

INFLUENCE DE LA CONFORMATION DANS LES CYCLISATIONS DE HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG :  
SYNTHÈSE DE LA METHYL-2 AZA-2 BICYCLO (2,2,2) OCTANONE-6.

Par R. FURSTOSS, P. TEISSIER et B. WAEGELL

Laboratoire de Stéréochimie associé au CNRS n°109, Faculté des Sciences,  
13 - MARSEILLE (3°) - FRANCE.

(Received in France 28 January 1970; received in UK for publication 26 February 1970)

Dans le cadre de nos travaux concernant la synthèse de systèmes azabicycliques pontés bifonctionnels (1), nous avons étudié les possibilités offertes par les cyclisations radicalaires de N-chloramines (2,3). Nous avons ainsi obtenu la méthyl-2 aza-2 bicyclo (2,2,2) octanone-6 6, dont nous décrivons ici la préparation, par cyclisation de Hofmann-Löffler-Freytag de la N-chloramine 5.

La réaction de la méthylamine dans le benzène sur le chlorure d'acide 1 nous fournit l'amide 2 qui, réduit par le sodium dans l'ammoniac liquide en présence de tertiobutanol (4), donne le dérivé tétrahydrogéné 3

F : 69° ; IR<sub>CCl<sub>4</sub></sub> :  $\nu_{N-H}$  : 3440 cm<sup>-1</sup> et 3310 cm<sup>-1</sup>  $\nu_{C=O}$  : 1670 cm<sup>-1</sup>

$\nu_{C=C}$  : 1670 cm<sup>-1</sup> ; RMN<sub>CCl<sub>4</sub></sub> :  $\delta_{ppm}$  6,9 S (1H), 4,55 D (1H), 3,58 S (3H),

3,0 M (1H), 2,70 D (3H), 1,6-2,1 M (6H). Ce dernier, traité par l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane, conduit à l'amine 4

Eb. <sub>0,03</sub> 49-50° ; Calc. C% 69,64 N% 9,02 H% 11,04  
Tr. 69,48 9,08 10,93

IR<sub>CCl<sub>4</sub></sub> :  $\nu_{C=C}$  : 1655 cm<sup>-1</sup>  $\nu_{C=C-H}$  : 3070 cm<sup>-1</sup>  $\nu_{N-H}$  : 3330 cm<sup>-1</sup>

RMN<sub>CCl<sub>4</sub></sub> :  $\delta_{ppm}$  : 4,45 S large (1H) 3,45 S (3H) 2,45 S large (5H) 1,5-2,0 M (7H) 1,0 S (1H).

Le rendement global de 4 à partir de 1 est de 71 %, ce qui en fait un produit de départ facilement accessible.



La chloramine 5 ( $\text{IR}_{\text{CCl}_4}$  :  $\nu_{\text{C}=\text{H}}$  :  $3070 \text{ cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  :  $1665 \text{ cm}^{-1}$  ;  
 $\text{RMN}_{\text{CCl}_4}$  :  $\delta_{\text{ppm}}$  : 4,45 S large (1H) 3,48 S (3H) 2,9 S (3H) 2,67 S large (2H)

1,5-2,2 M (7H) est facilement préparée de façon quantitative à partir de l'amine 4, par traitement avec une solution 1M d'hypochlorite de sodium dans le chlorure de méthylène. Cette chloramine est également obtenue par réaction avec le N-chlorosuccinimide dans l'éther. Le produit brut de la chloration, pratiquement pur d'après ses caractéristiques physiques, a été utilisé tel quel pour la cyclisation dans les conditions de la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag (5).

Le composé 5, en solution dans l'acide trifluoro-acétique pur, est soumis à l'irradiation par la lumière ultra-violette (lampe Hanau Q 81 80 W) pendant 60 à 70 minutes à  $10-20^\circ$  et, après évaporation de l'acide, le résidu est mis à reflux avec du carbonate de potassium dans le méthanol. Après distillation sur colonne de Claisen, nous obtenons un mélange dont nous séparons, par chromatographie en phase vapeur préparative (colonne silicone oil  $145^\circ$ ) un composé (50% du mélange) présentant les caractéristiques spectrométriques d'une cétone azabicyclique (rendement 15 %). Deux autres constituants du mélange (30 % et 20 %) ont été isolés et sont en cours d'étude. Des résultats analogues sont obtenus lorsque le solvant est l'acide sulfurique à 85 %.

Cette cétone azabicyclique (Picrate F :  $230-235^\circ$  déc. Litt. (6)  $227-232^\circ$  ;  $\text{IR}_{\text{CHCl}_3}$  :  $\nu_{\text{CO}}$  :  $1720 \text{ cm}^{-1}$  ;  $\text{RMN}_{\text{CCl}_4}$  :  $\delta_{\text{ppm}}$  : 3,10 D (1H) 2,55 M (2H) 2,33 S (3H) 2,12 (2H) 1,5-20 M (3H) ; SM : 139,0998  $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NO}$  : 139,0997) pourrait être soit l'isomère 6 soit l'isomère 7. En effet, deux possibilités de cyclisation peuvent être envisagées pour la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag. Nous avons montré qu'il s'agit de l'isomère 6. Le picrate de la cétone obtenue a le même point de fusion que celui de 6 (6). D'autre part, cette cétone soumise à une réaction d'hydrogénolyse (7) sur oxyde de platine ( $\text{HCl}$  0,2 N, 3 atm.  $\text{H}_2$ ) conduit à la N-méthyl isoquinuclidine 8 que nous identifions par le point de fusion de son picrate ( $278-282^\circ$ ) (8). Enfin cette cétone est différente de 7 que nous avons préparée par ailleurs (1).

En ce qui concerne le mécanisme de cette réaction il est admis que deux facteurs interviennent lors de l'arrachement d'un hydrogène par le radical aminium formé lors de l'irradiation. Le premier est l'angle N... H-C qui doit être le plus proche possible de  $180^\circ$  (9). Le deuxième est l'existence d'un minimum d'interactions stériques et de déformations angulaires dans l'état de transition. L'examen des modèles moléculaires de l'éther d'énol 5 (10), qui existe normalement sous une conformation croisée, montre que l'alignement des atomes N... H-C peut être assez facilement réalisé pour l'hydrogène

en e lorsque le cycle adopte une conformation pseudo bateau. Ces arguments expliquent l'obtention de la cétone 6 et ces résultats sont à rapprocher de ceux de GASSMAN (3) qui, en utilisant la N-chloro-N-éthyl cyclohexaneméthylamine obtient un système aza-6 bicyclo (3,2,1) octane 9 et pas du tout de système aza bicyclo (2,2,2) octane. La conformation du cycle à six chaînons qui est fonction de l'hybridation des atomes de carbone du cycle joue donc un rôle important en ce qui concerne l'issue de la réaction. C'est pourquoi, nous étudions la cyclisation de l'éthylène cétal de la cétone correspondant à 5 .

Les arguments précédents ne tiennent pas compte des facteurs électroniques qui peuvent éventuellement stabiliser les intermédiaires réactionnels. Par conséquent il est fort possible que l'orientation de la cyclisation observée ici soit due au fait que le radical intermédiaire est allylique.

Nous remercions la DRME de l'aide précieuse qu'elle nous a accordée lors de la réalisation de ce travail.

#### Références

- 1) R. FURSTOSS, P. TEISSIER, B. WAEGELL, Chem. Comm., 1970 (à paraître).
- 2) P.G. GASSMAN, F. HOYDA, J. DYGOS, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 2716.
- 3) P.G. GASSMAN, B.L. FOX, J. Org. Chem., 1967, 32, 3679.
- 4) M.E. KUEHNE, B.F. LAMBERT, J. Am. Chem. Soc., 1959, 81, 4278.
- 5) M.E. WOLFF, Chem. Rev., 1963, 63, 55
- 6) M.P. CAVA, C.K. WILKINS Jr., D.R. DALTON, K. BESSHO, J. Org. Chem., 1965, 30, 3772.
- 7) L.P. REIFF, H.S. AARON, Tetrahedron Letters, 1967, 2329.
- 8) I.G. MORRIS, A.R. PINDER, J. Chem. Soc., 1963, 1841.
- 9) E.J. COREY, W.R. HERTLER, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 1657.  
P.G. GASSMAN, D. HECKERT, Tetrahedron, 1965, 21, 2725.
- 10) Les conditions expérimentales, des considérations mécanistiques ainsi que la structure provisoirement attribuée aux produits secondaires de la cyclisation, nous font penser que le transfert du chlore se fait au niveau de l'éther d'énol, et que celui-ci est hydrolysé par la suite.