

MISE EN EVIDENCE D'UN INTERMEDIAIRE CATIONIQUE HYDRIDOPONTE [1,5] LORS DE
L'ACTION DU REACTIF DE OLAH SUR LE PHENYL-1 AZA-9 BICYCLO [6.1.0.] NONANE

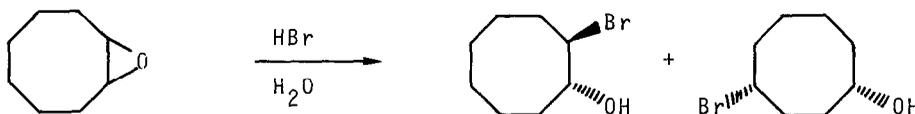
G. HAUFE⁺⁺, S. LACOMBE⁺, A. LAURENT⁺ et C. ROUSSET⁺

⁺ Laboratoire de Chimie Organique III - ERA CNRS 611, Université Claude Bernard-Lyon I
43, Boulevard du 11 Novembre 1918 69622 VILLEURBANNE CEDEX -France-

⁺⁺ Sektion Chemie, Karl-Marx-Universität, DDR 7010 LEIPZIG, Liebigstrasse 18,
German Democratic Republic.

Summary : The addition of hydrogen fluoride to 1-phenyl-9-azabicyclo [6.1.0.] nonane gives two fluoroamines (52 %). The structures were established by n.m.r. techniques to be *cis*-2-fluoro-2-phenylcyclooctylamine and *c*-6-fluoro-*c*-2-phenylcyclooctyl-*r*-1-amine. A hydrido-bridged cation is likely the intermediate of the reaction.

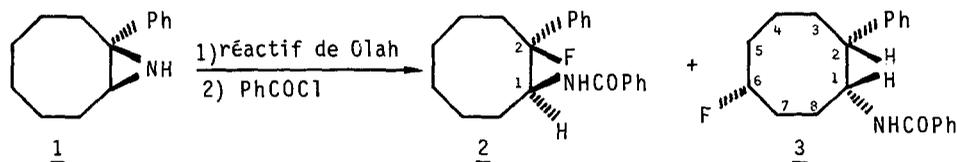
Les réactions cationiques en série cyclooctane donnent généralement lieu à la formation de composés résultant d'une migration transannulaire d'hydrogène (1). Ainsi, la formolyse de l'oxa-9 bicyclo [6.1.0.] nonane conduit principalement à la formation des monoformiates du cyclooctane diol-1,2 *trans* et du cyclooctane diol-1,4 *cis* (2). L'ouverture de cet oxirane par l'acide bromhydrique *anhydre* fournit seulement la bromhydrine-1,2 *trans* alors que la réaction avec l'acide bromhydrique *aqueux* conduit en plus à la bromhydrine-1,4 *cis* (3) :



Récemment, il a été montré (4) que les produits obtenus par ouverture acidocatalysée du triméthyl silyl-1 oxa-9 bicyclo [6.1.0.] nonane résultent de la migration [1,5] d'un ion hydrure.

Dans le cadre de nos études sur la réactivité des systèmes cyclooctyles (1c, 3), nous avons examiné l'action du réactif de Olah sur des aza-9 bicyclo [6.1.0.] nonanes (5). Aucune réaction n'est observée entre l'aza-9 bicyclo [6.1.0.] nonane et le réactif de Olah, même si le mélange réactionnel est maintenu pendant 5 jours à 60°C. Par contre, la réaction avec le phényl-1 aza-9 bicyclo [6.1.0.] nonane 1 est totale au bout de 3 heures à 20°C. Il se forme 27 % d'amines insaturées et 52 % d'un mélange de deux fluoroamines (76:24). Les deux fluoroamines obtenues ont été séparées par chromatographie sur colonne après avoir été transformées en leurs dérivés N-benzoylés. Les études de RMN des ¹H, ¹⁹F et ¹³C nous conduisent à proposer les structures suivantes pour ces deux fluoroamides : le produit majoritaire a la configuration 2 et le minoritaire, la configuration 3.

Détermination des configurations de 2 et 3 : le spectre de RMN du fluor ne comporte pas de constante de couplage de l'ordre de 50 Hz attribuable à un



couplage ${}^2J_{\text{HF}}$. Les caractéristiques spectrales en RMN ${}^{13}\text{C}$ du carbone C-2 ($\delta = 102,1$ ppm et ${}^1J_{\text{C}_2\text{F}} = 174,4$ Hz) ainsi que le déplacement chimique du fluor ($\delta = 158,8$ ppm) montrent que le fluor est lié à un carbone benzylique tertiaire. La valeur élevée de la constante de couplage ${}^3J_{\text{H}_1\text{F}}$ (32 Hz) indique que le fluor et le proton H_1 sont en configuration *trans* ; la fonction amide et le fluor sont donc en configuration *cis*. Les deux constantes ${}^3J_{\text{H}_3\text{F}}$ (18 et 11 Hz) sont en faveur d'une position quasi axiale pour l'atome de fluor, et par conséquent, pour l'hydrogène H_1 (6).

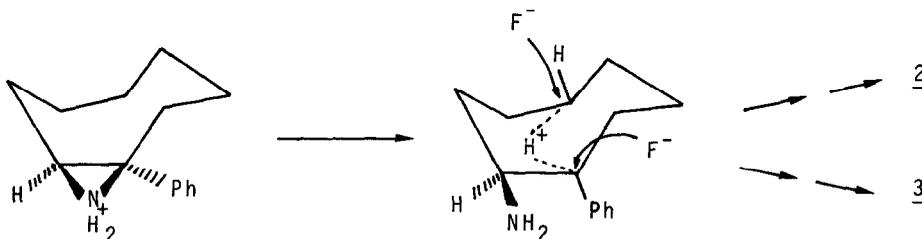
Le spectre de RMN à 350 MHz du composé **3** fournit les informations suivantes : le signal à 4,97 ppm est un doublet (${}^1J_{\text{HF}} = 45,5$ Hz) ; le fluor est donc fixé sur un carbone secondaire ; le multiplet centré à 3,14 ppm est dû au proton H_2 lié au carbone benzylique ; celui à 4,59 ppm doit être attribué au proton H_1 .

La constante de couplage ${}^3J_{\text{H}_1\text{H}_2}$ de 5,5 Hz est caractéristique d'une configuration *cis* entre ces deux protons ; le groupe phényle et la fonction amide sont donc en configuration *cis*. Les constantes de couplage ${}^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3a}}$ (12,5 Hz) et ${}^3J_{\text{H}_1\text{H}_{8a}}$ (11 Hz) (${}^3J_{\text{H}_2\text{H}_{3e}} = {}^3J_{\text{H}_1\text{H}_{8e}} = 4,5$ Hz) sont en faveur d'une position axiale pour H_2 et quasi équatoriale pour H_1 . Il en résulte que le groupe phényle doit être équatorial et la fonction amide en position quasi axiale.

A partir des valeurs des constantes de couplage précédentes, on peut conclure que l'atome de fluor n'est pas fixé sur les carbones 3 et 8. La position du fluor a pu être déterminée à l'aide de la RMN du ${}^{13}\text{C}$: par irradiation des protons, il apparaît cinq doublets résultant du couplage entre cinq carbones et le fluor : celui du carbone en α ($\delta = 93,3$ ppm, ${}^1J_{\text{CF}} = 164,8$ Hz), ceux des deux carbones en β ($\delta = 35,6$ ppm, ${}^2J_{\text{CF}} = 22,8$ Hz et $\delta = 31,8$ ppm, ${}^2J_{\text{CF}} = 23,6$ Hz) et ceux des deux carbones en γ ($\delta = 27,4$ ppm, ${}^3J_{\text{CF}} = 7,7$ Hz et $\delta = 20,7$ ppm, ${}^3J_{\text{CF}} = 12,2$ Hz). Les signaux des carbones C-1 et C-2 ($\delta = 47,1$ et 49,0 ppm) apparaissent comme des singulets, par conséquent, le fluor n'est pas lié aux carbones 4 ou 7. L'irradiation sélective des protons portés par le carbone C-3 transforme le signal à $\delta = 29,8$ ppm en un singulet, tandis que le signal à 27,4 ppm demeure inchangé. Inversement par l'irradiation sélective des protons H_8 , le signal à 29,8 ppm reste inchangé tandis que le signal à $\delta = 27,4$ ppm devient un doublet. L'atome de fluor est donc lié au carbone 6. A partir des constantes de couplage du proton H_6 [${}^3J_{\text{H}_6\text{H}_{5a}}$, ${}^3J_{\text{H}_6\text{H}_{7a}}$ (8 et 9 Hz) et ${}^3J_{\text{H}_6\text{H}_{5e}} = {}^3J_{\text{H}_6\text{H}_{7e}} = 2,75$ Hz], on peut proposer pour le fluor une position

équatoriale. En conclusion, le fluor, le phényle et le groupe benzamide sont en configuration *cis*.

Discussion : l'ouverture de l'ion aziridinium, initialement formé au cours de la réaction, doit s'effectuer de façon concertée avec participation transannulaire [1,5] d'un hydrogène du cycle sur le carbone électriquement déficient ; il se forme un cation secondaire-tertiaire hydridoponté (8).



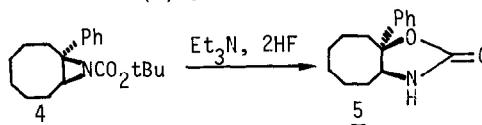
L'attaque de l'ion fluorure sur le carbone benzylique se produit en position quasi axiale, c'est-à-dire avec *ré*ttention de configuration, tandis que l'attaque du fluorure sur la position secondaire s'effectue avec *in*version de configuration (9).

La formation exclusive de ces deux fluoroamines implique que l'ion fluorure du réactif de Olah apparaît comme un nucléophile trop faible pour entrer en compétition avec la formation d'un ion hydridoponté [1,5] ; il y a donc participation d'un hydrogène du cycle à l'ouverture de l'ion aziridinium et non addition d'un ion fluorure directement sur le cation benzylique.

Il a été montré que l'énergie d'activation nécessaire à une participation transannulaire [1,5] d'hydrogène est plus petite que la barrière d'interconversion du système cyclooctyle pourtant très flexible (10). Cette barrière d'inversion a été estimée à environ 7 kcal/mole (11, 12) alors que des énergies d'activation de 6 à 7 kcal/mole ont été proposées pour la migration [1,5] d'hydrogène dans le cation diméthyl-2,6 heptyle-2 (13) qui donne pourtant moins facilement ce type de migration que le système cyclooctyle. De même, l'observation de 99 % de rétention de configuration dans la solvolysé des sulfonates de t-butyl-3 cyclooctyle épimères est en accord avec un intermédiaire hydridoponté [1,5] (14). Enfin, il a été montré que l'inversion complète de la configuration lors de la solvolysé du cyclooctyle-2d,E et du brosylate de cyclooctyle-4d,E résulte de la formation d'un cation hydridoponté (15). Ces conclusions ont été confirmées par l'observation, en RMN, de telles structures dans les conditions où de tels ions pontés sont stables, aussi bien dans le système cyclooctyle (16) que dans les systèmes cyclooctyles substitués sur le carbone C-1 (17). La formation d'un carbocation benzylique semble donc devoir être exclue car un tel cation aurait un temps de vie trop court pour permettre la modification conformationnelle nécessaire à la réaction.

Références et Notes

- 1 - a) A.C. COPE, M.M. MARTIN et M.A. MCKERVEY, *Quart. Rev. Chem. Soc.*, 1966, 20, 119 et références citées ;
 b) M.S. BAIRD dans "MTP International Review of Science", *Organic Chemistry Series One*, Vol. 5, *Alicyclic Coumpounds* (Ed. W. Parker), Butterworths, London, 1973, p. 222 ;
 c) G. HAUFE et M. MÜHLSTÄDT, *Z. Chem.*, 1979, 19, 170.
- 2 - A.C. COPE, S.W. FENTON et C.F. SPENCER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, 74, 5884 ;
 - A.C. COPE, A.H. KEOUGH, P.E. PETERSON, H.E. SIMMONS et G.W. WOOD, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, 79, 3900.
- 3 - G. HAUFE, M. MÜHLSTÄDT et J. GRAEFE, *Monatsh. Chem.*, 1977, 108, 803.
- 4 - G. NAGENDRAPPA, *Tetrahedron*, 1982, 38, 2429.
- 5 - Cette étude entre dans le cadre de nos travaux sur l'action du réactif de Olah sur des aziridines : a) G.M. ALVERNHE, C.M. ENNAKOUA, S.M. LACOMBE et A.J. LAURENT, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4938 ; b) S. LACOMBE, A. LAURENT et C. ROUSSET, *Nouv. J. Chim.*, 1983, 7, 219.
- 6 - Nous avons en vain tenté de préparer la fluoroamine 2 *trans* en traitant l'aziridine N-activée 4 avec un réactif de Olah modifié (7) ; nous avons seulement isolé l'oxazolidone 5 avec un rendement de 80 %.



- 7 - G. ALVERNHE, S. LACOMBE et A. LAURENT, *Tetrahedron Letters*, 1980, 21, 289 et 1437.
- 8 - R.P. KIRCHEN et T.S. SORENSEN, *JCS Chem. Comm.*, 1978, 769.
- 9 - De telles additions de nucléophiles sur le carbone le moins substitué sont rapportées dans la littérature : voir la référence (17) et le note '35' dans cette publication.
- 10 - E.N. MARVELL, J. SEUBERT, D. STURMER et W. FEDERICI, *J. Org. Chem.*, 1970, 35, 396.
- 11 - F.A.L. ANET, M. St-JACQUES, P.M. HENRICHS, A.K. CHENG, J. KRANE et L. WONG, *Tetrahedron*, 1974, 30, 1629.
- 12 - J. SCHNEIDER, T. KELLER et R. PREIS, *Org. Magn. Reson.*, 1972, 4, 907.
- 13 - M. SAUNDERS et J.J. STOFKO, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 252.
- 14 - H.J. SCHNEIDER et D. HEISKE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, 103, 3501.
- 15 - J.E. NORDLANDER, P.O. OWUOR, D.J. CABRAL et J.E. HAKY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, 104, 201.
- 16 - R.P. KIRCHEN et T.S. SORENSEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1979, 101, 3240.
- 17 - R.P. KIRCHEN, N. OKAZAWA, K. RANGANAYAKULU, A. RAUK et T.S. SORENSEN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, 103, 597.

(Received in France 22 September 1983)