

NITROXYDES—LXIII OXYDATION DE NITROXYDES ISOQUINUCLIDINIQUES PAR L'OXYDE D'ARGENT HUMIDE. PREPARATION DE NITROXYDES AZA-6 BICYCLO[3.2.1]OCTENIQUES

A. RASSAT* et P. REY

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Département de Recherche Fondamentale, Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, B.P. 85, Centre de Tri, F.38041, Grenoble Cedex, France

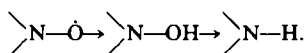
(Received in France 26 September 1973; Received in the UK for publication 26 April 1974)

Abstract—Moist silver oxide oxidation of three isoquinuclidinic nitroxide ketones is described. 1,3,3-Trimethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane-5-one-2-oxyl **3**, and 1,3,3,7-anti-tetramethyl-2-azabicyclo[2.2.2]octane-5-one-2-oxyl **4** lead to 6-aza-bicyclo[3.2.1]oct-3-ene-2-one-7-oxyl derivatives **6**, **7**, and 1,3,3,7-syn-tetramethyl-2-aza-bicyclo[2.2.2]octane-5-one-2-oxyl **5** to 8-substituted p-menthenones.

Résumé—L'oxydation par l'oxyde d'argent humide de trois cétones nitroxydes isoquinuclidiniques est décrite. La triméthyl-1,3,3-aza-2 bicyclo[2.2.2]octanone-5 oxyle-2 **3** et la tétraméthyl-1,3,3,7-anti-aza-2 bicyclo[2.2.2]octanone-5 oxyle-2 **4** conduisent à des nitroxydes aza-6 bicyclo[3.2.1]octéniques, la tétraméthyl-1,3,3,7-syn-aza-2 bicyclo[2.2.2]octanone-5 oxyle-2 **5** à des dérivés du p-menthène.

On considère que les nitroxydes totalement substitués sur les atomes de carbones en α de l'azote, sont stables.¹ Cette "stabilité" doit s'entendre à la fois comme stabilité thermodynamique du monomère radicalaire par rapport au dimère,^{2,3} et comme absence de réactivité des radicaux nitroxydes vis à vis d'eux-mêmes ou de l'air.⁴

Ces radicaux libres sont cependant réactifs: en présence de réducteurs, ils conduisent tous à l'hydroxylamine ou à l'amine.⁵⁻¹⁰



En présence d'oxydants, le nitroxyde cétonique ("Tano") **1** donne¹¹ un dérivé nitroso **2** (Schéma 1).

Les nitroxydes isoquinuclidiniques **3**, **4**, **5** (Tableau 1) dérivent de la pipériténone diversement substituée¹² comme le Tano **1** dérive de la phorone.¹³ On peut attendre que l'oxydation de ces composés conduise de même à des dérivés du p-menthène nitrosés en position 8 ou 1.

Nous décrivons cette oxydation et la caractérisation de nouveaux nitroxydes ayant le

squelette de l'aza-6 bicyclo[3.2.1]octène. On discutera les propriétés de ces composés en fonctions de leur structure.

Oxydation de 3 (et 4). Structure des produits de reaction

Lorsqu'on traite le nitroxyde cétonique **3** (ou **4**) par un excès d'oxyde d'argent humide dans l'éther éthylique,¹¹ la solution orangée devient verte, puis

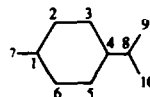
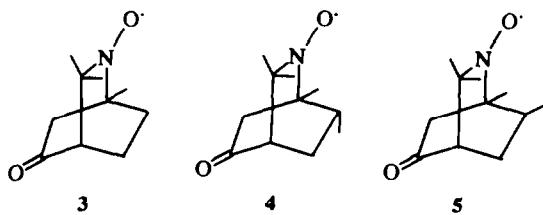


Tableau 1

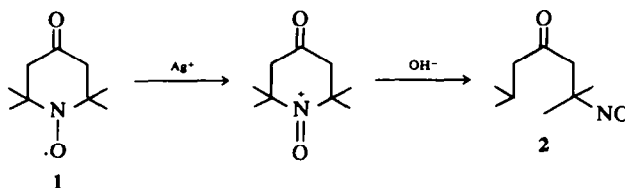


SCHÉMA 1

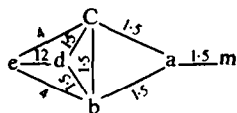
rouge. Après deux heures de réaction, on met en évidence la présence d'un composé nitroso (apparition d'une bande $\nu_{\text{NO}} = 1560 \text{ cm}^{-1}$ en infra-rouge (IR) et $\lambda = 695 \text{ nm}$ en ultra-violet (UV). Par chromatographie sur couche mince, on note aussi une bande bleue. Ce composé ne constitue qu'une faible partie du mélange réactionnel. En outre, le produit isolé à partir de la bande bleue n'est pas pur, vraisemblablement à cause d'une transformation rapide: Il présente une réaction positive au chlorure de triphényl tétrazolium,¹⁴ ce qui indique la présence d'une hydroxylamine. En solution, il donne un spectre de résonance paramagnétique électronique (RPE) dont l'intensité croît avec le temps. Nous n'avons donc jamais pu isoler et caractériser ce dérivé nitroso que nous attendions comme résultat de l'oxydation du nitroxyde 3 (et 4). Deux autres composés sont présents sur le chromatogramme: le nitroxyde de départ dont la quantité décroît avec le temps, et un produit A inconnu dont la quantité croît. La réaction est arrêtée lorsque le produit de départ a presque entièrement disparu, soit 30 heures environ. Le produit A (Rdt: 75%) isolé à partir de 3 est un nitroxyde stable à l'état solide et en solution. De même, à partir de 4 on met en évidence un composé nitroso instable et l'on isole un nitroxyde stable B (Rdt = 80%). La structure de A et B a été déterminée principalement à partir des propriétés des hydroxylamines correspondantes.

Structure des nitroxydes A et B. La réduction des nitroxydes conduit, dans certaines conditions, aux hydroxylamines^{7,10,15} qui sont diamagnétiques et qui se prêtent donc à l'analyse par RMN à haute résolution. On vérifie que la réoxydation des hydroxylamines redonne les nitroxydes: il n'y a donc pas modification du squelette au cours de la réduction. Les informations structurales obtenues à partir des hydroxylamines sont donc applicables aux nitroxydes dont elles dérivent.

On réduit les nitroxydes A et B par la diphenyl-1,2 hydrazine en hydroxylamines correspondantes.^{10,15} A' (F = 102°C) et B' (F = 167°C) dont les formules (spectre de masse, microanalyse) sont respectivement: $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_2$ et $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. A' et B' donnent une réaction positive avec le chlorure de triphényl tétrazolium.¹⁴ Ces produits (A' et B') présentent les caractéristiques d'une fonction carbonyle conjuguée, substituée en conformation S-trans incluse dans un cycle possédant au moins six chaînons, ($\nu(\text{C}=\text{O}) = 1682 \text{ cm}^{-1}$; $\epsilon_{245} = 12,300$; $\epsilon_{329} = 210$),¹⁶ d'une fonction hydroxylamine ($\nu_{\text{OH}} = 3420 \text{ cm}^{-1}$) et d'un groupe gem-diméthyl ($\nu = 1370 \text{ cm}^{-1}$).¹⁷ Les spectres de RMN sont effectués en présence de diphenyl-1,2 hydrazine, évitant ainsi la réoxydation de l'hydroxylamine en nitroxyde par l'oxygène de la solution. On observe: à 5.83 ppm, un sextuplet d'intensité 1(a), attribué à un proton vinylique; à 3.9 ppm, un doublet structuré d'intensité 1(b); à 2.68 ppm, un autre doublet d'intensité 1(c); à 2.12 ppm, un doublet d'intensité

3(m), attribué à un méthyle vinylique; centré à 2.12 ppm, un massif d'intensité 2 (d et e) s'interprétant comme la partie AB d'un ABKX; à 1.34 et 1.18 ppm, des singulets d'intensité 3, attribués au groupe gem-diméthyl.

Des expériences de double irradiation conduisent au diagramme de spins couplés suivant:



Ce diagramme et les informations précédentes (IR, UV) nous conduisent à écrire les fragments suivants: (Schéma 2)

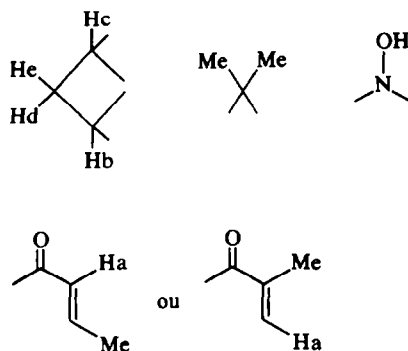


Schéma 2: Différents fragments constituant la molécule de 8

Les spectre RMN de B' est très semblable à celui de A'. On note seulement la disparition du signal à 3.9 ppm (b) et l'apparition d'un signal à 1.56 ppm, attribuable à un méthyle. Les structures de A' et B' sont donc comme celles de 3 et 4 identiques au groupe méthyle près.

Les 4 fragments déterminés (Schéma 2) et la formule brute montrent l'existence de deux insaturations autres que le carbonyle et la double liaison. La seule façon de satisfaire cette exigence est d'associer les différents fragments dans une structure bicyclicque. Parmi les structures bicyclicques possibles, on doit exclure celles qui possèdent un groupe cyclopropane d'après la RMN. Les seules structures restantes sont du type bicyclo-[4.1.1]octane ou bicyclo[3.2.1]octane (Schéma 3). Elles se subdivisent en deux groupes, I et II. Les structures du type I où l'azote est adjacent au carbonyle ou à la double liaison sont exclues. Elles sont incompatibles avec les caractéristiques UV, IR des composés A' et B' (et la RPE des nitroxydes A et B).

Il y a quatre structures possibles selon la place respective de la double liaison par rapport à la fonction hydroxylamine et selon la position du groupe méthyle sur la double liaison (α ou β par

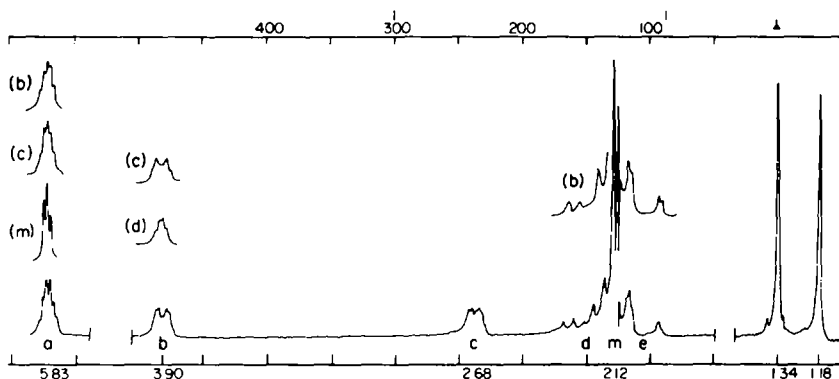


Fig. 1. Spectre RMN à 100 MHz (Varian HA 100) de l'hydroxylamine 8 (CDCl_3).

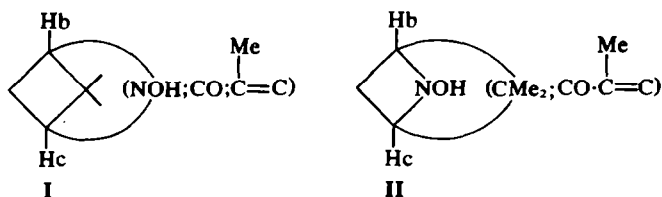


SCHÉMA 3α

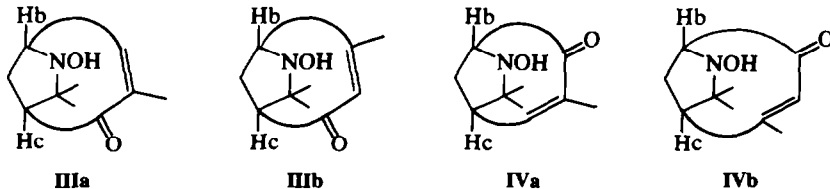


SCHÉMA 3β

rapport au carbonyle). Dans l'hypothèse d'une structure bicyclo[3.2.1]octanique, les structures IIIa et IVa sont exclues: elles feraient apparaître dans le spectre RMN de A' un couplage fort entre les protons a et b ou c. Restent les structures IIIb et IVb. Dans ce type de structure, le proton aliphatique Hb le plus déplacé à champ faible est nécessairement en α de l'azote.¹⁸

Propriétés des nitroxydes. Les formules précédentes sont en accord avec la stabilité des nitroxydes A et B. Les atomes de carbone en α de l'azote sont en effet entièrement substitués ou en tête de pont d'un système bicyclique.¹

Les nitroxydes A et B présentent comme les hydroxylamines A' et B' les bandes caractéristiques du chromophore carbonyle conjugué (IR $\nu_{\text{C=O}}$ = 1685 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}}$ = 1620 cm^{-1} ; UV ϵ_{235} = 13,000) et d'un groupe gemdiméthyl (ν = 1372 cm^{-1}). On remarque en IR la disparition de la bande de vibration de l'hydroxyle et en UV l'apparition d'une bande d'absorption (ϵ_{397} = 98) due au nitroxyde et dont les particularités seront discutées plus loin.

Le spectre RPE de A (Fig 2a) est composé d'un triplet de doublets correspondant au couplage de l'électron non apparié avec l'atome d'azote (a_N = 17 gauss) et un proton (a_H = 6.8 gauss); celui de B (Fig 2b) se réduit à un triplet (a_N = 17 gauss).

La grandeur de a_N est en accord avec l'exclusion des structures où l'azote est directement associé au groupe carbonyle conjugué. On peut attendre, en effet, que la conjugaison du groupe N—O avec la cétone conjuguée, entraîne une valeur plus faible de l'écart hyperfin dû à l'azote.¹⁹

On a vu que le remplacement de l'hydrogène Hb par un méthyle est la seule différence de structure entre A et B, la disparition du grand couplage dans le spectre RPE de B correspond à ce remplacement de Hb par un méthyle. Cette attribution exclut donc les structures II du type bicyclo[4.1.1]octane, où les deux protons b et c auraient des constantes de couplage voisines à cause de la symétrie locale.²⁰

Restent donc deux structures possibles: IIIb et IVb. Des preuves chimiques nous permettent d'en éliminer une.

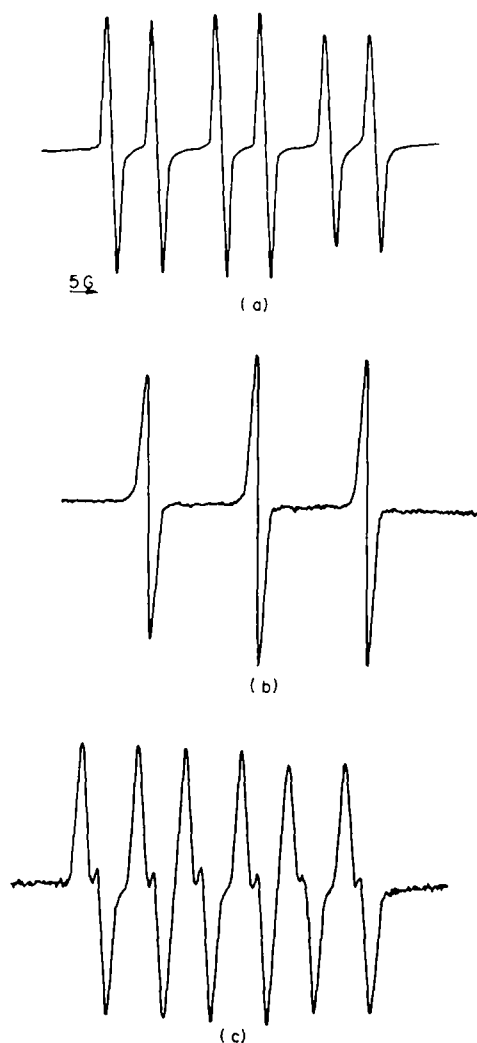


Fig. 2. Spectres RPE (Varian E₃) des nitroxydes 6 (a), 7 (b) et 11 (c) (H₂O, LiCl 10 M, M/1000).

Saturation de la double liaison. La réduction catalytique de l'hydroxylamine insaturée A' conduit à une hydroxylamine saturée C' (F = 98°C; Rdt = 34%) dont les caractéristiques ($\nu_{\text{OH}} = 3220 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1720 \text{ cm}^{-1}$) et une réaction positive au chlorure de triphényl tétrazolium montre qu'il y a eu saturation de la double liaison, mais pas réduction au carbonyle, et de l'hydroxylamine. Le spectre RMN de C' montre que le produit est unique. Par analogie avec la réduction de composés bicycliques (pinène²²) nous admettons une stéréochimie du méthyle *syn* par rapport au gem-diméthyle.

Les deux structures C'III et C'IV sont donc possibles.

En RMN, on attend un couplage important entre les protons b et f dans C'III, entre les protons c et f dans C'IV. Dans le spectre de C', on n'observe plus

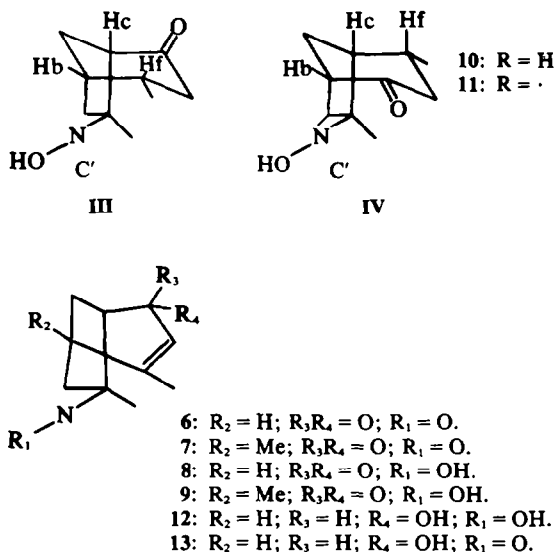


Tableau 2

de proton et de méthyle vinyliques, et on note la présence d'un méthyle aliphatique couplé à 1 proton ($\delta = 1.08 \text{ ppm}$; $J = 7 \text{ cps}$). Le proton à $\delta = 3.47 \text{ ppm}$, attribué à b, présente l'aspect d'un sextuplet s'interprétant avec les couplages $J_{\text{db}} = 4 \text{ Hz}$, $J_{\text{be}} = 1.5 \text{ Hz}$ et $J_{\text{bf}} = 4 \text{ Hz}$. Entre 2.5 ppm et 1.6 ppm, un massif complexe empêche l'observation du proton c. L'observation du couplage entre b et f fixe donc la structure C'III pour C'.

Les structures de A et B sont donc représentées par 6 et 7 (Tableau 2).

Réduction du groupe carbonyle. Lorsqu'on traite le nitroxyde 6 par le tétrahydro-aluminate de lithium, on obtient un alcool allylique N-hydroxylé 12 (F = 136–138°C, Rdt = 87%; IR = $\nu_{\text{OH}} = 3550, 3400, 3230 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=C}} = 1638 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C=O}} = 1080 \text{ cm}^{-1}$).

Dans le spectre RMN de ce composé (CDCl₃), on note les signaux d'un proton (5.38 ppm) et d'un méthyle (1.98 ppm doublet) vinyliques et un triplet (4.38 ppm proton géminé à l'hydroxyle). Le proton b résonne à 3.72 ppm et la forme de son signal est identique à celle du proton b dans 8; le proton c déplacé à champ fort n'est plus interprétable au premier ordre. A 1.18 et 1.43 ppm, résonnent les deux méthyles aliphatiques.

Dans le spectre RMN de 12 dissous dans la pyridine deutériée, on retrouve les mêmes signaux avec des déplacements chimiques voisins, sauf pour l'un des méthyles qui est déplacé de 1.43 ppm à 1.81 ppm. Cet effet de solvant caractéristique permet d'attribuer à la fonction hydroxyle la stéréochimie *syn* par rapport au pont qui contient le groupe gem-diméthyl.^{12,23}

L'absence de couplage supplémentaire dans le spectre du proton b confirme la structure déterminée plus haut pour le composé 6.

Oxydation du tétraméthyl-1,3,3,7 syn aza-2 bicyclo[2.2.2]octanone-5 oxyle-2 5

Dans les mêmes conditions, le nitroxyde méthylé **5** conduit à un produit bleu (Rdt = 55%; F = 58°C), dont les caractéristiques sont très différentes des nitroxydes **A** et **B**. Il est diamagnétique en solide. Par contre, en solution, un spectre RPE de très faible intensité est attribuable à une impureté paramagnétique. En IR, il présente deux bandes ($\nu = 1681$ et 1605 cm) attribuable à un groupe carbonyle conjugué, et une autre à 1560 cm⁻¹, à une fonction nitroso. La présence de ces fonctions est confirmée par la spectroscopie UV ($\epsilon_{671} = 49$; $\epsilon_{317} = 60$; $\epsilon_{270} = 583$, $\epsilon_{238} = 1240$). En RMN le spectre présente de grandes analogies avec celui du N-acétyl amino-isopropyl-6 méthyl-3 cyclohexene-2 one.¹² Il confirme la présence d'une double liaison substituée par un méthyle ($\delta = 1.93$ ppm, J = 1.5 Hz) et un proton ($\delta = 5.83$ ppm), d'un proton ($\delta = 4.05$ ppm, J = 12.5; 4.8 Hz) en α du groupe carbonyle dans une orientation axiale par rapport à un cyclohexane rigide. Ces résultats sont en accord avec la structure **14** (Schéma 4).

Ce composé, unique lorsqu'il vient d'être isolé (1 tache en chromatographie sur couche mince, RMN) s'altère en quelques heures. A l'état solide, les cristaux bleus, deviennent blancs et déliquescents. Cette transformation s'accompagne de l'apparition en IR de deux bandes supplémentaires principales ($\nu = 1552$ cm⁻¹ et $\nu = 1235$ cm⁻¹) attribuables aux fonctions nitro et azodioxy. On peut alors recueillir des cristaux blancs (F = 112°C, Rdt = 4% par rapport à **14**) dont les caractéristiques (IR $\nu = 1235$ cm⁻¹, UV $\epsilon_{278} = 8180$) sont en accord avec une structure azodioxy du nitroso dimère.

En solution, le spectre RMN s'enrichit d'un grand nombre de pics parmi lesquels ceux de la méthyl pipériténone.¹² Le composé **14** subit donc deux transformations, d'une part une dimérisation qui conduit au dérivé azodioxy, d'autre part une oxydation donnant le dérivé nitré qui donne vraisemblablement la méthyl pipériténone **15**.¹²

On n'isole pas, à partir de **5**, le nitroxyde **7**, qui se formerait par cyclisation.

Mécanisme

La caractérisation de dérivés nitrosés comme intermédiaires lors de l'oxydation de **3** et **4** et

comme produit final dans l'oxydation de **5** suggère que le premier stade de la réaction est le même dans tous les cas. Comme pour le Tano **1**, (Schéma 1) nous admettons donc que la forme oxydée du nitroxyde évolue en milieu basique pour donner le dérivé nitrosé¹¹ (Schéma 4).

Les nitroxydes **6** et **7** sont alors le résultat d'une cyclisation ultérieure des dérivés **16** et **17**. Bien que nous n'ayons pas étudié le mécanisme de cette cyclisation, on peut faire les remarques suivantes (a) un mécanisme radicalaire (abstraction d'un atome d'hydrogène en position **4** et attaque du radical alkyle sur le groupe nitroso^{24,25}) paraît improbable en présence d'argent.²⁶ (b) l'absence de composé cyclisé à partir de **5** fait jouer un rôle important à la stéréochimie du carbone **4**. Un mécanisme par carbanion en position **4** (suivie d'une attaque sur le groupe nitroso²⁷) rendrait possible la cyclisation dans tous les cas, et paraît donc improbable.

Dans ces conditions, un mécanisme concerté intramoléculaire donnant dans un premier stade l'hydroxylamine oxydée en nitroxyde par l'excès d'oxyde d'argent paraît le plus probable.

Nous n'avons pas étudié la possibilité d'une oxydation plus poussée des nitroxydes **6** et **7**. Nous avons arrêté la réaction lorsque la disparition du produit de départ est totale.

Nitroxydes aza-6 bicyclo[3.2.1]octaniques

Si on oxyde les hydroxylamines **10** et **12** par l'oxyde d'argent sec dans l'éther éthylique²⁸ jusqu'à disparition d'une réaction positive au chlorure de triphényl tétrazolium, on obtient quantitativement les nitroxydes **11** et **13**. Comparés aux nitroxydes monocycliques pipéridiniques¹³ ou pyrrolidiniques,²⁹ les quatre nitroxydes **6**, **7**, **11**, **13** possèdent quelques propriétés particulières en UV et RPE. Les spectres d'absorption UV des nitroxydes éthyléniques **6**, **7** et **13** sont caractérisés par un très fort coefficient d'extinction moléculaire dans le visible ($\epsilon_{400} = 100$). La saturation de la double liaison dans **C** conduit à une bande "normale" ($\epsilon_{450} = 10$) comparable à celle de **1**. Ce fait est à rapprocher des propriétés de certaines cétones β,γ -éthyléniques où le même squelette conduit à une augmentation de l'intensité d'absorption pour

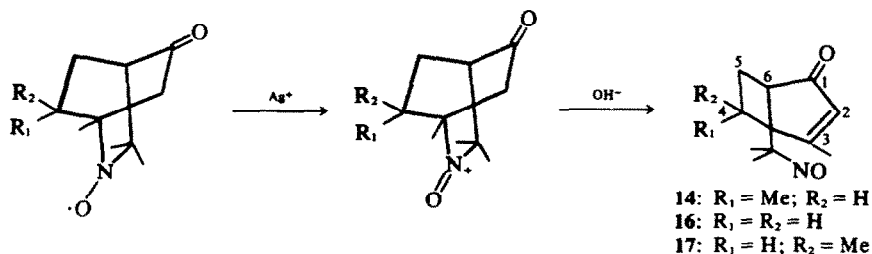


SCHÉMA 4

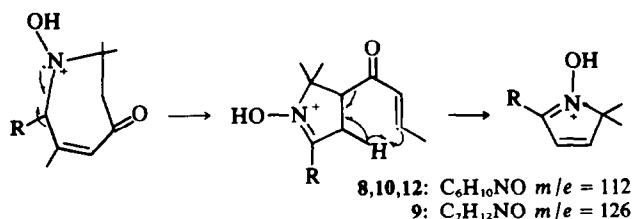


SCHÉMA 5

la bande $n \rightarrow \pi^*$ du carbonyle.^{30,31} De la même manière, nous expliquons l'exaltation de la bande $n \rightarrow \pi^*$ du nitroxyde par une interaction entre le chromophore N—O et la double liaison β, γ . Les spectres RPE de 6, 11, 13 sont caractérisés par un fort couplage avec un proton ($= 6.5$ gauss). Nous avons montré, pour 6 que ce proton couplé est H β . Nous admettons que les transformations chimiques qui conduisent à 11 et 13 à partir de 6, n'entraînent pas de grandes modifications géométriques au niveau du cycle à 5 chaînons qui contient l'azote. (RMN des différentes hydroxylamines). Ce grand couplage est alors attribuable à H β dans toutes les molécules. La grandeur de ce couplage est en bon accord avec des couplages β dans des structures voisines.^{20,32}

Lorsqu'on sature la double liaison 6 \rightarrow 11, il apparaît un couplage supplémentaire avec un proton ($a_H = 2.35$ gauss) (Fig 2c) attribuable à l'un des trois protons: 2 en α du carbonyle, le troisième en β du carbonyle et géminé au méthyle. Comme l'échange des protons α dans l'eau lourde ne modifie pas le spectre RPE de 11, on en conclut que le couplage supplémentaire est dû au proton en β (H δ dans 11) (γ par rapport au nitroxyde).

Les différentes hypothèses ainsi faites, en particulier au sujet de la stéréochimie du méthyle dans 11, conduisent donc à attribuer ce couplage ($a_H = 2.35$ gauss) au proton γ *anti* par rapport au pont azoté. Cette attribution est en accord avec la règle du " W^{133} " déjà vérifiée pour d'autres nitroxydes.^{20,21,32}

Spectrométrie de masse des hydroxylamines

Les spectres sont simples: le pic de base est relié au pic moléculaire par un pic metastable et s'interprète selon le schéma 5: En accord avec la fragmentation de composés aza-6 bicyclo [3.2.1]octaniques voisins.³⁴ Ce mécanisme est nettement prépondérant. Le pic de base est en moyenne 8 fois plus intense que le pic moléculaire qui est le plus grand des autres pics du spectre.

Dans le cas des nitroxydes, les spectres sont moins simples. En particulier, une quantité assez importante d'hydroxylamine prend naissance dans le spectromètre³⁵ et se superpose au spectre du nitroxyde. On observe plusieurs fragmentations d'importances voisines.

PARTIE EXPERIMENTALE

Oxydation du triméthyl-1,3,3 aza-2 bicyclo [2.2.2] octanone-5 oxyde-1 3 par l'oxyde d'argent humide

On traite 300 mg de nitroxyde 3 dans 50 ml d'éther éthylique par l'oxyde d'argent provenant de la neutralisation de 3 g de nitrate d'argent par de la soude 3 N. On agite la suspension pendant 2 jours à température ordinaire. Après filtration et évaporation du solvant, le produit brut est chromatographié sur couche mince (SiO $_2$ -éluant pentane 50%, éther éthylique 50%). On obtient: 227 mg de triméthyl-4,7,7 aza-6 bicyclo [3.2.1]octène-3 one-2 oxyde-6 6 ($F = 94^\circ C$, Rdt = 75%), et 43 mg du nitroxyde de départ 3. IR (Nujol) $\nu_{C=O} = 1685\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C-C} = 1620\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{gem-diméthyl}) = 1372\text{ cm}^{-1}$ UV (méthanol): $\epsilon_{397} = 98$; $\epsilon_{235} = 13,000$; RPE (H $_2$ O, LiCl, 10 M): $a_N = 16.95$ gauss; $a_H = 6.80$ gauss (1H). Calc. C, 66.64; H, 7.83; O, 17.76; N, 7.77; Tr. C, 66.66; C, 7.82; M, 18.00; N, 8.01%.

N-hydroxy triméthyl-4,7,7 aza-6 bicyclo [2.2.2] octène-3 one-2 8A'

On traite 50 mg de nitroxyde éthylénique 6 par 50 mg de diphenyl-1,2 hydrazine dans 1 ml de chloroforme à température ordinaire. Après disparition du paramagnétisme (1/4 d'heure), on chromatographie sur couche mince (SiO $_2$ éluant éther éthylique 50%, pentane 50%), On recueille ($R_f = 0.28$) 43 mg de cristaux blancs 8 ($F = 102^\circ C$, Rdt = 86%). UV (méthanol) $\epsilon_{329} = 210$; $\epsilon_{245} = 12,300$, IR: (Nujol) $\nu_{OH} = 3420\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C=O} = 1682\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C-C} = 1615\text{ cm}^{-1}$; $\nu(\text{gem-diMe}) = 1370\text{ cm}^{-1}$. RMN (CDCl $_3$): 5.83 ppm, un sextuplet d'intensité 1 (a) ($J = 1.5$ Hz); à 3.9 ppm, un doublet structuré d'intensité 1 (b) ($J = 1.5$; 4 Hz); à 2.68 ppm, doublet structuré d'intensité 1 (c) ($J = 1.5$; 4 Hz); à 2.68 ppm, doublet structuré d'intensité 1 (c) ($J = 1.5$; 4 Hz); à 2.12 ppm un doublet d'intensité 3 (m) ($J = 1.5$ Hz); centré à 2.12 ppm, un massif d'intensité 2 (d et e), partie AB d'un ABKX ($J = 12.4$; 1.5 Hz); à 1.34 et 1.18 ppm, singulets d'intensité 3.

On oxyde ce produit par 50 mg d'oxyde d'argent anhydre dans l'éther éthylique à température ordinaire. On obtient quantitativement le nitroxyde 6.

Oxydation du tétraméthyl-1,3,3,7 anti aza-2 bicyclo [2.2.2] octanone-5 oxyde-2 4 par l'oxyde d'argent humide

A partir de 200 ml du composé 4, on obtient 168 mg de tétraméthyl-4,5,7,7, aza-6 bicyclo [3.2.1] octène-3 one-2 oxyde-6 7 ($F = 69^\circ C$, Rdt = 84%). IR (Nujol) $\nu_{C=O} = 1685\text{ cm}^{-1}$; $\nu_{C-C} = 1613\text{ cm}^{-1}$. UV (cyclohexane) $\epsilon_{397} = 98$; $\epsilon_{235} = 13120$; RPE (LiCl/H $_2$ O, 10 M): triplet $a_N = 16.80$ gauss. Spectrographie de masse: $C_{11}H_{16}NO_2$; $m/e = 194.11663$ (calc. 194.117097).

N-hydroxy tétraméthyl-4,5,7,7 aza-6 bicyclo[3.2.1]octène-3 one-2 9

Dans un tube pour spectromètre de RMN, on mélange 70 mg du nitroxyde 7 400 μ l de chloroforme deutérié et 100 mg de diphényl-1,2 hydrazine. On bouche le tube hermétiquement. On obtient le spectre RMN suivant: 5.81 ppm, quintuplet mal résolu d'intensité 1 ($J \approx 1.5$ Hz); 2.70 ppm, quadruplet d'intensité 1 ($J = 4$ Hz, $J = 1.5$ Hz); 2.1 ppm, doublet d'intensité 3 ($J = 1.5$ Hz); 2.07 ppm, massif d'intensité 2, ($J = 12$ Hz, $J = 4$ Hz); 1.56, 1.32 et 1.18 ppm, singulets d'intensité 3.

Après chromatographie sur couche mince (SiO_2 , éluant: pentane 50%, éther éthylique 50%, révélateur UV), on obtient ($R_f = 0.31$), 51 mg d'hydroxylamine 9, $F = 167^\circ\text{C}$. (Rdt = 78%). IR (Nujol): $\nu_{\text{OH}} = 3550$ cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}} = 1685$ cm^{-1} , $\nu_{\text{C=C}} = 1620$ cm^{-1} , $\delta(\text{gem-diméthyl}) = 1370$ cm^{-1} . UV (méthanol): $\epsilon_{325} = 182$; $\epsilon_{243} = 13,000$; Spectrographie de masse: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$; $m/e = 195.12511$; calc. $m/e = 195.12952$.

On oxyde 20 mg d'hydroxylamine 9 par 20 mg d'oxyde d'argent dans 10 ml d'éther éthylique. Le nitroxyde obtenu est identique à 7.

N-Hydroxy-triméthyl-4,7,7 aza-6 bicyclo[3.2.1]octanone-2 10

On dissout 200 mg d'hydroxylamine 8 dans 10 ml d'eau. On ajoute 1 ml d'eau saturée de gomme arabique.²⁶ 200 mg de palladium sur charbon (35%) et hydrogène à pression et température ordinaires. Après extraction à l'éther et purification par chromatographie sur couche mince (SiO_2 , éluant pentane 20%, éther 80%, révélateur MnO_4K 0.5% dans H_2O , $R_f = 0.34$), on obtient 68 mg de *N*-hydroxy triméthyl-4,7,7 aza-6 bicyclo[3.2.1]octanone-2 10 ($F = 98^\circ\text{C}$, Rdt = 34%). IR (Nujol) $\nu_{\text{OH}} = 3420$ cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}} = 1720$ cm^{-1} . RMN (CDCl_3): 3.83 ppm (sextuplet $J = 4$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H); 2.7 à 1.4 ppm (massif, 6H); 1.27 ppm (singulet, 3H), 1.13 ppm (singulet, 3H); 1.08 ppm (doublet, 3H, $J = 7$ Hz).

Triméthyl-4,7,7 aza-6 bicyclo[3.2.1]octanone-2 oxyde-6 11

On oxyde l'hydroxylamine 10 par 60 mg d'oxyde d'argent anhydre dans 10 ml d'éther éthylique, jusqu'à ce que le test au chlorure de triphényl-1,3,5 tétrazolium soit négatif. On obtient 57 mg du nitroxyde 11 ($F = 36^\circ\text{C}$). IR (Nujol) $\nu_{\text{C=O}} = 1718$ cm^{-1} . UV (méthanol) $\epsilon_{436} = 8.2$; $\epsilon_{235} = 1760$. RPE ($\text{LiCl}/\text{H}_2\text{O}$, 10 M); $a_N = 16.75$ gauss; $a_H = 6.80$ gauss (1H); $a_{\text{H}_2} = 2.5$ gauss (1H). Spectrographie de masse: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{NO}_2$; $m/e = 182.11771$ (calc. 182.118097).

N-hydroxy triméthyl-4,7,7 aza-6 bicyclo[3.2.1]octène-3 ol-2 12

On ajoute, goutte à goutte, une solution de 170 mg de nitroxyde éthylénique 6 dans 20 ml d'éther éthylique, à une suspension de 100 mg de tétrahydro-aluminate de lithium dans 50 ml d'éther éthylique. On porte 1/2 h à reflux et ajoute successivement 100 μ l d'eau, 100 μ l d'une solution de soude 15%, et 300 μ l d'eau. Après filtration et évaporation, on recueille 147 mg de cristaux blancs ($F = 136\text{--}138^\circ\text{C}$, Rdt = 87%). IR (Nujol) $\nu_{\text{NH.OH}} = 3550$, 3400, 3220 cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}} = 1638$ cm^{-1} ; $\delta(\text{gem-diméthyl}) = 1370$ cm^{-1} , $\nu_{\text{C=O}} = 1010$ cm^{-1} . RMN (CDCl_3): 5.38 ppm, signal large mal résolu (1H); 4.38 ppm, triplet ($J = 4.5$ Hz; 1H); 3.72 ppm, doublet structuré (1H); de 2.6 à 1.8 ppm, massif (3H); 1.98 ppm, doublet ($J = 1.5$ cps, 3H); 1.43 ppm et 1.18 ppm, singulets (3H). ($\text{C}_2\text{D}_2\text{N}$): 5.23 ppm (1H); 4.63 ppm (1H); 3.68 ppm (1H); 2.7 à 1.8 ppm (3H); 1.97

ppm (3H); 1.81 ppm (3H); 1.24 ppm (3H). Spectrographie de masse: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$; $m/e = 183.128$ (calc. 183.126).

Triméthyl-4,7,7 aza-6 bicyclo[3.2.1]octène-3 ol-2 oxyde-6 13

On oxyde 47 mg de l'hydroxylamine 12 par 40 mg d'oxyde d'argent sec dans 10 ml d'éther éthylique, jusqu'à disparition d'une réaction positive au chlorure de triphényl tétrazolium. Après filtration et évaporation, on recueille 42 mg de cristaux jaunes 13 fondant à 128°C (Rdt = 89%). IR (Nujol) $\nu_{\text{C=C}} = 1635$ cm^{-1} ; $\nu_{\text{OH}} = 3520$ cm^{-1} ; $\nu(\text{gem-diméthyl}) = 1372$ cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=O}} = 1015$ cm^{-1} . UV (méthanol): $\epsilon_{223} = 3473$ (épaulement); $\epsilon_{412} = 76$; RPE ($\text{LiCl}/\text{H}_2\text{O}$, 10 M): $a_N = 17.0$ gauss, $a_H = 6.25$ gauss (1H).

Oxydation du tétraméthyl-1,3,3,7 (syn) aza-2 bicyclo[2.2.2]octanone-5 oxyde-2 5

On traite 175 mg du nitroxyde 5 par l'oxyde d'argent humide (cf. oxydation de 3 et 4) pendant 54 h. On chromatographie le produit brut de réaction sur couche mince (SiO_2 , éluant, pentane 50%—éther éthylique 50%). On obtient: Rf = 0.54, 43 mg du nitroxyde de départ 5; Rf = 0.82, 97 mg d'un composé 14 $F = 58^\circ\text{C}$, dont les caractéristiques sont les suivantes: IR (Nujol): $\nu_{\text{C=O}} = 1681$ cm^{-1} ; $\nu_{\text{C=C}} = 1605$ cm^{-1} ; $\nu_{\text{NO}} = 1560$ cm^{-1} . UV (cyclohexane): $\epsilon_{671} = 49$; $\epsilon_{297} = 60$ et $\epsilon_{270} = 583$ (épaulements); $\epsilon_{238} = 12400$. RMN (CDCl_3): 5.83 ppm, singulet large d'intensité 1; 4.05 ppm, quadruplet d'intensité 1, $J = 12.5$ Hz, $J = 4.8$ Hz; 1.93 ppm, doublet d'intensité 3, $J = 1.5$ Hz; 1.25 ppm, singulet d'intensité 1; 1.18 ppm, doublet d'intensité 1, $J = 7$ Hz; 0.84 ppm, singulet d'intensité 1. En quelques heures, les cristaux bleus s'oxydent à l'air et pâlisent. On note les transformations suivantes: apparition en IR de deux bandes principales

supplémentaires: $\nu_{\text{NO}_2} = 1552$ cm^{-1} et $\nu(\overset{\ominus}{\text{N}}=\overset{\oplus}{\text{N}} = 1235$

cm^{-1} en UV, diminution de l'absorption à 671 nm et augmentation de celle à 270 nm. Après une semaine, on traite une préparation par l'éther: la fraction soluble possède les caractéristiques décrites plus haut, tandis que le résidu insoluble $F = 112^\circ$ ne possède plus de bande d'absorption en UV à 671 nm, plus de bandes à 1560–1550 cm^{-1} en IR (nitroso dimère). En spectrographie de masse, pour tous les composés, la masse mesurée est $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{O}$ pour 14 ($m/e = 165.12785$, calc. $m/e = 165.127933$) correspondant au départ de NO ou NO_2 .

REFERENCES

- ¹R. M. Dupeyre et A. Rassat, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3180 (1966)
- ²L. Pauling, *The Nature of the Chemical Bond*, Cornell University Press, New York, 1960, p. 343.
- ³J. W. Linnett, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2643 (1961)
- ⁴A. R. Forrester, J. M. Hay et R. H. Thomson, *Organic Chemistry of Stable Free Radicals*, Academic Press, Londres, 1968, chap. 5
- ⁵E. G. Ronzantsev, A. B. Shapiro et N. N. Komzolova, *Bull. Acad. Sci. USSR* 1061 (1965)
- ⁶E. G. Rozantsev et V. A. Golubev, *Bull. Acad. Sci. USSR* 852 (1966)
- ⁷P. Rey, *Thèse de 3ème cycle*, Grenoble, 1967
- ⁸F. H. Banfield et J. J. Kenyon, *J. Chem. Soc.* 1612 (1962)

- ⁹E. G. Rozantsev et L. A. Krinitzkaya, *Tetrahedron* **21**, 491 (1965)
- ¹⁰E. G. Rozantsev, *Bull. Acad. Sci USSR* 740 (1966)
- ¹¹G. A. Abakumov et V. D. Tikhonov, *Izv. Akad. Nauk. SSSR, Ser. Khim.* **4**, 796 (1969)
- ¹²A. Rassat et P. Rey, *Tetrahedron* **28**, 741 (1972).
- ¹³R. Briere, H. Lemaire et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr* 3273 (1965); E. G. Rozantsev et M. B. Neiman, *Tetrahedron* **20**, 131 (1964)
- ¹⁴C. A. Snow, *J. chem. Soc.* 2588 (1954); A. R. Forrester et S. R. Hepburn, *J. Chem. Soc.* 1277 (1970)
- ¹⁵G. Chapelet-Letourneux, communication personnelle.
- ¹⁶J. P. Doucet, *Structure et Propriétés Moléculaires* (Monographies de Chimie Organique vol. VII), A. Kirrmann, M. M. Janot et G. Ourisson, Ed. Masson et Cie, Paris, 1973, p. 219
- ¹⁷Koji Nakanishi, *Infrared Absorption Spectroscopy*, Nankodo Company, Ltd, Tokyo, 1962, p. 22
- ¹⁸A. J. Gordon et R. A. Ford, *The Chemist's Companion*, J. Wiley and Sons, New York, 1972, p. 256
- ¹⁹Réf 4, p. 205
- ²⁰E. G. Janzen, *Stereochemistry of Nitroxydes*, *Topics in Stereochemistry*, vol. 6, N. L. Allinger et E. Eliel Eds, Wiley, New York, 1971, p. 177
- ²¹A. Rassat et J. Ronzaud, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5041 (1971)
- ²²G. W. Eigenmann et R. T. Arnold, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 3440 (1959)
- ²³C. R. Narayanan, N. R. Bhadane et M. R. Sarno, *Tetrahedron Letters* 1561 (1968)
- ²⁴O. M. Hawley, J. S. Roberts, G. Fergusson et A. L. Porte, *Chem. Comm.* 942 (1967)
- ²⁵A. Rassat et P. Rey, *Chem. Comm.* 1161 (1971)
- ²⁶J. K. Kochi, *Free Radicals*, vol. 1, J. K. Kochi Ed., Wiley, New York, 1973, p. 671
- ²⁷P. A. S. Smith, *Open Chain Nitrogen Compounds*, Benjamin, New York, 1966, p. 368
- ²⁸H. Wieland et M. Offenbacher, *Ber.* **47**, 211 (1914)
- ²⁹R. M. Dupeyre, H. Lemaire et A. Rassat, *Tetrahedron Letters* 1781 (1964)
- ³⁰A. Moscovitz, K. Mislow, M. A. W. Glass et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.*, **84**, 1945 (1962)
- ³¹Réf 16, p. 267
- ³²A. Rassat et P. Rey, *Tetrahedron* **29**, 2845 (1973)
- ³³G. A. Russell, *Radical Ions*, E. T. Kaiser et L. Kewan Eds, *Interscience*, New York, 1968
- ³⁴R. Forstoss, A. Heumann, B. Waegell et J. Gore, *Org. Mass Spectrom.* **6**, 1207 (1972)
- ³⁵A. Morrison et A. Davies, *Org. Mass Spectrom.* **3**, 353 (1970)
- ³⁶J. P. Schirmann et J. Dreux, *Bull. Soc. Chim. France* 3896 (1967)