

Acta Cryst. (1985). C41, 1093–1095

Structure de l'Hydroxy-6 Phényl-6 Aza-1 Bicyclo[3.2.0]heptanone-2, C₁₂H₁₃NO₂, Produit de Photocyclisation de la *N*-Phénacyl Pyrrolidone-2

PAR YVES TROIN ET JEAN-CLAUDE GRAMAIN

Laboratoire de Chimie et Biochimie des Substances Naturelles, Université de Clermont II, BP 45, 63170 Aubière, France

ET THIERRY PRANGÉ*

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif sur Yvette, France

(Reçu le 10 octobre 1984, accepté le 12 mars 1985)

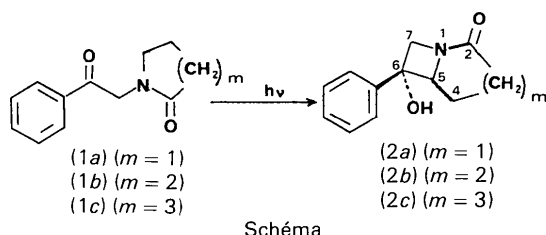
Abstract. $M_r = 203.2$, monoclinic, $C2/c$, $a = 19.813$ (3), $b = 9.119$ (2), $c = 11.642$ (3) Å, $\beta = 104.6$ (1)°, $V = 2035.3$ Å³, $Z = 8$, $D_x = 1.33$ g cm⁻³, $\lambda(\text{Cu } K\alpha) = 1.5418$ Å, $\mu = 6.96$ cm⁻¹, $F(000) = 864$, $T = 293$ K, $R = 0.064$ for 1769 observations with $I \geq 2\sigma(I)$. This strained azabicyclo[3.2.0]heptane derivative is obtained in a one-step photocyclization of a substituted pyrrolidone. The analysis of the five-membered-ring conformation shows that a more important pucker is observed in solution (NMR data) than in the crystalline state. The strained ring junction forces the amidic N atom to be pyramidal.

Introduction. Lors de l'étude de la réactivité d'amides cycliques nous avons envisagé un accès rapide au système azabicyclo[*n*.2.0]octane (avec *n* compris entre 3 et 5) par voie photochimique (Gramain, Dufour, Ouazzani-Chahadi, Remuson & Troin, 1981). Les rendements à partir des lactames de départ (schéma, $m = 1$ à 3) sont élevés et conduisent aux composés bicycliques (2) (Gramain, Ouazzani-Chahadi & Troin, 1981) par cyclisation intramoléculaire de type Norish II. Dans le cas de la *N*-phénacyl pyrrolidone-2, on obtient les deux isomères de l'hydroxy-6 phényl-6 aza-1 bicyclo[3.2.0]heptanone-2 ($m=1$) en C(5), composés particulièrement tendus. Cette tension élevée se manifeste en particulier par la facilité d'hydrolyse en milieu acide du

cycle lactame de (2a) (*cis+trans*) en azétidinol substitué. Le composé majoritaire (p.f. 435–436 K) est le moins soluble et peut être séparé par recristallisation.

Leur stéréochimie a été attribuée sur la base des effets de solvants en RMN du proton sur l'hydrogène de jonction de cycle. Dans le but de confirmer cette stéréochimie et d'étudier la géométrie particulière de ces composés, nous avons déterminé la structure cristalline de l'isomère majoritaire (2a).

Partie expérimentale. Gros cristaux en général maclés facilement obtenus par évaporation lente d'une solution de méthanol. Par coupes successives, il est possible d'obtenir un spécimen monocristallin. Paramètres déterminés sur diffractomètre automatique Philips PW 1100 à partir de 25 réflexions avec $10^\circ \leq \theta \leq 30^\circ$. Réflexions mesurées sous un angle de $1,2^\circ$ à la vitesse de $0,05^\circ \text{ s}^{-1}$ entre $2^\circ \leq \theta \leq 60^\circ$. Fond continu déduit de deux mesures de 10 s de part et d'autre de la réflexion. Trois réflexions standard (311, 510 et 332) mesurées toutes les 2 h montrent qu'il n'y a pas lieu d'effectuer de correction de décomposition. Sur 2064 intensités enregistrées, 1769 observées [$I \geq 2\sigma(I)$]. Aucune correction d'absorption. Valeur max. des indices: $|h| = 23$, $|k| = 10$ et $l = 13$. Résolution par méthodes directes (Main, Fiske, Hull, Lessinger, Germain, Declercq & Woolfson, 1980) et affinements (basés sur F) en utilisant des facteurs d'agitation thermique isotropes puis anisotropes. Localisation de tous les hydrogènes sur séries de Fourier-différence. La contribution de ces atomes a été ajoutée en cours d'affinement avec un facteur d'agitation thermique isotrope égal au U moyen de l'atome porteur; ils ne sont pas affinés. Le R final = 6,4% et $wR = 6,6\%$; pondération utilisée: $w = 1/\sigma(F_o)^2$. Les facteurs de diffusion sont extraits des *International Tables for X-ray Crystallography* (1974). Résidu de densité sur la dernière Fourier-différence: $0,4 \text{ e } \text{Å}^{-3}$, $(\Delta/\sigma)_{\text{max}}$ au dernier cycle 0,15 avec $(\Delta/\sigma)_{\text{moyen}} = 0,03$. Pas de correction pour extinction secondaire.



* Adresse actuelle: LURE, Bât. 209c, Université Paris-Sud, 91405-Orsay CEDEX, France.

Discussion. Les coordonnées sont données Tableau 1,* et les distances et angles Tableau 2.

Les études spectroscopiques effectuées en solution sur (2a) (Fig. 1) montrent que la présence d'un cycle à quatre chaînons n'introduit, pour le cycle lactame, que de faibles effets: en infra-rouge, la vibration $\nu(\text{CO})$ se situe à 1710 cm^{-1} (CCl_4) alors que dans le cas du composé non tendu de départ (1a), sa valeur est de 1700 cm^{-1} . De même, la torsion du cycle lactame semble toujours possible dans (2a) et son degré de flexibilité se reflète dans la disparité des constantes de

* Les listes des facteurs de structure, des facteurs d'agitation thermique anisotrope, des coordonnées des atomes d'hydrogène et des angles de torsion ont été déposées au dépôt d'archives de la British Library Lending Division (Supplementary Publication No. SUP 42117: 14 pp.). On peut en obtenir des copies en s'adressant à: The Executive Secretary, International Union of Crystallography, 5 Abbey Square, Chester CH1 2HU, Angleterre.

Tableau 1. Coordonnées atomiques ($\times 10^4$) et paramètres d'agitation thermique isotropes équivalents U_{eq} ($\times 10^3$) des atomes lourds

$$U_{\text{eq}} = \frac{1}{3} \{ U_{11} + U_{22} + U_{33} + 2(U_{23}\cos\alpha + U_{13}\cos\beta + U_{12}\cos\gamma) \}.$$

	x	y	z	$U_{\text{eq}}(\text{Å}^2)$
C(2)	4288 (3)	3731 (5)	3759 (4)	36 (6)
C(3)	4877 (3)	2614 (6)	4069 (5)	50 (7)
C(4)	4943 (3)	2232 (6)	5382 (5)	48 (6)
C(5)	4471 (3)	3307 (5)	5802 (4)	32 (5)
C(6)	3704 (3)	2951 (5)	5890 (4)	34 (5)
C(7)	3469 (3)	4293 (5)	5036 (4)	42 (6)
C(61)	3461 (2)	1462 (5)	5393 (4)	34 (5)
C(62)	3592 (3)	261 (6)	6159 (5)	45 (6)
C(63)	3421 (3)	-1152 (6)	5744 (6)	63 (8)
C(64)	3114 (3)	-1377 (6)	4536 (6)	59 (8)
C(65)	2976 (3)	-207 (7)	3763 (5)	44 (7)
C(66)	3148 (3)	1220 (6)	4185 (5)	37 (6)
N(1)	4163 (2)	4258 (4)	4769 (3)	31 (4)
O(6)	3582 (2)	3056 (4)	7024 (3)	51 (4)
O(2)	3973 (2)	4094 (4)	2747 (3)	52 (5)

Tableau 2. Distances interatomiques (Å) et angles intramoléculaires ($^\circ$)

C(2)—C(3)	1,522 (8)	C(6)—O(6)	1,403 (6)
C(2)—N(1)	1,350 (6)	C(7)—N(1)	1,484 (7)
C(2)—O(2)	1,231 (6)	C(61)—C(62)	1,395 (7)
C(3)—C(4)	1,541 (8)	C(61)—C(66)	1,403 (7)
C(4)—C(5)	1,518 (8)	C(62)—C(63)	1,387 (8)
C(5)—C(6)	1,583 (7)	C(63)—C(64)	1,400 (10)
C(5)—N(1)	1,484 (6)	C(64)—C(65)	1,378 (9)
C(6)—C(7)	1,572 (7)	C(65)—C(66)	1,402 (8)
C(3)—C(2)—N(1)	109,2 (4)	C(1)—C(6)—O(6)	108,0 (4)
C(3)—C(2)—O(2)	125,4 (5)	C(6)—C(7)—N(1)	88,5 (4)
N(1)—C(2)—O(2)	125,3 (5)	C(6)—C(61)—C(62)	118,1 (4)
C(2)—C(3)—C(4)	104,8 (4)	C(6)—C(61)—C(66)	123,0 (4)
C(3)—C(4)—C(5)	105,5 (4)	C(62)—C(61)—C(66)	118,8 (5)
C(4)—C(5)—C(6)	124,6 (4)	C(61)—C(62)—C(63)	121,1 (5)
C(4)—C(5)—N(1)	106,1 (4)	C(62)—C(63)—C(64)	119,5 (6)
C(6)—C(5)—N(1)	88,1 (3)	C(63)—C(64)—C(65)	120,4 (6)
C(5)—C(6)—C(7)	86,3 (4)	C(64)—C(65)—C(66)	120,0 (6)
C(5)—C(6)—C(61)	112,3 (4)	C(61)—C(66)—C(65)	120,3 (5)
C(5)—C(6)—O(6)	116,3 (4)	C(2)—N(1)—C(5)	111,7 (4)
C(7)—C(6)—C(61)	116,3 (4)	C(2)—N(1)—C(7)	125,0 (4)
C(7)—C(6)—O(6)	116,6 (4)	C(5)—N(1)—C(7)	93,2 (4)

couplage H—H observées en RMN du proton pour les atomes d'hydrogène situés en *trans*: 2,2 Hz dans un cas ($J_{\text{H}3\beta\text{H}4\alpha}$) et 10,7 Hz dans l'autre ($J_{\text{H}4\beta\text{H}3\alpha}$) (Fig. 2). Cette importante différence est en faveur d'une forte déformation du cycle pyrrolidone en solution.

La présente détermination montre au contraire que, à l'état cristallin, le cycle lactame est pratiquement plan: $\chi^2 = 1,6$ pour les quatre atomes C(3), C(4), C(5) et N(1). Ecart max. pour C(2): 0,23 (5) Å par rapport à ce plan. En adoptant le formalisme de Altona, Geise & Romers (1968), on obtient une pliure de cycle maximale φ_m ne dépassant pas 17° . Le paramètre $\Delta = 25,4$ indique pour sa part une forme demi-enveloppe. Cette conformation relativement plane entraîne pour les quatre atomes d'hydrogène du cycle, des angles dièdres à peu près identiques (Fig. 2).

Une différence de $\pm 2^\circ$ par rapport à la valeur idéale de 120° est insuffisante pour expliquer la forte disparité des 3J observés en RMN; la pliure du cycle est donc beaucoup plus prononcée en solution qu'à l'état cristallin. Un facteur pouvant rendre compte de cette rigidité accrue est l'existence d'une liaison hydrogène intermoléculaire entre le C=O amide et l'hydroxyle en C(6): $d(\text{O}\cdots\text{O}) = 2,71$ (1) Å, dans le cristal.

Si le cycle pyrrolidone est plan, il n'en est pas de même pour la partie azétidine de la molécule qui joue le rôle de charnière: l'angle dièdre des deux liaisons C—C et C—N adjacentes du cycle est de $15,5$ (5) $^\circ$. C'est assez loin des valeurs record observées dans le cas des cyclobutanes *trans*-1,2 disubstitués (voir par exemple

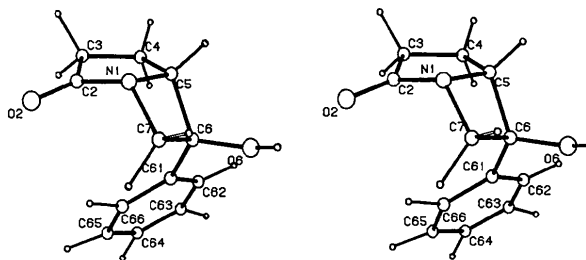


Fig. 1. Une vue stéréoscopique de la molécule (2a) (PLUTO; Motherwell & Clegg, 1978).

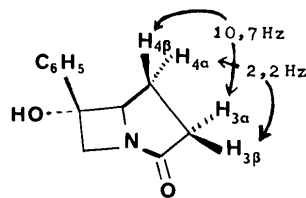


Fig. 2. Constantes de couplage 3J en RMN (solution CCl_4). [Angles dièdres cristallographiques: H(3 α)-C(3)-C(4)-H(4 α) 119,3 (4); H(3 β)-C(3)-C(4)-H(4 β) 121,2 (4); H(3 α)-C(3)-C(4)-H(4 β) 2,5 (5); H(3 β)-C(3)-C(4)-H(4 α) 0,2 (5) $^\circ$.]

Belicchi Ferrari, Gasparri Fava & Pellinghelli, 1973) mais cependant est très significatif du déplacement de la contrainte stérique du cycle à cinq sur le cycle à quatre atomes.

Dans le même sens, l'atome d'azote du groupe amide est fortement pyramidal: écart de 0,8 Å de l'azote au dessus du plan moyen des trois substituants. Cette déformation est encore la résultante de l'importante tension due à la fusion des deux cycles.

Références

ALTONA, C., GEISE, H. J. & ROMERS, C. (1968). *Tetrahedron*, **24**, 13–32.

BELICCHI FERRARI, M., GASPARRI FAVA, G. & PELLINGHELLI, M. A. (1973). *Cryst. Struct. Commun.* **2**, 511–514.

GRAMAIN, J. C., DUFOR, M., OUAZZANI-CHAHADI, L., REMUSON, R. & TROIN, Y. (1981). X^e Conf. Int. Photochem., Heraklion.

GRAMAIN, J. C., OUAZZANI-CHAHADI, L. & TROIN, Y. (1981). *Tetrahedron Lett.* pp. 3185–3188.

International Tables for X-ray Crystallography (1974). Tome IV. Birmingham: Kynoch Press. (Distributeur actuel D. Reidel, Dordrecht.)

MAIN, P., FISKE, S. J., HULL, S. E., LESSINGER, L., GERMAIN, G., DECLERCQ, J. P. & WOOLFSON, M. M. (1980). *MULTAN80. A System of Computer Programs for the Automatic Solution of Crystal Structures from X-ray Diffraction Data*. Univ. de York, Angleterre, et Louvain-la-Neuve, Belgique.

MOTHERWELL, W. D. S. & CLEGG, W. (1978). *PLUTO. A Program for Drawing Crystal and Molecular Structures*. Univ. de Cambridge, Angleterre.

Acta Cryst. (1985). **C41**, 1095–1100

Cycloaddition of Isoquinolinium-*N*-phenylimide with Dimethyl Fumarate and Dimethyl Maleate and their Acid Rearrangement Products: C₂₁H₂₀N₂O₄ (6) and C₂₄H₂₂N₂O₆ (7)

BY ISABELLA L. KARLE AND JUDITH L. FLIPPEN-ANDERSON

Laboratory for the Structure of Matter, Naval Research Laboratory, Washington, DC 20375–5000, USA

AND ROLF HUISGEN

Institut für Organische Chemie der Universität München, 8000 München 2, Federal Republic of Germany

(Received 9 October 1984; accepted 20 March 1985)

Abstract. (6): C₂₁H₂₀N₂O₄·0.167H₂O·0.083CH₃OH, $M_r = 364.43 + \sim 6$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 12.121$ (4), $b = 17.280$ (6), $c = 11.612$ (4) Å, $\alpha = 91.2$ (1), $\beta = 129.8$ (2), $\gamma = 94.6$ (1)°, $V = 1854.2$ Å³, $Z = 4$, $D_x = 1.33$ g cm⁻³, $\text{Cu } K\alpha$, $\lambda = 1.54178$ Å, $\mu = 7.8$ cm⁻¹, $F(000) = 781$, room temperature, $R = 10.8\%$ for 5270 unique reflections (all data within $2\theta = 126.5^\circ$). The two molecules per asymmetric unit of the fused pentacyclic product from the acid-catalyzed isomerization of the cycloaddition product from isoquinolinium-*N*-phenylimide and dimethyl fumarate are nearly identical. They are products of a hydrazo rearrangement and represent an intermediate stage of the Fischer indole synthesis. For an arbitrarily chosen hand, the new compound is: dimethyl (5*S*,6*aR*,7*R*,11*bS*,12*R*,13*R*)-5,6,6*a*,11*b*-tetrahydro-5,7-ethano-7*H*-indolo[2,3-*c*]isoquinoline-12,13-dicarboxylate (IUPAC recommendation). In the fused pentacyclic moiety, the six-membered rings *A* and *E* are planar, the six-membered ring *B* has a chair conformation, while the six-membered ring *C* that contains the two nitrogen atoms has a boat conformation. There is a *cis* junction at the fusion of ring *B* with the five-membered ring *D*. Both ester moieties are attached to ring *C*. The solvent

molecules near special positions are necessarily disordered and occur only at partial occupancy. (7): C₂₄H₂₂N₂O₆, $M_r = 434.25$, triclinic, $P\bar{1}$, $a = 10.728$ (1), $b = 13.126$ (2), $c = 8.788$ (1) Å, $\alpha = 96.34$ (1), $\beta = 113.03$ (1), $\gamma = 103.45$ (1)°, $V = 1079.2$ Å³, $Z = 2$, $D_x = 1.337$ g cm⁻³, $\text{Cu } K\alpha$, $\lambda = 1.54178$ Å, $\mu = 8.2$ cm⁻¹, $F(000) = 456$, room temperature, $R = 6.2\%$ for 2816 unique reflections (all data within $2\theta = 112^\circ$). The structural formula and relative stereoconfiguration of the compound resulting from the acid-treated cycloaddition product of isoquinolinium-*N*-phenylimide and dimethyl maleate have been established by crystal structure analysis. Acid treatment of the cycloaddition product from isoquinolinium-*N*-phenylimide and dimethyl maleate (4) does not cause isomerization as in (6) above, but, rather, a deep-seated interaction of two molecules results in the abstraction of two hydrogen atoms from the pyrazolidine ring and the introduction of a –CH₂CO₂CH₃ side chain *meta* to the N atom in the isoquinoline moiety. The new compound (7) is (*S*)-6-(carboxymethyl)-2,3-dihydro-3-phenylpyrazolo-[5,1-*a*]isoquinoline-1,2-dicarboxylic acid, trimethyl ester (for an arbitrarily chosen hand). The tricyclic moiety along