

SYNTHESE UNIVOQUE DE L'AZA-6 BICYCLO [3,3,I] NONANONE-4
MECANISME DE LA REACTION DES N-CHLORAMINES AVEC DES DOUBLES LIAISONS
ACTIVEES.

par R.TADAYONI, A. HEUMANN, R.FURSTOSS et B. WAEGELL.

Laboratoire de Stéréochimie associé au C.N.R.S. Université de
Provence, Centre de Saint-Charles- 13003 MARSEILLE FRANCE.

(Received in France 8 June 1973; received in UK for publication 19 June 1973)

Les cétones azabicycliques pontées peuvent être synthétisées rapidement en faisant réagir de façon intramoléculaire une N-chloramine, et une double liaison activée telle qu'un éther d'énol (1). Néanmoins, le grand nombre de mécanismes, radicalaires (2) ou ioniques (3) qui peuvent intervenir au niveau de la N-chloramine (4), conduit à observer des réactions qui sont rarement univoques, et dont les rendements sont par conséquent relativement peu élevés (5).

Nous décrivons ici une méthode qui permet d'accéder à l'aza-6 bicyclo [3,3,I] nonanone-4 avec des rendements supérieurs à 90 %. Nous discutons également des indications que l'on peut tirer de cette expérience en ce qui concerne le mécanisme de la réaction.

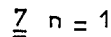
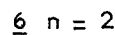
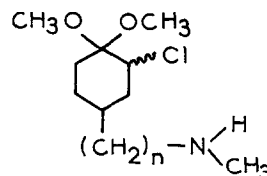
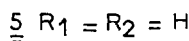
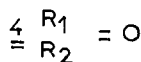
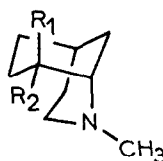
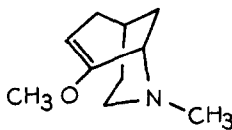
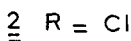
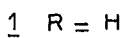
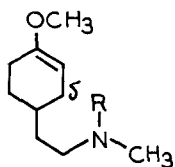
L'énolétheramine 1, a été préparée en cinq étapes conventionnelles à partir de l'acide p-hydroxyphénylacétique avec un rendement global de 27% : Eb.: 60-61°/0,1 mm; IR_{CCl₄} ν cm⁻¹ : 1668 (éther d'énol), 1210 (OMe).

RMN_{CCl₄} δ ppm: 1,05-2,3 (m, 9H); 1,15 (s, 1H); 2,35 (s, 3H); 2,56 (t, 2H, J = 7 Hz); 3,43 (s, 3H); 4,48 (m, 1H). M : 169 (C₁₀H₁₉NO) pic de base m/e 44.

La N-chloramine 2 est préparée en faisant réagir 1 avec une solution IM de NaOCl, puis est dissoute dans de l'acide trifluoroacétique à 0°C. On laisse revenir à température ambiante, puis l'acide est distillé sous vide, et le résidu repris avec du méthanol contenant du carbonate de potassium que l'on chauffe à reflux pendant 90 minutes. Après évaporation du méthanol, on reprend à l'eau, extrait à l'éther et isole le mélange de 3 et de 4 avec un rendement de 96 % (rapport 20/80) (6)

L'éther d'énol 3 : IR_{CCl₄} ν cm⁻¹ : 1660 (éther d'énol), 1210 (OMe).
RMN_{CCl₄} δ ppm : 1,10- 2,64 (m, 9H); 2,11 (O, 3H); 2,95 (t large, 1H); 3,43 (s, 3H), 4,70 (t large 1H). M : 167 (C₁₀H₁₇NO) pic de base m/e 110, est hydrolysé (HCl à 5%, 50° pendant 15 heures) pour donner quantitativement la cétone aminée 4 : IR_{CCl₄} ν cm⁻¹ : 1707 (C = O). RMN_{CCl₄} δ ppm: 1,5-3,0 (m, 12H avec un singulet élargi à 1,95) ; 2,18 (s, 3H). M: 153 (C₉H₁₅NO) pic de base m/e 96.

Le composé 4 a été identifié à un échantillon authentique, et hydrogénélysé (7) en 5 (5d, 8).

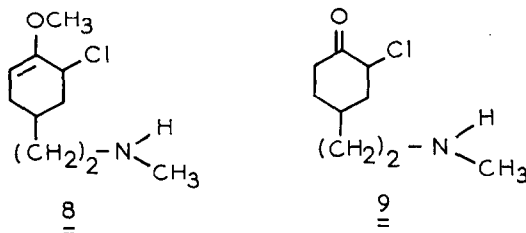


Un deuxième procédé expérimental (II) permet d'obtenir des proportions inverses de 3 et de 4. La N-chloramine 2 est dissoute dans du méthanol qui est mis sous reflux pendant 15 heures. Lorsque le test N-Cl (KI/H⁺) est négatif, on évapore le méthanol et on reprend le résidu avec HCl à 5 % pendant une heure. Après neutralisation avec de la soude à 50%, et extraction à l'éther, on obtient un mélange de 3 et de 4 (Rdt 69%, rapport 70/30) (6).

Nous ne discuterons pas en détail le mécanisme de la réaction dans l'acide trifluoroacétique, puisqu'en milieu acide, un intermédiaire du type Cl⁺ a été mis en évidence dans d'autres systèmes (4 d), et permet d'expliquer nos résultats. Par contre la situation semble moins claire lorsque la réaction se fait dans un milieu neutre comme le méthanol, où un ion nitrénium est généralement postulé comme intermédiaire (3). De toute façon, l'absence de cyclisation en δ , exclut à nos yeux un mécanisme du type HLF (9). Le rôle important du caractère nucléophile du solvant est en faveur d'un intermédiaire ionique, sans que l'on puisse sur cette base exclure un mécanisme d'addition radicalaire à la double liaison. Des essais ont été effectués dans les conditions de Surzur et Stella (TiCl₃/TiCl₄ dans t Bu OH) réputées favoriser une voie radicalaire (2c,d), et qui ont par ailleurs donné des résultats satisfaisants (5f,g). Dans ces conditions, on observe une forte proportion de polymérisation et le rendement en mélange de 3 et de 4 (10/1) est inférieur à 40 %.

Cette différence de comportement, et le rôle que joue le méthanol dans les deux procédés expérimentaux (IO) nous incitent à penser qu'un intermédiaire ionique tel qu'un ion nitrénium (3) ou chloranium (11) est plus probable. En réalité, il y a certainement compétition entre les deux mécanismes avec prédominance du second. En effet, lorsque dans les conditions expérimentales II, on ne reprend pas le milieu réactionnel avec HCl, mais on traite en milieu alcalin, on isole avec un rendement presque quantitatif un mélange de 1, 3 et 6 (dans des proportions de 2%;10 % et 85 %) (12).

A ce niveau, 3 provient vraisemblablement d'une cyclisation par ion nitrénium. Il est également clair que 6 ne se cyclise pas en milieu alcalin comme cela avait d'ailleurs déjà été observé pour l'homologue 7 (13). Le produit 6 ne peut provenir que de la chloration électrophile de la double liaison activée.



Lors du traitement ultérieur par HCl, le cétal 6 donnera par élimination, l'éther d'énol chloré 8, et par hydrolyse la cétone chlorée correspondante 9; puis lors de la neutralisation ces deux produits se cycliseront respectivement en 3 et 4 par substitution nucléophile intramoléculaire de l'azote sur le carbone portant le chlore.

R. T. Assistant à l'Ecole Normale Supérieure de Téhéran/IRAN, remercie cette Ecole pour une bourse d'études en France.

A. H. remercie la Deutsche Forschungsgemeinschaft pour une bourse de recherche.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - a) R. FURSTOSS, P. TEISSIER et B. WAEGELL, *Tetrahedron Letters*, 1970, 1263.
 b) A. HEUMANN, R. FURSTOSS et B. WAEGELL, *Ibid*, 1972, 993.
- 2 - a) P. G. GASSMAN et D. C. HECKERT, *Ibid* 1965, 2725.
 b) P. G. GASSMAN et B. L. FOX, *J. Org. Chem.* 1967, 32, 3679.
 c) J. M. SURZUR, L. STELLA et R. NOUGUIER, *Tetrahedron Letters*, 1971, 903.
 d) L. STELLA, Thèse de Doctorat es Sciences N°C.N.R.S. A.O. 6273 Marseille 4 Mars 1972.
- 3 - P. G. GASSMAN, *Accounts Chem. Res.* 1970, 3, 26.
- 4 - P. KOVACIC, M.K. LOWERY et R.W. FIELD, *Chem. Rev.* 1970, 70, 639.

- 5 - a) J. D. HOBSON et W. D. RIDDELL, Chem.Com. 1968, II78 .
b) K. HEUSLER, Tetrahedron Letters, 1970, 97.
c) P. G. GASSMAN et J. H. DYGOS, Ibid . 1970, 4745.
d) P. G. GASSMAN et J.H. DYGOS, Ibid . 1970, 4749.
e) G. ESPOSITO, R.FURSTOSS et B. WAEGELL, Ibid,1971, 895 et 899.
f) R.FURSTOSS, Thèse de Doctorat es Sciences N°C.N.R.S. A.O. 6850.
Marseille 6 mai 1972.
g) R.FURSTOSS, G. ESPOSITO et B. WAEGELL, résultats en cours de publication .
- 6 - Proportions obtenues par c.p.v. sur une colonne de 2 m(3/8") à 10 % de polyéthylène 4000, lavée avec 5 % KOH/MeOH.
- 7 - L. P. REIFF et H. S. AARON, Tetrahedron Letters, 1967, 2329.
- 8 - Nous remercions le Professeur GASSMAN pour les spectres I.R. de 4 et 5 .
- 9 - Réaction de HOFMANN - LÖFFLER - FREYTAG, pour une revue voir M. E. WOLFF, Chem. Rev. 1963, 63 , 55.
- 10 - On remarquera que lors du traitement par l'acide trifluoroacétique on rajoute du méthanol en fin de réaction. La différence du rendement entre les deux procédés expérimentaux provient très vraisemblablement d'un comportement différent lors de l'isolement.
- 11 - R. S. NEALE et N. L. MARCUS, J. Org.Chem. 1967, 32 , 3263 et 3273.
- 12 - Les caractéristiques physiques de 6 (IR, RMN, M) sont en accord avec la structure proposée.
- 13 - P. G. GASSMAN, Communication Personnelle.
T. H. DYGOS, Ph. D. THESIS 1970, Columbus/Ohio, Diss. Abst. 1971, 31 , 3913 b.