

NITROXYDES—XLVII

NITROXYDES ISOQUINUCLIDINIQUES

A. RASSAT et P. REY

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, CEDEX n° 85,
38-Grenoble-Gare

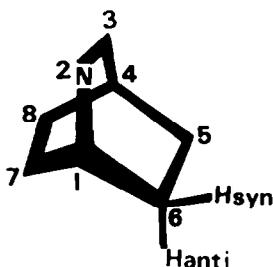
(Received in France 16 August 1971; Received in the UK for publication 6 September 1971)

Résumé L'action de l'ammoniaque sur la pipéridone et la méthyl-4 pipéridone conduit en une seule étape aux isoquinuclidones correspondantes. La réduction de la triméthyl-1,3,3 isoquinuclidone-5 est étudiée et les alcools isomères décrits. Les radicaux libres nitroxydes dérivés de ces amines par oxydation sont stables. Ils présentent des couplages à longue distance.

Abstract 5 and 7 substituted 1,3,3-trimethyl isoquinuclidines are prepared by the action of ammonia on piperitenone and 4-methyl piperitenone. Reduction of 1,3,3-trimethyl 5-isoquinuclidone, and the different alcohols obtained are described. The nitroxydes obtained by oxidation of these amines exhibit long range couplings.

LA DÉTERMINATION des constantes de couplage en grandeur et en signe par résonance magnétique nucléaire dans certains radicaux libres¹⁻⁶ a montré la stéréospécificité des couplages à "longue distance".

Nous avons entrepris la synthèse de radicaux libres nitroxydes dérivés de l'isoquinuclidine (Fig 1) où l'on peut espérer que la structure bicyclique assure la rigidité du squelette et l'invariance des facteurs géométriques.



La série de composés dont la synthèse est décrite ici, a pour but de permettre d'identifier les couplages observés avec les différents couples de protons équivalents de la molécule.*

* En résonance paramagnétique électronique (RPE), on distinguera les protons portés par les carbones du squelette selon leur distance à l'atome d'azote: les protons portés par les carbones C₆ et C₇, séparés de l'azote par trois liaisons seront appelés H_γ, tandis que ceux portés par C₅ et C₈ séparés de l'azote par quatre liaisons seront appelés H_β.

On distinguera en plus les protons selon qu'ils sont *syn* ou *anti* par rapport au pont azoté.

Sur ce squelette symétrique, on distinguera donc les couples de protons équivalents suivant: H_{6syn}, H_{7syn}; H_{6anti}, H_{7anti}; H_{5syn}, H_{8syn}; H_{5anti}, H_{8anti}.

Afin d'assurer une meilleure stabilité du groupement nitroxyde, les carbones C₁ et C₃ ont été entièrement substitués.⁷ En règle générale, la substitution d'un hydrogène par un deutérium ou un méthyle change très peu les constantes de couplages des autres protons de la molécule.⁶ C'est une méthode de substitution sélective qui a été employée pour faire cette identification.

Synthèse de la triméthyl-1,3,3 isoquinuclidone-5

Par analogie avec la synthèse de la triacétonamine,⁸ nous avons fait réagir l'ammoniaque sur la pipéridenone 1⁹.*

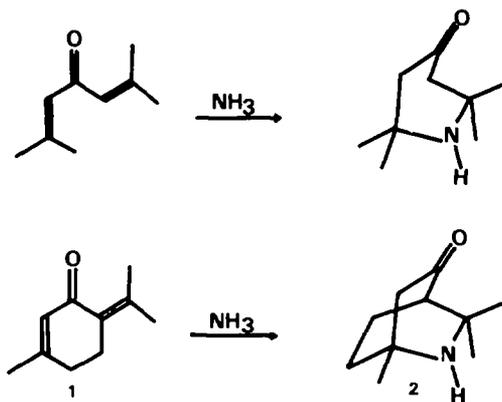


FIG 2

Cette réaction conduit à un produit unique avec 89% de rendement. Les spectres de RMN/IR/UV ainsi que la microanalyse du picrate sont compatibles avec la structure bicyclique 2.†

Pour caractériser cette amine par son dérivé N-acétylé, nous l'avons fait réagir avec l'anhydride acétique en présence de pyridine. Par chromatographie sur alumine, on sépare deux composés A et B dans la proportion 37/63. Le produit A présente toutes les caractéristiques (RMN, IR, UV, microanalyse) attendues pour le dérivé N-acétylé (2a). Le composé B est aussi une amine (IR, picrate) et sa composition centésimale est identique à celle du produit A; ses caractéristiques IR (bandes à 3,350, 1,680 et 1,635 cm⁻¹) et UV ($\epsilon_{327} = 57$, $\epsilon_{233} = 13.400$) montrent la présence des fonctions amine et cétone éthylénique conjuguée. L'analyse du spectre RMN permet de trancher entre les deux structures possibles i et ii:

En effet, la présence d'un proton vinylique à 5,77 ppm et d'un seul méthyle vinylique exclut la structure ii.

Ce résultat est identique à celui obtenu par Davies *et al.* dans la dégradation d'Hofmann de la N-méthyl isoquinuclidone-5.¹⁰

* Nous remercions M. le Professeur Naves, de l'Université de Neuchâtel, et M. Teisseire de la Sté Roure & Bertrand, qui nous ont procuré les échantillons de ce composé.

† Cette réaction constitue donc une synthèse en une étape du système isoquinuclidinique.

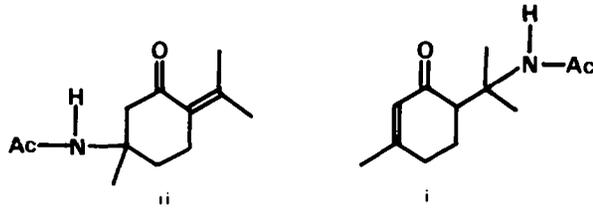


FIG 3

Lors de cette réaction, il est vraisemblable que l'antiparallélisme des liaisons C_6-H_{anti} et C_1N favorise une élimination conduisant à la cétone éthylénique **2b** par ouverture de l'hétérocycle.

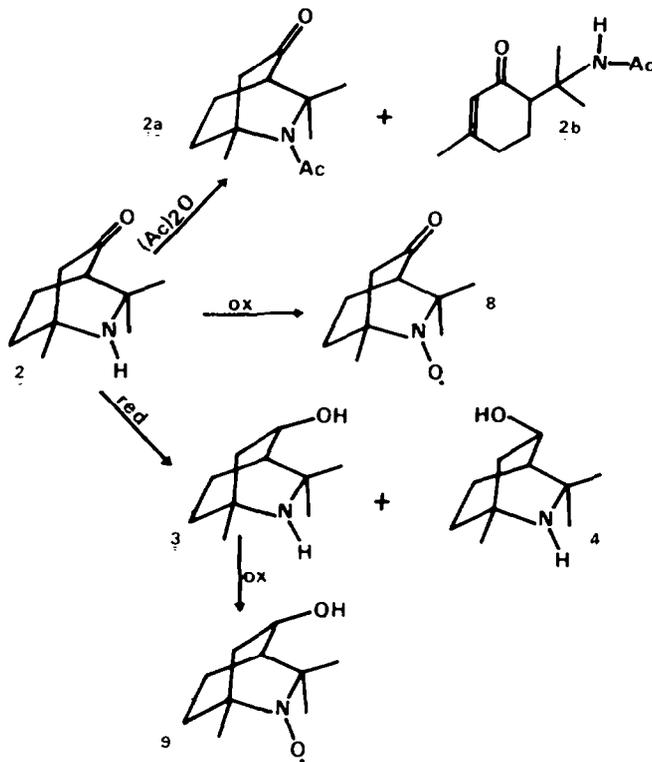


FIG 4

Réduction de la triméthyl isoquinuclidone. La réduction par le Tetrahydruroaluminat de lithium conduit à un produit unique C. Par contre, les réductions par le Na dans ethanol, ou les métaux alcalins dissous dans l'ammoniaque liquide, donnent des mélanges plus ou moins complexes, selon que l'on opère en présence de donneurs de protons ou pas. Dans tous les cas, deux composés majoritaires sont séparés (avec difficulté) par chromatographie sur alumine; l'un est identique au produit C obtenu

par la réduction par les hydrures, l'autre D, dont les caractéristiques sont très proches, (IR, RMN, UV), est vraisemblablement l'autre alcool possible de réduction. C et D sont les uniques constituants du produit de réduction en présence de donneur de protons; en l'absence de donneur de protons, le mélange plus complexe renferme, en plus, des produits à point de fusion élevé que nous pensons être des pinacols.¹¹

Le Tableau I rassemble les rendements des différents modes de réduction en alcools C et D.

TABLEAU I. POIDS DES DIFFÉRENTS CONSTITUANTS DES MÉLANGES DE RÉDUCTION RAPPORTÉS À 100 g DE CÉTONE 2

	C ^a	D	Pinacols	Cétone de départ
LAH	97	0	0	0
Li/NH ₃ EtOH	57	38	0	0
Li/NH ₃	49	31	16	0
Na/EtOH	45	28	0	23

Les caractéristiques IR et UV de C et D sont semblables et elles confirment la présence de la fonction alcool dans les deux produits. Par IR, nous n'avons pas observé de liaison hydrogène intramoléculaire, ni dans C, ni dans D. Les deux alcools ne diffèrent en effet que par la stéréochimie du carbone C₅ et l'on aurait pu

l'hydroxyle est *syn* par rapport au groupement amine. Il est probable que l'encombrement dû aux méthyles du carbone C₃ interdit cette possibilité.

La différence de stéréochimie doit cependant se traduire en RMN par deux effets. D'une part, les spectres du proton *géméné* à l'hydroxyle doivent différer d'un couplage: on doit observer pour chacun d'eux trois couplages avec les protons H₄, H₆*syn* et H₆*anti*, mais le proton H₅*syn* (hydroxyle *anti*) doit être en plus couplé à longue distance avec le proton H₈*syn*.^{12, 13} D'autre part, par analogie avec le camphre et

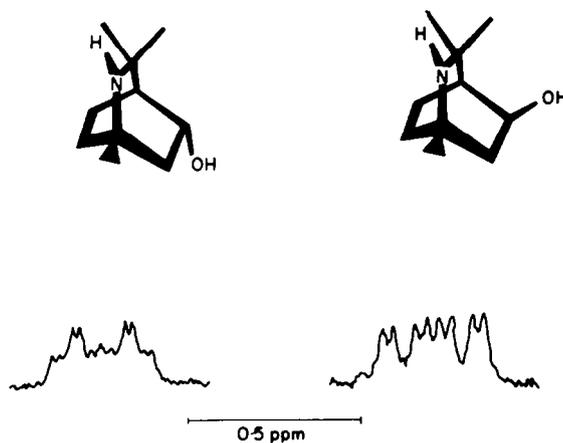


FIG 5

s'il n'y a pas d'effet spécial du NH, on peut attendre pour le spectre du méthyle C₃ éclipsé par l'hydroxyle, dans le cas où celui-ci est *syn*, un fort déplacement à champ faible lorsque l'on passe du deutério chloroforme à la pyridine comme solvant.¹⁴ Effectivement, ces deux effets sont observés :

(a) La Fig 5 montre le couplage supplémentaire de 1.2 cps que l'on observe dans D pour le proton *géméné* à l'hydroxyle :

(b) Dans le Tableau II, on a porté les déplacements chimiques des méthyles de C et D dans le CDCl₃ et la pyridine. Dans D, les trois méthyles ne subissent qu'un faible déplacement, alors que l'un des méthyles de C est déplacé de 14 cps vers les champs faibles.

TABLEAU 2. DÉPLACEMENTS CHIMIQUES DES MÉTHYLES DE C ET D PAR RAPPORT AU TMS. EN Hz. À 60 MHz

Solvant	C			D		
CDCl ₃	60	71	84	57	70	74
C ₅ H ₅ N	59	72	98	57	72	77

Ces deux observations indépendantes permettent donc d'attribuer à C la structure 3 (OH *syn*) et à D la structure 4 (OH *anti*) (Fig 4). Elles sont en accord avec les arguments chimiques: par réduction au Tetrahydroaluminat de lithium on s'attend en effet à obtenir le plus encombré des deux alcools possibles.¹⁵

Substitution en position 7. Identification des protons γ

Pour les protons γ , une monosubstitution sur le carbone 6 en α du carbonyle et l'établissement de la stéréochimie du composé obtenu doit permettre de reconnaître le côté *syn* du côté *anti*.

Dans les composés bicycliques, l'échange en milieu basique des protons en α d'un carbonyle par du deutérium est parfois stéréospécifique,¹⁶ et l'analyse du spectre de RMN de l'alcool obtenu par réduction du carbonyle permet en général de préciser lequel des deux protons du méthylène a été substitué. Dans le cas présent, la vitesse d'échange dépend de la basicité de la solution obtenue avec D₂O et la seule basicité de l'amine 2 provoque un échange "instantané". En milieu neutre, en utilisant le perchlorate de l'amine 2, il est possible de contrôler l'échange jusqu'au stade où l'on a globalement incorporé un seul deutérium. Même dans ce cas, il nous a été impossible de préciser si cette incorporation avait été spécifique ou distribuée de façon équivalente sur les deux hydrogènes du méthylène C₆.

Dans le même but, nous avons tenté de préparer le dérivé monobromé de la cétone 2. Dans ce cas, le squelette bicyclique est le siège d'une transposition.*

Nous avons choisi de substituer sélectivement l'un des protons en position 7 par un méthyle en faisant agir l'ammoniaque sur l'analogue de la pipéridone méthyliée en 4.

* Le résultat de cette transposition est vraisemblablement un dérivé du système aza-6 bicyclo[3.2.1]octane, et fera ultérieurement l'objet d'un article.

Synthèse de la méthyl-4 pipéridenone (5). Les conditions opératoires données par Beerebom⁹ pour la synthèse de la pipéridenone à partir de la méthyl vinyl cétone et l'oxyde de mésityle sont directement transposables à la synthèse du composé comportant un méthyle de plus. La méthyl-4 pipéridenone (5) est préparée par action

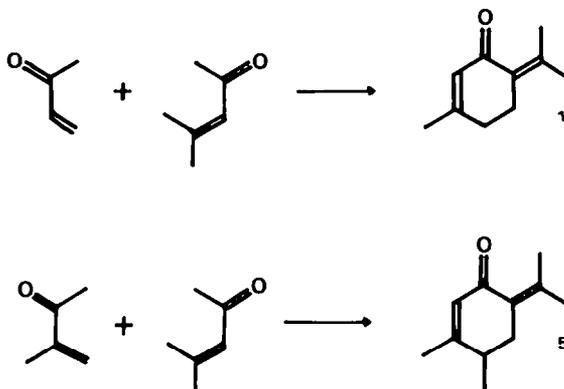
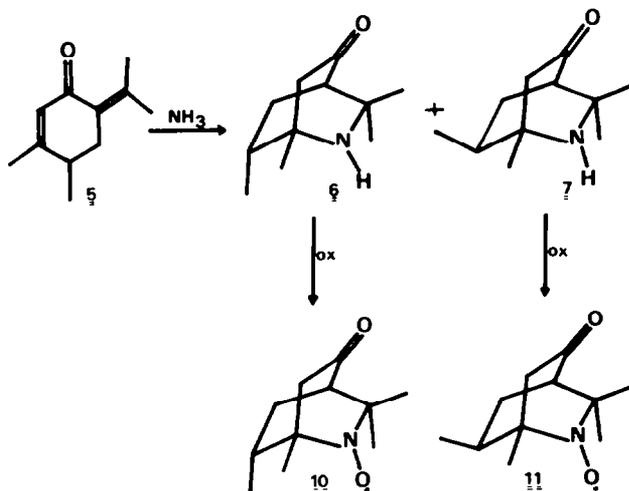


FIG 6

de l'oxyde de mésityle sur l'isopropenyl méthyl-cétone dans le Tetrahydrofuranne en présence de potasse pulvérisée. Le produit brut de réaction est fractionné par distillation, et la méthyl-4 pipéridenone 5 est obtenue pure par l'intermédiaire de son composé bisulfite. Le produit ainsi obtenu avec 15% de rendement est en général souillé par quelques % du "dimère" de l'isopropenyl méthyl cétone.*

Toutes les caractéristiques physiques observées sont en accord avec la structure 5.



* L'isopropényl méthyl cétone (K & K Laboratories) de départ contient 50% de "dimère".

Préparation des méthyl-7 isoquinuclidone-5. L'action de l'ammoniaque sur **5** conduit à un mélange équimoléculaire de deux produits liquides E et F que l'on sépare, par élution dans cet ordre, sur colonne d'alumine.

Les formules brutes ($C_{11}H_{19}NO$) obtenues par spectrographie de masse et à partir de la microanalyse des picrates, sont identiques. Les spectres IR et UV très semblables montrent la présence des fonctions carbonyles et amines dans ces composés. Les spectres RMN montrent tous deux un méthyle résonnant sous forme d'un doublet à 0.9 ppm pour F et 1.12 ppm pour E. Il est donc probable que l'action de l'ammoniaque sur la méthyl pipériténone se déroule par le même mécanisme que pour la pipériténone, et conduit au mélange des deux composés bicycliques **6** et **7**. L'attribution des stéréochimies respectives a été faite sur la base des constatations suivantes :

L'ordre d'élution sur colonne d'alumine: Nous supposons que la différence de polarité est d'origine stérique et traduit l'encombrement différent, selon l'orientation du méthyle en **7** par rapport à la fonction amine.

La différence de déplacement chimique du méthyle en **7** dans chacun des composés (doublets centrés à 1.12 ppm dans E et 0.9 ppm dans F). Elle est attribuée à un effet d'écran à longue distance par l'atome d'azote.^{17, 18}

Aucun de ces arguments n'est une preuve absolue en soi, mais l'attribution des formules **6** et **7** respectivement pour E et F est en accord avec tous les faits observés.

Radicaux libres et RPE

Toutes les amines précédemment décrites (**2**, **3**, **6** et **7**) sont oxydées par l'eau oxygénée en présence d'acide phosphotungstique¹⁹ et conduisent à des radicaux libres stables (respectivement **8**, **9**, **10** et **11**).^{*} Leurs propriétés UV, IR, sont celles attendues pour des nitroxydes cycliques.²¹

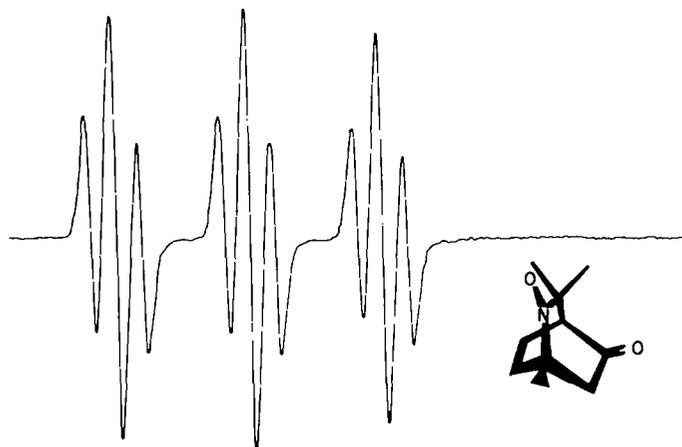


FIG 8

* Une étude systématique de la stabilité thermique de ces nitroxydes a permis de mettre en évidence pour certains d'entre eux, une décomposition conduisant à des dérivés du système bicyclo[3.2.1] octane. Cette étude fera l'objet d'un prochain article.

En RPE, ils présentent toutefois la particularité d'avoir des hydrogènes γ fortement couplés. C'est ainsi que tous les spectres à part celui de **10** se présentent sous la forme d'un triplet de triplets (Fig 2) dû à un couplage de l'électron libre avec un noyau d'azote ($a_N \approx 16$ Oe) et deux protons équivalents ($a_H \approx 3.5$ Oe).

CONCLUSION

Le squelette isoquinuclidinique est d'un accès aisé par la synthèse décrite. Du point de vue de l'étude des constantes de couplage, c'est un modèle de nitroxyde rigide où le groupement radicalaire est inséré dans un cycle à 6 chaînons en forme de bateau.

Cette série de composés a permis, grâce à leur stabilité, une étude par RMN et la détermination en grandeur et en signe des couplages des protons portés par le squelette isoquinuclidinique. Les couplages forts à longue distance observés ont été interprétés dans le cadre de l'approximation INDO. L'ensemble de cette étude fera prochainement l'objet d'une communication.

La forme globulaire de ces composés permet leur emploi comme "marqueurs" dans les cristaux plastiques et des études sont engagées dans ce sens.

PARTIE EXPERIMENTALE

Trimethyl-1,3,3 aza-2 bicyclo[2.2.2] octanone-5 (2). Une suspension de 25 g de piperiténone **1** dans 200 ml de solution d'ammoniaque (28%) est agitée à froid pendant 120 hr. La solution brune obtenue est saturée au NaCl et extraite à l'éther. Le produit brut ainsi obtenu est distillé sous pression réduite (1 mm/50-52°), on obtient ainsi 24.5 g d'huile jaune pâle (89%), ν (nujol) = 3480 cm^{-1} ; ν (N-H): ν = 1735 cm^{-1} ; ν (C=O); UV (C_6H_{12}): $\epsilon_{287} = 464$, $\epsilon_{216} = 1860$. RMN: 1.19 ppm (3H); 1.03 ppm (CH); 1 ppm (3H); Picrate: F = 243°; (Calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_8$: C, 48.48; H, 5.09; O, 32.29; N, 14.14. Tr: C, 48.70; H, 5.25; O, 32.01; N, 14.31%).

Action de l'anhydride acétique sur 2. 1 g de cétone amine **2** est mis en solution dans 5 ml Ac_2O et 2 ml de pyridine. Après 12 hr d'agitation à froid, et neutralisation avec une solution de K_2CO_3 on extrait à l'éther. Le produit brut est ensuite chromatographié sur 100 g d'alumine neutre activité III et l'on élue: 385 mg (38%) du composé **2a** au mélange 60% éther de pétrole—40% éther éthylique, 620 g (50%) du composé **2b** à l'éther éthylique pur. **2a**: F = 148°, IR (nujol): ν = 1735 cm^{-1} ; ν (C=O); UV (MeOH): $\epsilon_{293} = 29$; $\epsilon_{205} = 7680$. RMN (CDCl_3): 1.45: 1.60: 1.63 et 2.20 ppm (3H). (Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$: C, 68.86; H, 9.15; O, 15.29; N, 6.69. Tr: C, 68.68; H, 9.25; O, 15.20; N, 6.71%). **2b**: F = 110°, IR (nujol): ν = 3350 cm^{-1} ; ν (N-H); ν = 1680 cm^{-1} ; ν (C=O): ν = 1635 cm^{-1} ; ν (C=C); UV (MeOH): $\epsilon_{322} = 57$; $\epsilon_{233} = 13,400$. RMN (CDCl_3): 6.53 ppm (1H N-H); 5.57 ppm (m, 1H); 3.25 ppm (q, 1H $J = 4$ cps, $J = 12$ cps); 1.93 ppm (6H); 1.45 ppm (3H); 1.36 ppm (3H); 1.5-2.60 ppm (4H). (Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$: C, 68.86; H, 9.15; O, 15.29; N, 6.69. Tr: C, 68.62; H, 8.92; O, 15.21; N, 6.93%).

Trimethyl-1,3,3 aza-2 bicyclo[2.2.2] octanone-5 oxyle-2 (8). A 200 mg d'amine **2** en solution dans 5 ml d'eau, on ajoute 100 mg d'acide phosphotungstique et 1 ml d'eau oxygénée à 110 volumes. On laisse deux heures sous agitation à température ordinaire. La solution aqueuse est extraite à l'éther après saturation au NaCl. Le produit brut (175 mg) est chromatographié sur alumine neutre activité III et l'on élue au C_6H_6 le composé **8**. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, on obtient 78 mg (36%) de cristaux orangé fortement paramagnétiques. F = 52°, IR (nujol): ν = 1735 cm^{-1} ; ν (C=O); UV (C_6H_{12}): $\epsilon_{236} = 2650$; $\epsilon_{448} = 6.54$. (Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2$: C, 65.90; H, 8.85; O, 17.56; N, 7.69. Tr: C, 65.70; H, 8.69; O, 17.35; N, 7.49%). RPE (LiCl 10 M): un triplet de triplets $a_N = 16.85$ Oe; $a_H = 3.65$ Oe.

Triméthyl-1,3,3 aza-2 bicyclo[2.2.2] octanol-5 syn (3). A une suspension de 1 g de LAH dans 100 ml d'éther anhydre, on ajoute 1 g de cétone amine **2** dans 20 ml d'éther. Après 1 hr sous agitation à température ordinaire, cette suspension est traitée successivement avec 1 ml d'eau, 1 ml d'une solution de soude à 15%, et 3 ml d'eau. On filtre, et l'évaporation du filtrat conduit à 920 mg d'un solide blanc. Par recristallisation dans un mélange éther de pétrole 90%— C_6H_6 10%, on obtient 900 mg de cristaux (87%) fondant à 123°. IR (CHCl_3): ν = 3590 cm^{-1} (OH libre); ν = 3180 cm^{-1} (OH lié); pas de chélation interne; ν = 3100 cm^{-1} ;

ν (NH); UV (MeOH): Pas d'absorption au-dessus de 190 m μ . RMN (CDCl₃): 4.3 ppm octuplet (1H; $J = 10$ cps, 6 cps, 2 cps); 1; 1.17; 1.36 ppm (3H); (Pyridine); 4.3 ppm octuplet (1H, $J = 10$ cps, 6 cps, 2 cps); 1; 1.18; 1.63 ppm (3H). (Calc. C₁₀H₁₉NO: C, 70.96; H, 11.52; O, 9.45; N, 8.28. Tr. C, 70.75; H, 11.37; O, 9.48; N, 8.09%).

Réduction de 2 par le lithium dissous dans l'ammoniac liquide en présence d'éthanol. A 1 g de cétone amine 2 dissoute dans 100 ml d'ammoniac liquide et 10 ml EtOH, on ajoute par portions 600 mg de Li en $\frac{1}{2}$ hr. La réaction est laissée $\frac{1}{2}$ hr supplémentaire, puis reprise avec 50 ml d'eau. L'ammoniac est chassé par évaporation et la solution extraite à l'éther. Le solide pâteux obtenu (980 mg) est chromatographié sur colonne d'alumine activité III (100 g) et l'on élue: au mélange C₆H₆ 50%—éther éthylique 50%, 53 mg du composé 4 au mélange C₆H₆ 20%—éther éthylique 80%, 520 mg du composé 3. Intermédiairement, les fractions sont composées d'un mélange des deux alcools isomères. Un dosage par RMN du produit brut de réaction avant chromatographie permet de déterminer le rendement en chacun des isomères: 4: 33%; 3: 67%. Constantes physiques de 4: IR (nujol): $\nu = 3580$ cm⁻¹; $\nu = 3160$ cm⁻¹; ν (NH) et (OH); UV (MeOH): pas de bande au-dessus de 190 m μ . RMN (CDCl₃): 4.35 ppm sextuplet (1H; $J = 8.5$; 3.5; 3.5 cps); 1.2; 1.13; 0.93 ppm (3H); (Pyridine): 4.70 ppm, 12 raies (1H; $J = 9$; 3.5; 3.5 et 1.2 cps); 1.22; 1.17; 0.97 ppm (3H). (Calc. C₁₀H₁₉NO: C, 70.96; H, 11.32; O, 9.45; N, 8.28. Tr. C, 70.86; H, 11.13; O, 9.31; N, 8.33%).

Réduction de 2 par le lithium dissous dans l'ammoniac liquide, en l'absence de donneur de proton. A une solution de 800 mg de Li dans 100 ml d'ammoniac liquide, on ajoute goutte à goutte une solution de 1 g de cétone amine 2 dans 20 ml d'éther. Après 1 hr d'agitation, on reprend avec 1 ml EtOH et 20 ml d'eau et évapore l'ammoniac. La solution est extraite à l'éther. Par chromatographie sur alumine neutre activité III, on sépare le mélange des deux alcools (768 mg, 80%) d'un autre produit (188 mg, 16%). Le mélange des deux alcools analysé en RMN donne la proportion relative des deux isomères 4/3 = 40%/60%.

Le second produit analysé par CPV montre au moins quatre composants: nous admettons que c'est un mélange des nombreux pinacols possibles.

Triméthyl-1,3,3 aza-2 bicyclo[2.2.2] octanol-5 oxyle-2 (9). A 1 g d' amino-alcool syn 3 dissous dans 20 ml d'eau, on ajoute 500 mg d'acide phosphotungstique, 8 ml d'eau oxygénée à 110 volumes et 200 mg de soude. On laisse 3 hr sous agitation à température ordinaire. La solution aqueuse est extraite à l'éther après saturation au NaCl. Le produit brut obtenu, 225 mg, est filtré sur 60 g d'alumine neutre activité III, et l'on élue au mélange C₆H₆ 50%—éther éthylique 50%, 710 mg d'un solide orangé. Après recristallisation dans l'éther de pétrole F = 62–63°. IR (nujol): $\nu = 3420$ cm⁻¹; ν (OH); UV (C₆H₁₂): $\epsilon_{470} = 11$; $\epsilon_{240} = 1720$. (Calc. C₁₀H₁₈NO₂: C, 65.18; H, 9.85; O, 17.37; N, 7.60. Tr. C, 65.45; H, 9.86; O, 17.30; N, 7.58%). RPE (LiCl 10 M): 1 triplet de triplets: $a_N = 17.35$ Oe; $a_H = 3.62$ Oe.

Diméthyl-3,5 isopropylidène-6 cyclohexène-2 one (5). A une suspension de 20 g de potasse pulvérisée, dans 500 ml THF (distillé sur LAH), on ajoute 250 ml d'oxyde de mésityle. Le mélange est purgé à l'azote. On ajoute goutte à goutte une solution de 100 g d'isopropenyl méthyl cétone (50% monomère) dans 80 ml d'oxyde de mésityle, en maintenant la température inférieure à 40°C. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux une demieheure sur bain-marie, refroidi à 25°C neutralisé avec 35 ml AcOH. On élimine les solvants par distillation et filtre. Le filtrat est distillé sous pression réduite (1 mm) et l'on recueille la fraction passant entre 60 et 80°C, soit 86 g. Ce produit brut est ajouté à une solution chauffée à 80°C de 180 g de Na₂SO₃ dans 500 ml d'eau. A cette suspension vivement agitée, on ajoute goutte à goutte de AcOH jusqu'à ce que le pH devienne stable à 6–7. Après refroidissement, on extrait à l'éther (5 × 200 ml). Les eaux-mères sont rendues basiques avec 100 g de potasse et extraites à l'éther. On obtient ainsi 19.5 g du composé 5 (15% par rapport à l'isopropenyl méthyl cétone monomère). IR (nujol): $\nu = 1670$ cm⁻¹; ν (C=O); $\nu = 1620$ cm⁻¹; ν (C—C). RMN (CDCl₃): 5.75 ppm m (1H); 2.1 ppm s (3H); 1.9 ppm d (3H, $J = 1.2$ cps); 1.84 ppm s (3H); 0.93 ppm d (3H, $J = 7.5$ cps).

Tétraméthyl-1,3,3,7 aza-2 bicyclo[2.2.2] octanone-5 (6 et 7). Une suspension de 2 ml de dienone 5 dans 100 ml d'une solution aqueuse d'ammoniacque (28%) est laissée sous agitation à température ordinaire pendant 140 hr. La solution limpide est saturée au NaCl et extraite à l'éther, conduisant à 1.8 g d'huile brune. Par chromatographie sur 200 g d'alumine neutre activité III, on élue au mélange 80% pentane—20% éther éthylique, 728 mg du composé 6, et au mélange 50% pentane—50% éther éthylique, 637 mg du composé 7. Constantes physiques de 6: IR (nujol): $\nu = 3350$ cm⁻¹; ν (NH); $\nu = 1720$ cm⁻¹; ν (C=O); UV (cyclohexane): $\epsilon_{286} = 316$; $\epsilon_{215} = 2740$; (MeOH): $\epsilon_{287} = 320$; $\epsilon_{233} = 2600$. RMN (CDCl₃): 1.17 ppm (s, 3H); 1.12 ppm (d, 3H, $J = 7$ cps); 1.02 ppm (s, 3H); 0.92 ppm (s, 3H); 2.5–1.17 ppm (massif 6H); (C₆D₆): 0.96 ppm (s, 3H); 0.93 ppm (s, 3H); 0.93 ppm (d, 3H; $J = 7$ cps); 0.7 ppm (s, 3H); 2.1—1 ppm (massif 6H). Microanalyse du picrate: (Calc. C₁₇H₂₂O₈N₄: M = 410.38: C, 49.75; H, 5.40; O, 31.19; N, 13.65. Tr. C, 49.72; H, 5.56; O, 31.04; N, 13.62%). Constantes physiques de 7: IR (nujol): $\nu = 3350$ cm⁻¹; ν (N—H);

$\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu (\text{C}=\text{O})$: UV (cyclohexane); $\epsilon_{284} = 392$; $\epsilon_{215} = 2900$, (MeOH); $\epsilon_{285} = 354$; $\epsilon_{235} = 2950$. RMN (CDCl_3): 1.23 ppm (s, 3H); 1.07 ppm (s, 3H); 1.02 ppm (s, 3H); 0.90 ppm (d, 3H; $J = 7$ cps); 2.7–1.33 ppm (massif 6H). (C_6D_6) 1.02 ppm (s, 3H); 0.99 ppm (s, 3H); 0.80 ppm (s, 3H); 0.65 ppm (d, 3H; $J = 7$ cps); 2.5–1 ppm (massif 6H). $F \geq 300^\circ$: Microanalyse du picrate: (Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{N}_4$: C, 49.75; H, 5.40; O, 31.19; N, 13.65. Tr: C, 49.79; H, 5.44; O, 31.28; N, 13.68%).

Tétraméthyl-1,3,3,7 syn aza-2 bicyclo[2.2.2]octanone-5 oxyde-2 (10). A 200 mg d'amine 6 dissoute dans 5 ml d'eau, on ajoute 300 mg d'acide phosphotungstique, 3 ml d'eau oxygénée à 110 volumes et une pastille de soude. Au bout d'une heure d'agitation à température ordinaire, on sature au NaCl et extrait à l'éther. Par chromatographie sur alumine neutre activité III, on élue au mélange 80% pentane—20% éther éthylique, 103 mg de cristaux orangé. Après recristallisation dans l'éther de pétrole, $F = 59^\circ$. IR (nujol): $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu (\text{C}=\text{O})$: UV (MeOH): $\epsilon_{443} = 7$; $\epsilon_{238} = 2470$; EPR (LiCl 10 M) triplet de triplets $a_N = 16.25$ Oe; $a_H = 3.13$ Oe. (Calc.: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$: C, 67.31; H, 9.24; O, 16.30; N, 7.14. Tr: C, 67.36; H, 9.28; O, 16.52; N, 7.20%).

Tétraméthyl-1,3,3,7 aza-2 bicyclo[2.2.2]octanone-5 oxyde-2 (11). La même manipulation que précédemment sur 122 mg d'amine 7 conduit après chromatographie (élution au mélange 50% pentane—50% éther éthylique), à 84 mg de cristaux $F = 78^\circ$. IR (nujol): $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$; $\nu (\text{C}=\text{O})$: UV (MeOH): $\epsilon_{446} = 6.70$; $\epsilon_{238} = 2520$. RPE (LiCl 10 M) un triplet de doublets $a_N = 16.75$ Oe; $a_H = 3.12$ Oe. (Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}$: C, 67.31; H, 9.24; O, 16.30; N, 7.14. Tr: C, 67.35; H, 9.16; O, 16.29; N, 7.25%).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ T. H. Brown, D. H. Anderson et H. S. Gutowsky, *J. Chem. Phys.*, **33**, 720 (1960)
- ² D. R. Eaton, A. D. Josey, W. D. Philips et R. E. Benson, *J. Chem. Phys.*, **37**, 347 (1962)
- ³ K. H. Hausser, H. Brunner et J. C. Jochims, *Mol. Phys.*, **10**, 253 (1966)
- ⁴ R. W. Kreilick, *J. Chem. Phys.*, **45**, 1922 (1966)
- ⁵ R. Briere, H. Lemaire, A. Rassat, P. Rey et A. Rousseau, *Bull. Soc. Chim.*, **12**, 4479 (1967)
- ⁶ A. Rassat et J. Ronzaud, *J. Am. Chem. Soc.* (sous presse)
- ⁷ R. M. Dupeyre et A. Rassat, *Ibid.*, **88**, 3180 (1966)
- ⁸ C. Sandris et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim.*, 345 (1958)
- ⁹ J. J. Beerebom, *J. Org. Chem.*, **31**, 2026 (1966)
- ¹⁰ W. A. M. Davies, I. G. Morris et A. R. Pinder, *Chem. Ind. (London)* 1410 (1961)
- ¹¹ A. Coulombeau et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3338 (1965)
- ¹² A. Rassat, C. W. Jefford, J. M. Lehn et B. Waegell, *Tetrahedron Letters* 233 (1964)
- ¹³ S. Sternhell, *Rev. Pure and Appl. Chemistry*, **14**, 15 (1964)
- ¹⁴ C. R. Narayanan, N. R. Bhadane et M. R. Sarno, *Tetrahedron Letters*, 1561 (1968)
- ¹⁵ S. Beckmann et R. Mezger, *Chem. Ber.*, **89**, 2738 (1957)
- ¹⁶ A. F. Thomas et B. Willhalm, *Tetrahedron Letters*, **18**, 1309 (1965)
- ¹⁷ S. Yamaguchi, S. Okuda et N. Nakagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **11**, 1465 (1963)
- ¹⁸ L. M. Jackman et S. Sternhell, *Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 81, Pergamon Press, London (1969)
- ¹⁹ R. Briere, H. Lemaire et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim.*, 3273 (1965)
- ²⁰ H. Lemaire, A. Rassat et P. Rey, *Chem. Phys. Lett.*, **2**, 573 (1968)