

REACTIVITE ET REARRANGEMENTS EN SERIE AZA-2 BICYCLO[2.2.1]HEPTENIQUE

J.-M. BIEHLER et J.-P. FLEURY

Laboratoire de Chimie Organique Générale, Ecole Supérieure de Chimie 68-Mulhouse

(Received in France 17 December 1970; Received in UK for publication 15 March 1971)

Résumé—Les aza-2 norbornènes substitués sur l'azote en position 2 (—O—SO₂—R, —O—CO—R) et sur le carbone en position 3 (—CN, —COOR, —CONH₂) peuvent conduire à différents dérivés fonctionnels sans transposition du squelette: hydrolyse du nitrile en position 3-*endo*, saturation de la double liaison (hydrogénation, addition stéréospécifique *cis-exo* de brome), scission réductive de la liaison

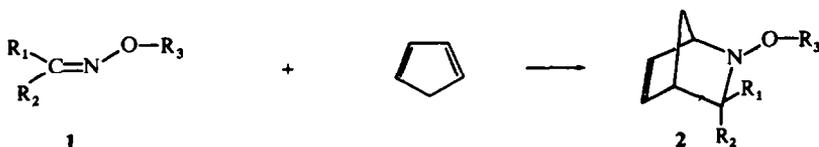


Dans certaines conditions opératoires, des réarrangements à caractère concerté conduisent, sur les dérivés sulfonyloxy, à des aza-1 norbornènes. Par contre pour les dérivés substitués par un reste acyloxy sur l'azote bicyclique, on constate une ouverture du cycle aza-2 norbornène avec formation de cyclopentènes substitués.

Abstract—The 2-aza norbornene compounds with substituted 2-nitrogen (—O—SO₂—R, O—CO—R) and 3-carbon (—CN, COOR, —CONH₂) atoms give several reaction compounds without skeletal rearrangement: hydrolysis of the 3-*endo* nitrile, saturation of the double bond (hydrogenation, stereospecific *cis-exo* bromine addition) reductive cleavage of the >N—O bond. With some specific reaction conditions concerted rearrangements take place and the sulfonyloxy compounds lead to 1-aza norbornene skeletons. However, compounds with an acyloxy substituent on the bicyclic nitrogen undergo the 2-aza norbornene ring opening and yield substituted cyclopentenes.

INTRODUCTION

NOUS avons montré dans un précédent mémoire¹ le caractère diéophile de dérivés isonitrosomaloniques acylés ou sulfonylés 1 qui conduisent avec le cyclopentadiène à des dérivés substitués de l'aza-2 bicyclo [2.2.1] heptène-5 2 (R₁ et R₂ = —CN, —COOEt, —COOMe, —CONH₂; R₃ = —SO₂—C₆H₄—CH₃*p*., —SO₂—CH₃, —CO—C₆H₄—NO₂*p*., —COC₆H₅). Cette cycloaddition est stéréo-



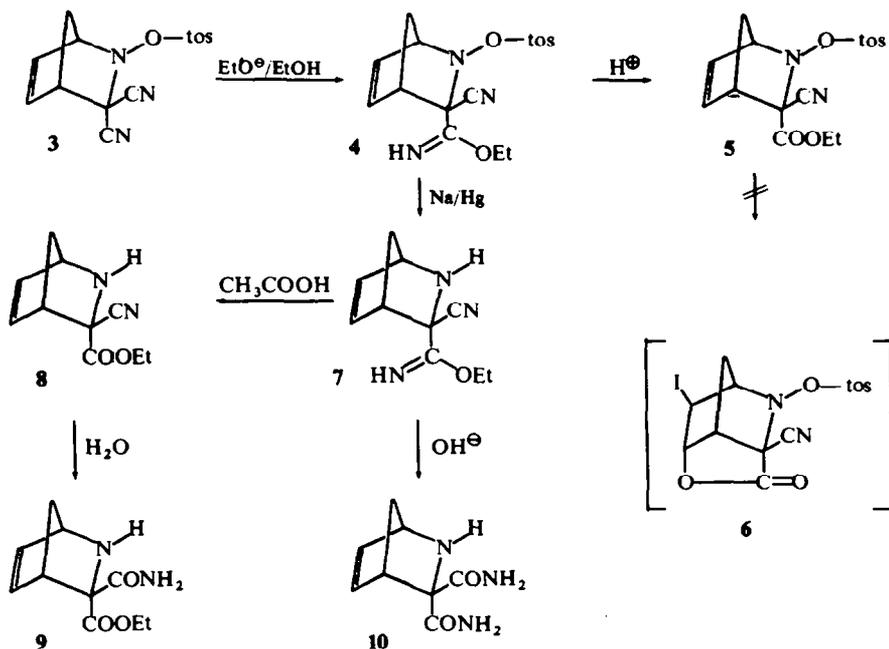
sélective et conduit à un seul isomère dont la stéréochimie a pu être déterminée par des méthodes spectrométriques.

Nous décrirons dans cet article quelques aspects de la réactivité du système aza-2 norbornène-5 (2). Certaines de ces réactions ont été effectuées dans le but de confirmer, par voie chimique, la structure proposée précédemment. Des coupures réductives ont été entreprises afin d'accéder à des dérivés d'aza-2 norbornène autrement sub-

stitués sur l'azote cyclique, susceptibles de fournir des indications sur l'inversion de cet azote pyramidal. Par ailleurs, les travaux de Gassman et de ses collaborateurs²⁻⁴ relatifs à la transposition d'ions nitrénium et menés presque simultanément à nos propres recherches, nous ont amenés à examiner de façon approfondie, des transpositions analogues sur les structures **2** (voir publication préliminaire⁵). Enfin il nous a aussi paru intéressant d'examiner la transposition d'aza-2 norbornanes, ce qui nous a évidemment conduit à saturer la double liaison des aza-2 norbornènes (**2**).

Reactions d'hydrolyse

Nous rappelons tout d'abord l'hydrolyse du dinitrile **3**, dont l'attaque nucléophile conduit, par l'intermédiaire d'un iminoéther **4**, à un cyanester **5** (—COOEt en position *endo*). La facilité d'attaque du nitrile *endo* a été attribuée à une position préférentielle du substituant tosyloxy en *exo*.¹ Nous pensions par ce biais arriver à l'iodolactone **6** qui aurait fourni la preuve chimique de la position *endo* du substituant —COOEt. Malheureusement, les traitements basiques subséquents effectués sur le cyanester **5**, n'ont conduit qu'à des huiles complexes non purifiables et résultant vraisemblablement d'une attaque nucléophile du groupement tosyloxy avec formation d'hydroxylamines bicycliques **2** ($R_3=H$) peu stables. Cette hypothèse est confirmée par des essais d'hydrolyse sur des structures **2** à reste acyloxy ($R_3 = -CO-C_6H_5$ ou $-CO-C_6H_4-NO_2p$): on isole effectivement l'acide benzoïque correspondant, mais l'hydroxylamine bicyclique n'a jamais pu être isolée.



Ces réactions d'hydrolyse n'ont finalement permis que de mettre en évidence la réaction préférentielle du substituant nitrile en *endo*.

Coupsures réductives

La coupure réductive de dérivés $\diagup \text{N}-\text{X}$ conduisant à l'amine $\diagup \text{N}-\text{H}$, a été réalisée au moyen de différents réactifs, suivant le substituant $-\text{X}$ et les structures soumises à la coupure. On a ainsi proposé l'hydrogène naissant (sodium dans l'alcool), les amalgames de sodium ou d'aluminium dans différents milieux, le zinc en milieu acide acétique.⁶⁻⁹

Compte tenu de la sensibilité à la température et au milieu acide des systèmes bicycliques 2, nous avons opté pour l'emploi d'amalgame de sodium 3% dans un milieu dioxanne/alcool, à la température de 0°. Dans ces conditions, par traitement du dinitrile 3, on obtient l'imino éther détosylé 7, unique produit réactionnel observé. La détosylation s'accompagne donc de l'alcoolyse de l'un des groupements nitrile. En arrêtant la réduction avant la fin de réaction, on a pu montrer la présence du dérivé détosylé 7 et de l'iminoéther non réduit 4. On constate par ailleurs que la réaction d'hydrolyse 3 \rightarrow 4 est plus rapide que la détosylation 3 \rightarrow 7. Ceci implique que la détosylation du dérivé 3, réaction plus lente, a lieu après hydrolyse préalable du nitrile en position *endo*. Par conséquent le substituant iminoéther dans le dérivé 7 occupe la position *endo*.

Par ailleurs, l'examen des spectres de RMN (Tableau V) montre la conservation du système aza-2 norbornène-5: présence des trois groupes de signaux attendus (protons tête de pont H₁ et H₄, protons vinyliques H₅ et H₆, protons géminés du pont méthylène H_{7a} et H_{7b}). On constate également qu'il n'y a pas de modification du spectre en fonction de la température, au moins dans le domaine accessible à l'expérimentation (-60 à +50°). Comme cela a déjà été mentionné pour les aza-2 norbornènes 2¹ la RMN ne permet pas de tirer de conclusion sur la vitesse de l'inversion pyramidale de l'azote dans ces dérivés bicycliques.

On peut signaler ici que l'iminoéther 7, stable à l'état solide, subit, en solution à partir de 70°, une coupure rétrodiénique notable. Les essais de méthylation par les voies classiques (iodure de méthyle, sulfate diméthylque, diazométhane) n'ont pas permis d'isoler le dérivé alcoylé.

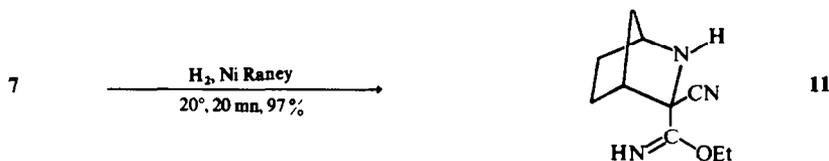
La conservation d'un substituant nitrile dans la réaction de coupure réductive du dinitrile 3 aurait dû permettre une détermination chimique de la position *endo* du substituant iminoéther de 7, et par conséquent du reste alcoxycarbonyl de 5. Mais nous n'avons pas obtenu d'iodolactone à partir du dérivé détosylé 7. D'autre part, le traitement basique de ce dernier conduit à un diamide 10. On constate donc, après disparition du substituant tosyloxy, une hydrolyse très facile du substituant nitrile *exo*, confirmation indirecte de l'argumentation précédemment avancée¹ pour expliquer l'attaque préférentielle du nitrile *endo* dans l'adduit 3.

De même, le cyanester détosylé 8, obtenu par traitement à l'acide acétique de l'iminoéther 7, subit très facilement l'hydrolyse du nitrile en position *exo*, ce qui conduit à l'amide-ester 9.

Préparation d'aza-2 norbornanes

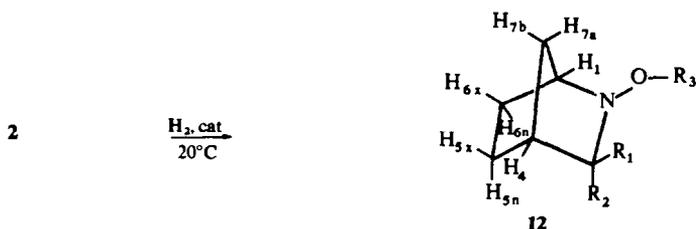
En vue de pouvoir comparer la transposition des aza-2 norbornènes (voir plus loin) et de leurs analogues saturés, nous avons préparé les dérivés hydrogénés et bromés de certains adduits 2, en se référant à des modes opératoires décrits dans la littérature.¹⁰⁻¹²

Hydrogenation. L'hydrogénation de l'imino-éther 7 en aza-2 norbornane 11,



réalisée à température ambiante et sous pression atmosphérique, s'effectue sans difficulté et avec un rendement excellent.

Pour l'hydrogénation spécifique de la double liaison des dérivés tosyloxy ou acyloxy 2, la présence d'un groupement >N-OR_3 , lui-même facilement réductible,



impose un choix judicieux du catalyseur utilisé. Comme dans le cas précédent, nous hydrogénons à température ambiante et à pression atmosphérique. Les catalyseurs utilisés et les durées de réaction, variables suivant la substitution, figurent au Tableau 1.

TABLEAU 1. HYDROGÉNATION EN AZA-2 NORBORNANE 12

Produit	R ₁	R ₂	R ₃ ^a	Catalyseur	Durée de réaction	Rdt ^b
12a	—CN	—CN	tos	Pt O ₂	48 h	25
				Pd/charbon	30 mn	72
12b	—CN	—CN	Bz	Pt O ₂	36 h	20
				Pd/charbon	30 mn	75
12c	—CN	—COOEt	tos	Ni Raney	1 h 10 mn	54
12d	—CN	—COOEt	mes	Ni Raney	1 h	52
12e	—CN	—COOMe	tos	Ni Raney	1 h 50 mn	75
12f	—CN	—COOMe	mes	Ni Raney	1 h 30 mn	59

^a tos = —SO₂—C₆H₄—CH₃*p.*, mes = —SO₂—CH₃, Bz = —CO—C₆H₅

^b en % molaire par rapport à l'adduit 2 engagé.

On notera que les rendements en dérivés saturés 12 sont relativement faibles pour une hydrogénation. La coupure réductive du groupement >N-OR_3 ne peut vraisemblablement être totalement évitée. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le palladium sur charbon actif; mais le nickel Raney, qui n'est pas utilisable pour l'hydrogénation en dérivés 12a et 12b, conduit à des résultats corrects pour les autres adduits 2.

Nous admettons, bien entendu, que la structure aza-2 bicyclique n'a pas varié pendant l'hydrogénation, ce qui définit la position 3-*exo* du substituant R_1 et la position 3-*endo* du substituant R_2 . Comme pour les aza-2 norbornènes **2** et le dérivé détosylé **7**, le spectre de RMN ne permet aucune conclusion sur l'inversion de l'azote et la position du substituant $-O-R_3$. Nous admettons pour les dérivés **12** une position *exo* préférentielle du reste $-O-R_3$ par comparaison à leurs analogues non saturés.

Les données caractéristiques IR et RMN des dérivés **12** sont consignées dans le Tableau 6.

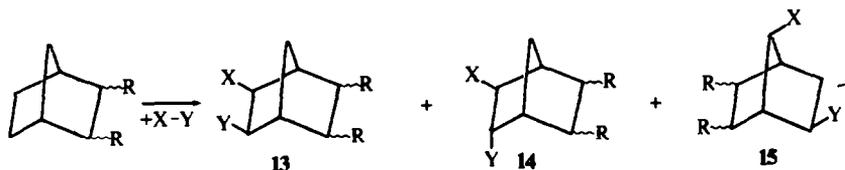
En spectrométrie de RMN, les signaux des protons H_{5n} , H_{5x} , H_{6n} , H_{6x} , H_{7a} et H_{7b} sont confondus dans un massif large entre 2.30 et 1.10 ppm. Seuls les signaux des protons H_1 et H_4 sont séparés et apparaissent sous forme de multiplets complexes.

Les norbornanes **12**, sont des solides incolores. Du fait de la saturation, on ne constate plus de coupure rétrodiénique sur ces produits.

Dérivés bromés. En solution dioxane- CCl_4 , l'action du brome sur les aza-2 norbornènes **2** conduit à des dérivés dibromés dont la composition répond à celle d'un produit d'addition, et qui sont facilement isolables et purifiables. Dans tous les cas, il ne se forme qu'un seul dérivé dibromé.

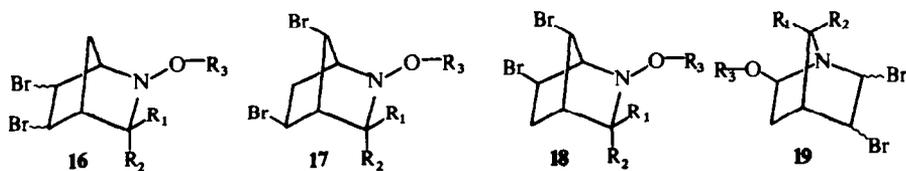
On sait que l'addition électrophile au norbornène fournit selon le réactif et les substituants du dérivé bicyclique trois types de produits d'addition, **13**, **14** et **15**.

Le brome, par exemple, s'additionne au norbornène pour donner un produit de *trans* addition **14** accompagné de dérivé transposé **15**.¹¹ Sur l'adduit cyclopentadiène-anhydride maléique *endo* il se forme par contre un dérivé dibromé *cis-exo* du type **13**.¹² D'autres réactifs (acétate mercurique, acides acétique ou trifluoroacétique deutériés, DBr)¹³⁻¹⁵ conduisent avec le norbornène essentiellement à des dérivés



cis-exo du type **13** et à des isomères transposés **15**.

Dans ces conditions, on peut envisager que l'addition du brome au système aza-2 norbornène **2** conduise à des dérivés dibromés **16**, **17** ou **18**. En tenant compte de la possibilité d'isomérisation en dérivé aza-1 norbornène (voir plus loin), un squelette supplémentaire **19** peut aussi entrer en ligne de compte.



La structure **16** (dans laquelle il faut encore déterminer la position *exo* ou *endo* des bromes) résulte d'une addition sans transposition. Les structures **17**, **18** et **19** résultent d'une addition avec transposition simultanée ou préalable.

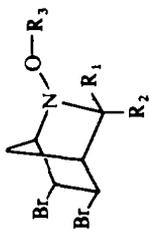


TABLEAU 2. DÉRIVÉS BROMÉS 20

Produit	20a	20b	20c	20d	20e	20f	20g	20h	20i
R ₁	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN	-CN
R ₂	-CN	-CN	-CN	-COOEt	-COOEt	COOEt	-COOMe	-COOMe	-CONH ₂
R ₃ ^a	tos	pNBz	Bz	tos	mes	pNBz	tos	mes	tos
IR									
C≡N	b	b	b	b	b	b	b	b	b
C=O	—	1751	1760	1767	1772	1753	1744	1757	1707
Divers	1388,	—	—	1370,	1382,	—	1384,	1367,	1390, 1380
	1202, 1184	—	—	1188, 1174	1190, 1180	—	1194, 1179	1192, 1179	1195, 1180
(NO ₂ ; NH ₂)	—	1532	—	—	—	1530	—	—	3418

RMN

Solvent	CDCl ₃	DMSO	CDCl ₃						
H ₁	4.02	4.50	4.25	3.71	4.25	4.26	3.74	4.25	3.53
H ₄	3.28	3.96	3.42	3.02	3.19	3.26	3.01	3.23	3.13
H ₅	4.75 d	5.26 2 × d	4.84 m	4.97 2 × d	4.98 2 × d	5.08 2 × d	4.94 d	4.99 2 × d	5.00 d
H ₆	4.75 d	4.93 2 × d	4.84 m	4.74 2 × m	4.80 2 × d	4.88 2 × d	4.73 d	4.81 2 × d	5.00 d
H _{7a}	2.17 2 × m	2.28 2 × m	2.40 2 × m	2.30 m	2.17 2 × qu	2.51 m	2.29 m	2.17 2 × qu	1.89 2 × m
H _{7b}	2.64 2 × m	2.58 2 × m	2.75 2 × m	2.30 m	2.53 2 × t	2.51 m	2.29 m	2.53 2 × t	2.20 2 × m
R ₂ { -CH ₂ - -CH ₃ -NH ₂	-	-	-	4.19 q	4.35 q	4.38 q	-	-	-
	-	-	-	1.30 t	1.37 t	1.35 t	3.71 s	3.91 s	8.21 et 7.20
R ₃ { H arom. -CH ₃	7.70 q ^f	8.36 s ^d	8.15 à 7.25	7.64 q	-	8.64 q	7.62 q	-	-
	2.54 s	-	-	2.49 s	3.23 s	-	2.49 s	3.23 s	-
J _{7a-7b}	13.4	14	12.5	-	12.5	-	-	12	12.8
J ₅₋₆	-	6.9	-	7	7	6.9	7	6.8	-
J _{7-7a} ~ J _{6-7a}	2	1.8	-	1.5	2	1.7	-	2	1.5
J _{1-7a} ~ J _{4-7a}	-	-	-	-	1.6	-	-	1.7	-
J _{1-7b} ~ J _{4-7b}	-	-	-	-	1.5	-	-	1.8	-

^a tos = -SO₂-C₆H₄-CH₃p, mes = -SO₂-CH₃, pNBz = -CO-C₆H₄, NO₂p, Bz = -CO-C₆H₅.

^b Bande absente.

^c Centre du quartet A₂B₂.

^d Singulet provenant en réalité d'un spectre A₂B₂ avec Δν/J très faible.

Les spectres de RMN des dérivés dibromés (Tableau 3) permettent un choix sans ambiguïté entre ces différentes possibilités. On constate dans la plupart des spectres, la présence d'un système AB vers 4.9 ppm, le déplacement chimique de ces deux protons correspondant à celui des deux groupements CHBr présents.

La constante de couplage observée (7 Hz environ) indique une position vicinale de ces deux protons et exclut par conséquent des structures transposées du type **17** ou **18**. Dans certains cas, les déplacements chimiques de ces deux protons sont très voisins et leur constante de couplage n'est alors plus observable.

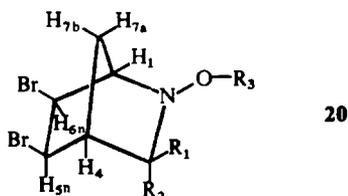
Un deuxième système AB apparaît vers 2.3 ppm. On peut l'attribuer soit au pontage méthylénique (protons H_{7a} , H_{7b}) d'une structure **16** soit au groupement CH_2 en position 3 dans le cycle transposé **19**. Mais les couplages supplémentaires de l'ordre de 2 Hz observés sur ce système AB ne peuvent concorder qu'avec un squelette **16**; en effet, on constate l'absence d'un couplage J_{3n-2n} d'environ 6 à 7 Hz attendu pour une structure **19**.

Enfin on trouve deux massifs dont les déplacements chimiques correspondent à ceux attendus pour les protons tête de pont H_1 et H_4 d'un système norbornane **16**.

Il apparaît donc clairement que le squelette du dérivé dibromé est celui d'un dérivé non transposé **16**, dans lequel il faut déterminer la position *cis-endo*, *cis-exo* ou *trans-endo/exo* des deux atomes de brome.

La position de ces deux substituants se déduit le plus aisément des spectres de RMN des produits mésylés **20e** ($\text{R}_1 = -\text{CN}$, $\text{R}_2 = -\text{COOEt}$, $\text{R}_3 = -\text{SO}_2-\text{CH}_3$) et **20h** ($\text{R}_1 = -\text{CN}$, $\text{R}_2 = \text{COOMe}$, $\text{R}_3 = -\text{SO}_2-\text{CH}_3$).

On note en particulier :



(a) Une constante de couplage H_5-H_6 de l'ordre de 7 Hz, ce qui n'est compatible qu'avec une position *exo-exo* ou *endo-endo* des deux atomes de brome. Un couplage $\text{H}_{5n}-\text{H}_{6n}$ ne serait que de l'ordre de 3 Hz.¹⁶⁻¹⁸

(b) Un couplage à longue distance de 2 Hz environ (confirmé par double résonance) entre les protons H_5 , H_6 et le proton H_{7a} . Ceci n'est compatible qu'avec une position *endo* des protons H_5 et H_6 ¹⁷⁻²⁰ et donc une position *exo* des deux atomes de brome.

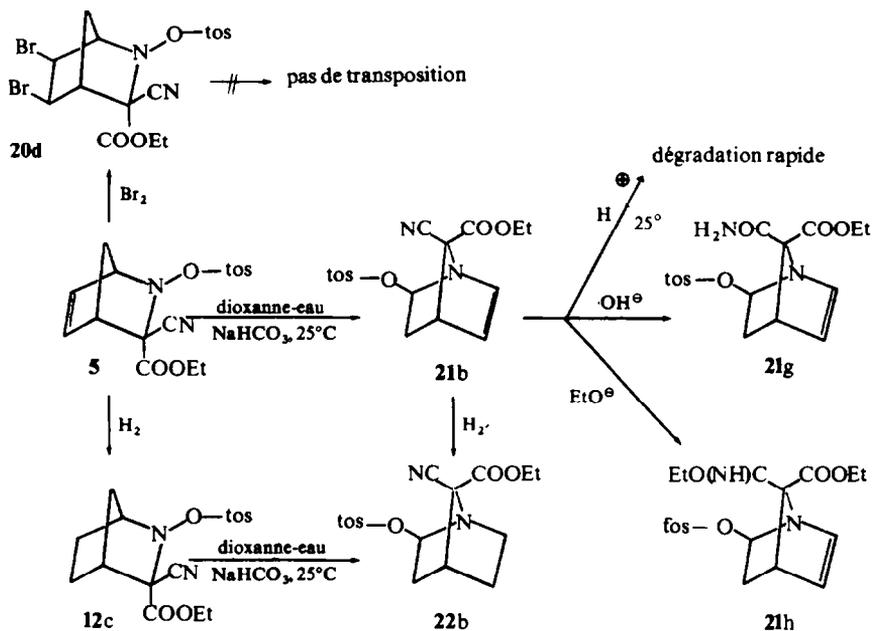
(c) Des constantes de couplage entre H_5-H_4 et H_6-H_1 pratiquement nulles, ce qui confirme encore la position *endo* des protons H_5 et H_6 .

Les autres données spectrométriques (Tableau 3) sont en parfait accord avec la structure **20** proposée; on remarque en particulier le déblindage général du proton H_{7b} . Pour l'IR l'absence totale de la vibration de valence $\nu\text{C}\equiv\text{N}$ est due à la présence d'hétéroatomes dans le voisinage du nitrile.²¹

Transposition des dérivés sulfonyloxy

En étudiant les possibilités d'iodolactonisation du cyanester tosylé **6**, nous avons constaté, dans certaines conditions opératoires, une transposition aza-2 → aza-1 norbornène. Compte tenu de l'intérêt que l'on porte actuellement aux ions nitrenium

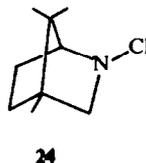
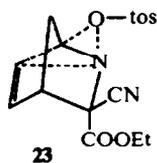
qui sont susceptibles d'intervenir dans ce type de transposition,²² nous avons essayé de définir les conditions et les limites de cette transposition pour le système aza-bicyclique **2** dont nous disposons.



En solution dioxanne-eau tamponnée au bicarbonate de sodium (dioxanne/ $\text{H}_2\text{O} = 10/1$ saturé en NaHCO_3), on constate à 25° , une lente évolution du cyanester **5**, avec formation de l'aza-1 norbornène **21b**, dont la structure sera justifiée dans la suite. Par spectrométrie de RMN, on peut suivre la disparition de l'adduit **5**, et on mesure une constante de vitesse de transposition $k_{25^\circ} = 4.6 \times 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$ (temps de demi-réaction = 18 jours). Il s'agit donc d'une réaction extrêmement lente et que l'on est tenté d'accélérer par les moyens classiques; mais l'isomère transposé **21b** est lui-même très fragile à température supérieure à 25°C ou en milieu acide. Ceci explique l'utilisation d'un mélange tamponné au bicarbonate et la température de 25° pour effectuer la transposition de **5**. Des conditions opératoires différentes (milieu acide acétique, température plus élevée) conduisent à des mélanges complexes contenant des produits de dégradation non identifiés de **21b**.

On constate que **21b** est le seul isomère formé dans cette transposition. Même l'adjonction d'ions nucléophiles (chlorure ou iodure), ne permet pas la mise en évidence d'un autre produit réactionnel.

La stéréospécificité de ce réarrangement fait penser à un état de transition du type **23**. Ce type de transition avait déjà été préconisé par Gassman pour des réarrange-



ments observés lors de solvolyses de dérivés azabicycliques chlorés sur l'atome d'azote et dont la structure **24** est un exemple typique.^{3,4}

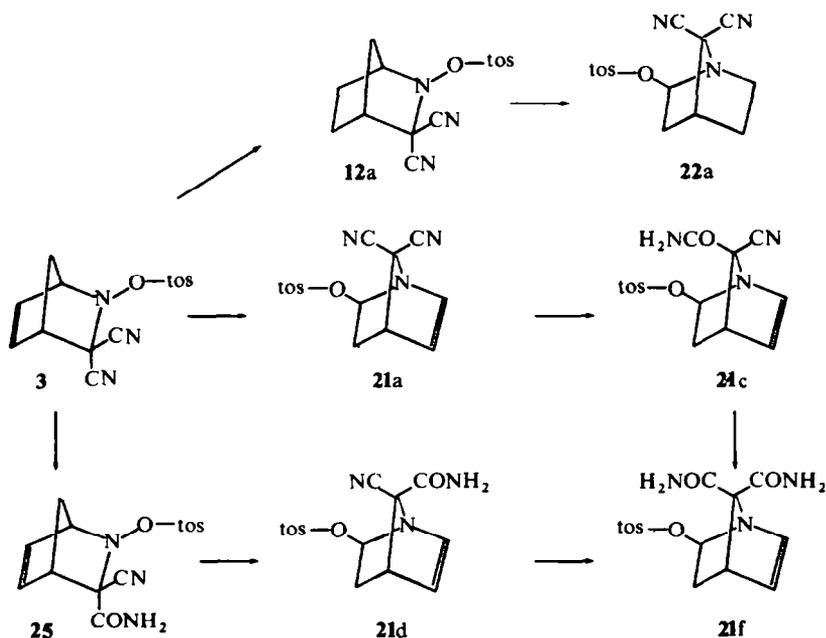
Une transition du type **23** est en accord avec le squelette aza-1 norbornène formé. Dès lors, le substituant nitrile occupe la position *anti* et le groupement éthoxy carbonyl la position *syn* dans **21b**.

L'aza-1 norbornène **21b** se dégradant en milieu acide, sa réactivité ne peut être étudiée qu'en milieu neutre ou basique. Ainsi l'hydrogénation catalytique sur nickel conduit au dérivé saturé **22b** et des traitements basiques à l'amide **21g** et à l'imino-éther **21h**.

Nous avons pu observer la même isomérisation sur l'adduit saturé **12c** pour lequel nous mesurons, dans des conditions identiques à celles utilisées pour l'adduit **5**, une constante de vitesse $k_{25} = 3.3 \times 10^{-7} \text{ sec}^{-1}$ (temps de demi-réaction = 25 jours). L'aza-1 norbornane **22b** seul isomère observable est identique à l'échantillon obtenu par hydrogénation catalytique du produit transposé **21b**.

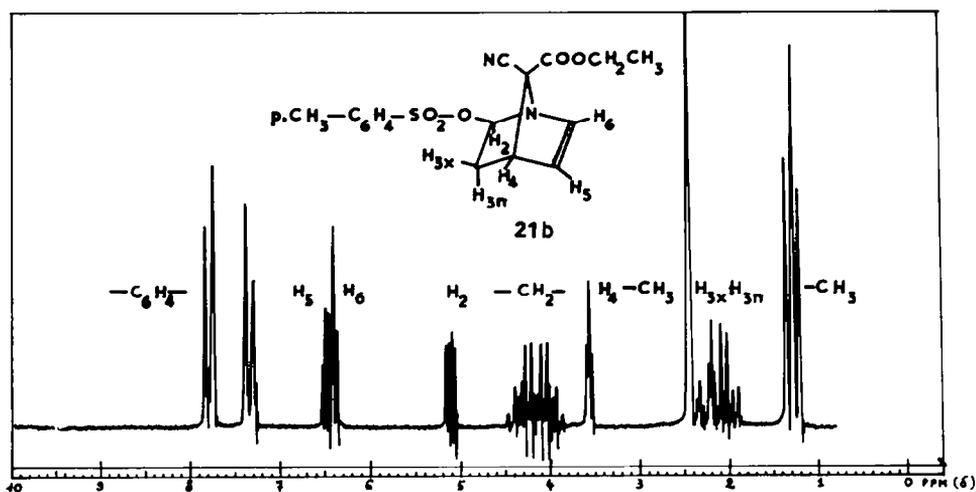
On constate que la vitesse du réarrangement du dérivé saturé **12c** est plus faible que celle du dérivé non saturé **5**. On peut également signaler que l'adduit saturé **22b** est moins sensible au milieu acide et à la température que son analogue non saturé, ce qui permet d'effectuer la réaction de transposition de **12c** à température plus élevée (75°).

Cette transposition semble tout à fait générale aux systèmes aza-2 norbornène-5 ou aza-2 norbornane porteurs d'un groupement sulfonyloxy sur l'atome d'azote cyclique. Ainsi l'adduit dinitrile **3** conduit au dérivé transposé **21a** dont le nitrile *anti* est facilement hydrolysable en amide **21c**. La stérie de cet amide est confirmée par l'isolement de l'isomère *syn* **21d** synthétisé par transposition du cyan-amide **25**. De même, le dinitrile hydrogéné **12a** fournit commodément, et même en milieu acide, l'hétérocycle saturé **22a**.



Par contre, aucune transposition n'a pu être observée avec les dérivés dibromés **20**, quelles que soient les conditions opératoires essayées; ainsi le traitement de **20d** par l'alcool à reflux pendant plusieurs jours ou par une solution de dioxanne/eau saturée en NaHCO_3 à 60° , n'entraîne aucune modification de structure.

La structure **26** proposée pour les adduits transposés est en parfait accord avec le spectre de RMN attendu pour ce squelette (Tableau 3). Sur un appareil à 100 MHz, les signaux correspondant aux six protons de l'hétérocycle sont parfaitement séparés et le découplage permet d'attribuer avec certitude les déplacements chimiques: ainsi le proton H_6 à environ 6.3 ppm apparaît sous forme d'un doublet (J_{6-5}); dans la même région, vers 6.4 ppm, on observe le double doublet de H_5 (J_{5-6} et J_{5-4}). Le signal attribué à H_4 est un triplet (J_{4-5} , J_{4-3x} , J_{4-3n} faible ou nul). Les protons H_{3n}



Spectre de RMN enregistré sur appareil VARIAN HA 100 δ en ppm, référence interne: TMS.
Solvant: CDCl_3 .

et H_{3x} forment un spectre AB, dont la partie H_{3n} apparaît sous forme d'un double doublet (J_{3n-3x} , J_{3n-2n} , J_{3n-4} faible ou nul) alors que la partie H_{3x} apparaît sous forme d'un double triplet (J_{3x-3n} , J_{3x-2n} , J_{3x-4}). Enfin sur le quadruplet du proton H_2 , on mesure un couplage de 6.8 Hz avec le proton H_{3n} et un couplage de 3.5 Hz avec le proton H_{3x} , ce qui ne laisse aucun doute sur la position *endo* de ce proton et donc la position *exo* du groupement tosyloxy.

Transposition des dérivés acyloxy

Dans les conditions de transposition des dérivés sulfonyloxy **2** ($\text{R}_3 = -\text{SO}_2-\text{R}$), les adduits acyloxy **2** ($\text{R}_3 = -\text{CO}-\text{Ar}$) sont parfaitement stables. Ceci nous a incité à utiliser un milieu acide pour accélérer la vitesse du réarrangement.

On constate ainsi que l'adduit **27** évolue rapidement (1 h à 25°) dans l'acide trifluoroacétique: à sa place apparaissent quatre dérivés nouveaux, dont deux, fortement majoritaires, ont pu être isolés par chromatographie sur couche mince préparative, et analysés. Ces deux dérivés sont des isomères *cis* et *trans* d'un cyclopentène

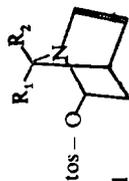


TABLEAU 3. DÉRIVÉS TRANSPOSÉS SULFONYLOXY 21

Produit	21a	21b	21c	21d	21e	21f	21g	21h
R ₁	-CN	-CN	CN	-CN	-CONH ₂	-CONH ₂	-CONH ₂	-C(NH)OEt
R ₂	-CN	-COOEt	-COOMe	-CONH ₂	-CN	CONH ₂	-COOEt	COOEt
IR								
C≡N	2248tf	2240tf	2250tf	2250tf	2250tf	—	—	—
COOR	—	1743	1753	—	—	—	1742	1740
C=O	—	—	—	1715, 1690	1724	1687, 1664	1695, 1666	—
NH;NH ₂	—	—	—	3460, 3350 3290, 3230	3480, 3370	3520, 3380 3200	3485, 3320	3345, 2980
C=N; C=C	1576f	1570f	1577f	1600f	1590f	1593f	1578f	1575f
SO ₂	1375, 1362; 1187, 1178 1164	1375; 1190, 1175, 1164	1368, 1352; 1196, 1176 1161	1370, 1348, 1340; 1190, 1180, 73-63	1354; 1188, 1170, 1154	1338; 1196, 1174; 1152	1364; 1187 1170, 1163	1360·1186 1175, 1158
RMN								
Solvant	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	DMSO	DMSO	DMSO	CDCl ₃	CDCl ₃
H _{2a}	5-36 t	5-08 q	5-19 q	5-12 t	5-23 q	5-04 q	5-15 q	5-16 q
H _{3a}	2-29 m	1-94 2 x d	2-00 2 x d	1-97 m	2-12 2 x m	1-82 2 x m	2-03 2 m	1-98 2 x d
H _{3a'}	2-29 m	2-27 2 x t	2-31 2 x t	1-97 m	2-12 2 x m	1-82 2 x m	2-03 m	2-35 2 x t
H ₄	3-67 m	3-50 t	3-58 t	3-57 m	3-57 m	3-41 m	3-59 t	3-50 t
H ₅	6-48 m	6-48 q	6-45 m	6-61 m	6-38 m	6-32 d	6-39 q	6-27 m
H ₆	6-48 m	6-37 d	6-45 m	6-61 m	6-38 m	6-32 d	6-22 d	6-27 m

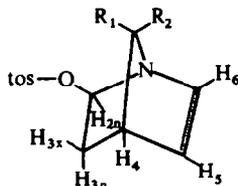
$\left. \begin{array}{l} \text{H arom.} \\ \text{tos} \end{array} \right\} \begin{array}{l} -\text{CH}_2- \\ -\text{CH}_3 \end{array}$	7.69 q ^a	7.61 q	7.67 q	7.74 q	7.65 q	7.62 q	7.68 q
	2.50 s	2.48 s	2.45 s	2.46 s	2.44 s	2.47 s	2.50 s
$\left. \begin{array}{l} \text{COOR} \\ \text{C(NH)OR} \end{array} \right\} \begin{array}{l} -\text{CH}_2- \\ -\text{CH}_3 \end{array}$	4.17 m ^b	—	—	—	—	4.15 m ^c	4.15 m ^d
	1.32 t	3.67 s	—	—	—	1.25 t	4.15 q 1.23 t 1.21 t
=NH, NH ₂	—	—	7.91, 7.39	7.76, 7.08	7.39, 6.81; 7.20	6.58, 6.22	6.50
J _{3n-3x}	13	13	—	—	—	~13	13.2
J _{2n-3n}	6.8	6.2	~5	5.7	5.5	6.7	6.8
J _{2n-3x}	3.5	3.5	~5	4	4	3	~3.2
J ₃₋₆	3.7	—	—	—	—	3.8	—
J ₄₋₅	2.8	~2.8	—	—	—	2.6	~3
J _{1-3x}	2.9	3	—	—	—	~2.9	~3.2

^a Centre du quartet A₂B₂.

^b Spectre AB: $\Delta\nu = 14.5$ Hz; J = 10.5.

^c Spectre AB: $\Delta\nu = 13$ Hz; J = 10.5.

^d Spectre AB: $\Delta\nu = 15$ Hz; J = 10.2.

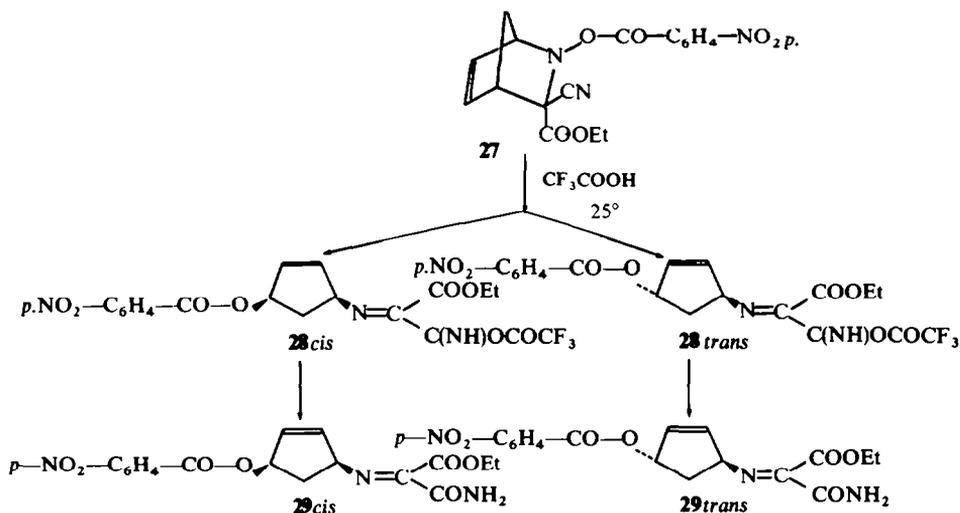


26

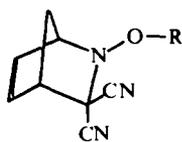
substitué **28** (*cis/trans* ~ 65/35). Leur structure a pu être déterminée sans ambiguïté par spectrométrie de RMN. Les deux autres produits de transposition n'ont pu être isolés en quantités suffisamment importantes pour qu'on puisse leur attribuer une structure certaine.

En milieu non anhydre, les produits primaires de réaction **28** évoluent en amides-esters **29** *cis* et *trans*.

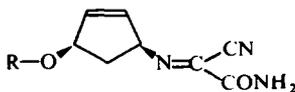
Cette deuxième réaction s'engage d'ailleurs souvent au cours des opérations de séparation du mélange transposé, si des précautions particulières ne sont pas prises.



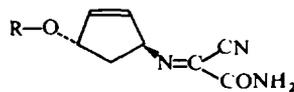
Ce réarrangement a pu être répété sur les adduits **30a** ($R = -CO-C_6H_4-NO_2p.$) et **30b** ($R = -CO-C_6H_5$), ce qui nous a permis d'isoler des amides-nitriles cyclopenténiques **31** de configuration *cis* et *trans*. On peut toutefois signaler que la réaction de réarrangement est plus lente (5 jours à 40°).



30a ($R = pNBz$)
30b ($R = Bz$)



31a cis ($R = pNBz$)
31b cis ($R = Bz$)



31a trans ($R = pNBz$)
31b trans ($R = Bz$)

Dans ces conditions, des réactions secondaires sur le produit initial (réaction rétrodiénique mentionnée précédemment⁽¹⁾) ou sur les produits transposés (hydrolyses) prennent une grande importance. Les deux isomères **31** ne sont que difficilement séparés et avec des rendements faibles.

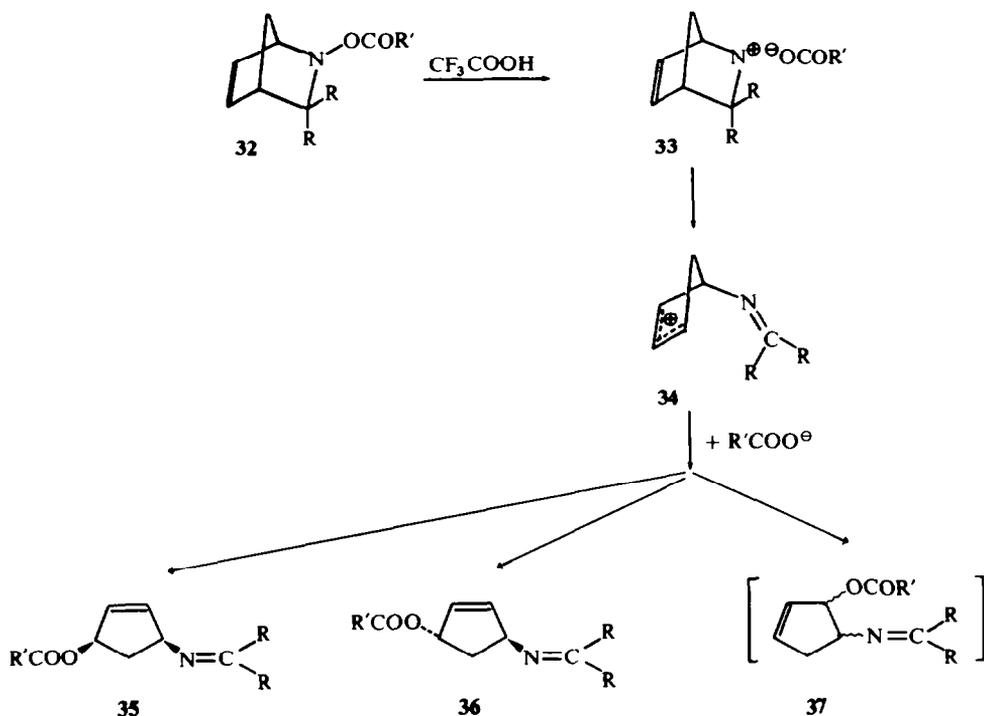
L'isomérisation en milieu acide des dérivés acyloxy **2** ($R_3 = -CO-Ar$) conduit donc à un résultat tout à fait différent de celui des dérivés sulfonyloxy :

(a) La réaction n'est plus stéréospécifique ; il y a formation de quatre isomères.

(b) La nature bicyclique du dérivé de départ a disparu à la suite de la rupture d'une liaison C_3-C_4 .

(c) Accessoirement, l'acide trifluoroacétique provoque l'hydrolyse de l'un des substituants nitrile présents.

Nous pensons donc qu'on ne peut plus invoquer une réaction concertée comme dans le cas des dérivés sulfonyloxy. On peut admettre, dans une première étape, la



rupture de la liaison $N-O$, avec formation d'un ion nitrénium **33**. La formation de cet ion nitrénium et la présence supplémentaire de deux substituants électroattracteurs R sur le carbone 3 du cycle **32** provoquent la rupture de la liaison C_3-C_4 . Le carbocation **34** ainsi formé, réadditionne l'anion carboxylique en position *cis* ou *trans* sur le carbone C_1 du cycle penténique. Dans ces conditions, il est possible que les deux isomères observés en très faibles proportions dans l'isomérisation de **27**, possèdent des structures cyclopenténiques isomères **37 cis** et **37 trans**.

La structure des dérivés cyclopenténiques **28**, **29** et **31** a été déterminée par l'examen détaillé des spectres de RMN. Nous ne discuterons ici que le spectre de l'isomère

TABLEAU 4. DÉRIVÉS TRANSPOSÉS CYCLOPENTÉNIQUES

Produit	cis			trans					
	28	29	31a	31b	28	29	31a	31b	31c
R ₁	—CNHJOCOCF ₃	—CONH ₂	—CONH ₂	—CONH ₂	—CONH ₂	—CNHJOCOCF ₃	—CONH ₂	—CONH ₂	—CONH ₂
R ₂	—COOEt	—COOEt	—CN	—CN	—COOEt	—COOEt	—CN	—CN	—CN
R ₃ ^a	pNBz	pNBz	pNBz	Bz	pNBz	pNBz	pNBz	pNBz	Bz
IR									
C≡N	—	—	b	—	—	—	b	—	—
C=O { —COOR, —CONH ₂ —COCF ₃	1755, 1742	1732	1764	—	1752	1736	1746	—	—
	1785	—	—	—	1785	—	—	—	—
	1610	1605	1607	—	1612	1607	1607	—	—
	1270, 1253	—	—	—	1270, 1252	—	—	—	—
CF ₃	1213, 1156	—	—	—	1217	—	—	—	—
NH, NH ₂	3250	3530, 3465	3530, 3140	—	3240	3560, 3230	3500, 3100	—	—
NO ₂	1533	1528	1526	—	1534	1528	1527	—	—
RMN									
Solvant	CDCl ₃	CDCl ₃	(CD ₃) ₂ CO	CDCl ₃	CDCl ₃	CDCl ₃	(CD ₃) ₂ CO	CDCl ₃	CDCl ₃
H ₁	5-92 q	4-86 m	4-97 m	4-96 m	6-07 m	5-11 m	5-13 m	5-16 m	—
H ₂	6-20 s	5-88 2 × q	6-01 2 × t	6-02 2 × q	6-23 m	5-85 2 × q	6-06 2 × q	6-05 2 × q	—
H ₃	6-20 s	6-20 2 × t	6-26 2 × t	6-31 2 × t	6-23 m	6-22 2 × t	6-35 3 × t	6-94 2 × t	—
H ₄	3-54 q	3-42 m	3-72 m	3-56 m	3-75 m	3-64 m	4-01 m	3-77 m	—
H _{5a}	2-26 2 × t	1-90 2 × t	1-81 2 × t	1-96 2 × t	2-30 2 × q	2-03 2 × q	2-13 2 × q	2-15 2 × q	—
H _{5b}	2-82 qu	2-60 qu	2-80 2 × t	2-76 2 × q	2-74 2 × q	2-59 2 × q	2-50 2 × q	2-54 2 × q	—

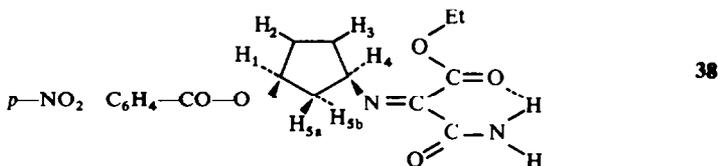
R_1 : NH.NH ₂	8:31 s	8:16 s, 2:11 m	9:05 s, 4:21 m	8:32 s, 2:68 m	8:26 s	8:25 s, 2:19 m	9:03 s, 4:28 m	8:32 s, 2:77 m
R_2 { -CH ₂ - -CH ₃	4:42 q	4:40 q	—	—	4:44 q	4:40 q	—	—
	1:36 t	1:36 t	—	—	1:38 t	1:35 t	—	—
R_3 : H arom.	8:28 q ^c	8:26 q	8:43 q	8:25 à 7:35 m	8:28 q	8:27 q	8:43 q	8:30 à 7:40 m
J ₂₋₃	—	5:5	5:9	5:6	—	5:6	5:7	5:6
J ₂₋₁	—	2	~1:5	2	—	2	2	~2
J ₃₋₄	—	2:1	~1:9	~1:9	—	2	~1:8	~1:8
J ₃₋₁	—	1:9	~1:9	~1:9	—	1:8	~1:8	~1:8
J ₂₋₄	—	1	~1:5	1	—	1:1	~1	~0:8
J ₁₋₄	—	1	—	—	—	2	—	—
J _{1-5a}	5	4:2	6:5	4:2	8	8:2	8:2	8:5
J _{1-5b}	7:5	8:6	7:5	7:5	3	4:3	4:6	4:5
J _{4-5a}	4:5	3:2	5:5	4:2	5	3:4	4	4
J _{4-5b}	7:4	7:2	7:5	7:2	7	7	6:7	7:3
J _{5a-5b}	15	14:8	14	15:4	15	14:7	14:5	14:8

^a pNBz = -CO-C₆H₄-NO₂p. Bz = -CO-C₆H₅.

^b Bande absente.

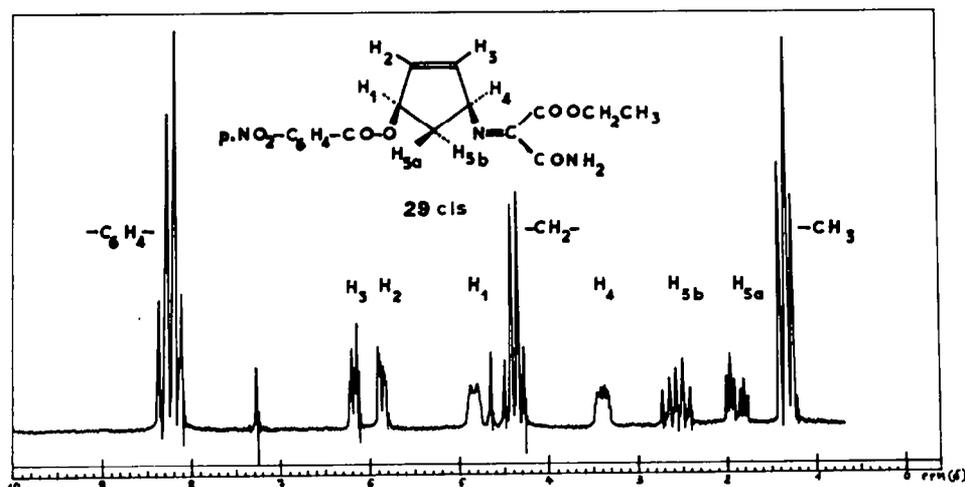
^c Centre du quartet A₂B₂.

29 *cis*. Les données concernant les autres produits isolés sont rassemblées dans le Tableau 4.



Parmi les 6 protons du cycle penténique, on distingue facilement :
 les deux protons vinyliques H₂ et H₃ à 6.20 et 5.88 ppm ;
 les deux protons H_{5a} et H_{5b} qui forment un système AB à 2.60 et 1.90 ppm ;
 les protons H₁ et H₄ qui forment deux larges massifs isolés l'un à 4.86 ppm et l'autre à 3.42 ppm.

En nous basant sur les déplacements chimiques observés sur des dérivés cyclopenténiques à substituants acyloxy²³ et sur l'électronégativité respective des substituants sur les atomes de carbone C₁ et C₄, nous pensons que le proton H₁ doit être plus déblindé que le proton H₄. Nous attribuons donc le massif à 4.86 ppm au proton H₁.



Spectre de RMN enregistré sur appareil VARIAN HA 100 δ en ppm, référence interne : TMS.
 Solvant : CDCl₃ + D₂O.

Par l'observation des couplages contrôlés par des expériences de découplage, on peut interpréter correctement l'ensemble des multiplets de ce spectre complexe. On définit ainsi les couplages (en Hz) suivants dans le dérivé **38** :

$J_{1-2} = 2$; $J_{1-3} = 1.9$; $J_{1-4} = 1$; $J_{1-5a} = 4.2$; $J_{1-5b} = 8.6$; $J_{2-3} = 5.5$; $J_{2-4} = 1$;
 $J_{3-4} = 1.9$; $J_{4-5a} = 3.2$; $J_{4-5b} = 7.2$; $J_{5a-5b} = 14.8$.

Ces nombreux couplages conduisent souvent à une allure complexe des absorptions : pour les protons H₁ et H₄ on observe des multiplets (18 respectivement 15 lignes théoriques). Les deux protons vinyliques apparaissent l'un sous forme d'un

octuplet (H_2), l'autre sous forme d'un sextuplet (H_3). Les deux protons géminés se présentent sous forme d'un sextuplet (H_{5a}) et d'un quintuplet (H_{5b}).

La position *cis* des protons H_1 et H_4 est clairement définie par l'observation de deux constantes de couplages élevées avec le proton H_{5b} (J_{1-5b} , $J_{4-5b} \sim 7$ à 8 Hz) et de deux constantes de couplage plus faibles avec le proton H_{5a} (J_{5a-1} , $J_{5a-4} \sim 3$ à 4 Hz). Ceci permet évidemment aussi d'attribuer le déplacement chimique des protons H_{5a} et H_{5b} .

Inversement dans les dérivés *trans* (Tableau 4) la position des substituants sur les carbones C_1 et C_4 est démontrée par la présence d'un couplage fort et d'un couplage faible observés sur H_{5a} ($J_{5a-1} \sim 8$ Hz; $J_{5a-4} \sim 4$ Hz) et sur H_{5b} ($J_{5b-1} \sim 4$ Hz; $J_{5b-4} \sim 7$ Hz).

Par ailleurs, le groupement amide présente deux signaux nettement distincts, dont celui à champ faible correspond au proton chélaté avec le substituant éthoxy carbonyle. Notons également que la position *syn* ou *anti* des groupements $-\text{CONH}_2$ et $-\text{COOEt}$ par rapport au cycle penténique n'est pas définie.

Signalons enfin le couplage longue distance entre les protons H_1 et H_4 : $J_{1-4} \sim 1$ Hz dans les dérivés *cis*; $J_{1-4} \sim 2$ Hz dans les dérivés *trans*.

CONCLUSION

Le réactivité du système aza-2 norbornène-5 **2** peut en définitive se résumer de la manière suivante.

(a) On peut d'abord mentionner la réactivité des groupements fonctionnels R et de la double liaison π . On remarque que le substituant R_2 en position *endo est particulièrement réactif*, ce qui peut s'expliquer par la position préférentielle *exo* du substituant $-\text{O}-R_3$. Mais, du fait de la fragilité de l'hétérocycle **2**, les iodolactones, utilisées normalement en série norbornénique pour une détermination de structure, ne sont pas accessibles. De même, il n'a pas été possible d'isoler les hydroxylamines résultant de la rupture de la liaison $-\text{O}-R_3$. Enfin, la saturation de la double liaison conduit, dans le cas de la bromuration, à une addition stéréospécifique *cis-exo*.

(b) Par utilisation d'amalgamme de sodium, il est possible de rompre la liaison $\text{N}-\text{O}$ et d'accéder ainsi au squelette aza-2 norbornène non substitué sur l'azote. Cette base bicyclique est toutefois peu réactive comme en témoignent les essais négatifs de N-alcoylation et même de N-sulfonylation. On peut signaler aussi que ce système aza-2 bicyclique se prête mal à une étude de l'inversion pyramidale de l'azote.

(c) Nous avons mis en évidence deux types d'isomérisation sur ce squelette: (i) Une transposition vraisemblablement concertée, observée sur les dérivés sulfonyloxy; ce réarrangement conduit à un système aza-1 norbornène. Ceci montre, en particulier, la possibilité de migration d'une liaison σ d'un carbone sp_2 . Dans ce cas particulier, cette migration est même plus rapide que celle d'une liaison σ d'un carbone sp_3 observée sur le dérivé saturé correspondant.

(ii) Une ouverture du dérivé bicyclique qui a lieu probablement par l'intermédiaire d'un ion nitrénium. Cette transposition n'est pas concertée et à notre connaissance elle n'a pas encore été signalée jusqu'à présent. Elle est certainement favorisée par l'accumulation de substituants électroattracteurs sur ce système.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthodes générales

L'enregistrement des spectres IR a été réalisé au moyen d'un spectrophotomètre Perkin-Elmer 21 sur les produits solides dispersés dans une pastille de KBr et sur les substances liquides en film entre deux lames de NaCl. Les fréquences de vibration de valence sont données en cm^{-1} (tf = intensité de bande d'absorption très faible, f = faible, m = moyenne, F = forte).

Les spectres de RMN ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre Varian A 60 A, muni des accessoires pour la température variable. Les déplacements chimiques δ sont indiqués en ppm par rapport à une référence interne TMS (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, qu = quintuplet, m = multiplet ou massif), et les constantes de couplage en Hz.

Les opérations de découplage de spin ont été effectuées sur un appareil T 60 (dérivés bromés), et sur un appareil Varian H A 100 (produits transposés) munis d'un découpler de spins.

Les données spectrales sont regroupées dans les Tableaux 2, 3, 4, 5, et 6. La pureté de la plupart des produits a été vérifiée au moyen de la technique de la chromatographie sur couche mince (Gel de Silice HF₂₅₄₊₃₆₆ Merck, solvant d'éluion: soit chloroforme-heptane-acétate d'éthyle (10-10-1) ou (1-1-1), soit benzène-acétate d'éthyle-acide acétique (90-5-5).

Les caractéristiques physiques, les solvants de recristallisation, les rendements et les analyses élémentaires figurent dans le Tableau 8.

Coupage réductrice (Tableau 5)

exo-Cyano-3 endo-éthoxy carbimino-3 aza-2 bicyclo [2.2.1.] *heptène-5* (7). Dans un ballon à 4 cols muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un tube à chlorure de calcium, on introduit 20 g de dinitrile 3 dissous dans 160 cm^3 de dioxanne sec. A cette solution, on ajoute 200 g d'alcool sec. On refroidit à température $\leq 0^\circ\text{C}$. Sous forte agitation, on ajoute progressivement ($\frac{1}{2}$ h) 350 g d'amalgame de sodium à 3%. On laisse réagir 8 h puis on filtre le mélange hétérogène formé. Sur le filtrat dilué à l'eau, on effectue une extraction à l'éther en continu pendant 14 h. La phase étherée est ensuite séchée sur drierite, puis les solvants chassés sous pression réduite. Le résidu est traité par la ligroïne à chaud. On sépare une partie huileuse. Le produit détosyle 7 précipite dans la solution au refroidissement (6·5 g).

exo-Cyano-3 endo-éthoxy carbonyl-3 aza-2 bicyclo [2.2.1.] *heptène-5* (8). On traite 1 g de dérivé détosylé 7 par 5 cm^3 d'acide acétique à 50% pendant 12 h à température ordinaire. Sur le mélange réactionnel on opère une extraction à l'éther. La phase étherée est séchée puis évaporée sous pression réduite. L'huile résiduelle, jaune pâle est séchée au dessiccateur sous vide contenant de l'acide sulfurique et de la soude. On obtient ainsi 0·85 g d'huile non recristallisable dont les spectres IR et de RMN sont en accord avec la structure 8 (Tableau 5).

endo-Ethoxy carboxy-3 exo-carbamoyl-3 aza-2 bicyclo [2.2.1.] *heptène-5* (9). 0·5 g de produit 7 est traité par 5 cm^3 d'acide acétique 50% pendant 24 h, à température ordinaire. Une évaporation lente de cette solution conduit, après 15 jours, à 0·33 g d'un solide incolore, purifiable par lavage à l'alcool et identifiable au dérivé 9.

Dicarbamoyl-3,3 aza-2 bicyclo [2.2.1.] *heptène-5* (10). A une solution de 0·3 g d'iminoéther 7 dissous dans 6 cm^3 de méthanol, on ajoute à température ordinaire, 0·3 g de soude dissous dans 2 cm^3 d'eau. On laisse reposer 2 jours, on dilue à l'eau et extrait à l'éther en continu pendant 20 h. Après évaporation de l'éther, il reste un résidu blanc qu'on lave à l'acétone. On recueille ainsi 0·09 g de diamide 10.

Produits d'hydrogénation (Tableau 6)

Les hydrogénations ont été effectuées à pression atmosphérique, sur un appareil analytique permettant de doser la quantité d'hydrogène absorbée (1 à 3 millimoles).¹⁰

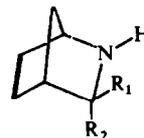
exo-Cyano-3 endo-éthoxy carbimino-3 aza-2 bicyclo [2.2.1.] *heptane* (11). 0·191 g (0·001 mole) de produit détosylé 7 dissous dans 10 cm^3 de dioxanne sont réduits par hydrogénation catalytique sur nickel de Raney, à température ordinaire, sous pression atmosphérique. Après absorption d'un équivalent d'hydrogène (durée de réaction: 20 mn), on filtre le mélange réactionnel. La solution dioxannique est évaporée et le résidu recristallisé dans la ligroïne moyenne (0·188 g). Rendement 97%. Solide incolore, F = 92°C (ligroïne moyenne). (Calc. par $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$: C, 62·17, H, 7·77; N, 21·76. Tr.: C, 62·16; H, 7·85; N, 21·63%). IR (cm^{-1}): ν N—H à 3250F, ν C \equiv N à 2232, ν C=N à 1670 cm^{-1} ; RMN (δ en ppm dans CDCl_3 : H₁ à 3·59, H₄ à 2·79, H_{5a}, H_{5x}, H_{6a}, H_{6x}, H_{7a} et H_{7b} de 2·25 à 1·00, =N—H à 8·24, >N—H à 2·23, O—CH₂—CH₃ à 4·26 (q) et 1·35 (t).

Mode opératoire général de préparation des dérivés hydrogénés. 12 0·001 mole d'adduit 2 dissous dans

10 cm³ de dioxanne sec est réduite par l'hydrogène en présence de catalyseur sous 1 atmosphère d'hydrogène, à température ordinaire. Après réaction, le mélange réactionnel est filtré, évaporé sous pression réduite. Le résidu est recristallisé dans l'alcool. Des données plus précises concernant le catalyseur, la durée de réaction figurent dans le Tableau 1.

On prépare de cette manière les dérivés 12a, 12b, 12c, 12d, 12e et 12f.

TABLEAU 5. AZA-2 NORBORNÈNE-5

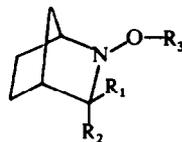


Produit	7	8	9	10
R ₁	—CN	—CN	—CONH ₂	—CONH ₂
R ₂	—C(NH)OEt	—COOEt	—COOEt	—CONH ₂
IR				
C≡N	2240 m	2240 m	—	—
C=O	$\begin{cases} \text{COOEt} \\ \text{CONH}_2 \end{cases}$	$\begin{cases} 1743 \\ \text{—} \end{cases}$	$\begin{cases} 1750 \\ 1685-1657 \end{cases}$	1682-1655
Divers	$\begin{cases} \text{C=N; C=C} \\ \text{N—H} \end{cases}$	$\begin{cases} 1666; 1563f \\ 3260 \end{cases}$	$\begin{cases} 1568f \\ 3335 \end{cases}$	$\begin{cases} 1618F \\ 3430, 3330, \\ 3125 \end{cases}$
RMN				
Solvant	CDCl ₃	CDCl ₃	DMSO	DMSO
H ₁	4.14	4.23	5.00	3.95
H ₄	3.58	3.62	4.32	3.61
H ₅	6.52	6.56	6.82	6.34
H ₆	6.52	6.56	6.42	6.04
H _{7a}	1.46	1.62	1.71	1.49
H _{7b}	1.46	1.62	1.71	1.29
CH ₂ —CH ₃	4.31q	4.32q	4.27q	—
CH ₂ —CH ₃	1.37t	1.37t	1.20t	—
NH; NH ₂	8.40 m; 2.13 m	2.91 m	3.36 m; 8.63 m	2.70 m; 7.22 m 7.65 m, 7.49 m
J	—	—	J ₅₋₆ : 5.6	J ₅₋₆ : 5.6 J _{7a-7b} : 8.5 J ₄₋₅ : 2.0; J ₁₋₆ : 2.8

Dérivés bromés (Tableau 2)

exo-p-Toluène sulfonyloxy-2 dicyano-3,3 exo-dibromo-5,6 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane (20a). Dans un ballon, muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à brome et d'un tube à CaCl₂, on dissout 3.15 g (0.010 mole) d'adduit 3 dans 15 cm³ de dioxanne. Après dissolution on ajoute encore 15 cm³ de tétrachlorure

TABLEAU 6. PRODUITS D'HYDROGÉNATION 12



Produit	12a	12b	12c	12d	12e	12f
R ₁	—CN	—CN	—CN	—CN	—CN	—CN
R ₂	—CN	—CN	—COOEt	—COOEt	—COOMe	—COOMe
R ₃ ^a	tos	Bz	tos	mes	tos	mes
IR						
C≡N	2260tf	2250tf	2245tf	2250tf	^b	2260tf
C=O	—	1750	1766	1770	1763–1742	1770
SO ₂	1378; 1192, 1183, 1173	—	1366; 1192, 1175	1365; 1185 1177, 1165	1367; 1192, 1178	1365; 1185 1173, 1163
RMN ^c						
H ₁	3·83	4·14	3·61	4·15	3·66	4·23
H ₄	3·05	3·21	2·73	2·96	2·76	2·96
R ₂ {						
—CH ₂ —	—	—	4·17q	4·37q	—	—
—CH ₃	—	—	1·30t	1·37t	3·71s	3·88s
R ₂ {						
H arom.	7·74q ^d	8·27 à 7·32	7·68q	—	7·70q	—
—CH ₃	2·54s	—	2·50s	3·26s	2·52s	3·28s

^a tos = —SO₂—C₆H₄—CH₃*p*, mes = —SO₂—CH₃, Bz = —CO—C₆H₅.

^b Bande absente.

^c Solvant = CDCl₃.

^d Centre du quartet A₂B₂.

de carbone. Dans ce mélange, refroidi à 0°, on coule goutte à goutte 2·4 g de brome (0·015 mole). On laisse réagir 15 minutes à 0° puis on évapore les solvants sous pression réduite. Le résidu solide est recristallisé dans l'alcool (4·46 g).

On prépare de manière analogue les dérivés 20b, 20c, 20d, 20e, 20f, 20g et 20h, à partir des adduits 2 correspondants.

exo-p-Toluène sulfonyloxy-2 exo-cyano-3 endo-carbamoyl-3 exo-dibromo-5,6 aza-2 bicyclo [2.2.1] heptane (20i). On dissout à 80° 0·3 g d'adduit 2 (R₁ = —CN, R₂ = —CONH₂, R₃ = —SO₂—C₆H₄—CH₃*p*) dans 30 cm³ de dioxanne. A cette solution refroidie à 40°, on ajoute un excès de brome. Après évaporation, sous pression réduite, le résidu est lavé à l'alcool et identifié au dérivé bromé 20i.

Produits transposés

(a) *Transposition des aza-2 norbornène sulfonylés 2 (Tableau 3)—exo-p-Toluènesulfonyloxy-2 dicyano-7.7 aza-1 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (21a)*. Dans un ballon muni d'un réfrigérant, on dissout 10 g d'adduit 2 (R₁ = R₂ = —CN, R₃ = —SO₂—C₆H₄—CH₃*p*) dans 200 cm³ de dioxanne. On y ajoute une solution de 2 g de bicarbonate de sodium dans 60 cm³ d'eau. Ce mélange réactionnel est chauffé à 40° pendant 15 jours. On suit le degré d'avancement de la transposition par chromatographie sur couche mince (Gel de Silice G ou HF₂₅₄₊₃₆₆ Merck, solvant d'élution: benzène/acétate d'éthyle/acide acétique (90/5/5)). La réaction terminée, on dilue le mélange réactionnel à l'eau. Le produit transposé 21a se sépare sous forme

d'huile qui cristallise lentement dans le milieu. Le produit est filtré, lavé à l'eau, séché puis purifié par dissolution dans l'alcool et précipitation par la ligroïne (5 g).

La même méthode est utilisée pour les dérivés 21b, 21c et 21d avec quelques variantes pour la température et la durée de réaction (Tableau 7).

TABLEAU 7. CONDITIONS DE TRANSPOSITION

Adduit tosylé 2		Poids de 2 engagé (en g)	Dioxanne en cm ³	Eau en cm ³	t° (°C)	Durée (jours)	No. du produit obtenu	Rdt
R ₁	R ₂							
-CN	-CN	10	200	60	40	11	21a	50
		10	200	60	20	60		48
-CN	-COOEt	10	240	70	40	6	21b	55
		10	240	70	20	30		75
-CN	-COOMe	10	240	70	40	6	21c	52
		10	240	70	20	30		73
-CN	-CONH ₂	0.5	100	20	55	8	21d	42

exo-p-Toluène sulfonyloxy-2 cyano-7 (syn) carbamoyl-7 (anti) aza-1 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (21e). On dissout 1 g de dinitrile 21a dans 10 cm³ de pyridine. On refroidit à 0° puis on ajoute une solution de 0.2 g de soude dans 5 cm³ d'eau glacée. On laisse réagir 5 mn puis on dilue le mélange réactionnel à l'eau. Il précipite l'amide 21e qu'on lave à l'eau puis à l'alcool.

exo-p-Toluène sulfonyloxy-2 dicarbamoyl-7,7 aza-1 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (21f). A 0.5 g de produit 21d ou 21e dissous dans 10 cm³ d'acétone, on ajoute 3 cm³ d'eau oxygénée à 30 volumes et 5 cm³ d'eau contenant 0.2g de soude. On laisse réagir 12 h à température < 20°. Le produit de réaction qui précipite dans le milieu est filtré, lavé à l'eau puis à l'acétone. L'ester amide 21g se prépare de façon analogue à partir de l'ester-nitrile transposé 21b.

exo-p-Toluène sulfonyloxy-2, éthoxy carbonyl-7 (syn), éthoxy carbimino-7 (anti) aza-1 bicyclo [2.2.1] heptène-5 (21h). On dissout 0.5 g (0.00138 mole) d'adduit transposé 21b dans 10 cm³ d'alcool sec. On y ajoute 5 cm³ d'une solution alcoolique contenant 0.5 g d'alcoolate de sodium. On agite pendant 3 h à 0°, puis on dilue à l'eau et extrait à l'éther. La phase étherée est évaporée à froid sous pression réduite. Le résidu huileux est lavé à la ligroïne, puis séché pendant 2 jours au dessiccateur sous vide. On obtient ainsi 0.45 g d'une huile jaune pâle facilement identifiable au produit 21h par spectrométrie IR et de RMN.

(b) *Préparation des aza-1 norbornanes—exo-p-Toluène sulfonyloxy-2 dicyano-7,7 aza-1 bicyclo [2.2.1] heptane (22a)*. A une solution de 0.315 g (0.001 mole) d'adduit hydré 12a (R₁ = R₂ = -CN) dans 5 cm³ de dioxanne, on ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique N. Ce mélange est chauffé à 55° pendant 16 h. Par dilution à l'eau, le produit transposé 22a précipite dans le milieu. On filtre, lave à l'eau. Le produit séché est dissous dans l'alcool puis précipité par la ligroïne (0.126 g). Rendement: 40%. Solide incolore, F: 102° (alcool/ligroïne). (Calc. par C₁₅H₁₅N₃O₃S%: C, 56.78; H, 4.73; N, 13.24. Tr.: C, 56.85; H, 4.81; N, 13.21%). IR (cm⁻¹): ν C≡N: bande absente, ν SO₂ à 1357, 1185, 1177, 1164. RMN (ppm): H_{2a} à 5.29 (q), H₄ à 3.16 (t), H_{3a}, H_{3x}, H_{5a}, H_{5x}, H_{6a}, H_{6x} de 3.60 à 1.20 (m), H tos. à 7.63 (q) et 2.47 (s).

J_{2a-3a} = 5.8, J_{2a-3x} = 4.5, J_{4-3x} ~ J_{4-5x} ~ 4.

exo-p-Toluène sulfonyloxy-2 cyano-7 (cis) éthoxy carbonyl-7 (trans) aza-1 bicyclo [2.2.1] heptane (22b)—Méthode A. A 0.364 g (0.001 mole) de produit hydrogéné 12c (R₁ = -CN, R₂ = -COOEt) dissous dans 10 cm³ de dioxanne sont ajoutés 3 cm³ d'eau et 0.2 g de bicarbonate de sodium. On laisse réagir 3 h à 75° puis on dilue à l'eau. Il précipite un solide qu'on filtre et lave à l'eau. Après séchage on recristallise dans un mélange alcool/ligroïne (0.218 g). Rdt.: 60%.

Méthode B. 0.362 g d'adduit transposé 21b (R₁ = -CN, R₂ = -COOEt) dissous dans 10 cm³ de dioxanne sec, sont réduits par hydrogénation à 20° sous pression atmosphérique (1.5 h), en présence de nickel de Raney. Après réaction, la solution est filtrée, le filtrat évaporé sous pression réduite et le résidu

recristallisé dans un mélange alcool/ligroïne (0.308 g). Rdt.: 85%. Solide incolore, F: 89° (alcool/ligroïne) (Calc. par $C_{17}H_{20}N_2O_3S$ %: C, 56.04; H, 5.49; N, 7.69. Tr.: C, 55.98; H, 5.35; N, 7.61%). IR: $\nu C\equiv N$ à 2260 cm^{-1} , $\nu C=O$ à 1752, νSO_2 à 1360, 1185, 1177, 1160. RMN: H_{2a} à 5.17 (q), H_4 à 3.16 (t), H_{3n} , H_{3x} , H_{5n} , H_{5x} , H_{6n} et H_{6x} de 3.70 à 1.0, H tos à 7.60 (q) et 2.47 (s), $O-CH_2-CH_3$ à 4.19 (m) $\Delta\nu = 14.5$ Hz, $J = 11.5$, $O-CH_2-CH_3$ à 1.28 (t), $J_{2n-3n} = 6.8$, $J_{2n-3x} = 3.7$, $J_{4-3x} \sim J_{4-5x} \sim 3.8$.

exo-O-méthanefsulfonyloxy-2 cyano-7 (cis) éthoxy carbonyl-7 (trans) aza-1 bicyclo [2.2.1] heptane (22c). A 0.288 g (0.001 mole) de dérivé métylé 12d ($R_1 = -CN$, $R_2 = -CN$, $R_3 = -SO_2CH_3$) en solution dans 3 cm^3 de dioxanne, on ajoute 1 cm^3 d'eau et 0.2 g de bicarbonate de sodium. On chauffe 5 h à 75°. Puis on opère une extraction à l'éther sur le mélange réactionnel dilué à l'eau. Après évaporation de la phase organique, le résidu obtenu est dissous dans l'alcool et reprécipité par la ligroïne (0.144 g). Rendement: 50%. Solide incolore. F 116–117° (alcool/ligroïne). (Calc. par $C_{11}H_{16}N_2O_3S$ %: C, 45.83; H, 5.55; N, 9.72. Tr.: C, 46.10; H, 5.51; N, 9.81%). IR: $\nu C\equiv N$ à 2260 cm^{-1} , $\nu C=O$ à 1766, νSO_2 à 1354, 1184, 1175, 1160. RMN: H_{2n} à 5.22 (q), H_4 à 3.24 (t), H_{3n} , H_{3x} , H_{5n} , H_{5x} , H_{6n} et H_{6x} de 3.80 à 1.10, H mes à 3.28 (s), $O-CH_2-CH_3$ à 4.38 (m) $\Delta\nu = 8.5$ Hz, $J = 11$, $O-CH_2-CH_3$ à 1.38 (t), $J_{2n-3n} = 6.8$, $J_{2n-3x} = 3.7$, $J_{4-3x} \sim J_{4-5x} \sim J_{4-5x} \sim 3.8$.

(c) Détermination des constantes de vitesse de transposition. Les constantes de vitesse de transposition ont été déterminées sur l'adduit 5 ($R_1 = -CN$, $R_2 = -COOEt$, $R_3 = -SO_2-C_6H_4-CH_3p$) et l'adduit saturé correspondant 12c par spectrométrie de RMN. Nous avons opéré à 25° sur des solutions dioxanne/eau 10/1 saturées en bicarbonate de sodium et contenant 0.5 mole/litre de produit transposable 5 ou 12c. Le degré d'avancement du réarrangement est donné par intégration relative du signal du proton H_{2n} qui apparaît dans les dérivés transposés 21b ou 22b, par rapport à l'ensemble des signaux des protons aromatiques du groupement tosyloxy ou des protons vinyliques. On constate que la cinétique suit une loi du 1^{er} ordre.

(d) Transposition des aza-2 norbornène acylés 2 (Tableau 4)—O-p-Nitrobenzoyloxy-1 (éthoxy carbonyl-1 trifluor-acétoxy carbimino-1) méthylidène amino-4 cyclopentène-2 (28 cis et trans). On dissout 2 g d'adduit 2 ($R_1 = -CN$, $R_2 = -COOEt$, $R_3 = -CO-C_6H_4-NO_2p$) dans 5 cm^3 d'acide trifluoroacétique. On laisse réagir deux heures en bain thermostaté à 25°, puis on élimine l'acide trifluoroacétique sous pression réduite à température <40° pendant 2 h. Le résidu ainsi obtenu (R) est séché au dessiccateur, puis dissous dans 7 cm^3 d'acétone, distillé réparti sur plaques de chromatographie sur couche mince préparatives (16 plaques 20 × 20 cm, gel de silice PF₂₅₄ Merck, 1.5 mm d'épaisseur) et élué par une solution benzène/acétate d'éthyle/acide acétique 90/5/5. Sur le chromatogramme on observe essentiellement deux bandes à R_f élevé (~0.7) séparées mais très voisines, correspondant aux deux produits de transposition 28, l'isomère trans ayant le R_f le plus élevé. Les deux isomères sont extraits de la silice par de l'acétone et recristallisés dans un mélange alcool absolu/ligroïne. On recueille ainsi 0.75 g de dérivé 28 cis et 0.5 g de cyclopentène 28 trans.

p-Nitrobenzoyl oxy-1 (éthoxy carbonyl-1, carbamoyl-1) méthylidène amino-4 cyclopentène-2 (29 cis et trans). Le résidu R précédemment cité et contenant les produits 28 cis et 28 trans est dissous dans 10 cm^3 d'acétone. On y ajoute 1 cm^3 d'eau. Le mélange réactionnel est placé au bain thermostaté à 25° pendant 4 jours, puis évaporé à sec. On sépare par C.C.M. comme précédemment (4 éluations successives). Sur le chromatogramme ainsi obtenu, on distingue par ordre de R_f croissant: l'isomère 29 trans, l'isomère 29 cis, deux produits à peine séparés (isomères 37), de l'acide p. nitrobenzoïque, un produit non identifié (produits d'hydrolyse de 29) et enfin les isomères 28 cis et trans. Les deux isomères 29 prédominent nettement et sont isolés comme précédemment.

p-Nitrobenzoyloxy-1 (cyano-1 carbamoyl-1) méthylidène amino-4 cyclopentène-2 (31a cis et trans). 2 g d'adduit 2 ($R_1 = R_2 = -CN$, $R_3 = -CO-C_6H_4-NO_2p$) sont dissous à chaud dans 15 cm^3 d'acide trifluoroacétique et maintenus à 40° pendant 5 jours. On évapore alors sous pression réduite le maximum d'acide trifluoroacétique. L'huile résiduelle est dissoute dans 20 cm^3 d'acétone. On ajoute 2 cm^3 d'eau. La solution est replacée au thermostat pendant 2 jours à 40°, puis évaporée et le résidu obtenu dissous dans 10 cm^3 d'acétone. Les isomères 31a sont isolés en chromatographie sur couche mince préparative (Gel PF₂₅₄ Merck, solvant d'éluion benzène/acétate d'éthyle/acide acétique 90/5/4) et apparaissent séparés après 4 éluations successives. L'isomère dont le R_f est le plus faible correspond au produit trans. La séparation est identique à celle des dérivés 29. La purification est assurée par dissolution dans le chloroforme, reprécipitation par la ligroïne. Les dérivés 31a sont peu stables et ne se conservent qu'au dessiccateur.

Benzoyloxy-1 (cyano-1 carbamoyl-1) méthylidène amino-4 cyclopentène-2 (31b cis et trans). Pour préparer ces dérivés, on suit le mode opératoire décrit pour les dérivés 31a. Pour la séparation on élue 5 fois les plaques de chromatographie avec un solvant benzène/acétate d'éthyle/acide acétique 90/4/3.5. L'isomère

TABLEAU 8. CARACTÉRISTIQUES PHYSIQUES, ANALYSES ÉLÉMENTAIRES

Produit	F°C	Rdt	Solvant de recrist	%C		%H		%N	
				calc.	tr.	calc.	tr.	calc.	tr.
7	89-91	53	ligroïne	62.82	63.00	6.80	6.90	21.99	21.91
8	(huile)	65	—						
9	180 déc	65	—						
10	180 déc	30	—	53.03	53.55	6.07	6.10	23.20	22.70
12a	115	72	alcool	56.78	56.73	4.73	4.85	13.24	13.27
12b	136	75	alcool	67.41	68.05	4.86	4.97	15.73	15.74
12c	100	54	alcool	56.04	56.45	5.49	5.53	7.69	7.75
12d	113	52	alcool	45.83	45.66	5.55	5.61	9.72	9.70
12e	122	75	alcool	54.85	54.72	5.14	5.16	8.00	7.99
12f	95	59	alcool/eau	43.79	43.66	5.10	5.12	10.21	10.20
20a	177	94	alcool	37.89	38.02	2.73	2.67	8.84	8.82
20b	~ 235 déc.	90	CH ₂ Cl ₂	38.29	38.27	2.12	2.13	11.91	11.96
20c	171	93	alcool	42.35	42.68	2.58	2.64	9.88	9.99
20d	135	92	alcool	39.08	39.31	3.44	3.33	5.36	5.37
20e	90	90	alcool/eau	29.59	29.78	3.13	3.07	6.27	6.28
20f	154	94	alcool	39.45	39.57	2.90	2.82	8.12	8.23
20g	175	96	alcool	37.79	37.80	3.14	3.19	5.51	5.54
20h	118	92	alcool/eau	27.77	27.91	2.77	2.79	6.48	6.57
20i	220 déc	95	—	36.51	36.65	3.05	3.02	8.51	8.53
21a	140	50	alcool/ligroïne	57.10	57.01	4.12	4.12	13.01	13.33
21b	72-73	75	alcool/ligroïne	56.35	56.58	4.97	5.07	7.73	7.96
21c	111	70	alcool/ligroïne	55.17	54.75	4.58	4.60	8.04	7.98
21d	> 160 déc.	42	DMSO/eau	54.05	54.21	4.50	4.57	12.61	12.56
21e	> 160 déc.	83	DMSO/eau	54.05	54.22	4.50	4.64	12.61	12.80
21f	> 180 déc.	75	DMSO/eau	51.28	51.37	4.84	4.72	11.96	12.01
21g	> 160 déc.	75	—						
21h	(huile)	81	—						
28 cis	115	37	alcool/ligroïne	48.40	48.89	3.39	3.57	8.91	9.16
28 trans	110	25	alcool/ligroïne						
29 cis	134	28	alcool/ligroïne	54.40	54.17	4.53	4.62	11.20	11.32
29 trans	139	19	alcool/ligroïne	54.40	54.29	4.53	4.60	11.20	11.30
31a cis	113 déc.	18	CHCl ₃ /ligroïne	54.88	54.68	3.65	3.70	17.07	16.97
31a trans	125 déc.	14	CHCl ₃ /ligroïne	54.88	54.74	3.65	3.85	17.07	16.87

31b dont le R_f est le plus faible correspond à l'isomère *trans*. Les deux isomères ainsi séparés puis purifiés sont des solides qui se dégradent rapidement.

Remerciements—Nous tenons à remercier les Etablissement Varian à Zürich (Suisse) et particulièrement Monsieur le Docteur U. Scheidegger dont l'aide nous a été précieuse pour les mesures et l'interprétation des spectres de RMN des produits transposés. Nous remercions également Monsieur G. Killé pour d'utiles discussions.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 J. M. Biehler et J. P. Fleury, *J. Heterocyclic Chem.* 1971, sous presse.
- 2 P. G. Gassman et R. L. Cryberg, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2047 (1969)
- 3 P. G. Gassman et R. L. Cryberg, *Ibid.* **90**, 1355 (1968)
- 4 P. G. Gassman et B. L. Fox, *Ibid.* **89**, 338 (1967)
- 5 J. P. Fleury, J. M. Biehler et M. Desbois, *Tetrahedron Letters* **47**, 4091 (1969)

- ⁶ H. Goldschmidt, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **19**, 3232 (1886)
- ⁷ H. Goldschmidt et N. Polonowska, *Ibid.* **20**, 492 (1887)
- ⁸ D. Fischer, *Liebigs Ann.* **241**, 328 (1887)
- ⁹ F. A. Hochstein et G. F. Wright, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 2257 (1949)
- ¹⁰ R. L. Augustine, *Catalytic Hydrogenation* M. Dekker, Inc. New York, (1965)
- ¹¹ H. Kwart et L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.*, **76**, 4072 (1954)
- ¹² H. Kwart et L. Kaplan, *Ibid.* **76**, 4078 (1954)
- ¹³ H. C. Brown et J. H. Kawakami, *Ibid.* **92**, 201 (1970)
- ¹⁴ H. Kwart et J. L. Nyce, *Ibid.* **86**, 2601 (1964)
- ¹⁵ T. G. Traylor et A. W. Baker, *Ibid.* **85**, 2746 (1963)
- ¹⁶ P. Laszlo et P. von R. Schleyer, *Ibid.* **86**, 1171 (1964)
- ¹⁷ J. C. Davis et T. V. Van Auken, *Ibid.* **87**, 3900 (1965)
- ¹⁸ P. M. Subramanian, *J. Org. Chem.* **30**, 2624 (1965)
- ¹⁹ A. P. Marchand et J. E. Rose, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3724 (1968)
- ²⁰ B. Franzus, W. C. Baird, Jr., N. E. Chamberlain, T. Hines et E. I. Snyder, *Ibid.* **90**, 3721 (1968)
- ²¹ P. Roessler, G. Kille et J. P. Fleury, *Bull. Soc. Chim.* p. 545. (1967)
- ²² P. G. Gassman, *Accounts of Chemical Research* **3**, 26 (1970)
- ²³ F. G. Cocu, G. Wollzunowick, L. Bors et Th. Posternak, *Helv. Chim. Acta* **53**, 739 (1970)