

SYNTHÈSE DE L'IODURE DE METHYL-1-AZA-1-TWISTANIUM

David PERELMAN, Sames SICSIĆ (*) et Zoltan WELVART

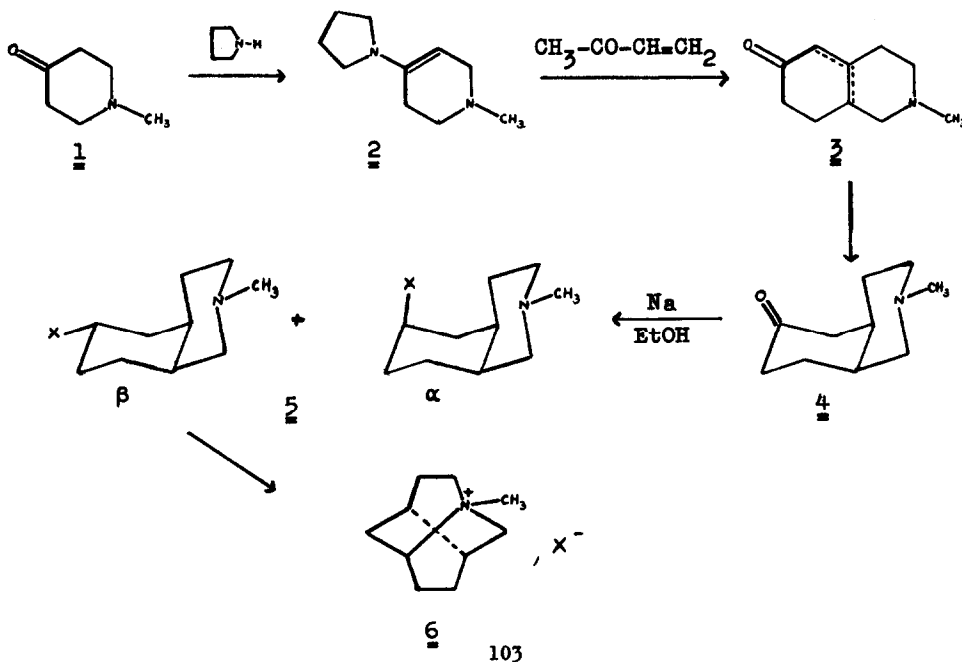
Groupe de Recherches N° 12, C.N.R.S., 2 Rue Henry DUNANT 94-THIAIS - FRANCE

(Received in France 5 December 1969; received in UK for publication 7 December 1969)

Les dérivés de l'adamantane et du twistane présentent un grand intérêt du point de vue théorique et aussi du point de vue pharmacologique (1) (2) (3).

Or, jusqu'à maintenant, ce sont surtout les dérivés à squelette hydrocarboné qui ont été étudiés, bien que leurs analogues possédant un hétéroatome en tête de pont peuvent présenter aussi un grand intérêt. Parmi ceux-ci, les aza- et thia- adamantane sont déjà connus (4) (5)

Le squelette de l'aza-1-twistane est facilement accessible à partir de la méthyl-2-oxo-6 décahydroisoquinoléine cis 4 déjà connue (6), composé provenant de l'hydrogénation catalytique sur charbon palladié de la méthyl-2-oxo-6 octahydroisoquinoléine 3 (6). Cependant la préparation de ce composé 3 décrite dans la littérature à partir du m-hydroxy benzaldéhyde commercial nécessite sept étapes, le rendement global étant extrêmement faible.



Pour notre part, nous avons préparé ce composé 3 en une seule étape, à partir de la N-méthyl-piperidone-4 commerciale 1. Nous sommes passés par l'énamine 2 de la N-méthyl-pipéridone-4, que nous avons alcoylée à l'état brut par la méthyl vinyl cétone, méthode de choix décrite par STORK (7). Nous avons obtenu avec un rendement de 48% par rapport au produit de départ 1, un mélange de cétones 3, dans lequel la cétone conjuguée est prédominante.

La réduction du composé 4 par le sodium et l'éthanol conduit à deux alcools 5 α et 5 β (X = OH) avec une grande prédominance de ce dernier composé (6). Par action du chlorure de p-toluène sulfonyle dans le chloroforme on obtient le mélange des chlorhydrates des deux p-toluène sulfonates 5 (X = OTs). Ces deux composés peuvent être facilement séparés, par la grande différence de leur solubilité dans l'eau, le chlorhydrate de l'isomère β étant le moins soluble (F = 165°). Le tosylate 5 β (X = OTs), libéré de son chlorhydrate et chauffé au reflux dans l'acétonitrile conduit au p-toluène sulfonate du méthyl-1-aza-1-twistanium 6 (X = OTs) (F = 188-189°). Cette fermeture du cycle est tout à fait semblable à celle utilisée par DESLONGCHAMPS pour la synthèse des composés twistaniques (8).

L'hydroxyde 6 (X = OH), obtenu par passage sur résine échangeuse d'ions (Amberlite IRA 400 CL) est neutralisé par l'acide iodhydrique et conduit à l'iodure de méthyl-1-aza-1-twistanium 6 (X = I) (F = 310°). L'analyse centésimale, ainsi que les spectres R.M.N. des composés 6 (X = OTs, X = I) sont en accord avec la structure attribuée (**).

Il est intéressant de remarquer que la déméthylation du composé 6 par action de LiAlH_4 (9) s'est soldée par un échec. Nous n'avons isolé qu'un mélange de trois amines saturées possédant un groupement N-méthyle, provenant de l'ouverture du cycle twistanique. Compte tenu du fait que la réaction entre un nucléophile et un ammonium quaternaire monométhylé ne conduit pas seulement à la déméthylation, mais aussi à l'attaque d'un carbone secondaire (10), il n'est pas étonnant que la déméthylation du composé 6 n'ait pas eu lieu, et que l'ouverture du cycle aza-twistanique soit exclusive. De fait, l'ouverture du cycle est accompagnée d'une diminution de tension, ce qui stabilise l'état de transition de cette réaction. Ce facteur de stabilisation est absent lors de l'attaque nucléophile du groupement méthyle.

(*) A qui doivent être adressées les demandes de tirés à part.

(**) Ce composé est identique à celui obtenu par iodométhylation directe du aza-1-twistane. Nous remercions le Dr. HEUSLER qui a effectué cette comparaison.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) R.C. FORT Jr. et P. von R. SCHLEYER, Chem.Rev., 64,277 (1964).
- (2) W.L. DAVIES, R.R. GRUNERT, R.F. HAFF, J.W. Mc GAHEN, E.M. NEUMAYER, M. PAULSHOCK, J.C. WATTS, T.R. WOOD, E.C. HERMANN et L.E. HOFFMAN, Science, 144,862 (1964).
- (3) A. BELANGER, Y. LAMBERT et P. DESLONGCHAMPS, Can.J.Chem., 47,795 (1969).
- (4) R. LUKES et V. GALIK, Coll.Czech.Chem.Comm., 19,712 (1954).
- (5) F. KLAGES et H.U. SCHMIDT, Chem.Ber., 96,2063 (1963).
- (6) S. DURAND-HENCHOZ et R.C. MOREAU, Bull.Soc.Chim., 1966, p.3416,p. 3422.
- (7) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ et R. TERRELL, J.amer.chem.Soc., 85,207 (1963).
- (8) P. GAUTHIER et P. DESLONGCHAMPS, Can.J.Chem., 45,297 (1967).
- (9) A.C. COPE, E. CIGANEK, L.J. FLECKENSTEIN et M.A.P. MEISINGER, J.amer.chem.Soc., 82,4651 (1960).
- (10) M. SHAMMA, N.C. DENO et J.F. REMAR, Tetr. Letters, 1966, p. 1375.
J. Mc KENNA, B.G. HUTLEY et J. WHITE, J.Chem.Soc., 1965, p. 1729.
J.A. JOULE et C. DJERASSI, J.Chem.Soc., 1964, p. 2777.
G.H. FOSTER et J. HARLEY-MASON, Chem. Comm., 1968, p. 1440.