

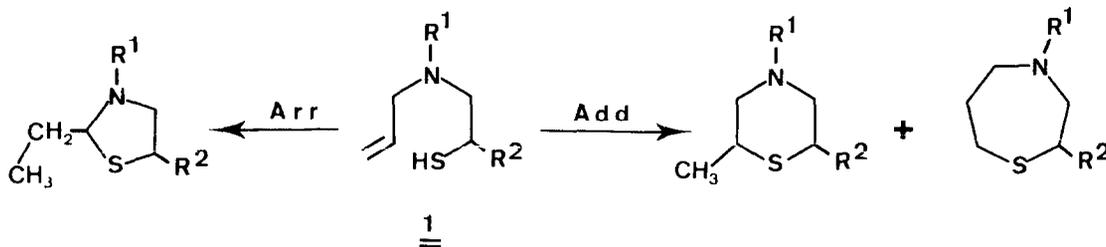
SYNTHÈSE DE THIA-7 AZA-1 BICYCLO (4,3,0) NONANES
 PAR RÉACTION RADICALE REGIOSELECTIVE

Michel P. Crozet*, Mustapha Kaafarani, Walid Kassar et Jean-Marie Surzur

Université d'Aix-Marseille 3, Faculté des Sciences et Techniques de St Jérôme,
 Laboratoire de Chimie Organique B, associé au CNRS (LA 109), 13397 Marseille Cedex 13, France

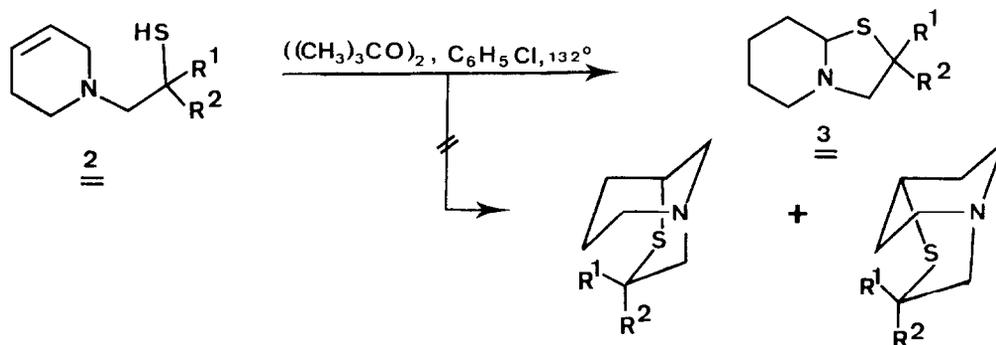
Summary Several β -aminothiols prepared from 3-piperidine and different thiiranes react by free radical reaction chemically initiated to yield exclusively 7-thia-1-azabicyclo (4,3,0) nonane derivatives. Even when this process is in competition with a radical addition on a terminal ethylenic chain, the bicyclic thiazolidine is always the major product.

Les N-allylaminoéthanthiols 1 réagissent par réaction radicalaire amorcée photochimiquement¹ ou chimiquement² pour conduire à un mélange d'hétérocycles à 5,6 et 7 chaînons dont les proportions varient suivant la substitution de la double liaison¹ et les conditions expérimentales².



Nous avons montré précédemment que dans cette réaction, le radical thiyle formé sous l'action d'un amorceur chimique ou par irradiation ultraviolette peut réagir suivant deux voies différentes. La première voie consiste en une réaction d'addition sur la double liaison (Add) suivie d'une étape de transfert d'hydrogène conduisant aux hétérocycles à six et sept chaînons. La deuxième voie fait intervenir une réaction d'arrachement d'hydrogène intramoléculaire à l'origine de la migration de la double liaison ce qui permet la formation de la thiazolidine.

Nous décrivons maintenant la préparation sélective de thia-7 aza-1 bicyclo (4,3,0) nonanes 3 par cyclisation radicalaire de β -aminothiols 2 dérivés de la piperidine-3 lorsque les substituants R¹ et R² sont des atomes d'hydrogène ou des groupements alkyle. A l'exception de 3a^{3,4}, les composés du tableau 1 n'ont pas encore été décrits et sont difficilement accessibles par d'autres voies⁵.



Les β -aminothiols 2 sont préparés par condensation de la piperidéine-3 en excès (3 1) avec les thiouranes⁶ dans le benzène au reflux^{7,2} et obtenus avec de bons rendements (56-80%) Les cyclisations sont effectuées dans le chlorobenzène au reflux en amorçant la réaction par le peroxyde de ditertiobutyle Les rendements des différents essais sont rapportés dans le tableau 1

Tableau 1

RENDEMENTS DES CYCLISATIONS DES AMINOTHIOLS 2

	<u>2</u>		<u>3</u> %	<u>4</u> + <u>5</u> %
	R ¹	R ²		
a	H	H	82(a)	-
b	H	CH ₃	80	-
c	H	CH ₂ CH ₃	72	-
d	H	CH ₂ C ₆ H ₅	70	-
e	CH ₃	CH ₃	35	-
f	H	(CH ₂) ₂ CH=CH ₂	32(b)	9(b)
g	H	(CH ₂) ₃ CH=CH ₂	23	22
h	H	OCH ₂ CH=CH ₂	42	9

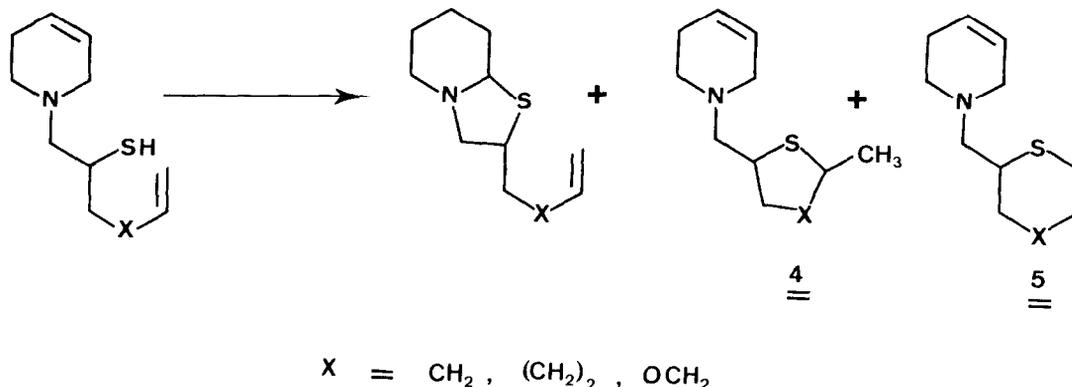
(a) Les rendements sont calculés sur les produits isolés purs (b) Les rendements sont calculés après détermination des proportions par cpv sur le mélange distillé

Le tableau 1 montre que la réaction de cyclisation des aminothiols 2 est régiosélective et que les rendements sont élevés lorsque les substituants en α de la fonction thiol sont R¹ = H et R² = alkyle (3a-d), le rendement diminuant avec l'augmentation de l'encombrement stérique en α de la fonction thiol R¹=R²=CH₃ (3e)

Dans ces conditions expérimentales⁵, aucun produit résultant de l'addition intramoléculaire du radical thiyle sur la double liaison intracyclique n'est observé

Lorsque le substituant R² en α de la fonction thiol est une chaîne éthylénique terminale (2f-h) suffisamment longue pour permettre une addition intramoléculaire du radical thiyle¹¹, on

constate une baisse de la régiosélectivité due à l'addition du radical thioyle sur la double liaison éthylénique terminale conduisant aux hétérocycles 4 et 5 ainsi qu'une diminution du rendement global de la réaction de cyclisation due à la formation plus importante de télomères, les hétérocycles insaturés formés dans cette réaction pouvant eux-mêmes réagir dans des réactions intermoléculaires ⁸



La régiosélectivité de la cyclisation des aminothiols 2a-e en thiazolidines 3a-e comparée à l'obtention de mélanges dans le cas des aminothiols 1 peut trouver son origine dans une plus grande mobilité des atomes d'hydrogène allyliques en α de l'atome d'azote dans le motif pipéridine-3 que dans le motif allylique vrai. Une telle différence de réactivité est connue pour la mobilité des atomes d'hydrogène en α de l'atome d'azote entre les alkylamines et les amines cycliques comme la pipéridine ou la pyrrolidine^{9,10}

Par ailleurs, les résultats des cyclisations des aminothiols 2f-h confirment que la formation de thiazolidines du type 3 se fait suivant une réaction particulièrement efficace puisque cette réaction reste majoritaire par rapport à l'addition radicalaire intramoléculaire d'un thiol sur une double liaison éthylénique terminale convenablement située qui est une réaction de cyclisation radicalaire particulièrement facile¹¹

Nous poursuivons actuellement l'étude de cette synthèse de systèmes bi- et polycycliques ainsi que son extension à des aminothiols dérivés de la pyrroléine-3 et de différentes benzazépines

Remerciements Cette recherche a été rendue possible grâce aux soutiens financiers de la Société de Recherches Biologiques d'Asnières (SORBA) et du Centre National de la Recherche Scientifique. Nous remercions également le Docteur Daniel Lefort, Directeur de Recherches au CNRS, pour de fructueuses discussions sur ce travail

REFERENCES ET NOTES

- ¹ J-M Surzur et M P Crozet, C R Acad Sci, 1969, 268, C, 2109
- ² M Kaafarani, M P Crozet et J-M Surzur, Bull Soc chim France, 1981, p 449
- ³ M P Crozet, Thèse de Doctorat ès Sciences, Marseille, 1972, p 172
- ⁴ D Barby, D Couturier et G Ricart, Synthesis, 1980, 387
- ⁵ Dans une expérience typique, on porte au reflux 450 ml de C₆H₅Cl contenant 0,0015 mole de (tBuO)₂ et on additionne goutte à goutte l'aminothiol 2 (0,03 mole) dilué dans 100 ml de C₆H₅Cl. Après la fin de l'addition, on additionne à nouveau 0,0015 mole de peroxyde et on laisse au reflux pendant 24h. Le solvant est évaporé et le résidu distillé sous vide fournit la thiazolidine 3 identifiée par CPV, IR, RMN et SM. La RMN ¹H et ¹³C indique pour les thiazolidines 3 monosubstituées la présence de 2 isomères. Lorsque la réaction est effectuée dans le cyclohexane à l'ébullition avec irradiation par une lampe ultraviolette plongeante², la réaction de cyclisation des aminothiols (2a-d) est également régiosélective, mais les temps de réaction sont plus longs et les rendements sensiblement inférieurs.
- ⁶ M Sander, Chem Rev, 1966, 66, 297
- ⁷ R J Wineman, M H Gollis, J C James et A M Pomponi, J Org Chem, 1962, 27, 4222
- ⁸ C Dupuy, M P Crozet et J-M Surzur, Bull Soc chim France, 1980, n 361
- ⁹ W H Urry et O O Juveland, J Amer Chem Soc., 1958, 80, 3322
- ¹⁰ Pour une étude détaillée des réactions de transfert d'hydrogène homolytiques intramoléculaires J Y Nédélec, M Gruselle, A Triki et D Lefort, Tetrahedron, 1977, 33, 39 et références citées sur ce sujet.
- ¹¹ J-M Surzur "Radical Cyclizations by Intramolecular Additions" dans Reactive Intermediates, éd, R A Abramovitch, Plenum Press, New York, 1982, vol 2, chap 3, p 177 et références citées.

(Received in France 16 September 1982)