

SYSTEMES BICYCLIQUES AZOTES : UNE VOIE D'ACCES PHOTOCHEMIE AUX
AZA-1 BICYCLO (n.2.0) ALCANES SUBSTITUES.

Jean-Claude Gramain^{*}, Laila Ouazzani-Chahdi, et Yves Troin

Laboratoire de Chimie et Biochimie des Substances Naturelles,
Université de Clermont II, ERA du CNRS n° 392,
B.P. 45, 63170 AUBIERE, FRANCE.

Summary : Photocyclisation of N-phenacyl and N-acetyl lactams affords 1-azabicyclo (n.2.0) alkanes in good yields by a NORRISH type II reaction.

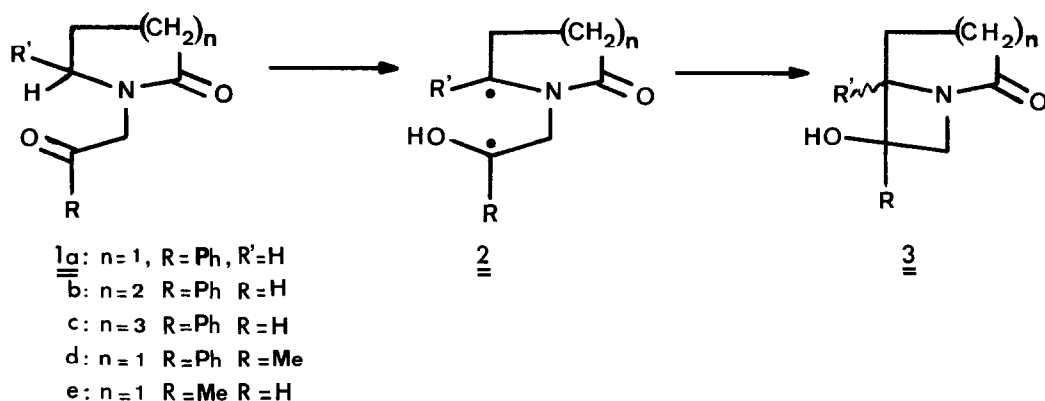
La photocyclisation de NORRISH II des composés carbonylés constitue une voie d'accès à des cyclobutanols : l'arrachement d'un hydrogène en position γ du carbonyle excité conduit à un biradical 1,4 qui peut se cycliser (formation de cyclobutanols) ou se couper (photoélimination) (1).

Si la chaîne comporte un atome d'azote (α aminocétone) la réaction de NORRISH II peut conduire à des azétidinols. A partir d' α aminoacétophénones on n'observe que des produits de fragmentation (2,3). La formation d'azétidinol s'observe par contre lorsque l'atome d'azote porte de plus un groupe susceptible de stabiliser le radical intermédiaire : groupe benzoyl (3), tosyl (4) ou phényle (5).

Cette réaction a également été appliquée à la synthèse de composés hétérobicycliques à partir d'amides dérivés des acides pyruviques et glyoxyliques (6).

Nous décrivons la synthèse de composés hétérobicycliques du type 2 par irradiation des N-phénacyl ou N-acétyl lactames correspondants 1, elles mêmes facilement accessibles avec de bons rendements par action d'une bromocétone sur un éther de lactime (7). Dans ces composés 1a-e, l'hydrogène situé en γ du groupe carbonyle de la cétone est également en α de l'atome d'azote de la lactame, ce qui doit faciliter son arrachement par l'état excité du carbonyle (8) et stabiliser le radical intermédiaire.

La photolyse de 1a-e conduit effectivement aux aza-1-bicyclo (n.2.0) alcanes avec de bons rendements.



Ainsi l'irradiation (9) de $\underline{1a}$ conduit avec un rendement de 85 % au mélange des deux azétidinols diastéréoisomères *cis* et *trans* (rapport *cis/trans* = 60/40) (10), non séparables par chromatographie sur colonne de gel de silice ; l'isomère *cis*, le moins soluble, a été obtenu pur par recristallisation fractionnée.

La stéréochimie relative des deux isomères issus de la photocyclisation a été établie par la mesure, en RMN de 1H à 250 MHz, de l'effet de solvant $\Delta_{C_6H_5N}^{CDCl_3}$ induit par le groupe hydroxyle sur l'hydrogène porté par le carbone de jonction de cycle (11). Cet effet de solvant est beaucoup plus important pour l'isomère *cis*, dans lequel l'hydrogène et le groupe hydroxyle sont très proches, que dans l'isomère *trans*.

Le spectre de RMN de 1H à 250 MHz de $\underline{3a}$ est entièrement analysable. On remarque en particulier que la constante de couplage $^3J_{H^{3\beta} - H^{4\alpha}}$ est égale à 2,2 Hz, ce qui traduit une importante torsion du cycle de la pyrrolidone, torsion résultant de sa jonction avec un cycle à 4 chaînons par l'intermédiaire de l'hétéroatome sp^2 .

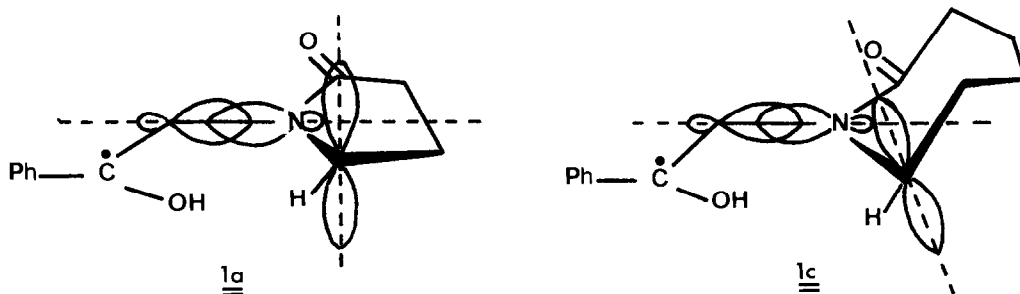
La structure des composés $\underline{3b}$, $\underline{3c}$, et $\underline{3d}$ ainsi que le rapport *cis/trans* ont été établis par les mêmes méthodes.

L'irradiation du composé $\underline{1e}$, dans lequel on a remplacé le groupe benzoyle $\phi-C=O$ par le groupe acétyle $CH_3-C=O$, conduit aussi aux deux azétidinols diastéréoisomères $\underline{3e}$ avec un rendement de 61 %. La réaction est plus lente que dans le cas précédent en raison de la faible valeur du coefficient d'extinction moléculaire de cette cétone aliphatique ($\epsilon_{313} = 5$).

Les données spectrales des différents composés $\underline{3a-e}$ sont en accord avec la structure proposée (12).

Dans tous les cas l'isomère le plus abondant est l'isomère *cis* qui est le plus encombré. La prépondérance de l'isomère *cis* a également été observée, sans être expliquée, dans le cas des cyclobutanols (13).

Le rendement de la réaction est lié au rapport fragmentation/cyclisation du biradical 1,4 $\underline{2}$. Ce rapport dépend du recouvrement des orbitales en cours de développement dans ces deux processus (14). L'étude des modèles moléculaires montre, dans le cas de $\underline{1a}$, que la planéité du cycle lactame à cinq chaînons maintient l'axe de l'orbitale p du radical en α de l'azote, dans un plan perpendiculaire à la liaison N-C en β , défavorisant ainsi la réaction de fragmentation.



Une géométrie voisine de la précédente favorise la formation de 3b et 3d alors que la plus grande mobilité conformationnelle du cycle à sept chaînons de 1c autorise un recouvrement partiel conduisant à la fragmentation : le rendement en produit cyclisé est de 46 % et on isole l'acétophénone provenant de la coupure β .

La réaction de NORRISH II appliquée aux substrats 1a-e permet donc d'accéder rapidement à des structures bicycliques tendues.

L'hydrolyse de la fonction amide doit également permettre l'accès à des azétidines substituées dont la synthèse, par d'autres voies n'est pas toujours aisée.

Bibliographie et notes :

- 1 - P.J. Wagner, *Accounts Chem. Research*, 1976, 4, 168.
- 2 - J.A. Hyatt, *J. Org. Chem.*, 1972, 37, 1254.
A. Padwa, W. Eisenhardt, R. Gruber et D. Pashayan, *J. Amer. Chem. Soc.* 1969, 91, 1857.
- 3 - A. Padwa, W. Eisenhardt, R. Gruber et D. Pashayan, *J. Amer. Chem. Soc.* 1971, 93, 6998.
- 4 - E.H. Gold, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1971, 93, 2793.
- 5 - M.M. Hesabi, A.A. El-Hamamy, K.L. Allworth et J. Hill, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1980, 1671.
M.M. Hesabi, A.A. El-Hamamy et J. Hill, *J. Chem. Soc., Perkin I*, 1980, 2371.
- 6 - B. Akermark et N.G. Johansson, *Tetrahedron Letters*, 1969, 371.
K.R. Henny-Logan et C.G. Chen, *Tetrahedron Letters*, 1973, 1103.
M. Shiozaki et T. Hiraoka, *Synthetic Comm.* 1979, 9, 179.
- 7 - F. Fujii, S. Yoshifuji et K. Yamada, *Chem. Pharm. Bull. (Japan)*, 1978, 26, 2081.
- 8 - J.C. Gramain, R. Remuson et Y. Troin, *Tetrahedron* 1979, 35, 753.
J.P. Jeandrau, J.C. Gramain et J. Lemaire, *J. Chem. Research (S)*, 1979, 186
J.P. Jeandrau, J.C. Gramain et J. Lemaire, *J. Chem. Research (M)*, 1979, 2240-2248.
- 9 - Les irradiations sont effectuées dans un réacteur de pyrex, à lampe plongeante d'une capacité de 70 ml et de trajet optique 0,39 cm. La source utilisée est une lampe à vapeur de mercure moyenne pression HANAU TQ 150, la concentration en substrat est telle que toute la lumière est absorbée pendant la durée de la réaction. Les réactions sont suivies par ccm sur plaque de gel de silice.

- 10 - Le dosage du mélange des 2 isomères a été effectué sur le mélange brut par résonance magnétique nucléaire du carbone 13 en utilisant la méthode de découplage en temps partagé (GATED II sans NOE). On appelle *cis* l'isomère dans lequel R' et OH sont *cis*, *trans* l'isomère dans lequel R' et OH sont *trans*.
- 11 - P. Laszlo, "Solvent effects and NMR" dans Progress in NMR Spectroscopy J.W. Emsley, J. Feeney et L.H. Sutcliffe, Pergamon Press 1967, 231.
J.C. Gramain, H.P. Husson et P. Potier, Bull. Soc. Chim. France, 1969, 3585.
P.V. Demarco, E. Farkas, D. Doddrell, B.L. Mylari et E. Wenkert, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 5480.
- 12 - Les spectres IR, réalisés dans le CCl₄, sont donnés en cm⁻¹, les spectres de RMN de ¹H ont été effectués dans le CDCl₃ en prenant comme référence interne le TMS ; les déplacements chimiques (δ) sont en ppm.
3a : Rdt 85 %, *cis/trans* 60/40, IR : 3600, 1710.
RMN : 4,15 (1H, s) O-H ; 4,32 (2H, spectre AB, J = 11 Hz) N-CH₂ ; 4,50 (1H, q, J = 6 et 8 Hz) N-CH.
3b : Rdt 83 %, *cis/trans* 60/40, IR : 3320, 1640.
RMN : 4,45 (1H, m) N-CH ; 4,45 (2H, spectre AB) N-CH₂ ; 5,72 (1H, s) O-H.
3c : Rdt 46 %, *cis/trans* 70/30 ; isomère *cis* F = 153-154° C, IR : 3320, 1630.
RMN : 4,30 (1H, m) O-H ; 4,34 (1H, m) N-CH ; 4,34 (2H, spectre AB) N-CH₂.
Isomère *trans* : F = 148-150° C, IR : 3320, 1630.
RMN : 4,10 (1H, m) O-H ; 4,30 (1H, m) N-CH ; 4,30 (2H, spectre AB) N-CH₂.
3d : Rdt 74 %, *cis/trans* 70/30 ; isomère *cis* : F = 124-125° C, IR : 1710, 3400, 3600.
RMN : 1,62 (s, 3H) N-C-CH₃ ; 3,75 (s, 1H) O-H ; 4,30 (2H, spectre AB) N-CH₂.
Isomère *trans* : F = 100-102° C, IR : 1710, 3400, 3600.
RMN : 1,10 (s, 3H) N-C-CH₃ ; 3,10 (s, 1H) O-H ; 4,25 (2H, spectre AB) N-CH₂.
3e : Rdt 61 %, *cis/trans* 60/40 ; isomère *cis* : IR : 1705, 3400, 3600.
RMN : 1,28 (s, 3H, C-CH₃) ; 3,80 (m, 2H spectre AB) N-CH₂ ; 4,42 (m, 1H) N-CH ; 1,30 (m, 1H) O-H.
Isomère *trans* : IR : 1705, 3400, 3600.
RMN : 1,50 (s, 3H) C-CH₃ ; 3,20 (m, 1H) O-H ; 3,80 (m, 2H, spectre AB) N-CH₂ ; 4,35 (m, 1H) N-CH.
- 13 - P.J. Wagner, P.A. Kelso, A.E. Kemppainen, J.M. Mc Grath, H.N. Schott et R.G. Zepp, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 7506.
F.D. Lewis, R.W. Johnson et R.A. Ruden, J. Amer. Chem. Soc., 1972, 94, 4292.
- 14 - N.J. Turro, J.C. Dalton, K. Dawes, G. Farrington, R. Hautala, D. Morton, M. Niemczyk et N. Schore, Accounts Chem. Research, 1972, 5, 92.

(Received in France 26 May 1981)