'acétone sont ajoutés à froid (0°C) 10.9ml d'acide chromique 6N, préparés en diluant à 50ml un mélange de 10g de CrO_3 et 8.4ml d' H_2SO_4 dans l'eau glacée [4]. Après une agitation de 2 minutes, on ajoute de l'eau et le produit est extrait à l'éther. Une distillation sous vide ($t_{\text{eb}}=80^\circ\text{C}$, 12mm Hg) fournit 1.7g de cyclooctène-3 one (rdt=64%).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.10-2.50 (10H, mr, CH_2); 3.05 (2H, d, $J=4.2$ Hz, allyliques en du CO); 5.30-5.75 (2H, m, éthyléniques).

spectre de masse ($\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}$) m/e : 124 (M^+ , 100%).

B/ SYNTHESE DES N-(CYCLOOCTADIENE-1,3 YL-1) CARBOXAMIDES

Méthode générale [5]

Une solution d'amide (0.05 mole), de cétone (0.05 mole) et d'acide p-toluène sulfonique (250mg) dans 200ml de toluène est portée à reflux pendant 24 h, l'eau formée est éliminée dès sa formation sous forme azéotrope dans un appareil de Dean-Stark. La solution est lavée par une solution aqueuse de carbonate de sodium (5%), puis séchée sur Na_2SO_4 . Le brut est chromatographié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole, 25 / 75) puis recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

a/ N-(cyclooctadiène-1,3 yl-1) benzamide 1

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.30-1.80 (4H, mr, CH_2); 1.80-2.60 (4H, mr, allyliques); 5.40-6.05 (2H, m, éthyléniques); 6.60 (1H, d, $J=3.7$ Hz, éthylénique en β de l'azote); 7.10-7.90 (6H, mr, Ph et NH).

spectre de masse m/e : 227 (M^+ , 22%); 122 ($\text{M}^+ - \text{PhCO}$, 41%); 105 ($\text{PhC}\equiv\text{O}^+$, 100%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3440 et 1570 (ν_{NH}); 1670 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 320nm (ϵ 6400).

point de fusion : 85-86°C

<u>analyse</u> : calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}$	C:79.26 , H:7.54 , O:7.04 , N:6.16
trouvée	C:79.31 , H:7.23 , O:7.53 , N:5.93

b/ N-(cyclooctadiène-1,3 yl-1) acétamide 2

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.30-1.80 (4H, mr, CH_2); 1.80-2.60 (7H, mr, allyliques et CH_3); 5.40-6.00 (2H, m, éthyléniques); 6.55 (1H, d, $J=3.6$ Hz, éthylénique en β de l'azote); 7.20 (1H, m, NH).

spectre de masse m/e : 165 (M^+ , 17%); 122 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3\text{CO}$, 100%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3440 et 1570 (ν_{NH}); 1680 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}): 316nm (ϵ 5800).

point de fusion : 88-89°C.

<u>analyse</u> : calculée pour $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}$	C:72.69 , H:9.15 , O:9.68 , N:8.48
trouvée	C:72.79 , H:9.05 , O:9.83 , N:8.31

C/ PHOTOLYSE DES N-(CYCLOOCTADIENE-1,3 YL-1) CARBOXAMIDES

Les diénamides monocycliques sont irradiés dans l'hexane en solution dégazée à l'aide d'un réacteur RAYONET (2537 et 3000 Å) pendant 2h.

Le brut est évaporé, puis chromatographié (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole, 25/75). Les produits sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

a/ amino-1 benzoyl-2 cyclooctadiène-1,3 3

Ce produit dérive de la photolyse du N-(cyclooctadiène-1,3 yl-1) benzamide 1.

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.50-2.50 (10H, mr, CH₂ et NH₂); 5.30-5.70 (1H, m, éthylénique); 6.00 (1H, d, J=11 Hz, éthylénique en β du C=O); 7.30-7.55 (5H, mr, Ph).

spectre de masse : 227 (M⁺, 32%); 122 (M⁺-PhCO, 74%); 105 (PhC≡O⁺, 100%).

I.R. (KBr, cm⁻¹) : 3280 et 3160 (ν_{NH}); 1660 (ν_{CO}).

point de fusion : 83-84°C.

détermination de masse précise : calculée : 227.1310
(C₁₅H₁₇NO) trouvée : 227.1312.

b/ acétyl-2 amino-1 cyclooctadiène-1,3 2

Ce produit dérive de la photolyse du N-(cyclooctadiène-1,3 yl-1) acétamide 2

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.50-2.50 (13H, mr, CH₂, NH₂ et CH₃); 5.10-5.50 (1H, m, éthylénique); 5.95 (1H, d, J=11 Hz, éthylénique).

spectre de masse m/e : 165 (M⁺, 61%); 122 (M⁺-CH₃CO, 100%).

I.R. (KBr, cm⁻¹) : 3280 et 3160 (ν_{NH}); 1665 (ν_{CO}).

point de fusion : 85-86°C.

détermination de masse précise : calculée : 165.2346
(C₁₀H₁₅NO) trouvée : 165.2352.

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AUX
REACTIONS DE SPIROANNELATION

(chapitres II et III)

IV/ SYNTHÈSE DES CÉTONES INITIALES

A/ (CYCLOHEXÈNE-1 YL)-2 CYCLOHEXANONE 5

a/ (chloro-1' cyclohexyl)-2 cyclohexanone [6-7]

On fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec dans un flacon contenant 40g de cyclohexanone pure. Après 15 h, le courant de gaz est stoppé et la (chloro-1' cyclohexyl)-2 cyclohexanone est collectée par filtration (30g, rdt=67%).

b/ (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone 5 à partir de la (chloro-1' cyclohexyl)-2 cyclohexanone [6-7]

30g de (chloro-1' cyclohexyl)-2 cyclohexanone sont agités dans 150ml d'une solution 2N de soude pendant 2h. Le mélange est extrait à l'éther, lavé à l'eau puis séché. Après évaporation du solvant, le mélange des deux cétones éthyléniques est distillé ($t_{eb}=120-125^{\circ}\text{C}$, 3.5mm Hg, 22.5g, rdt=91%).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.50-3.00 (17H, mr, CH_2); 5.45 (0.8H, m, vinylique).

Le mélange des deux cétones (22.5g) est porté à reflux pendant 1 heure dans 150ml de toluène en présence de 100mg d'acide p-toluène sulfonique. La solution est lavée par une solution aqueuse de carbonate de sodium (5%), puis séchée sur CaCl_2 . Le solvant est évaporé et la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone 5 est obtenue propre (22.3g, rdt=99%)

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.50-2.60 (16H, mr, CH_2); 2.70-3.00 (1H, m, CH); 5.45 (1H, m, vinylique).

spectre de masse ($\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}$) m/e : 176 (M^+ , 100%).

c/ (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone 5 à partir de la cyclohexanone.

30g de cyclohexanone (0.3 mole) et 200mg d'acide p-toluène sulfonique sont portés à reflux dans 150ml de toluène. L'eau formée est éliminée par distillation azéotropique dans un appareil de Dean-Stark. Après 15 h de reflux, le toluène est évaporé et la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone est distillée (32.7g, rdt=60%).

B/ (CYCLOHEPTENE-1 YL)-2 CYCLOHEPTANONE 6 [8-9]

Une solution de cycloheptanone (11.2g), de tert-butylate de potassium (préparé à partir de 4.2g de potassium et 50ml de tert-butanol fraîchement distillé sur sodium) dans 50ml de benzène est portée à reflux pendant 15 h. Après retour à température ambiante, on ajoute 8ml d'acide acétique, on extrait à l'éther et on lave à l'eau. Après séchage, le solvant est évaporé puis la cycloheptanone en excès est éliminée par distillation ($t_{eb}=71^{\circ}\text{C}$, 9mm Hg).

Le brut, composé de (cycloheptène-1 yl)-2 cycloheptanone et de cycloheptylidène-2 cycloheptanone dans un rapport 40/60, est alors irradié dans l'acétone (500mg dans 250ml). Les bruts d'irradiation sont distillés ($t_{eb}=130-135^{\circ}\text{C}$, 0.9mm Hg) et fournissent 4.1g de (cycloheptène-1 yl)-2 cycloheptanone 5 (rdt=40%).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.40-1.70 (14H, mr, CH_2); 2.00-2.50 (6H, mr, allyliques et CH_2 en β du C=O); 3.00 (1H, m, CH); 5.60 (1H, t, J=6 Hz, vinylique).

spectre de masse ($\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}$) m/e : 206 (M^+ , 100%).

C/ (CYCLOOCTENE-1 YL)-2 CYCLOOCTANONE 7 [8]

Une solution de cyclooctanone (15g) est traitée de la même façon que la cycloheptanone. La cyclooctanone résiduelle est éliminée par distillation sous vide dans un montage non réfrigéré ($t_{eb}=90-93^{\circ}\text{C}$, 1mm Hg). La (cyclooctène-1 yl)-2 cyclooctanone est ensuite distillée ($t_{eb}=138-140^{\circ}\text{C}$, 0.5mm Hg, 8.5g, 60%).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.40-2.20 (24H, mr, CH_2); 2.90 (1H, m, CH); 5.60 (1H, t, J=8 Hz, vinylique).

spectre de masse ($\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$) m/e : 234 (M^+ , 100%).

D/ DIMERISATION DE L' α -TETRALONE [10]

A 200ml de n-hexane sont additionnés 69.9g (56ml, 0.51 mole) de TiCl_4 sous atmosphère d'azote. Le mélange est refroidi à -10°C (glace+sel) puis une solution de 66ml (72.5g, 0.5 mole) d' α -tétralone dans 850ml de CH_2Cl_2 est additionnée rapidement, avec une agitation vigoureuse, donnant un précipité jaune. Ensuite, une solution de 66ml d' α -tétralone et 148ml de triéthylamine, diluée à 850ml avec du dichlorométhane est additionnée. La solution rouge foncée obtenue est agitée à -10°C pendant 40 minutes, puis laissée à température ambiante. Après 16 h, le produit est traité avec 1.6 l d'eau (en 3 fois), séché (MgSO_4) et concentré. Le produit est lavé avec 200ml de propanol puis filtré. Le dimère **8** est obtenu avec un rendement de 65% (89g).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 2.10-3.05 (8H, m, CH_2); 3.85 (1H, t, $J=6.5$ Hz, CH); 5.80 (1H, t, $J=4.3$ Hz, éthylénique); 7.00-7.55 (7H, mr, ArH); 8.1 (1H, m, H péri).

spectre de masse ($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}$) m/e : 274 (M^+ , 100%).

point de fusion : 132-135°C (litt. : 133-135°C).

E/ DIMERISATION DE LA β -TETRALONE

La β -tétralone (2 fois 5g) est traitée comme l'isomère α . Le dimère **9** est obtenu avec un rendement de 68% (6.4g).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 2.10-3.25 (8H, m, CH_2); 3.70 (1H, s, CH); 6.30 (1H, s, vinylique); 7.00-7.20 (8H, mr, ArH).

spectre de masse m/e : 274 (M^+ , 100%).

point de fusion : 114-115°C.

I.R. (KBr , cm^{-1}) : 1705 (ν_{CO}); 755 (ν_{ArH}).

détermination de masse précise : calculée : 274.36585

($\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}$)

trouvée : 274.6579

F/ (CYCLOHEXENE-1 YL)-2 CYCLOHEPTANONE 10

a/ chloro-1 cyclohexène [11]

A 5g de PCl_5 en poudre (0.2 mole + 20%) recouverts de 40ml d'éther anhydre, sont ajoutés doucement 19.6g de cyclohexanone (0.2 mole). Après addition, on porte à reflux jusqu'à disparition totale de PCl_5 . Après refroidissement, on verse le mélange par petites portions sur de la glace.

Après décantation de la phase étherée, lavage à l'eau et séchage (MgSO_4), l'éther est distillé thermiquement (pression atmosphérique), cette distillation provoque en même temps la déshydrohalogénéation du dichloro-1,1 cyclohexane formé au cours de la réaction. Le chloro-1 cyclohexène est ensuite distillé ($t_{\text{eb}}=50^\circ\text{C}$, 20mm Hg, 17.5g, rdt=75%).

b/ (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptanone 10 [12]

A une suspension de NaNH_2 (0.1 mole, 3.9g) dans 40ml de HMPA (hexaméthyl phosphoramide), on ajoute, goutte à goutte, 0.05 mole de cycloheptanone (5.6g). On porte le mélange à $35-40^\circ\text{C}$ pendant 2 heures. On laisse revenir à $30-35^\circ\text{C}$ et on ajoute le chloro-1 cyclohexène (5.8g, 0.05 mole), puis on laisse à $30-35^\circ\text{C}$ pendant 24h. On jette sur de la glace, on acidifie par HCl N/5. Après extraction à l'éther, séchage (MgSO_4) et distillation du solvant, on distille la (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptanone 10 ($t_{\text{eb}}=145-150^\circ\text{C}$, 11mm Hg, 3.9g, rdt=41%).

R.M.N. (CDCl_3) : 1.10-3.00 (19H, m, CH_2 et CH); 5.45 (1H, m, vinylique).

spectre de masse ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}$) m/e : 192 (M^+ , 100%).

V/ SYNTHÈSE DES OXIMES

Méthode générale [13]

A un mélange de 0.055 mole de cétone et 0.086 mole (6g) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 20ml d'éthanol et 5ml d'eau, sont ajoutés, par portions, 11g (0.175 mole) de soude pilée. Si la réaction devient trop violente, le mélange est refroidi par un bain d'eau. Le mélange est porté à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, on verse sur 30ml d'acide chlorhydrique dans 200ml d'eau. L'oxime précipitée est alors filtrée, lavée à l'eau, puis à l'éther de pétrole, et séchée.

Certaines oximes ne précipitent pas dans le milieu. Elles sont alors extraites à l'éther, séchées (MgSO_4) et concentrées.

Les diverses oximes solides ont été recristallisées, soit dans le méthanol, soit dans un mélange hexane-toluène.

a/ (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone oxime.

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.40-2.40 (14H, mr, CH_2); 2.60-2.90 (3H, mr, CH_2 et CH); 5.50 (1H, m, vinylique); 7.50 (1H, m, N-OH).

point de fusion : 168-169°C.

I.R. (KBr , cm^{-1}) : 3200 (ν_{OH}); 940 ($\nu_{\text{N-O}}$); 1680 ($\nu_{\text{C=N}}$).

spectre de masse ($\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}$) m/e : 193 (M^+ , 100%); 176 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 86%).

b/ (cycloheptène-1 yl)-2 cycloheptanone oxime

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.40-2.50 (18H, mr, CH_2); 2.80-3.10 (3H, mr, CH_2 et CH); 5.50 (1H, m, vinylique); 7.50 (1H, m, N-OH).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3190 (ν_{OH}); 930 ($\nu_{\text{N-O}}$); 1680 ($\nu_{\text{C=N}}$).

spectre de masse ($\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{NO}$) m/e : 221 (M^+ , 100%); 204 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 73%).

huile.

c/ (cyclooctène-1 yl)-2 cyclooctanone oxime

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.40-2.30 (22H, mr, CH_2); 2.80-3.10 (3H, mr, CH_2 et CH); 5.65 (1H, t, $J=7$ Hz, vinylique); 7.40 (1H, m, N-OH).

spectre de masse ($\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}$) m/e : 249 (M^+ , 100%); 232 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 69%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3200 (ν_{OH}); 930 ($\nu_{\text{N-O}}$); 1680 ($\nu_{\text{C=N}}$).

point du fusion : 100-101°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}$	C:77.06, H:10.91, N:5.62, O:6.42
	trouvée	C:76.73, H:11.17, N:5.77, O:6.52

d/ tétrahydro-3,3',4,4' binaphtalène-1',2 (2H) one-1 oxime

Cette oxime est obtenue à partir du dimère 8 de l' α -tétralone.

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.90-2.80 (9H, mr, CH_2 et CH); 5.60 (1H, m, vinylique); 7.10-7.50 (8H, mr, ArH et N-OH); 8.00 (1H, m, H péri).

spectre de masse m/e : 289 (M^+ , 100%); 272 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 93%).

I.R. (KBr, cm^{-1}) : 3150 (ν_{OH}); 1640 ($\nu_{\text{C=N}}$); 920 ($\nu_{\text{N-O}}$).

point de fusion : 191-192°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}$	C:83.59, H:5.96, O:5.57, N:4.88
	trouvée	C:83.35, H:6.01, O:5.63, N:4.99

e/ (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptanone oxime

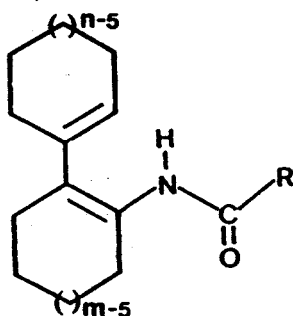
R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.20-2.90 (19H, mr, CH_2 et CH); 5.50 (1H, m, vinylique); 7.90 (1H, m, N-OH).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3200 (ν_{OH}); 1670 ($\nu_{\text{C=N}}$); 930 ($\nu_{\text{N-O}}$).

huile

spectre de masse ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NO}$) m/e : 207 (M^+ , 100%); 190 ($\text{M}^+ - \text{OH}$, 81%).

VI / SYNTHÈSE DES DIENAMIDES BICYCLIQUES



	m	n	R	NOMENCLATURE	point de fusion (°C)
11a	6	6	Ph	benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène	81-82
12a	6	6	p-Cl-Ph	p-chloro benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène	63-64
13a	6	6	p-MeO-Ph	p-méthoxy benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène	89-90
14a	6	6	m-MeO-Ph	m-méthoxy benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène	84-85
15a	6	6	p-CF ₃ -Ph	p-trifluorométhyl benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène	94-95
16a	6	6	α-naphtyl	α-naphtamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène	124-125
17a	6	6	α-furyl	α-furamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène	82-84
18a	6	6	Me	acétamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène	83-84
19a	6	6	Ph-CH ₂	phényl acétamido (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène	<20
20a	7	6	p-MeO-Ph	p-méthoxy benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptène	92-93
21a	8	8	Me	acétamido-1 (cyclooctène-1 yl)-2 cyclooctène	131-132
22a	β-tétralone		Ph	benzamido-2 tétrahydro-3,3',-4,4' binaphtalène-1,2'	168-170
23a	α-tétralone		Me	acétamido-1 tétrahydro-3,3',4,4' binaphtalène-1'-2	202-204



TABLEAU I

Les diénamides bicycliques ont été synthétisés selon deux voies différentes.

" Voie A "

Les amides primaires non commerciaux (R=p-CF₃Ph, α-naphtyl, α-furyl) ont été obtenus par réaction du chlorure d'acide correspondant sur l'ammoniaque (30%).

Les différents amides primaires (R=Ph, p-MeOPh, m-MeOPh, p-ClPh, pCF₃Ph, α-naphtyl, α-furyl, Me) sont condensés sur les cétones bicycliques 5 et 10 en milieu acide selon le mode opératoire décrit pour la synthèse des diénamides monocycliques 1 et 2 (page 121).

" Voie B "

Toutes les opérations de cette voie de synthèse ont été réalisées sous atmosphère inerte.

◇ acétate de chrome II [14]

9g de chrome métal en poudre sont agités dans 100ml d'acide chlorhydrique 6N jusqu'à disparition complète du chrome. Une solution de 50g d'acétate de sodium dans 100ml d'eau distillée soigneusement dégazée est ajoutée à froid (0°C). Le précipité rose d'acétate de chrome II est filtré, lavé à l'eau dégazée, puis à l'éther.

◇ synthèse des diénamides [15]

On ajoute, sous courant d'azote, 10ml d'anhydride acétique à une solution d'oxime (0.02 mole) dans 10ml de DMF. Après 1h d'agitation, on ajoute 10.2g d'acétate de chrome (0.075 mole). La réaction est poursuivie jusqu'à disparition de l'oxime et de l'O-acétate d'oxime (chromatographie couche mince). On ajoute une solution normale de carbonate de sodium et on extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est alors lavée à l'eau, séchée (MgSO₄) et concentrée. Le brut est chromatographié sur colonne (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole, 25/75) et le diénamide est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

Les divers rendements en diénamides selon les deux voies figurent dans le tableau I du second chapitre (page 23).

Le détail des spectres R.M.N. proton des diénamides 11a-21a figure dans le tableau II (page suivante).

	CH cycliques	allyliques	allyliques en β du NH	vinylique	N-H	R
11a	1.40-1.70 (8H, mr)	1.70-2.20 (6H, mr)	2.75 (2H, m)	5.60 (1H, m)	6.90-7.60 (6H, m, Ph et NH)	
12a	1.40-1.80 (8H, mr)	1.80-2.20 (6H, mr)	2.75 (2H, m)	5.60 (1H, m)	7.80 (1H, m)	7.40 (2H, d, J=8.6 Hz, pCl-Ph) 7.70 (2H, d, J=8.6 Hz, pCl-Ph)
13a	1.50-1.80 (8H, mr)	1.80-2.25 (6H, mr)	2.75 (2H, m)	5.60 (1H, m)	7.80 (1H, m)	3.85 (3H, s, CH ₃ -O) 6.90 (2H, d, J=9.2 Hz, pMeO-Ph) 7.70 (2H, d, J=9.2 Hz, pMeO-Ph)
14a	1.50-1.80 (8H, mr)	1.80-2.25 (6H, mr)	2.75 (2H, m)	5.60 (1H, m)	7.90 (1H, m)	3.85 (3H, s, CH ₃ -O) 7.20-7.30 (4H, m, mMeO-Ph)
15a	1.40-1.80 (8H, mr)	1.80-2.20 (6H, mr)	2.65 (2H, m)	5.55 (1H, m)	7.60-7.90 (5H, m, pCF ₃ -Ph et NH)	
16a	1.40-1.90 (8H, mr)	1.90-2.30 (6H, mr)	2.85 (2H, m)	5.65 (1H, m)	7.40-8.20 8.40	(6H, m, naphtyl et NH) (1H, m, H pétri)
17a	1.50-2.00 (8H, mr)	2.00-2.50 (6H, mr)	2.65 (2H, m)	5.55 (1H, m)	8.00 (1H, m)	6.40 (1H, dd, J=3.7 Hz, 1.8 Hz) 7.00 (1H, d, J=3.7 Hz, furyl) 7.40 (1H, d, J=1.8 Hz, furyl)
18a	1.50-1.70 (8H, mr)	1.70-2.10 (9H, mr)	2.50 (2H, m)	5.50 (1H, m)	6.85 (1H, m)	1.95 (s, CH ₃ , pic inclus dans les allyliques)
19a	1.20-2.00 (14H, mr)		2.50 (2H, m)	5.30 (1H, m)	6.85 (1H, m)	3.10 (2H, s, CH ₂ -Ph) 7.20-7.30 (5H, m, Ph)
20a	1.30-2.30 (16H, mr)		2.60 (2H, m)	5.45 (1H, m)	7.60 (1H, m)	3.85 (3H, s, CH ₃ -O) 6.90 (2H, d, J=8.4 Hz, pMeO-Ph) 7.70 (2H, d, J=8.4 Hz, pMeO-Ph)
21a	1.20-1.75 (16H, mr)	1.75-2.40 (9H, mr)	2.65 (2H, m)	5.35 (1H, t, J=7.8 Hz)	7.00 (1H, m)	1.90 (s, CH ₃ , pic inclus dans les allyliques)

TABLEAU II : spectres de R.M.N. des diénamides bicycliques 11a-21a
(CDCl₃, δ ppm, T.M.S.)



a/ benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène 11a

spectre de masse m/e : 281 (M^+ , 13%); 176 (M^+ -PhCO, 23%); 105 ($\text{PhC}\equiv\text{O}^+$, 100%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3420 et 1570 (ν_{NH}); 1670 (ν_{CO}).

U.V. (λ_{max}) : 270nm (ϵ 7900, hexane); 265nm (ϵ 7650, EtOH); 267nm (ϵ 7700, CH_3CN).

analyse calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NO}$ C:81.10, H:8.24, N:4.98, O:5.69
trouvée C:81.09, H:8.09, N:4.88, O:5.59

b/ p-chloro benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène 12a

spectre de masse m/e : 315 (M^+ , 7%); 176 (M^+ -pClPhCO, 19%); 139 (pCl- $\text{PhC}\equiv\text{O}^+$, 100%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3420 et 1570 (ν_{NH}); 1670 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 274 nm (ϵ 9100).

analyse calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NOCl}$ C:72.25, H:7.02, N:4.43, O:5.07, Cl:11.22
trouvée C:71.99, H:7.32, N:4.04, O:5.37, Cl:10.98

c/ p-méthoxy benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène 13a

spectre de masse m/e : 311 (M^+ , 16%); 176 (M^+ -pMeOPhCO, 31%); 135 (pMeO- $\text{PhC}\equiv\text{O}^+$, 100%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3420 et 1565 (ν_{NH}); 1670 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 278 nm (ϵ 8200).

analyse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ C:77.13, H:8.09, N:4.50, O:10.28
trouvée C:77.42, H:8.35, N:4.22, O:10.27

d/ m-méthoxy benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène 14a

spectre de masse m/e : 311 (M^+ , 7%); 176 (M^+ -mMeOPhCO, 32%); 135 (mMeO- $\text{PhC}\equiv\text{O}^+$, 100%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3430 et 1570 (ν_{NH}); 1670 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 277 nm (ϵ 8000).

analyse calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_2$ C:77.13, H:8.09, N:4.50, O:10.28
trouvée C:76.83, H:8.12, N:4.37, O:10.52

e/ p-trifluorométhyl benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène 15a

spectre de masse m/e : 349 (M^+ , 11%); 176 (M^+ -pCF₃PhCO, 29%); 173 (pCF₃-PhC≡O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3410 et 1575 (ν_{NH}); 1660 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 279 nm (ϵ 10400).

<u>analyse</u>	calculée pour C ₂₀ H ₂₁ NOF ₃	C:68.96, H:6.03, N:4.02, F:16.38
	trouvée	C:68.44, H:6.29, N:3.67, F:16.05

f/ α -naphtamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène 16a

spectre de masse m/e : 331 (M^+ , 23%); 176 (M^+ -naphtylCO, 31%); 155 (naphtyl-C≡O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3410 et 1575 (ν_{NH}); 1650 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 272 nm (8400).

<u>analyse</u>	calculée pour C ₂₃ H ₂₅ NO	C:83.34, H:7.60, N:4.23, O:4.83
	trouvée	C:83.14, H:7.82, N:4.01, O:4.99

g/ α -furamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène 17a

spectre de masse m/e : 271 (M^+ , 15%); 176 (M^+ -furylCO, 23%); 95 (furyl-C≡O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3430 et 1570 (ν_{NH}); 1670 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 271 (ϵ 7800).

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 271.15722
(C ₁₇ H ₂₁ NO ₂)	trouvée : 271.1584

h/ acétamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène 18a

spectre de masse m/e : 219 (M^+ , 31%); 176 (M^+ -CH₃CO, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3440 et 1565 (ν_{NH}); 1680 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 269 nm (ϵ 8100).

<u>analyse</u>	calculée pour C ₁₄ H ₂₁ NO	C:76.66, H:9.65, N:6.39, O:7.30
	trouvée	C:76.20, H:9.68, N:6.27, O:7.22

i/ phényl acétamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexène 19a

spectre de masse m/e : 295 (M^+ , 26%); 176 (M^+ -PhCH₂CO, 100%); 119 (PhCH₂C=O⁺, 54%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3440 et 1570 (ν_{NH}); 1680 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 270 nm (ϵ 7850).

<u>analyse</u>	calculée pour C ₂₀ H ₂₅ NO	C:81.31, H:8.53, N:4.77, O:5.42
	trouvée	C:81.22, H:8.20, N:5.86, O:5.62

j/ p-méthoxy benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptène 20a

spectre de masse m/e : 325 (M^+ , 13%); 190 (M^+ -pMeOPhCO, 54%); 135 (pMeO-PhC=O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3420 et 1575 (ν_{NH}); 1670 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 277 nm (ϵ 8300).

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 325.20417
(C ₂₁ H ₂₇ NO ₂)	trouvée : 325.2039

k/ acétamido-1 (cyclooctène-1 yl)-2 cyclooctène 21a

spectre de masse m/e : 275 (M^+ , 19%); 232 (M^+ -CH₃CO, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3440 et 1565 (ν_{NH}); 1680 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 270 nm (ϵ 8150).

<u>analyse</u>	calculée pour C ₁₈ H ₂₉ NO	C:78.49, H:10.61, N:5.09, O:5.81
	trouvée	C:78.69, H:10.57, N:4.97, O:5.90

l/ benzamido-2 tétrahydro-3,3',4,4' binaphtalène-1,2' 22a

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 2.00-3.20 (8H, mr, CH₂); 6.5 (1H, s, vinylique); 7.00-8.05 (9H, mr, ArH et NH).

spectre de masse m/e : 377 (M^+ , 14%); 272 (M^+ -PhCO, 31%); 105 (PhC=O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3450 et 1565 (ν_{NH}); 1670 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 276 (ϵ 11500).

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 377.17795
(C ₂₇ H ₂₃ NO)	trouvée : 377.1779

m/ acétamido-1 tétrahydro-3,3',4,4' binaphtalène-1',2 23a

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.80 (3H, s, CH₃); 2.20-3.00 (8H, mr, CH₂); 5.90 (1H, m, vinylique); 6.40 (1H, m, NH); 7.00-7.20 (8H, mr, ArH).

R.M.N. (DMSO, δ ppm, TMS) : 8.80 (1H, m, NH).

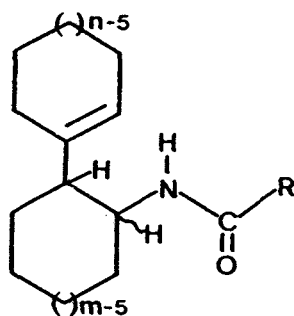
spectre de masse m/e : 315 (M⁺, 8%); 272 (M⁺-CH₃CO, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3440 et 1570 (ν_{NH}); 1670 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 275 nm (ε15200).

analyse calculée pour C₂₂H₂₁NO C:83.77, H:6.71, N:4.44, O:5.07
trouvée C:83.45, H:6.78, N:4.31, O:5.40

VII/ SYNTHÈSE DES MONOENAMIDES BICYCLIQUES



	m	n	R	NOMENCLATURE	point de fusion (°C)
27a	6	6	Ph	benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexane [cis et trans]	trans: 127-129 cis : 114-115
28a	7	6	Ph	benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptane [cis et trans]	trans: 122-124 cis : 119-122
29a	7	7	Ph	benzamido-1 (cycloheptène-1 yl)-2 cycloheptane [trans]	trans: 113-114
30a	6	6	Me	acétamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexane [cis et trans]	trans: 97-98 cis : 96-97

TABLEAU III



Synthese

◇ réduction des oximes

A une suspension de AlLiH_4 (0.05 mole) dans le THF anhydre, est ajouté une solution d'oxime (0.02 mole) dans 20ml de THF sec. Le mélange est porté à reflux pendant 16 h, puis refroidi et versé, par petites portions et en agitant, sur de la glace pilée. Le mélange est filtré sur célite, puis extrait à l'éther, séché (MgSO_4) et concentré.

◇ Acylation par le chlorure de benzoyle

Le mélange des amines cis et trans (brut de réduction de l'oxime, 0.02 mole) est mis en solution dans 0.02 mole de triéthylamine (2g) et 30ml d'éther. On ajoute 2.8g de chlorure de benzoyle (0.02 mole) dans 30ml d'éther et on porte à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, on ajoute 100ml d'une solution de NaHCO_3 (10%) et on extrait à l'éther. Après séchage (MgSO_4) et concentration, le brut est chromatographié sur colonne (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole , 30/70).

Le composé trans est toujours plus polaire que son isomère cis.

Les divers monoénamides (27a-30a) ont été recristallisés dans le méthanol.

◇ acylation par l'anhydride acétique [16]

Une solution de 5g du mélange d'amines (0.02 mole) et 2.5g d'anhydride acétique (0.025 mole) dans 20ml d'acide acétique glacial est portée à reflux. Après 30 minutes, le liquide chaud est versé très lentement dans un bécher contenant 200ml d'eau glacée sous agitation. Les produits sont extraits à l'éther et chromatographiés sur colonne (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole , 40/60).

b/ benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexane cis 27a

R.M.N. (400 MHz, C_6D_6 , δ ppm, TMS) : 1.23-2.31 (17H, massif se présentant sous formes de 6 multiplets, CH_2 et CH); 4.34 (1H, multiplet, $J_{NH}=5.6$ Hz, $J_1=0.93$ Hz, $J_2=3.03$ Hz, $J_3=6.75$ Hz, CH en α du NH); 5.41 (1H, m, vinylique); 5.97 (1H, doublet élargi, $J=5.6$ Hz, NH); 7.35-7.42 (3H, m, Ph); 7.58-7.66 (2H, m, Ph).

spectre de masse m/e : 283 (M^+ , 18%); 178 (M^+-PhCO , 36%); 105 ($PhC\equiv O^+$, 100%).

I.R. (KBr, cm^{-1}) : 3420 et 1570 (ν_{NH}); 1650 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 265 nm (ϵ 6300).

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{19}H_{25}NO$	C:80.52, H:8.89, N:4.94, O:5.65
	trouvée	C:79.96, H:9.02, N:4.84, O:5.83

c/ benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptane trans 28a

spectre de masse m/e : 297 (M^+ , 15%); 192 (M^+-PhCO , 25%); 105 ($PhC\equiv O^+$, 100%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 3430 et 1575 (ν_{NH}); 1650 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 265 nm (ϵ 6500).

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{20}H_{27}NO$	C:80.76, H:9.15, N:4.71, O:5.38
	trouvée	C:80.42, H:9.20, N:4.79, O:5.59

d/ benzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cycloheptane cis 28a

spectre de masse m/e : 297 (M^+ , 17%); 192 (M^+-PhCO , 21%); 105 ($PhC\equiv O^+$, 100%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 3430 et 1570 (ν_{NH}); 1650 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 266 nm (ϵ 6450).

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{20}H_{27}NO$	C:80.76, H:9.15, N:4.71, O:5.38
	trouvée	C:80.32, H:9.24, N:4.89, O:5.54

e/ benzamido-1 (cycloheptène-1 yl)-2 cycloheptane trans 29a

spectre de masse m/e : 311 (M^+ , 9%); 206 (M^+-PhCO , 28%); 105 ($PhC\equiv O^+$, 100%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 3440 et 1565 (ν_{NH}); 1650 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 265 nm (ϵ 6350).

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{21}H_{29}NO$	C:80.98, H:9.30, N:4.50, O:5.14
	trouvée	C:80.86, H:9.19, N:4.63, O:5.32

f/ acétamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexane trans 30a

spectre de masse m/e : 221 (M^+ , 8%); 178 ($M^+ - CH_3CO$, 100%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 3430 et 1570 (ν_{NH}); 1660 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 264 nm (ϵ 6100).

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{14}H_{23}NO$	C:75.97, H:10.47, N:6.33, O:7.23
	trouvée	C:75.95, H:10.27, N:6.31, O:7.76

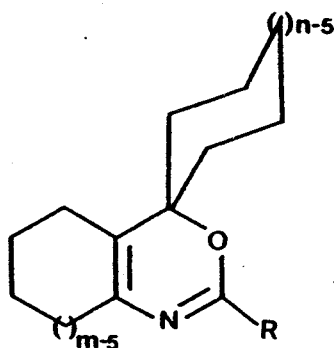
g/ acétamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexane cis 30a

spectre de masse m/e : 221 (M^+ , 9%); 178 ($M^+ - CH_3CO$, 100%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 3430 et 1565 (ν_{NH}); 1660 (ν_{CO}).

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 221.17795
($C_{14}H_{23}NO$)	trouvée : 221.1774

VIII/ CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES 6H-OXAZINES-1,3 SPIRO



	m	n	R	NOMENCLATURE	point de fusion (°C)
11b	6	6	Ph	cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	97-98
12b	6	6	p-Cl-Ph	cyclohexane spiro-2 oxa-3 (p-chloro phényl)-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	72-73
13b	6	6	p-MeO-Ph	cyclohexane spiro-2 oxa-3 (p-méthoxyphényl)-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	101-102
14b	6	6	m-MeO-Ph	cyclohexane spiro-2 oxa-3 (m-méthoxyphényl)-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	94-95
15b	6	6	p-CF ₃ -Ph	cyclohexane spiro-2 oxa-3 (p-trifluorométhyl phényl)-4 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	160-161
16b	6	6	α-naphtyl	cyclohexane spiro-2 oxa-3 (α-naphtyl)-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	85-86
18b	6	6	Me	cyclohexane spiro-2 oxa-3 méthyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	99-100
20b	7	6	p-MeO-Ph	cyclohexane spiro-2 oxa-3 (p-méthoxyphényl)-4 aza-5 bicyclo [5.4.0] undécadiène-1(6),4	133-135
21b	8	8	Me	cyclooctane spiro-2 oxa-3 méthyl-4 aza-5 bicyclo [6.4.0] dodécadiène-1(6),4	103-105
22b	β-tétralone		Ph	tétrahydro-1',2',3',4' naphtalène-2' spiro-2 benzo-9,10 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décatriène-1(6),4,9	98-100
23b	α-tétralone		Me	tétrahydro-1',2',3',4' naphtalène spiro-2 benzo-7,8 oxa-3 méthyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décatriène-1(6),4,7	110-111

TABLEAU V



Les diénamides bicycliques **11a-23a** ont été irradiés dans l'hexane (Rayonet 2537 et 3000 Å) aux concentrations et durant les temps indiqués dans le chapitre II (tableau II et schéma 20, page 29).

Après photolyse et évaporation de l'hexane, les bruts sont chromatographiés sur silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane , 15/85). Les oxazines ont été recristallisées à froid dans l'hexane.

	aliphatiques	R
11b*	1.05-2.40 (18H, mr, CH ₂)	7.20-7.45 (3H, m, Ph) 7.95-8.15 (2H, m, Ph)
12b	1.05-2.50 (18H, mr, CH ₂)	7.30 (2H, d, J = 10.3 Hz, pCl-Ph) 8.00 (2H, d, J = 10.3 Hz, pCl-Ph)
13b	0.95-2.40 (18H, mr, CH ₂)	3.80 (3H, s, CH ₃ -O) 6.90 (2H, d, J = 8.8 Hz, pMeO-Ph) 7.75 (2H, d, J = 8.8 Hz, pMeO-Ph)
14b	1.10-2.40 (18H, mr, CH ₂)	3.80 (3H, s, CH ₃ -O) 6.85-7.65 (4H, m, mMeO-Ph)
15b	1.00-2.20 (18H, mr, CH ₂)	7.60 (2H, d, J = 8.5 Hz, pCF ₃ -Ph) 8.10 (2H, d, J = 8.5 Hz, pCF ₃ -Ph)
16b	1.10-2.50 (18H, mr, CH ₂)	7.10-8.25 (6H, m, naphtyl) 9.20 (1H, m, H péri)
18b	1.10-2.50 (21H, mr, CH ₂ et CH ₃ , pic à 1.90 ppm)	
20b	1.20-2.50 (20H, mr, CH ₂)	3.80 (3H, s, CH ₃ -O) 6.85 (2H, d, J = 8.1 Hz, pMeO-Ph) 7.70 (2H, d, J = 8.1 Hz, pMeO-Ph)
21b	1.10-2.40 (25H, m, CH ₂ et CH ₃ , pic à 2.10 ppm)	



* le spectre détaillé (400 MHz) est détaillé en annexe (page 94)

TABLEAU VI : spectres R.M.N. des 6H-oxazines-1,3
(CDCl₃, δ ppm, T.M.S.)

a/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4 11b

spectre de masse m/e : 281 (M^+ , 20%); 176 (M^+ -PhCO, 42%); 105 (PhC \equiv O $^+$, 94%); 77 (Ph $^+$, 100%).

I.R. (KBr, cm^{-1}) : 1620 (ν_{CN}); 1135, 1090 et 1080 ($\nu_{oxazine}$).

U.V. (hexane, λ max) : 272 nm (ϵ 8500).

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{19}H_{23}NO$	C:81.10, H:8.24, N:4.98, O:5.69
	trouvée	C:80.03, H:8.18, N:4.85, O:5.96

b/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 (p-chloro phényl)-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4 12b

spectre de masse m/e : 315 (M^+ , 32%); 317 (M^+ , 11%); 176 (M^+ -pClPhCO, 86%); 139 (pCl-PhC \equiv O $^+$, 100%); 141 (pCl-PhC \equiv O $^+$, 34.5%); 111 (pCl-Ph $^+$, 22%); 113 (pCl-PH $^+$, 7.5%).

I.R. (CDCl₃, cm^{-1}) : 1620 (ν_{CN}); 1135, 1090 et 1080 ($\nu_{oxazine}$).

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 315.13898
($C_{19}H_{22}NOCl$)	trouvée : 315.1377

c/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 (p-méthoxy phényl)-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4 13b

spectre de masse m/e : 311 (M^+ , 24%); 176 (M^+ -pMeOPhCO, 34%); 135 (pMeO-PhC \equiv O $^+$, 100%); 107 (pMeO-Ph $^+$, 63%).

I.R. (CDCl₃, cm^{-1}) : 1625 (ν_{CN}); 1140, 1090 et 1075 ($\nu_{oxazine}$).

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{20}H_{25}NO_2$	C:77.13, H:8.09, N:4.50, O:10.28
	trouvée	C:76.97, H:7.98, N:4.43, O:10.23

d/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 (m-méthoxy phényl)-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4 14b

spectre de masse m/e : 311 (M^+ , 14%); 176 (M^+ -mMeOPhCO, 41%); 135 (mMeO-PhC \equiv O $^+$, 100%); 107 (mMeO-Ph $^+$, 45%).

I.R. (CDCl₃, cm^{-1}) : 1620 (ν_{CN}); 1140, 1095 et 1080 ($\nu_{oxazine}$).

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 311.18852
($C_{20}H_{25}NO_2$)	trouvée : 311.1871

**e/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 (p-trifluorométhyl phényl)-4
aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4 15b**

spectre de masse m/e : 349 (M^+ , 29%); 176 (M^+ -pCF₃PhCO, 100%); 173 (pCF₃-PhC≡O⁺, 17%); 145 (pCF₃-Ph⁺, 28%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 1620 (ν_{CN}); 1140, 1090 et 1080 ($\nu_{oxazine}$).

analyse calculée pour C₂₀H₂₁NOF₃ C:68.96, H:6.03, N:4.02, F:16.38
trouvée C:68.48, H:6.28, N:3.93, F:16.18

**f/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 (α -naphtyl)-4 aza-5 bicyclo [4.4.0]
décadiène-1(6),4 16b**

spectre de masse m/e : 331 (M^+ , 13%); 176 (M^+ -naphtyl-CO, 100%); 155 (naphtyl-C≡O⁺, 93%); 127 (naphtyl⁺, 79%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 1610 (ν_{CN}); 1145, 1095 et 1080 ($\nu_{oxazine}$).

détermination de masse précise : calculée : 331.1936
(C₂₃H₂₅NO) trouvée : 331.1921

**g/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 méthyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0]
décadiène-1(6),4 18b**

spectre de masse m/e : 219 (M^+ , 53%); 176 (M^+ -CH₃CO, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 1620 (ν_{CN}); 1140, 1095 et 1080 ($\nu_{oxazine}$).

détermination de masse précise : calculée : 219.1623
(C₁₄H₂₁NO) trouvée : 219.1630

**h/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 (p-méthoxy phényl)-4 aza-5
bicyclo [5.4.0] undécadiène-1(6),4 20b**

spectre de masse m/e : 325 (M^+ , 9%); 190 (M^+ -pMeOPhCO, 58%); 135 (pMeO-PhC≡O⁺, 100%); 107 (pMeO-PH⁺, 32%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 1620 (ν_{CN}); 1140, 1090 et 1075 ($\nu_{oxazine}$).

détermination de masse précise : calculée : 325.20417
(C₂₁H₂₇NO₂) trouvée : 325.2036

**i/ cyclooctane spiro-2 oxa-3 méthyl-4 aza-5 bicyclo [6.4.0]
dodécadiène-1(6),4 21b**

spectre de masse m/e : 275 (M^+ , 33%); 232 (M^+ -CH₃CO, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 1625 (ν_{NH}); 1140, 1090 et 1080 ($\nu_{oxazine}$).

analyse calculée pour $C_{18}H_{29}NO$ C:78.49, H:10.61, N:5.09, O:5.81
trouvée C:78.20, H:10.50, N:4.88, O:5.90

**j/ tétrahydro-1',2',3',4' naphthalène-2' spiro-2 benzo-9,10 oxa-3
phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décatriène-1(6),4,9 22b**

R.M.N. ($CDCl_3$, δ ppm, TMS) : 1.50-2.00 (4H, m, CH_2); 2.50-2.90 (6H, m, CH_2 benzyliques); 6.90-7.70 (13H, m, ArH).

spectre de masse m/e : 337 (M^+ , 18%); 272 (M^+ -PhCO, 83%); 105 ($PhC\equiv O^+$, 100%); 77 (Ph^+ , 77%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 1620 (ν_{CN}); 1140, 1090 et 1075 ($\nu_{oxazine}$).

analyse calculée pour $C_{27}H_{23}NO$ C:83.77, H:6.71, N:4.44, O:5.07
trouvée C:83.54, H:6.80, N:4.30, O:5.29

**k/ tétrahydro-1',2',3',4' naphthalène spiro-2 benzo-7,8 oxa-3
méthyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décatriène-1(6),4,7 23b**

R.M.N. ($CDCl_3$, δ ppm, TMS) : 1.50-2.25 (9H, mr, CH_2 et CH_3); 2.50-2.90 (4H, m, CH_2 benzyliques); 7.00-7.60 (7H, m, ArH); 7.75 (1H, m, H péri)

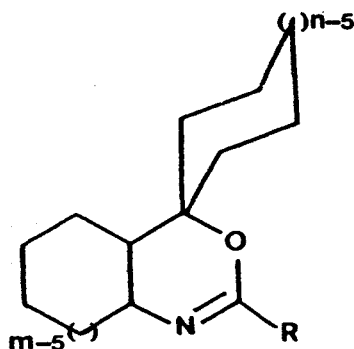
R.M.N. (C_6D_6 , ppm, TMS) : 8.50 (1H, m, H péri).

spectre de masse m/e : 315 (M^+ , 6%); 272 (M^+ - CH_3CO , 100%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 1620 (ν_{CN}); 1140, 1090 et 1075 ($\nu_{oxazine}$).

analyse calculée pour $C_{22}H_{21}NO$ C:83.77, H:6.71, N:4.44, O:5.07
trouvée C:83.92, H:6.73, N:4.12, O:5.20

IX / CARACTERISTIQUES PHYSIQUES DES DIHYDROOXAZINES-1,3



	m	n	R	NOMENCLATURE	point de fusion (°C)
27b	6	6	Ph	cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décène-4 [cis et trans]	trans:148-149 cis :136-138
28b	7	6	Ph	cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [5.4.0] undécène-4 [cis et trans]	trans:152-154 cis :147-149
29b	7	7	Ph	cycloheptane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [5.4.0] undécène-4 [trans]	trans:159-160
30b	6	6	Me	cyclohexane spiro-2 oxa-3 méthyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décène-4 [trans]	trans:146-147

TABLEAU VII



Les monoénamides bicycliques ont été irradiés dans l'hexane (Rayonet 2537 et 3000 Å, $5 \cdot 10^{-3}$ M) durant les temps indiqués dans le chapitre III (tableau I, page 43).

Les dihydrooxazines ont été chromatographiées sur silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane , 15/85) puis recristallisées dans l'hexane à froid.

	aliphatiques	CH en de l'azote	R
27b trans	1.00-2.40 (19H, mr)	3.15 (1H, m)	7.30-7.65 (3H, m, Ph) 7.90-8.25 (2H, m, Ph)
27b cis	1.15-2.35 (19H, mr)	3.80 (1H, m)	7.35-7.60 (3H, m, Ph) 7.90-8.20 (2H, m, Ph)
28b trans	1.00-2.45 (21H, mr)	3.20 (1H, m)	7.25-7.60 (3H, m, Ph) 7.90-8.15 (2H, m, Ph)
28b cis	1.10-2.45 (21H, mr)	4.10 (1H, m)	7.30-7.60 (3H, m, Ph) 7.90-8.20 (2H, m, Ph)
29b trans	1.00-2.50 (23H, mr)	3.05 (1H, m)	7.20-7.50 (3H, m, Ph) 7.75-8.10 (2H, m, Ph)
30b trans	1.00-2.40 (22H, mr)	3.00 (1H, m)	CH ₃ inclus dans le massif des aliphatiques

TABLEAU VIII : spectres de R.M.N. des dihydrooxazines
(CDCl₃, δ ppm, T.M.S.)



**a/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0]
décène-4 trans 27b**

R.M.N. (400 MHz, C₆D₆, δ ppm, TMS) : 0.70 (19H, massif se présentant sous forme de 7 multiplets, CH₂ et CH); 3.09 (1H, td, J_{aa}=10.88 Hz, J_{ae}=3.79 Hz); 7.02-7.10 (3H, m, Ph); 8.38-8.44 (2H, m, Ph).

R.M.N. ¹³C : (100 MHz, C₆D₆, δ ppm, TMS) :

- 152.89 : O-C=N
- 135.74 : carbone quaternaire du phényle
- 130.15 : carbone para du phényle
- 128.13 : carbones méta du phényle.
- 127.67 : carbones ortho du phényle.
- 77.99 : carbone spirannique.
- 57.69 : CH en α de l'azote.
- 47.97 : CH.
- de 21.7 à 35.7 : 7 pics des carbones aliphatiques.

spectre de masse m/e : 283 (M^+ , 3%); 178 (M^+ -PhCO, 43%); 164 (M^+ -PhCON, 32%); 105 ($PhC\equiv O^+$, 100%); 77 (Ph^+ , 25%).

I.R. (KBr, cm^{-1}) : 1635 (ν_{CN}); 1125, 1100 et 1070 ($\nu_{oxazine}$).

analyse calculée pour $C_{19}H_{25}NO$ C:80.52, H:8.89, N:4.94, O:5.65
trouvée C:80.60, H:8.94, N:5.05, O:5.72

**b/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0]
décène-4 cis 27b**

R.M.N. (400 MHz, C_6D_6 , δ ppm, TMS) : 0.90-2.46 (19H, massif se présentant sous forme de 5 multiplets, CH_2 et CH); 3.75 (1H, multiplet de 4 raies, $J=3.9$ Hz, CH en α de l'azote); 7.16-7.24 (3H, m, Ph); 8.35-8.43 (2H, m, Ph).

R.M.N. ^{13}C (100 MHz, C_6D_6 , δ ppm, TMS) :

- 153.88 : O-C=N.
- 135.39 : carbone quaternaire du phényle.
- 130.11 : carbone para du phényle.
- 128.08 : carbones méta du phényle.
- 127.54 : carbones ortho du phényle.
- 77.53 : carbone spirannique.
- 48.46 : CH en α de l'azote.
- 38.12 : CH.
- de 21.2 à 35.5 : 7 pics des carbones aliphatiques.

spectre de masse m/e : 283 (M^+ , 8%); 178 (M^+ -PhCO, 35%); 164 (M^+ -PhCON, 27%); 105 ($PhC\equiv O^+$, 100%); 77 (Ph^+ , 31%).

I.R. (KBr, cm^{-1}) : 1635 (ν_{CN}); 1125, 1100 et 1070 ($\nu_{oxazine}$).

analyse calculée pour $C_{19}H_{25}NO$ C:80.52, H:8.89, N:4.94, O:5.65
trouvée C:80.11, H:9.00, N:4.83, O:5.90

**c/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [5.4.0]
undécène-4 trans 28b**

spectre de masse m/e : 297 (M^+ , 4%); 192 (M^+ -PhCO, 12%); 178 (M^+ -PhCON, 6%); 105($PhC\equiv O^+$, 100%); 77 (Ph^+ , 54%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 1630 (ν_{CN}); 1130, 1095 et 1075 ($\nu_{oxazine}$).

détermination de masse précise : calculée : 297.4443
($C_{20}H_{27}NO$) trouvée : 297.4437

**d/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [5.4.0]
undécène-4 cis 28b**

spectre de masse m/e : 297 (M^+ , 12%); 192 (M^+ -PhCO, 21%); 178 (M^+ -PhCON, 54%); 105 ($PhC\equiv O^+$, 100%); 77 (Ph^+ , 44%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 1630 (ν_{CN}); 1130, 1090 et 1075 ($\nu_{oxazine}$).

détermination de masse précise : calculée : 297.4443
($C_{20}H_{27}NO$) trouvée : 297.4439

**e/ cycloheptane spiro-2 oxa-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [5.4.0]
undécène-4 trans 29b**

spectre de masse m/e : 311 (M^+ , 10%); 206 (M^+ -PhCO, 25%); 192 (M^+ -PhCON, 29%); 105 ($PhC\equiv O^+$, 100%); 77 (Ph^+ , 56%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 1635 (ν_{CN}); 1130, 1095 et 1080 ($\nu_{oxazine}$).

détermination de masse précise : calculée : 311.2249
($C_{21}H_{29}NO$) trouvée : 311.2235

**f/ cyclohexane spiro-2 oxa-3 méthyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0]
décène-4 trans 30b**

spectre de masse m/e : 221 (M^+ , 3%); 178 (M^+ - CH_3CO , 13%); 164 (M^+ -PhCON, 100%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 1630 (ν_{CN}); 1130, 1095 et 1080 ($\nu_{oxazine}$).

détermination de masse précise : calculée : 221.17795
($C_{14}H_{23}NO$) trouvée : 221.1764

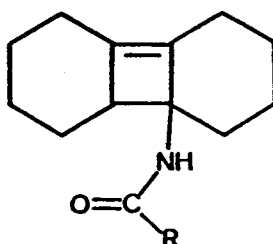
PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AUX

LIMITES DES REACTIONS DE

SPIROANNELATION

(chapitres II et III)

X / PHOTOLYSE DES DIENAMIDES BICYCLIQUES EN SOLUTION DILUEE



	R	NOMENCLATURE	point de fusion (°C)
11c	Ph	benzamido-1 tricyclo [6.4.0.0 ^{2,7}] dodécène-7	198-199
13c	p-MeO-Ph	p-méthoxy benzamido-1 tricyclo [6.4.0.0 ^{2,7}] dodécène-7	212-213
14c	m-MeO-Ph	m-méthoxy benzamido-1 tricyclo [6.4.0.0 ^{2,7}] dodécène-7	210-212
16c	α-naphtyl	α-naphtamido-1 tricyclo [6.4.0.0 ^{2,7}] dodécène-7	190-191
17c	α-furyl	α-furamido-1 tricyclo [6.4.0.0 ^{2,7}] dodécène-7	177-179

TABLEAU IX

Les diénamides bicycliques 11a-17a ont été irradiés dans l'hexane (Rayonet 2537 et 3000 Å) pendant 1 h 30 aux concentrations indiquées dans le tableau III du second chapitre (page 31).

Les bruts de photolyse ont été chromatographiés sur silice (éluant :

acétate d'éthyle hexane, 30/70) et les dérivés tricycliques buténiques ont été recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

	aliphatiques	NH	R
11c	1.05-2.65 (17H, mr)	6.60 (1H, m)	7.40-7.55 (3H, m, Ph) 7.65-7.95 (2H, m, Ph)
13c	1.10-2.60 (17H, mr)	6.55 (1H, m)	3.85 (3H, s, CH ₃ -O) 6.80 (2H, d, J = 7.5 Hz, pMeO-Ph) 7.60 (2H, d, J = 7.5 Hz, pMeO-Ph)
14c	1.15-2.65 (17H, mr)	6.55 (1H, m)	3.85 (3H, s, CH ₃ -O) 7.10-7.60 (4H, m, m-MeO-Ph)
16c	1.05-3.00 (17H, mr)	6.45 (1H, m)	7.40-8.10 (6H, m, naphtyl) 8.30-8.55 (1H, m, H péri)
17c	1.15-2.80 (17H, mr)	6.35 (1H, m)	6.55 (1H, dd, J = 3.7 Hz, 1.8 Hz) 7.00 (1H, d, J = 3.7 Hz, furyl) 7.55 (1H, d, J = 1.8 Hz, furyl)

TABLEAU X : spectres de R.M.N. des composés tricycliques.
(CDCl₃, δ ppm, T.M.S.)



a/ benzamido-1 tricyclo [6.4.0.0^{2,7}] dodécène-7 11c

spectre de masse m/e : 281 (M⁺, 2%); 176 (M⁺-PhCO, 20%); 105 (PhC≡O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3260 et 1570 (ν_{NH}); 1620 (ν_{CO}).

détermination de masse précise : calculée : 281.17795
(C₁₉H₂₃NO) trouvée : 281.1772

b/ p- méthoxy benzamido-1 tricyclo [6.4.0.0^{2,7}] dodécène-7 13c

spectre de masse m/e : 311 (M⁺, 1%); 176 (M⁺-pMeOPhCO, 25%); 135 (pMeO-PhC≡O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3265 et 1570 (ν_{NH}); 1620 (ν_{CO}).

détermination de masse précise : calculée : 311.18852
(C₂₀H₂₅NO₂) trouvée : 311.1871

c/ m-méthoxy benzamido-1 tricyclo [6.4.0.0^{2,7}] dodécène-7 14c

spectre de masse m/e : 311 (M⁺, 8%); 176 (M⁺-mMeOPhCO, 32%); 135 (mMeO-PhC≡O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3260 et 1565 (ν_{NH}); 1620 (ν_{CO}).

détermination de masse précise : calculée : 311.18852
(C₂₀H₂₅NO₂) trouvée : 311.1872

d/ α-naphtamido-1 tricyclo [6.4.0.0^{2,7}] dodécène-7 16c

spectre de masse m/e : 331 (M⁺, 7%); 176 (M⁺-naphtylCO, 24%); 155 (naphtyl-C≡O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3265 et 1570 (ν_{NH}); 1615 (ν_{CO}).

analyse calculée pour C₂₃H₂₅NO C:83.34, H:7.60, N:4.23, O:4.83
 trouvée C:82.97, H:7.57, N:3.99, O:4.87

e/ α-furamido-1 tricyclo [6.4.0.0^{2,7}] dodécène-7 17c

spectre de masse m/e : 271 (M⁺, 14%); 176 (M⁺-furylCO, 43%); 95 (furyl-C≡O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3260 et 1565 (ν_{NH}); 1615 (ν_{CO}).

analyse calculée pour C₁₇H₂₁NO₂ C:75.24, H:7.80, N:5.16, O:11.79
 trouvée C:75.32, H:7.91, N:4.91, O:11.86

X I / SYNTHÈSE ET PHOTOLYSE DES ARYLENAMIDES 24a-25a

a/ synthèse du benzamido-1 phényl-2 cyclohexène 25a

Le diénamide **25a** a été synthétisé selon le mode opératoire décrit page 121 par condensation du benzamide (0.05mole, 6g) et de la phényl-2 cyclohexanone.

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.60-1.95 (4H, m, CH₂); 2.20-2.45 (2H, m, CH₂ allyliques); 2.70 (2H, m, allyliques en β de l'azote); 7.10-7.65 (11H, mr, ArH et NH).

spectre de masse m/e : 277 (M⁺, 21%); 172 (M⁺-PhCO, 54%); 105 (PhC≡O⁺, 100%).

I.R. (KBr, cm⁻¹) : 3290 et 1570 (ν_{NH}); 1620 (ν_{CO}).

U.V. (hexane, λ max) : 284 nm (ε 22000).

point de fusion : 103-104°C

<u>analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₁₉ NO	C:82.31, H:6.86, N:5.05, O:5.77
	trouvée	C:82.06, H:6.92, N:5.06, O:6.01

b/ synthèse de la N-benzoyl cyclohexènyl-2 aniline 24a

L'ortho-bromobenzanilide a été obtenu par acylation de l'o-bromoaniline par le chlorure de benzoyle en présence de soude (Schotten-Bauman).

Une solution d'o-bromobenzanilide (0.02 mole, 5.5g) dans 20ml de THF anhydre est additionnée lentement à une suspension de NaH (1.0g, 50% dans l'huile, lavé au THF, 0.028 mole) dans le THF sec (15ml). Lorsqu'il n'y a plus de dégagement d'hydrogène (30 minutes à 25°C), l'anion est refroidi à -78°C et le tert-butyllithium (0.04 mole, 15.4ml, 2.6M dans le pentane) est additionné lentement en 30 minutes. On ajoute ensuite 4ml de HMPA (0.024 mole). Après 30 minutes à -78°C, on ajoute 2ml (0.019 mole) de cyclohexanone dans 2ml de THF sec en 20 minutes. Après 1 heure à -78°C, le mélange est traité par une solution saturée en NH₄Cl, ramené à température ambiante et extrait à l'éther. La phase étherée est lavée à l'eau puis séchée (MgSO₄) et concentrée. Le mélange obtenu est trituré avec 20% d'acétate d'éthyle dans l'hexane et après filtration on obtient l'alcool propre avec un rendement de 52% (3.1g).

1.5ml (0.015 mole) de tétrachlorure de titane sont ajoutés à une solution d'alcool (1.55g) dans 150ml de CH₂Cl₂ à -78°C. Après 2 heures à -78°C, le mélange est extrait à l'éther, lavé à l'eau, séché (MgSO₄) et concentré pour conduire à l'arylénamide **24a** avec un rendement de 95% (1.3g).

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.50-1.90 (4H, m, CH₂); 2.05-2.30 (4H, m, CH₂ allyliques); 5.75 (1H, m, vinylique); 7.05-7.45 (10H, m, ArH et NH).

spectre de masse m/e : 277 (M⁺, 21%); 172 (M⁺-PhCO, 33%); 105 (PhC≡O⁺, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 3310 et 1570 (ν_{NH}); 1690 (ν_{CO}).

point de fusion : 189-190°C (litt.: 190°C [17]).

U.V. (hexane, λ_{max}) : 292 nm (ε 24300).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.05-2.20 (18H, m, CH_2 , CH et OH);
3.60 (2H, s, CH_2 -Ph); 7.40 (5H, m, Ph).

spectre de masse m/e : 295 (M^+ , 3%); 277 ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$, 38%); 91 (PhCH_2^+ , 100%).

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 295.19360
($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}$)	trouvée : 295.1938

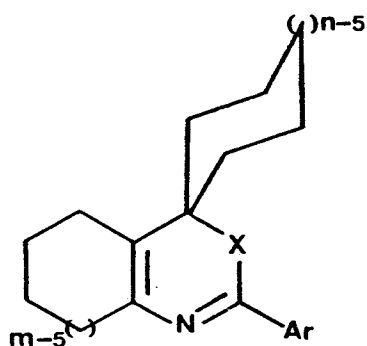
♦ composé aromatique 19c

Après la photolyse de **19a** dans les conditions décrites page précédente, la solution de **19b** dans l'hexane ($5 \cdot 10^{-3}\text{M}$, 370mg) est agitée pendant 12h en présence de 5g de silice. Après filtration et évaporation du solvant, le brut est chromatographié sur silice (éluant : acétate d'éthyle/éther de pétrole , 20/80) et fournit la benzyl-6 octahydro-1,2,3,4,7,8,9,10 phénanthridine **19c** avec un rendement de 26%. Le composé **19c** est décrit dans la partie expérimentale relative au chapitre V (pages 165-166).

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AUX
REACTIONS DE SPIROANNELATION EN
SERIE THIO ET SELENO

(Chapitre IV)

XIV / SYNTHESE DES THIAZINES ET SELENAZINES SPIRO



	m = n	R	X	NOMENCLATURE	point de fusion (°C)
30	6	Ph	S	cyclohexane spiro-2 thia-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	89-90
31	6	α-Pyr	S	cyclohexane spiro-2 thia-3 α-pyridinyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	122-123
32	α-tétralone	Me	S	tétrahydro-1',2',3',4' naphthalène spiro-2 benzo-7,8 thia-3 méthyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décatriène-1(6),4,7	135-137
34	6	Ph	Se	cyclohexane spiro-2 séléna-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	huile
35	6	α-thiényl	Se	cyclohexane spiro-2 séléna-3 α-thiényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4	huile

TABLEAU XI



1/ condensation d'un thioamide primaire sur la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone 5

Une solution de thioamide (0.05 mole, R=Ph, α -Pyr), de (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone 5 (0.05 mole, 8.8g) et d'acide p-toluène sulfonique (250mg) dans 200ml de toluène est portée à reflux pendant 24h, l'eau formée est éliminée sous forme azéotrope dans un appareil de Dean-Stark. La solution est lavée par du carbonate de sodium (5%), puis séchée (Na_2SO_4). Le brut est chromatographié sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole, 25/75), et recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

2/ Sulfuration de diénamides bicycliques.

Une solution de 0.05 mole de diénamide (11a - 23a) dans 15ml de toluène et de 0.03 mole de Réactif de LAWESSON (600mg) est portée à reflux jusqu'à consommation complète du diénamide de départ (de 1h30 à 2h). Le mélange est alors refroidi (5°C) pendant 2h et le dérivé phosphoré est alors filtré. Après évaporation du solvant, la thiazine-1,3 est purifiée par chromatographie sur silice (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole, 25/75) et recristallisée.

3/ Condensation d'un séléno-carboxamide primaire sur la (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexanone 5

♦ synthèse du sélénure d'aluminium Al_2Se_3 [19]

30g d'aluminium en poudre sont mélangés à 50g de sélénium rouge. On place 5g du mélange dans un creuset muni d'un couvercle. Le couvercle est soulevé avec des pinces, on place 2 à 3mm de ruban de magnésium enflammé dans le creuset et le couvercle est immédiatement replacé. Après quelques secondes, on ajoute 3g du mélange Al/Se et le creuset est couvert à nouveau. Cette procédure est répétée jusqu'à ce que tout le mélange soit ajouté. La température de la masse reste généralement assez forte pour ne pas nécessiter d'ajout de magnésium. Après que le creuset soit refroidi, le sélénure d'aluminium est placé à l'abri de l'humidité.

♦ synthèse de séléno-carboxamides [20]

Un mélange de nitrile (0.05 mole), d' Al_2Se_3 (20.37g, 0.07 mole), de pyridine (20ml) et de triéthylamine (10ml) est chauffé à reflux pendant 2h.

Pendant ce temps, 10ml d'eau sont ajoutés graduellement. Le mélange est ensuite versé dans de l'eau froide et extrait à l'éther. La phase organique est lavée avec de l'acide chlorhydrique dilué (10%) pour enlever la pyridine, puis à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. L'éther est évaporé et le sélénamide est cristallisé dans le benzène.

◇ **synthèse des sélénazines-1,3 spiro**

La cétone bicyclique 5 est condensée avec les séléncarboxamides préparés selon le mode opératoire décrit page 156.

Toutes les opérations de la synthèse des sélénazines-1,3 se déroulent sous hotte aspirante et nécessitent de grandes précautions du fait du dégagement d' H_2Se (piège à soude, ...).

a/ cyclohexane spiro-2 thia-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4 30

R.M.N. ($CDCl_3$, δ ppm, TMS) : 1.30-1.95 (14H, mr, CH_2); 2.05-2.60 (4H, m, allyliques); 7.30-7.50 (3H, m, Ph); 7.80-8.10 (2H, m, Ph).

Le spectre (400 MHz) de ce composé est décrit plus en détail dans l'annexe (pages 112-114).

spectre de masse m/e : 297 (M^+ , 7%); 135 ($PhCSN^+$, 100%); 103 ($PhC\equiv N^+$, 77%).

I.R. (KBr, cm^{-1}) : 1610 (ν_{CN}).

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{19}H_{23}NS$	C:76.73, H:7.80, N:4.71, S:10.76
	trouvée	C:76.69, H:7.87, N:4.21, S:10.59

b/ cyclohexane spiro-2 thia-3 α -pyridinyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décadiène-1(6),4 31

R.M.N. ($CDCl_3$, δ ppm, TMS) : 1.25-1.95 (14H, mr, CH_2); 2.00-2.50 (4H, m, allyliques); 7.35, 8.25, 8.70 et 9.15 (4H, m, Pyr).

spectre de masse m/e : 298 (M^+ , 4%); 136 ($PyrCSN$, 82%); 104 ($PyrC\equiv N^+$, 100%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 1610 (ν_{CN}).

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 298.15036
($C_{18}H_{22}NS$)	trouvée : 298.1506

**c/ tétrahydro-1',2',3',4' naphthalène spiro-2 benzo-7,8 thia-3
méthyl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décatriène-1(6),4,7 32**

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.70-2.20 (6H, mr, CH₂); 2.25 (3H, s, CH₃); 2.50-2.90 (4H, m, allyliques); 7.00-7.40 (6H, m, ArH); 7.45 (1H, m, ArH); 7.75 (1H, m, ArH).

spectre de masse m/e : 331 (M⁺, 77%); 270 (M⁺-CH₃CSN, 100%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 1605 (ν_{CN}).

analyse calculée pour C₂₂H₂₁NS C:79.73, H:6.39, N:4.23, S:9.66
trouvée C:79.47, H:6.52, N:4.16, S:9.84

**d/ cyclohexane spiro-2 séléna-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0]
décadiène-1(6),4 34**

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.30-1.90 (14H, mr, CH₂); 2.05-2.60 (4H, m, allyliques); 7.05-7.50 (3H, m, Ph); 7.75-8.05 (2H, m, Ph).

Le spectre (400 MHz) de ce composé est décrit plus en détail dans l'annexe (pages 112-114).

spectre de masse m/e : 345 (M⁺, 1%); 265 (M⁺-Se, 100%); 162 (M⁺-PhCSeN, 75%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 1610 (ν_{CN}).

détermination de masse précise : calculée : 345.09957
(C₁₉H₂₃NSe) trouvée : 345.0988

**e/ cyclohexane spiro-2 séléna-3 α-thiényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0]
décadiène-1(6),4 35**

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.35-2.00 (14H, mr, CH₂); 2.05-2.50 (4H, m, allyliques); 6.90-7.75 (3H, m, thiényl).

spectre de masse m/e : 351 (M⁺, 3%); 271 (M⁺-Se, 100%); 162 (M⁺-thiénylCSeN, 77%).

I.R. (CDCl₃, cm⁻¹) : 1610 (ν_{CN}).

détermination de masse précise : calculée : 351.05599
(C₁₇H₂₁NSeS) trouvée : 351.0564

X V / SYNTHESE DE LA DIHYDROTHIAZINE SPIRO 33b

a/ thiobenzamido-1 (cyclohexène-1 yl)-2 cyclohexane trans 33a

Ce composé a été obtenu par sulfuration du monoénamide **27a trans**, selon le processus décrit page 156 (rdt=90%).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.20-2.50 (17H, m, CH_2 et CH); 4.20-4.50 (1H, m, CH en α de l'azote); 5.50 (1H, m, vinylique); 7.10-7.65 (5H, m, Ph).

spectre de masse m/e : 299 (M^+ , 100%); 121 ($\text{PhC}\equiv\text{S}^+$, 35%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3250 et 1590 (ν_{NH}); 1600 (ν_{CN}).

U.V. (hexane, λ max) : 295 nm (ϵ 18500); 440 nm (ϵ 2000).

point de fusion : 111-113°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NS}$	C:76.22, H:8.42, N:4.68, S:10.69
	trouvée	C:76.03, H:8.51, N:4.65, S:10.81

b/ cyclohexane spiro-2 thia-3 phényl-4 aza-5 bicyclo [4.4.0] décène-4 trans 33b

Le monothioénamide **33a trans** a été irradié dans l'hexane (370mg, 5.10^{-3}M , Rayonet 3000 Å) pendant 0h45. Après évaporation du solvant, chromatographie sur colonne (éluant : acétate d'éthyle / hexane, 20/80) et recristallisation (hexane-toluène), on obtient la dihydrothiazine spiro **33b trans** avec un rendement de 85%.

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.20-2.50 (17H, m, CH_2 et CH); 3.05 (1H, m, CH en α de l'azote); 7.20-7.75 (5H, m, Ph).

spectre de masse m/e : 299 (M^+ , 11%); 164 ($\text{M}^+ - \text{PhCSN}$, 100%); 121 ($\text{PhC}\equiv\text{S}^+$, 22%); 103 ($\text{PhC}\equiv\text{N}^+$, 34%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 1615 (ν_{CN}).

point de fusion : 123-125°C

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 299.17076
($\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NS}$)	trouvée : 299.1725

PARTIE EXPERIMENTALE RELATIVE AUX
SYNTHESES DE PYRIDINES POLYCLIQUES

(Chapitre V)

XVI/ SYNTHESE DES DIENAMIDES

a/ synthèse de l'orthobenzamido styrène 36a

◇ réduction de l'acétyl aniline

A une suspension de 3g d' AlLiH_4 (0.078 mole) dans 50ml d'éther anhydre, on ajoute, en 1 heure, 10.5g d'o-acétyl aniline (0.078 mole). Après une heure d'agitation à température ambiante, le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement, le mélange est versé par petites portions sur de la glace. On ajoute, ensuite, une solution à 10% en acide sulfurique jusqu'à neutralité, puis on revient en milieu légèrement basique (NaOH). Après extraction à l'éther, séchage (Na_2SO_4), et évaporation du solvant, l'alcool cristallise (10.25g, rdt=96%)

◇ déshydratation l'o-amino phényl-1 éthanol [21]

Le mélange de 10.25g d'alcool (0.075 mole), de potasse (9g, 0.155 mole) est chauffé sous vide (0.01mm de Hg) en présence de 200mg d'hydroquinone. L'o-amino styrène est distillé au fur et à mesure (65-68°C). Après redistillation (65-67°C, 0.01mm de Hg, litt. : 98-100°C, 10mm de Hg [21]) on obtient 6.4g de styrène (rdt=71%).

◇ acylation de l'o-amino styrène

A une solution de 2.4g d'amine (0.02 mole) et 2.02g de triéthylamine (0.02 mole) dans 40ml d'éther, on ajoute 2.8g de chlorure de benzoyle (0.02 mole) dans 10ml d'éther. Après 1 heure de reflux, l'amide est extrait au dichlorométhane, puis séché sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant, l'o-benzamido styrène est recristallisé dans le méthanol (4.23g, 0.95%).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 5.30-5.80 (2H, m, vinyliques terminaux); 6.50-7.00 (1H, m, vinylique); 7.00-8.10 (10H, m, ArH et NH).

spectre de masse m/e : 223 (M^+ , 21%); 105 ($\text{PhC}\equiv\text{O}^+$, 100%).

U.V. (MeOH, λ_{max}) : 295 nm (ϵ 27000).

point de fusion : 121-123°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{15}H_{13}NO$	C:80.69, H:5.87, N:6.27, O:7.17
	trouvée	C:80.74, H:5.97, N:6.43, O:7.30

b/ synthèse du p-méthoxybenzamido-1 phényl-2 cyclohexène 37a

L'arylénamide **37a** a été obtenu par condensation du p-méthoxybenzamide sur la phényl-2 cyclohexanone selon le mode opératoire décrit page 121.

R.M.N. ($CDCl_3$, δ ppm, TMS) : 1.60-1.95 (4H, m, CH_2); 2.30 (2H, m, allyliques); 2.75 (2H, m, allyliques en β de l'azote); 3.70 (3H, s, CH_3); 6.75 (2H, d, $J=8.7$ Hz, Ph-OMe); 7.15-7.30 (6H, m, Ph et NH); 7.45 (2H, d, $J=8.7$ Hz, Ph-OMe).

spectre de masse m/e : 307 (M^+ , 13%); 172 (M^+ -pMeOPhCO, 48%); 135 (pMeO-PhC=O $^+$, 100%).

I.R. ($CDCl_3$, cm^{-1}) : 3290 et 1570 (ν_{NH}); 1620 (ν_{CO}).

point de fusion : 91-92°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{20}H_{21}NO_2$	C:78.17, H:6.84, N:4.56, O:10.42
	trouvée	C:78.41, H:6.99, N:4.47, O:10.50

c/ synthèse de l'acétamido-1 phényl-2 cycloheptène 38a

♦ synthèse de la phényl-2 cycloheptanone par monoarylation

A une solution de 0.2 mole de cycloheptanone (22.4g) dans 100ml d'acide acétique contenant une trace d'HBr, on ajoute goutte à goutte 0.4 mole (64g, 20ml) de brome, en agitant à 15°C [22]. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de la glace pilée et extrait l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, puis avec une solution diluée de carbonate de potassium, à l'eau, séchée sur Na_2SO_4 , puis évaporée. La dibromocétone, est recristallisée dans un mélange éther-éther de pétrole (54.8g, rdt=80%, point de fusion :67-68°C).

A une suspension de 1.3g de Cu_2Br_2 (4.5 mmoles) dans 40ml d'éther anhydre on ajoute goutte à goutte, sous agitation, 8.85ml de PhLi (2M dans l'hexane, 17.7 mmoles) [23]. Après une agitation de 20 minutes à température ambiante, on refroidit à -78°C. On ajoute rapidement 810mg de dibromocycloheptanone (3 mmoles) dans 50ml d'éther anhydre. On laisse revenir à température ambiante et on laisse sous agitation pendant 30 minutes. On ajoute alors 10ml de méthanol à -78°C.

Après retour à 25°C, la solution est diluée avec 50ml d'eau. Les sels de cuivre formés sont filtrés sur célite et le mélange réactionnel est extrait à l'éther, séché (MgSO_4) et concentré. La phényl-2 cycloheptanone est alors distillée sous pression réduite (94-96°C, 0.4mm de Hg, 370mg, rdt=65%).

♦ **synthèse de la phényl-2 cycloheptanone par agrandissement de cycle [24]**

3.6g de benzyl-1 cyclohexanol-1 (0.02 mole) [25] sont mis en solution dans 200ml de CCl_4 anhydre en présence de 0.02 mole de N-bromosuccinimide et 100mg de peroxyde de benzoyle. Le mélange est porté à reflux. Dans un premier temps, la réaction est assez vigoureuse (30 minutes), le reflux est ensuite poursuivi pendant une heure. Le mélange est refroidi par un bain de glace, le succinimide est alors filtré, et le solvant est évaporé. Le brut a été utilisé directement pour la réaction d'élargissement de cycle.

A une solution refroidie (glace) de 5.18g d' α -bromobenzyl-1 cyclohexanol-1 (0.02 mole) dans 150ml de benzène on ajoute, goutte à goutte, un équivalent de bromo-isopropyl magnésium. Le réactif de Grignard a été préparé dans 30ml d'éther anhydre. Après addition, le bain de glace est retiré et le mélange est porté à reflux pendant 3 heures. La solution est refroidie et une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée, puis lavée avec une solution de carbonate de sodium (10%) et à l'eau. Le benzène est séché sur MgSO_4 puis évaporé. Le résidu est distillé sous vide.

♦ **synthèse de l'acétamido-1 phényl-2 cycloheptène 38a**

L'oxime de la phényl-2 cycloheptanone a été synthétisée selon le mode opératoire décrit page 126.

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.25-2.50 (8H, m, CH_2); 3.00-3.80 (3H, m, CH_2 et CH); 7.10-7.30 (5H, m, Ph); 7.85 (1H, m, N-OH).

spectre de masse m/e : 203 (M^+ , 100%); 186 (M^+ -OH, 56%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3200 (ν_{OH}); 930 ($\nu_{\text{N-O}}$); 1680 (ν_{CN}).

point de fusion : 78-80°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}$	C:76.85, H:8.37, N:6.89, O:7.88
	trouvée	C:77.06, H:8.60, N:6.99, O:7.76

L'arylénamide **38a** a été synthétisé selon le processus général de synthèse des diénamides bicycliques à large cycle ("Voie B", page 130).

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 1.45-1.95 (9H, m, CH_2 et CH_3); 2.40-2.80 (4H, m, allyliques); 6.40 (1H, m, NH); 7.15-7.60 (5H, m, Ph).

spectre de masse m/e : 229 (M^+ , 100%); 186 ($\text{M}^+ - \text{MeCO}$, 45%).

I.R. (CDCl_3 , cm^{-1}) : 3290 et 1570 (ν_{NH}); 1620 (ν_{CO}).

point de fusion : 96-98°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}$	C:78.60, H:8.29, N:6.11, O:6.98
	trouvée	C:78.84, H:8.43, N:5.95, O:7.20

XVII / SYNTHÈSES DES PYRIDINES POLYCYCLIQUES

Les diverses pyridines polycycliques synthétisées ont été obtenues selon deux voies différentes (voir chapitre V, page 72).

1/ Photolyses dans l'éthanol

Les diénamides (**11a**, **26a** et **36a**) ont été irradiés dans l'éthanol absolu (Rayonet 2537 et 3000 Å, $5 \cdot 10^{-3}\text{M}$). La solution est préalablement dégazée pendant 45 minutes par passage d'un courant d'azote. Le flux d'azote est maintenu durant toute la durée de l'irradiation (24h). Après évaporation du solvant, le brut de photolyse est chromatographié sur silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane, 25/75) et les produits sont recristallisés dans un mélange hexane-toluène.

2/ Réactions de cyclodéshydratation [25]

Un mélange de 4 mmoles de diénamide et de 5ml d'oxychlorure de phosphore (0.05 mole) dans 25ml de toluène est porté à reflux. La réaction est suivie par chromatographie sur couches minces et poursuivie jusqu'à disparition du diénamide de départ.

Le mélange réactionnel est alors versé sur de la glace pilée et extrait à l'éther. Le milieu est rendu alcalin par addition d'une solution à 20% de soude. Après extraction à l'éther, séchage (MgSO_4) et concentration, le produit de cyclisation est recristallisé dans un mélange hexane-toluène.

3/ Caractéristiques physiques des isoquinoléines de type A

a/ tétrahydro-1,2,3,4 phényl-6 phénanthridine 25b

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.85-2.05 (4H, mr, CH₂); 2.90-3.15 (4H, m, benzyliques); 7.20-8.00 (9H, m, ArH).

spectre de masse m/e : 259 (M⁺, 100%).

point de fusion : 98-99°C.

<u>analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₁₇ N	C:88.03, H:6.56, N:5.40
	trouvée	C:87.70, H:6.61, N:5.36

b/ tétrahydro-1,2,3,4 p-méthoxyphényl-6 phénanthridine 37b

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.90-2.10 (4H, mr, CH₂); 2.90-3.15 (4H, m, benzyliques); 6.90-8.30 (8H, m, ArH, doublets à 7.10 et 7.70 ppm, J=8.3 Hz).

spectre de masse m/e : 289 (M⁺, 100%).

point de fusion : 102-103°C.

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 289.14666
(C ₂₀ H ₁₉ NO)	trouvée : 289.1455

c/ produit de cyclisation 38b

Ce composé est le produit de cyclodéshydratation de l'arylénamide 38a.

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 1.45-2.25 (6H, mr, CH₂); 2.95-3.20 (4H, m, benzyliques); 2.90 (3H, s, CH₃); 7.35-8.20 (4H, m, ArH).

spectre de masse m/e : 211 (M⁺, 100%).

point de fusion : 97-98°C.

<u>analyse</u>	calculée pour C ₁₅ H ₁₇ N	C:85.30, H:8.06, N:6.63
	trouvée	C:85.37, H:8.12, N:6.61

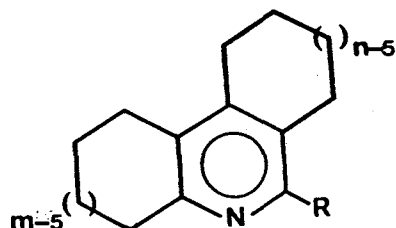
4/ Caractéristiques physiques de la phényl-2 quinoléine 36b (Type B)

R.M.N. (CDCl₃, δ ppm, TMS) : 6.80-8.20 (11H, mr, ArH).

spectre de masse m/e (C₁₅H₁₁N) : 205 (M⁺, 100%).

point de fusion : 87-89°C (litt.: 88-89°C [26]).

5/ Caractéristiques physiques des pyridines polycycliques du type C



	CH ₂	allyliques	allyliques en β de N	R
11d (m=n=6)	1.45-1.90 (8H, mr)	2.40-2.65 (6H, mr)	2.80-3.00 (2H, m)	7.30-7.60 (5H, m, Ph)
13d (m=n=6)	1.60-1.85 (8H, mr)	2.45-2.65 (6H, mr)	2.70-2.90 (2H, m)	3.75 (3H, s, CH ₃ O) 6.85 (2H, d, J=8.9 Hz, MeO-Ph) 7.35 (2H, d, J=8.9 Hz, MeO-Ph)
18d (m=n=6)	1.65-1.80 (8H, mr)	2.35-2.65 (6H, mr)	2.65-2.85 (2H, m)	2.30 (3H, s, CH ₃)
19c (m=n=6)	1.55-1.90 (8H, mr)	2.30-2.75 (6H, mr)	2.75-2.95 (2H, m)	4.15 (2H, s, CH ₂) 7.20-7.45 (5H, m, CH ₂ -Ph)
21d (m=n=8)	1.50-2.05 (16H, mr)	2.40-2.80 (6H, mr)	2.80-3.00 (2H, m)	2.40 (3H, s, CH ₃)
23d (α-tétralone)	2.70-3.40 (8H, mr, benzyliques) 7.00-7.40 (7H, m, aromatiques) 8.35 (1H, m, ArH péri)			2.60 (3H, s, CH ₃)



TABLEAU XI : Spectres de R.M.N. ¹H des pyridines polycycliques
(CDCl₃, δ ppm, T.M.S.)

a/ octahydro-1,2,3,4,7,8,9,10 phényl-6 phénanthridine **11d**

spectre de masse m/e : 263 (M⁺, 100%).

point de fusion : 81-82°C.

<u>analyse</u>	calculée pour C ₁₉ H ₂₁ N	C:86.69, H:7.98, N:5.32
	trouvée	C:86.55, H:7.88, N:4.97

b/ octahydro-1,2,3,4,7,8,9,10 p-méthoxyphényl-6 phénanthridine 13d

spectre de masse m/e : 293 (M^+ , 100%).

point de fusion : 96-98°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{20}H_{23}NO$	C:81.91, H:7.85, N:4.78, O:5.46
	trouvée	C:81.53, H:7.94, N:4.40, O:5.65

c/ octahydro-1,2,3,4,7,8,9,10 méthyl-6 phénanthridine 18d

spectre de masse m/e : 201 (M^+ , 100%).

point de fusion : 60-62°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{14}H_{19}N$	C:83.58, H:9.45, N:6.96
	trouvée	C:83.50, H:9.64, N:7.09

d/ octahydro-1,2,3,4,7,8,9,10 benzyl-6 phénanthridine 19c

spectre de masse m/e : 277 (M^+ , 100%); 186 ($M^+ - PhCH_2$, 34%); 91 ($Ph-CH_2^+$, 27%).

point de fusion : 72-74°C.

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 277.18304
($C_{20}H_{23}N$)	trouvée : 277.1823

e/ produit de cyclisation 21d

Ce composé dérive de la cyclodéshydratation de l'acétamido-1 (cyclo-octène-1 yl)-2 cyclooctène 21a.

spectre de masse m/e : 257 (M^+ , 100%).

point de fusion : 64-66°C.

<u>détermination de masse précise</u> :	calculée : 257.21434
($C_{18}H_{27}N$)	trouvée : 257.2148

f/ produit de cyclisation 23d

Ce composé dérive de la cyclodéshydratation de l'acétamido-3,3',4,4' binaphtalène-1',2 23a.

spectre de masse m/e : 297 (M^+ , 100%).

point de fusion : 229-230°C.

<u>analyse</u>	calculée pour $C_{22}H_{19}N$	C:88.89, H:6.39, N:4.71
	trouvée	C:88.41, H:6.57, N:4.36

g/ diméthyl-3,5 phényl-2 pyridine 26b

Ce composé dérive de la photolyse en milieu alcoolique du diénamide linéaire **26a**.

R.M.N. (CDCl_3 , δ ppm, TMS) : 2.30 (6H, s, CH_3); 7.40-7.55 (6H, m, Ph et H Pyr γ); 8.45 (1H, m, H Pyr α).

spectre de masse m/e : 183 (M^+ , 5%); 106 ($\text{M}^+ - \text{Ph}$, 100%); 77 (Ph^+ , 47%).

huile.

<u>analyse</u>	calculée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}$	C:85.20, H:7.15, N:7.64
	trouvée	C:85.15, H:7.26, N:7.59

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

--0000000--

- [1] A.C. COPE et L.L. ESTES, *J. Am. Chem. Soc.*, **72**, 1128 (1950)
- [2] A.C. COPE et P.E. PETERSON, *J. Am. Chem. Soc.*, **81**, 1643 (1959)
- [3] N. HEAP et G.H. WHITHAM, *J. Chem. Soc. (B)*, 164 (1966)
- [4] K. BOWDEN, I.M. HEIBRON, E.R.H. JONES et B.C.L. WEEDON, *J. Chem. Soc.*, 39 (1946)
- [5] U. ZEHAVI et D. BEN ISHAI, *J. Org. Chem.*, **26**, 1097 (1961)
- [6] E. WENKERT, S.K. BHATTACHARYA et E.M. WILSON, *J. Chem. Soc.*, 5617 (1964)
- [7] A.T. NIELSEN et W.J. HOULIHAN, in *Organic Reactions*, J. Wiley and sons Ed., vol. **16**, 21 et 81 (1968)
- [8] R.C. COOKSON et N.R. ROGERS, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, **10**, 1037 (1974)
- [9] W.J. ROSENFELDER et D. GINSBURG, *J. Chem. Soc.*, 2955 (1954)
- [10] A.G. HOLBA, V. PREMASAGER, B.C. BAROT et E.J. EISENBRAUN, *Tetrahedron Letters*, 571 (1985)
- [11] M. MOUSSERON et R. JACQUIER, *Bull; Soc. Chim. Fr.*, 648 (1950)
- [12] P. CAUBERE et J.J. BRUNET, *Tetrahedron*, **28**, 4835 (1972)
- [13] *Organic Syntheses*, J. Wiley and sons Ed., vol. **2**, 70 (1961)
- [14] J.R. HANSON, *Synthesis*, 1 (1974)
- [15] R.B. BOAR, J.F. Mc GHIE, M. ROBINSON, D.H.R. BARTON, D.C. HORWELL, et R.V. STICK, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1237 (1975)
- [16] A.I. VOGEL, p 577 (méthode 2) (1956)
- [17] S.P. PHADNIS, *Indian J. Chem.*, **10**, 825 (1972)

- [18] L.P. KYRIADES, *J. Am. Chem. Soc.*, **36**, 530 (1914)
- [19] G.R. WAITKINS et R.SHUTT, *Inorganic Syntheses*, **2**, 183 (1946)
- [20] V.I. COHEN, *Synthesis*, 668 (1978)
- [21] S. SABETAY, J. BLEGER et V. de LESTRANGE, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **3**, (1930)
- [22] E.J. COREY, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 3297 (1953)
- [23] X. LEI, C. DOUBLEDAY Jr. et N. TURRO, *Tetrahedron Letters*, **27**, 4671 (1986)
- [24] A.J. SISTI, *J. Org. Chem.*, **33**, 453 (1968)
- [25] H.J. SCHAEFFER et C.J. COLLINS, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 124 (1956)
- [26] W.M. WHALEY et T.R. GOVINDACHARI, in *Organic Reactions*, J. Wiley and sons, Vol. 6, 54 (1951)
- [27] *Beil.*, **20**, 481

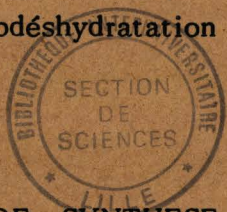
--00000000--



La potentialité en synthèse organique des diénamides, une classe de composés méconnus, a été examinée. Il a été montré que les diénamides pouvaient être considérés comme des modèles clés dans l'élaboration de nombreux systèmes hétérocycliques et qu'il était possible d'orienter radicalement la réactivité et la photoréactivité des divers produits synthétisés par le choix judicieux des conditions opératoires.

La photolyse des diénamides bicycliques secondaires en solvant neutre a permis la mise au point d'une nouvelle méthode de "spiroannelation". La synthèse des composés spiranniques a été étendue, de manière très efficace, à l'élaboration des homologues soufrés et séléniés. Il a été montré que le caractère hexatriénique des modèles parents n'était pas un préalable à la formation des hétérocycles à charpente spiro, puisque les monoénamides $\gamma\delta$ éthyléniques possédait un comportement (photo)chimique similaire.

Il a été également montré, que les conditions d'irradiation des diénamides bicycliques influaient fortement sur la nature des produits de photolyse. C'est ainsi que la photolyse en milieu polaire de ces composés conduit à toute une famille de pyridines, quinoléines et isoquinoléines polycycliques condensées, hétérocycles auxquels il est également possible d'accéder facilement par cyclodéshydratation selon un processus nouvellement établi.



MOTS CLES : DIENAMIDE. SYNTHÈSE. PHOTOLYSE. OXAZINE. THIAZINE. SPIROANNELATION. CYCLODESHYDRATATION. POLYHYDROPHENANTHRIDINE. RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE. RAYONS X. ANALYSE CONFORMATIONNELLE.