

Isopropylalkohol getropft (bei kleineren Ansätzen wird injiziert). Nun wird während $\frac{1}{2}$ Std. mit H_2 (99,99%) gesättigt. Aufnahme: 10 ml H_2 . Zu der so erhaltenen gelbbraunen Lösung wird nun eine Lösung von 10 g (0,0385 mol **11** und 0,39 g (0,00385 mol) Triäthylamin in 130 ml. Isopropylalkohol getropft. Unter gutem Rühren wird bei 20° mit 99,99%igem H_2 hydriert. Nach 22 Std. beträgt die Wasserstoffaufnahme 1065 ml (Theorie: 960 ml H_2). Der anfangs gelbbraune Farbton schlägt in einen dunklen, flaschenbraunen um. Es wird eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit 2N Ammoniak extrahiert. (Die Methylenchloridphase enthält einen Teil des eingesetzten Rhodiums in Form von Komplexen). Die wässrige Phase wird nun bei 0° mit konz. Salzsäure auf pH 1 gestellt und mit Äther extrahiert. Der organische Extrakt wird mit NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtrieren und Abdampfen des Lösungsmittels werden die verbleibenden 11,3 g braunes Rohprodukt (Öl) an 100 g Kieselgel chromatographiert. Durch Eluieren mit Toluol/Essigester 3:1 erhält man 9,8 g **1** als gelbes Öl, das nach 1 Tag langsam zu kristallisieren beginnt (Ausbeute 97% der Theorie). Spezifische Drehung dieses Öles: $[\alpha]_D^{20} = +68,3^\circ$ ($c = 1,0$, $CHCl_3$); optische Reinheit: 88% (bezogen auf die Drehung des (-)-Antipoden: $[\alpha]_D^{20} = -78^\circ$). Weitere Reinigung kann analog Abschnitt 8 (Antipodentrennung von **1**) durchgeführt werden.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] T. Y. Shen, *Angew. Chem.* **84**, 519 (1972); S. Noguchi, S. Kishimoto, I. Minamida & M. Obayashi, *Chem. pharm. Bull.* **22**, 532 (1974).
 [2] T.-P. Dang & H. B. Kagan, *Chem. Commun.* **1971**, 481; H. B. Kagan, T.-P. Dang, *J. Amer. chem. Soc.* **94**, 6429 (1972).
 [3] H. Schinz & M. Hinder, *Helv.* **30**, 1349 (1947).
 [4] J. Chat & L. M. Venanzi, *J. chem. Soc.* **1957**, 4735.
 [5] H. Schmid & E. Schnetzler, *Helv.* **34**, 896 (1951), als « β -Ketocster» erwähnt.

**271. Deux types de participation π lors de l'hydrolyse
des diazocétones γ , δ -insaturées par des acides aqueux et des
superacides. L'ion oxo-5-norbornyle-2¹)**

par Roger Malherbe et Hans Dahn

Institut de Chimie Organique de l'Université de Lausanne

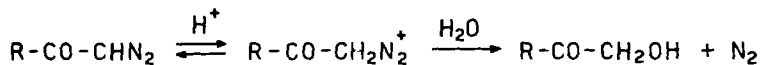
(4. IX. 74)

Summary. γ, δ -Unsaturated diazoketones undergo acid catalysed hydrolysis accompanied by cyclisation; the latter is favoured by suitable geometry (cyclopentenes) and by substitution by methyl groups. If both are present, rate enhancement by anchimeric assistance has been observed. Hydrolysis of 4-diazoacetyl-cyclopentene (**1**) yields a product mixture similar to that formed during solvolysis of 5-oxo-norbornyl-2-endo brosylate (**23**) and quite different from that of the *exo*-isomer. The results are interpreted in terms of a common intermediate, the 5-oxo-2-norbornyl carbonium ion. Solvent participation in the transition state, *i.e.* partial S_N2 character, is implied by the entropies of activation and by the action of an added nucleophile (Br^-). In superstrong acids, a different type of cyclisation takes place, involving the carbonyl oxygen and the protonated C=C double bond and forming tetrahydropyrane derivatives.

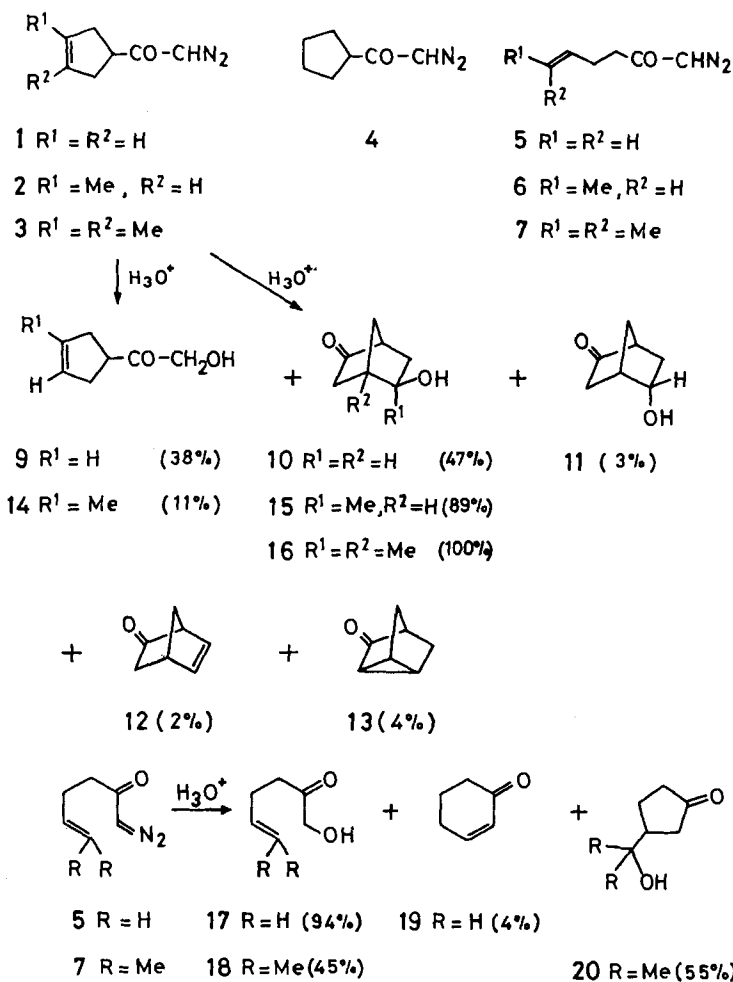
Dans l'hydrolyse acide, les diazoïques aliphatiques primaires désactivés par le voisinage d'un groupe attracteur d'électrons sont protonés dans une étape rapide

¹) Extrait de la thèse de R. Malherbe, Lausanne 1972. Communication préliminaire, voir [1].

et réversible; l'ion diazonium formé réagit avec un nucléophile dans une étape bimoléculaire qui détermine la vitesse de la réaction [2-4]. Vu la sensibilité du groupe diazonium, un nucléophile faible comme H₂O suffit [5] [6].



Dans les réactions de substitution de l'ion diazonium par un nucléophile, plusieurs cas de participation intramoléculaire sont connus; ainsi les diazocétones aromatiques possédant des groupes méthoxy [7], hydroxy [8] et amino [9] en position *ortho* forment des produits de cyclisation. Comme pour l'hydrolyse intermoléculaire d'un diazoïque, un nucléophile aussi faible que l'eau suffit [5] [6], nous avons cherché si, pour la participation intramoléculaire, un nucléophile faible tel qu'une double liaison C=C pourrait également suffire. On sait que les doubles liaisons peuvent participer à des réactions de solvolyses [10] [11]; d'autre part le diphenyldiazométhane s'addi-



tionne au butène dans l'acide trifluoroacétique [12]. Récemment *Beames & Mander* [13] ainsi que *Erman & Stone* [14] ont réalisé certaines synthèses par cyclisation de diazocétones protonées, avec participation π ou Ar-5 dans le déplacement de l'azote.

Les études de solvolysse nucléophile ont montré qu'une double liaison C=C en position 5,6 est particulièrement apte à une participation intramoléculaire [11]. Pour qu'un tel processus ait lieu facilement, il importe que le groupe diazonium puisse s'approcher de la manière la plus symétrique possible de la double liaison. C'est pourquoi nous avons porté notre choix sur des diazocétones 5,6-insaturées: le diazoacétyl-4-cyclopentène (**1**), le diazoacétyl-4-méthyl-1-cyclopentène (**2**) [11] et le diazoacétyl-4-diméthyl-1,2-cyclopentène (**3**) [11]. Nous avons comparé ces composés d'une part avec le diazoacétyl-cyclopentane saturé **4**, d'autre part avec des composés à chaîne ouverte, la diazo-1-hexène-5-one-2 (**5**) [15], la diazo-1-heptène-5-one-2 (**6**), la diazo-1-méthyl-6-heptène-5-one-2 (**7**) [16] et la diazo-1-heptanone-2 (**8**).

Ces substances, dont certaines étaient déjà connues, ont été préparées à partir des acides correspondants par la méthode de *Arndt* [17].

Mesures cinétiques. – Les vitesses d'hydrolyse ont été mesurées par décroissance de l'absorption du groupe diazo dans l'UV. Les cinétiques étaient de premier ordre pour plus de 90% de la réaction. L'effet isotopique du solvant a été déterminé en mesurant les vitesses dans H₂O et D₂O. Tous nos composés (tableau 1) montrent un rapport k_H/k_D d'environ 0,3, ce qui caractérise un mécanisme de prééquilibre de protonation (A-2), normal pour les diazocétones primaires [2]. Dans la série cyclopenténique, la méthylation accélère l'hydrolyse: en augmentant le caractère nucléophile de la double liaison, on accélère l'étape intramoléculaire de substitution qui détermine la vitesse de réaction. Bien que la vitesse varie d'un facteur 10, l'effet isotopique ne change pratiquement pas.

Nous avons mesuré la vitesse d'hydrolyse des composés cycliques **1**, **2**, **3** et **4** à des températures différentes et calculé les paramètres d'activation (tableau 1). Les différences observées sont faibles, comme le laissait prévoir la faiblesse de l'effet anchimère.

En série acyclique, la vitesse ne change que peu, signe d'absence d'effet anchimère cinétique. L'effet isotopique change quelque peu (0,25–0,37), mais il reste dans les limites des valeurs caractéristiques pour le mécanisme A-2.

Analyse des produits. – Pour faciliter l'analyse, nous avons effectué l'hydrolyse dans l'acétone/eau au lieu de dioxanne/eau; nous avons contrôlé que le solvant ne change pas la composition des produits. L'hydrolyse terminée, nous avons extrait les produits au chlorure de méthylène et mesuré le spectre RMN. de l'extrait d'hydrolysats brut. Le pourcentage de non-cyclisation π a été déterminé approximativement d'après les protons oléfiniques et le pic caractéristique de l'hydroxycétone RCOCH₂OH, qui sont absents des produits de cyclisation. Nous avons ainsi observé 60% de participation pour **1**, 90% pour **2**, 100% pour **3**, 5% pour **5** et 50% pour **7** (tableau 1). Nous avons effectué ensuite l'analyse détaillée par chromatographie en phase gazeuse.

L'hydrolyse de **1** donne plusieurs produits connus: à côté de 38% d'hydroxyacétyl-cyclopentène-4 (**9**) formé sans participation on a trouvé 47% d'hydroxy-5-*exo*-bicyclo[2,2,1]heptanone-2 (**10**) [18] [19], 3% de son isomère *endo* (**11**) [19] [20],

Tableau 1. Vitesses d'hydrolyse acide (constantes de 2e ordre) de diazoacétone (dioxanne/eau 60:40 v/v; 25,0° ± 0,03°; [HClO₄] = 0,101 M; [DCIO₄] = 0,107 M)

Substrat	Temp.	10 ³ k _H (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _{rel.}	10 ³ k _D (M ⁻¹ s ⁻¹)	k _H /k _D	Cycl. %	ΔH [‡]	ΔS [‡]
diazoacétyl- -cyclopentane 4	25,0°	2,94 ± 0,05	1	8,71	0,27	0	21,3	-0,9
	35,0°	9,59 ± 0,09						
	40,0°	16,9 ± 0,1						
	49,8°	46,4 ± 0,3						
diazoacétyl-4- -cyclopentène 1	25,0°	2,64 ± 0,02	0,90	10,2	0,26	60	20,9	-2,4
	35,0°	7,98 ± 0,08						
	40,0°	16,2 ± 0,4						
	50,0°	39,7 ± 0,3						
diazoacétyl-4- -méthyl-1- -cyclopentène 2	25,0°	6,83 ± 0,03	2,32	25,5	0,29	90	20,7	-1,2
	35,0°	16,9 ± 0,1						
	40,0°	21,7 ± 0,1						
	49,8°	100,5 ± 0,5						
diazoacétyl-4- -diméthyl-1,2- -cyclopentène 3	25,0°	30,5 ± 0,1	10,4	107,0	0,29	100	19,2	-3,2
	34,9°	87,2 ± 0,3						
	40,0°	145,0 ± 0,9						
	49,8°	372,0 ± 1,5						
diazo-1-hep- tanone-2 8	25,0°	5,19 ± 0,08	1,76	20,9	0,25	0		
diazo-1-hexène- -5-one-2 5	25,0°	4,63 ± 0,12	1,57	15,0	0,31	5		
diazo-1-hep- tène-5-one-2 6	25,0°	4,16 ± 0,04	1,41	14,9	0,28			
diazo-1-méthyl- -6-heptène-5- -one-2 7	25,0°	5,62 ± 0,07	1,91	15,4	0,37	50		

2% de bicyclo[2,2,1]heptène-2-one-5 (**12**) [21], 4% de nortricyclanone (**13**) [18] et 6% de produits cycliques non identifiés. Les produits ont été identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques synthétisés de manière indépendante: la nortricyclanone **13** [18] a été transformée en acétoxy-5-*exo*-bicyclo[2,2,1]heptanone-2 qui, après hydrolyse, donne le céto-alcool **10** [19]. Pour préparer l'isomère *endo* (**11**), nous avons suivi la voie proposée par *Greever* [20].

L'hydrolyse du diazoacétyl-4-méthyl-1-cyclopentène (**2**) ne donne que deux produits: 11% d'hydroxycétone **14** et 89% de méthyl-2-hydroxy-2-*exo*-bicyclo[2.2.1]-heptanone-5 (**15**) [22]. On constate que le groupe diazonium est attaqué par la position la moins alkylée du cyclopentène, en accord avec la règle de *Markownikoff*.

Dans l'hydrolyse du diazoacétyl-4-diméthyl-1,2-cyclopentène (**3**), nous isolons uniquement la hydroxy-2-diméthyl-1,2-*exo*-bicyclo[2.2.1]heptanone-5 (**16**). Par réduction de sa semicarbazone selon *Wolff-Kishner*, on transforme **16** dans le diméthyl-1,2-norbornanol-2-*exo* connu [23].

L'hydrolyse de la diazo-1-hexène-5-one-2 (**5**) donne 94% d'hydroxycétone **17** et 6% de produits cycliques. Parmi ceux-ci, seule la cyclohexénone-2 (**19**) a pu être identifiée (env. 4%). Si la solvolysse est effectuée dans un solvant moins nucléophile

que l'eau, comme l'acide trifluoroacétique, le rendement en produits de cyclisation est porté à 20% (10% de **19**).

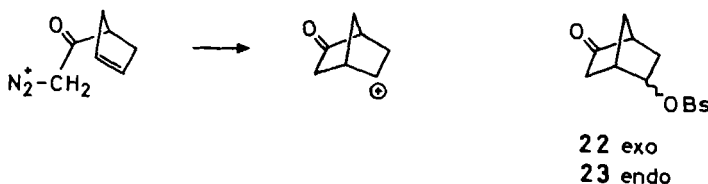
L'hydrolyse de la diazo-1-méthyl-6-heptène-5-one-2 (**7**) donne 45% d'hydroxycétone **18** et 55% d'(hydroxy-2-isopropyl)-3-cyclopentanone (**20**), identifiée par comparaison avec le produit authentique [24]; la formation de **20** à partir de **7**, comme celle de **19** à partir de **5**, est en accord avec la règle de *Markownikoff*.

Discussion. - Comme dans toutes les réactions d'hydrolyse de diazocétones primaires, la protonation a lieu dans un prééquilibre rapidement établi [2-4]. C'est l'ion diazonium formé dans cette étape qui subit ensuite, dans l'étape déterminant la vitesse, les différentes réactions de substitution et cyclisation signalées.

L'analyse des produits montre que la double liaison en position 5,6 agit sur l'ion diazonium comme un nucléophile dont l'efficacité est comparable à celle de l'eau du solvant. La participation est augmentée par la méthylation d'une part, par une géométrie favorable d'autre part: les dérivés du cyclopentène se cyclisent mieux que les analogues acycliques. Dans les cas où la participation dépasse largement les 50% (**2**, **3**), on constate une accélération de la vitesse globale par effet anchimère. Quand la vitesse est augmentée d'un facteur d'environ 10, on n'observe plus de produit non cyclisé (**3**). La règle de *Markownikoff* est respectée, preuve du caractère non carbénique, mais électrophile de nos réactions.

L'introduction d'un premier groupe méthyle dans le dérivé cyclopenténique augmente la vitesse d'un facteur d'environ 2,5, le deuxième d'environ 4. Un phénomène analogue avait été constaté par *Bartlett* [11] lors de la solvolysé des brosylates de cyclopentényl-éthyle; selon *Bartlett*, l'état de transition de la cyclisation serait symétrique par rapport à la double liaison et stabilisé d'une manière égale par chaque groupe méthyle.

Le caractère des étapes intermédiaires de cyclisation peut être étudié en examinant les dérivés cyclopenténiques. La participation de la double liaison crée un ion carbénium secondaire, l'ion oxo-5-norbornyle-2 (**21**), qui se stabilise ensuite en captant un nucléophile. On peut alors comparer nos résultats avec ceux obtenus par *Greever & Gwynn* lors de la solvolysé des brosylates d'oxo-5-norbornyle-2-*exo* (**22**) et -*endo* (**23**) [20]. **22** (*exo*) donnait comme produit principal la nortricyclanone **13** (tableau 2); l'isomère *endo* (**23**) formait surtout le produit de substitution *exo*, l'acétate de **10**, à côté d'autres produits également (tableau 2). Cette différence a été expliquée en termes d'ions classiques: l'isomère *endo* (**23**) forme un ion en position 2 accessible à l'attaque du solvant dans la direction *exo*, tandis qu'à partir de l'isomère *exo* (**22**), cette attaque est fortement encombrée par l'anion partant.



On constate que le mélange de produits *cycliques* formés lors de l'hydrolyse de la diazocétone **1** est très semblable à celui formé par acétolyse du brosylate *endo* (ta-

bleau 2). Il faut donc admettre que les deux réactions passent par un produit intermédiaire identique. Si l'on reprend les termes utilisés par *Greever & Gwynn* [20], ce serait un ion carbénium dont le contre-ion n'encombre pas la position 2-*exo*.

Tableau 2. Comparaison des produits de solvolysse de **1**, **22** et **23**

substrat	% produit				
	10	11	12	13	non identifié
1 ^{a)}	76	5	3	6	10
22 [20]	13,1 ^{b)}	4,5 ^{b)}	11,6	65,4	5,4
23 [20]	66,9 ^{b)}	10,9 ^{b)}	0,6	8,9	8,9

a) Produits cyclisés seulement; b) Acétate

Dans ce qui précède, nous avons formulé la cyclisation de **1** par des ions carbénium libres; il faut cependant noter que lors des hydrolyses des diazocétones on n'a pas constaté la formation d'ions libres, mais plutôt l'assistance par des molécules de solvant²⁾. Rappelons également que *Sneen* [25] a postulé que le mécanisme des solvolyses de substrats secondaires se situe entre S_N1 et S_N2: il y a formation réversible d'une paire ionique intime, puis substitution par une molécule de solvant.

Dans le cas de la cyclisation de **1**, la participation d'une molécule de solvant impliquerait que la double liaison est simultanément attaquée par l'atome de carbone α du groupe diazonium (agissant comme électrophile) et par la molécule de solvant (nucléophile; formule A ci-dessous). Pour examiner cette hypothèse, nous avons donc cherché des traits de S_N2 dans nos réactions.

En premier lieu, nous avons déterminé les entropies d'activation. Celles-ci sont en principe très différentes pour des réactions typiquement S_N1 et S_N2 [27]. Si dans les cyclisations comme dans les hydrolyses ordinaires de diazocétones une molécule de solvant est engagée dans l'état de transition, les entropies d'activation devraient être semblables. Nous avons donc mesuré les entropies d'activation de plusieurs réactions d'hydrolyse (tableau 1). On constate que la différence entre les trois composés cyclopenténiques **1**, **2**, **3** et l'analogue saturé **4** n'est que 1–2 u.e.; en particulier la ressemblance des entropies d'activation de **3** (100% cyclisation) et **4** (0% cyclisation) est en accord avec un mécanisme d'hydrolyse de **3** dans lequel une molécule de H₂O intervient également.

Tableau 3. Hydrolyse de **1** en présence de Br⁻. Dioxanne/eau 60:40 *v/v* à 25,0°; [H⁺] = 0,101; $\mu = 0,6$ (NaClO₄); [diaz] = 0,05, R = cyclopentényle

[Br ⁻]	[ClO ₄ ⁻]	$k_2 \cdot 10^2$ M ⁻¹ s ⁻¹	cyclis. %	RCOCH ₂ Br % 24	RCOCH ₂ OH % 9
–	0,60	0,43	62	0	38
0,02	0,58	0,97	58	37	5
0,05	0,55	1,69	44	54	2
0,20	0,40	4,45	24	73	3
0,40	0,20	8,40	–	–	–
0,50	0,10	8,90	11	86	3

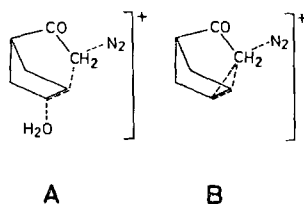
²⁾ Ceci est également valable pour les diazocétones secondaires [26].

Pour examiner la relation entre réactivité et sélectivité, nous avons soumis **1** à une hydrolyse concurrentielle en présence d'ions bromure (tableau 3). On note déjà une accélération sensible pour de faibles concentrations de bromure, ce qui prouve que nous avons bien compétition nucléophile entre l'eau et l'ion bromure. Comme on peut s'y attendre, l'accroissement de vitesse reste modéré, car les valeurs s des relations de nucléophilicité de *Swain & Scott* [28] sont faibles pour les hydrolyses des diazocarbonylés [3] [5] [29]: N_2 est un très bon groupe de départ et l'ion diazonium est peu sensible à la nature du nucléophile.

En présence de Br^- , la participation de la double liaison ainsi que la formation d'hydroxycétone **9** diminuent en faveur de la formation de bromoacétyl-4-cyclopentène (**24**). Ainsi le nucléophile Br^- concurrence efficacement les autres nucléophiles que sont la double liaison et l'eau dans l'étape déterminante de la réaction. D'après nos résultats, la réactivité de Br^- est environ 10^3 fois plus grande que celle de l'eau. Cette observation correspond à la valeur de nucléophilicité de *Swain & Scott* [28] et confirme le caractère bimoléculaire de la réaction de substitution par Br^- et, probablement, également par le solvant.

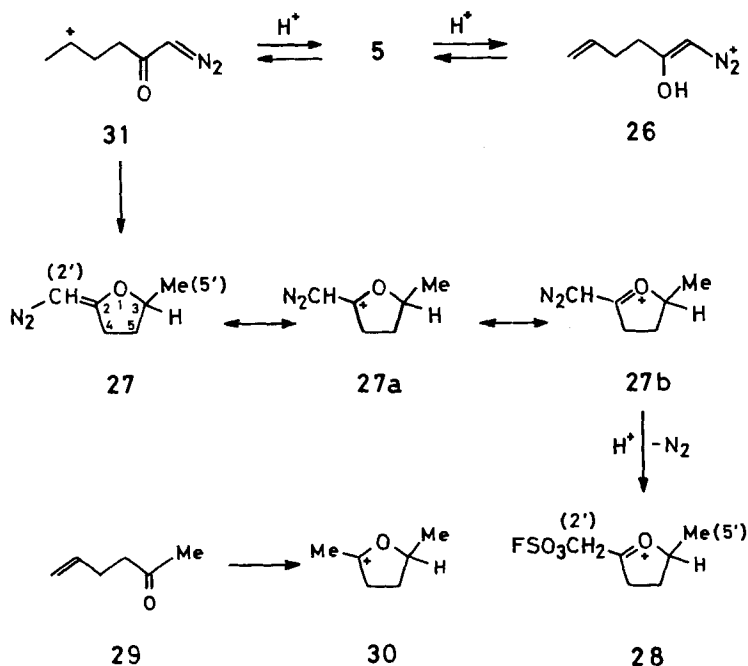
Pour juger le caractère de la réaction de cyclisation, il faudrait savoir dans quelle mesure le bromure peut concurrencer l'eau également dans les produits de cyclisation: si cette réaction passe par un ion carbénium classique et libre, la nucléophilicité du partenaire ne devrait pas jouer de rôle et le pourcentage du composé hydroxylé **10** devrait rester important par rapport au bromure de céto-5-norbornyle-2 (**25**). Si par contre la réaction se déroule selon un mécanisme concerté, le pourcentage de **25** devrait augmenter plus que proportionnellement avec la concentration de bromure. Nous avons pu constater qualitativement que pour $[Br^-] = 0,5M$ on a un rapport des produits bicycliques $10/25 \cong 5$, tandis qu'un ion carbénium libre devrait donner environ 100.

La comparaison des entropies d'activation ainsi que l'action du nucléophile externe Br^- semblent donc parler en faveur d'un état de transition d'un type concerté et par conséquent asymétrique (A). Le résultat de l'action des groupes méthyle sur les vitesses de réaction suggère quant à lui un état de transition dans lequel le groupe diazoniométhyle se rapproche de la double liaison d'une façon symétrique (B). Pour autant que le deuxième argument soit vraiment valable, il faut admettre que les deux processus, le rapprochement de la double liaison au groupe diazoniométhyle et le rapprochement de l'eau à la double liaison (respectivement à l'ion carbonium) sont concertés, mais pas synchrones; de cette façon la distance H_2O -double liaison reste supérieure à la distance double liaison-méthylène et le nouveau pont n'a pas encore acquis son orientation définitive dans l'état de transition.



Protonation dans les superacides. - *Wentrup & Dahn* [30] ont montré que les diazocétone primaires sont protonées sur l'oxygène dans des superacides tels que $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2$ ou $\text{HF}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2$ à -60° . Il se pose la question si ce n'est pas un ion énol-diazonium analogue à **26** qui, à la place de l'ion diazonium protoné sur le carbone, subit la cyclisation. Nous avons donc examiné si la diazo-1-hexène-5-one-2 **5** se comporte de la même manière dans différents systèmes acides. La protonation de **5** dans $\text{HF}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2$ à -80° conduit à la forme O-protonée **26**, caractérisée par le signal OH à $\delta = 9,3$ [30]. A -30° , ce produit se décompose et donne lieu à des polymérisations. Dans $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SO}_2$ à -80° , on a également protonation sur l'oxygène, mais le milieu est moins acide et la forme O-protonée **26** échange son proton trop rapidement avec les protons du solvant pour être observé. Dans ce solvant à -60° , **26** disparaît rapidement et un nouveau composé apparaît, que nous avons identifié comme l'ion diazonium cyclique **27**. Ce composé n'est pas stable et se décompose lentement à -25° avec perte d'azote pour donner le fluorosulfonate **28**.

La réaction observée en première ligne ne touche pas le groupe diazo, mais uniquement le groupe carbonyle et la double liaison oléfinique; des cyclisations analogues, par exemple **29** \rightarrow **30**, ont été observées par *Brouwer* [31] et par *Olah* [32].



La cyclisation **5** \rightarrow **27** passe probablement par l'ion **31**, après protonation de la double liaison oléfinique. Le spectre de **27** se distingue de celui de **30** et analogues: dans le cation **27**, la charge est localisée essentiellement sur l'azote, ce qui est marqué par des protons en C(3) peu déblindés ($\delta = 2,76$), tandis que dans **30**, la charge est localisée en C(2), ce qui a pour conséquence que les protons en α sont fortement déblindés ($\delta = 3,98$ [31]).

Le cation **27a** la structure d'un ion vinyldiazonium: il est stabilisé par mésomérie, mais comme l'indiquent les déplacements chimiques, la forme **27a** ne semble avoir qu'une faible contribution. L'ion **27** se décompose via **27b** assez lentement pour que nous ayons pu mesurer la vitesse de cette étape:

$$k_{\text{obs.}} = 2,6 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1} (-25^\circ).$$

Nous avons effectué la même réaction dans l'acide fluoro-sulfonique deutérié FSO₃D. Le premier transfert de proton sur **5** a lieu en C(6) (**31**) ce qui conduit à un ion tétrahydrofuryle **27** monodeutéié en position 5'. Lors de la transformation de **27** en ester **28** un seul atome de D est fixé sur le carbone C(2'); il n'y a donc aucun échange H–D. Ce résultat indique que la perte d'azote est plus rapide que la déprotonation une fois le proton transféré sur l'atome de carbone (à moins d'une réaction de type carbénique peu probable à si basse température). Ceci n'est pas étonnant dans un milieu riche en protons et pauvre en bases.

On constate donc que le diazoïque O-protoné donne des réactions de cyclisation essentiellement différentes des C-alkylations intramoléculeaires que nous avons observées en acide aqueux. On peut admettre que la protonation sur l'oxygène freine suffisamment la protonation de l'atome de carbone voisin pour que la protonation de l'oléfine (\rightarrow **31**) soit plus rapide. D'autre part, il devient évident que les cyclisations décrites antérieurement ne passent pas par un ion O-protoné.

Les auteurs remercient le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* de l'aide financière accordée pour ce travail.

Partie expérimentale

Spectres RMN.: *Varian A-60*, déplacements chimiques en δ . Spectres IR. (cm⁻¹): spectromètre *Beckman IR 20A*. Spectres UV. (nm, log ϵ): *Beckman DB-G*. Les mesures cinétiques dans l'UV. ont été effectuées avec un spectromètre *Beckman DU*, muni d'un porte-cuvettes spécial étanche, thermostaté par circulation d'eau. – Spectres de masse (SM.): *CEC 21-490* à 70 eV. GC. analytiques: *Carlo Erba G1*, colonne Carbowax 20M à 5% sur Chromosorb wav 30/60; GC. préparatives: *Aerograph Autoprep*, colonne à 10% de Carbowax sur Chromosorb w 30/60.

Synthèses. – *Diazoacétyl-4-cyclopentène (1)*. On ajoute goutte à goutte en agitant à 0° 2,60 g du chlorure de l'acide cyclopentène-3-carboxylique [33] dans 20 ml Et₂O abs. à une solution étherée de diazométhane (excès). On laisse reposer 2 h à 0°, puis on évapore le solvant et on distille: 1,90 g (Rdt. 38%) de **1**, liquide jaune, Eb. 72–74°/0,1 Torr. – RMN. (CCl₄): 5,70 (s, 2 H); 5,25 (s, 1 H); 2,73 (m complexe, 5 H). – IR. (CCl₄): 2100 (N=N), 1750 (C=O), 1660 (C=C). UV. (EtOH): $\lambda_{\text{épaule}} = 269$ (3,82), $\lambda_{\text{max}} = 249$ (3,87).

Diazoacétyl-4-méthyl-1-cyclopentène (2). Préparé selon *Bartlett & Sargent* [11], huile jaune après purification par chromatographie sur colonne de SiO₂, avec CCl₄ plus 1% MeOH. Rdt. 70%. – RMN. (CCl₄): 5,20 (s, 1 H); 5,15 (s, 1 H); 3,0 (m, 1 H); 2,75–2,2 (m, 4 H); 1,70 (s, 3 H). – IR. (CHCl₃): 2095 (N=N), 1630 (C=O). – UV. (EtOH): $\lambda_{\text{épaule}} = 270$, $\lambda_{\text{max}} = 250$.

Diazoacétyl-4-diméthyl-1,2-cyclopentène (3). Préparé selon *Bartlett & Sargent* [11], purifiée comme **2**, huile jaune-orange (Rdt. 78%) – RMN. (CCl₄): 5,26 (s, 1 H); 3,0 (m, 1 H); 2,7–2,3 (m, 4 H); 1,60 (s, 6 H). – IR. (CH₂Cl₂): 2090 (N=N), 1640 (C=O). – UV. (EtOH): $\lambda_{\text{épaule}} = 272$, $\lambda_{\text{max}} = 251$.

Diazoacétyl-cyclopentane (4). La diazoacétone est préparée à partir du chlorure de l'acide cyclopentanecarboxylique et CH₂N₂, et purifiée par distillation à 65–67°/0,03 Torr. (Rdt. 55%). – RMN. (CCl₄): 5,33 (s, 1 H); 2,18 (m, 1 H); 2,1–1,3 (8 H). – IR. (CHCl₃): 2100 (N=N), 1630 (C=O). – UV. (EtOH): $\lambda_{\text{épaule}} = 273$, $\lambda_{\text{max}} = 249$.

Diazo-1-hexène-5-one-2 (**5**). Préparée selon *Fawzi & Gutsche* [15], huile jaune, Eb. 55°/1,2 Torr (Rdt. 75–85%). – RMN. (CCl₄): 6,0–5,4 (*m*, 1H); 5,35 (*s*, 1H); 5,2–4,7 (*m*, 2H); 2,40 (*s*, 4H). – IR. (CCl₄): 2100 (N=N), 1645 (C=O). UV. (EtOH): λ_{épaule} = 273, λ_{max} = 249.

Diazo-1-heptène-5-one-2 (**6**). Le chlorure d'hexène-4-oïque [34] est traité par CH₂N₂; la diazocétone est ensuite distillée, huile jaune, Eb. 48°/0,04 Torr (Rdt. 65%). – RMN. (CCl₄): 5,52 (*s*, 1H); 5,25 (*s*, 1H); 2,30 (*s*, 4H); 1,54 (*s*, 3H). – IR. (CHCl₃): 2100 (N=N), 1630 (C=O), 965 (C=C, *trans*). – UV. (EtOH): λ_{épaule} = 272, λ_{max} = 250.

Diazo-1-méthyl-6-heptène-5-one-2 (**7**). Préparée selon *Julia & Linstrumelle* [16], purifiée comme **2**, huile jaune-orange (Rdt. 75%). – RMN. (CCl₄): 5,30 (*s*, 1H); 5,25–4,80 (*m*, 1H); 2,30 (*s*, 4H); 1,68 (*s*, 3H); 1,60 (*s*, 3H). – IR. (CH₂Cl₂): 2100 (N=N), 1640 (C=O). – UV. (EtOH): λ_{épaule} = 271, λ_{max} = 248.

Diazo-1-heptanone-2 (**8**). Préparée à partir du chlorure de caproyle et CH₂N₂, purifiée par chromatographie comme **2**, huile jaune (Rdt. 86%). – RMN. (CCl₄): 5,20 (*s*, 1H); 2,4–0,7 (*m* complexes, 11H). – IR. (CHCl₃): 2100 (N=N), 1630 (C=O). – UV. (EtOH): λ_{épaule} = 273, λ_{max} = 249.

Analyse des produits d'hydrolyse. – *Hydrolyse du diazoacétyl-4-cyclopentène* (**1**). On hydrolyse 2,0 g de **1** dans 100 ml de H₂SO₄ 1N/acétone 80:20 *v/v*, à 25°. Lorsque le dégagement d'azote est terminé, la solution est neutralisée par NaHCO₃ solide et extraite par 5 × 50 ml CH₂Cl₂. La solution est séchée sur MgSO₄, puis concentrée en distillant le solvant à travers une colonne *Widmer*. Le concentré est analysé par GC. (150°); en plus du solvant et de composés mineurs non identifiés, on trouve 5 produits dont les temps de rétention et les aires sont: 1,2 (2%), 7,2 (3,5%), 12,8 (38%), 16,6 (47%) et 24,0 (3%). Par comparaison avec des produits authentiques synthétisés de manière indépendante (excepté **9**), on identifie dans l'ordre: le déhydronorcamphe (**12**) [21], la nortricyclanone (**13**) [18], l'hydroxyacétyl-4-cyclopentène (**9**), les cétols *exo*- et *endo*-hydroxy-2-norbornanone-5 (**10** et **11**) [18–20].

L'hydrolyse de **1** en solution acide dioxanne/eau utilisée pour les cinétiques donne un mélange de même composition. Pour des raisons de commodité d'extraction, les solutions acétone/eau sont préférables.

Stabilité des produits d'hydrolyse de 1. Des échantillons de **10**, **11** et **13** sont laissés 15 h à température ambiante dans la solution utilisée pour l'hydrolyse. Les solutions sont extraites et analysées par GC. Les échantillons sont trouvés inchangés, ce qui indique qu'aucune isomérisation ou addition n'a lieu dans les conditions d'hydrolyse. Un échantillon de bromocétone **24**, laissé une nuit dans les conditions des cinétiques, reste également inchangé.

Hydrolyse du diazoacétyl-4-méthyl-1-cyclopentène (**2**). a) Une prise d'hydrolysate de **2** est analysée par GC. (160°). On trouve 2 produits dont les temps de rétention et les aires sont 15,4 (89%) et 21,3 (11%), que l'on identifie comme **15** et **14**. b) On hydrolyse dans les mêmes conditions que pour **1** 1,50 g (0,01 mol) de **2**. Le produit brut extrait (1,35 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice (50 cm × 2,5 cm) en éluant avec CHCl₃. On recueille 23 fractions de 10 ml contenant l'hydroxycétone **14**, puis 12 fractions de mélange, enfin 25 fractions contenant 0,67 g de **15** pur (couche mince) (Rdt. 52%). Les spectres RMN. et IR. de ce dernier sont identiques à ceux publiés par *Paasivirta* [22]. – RMN. (CCl₄): 3,50 (*s*, 1H); 2,7–1,2 (*m* complexes); 1,38 (*s*, 11H). – IR. (CH₂Cl₂): 3620, 3460 (OH), 1740 (C=O).

Hydrolyse du diazoacétyl-4-diméthyl-1,2-cyclopentène (**3**). On hydrolyse 1,60 g de **3** dans les mêmes conditions que pour **1**. L'extrait brut est chromatographié sur colonne de gel de silice en éluant par CHCl₃. On isole 1,32 g d'un composé semi-solide, qui ne présente qu'une tache sur couche mince (Rdt. 86%): **16**. – RMN. (CCl₄): 2,58 (*s*, 1H); 2,55–1,25 (*m* complexes, 7H); 1,23 (*s*, 3H); 1,18 (*s*, 3H). – IR. (CHCl₃): 3600, 3460 (OH), 2970, 2880, 1740 (C=O).

Semicarbazone de 16. On chauffe 1,0 g de chlorhydrate de semicarbazide et 1,6 g d'acétate de sodium dans 8 ml EtOH/H₂O avec 1,0 g de cétone **16**. On filtre, on lave avec un peu d'eau glacée et on recrystallise 3 fois dans EtOH/H₂O: F. 183–184°.

C₁₀H₁₇N₃O₂ (211,3) Calc. C 56,85 H 8,11 N 19,89% Tr. C 57,00 H 8,14 N 19,98%

Réduction de la semicarbazone. On mélange 1,0 g de semicarbazone de **16** et 1,2 g de KOH pulvérisé dans un appareil selon *Hickmann*, que l'on chauffe à 220–240°. Le produit qui sublime contre les parois, est recueilli dans du pentane et séché. Après évaporation du solvant, on obtient

374 mg de diméthyl-1,2-norbornanol-2-*exo* (Rdt. 50%). Un échantillon, mélangé à KOH pulvérisé, est sublimé: F. 111–113° (litt. [23]: 112–113°). – RMN. (CCl₄): 2,4–0,8 (*m* complexes); 1,07, 1,22 (*s*). – IR. (CH₂Cl₂): 3660, 3550(OH), 2930, 2850, 1460.

Hydrolyse de la diazo-1-hexène-5-one-2 (5). On hydrolyse **5** comme décrit pour **1**; le produit est analysé par GC.; 4 produits mineurs (en tout 2%) n'ont pas été identifiés. – Après hydrolyse en CF₃COOH/HClO₄, le mélange réactionnel est neutralisé avant l'extraction: **17** 80%, **19** 10%, produits non identifiés 10%.

Hydrolyse de la diazo-1-méthyl-6-heptène-5-one-2 (7). On traite 1,0 g de **7** de la même manière que **1**. En plus de composés oléfiniques mineurs, on trouve par GC. 2 produits dans la proportion de 45:55. Des échantillons sont collectés et analysés. On identifie l'hydroxycétone **18**, par RMN.: 5,25–4,8 (*m*, 1 H); 4,05 (*s*, 2 H); 2,9 (*s*, 1 H); 2,30 (*s*, 4 H); 1,68 (*s*, 3 H); 1,60 (*s*, 3 H). L'autre produit, **20**, est identifié par comparaison avec un échantillon préparé selon [24]. – RMN. (CCl₄): 3,18 (*s*, 1 H); 2,5–1,7 (*m* complexes, large pic centré à 2,14, 7 H); 1,20 (*s*, 6 H). – IR. (CCl₄): 3590, 3430 (OH), 1738 (C=O).

Mesures cinétiques. – On a mesuré la décroissance de la bande diazo dans l'UV. par spectrophotométrie. Le dioxanne a été débarrassé des acétals par hydrolyse acide, puis distillé sur sodium sous azote; l'eau a été distillée sur KOH et KMnO₄; D₂O contenait = 99,7% de D. Les mélanges dioxanne/H₂O et dioxanne/D₂O 60:40 *v/v* ont été préparés par pesée à partir de HClO₄ 70%. La force ionique des solutions de NaBr était maintenue constante par addition de NaClO₄.

Protonation dans les superacides. – Pour les mesures de spectrométrie, nous avons utilisé du FSO₃H commercial (*K & K Laboratories*, New York) et SbF₅ (*Koch-Light*, England). FSO₃D nous a été fourni par le Dr C. Wentrup, que nous remercions.

Tableau 4. Spectres RMN. des cations dans FSO₃H–SO₂ à –60°. Déplacements chimiques δ+0,30 par rapport au TMS externe

Ion	C(1) (26) resp. C(2') (27, 28)	C(3)	C(4)	C(5)	C(6) (26) resp. C(5') (27, 28)
26	6,27 (<i>s</i> , 1 H)	2,70 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7 Hz, 2 H)	2,36 (<i>q</i> , <i>J</i> = 7 Hz, 2 H)	5,60 (<i>m</i> , 1 H)	5,00–5,05 (<i>m</i> , 2 H)
27	6,27 (<i>s</i> , 1 H)	2,76 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7 Hz, 2 H)	2,05 (<i>m</i> , <i>J</i> = 7 Hz, 2 H)	5,05 (<i>m</i> , 1 H)	1,42 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7 Hz, 3 H)
28	6,03 (<i>s</i> , 2 H)	3,98 (<i>t</i> , <i>J</i> = 7 Hz, 2 H)	2,1–2,9 (<i>m</i> , <i>J</i> = 7 Hz, 2 H)	6,5 (<i>m</i> , 1 H)	1,86 (<i>d</i> , <i>J</i> = 7 Hz, 3 H)

BIBLIOGRAPHIE

- [1] R. Malherbe, Nguyen Thi Than Tam & H. Dahn, *Helv.* 55, 245 (1972).
- [2] H. Dahn & H. Gold, *Helv.* 46, 983 (1963).
- [3] C. E. McCauley & C. V. King, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 6221 (1952).
- [4] J. F. Lane & R. L. Feller, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 4230 (1951).
- [5] W. J. Albery & R. P. Bell, *Trans. Farad. Soc.* 57, 1942 (1961).
- [6] W. J. Albery, J. E. C. Hutchins, R. M. Hyde & R. H. Johnson, *J. chem. Soc. B* 1968, 219.
- [7] H. E. Sheffer & J. A. Moore, *J. org. Chemistry* 28, 129 (1963); E. R. Marshall, J. A. Kuck & R. C. Elderfield, *ibid.* 7, 444 (1942); A. K. Bose & P. Yates, *J. Amer. chem. Soc.* 74, 4703 (1952).
- [8] J. R. Marshall & J. Walker, *J. chem. Soc.* 1952, 467; B. G. Christensen, N. G. Steinberg & R. Hirschmann, *Chemistry & Ind.*, 1259 (1958).
- [9] J. A. Moore & R. W. Medeiros, *J. Amer. chem. Soc.* 81, 6026 (1959); J. A. Moore, W. F. Holton & E. L. Wittle, *ibid.* 84, 390 (1962); J. A. Moore & L. J. Pandya, *J. org. Chemistry* 29, 336 (1964).
- [10] R. G. Lawton, *J. Amer. chem. Soc.* 83, 2399 (1961); P. D. Barlett & S. Bank, *ibid.* 83, 2591 (1961).

- [11] *P. D. Bartlett, S. Bank, R. J. Crawford & G. H. Schmid*, J. Amer. chem. Soc. **87**, 1288 (1965); *P. D. Bartlett & G. Sargent*, *ibid.* **87**, 1297 (1965); *P. D. Bartlett, W. D. Closson & T. J. Cogdell*, *ibid.* **87**, 1308 (1965); *P. D. Bartlett, W. S. Trahanovsky, D. A. Bolon & G. H. Schmid*, *ibid.* **87**, 1314 (1965).
- [12] *G. L. Closs, R. A. Moss & S. H. Goh*, J. Amer. chem. Soc. **88**, 364 (1966); *G. L. Closs & S. H. Goh*, J. org. Chemistry **39**, 1717 (1974).
- [13] *D. J. Beames & L. N. Mander*, Austral. J. Chemistry **24**, 343 (1971); *D. J. Beames, T. R. Klose & L. N. Mander*, Chem. Commun. **1971**, 773.
- [14] *W. F. Erman & L. C. Stone*, J. Amer. chem. Soc. **93**, 2821 (1971).
- [15] *M. M. Fawzi & C. D. Gutsche*, J. org. Chemistry **31**, 1390 (1966).
- [16] *S. Julia, M. Julia & G. Linstrumelle*, Bull. Soc. chim. France **1964**, 2693.
- [17] *F. Arndt & B. Eistert*, Ber. deutsch. chem. Ges. **68**, 200 (1935).
- [18] *J. Meinwald & J. K. Crandall*, J. Amer. chem. Soc. **88**, 1292 (1966).
- [19] *H. Krieger*, Ann. Acad. Sci. Fennicae Ser. A II. Chim. **109**, 39 (1961).
- [20] *J. C. Greever & D. E. Gwynn*, Tetrahedron Letters **1969**, 813.
- [21] *J. D. Roberts, E. R. Trumbull, W. Bennet & R. Armstrong*, J. Amer. chem. Soc. **72**, 3116 (1950).
- [22] *J. Paasivirta*, Suomen Kemistilehti **36 B**, 156 (1963).
- [23] *H. Toivonen*, Suomen Kemistilehti **33 B**, 66 (1960).
- [24] *M. Pfau, R. Dulou & M. Vilkas*, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. **254**, 1817 (1962).
- [25] *R. A. Sneen*, Accounts chem. Res. **6**, 46 (1973).
- [26] *G. Fierz & H. Dahn*, résultats non publiés.
- [27] *R. W. Taft*, J. Amer. chem. Soc. **74**, 5372 (1952); *F. A. Long, J. G. Pritchard & F. E. Stafford*, *ibid.* **79**, 2362 (1957); *L. L. Schaleger & F. A. Long*, Adv. physic. org. Chemistry **1**, 1 (1963).
- [28] *C. G. Swain & C. B. Scott*, J. Amer. chem. Soc. **75**, 141 (1953); *J. O. Edwards & R. G. Pearson*, *ibid.* **84**, 16 (1962).
- [29] *H. Dahn & J. P. Leresche*, Bull. Soc. vaud. Sci. nat. **70**, 31 (1968).
- [30] *C. Wentrup & H. Dahn*, Helv. **53**, 1637 (1970).
- [31] *D. M. Brouwer*, Rec. Trav. chim. Pays-Bas **88**, 530 (1969).
- [32] *G. A. Olah, Y. Halpern, Y. K. Mo & G. Liang*, J. Amer. chem. Soc. **94**, 3554 (1972).
- [33] *G. H. Schmid & A. W. Wolkoff*, J. org. Chemistry **32**, 254 (1967).
- [34] *H. Burton & C. K. Ingold*, J. chem. Soc. **1929**, 2022.

272. The Use of Paraquat as an NMR.- and Charge-transfer-Probe for Solvent-Exposed Aromatic Amino-acid Side-Chains¹⁾

by **Jan W. Verhoeven²⁾, Anne-Marie A. Verhoeven-Schoff²⁾,
André Masson, and Robert Schwyzer**

Institut für Molekularbiologie und Biophysik, Eidgenössische Technische Hochschule
CH-8049 Zürich

(16. IX. 74)

Summary. The purpose of this investigation was to find new and more potent charge-transfer probes for the study of certain aspects of polypeptide and protein conformation, especially of solvent-exposure of aromatic amino-acid side chains. N,N'-dimethyl-4,4'-dipyridylum ion (paraquat) was shown by NMR. to complex specifically with tryptophan, tyrosine, and phenyl-

¹⁾ Charge Transfer as a Molecular Probe in Systems of Biological Interest, or Elektronen-Donator-Acceptor-Komplexe bei Polypeptiden, VII. For article VI see [16]. Abbreviations according to the IUPAC-IUB commission on biochemical nomenclature.

²⁾ Present address: Laboratory of Organic Chemistry, University of Amsterdam, Nieuwe Achtergracht 129, Amsterdam, The Netherlands.