

## Synthèse de l'aza-1-twistane

PIERRE DESLONGCHAMPS, LUC RUEST ET SERGE DUBÉ<sup>1</sup>

Laboratoire de synthèse organique, Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec J1K 2R1

Reçu le 27 mars 1975

PIERRE DESLONGCHAMPS, LUC RUEST et SERGE DUBÉ. *Can. J. Chem.* **53**, 3613 (1975).

Nous avons réalisé une synthèse en cinq étapes de l'aza-1-twistane à partir de la benzoyl-2 octahydro-1,2,3,4,4a,7,8,8a isoquinolone-6(5) *cis* (7).

PIERRE DESLONGCHAMPS, LUC RUEST, and SERGE DUBÉ. *Can. J. Chem.* **53**, 3613 (1975).

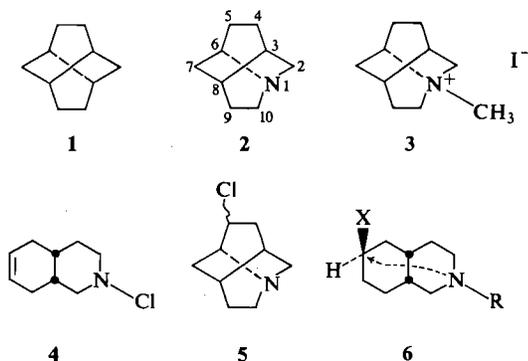
A five-step synthesis of 1-azatwistane starting from the known *cis* 2-benzoyl-1,2,3,4,4a,7,8,8a-octahydro-6(5)-isoquinolone (7) is reported.

C'est à la suite de travaux réalisés dans notre laboratoire sur le twistane, **1**, (1-3) que nous avons entrepris la synthèse de l'analogue azoté, l'aza-1-twistane, **2**. D'autres groupes de recherche se sont intéressés en même temps que nous à la synthèse de l'aza-1-twistane. Perelman *et al.* (4) ont réussi à faire la synthèse de l'iodure de méthyl-1 aza-1-twistanium, **3**. Cependant il leur a été impossible d'effectuer la déméthylation du produit **3** de façon à obtenir l'aza-1-twistane. La méthode de fermeture de cycle utilisée par

préliminaire (6), qui a paru en même temps que les publications préliminaires de Perelman *et al.* (4) et de Heusler (5). Nous présentons maintenant notre travail d'une manière détaillée.

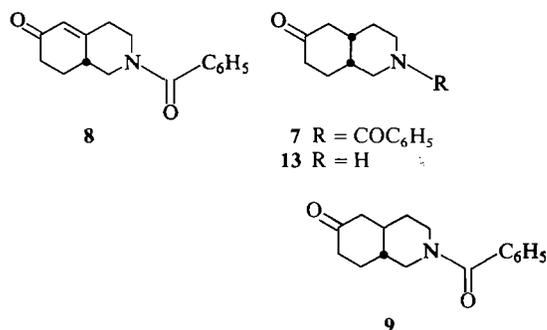
Au départ, la synthèse de l'aza-1-twistane ne semblait pas présenter plus de problèmes que la synthèse du twistane. Essentiellement, il s'agissait d'utiliser comme précurseur un produit du genre de la molécule modèle **6**. Cette molécule porte sur l'atome d'azote un groupement quelconque 'R' susceptible d'être enlevé en temps opportun et, en position 6, un bon groupe partant (*e.g.* atome de chlore, groupement mésylate, groupement tosylate, etc.). On trouve, au sein même de la molécule, une base (l'atome d'azote) susceptible d'effectuer facilement la cyclisation, du moins nous l'espérons, par déplacement du groupe placé en position 6 de l'isoquinoléine. Pour que soit possible la substitution nucléophile interne impliquée dans la cyclisation, il fallait que les hydrogènes en positions 4a et 8a soient *cis* l'un par rapport à l'autre. Il fallait en outre que le groupe partant soit du même côté de la molécule que les hydrogènes de la jonction. C'est pour satisfaire à ces exigences que nous avons choisi comme produit de départ l'isoquinolone *cis* **7**.

Augustine (7) avait déjà effectué la préparation du produit **7**. Nous avons repris sa méthode. Nous avons d'abord préparé l'isoquinolone **8** par addition de méthylvinylcétone à l'énamine de la *N*-benzoylpipéridone. Par hydrogénation catalytique dans l'éthanol, en présence d'acide chlorhydrique, l'isoquinolone **8** a conduit à un mélange des deux cétones saturées **7** et **9**, que nous avons séparées par chromatographie préparative sur plaque de silice. Le mélange contenait 65% d'un isomère, présumément le *cis*, et 35% de l'autre isomère, présumément le *trans*. August-



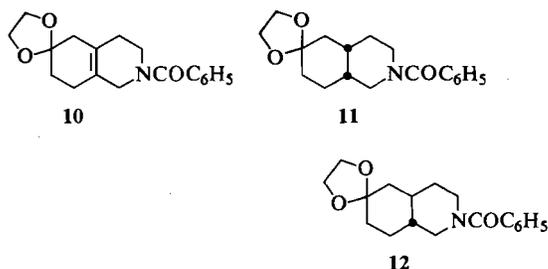
Perelman *et al.* est semblable à celle que nous avons utilisée dans notre synthèse de l'aza-1-twistane. Nous avons déjà utilisé cette méthode dans la synthèse du twistane. Dans sa synthèse de l'aza-1-twistane, Heusler (5) utilise comme précurseur la chloroamine **4** qu'il transforme en un mélange de deux chloro-5 aza-1-twistanes épimériques, **5**, dont il obtient par réduction l'aza-1-twistane **2**. Notre synthèse de l'aza-1-twistane a déjà fait l'objet d'une publication

<sup>1</sup>Détenteur d'une bourse d'entretien du CNR 1968-1971. Adresse actuelle: Faculté des sciences, Université nationale du Rwanda, B.P. 117, Butaré, Rwanda, Afrique Centrale.



tine avait établi la stéréochimie des produits 7 et 9 par analogie avec la série des  $\beta$ -décaldones et par application de la règle de von Auwers et de Skita. Nous avons utilisé une preuve chimique, plus sûre : nous avons fait une réduction de Birch sur la cétone insaturée 8. Il est connu (8) qu'une telle réaction conduit exclusivement à l'isomère *trans*. Les résultats que nous avons obtenus confirment la stéréochimie établie par Augustine.

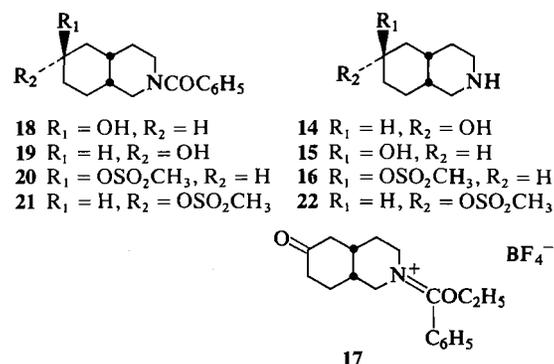
Dans le but de faciliter l'accès à notre produit de départ, l'isoquinolone 7, nous avons tenté une autre synthèse de ce produit, par l'intermédiaire des cétales 10 et 11. Par chauffage dans le benzène en présence d'éthylène glycol et d'acide *p*-toluènesulfonique, la cétone 8 a conduit au cétal 10. L'hydrogénation du cétal 10 a conduit à un mélange des cétales 11 et 12, comme on peut le voir par comparaison avec des échantillons authentiques préparés à partir des cétones 7 et 9. L'analyse par chromatographie en phase



gazeuse du mélange des cétones 7 et 9 obtenu par hydrolyse du mélange des cétales 11 et 12 a démontré que le mélange contenant environ 55% du cétal *cis*. Nous espérons aussi par cette voie pouvoir séparer plus facilement les isomères *cis* et *trans* au niveau des cétales 11 et 12. Cependant les cétales 11 et 12 avaient des valeurs de  $R_f$  très voisines et il nous a été impossible de les séparer. C'est pourquoi il nous a fallu revenir à notre méthode initiale, soit l'hydrogénation catalytique de la cétone 8.

Il existait au départ plusieurs voies possibles pour passer de la cétone 7 à l'aza-1-twistane. Nous avons tout d'abord pensé travailler avec les amines secondaires 13, 15 et 16. Dans ce cas, il s'agissait de libérer d'abord l'amine par hydrolyse de la fonction amide du produit 7, puis de transformer le groupement fonctionnel en position 6 en un bon nucléofuge.

Le produit 7 fut d'abord transformé en sel d'imidate correspondant 17 à l'aide du tétrafluoroborate de triéthylxonium. L'hydrolyse du sel 17 en milieu basique aqueux a fourni la cétone-amine 13 (9, 10). Par réduction avec de



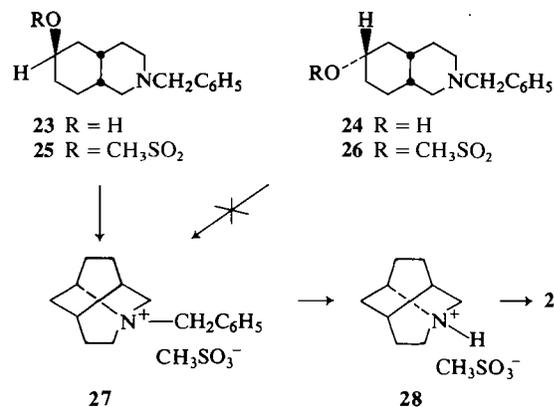
l'hydrure de lithium et d'aluminium, la cétone-amine 13 a conduit présumément à un mélange des alcools 14 et 15. Les deux alcools avaient la même valeur de  $R_f$  et il a été impossible de les séparer ou de déterminer la proportion de chacun dans le mélange. De plus, à cause de l'instabilité de ces amines et de leur grande polarité, l'utilisation des techniques de chromatographie était difficile. A ce stade, nous nous sommes rendus compte qu'il serait difficile de faire la synthèse de l'aza-1-twistane, 2, par la voie des amines secondaires (7  $\rightarrow$  13  $\rightarrow$  15  $\rightarrow$  16  $\rightarrow$  2).

Nous avons alors décidé de tenter de faire plutôt la synthèse de l'aza-1-twistane par la voie des amides (7  $\rightarrow$  18  $\rightarrow$  20  $\rightarrow$  16  $\rightarrow$  2). Comme les amides sont des produits plus stables que les amines secondaires, nous avons choisi de conserver le plus longtemps possible la fonction amide et de travailler à placer d'abord en position 6 un bon nucléofuge. Nous espérons aussi pouvoir en cours de route séparer le mélange d'épimères que nous devons nous attendre à obtenir au niveau de la position 6.

Nous avons tout d'abord réduit la cétone 7 à l'aide de borohydride de sodium. Le produit de la réaction était présumément un mélange des

alcools **18** et **19**, mais les deux épimères avaient la même valeur de  $R_f$  et il a été impossible de les séparer. Par traitement avec du chlorure de méthanesulfonyle dans le dichlorométhane, en présence de pyridine, à  $-15^\circ\text{C}$ , nous avons transformé le mélange des alcools **18** et **19** en un mélange des mésylates **20** et **21**. Les mésylates **20** et **21**, tout comme les alcools **18** et **19**, avaient la même valeur de  $R_f$  et il a été impossible de les séparer par chromatographie sur couche mince ou sur colonne. Nous avons fait l'hydrolyse de la fonction amide des mésylates **20** et **21** de la même façon que précédemment (**7**  $\rightarrow$  **13**). Là encore les épimères, les mésylates **16** et **22**, avaient la même valeur de  $R_f$  et il a été impossible de les séparer. Rappelons que seulement l'un des deux épimères, c'est-à-dire le mésylate **16**, pouvait nous conduire à l'aza-1-twistane, **2**. Ce contretemps compromettait notre synthèse, mais nous avons quand même tenter d'effectuer la fermeture de cycle qui devait nous conduire à l'aza-1-twistane, **2**. Pour ce faire, nous avons chauffé le mélange des mésylates **16** et **22** dans le benzène pendant 30 h. Il semble sur la foi de comparaisons faites sur plaque mince avec un échantillon authentique<sup>2</sup> d'aza-1-twistane, **2** que nous ayons effectivement obtenu le produit désiré, en quantité si minime cependant qu'il nous a été impossible de le caractériser davantage. Le milieu réactionnel contenait en plus beaucoup d'autres produits, provenant peut-être de la décomposition de l'épimère de mauvaise configuration. Il se peut en outre que la cyclisation ait été incomplète ou bien qu'il y ait eu prépondérance du mauvais épimère **22** dans le mélange de départ.

Il était important à l'étape de la cyclisation d'avoir une réaction nette, parce que l'aza-1-twistane, **2**, une substance très polaire, est difficile à purifier par les méthodes habituelles. Nous avons alors décidé de procéder par la voie des amines tertiaires (**7**  $\rightarrow$  **23**  $\rightarrow$  **25**  $\rightarrow$  **27**  $\rightarrow$  **28**  $\rightarrow$  **2**). La réduction de la cétone **7**, par traitement avec de l'hydrure de lithium et d'aluminium dans le tétrahydrofurane, a conduit comme prévu à un mélange des alcools épimériques **23** et **24**. Même si les deux alcools avaient des valeurs de  $R_f$  très voisines, nous avons réussi à les séparer par chromatographie préparative. Le mélange



contenait environ 30% d'un épimère et environ 70% de l'autre épimère. Nous ignorions la stéréochimie de chacun des alcools au niveau de la position 6. La meilleure façon d'établir la stéréochimie des deux épimères, c'était en définitive de faire la synthèse de l'aza-1-twistane, **2**. C'est pourquoi nous avons décidé d'effectuer la même série de réactions sur les deux alcools **23** et **24**. Seul l'épimère  $\alpha$  pouvait nous conduire à l'aza-1-twistane, **2**.

Nous avons préparé de la façon habituelle les mésylates **25** et **26** à partir des alcools **23** et **24**. L'un des deux mésylates devait nous conduire à l'aza-1-twistane, **2**. Nous avons tout d'abord chauffé à tour de rôle les deux mésylates dans le benzène pendant 48 h sans noter aucune réaction. Nous avons alors repris le mésylate de l'alcool majoritaire **27** et nous l'avons chauffé dans le toluène pendant 24 h. L'analyse sur plaque mince du produit obtenu a montré la présence de plusieurs produits de décomposition. Nous avons finalement chauffé à reflux dans le toluène pendant 20 h le mésylate de l'alcool minoritaire **25**. Nous avons obtenu de cette façon avec un rendement de 86% le sel quaternaire **27**. Ces résultats nous ont permis d'établir *a posteriori* la stéréochimie des alcools **23** et **24** et des mésylates **25** et **26**.

Il a été facile ensuite d'obtenir l'aza-1-twistane **2**. Nous avons fait sans difficulté l'hydrogénolyse du sel quaternaire **27** pour obtenir le méthanesulfonate de l'aza-1-twistane **28** quantitativement. Il suffisait ensuite de laver le sel **28** en milieu basique pour obtenir l'aza-1-twistane. Nous avons caractérisé le produit sous forme de chlorhydrate, car l'amine elle-même est instable. Les données physiques et spectrales concordent avec la nature du produit et sont identiques à celles

<sup>2</sup>Cet échantillon nous a été généreusement fourni par le docteur K. Heusler, de l'Institut de recherche Woodward (Bâle, Suisse) (*cf.* réf. 5).

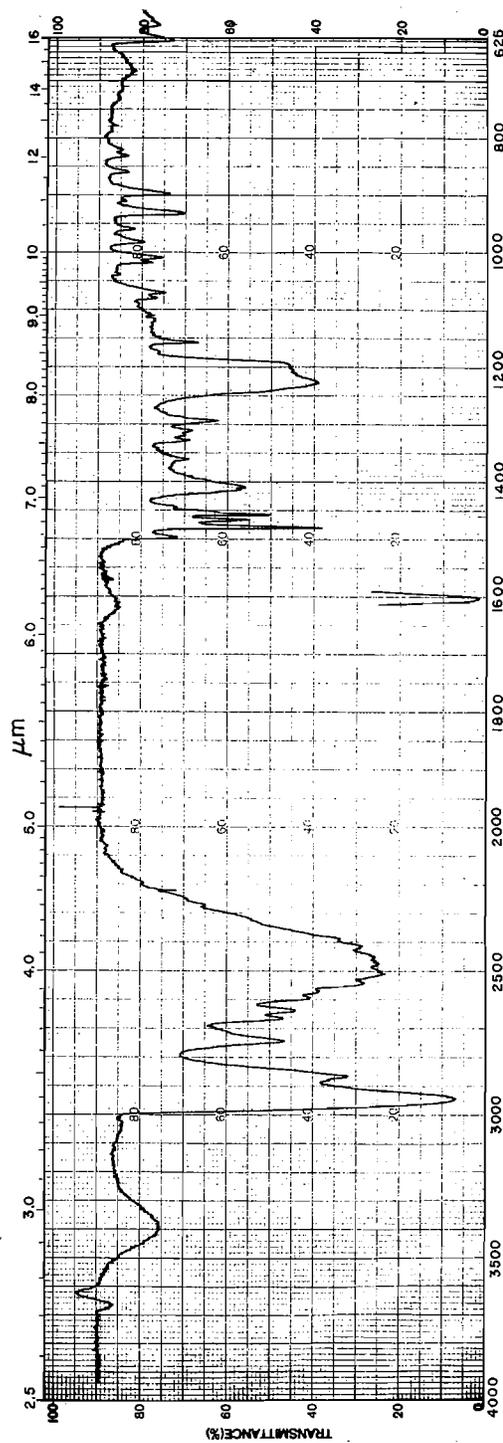


Fig. 1. Spectre infrarouge ( $\text{CHCl}_3$ ) du chlorhydrate de l'azatwistane.

d'un échantillon authentique. L'identité des deux produits a été confirmée par chromatographie sur plaque mince et par chromatographie en phase gazeuse. Le spectre infrarouge du chlorhydrate de l'azatwistane est reproduit à la Fig. 1.

### Partie expérimentale

Nous avons pris les spectres infrarouges sur deux spectrophotomètres Perkin-Elmer, modèles 137 et 257. Pour les spectres de résonance magnétique nucléaire nous avons utilisé un appareil A-60 de la compagnie Varian, le tétraméthylsilane servant de référence interne. Les spectres de masse ont été pris sur un appareil Hitachi-Perkin-Elmer, modèle RMU-6D.

Les points de fusion, déterminés au moyen d'un appareil Büchi, ne sont pas corrigés. Pour nos analyses en phase gazeuse, nous nous sommes servis d'un chromatographe Varian, modèle 90-P, utilisant l'hélium comme gaz porteur. La colonne, d'une longueur de 5 pieds et d'un diamètre de  $\frac{1}{8}$  po, contenait du SE-30 5% sur Chromosorb P.

Nous avons utilisé comme desséchant du sulfate de sodium anhydre. Les plaques minces utilisées pour les chromatographies sur couche mince étaient faites de gel de silice GF 254 de Merck ou G/UV 254 de Macherey, Nagel et cie ou d'alumine GF 254 ou G/UV 254 des mêmes fournisseurs. Nous avons aussi utilisé des chromatogrammes de silice (no 6060) et d'alumine (no 6063) de la compagnie Eastman. Nous avons utilisé comme révélateur un réactif au chlorure de platine pour les amines et l'iode pour les autres produits. Les chromatographies sur colonne ont été faites sur du gel de silice de Baker (60-200 M) ou de Merck (75-325 M, pH 7). L'éther de pétrole utilisé est la fraction de pétrole distillant entre 30 et 60 °C.

#### Cétone insaturée 8

Nous avons essentiellement suivi la méthode expérimentale rapportée par Augustine (7) pour préparer la cétone insaturée 8. On a préparé un échantillon analytique par recristallisation du produit dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole; p.f. 142-143 °C (litt. (7) 144-145 °C); s.m. *m/e* 255 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 1685 et 1630  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 6.00  $\delta$  (1H, CCHCO).

Anal. calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ : C, 75.27; H, 6.71; N, 5.48. Trouvé: C, 75.36; H, 6.74; N, 5.70.

#### Cétones saturées 7 et 9

La cétone 8 (2.1 g) a été réduite selon le mode opératoire décrit par Augustine (7). On recueille une substance cristalline blanche (2.2 g, 100%) fondant à 142-146 °C. La substance est constituée de deux produits, qu'on sépare par chromatographie préparative sur silice, à raison de 75 mg par plaque de 20 cm  $\times$  40 cm (éluant, solution de méthanol dans l'éther à 5%). Le mélange contient 64% (1.4 g) de la cétone 7 et 32% (800 mg) de la cétone 9.

On prépare un échantillon analytique de la cétone 7 par recristallisation du produit dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole; p.f. 153 °C (litt. (7) 148-149 °C); s.m. *m/e* 257 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 1750 et 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C, 74.67; H, 7.44; N, 5.44. Trouvé: C, 74.66; H, 7.52; N, 5.69.

On prépare un échantillon analytique de la cétone 9 par recristallisation du produit dans un mélange de benzène et d'éther de pétrole; p.f. 164.5-165.5 °C (litt. (7) 159-160 °C); s.m. *m/e* 257 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 1705 et 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

Anal. calc. pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : C, 74.67; H, 7.44; N, 5.44. Trouvé: C, 74.78; H, 7.59; N, 5.52.

#### Réduction de Birch sur la cétone 8

A de l'ammoniac liquide préalablement distillé (250 ml), on ajoute du lithium jusqu'à persistance de la coloration bleue, puis la cétone 8 (1.03 g) en solution dans du tétrahydrofurane (10 ml). Après avoir laissé agiter pendant 60 s, on ajoute du chlorure d'ammonium pour détruire l'excès de lithium. On laisse évaporer l'ammoniac, on ajoute de l'eau et on extrait au dichlorométhane. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient une huile jaunâtre (800 mg), dont on tire par chromatographie sur colonne (silice) la fraction correspondant aux cétones 7, 8 et 9 (720 mg). Le mélange obtenu était constitué uniquement du produit de départ, la cétone 8 et de la cétone 9. On sépare les deux produits par chromatographie préparative sur silice (éluant, solution de méthanol dans l'éther à 5%). Les propriétés physiques et spectrales du produit réduit sont identiques à celles du produit 9. Il a été impossible de trouver trace du produit 7 dans le milieu réactionnel.

#### Cétal 10

A une solution de la cétone insaturée 8 (400 mg, 1.57 mmol) dans du benzène anhydre (200 ml), on ajoute de l'éthylène glycol (900 mg, 14.5 mol) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (5 mg). On coiffe le ballon d'un séparateur d'eau et d'un réfrigérant et on chauffe à reflux pendant 40 h. Après réduction du volume de la solution, on ajoute une solution saturée (100 ml) de carbonate de sodium et on extrait au dichlorométhane. On lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium. L'huile obtenue après séchage et évaporation du solvant est ensuite purifiée par chromatographie préparative sur silice (éluant, solution de méthanol dans l'éther à 5%). On obtient ainsi une huile incolore (190 mg, 41%). On prépare un échantillon analytique par microdistillation sous vide; s.m. *m/e* 299 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1640, 1455 et 1115  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.97  $\delta$  (4H, singulet,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

Anal. calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_3$ : C, 72.21; H, 7.07; N, 4.68. Trouvé: C, 72.30; H, 7.07; N, 4.92.

#### Cétal 11

A une solution de la cétone 7 (200 mg, 0.78 mmol) dans du benzène anhydre (150 ml), on ajoute de l'éthylène glycol (360 mg, 5.8 mmol) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (5 mg). On coiffe le ballon d'un séparateur d'eau et d'un réfrigérant et on chauffe à reflux pendant 24 h. Après réduction du volume de la solution, on ajoute une solution saturée (100 ml) de carbonate de sodium et on extrait au dichlorométhane. On lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium. L'huile obtenue après séchage et évaporation du solvant est ensuite purifiée par chromatographie préparative sur silice (éluant, solution de méthanol dans l'éther à 5%). On obtient ainsi une huile incolore qu'on cristallise par

trituration dans du cyclohexane (222 mg, 100%). Un échantillon est recristallisé dans le cyclohexane pour envoi à l'analyse; p.f. 108 °C; s.m. *m/e* 301 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1625, 1440 et 1118  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.92  $\delta$  (4H, singulet,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

Anal. calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : C, 71.73; H, 7.64; N, 4.65. Trouvé: C, 71.91; H, 7.72; N, 4.72.

#### Cétal 12

A une solution de la cétone 9 (500 mg, 1.95 mmol) dans du benzène anhydre (175 ml) on ajoute de l'éthylène glycol (900 mg, 14.5 mmol) et de l'acide *p*-toluènesulfonique (25 mg). On coiffe le ballon d'un séparateur d'eau et d'un réfrigérant et on chauffe à reflux pendant 37 h. Après réduction du volume de la solution, on ajoute une solution saturée (100 ml) de carbonate de sodium et on extrait au chloroforme. On lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium. L'huile obtenue après séchage et évaporation du solvant est cristallisée par trituration dans du cyclohexane chaud (468 mg, 80%). Un échantillon est recristallisé dans le cyclohexane pour envoi à l'analyse; p.f. 124–125 °C; s.m. *m/e* 301 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1628, 1442 et 1120  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.95  $\delta$  (4H, singulet,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

Anal. calc. pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ : C, 71.73; H, 7.85. Trouvé: C, 71.64; H, 7.85.

#### Hydrogénation du cétal 10

A une solution du cétal 10 (975 mg, 3.25 mmol) dans l'éthanol (150 ml), placée dans un ballon à hydrogénation, on ajoute de l'oxyde de platine (200 mg). Après avoir enlevé l'air, on place sous atmosphère d'hydrogène (3 atm) et on agite mécaniquement à la température de la pièce pendant 36 h. Après avoir filtré le catalyseur, on évapore l'éthanol, puis on reprend le résidu dans du dichlorométhane. Après séchage et évaporation du solvant, on recueille une huile incolore (975 mg, 100%) constituée de deux produits, les cétals 11 et 12, qu'il a été impossible de séparer. Il a également été impossible de déterminer la proportion de chacun des produits dans le mélange; i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1632, 1450 et 1122  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.92  $\delta$  (4H, singulet,  $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ).

#### Hydrolyse du mélange des cétals 11 et 12

A une solution du mélange des cétals 11 et 12 (238 mg) dans l'éther (20 ml) on ajoute de l'acide chlorhydrique 0.5 *N* (30 ml), puis on laisse agiter à la température de la pièce pendant 4 h. On sépare ensuite la phase étherée qu'on lave avec une solution saturée de chlorure de sodium jusqu'à neutralité. Après séchage et évaporation du solvant, on recueille des cristaux blancs (185 mg, 85%). Des comparaisons faites avec des échantillons authentiques des cétones 7 et 9 par chromatographie en phase gazeuse ont permis d'établir que le mélange contient environ 45% de la cétone 9 et environ 55% de la cétone 7.

#### Cétone 13

A une solution du réactif de Meerwein (3.0 g, 16 mmol) dans du dichlorométhane (20 ml) filtré sur alumine, on ajoute du carbonate de sodium (1.2 g, 11 mmol) et on agite vigoureusement pendant 15 min. Après addition de la cétone 7 (300 mg, 1.17 mmol) on agite pendant 75 min. Le milieu réactionnel est ensuite lavé soigneusement à deux reprises avec une solution saturée de carbonate de sodium (25 ml). Après séchage et évaporation du solvant,

l'huile résiduelle est dissoute dans une solution d'acide chlorhydrique 0.1 *N* (25 ml). On lave la phase aqueuse avec du dichlorométhane pour enlever le benzoate d'éthyle formé au cours de la réaction. Après basification de la phase aqueuse, extraction au dichlorométhane, séchage et évaporation du solvant, on recueille une huile incolore (182 mg, 100%). Il a été impossible de cristalliser le chlorhydrate et le picrate de la cétone 13. Le styphnate, recristallisé dans un mélange d'éthanol et d'éther de pétrole, fond à 174–176 °C (déc.); s.m. *m/e* 153 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  (film liquide) 3500 et 1715  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 0.7–3.1  $\delta$  (massif).

Anal. calc. pour le styphnate: C, 45.23; H, 4.55; N, 14.07. Trouvé: C, 45.21; H, 4.62; N, 13.95.

#### Alcools 14 et 15

A une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (280 mg, 7.8 mmol) dans le tétrahydrofurane anhydre (35 ml), on ajoute de la cétone 13 (362 mg, 2.4 mmol) et on chauffe à reflux pendant 3 h. On laisse ensuite refroidir le milieu réactionnel, puis on ajoute de l'eau pour détruire l'excès d'hydrure. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient une huile jaunâtre (195 mg, 54%); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 3575  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Alcools 18 et 19

A une solution de la cétone 7 (258 mg, 1.0 mmol) dans le méthanol (10 ml), on ajoute du borohydrure de sodium (81 mg, 2.5 mmol) en solution dans l'eau (5 ml). Après avoir laissé agiter pendant 3 h, on ajoute de l'acétone (1 ml) pour détruire l'excès d'hydrure. On réduit le volume de la solution, on ajoute de l'eau et on extrait à l'éther. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient une huile incolore très épaisse (249 mg, 96%); s.m. *m/e* 259 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 3570, 3450 et 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Mésylates 20 et 21

A une solution des alcools 18 et 19 (258 mg, 1 mmol) dans du dichlorométhane (10 ml) distillé et filtré sur alumine on ajoute de la pyridine (2 ml) et on refroidit la solution à 0 °C. Après addition de chlorure de méthanesulfonyle (450 mg, 0.3 ml, 3.9 mmol), on conserve au congélateur pendant 48 h. On jette ensuite le milieu réactionnel dans une solution saturée de carbonate de sodium et on extrait au dichlorométhane. Le produit obtenu après séchage et évaporation du solvant est purifié par chromatographie préparative sur silice (éluant, solution de méthanol dans l'éther à 5%). On obtient une huile jaunâtre (280 mg, 83%); s.m. *m/e* 337 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 1358, 1170 et 935  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.02  $\delta$  (3H, singulet,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ).

#### Mésylates 16 et 22

A une solution du réactif de Meerwein (1.0 g, 5.3 mmol) dans du dichlorométhane (10 ml) filtré sur alumine, on ajoute du carbonate de sodium (282 mg, 2.6 mmol) et on agite vigoureusement pendant 15 min. On ajoute une solution des mésylates 20 et 21 (250 mg, 0.74 mmol) dans du dichlorométhane (3 ml), puis on laisse agiter à la température de la pièce pendant 2 h. Dilué par addition de dichlorométhane (10 ml), le milieu réactionnel est versé dans une solution saturée de carbonate de sodium (25 ml). On agite vigoureusement pendant 15 min. Après séparation de la phase organique, séchage et évaporation du solvant on obtient une huile jaunâtre

dont on tire par chromatographie préparative sur alumine (éluant, solution de méthanol dans le chloroforme à 50%) une huile incolore (170 mg, 100%); s.m. *m/e* 233 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 1340, 1165 et 925  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.00  $\delta$  (3H, singulet,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ).

#### Alcools 23 et 24

A une solution de la cétone 7 (258 mg, 1 mmol) dans du tétrahydrofur anhydre (30 ml) on ajoute de l'hydrure de lithium et d'aluminium (380 mg, 10 mmol) et on chauffe à reflux pendant 4 h. Après addition d'eau pour détruire l'excès d'hydrure, la solution est séchée et le solvant est évaporé. On recueille une huile incolore (233 mg, 91%), constituée de deux produits qu'on sépare par chromatographie préparative sur silice (éluant, solution de méthanol dans l'éther à 5%).

L'alcool 24 ( $R_f$  0.4, 77%) est une huile incolore qui solidifie après un séjour de 6 mois au congélateur. Le picrate et le styphnate, recristallisés tous les deux dans l'éthanol absolu, fondent à 77–79 °C et 96–97 °C respectivement. Le flavianate, recristallisé dans le méthanol, a un point de fusion de 148–149 °C; s.m. *m/e* 245 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 3610 et 3450  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.50  $\delta$  (2H, singulet  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3.4–3.9  $\delta$  (1H, massif, CHO) et 7.30  $\delta$  (5H, singulet,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

Anal. calc. pour le picrate: C, 55.69; H, 5.52. Trouvé: C, 55.59; H, 5.64.

L'alcool 23 ( $R_f$  0.5, 23%) est une huile incolore dont le picrate, recristallisé dans l'éthanol absolu, fond à 163–164 °C; s.m. *m/e* 245 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CHCl}_3$ ) 3600 et 3450  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 3.49  $\delta$  (2H, singulet,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ), 3.5–4.1  $\delta$  (1H, massif, CHO) et 7.39  $\delta$  (5H, singulet,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

Anal. calc. pour le picrate: C, 55.69; H, 5.52; N, 11.81. Trouvé: C, 55.37; H, 5.48; N, 11.86.

#### Mésylate 26

A une solution de l'alcool 24 (224 mg, 0.91 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (25 ml) on ajoute de la pyridine (1.8 ml) et on refroidit la solution à 0 °C. Après addition de chlorure de méthanesulfonyl (450 mg, 0.3 ml, 3.9 mmol) on place au congélateur pendant 15 h. On jette ensuite le milieu réactionnel dans une solution saturée de carbonate de sodium et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient un solide brunâtre fondant à 75–80 °C (300 mg, 100%). Le chlorhydrate du produit 26, recristallisé dans un mélange de chloroforme et d'éther de pétrole, fond à 128–129 °C, tandis que son picrate, recristallisé dans l'éthanol absolu, a un point de fusion de 155–156 °C; s.m. *m/e* 323 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1360, 1200 et 1050  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.98  $\delta$  (3H, singulet,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ).

Anal. calc. pour le picrate: C, 49.99; H, 5.10; N, 10.13. Trouvé: C, 50.30; H, 5.44; N, 9.84.

#### Mésylate 25

A une solution de l'alcool 23 (640 mg, 2.6 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (30 ml) on ajoute de la pyridine (5 ml) et on refroidit la solution à 0 °C. Après addition du chlorure de méthanesulfonyl (1.36 g, 0.9 ml, 12 mmol) on place au congélateur pendant 15 h. On jette ensuite le milieu réactionnel dans une solution saturée de carbonate de sodium et on extrait au dichlorométhane. La phase organique est ensuite lavée à l'eau. Après séchage et évaporation du solvant, on recueille une huile

jaunâtre, (844 mg, 100%). Le chlorhydrate du produit 25, recristallisé dans l'acétone, fond à 166–167 °C; s.m. *m/e* 323 ( $M^+$ , ion moléculaire); i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1355, 1178 et 935  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.98  $\delta$  (3H, singulet,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ).

Anal. calc. pour le chlorhydrate: C, 55.77; H, 7.22. Trouvé: C, 55.96; H, 7.19.

#### Cyclisation du mésylate 25

On chauffe à reflux pendant 20 h une solution du mésylate 25 (700 mg) dans le toluène (100 ml). Par filtration on recueille un solide blanc fondant à 180–181 °C (600 mg, 86%). On prépare un échantillon analytique du sel quaternaire 27 par recristallisation dans l'acétone; p.f. 188 °C; i.r.  $\nu_{\max}$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1205 et 1045  $\text{cm}^{-1}$ ; r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.80  $\delta$  (3H, singulet,  $\text{OSO}_2\text{CH}_3$ ), 4.72  $\delta$  (2H, singulet large,  $\text{NCH}_2\text{C}$ ) et 7.2–7.7  $\delta$  (5H, massif,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

Anal. calc. pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ : C, 63.15; H, 7.74; N, 4.33. Trouvé: C, 63.02; H, 7.69; N, 4.58.

#### Aza-1-twistane, 2

A une solution du sel quaternaire 27 (321 mg, 1 mmol) dans de l'éthanol anhydre (70 ml) on ajoute du charbon palladié (400 mg, préparation commerciale à 10%). Après avoir enlevé l'air, on place sous atmosphère d'hydrogène (1 atm) et on agite mécaniquement à la température de la pièce pendant 40 h. On filtre le catalyseur. Après évaporation du solvant, on recueille une huile incolore (28, 237 mg, 100%); r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 2.37  $\delta$  (3H, singulet,  $\text{CH}_3$ ). On dissout l'huile dans l'ammoniaque diluée et on extrait au dichlorométhane. Après séchage et évaporation du solvant, on obtient une huile jaunâtre (2, 135 mg, 100%). Le chlorhydrate, recristallisé dans un mélange de dichlorométhane et d'acétone pour envoi à l'analyse, fond à 320–323 °C (déc.); s.m. *m/e* 137 ( $M^+$ , ion moléculaire). La seule bande importante du spectre infrarouge du chlorhydrate est une bande large centrée à 2450  $\text{cm}^{-1}$  (Fig. 1); r.m.n. ( $\text{CDCl}_3$ ) 1.3–2.6  $\delta$  (10H), 2.8–3.6  $\delta$  (4H, H

$\text{CH}_2\text{NCH}_4^+$ ), 3.7–4.0  $\delta$  (1H, CH) et 9.0–10.0  $\delta$  (1H,  $\text{NH}^+$ ).

Anal. calc. pour le chlorhydrate: C, 62.24; H, 9.30. Trouvé: C, 62.49; H, 9.45.

Nous remercions de leur aide le Conseil National de Recherches du Canada et le Ministère de l'Éducation du Québec.

1. J. GAUTHIER et P. DESLONGCHAMPS. *Can. J. Chem.* **45**, 297 (1967).
2. A. BÉLANGER, J. POUPART et P. DESLONGCHAMPS. *Tetrahedron Lett.* 2127 (1968).
3. A. BÉLANGER, Y. LAMBERT et P. DESLONGCHAMPS. *Can. J. Chem.* **47**, 795 (1969).
4. D. PERELMAN, S. SICSIC et Z. WELVART. *Tetrahedron Lett.* 103 (1970).
5. K. HEUSLER. *Tetrahedron Lett.* 97 (1970).
6. S. DUBÉ et P. DESLONGCHAMPS. *Tetrahedron Lett.* 101 (1970).
7. L. AUGUSTINE. *J. Org. Chem.* **33**, 1853 (1958).
8. G. STORK et S. D. DARLING. *J. Am. Chem. Soc.* **82**, 1512 (1960).
9. H. MUXFELDT et W. ROGALSKI. *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 933 (1965).
10. P. DESLONGCHAMPS, C. LEBREUX et R. TAILLEFER. *Can. J. Chem.* **51**, 1665 (1973).