

Synthèse et étude conformationnelle de dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane (1).

J. Bassus, D. Anker et H. Pacheco

collaboration technique de Melle M. Chaireire

Service de Chimie biologique, Institut National des Sciences Appliquées de Lyon, Batiment 406,
20 Avenue Albert Einstein, 69621 Villeurbanne, France.

J. C. Duplan

Laboratoire de Spectroscopie et Luminescence, Université Claude Bernard,
43 Bd du 11 Novembre 1918, 69621 Villeurbanne, France.

Reçu le 11 Janvier 1977

La synthèse de nouveaux cycles dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane a été réalisée suivant le schéma représenté dans la figure 2. Les butyrophénones **6** obtenues, ont une activité neuroleptique voisine de celle de l'halopéridol. Leur étude pharmacologique fait l'objet d'une publication à part (2). L'étude conformationnelle des dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane permet de mettre en évidence quatre conformations A, B, C et D, comme le montre la figure 4. L'existence de ces conformations dépend de la nature des substituants R et R' du cycle dioxane. Ainsi, pour les composés où $R \neq H$ et $R' = H$, les quatre conformations sont possibles avec prédominance des formes A et B. Si R et R' sont différents de H, seule la conformation A existe à plus de 99%. Enfin, dans le cas où $R = R' = H$, les quatre conformations sont possibles avec égalité de population pour les conformères A et B d'une part et C et D d'autre part, A et B étant majoritaires. La présence de la chaîne fluorophénylbutyrique sur l'azote pipéridinique, ne semble pas apporter de modifications stéréochimiques dans la partie hétérocyclique.

J. Heterocyclic Chem., 15, 449 (1978)

I. Introduction.

Nous avons synthétisé des dérivés de dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane (figure 1) pour accéder ultérieurement aux butyrophénones **6** qui manifestent chez l'animal une activité neuroleptique comparable à celle de l'halopéridol (2). Les voies de synthèse sont résumées dans la figure 2.

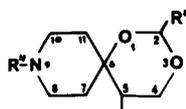


Figure 1

Les composés dont la formule est décrite dans la figure 1 constituant un nouveau type d'hétérocycle, il nous a paru intéressant d'en étudier la stéréochimie.

En premier lieu, cette étude peut apporter d'une part des informations sur la conformation en fonction de la nature des substituants; d'autre part elle permet d'apprécier les modifications conformationnelles induites par un cycle dioxane (figure 4) par rapport aux travaux antérieurs (26 à 28) qui ne concernaient que des cycles dioxolanes (figure 3).

En deuxième lieu, il est intéressant dans le cas des butyrophénones **6** de voir si la présence de la chaîne fluoro-4' phénylbutyrique apporte des modifications de structure dans la partie hétérocyclique, comme l'ont montré des auteurs (3) pour certaines butyrophénones très actives sur le plan pharmacologique.

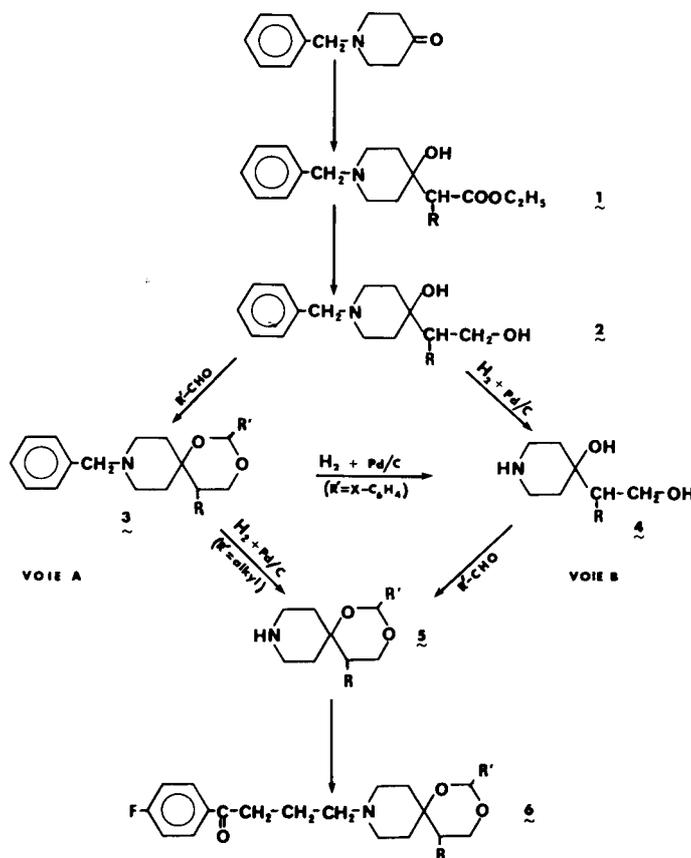


Figure 2: Schéma de synthèse des dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane

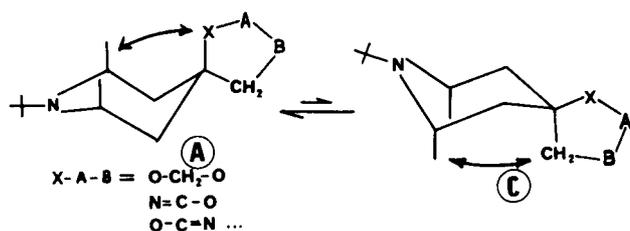


Figure 3

II. Principe des synthèses

Le schéma de synthèse est résumé dans la figure 2:

1. La condensation suivant une réaction de Reformatsky (4) entre la benzyl-1 pipéridone-4 et un ester aromatique α -bromé, conduit à l'ester β -hydroxylé (1).

2. La réduction de la fonction ester par l'alumino-hydrure de lithium (26) permet d'obtenir le γ -diol (2).

3. Obtention des composés 5.

D'une manière générale, la préparation des dioxanes-1,3 est bien décrite dans la littérature. Elle se résume à la condensation d'un γ -diol avec un aldéhyde ou une cétone en milieu acide. Les catalyseurs utilisés peuvent être l'acide *p*-toluène sulfonique (5), les acides chlorhydrique ou sulfurique (6,7) ou un deshydratant acide tel que l'acide phosphorique (8, 26).

Nous n'avons pu obtenir la cyclisation qu'avec les acides forts, conformément à ce que R. A. Y. Jones et coll. (26) ont observé en série pipéridinique. D'autre part, les composés 3 obtenus par cyclisation avec des aldéhydes aromatiques ($R' = X-C_6H_4$) soumis à la débenzylation conduisent aux composés 4 avec ouverture de cycle par *O*-débenzylation. Nous avons donc envisagé deux voies de synthèse à partir du γ -diol (2) suivant la nature de l'aldéhyde.

a. Voie A: aldéhydes aliphatiques.

La cyclisation du γ -diol (2) par les aldéhydes aliphatiques s'effectue en utilisant les acides orthophosphorique et sulfurique. L'hydrogénolyse sur charbon palladié dans les conditions normales (9, 10) conduit aux composés débenzylés 5.

b. Voie B: aldéhydes aromatiques.

La *N*-débenzylation du γ -diol (2) par hydrogénolyse conduit au composé 4 qui, après cyclisation avec un aldéhyde aromatique en présence d'acide sulfurique, donne le composé 5 avec $R = X-C_6H_4$ ($X = F, Cl$).

4. La condensation des amines secondaires 5 avec la chloro-4 fluoro-4' butyrophénone (11,12) par chauffage à reflux dans le toluène ou le xylène en milieu alcalin, conduit au composé final 6.

III. Etude Conformationnelle.

A. Généralités.

La conformation des dioxanes-1,3 a été bien étudiée dans la littérature (13 à 20).

Les cycles dioxanne-1,3 se comportent comme des cycles cyclohexane. Ainsi, à basse température, il existe pour le dioxanne-1,3 une conformation chaise privilégiée, dans laquelle il y a résonance distincte entre les protons axiaux et équatoriaux, ces derniers résonant vers les champs faibles ($\Delta\delta_{ea} = 0,46$ ppm), exception faite pour les protons en 5, pour lesquels c'est l'inverse qui se produit. Le dioxanne-1,3 montre à la température ordinaire, du fait de l'interconversion rapide, des déplacements chimiques moyens, identiques pour les protons axiaux et équatoriaux, avec des constantes de couplage moyennes. Par contre, la présence d'un substituant sur le cycle suffit à lui faire

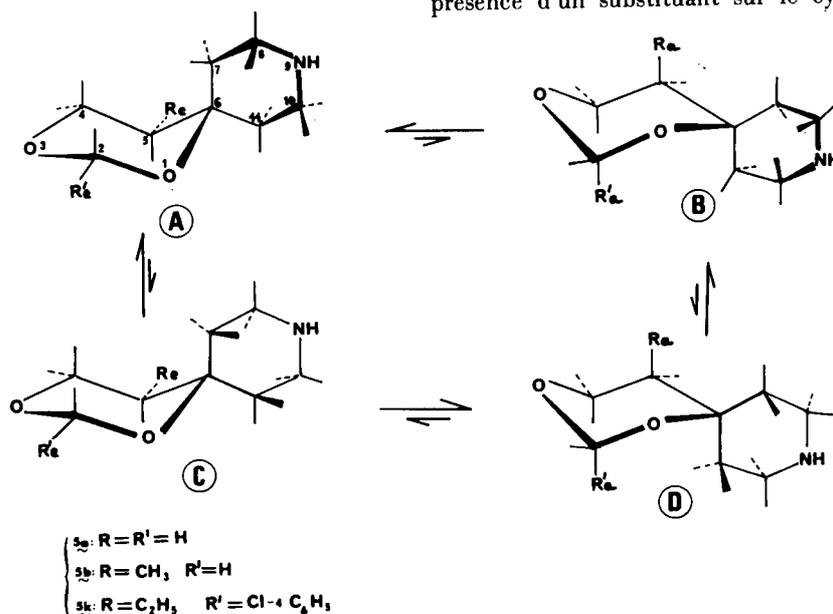


Figure 4: Equilibre conformationnel des dioxane-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane

adopter une conformation chaise privilégiée et on retrouve une résonance distincte entre les protons axiaux et équatoriaux.

De même que pour le cycle dioxane, il existe une grande analogie entre cycle pipéridine et cyclohexane. L'étude des cycles pipéridine différemment substitués a permis de déterminer la valeur des principales constantes de couplage dans une conformation privilégiée (21 à 23).

La conformation des composés de type spiro a aussi été étudiée. Ainsi des auteurs (24) ont décrit la stéréochimie de cyclohexane spiro dioxanes et ont montré que la jonction spiro n'affecte que très peu la conformation du cycle dioxane. Signalons aussi l'étude conformationnelle réalisée sur des oxa-1 oxo-2 aza-3 spiro[4,5]décanes substitués (25).

Une autre équipe de chercheurs (26 à 28) a particulièrement étudié par rmn et moments dipolaires les équilibres conformationnels du type pipéridine spiro dioxolane notamment (figure 3). Ainsi dans le cas où $X - A-B = O-CH_2-O$ il existe 65% de forme A à l'équilibre.

B. Etude conformationnelle des dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane.

D'après ce que nous connaissons de la conformation des cycles dioxane et pipéridine, l'interconversion simultanée de ces cycles peut conduire théoriquement à quatre conformations en équilibre (figure 4). Nous étudierons successivement l'interconversion du cycle dioxane et

l'interconversion du cycle pipéridine, en analysant chacune d'elle, d'une part par l'étude du spectre rmn et d'autre part, par l'évaluation des énergies de conformation.

La population relative des quatre conformères à l'équilibre, dépend essentiellement de la nature des substituants R et R'. Ainsi, trois cas peuvent se présenter parmi les composés étudiés: 1er cas: $R \neq H, R' = H$; 2ème cas: R et R' $\neq H$; 3ème cas: $R = R' = H$.

Les principales caractéristiques du spectre rmn des produits étudiés sont rassemblés dans le tableau I.

Nous avons limité notre étude aux composés dans lesquels l'azote pipéridinique n'est pas substitué ($R'' = H$). Remarquons que le même raisonnement peut néanmoins être appliqué aux composés dans lesquels R'' est différent de H ($R'' = C_6H_5-CH_2$ ou F-4 $C_6H_4-CO-(CH_2)_3$ par exemple). En effet, du fait de l'inversion de l'azote dont la barrière d'énergie est faible (29, p 179-180) le substituant R'' se placera toujours préférentiellement en position équatoriale indépendamment de l'interconversion des autres cycles. Notons que pour le cas où $R'' = H$, cet hydrogène occupe préférentiellement une position axiale et le doublet une position équatoriale (30). Remarquons que pour les protons en α de l'azote (protons 8 et 10), les déplacements chimiques sont plus élevés pour les axiaux que pour les équatoriaux, dans les composés où $R'' = H$. C'est le contraire qui se produit quand $R'' = CH_2-C_6H_5$ (tableau I).

Notons enfin, que pour tous les composés étudiés, les

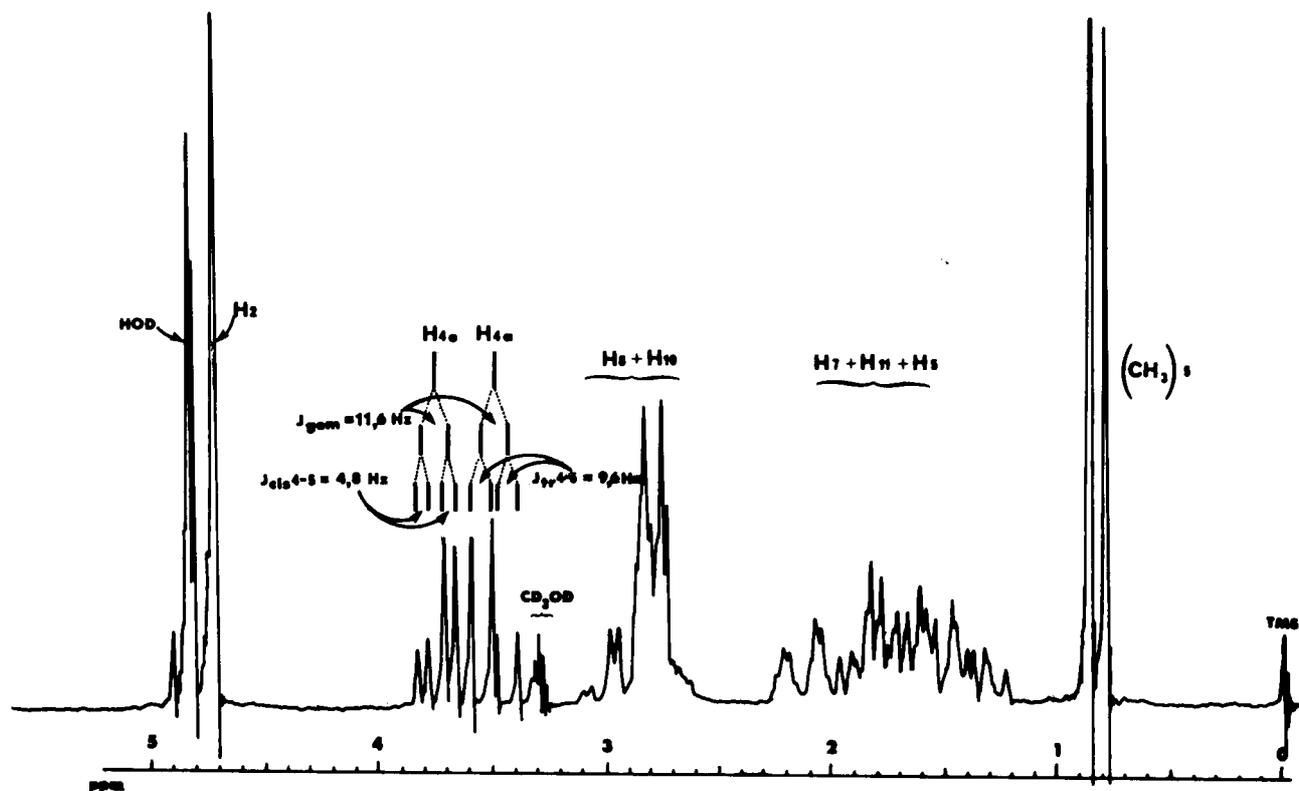
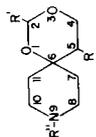


Figure 5: Spectre rmn du composé 5b, à 100 MHz, température ambiante, méthanol deutérié.

Tableau 1

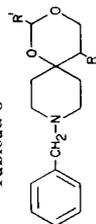
Déplacements chimiques (ppm) et constantes de couplage (Hz); Solvant deutérochloroforme



| No. | R | R' | R'' | H _{8a} | | H _{8e} | | H _{4a} | | H _{4e} | | | | | |
|---------------|-------------------------------|------------------------------------|---|-----------------|-----------------------------------|----------------------|------------------------|-----------------|----------------------|------------------------|------|------------------------|----------------------|-------|-----|
| | | | | δ | J _{8a-8e} ^{gem} | J _{cis} 8-7 | J _{trans} 8-7 | δ | J _{cis} 8-7 | J _{trans} 8-7 | δ | J _{trans} 4-5 | J _{cis} 4-5 | | |
| 3a (a) | H | H | Ph | 2,40 | 11,2 | 3,0 | 11,2 | 2,56 | 5,0 | 4,4 | 3,82 | J = 6 | 3,82 | J = 6 | |
| 3b (a) | CH ₃ | H | Ph | 2,41 | 11,2 | 3,0 | 11,2 | 2,64 | | | 3,43 | 11,6 | 9,4 | 3,80 | 4,8 |
| 5a (a) | H | H | H | 2,94 | 12,2 | 3,0 | 9,4 | 2,77 | 4,8 | 4,8 | 3,91 | J = 6 | 3,91 | J = 6 | |
| 5b (a) | CH ₃ | H | H | 3,10 | 11,5 | 3,0 | 11,5 | 2,90 | | | 3,46 | 11,5 | 9,6 | 3,80 | 5,0 |
| 5c (b) | C ₂ H ₅ | H | H | 3,15 | | | | | | | 3,53 | 11,6 | 9,6 | 4,00 | 4,6 |
| 5f (a) | C ₂ H ₅ | CH ₃ | H | 3,31 | | | | | | | 3,50 | 11,2 | 11,2 | 3,94 | 5,0 |
| 5k (a) | C ₂ H ₅ | Cl-4 C ₆ H ₄ | H | 3,16 | 12,2 | 3,0 | 12,2 | 2,85 | | | 3,64 | 11,3 | 11,3 | 4,10 | 5,0 |
| 6c (b) | C ₂ H ₅ | H | F-4 C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃ | | | | | | | | 3,50 | 11,6 | 9,6 | 4,00 | 4,6 |

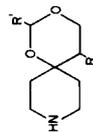
(a) Spectres effectués à 60 et 100 MHz. (b) Spectres effectués à 60 MHz. Pour certains composés, les valeurs manquantes n'ont pu être déterminées par l'analyse au premier ordre.

Tableau 3



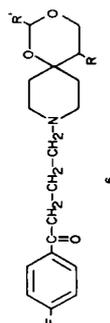
| No. | R | R' | Formule brute | Masse Molaire | F° C | Rdt % | Calcule | Trouve |
|-----------|-------------------------------|---|---|---------------|---------|-------|---------------|---------------|
| | | | | | | | C H N | C H N |
| 3a | H | H | C ₁₅ H ₂₁ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 337,17 | 140-142 | 89 | 60,55 6,82 | 60,76 7,13 |
| 3b | CH ₃ | H | C ₁₆ H ₂₃ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ , H ₂ O | 369,18 | 138-140 | 93 | 58,55 7,31 | 59,29 7,35 |
| 3c | C ₂ H ₅ | H | C ₁₇ H ₂₅ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 365,19 | 135-136 | 65 | 62,48 7,39 | 62,68 7,56 |
| 3d | H | CH ₃ | C ₁₆ H ₂₃ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 351,18 | 180 | 67 | 61,56 7,12 | 61,74 7,21 |
| 3e | H | C ₆ H ₅ | C ₂₁ H ₂₅ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 413,23 | 206-207 | 35 | 66,84 6,53 | 66,92 6,74 |
| 3f | CH ₃ | CH ₃ | C ₁₇ H ₂₅ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 365,19 | 204-206 | 33 | 62,48 7,39 | 62,44 7,29 |
| 3g | CH ₃ | C ₆ H ₅ | C ₂₂ H ₂₇ NO ₂ , H ₂ SO ₄ | 435,22 | 210-211 | 26 | 60,71 6,66 | 60,68 6,63 |
| 3h | C ₂ H ₅ | CH ₃ | C ₁₈ H ₂₇ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 379,20 | 210 | 84 | 63,34 7,65 | 63,25 7,57 |
| 3i | C ₂ H ₅ | <i>p</i> -F-C ₆ H ₄ | C ₂₃ H ₂₈ FNO ₂ , H ₂ SO ₄ | 467,23 | 203-205 | 88 | 59,12 6,42 | 59,15 6,46 |
| 3j | C ₂ H ₅ | <i>p</i> -OCH ₃ -C ₆ H ₄ | C ₂₄ H ₃₁ NO ₄ , H ₂ SO ₄ | 479,24 | 208-209 | 93 | 60,14 6,88 | 59,78 6,85 |

Tableau 4



| No. | R | R' | Formule brute | Masse Molaire | F° C | Rdt % | Calcule | Trouve |
|-----------|-------------------------------|---|---|---------------|---------|-------|---------------|---------------|
| | | | | | | | C H N | C H N |
| 5a | H | H | C ₈ H ₁₅ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 247,10 | 190 | 43 | 49,63 8,26 | 49,79 8,10 |
| 5b | CH ₃ | H | C ₉ H ₁₇ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 260,11 | 198-200 | 55,5 | 50,79 6,92 | 50,47 7,26 |
| 5c | C ₂ H ₅ | H | C ₁₀ H ₁₉ NO ₂ , HCl | 221,62 | 160 | 54 | 54,15 9,02 | 54,23 9,03 |
| 5f | CH ₃ | CH ₃ | C ₁₀ H ₁₉ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 275,12 | 170 | 72,5 | 52,38 7,63 | 52,54 7,56 |
| 5h | C ₂ H ₅ | CH ₃ | C ₁₁ H ₂₁ NO ₂ , C ₂ O ₄ H ₂ | 289,13 | 178 | 60 | 54,00 7,95 | 53,96 8,08 |
| 5i | C ₂ H ₅ | <i>p</i> -F-C ₆ H ₄ | C ₁₆ H ₂₂ FNO ₂ , H ₂ SO ₄ | 377,16 | 166 | 32 | 50,95 6,36 | 50,82 6,32 |
| 5k | C ₂ H ₅ | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | C ₁₆ H ₂₂ ClNO ₂ , H ₂ SO ₄ , H ₂ O | 361,66 | 140-142 | 37 | 46,68 6,31 | 46,45 6,36 |

Tableau 5



6

| No. | R | R' | Formule brute | Masse Molaire | F° C | Rdt % | Calcule | Trouve | |
|-----------|-------------------------------|--|---|---------------|---------|-------|---------|--------|------|
| | | | | | | | C | H | N |
| 6a | H | H | C ₁₈ H ₂₄ FNO ₃ , HCl | 367,68 | 210 | 39 | 60,44 | 6,99 | 3,91 |
| 6b | CH ₃ | H | C ₁₉ H ₂₆ FNO ₃ , HCl | 371,69 | 200-201 | 10 | 61,39 | 7,26 | 3,76 |
| 6c | C ₂ H ₅ | H | C ₂₀ H ₂₈ FNO ₃ , HCl, H ₂ O | 385,70 | 195-196 | 48 | 59,45 | 7,68 | 3,47 |
| 6f | CH ₃ | CH ₃ | C ₂₀ H ₂₈ FNO ₃ | 349,20 | 118 | 8 | 68,78 | 8,02 | 4,01 |
| 6h | C ₂ H ₅ | CH ₃ | C ₂₁ H ₃₀ FNO ₃ , C ₂ O ₄ H ₂ | 453,23 | 163 | 18 | 60,94 | 7,06 | 3,09 |
| 6i | C ₂ H ₅ | <i>p</i> -F-C ₆ H ₄ | C ₂₆ H ₃₁ F ₂ NO ₃ , HCl | 479,76 | 208 | 30 | 65,08 | 6,67 | 2,92 |
| 6k | C ₂ H ₅ | <i>p</i> -Cl-C ₆ H ₄ | C ₂₆ H ₃₁ ClFNO ₃ , HCl, H ₂ O | 514,26 | 198 | 80 | 60,72 | 6,61 | 2,72 |
| 6l | C ₂ H ₅ | <i>m</i> -Cl-C ₆ H ₄ | C ₂₆ H ₃₁ ClFNO ₃ , HCl, H ₂ O | 514,26 | 110 | 31 | 60,72 | 6,61 | 2,72 |

(a) Produit pur en CCM.

protons H₈ et H₁₀ sont isochrones ($\delta H_{8a} = \delta H_{10a}$ et $\delta H_{8e} = \delta H_{10e}$).

1. Cas des composés ou R \neq H, R' = H.

Exemple étudié: composé **5b** (R = CH₃, R' = H).

a. Etude de l'équilibre par rmn (figures 4 et 5). α Interconversion du cycle dioxanne: équilibres (A \rightleftharpoons B) et (C \rightleftharpoons D).

Les protons 4, facilement repérables du fait de leur déblindage par l'oxygène 3, sont les seuls qui permettent l'analyse conformationnelle. Ainsi chaque proton H_{4e} et H_{4a} conduit à un quadruplet dont les caractéristiques sont à 100 MHz: Proton H_{4e}: $\delta = 3,80$ ppm, $J_{4e-4a}^{gem} = 11,6$ Hz, ${}^3J_{cis\ 4-5} = 4,8$ Hz. Proton H_{4a}: $\delta = 3,46$ ppm, ${}^3J_{trans\ 4-5} = 9,6$ Hz.

Dans l'interconversion, les protons H_{4a} et H_{4e} de la conformation A, deviennent H_{4e} et H_{4a} dans la conformation B. La constante diaxiale observée $J_{trans\ 4-5} = 9,6$ Hz, doit être considérée comme une moyenne pondérée entre les valeurs des constantes J_{4a-5a} et J_{4e-5e} propres aux conformations limites A et B.

Soient n_A et n_B les fractions molaires respectives des formes A et B à l'équilibre. Il existe entre la constante de couplage observée et les constantes limites, la relation: $J_{trans\ 4-5} = n_A J_{4a-5a} + n_B J_{4e-5e}$ avec $n_A + n_B = 1$. La connaissance des constantes limites J_{4a-5a} et J_{4e-5e} permet d'obtenir n_A et n_B . - constante diaxiale J_{4a-5a} .

Cette valeur a été obtenue (15) par refroidissement vers -75° du méthyl-5 dioxanne 1,3: $J_{4a-5a} = 11,3$ Hz. Nous avons trouvé la même valeur pour le composé **5k** (R = C₂H₅, R' = Cl-4 C₆H₄) pour lequel on peut considérer le cycle dioxanne pratiquement figé dans la conformation A, à cause de la présence de deux substituants lourds en position équatoriale. - constante diéquatoriale: J_{4e-5e} . Nous n'avons pas dans notre série, un composé qui permette d'atteindre cette valeur. Nous avons donc utilisé la valeur tirée du sec. butyl-2 diméthyl-4,5 *cis* dioxanne-1,3 (15): $J_{4e-5e} = 1,6$ Hz.

L'application de ces deux valeurs à la formule citée plus haut conduit à: $n_A = 0,824$ $n_B = 0,176$. Dans ce calcul, la rmn ne permet pas de distinguer A de C ni B de D puisque l'analyse ne porte que sur le cycle dioxanne. Les seuls pourcentages que l'on puisse donner en ce qui concerne les conformations A, B, C et D sont: (A + C) = 82%, (B + D) = 18%. Les valeurs sont approchées compte tenu de la précision des mesures. β Interconversion du cycle pipéridine: équilibres (A \rightleftharpoons C) et (B \rightleftharpoons D).

L'analyse à 60 MHz des protons pipéridiniques conduit

à des massifs difficilement analysables. En général, les protons 7 et 11 résonnent entre 1,5 et 2 ppm. Les protons 8 et 10, déblindés par l'azote résonnent entre 2,3 et 3,2 ppm.

L'analyse des spectres à 100 MHz permet néanmoins de distinguer les protons axiaux H_{8a} et H_{10a} des protons équatoriaux H_{8e} et H_{10e} : $\delta H_{8a} = \delta H_{10a} = 3,10$ ppm, $\delta H_{8e} = \delta H_{10e} = 2,90$ ppm. En fait, seul le signal correspondant aux protons axiaux est analysable bien que partiellement recouvert par le massif des protons équatoriaux. Il apparaît comme un triplet dédoublé dont les caractéristiques, après analyse au premier ordre, sont:

$$\text{Protons } \left. \begin{array}{l} H_{8a} \text{ ou } H_{10a} \\ \left\{ \begin{array}{l} J_{8a-8e}^{gem} = J_{10a-10e}^{gem} = 11,5 \text{ Hz} \\ {}^3J_{trans} 8-7 = {}^3J_{trans} 10-11 = 11,5 \text{ Hz} \\ {}^3J_{cis} 8-7 = {}^3J_{cis} 10-11 = 3 \text{ Hz} \end{array} \right. \end{array} \right.$$

Les valeurs des constantes de couplage des protons H_{8e} ou H_{10e} ne sont pas accessibles. Cependant, ces valeurs sont approchées car les protons axiaux et équatoriaux sont fortement couplés: $\frac{\Delta\nu_{3-a}}{J_{gem}} = 1,6$.

L'allure du spectre et la valeur des paramètres ci-dessus, montrent un équilibre très déplacé, tel que le cycle pipéridine est pratiquement figé. En effet, la valeur $J_{trans} 8-7 = 12$ Hz correspond à celle trouvée pour des cycles pipéridine dans une conformation chaise très fortement privilégiée (21). On peut donc écrire: (A + B) \approx 100%, (C + D) \approx 0%.

b. Etude de l'équilibre par l'évaluation des énergies de conformation.

L'analyse de l'équilibre par l'évaluation des énergies de conformation nous oblige à considérer pour chacun des deux cycles, les quatre chaînons issus du carbone spiro, comme des paires de substituants indépendants.

Ainsi pour le cycle dioxanne on assimilera les chaînons pipéridiniques C (6) - C (7) H_2 et C (6) - C (11) H_2 , à des substituants méthyle.

Pour le cycle pipéridine, le chaînon dioxannique C (6) - O (1) - C (2) H_2 sera assimilé à un groupe méthoxyle.

Quant au chaînon C (6) - C (5) H-C (4), deux cas se présentent suivant le couple de conformères envisagé (figure 4).

Ainsi, pour le couple de conformères (A, C) dans le cas où $R = CH_3$ (5b) on peut assimiler ce chaînon à un groupe tertiobutyle (figure 6). En effet, le groupe CH_3 est dans le plan de symétrie du cycle pipéridine (modèle Dreiding). Dans l'interaction du CH_3 avec H_{8a} et H_{10a}

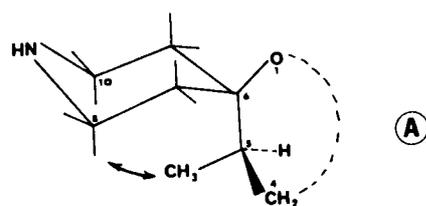


Figure 6

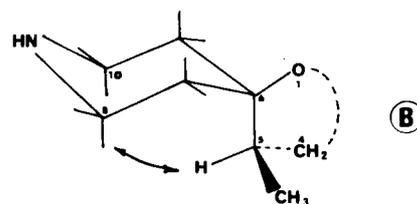


Figure 7

est analogue à celle qu'on aurait sur un cyclohexane avec un tertiobutyl axial (29, p 458).

Par contre, pour le couple de conformères (B, D) c'est l'hydrogène en 5 qui est dans le plan de symétrie du cycle pipéridine (figure 7) et l'on peut assimiler le chaînon dioxannique à un groupe isopropyle (29, p 458).

Remarquons que le passage de $R = CH_3$ à $R = C_2H_5$ n'apporte pas de modifications sensibles dans les interactions atomiques.

Enfin, si $R = H$, le chaînon dioxannique C (6) - C (5) H_2 peut être assimilé à un substituant méthyle.

Les variations d'énergie libre observées au cours du passage d'un substituant R sur le cyclohexane, de la position équatoriale à la position axiale sont (29, p 44).

Table X

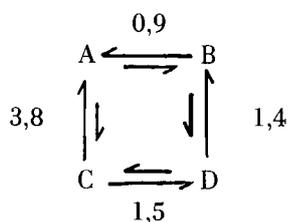
| R | OCH ₃ | CH ₃ | <i>i</i> -C ₃ H ₇ | <i>t</i> -C ₄ H ₉ |
|-----------------------------------|------------------|-----------------|---|---|
| ΔG°_{25} (kcal/mole) | 0,7 | 1,7 | 2,1 | 4,5 |

α) Equilibre (A \rightleftharpoons B). Il existe une analogie de structure entre le composé 5b et le triméthyl-4,4,5 dioxanne-1,3 du point de vue des interactions stériques. L'étude de ce composé (15) a montré que la variation d'énergie mise en jeu dans le passage de A à B, correspond à celle qu'il faut fournir pour faire passer le méthyl en 5, de la position équatoriale à la position axiale, soit ΔG°_{25} (A,B) = 0,9 kcal/mole, valeur très proche de celle donnée par Eliel: 0,84 kcal/mole (17,18). β) Equilibre (A \rightleftharpoons C). En allant de A à C, la variation d'énergie correspond à celle mise en jeu dans le passage d'un groupe méthoxyle de la position axiale, à la position équatoriale et d'un groupe tertiobutyle dans le passage inverse, soit: ΔG°_{25} (A,C) = 4,5 - 0,7 = 3,8 kcal/mole. γ) Equilibre (B \rightleftharpoons D).

Par un raisonnement analogue au précédent mais en considérant cette fois un isopropyle au lieu d'un tertiobutyle on peut écrire: ΔG°_{25} (B,D) = 2,1 - 0,7 = 1,4 kcal/mole. δ) Equilibre (C \rightleftharpoons D). On peut déterminer la

variation d'énergie pour passer de D à C en écrivant qu'il y a conservation de l'énergie dans l'équilibre $\Delta G^{\circ}_{25}(A,C) = \Delta G^{\circ}_{25}(D,C) + \Delta G^{\circ}_{25}(B,D) + \Delta G^{\circ}_{25}(A,B)$ d'où: $\Delta G^{\circ}_{25}(D,C) = 3,8 - (1,4 + 0,9) = 1,5$ kcal/mole.

Remarquons que l'on peut vérifier cette valeur d'une autre façon. En effet, en passant de C à D il faut fournir d'une part 0,9 kcal/mole pour faire passer le méthyle en 5, de la position équatoriale à la position axiale. D'autre part, pour le cycle pipéridine, on peut considérer qu'en passant de C à D on met en jeu la différence d'énergie correspondant à un tertio-butyle axial et un isopropyle axial soit au total: $\Delta G^{\circ}_{25}(D,C) = 4,5 - (2,1 + 0,9) = 1,5$ kcal/mole. ϵ) Evaluation du pourcentage théorique des différents conformères à l'équilibre. Les variations d'énergie en kcal/mole mises en jeu dans l'équilibre global peuvent être résumées ainsi:



Soient n_A , n_B , n_C et n_D les fractions molaires des conformères à l'équilibre à 25°. On peut écrire: $n_A/n_B = e^{\Delta G_{AB}/RT} = 4,527$, $n_A/n_C = e^{\Delta G_{AC}/RT} = 587,5$, $n_A/n_D = e^{\Delta G_{AD}/RT} = 47,4$, $n_A(1 + n_B/n_A + n_C/n_A + n_D/n_A) = 1$ d'où l'on tire: $n_A = 0,8040$, $n_B = 0,1780$, $n_C = 0,0014$, $n_D = 0,0169$ ou en pourcentage: A = 80,4%, B = 17,8%, C = 0,1%, D = 1,7%.

Remarquons que les valeurs (A + C) = 80,5% et (B + D) = 19,5% sont très proches de celles trouvées par rmn (82% et 18%).

On peut donc dire que le composé **5b** existe principalement sous la forme A, avec une participation non négligeable de la forme B, les autres formes étant pratiquement inexistantes.

2. Cas des composés où R et R' \neq H.

Exemple étudié: composé **5k**: R = C₂H₅, R' = Cl-4 C₆H₄.

a. Etude de l'équilibre par rmn (figure 4). α) Interconversion du cycle dioxanne: équilibres (A \rightleftharpoons B) et (C \rightleftharpoons D).

Les caractéristiques des protons 4 sont les suivantes à 100 MHz: Proton H_{4e}: $\delta = 4,10$ ppm, $J_{4e-4a}^{gem} = 11,3$ Hz, ${}^3J_{cis\ 4-5} = 5,0$ Hz; Proton H_{4a}: $\delta = 3,64$ ppm, ${}^3J_{trans\ 4-5} = 11,3$ Hz. La valeur $J_{trans\ 4-5} = 11,3$ Hz est celle que nous avons considéré comme valeur limite pour une conformation figée. On peut donc écrire que: (A + C) \approx 100% (B + D) \approx 0%. β) Interconversion du cycle

pipéridine: équilibres (A \rightleftharpoons C) et (B \rightleftharpoons D).

Le spectre à 100 MHz est analysable au premier ordre bien que $\frac{\Delta\nu_{ea}}{J_{gem}} = 2,6$ ne soit pas très élevé. $\delta H_{8a} = \delta H_{10a} = 3,16$ ppm, $\delta H_{8e} = \delta H_{10e} = 2,85$ ppm couplage gem: $J_{8a-8e}^{gem} = 12,2$ Hz

H_{8a} $\left\{ \begin{array}{l} \text{couplage trans: } {}^3J_{trans\ 8-7} = 12,2 \text{ Hz} \\ \text{couplage cis: } {}^3J_{cis\ 8-7} = 3,2 \text{ Hz} \end{array} \right.$

Comme dans le cas du composé **5b**, la valeur 12,2 Hz de la constante diaxiale J_{7-8} permet d'affirmer que l'on a un cycle pipéridine dans une conformation pratiquement bloquée. L'évaluation des énergies de conformation permet de préciser quel est le couple de conformère ayant cette conformation privilégiée (A + B ou C + D).

b. Etude de l'équilibre par l'évaluation des énergies de conformation.

α) Interconversion du cycle dioxanne: équilibres (A \rightleftharpoons B) et (C \rightleftharpoons D). On sait que la variation d'énergie entre les deux conformères du méthyl-2 dioxanne-1,3 est de 4 kcal/mole (15) ce qui signifie que le conformère le plus stable (CH₃ équatorial), existe à 99,8%. Ainsi, pour le composé **5k** qui comporte un groupe Cl-4 C₆H₄ en 2 et un groupe C₂H₅ en 5, on peut affirmer à fortiori que le cycle dioxanne est dans une conformation chaise pratiquement bloquée à 100% avec les deux substituants en position équatoriale. Cela revient à dire que dans l'équilibre global, les conformations B et D sont pratiquement inexistantes, complétant ainsi les résultats obtenus par rmn. β) Interconversion du cycle pipéridine: équilibres (A \rightleftharpoons C) et (B \rightleftharpoons D). Du point de vue énergie conformationnelle, on est ramené au cas de l'équilibre (A \rightleftharpoons C) du composé **5b**, avec la seule différence que le groupe CH₃ en 5 est remplacé par un groupe C₂H₅. On peut cependant conserver avec une assez bonne approximation la valeur $\Delta G^{\circ}_{25}(A,C) = 3,8$ kcal/mole, ce qui correspond à plus de 99% de conformère A.

Le composé **5k** existe donc pratiquement dans la seule conformation A.

3. Cas des composés où R = R' = H.

a. Etude de l'équilibre par rmn (figure 4).

Exemple étudié: composé **5a**.

α) Interconversion du cycle dioxanne: équilibres (A \rightleftharpoons B) et (C \rightleftharpoons D). Il n'y a plus de distinction entre les protons H_{4e} et H_{4a}. On observe seulement un triplet centré à 3,91 ppm avec une constante de couplage J = 6 Hz. On peut donc dire qu'à température ambiante, le cycle dioxanne est en interconversion rapide entre deux conformères de même énergie, donc également peuplés (A = B et C = D). β) Interconversion du cycle pipéridine:

équilibres ($A \rightleftharpoons C$) et ($B \rightleftharpoons D$).

L'analyse du spectre à 100 MHz peut se faire au premier ordre, malgré de fort couplage des protons axiaux et équatoriaux ($\frac{\Delta\nu_{ea}}{J_{gem}} = 1,37$). Proton H_{8a} (ou H_{10a}):

$$\delta = 2,94 \text{ ppm}, J_{8a-8e}^{gem} = 12,2 \text{ Hz}, {}^3J_{trans\ 8-7} = 9,4 \text{ Hz},$$

$${}^3J_{cis\ 8-7} = 3,0 \text{ Hz}, \text{ Proton } H_{8e} \text{ (ou } H_{10e}\text{): } \delta = 2,77 \text{ ppm},$$

$${}^3J_{trans\ 8-7} = {}^3J_{cis\ 8-7} = 4,8 \text{ Hz}.$$

Si l'on utilise les valeurs trouvées précédemment pour les constantes limites dans le cycle pipéridine, valeurs identiques à celles de Booth (21), on peut écrire: $J_{7a-8a} = 12 \text{ Hz}$, $J_{7e-8e} = 3 \text{ Hz}$ d'où en considérant le proton H_{8e} dans la forme A; $J_{cis\ 8-7} = n_A J_{8e-7e} + n_C J_{8a-7a}$ avec $n_A + n_C = 1$ on trouve $n_A = 0,80$ $n_C = 0,20$ soit $(A + B) = 80\%$ et $(C + D) = 20\%$ comme $A = B$ et $C = D$ on a: $A = B = 40\%$ $C = D = 10\%$.

b. Etude de l'équilibre par l'évaluation des énergies de conformation.

On a vu précédemment que le chaînon dioxannique C (6) -C (5) H est assimilable à un substituant méthyle pour le cycle pipéridine d'où: $\Delta G_{25}^\circ (A,C) = \Delta G_{25}^\circ (B,D) = 1,7-0,7 = 1 \text{ kcal/mole}$.

Cette valeur correspond à 80% du couple de conformères le plus stable, valeur qui coïncide avec celle trouvée par rmn.

Remarque.

Les conformères A et B d'une part et C et D d'autre part ont même énergie et sont des isomères optiques.

Lors du calcul de $\Delta G_{25}^\circ (A,C)$ on aurait du faire intervenir l'entropie de mélange due à la présence des deux isomères optiques, mais cette entropie n'interviendrait pas car C et D sont aussi des isomères optiques pour lesquels cette entropie de mélange existe et la différence $\Delta G_{25}^\circ (A,C)$ ne fait pas apparaître de différence d'entropie $\Delta S_{25}^\circ (A,C)$.

Dans les cas précédemment étudiés, cette entropie n'existait pas (pas d'isomères optiques) et les formes étaient bloquées, à l'exception du méthyle ou éthyle pour lesquelles les rotations internes autour des liaisons C-C sont supposées identiques dans toutes les conformations. En fait, si cela est vrai pour les méthyle, cela l'est moins pour les éthyle, mais on supposera les différences d'entropies faibles.

IV. Etude des spectres à basse température.

Il était intéressant d'effectuer le spectre de ces composés à basse température afin d'observer les raies correspondant à chaque conformère dans une conformation bloquée. Cette étude nous permettrait d'une part de

vérifier la valeur des constantes limites J_{4a-5a} et J_{4e-5e} qui nous ont permis d'effectuer le calcul des pourcentages à l'équilibre, et d'autre part, d'accéder à la valeur de la barrière d'interconversion.

Cette étude n'a cependant pas permis d'obtenir les résultats escomptés pour les raisons que nous exposons ci-dessous.

Les dérivés **5a** et **5b** ont été étudiés sur un appareil Varian XL 100, avec le forane 12 B1 (C Cl F₂ Br, F = -160°, EB = 4°).

A cause de la précipitation partielle des composés aux basses températures, nous avons dû effectuer les spectres en transformées de Fourier avec des concentrations très faibles (1 mg de composé/cm³ de solvant).

1. Composé **5a**.

Au cours du refroidissement, on observe un élargissement progressif des raies. A partir de -60° les signaux coalescent, en particulier le triplet des protons 4 et le massif des protons 5, 7 et 11. Les protons en 2 donnent une raie qui s'élargit jusqu'à -150° sans séparation. Il est à remarquer que pour le diméthyl-4,4 dioxanne-1,3 la séparation n'apparaît que vers -100° (31). Vers -120° le massif des protons 5, 7 et 11 se divise en deux massifs non analysables.

Il semble que la coalescence et la séparation complète des signaux ne peuvent être obtenues qu'à des températures inférieures à -150°.

On peut penser que la barrière d'interconversion du cycle dioxanne est nettement plus faible que celle du diméthyl-4,4 dioxanne-1,3 (9,1 kcal/mole) (31) elle-même plus difficile à évaluer que celle du dioxanne-1,3 à cause des déplacements chimiques axiaux-équatoriaux plus resserrés, où les méthyles axiaux peuvent par rotation, diminuer les interactions 1,3 particulièrement importantes dans les dioxannes-1,3 (figure 8): $d = 2,4 \text{ \AA}$ au lieu de 2,6 Å dans le cyclohexane.

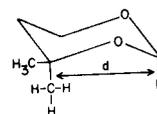


figure 8

On a pu montrer que le méthyle axial dans cette position avait une énergie de 4,2 kcal/mole au lieu de 1,8 dans le cyclohexane.

Dans nos composés les méthylènes 7 et 11 du cycle pipéridine, n'ayant pas de possibilité de rotation, cette interaction ne peut être qu'augmentée. Par suite il y a augmentation de l'énergie des formes choisies stables du cycle dioxanne et diminution de la barrière d'interconversion. Cela explique d'une part la lente évolution du temps de vie τ avec la température ($\tau \sim e^{\Delta G/RT}$) et d'autre part le fait que la coalescence doit avoir lieu

à très basse température.

En ce qui concerne le cycle pipéridine, l'échange se fait entre les formes A + B et C + D. Cet échange, de l'ordre de 80%-20% à température ordinaire, a une valeur de 95%-5% à -125° , ce qui diminue les chances de distinguer les pics de chaque conformation, dont les déplacements vont être presque confondus.

2. Composé 5b.

On observe aussi un élargissement de raies au cours du refroidissement encore plus progressif qu'avec le composé 5a. A -140° les protons en 2 donnent toujours une raie élargie.

Outre les remarques formulées plus haut sur la barrière dioxannique, on aura à -125° , pour le cycle dioxanne un échange entre A + C et B + D de l'ordre de 95%-5% et pour le cycle pipéridine un échange entre A + B et C + D de l'ordre de 99,75%-0,25%. Il serait difficile d'observer les différentes conformations, à supposer que l'on ait atteint la coalescence.

Finalement, trois facteurs principaux limitent notre étude à basse température.

Tout d'abord aux basses températures (-125° par exemple) les proportions des conformères B, C et D sont très faibles.

D'autre part les résonances du cycle dioxannique dans leur conformations bloquées sont très rapprochées, conduisant à une superposition partielle due à la présence de substituant en 6 (15).

Enfin, la faible valeur supposée de la barrière d'interconversion ne doit permettre la séparation des signaux qu'à des températures très basses (inférieures à -150°) difficiles à atteindre avec les solvants connus par ces expériences.

V. Conclusion.

L'analyse des spectres rmn et l'évaluation des énergies de conformation des dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane (figure 1) montre que la conformation de l'hétérocycle dépend de la nature des substituants R et R', les composés pouvant se classer en trois catégories.

Tout d'abord, dans le cas où $R \neq H$ et $R' = H$, quatre conformations sont possibles (figure 4), la forme A étant largement majoritaire avec une participation non négligeable de forme B, les formes C et D étant presque inexistantes.

Pour les composés dans lesquels R et R' sont différents de H, seule la conformation A existe pratiquement à 100%.

Enfin, dans le cas où $R = R' = H$, les quatre conformations sont possibles avec égalité de population pour les couples d'isomères optiques (A,B) d'une part et (C,D) d'autre part, le couple (A,B) étant largement majoritaire par rapport au couple (C,D).

La comparaison de ce dernier cas avec le composé analogue où l'on remplace le cycle dioxanne par un cycle

dioxolane met en évidence quelques différences. Ainsi, R. Jones et coll. (26-28) ont montré que la tertio-butyl pipéridine spiro dioxolane (figure 3) existe à température ambiante suivant un équilibre comportant 65% de conformation à liaison C spiro-O axiale (A) et 35% de conformation à liaison C spiro-O équatoriale (C). Or dans le cas du composé 5a (analogue dioxannique) il existe 80% de conformation à liaison C spiro-O axiale (A + B), contre 20% de conformation à liaison C spiro-O équatoriale (C + D). Le cycle pipéridine peut être considéré dans les deux cas comme substitué par les mêmes groupes méthoxyle et méthyle. Le calcul du pourcentage de conformères par la méthode des énergies de conformation devrait conduire à des résultats identiques.

Il est vraisemblable que la différence provient du fait qu'un cycle dioxolane présente des tensions importantes qui n'existent pas dans le cycle dioxanne. Ainsi dans le dioxolane, l'angle O-C spiro-CH₂ est plus fermé que dans le dioxanne. Cela a pour effet d'ouvrir l'angle pipéridinique CH₂-C spiro-CH₂ conduisant à un aplatissement du cycle pipéridinique. Dans ces conditions les interactions entre les groupements méthoxyle et méthylène du cycle dioxolane avec les hydrogènes du cycle pipéridinique ne sont pas les mêmes que dans le cas du cycle dioxanne, d'où ces modifications de pourcentage des conformères à l'équilibre.

Notre étude montre ainsi que dans les pipéridines spiro dioxanne la présence du cycle dioxanne n'introduit pas de gêne stérique pour la préférence conformationnelle des liaisons C₆O₁ et C₆C₅, ce qui permet d'utiliser les valeurs classiques des tables, ceci n'est pas le cas dans les systèmes dioxolaniques où la tension de cycle n'est plus négligeable.

En ce qui concerne le cas de la butyrophénone 6c, la présence de la chaîne fluoro-4' phényl butyrique ne semble pas modifier la conformation de l'hétérocycle, tout au moins dans sa partie dioxannique, la seule analysable. En effet, si l'on compare les résultats spectraux (tableau 1) de ce composé à ceux du composé analogue 5c sans chaîne fluorophénylbutyrique ($R'' = H$), on voit qu'ils sont pratiquement identiques, sauf une légère différence, qui ne semble pas significative, dans le déplacement chimique du proton H_{4a} (3,53 ppm pour 5c au lieu de 3,50 ppm pour 6c). Cependant ce résultat, certes fragmentaire, ne nous autorise pas à conclure qu'il n'y a pas d'interaction entre le noyau fluoro benzyl et le cycle pipéridinique par exemple, comme nous l'avons mis en évidence pour d'autres butyrophénones (travaux non publiés).

PARTIE EXPERIMENTALE

Spectres rmn.

Tous les composés ont été étudiés à 60 MHz. L'étude du cycle pipéridine a nécessité pour certains d'entre eux l'analyse à 100 MHz, les massifs à analyser étant étudiés à l'échelle 0,5 cm/Hz.

Les spectres à 60 MHz sont effectués sur un appareil Varian A 60 et ceux à 100 MHz sur Varian HA 100. Dans tous les cas, le solvant utilisé est le deutériochloroforme avec le TMS pour référence interne. La concentration est de l'ordre de 10% la température étant voisine de 25°. Tous les composés étudiés sont sous forme base.

Mode opératoire des synthèses.

En ce qui concerne le mode opératoire des synthèses résumées dans la figure 2, nous ne donnerons qu'un exemple pour chaque étape. Les deux premières étapes décrites dans la littérature (4,26) ne seront pas mentionnées. Les caractéristiques des produits correspondants sont résumées au tableau 2.

Les points de fusion sont pris au banc Kofler. Les chromatographies sont effectuées en couche mince sur plaque d'alumine Kieselgel F 254 Merck, en utilisant le mélange *n*-butanol-acide acétique-eau (5-1-1) comme éluant. Les amines secondaires sont révélées à la ninhydrine et les amines tertiaires au réactif de Dragendorff.

1. Benzyl-9 dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane, composé **3a** (tableau 3).

On place dans un ballon de 50 cm³, 11,75 g de diol (**2a**) (R = H) soit 50 mM et 50 g d'acide phosphorique à 85%. On chauffe au bain marie bouillant. La dissolution pâteuse initiale du produit disparaît pour donner lieu à une solution limpide. On ajoute sous agitation 5 g de paraformaldéhyde en poudre. Après 6 h d'agitation à 100°, on ajoute encore 1 g de paraformaldéhyde, puis on chauffe pendant 1 h. Le milieu réactionnel est versé dans un erlen de 500 cm³ contenant 250 cm³ de chloroforme. On ajoute 220 cm³ de soude à 20% goutte à goutte sous refroidissement pendant 20 mn. Un abondant solide se forme, qui est séparé par filtration. Après décantation du filtrat, lavage de la phase organique par la saumure et séchage sur sulfate de sodium, l'évaporation du chloroforme sous le vide de la trompe donne 12 g d'une huile jaune orangé, montrant une seule tache en CCM.

Formation d'un oxalate.

Une solution de 6,3 g (50 mM) d'acide oxalique monohydraté dans 50 cm³ d'acétone est ajoutée aux 12 g d'huile dissoute dans 50 cm³ d'acétone. La précipitation de l'oxalate est immédiate. On obtient 15 g de solide blanc.

2. Diméthyl-2,5 benzyl-9 dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane. Composé **3f** (tableau 3).

On dissout 12,5 g (50 mM) du diol (**2b**) (R = CH₃) dans 100 cm³ d'éthanol. Sous refroidissement par la glace et agitation on ajoute goutte à goutte 4 cm³ d'acide sulfurique concentré à 96%. La teinte du milieu vire au brun très foncé. Au bout de 30 mn un fin précipité blanc apparaît qui s'épaissit au cours du temps. Après 20 h d'agitation à température ambiante, on essore le solide qui est ensuite rincé par un mélange acétone-éther (1-1). On obtient 14 g de solide légèrement gris sous forme de sulfate.

Un oxalate est formé en libérant la base par l'ammoniaque et en l'extrayant au chloroforme. L'huile ainsi obtenue après les traitements habituels est précipitée par une solution stoechiométrique d'acide oxalique. On obtient 8,7 g de solide beige qui après recristallisation dans l'alcool donne 6 g de solide blanc.

3. Diméthyl-2,5 dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane. Composé **5f** (tableau 4).

On soumet à l'hydrogénolyse à pression et température ordinaires 17 g de l'oxalate du composé **3f** (54 mM) dans un mélange de 250 cm³ de méthanol et 60 cm³ d'eau, en présence de 1,7 g de palladium sur charbon à 10%. Au bout de 6 h la

quantité théorique d'hydrogène (1210 cm³) est absorbée. Après filtration et évaporation à sec du filtrat on récupère 12,2 g de solide blanc. La recristallisation dans le mélange méthanol-éther (2-1) conduit à 7,5 g de solide blanc.

4. (Chloro-4' phényl)-2 éthyl-5 dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane Composé **5k** (tableau 4).

On soumet à l'hydrogénolyse dans les conditions normales 6,5 g (24 mM) du diol (**2c**) en présence de 1 g de palladium sur charbon à 10% et de 100 cm³ de méthanol. Au bout de 20 h, l'absorption d'hydrogène a cessé. Après filtration et évaporation du filtrat on récupère 5 g d'huile (**4c**).

Cette huile est dissoute dans 100 cm³ de benzène sec. On ajoute une solution de 29 g (200 mM) de chloro-4 benzaldéhyde dans 80 cm³ de benzène sec. 1,2 cm³ d'acide sulfurique concentré sont ajoutés goutte à goutte sous refroidissement. La pâte formée initialement se transforme en un fin solide blanc qui s'épaissit au cours du temps. Après 20 h d'agitation à température ambiante, le solide est essoré, rincé à l'éther sec, puis recristallisé dans le mélange anhydre acétone-éther (2-1). On obtient 3,2 g de solide blanc.

5. Méthyl-2 éthyl-5[(fluoro-4' benzoyl)-3 propyl]-9 dioxo-1,3 aza-9 spiro[5,5]undécane. Composé **6h** (tableau 5).

Un mélange de 20 mM du composé **5h** sous forme base, 10 g de chloro-4 fluoro-4' butyrophénone (50 mM), 5,3 g de carbonate de sodium anhydre (50 mM) et 200 mg d'iodure de potassium; est chauffé à reflux du xylène (150 cm³) pendant 20 h. Après filtration à chaud, le filtrat est évaporé à sec. L'huile brute ainsi obtenue est dissoute dans l'acétone puis ajoutée à une solution acétonique stoechiométrique d'acide oxalique. Après 24 h à 4°, obtient 2 g d'un solide fondant à 163°.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Ces travaux ont été effectués dans le cadre d'un contrat de recherche DRME/INSA. Ils constituent une partie de la thèse de Docteur ès sciences que doit soutenir J. Bassus.
- (2) J. Bassus, J. Legehand et H. Pacheco, *Eur. J. Med. Chem.*, **12**, 35 (1977).
- (3) C. Thiery, *Mol. Photochem.*, **2**, 1 (1970).
- (4) C. A. Crob et P. Brenneisen, *Helv. Chim. Acta*, **41**, 1184 (1958).
- (5) E. J. Salmi, *Ber.*, **71**, 1803 (1938).
- (6) J. Boesken et F. Tellegen, *Rec. Trav. Chim.*, **57**, 134 (1938).
- (7) R. B. Carlin et L. O. Smith, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2007 (1947).
- (8) H. T. Clarke, *J. Chem. Soc.*, **101**, 1788 (1912).
- (9) S. Lecolier et G. Trouiller, *Chim. Ther.*, **4**, 437 (1969).
- (10) G. Regnier et R. Canevari, *ibid.*, **4**, 185 (1969).
- (11) P. A. J. Janssen, Brevet anglais No. 881,893, 3 Novembre 1961; *Chem. Abstr.*, **57**, 2198a (1962).
- (12) C. Van de Westeringh, B. Hermans, F. Raemackers et C. Van der Eycken, *Ind. Chim. Belg.*, **25**, 1073 (1960).
- (13) J. Feeney, M. Anteonis et G. Swaelens, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **77**, 121 (1968).
- (14) J. Delmau, J. C. Duplan et M. Davidson, *Tetrahedron*, **23**, 4371 (1967).
- (15) J. Delmau, J. C. Duplan et M. Davidson, *ibid.*, **24**, 3939 (1968).
- (16) J. E. Anderson, *Tetrahedron Letters*, 4713 (1965).
- (17) E. L. Eliel, *Angew. Chem.*, **11**, 739 (1972).
- (18) E. L. Eliel, et S. M. C. Knober, *J. Am. Chem. Soc.*, **88**, 5347 (1966).
- (19) W. F. Bailey et E. L. Eliel, *ibid.*, **96**, 1798 (1974).

- (20) L. Cazaux, G. Chassaing, J. P. Gorrichon, P. Maroni, J. Prejzner et T. Le Trang, *Bull. Soc. Chim. France*, 2077 (1975).
- (21) H. Booth et J. H. Little, *Tetrahedron*, **23**, 291 (1967).
- (22) H. Booth, J. H. Little et J. Feeney, *ibid.*, **24**, 279 (1968).
- (23) C. Y. Chen et R. J. W. Le Fevre, *Tetrahedron Letters*, **45**, 4057 (1965).
- (24) A. Greenberg et P. Laszlo, *ibid.*, **30**, 2641 (1970).
- (25) G. Hajdukovic, G. Regnier et M. L. Martin, *C. R. Acad. Sci.*, **268 C**, 1887 (1969).
- (26) R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, K. A. F. Record et B. B. Shapiro, *J. Chem. Soc.*, **3**, 1302 (1971).
- (27) R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, P. G. Lehman et B. B. Shapiro, *ibid.*, 1308 (1971).
- (28) R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky et P. G. Lehman, *ibid.*, 1316 (1971).
- (29) E. L. Eliel, "Conformational Analysis", Interscience Publishers, New York, N.Y., 1967.
- (30) J. B. Lambert, D. S. Bailey et B. F. Michel, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 3812 (1972).
- (31) H. Friebolin, S. Kabuss, W. Maier et A. Luttringhaus,

Tetrahedron Letters, 683 (1962).

English Summary.

Synthesis of the new 1,3-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecane ring, was realized by the scheme represented in Figure 2. Butyrophenones **6** posses neuroleptic activity similar to that of haloperidol. The pharmacological activity was reported in another publication (2). Conformational study of 1,3-dioxo-9-azaspiro[5.5]undecanes shows the existence of four conformations *A*, *B*, *C* and *D*, which are shown in Figure 4. The existence of these conformations depends on the nature of the substituents *R* and *R'* on the dioxane ring. Thus, in the compounds where $R \neq H$, $R' = H$, the four conformations are possible with a preponderance of *A* and *B*. If *R* and *R'* are different from *H* only the conformation *A* is present in 99% concentration. Lastly, when $R = R' = H$, the four conformations are possible with equal population for the couple *A*, *B* and the couple *C*, *D*; the first couple predominating. The presence of a fluorophenylbutyric moiety on the piperidine nitrogen does not seem to stereochemically modify the heterocyclic group.