Synthèse et étude structurale du *N*-méthyl-aza-10-bicyclo[4,3,1]decane-8-spiro-5'-hydantoïne

G. Gonzalez Trigo [1], E. Martínez Muñoz et E. Llama-Hurtado

Département de Chimie Organique et Pharmaceutique, Faculté de Pharmacie,
Université Complutense de Madrid, Madrid, Espagne

Reçu le 7 octobre 1982

On décrit pour la première fois la synthèse de la spirohydantoïne derivée du *N*-méthyl-homogranatane [*N*-méthyl-aza-10-bicyclo[4,3,1]decane] avec centre spiranique en C-8. Nous avons attribué la configuration α à ce centre. La conformation et les associations que cette molécule présente à l'état solide ont été étudiées en les comparant avec celles des homologues inférieurs. Quelques bases de Mannich ont également été préparées.

J. Heterocyclic Chem., **21**, 1479 (1984).

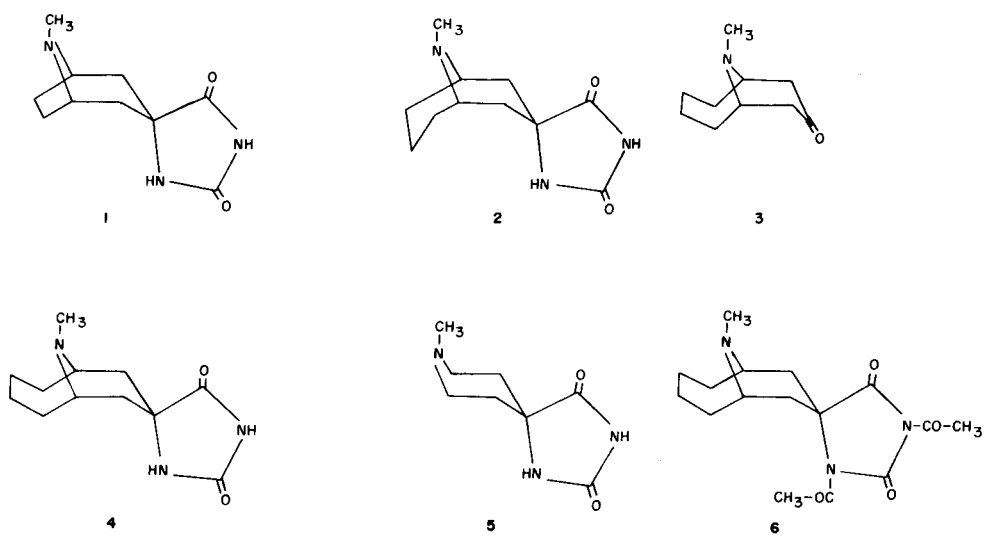
Introduction.

Un des sujets de recherche de notre laboratoire est la synthèse et l'étude structurale d'hydantoïnes spiraniques derivées de certains bicycles azotés d'intérêt pharmacologique. Parmi d'autres travaux, les hydantoïnes en C-3 de la tropinone [*N*-méthyl-aza-8-bicyclo[3,2,1]octan-one-3] et de la granatanine [*N*-méthyl-aza-9-bicyclo[3,3,1]-nonan-one-3] (**1**) et (**2**) ont été preparées et leurs configurations, conformations et types d'associations étudiés [2]. Comme d'autre part, les essais pharmacologiques ont apporté des résultats très intéressants pour ce type de produits [3], nous avons jugé intéressant d'entreprendre l'étude d'autres dérivés et, en particulier, de la *N*-méthyl-aza-10-bicyclo[4,3,1]decan-one-8 (homogranatanine) (**3**) pour établir de façon plus précise les relations structure-activité et déterminer l'influence du méthylène additionnel en ce qui concerne le stéréochimie de la formation du cycle hydantoïne et les associations présentes à l'état solide dans ce composé spiranique.

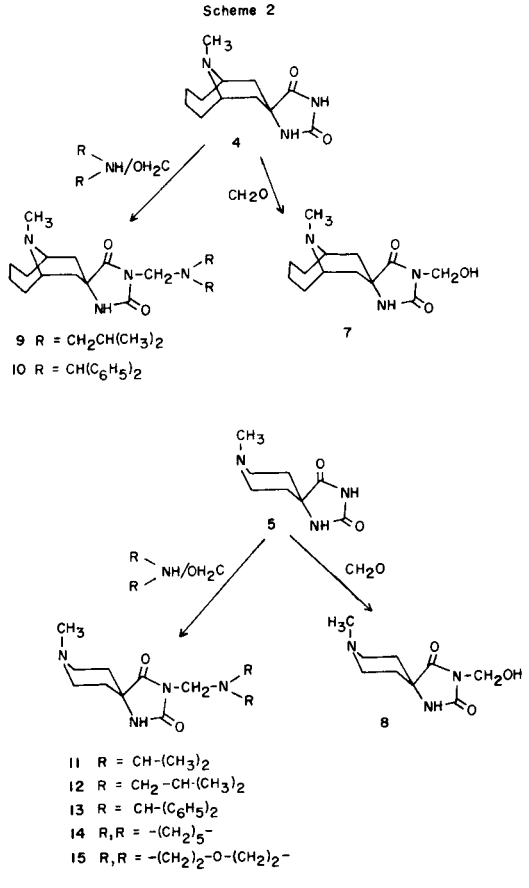
Résultats et discussion.

Le traitement du composé **3** par le cyanure de potassium et le carbonate d'ammonium en solution aqueuse-éthanolique (Synthèse de Bucherer-Bergs) fournit l'hydantoïne **4** (Schèma 1). La cétone **3** a été obtenue en modifiant la méthode d'Alder [4] à partir de chlorhydrate de méthylamine, d'acide β-oxo-glutarique et d'hexanedial-1,6. La synthèse en quantité préparative du dialdéhyde par oxidation de l'hexanediol-1,6 avec du chlorochromate de pyridinium [5] n'a pas donné les résultats attendus. En plus de sa facilité d'autocondensation dans le milieu réactionnel en cyclopenténal-2, problème que nous avons résolu en séparant le plus vite possible les sels de chrome tout en travaillant à une température inférieure à 60° l'aldéhyde se polymérise sans doute sous l'action des sels de chrome. Les difficultés trouvées à la distillation pour séparer la forme monomère de la forme polymère (probablement un trimère cyclique de nature trioxanique, d'après l'ir et la rmn) nous ont amené à l'utiliser dans la

Scheme I



Scheme 2



condensation sans le distiller après purification par chromatographie sur colonne.

L'analyse structurale par rayons X de la *N*-méthyl-aza-8-bicyclo[3,3,1]octane-3-spiro-5'-hydantoïne (**1**) et de la *N*-méthyl-aza-9-bicyclo[3,3,1]nonane-3-spiro-5'-hydantoïne (**2**) [6] a montré que ces molécules sont de configuration α (N-H axial par rapport au cycle pipéridinique) pour le centre spiranique (Schéma 1). En plus, deux importantes associations ont présentes à l'état solide: une forte liaison hydrogène intermoléculaire entre la paire d'électrons de l'azote pipéridinique et l'hydrogène acide lié à l'azote imidique [$N_{3'}$-H...:N(CH_3)]; la longueur de cette liaison est plus petite pour **2** que pour **1** (Tableau I). D'autre part il existe une autre liaison intermoléculaire ($N_{1'}$-H...O=$C_{2'}$) conduisant à un pseudocycle entre paires de molécules. Ces associations ont servi pour expliquer les fréquences et les intensités des absorptions en infrarouge des groupements N-H et C=O de **1** et **2** [7]. L'examen du spectre infrarouge de **4** (Tableau I) révèle que cette hydantoïne présente à l'état solide les mêmes types d'associations que **1** et **2**, bien qu'elles semblent plus proches de **1**. Ceci montre la faible influence de la chaîne polyméthylènique en C-1, C-6 sur l'établissement de ces associations et suggère une conformation similaire (chaise) pour le cycle pipéridinique. Ces suppositions ont été confirmées pas la détermination de la structure de **4** par rayons X. En effet, **4** présente seulement la configuration α en C-8, une conformation chaise pour le cycle pipéridinique avec le méthyle en position axiale et une conformation bateau pour le cycle de dihydroazépine. Comme prévu la distance pour l'association $N_{3'}$-H...:N est plus proche de celle rencontrée dans **1** (Tableau I). Les principales distances interatomiques, les angles de valence ainsi que l'impilement des molécules dans la cellule unité sont représentées dans les figures 1, 2 et 3. Le fait que la chaîne polyméthylènique n'ait pas d'influence importante sur l'établissement des associations a pu être confirmé par l'étude du spectre infrarouge de la *N*-méthyl-pipéridine-4-spiro-5'-hydantoïne (**5**) (Tableau I) qui est très similaire à celui de **4**, bien que dans **5** il existe une légère absorption à 3120 cm^{-1} correspondant au groupe $N_{3'}$-H non associé.

Tableau I

Fréquences d'absorption ir (cm^{-1}) des hydantoïnes en fonction de la distance N-H$_{3'}$...:N (Å)

Composé [a] [b]	($N_{1'}$-H)	($N_{3'}$-H)	(C=O)	distance
1	3288 m	2690 m, l	1763 m, 1733 f, 1721 f	2,915
2	3270 m	2600 m, l	1761 d, 1714 f	2,790
4	3240 m	2700 m, l	1770 m, 1740 f, 1720 f	2,896
5	3200 m	2700 m, l	1765 d, 1745 f, 1730 f	

[a] Spectres realisés en bromure de potassium. [b] Abreviations: f, forte; m, moyenne; d, faible; l, large.

L'étude rmn de **4** n'a pas été possible compte tenu de son insolubilité dans les solvants usuels. Son spectre de masse montre un mode de fragmentation essentiellement similaire à celui des hydantoïnes homologues **1** et **2** [8].

Comme pour les autres aminocétones homologues, la réaction de Bucherer-Bergs sur la cétone **3** fournit exclusivement l'isomère α. Cette régularité contraste avec les résultats stéréochimiques obtenus pour les produits de réduction des mêmes aminocétones. Le traitement de **3** avec l'hydrure d'aluminium et lithium fournit exclusivement l'alcool β (OH, équatorial) [9], résultat en accord avec une attaque de l'anion hydrure par la face "endo". L'examen du modèle moléculaire montre quelle doîte être la face la moins encombrée de la molécule. Par contre, l'uniformité stéréochimique de la réaction de Bucherer-Bergs est une conséquénce de son mécanisme qui a été étudié en détail par Edward [10]. D'après cet auteur la formation l'une ou de l'autre hydantoïne ne dépend pas de la stabilité relative des aminonitriles initialement formés mais d'un carbamate cyclique qui se forme postérieurement. Les fortes interactions non-laintes qui se développent entre le groupement imine et les hydrogènes H-C(2) et H-C(5) dans l'intermédiaire correspondant à l'isomère β rendent beau-

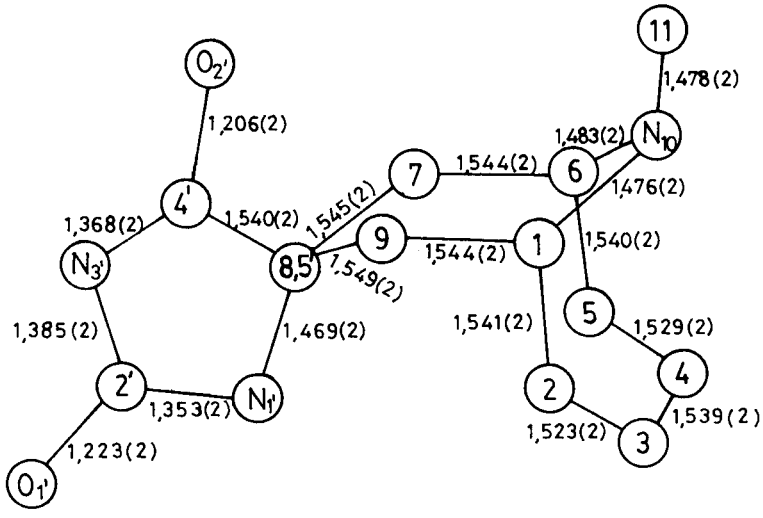


Figure 1

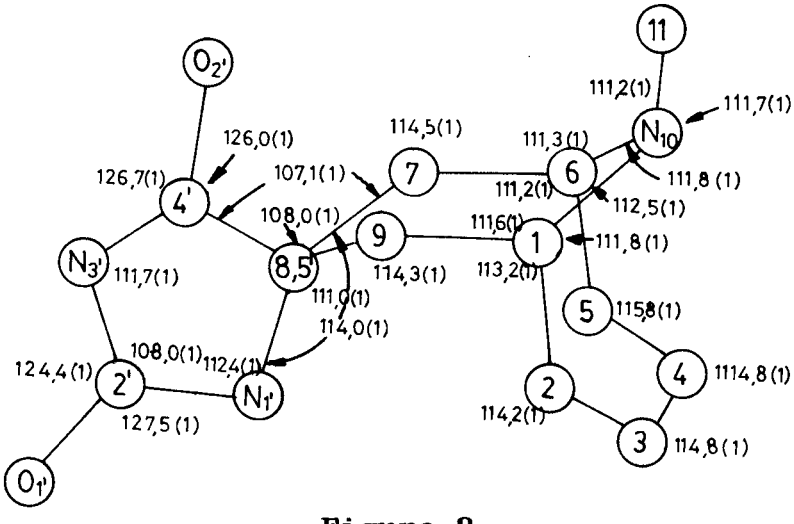


Figure 2

coup plus favorable la voie conduisant à l'isomère α. Nos résultats confirment la règle établie par le même auteur: pour des cyclohexanones substituées, la méthode de Bucherer-Bergs doit fournir comme produit prépondérant l'isomère α.

L'hydantoïne **4** conduit au derivé diacetylé **6** par traitement avec de l'anhydride acétique à reflux. La mobilité conformationelle du système doit permettre cette facilité d'acetylation. Cependant, le traitement avec du formaldéhyde des hydantoïnes **4** et **5** fournit respectivement les dérivés N3'-hydroxymethylés **7** et **8** (Schéma 2). De même, la formation des bases de Mannich de **4** et **5** fournit les dérivés N3'-aminomethylés **9-15**. Cette attribution a été confirmée par la disparition dans les spectres infrarouges de l'absorption vers 2700 cm^{-1} caractéristique du N-H imidique. Les données analytiques de ces dérivés sont rassemblées dans le Tableau II.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales.

Les points de fusion ont été determinés dans un microscope "Reichert" modèle 723 avec plaque chauffant et ne sont pas corrigés. Les spectres infrarouges ont été enregistrés à l'aide d'un spectrophotomètre "Perkin Elmer" modèle 577. Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été determinés à 60 MHz sur un appareil "Perkin Elmer" R-24 B. Pour les échantillons solubles dans les solvants organiques on a utilisé le TMS comme étalon interne et pour ceux solubles dans l'eau du DSS. Le spectre de masse a été enregistré à l'aide d'un spectromètre "Perkin Elmer" RMU-SMG à 75 eV en chauffant à la température minimale pour obtenir le spectre. Les analyses élémentaires ont été effectuées dans un analyseur "Carlo Erba" modèle 1104.

Préparation de l'hexanedial-1,6.

A une suspension vigoureusement agitée de 110 g (0,51 mole) sous azote de chlorochromate de pyridinium dans du chlorure de méthylène anhydre (400 ml) on additione 20 g (0,16 mole) d'hexanediol-1,6 dissous dans 20 ml de chlorure de méthylène. Après 35 minutes d'agitation à température ambiante, on ajoute 1 litre d'éther éthylique anhydre, la solu-

Tableau II

Données analytiques des produits de substitution en 3′ des hydantoïnes **4** et **5**

Composé No.	F°	Formula	Analyse % Calculé (Trouvé) C	H	N	Spectre ir ν (cm^{-1}) N-H	C=O
7	200-203 [a]	$C_{13}H_{21}O_3N_3$	58,41 (58,12)	7,91 (8,21)	15,71 (15,90)	3450, 3400	1780, 1720
8	210-213 [a]	$C_9H_{15}O_3N_3$	50,69 (50,32)	7,09 (6,97)	19,70 (19,40)	3300, 3450	1780, 1720
9	161-164 [a]	$C_{21}H_{38}O_2N_4$	66,63 (66,59)	10,11 (10,06)	14,79 (14,66)	3260	1780, 1720
10	143-145 [b]	$C_{27}H_{34}O_2N_4$	72,61 (72,84)	7,67 (7,94)	12,54 (12,65)	3250	1780, 1715
11	167-169 [c]	$C_{15}H_{28}O_2N_4$	60,83 (60,69)	9,45 (9,66)	18,91 (18,87)	3260	1780, 1720
12	146-149 [c]	$C_{17}H_{32}O_2N_4$	62,93 (63,04)	9.94 (9,87)	17,26 (17,10)	3240	1780, 1710
13	125-127 [d]	$C_{23}H_{28}O_2N_4$	70,38 (70,24)	7,19 (7,45)	14,27 (14,44)	3200	1780, 1700
14	144-148 [d]	$C_{14}H_{24}O_2N_4$	59,97 (59,81)	8,63 (8,65)	19,98 (19,94)	3200	1730, 1715
15	130-132 [d]	$C_{13}H_{22}O_3N_4$	55,30 (55,44)	7,85 (8,06)	19,84 (18,82)	3200	1730, 1720

[a] éthanol-eau. [b] éthanol. [c] éthanol-éther éthylique. [d] éther-éther de pétrole.

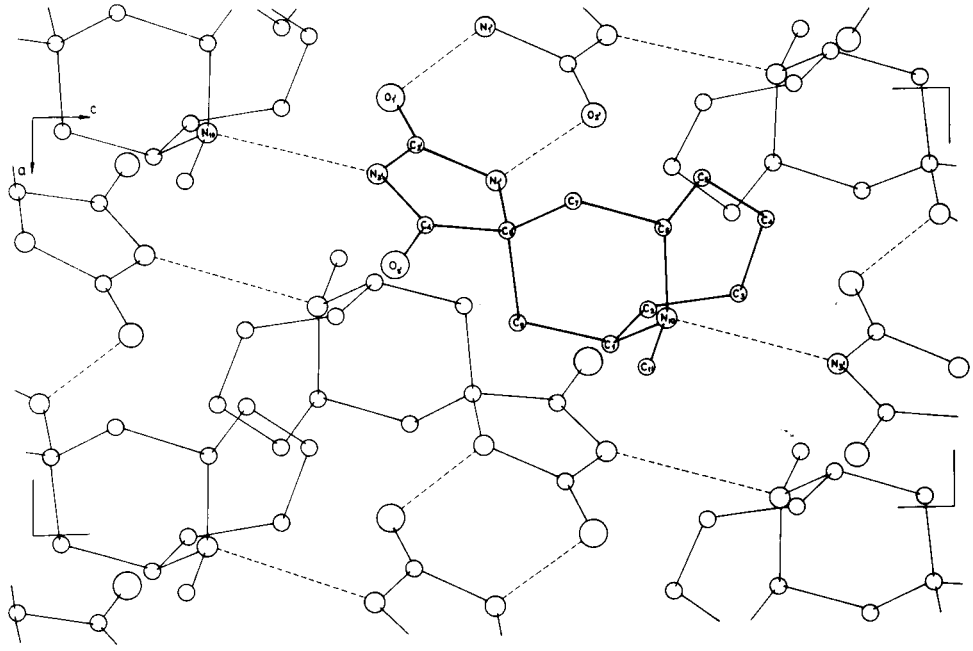


Figure 3

tion décantée du résidu insoluble est passée à travers une colonne de silicagel "Merck" (0,05-0,2 mm (20 g). Le filtrat séché sur sulphate de magnésium est évaporé sous pression réduite (50°, 19 torr) pour fournir 10 g (52%) d'un liquide d'odeur pénétrante; rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,70 (singulet, 4H, CH_2 en 3 et 4), 2,40 (singulet, 4H, CH_2 en 2 et 5), 9,52 (singulet, 2H, 2 × HCO); ir (film): ν cm^{-1} 2940, 2860 (C-H), 2720 (H-CO) et 1740 (C=O). Le produit purifié seulement par chromatographie sur colonne montre en rmn des signaux additionnels à δ 1,55; 3,60 et 4,00.

N-Méthyl-aza-10-bicyclo[4,3,1]decan-one-8 (**3**).

Un mélange de 12 g (0,10 mole) d'hexanedial-1,6 dans 60 ml d'eau de 9,3 g (0,13 mole) de chlorhydrate de méthylamine dans 10 ml d'eau, de 15,6 g (0,10 mole) d'acide β-oxo-glutarique dans 156 ml d'eau de 16 g de phosphate disodique et de 1,3 g d'hydroxyde de sodium dans 33 ml d'eau est agité magnétiquement sous azote pendant 20 heures. Durant cette période le *p*H initialement égale à 2, s'élève jusqu'à 4. On ajoute ensuite de l'acide chlorhydrique jusqu'à *p*H 1 et la solution est chauffée pendant 1 heure à 80°. Après filtration, on élève le *p*H à 12 avec une solution

d'hydroxyde de sodium. L'extraction avec du chlorure de méthylène (6 × 10 ml) suivie d'une évaporation à sec fournit 4 g (23%) de l'aminocétone **3** brute. Celle-ci purifiée par reflux pendant 1 heure avec 100 ml de *n*-hexane, filtration de la solution et évaporation à sec. On obtient 2,5 g; rmn (deutériochloroforme): δ 1,7 (multiplet, 8H, 2 × H-2, 2 × H-3, 2 × H-4, 2 × H-5), 2,1 (multiplet, 4H, 2 × H-9, 2 × H-7), 2,5 (singulet 3H, CH_3), 3,3 (multiplet, 2H, H-1, H-6); ir (film): ν cm^{-1} 2920 et 2880 (C-H), 1720 (C=O); picrate F = 206-207° (éthanol), litt. [4] F = 205-206°.

N-Méthyl-aza-10-bicyclo[4,3,1]decane-8-spiro-5'-hydantoïne (**4**).

Dans un flacon de 100 ml on ajoute 0,57 g (8,7 mmole) de cyanure de potassium et 1,3 g (13 mmole) de carbonate d'ammonium dans 7 ml d'eau et postérieurement 1 g (5,9 mmole) de la cétone **3** dans 5 ml d'éthanol absolu. Après fermeture, le flacon est chauffé pendant 2 jours à 60° puis refroidi à 0°. Le solide précipité est lavé plusieurs fois à l'eau fournissant 290 mg (20%) de cristaux incolores de **4**. L'échantillon analytique a été obtenu par cristallisation dans le mélange éthanol-eau, F = 250-253°; spectre de masse: m/z (abondance relative) 273 (58, M^+), 208 (27), 194 (50), 152 (39), 151 (42), 42 (100).

Anal. Calculé pour $C_{12}H_{19}O_2N_3$: C, 60,74; H, 8,07; N, 17,71. Trouvé: C, 60,59; H, 8,19; N, 17,65.

Le traitement du composé **4** avec une solution d'acide chlorhydrique, évaporation à sec et cristallisation dans le mélange éthanol-eau fournit le chlorhydrate, F = 267-271°; rmn (oxyde de deutérium): δ ppm 2,0 (multiplet, 8H, 2 × H-2, 2 × H-3, 2 × H-4, 2 × H-5), 2,3 (multiplet, 4H, 2 × H-9, 2 × H-7), 3,2 (singulet, 3H, CH_3), 3,8 (multiplet, 2H, H-1, H-6); ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3400 (N-H), 2940 (C-H), 2740 ($^+$N-H), 1790 et 1730 (C=O).

N-Méthyl-piperidine-4-spiro-5'-hydantoïne (**5**).

Ce composé a été preparé de la même façon à partir de 15 g de *N*-méthyl-4-pipéridone, pour obtenir après cristallisation dans un mélange éthanol-eau, 19 g de cristaux incolores (42%), F = 253-255°, litt. [11] F = 254-256°. Le chlorhydrate de **5** a été recristallisé (éthanol-eau) F = 295-299°; rmn (oxyde de deutérium): δ ppm, 2,23 (multiplet, 4H, 2 × H-3, 2 × H-5), 2,98 (singulet, 3H, CH_3), 3,63 (multiplet, 4H, 2 × H-2, 2 × H-6); ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3400 et 3290 (N-H), 2940 (C-H), 2740 ($^+$N-H), 1770 et 1720 (C=O).

N-Méthyl-aza-10-bicyclo[4,3,1]decane-8-spiro-5'-(diacetyl-1',3')-hydantoïne (**6**).

L'hydantoïne **4** (50 mg) dans 4 ml d'anhydride acétique est chauffée à reflux pendant 10 heures. Le mélange est concentré à sec et cristallisé dans l'éthanol absolu pour fournir 40 mg de cristaux blancs, F = 225-227°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 2940 et 2870 (C-H), 1830, 1780 et 1740 (C=O).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{23}O_4N_3$: C, 59,80; H, 7,21; N, 13,07. Trouvé: C, 59,62; H, 7,52; N, 12,80.

N-Méthyl-aza-10-bicyclo[4,3,1]decane-8-spiro-5'-(hydroxyméthyl-3')-hydantoïne (**7**).

On maintient à reflux jusqu'à dissolution totale 80 mg de l'hydantoïne **4** et la quantité stoechiométrique de solution de formaldehyde à 40%. Le mélange est refroidi a 0°, les cristaux blancs précipités sont recristallisés (65 mg, 60%). De la même flaçon à partir de l'hydantoïne **5** on obtient la Similairement, à partir de **5** on obtient **11** (di-isopropyl-3'), **12** (di-isobutyl-3'), **13** (diphenylméthyl-3'), **14** (pipéridinyl-3') et **15** (morpholinyl-3').

N-méthyl-pipéridine-4-spiro-5'-(hydroxyméthyl-3')-hydantoïne (**8**) avec un rendement de 60% (Tableau II).

Méthode générale de préparation des dérivés alkyl-3'-aminométhylés des hydantoïnes **4** et **5**.

A une suspension d'hydantoïne (0,3 mmole) dans 0,7 ml d'éthanol absolu, on ajoute la quantité stoechiométrique de solution de formaldéhyde à 40% et d'amine secondaire. Le mélange est chauffé à reflux pendant 30 minutes. La solution est ensuite refroidie à 0° et le solide précipité (rendement 40-60%) est cristallisé dans le solvant approprié (Tableau II). Ainsi à partir de **4** on obtient **9** (di-isobutyl-3') et **10** (diphenylméthyl-3').

Remerciements.

Les auteurs remercient vivement le Dr. Ruano, Professeur de Chimie au "Laboratorio Central de Aduanas" (Madrid) pour l'enregistrement du spectre de masse et le Service du Prof. S. Garcia-Blanco à L'Institut "Rocasolano", CSIC (Madrid) pour la détermination de la structure de **4** par Rayons X.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

[1] Auteur auquel doit être adressée la correspondance relative à cet article. Ce travail a fait l'objet d'une communication au Congrès "XVIII Reunión de la Real Sociedad Española de Física y química". Burgos 29 septembre-3 octobre 1980; resumé No. 24.29.

[2] G. G. Trigo, M. C. Avendaño et M. Martinez, *An. Quim.*, **72**, 845 (1976); G. G. Trigo, M. C. Avendaño, P. Ballesteros et A. Gonzalez, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 833 (1978).

[3] M. Martinez, Communication personelle.

[4] K. Alder et A. Dortman, *Chem. Ber.*, **87**, 1905 (1954).

[5] E. J. Corey et J. William Suggs, *Tetrahedron Letters*, 2647 (1975).

[6] F. Florencio, P. Smith-Verdier et S. Garcia-Blanco, *Acta Chrystallogr.*, **B33**, 3381 (1977); *ibid.*, **B34**, 1317 (1978).

[7] J. Bellanato, C. Avendaño, P. Ballesteros et M. Martinez, *Spectrochim. Acta*, **35A**, 807 (1979).

[8] G. G. Trigo, P. Ballesteros, M. Espada, E. Santos, E. Galvez, C. Avendaño et M. Martínez, *J. Heterocyclic Chem.*, **17**, 1417 (1980).

[9] K. Alder, H. Wirtz et H. Koppelberg, *Ann. Chem.*, **601**, 138 (1956).

[10] J. T. Edward et C. Jitrangsri, *Can. J. Chem.*, **53**, 3339 (1979).

[11] E. S. Rohmann et A. R. Day, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 111 (1954).

English Summary.

We describe for the first time the synthesis of the spirohydantoine derivative of the *N*-methylhomogranatane (*N*-methyl-10-azabicyclo-[4,3,1]decane) with a spiranic center at C-8. We have assigned the configuration α to this center. The conformation and the associations of this molecule in the solid state have been studied and compared with those of the lower homologues. Some Mannich bases have also been prepared.