

NITROXYDES—LXXVI

COUPLAGES A LONGUE DISTANCE DANS LES NITROXYDES AZATRICYCLIQUES. ETUDE PAR RPE et RMN. CONFORMATION DU GROUPEMENT NITROXYDE

R. M. DUPEYRE et A. RASSAT*

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

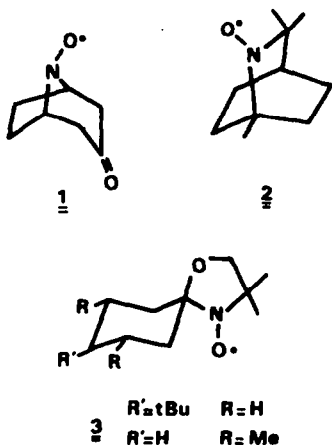
(Received in France 13 July 1977; received in the UK for publication 17 October 1977)

Résumé—La résonance magnétique nucléaire permet de déterminer la grandeur et le signe des couplages à longue distance observés dans une série de nitroxydes tricycliques rigides. On a comparé les résultats expérimentaux avec des calculs d'orbitales moléculaires (INDO) et de liaison de valence qui relient les couplages à la géométrie des radicaux. Les résultats du calcul INDO sont compatibles avec un groupe NO non plan en inversion rapide.

Abstract—Complete determination of all proton hyperfine splitting constants in magnitude and sign, and their specific assignment in two stable rigid nitroxides are presented. Long range γ -splitting has been calculated by an MO method (INDO approximation) and by a modification of a valence bond calculation. The results are consistent with a non-planar and rapidly inverting NO group.

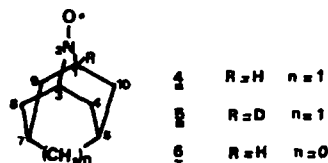
Dans les radicaux libres, les constantes de couplage de l'électron non apparié avec les protons séparés du centre radicalaire par 3 (H_γ) ou 4 liaisons (H_δ) sont généralement faibles ($a_H < 1$ gauss),¹⁻³ sauf dans les radicaux libres bicycliques où elles peuvent avoir des valeurs élevées ($a_H \sim 4$ gauss).⁴

La détermination en grandeur et en signe des constantes de tous les protons d'un radical bicyclique a déjà été faite sur l'aza-8 bicyclo[3.2.1]octanone-3 N-oxyle 1,⁵ sur l'isoquinuclidine N-oxyle 2,⁶ et sur des nitroxydes oxazolidiniques 3.⁷ Ces études ont montré la stéréospécificité de ces couplages "à longue distance".



Nous présentons ici les résultats d'une détermination des constantes de couplage des protons de radicaux

nitroxydes tricycliques 4 et 5 dérivés de l'adamantane, et 6 dérivé du noradamantane. Dans ces radicaux le squelette carboné est symétrique et les deux cycles pipéridiniques correspondant au système azabicyclo[3.3.1]nonane ont une conformation chaise bloquée.



Préparation

Nous avons préparé le N-oxyaza-2 adamantane 4, le N-oxyaza-2 adamantane d_1 5† et le N-oxyaza-2 noradamantane 6 par oxydation des amines secondaires ou tertiaires correspondantes par le permanganate de potassium en milieu basique,⁸ (voir Partie Expérimentale).

Résonance paramagnétique électronique

Les radicaux ont été étudiés par résonance paramagnétique électronique à l'aide d'un appareil Varian E₃ opérant vers 3400 Gauss.

A l'état solide. Ces radicaux se présentent sous forme de poudre jaune faiblement paramagnétique. Par analogie avec le sel de Fremy,⁹ la N-oxynor ϕ -peltetierine,¹⁰ la N-oxynortropinone³ et d'autres radicaux bicycliques non encombrés,¹¹ nous pensons que deux molécules de monoradicaux se dimérisent dans le solide autour des deux centres N-O. Une étude aux rayons X confirme cette hypothèse.¹²

En solution. Les effets de solvant¹³ et les effets de sel¹⁴ sur la valeur du couplage électron-noyau d'azote dans les radicaux nitroxydes sont bien connus. Dans le cas des radicaux 4, 5, et 6 on obtient les spectres les mieux résolus en utilisant l'eau saturée en chlorure de

*Associé au C.N.R.S., E.R.A. No. 20 Université Scientifique et Médicale de Grenoble.

†Nous remercions le Dr. A. R. Gagneux des laboratoires J. R. Geigy S. A. de Bale qui nous a procuré les dérivés de l'azadamantane substitués en 1.

lithium avec une concentration en radical de 10^{-3} M (Figs. 1-3).

Le Tableau 1 résume les constantes de couplage obtenues par reconstitution théorique des spectres expérimentaux.

La substitution d'un hydrogène en tête de pont par un deutérium dans le radical 5 ($a_{\text{H}}/a_{\text{D}} = 6.54$) permet d'attribuer le couplage fort $a_{\text{H}} = 2.85$ G aux protons en tête de pont (Figs. 3a et b). Remarquons déjà ici que, l'existence de 4 constantes de couplage, correspondant aux quatre groupes de protons équivalents de la molécule, entraînent que le groupement nitroxyde est soit plan, soit tordu mais en inversion rapide.^{6b}

Résonance magnétique nucléaire des radicaux 4, 6

L'étude par RMN est faite à 35° sur un spectromètre Varian HA 100. La solubilité insuffisante des radicaux nitroxydes dans l'eau, concentration utilisée en RMN de l'ordre de 4M, nous a amenés à utiliser comme solvant le chlorure de méthylène deutérié. Dans le cas du radical 4 obtenu en faible quantité, nous avons utilisé comme solvant le tétraméthyl 2, 3, 5, 5 oxazolidine N-oxyle¹⁵

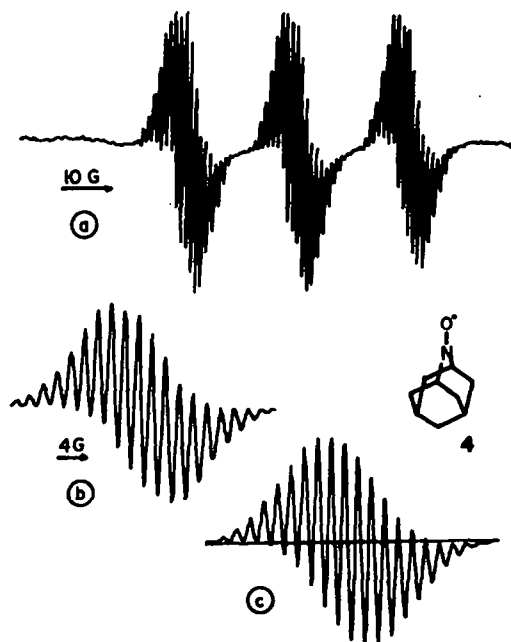


Fig. 1. Spectre RPE du radical N-oxaza-2 adamantane 4. (a) En solution 0.02 mole dans l'eau saturée de LiCl. (b) Raie Centrale. (c) Spectre théorique de la raie centrale.

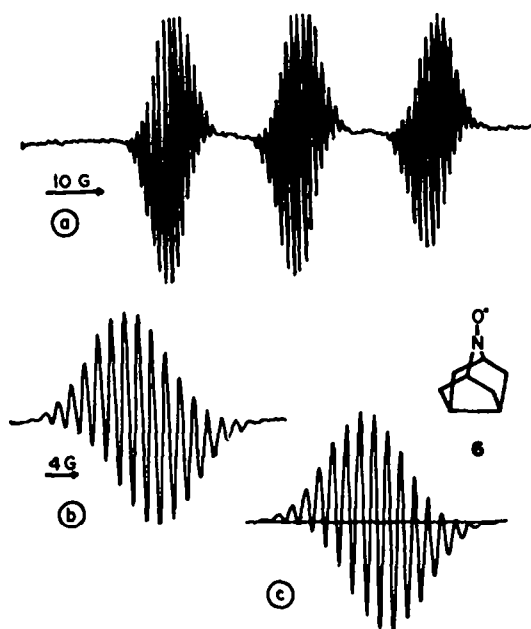


Fig. 2. Spectre RPE du radical N-oxaza-2 noradamantane 6. (a) En solution 0.002 mole dans l'eau saturée de LiCl. (b) Raie centrale. (c) spectre théorique de la raie centrale.

dont la préparation est décrite en partie expérimentale. Les déplacements sont mesurés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Le déplacement δ_{para} en cps, est compté positivement vers les champs élevés, négativement vers les champs faibles. Le déplacement chimique δ_{ortho} des protons, en l'absence d'interaction hyperfine a été estimé en adoptant les valeurs des déplacements chimiques des protons des amines correspondantes.

Le spectre de RMN du radical 4 (Fig. 4a) présente, en plus des 2 pics correspondant au radical oxazolidine 7 (CH_2 et CH_3 à 200 et 600 cps),¹⁶ 3 pics larges, A, B, C dans le rapport approximatif 2:6:4. On observe en plus un pic fin D proche du TMS.

Le pic B d'intensité 6 présente un épaulement vers les champs faibles. D'après les hauteurs des pics, il est raisonnable d'admettre que ce pic correspond à deux groupes de protons d'intensité différente, soit 2:4 (pic B₁ et B₂). A +5700 cps (pic C), et -11,000 cps (pic B₂), on trouve deux pics d'intensité 4. D'après ces intensités et la symétrie de la molécule, nous attribuons ces deux pics aux quatre protons axiaux et quatre protons équatoriaux en γ du centre radicalaire. Ils correspondent à deux

Tableau 1. Constantes de couplage en Gauss observées en solution par RPE et RMN. (a) en solution dans l'eau saturée de chlorure de lithium. (b) en solution dans le chlorure de méthylène deutérié

Radicaux	$a_{\text{N}} \pm 0.1$ G	a_{H} 2H	a_{H} 4H	a_{H} 4H	a_{H} 2H
4	(RPE) (a)	19.75 G	2.85 G	1.80 G	0.95 G
	(RMN) (b)		+2.4 G	+1.52 G	-0.80 G
5	(RPE) (a)	19.75 G	2.85 G(1H)	1.80 G	0.95 G
	(RMN) (b)		0.40 G(1D)	—	1.9 G
6	(RPE) (a)	19.50 G	1.75 G	1.75 G	0.93 G
	(RMN) (b)		+1.65 G	+1.65 G	-0.75 G

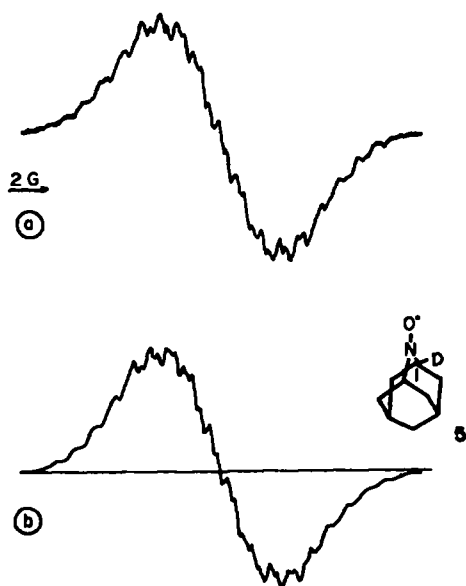


Fig. 3. Spectre RPE du radical N-oxaza-2 adamantane d, 5. En solution 0.002 mole dans l'eau saturée de LiCl. (a) Raie centrale. (b) spectre théorique de la raie centrale.

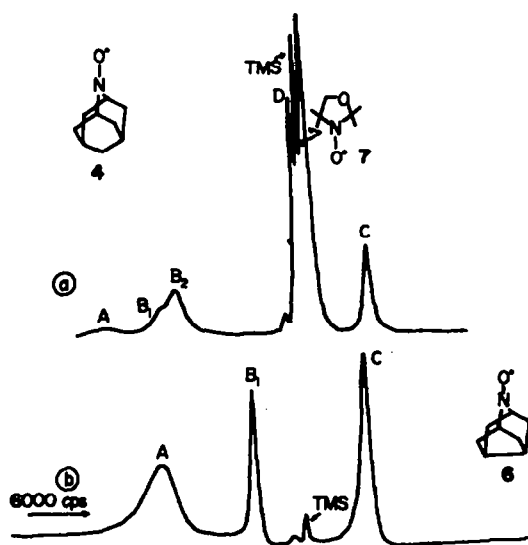


Fig. 4. Spectre de RMN à 100 MHz en solution dans CD_2Cl_2 .

couplages forts positifs et négatifs. A champ plus faible $-18,000$ cps (pic A) et $-12,500$ cps (épaulement B_1), on trouve deux pics d'intensité 2, correspondant à deux couplages forts positifs. Les radicaux 4 et 6 diffèrent par la liaison entre les carbones C_3C_7 . On peut attendre que cette contraction d'un cycle entraîne une variation des angles dièdres du système bicyclique, donc une modification de la valeur des constantes de couplage. Dans le spectre du N-oxaza-2 noradamantane 6, on observe bien trois pics larges mais leur intensité est respectivement 6:2:4 (Fig. 4b). Seul le pic à champ élevé $+6000$ cps (pic C) correspondant à 4 protons ne subit pas de déplacement important. Aux pics A à $-12,350$ cps et B_1 à -4500 cps correspondent des couplages forts positifs.

Attribution des constantes de couplage. Les résultats

expérimentaux et théoriques relatifs au couplages en γ du centre radicalaire, pour un cycle piperidinique sous forme chaise,⁵ montrent que les protons équatoriaux ont un couplage fort positif, la direction de l'électron non apparié et les 3 liaisons reliant l'atome d'hydrogène au centre radicalaire sont disposées en "W".^{4,17,18}

Dans les radicaux étudiés, 4 et 6, nous avons 4 protons équatoriaux et 4 protons axiaux en γ du centre radicalaire présentant un couplage positif et un couplage négatif. Par analogie avec la N-oxynortropinone 1⁵ nous attribuons le couplage positif $a_H = +1.8$ G (radical 4) et $+1.75$ G (radical 6) aux protons équatoriaux. Le couplage $a_H = -0.90$ G correspond donc aux protons axiaux. La comparaison des spectres 4a et 4b montre la disparition du pic D d'intensité 2. Nous l'attribuons au groupement CH_2 en ϵ du centre radicalaire dans le cas du radical 4. La comparaison des résultats de RPE obtenus par substitution isotopique a permis d'attribuer le couplage fort $+2.80$ G (pic A, radical 4) aux protons en C_1 et en C_3 . Dans ces conditions, nous pouvons attribuer le pic B_1 d'intensité 2 correspondant à un couplage de $+1.9$ G (radical 4) et $+0.70$ G (radical 6) aux protons en δ du centre radicalaire. Le Tableau 1 résume les constantes de couplage et leur attribution.

On constate entre ces radicaux 4 et 6, une variation des constantes de couplage pour les protons en β et δ du centre radicalaire, alors que les protons en γ sont peu sensibles à la tension du cycle entre les carbones C_3C_7 . On constate aussi une nette différence entre les valeurs obtenues en RMN et RPE. Cette différence peut être due à un ou plusieurs effets de solvants: Un effet de polarité, les spectres RPE étant enregistrés avec une solution aqueuse saturée de chlorure de lithium, les spectres RMN avec une solution de chlorure de méthylène deutérié moins polaire. Un effet de dimérisation, les concentrations étant de 0.002 M en RPE et 3M ou 4M en RMN un équilibre monomère-dimère existant en solution concentrée. On retrouve cet équilibre monomère \rightleftharpoons dimère dans le radical dérivé de la nor β pelletierine.¹⁹

Conformation du groupement nitroxyde, par comparaison avec des résultats de calculs

Les études de rayons X et de diffraction électronique ont permis de déterminer la structure d'un certain nombre de radicaux nitroxydes en solide. L'angle de torsion du centre radicalaire est variable d'un radical à l'autre.⁴⁰ Le calcul des rapports de constantes de couplage des protons axiaux et équatoriaux en γ d'un centre radicalaire par la méthode INDO,²⁰ dans le cas du radical nortropinone N-oxyle 1 non symétrique⁵ indique un groupement nitroxyde tordu $\alpha = 30^\circ$, avec le groupement nitroxyde penché du côté de la fonction cétone. Pour un radical symétrique, le triméthyl-1,3,3 aza-2 bicyclo[2.2.2]octane oxyle-1 2²⁰ cette même méthode de calcul indique un groupement nitroxyde en inversion rapide avec un angle α de 35° . Dans ces deux cas, le rapport entre le couplage positif et le couplage négatif en γ du centre radicalaire, calculé par la méthode INDO est en bon accord avec l'expérience. Nous avons appliqué cette méthode de calcul aux radicaux 4 et 6. Ces deux radicaux sont rigides et symétriques. Par raison de symétrie, nous devons avoir soit un groupement nitroxyde plan ($\alpha = 0$), soit un groupement nitroxyde tordu ($\alpha \neq 0$) mais en inversion rapide entre deux conformations de même énergie.

Nous avons supposé que le squelette carboné du radical 4 est identique à celui de l'adamantane. Nous avons donc utilisé les coordonnées de la molécule d'adamantane, en substituant un groupement CH_2 par le groupement nitroxyde, avec les paramètres suivants: $d(\text{C}-\text{C}) = 1.54 \text{ \AA}$; $d(\text{C}-\text{H}) = 1.1 \text{ \AA}$; $d(\text{C}-\text{N}) = 1.482 \text{ \AA}$; $d(\text{N}-\text{O}) = 1.28 \text{ \AA}$.^{10b} Dans le cas du N-oxyaza-2 noradamantane 6, nous avons calculé les coordonnées du noradamantane sans hétéroatome par une méthode de mécanique moléculaire²¹ en utilisant comme variables les coordonnées internes, les longueurs de liaison R, les angles de liaison θ et les angles dièdres Φ de la molécule. A partir d'une géométrie d'ordre zéro prise sur le réseau du diamant²¹ mais en imposant $d(\text{C}_5-\text{C}_7) = 1.54 \text{ \AA}$, on trouve après minimisation de l'énergie de la molécule une distance $d(\text{C}_5-\text{C}_7)$ de 1.57 \AA et un angle Φ de 100.69° . Sur cette géométrie, nous avons calculé les densités de spin par la méthode INDO en fonction de la torsion de l'angle α . L'équivalence des constantes de couplage $a(4_{ax}) = a(8_{ax}) = a_{ax}$ et $a(4_{eq}) = a(8_{eq}) = a_{eq}$ observé en RPE et RMN pour chacun des radicaux nous conduit à considérer une des deux possibilités suivantes:

(a) Dans le cas d'un groupement nitroxyde rigide ($\alpha = 0$), les densités de spin ρ_{ax} et ρ_{eq} calculée par la méthode INDO sont négatives à la fois pour les protons axiaux et équatoriaux. Expérimentalement les couplages mesurés axiaux et équatoriaux sont de signes opposés.

(b) Dans le cas d'un groupement nitroxyde en inversion ($\alpha \neq 0$), nous avons comparé^{5,6b} le rapport des densités de spin calculées par la méthode INDO, $\rho_a/\rho_e = [\rho(4e) + \rho(8e)]/[\rho(4a) + \rho(8a)]$ et le rapport des constantes de couplage a_{eq}/a_{ax} . Il y a coïncidence entre la valeur calculée et la valeur expérimentale pour un angle de 45° pour le N-oxyaza-2 adamantane 4 et 30° pour le N-oxyaza-2 noradamantane 6. Sur la base de ce résultat, nous pensons que ici encore le groupement nitroxyde oscille entre deux conformations de même énergie, comme dans les autres radicaux bicycliques.^{6b,19}

Calcul des constantes de couplage électron-protons

Méthode des liaisons de valence. L'étude expérimentale précédente montre des couplages à longue distance pour des protons en γ et δ du centre radicalaire. Luz²² a donné des formules permettant de calculer les constantes de couplage des protons en γ et δ du centre radicalaire dans un radical hydrocarboné linéaire en libre rotation.

En tenant compte de la géométrie en introduisant des facteurs angulaires dont la forme est définie par la symétrie, nous avons obtenu² les formules 1 et 2. Ces formules ont été utilisées par ailleurs.^{18,23}

$$a_{H\gamma} = -1.14 \cos^2 \theta_p^C - 0.88 \cos^2 \theta_\gamma^H \quad (1)$$

$$a_{H\delta} = +1.35 \cos^2 \theta_p^C \cos^2 \theta_\delta^H \quad (2)$$

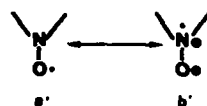
où θ_p^C est l'angle entre l'orbitale π contenant l'électron non apparié et le plan $\text{C}-\text{C}_\alpha-\text{C}_\beta$, θ_γ^H est l'angle entre les plans $\text{C}-\text{C}_\alpha-\text{C}_\beta$ et $\text{C}_\alpha-\text{C}_\beta-\text{H}_\gamma$, et θ_δ^H l'angle entre les plans $\text{C}_\alpha-\text{C}_\beta-\text{C}_\gamma$ et $\text{C}_\beta-\text{C}_\gamma-\text{H}_\delta$.

Nous avons reporté dans le Tableau 2 les valeurs obtenues pour les radicaux hydrocarbonés analogues des radicaux nitroxydes 4 et 6 ou $>\text{NO}\cdot$ est remplacé par $>\text{CH}$. Ces formules donnent encore une fois^{5,6b,7} des résultats en accord qualitatif avec l'expérience pour les nitroxydes analogues sauf pour les protons situés en "W" par rapport au centre radicalaire. Cet accord entre les résultats calculés pour les radicaux hydrocarbonés et

Tableau 2. Constantes de couplage en Gauss calculées par: (a) Formule 1; (b) Formule 2; (c) Formule 3; (d) Calcul INDO avec $r_{\text{H}} = 539.86$; (e) Calcul INDO avec r_{H} ajusté sur la valeur $r_{\text{H}} = 4300$

Radical	$a_{\text{H}(\gamma)}$		$a_{\text{H}(\delta)}$	
	a_{ax}	a_{eq}		
4	Calc.	-1.07 (a)	-1.73 (a)	+1.01 (b)
		-1.07 (c)	+1.90 (c)	
		-0.13 (d)	+0.21 (d)	+0.23 (d)
		-1.06 (e)	+1.72 (e)	+1.88 (e)
	Exp.	-0.95	+1.80	+1.9
6	Calc.	-1.05 (a)	-1.64 (a)	+0.68 (b)
		-1.05 (c)	+1.65 (c)	
		-0.127 (d)	+0.26 (d)	+0.06 (d)
		-1.01 (e)	+2.10 (e)	+0.51 (e)
	Exp.	-0.93	+1.75	+0.70

les résultats expérimentaux d'un radical nitroxyde peut être attribué au fait que dans les formes $a' \leftrightarrow b'$ qui décrivent le nitroxyde la contribution de b' est celle qui gouverne les couplages en γ et δ de l'azote de façon analogue à celle du radical hydrocarboné. Pour les protons en "W" du centre radicalaire, l'absence d'accord a été attribué au fait que le formalisme de Luz ne tient compte que des formules de résonance a, b, c, et pas du type d qui schématise un mécanisme "d'homohyperconjugaison" (Fig. 5).^{6b,24}



L'introduction d'un terme positif relatif à cette structure (d) dans les formules de Luz, permettrait d'obtenir une meilleure valeur de l'écart hyperfin des protons équatoriaux en γ pour la disposition en "W".^{6a} Nous proposons la formule suivante 3 pour les interactions hyperfines (en Gauss) des protons en position γ par rapport au centre radicalaire dans les radicaux nitroxydes.

$$a_{H\gamma} = -1.14 \cos^2 \theta_p^C - 0.88 \cos^2 \theta_\gamma^H + 6.5 \cos^2 \theta_p^C \sin^2 (\theta_\gamma^H + 120). \quad (3)$$

Les valeurs numériques 1.14 et 0.88 sont déduites des calculs de Luz^{6a} pour un radical hydrocarboné. Le coefficient 6.5 a été choisi empiriquement pour donner le meilleur accord avec les valeurs expérimentales obtenues sur les nitroxydes 4 et 6. Le Tableau 2 rassemble les valeurs expérimentales et les constantes de couplage des hydrogènes γ et δ calculées par les formules 1, 2 et 3 pour des radicaux carbonés homologues des nitroxydes 4 et 6 en supposant le centre radicalaire plan, et par la méthode INDO décrite ci-après:

Méthode d'orbitales moléculaires dans l'approximation INDO. La densité de spin calculée sur un noyau ρ_{H} est reliée à la constante de couplage observée sur ce même noyau par la relation $a_{\text{H}} = r_{\text{H}} \rho_{\text{H}}$. Pour un groupement NO non plan, $\rho(\alpha)$ dépend de l'angle de torsion du NO. Pour un groupement NO en inversion rapide entre deux positions $+\alpha$ et $-\alpha$ nous supposons $\bar{\rho} = [\rho(\alpha) + \rho(-\alpha)]/2$. Dans le cas des deux nitroxydes étudiés 4 et 6 un meilleur accord avec l'expérience pour les protons γ et

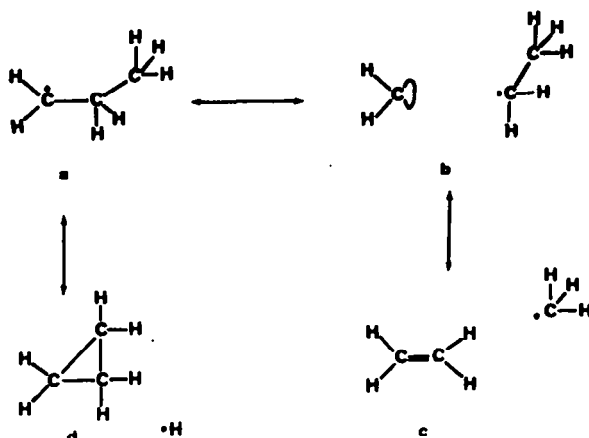


Fig. 5.

δ est obtenue pour $\tau_{\text{H}} = 4300$, valeur nettement supérieure à celle donnée par Pople $\tau_{\text{H}} = 539.86^{20}$ et à celles $1000 < \tau_{\text{H}} < 1500$, trouvée pour les protons γ de la N-oxynortropinone.³

CONCLUSION

Nous avons identifié toutes les constantes de couplage électron-protons de deux nitroxydes rigides, soit par deutériation, soit par analogie avec les nitroxydes dérivés de la tropinone³ et de la ψ pelletierine.¹⁹ L'interprétation des écarts hyperfins à l'aide des formules de valence (a, b, c, d) en tenant compte des variations angulaires^{16,5,6,23} et de l'homoconjugaison est suffisante pour rendre compte des résultats expérimentaux sur les protons.

Pour le N-oxya-2 noradamantane, des calculs de mécanique moléculaire ont fourni une distance $d_{\text{C-O}}$ de 1.57 Å et la comparaison entre les résultats expérimentaux de RMN et les calculs INDO ont fourni un angle de torsion du nitroxyde de $\alpha = 30^\circ$. Ces valeurs sont en bon accord avec les valeurs déterminées par rayons X.¹²

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de résonance paramagnétique électronique (RPE) ont été enregistrés sur un spectromètre Varian E3 opérant en bande X avec des solutions diluées (M/1000) de radicaux dans l'eau saturée de chlorure de lithium.

L'étude par RMN des radicaux nitroxydes a été faite à température ambiante sur un spectromètre Varian HA.100. On utilise des solutions de radicaux dans le chlorure de méthylène deutérié à des concentrations de l'ordre de 3M. Les microanalyses ont été déterminées par le Service Central de Microanalyse, Division de Lyon.

N-Benzyl nor ψ pelletierine

Dans un Erlenmeyer équipé d'un agitateur magnétique, on verse 11 ml de HCl concentré, 80 ml d'eau distillée, et 32 g de 2-éthoxy-3,4 dihydropyramine. La solution trouble est agitée fortement pendant 30 min. La solution, devenue limpide, est laissée reposer pendant 1 h. Ensuite, on ajoute successivement et rapidement dans l'ordre: 175 ml d'eau distillée, 40 g de benzylamine et 35 ml d'acide chlorhydrique concentré dans 400 ml d'eau, 40 g d'acide acétone dicarboxylique dans 400 ml d'eau, 44 g de phosphate acide de sodium et 3.6 g de soude dans 100 ml d'eau. On observe immédiatement une décarboxylation. Le pH initial de la solution est 1 environ. Après 48 h d'agitation, la décarboxylation cesse, le pH est alors 5-6. On ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique concentré, puis on chauffe la solution jusqu'à 100° pendant 1 h pour bien achever la décarboxylation. On laisse refroidir, sature la solution à la soude en pastilles, puis on extrait rapidement au chlorure de méthylène. La phase

organique, séchée sur sulfate de sodium anhydre, est concentrée sous vide. Le résidu obtenu rouge foncé est filtré sur 400 g d'alumine neutre Woelm activité 3, et élué avec 3 l. d'éther éthylique. Après évaporation de l'éther, les cristaux obtenus sont recristallisés dans l'éther. On obtient finalement 57 g de cristaux blancs jaunissant rapidement à l'air. Rdt: 67% par rapport à la benzylamine. $F = 72^\circ$. IR (Nujol): $\nu_{\text{C-O}} = 1700 \text{ cm}^{-1}$. RMN (CDCl_3) $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5} = 7.2 \text{ ppm}$; $\delta_{\text{CH}_2} = 3.85 \text{ ppm}$; $\delta_{\text{N}_1\text{H}_1} = 3.2 \text{ ppm}$; $\delta_{\text{H}_2\text{H}_3\text{H}_4}$ quartet centré à 2.7 ppm; $\delta_{\text{H}_5\text{H}_6\text{H}_7}$ doublet centré à 2.15 ppm. Picrate (méthanol) $F = 195^\circ$. Microanalyse $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}_4$ (C, H, O, N).

N-Benzyl nor ψ pelletierine tosylhydrazone

A une solution de 17 g de N-benzyl nor ψ pelletierine dans 250 ml de benzène, on ajoute 17 g de *p*-toluène sulfonylehydrazine. On laisse à reflux pendant 18 h en éliminant l'eau de la réaction par distillation azeotropique. Après refroidissement, la N-tosylhydrazone précipite dans la solution benzénique. Après filtration, on obtient 18 g de cristaux blancs. Rdt. 62%. $F = 242^\circ$ IR (Nujol) $\nu_{\text{NH}} = 3200 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{\text{C-N}} = 1600\text{-}1650 \text{ cm}^{-1}$.

N-Benzyl aza-2 noradamantane

A 3 g d'hydruide de sodium (50% dans l'huile, produit Fluka) recouvert d'hexaméthylphosphotriamide (HMPT), fraîchement distillé, on ajoute goutte à goutte, une solution de 8 g de tosylhydrazone dans 110 ml de HMPT. On observe un dégagement d'hydrogène pendant 2 h environ. Ensuite, on chauffe à reflux pendant 3 h. Après refroidissement, on extrait la solution à l'éther éthylique, en lavant plusieurs fois à l'eau pour éliminer le HMPT. Après évaporation de l'éther, on obtient 6.8 g de produit visqueux. Une chromatographie sur 700 g d'alumine neutre Woelm activité 3 sépare: 3.1 g de N-benzyl aza-2 noradamantane élué au mélange éther de pétrole-20% chlorure de méthylène. Rdt. 75% RMN (CDCl_3) $\delta_{\text{C}_6\text{H}_5} = 7.25 \text{ ppm}$; $\delta_{\text{CH}_2} = 3.7 \text{ ppm}$; $\delta_{\text{N}_1\text{H}_1} = 3.1 \text{ ppm}$, $\delta_{\text{N}_2\text{H}_2} = 2.5 \text{ ppm}$; massif centré à 1.3 ppm (8H) $J_1 = 5 \text{ cps}$, $J_2 = 1.5 \text{ cps}$. Picrate (éther éthylique) $F = 156^\circ$. Microanalyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_7\text{N}_4$ (C, H, O, N).

Aza-2 noradamantane

3.1 g d'amine N-benzyl aza-2 noradamantane dissous dans 50 ml d'acide acétique, 500 mg de Pd/C 10% et 0.5 ml d'acide perchlorique sont hydrogénés à la pression ordinaire et à 50°. La quantité théorique d'hydrogène absorbé, on filtre le catalyseur. Celui-ci est lavé plusieurs fois à l'acide acétique chaud. La solution acide est ensuite neutralisée par une solution de soude à 50%, puis extraite au chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, on obtient 1.7 g d'aza-2 noradamantane. Rdt. 90%. $F = 167^\circ$ [Lit. $F = 165\text{-}167^\circ$] IR (Nujol) $\nu_{\text{NH}} = 3300 \text{ cm}^{-1}$ RMN (CDCl_3) $\delta_{\text{N}_1\text{H}_1} = 3.1 \text{ ppm}$; $\delta_{\text{N}_2\text{H}_2} = 2.5 \text{ ppm}$; massif centré à 1.5 ppm correspondant à 8 protons.

N-oxyaza-2 noradamantane 6

Oxydation de l'amine aza-2 noradamantane par le permanganate de potassium. A 100 mg d'amine aza-2 noradamantane et 200 mg de soude en pastilles dans 4 ml d'eau distillée, on ajoute, goutte à goutte, 200 mg de permanganate de potassium dans 10 ml d'eau. Après 48 h d'oxydation, on filtre le dioxyde de manganèse formé. Le précipité est lavé plusieurs fois à l'eau chaude. La solution aqueuse est ensuite extraite au chlorure de méthylène. Le solvant, séché sur sulfate de sodium anhydre, est évaporé lentement sur bain-marie. On obtient 80 mg de produit jaune mal cristallisé. Une chromatographie sur 20 g d'alumine neutre activité 5 donne 60 mg de N-oxy aza-2 noradamantane élué au mélange 50% éther de pétrole-50% éther éthylique. Rdt. 60%, $F = 72^\circ$ les cristaux jaunes deviennent rouges et fondent à 150° . Analyse: $C_8H_{12}NO$ (C, H, N) $M = 138$. RMN (CD_2Cl_2) a_H (6H) = 1.65 G; a_H (2H) = +0.60 G; a_H (4H) = -0.75 G. RPE en solution 0.002 mole CH_2Cl_2 $a_N = 17.6$ G; $H_2O/LiCl$ $a_N = 19.5$ G, a_H (6H) = 1.74 G; a_H (2H) = 0.70 G; a_H (4H) = 0.92 G.

Oxydation du N-benzyl aza-2 noradamantane par le permanganate de potassium. A 1 g de N-benzyl aza-2 noradamantane et 3 g de soude en pastilles, dans 40 ml d'eau distillée, on ajoute, goutte à goutte, 3 g de permanganate de potassium dans 150 ml d'eau distillée. Après 5 jours d'oxydation, on filtre le dioxyde de manganèse formé. Le précipité est lavé plusieurs fois à l'eau chaude. La solution aqueuse est extraite au chlorure de méthylène. Le solvant, séché sur sulfate de sodium anhydre, est évaporé lentement au bain-marie. On obtient 600 mg de cristaux rouge foncé. Une chromatographie sur alumine neutre 5 donne 350 mg de N-oxyaza-2 noradamantane 6 Rdt. 54% $F = 150^\circ$.

N-oxyaza-2 adamantane 4

A 100 mg d'aza-2 adamantane et 200 mg de soude en pastilles dans 4 ml d'eau distillée, on ajoute goutte à goutte 200 mg de permanganate de potassium dans 10 ml d'eau distillée. Après 48 h d'oxydation, on filtre le dioxyde de manganèse formé. La solution aqueuse est ensuite extraite au chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant, on obtient 90 mg de produit rouge visqueux. Après chromatographie sur alumine neutre Woelmin activité 3, on obtient 60 mg de N-oxyaza-2 adamantane. Rdt. 55% $F = 174^\circ$. Analyse: $C_8H_{12}NO$ (C, H, N) $M = 152$. RMN. (CD_2Cl_2) (en présence de tétraméthyl-2,2,5,5 oxazolidine-3 N-oxy) a_H (2H) = +2.4 G; a_H (2H) = +1.55 G; a_H (4H) = +1.52 G; a_H (4H) = -0.90 G. RPE (CH_2Cl_2) $a_N = 17.7$ G. Dans $H_2O/LiCl$ $a_N = 19.75$ G; a_H (2H) = 2.85 G; a_H (4H) = 1.8 G; a_H (2H) = 1.9 G; a_H (4H) = 0.95 G.

Aza-2 adamantane d₁

A une suspension de 200 mg de tétra deutéroaluminat de lithium dans 50 ml de tétrahydrofurane distillé on ajoute 100 mg de chloro-1 azadamantane dans 40 ml de tétrahydrofurane. On laisse à reflux pendant 4 h. L'excès d'hydrure est ensuite détruit par addition successive de 0.2 ml d'eau, 0.2 ml d'une solution de soude à 15% et 0.6 ml d'eau. On filtre le précipité formé et après évaporation du solvant on obtient 70 mg de azadamantane d₁. $M = 138$. Rdt. 87% $F = 267^\circ$ IR (Nujol) $\nu_{NH} = 3300$ cm^{-1} $\nu_{C-D} = 2150$ cm^{-1} .

N-oxyaza-2 adamantane d₁ 5

A 50 mg d'amine d'aza-2 adamantane d₁ et 100 mg de soude en pastille dans 2 ml d'eau distillée, on ajoute goutte à goutte 100 mg de permanganate de potassium dans 5 ml d'eau distillée. Après 48 h d'oxydation, on filtre le dioxyde de manganèse formé. La solution aqueuse est ensuite extraite par du chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant on obtient 30 mg de produit rouge visqueux. Après chromatographie sur alumine Woelmin activité 3 on obtient 20 mg de N-oxyaza-2 adamantane d₁ 5. Rdt 20% $F = 175^\circ$, spectrographie de masse $M = 153$ IR (Nujol) $\nu_{C-D} = 2150$ cm^{-1} . RPE ($H_2O/LiCl$) $a_N = 19.75$ G; a_H (1H) = 2.85 G; a_H (4H) = 1.8 G; a_H (4H) = 0.95 G; a_H (2H) = 1.9 G.

Tétraméthyl 2,2,5,5 oxazolidine

On porte à reflux, pendant 12 h, dans un appareil à séparateur d'eau une solution benzénique contenant 5.8 g (0.1 mole) d'acétone et 13 g (0.15 mole) d' amino-2 méthyl-2 propanol-1 et une trace d'acide p-toluène sulfonique. On extrait en milieu acide et la phase aqueuse est réextraite à l'éther en milieu basique. Après lavage par une solution saturée de carbonate de potassium séchage sur sulfate de sodium et évaporation du solvant, on obtient 10.9 g de liquide incolore. Rdt = 85%. RMN ($CDCl_3$) $\delta_{CH_3} = 1.18$ ppm et 1.27 ppm; $\delta_{NH} = 1.8$ ppm; $\delta_{CH_2} = 3.48$ ppm. IR (Nujol) $\nu_{NH} = 3300$ cm^{-1} .

N-oxy tétraméthyl 2,2,5,5 oxazolidine 7

A 2 g (0.016 mole) d'amine précédente dissoute dans l'éther, on ajoute lentement, en agitant et à froid, 4.1 g (0.022 mole) d'acide m-chloroperbenzoïque en solution dans l'éther. On enlève le bain de glace après addition du peracide et on agite pendant 40 h. On lave par une solution de bicarbonate à 5%, on sèche sur sulfate de sodium et on évapore le solvant. Après chromatographie sur alumine neutre activité III et par élution au mélange éther éthylique 2%, pentane 98%, on obtient 1.5 g de liquide visqueux orangé (Rdt. 67%). Analyse: $C_7H_{14}NO_2$ (C, H, N) $M = 144$. RMN (CD_2Cl_2) a_H (12 H) = 0.12 G; a_H (2H) = 0 G. RPE (CH_2Cl_2) en solution 0.002 mole 3 raies $a_N = 14.75 \pm 0.06$ Gauss.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹R. W. Fessenden et R. H. Shuler, *J. Chem. Phys.* **39**, 2147 (1963).
- ²R. Briere, H. Lemaire, A. Rassat, P. Rey et A. Rousseau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4479 (1967).
- ³C. Trapp, C. A. Tyson et G. Giacometti, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 1394 (1968).
- ⁴G. A. Russell et K. Y. Chang, *Ibid.* **87**, 4981 (1965); ⁵G. A. Russell, P. R. Whittle et J. Mc Donnell, *Ibid.* **89**, 5515 (1967); ⁶G. A. Russell et G. W. Holland, *Ibid.* **91**, 3968 (1969); ⁷P. J. Krusic, J. R. Nelson et J. K. Kochi, *Ibid.* **91**, 4566 (1969); ⁸J. Gloux, M. Gugliemi et H. Lemaire, *Mol. Phys.* **17**, 425 (1969); ⁹G. A. Russell et R. G. Kecke, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 4458 (1970); ¹⁰L. Bonazzola et R. Marx, *Mol. Phys.* **19**, 405 (1970); ¹¹J. Gloux, M. Gugliemi et H. Lemaire, *Ibid.* **19**, 833 (1970); ¹²I. Morishima, K. Yoshikawa, K. Bekki, M. Kommo et K. Arita, *J. Am. Chem. Soc.* **95**, 5814 (1973).
- ¹³A. Rassat et J. Ronzand, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 5041 (1971).
- ¹⁴H. Lemaire, A. Rassat et P. Rey, *Chem. Phys. Lett.* **2**, 573 (1968); ¹⁵A. Rassat et P. Rey, *Tetrahedron* **29**, 2845 (1973).
- ¹⁶P. Michon et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **10**, 3561 (1971).
- ¹⁷R. M. Dupeyre et A. Rassat, *Tetrahedron Letters* 1839 (1975).
- ¹⁸R. A. Howie, L. S. D. Glaaser et N. Moser, *J. Chem. Soc. A.* 3043 (1968); ¹⁹M. C. Schouler, M. Decors et F. Genoud, *Mol. Phys.* **32**, 1671 (1976).
- ²⁰R. M. Dupeyre et A. Rassat, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 3180 (1966); ²¹A. Capiomont, B. Chion et J. Lajzerowicz, *Acta Cryst* **B27**, 322 (1971).
- ²²E. G. Rozantsev et V. P. Ivanov, *Izv. Akad. Nauk SSSR Ser. Khim.* **6**, 1416 (1970).
- ²³R. M. Dupeyre et A. Capiomont, *J. Mol. Struct.* **42**, 243 (1977).
- ²⁴R. Briere, H. Lemaire et A. Rassat, *Tetrahedron Letters* 1775 (1964); ²⁵R. M. Dupeyre, H. Lemaire et A. Rassat, *Ibid.* 1781 (1964).
- ²⁶R. Briere, A. Rassat, P. Rey et B. Tchoubar, *J. Chim. Phys.* **53**, 1575 (1966).
- ²⁷R. M. Dupeyre, A. Rassat et J. Ronzand, *J. Am. Chem. Soc.* **96**, 6559 (1974).
- ²⁸J. J. Durand, *C. R. Acad. Sc. Paris* **267**, 82 (1968); ²⁹P. Michon et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3561 (1971).
- ³⁰Y. Ellinger, R. Subra, B. Levy, P. Millie et G. Berthier, *J. Chem. Phys.* **62**, 10 (1975).
- ³¹F. W. King, *Chem. Rev.* **76**, 157 (1976).
- ³²R. M. Dupeyre et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* (sous presse).
- ³³J. A. Pople et D. L. Beveridge, *Approximate Molecular Orbital Theory*. McGraw-Hill, New York (1970).

- ²¹Y. Brunel, H. Faucher, D. Gagnaire et A. Rassat, *Tetrahedron* **31**, 1075 (1975).
- ²²Z. Luz, *J. Chem. Phys.* **74**, 621 (1970).
- ²³C. Corvaja, G. Giacometti et G. Sartori, *J. Chem. Soc. Faraday Trans. II* **70**, 709 (1974).
- ²⁴G. R. Underwood, V. L. Vogel et J. Orio, *Mol. Phys.* **25**, 1093 (1973).
- ²⁵J. A. Pople, O. L. Beveridge et P. A. Dobosh, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 4261 (1968); *J. Chem. Phys.* **48**, 4802 (1968).
- ²⁶T. Sasaki, S. Eguchi et T. Kiriya, *Tetrahedron* **27**, 893 (1971).