

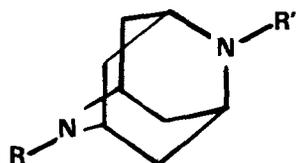
APPLICATION DE LA REACTION DE HOFMANN-LÖFFLER-FREYTAG  
SYNTHÈSE DE DERIVÉS DIAZA-2,6 ADAMANTANE

Rose-Marie Dupeyre et André Rassat

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S.  
Département de Recherche Fondamentale, Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble,  
B.P. 85, Centre de Tri, 38041 Grenoble Cedex, France.

(Received in France 30 May 1973; received in UK for publication 5 June 1973)

Récemment, H. Stetter et K. Heckel<sup>1</sup> ont préparé deux dérivés du diaza-2,6 adamantane 1a et 1b.



1

a R = R' = H

d R = CH<sub>3</sub> R' = O

b R = R' = CH<sub>3</sub>

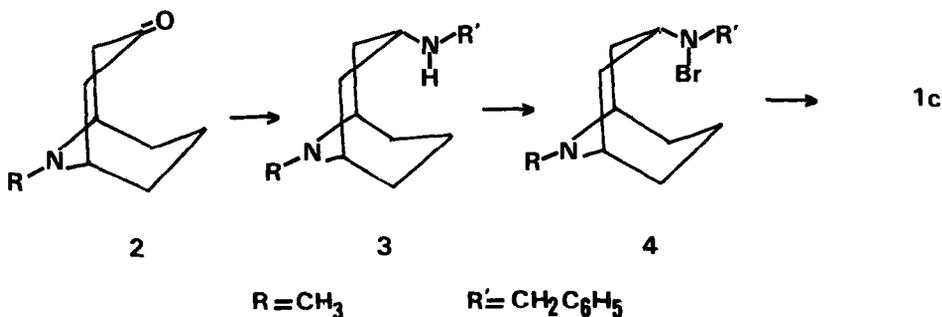
e R = O R' = H

c R = CH<sub>3</sub> R' = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

f R = R' = O

Nous avons préparé cette même diamine 1a par une autre méthode, la cyclisation de Hofmann-Löffler-Freytag, sur un dérivé de la pseudopelletierine, en vue d'obtenir le biradical nitroxyde correspondant (N,N'-dioxy diaza-2,6 adamantane, R=R'=O)<sup>2,3</sup>

La condensation de Mannich entre l'aldéhyde glutarique, la méthylamine et l'acide acétone dicarboxylique conduit à la pseudopelletierine 2 F = 64°C (éther de pétrole)<sup>4</sup>.



L'amination réductrice de la pseudopelletierine 2 en présence de benzylamine conduit à la méthyl-9 granatanine benzylamino-3  $\alpha$  3 (dipicrate <sup>5</sup> F = 245°C) (méthanol). Le spectre R. M. N. de 3 à 60 MHz, en solution dans le chlorure de méthylène deutérié, présente en plus des pics correspondant aux groupements méthyle et benzyle, un pic large à 2,9 ppm (2H en  $\alpha$  de N-CH<sub>3</sub>), et un massif étalé sur 80 cps, centré à 1,5 ppm correspondant à 10 protons. Comme dans la série du tropane <sup>6</sup>, l'amination réductrice faite par hydrogénation catalytique de la base de Schiff intermédiaire en présence d'oxyde de platine d'Adams, conduit exclusivement à la forme 3  $\alpha$  <sup>6</sup>.

Le brome en solution dans le cyclohexane fournit le dérivé N-bromé correspondant 4. La réaction de Hofmann-Löffler-Freytag dans l'acide sulfurique concentré à 84 %, à 65°C pendant 30 minutes, conduit au produit cyclisé 1c (R=CH<sub>3</sub>, R'=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) avec un rendement de 25 % (dipicrate <sup>5</sup> F = 260°C (méthanol) )\*. La structure symétrique de 1c découle de son spectre de RMN : à 60 MHz, en solution dans le chlorure de méthylène deutérié, en plus des pics correspondant aux méthyle et benzyle, le spectre ne présente que deux pics larges à 2,9 et 1,9 ppm, d'intensité relative 4:8. C'est un nouvel exemple, où la réaction de Hofmann-Löffler-Freytag conduit à la formation d'un cycle pipéridinique, en raison de facteurs stériques favorables <sup>7</sup>.

L'hydrogénolyse de 1c dans l'éthanol en présence de palladium à 10% sur charbon, sous 70 atm. et à 75°C, conduit à la diamine N-méthylée 1d, R=CH<sub>3</sub>, R'=H (dipicrate <sup>5</sup> F = 308°C (méthanol) ). En RMN à 60 MHz dans le chloroforme deutérié, on observe, en plus du pic fin à 2,5 ppm attribué au groupement N-CH<sub>3</sub>, 4 pics larges : 1,95 ppm (8H), 2,85 ppm (2 H en  $\alpha$  de N-CH<sub>3</sub>), 3,45 ppm (2 H en  $\alpha$  de NH), 4,4 ppm (N-H).

L'action du permanganate de potassium en milieu basique <sup>9</sup> pendant 48 heures à la température ordinaire, conduit au diaza-2,6 adamantane 1a (R=R'=H), F = 240°C (litt. <sup>1</sup> 238°C), (dipicrate <sup>5</sup> F = 320°C (méthanol) ). Le spectre de RMN à 60 MHz montre trois pics larges à 4,5 - 3 - 1,7 ppm, d'intensité relative 2:4:8.

L'oxydation par l'eau oxygénée, en présence d'acide phosphotungstique, de ces amines, donne les monoradicaux 1d (R=CH<sub>3</sub>, R'=O), F = 204°C ; 1e (R=O, R'=H), F = 192°C, et le biradical 1f (R=R'=O), F = 240°C. Le biradical 1f s'obtient aussi directement à partir de la diamine tertiaire 1c par oxydation permanganique en milieu basique. La microanalyse, le spectre de masse (M = 168) et la RPE <sup>2</sup> sont en accord avec la structure 1f.

Les propriétés RMN et RPE des monoradicaux 1d et 1e et du biradical 1f seront décrites dans la publication détaillée.

---

\* Cette même réaction, faite dans l'acide trifluoroacétique avec irradiation UV, conduit à 12 % de produit 1c. Dans ce cas, l'initiation radicalaire thermique est préférable à une initiation UV.

References

1. H. Stetter et H. Heckel, Tetrahedron Letters, 19, 1907 (1972).
2. A. Rassat, Pure Appli. Chem., 25, 623 (1971).
3. R.M. Dupeyre et A. Rassat, Brevet Français n° EN 7033438 (Sept. 1972).
4. A.C. Cope, H.L. Dryden, Jr., C.G. Overberger et A.A. d'Addiego, J. Amer. Chem. Soc., 73, 3416 (1951).
5. Les données analytiques sont en accord avec la structure.
6. S. Archer, Tr. Lewis et M.J. Unser, J. Amer. Chem. Soc., 79, 4194 (1957).
7. M.E. Wolff, Chem. Rev., 63, 55 (1963).
8. C.L. Zirkle, F.A. Gerns, A.M. Pavloff, A. Burger, J. Org. Chem., 26, 395 (1961).