

Jean-Pierre Fleury et Michel Desbois

Laboratoire de Chimie Organique Générale, Ecole Nationale Supérieure de Chimie,
68093 Mulhouse Cédex, France

Reçu le 19 Avril 1977

Les réarrangements observés sur des dérivés aza-2 bicyclo[2.2.2]octéniques substitués sur l'azote par des groupements hydroxytosyloxy ou acyloxy sont de deux types: une transposition de Wagner-Meerwein concertée conduisant au système aza-1 bicyclo[3.2.1]octénique, une coupure du type rétro-aldolisation fournissant une cyclohexénone-oxime. Ces résultats sont comparés avec ceux observés en série aza-2 bicyclo[2.2.1]hepténique.

J. Heterocyclic Chem., 15, 1005 (1978)

A la suite de la controverse sur l'ion norbornylique, les ions nitrenium (dérivés azotés à deux ligands et chargés positivement) ont suscité l'intérêt de différents groupes de recherche, dont celui plus particulièrement de P. G. Gassman (1). Ces espèces sont en effet impliquées dans des processus de réarrangement, de synthèse ou de dégradation de systèmes azotés. En série aza-2 bicyclique par exemple ils jouent un rôle important dans des transpositions du type Wagner-Meerwein (2).

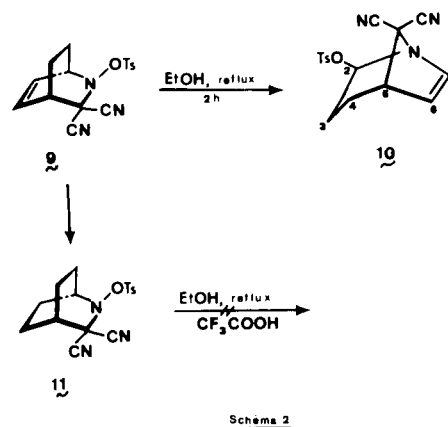
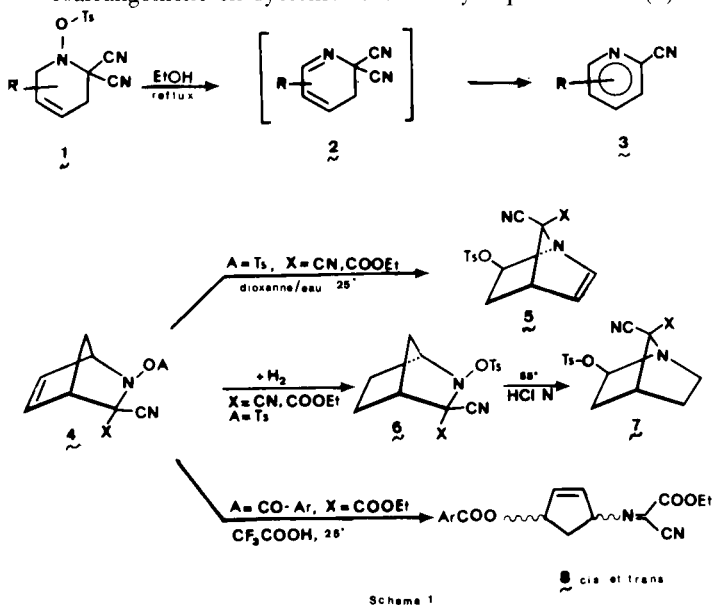
Nous avons montré récemment que des alcoylhydroxylamines *O*-tosylées portant en position α des substituants électro-attracteurs sont isolables et stables à température ambiante et peuvent servir, au même titre que les *N*-halogénoamines (2) ou les *O*-acylhydroxylamines (3) comme générateurs d'ions nitrenium. Ainsi les *N*-tosyloxy-tétrahydropyridines **1** (4) se conservent à température ambiante aussi bien en solution qu'à l'état cristallisé, alors que la dibenzylhydroxylamine *O*-tosylée (5) ou des dérivés bicycliques analogues (3) ne sont pas stables; mais au reflux de l'éthanol les hydroxylamines **1** éliminent de l'acide *p*-toluènesulfonique, la dihydropyridine **2** ainsi formée s'aromatisant spontanément en α -cyanopyridine **3** (4). Les tosylhydroxylamines bicycliques non saturées **4** (A = Ts) ou saturées **6** sont également isolables, mais se réarrangent en systèmes aza-1 bicycliques **5** ou **7** (6).

La stéréospécificité de ce réarrangement implique une réaction concertée analogue à celle admise dans la racémisation de dérivés norbornyliques (7) avec retour interne sur un état de transition à caractère de paire d'ions. Nous avons également mis en évidence une réaction concurrente sur les analogues acylés **4** (A: Ar-CO-) qui évoluent vers les dérivés cyclohexéniques **8**.

Dans ce mémoire nous décrirons quelques observations nouvelles faites sur d'autres hydroxylamines bicycliques et qui illustrent le rôle joué par le substituant nucléofuge fixé sur l'azote, par la nature du dérivé bicyclique et par la présence d'une non saturation dans le cycle.

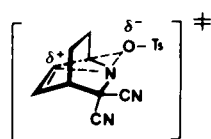
Transposition du dicyano-3,3 *p*-tosyloxy-2 aza-2 bicyclo[2.2.2]octène-5 **9**.

Dans l'éthanol au reflux, l'hydroxylamine tosylée **9** (Schéma 2) se transforme quantitativement en un isomère dont la structure aza-1 bicyclo[3.2.1]octénique **10** apparaît clairement à l'inspection du spectre de ^1H -rmn (voir partie expérimentale). Contrairement aux dérivés transposés de la série bicyclohepténique **5**, le système bicycloocténique **10** est stable, même en milieu acide. De ce fait l'observation par rmn des signaux des protons vinyliques et des protons H (1) (structure **9**) et H (2) (structure **10**) permet de suivre la cinétique de la transposition en fonction du solvant utilisé et de l'adjonction d'acide au milieu réactionnel. On observe dans tous les cas une loi cinétique d'ordre 1 compatible avec un mécanisme concerté. La nature du solvant joue un rôle important: ainsi la constante de vitesse augmente de façon considérable



quand on passe du chloroforme à des solvants de constante diélectrique plus élevée comme l'acétonitrile ou le diméthylsulfoxyde (voir partie expérimentale). Un tel effet de polarité du solvant est bien connu dans les transpositions de Wagner-Meerwein classiques (8). Par ailleurs on observe un effet catalytique par addition d'acides acétique ou monochloracétique.

L'ensemble de ces observations indique que ce réarrangement passe par un état de transition concerté du type **12** à caractère de paire d'ions peu prononcé favorisant le retour interne du nucléofuge: un solvant polaire ou l'adjonction d'acide favorisent l'élongation de la liaison azote-oxygène et accélèrent par conséquent le réarrangement.

**12**

L'influence de la taille du dérivé bicyclique apparaît dans la comparaison des dérivés saturés **6** et **11**. Le premier se réarrange en 16 heures dans le dioxane à 55° en présence d'acide chlorhydrique N (5). Par contre aucune évolution du dérivé bicycloocténique **11** n'est observée dans l'éthanol au reflux en présence d'acide trifluoroacétique. Une différence de comportement identique se manifeste pour les dérivés acylés **13a** et **13b** (Schéma 3): l'isomérisation en dérivés cyclopenténiques **17** observée en série bicyclohepténique n'est plus réalisable en série bicycloocténique. C'est manifestement la tension supplémentaire en série [2.2.1] qui est responsable de ces différences de réactivités.

L'influence d'une non saturation est importante: en série bicyclique [2.2.1] la transposition du dérivé saturé **6** nécessite des conditions plus sévères (température et catalyse acide) que celles de son analogue non saturé **4** (A = Ts); en série bicyclique [2.2.2] le réarrangement n'est plus observé dans le dérivé saturé **11**. Il est vraisemblable qu'une interaction homoallylique entre le doublet π et le centre cationique augmente, comme en série norbornénique (11), la vitesse de la transposition. Réactivité des hydroxylamines bicycliques acylées en milieu basique.

L'absence de réactivité du dérivé **13b** en milieu acide trifluoroacétique nous a conduit à vérifier le comportement de cette oxime acylée en milieu basique. Au reflux du méthanol et en présence de triéthylamine ce système bicyclique évolue (Schéma 3) vers une oxime cyclohexénique **16b**, dont la structure est clairement établie sur la base des données spectroscopiques (voir partie expérimentale). Il s'agit manifestement d'une réaction de méthanolyse de l'hydroxylamine acylée **13b** (mise en

évidence d'ester *p*-nitrobenzoïque) analogue à celle décrite par Gassman sur des dérivés monocycliques (3). Mais l'hydroxylamine intermédiaire **14** n'est pas isolée: sous l'influence des groupements électro-attracteurs elle subit une coupure de la liaison N-C (3) qui conduit au dérivé nitrosé **15** et ultérieurement au tautomère **16**. L'hydroxylamine acylée bicyclohepténique **13a** réagit de manière absolument identique.

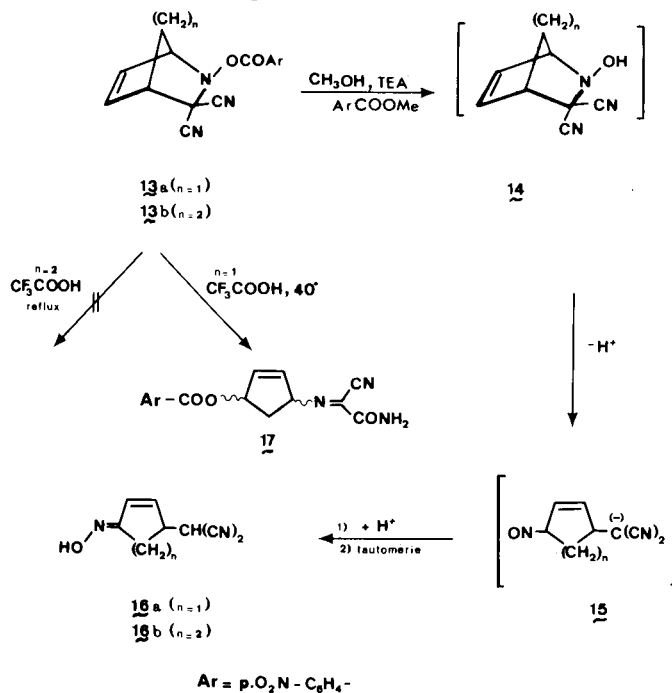


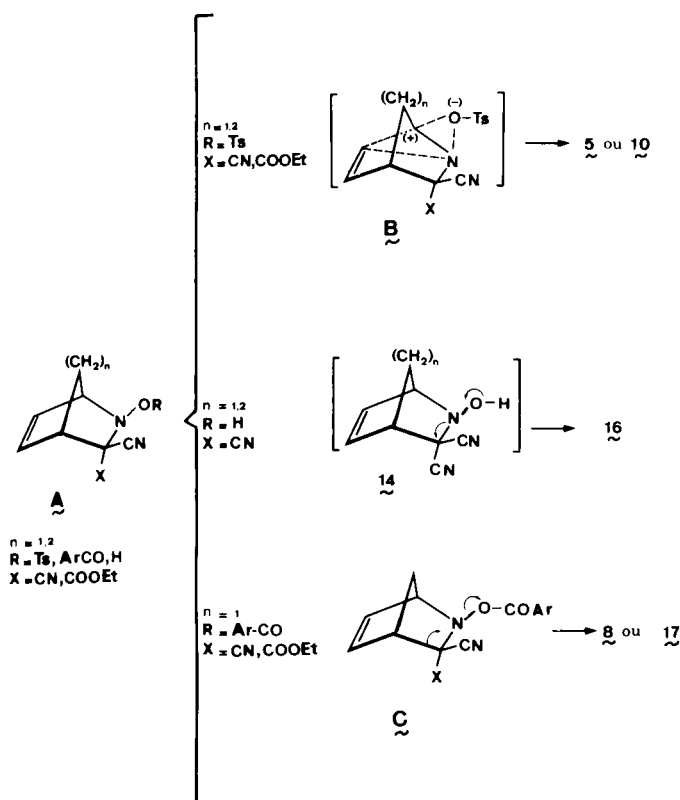
Schéma 3

La coupure de l'hydroxylamine **14** représente une preuve originale de la réversibilité de la première étape de la réaction de Ehrlich-Sachs (9) (condensation d'un dérivé nitrosé sur un méthylène actif).

Conclusions.

Ajoutées aux expériences déjà décrites par Biehler (6) et Gassman (3) les observations exposées dans ce mémoire permettent une description plus complète des possibilités d'évolution d'hydroxylamines bicycliques du type A (Schéma 4): trois types de réactions sont possibles en fonction de la taille du cycle et de la nature du groupement partant fixé sur l'azote.

Les hydroxylamines tosylées A (R = Ts) subissent une transposition de type Wagner-Meerwein passant par un état de transition concerté à caractère de paire d'ions B analogue à celui postulé dans le réarrangement des N-halogénoamines (1). Mais la solvolysé, qui concurrence en général le retour interne, n'est pas observée avec le substituant tosyloxy. La transposition est freinée par les substituants électro-attracteurs en α de l'azote et accélérée par des tensions dans le système bicyclique (série [2.2.1])



plus réactive que la série [2.2.2], dérivés saturés moins réactifs). Les solvants polaires et l'addition d'acide accélèrent le réarrangement.

Pour les analogues acylés **A** ($R = Ar-CO-$) la transposition de Wagner-Meerwein n'est plus observée, même en milieu acide. Mais en milieu basique ces dérivés subissent une solvolysse pour former les hydroxylamines non substituées **14**, instables du fait de la présence des substituants électro-attracteurs. Une réaction apparentée à une rétroaldolisation conduit alors à l'ouverture du système bicyclique. Le dérivé bicyclohepténique **C** se distingue par un deuxième type d'ouverture intervenant en milieu acide: l'élongation de la liaison azote-oxygène assistée par la migration de la liaison $C_{\alpha}-C_{\beta}$ conduit alors à des dérivés cyclopenténiques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été mesurés en tube capillaire (appareil Büchi) et ne sont pas corrigés. Les spectres de rmn ont été enregistrés sur des appareils Varian A-60 A, Varian 100 MHz ou Bruker Spectrospin 270 MHz (δ en ppm par rapport à la référence interne TMS; constantes de couplage J en Hz: s = singulet, d = doublet, q = quadruplet, m = multiplet; les valeurs pour le groupement tosyloxy, soit $\sim 2,40$ pour le méthyle et $\sim 7,60$ pour le centre du quadruplet ne sont pas mentionnées). Les spectres ir ont été déterminés sur un appareil Perkin Elmer 21 (produits solides dispersés en pastille de bromure de potassium; les valeurs 1600 cm^{-1} du groupement tosyloxy et les trois bandes vers 1370 ,

1190 et 1180 cm^{-1} du groupe SO_2 ne sont pas mentionnées). Les analyses élémentaires ont été effectuées au Service Central de Microanalyse du CNRS, division de Strasbourg.

Les méthodes antérieurement décrites ont été utilisées pour la synthèse des dérivés bicycliques **9** (4), **13a** (10) et **13b** (4).

1) *p*-Tosyloxy-2 dicyano-8,8 aza-1 bicyclo[3.2.1]octène-6 (**10**).

On chauffe au reflux pendant 2 heures une solution de 1 g (0,003 mole) d'adduit **9** dans 20 cm^3 d'éthanol 96° . On évapore sous pression réduite et recristallise le résidu dans l'éthanol. Rendement: 0,95 g (95%), F: $144-145^\circ$; rmn (deutérochloroform): 6,15 (1H, d, H_7 , $J_{7-6} = 3,5$); 5,91 (1H, dd, H_6 , $J_{6-5} = 2,5$); 5,3 (1H, dd, H_2 , $J = 8$ et 0,8); 2,91 (1H, q, H_5 , trois couplages de 2,5 environ); entre 2,3 et 1,5 (4H, multiplet $-CH_2-CH_2-$, non analysable au 1er ordre, même à 270 MHz). Les couplages observés sont compatibles avec une position axiale du groupement tosyloxy dans une conformation du type chaise déformée.

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{15}N_3O_3S$: C, 58,35; H, 4,56; N, 12,77. Trouvé: C, 58,3; H, 4,6; N, 12,7.

2) *p*-Tosyloxy-2 dicyano-3,3 aza-2 bicyclo[2.2.2]octane (**11**).

On hydrogène 1 g (0,003 mole) d'adduit **9** dans 30 cm^3 de dioxanne sec en présence de 100 mg de charbon palladié à 5%. Après filtration on évapore sous pression réduite et recristallise dans l'éthanol 96° . Rendement: 0,8 g (80%), F: $124-125^\circ$; rmn (deutérochloroform): 3,3 (1H, m, H_1); 2,3 (1H, m, H_4); de 2,3 à 1,5 (8H, m, $2 \times -CH_2-CH_2-$).

Anal. Calculé pour $C_{16}H_{17}N_3O_3S$: C, 58,00; H, 5,13; N, 12,69. Trouvé: C, 58,1; H, 5,1; N, 12,7.

Le traitement du dérivé saturé **11** (0,5 g) dans 20 cm^3 d'acétone en présence de 1 cm^3 de méthanol et 1 cm^3 de triéthylamine pendant 6 jours à 20° conduit au mono-imino-éther correspondant, (Rendement: 75%; F: $142-143^\circ$; spectre de rmn analogue au dérivé dicyané **11**, avec, en plus, un pic CH_3-O- à 3,7 et un pic NH à 8,33).

Anal. Calculé pour $C_{17}H_{21}N_3O_4S$: C, 56,22; H, 5,78; N, 11,57. Trouvé: C, 56,3; H, 5,8; N, 11,5.

Le traitement du dérivé saturé **11** dans l'éthanol au reflux (solution à 5%) en présence de quelques gouttes d'acide trifluoroacétique ne conduit à aucune évolution.

3) Dicyanométhyl-4 cyclohexène-2 one-oxime (**16b**).

On dissout 3 g d'adduit **13b** dans 50 cm^3 d'acétone en présence de 3 cm^3 de méthanol et de 3 cm^3 de triéthylamine. On laisse reposer 2 heures à température ambiante et évapore le solvant sous pression réduite. Le solide résiduel est repris par 100 cm^3 d'eau bouillante acidulée par quelques gouttes d'acide acétique. On refroidit à 0° et filtre le *p*-nitrobenzoate de méthyle. Le filtrat est extrait par $4 \times 50\text{ cm}^3$ d'éther. La solution étherée est lavée par $2 \times 25\text{ cm}^3$ de bicarbonate de sodium saturé, séchée sur drierite et évaporée. Le solide obtenu est recristallisé dans un mélange chloroforme-cyclohexane (5:1), Rendement: 1 g (soit 62% molaire), F: $134-135^\circ$; ir (cm^{-1}): 2270 ($\nu C\equiv N$), 1646 ($\nu C=N$); rmn (acétone- d_6): 9,3 (1H, s, OH); 6,37 (1H, dd, H_2 , $J_{2-3} = 10$); 6,03 (1H, ddd, H_3); 4,63 (1H, d, $CH(CN)_2$, $J = 6,5$); 3,23 (1H, multiplet non résolu, H_4); 3,1 (1H, dt, H_6 eq); 2,35 (1H, ddd, H_6 ax); 2,22 (1H, m, H_5 eq); 1,65 (1H, dddd, H_5 ax) avec les constantes de couplages suivantes: $6\text{ ax} - 6\text{ eq} = 17$; $6\text{ ax} - 5\text{ eq} = 5,2$; $6\text{ ax} - 5\text{ ax} = 12$; $6\text{ eq} - 5\text{ eq} = 4$; $6\text{ eq} - 5\text{ ax} = 4$; $5\text{ eq} - 5\text{ ax} = 19,5$ ainsi que trois constantes faibles 2-6 eq, 3-4 et 3-5 eq. Les pics à 9,3 (OH) et 4,63 ($CH(CN)_2$) disparaissent par addition de oxyde de deuterium.

Anal. Calculé pour $C_9H_9N_3O$: C, 61,71; H, 5,14; N, 24,00. Trouvé: C, 61,7; H, 5,2; N, 24,0.

Aucune transformation du dérivé **13b** n'est observée par traitement au reflux de l'acide trifluoroacétique pendant plusieurs jours.

4) Dicyanométhyl-4 cyclopentène-2 one-oxime (**16a**).

Cette oxime est obtenue dans des conditions analogues à celles décrites pour l'oxime **16b** à partir du dérivé bicyclique **13a**. Rendement: 55%, F: 124-125°; ir (cm⁻¹): 2270 (C≡N), 1645 (C=N); rmn (acétone-d₆): 9,87 (1H, s, OH); 6,47 (2H, m, CH=CH); 4,70 (1H, d, CH(CN)₂, J = 5); 3,7 (1H, ddd, H₄); 3,1 (1H, dd, H₅); 2,6 (1H, dd, H₅) avec les constantes de couplages: H₅₋₅ = 18; H₅₋₄ = 3,5 et 7).

Anal. Calculé pour C₈H₇N₃O: C, 59,63; H, 4,35; N, 26,08. Trouvé: C, 59,2; H, 4,4; N, 25,9.

Le traitement du dérivé **13a** par l'acide trifluoroacétique à 40° a été décrit antérieurement (6).

5) Cinétique de la transposition du bicyclooctène (**9**).

On observe dans l'entrefer du spectrophotomètre rmn (35°) une solution de concentration initiale a (environ 0,4 mole/litre) en adduit bicycloocténique **9**. On mesure en fonction du temps les intensités *i*₁ des signaux du proton H₁ (δ = 4,03 ppm) de l'isomère **9** et *i*₂ du proton H₂ (δ = 5,3 ppm) du dérivé transposé **10**. La concentration au temps t de l'adduit **9** est fournie par la relation: (a-x) = a.i₁/(i₁ + i₂). Ces valeurs sont contrôlées par l'examen des signaux des protons vinyliques. En reportant graphiquement log_e (a-x) en fonction du temps on obtient une relation linéaire log_e (a-x) = -kt + log_e a. Par traitement statistique usuel on obtient les valeurs suivantes pour k.10⁶ (en s⁻¹) (entre parenthèse k rel par rapport à k dans deutériochloroforme): deutériochloroforme: 0,146 ± 0,004; pyridine-d₅: 2,88 ± 0,06 (19,7); acétone-d₆: 4,8 ± 0,1 (32,8); acétonitrile: 10,3 ± 0,05 (70,6); DMS-d₆: 103 ± 3 (706).

De manière identique on mesure pour une solution deutériochloroforme 0,4 molaire en adduit **9** les constantes k.10⁶ sec⁻¹ pour la transposition en présence d'acide (entre parenthèse la molarité de la solution en acide): CH₃COOH: 0,25 ± 0,002 (0,16 M); 0,31 ± 0,003 (0,66 M); 0,53 ± 0,01 (1,5 M); 0,84 ± 0,02 (3,4 M); ClCH₂COOH: 7,2 ± 0,2 (1,5 M).

Remerciements.

Nous remercions Monsieur le Dr. H. Fritz (Ciba-Geigy, Bâle) pour la prise des spectres à hauts champs ainsi que Madame C. Pont et Monsieur N. Perol pour l'enregistrement des spectres ir et ¹H rmn.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) P. G. Gassman, *Acc. Chem. Res.*, **3**, 26 (1976).
- (2) P. G. Gassman et R. L. Cryberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, 1355 (1968); *ibid.*, **91**, 2047 (1969).
- (3) P. G. Gassman et G. D. Hartmann, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 449 (1973).
- (4) J. P. Fleury, M. Desbois et J. Sée, *Bull. Soc. Chim. France*, (1978) sous presse.
- (5) M. Desbois et J. P. Fleury, *ibid.*, 1956, (1974).
- (6) J. M. Biehler et J. P. Fleury, *Tetrahedron*, **27**, 3171 (1971).
- (7) S. Winstein et D. Trifan, *J. Am. Chem. Soc.*, **74**, 1154 (1952).
- (8) H. Meerwein et K. Van Emster, *Ber.*, **55**, 2500 (1922).
- (9) P. Ehrlich et F. Sachs, *ibid.*, **32**, 2341 (1899).
- (10) J. M. Biehler et J. P. Fleury, *J. Heterocyclic Chem.*, **8**, 431 (1971).
- (11) S. Winstein, M. Shatavsky, C. Norton et R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **77**, 4183 (1955).

English Summary.

Two types of rearrangements are observed on 2-azabicyclo-[2.2.2]octene derivatives with hydroxy, tosyloxy or acyloxy substituents on the nitrogen. These are concerted Wagner-Meerwein migration forming an 1-azabicyclo[3.2.1]octene or a scission of the bicyclic system leading to a cyclohexenone oxime. Results in bicycloheptene and bicyclooctene series (and their saturated derivatives) are compared.