

28. Synthèse de spirohydantoïnes dérivées du diphenyl-2,4-aza-3-bicyclo-[3.3.1]nonane et du diphenyl-7,9-aza-8-bicyclo [4.3.1]decane par réaction de *Bucherer* dans la *N,N*-diméthylformamide: Influence de la température et cours stéréochimique

Communication préliminaire¹⁾

par Ernesto Martínez, Carmen del Campo et Gregorio G. Trigo

Département de Chimie Organique et Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie, Université Complutense de Madrid, Madrid (Espagne)

(16. IX. 82)

Synthesis of Spirohydantoines Derivatives of 2,4-Diphenyl-3-azabicyclo [3.3.1]nonane and 7,9-Diphenyl-8-azabicyclo [4.3.1]decane via *Bucherer* Reaction in *N,N*-Dimethylformamide: Influence of the Temperature and Stereochemical Path

Summary

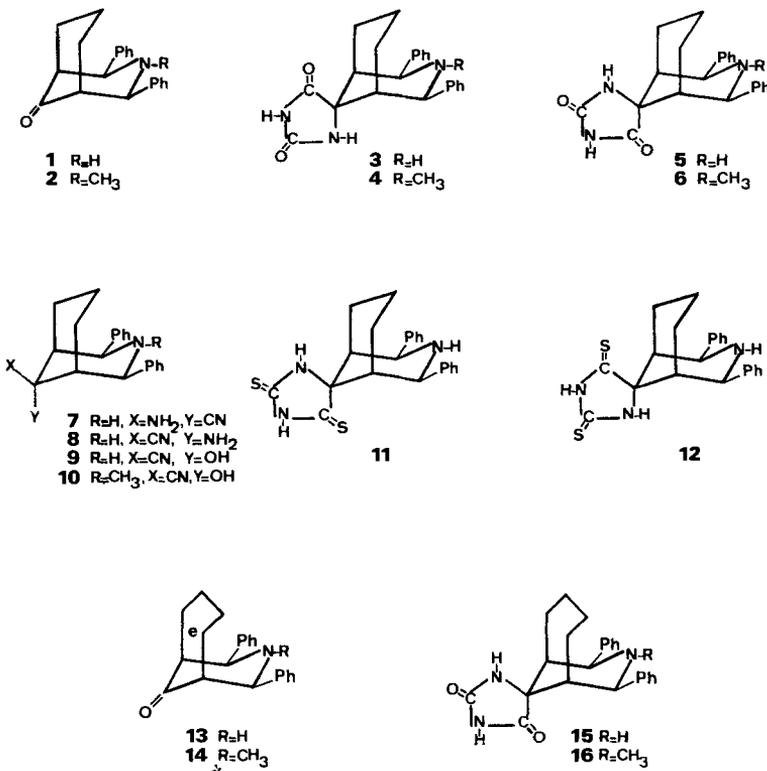
The unreactives ketones related to 2,4-diphenyl-3-azabicyclo [3.3.1]nonan-9-one to the *Bucherer* reaction in usuals conditions show excellent reactivity in DMF, as unique solvent. The stereochemical paths of these reactions and the synthetic utility of the temperature modification are described.

Le cycle de l'hydantoïne, de vaste signification pharmacologique, constitue un des intermédiaires les plus aptes pour la synthèse d' α -aminoacides à partir de composés carbonyliques. En connexion avec une étude structurale et pharmacologique de certains spirodérivés de bicycles azotés, possédant des analogies avec la spartéine et ses principaux métabolites, ainsi qu'avec son action sur le système nerveux central, nous nous sommes intéressés à la préparation de ces corps à partir de systèmes du type de la diaryl-2,4-aza-3-bicyclo[3.3.1]nonan-9-one (**1**). Nous communiquons dans ce mémoire l'excellente réactivité de ces cétones dans la réaction de *Bucherer-Bergs* [1] dans la *N,N*-diméthylformamide comme seul solvant, tandis qu'elles sont inertes dans l'éthanol/eau et dans d'autres milieux, (p. ex. éthanol absolu ou 1,4-dioxanne); le cours stéréochimique et l'utilité synthétique de cette réaction selon les conditions de la température sont également étudiés.

La cétone **1** traitée dans un flacon fermé par du cyanure de potassium et du carbonate d'ammonium pendant 24 heures à 60° fournit avec un rendement global de 60% le mélange des deux hydantoïnes isomères **3** (α) et **5** (β)²⁾ (rapport molaire

¹⁾ Une publication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

²⁾ L'isomère α a H-N(1') en position axiale, l'isomère β l'a en position équatoriale, cela par rapport au cycle de la pipéridine.



3:2, RMN.) qui n'ont pas été séparées³⁾ mais dont la configuration a pu être aisément assignée par ¹H-RMN.⁴⁾ Pour d'autres hydantoïnes non substituées dérivées de 3-azabicyclo[3.3.1]nonane, il est bien établi que les deux cycles à six atomes présentent la conformation chaise/chaise [2]. Admettant une conformation de ce type, rendue encore plus probable par la présence des substituents en C(2) et C(4), les modèles moléculaires de nos substances montrent que les atomes d'hydrogène axiaux en C(2) et C(4), les plus déblindés du bicyclic, sont situés dans l'espace où l'influence du déblindage anisotrope de C(4')=O doit se manifester pour l'isomère β. La possession des deux produits permet une comparaison sans ambiguïté. En effet H-C(2) et H-C(4) montrent leurs transitions à 5,21 et 4,65 ppm avec des constantes de couplage semblables ($J \approx 1$), la différence de 0,56 ppm devant être rapportée à l'influence anisotrope; les valeurs trouvées doivent donc être attribuées respectivement à 5 et 3. L'influence respective de C(4')=O sur les protons axiaux en C(6) et C(8) est plus difficile à établir tenant

³⁾ Les analyses élémentaires et les données spectroscopiques (IR., RMN.) de tous les nouveaux produits sont en accord avec la structure proposée.

⁴⁾ 60 MHz, déplacements chimiques (δ) en ppm, standard interne TMS., solvant (D₆)DMSO.

compte de la complexité des signaux dans cette région, spécialement pour le mélange. Le traitement de **2** dans les mêmes conditions que pour **1** fournit à nouveau **4**+**6** avec un rendement global de 60%; d'un mélange enrichi dans l'isomère β **6** (7:3, RMN.) on a pu séparer à l'état pur, l'isomère α (**4**, 15%, F. 195–7°). A nouveau les valeurs δ pour H–C(2) et H–C(4) montrent une différence de 0,55 ppm (*Tableau*), bien que pour chacun des isomères ces valeurs soient blindées de 0,6 ppm par rapport à ceux de **3** et **5**. Ces différences entre les hydantoïnes méthylées et non-méthylées, qui d'ailleurs ont aussi été observées pour H–C(2) et H–C(4) de **1** et **2**, doivent être assignées à l'effet de protection du groupe *N*-méthyle qui prend une disposition équatoriale; il en est de même pour l'augmentation du couplage entre H–C(1) et H–C(2) pour les produits *N*-méthylés ($J(1,2) \approx 4$ Hz).

Par réaction de *Bucherer* sur les cétones homologues **13** et **14** on obtient stéréospécifiquement les β -hydantoïnes **15** (F. 306–8°) et **16** (F. 288–90°), en accord avec la voie d'attaque du groupe carbonyle du bicycle la moins encombrée [3]; les rendements sont respectivement de 50 et 60%. La clareté des signaux RMN. confirment la présence d'un seul isomère. D'autre part les valeurs pour H–C(7) et H–C(9) de **15** et **16** sont très semblables à celles de **5** et **6** confirmant ainsi nos antérieures attributions et suggérant une même conformation du cycle pipéridinique dans ces produits.

L'étude de l'influence de la température de la réaction de *Bucherer* sans modifier les autres conditions nous a permis de séparer, en travaillant à 46°, en plus des hydantoïnes, le mélange des aminonitriles **7**+**8** avec un rendement global de 17%. Leur structure a été prouvée sans ambiguïté par leurs données spectroscopiques, par l'analyse élémentaire et par leur conversion en dithiohydantoïnes **11**+**12**, par traitement avec du sulfure de carbone dans l'éthanol sous reflux [4]. L'optimisation du rendement de ces intermédiaires, possédant de très nombreuses applications synthétiques, est actuellement en cours. Le spectre RMN. de **7**+**8** (rapport molaire 3:7) montre des transitions pour H–C(2) et H–C(4) nettement séparées (différence 0,25 ppm); les constantes de couplage respectives sont semblables à celles des produits analogues *N*-non-substitués. Tenant compte de l'influence du

Tableau. Quelques données spectroscopiques des produits synthésés

Composé	RMN.			IR. ^{a)}		
	H–C(2), H–C(4)	H–N(1')	H–N(3')	C=O	N–H	autres
3	4,65	8,90	10,75	1770, 1720 ^{b)}	3400, 3320, 3220 ^{b)}	
4	4,05	8,90	10,70	1770, 1720	3460, 3240	
5	5,21	8,48	10,75			
6	4,60	8,45	10,70	1770, 1720 ^{c)}	3460, 3240 ^{c)}	
7	4,35				3390, 3320 ^{d)}	220 (C≡N) ^{d)}
8	4,60					
9	4,75				3320 ^{e)}	2240 (C≡N)
10	4,05				3370 ^{f)}	2250 (C≡N)
15	5,05 ^{g)}	7,65	10,80	1770, 1720	3480, 3420, 3240	
16	4,50 ^{g)}	7,70	10,75	1770, 1720	3460, 3300	

^{a)} Dans le KBr, valeurs en cm^{-1} . ^{b)} Pour le mélange **3**+**5**. ^{c)} Pour le mélange **4**+**6**. ^{d)} Pour le mélange **7**+**8**. ^{e)} Interaction HN/HO. ^{f)} O–H. ^{g)} H–C(7), H–C(9).

groupement cyano sur les protons H–C(2) et H–C(4) qui se trouvent situés dans l'espace de protection positive de ce groupement, on peut attribuer la valeur inférieure ($\delta = 4,35$) au produit β (7).

Les cyanhydrines **9** (F. 170–4°) et **10** (F. 200–2°) ont été préparées avec des rendements de 90% par traitement de **1** et **2** avec du cyanure de potassium et du carbonate d'ammonium dans le dioxanne-1,4/eau. Un aspect étonnant de cette réaction est qu'elle ne conduit qu'aux cyanhydrines sans qu'on puisse détecter la formation d'aminonitriles. D'autre part, cette méthode présente une haute stéréospécificité (supérieur à 90% pour **9**, de 100% pour **10**); la clarté des signaux de RMN. permet de confirmer la présence d'un seul isomère. L'attribution de la configuration α à ces produits a été faite provisoirement par analogie de la valeur δ pour H–C(2) et H–C(4) de **9** avec celle de **8** tout en admettant un même cours de réaction pour **1** et **2**.

L'analyse structurale détaillée de ses produits, d'intérêt certain du point de vue pharmacologique, ainsi que des nouveaux exemples d'attaques stéréosélectifs du groupe carbonyle de ces aminocétone traditionnellement considérées comme peu réactives seront discutés en détail dans une communication ultérieure.

REFERENCES

- [1] *H. T. Bucherer & V. A. Lieb*, J. Prakt. Chem. 141, 5 (1943).
- [2] *G. G. Trigo, E. Galvez & C. Avendaño*, J. Heterocycl. Chem. 15, 907 (1978).
- [3] *G. G. Trigo, E. Galvez, M. Espada & C. Bernal*, J. Heterocycl. Chem. 16, 977 (1979).
- [4] *H. C. Carrington*, J. Chem. Soc. 1947, 681.