

0376
1977
69

N° d'ordre : 630

50376
1977
69

THESE

Présentée à

L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

Pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE TROISIÈME CYCLE

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

par

Yves LE BOT

APPROCHE D'UNE SYNTHÈSE DE L'AZA-2 BARRELENE
SYNTHÈSE DU CARBOMETHOXY AZA-2
BICYCLO [2.2.2.] OCTADIENE -5,7



Soutenu le 9 Mai 1977, devant la COMMISSION D'EXAMEN

MM.	H. SLIWA	Président
	P. MAITTE	} Examineurs
	Ch. LESPAGNOL	
	F. PETIT	
	L. HO TAN TAI	Membre Invité

Je dédie cette Thèse à

CHANTAL en témoignage de tout mon amour et en reconnaissance de l'aide et du soutien dont elle m'a toujours fait preuve.

Ces recherches ont été effectuées au laboratoire de Chimie Organique II de l'Université des Sciences et Techniques de LILLE.

Je tiens vivement à remercier Monsieur le Professeur SLIWA, directeur de ce laboratoire, de l'aide précieuse qu'il m'a apportée tout au long de ce travail.

Monsieur le Professeur MAITTE de l'Université Pierre et Marie Curie (PARIS VI) m'a fait l'honneur d'accepter de juger et examiner ce travail ; j'y suis très sensible.

Je suis également très reconnaissant à Monsieur le Professeur LESPAGNOL de l'Université du Droit et de la Santé de LILLE de l'intérêt porté à ces recherches et d'avoir accepté de faire partie de ce Jury.

Monsieur PETIT, Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de LILLE a bien voulu juger ce travail ; je l'en remercie sincèrement.

J'adresse aussi mes remerciements à Monsieur HO TAN TAI, Responsable du service développement de la Société LEVER, qui, malgré ses nombreuses occupations, a accepté de siéger dans ce Jury.

Je tiens de plus à remercier amicalement Monsieur WARTEL, Maître-Assistant, de l'aide et des conseils prodigués en ce qui concerne la partie électrochimique de ce travail.

DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit
et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DECUYPER
DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, GLACET, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE
KAMPE DE FERIET, KOUGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, MM. LHOMME, LIEBAERT,
MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUELLE, SAVARO, WATERLOT, WIEMAN,
ZAMANSKI.

PRESIDENTS HONORAIRES DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. M. MIGEON.

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M. BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
M. BILLARD Jean	Physique du Solide
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Appliquée
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. COEURE Gérard	Analyse
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des Entreprises
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique
M. DERCOURT Jean	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GONTIER Gérard	Mécanique
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
M. LACOSTE Louis	Biologie Végétale
M. LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEBRUN André	Electronique
M. LEHMANN Daniel	Géométrie

Mme LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M. LINDER Robert	Biologie et Physiologie Végétales
M. LOMBARD Jacques	Sociologie
M. LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M. LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M. MAILLET Pierre	Sciences Economiques
M. MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M. MONTREUIL Jean	Biochimie
M. PARREAU Michel	Analyse
M. POUZET Pierre	Analyse numérique
M. PROUVOST Jean	Minéralogie
M. SALMER Georges	Electronique
M. SCHILTZ René	Physique Atomique et Moléculaire
Mme SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M. SEGUIER Guy	Electrotechnique
M. TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M. TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
M. VIDAL Pierre	Automatique
M. VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
M. WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire
M. ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M. BODARD Marcel	Biologie Végétale
M. BOILLET Pierre	Physique Atomique et Moléculaire
M. BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M. BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M. CAPURON Alfred	Biologie Animale
M. CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
Mme DACHARRY Monique	Géographie
M. DEPREZ Gilbert	Physique Théorique
M. DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
Mme EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M. GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M. HERMAN Maurice	Physique Spatiale
Mme LEHMANN Josiane	Analyse
M. LENTACKER Firmin	Géographie
M. LEROY Jean-Marie	Chimie Appliquée
M. LOUAGE Francis	Electronique
M. MAIZIERES Christian	Automatique
Mle MARQUET Simone	Probabilités
M. MIGEON Michel	Chimie Physique
M. MONTEL Marc	Physique du Solide
M. MONTUELLE Bernard	Biologie Appliquée
M. NICOLE Jacques	Chimie Appliquée
M. PAQUET Jacques	Géologie Générale
M. RACZY Ladislas	Electronique
M. ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M. SLIWA Henri	Chimie Organique
M. WATERLOT Michel	Géologie Générale

MAITRES DE CONFERENCES (Et Chargés d'Enseignement)

M. ADAM Michel	Sciences Economiques
M. ANTOINE Philippe	Analyse
M. BART André	Biologie Animale
Mme BATTIAU Yvonne	Géographie

M. BEGUIN Paul	Mécanique
M. BONNELLE Jean-Pierre	Chimie
M. BOSCOQ Denis	Probabilités
M. BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M. BRUYELLE Pierre	Géographie
M. CARREZ Christian	Informatique
M. COQUERY Jean-Marie	Psycho-Physiologie
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. COUTURIER Daniel	Chimie Organique
M. CRAMPON Norbert	Géologie
M. CROSNIER Yves	Electronique
M. DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M. DEGAUQUE Pierre	Electronique
M. DELORME Pierre	Physiologie Animale
M. DE PARIS Jean-Claude	Mathématiques
M. DHAINAUT André	Biologie Animale
M. DELAUNAY Jean-Claude	Sciences Economiques
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M. DUBOIS Henri	Physique
M. DUEE Gérard	Géologie
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
M. FAKIR Sabah	Algèbre
M. FLAMME Jean-Marie	Technologie de Construction
M. FOCT Jacques	Génie Mécanique
M. FONTAINE Hubert	Physique
M. FONTAINE Jacques	Electronique
M. FOURNET Bernard	Biochimie
M. GAMBLIN André	Géographie
M. GERVAIS Michel	Gestion des Entreprises
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. JACOB Gérard	Informatique
M. JOURNEL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LAURENT François	Automatique
M ^{le} LEGRAND Denise	Algèbre
M ^{le} LEGRAND Solange	Algèbre
M. LEROY Yves	Electronique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique théorique
M. MACKE Bruno	Physique
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
M. MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. MIGNOT Fulbert	Analyse Numérique
M. N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. NOTELET Francis	Electrotechnique
M. NUSSEMBAUM Maurice	Sciences Economiques
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PAUPARDIN Colette	Biologie Physiologie Végétales
M. PECQUE Marcel	Chimie Physique
M. PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M. PETIT Francis	Chimie Organique
M. PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M. POVY Lucien	Automatique
M. RICHARD Alain	Biologie
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psycho-Physiologie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SOMME Jean	Géographie

Mle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
M. STERBOUL François	Informatique
M. TAILLEZ Roger	Biologie
M. THERY Pierre	Electronique
M. TOP Gérard	Sciences Economiques
M. TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M. TREANTON Jean-René	Sociologie
M. VANDORPE Bernard	Chimie Minérale
M. VILLETTE Michel	Mécanique
M. WALLART Francis	Chimie
M. WERNER Georges	Informatique
Mme ZIN-JUSTIN Nicole	Algèbre

LISTE DES ABBREVIATIONS UTILISEES

- RMN = Résonance Magnétique Nucléaire
- δ = Déplacement chimique
- ppm = parties par million
- CPV = Chromatographie en Phase Vapeur
- IR = Infra Rouge

SOMMAIRE

-0-0-0-0-0-

INTRODUCTION p. 1

PARTIE THEORIQUE

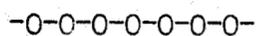
PREMIERE PARTIE : Généralités - Condensation diènique sur les dihydropyridines p. 4
Généralités p. 5
Condensation diènique sur les dihydropyridines.. p. 6
- Accès aux dihydropyridines p. 7
- Choix de la dihydropyridine de départ p. 9

DEUXIEME PARTIE : Accès à des composés bicycliques fonctionnels précurseurs potentiels de l'aza-2 bicyclo [2.2.2] octadiène -5,7 p. 12

CHAPITRE PREMIER: Etude d'une voie d'accès à la N-carbomethoxy aza-2 bicyclo[2.2.2] octène-5 one-7 p. 13
I - Méthode de Synthèse envisagée p. 13
II - Synthèse du N-carbométhoxy chloro-7 cyano-7 aza-2 bicyclo[2.2.2] octène-5 .. p. 15
III - Essais d'hydrolyse du chloronitrile p. 26

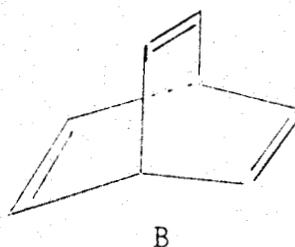
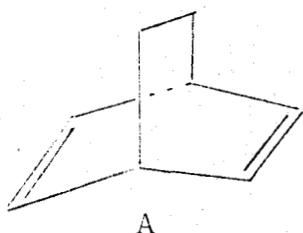
CHAPITRE DEUXIEME	:	Synthèse de N-carbométhoxy amino-7 aza-2 bicyclo[2.2.2] octènes-5 - Essais d'obtention du N-carbométhoxy aza-2 bicyclo[2.2.2] octadiène -5,7 à partir de leurs dérivés....	p. 30
I	-	Méthode de synthèse envisagée.....	p. 30
II	-	Condensation de l'acrylate de méthyle sur la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine.....	p. 32
III	-	Accès aux N-carbométhoxy amino-7 aza-2 bicyclo[2.2.2] octènes-5.....	p. 50
IV	-	Etude d'une voie d'accès au N-carbométhoxy aza-2 bicyclo[2.2.2] octadiène -5,7 par pyrolyse selon Hofmann ou Cope	p. 61
TROISIEME PARTIE	:	Synthèse de l'aza-2 bicyclo[2.2.2] octadiène-5,7.....	p. 70
I	-	Méthode de synthèse envisagée.....	p. 71
II	-	Accès au N-carbométhoxy dicarboxy-7,8 aza-2 bicyclo[2.2.2] octène-5	p. 72
III	-	Accès au N-carbométhoxy aza-2 bicyclo[2.2.2] octadiène-5,7	p. 78
CONCLUSION		p. 84
PARTIE EXPERIMENTALE		p. 86
BIBLIOGRAPHIE		p.116
LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX		p.119

INTRODUCTION



Si, en série alicyclique, on connaît des composés bicycliques pontés, possédant le squelette du bicyclo[2.2.2]octane, polyinsaturés tels que les :

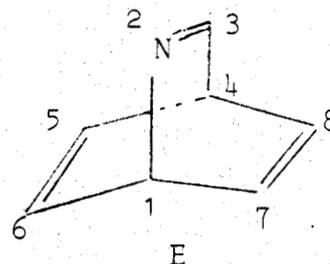
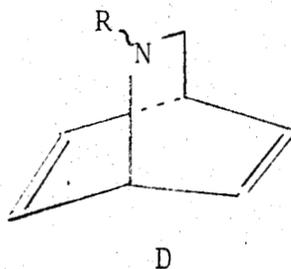
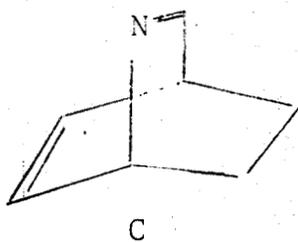
- bicyclo[2.2.2]octadiène-2,5 A (1)
- bicyclo[2.2.2]octatriène-2,5,7 B (2)



en série hétérocyclique, leurs analogues azotés, en position 2, c'est à dire :

- aza-2 bicyclo[2.2.2]octadiène-2,5 C
- aza-2 bicyclo[2.2.2]octadiène-5,7 D
- aza-2 bicyclo[2.2.2]octatriène-2,5,7 E

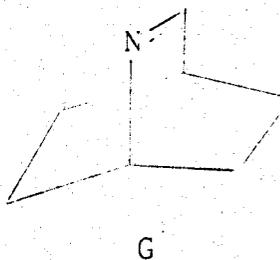
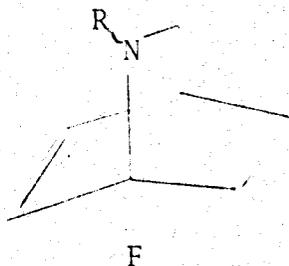
n'ont pas été isolés.



Parmi les composés les plus proches de ces structures fondamentales, n'ont été jusqu'alors décrits que des dérivés monoinsaturés, c'est à dire :

des aza-2 bicyclo [2.2.2] octènes-5 F (3)

et l'aza-2 bicyclo [2.2.2] octène-2 G (4)

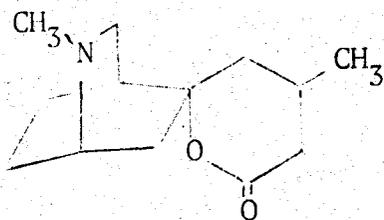


Encore faut-il signaler que, si les composés du type F (R=-CO₂CH₃, -CH₃, -H) sont stables, le composé G ne l'est pas et, bien que caractérisé, n'a pu être isolé.

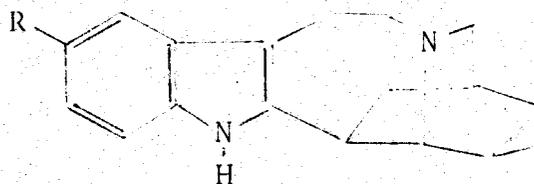
Ces molécules, bicycliques polyinsaturées, présentent un intérêt particulier du fait de l'interaction de leurs orbitales π. Ceci a fait donner au bicyclo[2.2.2]octatriène le nom de "BARRELENE".

Le but de notre travail a été de rechercher une voie d'accès à l'aza-2 bicyclo[2.2.2]octadiène-5,7 D, en vue de la synthèse éventuelle de l'aza-2 barrelène.

Nous avons également étudié les propriétés, et en particulier la stéréochimie des produits intermédiaires synthétisés. Il est à noter, en effet, que l'aza-2 bicyclo[2.2.2]octane (ISOQUINUCLIDINE) est un élément structural de certains alcaloïdes tels que la dioscorine et les alcaloïdes du type iboga, catharantine, iboluteïne et kisantine.

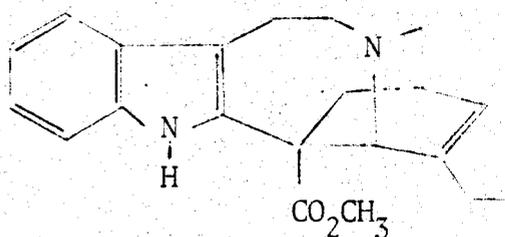


DIOSCORINE

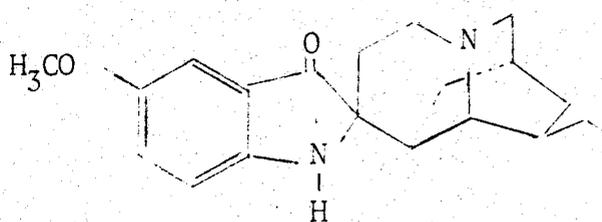


R = H IBOGAMINE

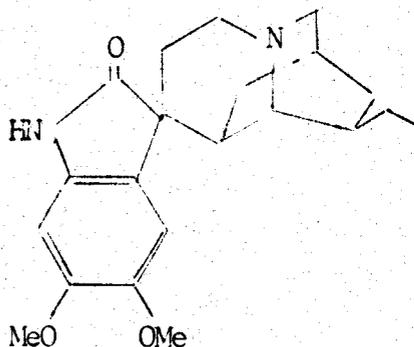
R = OCH₃ IBOGAINE



CATHARANTINE



IBOLUTEINE



KISANTINE

On peut donc concevoir que des composés aza-bicycliques fonctionnalisés puissent ouvrir une voie d'accès à ces alcaloïdes ou à des composés susceptibles de présenter d'éventuelles propriétés pharmacodynamiques.

Notre exposé comprendra 3 parties :

- Généralités - Condensation diénique sur les dihydropyridines ;
- Accès à des composés azabicycliques, précurseurs potentiels d'aza-2 bicyclo[2.2.2]octadiènes-5,7 ;
- Synthèse du N-carbométhoxy aza-2 bicyclo[2.2.2]octadiène-5,7 (D,R = -CO₂CH₃).

PREMIERE PARTIE

-0-0-0-0-0-0-0-0-

GENERALITES

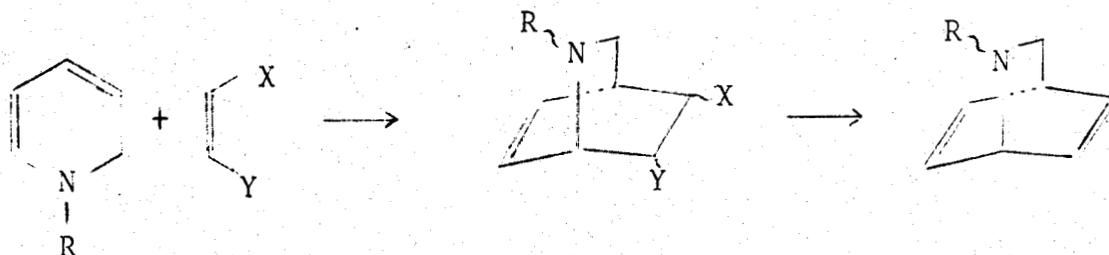
CONDENSATION DIENIQUE
SUR LES DIHYDROPYRIDINES

GENERALITES

On peut accéder au squelette de l'aza-2 bicyclo[2.2.2]octane par diverses voies telles que :

- Cyclisation de composés cyclohexaniques bifonctionnels comme la cis carbéthoxy-4 cyclohexylamine (5, 6,7) ;
- Condensation diénique de cyclohexadiène et de méthylène bis uréthane (3, 8, 9, 10) ;
- Condensation diénique de diverses dihydropyridines et d'un philodiène (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18).

Nous avons envisagé la cycloaddition d'une dihydro-1,2 pyridine et d'un diénophile car elle permet d'obtenir un aza-2 bicyclo[2.2.2]octène-5, substitué en position 7 et 8 par des groupements X et Y.



Les groupes R, X, Y, doivent être choisis de façon à introduire ultérieurement des doubles liaisons au moyen de réactions appropriées.

On peut signaler qu'une tentative d'accès à l'aza-2 barrelène a été effectuée par S.I. MILLER (19) au départ de N-benzoyl phényléthynyl-2

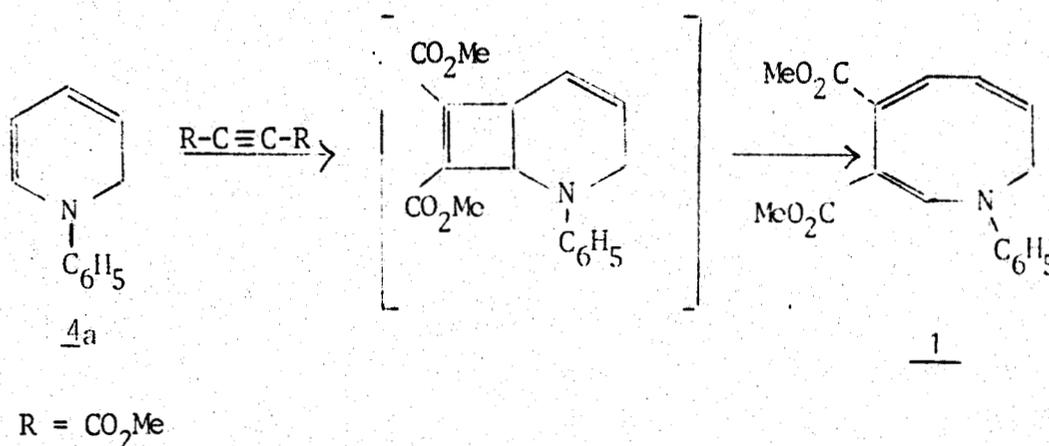
dihydro-1,2 pyridine. Cet auteur rend compte de la nature des sous produits isolés en admettant la formation transitoire d'un styryl-3 aza-2 barrelène, mais ce dernier n'a pu être mis en évidence.

CONDENSATION DIENIQUE SUR LES DIHYDROPYRIDINES

Les dihydro-1,2 pyridines, non substituées sur l'azote, ne forment pas d'adduit selon Diels et Alder (20). Par contre, substituées sur l'azote, elles se prêtent à la synthèse diénique avec des diénophiles variés tels que :

- Anhydride maléïque (11,15)
- N-phényl maleïmide (16)
- Acrylonitrile (12, 13, 14, 21)
- Méthyl vinyl cétone (13)
- Acrylate de méthyle (12, 17)

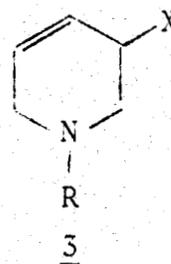
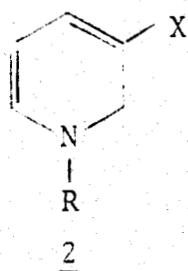
Avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle on n'obtient pas une cycloaddition (4 + 2). C'est ainsi que R.M. ACHESON et G. PAGLIETTI (22) obtiennent une N-phényl dihydro-1,2 azocine 1 en condensant ce philodiène sur la N-phényl dihydro-1,2 pyridine 4_a.



ACCES AUX DIHYDROPYRIDINES

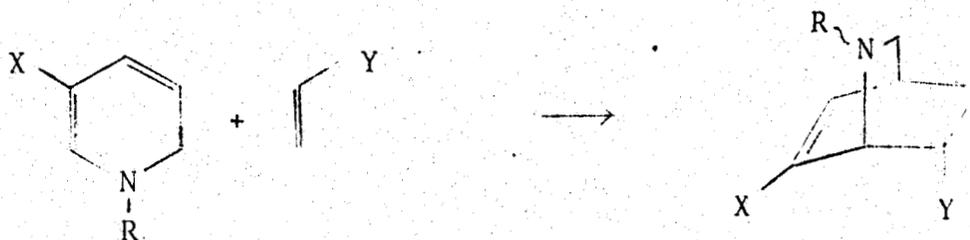
On peut obtenir les dihydropyridines par réduction d'ions pyridiniums, au moyen de borohydrure de sodium en particulier (23, 24). Généralement ces réductions ont été effectuées sur des sels de pyridiniums substitués en position 3 par des groupements attracteurs ($-C\equiv N$, $-CONH_2$).

Dans ce cas on obtient, par réduction en milieu basique, un mélange de dihydro-1,2 pyridine 2 et de dihydro-1,6 pyridine 3.



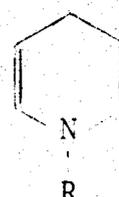
De ces deux isomères, difficilement séparables, seul l'isomère -1,6 3 se condense avec les diénophiles, selon le processus de Diels et Alder. Ceci implique un rendement médiocre en adduit, par rapport au pyridinium de départ.

De plus cet adduit sera substitué, en position -6, par un groupement X, indésirable pour accéder à une structure non substituée.



Il convient donc de choisir une dihydro-1,2 pyridine substituée uniquement sur l'azote. Celles-ci sont très sensibles à l'oxydation et de ce fait difficiles à obtenir avec des rendements satisfaisants.

On peut cependant signaler qu'un certain nombre de dihydropyridines non substituées sur le cycle, ont pu être préparées par réduction au moyen d'hydrures :



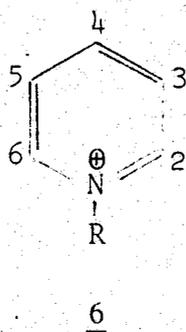
- $\underline{4}_a$: R = C₆H₅
 $\underline{4}_b$: R = CH₃
 $\underline{4}_c$: R = Si(CH₃)₃
 $\underline{4}_d$: R = CO₂Me

- $\underline{5}_a$: R = C₆H₅
 $\underline{5}_b$: R = CH₃
 $\underline{5}_c$: R = Si(CH₃)₃
 $\underline{5}_d$: R = -CO₂Me

- $\underline{4}_a$ N-phényl dihydro-1,2 pyridine
 $\underline{4}_b$ N-méthyl dihydro-1,2 pyridine
 $\underline{4}_c$ N-triméthylsilyl dihydro-1,2 pyridine
 $\underline{4}_d$ N-carbéthoxy dihydro-1,2 pyridine

- $\underline{5}_a$ N-phényl dihydro-1,4 pyridine (16)
 $\underline{5}_b$ N-méthyl dihydro-1,4 pyridine (25)
 $\underline{5}_c$ N-triméthylsilyl dihydro-1,4 pyridine (26)
 $\underline{5}_d$ N-carbéthoxy dihydro-1,4 pyridine (27)

Les ions pyridiniums 6 ont des positions électrophiles en 2,4,6 :



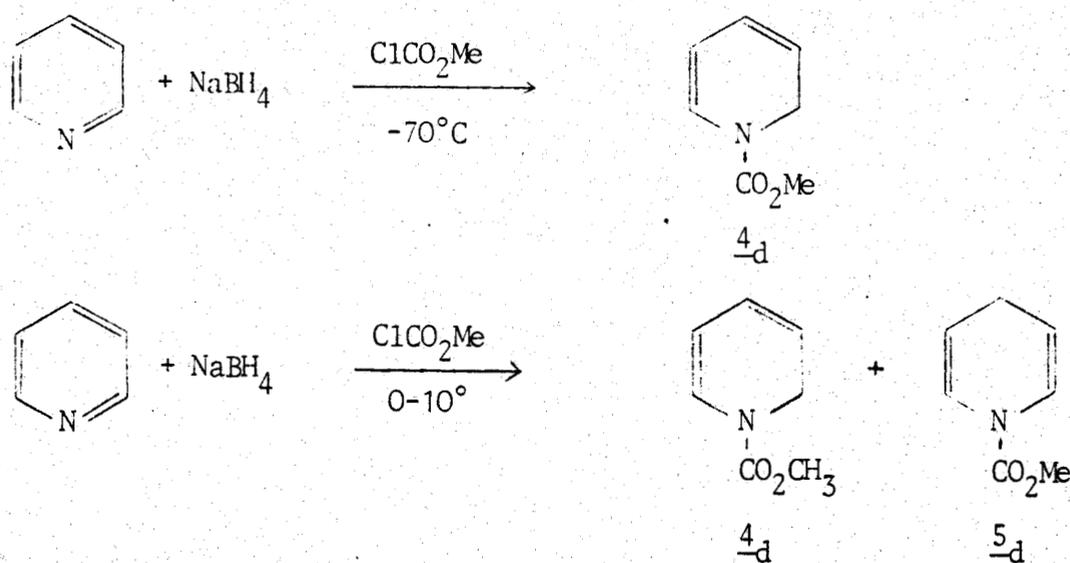
Les positions 2 et 6 sont les plus positives, du fait de la proximité de l'azote quaternarisé, mais dans le cas où R est un groupement volumineux on

aura aussi attaque nucléophile par H^{\ominus} de la position 4, du fait de l'encombrement au voisinage des positions 2 et 6.

Par réduction, au moyen de borohydrure de sodium, on obtient donc un mélange de dihydro-1,2 et dihydro-1,6 pyridines difficilement séparables.

Cependant l'attaque en -2 et -6 est cinétiquement favorisée. F.W. FOWLER (27) obtient la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine 4_d en attaquant à -70° , par le borohydrure de sodium, l'ion pyridinium formé in situ par action du chloroformiate de méthyle sur la pyridine.

Si cette même réaction est conduite vers $0-10^{\circ}$ il se forme des quantités importantes de dihydro-1,4 pyridine 5_d , pouvant constituer jusqu'à 40 % du mélange de dihydropyridines obtenues.



CHOIX DE LA DIHYDROPYRIDINE DE DEPART

FOWLER, par la méthode décrite ci-dessus, obtient un rendement de 65 % en N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine 4_d .

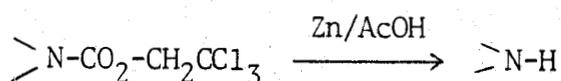
Cette dihydropyridine nous a semblé intéressante, car le groupement carbométhoxy, porté par l'azote, peut donner lieu à des transformations ultérieures. Il peut être hydrolysé en amine secondaire ou réduit en méthylamine

ou même être remplacé par un groupe alkyle selon une méthode récemment mise au point par FOWLER (28).

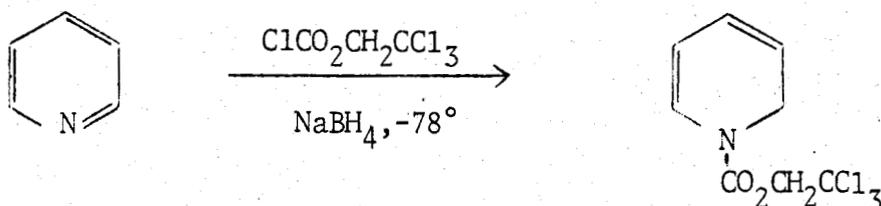
Nous nous sommes donc attachés à condenser des diènesphiles sur cette dihydropyridine.

Toutefois les conditions d'hydrolyse des carbamates de méthyle di-substitués sont sévères (3, 29, 30, 31, 32). Elles nécessitent l'emploi de solutions de potasse assez concentrées ($\sim 4N$), à chaud ($125-130^\circ$) dans l'éthylène glycol, ou l'usage d'organo-lithiens. Aussi avons nous recherché d'autres carbamates plus facilement hydrolysables.

En particulier le groupe $>N-CO_2CH_2CCl_3$ (carbamate de trichloro-2,2,2 éthyle) peut être facilement transformé en amine secondaire par traitement par le zinc en milieu acétique ou même alcoolique



Afin d'introduire ce groupement sur le bicyclic, nous avons été amenés à synthétiser la N-(trichloro-2,2,2 carbéthoxy)dihydro-1,2 pyridine 7.

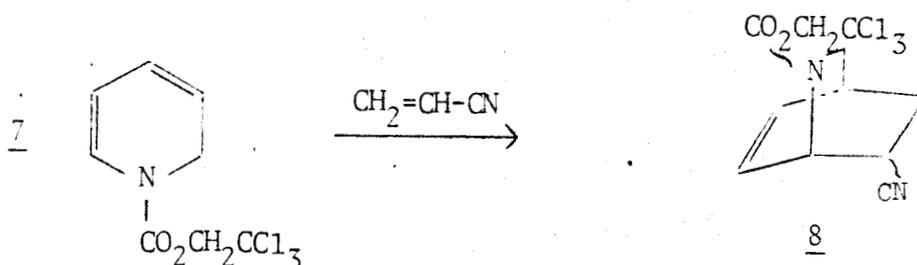


Cette dihydropyridine n'était pas connue. Il était intéressant de voir si, dans le cas d'un groupement volumineux, tel que $-CO_2CH_2CCl_3$, porté par l'azote, l'attaque par l'ion hydrure de la position-2, sur le pyridinium, serait encore cinétiquement privilégiée. C'est effectivement ce que nous avons observé en remplaçant dans la méthode de FOWLER le chloroformiate de méthyle par le chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle. Au bout d'un temps de réaction identique nous avons obtenu un rendement plus faible (40 %) en

dihydro-1,2 pyridine. Par distillation on récupère du chloroformiate n'ayant pas réagi.

Les spectres RMN et IR de la dihydropyridine obtenue (voir partie expérimentale) montrent de façon nette qu'il s'agit de l'isomère-1,2, exempt d'isomère-1,4.

Cette structure permet la cycloaddition(2 + 4)avec un dièneophile tel que l'acrylonitrile :



On peut noter dès à présent que ces dihydropyridines sont très sensibles à l'oxydation. Toutes les opérations concernant leur purification ou leurs réactions doivent être menées sous azote. De plus les dihydro-1,2 pyridines sont sujettes à une lente polymérisation. On ne peut les conserver plus de quelques jours à -15°C . Ceci implique donc le choix de bons dièneophiles de façon à permettre la condensation diénique à une température relativement peu élevée.

DEUXIEME PARTIE

-0-0-0-0-0-0-0-

ACCES A DES COMPOSES
BICYCLIQUES FONCTIONNELS
PRECURSEURS POTENTIELS
DE L'AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTADIENE - 5,7

C H A P I T R E P R E M I E R

ETUDE D'UNE VOIE D'ACCES A LA

N-CARBOMETHOXY AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5 ONE-7 :

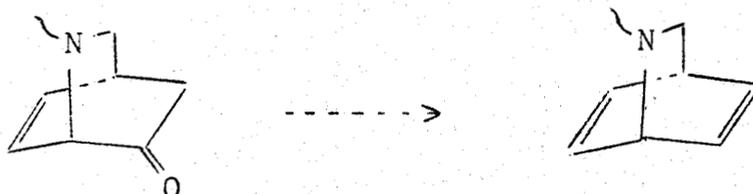
SYNTHESE DU N-CARBOMETHOXY CHLORO-7 CYANO-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE-5

ESSAIS D'HYDROLYSE

=====

I - METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE :

L'introduction d'une fonction cétone, en position-7 (ou-8) sur le cycle, aurait présenté l'intérêt de pouvoir conduire à la double liaison C₇-C₈.



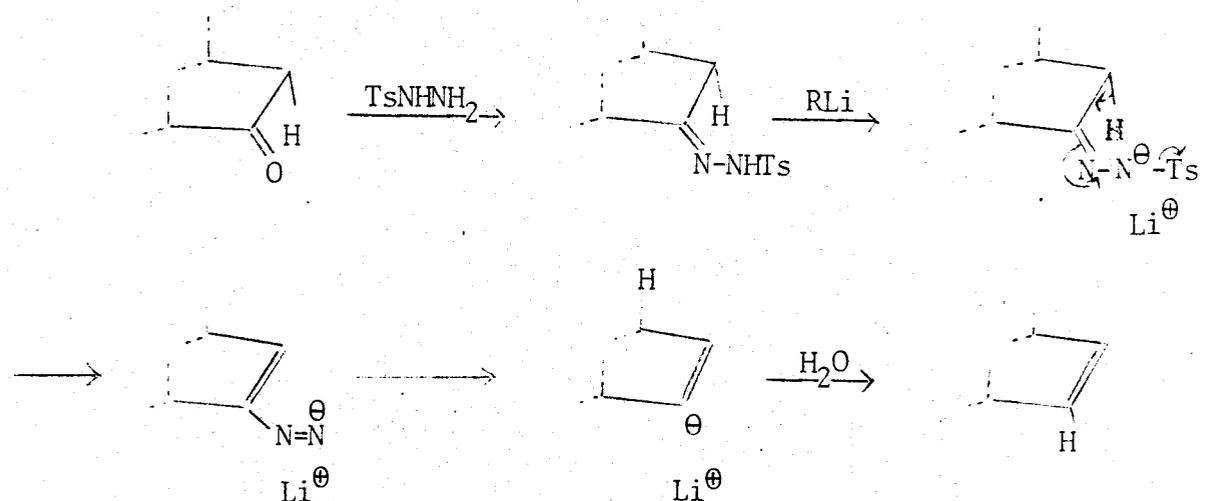
Des méthodes classiques, telles que la déshydratation d'un alcool, obtenu par réduction de la cétone, ou la pyrolyse de dérivés de cet alcool (acétate, xanthogénate) (35) étaient, a priori, à exclure. En effet, lors

d'essais de synthèse du bicyclo [2.2.2] octadiène HINE (36) n'a obtenu que des produits de dégradation thermique (benzène, cyclohexadiène).

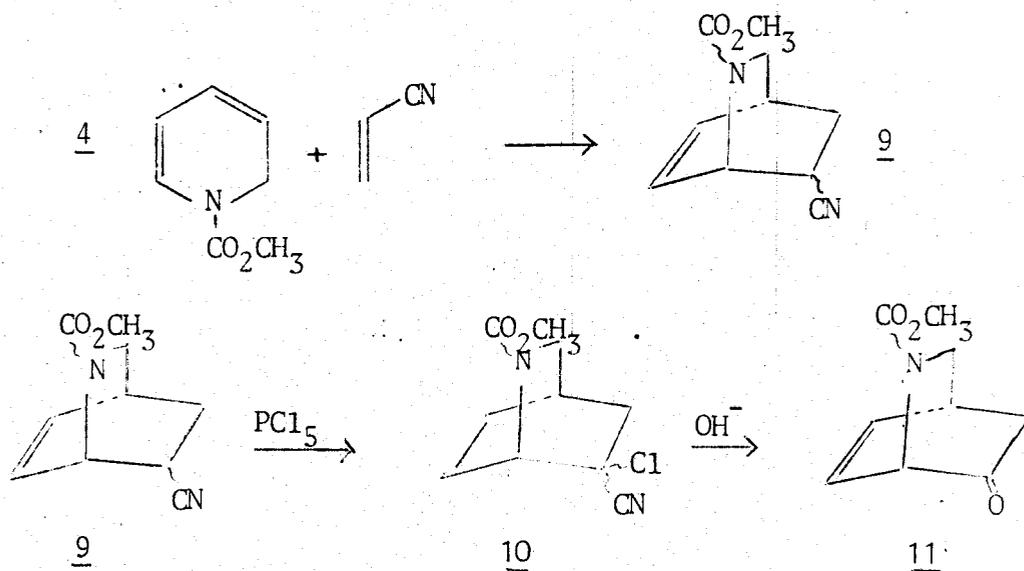
Cependant SHAPIRO (37) a récemment rapporté une nouvelle méthode de synthèse d'oléfines à partir de cétones, dans des conditions douces.

Cette méthode consiste à traiter la tosylhydrazone dérivée de la cétone par un organolithien.

On obtient alors un éthylénique selon le processus :



Le schéma de la synthèse envisagée pour parvenir à la cétone était le suivant :



La condensation de l'acrylonitrile sur la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine 4 nous a effectivement conduit aux adduits 9 que nous avons transformés en chloronitrile 10 par action de pentachlorure de phosphore ; toutefois l'hydrolyse de ces derniers en cétone 11 n'a pu être réalisée.

II - SYNTHÈSE DU N-CARBOMÉTHOXY CHLORO-7 CYANO-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTÈNE-5

A - ESSAI DE CONDENSATION DE L' α -CHLORO ACRYLONITRILE SUR LA N-CARBOMÉTHOXY DIHYDRO-1,2 PYRIDINE.

L' α -chloro acrylonitrile ($\text{CH}_2=\text{C} \begin{matrix} \text{Cl} \\ \text{CN} \end{matrix}$) n'est pas un très bon philodiène, puisque H. KRIEGER et J. PAASIVARTA (38) n'obtiennent qu'un rendement de 18 % en le condensant sur le cyclohexadiène-1,3. Cependant, en opérant avec un catalyseur, en l'occurrence le tétrafluoroborate cuivrique $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2$, E.J. COREY (39) obtient d'excellents rendements (90 %) pour des condensations effectuées à 0°C avec des cyclopentadiènes substitués.

Ces résultats nous permettaient d'espérer un rendement appréciable dans notre cas, mais nous n'avons pu isoler aucun adduit, ni récupérer la dihydropyridine qui est alors polymérisée dans ces conditions.

B - CONDENSATION DE L'ACRYLONITRILE SUR LA N-CARBOMÉTHOXY DIHYDRO-1,2 PYRIDINE.

L'acrylonitrile est un assez bon philodiène. C'est ainsi que K. SCHENKER et J. DRUEY (12) obtiennent un rendement de 80 % en condensant l'acrylonitrile sur la N-méthyl cyano-3 dihydro-1,6 pyridine, à 50° pendant 2 jours.

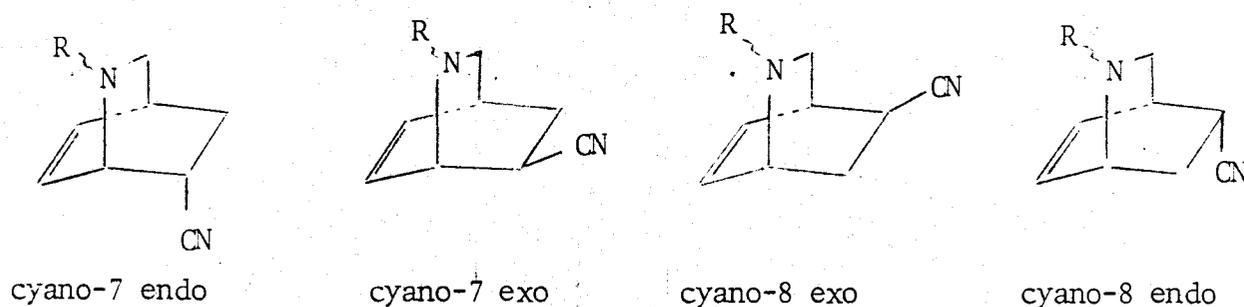
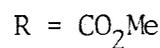
Reprenant les conditions employées par ces auteurs, nous avons obtenu un rendement de 16 %, par rapport à la dihydropyridine mise en jeu. Si on tient compte de la récupération de cette dernière le rendement se monte alors à 60 %.

Nous avons donc augmenté la durée et la température de la réaction. Au reflux de l'acrylonitrile (77°C), pendant 7 jours, nous atteignons un rendement de 84 % vis à vis de la dihydropyridine mise en oeuvre au départ.

Nous obtenons ainsi un produit cristallisé qui s'avère être constitué de 2 isomères, dans des proportions équivalentes, comme le montre l'étude réalisée en CPV et RMN.

D'autre part en opérant en solution dans le chloroforme nous obtenons 3 isomères dans les proportions 5 % - 48 % - 47 % calculées d'après le chromatogramme obtenu par CPV.

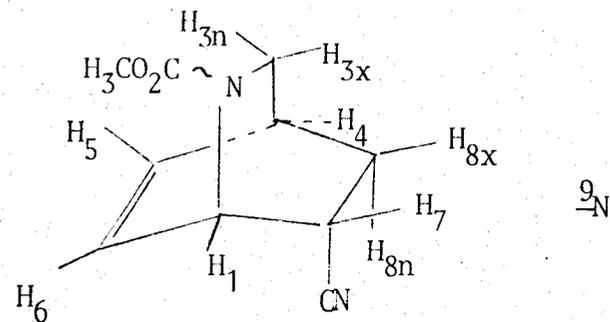
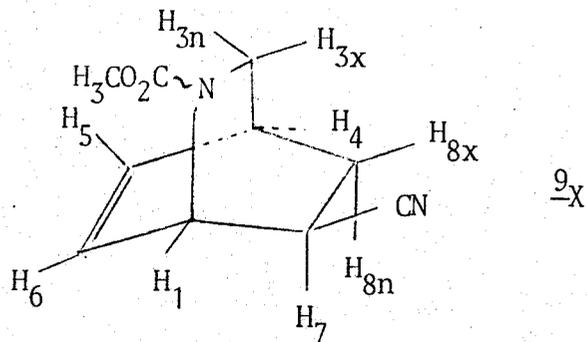
A priori, 4 isomères sont envisageables :



Par chromatographie préparative en phase gazeuse, nous avons pu isoler chacun des 2 isomères obtenus.

Afin de déterminer la nature de l'isomérisie présentée par ceux-ci, nous les avons placés dans des conditions épimérisantes (en présence de diisopropylamide de lithium dans le tétrahydrofurane). Nous avons observé une simple modification dans leurs proportions relatives, sans qu'il y ait apparition de nouveaux isomères.

Ce test montre que les dérivés isolés sont donc des isomères endo-exo, ce que confirme l'étude que nous avons réalisée en RMN (voir tableau n° 1 et figures n° 1 et 2).

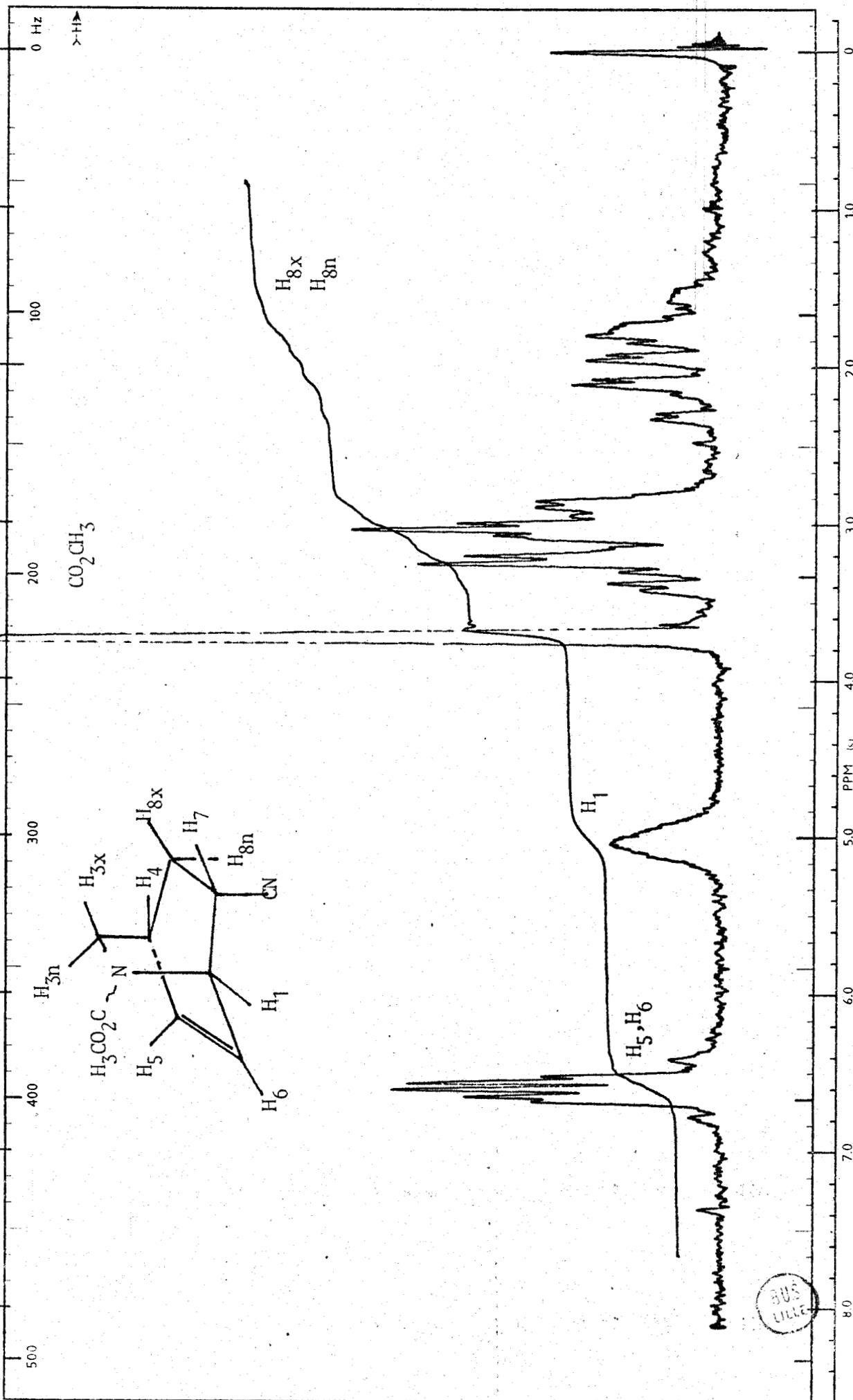


Déplacement chimique δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Déplacement chimique δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,55	2	Massif complexe 11/2=10 Hz	H ₅ , H ₆	6,65	2	massif complexe 1 1/2=10Hz	H ₅ , H ₆
5,07	1	massif complexe 11/2=14 Hz	H ₁	5,10	1	massif complexe 1 1/2=10Hz	H ₁
3,78	3	singulet	CH ₃ carbamate	3,75	3	singulet	CH ₃ carbamate
2,50 δ 3,67	4	massif complexe	H ₄ , H _{3n} H _{3x} , H ₇	2,75 δ 3,50	4	massif complexe	H ₄ , H _{3n} H _{3x} , H _{7n}
1,75 δ 2,10	2	massif complexe	H _{8x} H _{8n}	1,45 δ 2,40	2	massif complexe	H _{8x} H _{8n}



TABLEAU N° 1

SPECTRE RMN CDCl₃



REMARKS: Figure 2.

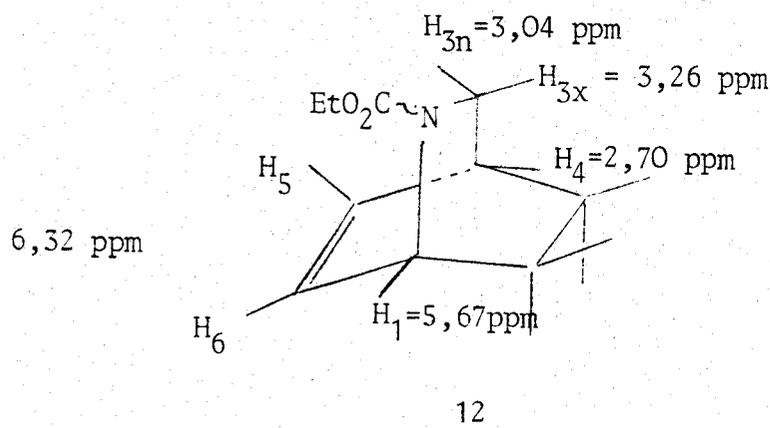
SAMPLE: (250) (500) (2) (-05)

AUTO: (250) (500) (2) (-05)

MANUAL: SWEEP TIME (SEC): 25 SWEEP WIDTH (Hz): 100 750 FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8 RF POWER LEVEL:

SOLVENT: $CDCl_3$

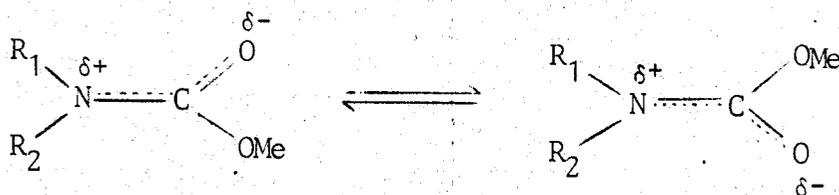
Les attributions des signaux ont été faites sur la base de leurs déplacements chimiques : les protons les plus déblindés sont les 2 protons éthyléniques (H_5 , H_6) puis le proton tertiaire en α de l'azote (H_1) ; le signal le plus blindé correspond au méthylène en -8. En effet H_1 et H_4 sont allyliques donc déblindés, quant aux protons H_3 , portés par un carbone situé en α de l'azote, ils sont eux aussi déblindés comme le montre l'exemple 12 suivant (8)



Signalons tout d'abord que, dans le cas d'un isomère pur, les protons du CH_3 du carbamate se présentent sous la forme d'un singulet.

Parmi les phénomènes susceptibles d'engendrer un dédoublement de ce signal, on peut rejeter, a priori, l'inversion au niveau de l'atome d'azote puisque celle-ci est en général un processus rapide (21) ; par contre le caractère partiel de double liaison de la liaison C-N du carbamate peut intervenir pour entraîner un dédoublement qui peut s'observer à des températures plus ou moins basses selon la structure étudiée (40, 41, 42).

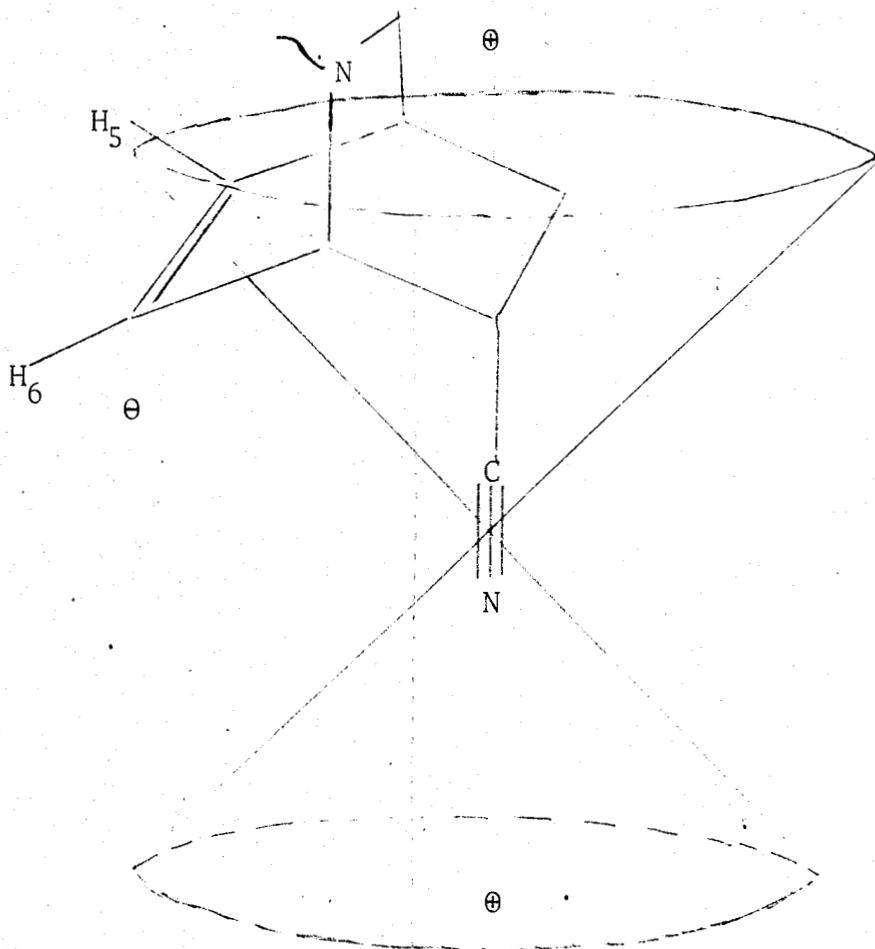
Ceci correspond à un empêchement à la libre rotation, particulièrement bien étudié dans le cas des amides (43) ; mais il a été montré que la barrière d'énergie correspondante est plus faible dans le cas des carbamates que dans celui des amides.



Dans notre cas, le fait d'observer à température ordinaire, un singulet pour le signal du groupe méthyle dans le cas d'un isomère pur montre que nous sommes au dessus de la température de coalescence.

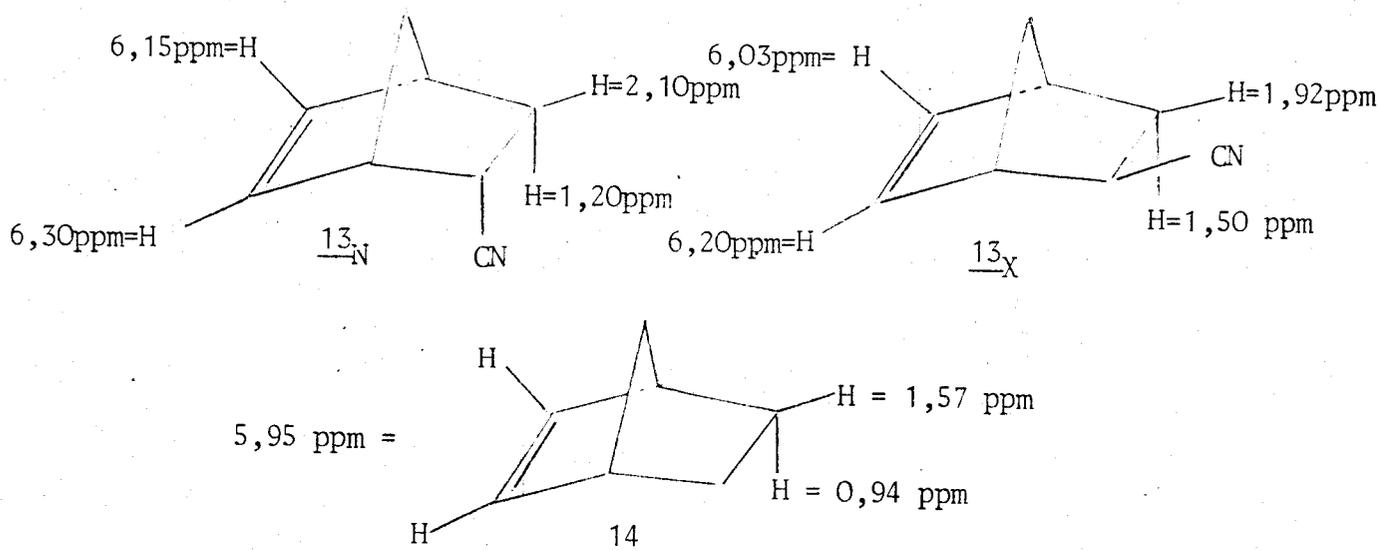
Dès lors il nous est commode de dénombrer les autres types d'isomères (de position, ou endo-exo) en comptant le nombre de pics "méthyle" observés dans le spectre des produits bruts obtenus lors des condensations effectuées.

En second lieu on observe, pour chacun des 2 isomères isolés par CPV une différence de blindage des protons éthyléniques, ce qui se justifie très bien dans le cadre de l'isomérisie endo-exo. En effet, on peut s'attendre à ce qu'un groupe nitrile déblindé plus les protons éthyléniques, lorsqu'il est en endo que lorsqu'il est en exo, comme le montre la disposition de ces derniers par rapport au cône d'anisotropie diamagnétique de la triple liaison $C\equiv N$, dans le schéma ci-dessous :



Ceci nous amène à attribuer la structure endo à l'isomère présentant le signal éthylénique le plus déblindé c'est à dire $\underline{9}_N$.

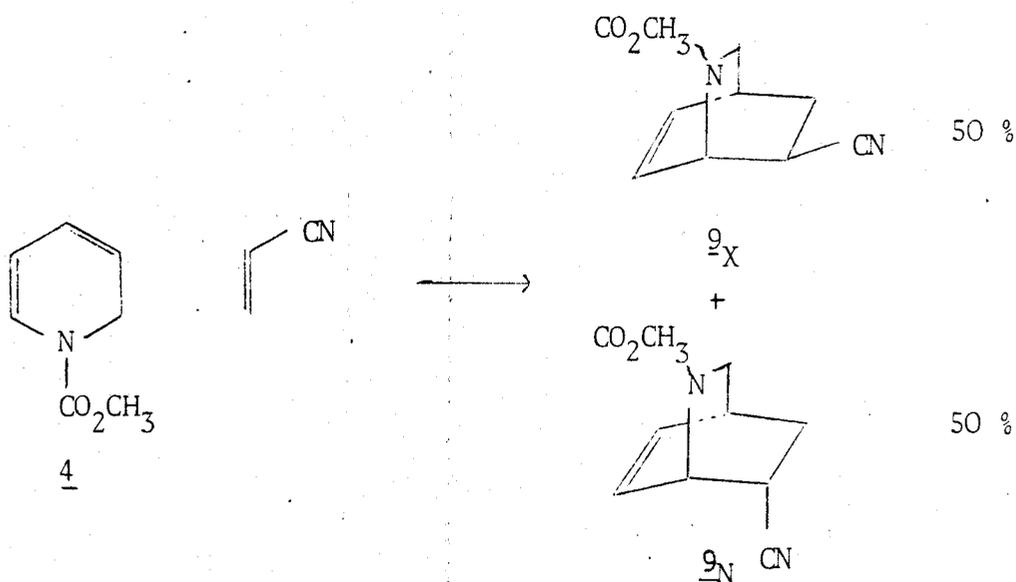
A l'appui de notre raisonnement, notons que l'on observe un tel effet pour les cyano-2 bicyclo[2.2.1] heptènes-5 $\underline{13}$ dont nous indiquons ci-dessous les caractéristiques RMN (44) ainsi que celles du norbornène $\underline{14}$ (45).



Ces dernières montrent que la différence des déplacements chimiques pour les protons du CH_2 adjacent à la fonction nitrile est plus faible dans l'isomère exo $\underline{13}_X$ (0,62 ppm) que dans l'isomère endo $\underline{13}_N$ (0,90 ppm) On peut faire cette même constatation dans le cas de nos dérivés dont l'isomère exo $\underline{9}_X$ présente effectivement le signal le plus étroit pour les protons en -8.

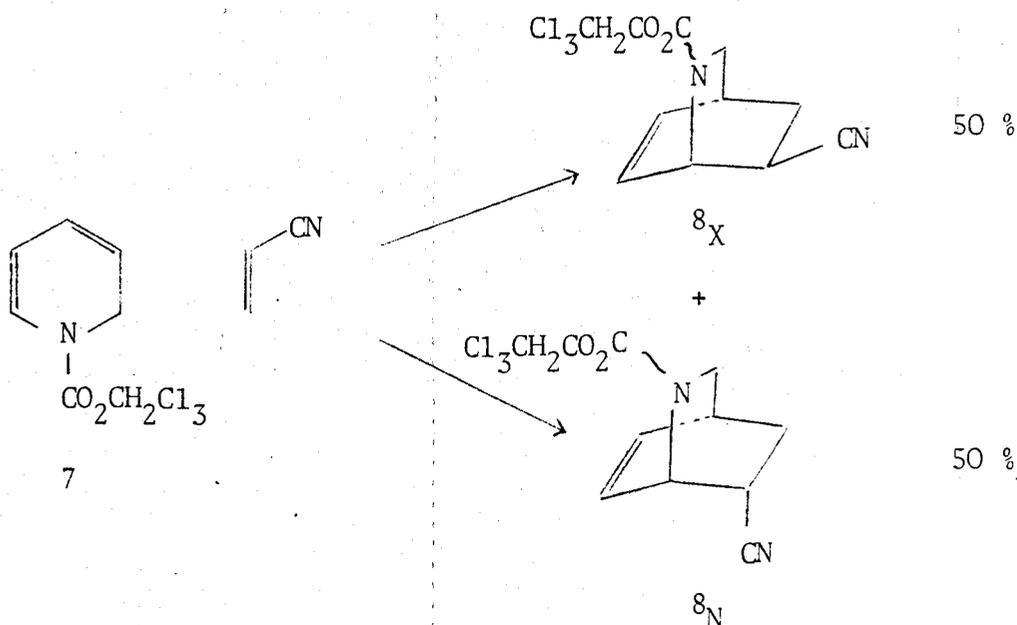
Cette étude ne nous permet pas de situer la fonction nitrile sur le cycle. Elle met en évidence une régiosélectivité (moins nette en présence de chloroforme) de la réaction de Diels et Alder conduisant aux nitriles $\underline{9}$, sans que l'on puisse préciser, présentement, la structure obtenue.

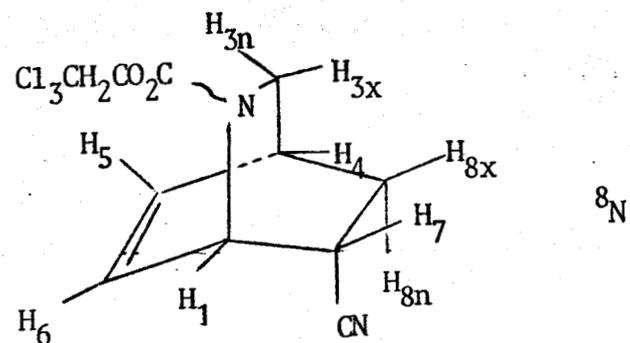
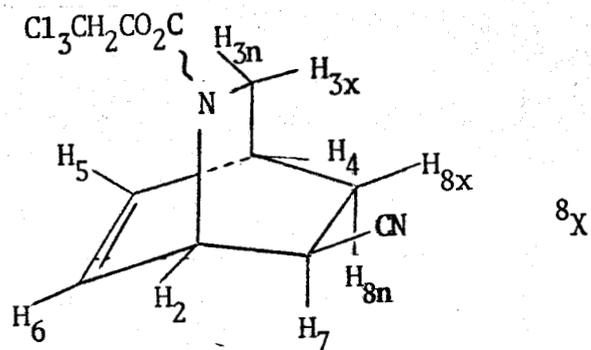
Néanmoins, des études ultérieures nous ont permis de déterminer, par analogie, que la fonction nitrile se trouvait en position -7, ce qui est en accord avec les interprétations, actuellement données, au moyen de la théorie des orbitales frontières, de la régiosélectivité observée dans ce type de condensation (voir chapitre II p. 40).



Il est intéressant de noter que la proportion d'isomères obtenus ne dépend pas de l'encombrement du substituant porté par l'azote. En effet, la condensation de l'acrylonitrile sur la N-(trichloro-2,2,2 carbéthoxy)-dihydro-1,2 pyridine 7, nous a donné, comme le montre l'étude en CPV, 2 isomères dans des proportions identiques.

L'un de ces isomères, 8 N, cristallise, ce qui permet de les séparer et de réaliser leur étude en RMN ; il s'avère que l'isomère cristallisé possède la fonction nitrile en position endo, tandis que l'autre présente cette fonction en position exo, comme le montre une analyse du spectre RMN (tableau n° 2) semblable à celle qui a été précédemment discutée.





Déplacement chimique δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Déplacement chimique δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,57	2	massif complexe 11/2=11Hz	H_5, H_6	6,70	2	massif complexe 11/2=11Hz	H_5, H_6
5,13	1	massif complexe 11/2=11Hz	H_1	5,10	1	massif complexe 11/2=11Hz	H_1
4,82	2	singulet	$-CH_2-$ carbamate	4,80	2	singulet	$-CH_2-$ carbamate
$2,53 < \delta < 3,83$	4	massif complexe	H_4, H_{3x} H_{3n}, H_7	$2,87 < \delta < 3,61$	4	massif complexe	H_4, H_{3x} H_{3n}, H_7
$1,82 < \delta < 2,08$	2	massif complexe	H_{8n} H_{8x}	$1,57 < \delta < 2,42$	2	massif complexe	H_{8n} H_{8x}

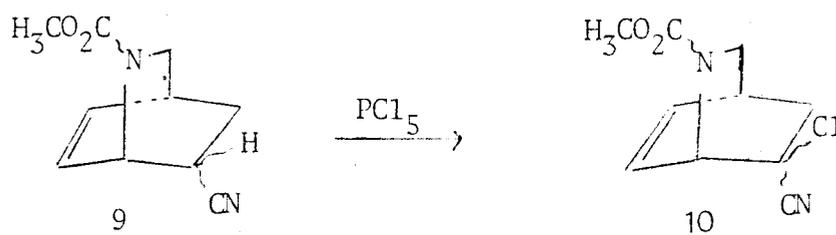


- TABLEAU N° 2 -

Speetre RMN $CDCl_3$

C - CHLORATION EN α DU NITRILE

Nous avons repris la méthode de P.K. FREEMANN (46) de chloration en α d'un nitrile, au moyen de pentachlorure de phosphore, en présence de pyridine, pour éviter l'attaque de la double liaison par l'acide chlorhydrique qui se forme :



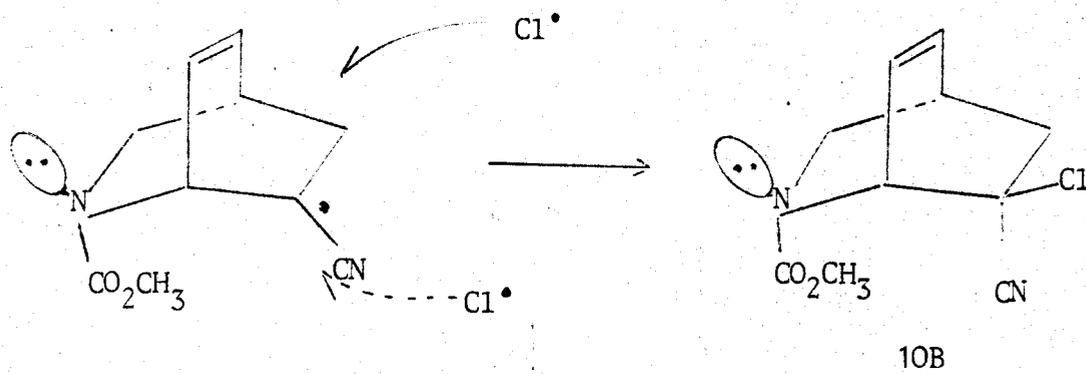
Nous n'avons pas déterminé les proportions obtenues en chacun des 2 isomères possibles, c'est à dire :



10A = N-carbométhoxy endo-chloro-7 exo-cyano-7 aza-2 bicyclo[2.2.2]octène-5

10B = N-carbométhoxy exo-chloro-7 endo-cyano-7 aza-2 bicyclo[2.2.2]octène-5

On peut admettre que la réaction de chloration au moyen de pentachlorure de phosphore est de nature radicalaire. Elle ferait donc intervenir un intermédiaire que l'on peut considérer comme plan, en raison de la facilité d'inversion de la structure pyramidale des radicaux libres :



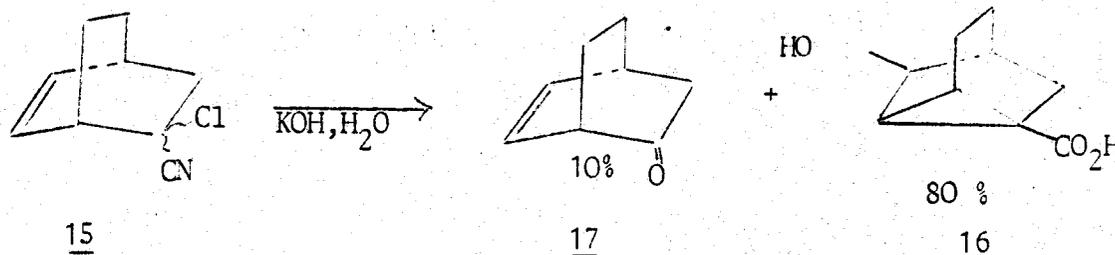
Les réactions radicalaires étant sensibles à l'encombrement stérique, le radical Cl^\bullet va venir se fixer préférentiellement du côté le moins encombré. On peut donc admettre que l'on obtient, en majorité, l'isomère 10B.

En ce qui concerne l'isolement de ces chloronitriles, signalons que la distillation est inopérante du fait d'une décomposition appréciable. Nous avons pu néanmoins isoler, par chromatographie sur alumine neutre, un échantillon cristallisé, dont les résultats analytiques se sont révélés corrects. Il s'agit vraisemblablement d'un isomère pur, car il présente un point de fusion net, mais l'analyse de son spectre RMN ne permet pas, au premier abord d'en déterminer la stéréochimie. Celle-ci ne présentait pour nous qu'un intérêt relatif, puisque nous envisagions de transformer ce chloronitrile en cétone.

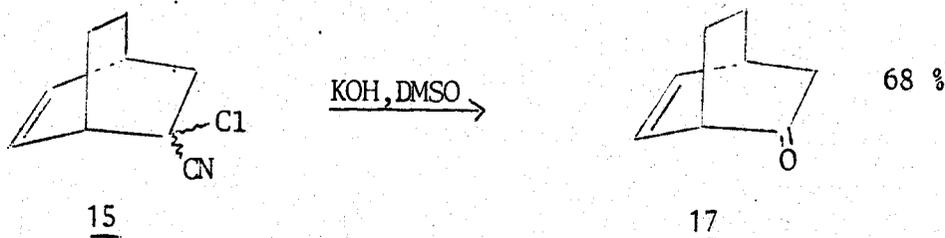
III - ESSAIS D'HYDROLYSE DU CHLORONITRILE 10

FREEMANN (46) a montré qu'il était possible d'opérer une substitution nucléophile de type $\text{S}_{\text{N}}2$ du chlore par OH^- en opérant l'hydrolyse dans le diméthylsulfoxyde. On sait en effet que ce solvant augmente le pouvoir nucléophile des anions en solvatant les cations associés.

Une hydrolyse aqueuse est à exclure, car on a alors principalement une substitution de type SN_1 , avec formation d'un carbocation qui se réarrange par participation de la double liaison ; dans ces conditions le chloronitrile 15 conduit en majorité à l'acide-alcool 16 :



Par contre, FREEMANN obtient la cétone 17 avec un rendement s'élevant à 68 %, en employant le diméthylsulfoxyde comme solvant.



Différentes tentatives d'hydrolyse, au moyen de potasse concentrée dans le diméthylsulfoxyde, ne nous ont pas permis d'obtenir la cétone 11 recherchée. Les seuls produits, récupérés en faible quantité, ne présentent pas en IR de raie correspondant à un carbonyle de cétone.

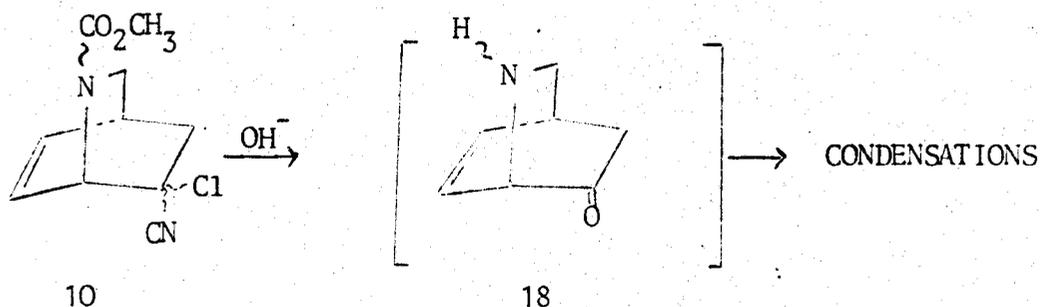
Même l'usage d'un nucléophile plus puissant tel que l'ion sulfure (47) ne nous a pas permis de réaliser cette transformation ; ni l'emploi de l'hydroxyde d'argent comme base, en présence de nitrate d'argent.

Le fait que l'hydrolyse ne mène pas au produit attendu peut s'interpréter de 2 manières :

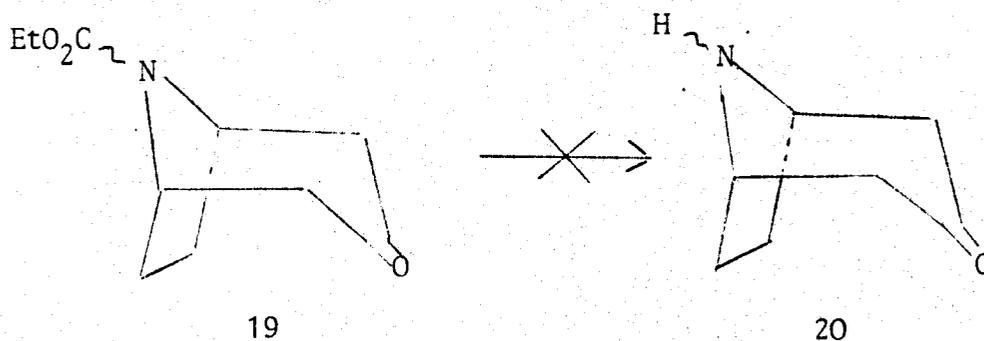
1°) Hydrolyse du carbamate et dégradation de l'amino-cétone :

On peut en effet penser qu'en présence de potasse concentrée dans le diméthylsulfoxyde le carbamate subit une hydrolyse en amine secondaire.

On obtiendrait ainsi intermédiairement une aza-2 bicyclo[2.2.2] octène-5 one-7 18 qui ne serait pas stable :



En effet dans d'autres cas, et en particulier dans la série du tropane on rencontre les mêmes difficultés. C'est ainsi qu'il n'est pas possible d'hydrolyser la N-carbéthoxy nortropinone 19 en nortropinone 20 que ce soit en milieu acide ou basique (34, 48, 49).

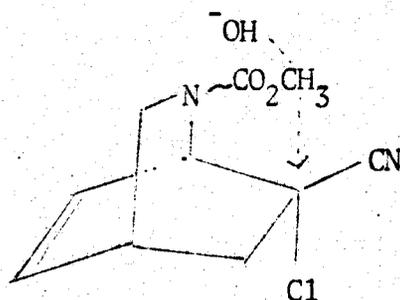


Pour vérifier si l'échec de l'hydrolyse provenait d'une telle dégradation nous avons réalisé celle-ci en présence de borohydrure de sodium, de manière à réduire en alcool l'éventuelle fonction cétone au fur et à mesure de sa formation.

En fait le seul produit obtenu présente encore en infra-rouge les absorptions caractéristiques des fonctions nitrile et carbamate. Il faut donc chercher ailleurs les causes de l'échec de cette hydrolyse.

2°) Impossibilité de réaliser une substitution SN_2 du chlore sur le cycle :

Comme nous l'avons vu précédemment l'isomère prépondérant du chloro-nitrile doit posséder la structure 10B



Il est bien connu (50) que, lors d'une substitution nucléophile de type S_N2 , les facteurs stéréoelectroniques imposent la linéarité des groupements entrant et partant. On peut donc concevoir que l'attaque par un nucléophile, au niveau du carbone porteur du chlore sur le bicyclic (C_7) soit gênée par l'encombrement du groupe carbométhoxy sur l'azote.

Ce serait donc une telle gêne stérique qui empêcherait l'hydrolyse du chloronitrile dans notre cas.

N'ayant pu introduire la fonction cétone sur le cycle, nous avons donc cherché à introduire un autre groupement fonctionnel, en l'occurrence une fonction amine, susceptible de conduire au composé octadiénique attendu.

C H A P I T R E D E U X I E M E

SYNTHESE DE N-CARBOMETHOXY AMINO-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENES-5

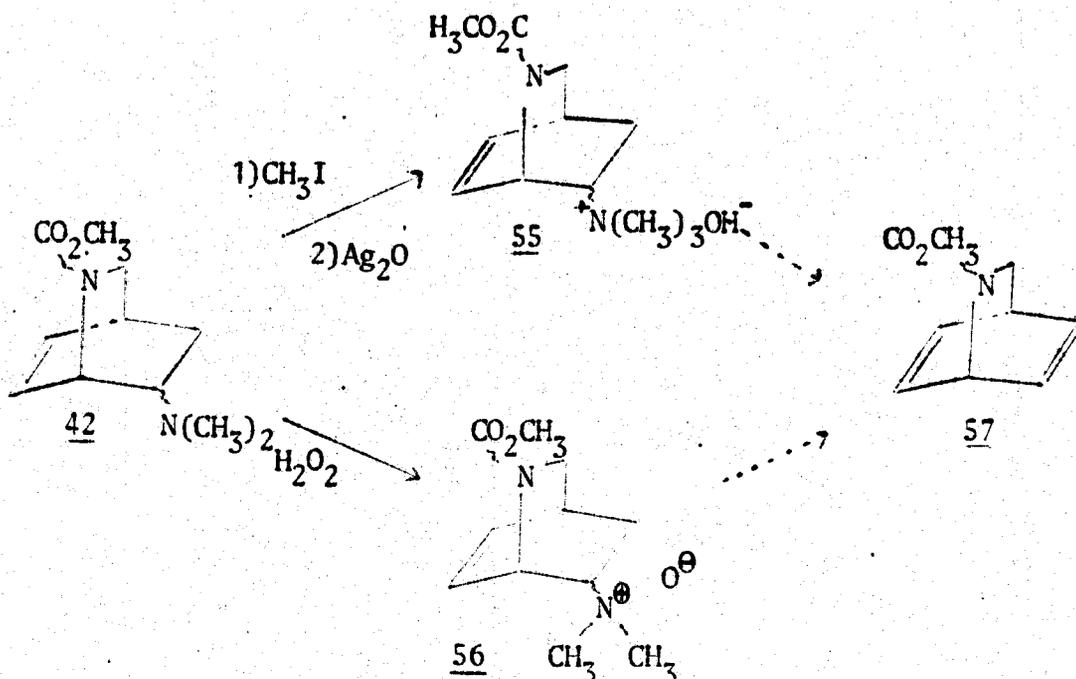
ESSAIS D'OBTENTION DU N-CARBOMETHOXY AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTADIENE -5,7

A PARTIR DE LEURS DERIVES.

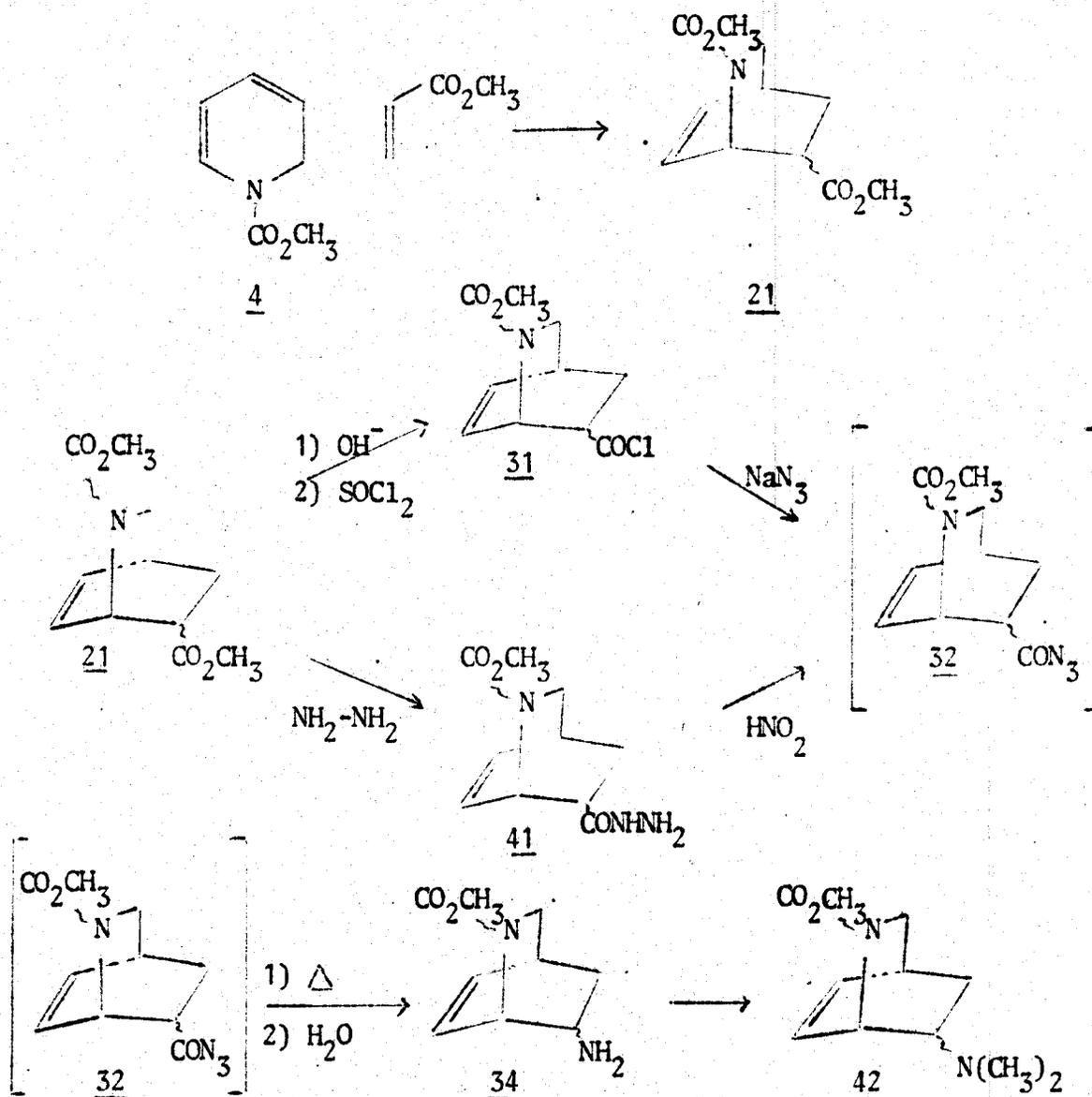
=====

I - METHODE DE SYNTHESE ENVISAGEE :

L'introduction d'une fonction amine, en position -7 ou -8 sur le cycle, devait nous permettre l'accès à la double liaison C₇-C₈. En effet, les hydroxydes d'ammonium quaternaires (HOFMANN), ou les oxydes d'amine (COPE), conduisent par élimination à des éthyléniques (51). On pouvait donc, a priori, obtenir le composé 57 recherché à partir des amines tertiaires 42 :



Le schéma de la synthèse envisagée pour parvenir aux amines 42 est le suivant :



Les esters méthyliques, de type 21, sont obtenus par condensation diénique entre l'acrylate de méthyle et la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine 4.

Ces esters méthyliques, soumis aux conditions de la réaction de CURTIUS (52), nous ont conduits aux amines primaires 34.

Ces amines primaires peuvent être méthylées par la méthode de ESCHWEILLER-CLARKE (53) pour donner les amines tertiaires 42.

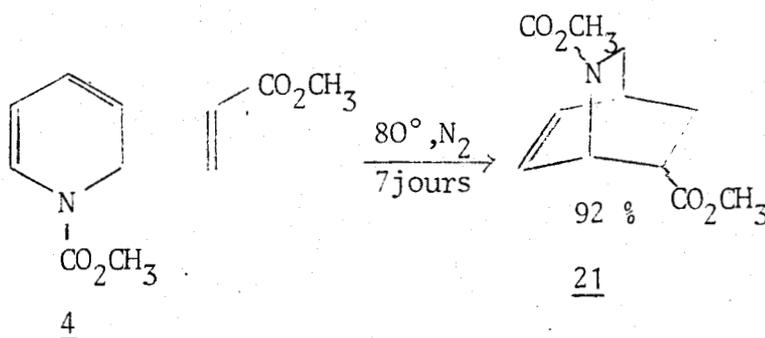
Celles-ci, traitées par l'iodure de méthyle, puis par l'hydroxyde d'argent, mènent aux hydroxydes d'ammonium quaternaires 55, tandis que l'eau oxygénée les transforme en oxydes d'amine 56.

II - CONDENSATION DE L'ACRYLATE DE METHYLE SUR LA N-CARBOMETHOXY DIHYDRO-1,2
PYRIDINE.

A - CONDITIONS EXPERIMENTALES.

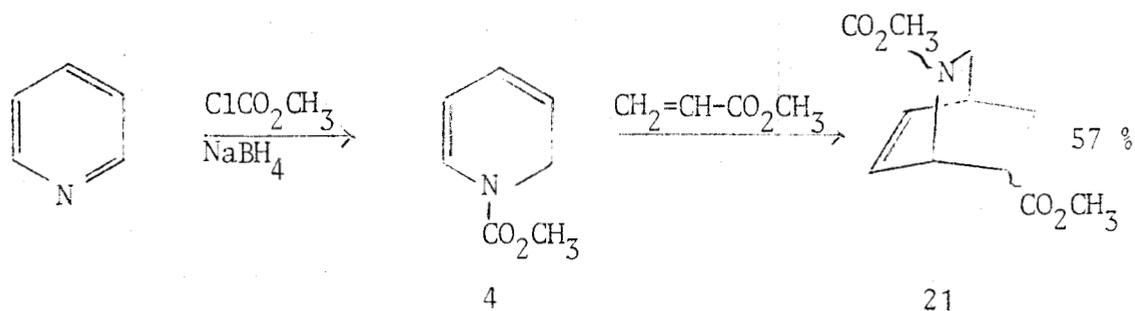
Comme nous l'avons souligné précédemment, la dihydropyridine 4 n'est pas très stable thermiquement. On doit donc opérer la condensation à température modérée. Comme l'acrylate de méthyle est un diénophile de réactivité moyenne, ceci implique des temps de réaction assez longs.

Nous avons effectué la réaction avec un large excès (3 fois la quantité théorique) d'acrylate de méthyle. Celui-ci joue le rôle de solvant. En opérant au reflux de l'acrylate de méthyle (80°C), en présence d'hydroquinone, et sous azote, on obtient un rendement s'élevant à 92 % en produit distillé, au bout de 7 jours :



Nous avons, par ailleurs, noté que, en raison de la polymérisation intervenant lors de la distillation de la dihydropyridine, il était plus intéressant de condenser l'acrylate sur le produit brut de réduction du N-carbométhoxy pyridinium :

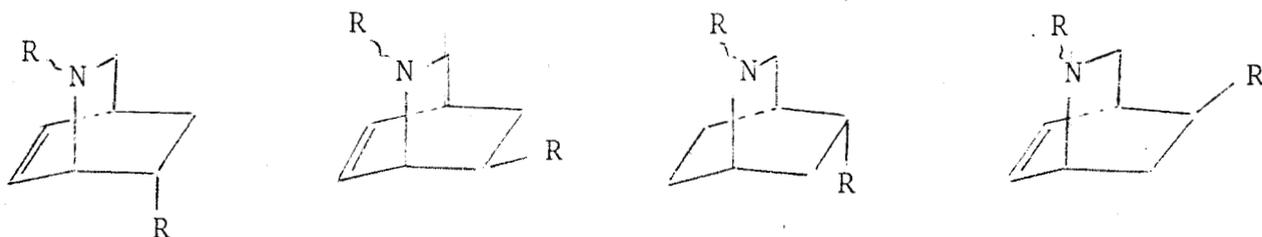
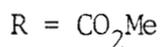
Dans ces conditions le rendement atteint 57 % sur l'ensemble des 2 étapes :



Le produit de la réaction de cycloaddition s'avère être constitué de 2 isomères, dans les proportions 2/3 - 1/3, comme le montre l'étude réalisée en CPV.

B - DETERMINATION DE LA STEREOCHIMIE DES ADDUITS OBTENUS.

A priori, 4 isomères sont envisageables :



Carbométhoxy-7 endo Carbométhoxy-7 exo Carbométhoxy-8 endo Carbométhoxy-8 exo

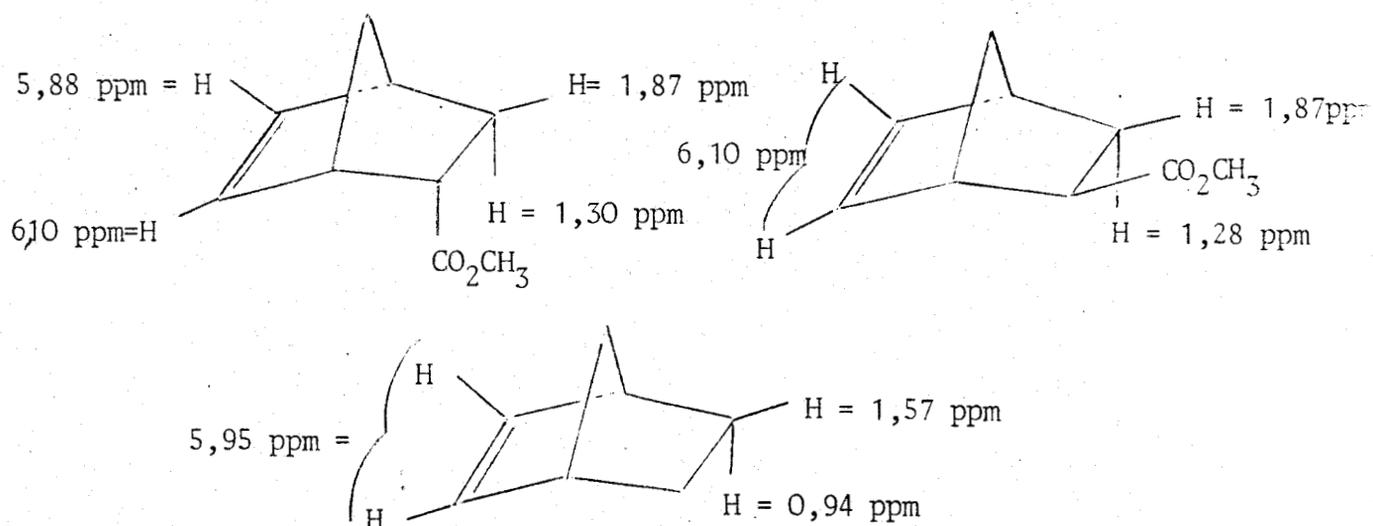
Les 2 isomères obtenus sont séparables par distillation fractionnée à l'aide d'une colonne à bande tournante :

Isomère minoritaire Eb_{0,4} = 106°5
 majoritaire Eb_{0,4} = 110°

Leur épimérisation par saponification montre qu'il s'agit, là encore, d'isomères endo-exo (voir p.51). Leur stéréochimie a été étudiée en RMN et en faisant appel à des transformations chimiques.

1°- Etude en RMN :

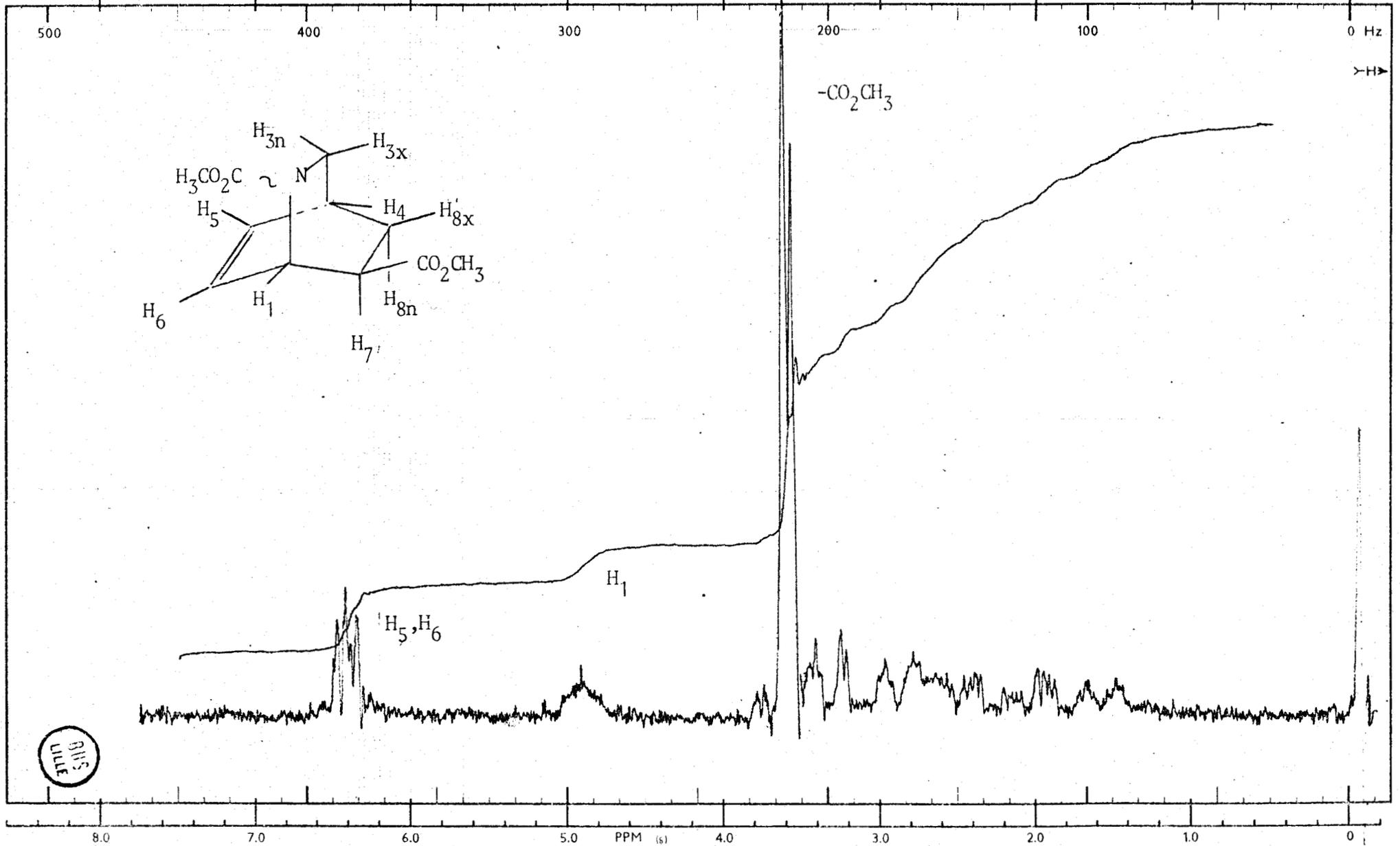
Bien que les spectres RMN (tableau n° 3 et figures 3 et 4) présentent des différences sensibles, il est difficile d'en tirer des conclusions quant à la structure des isomères correspondants. Aussi les preuves structurales seront fournies par l'étude chimique ; mais avant d'aborder celle-ci, on peut faire état des présomptions structurales auxquelles conduisent l'analyse des spectres RMN, et la comparaison avec les résultats connus (45, 54) que nous rapportons ci-dessous :



Au vu de ces derniers, on constate qu'on ne peut ici utiliser la largeur du signal donné par le méthylène adjacent au groupe fonctionnel ; par contre, le signal éthylénique le plus large doit être attribué au dérivé endo ; un tel effet a été également observé dans la série du bicyclo[2.2.2] octène (55).

Ces résultats nous incitent à attribuer la structure endo au composé $\underline{21_N}$ qui présente le massif éthylénique le plus large (11Hz au lieu de 9Hz pour $\underline{21_X}$).

Cette présomption de structure a été confirmée par l'étude chimique suivante :

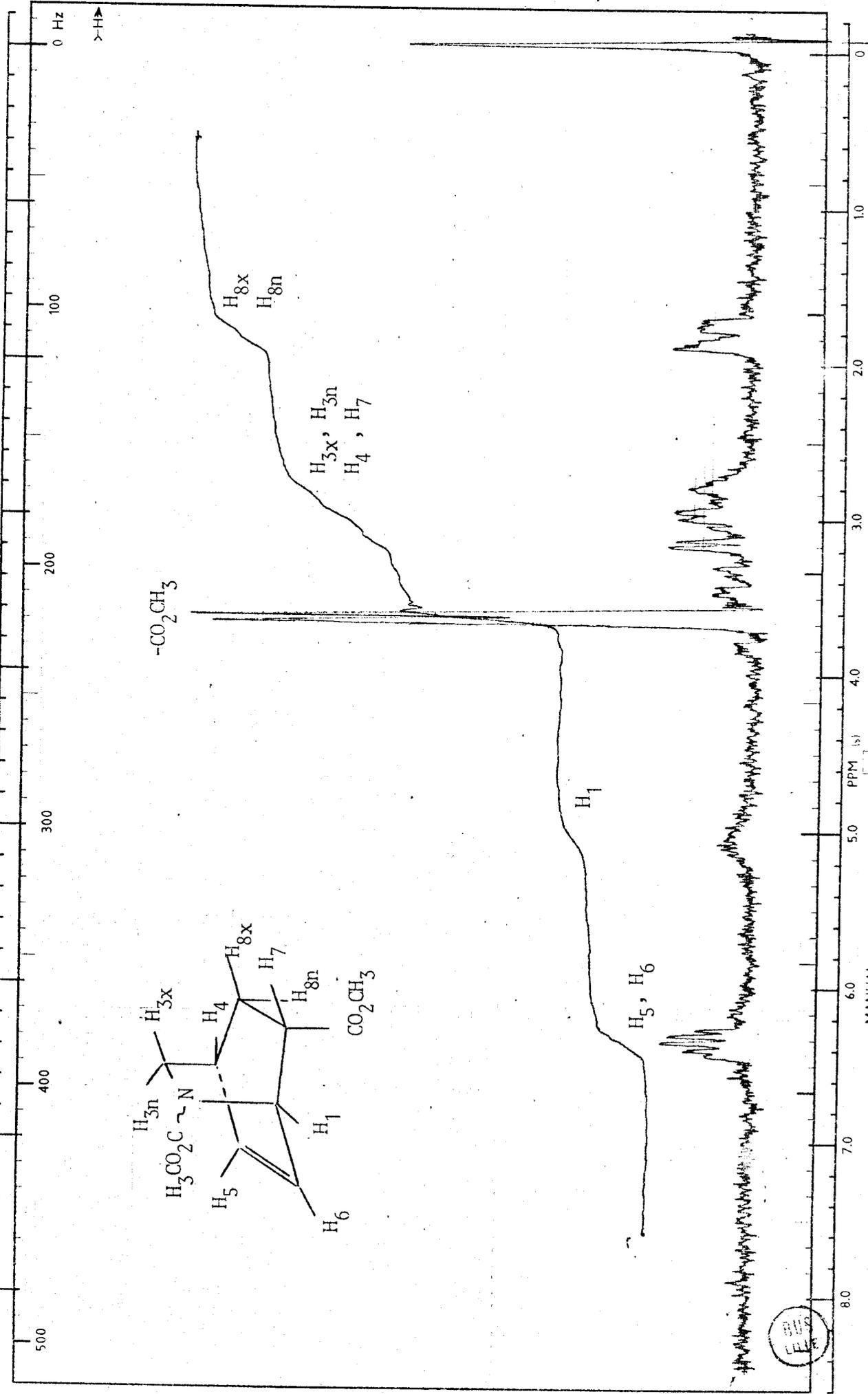


815
LITE

SWEEP OFFSET (Hz): SWEPT TIME (SEC): 50 250 (250)
 SPECTRUM AMPLITUDE: SWEPT WIDTH (Hz): 25 50 100 250 (500)
 INTEGRAL AMPLITUDE: FILTER: 1 2 3 4 5 6 7 8 (2)
 SPINNING RATE (RPS): RF POWER LEVEL: (.05)

AUTO SAMPLE: REMARKS:
 SOLVENT: CCl_2

Figure : 3



REMARKS:

Figure : 4

SAMPLE:

SOLVENT: CDCl₃

MANUAL

SWEEP TIME (SEC):

50	100	250
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

SWEEP WIDTH (Hz):

35	50	100	250
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

FILTER:

1	2	3	4	5	6	7	8
<input type="checkbox"/>							

RF POWER LEVEL:

(.05)

VARIAN s.a.

DATE:

OPERATOR:

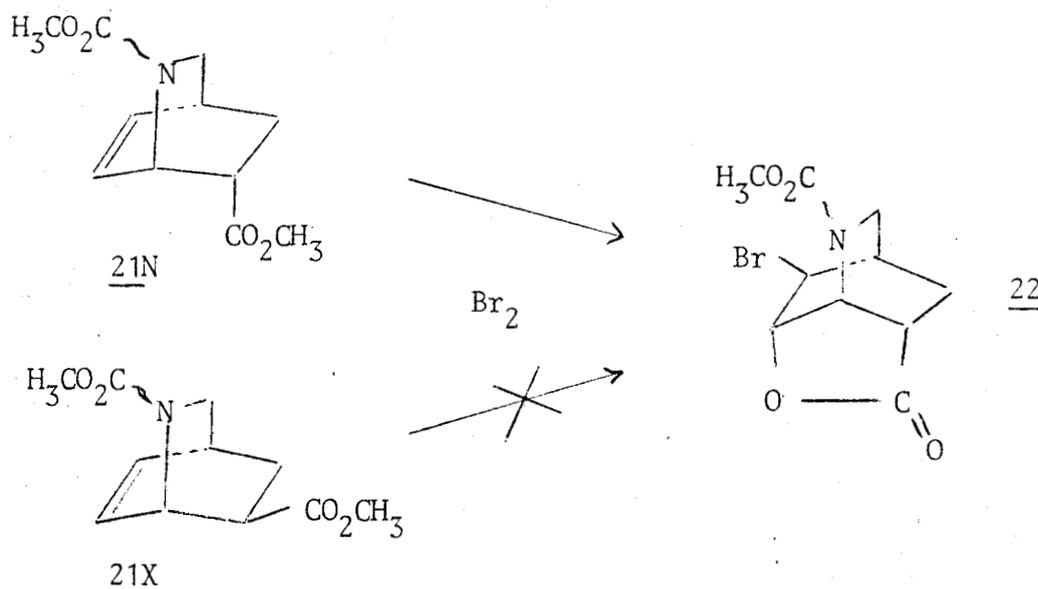
60 MHz NMR SPECTRUM NO:

2°- Confirmation chimique :

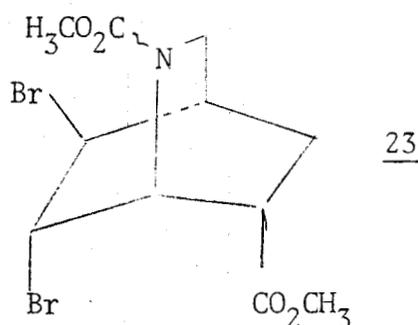
Seul le composé de type endo peut être susceptible de se lactoniser (55). C'est effectivement le composé majoritaire qui, soumis à l'action du brome, se lactonise.

Nous avons traité, chacun des 2 isomères par une quantité stoechiométrique de brome, dans le chloroforme, à l'obscurité et à 0°C. Nous obtenons ainsi des produits dont le spectre infra-rouge diffère de celui des produits de départ.

Seul le composé ayant la fonction ester en endo de la double liaison conduit à un produit possédant une raie à 1790 cm^{-1} . Cette fréquence est caractéristique d'une fonction γ lactone.

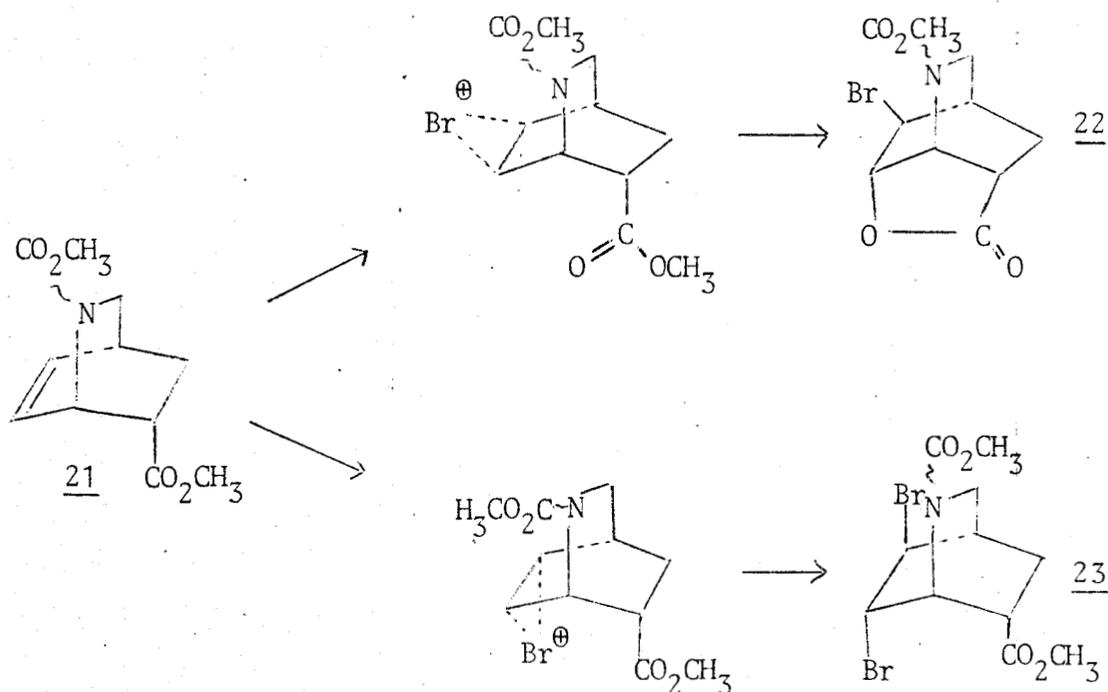


L'étude en CPV, du produit obtenu par action du brome sur l'ester de type endo, fait apparaître 2 pics principaux. Par cristallisation on isole un produit correspondant à l'un de ces pics. Son spectre IR montre les fréquences 1715 cm^{-1} (ester) et 1695 cm^{-1} (carbamate). Il ne présente pas de raie, à 1790 cm^{-1} . En RMN on note la disparition des protons éthyléniques. Ce produit correspond vraisemblablement au dérivé dibromé de structure 23 (Rdt = 32 %).



La lactone 22 reste dans les solutions mères. Il ne nous a pas été possible de l'isoler par chromatographie sur alumine.

La formation d'un dérivé dibromé, parallèlement à l'obtention de la lactone peut s'expliquer, dans le cas du composé 21, par un encombrement stérique supérieur à celui de son analogue non azoté. En effet, la bromation débute par une attaque électrophile de la double liaison par Br^\oplus . Cette attaque va pouvoir se faire en position syn ou anti par rapport au groupement ester méthylique.



Du fait de l'encombrement stérique dû au carbamate l'attaque par Br^{\oplus} ne se fera pas de façon sélective sur la face anti. Lorsque l'intermédiaire bromonium provient d'une attaque en syn du groupement ester on ne peut avoir lactonisation et on obtient un dérivé dibromé.

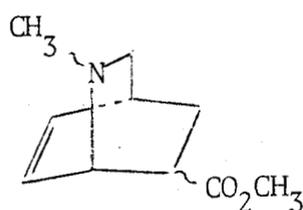
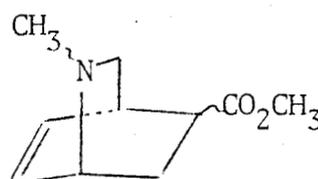
3°- Determination de la position du groupement ester sur le cycle

Les résultats acquis ci-dessus ne nous permettent pas de nous prononcer quant à la position du groupement ester sur le cycle.

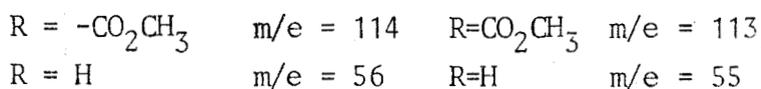
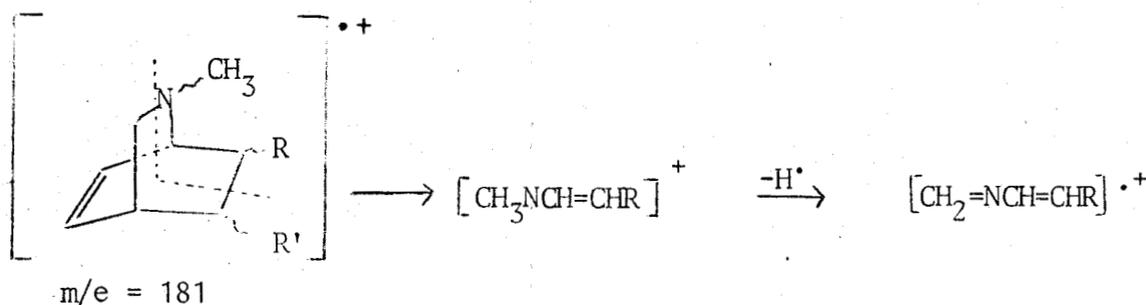
R.A. WILEY et ses collaborateurs (17) ont noté des différences caractéristiques dans les spectres de masse des :

N-méthyl carbométhoxy-7 aza-2 bicyclo [2.2.2] octène-5 24

N-méthyl carbométhoxy-8 aza-2 bicyclo [2.2.2] octène-5 25

2425

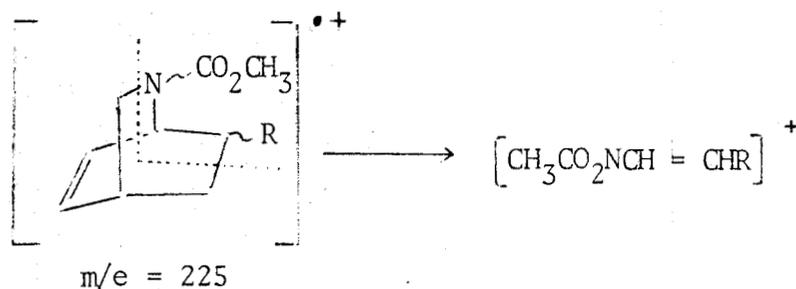
Ils ont observé la fragmentation suivante, qui permet de distinguer les isomères de position en -7 et -8 :



24 R = CO_2CH_3 R' = H

25 R = H R' = CO_2CH_3

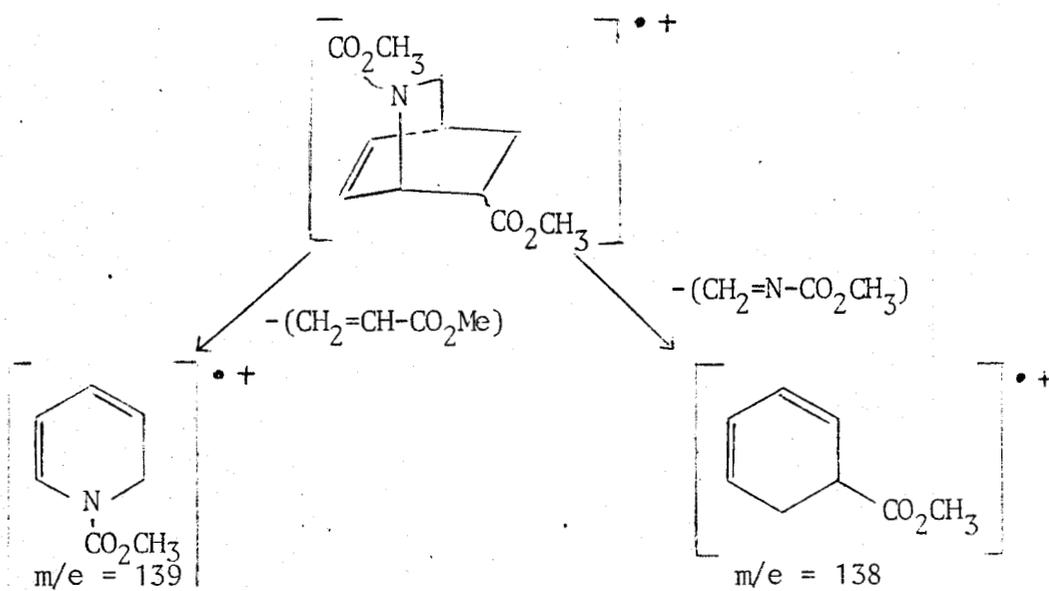
En cas de fragmentation similaire nous devons donc observer l'ion suivant :



dont la masse serait 158 pour l'isomère substitué en -7 ($R=CO_2CH_3$) ou 100 pour l'isomère substitué en -8 ($R=H$).

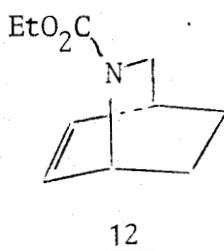
En fait nous n'avons pu mettre en évidence ce type de fragmentation car on observe principalement des fragmentations du type rétro Diels et Alder.

Les 2 pics principaux s'observent en effet à $m/e = 139$ (intensité relative 100) et à $m/e = 138$ (intensité relative voisine de 80) ; on peut les faire correspondre aux fragments dérivant des 2 réactions de rétro Diels et Alder possibles (bien que l'on puisse faire dériver l'ion $m/e = 138$ de l'aromatization du fragment de masse 139).

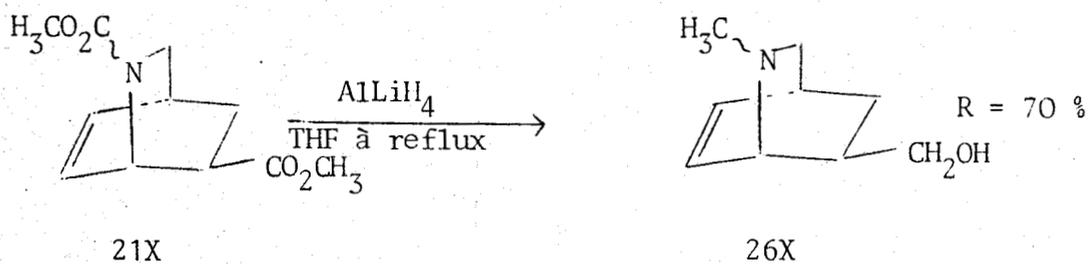
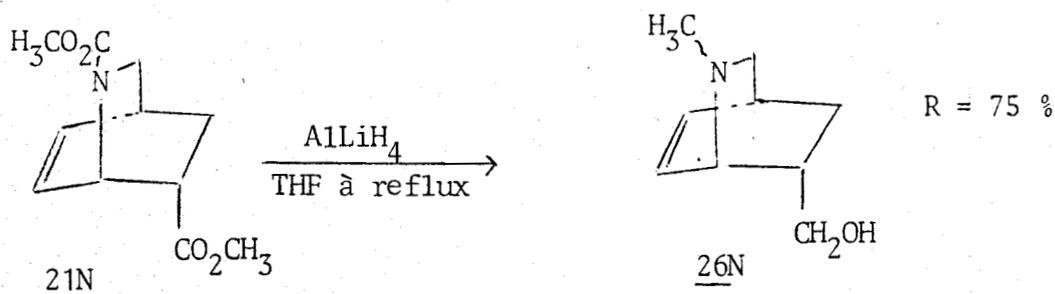


De plus, le troisième pic, par ordre d'importance décroissante, apparaît à $m/e = 194$ et correspond à la perte d'un groupe méthoxyle.

Nous avons voulu vérifier si le comportement différent des N-carbométhoxy aza-2 bicyclo [2.2.2] octènes 21 n'était pas dû à la présence d'un groupe carbométhoxy sur l'azote, remplaçant le substituant méthyle des dérivés étudiés par WILEY et collaborateurs (17). On peut noter, en effet, que G. KROW (8) n'obtient pas non plus, pour le N-carbéthoxy aza-2 bicyclo[2.2.2]octène-5 12, la fragmentation observée par WILEY.

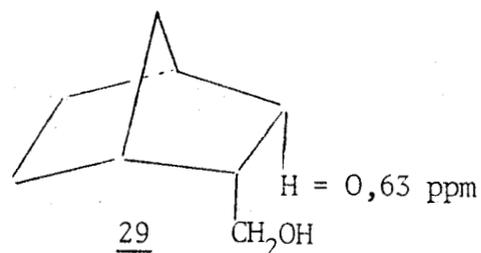
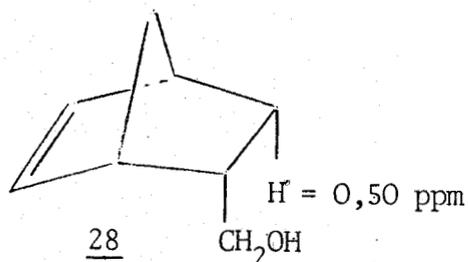
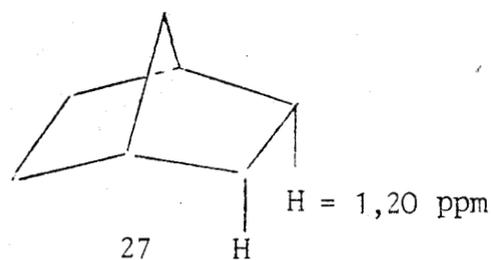
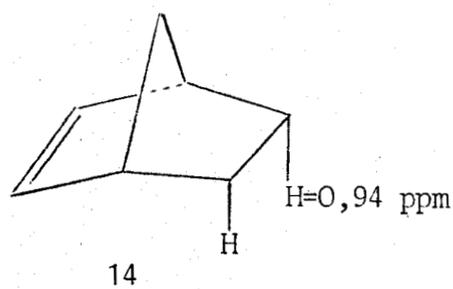


Pour obtenir des dérivés N-méthylés nous avons été amenés à opérer la réduction des composés 21 au moyen d'aluminhydrure de lithium.

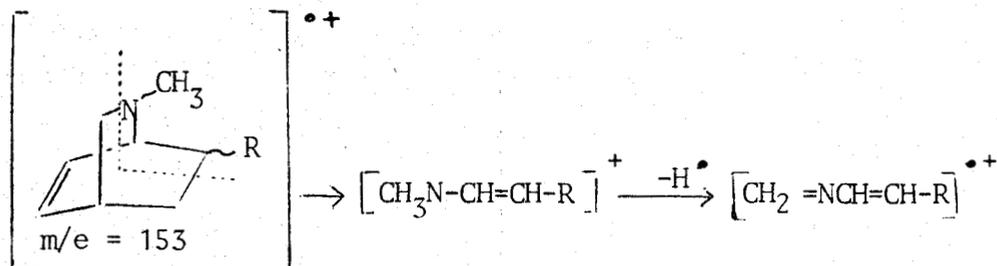


Cette réduction se fait sans épimérisation comme le montre l'étude effectuée en RMN (tableau n° 4 p. 44).

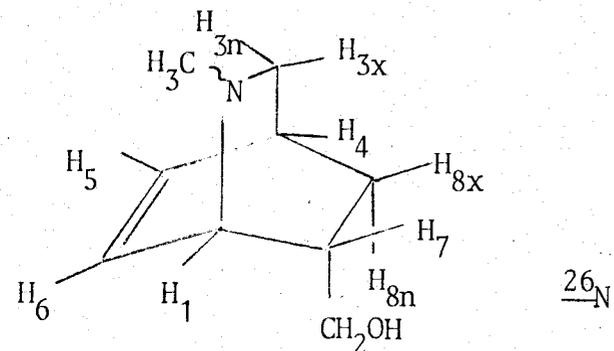
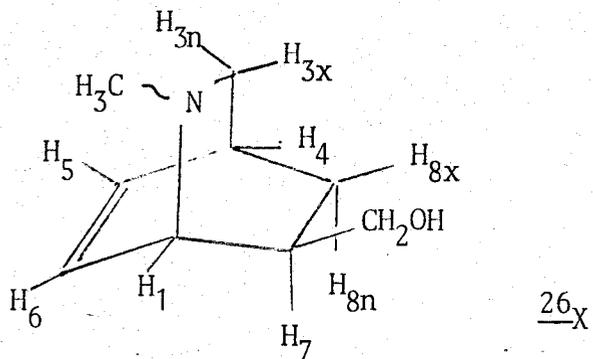
On note en effet que le massif éthylénique est plus large dans le composé endo que dans l'exo ; le CH₂ lié à l'hydroxyle est plus blindé en position endo qu'en position exo, du fait de l'anisotropie de la double liaison ; enfin on note un blindage particulièrement important du proton H_{8n} dans l'isomère 26_N, où il est éclipsé par la liaison C₇-CH₂OH, situation qui, dans la série du norbonène, provoque un blindage accusé dont est responsable l'anisotropie de la liaison C₇-CH₂X (56) comme le montrent les exemples suivants :



Du point de vue de la fragmentation, étudiée par spectroscopie de masse, des dérivés 26, nous devons observer, en cas de fractionnement identique à celui relevé par WILEY, les ions :



de masses respectives
soit $m/e = 86$ et $m/e = 85$ si $\text{R} = \text{CH}_2\text{OH}$
soit $m/e = 56$ et $m/e = 55$ si $\text{R} = \text{H}$

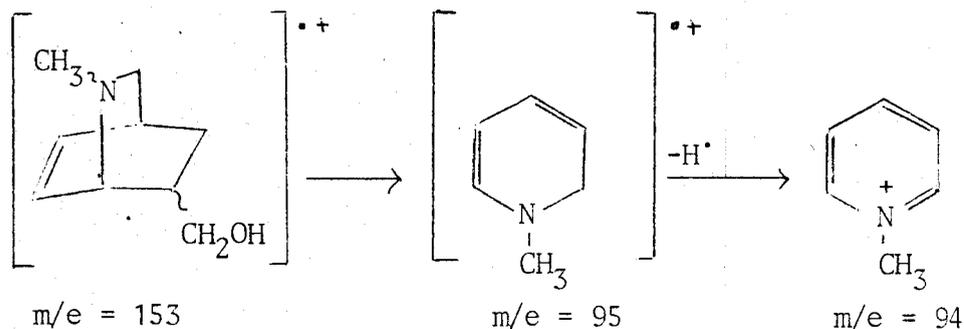


Déplacement chimique δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Déplacement chimique δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,48	2	massif complexe $11/2 = 10\text{Hz}$	H_5, H_6	6,38	2	massif complexe $11/2 = 16\text{Hz}$	H_5, H_6
3,45	1	massif complexe $11/2 = 10\text{Hz}$	H_1	5,66	1	pic large $11/2 = 4 \text{ Hz}$	OH
3,62 < δ < 4,20	2	massif complexe	$-\text{CH}_2$	3,60	1	massif complexe $11/2 = 11\text{Hz}$	H_1
3,08 < δ < 3,36	1	massif complexe	H_{3x}	2,83 < δ < 3,40	3	massif complexe	$-\text{CH}_2$ H_{3x}
2,62	1	massif complexe $11/2 = 10\text{Hz}$	H_4	2,25	3	singulet	N- CH_3
2,22	3	singulet	N- CH_3	1,38 < δ < 2,58	4	massif complexe	$\text{H}_4, \text{H}_{3n}$ $\text{H}_{8x}, \text{H}_7$
1,45 < δ < 1,95	4	massif complexe	$\text{H}_{3n}, \text{H}_{8x}$ $\text{H}_{8n}, \text{H}_7$	0,32 < δ < 0,83	1	massif complexe	H_{8n}

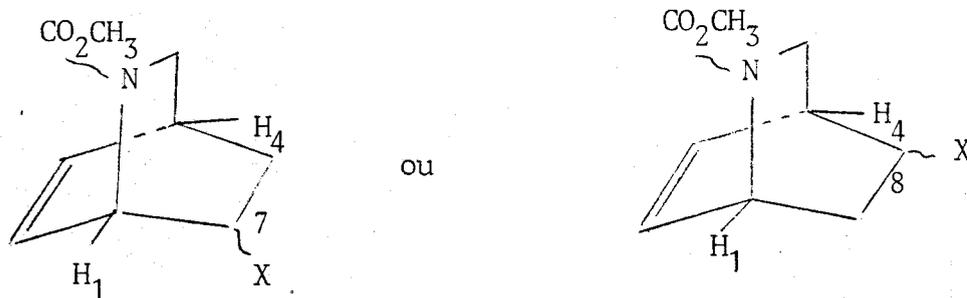


TABLEAU N° 4 - Spectre RMN CDCl_3

En fait on n'observe pas la fragmentation décrite ci-dessus.
On a essentiellement le processus de retro Diels et Alder suivant :



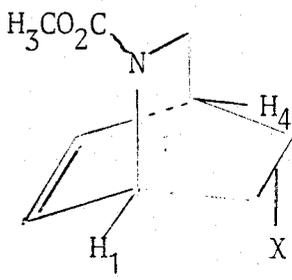
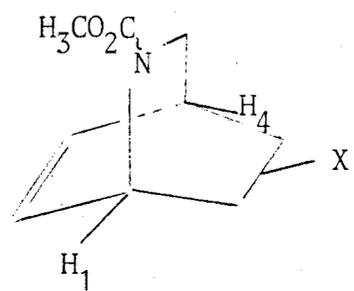
Ces données ne permettent pas d'établir, de façon rigoureuse, la position du groupe carbométhoxy. On peut cependant la déterminer, en comparant les spectres de RMN des divers composés bicycliques que nous avons préparés.



La nature du groupement X doit en effet avoir une influence plus grande sur le déplacement chimique du proton H_1 que sur celui du proton H_4 , si X est porté par C_7 . Ce sera l'inverse dans le cas d'une substitution en -8.

Nous indiquons ci-dessous (tableau n° 5 p.46) les différentes valeurs relevées pour les déplacements chimiques des protons H_1 et H_4 . Si le proton H_1 est toujours très discernable, le proton H_4 sort souvent dans un massif complexe et, de ce fait, son déplacement chimique ne peut être indiqué de façon rigoureuse.

TABLEAU N° 5

X				
	δ H ₁ (ppm)	δ H ₄ (ppm)	δ H ₁ (ppm)	δ H ₄ (ppm)
* H (8) <u>12</u>	5,67	2,70	5,67	2,70
CO ₂ CH ₃ <u>21</u>	5,16	-	5,07	-
CO ₂ H * * <u>30</u>	5,15	-	5,15	-
COCl * * <u>31</u>	5,37	-	5,37	-
CONHNH ₂ <u>41</u>	4,94	-	4,88	-
NHCO ₂ Et <u>35</u>	4,80	2,78	4,73	2,75
NH ₂ <u>34</u>	4,60	2,78	4,46	2,70
N(CH ₃) ₂ <u>42</u>	4,96	-	4,94	-
N ⁺ (CH ₃) ₃ I ⁻ <u>54</u>	5,32	-	5,34	-
N [⊕] (CH ₃) ₂ O [⊖] <u>56</u>	5,12	-	5,06	-
CN <u>9</u>	5,07	-	5,09	-

* Pas d'isomérisation endo-exo

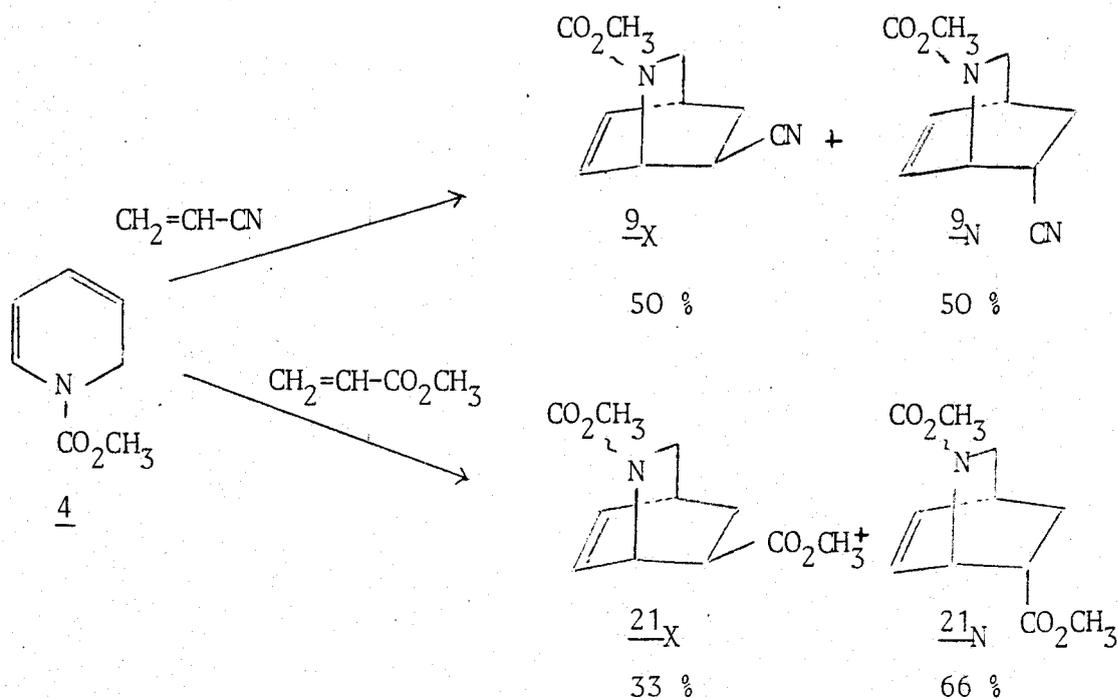
* * Isomères endo-exo non séparés



On voit que le déplacement chimique du proton H_1 est très sensible à la nature du groupement X, ce qui exclut la position -8 pour ce substituant. De plus le déplacement du proton H_4 (dans le cas où il est discernable) est relativement peu affecté par la nature de X : c'est ainsi que lorsqu'on passe du dérivé 12 (X=H) aux composés 34 (X = NH_2) et 35 (X = $NHCO_2Et$) la variation de δ_{H_4} reste inférieure à 0,1 ppm tandis que celle de δ_{H_1} atteint 1,2 ppm. On peut donc en déduire que le groupe X est bien porté par le carbone-7.

C. - INTERPRETATION DE LA STEREOCHIMIE OBSERVEE LORS DE LA CONDENSATION DE DIENES ACRYLIQUES SUR LA N-CARBOMETHOXY DIHYDRO-1,2 PYRIDINE.

Par condensation diénique de l'acrylonitrile et de l'acrylate de méthyle sur la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine 4 nous avons finalement obtenu les résultats suivants :



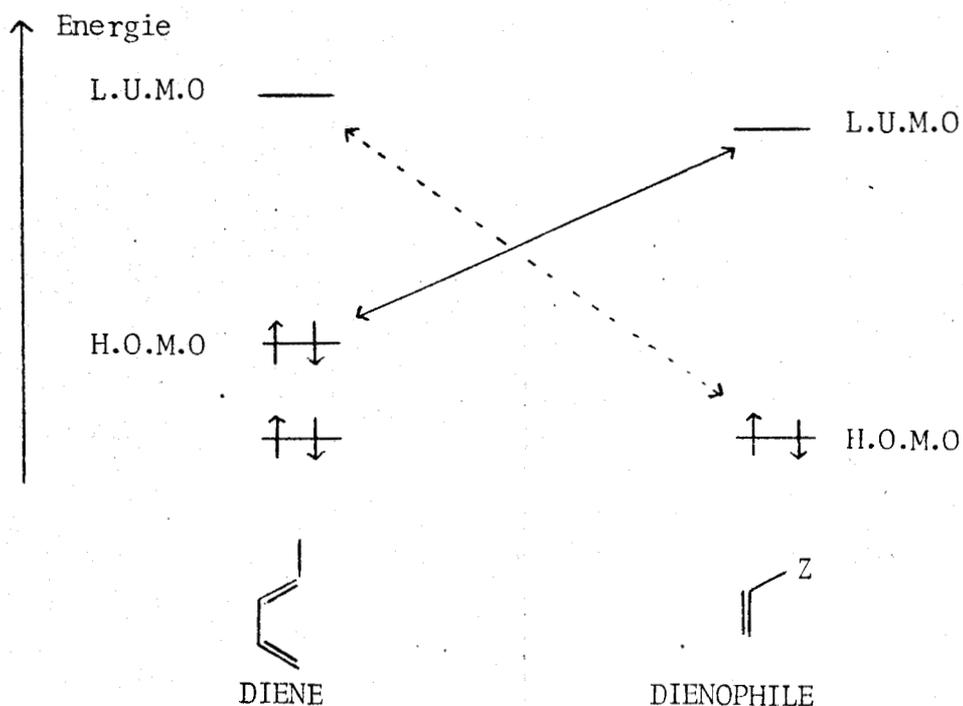
Il est bien connu que la réaction de Diels et Alder conduit, en

général, de façon majoritaire à l'isomère de structure endo. C'est effectivement ce que l'on constate dans la condensation avec l'acrylate de méthyle, alors que cette sélectivité disparaît ici dans la condensation avec l'acrylonitrile.

On a observé depuis longtemps (57) que cette réaction présente un caractère d'addition cis sur le diénophile, et endo sur le diène. R.B. WOODWARD et R. HOFFMANN (58) ont montré que, dans la cycloaddition thermique (4 + 2) supra-supra, les interactions secondaires, dans l'état de transition, entre les orbitales occupées de plus haute énergie (H.O.M.O) et les orbitales vacantes d'énergie la plus basse (L.U.M.O), expliquent la formation préférentielle du dérivé endo.

En ce qui concerne la régiosélectivité observée, on peut en rendre compte en faisant appel également à la théorie des orbitales frontières (59). Cette théorie évalue la réactivité, en considérant l'influence des interactions entre les orbitales moléculaires frontières sur l'énergie de l'état de transition de la réaction considérée.

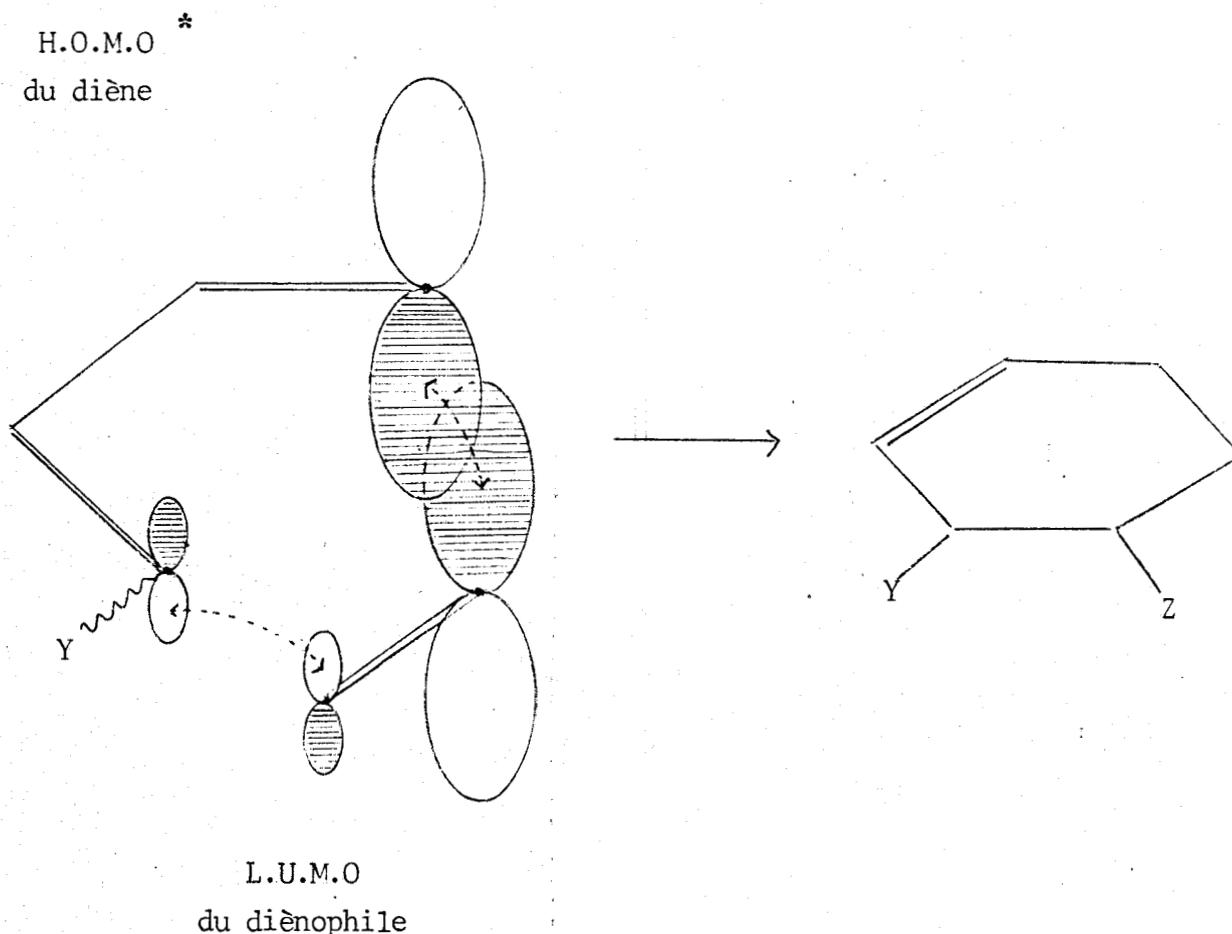
Pour une cycloaddition de Diels et Alder, présentant une "demande électronique normale" (c'est à dire une réaction dans laquelle le diénophile est d'autant plus réactif que ses substituants sont plus attracteurs), l'interaction prépondérante se produit entre l'orbitale H.O.M.O du diène et l'orbitale L.U.M.O du diénophile, qui sont les orbitales frontières d'énergie les plus proches, comme l'indique le diagramme suivant :



Dès lors la régiosélectivité peut être prédite en considérant uniquement la contribution de ces 2 orbitales frontières ; celles-ci doivent être associées de manière à apparier, au niveau des atomes où se créent les liaisons, les orbitales atomiques présentant les coefficients les plus élevés (étant entendu que ces orbitales doivent être de même signe pour que la réaction soit permise par les règles de symétrie (60)).

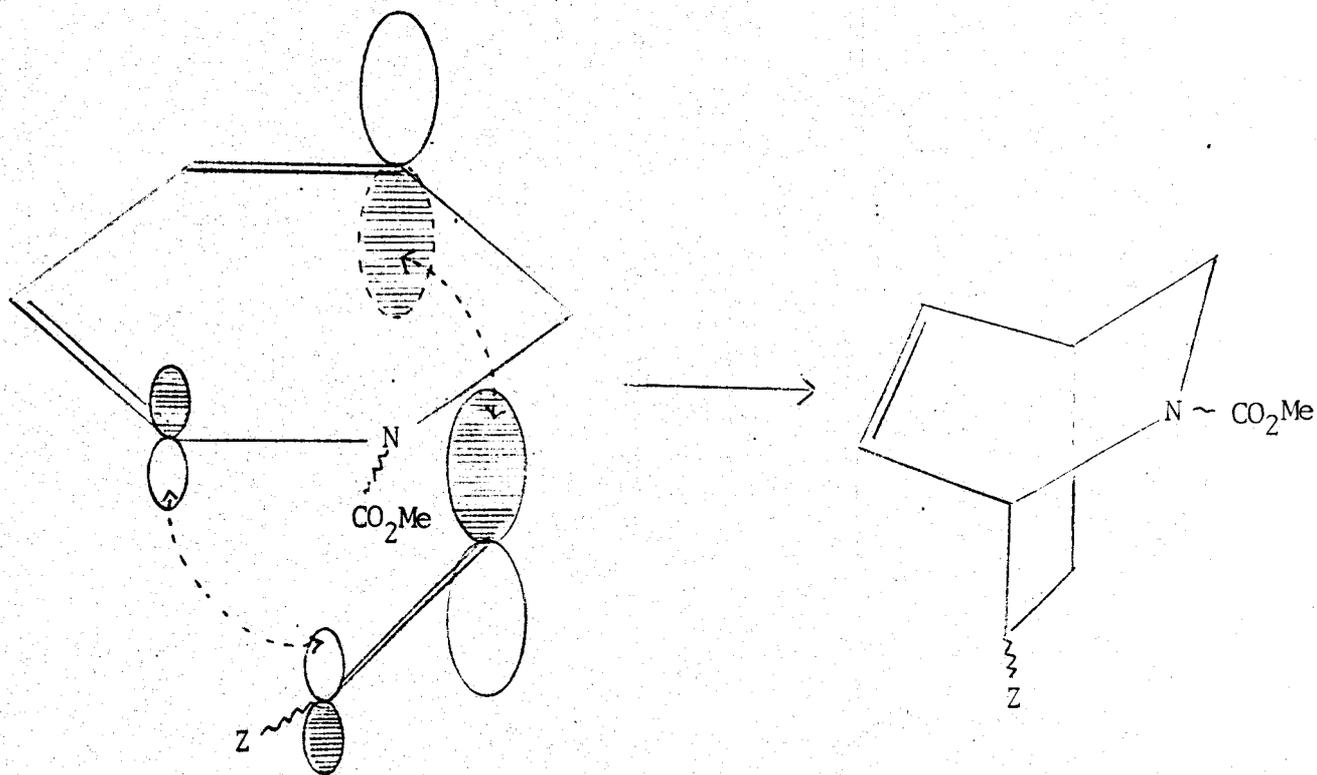
Qu'il s'agisse de l'acrylonitrile ou de l'acrylate de méthyle, c'est l'orbitale atomique en -2 qui est affectée du coefficient le plus élevé dans l'orbitale moléculaire L.U.M.O de ces diénophiles. En ce qui concerne l'orbitale moléculaire H.O.M.O du diène, l'orbitale atomique en -4 possède un coefficient supérieur (en valeur absolue) à celui de l'orbitale atomique en -1, que le substituant en -1 (Y) présente un effet attracteur ou donneur.

Le schéma suivant représente l'appariement qui stabilise le mieux l'état de transition, au cours de la réaction de Diels et Alder effectuée avec des philodiènes à substituant Z attracteur ; il en résulte un effet directeur favorisant l'adduit "orthosubstitué" :



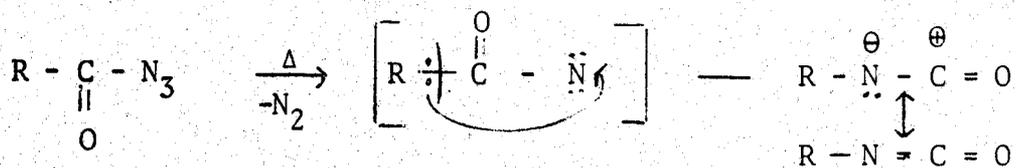
* En réalité ce schéma représente les valeurs relatives des coefficients des O.A. aux extrémités du diène.

En admettant l'extension de ce schéma au diène cyclique que constitue la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine 4, on rend alors parfaitement compte de la régiosélectivité observée :



III - ACCES AUX N-CARBOMETHOXY AMINO-7 AZA-2 BICYCLO 2.2.2 OCTENES-5

La décomposition thermique des acylazides : $R-CO-N_3$ conduit à un isocyanate résultant du réarrangement d'un acylnitrène intermédiaire



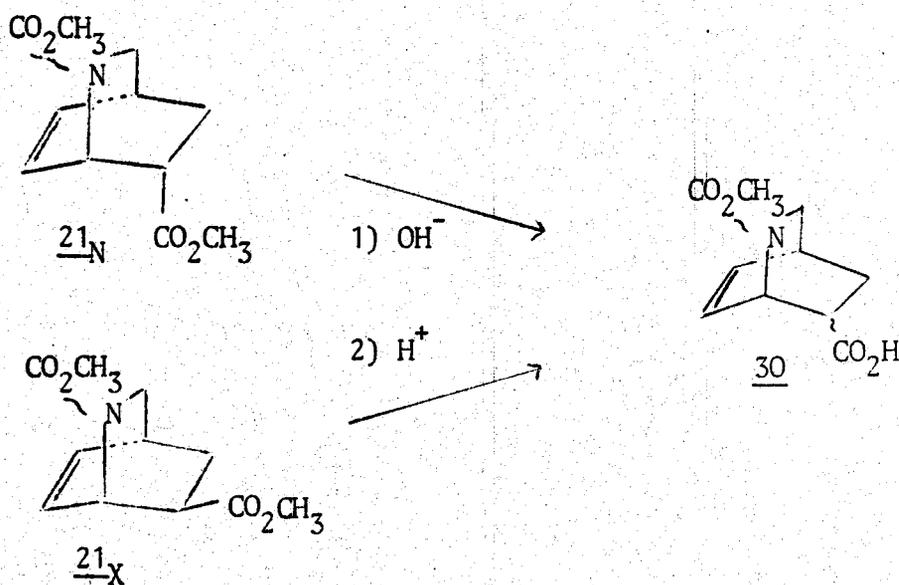
On peut obtenir les acylazides soit par diazotation d'un hydrazide soit par condensation d'un chlorure d'acide avec l'azoture de sodium.

A - TRANSPOSITION DE CURTIUS PAR L'INTERMEDIAIRE DU CHLORURE D'ACIDE 31

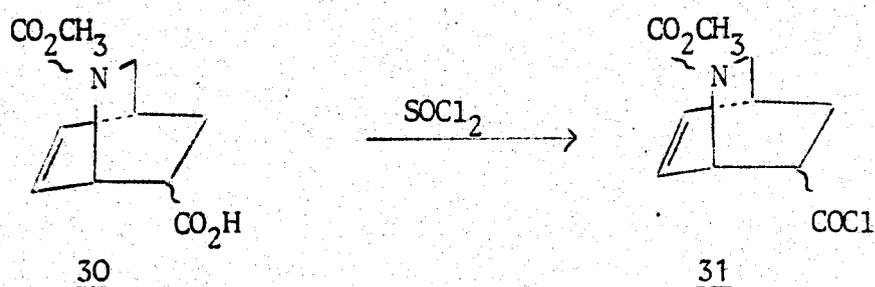
1 - Saponification de l'ester 21-obtention du chlorure d'acide 31

L'étude, en RMN, de l'acide obtenu par saponification des N-carbométhoxy carbométhoxy-7 aza-2 bicyclo [2.2.2] octènes-5 21_N et 21_X montre que cette réaction n'est pas stéréospécifique. On observe, en effet, un dédoublement du pic correspondant au CH_3 du carbamate. Ceci se produit même lorsque la saponification est conduite à froid avec la quantité stoechiométrique de soude diluée.

Lors de cette saponification on a donc une épimérisation partielle :



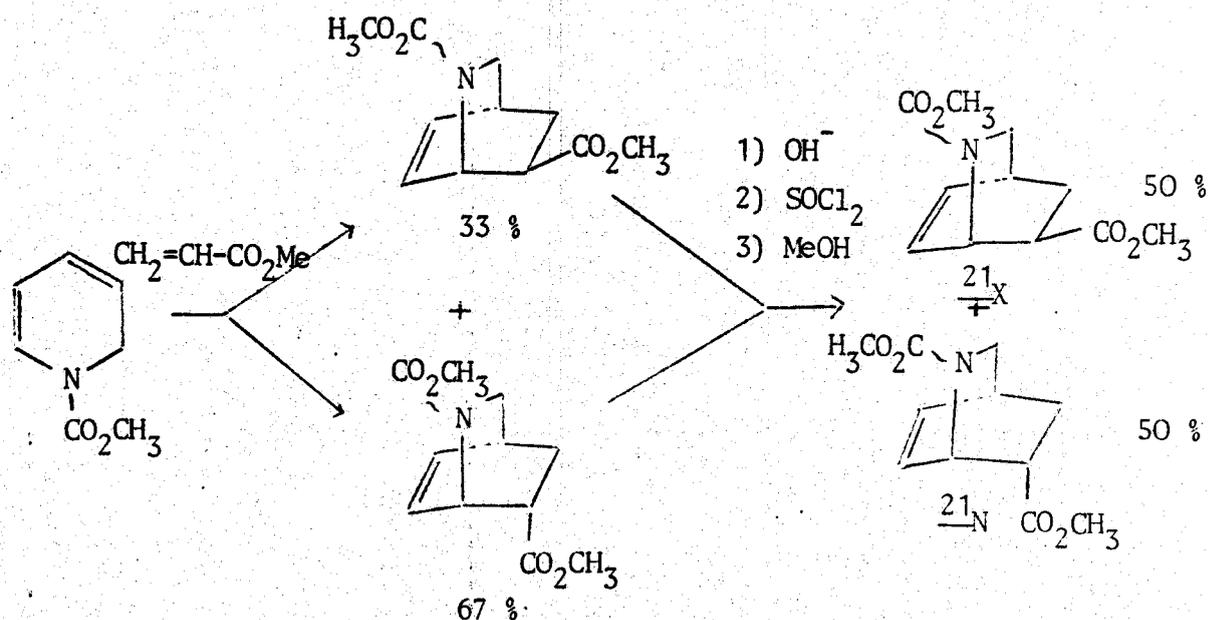
Par action du chlorure de thionyle sur le mélange d'acides 30, on obtiendra donc le mélange d'acides 31, caractérisés par leur spectre IR et RMN.



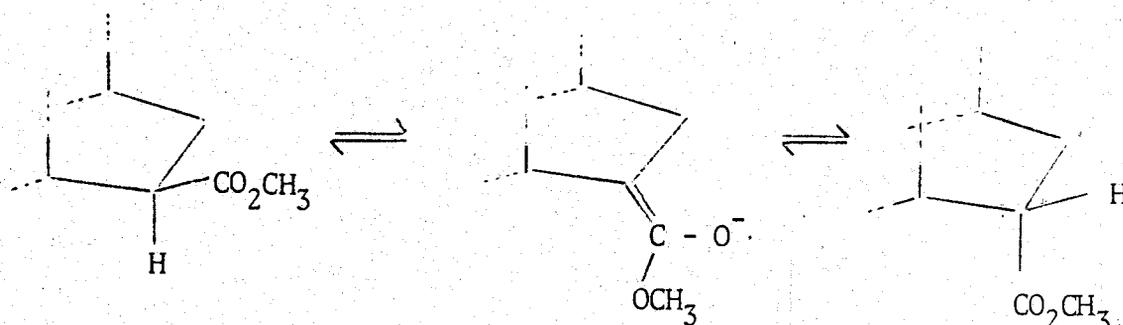
- Mise en évidence de l'épimérisation :

Pour avoir une idée de la stabilité relative des 2 isomères endo et exo, nous avons traité les chlorures d'acide 31, obtenus précédemment, par du méthanol, en présence de pyridine.

L'étude, réalisée en CPV, du mélange d'esters obtenu montre qu'il est constitué de 2 isomères, dans des proportions équivalentes. Ces isomères sont identiques à ceux obtenus par condensation diénique de l'acrylate de méthyle sur la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine 4.



Ce résultat confirme l'épimérisation déduite de l'étude RMN des acides 30. Cette épimérisation résulte de la mobilité du proton en α d'un ester. En milieu basique on aura un équilibre, qui sera déplacé vers le produit thermodynamiquement le plus stable (61).



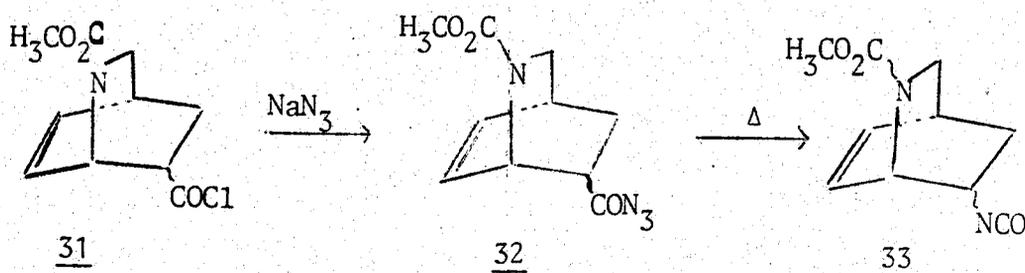
Cette étude confirme aussi que les isomères obtenus, par condensation diénique sont des isomères endo-exo. Ceux-ci sont peu différents du point de vue de leur stabilité thermodynamique.

On notera également que les proportions d'isomères endo 21_N et exo 21_X obtenus lors de la condensation de Diels et Alder (2/3 - 1/3) diffèrent de celles de leur équilibre thermodynamique (1/2 - 1/2). Ceci met en évidence que la stéréochimie observée, dans la réaction de synthèse diénique, ne dépend pas d'un équilibre thermodynamique mais résulte d'effets orbitaux.

2 - Obtention de l'amine 34

- Accès à l'isocyanate 33

Les chlorures d'acide 31, en solution dans le toluène, traités par une solution aqueuse d'azoture de sodium, nous ont fourni in situ les azotures 32.

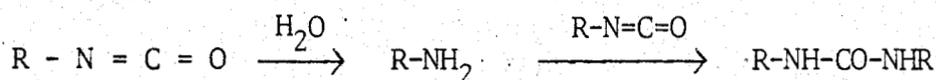


Par chauffage à 80° nous avons obtenu les isocyanates 33.

- Passage de l'isocyanate 33 à l'amine 34

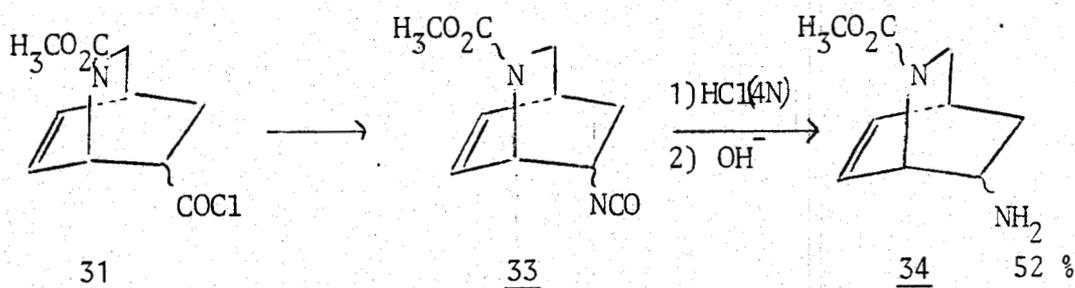
Pour obtenir une amine à partir d'un isocyanate on peut opérer soit par hydrolyse directe de celui-ci, soit par l'intermédiaire d'un uréthane qui en dérive.

On sait que l'hydrolyse directe, en milieu neutre, d'un isocyanate conduit principalement à une urée selon le schéma :

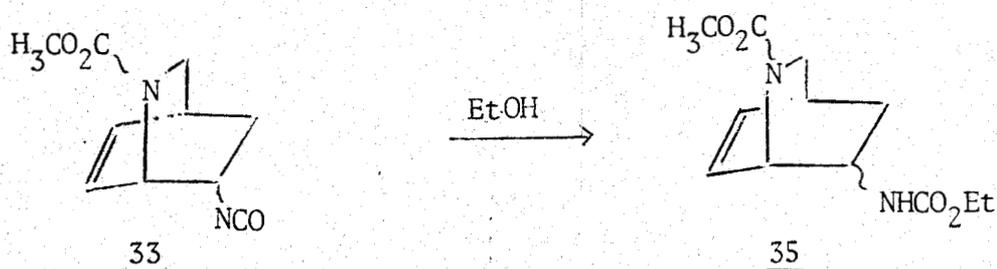


On peut partiellement éviter ceci en opérant en milieu acide.

Par hydrolyse de l'isocyanate 33, au moyen d'acide chlorhydrique 4N, à froid, pendant une heure, nous obtenons un rendement s'élevant à 52 %, par rapport au chlorure d'acide 31, en amine 34 distillée.



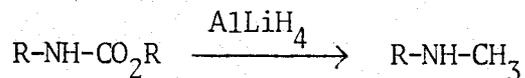
Une solution permettant d'éviter les problèmes posés par l'hydrolyse de l'isocyanate 33 consiste à le transformer en uréthane 35.



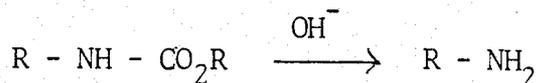
Le rendement en uréthannes 35, caractérisés par leurs spectres de RMN, est de l'ordre de 90 % par rapport aux chlorures d'acides 31.

A partir d'un uréthanne on peut opérer selon 2 méthodes pour obtenir une amine :

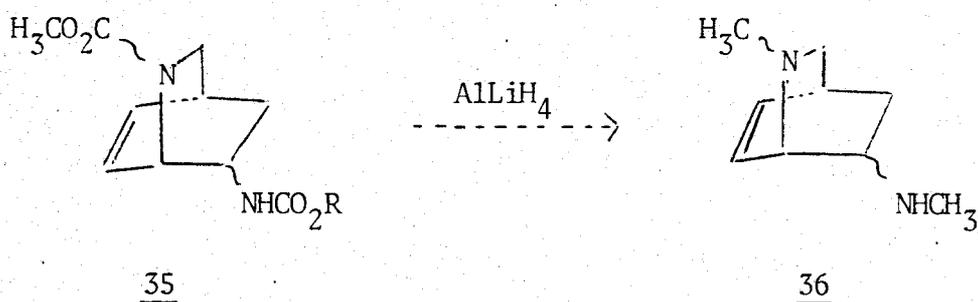
- réduction de l'uréthanne conduisant à une amine secondaire :



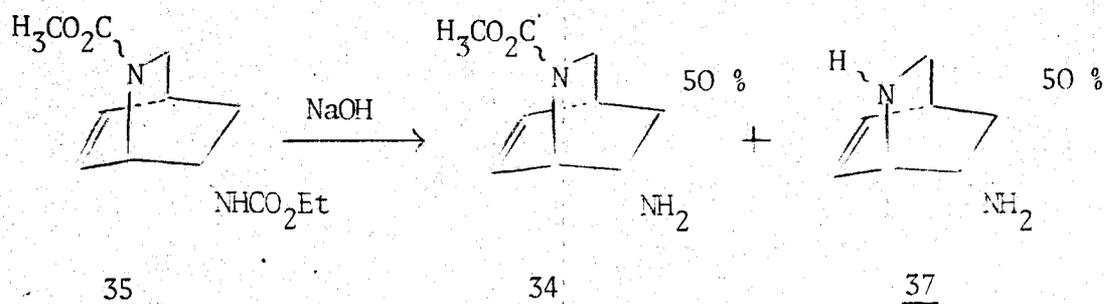
- hydrolyse de l'uréthanne menant à une amine primaire



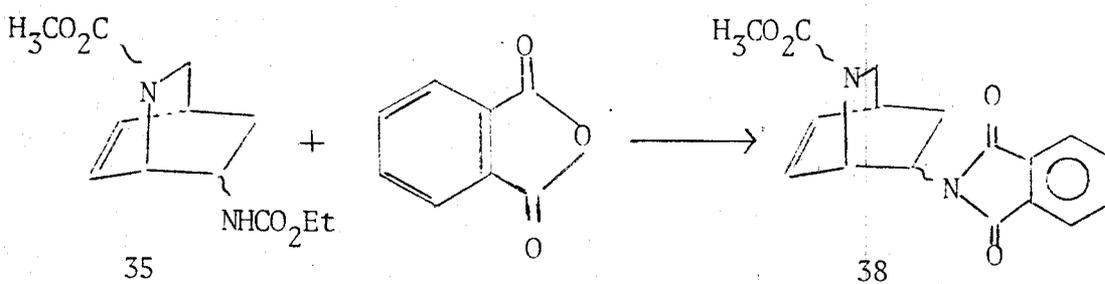
La réduction est inapplicable dans notre cas. En effet, il y aurait réduction simultanée du groupement carbométhoxy, porté par l'azote en position 2 sur le cycle :



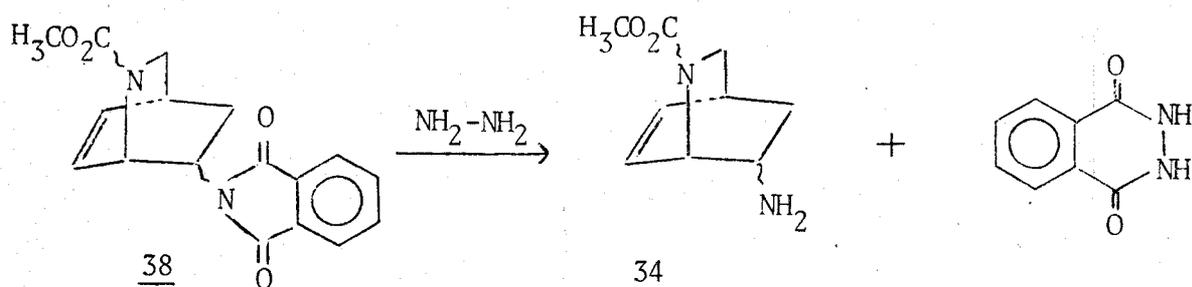
Quant à l'hydrolyse, elle touche aussi la fonction carbamate en -2. Un essai d'hydrolyse au reflux de la soude à 20 % nous a montré qu'au bout de 6 heures environ la moitié des molécules avaient subi une hydrolyse des 2 fonctions :



Il nous a cependant été possible d'obtenir sélectivement les N-carbométhoxy amino-7 aza-2 bicyclo[2.2.2]octène-5 34 à partir des uréthannes 35. En effet, ING et MANSKE (62) ont montré que le groupement carbométhoxy d'un uréthanne monosubstitué peut être remplacé par le groupe phtalyl. Pour ceci, il suffit de le chauffer en présence d'anhydride phtalique. Cette méthode nous a semblé intéressante car l'uréthanne disubstitué n'est pas touché :

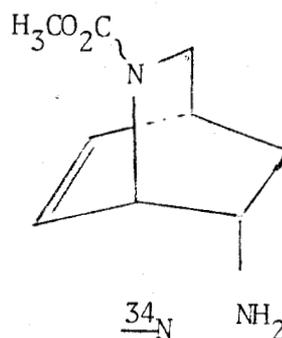
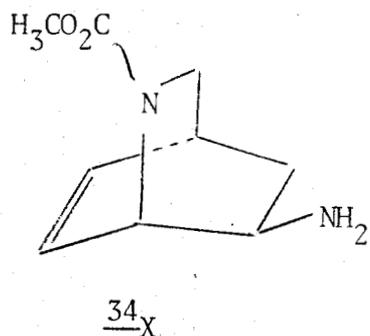


Le phtalimide 38 traité par l'hydrazine, en milieu alcoolique, permet d'obtenir les amines primaires 34.



Finalement, le rendement global de la transformation des chlorures d'acide 31 en amines 34, par cette méthode se monte à 58 %.

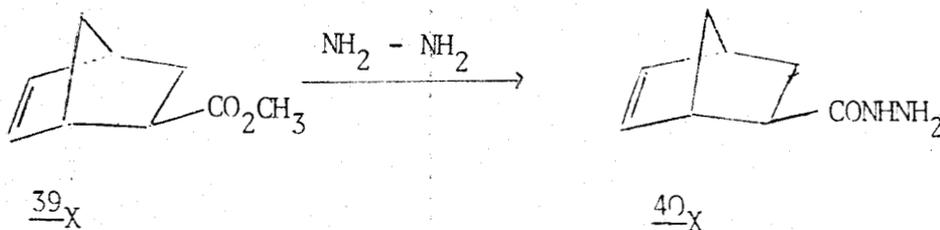
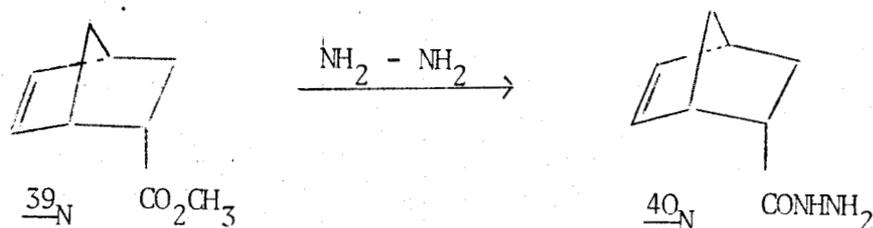
Cependant, comme nous l'avons mis en évidence précédemment, on ne peut éviter l'épimérisation, lors de la saponification de l'ester 21. Il nous a paru intéressant de pouvoir obtenir séparément les 2 amines isomères 34_X et 34_N.



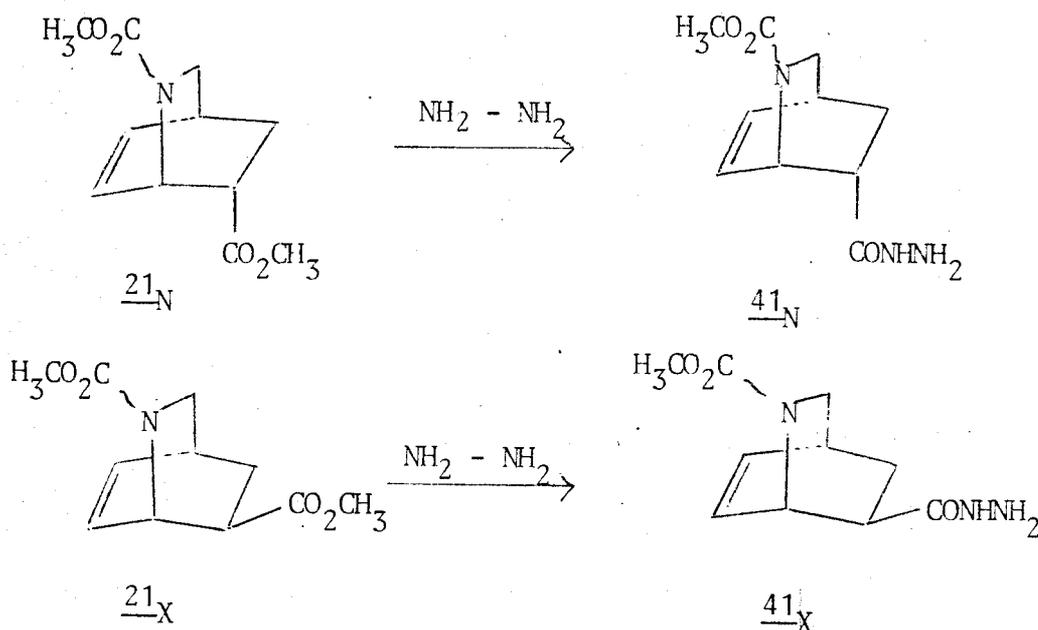
Il fallait donc employer une autre méthode.

B - TRANSPOSITION DE CURTIUS PAR L'INTERMEDIAIRE DE L'HYDRAZIDE 41

Les résultats de A.C. COPE (63) montrent que la réaction de l'hydrazine avec les carbométhoxy-5 norbonènes 39, conduit aux hydrazides 40 sans épimérisation.

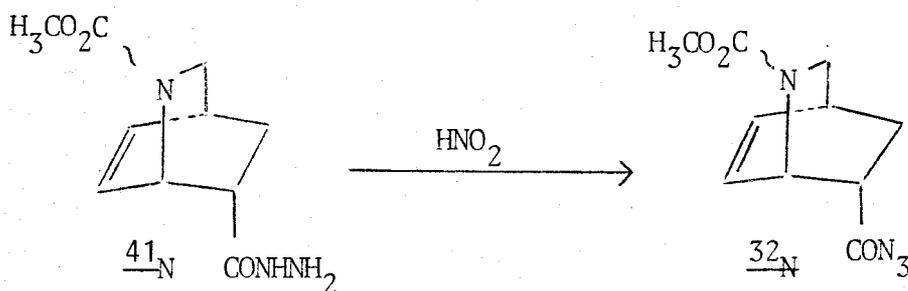


Le traitement des esters 21 par l'hydrazine à reflux dans l'éthanol pendant 16 heures nous a effectivement conduits de façon stéréospécifique à chacun des hydrazides isomères 41_X et 41_N.

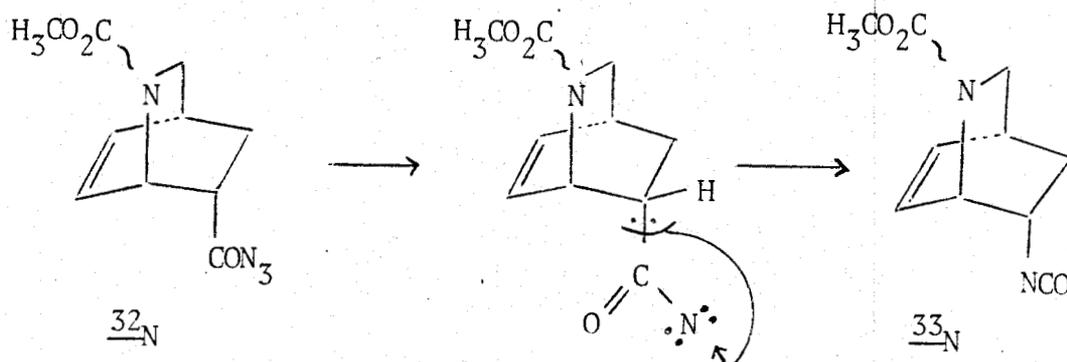


L'étude RMN de l'hydrazide obtenu dans chacun des cas montre que la réaction est stéréospécifique.

Les hydrazides 41 traités en solution aqueuse, par l'acide nitreux, nous ont conduits aux azides 32, par diazotation.

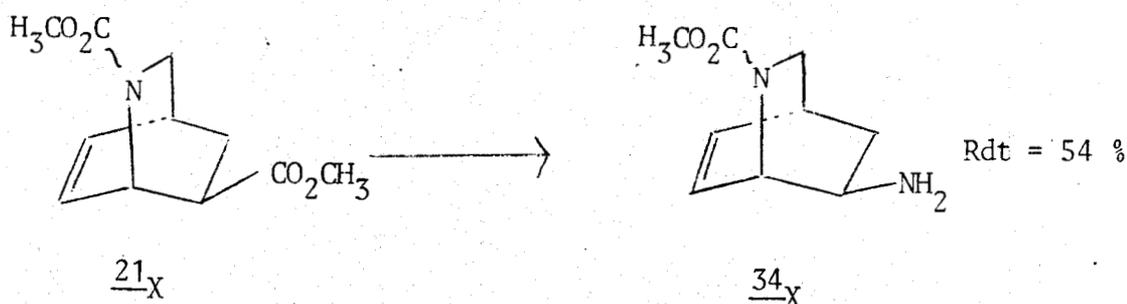
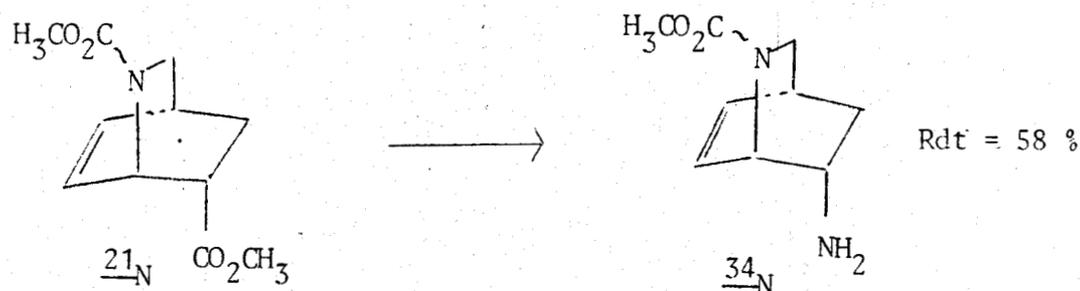


Par chauffage on passe par l'intermédiaire des nitrènes qui se réarrangent, aux isocyanates 33.

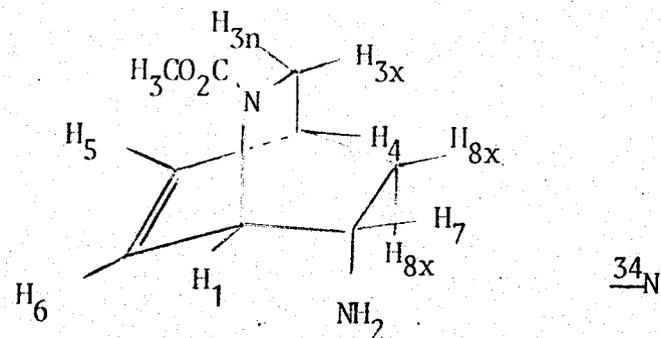
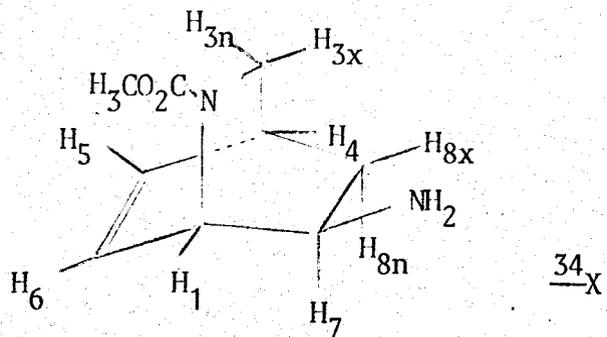


Le carbanion, formé lors de la coupure en α - β de l'azote à déficience électronique, conserve l'hybridation sp^3 . On obtiendra donc en fin de compte un isocyanate 33 ayant la même géométrie que l'azide 32.

Par hydrolyse au moyen des méthodes décrites précédemment, nous avons donc ainsi obtenu chacune des amines 34_N et 34_X de façon stéréospécifique.



L'étude en RMN des amines isomères (tableau n° 6 p.60) montre que le massif correspondant aux protons de la fonction amine se trouve à champ plus haut ($\delta = 1,14$ ppm) quand celle-ci est en position endo que lorsqu'elle est située en position exo ($\delta = 1,35$ ppm). On peut attribuer ceci à l'effet blindant de la double liaison C_5-C_6 dans le cas du composé endo 34_N.



Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,42	2	massif complexe 11/2 = 9Hz	H ₅ , H ₆	6,46	2	massif complexe 11/2 = 15Hz	H ₅ , H ₆
4,46	1	massif complexe 11/2 = 11Hz	H ₁	4,60	1	massif complexe 11/2 = 12Hz	H ₁
3,72	3	singulet	CH ₃ du carbamate	3,69	3	singulet	CH ₃ du carbamate
2,83 < δ < 3,51	3	massif complexe	H _{3n} , H _{3x}	2,84 < δ < 3,51	3	massif complexe	H _{3n} , H _{3x}
2,70	1	massif complexe 11/2 = 10Hz	H ₇	2,78	1	massif complexe 11/2 = 9 Hz	H ₇
1,58 < δ < 2,17	1	massif complexe	H ₄	1,76 < δ < 2,31	1	massif complexe	H _{8x}
1,35	2	singulet	-NH ₂	1,14	2	singulet	-NH ₂
0,80 < δ < 1,18	1	massif complexe	H _{8n}	0,71 < δ < 1,20	1	massif complexe	H _{8n}

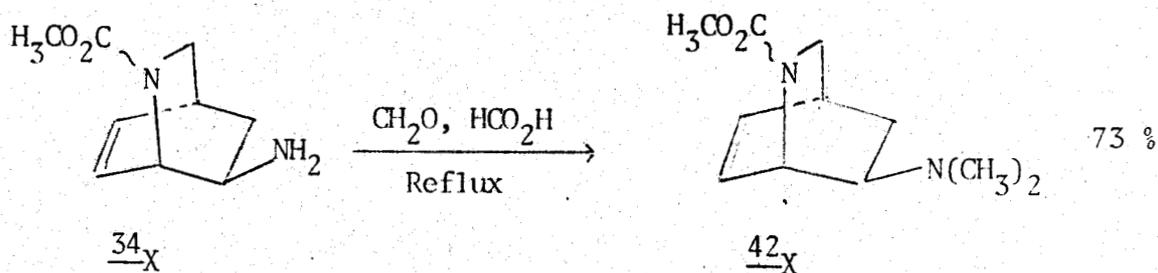
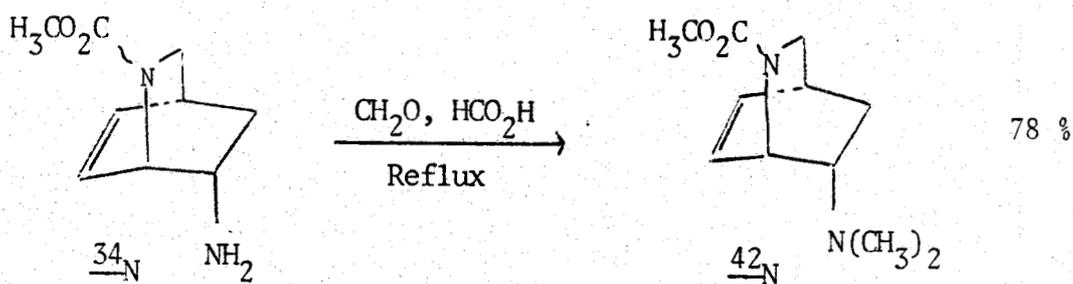


On note également que le massif correspondant aux protons éthyléniques H_5 , H_6 est beaucoup plus large (15 Hz) dans le composé endo $\underline{34}_N$ que dans l'exo $\underline{34}_X$ (9 Hz). Ceci montre que les protons H_5 et H_6 sont affectés de façon différente par la fonction amine quand celle-ci se trouve en endo.

On remarquera, de plus, une particularité des spectres en ce qui concerne les protons en position -8 qui sont ici très bien séparés. L'attribution des signaux correspondants a été faite en tenant compte de l'effet blindant de la liaison C-N, vis à vis de la liaison C-H qu'elle éclipse, en accord avec ce qui est observé en série bicyclooctadiènique (64).

IV - ETUDE D'UNE VOIE D'ACCES AU N-CARBOMETHOXY AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTADIENE-5,7 $\underline{57}$ PAR PYROLYSE SELON HOFFMANN OU COPE.

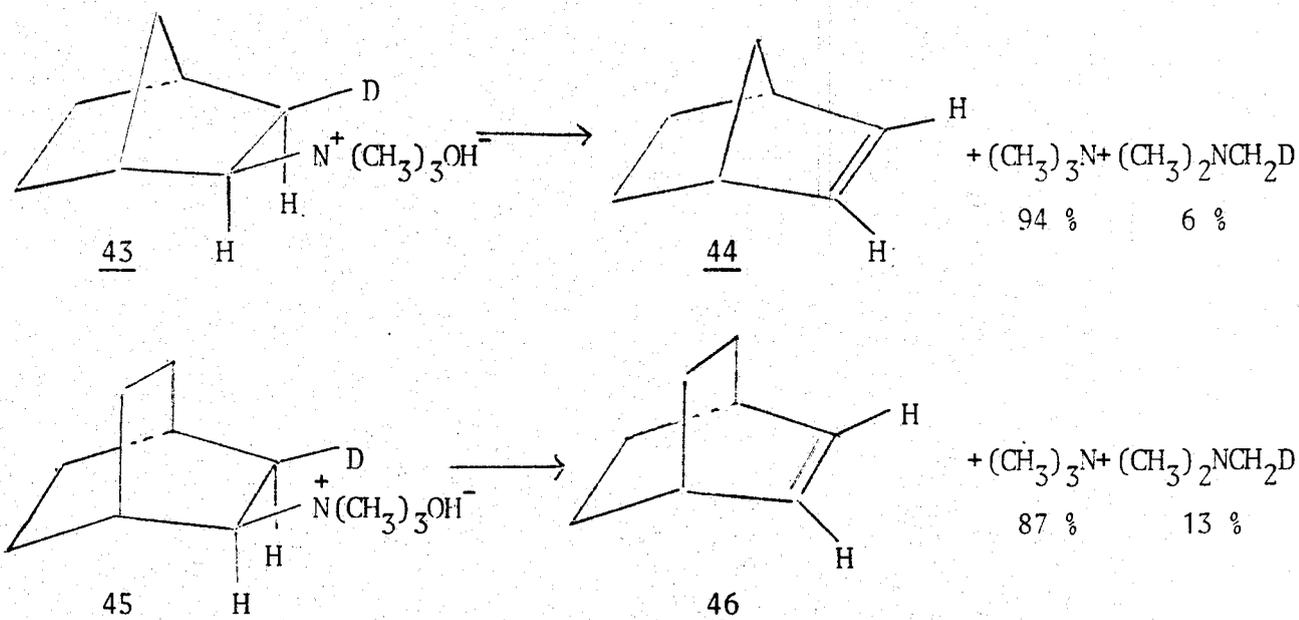
A partir des amines primaires $\underline{34}$ nous avons synthétisé les amines tertiaires $\underline{42}$ par la méthode d'ESCHWEILER-CLARKE (53)



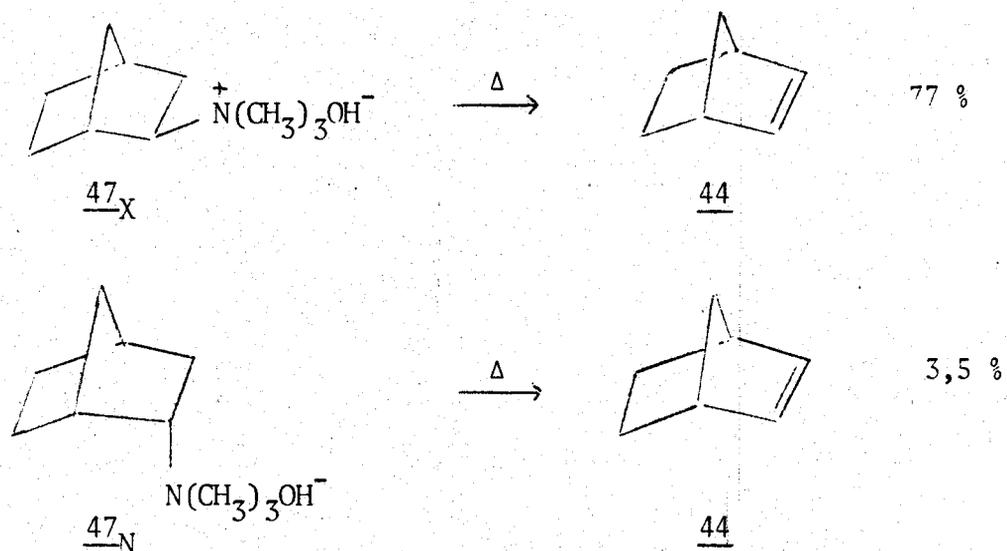
A - ELIMINATIONS D'HOFMANN et COPE EN SERIE BICYCLIQUE

Les dérivés bicycliques de la série du bicyclo[2.2.2] octane ou du bicyclo[2.2.1] heptane possèdent des caractéristiques géométriques favorables à une syn élimination.

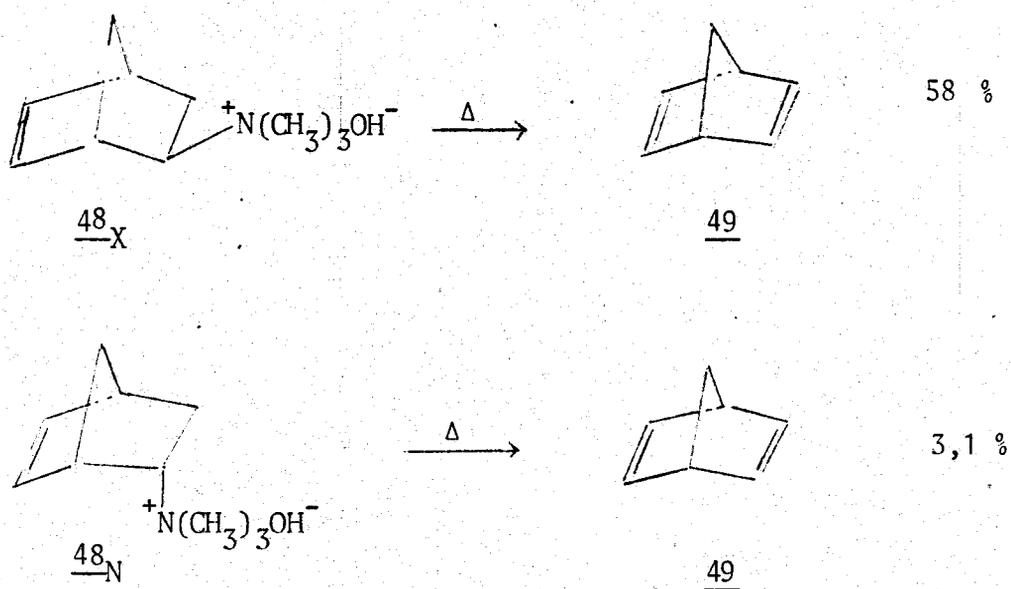
Une cis élimination E_2 s'observe effectivement pour le dérivé exo du norbonane 43 ainsi que pour l'ammonium quaternaire dérivé du bicyclo[2.2.2] octane comme le montrent les schémas suivants (65, 66).



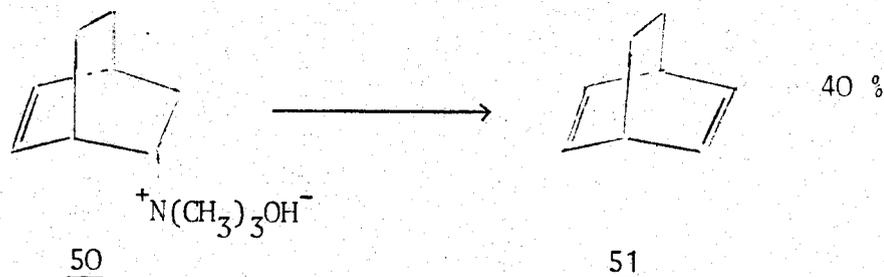
Cependant, la stéréochimie de l'amine, en série bicyclique, intervient lors de l'élimination selon Hofmann. Ainsi la décomposition de l'hydroxyde d'ammonium quaternaire exo 47_X en bicyclo[2.2.1] heptène 44 se fait avec un rendement 22 fois supérieur à celui obtenu par pyrolyse de l'hydroxyde endo 47_N (63).



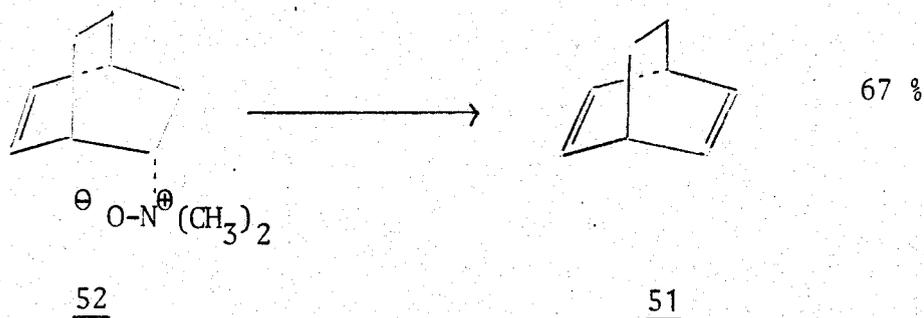
La dégradation du dérivé exo 48_X en bicyclo[2.2.1] heptadiène se fait; elle aussi, avec un rendement nettement supérieur à celle du dérivé endo 48_N .



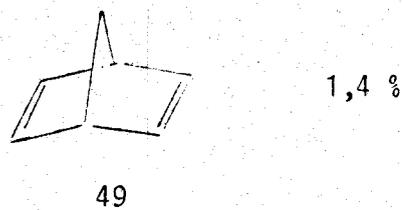
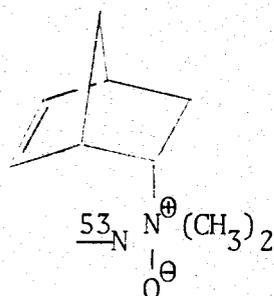
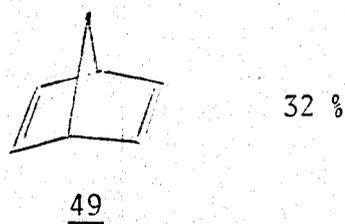
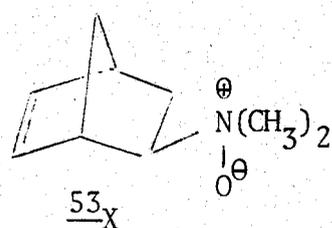
Il est à noter aussi que GROB (1) obtient un rendement de 40 % en bicyclo[2.2.2]octadiène 51 par pyrolyse de l'hydroxyde d'ammonium 50 présumé endo :



En ce qui concerne la décomposition des oxydes d'amine en éthyléniques selon COPE, elle procède selon un mécanisme concerté et implique un état de transition plan. Le bicyclo[2.2.2]octadiène 51 a été synthétisé par GROB (1) avec un rendement s'élevant à 67 % par rapport à l'oxyde d'amine 52 présumé endo :



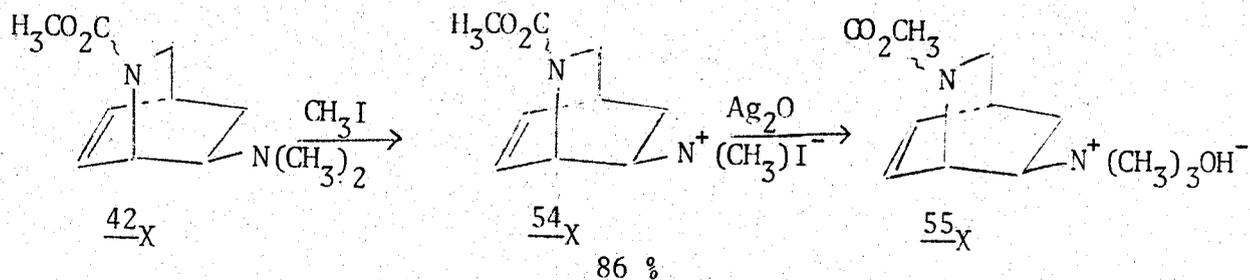
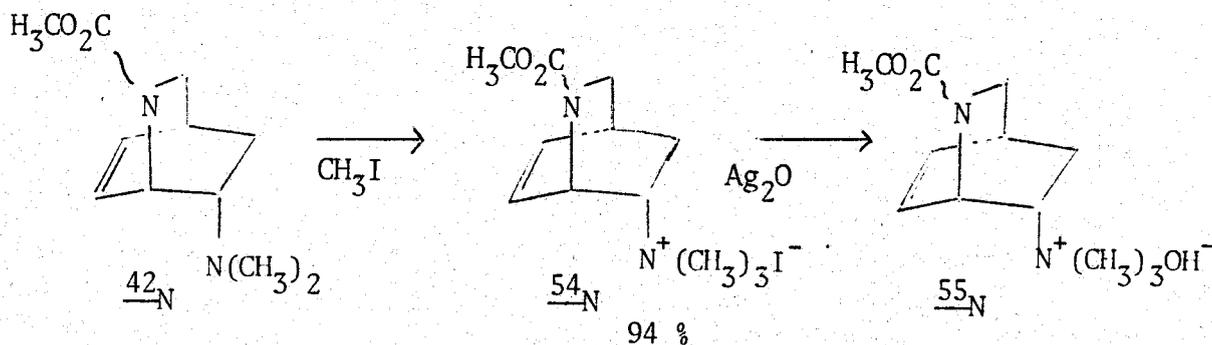
Il semble que la stéréochimie de l'amine intervienne également lors de cette élimination cyclique. En effet, la décomposition du N-oxyde exo 53_X en bicyclo[2.2.1]heptadiène 49 se fait avec un rendement 23 fois plus important que celle du N-oxyde endo 53_N.



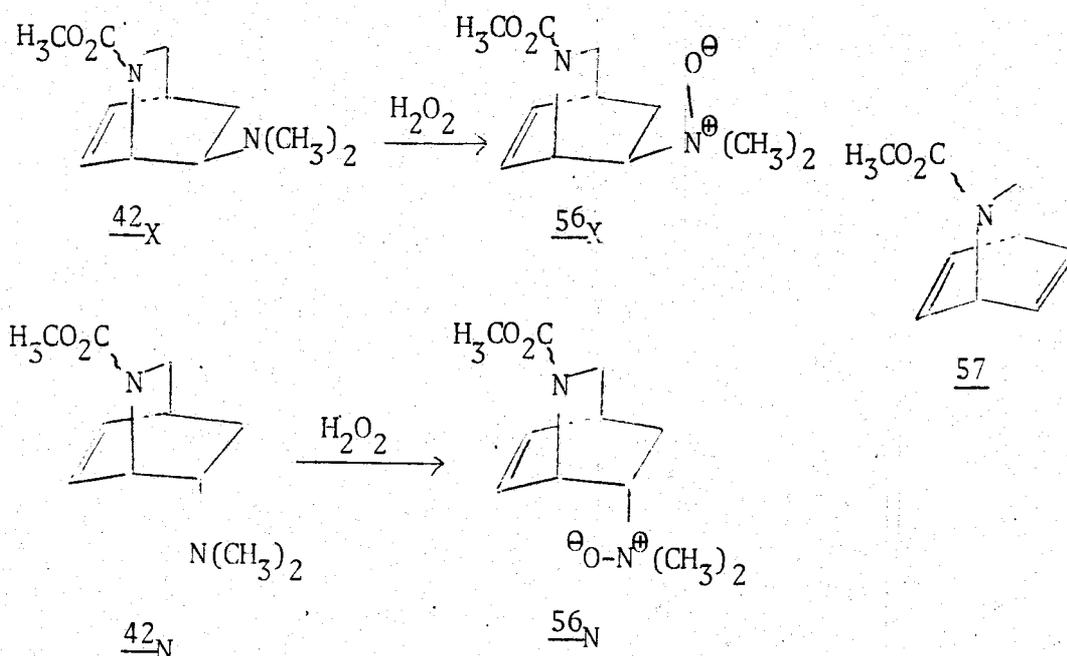
Les causes de ces résultats différents ne sont pas explicités de façon certaine (67).

B - RESULTATS OBTENUS DANS NOTRE CAS

Nous avons préparé les hydroxydes d'ammonium quaternaires 54 par réaction successive de l'iodure de méthyle et de l'hydroxyde d'argent sur les amines tertiaires 42.



Les oxydes d'amine 56 ont été préparés par action de l'eau oxygénée sur les amines tertiaires 42.



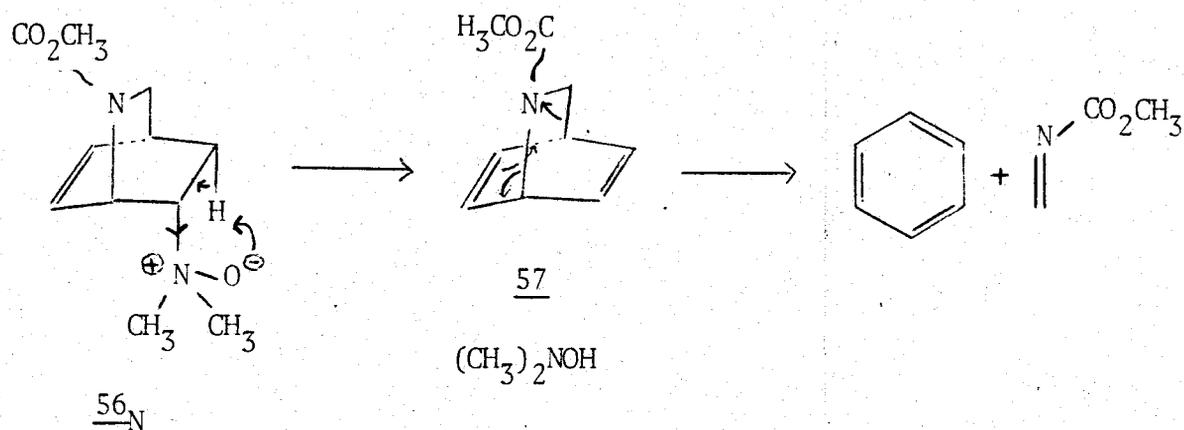
Nous avons soumis chaque composé 55 et 56 ainsi obtenu aux conditions habituelles de pyrolyse (chauffage sous pression réduite jusqu'à distillation de l'oléfine) ; dans aucun des cas nous n'avons pu caractériser le diène 57 attendu.

Cependant, dans le cas de la pyrolyse des N-oxydes 56 nous avons pu mettre en évidence la présence de diméthylhydroxylamine dans le distillat (celle-ci est obtenue avec un rendement de 60 % et caractérisée par le point de fusion de son chlorhydrate F = 105-107° (litt. (1) = 104-107°)). Ceci voulait donc dire que l'élimination de COPE avait bien lieu mais que l'éthylénique formé n'était pas stable dans les conditions de la pyrolyse. Nous avons donc recherché des conditions plus douces.

Il devait être possible de suivre la réaction grâce à la RMN en comparant l'intégration du massif éthylénique par rapport à celui du CH₃ du carbamate.

Dans le cas du N-oxyde de type exo 56_X on n'observe pas, au bout d'une nuit à reflux dans le benzène de modifications sensibles du spectre de RMN. Par contre dans le cas du N-oxyde de type endo 56_N on observe la disparition des protons éthyléniques au bout du même laps de temps. Cette disparition laisse présumer une dégradation de la molécule.

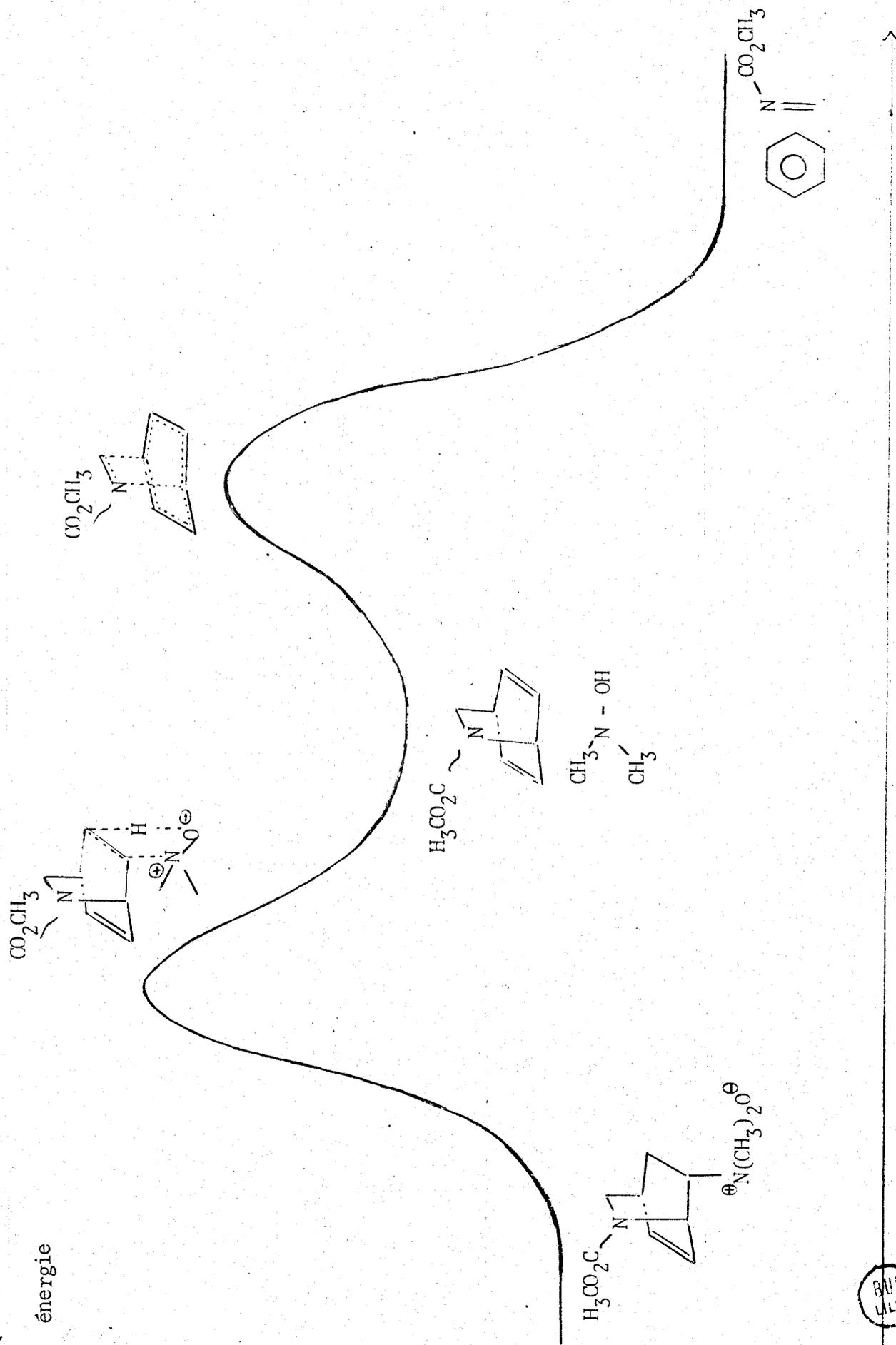
En opérant aux reflux du tétrachlorure de carbone on observe l'apparition de protons benzéniques. On peut donc en conclure que la dégradation de la molécule se fait selon un processus de rétro Diels et Alder:



Nous avons donc tenté d'opérer la décomposition du N-oxyde en oléfine à des températures les plus basses possibles. Même à température ordinaire cette décomposition se fait quand le N-oxyde ne se trouve plus sans forme d'hydrate (68) cependant même dans ces conditions, le seul produit que nous avons pu caractériser (en suivant la réaction en RMN), outre la diméthylhydroxylamine est encore le benzène.

La décomposition du N-oxyde 56, pour conduire à l'éthylénique 57, est une réaction concertée qui nécessite un état de transition plan. On peut interpréter les résultats obtenus, en considérant que cet état de transition est d'énergie plus élevée que celui qui correspond à la réaction de rétro Diels et Alder conduisant à la formation du benzène. Il est à noter, d'ailleurs, que de manière générale, cette dernière réaction est facilitée lorsqu'elle libère un fragment aromatique.

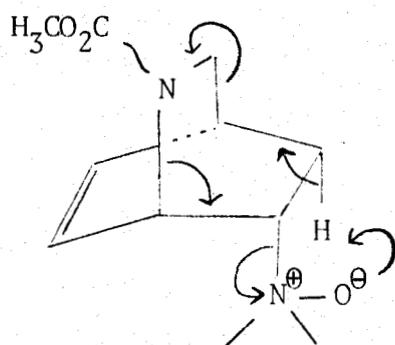
On peut donc postuler le schéma réactionnel suivant (voir p. 68)



Avancement de la réaction

BUS LILLE

Une seconde hypothèse rendant compte de l'obtention de benzène consisterait en un processus concerté conduisant directement au benzène sans passer par l'intermédiaire aza-bicyclo-octadiène, selon le schéma suivant :



En conclusion, il nous fallait donc trouver une autre méthode permettant la création de la double liaison $\text{C}_7\text{-C}_8$ dans des conditions moins énergétiques.

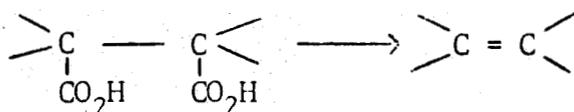
TROISIEME PARTIE

-0-0-0-0-0-0-0-0-

SYNTHESE DU N-CARBOMETHOXY
AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTADIENE - 5,7.

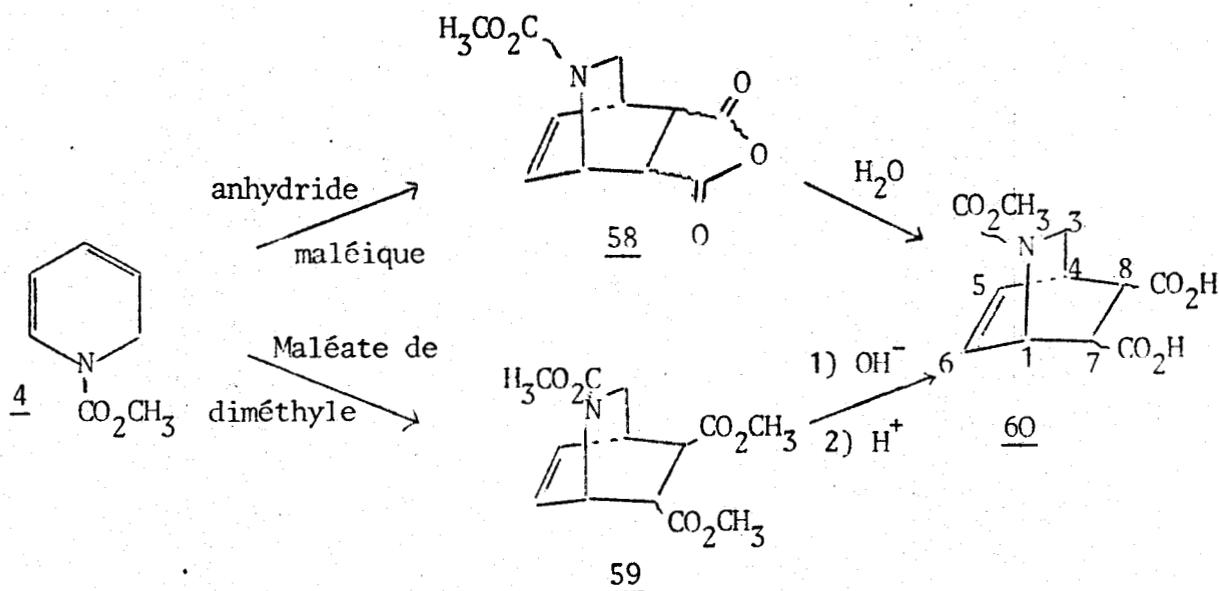
I - METHODE DE SYNTHÈSE ENVISAGÉE

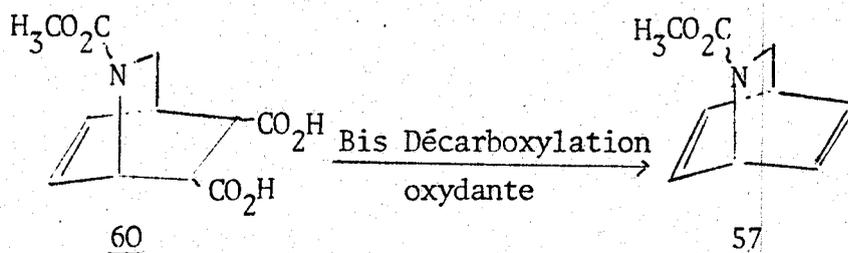
Les acides dicarboxyliques-1,2 subissent une oxydation décarboxylante par action des acétates de métaux lourds (plomb en particulier), ou par oxydation anodique (69). Cette transformation conduit aux alcènes correspondants.



Cette voie nous a paru intéressante à étudier. On peut en effet, a priori, accéder facilement au diacide-7,8 60 en condensant des dérivés de l'acide maléïque (ou fumarique) sur la dihydropyridine de départ. Ces dérivés sont connus pour être de bons diénofiles.

Nous avons envisagé les deux voies suivantes pour accéder aux diacides 60 dont la décarboxylation oxydante pouvait conduire à la structure azabicyclooctadiénique recherchée.





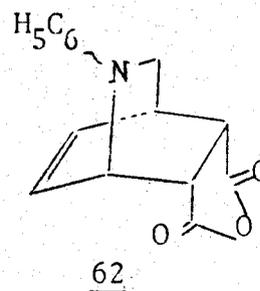
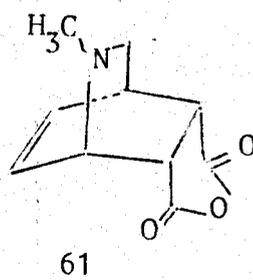
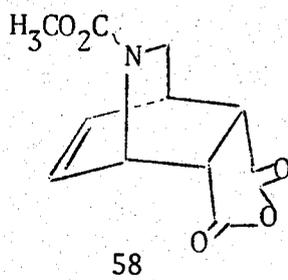
II - ACCES AU N-CARBOMETHOXY DICARBOXY-7,8 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5

A - ESSAIS DE CONDENSATION DE L'ANHYDRIDE MALEIQUE SUR LA N-CARBOMETHOXY DIHYDRO-1,2 PYRIDINE :

L'anhydride maléique est connu pour être un excellent diérophile. Précisément F.W. FOWLER (27) sépare la dihydro-1,4 pyridine de l'isomère-1,2 par action d'anhydride maléique, suivie de lavage à la soude. Ce procédé permet d'isoler la dihydro-1,4 pyridine pure. Cela signifie que l'action de l'anhydride maléique sur la dihydro-1,2 pyridine est quantitative.

Les essais de condensation sur la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine, que nous avons effectués, ne nous ont pas permis d'isoler l'adduit 58 résultant. On obtient en effet un mélange solide, difficilement soluble, contenant de l'anhydride maléique non consommé, l'adduit formé et des résines résultant de la polymérisation de la dihydropyridine de départ.

On notera que F.W. FOWLER n'a pas décrit l'adduit 58. Dans des cas similaires, différents auteurs n'ont pu isoler (11, 16) les adduits tels que 61 et 62.



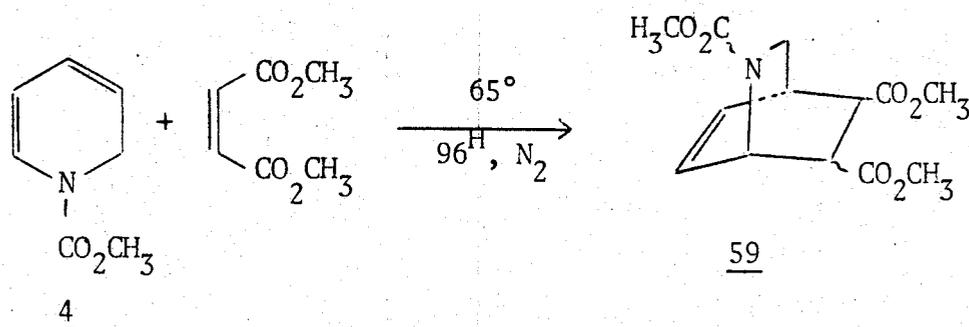
Nous avons donc préféré condenser d'autres diénophiles dont l'adduit avec la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine serait plus facilement isolable. Nous avons ainsi étudié la condensation avec le maléate de diméthyle et le fumarate de diméthyle.

B - CONDENSATION DU MALÉATE DE DIMÉTHYLE ET DU FUMARATE DE DIMÉTHYLE SUR LA DIHYDROPYRIDINE.

Le maléate de diméthyle est un philodiène nettement moins réactif que l'anhydride maléïque. Nous avons donc été amenés, toujours en raison du manque de stabilité thermique de la dihydropyridine, à opérer la condensation pendant plusieurs jours.

Le chloroforme s'est trouvé être le solvant de choix par sa température d'ébullition peu élevée. Nous avons donc constaté que la polymérisation de la dihydropyridine était alors très limitée.

Nous avons ainsi obtenu l'adduit 59 selon la réaction classique de Diels et Alder.



L'analyse en CPV du produit de la réaction montre la présence de 4 pics correspondant à 4 isomères; la proportion de ces pics est variable. En opérant sans précautions spéciales on obtient ainsi des isomères dans les proportions :

A : 53 %

B : 14 %

C : 1 %

D : 32 %

Par contre en opérant la condensation avec du chloroforme fraîchement distillé, à l'abri de la lumière on obtient les proportions

A : 17 %

B : 4 %

C : 7 %

D : 72 %

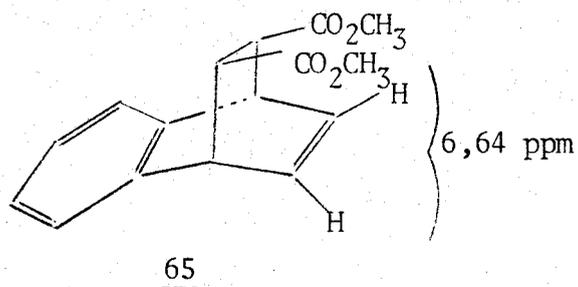
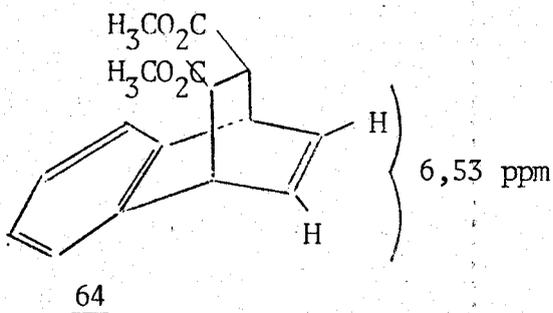
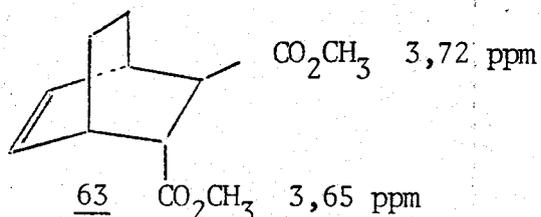
Ces proportions différentes correspondent à des conditions strictement identiques du point de vue durée et température de condensation ; de ce fait il paraît difficile d'invoquer un équilibre thermodynamique plus ou moins déplacé entre les adduits formés, bien que celui-ci soit possible à température plus élevée (200°C) comme nous l'ont montré des essais de purification par distillation.

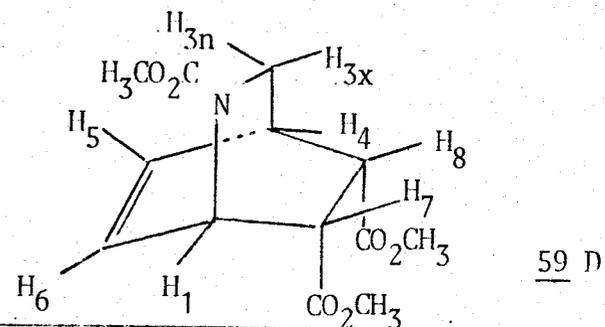
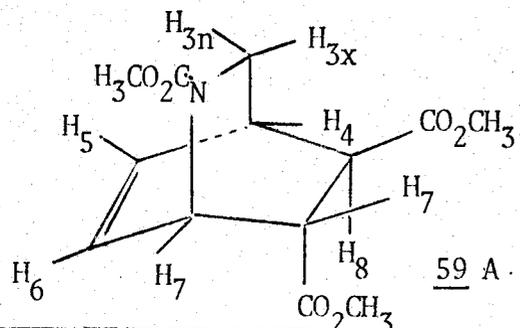
L'isomère A peut être isolé par cristallisation.

L'isomère D n'a pu être obtenu pur : les essais de distillation à l'aide d'une colonne à bande tournante se sont traduits par des isomérisations par suite de la température élevée nécessaire. Une distillation sur une courte colonne et sous un vide de 0,2 mm nous a permis d'obtenir une fraction de cet isomère enrichie à 90 %.

Nous avons étudié ces isomères en comparant leur spectre de RMN (Tableau n° 7).

Des études RMN (55, 70), dont nous reproduisons ci-dessous les résultats, ont été effectuées sur des composés de structure voisine.





Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,51	2	massif complexe 11/2 = 12 Hz	H ₅ , H ₆	6,56	2	massif complexe 11/2 = 9 Hz	H ₅ , H ₆
5,12	1	massif complexe 11/2 = 10 Hz	H ₁	5,07	1	massif complexe 11/2 = 10 Hz	H ₁
3,77	3	singulet	CH ₃ du carbamate	3,76	3	singulet	CH ₃ du carbamate
3,71	6	2 singulets confondus	CH ₃ des esters	3,66	6	2 singulets confondus	CH ₃ des esters
2,84 δ δ 3,57	5	massif complexe	H _{3n} , H _{3x} H ₄ , H ₇ H ₈	2,84 δ δ 3,51	5	massif complexe	H _{3n} , H _{3x} H ₄ , H ₇ H ₈

TABLEAU N° 7 - Spectre RMN CDCl₃



Dans le composé 63 les protons du groupement méthyl, en position endo, sont blindés par la double liaison, et sortent à champ plus haut que ceux du méthyle exo.

En comparant les spectres des composés 64 et 65, différant par les positions endo et exo des groupes carbométhoxy, on voit que les protons éthyléniques sont plus déblindés dans le composé 65, du fait de l'anisotropie créée par le carbonyle de la fonction ester.

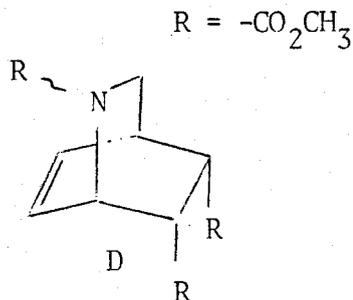
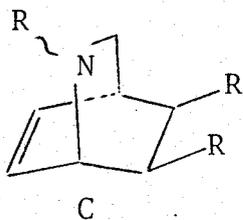
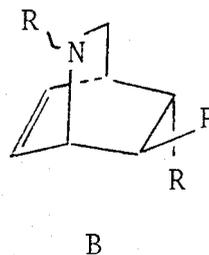
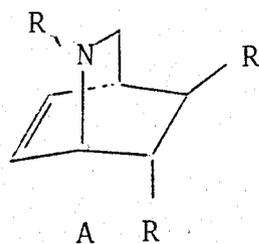
Dans notre cas, c'est dans le composé D que les protons méthyl des fonctions esters sortent à champ le plus haut, et c'est aussi dans celui-ci que les protons éthyléniques sont le plus déblindés.

Si ces données peuvent nous inciter à attribuer la structure 7-endo, 8-endo à l'isomère D, les différences de déplacement chimique sont très faibles (0,05 ppm). Elles ne permettent pas de se prononcer de façon catégorique.

Nous avons donc été amenés à opérer la condensation de la dihydropyridine 4 avec du fumarate de diméthyle. On pouvait supposer que les isomères B et C minoritaires provenaient de la condensation du fumarate formé in situ de la réaction.

Nous avons bien obtenu 2 isomères mais il s'agit en fait des isomères A (75 %) et B (25 %).

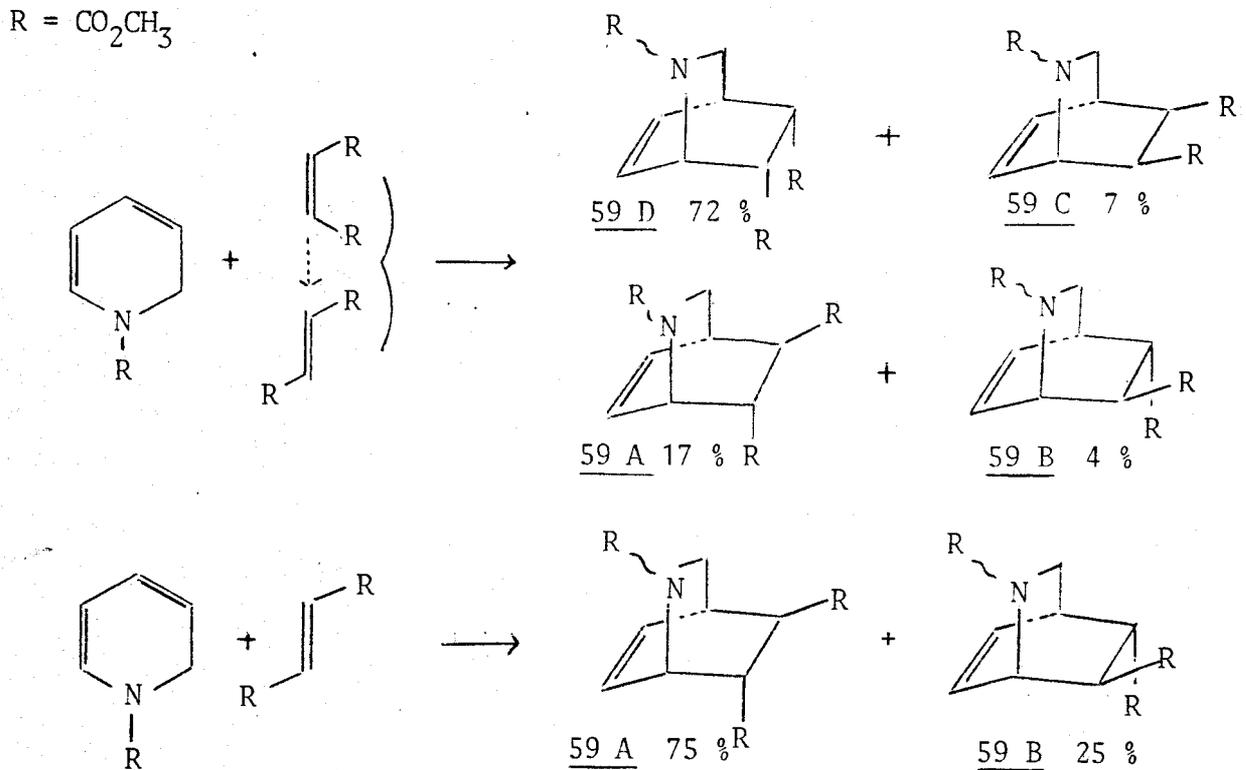
On peut alors faire les attributions suivantes :



Il apparaît au vu de ces résultats que les essais conduisant à une prépondérance de l'isomère A, lors de la condensation avec du maléate, ont été effectués dans des conditions isomérisantes, dues en particulier à la présence d'acide chlorhydrique dans le chloroforme utilisé.

Il importe donc, pour limiter cette isomérisation, d'opérer la réaction avec un chloroforme fraîchement distillé et à l'abri de la lumière.

En définitive on a donc :

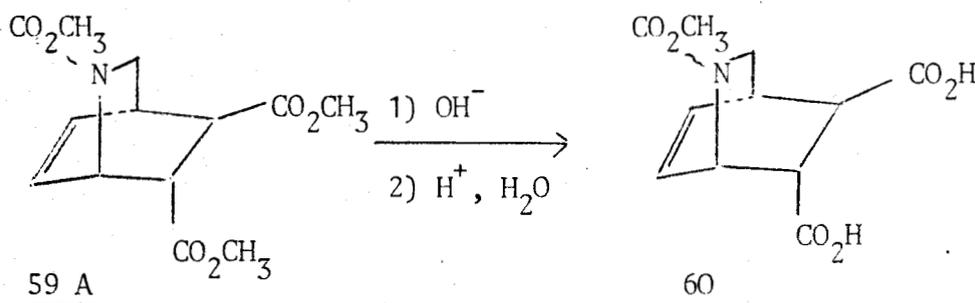


Le fait d'obtenir de façon prépondérante l'isomère endo-endo lors de la condensation du maléate de diméthyle sur la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine est en accord avec la stéréochimie bien connue de la réaction de Diels et Alder.

Dans le cas de la condensation avec le fumarate de diméthyle, les interactions orbitales secondaires sont les mêmes quelle que soit la façon dont se présente le diènophile. Le fait d'obtenir des isomères en proportions différentes s'expliquerait par un encombrement stérique plus important dans l'état de transition conduisant à l'isomère B mineur.

C - SAPONIFICATION DU DIESTER 59 - PASSAGE AU DIACIDE 60

Des différents diesters 59 précédents, seul l'isomère A a été isolé pur à l'état cristallisé ; aussi est-ce sur cet isomère que nous avons effectué la saponification pour accéder à un diacide de stéréochimie déterminée.



Encore fallait-il, pour obtenir le diacide ayant la même configuration que le diester, prendre des précautions pour éviter une épimérisation, comme nous l'avons vu dans le cas du monoester 21. Toutefois on peut remarquer que A est thermodynamiquement l'isomère le plus stable, ce que nous avons vérifié expérimentalement ; alors que le chauffage à 200° d'un mélange, où l'isomère D est initialement présent à 90 %, modifie les proportions de celui-ci en l'enrichissant en A, ce même traitement laisse A inaltéré. Dès lors une éventuelle épimérisation lors de la saponification ne peut se faire que dans le sens favorable à la structure endo-7, exo-8 ; on obtiendra donc l'acide ayant même configuration que le diester A.

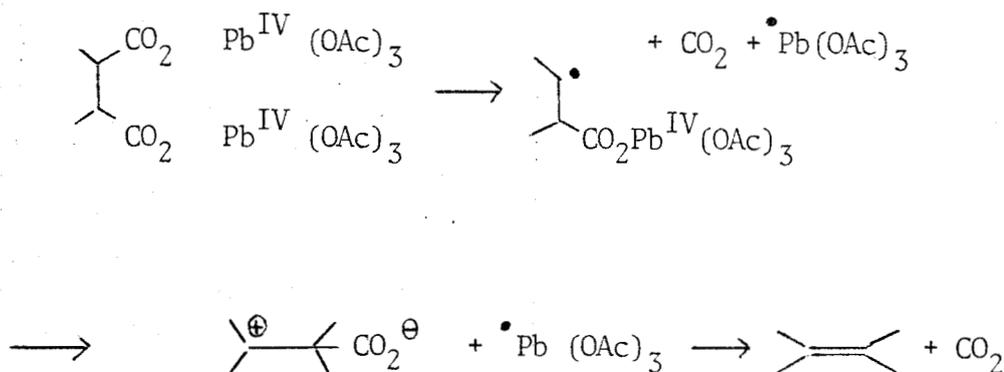
C'est ce que nous avons effectivement vérifié par l'étude RMN du diacide obtenu par traitement de 59_A par la soude à 5 % à température ambiante (voir partie expérimentale).

III - ACCES AU N-CARBOMETHOXY AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTADIENE-5,7 57
PAR BISDECARBOXYLATION ELECTROLYTIQUE DU DIACIDE 60

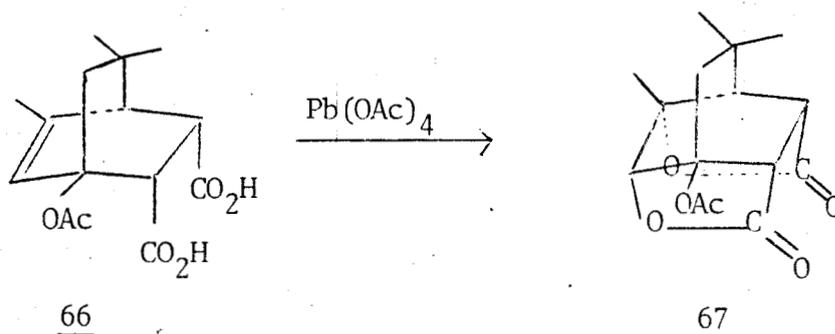
A - CHOIX DE LA METHODE DE BISDECARBOXYLATION OXYDANTE.

Les acides 1,2-dicarboxyliques subissent une oxydation décarbo-

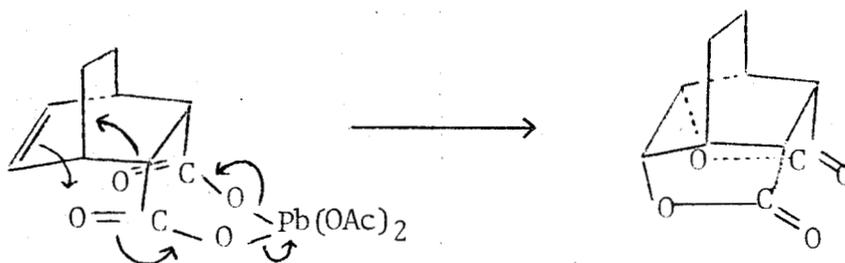
xylante par action du tétracétate de plomb(69). On a montré que le mécanisme de cette réaction n'était pas concerté. On admet le mécanisme suivant :



Cependant cette méthode ne convient pas dans le cas des diacides bicycliques possédant une double liaison à proximité. En effet, la participation de celle-ci peut conduire à des réactions secondaires qui nuisent au rendement de décarboxylation oxydante. C'est ainsi que le seul produit isolé de la réaction de l'acide bicyclique 66 et du tétracétate est la dilactone 67 (71).



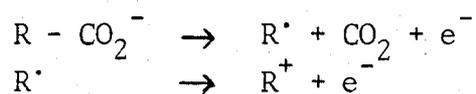
On a montré (72) que cette réaction pouvait s'expliquer par un mécanisme concerté selon le schéma suivant :



D'autre part cette réaction a lieu en général à des températures de l'ordre de $67 \pm 2^\circ$ (73, 74). Elle est donc, a priori, à exclure du fait de la fragilité apparente du dérivé azabicyclooctadiénique 57 attendu.

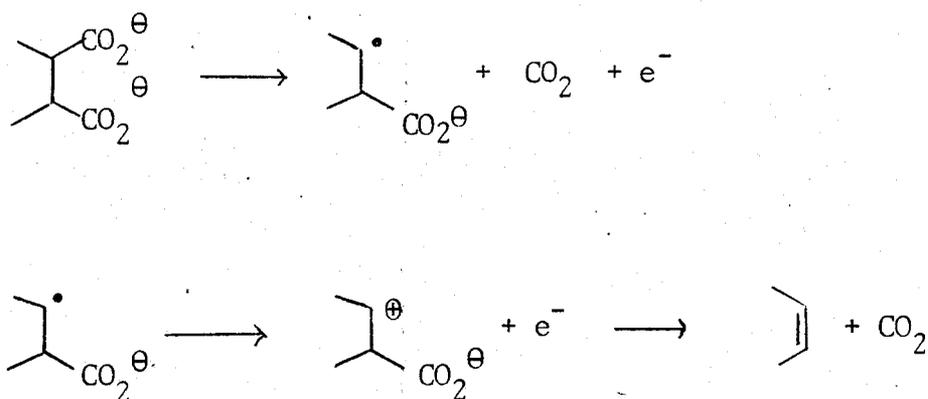
On peut également faire subir la décarboxylation oxydante aux diacides-1,2 par oxydation anodique.

La réaction de KOLBE qui conduit à partir d'anions carboxyliques à des radicaux est bien connue (75). On a montré (76) que ces radicaux peuvent être oxydés en cations :



COREY (77) a montré que les électrolytes basiques et en particulier le couple eau-pyridine favorisent la formation de carbocations. Il faut utiliser une faible densité de courant et à faible concentration pour éviter la duplication de KOLBE : $R^\cdot + R^\cdot \rightarrow R - R$.

Cette méthode permet la bisdécarboxylation oxydante en alcènes des diacides-1,2 suivant le schéma :



Elle a été reprise avec succès par différents auteurs (78, 79, 80) qui la préconisent, de préférence à la méthode au tétracétate de plomb, dans le cas des diacides bicycliques possédant une double liaison à proximité.

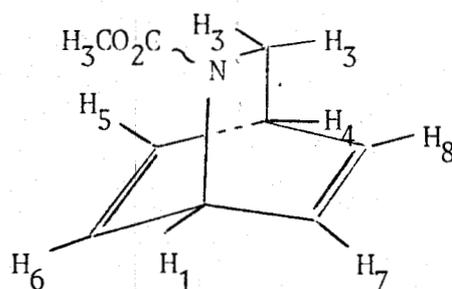
D'autre part cette méthode ne nécessite pas de chauffage. C'est donc elle qu'en définitive nous avons choisi d'appliquer.

B - RESULTATS

Nous nous sommes inspirés des méthodes de P. RADLICK et de H.H. WESTBERG (79, 80). Cependant alors que ces auteurs opèrent avec un courant initial de 0,5 à 0,8A sous un potentiel imposé, nous avons été amenés à opérer à intensité constante du fait de notre appareillage alimenté par un ampérostatis. L'électrolyse est conduite en solution très diluée du diacide 60 dans la pyridine aqueuse (90 %) en présence de triéthylamine (1 %), à l'obscurité et à 0°.

Après passage de la quantité d'électricité théorique on effectue l'extraction du diène, rendue délicate par la quantité importante de pyridine qu'il convient d'éliminer. Le procédé utilisé (voir partie expérimentale) conduit, après évaporation, à un résidu sur lequel l'étude RMN permet de déterminer un rendement de 17 % en N-carbométhoxy aza-2 bicyclo [2.2.2] octadiène-5,7 57.

On peut isoler celui-ci par chromatographie sur alumine basique en éluant par un mélange d'éther de pétrole (75 %) et d'éther (25 %). La structure du système aza-2 bicyclo [2.2.2] octadiène-5,7 est caractérisée par son spectre de RMN (CDCl_3)



Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,63	4	massif complexe	H ₅ , H ₆ , H ₇ , H ₈
5,62	1	massif complexe	H ₁
3,85	1	massif complexe	H ₄
3,68	3	singulet	CH ₃ du carbamate
2,93	2	doublet J ₃₋₄ = 3 Hz	H ₃

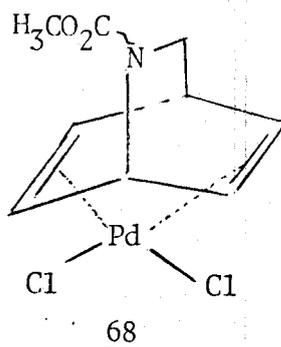
L'étude en infra rouge permet de relever entre autres les absorptions caractéristiques suivantes : 3060 cm^{-1} (faible) : $\nu\text{C-H}$; 1695 cm^{-1} (Forte) : $\nu\text{C=O}$ carbamate ; 1615 cm^{-1} (faible) $\nu\text{C=C}$; 800, 770, 735, 720, 680 et 660 cm^{-1} : ensemble de bandes d'intensité moyenne correspondant aux vibrations de déformation hors du plan $\delta\text{C-H}$ cis.

Nous avons constaté l'extrême instabilité de cette structure.

En particulier si l'étude en RMN montre qu'un échantillon abandonné 12h à température ambiante en solution dans CDCl_3 ne subit qu'une faible dégradation avec apparition de benzène, la dégradation devient totale pour un échantillon de produit pur.

Aussi avons nous cherché à stabiliser cette structure au moyen d'un complexe de type II avec un métal de transition.

Notre choix s'est porté sur le palladium qui conduit à des complexes stables avec le norbornadiène (81). Cependant dans notre cas si on observe effectivement en RMN la disparition des protons éthyléniques, par traitement de 57 par H_2PdCl_4 , nous n'avons pu isoler le complexe formé. Il est vraisemblable, comme l'a montré la complexité du spectre obtenu, que, parallèlement à la formation du complexe II 68 attendu, on ait aussi complexation au niveau du carbamate. En effet, ceux-ci jouent le rôle de base de



Lewis (82) et se coordinent sur l'atome d'oxygène (83) avec les acides de Lewis.

En définitive l'instabilité de cette structure résulte de la facilité avec laquelle se produit la réaction de rétro Diels et Alder dont l'un des fragments résultants, le benzène, est particulièrement stable.

Toutefois en série bicyclo[2.2.2]octadiène-2,5 cette décomposition ne se produit pas spontanément. On doit donc rechercher dans la

présence de l'atome d'azote la cause de l'instabilité de la structure azabicyclooctadiénique obtenue. Sans faire intervenir d'éventuels facteurs électroniques liés à l'interaction du doublet libre de l'azote avec le système π du diène, on peut en effet remarquer que la fragmentation sera plus aisée dans le cas du dérivé azoté car l'énergie de la liaison C_1-N est plus faible que celle de la liaison C-C.

CONCLUSION

-O-O-O-O-O-O-O-O-

Au cours du présent travail nous avons mis au point la synthèse de dérivés fonctionnels de l'aza-2 bicyclo[2.2.2] octène-5 au moyen de réactions de Diels et Alder entre la N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine et divers philodiènes.

En particulier nous avons pu ainsi accéder avec d'excellents rendements aux dérivés monosubstitués en position -7 du système aza-2 bicyclo[2.2.2] octène-5 dont très peu de représentants étaient connus.

Les stéréoisomères résultant de ces condensations ont pu être isolés dans la majorité des cas ; leur structure déterminée par étude RMN et éventuellement confirmée par voie chimique montre la régiosélectivité des réactions avec les philodiènes acryliques, en accord avec la théorie des orbitales frontières.

Les essais d'obtention du système aza-2 bicyclo[2.2.2] octadiénique -5,7, par élimination de Cope au départ des N-carbométhoxy amino-7 aza-2 bicyclo[2.2.2] octènes-5, montrent que si l'élimination se produit effectivement, le système bicyclooctadiénique résultant est trop instable pour être isolé dans les conditions de la réaction. Nous avons pu néanmoins obtenir ce système par oxydation électrochimique du N-carbométhoxy dicarboxy-7,8 aza-2 bicyclo[2.2.2] octène-5.

Cette structure aza-2 bicyclo[2.2.2] octadiène -5,7, que nous avons caractérisée en RMN, s'avère hautement instable et présente une durée de vie limitée du fait de sa décomposition spontanée par une réaction de rétro Diels et Alder conduisant à du benzène.

Le N-carbométhoxy aza-2 bicyclo[2.2.2] octadiène -5,7 que nous avons pu ainsi isoler, malgré son instabilité, constitue le premier exemple d'une structure aza-2 bicyclo[2.2.2] octadiénique possédant 2 doubles liaisons éthyléniques C=C.

PARTIE EXPERIMENTALE

-0-0-0-0-0-0-0-0-

Les chromatographies en phase vapeur ont été effectuées à l'aide d'un appareil Perkin Elmer type 226. Nous avons le plus couramment utilisé une colonne de longueur 2 m, de diamètre 1/8", remplie de chromosorb WAWDMCS 80/100 mesh à 2 % de polyamide 900.

Les séparations par chromatographie préparative ont été faites sur un appareil Girdel série 3000, équipé d'un catharomètre ; nous avons utilisé des colonnes en aluminium de longueur 2 m ou 6 m, de diamètre 3/8", garnies de la phase stationnaire ci-dessus.

Les dosages d'azote basique ont été effectués par protométrie suivie par potentiométrie à l'aide d'une solution acétique d'acide perchlorique ; les analyses élémentaires ont été effectuées par le Service Central du C.N.R.S., le laboratoire de Chimie Organique de l'Université Pierre et Marie Curie de Paris VI ainsi que par le laboratoire de Chimie Pharmaceutique de l'Université du Droit et de la Santé de Lille.

Les spectres infra rouge ont été obtenus à l'aide d'un appareil Perkin Elmer modèle 337.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés, en solution le plus souvent dans le deutériochloroforme, la référence interne étant le tétraméthylsilane, sur un appareil Varian A60A.

Les spectres de Masse ont été réalisés par le laboratoire de Chimie Organique Structurale de l'Université de Paris VI.

Les points de fusion ont été pris en tubes capillaires à l'aide d'un appareil Büchi SMP 20.

N-CARBOMETHOXY DIHYDRO-1,2 PYRIDINE 4

Nous avons repris la méthode de F.W. FOWLER (27).

Dans un ballon tricol de 500 cc muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule vinylique surmontée d'un tube de garde à chlorure de calcium, on réalise une solution de 0,4 mole (32,2 cc) de pyridine dans 150 cc de méthanol absolu. On refroidit à -80°C au moyen d'un cryostat et on ajoute 16 g de NaBH_4 finement broyé, tout en agitant.

On verse ensuite goutte à goutte, de façon à ce que la température ne dépasse pas -70°C , une solution de 0,4 mole (29,8 cc) de chloroformiate de méthyle dans 50 cc d'éther.

Lorsque l'addition est terminée, on agite encore pendant 2 heures puis on verse sur 300 cc d'eau glacée. On ajoute environ 300 cc d'eau pour dissoudre entièrement les sels minéraux. On extrait 6 fois avec 100 cc d'éther. On lave soigneusement la phase organique avec 2 fois 300 cc d'eau. On purge par de l'azote et on sèche sur sulfate de sodium anhydre.

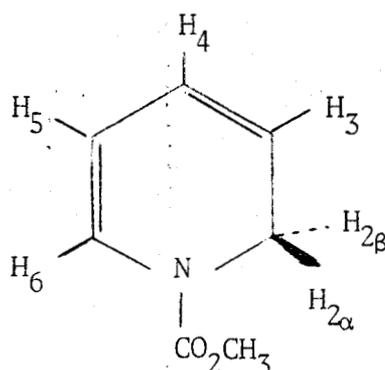
On filtre et on évapore le solvant sous vide (il faut mettre l'évaporateur rotatif sous azote). On obtient ainsi 36 g de dihydro-1,2 pyridine 4 sous forme d'une huile.

Rendement : 65 %

Pour purifier cette dihydropyridine on la passe en solution dans l'éther sur une colonne d'alumine basique (activité I), ou on la distille sous pression réduite.

$\text{Eb}_{0,2} = 51^{\circ}\text{C}$.

Spectre RMN (CCl₄) :



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Couplages
6,53	1	doublet	H ₆	J ₅₋₆ = 7,5 Hz
5,95 > δ > 4,82	3	massif complexe	H ₃ , H ₄ , H ₅	
4,15	2	d.doublet	H _{2α} , H _{2β}	J ₂₋₃ = 3,5 Hz J ₂₋₄ = 2 Hz
3,63	3	singulet	CH ₃ du carbamate	

N-TRICHLORO-2,2,2 CARBETHOXY DIHYDRO-1,2 PYRIDINE 7

Dans un ballon tricol de 250 cc muni d'un agitateur, d'un thermomètre et d'une ampoule vinylique surmontée d'un tube de garde à CaCl₂ on réalise une solution de 16,1 cc (0,2 mole) de pyridine dans 75 cc de méthanol absolu. On refroidit à -80° et on ajoute 8 g de NaBH₄, tout en agitant.

On verse ensuite goutte à goutte, de façon à ce que la température ne dépasse pas -70°C une solution de 42,4 g (0,2 mole), de chloroformiate de trichloro-2,2,2 éthyle en solution dans 30 cc d'éther.

Lorsque l'addition est terminée on agite encore pendant 1h30. On verse dans 150 cc d'eau glacée, ajoute suffisamment d'eau pour dissoudre les sels minéraux. On extrait avec 6 fois 50 cc d'éther. On lave la phase organique avec 2 fois 100 cc d'eau. On sèche sur sulfate de sodium anhydre après avoir purgé la solution par de l'azote.

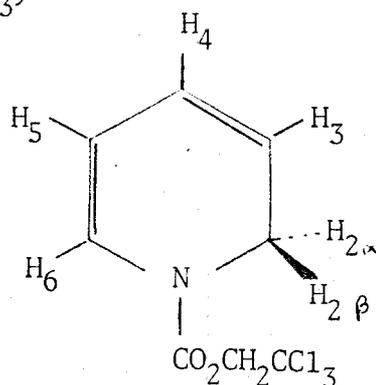
On filtre, évapore le solvant et distille sous pression réduite.

On récupère ainsi 7,6 g du chloroformiate E_{1,5} = 29°C
20 g de dihydropyridine E_{0,4} = 103°C.

Rendement : 40 % (49 % si on tient compte de la récupération du chloroformiate).

Spectre IR : (film liquide) ν C=O carbamate = 1720 cm^{-1}
 ν C=C = 1660 cm^{-1}
 ν C=C = 1580 cm^{-1}

Spectre RMN (CDCl_3)



Déplacement Chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,85	1	d. large $J_{5-6} = 7,5 \text{ Hz}$	H_6
$5,07 < \delta < 6,20$	3	massif complexe	$\text{H}_3, \text{H}_4, \text{H}_5$
4,86	2	singulet	CH_2 du carbamate
4,50	2	pic large $1_{1/2} = 9\text{Hz}$	$\text{H}_{2\alpha}, \text{H}_{2\beta}$

N-TRICHLORO-2,2,2 CARBETHOXY CYANO-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2]OCTENE-5 8

Dans un ballon tricol de 100 cc muni d'un réfrigérant et d'une entrée d'azote sec on introduit 20 g (0,32 mole) d'acrylonitrile que l'on purge à l'azote. On ajoute 0,5 g d'hydroquinone et 20 g (0,078 mole) de N-trichloro-2,2,2 carbéthoxy dihydro-1,2 pyridine 7 .

On chauffe à reflux de l'acrylonitrile et on laisse la condensation se poursuivre pendant 8 jours sous azote.

On distille l'acrylonitrile en excès.

On verse le résidu huileux dans 100 cc d'éther. On filtre et rince le précipité par de l'éther bouillant (50 cc).

L'étude réalisée en CPV (voir partie théorique) montre que l'on a 2 isomères en solution.

On concentre la solution étherée jusque 50cc et refroidit à -15°C . Il cristallise une fine poudre blanche (6,3 g).

Ces cristaux filtrés correspondent à un seul isomère (un seul pic en CPV sur versamid ou SE 30 ; point de fusion net). Il s'agit de l'isomère endo (voir partie théorique).

On recristallise l'échantillon analytique dans le mélange benzène/hexane.

F = 127°C .

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2\text{O}_2$.

Calc. %	C	42,68	H	3,58	N	9,05
Tr. %		42,95		3,73		8,97

Spectre RMN : voir partie théorique.

Spectre IR :	$\nu\text{-C}\equiv\text{N}$	= 2230 cm^{-1}
	$\nu\text{ C=O}$ carbamate	= 1715 cm^{-1}

Après concentration du filtrat et distillation de la dihydropyridine n'ayant pas réagi, l'élution à l'éther du résidu sur une colonne d'alumine neutre conduit à 6,8 g d'huile contenant 10 % de l'isomère exo et 90 % de l'isomère endo (voir partie théorique).

Rendement global : 59 %.

N-CARBOMETHOXY CYANO-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE-5 9

Dans un ballon tricol de 500 cc muni d'une entrée d'azote sec et d'un réfrigérant on introduit 61 g (0,44 moles) de N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine, 93 g (1,75 moles) d'acrylonitrile et 0,5 g d'hydroquinone.

On porte à reflux de l'acrylonitrile pendant 8 jours sous azote.

On distille ensuite l'acrylonitrile en excès et la dihydropyridine n'ayant pas réagi (2,5 g).

On distille ensuite 75 g d'une huile incolore ($E_{0,2} = 125-135^{\circ}\text{C}$).

On verse cette huile dans 80 cc d'éther et on laisse cristalliser. On recristallise dans l'éther pour obtenir 71,6 g de cristaux blancs. La CPV montre que l'on a 2 isomères (voir partie théorique).

Rendement : 84 %.

Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

Calc. % C 62,49 H 6,29 N 14,57

Tr. % 62,46 6,29 14,57

Spectre RMN (voir partie théorique).

Spectre IR $\nu\text{-C}\equiv\text{N} = 2240 \text{ cm}^{-1}$

(KBr solide) $\nu\text{-C=O}$ carbamate = 1695 cm^{-1} (bande large masquant l'absorption de $\nu\text{C=C}$).

Séparation des isomères par CPV préparative :

Colonne : 2 % polyamide 900

chromosorb WAW DMCS $T^{\circ}\text{C} = 170^{\circ}\text{C}$.

F isomère exo = $99-100^{\circ}\text{C}$

F isomère endo = $81-82^{\circ}\text{C}$.

N-CARBOMETHOXY CHLORO-7 CYANO-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2.] OCTENE-5 10

Nous avons opéré selon la méthode utilisée par P.K. FREEMANN (46) en série non azotée.

Dans un tricol de 500 cc équipé d'un réfrigérant et d'une entrée d'azote sec on réalise une suspension de 40 g de PCl_5 (0,192 mole) dans

140 cc de chloroforme distillé sur PCl_5 .

On y ajoute goutte à goutte en refroidissant 24 g de pyridine.

A la suspension blanche ainsi obtenue on ajoute goutte à goutte une solution de 18,1 g (0,094 mole) du nitrile 9 dans 15 cc de chloroforme et 3 cc de pyridine.

On verse ensuite sur 500 g de glace.

On décante et extrait la phase aqueuse avec 6 fois 30 cc de chloroforme. On lave avec 2 fois 50 cc d'une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis 2 fois 50 cc d'une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10 %.

On sèche sur CaCl_2 anhydre.

Après évaporation du chloroforme sous vide on élue à l'éther l'huile résiduelle sur une colonne d'alumine basique. On obtient ainsi 13,6 g (Rdt = 56 %) d'une huile dont le spectre RMN est celui du produit attendu.

Cette huile dissoute dans 50 cc du mélange éther-hexane fournit, au bout de 3 jours à -15°C , 5 g de cristaux blancs à point de fusion net ($F=119^\circ$).

L'échantillon analytique est recristallisé dans l'éther.

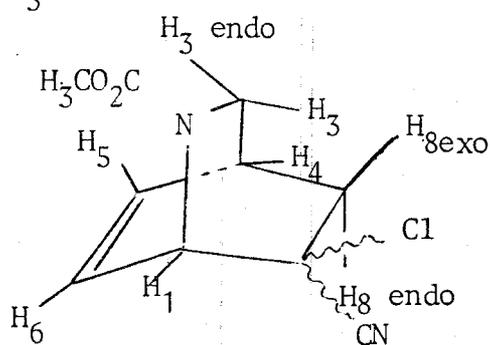
Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$

Calc. % : C 53,05 H 4,90 N 12,38

Tr. % : 52,97 4,97 12,40.

Spectre IR $\nu\text{-C}\equiv\text{N} = 2240 \text{ cm}^{-1}$
 (KBr solide) $\nu\text{-C=O carbamate} = 1695 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu\text{-C-Cl} = 740 \text{ cm}^{-1}$

Spectre RMN CDCl_3 :



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
$6,32 < \delta < 6,88$	2	massif complexe	H_5, H_6
5,20	1	massif complexe $1 \frac{1}{2} = 14\text{Hz}$	H_1
3,80	3	singulet	CH_3 du carbamate
$2,83 < \delta < 3,61$	3	massif complexe	H_3 endo, H_3 exo, H_4
$1,92 < \delta < 2,65$	2	massif complexe	H_8 endo, H_8 exo

N-CARBOMETHOXY CARBOMETHOXY-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5 21

Dans un ballon tricol de 250 cc on met en solution 25 g (0,18 mole) de N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine dans 65 cc (0,72 mole) d'acrylate de méthyle au préalable purgé par de l'azote sec. On porte à reflux sous azote en présence d'hydroquinone pendant 7 jours.

On distille ensuite l'excès d'acrylate puis 37 g d'un mélange des 2 isomères ($E_{0,3} = 103-114^\circ$) sous forme d'une huile visqueuse.

Rendement : 92 %.

- Séparation et caractérisation des isomères :

La séparation des 2 isomères s'effectue par distillation fractionnée à l'aide du colonne à bande tournante NESTER FAUST (NFT 50).

a) Isomère exo 21_X

$Eb_{O,4} = 106,5^{\circ}$ $F = 27^{\circ}C$.

Spectre RMN : voir partie théorique

Spectre IR : $\nu C = O$ ester = 1735 cm^{-1}
film liquide $\nu C = O$ carbamate = 1695 cm^{-1}

Spectroscopie de Masse : $M = 225$

Analyse : $C_{11}H_{15}NO_4$

Calc. % : C 58,67 H 6,71 N 6,22

Tr. % : 58,75 6,69 6,30

b) Isomère endo 21_N

$Eb_{O,4} = 110^{\circ}C$

Spectre RMN : voir partie théorique

Spectre IR : $\nu C=O$ ester = 1735 cm^{-1}
Film liquide $\nu C=O$ carbamate = 1695 cm^{-1}

Spectroscopie de Masse ; $M = 225$.

Analyse : $C_{11}H_{15}NO_4$

Calc. % : C 58,67 H 6,71 N 6,22

Tr. % : 58,76 6,65 6,26

ACTION DU BROME SUR LES N-CARBOMÉTHOXY CARBOMÉTHOXY-7 AZA-2
BICYCLO [2.2.2] OCTÈNE-5 EXO 21_X ET ENDO 21_N

a) Action sur 21_X

Dans un erlen de 100 cc on dilue 2 g (0,089 mole) de N-carbométhoxy exo-carbométhoxy-7 aza-2 bicyclo [2.2.2] octène-5 21_X dans 40 cc de $CHCl_3$ à 0° . On

y ajoute 40 cc (0,089 mole) d'une solution de 1,15 cc de brome dans 100 cc CHCl_3 .

On laisse à 0° , à l'obscurité pendant 42 heures.

Au bout de ce temps la solution est décolorée.

On lave avec 2 fois 50 cc d'une solution de sulfite de sodium à 5 %.
puis avec 2 fois 50 cc d'eau.

et enfin avec 2 fois 50 cc d'une solution aqueuse de NaCl .

Après séchage sur MgSO_4 anhydre puis évaporation on obtient 3,2 g d'une huile correspondant aux dérivés dibromés (voir partie théorique).

b) Action sur 21_N

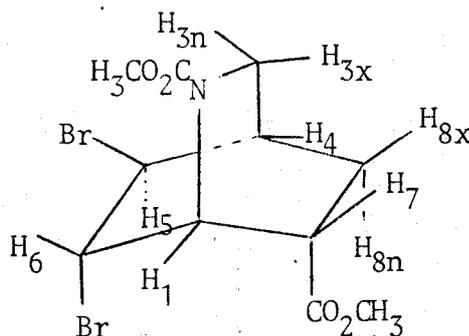
Le mode opératoire employé est le même que dans le cas de l'isomère 21_X .

On obtient ainsi 2,9 g d'une huile incolore qui reprise par 20 cc d'éther fournit 1,1 g de cristaux correspondant au dérivé dibromé : 23.

Rendement en 23 : 32 %.

$F = 118^\circ 5$ (un seul pic en CPV)

Spectre RMN (CDCl_3)



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
$4,35 < \delta < 4,60$	2	massif complexe	H_5, H_6
4,20	1	massif complexe $1 \frac{1}{2} = 10 \text{ Hz}$	H_1
3,76	6	2 singulets confondus	CH_3 de carbamate et ester
$2,33 < \delta < 3,58$	5	massif complexe	$\text{H}_{3n}, \text{H}_{3x}, \text{H}_4, \text{H}_7$ H_{8n}
$1,43 < \delta < 1,98$	1	massif complexe	H_{8x}

Spectre IR : ν C=O ester = 1735 cm^{-1}
 ν C=O carbamate = 1695 cm^{-1}
 ν C-Br = 590 cm^{-1}

Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{Br}_2\text{NO}_4$

Calc. % : C 34,31 H 3,93 N 3,64 Br 41,50

Tr. % : 34,48 4,09 3,79 41,33

La bromolactone, caractérisée par son spectre IR demeure dans les eaux mères (voir partie théorique).

N-METHYL CARBINOL-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE-5 26

a) Isomère exo 26_x

Dans un ballon tricol de 250 cc, équipé d'un agitateur d'un réfrigérant et d'une ampoule, on réalise une suspension de 5,5 g de AlLiH_4 dans 50 cc de THF anhydre. On refroidit et ajoute goutte à goutte une solution de 8 g (0,034 mole) de N-carbométhoxy exo-carbométhoxy-7 aza-2 bicyclo [2.2.2] octène-5.

On porte à reflux pendant 36 heures.

On hydrolyse ensuite avec 5,5 cc d'eau puis 5,5 cc d'une solution aqueuse de soude à 15 % et enfin 16,5 cc d'eau.

On filtre et rince l'alumine avec 80 cc de THF bouillant.

On évapore le THF sous pression réduite. On ajoute 40 cc de CHCl_3 et 40 cc d'HCl 3N. On décante et lave la phase aqueuse avec 2 fois 15 cc de chloroforme.

On sature ensuite la phase aqueuse avec de la potasse, décante l'amine et on l'extrait avec 2 fois 15 cc de CHCl_3 .

Après évaporation du solvant, on distille et on obtient ainsi 3,8 g d'une huile incolore.

Rendement : 70 %.

$\text{Eb}_{0,4} = 89^\circ\text{C}$.

Spectre RMN : voir partie théorique p.44.

Spectre IR : - solution dans CCl_4 C = 10^{-3} mole/litre

ν OH libre = $3620\text{-}3640 \text{ cm}^{-1}$

- film liquide :

$$\nu \text{ OH lié} = 3100-3500 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu \text{ C=C} = 1640 \text{ cm}^{-1}$$

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$

Calc. % : C 70,55 H 9,86 N 9,14

Tr. % : 70,43 9,91 9,10

b) Isomère endo 26_N

En appliquant le mode opératoire, ci-dessus décrit, au N-carbo-méthoxy endo-carbométhoxy-7 aza-2 bicyclo [2.2.2] octène-5 21_N On obtient 4,1 g d'une huile qui cristallise, à partir de 8 g de l'ester 21_N. Ce produit est l'aminoalcool 26_N :

Rendement : 75 %

$\text{Eb}_{0,2} = 95^\circ\text{C}$ $\text{F} = 46^\circ\text{C}$

Spectre RMN : voir partie théorique p. 44.

Spectre IR : - solution dans CCl_4 $\text{C} = 10^{-3}$ mole/ litre
 $\nu \text{ OH libre} = 3620-3640 \text{ cm}^{-1}$

- film liquide

$$\nu \text{ OH lié} = 3100-3500 \text{ cm}^{-1}$$

$$\nu \text{ C=C} = 1640 \text{ cm}^{-1}$$

Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}$

Calc. % : C 70,55 H 9,86 N 9,14

Tr. % : 70,49 9,89 9,08

N-CARBOMETHOXY CARBOXY-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE-5 30

Dans un erlen de 250 cc on dissout 15 g (0,0667 mole) de l'ester 21 (endo ou exo) dans 16 g de méthanol. On y ajoute ensuite une solution de 2,6 g (0,0667 mole) de NaOH dans 35 g de méthanol.

On agite à froid pendant une nuit.

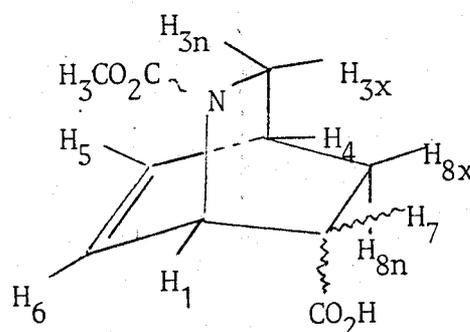
On évapore le méthanol on ajoute 20 cc d'eau et lave avec 2 fois 50 cc d'éther. On acidifie avec une solution de 5,8 cc HCl 11,65 N dans 60 cc H₂O.

On opère une extraction en continu avec du benzène.

La distillation azéotropique de l'eau, suivie de l'évaporation du benzène, fournit 13,4 g d'une huile très visqueuse (verre). Cette huile correspond aux 2 isomères endo et exo (voir partie théorique).

Rendement : 96 %.

Spectre RMN CDCl₃



Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
11,18	1	singulet	proton acide
6,50	2	massif complexe 1 1/2 = 10 Hz	H ₅ , H ₆
5,17	1	massif complexe 1 1/2 = 12 Hz	H ₁
3,71 3,68	1,5 1,5	pic dédoublé	CH ₃ du carbamate
2,35 < δ < 3,60	4	massif complexe	H _{3n} , H _{3x} , H ₄ , H ₇
1,50 < δ < 2,30	2	massif complexe	H _{8x} H _{8n}

Spectre IR : ν OH = 2500-3300 cm^{-1}
 (film liquide) ν C=O = 1710 cm^{-1} (dimère)
 acide.
 ν C=O = 1695 cm^{-1}
 carbamate

N-CARBOMETHOXY CHLORO-FORMYL-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTÈNE-5 31

Dans un ballon de 250 cc on ajoute goutte à goutte 11,9 g (0,1 mole) de SOCl_2 à 13,4 g (0,0635 mole) de N-carbométhoxy carboxy-7 aza-2 bicyclo[2.2.2] octène-5 30 en refroidissant.

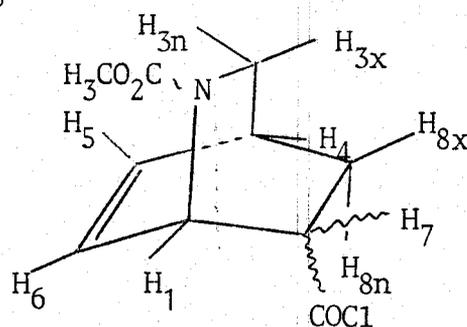
On porte ensuite à reflux pendant 1h30.

On distille ensuite le chlorure de thionyle en excès puis le chlorure d'acide attendu. On obtient ainsi 11,3 g d'une huile incolore et visqueuse.

Rendement: 80 %

$\text{Eb}_{0,2} = 95-100^\circ\text{C}$

Spectre RMN CDCl_3



Déplacement chimique (ppm)	nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,47 < δ < 6,77	2	massif complexe	H_5, H_6
5,30 < δ < 5,50	1	massif complexe	H_1
3,80	1,5	singulet	CH_3 du
3,76	1,5	singulet	carbamate
2,35 < δ < 3,67	4	massif complexe	$\text{H}_{3x}, \text{H}_{3n}, \text{H}_4, \text{H}_7$
1,60 < δ < 2,20	2	massif complexe	$\text{H}_{8n}, \text{H}_{8x}$

BUS
LILLE

Spectre IR : ν C=O chlorure d'acide = 1790 cm^{-1}
 ν C=O carbamate = 1695 cm^{-1}

-Estérification de 31

Dans un tube à essai contenant une solution de 0,27 cc de pyridine dans 1 cc de méthanol absolu on ajoute avec précaution une solution de 0,3 g de chlorure d'acide 31 dans 1 cc de benzène.

On évapore le méthanol en excès et ajoute 5 cc d'éther.

On lave avec 5 cc d'une solution de NaHCO_3 à 5 % puis avec 5 cc d'eau.

On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 .

La CPV montre la présence en quantité sensiblement égale de N-carbométhoxy carbométhoxy-7 aza-2 bicyclo[2.2.2] octène-5 endo et exo 21_N et 21_X (voir partie théorique).

N-CARBOMETHOXY HYDRAZIDO-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2]OCTENE-5 40

a) Hydrazide exo 40_X.

Dans un ballon de 100 cc on met en solution 19,4 g (0,056 mole) de N-carbométhoxy exo-carbométhoxy-7 aza-2 bicyclo[2.2.2]octène-5 21_X dans 40 cc d'éthanol. On y ajoute 16,4 g d'hydrate d'hydrazine à 85 % et on porte à ébullition pendant 16 heures. On obtient ainsi après évaporation de l'éthanol 19,2 g de produit vitreux dont le spectre de RMN est celui du produit attendu :

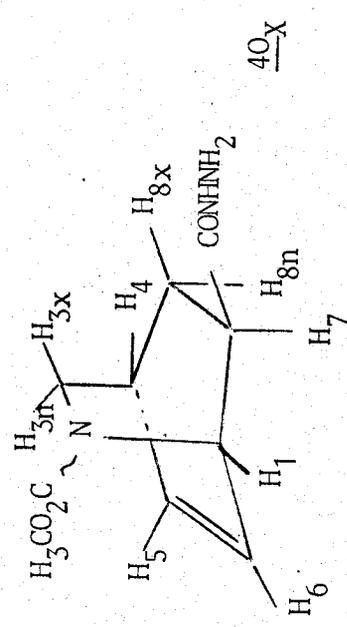
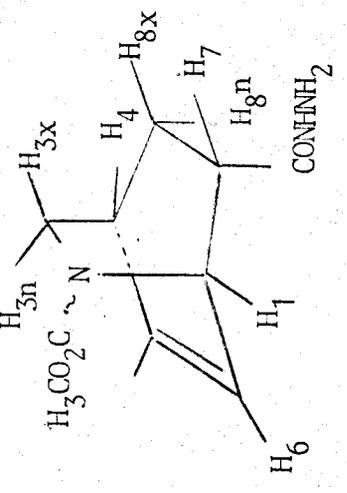
Rendement : 99 %.

b) Hydrazide endo 40_N

En opérant de la même façon à partir de 12,6 g (0,056 mole) de l'ester exo 21_X et de 10 g d'hydrate d'hydrazine à 85 % dans 25 cc de méthanol on obtient ainsi 11,8 g d'hydrazide endo 40_N

Rendement : 94 %.

Spectre RMN CDCl_3 p. 101.

			
Déplacement chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,48	2	massif complexe 1 1/2 = 9Hz	H ₅ , H ₆
4,88	1	massif complexe 1 1/2 = 10Hz	H ₁
3,84 < δ < 4,38	1	massif très large	CO-NH-
3,67	3	singulet	CH ₃ du carbamate
1,30 < δ < 3,54	6	massif complexe	H ₄ H _{3n} H _{3x} H ₇ H _{8x} H _{8n}
6,43	2	massif complexe 1 1/2 = 11 Hz	H ₅ , H ₆
4,94	1	massif complexe 1 1/2 = 16 Hz	H ₁
3,82 δ 4,20	1	massif très large	CO-NH
3,70	3	singulet	CH ₃ du carbamate
2,70 < δ < 3,46	4	massif complexe	H _{3n} H _{3x} H ₄ H ₇
1,69 < δ < 1,98	2	massif complexe	H _{8x} H _{8n}

N-CARBOMETHOXY (CARBETHOXY-AMINO) -7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5 35A - A PARTIR DES CHLORURES D'ACIDE 31

Dans un ballon tricol de 1 litre muni d'une ampoule à brome, d'un agitateur et d'un thermomètre on réalise une solution de 45 g (0,196 mole) du mélange de chlorure d'acide isomères 31 dans 250 cc de toluène.

On refroidit à -5° et on ajoute goutte à goutte, en agitant fortement, une solution de 39 g (0,6 mole) d'azoture de sodium dans 100 cc d'eau.

On agite encore pendant 4 heures à 0° après la fin de l'addition.

On décante, sépare la phase aqueuse et sèche la phase organique sur CaCl_2 à 0° .

On filtre, transvase dans un ballon de 2 litres et chauffe lentement. On observe un dégagement d'azote à partir de 65° . A 85° la réaction est rapide et se termine en quelques minutes.

On concentre jusque environ 100 cm^3 , ajoute 100 cc d'éthanol absolu et porte à reflux une nuit.

Après évaporation totale on obtient 48,5 g d'une huile très visqueuse (se vitrifiant à froid) dont le spectre RMN correspond à celui des uréthanes attendus.

Rendement : 97 %.

B - A PARTIR DES HYDRAZIDES 40a) Isomère exo 35_x

Dans un tricol de 1 litre on place une solution de 19,4 g (0,086 mole) de carbométhoxy exo-hydrazido-7 aza-2 bicyclo[2.2.2]octene-5 40_x dans 85 cc H_2O et 10cc HCl 11,65 N.

On ajoute 100 cc de toluène, refroidit à 0°C et additionne goutte à goutte une solution de 5,9 g (0,086 mole) de NaNO_2 dans 13 cc H_2O . On règle le débit de l'addition de façon à ce que la température reste comprise entre $+4$ et -4°C .

Après la fin de l'addition on agite encore à 0° pendant 2 heures.

Le traitement est ensuite le même que dans la méthode A.

Rendement 90 %.

b) Isomère endo ^{35}N

Le même processus appliqué à l'hydrazide endo ^{41}N fournit l'uréthane ^{35}N avec un rendement de 92 %.

Spectre RMN CDCl_3 p. 104.

N-CARBOMETHOXY AMINO-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5 34

A - A PARTIR DE L'URETHANNE 35

a) Isomère exo ^{34}X

Dans une fiole d'erlenmeyer de 100 cc on place 7,75 g (0,0325 mole) de l'uréthane exo ^{35}X avec 10 g (0,0675 mole) d'anhydride phtalique.

On plonge la fiole dans un bain métallique à 230° pendant 45 minutes en agitant. On laisse refroidir et ajoute 50 cc d'une solution aqueuse de Na_2CO_3 à 10 % et 20 cc de chloroforme.

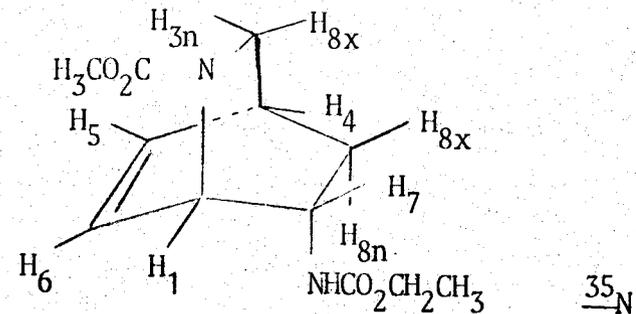
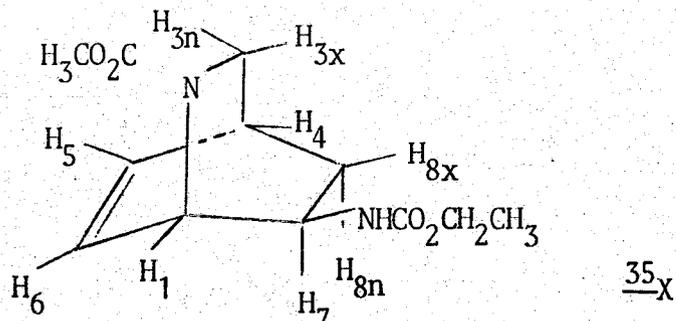
On agite jusqu'à dissolution complète. On écarte la phase aqueuse et lave la phase organique à l'eau jusqu'à pH neutre.

On évapore le solvant et dissout le résidu huileux dans 150 cc d'éthanol. On ajoute 5g d'hydrate d'hydrazine à 85 %.

On porte à reflux pendant 2 heures. Au bout de 30 minutes apparaît un volumineux précipité blanchâtre. On ajoute ensuite de l'acide chlorhydrique dilué jusque pH acide et malaxe le tout. On filtre, rince le précipité avec de l'éthanol à 95 %. On concentre, rajoute de l'eau (30cc) et filtre à nouveau.

On ajoute 50 cc d'éthanol, porte à ébullition, filtre à chaud, refroidit et filtre une dernière fois à froid.

On évapore les eaux mères jusqu'à environ 10 cc puis sature avec de la potasse. On décante l'amine et extrait la phase aqueuse avec



Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,24 δ 6,60	2	massif complexe	H ₅ , H ₆	6,17 δ 6,77	2	massif complexe	H ₅ , H ₆
4,73	1	massif complexe 1 1/2 = 10 Hz	H ₁	4,80	1	massif complexe 1 1/2 = 10 Hz	H ₁
4,10	2	quadruplet $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_3} = 7 \text{ Hz}$	CH ₂	4,10	2	quadruplet $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_3} = 7 \text{ Hz}$	CH ₂
3,82 δ 4,38	1	massif large	-NH-CO ₂ -	3,92 δ 4,37	1	massif large	-NH-CO ₂
3,67	3	singulet	N-CO ₂ CH ₃	3,70	3	singulet	N-CO ₂ CH ₃
2,82 δ 3,56	3	massif complexe	H _{3n} , H _{3x} , H ₇	2,67 δ 3,46	3	massif complexe	H _{3n} , H _{3x} , H ₇
2,75	1	massif complexe 1 1/2 = 10 Hz	H ₄	2,78	1	massif complexe 1 1/2 = 8 Hz	H ₄
1,68 δ 2,24	1	massif complexe	H _{8n}	1,94 δ 2,47	1	massif complexe	H _{8x}
1,22	3	triplet $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_3} = 7 \text{ Hz}$	-(CH ₂)-CH ₃	1,22	3	triplet $J_{\text{CH}_2-\text{CH}_3} = 7 \text{ Hz}$	-(CH ₂)-CH ₃
1,03 δ 1,47	1	massif complexe	H _{8x}	1 δ 1,50	1	massif complexe	H _{8n}

BUS
LITE

2 fois 10 cc de chloroforme.

Après évaporation du solvant on distille 3 g de l'amine $\underline{34}_X$ sous forme d'une huile incolore.

Rendement : 54 %.

$Eb_{0,3} = 109^\circ C$

Spectre RMN : voir partie théorique p. 60.

Spectre IR : νNH_2 lié = $3300-3360\text{ cm}^{-1}$
(film liquide) $\nu C=O$ = carbamate = 1695 cm^{-1}

Analyse N basique % : calc. : 7,68 ; tr. : 7,61.

b) Isomère endo $\underline{34}_N$

Reprenant le mode opératoire décrit ci-dessus nous avons obtenu 3,9 g de $\underline{34}_N$ à partir de 9,5 g de l'uréthane $\underline{35}_N$.

Rendement : 58 %.

$Eb_{0,2} = 97-98^\circ C$

Spectre RMN : Voir partie théorique p. 60.

Spectre IR : νNH_2 lié = $3300-3360\text{ cm}^{-1}$
(film liquide) $\nu C=O$ = 1695 cm^{-1}

Analyse N basique % : Calc. 7,68 ; Tr. : 7,63.

c) Picrates

Les picrates ont été obtenus par action d'une solution d'acide picrique dans l'alcool absolu (excès de 5 %) sur le mélange des amines endo et exo obtenu à partir des chlorures d'acides.

Analyse : $C_{15}H_{17}N_5O_9$

Calc. % : C 43,80 H 4,17 N 17,03

Tr. % : 43,67 4,29 17,08.

B - A PARTIR DE L'ISOCYANATE 33

A partir de 15,7 g (0,07 moles) d'ester 21 on prépare environ 0,07 mole de l'isocyanate 33 selon le mode opératoire décrit p.102. On y ajoute goutte à goutte une solution de 7 cc d'HCl 11, 65 N dans 20 cc H₂O. On agite à température ordinaire jusqu'à cessation de dégagement gazeux (environ une heure). On lave ensuite avec 3 fois 20 cc d'éther puis sature avec de la potasse en refroidissant.

On décante, extrait avec 2 fois 30 cc de chloroforme, évapore le solvant et distille l'amine.

On obtient ainsi 6,6 g de l'amine 34 caractérisée ci-dessus.

Rendement : 52 %.

N-CARBOMETHOXY (DIMETHYL-AMINO)-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5 42a) Isomère exo 42_x

Dans un ballon tricol de 250 cc muni d'un agitateur et d'un réfrigérant on place 15,6 g (0,035 mole) de N-carbométhoxy exo-amino-7 aza-2 bicyclo[2.2.2]octène-5 34_x. On ajoute goutte à goutte 19,5 g d'acide formique en refroidissant, puis 16,5 cc d'une solution de formol à 40 %.

On porte à reflux 9 heures.

On y ajoute 100 cc d'acide chlorhydrique N et lave la phase aqueuse 3 fois avec 80 cc d'éther. La phase aqueuse est ensuite saturée avec précaution par de la potasse.

On décante l'amine, extrait avec 2 fois 50 cc de chloroforme évapore le solvant et distille l'amine.

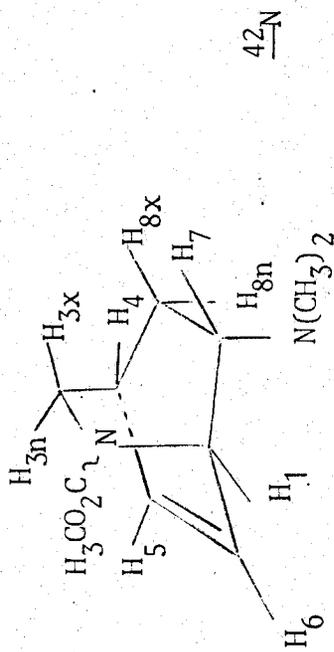
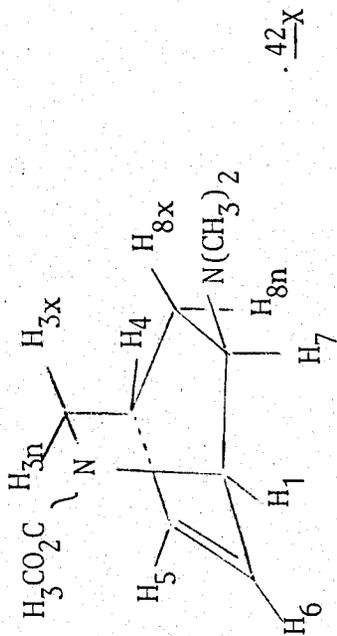
Rendement : 73 %.

Eb_{0,2} = 96°C.

Spectre RMN : Voir p. 107.

Spectre IR : ν CH₃ dans N(CH₃)₂ = 2760 cm⁻¹
 (film liquide) 2815 cm⁻¹
 ν C=O carbamate = 1695 cm⁻¹

Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution	Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,31 δ <math>< 6,48</math>	2	massif complexe	H ₅ , H ₆	6,13 δ <math>< 6,58</math>	2	massif complexe	H ₅ , H ₆
4,94	1	massif complexe 11/2 = 14 Hz	H ₁	4,96	1	massif complexe 1 1/2 = 14 Hz	H ₁
3,69	3	singulet	CH ₃ du carbamate	3,69	3	singulet	CH ₃ du carbamate
2,56 δ <math>< 3,50</math>	3	massif complexe	H _{3x} , H _{3n} , H ₄	2,41 δ <math>< 3,48</math>	4	massif complexe	H _{3x} , H _{3n} , H ₄
2,32	6	singulet	N(CH ₃) ₂	2,20	6	singulet	N(CH ₃) ₂
1,08 δ <math>< 2,30</math>	3	massif complexe	H ₇ , H _{8x} , H _{8n}	1,56 δ <math>< 2,04</math>	1	massif complexe	H _{8x}
				1,04 δ <math>< 1,46</math>	1	massif complexe	H _{8n}



Analyse N basique % : Calc. : 6,65 ; tr. : 6,61.

b) Isomère endo 42_N

En utilisant le mode opératoire décrit ci-dessus on obtient 11,8 g d'amine tertiaire 42_N à partir de 13,2 g (0,0723 mole) d'amine primaire 34_N.

Rendement : 78 %.

$Eb_{0,2} = 98^{\circ}C$

Spectre RMN : Voir p. 107.

Spectre IR : ν CH₃ dans N(CH₃)₂ = 2760 cm⁻¹
 (film liquide) = 2815 cm⁻¹
 ν C=O carbamate = 1695 cm⁻¹

Analyse N basique % : Calc. : 6,65 ; tr. : 6,62.

c) Picrates

Les picrates ont été préparés sous forme d'un mélange dans l'alcool absolu avec un excès de 5 % d'acide picrique :

Analyse C₁₇H₂₁N₅O₉

Calc. % : C 46,47 H 4,81 N 15,94

Tr. % : 46,40 4,96 15,84.

IODURE DE N-CARBOMETHOXY TRIMETHYLAMMONIO-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2]
OCTENE-5 54

a) Isomère exo 54_X

Dans une fiole d'Erlenmeyer de 250 cc on place une solution de 7 g (0,033 mole) d'amine tertiaire 42_X dans 60 cc d'éther anhydre, puis on ajoute 9,36 g (0,066 mole) d'iodure de méthyle. On laisse à température ambiante pendant 24 heures, filtre et rince le précipité par 3 fois 20 cc d'éther anhydre.

54X		54N	
Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,58 δ 6,77	2	massif complexe	H ₅ , H ₆
5,34	1	massif complexe 1 1/2 = 12 Hz	H ₁
3,80	3	singulet	CH ₃ du carbamate
3,28	9	singulet	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$
1,50 δ 3,77	6	massif complexe	H _{3n} , H _{3x} , H ₄ , H ₇ , H _{8n} , H _{8x}

54X		54N	
Déplacement chimique ppm	Nombre de protons	Multiplicité spectrale	Attribution
6,40 δ 7,03	2	massif complexe	H ₅ , H ₆
5,32	1	massif complexe 1 1/2 = 12 Hz	H ₁
3,80	3	singulet	CH ₃ du carbamate
3,18	9	singulet	$\text{N}(\text{CH}_3)_3$
1,50 δ 3,60	6	massif complexe	H _{3n} , H _{3x} , H ₄ , H ₇ , H _{8n} , H _{8x}

On obtient ainsi 10 g de l'iodure 54_X.

Rendement : 86 %.

F = 214-218°C

Spectre RMN D₂O (ref. externe TMS/CCl₄) : Voir p. 109.

b) Isomère endo :

Préparé dans l'éther, par action de deux fois la quantité théorique de CH₃I pendant 18 heures, sur l'amine tertiaire 42_N.

Rendement : 94 %

F = 222-226°C

Spectre RMN : Voir p. 109.

N-OXYDE D'AMINO-7 CARBOMETHOXY-2 AZA-2 BICYCLO[2.2.2]OCTENE-5 56

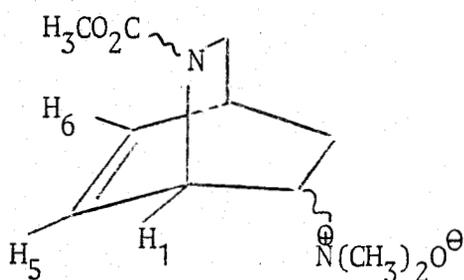
Dans un erlenmeyer de 100 cc on place 6,1 g (0,029 mole) de N-carbométhoxy diméthylamino-7 aza-2 bicyclo[2.2.2]octène-5 en solution dans 11 cc d'éthanol à 95 %. On ajoute goutte à goutte, en refroidissant 11 cc d'H₂O₂ à 30 %. On agite jusqu'à ce qu'une goutte du mélange donne un test négatif avec la phénolphtaléine (environ 24 heures).

On élimine ensuite l'eau oxygénée en excès en ajoutant 0,2 g de palladium sur charbon actif et en agitant jusqu'à ce qu'un test à l'iodure de potassium soit négatif (environ 4 heures).

On filtre sur Norit et rince le filtre avec 10 cc d'éthanol. Après évaporation on pyrolyse le N-oxyde (voir partie théorique).

- Spectre RMN CDCl₃

(Nous n'indiquerons ici que les signaux caractéristiques qui se détachent d'un massif complexe entre 1,10 et 3,50 ppm correspondant aux autres protons).



- Isomère endo 56_N

$$\delta_{H_5, H_6} = 6,40 \text{ ppm}$$

$$\delta_{H_1} = 5,12 \text{ ppm}$$

$$\delta_{CO_2CH_3} = 3,64 \text{ ppm}$$

$$\delta_{N(CH_3)_2O^+} = 2,98 \text{ ppm.}$$

- Isomère exo 56_X

$$\delta_{H_5, H_6} = 6,38 \text{ ppm}$$

$$\delta_{H_1} = 5,06 \text{ ppm}$$

$$\delta_{CO_2CH_3} = 3,64 \text{ ppm}$$

$$\delta_{N(CH_3)_2O^+} = 3,06 \text{ ppm}$$

- Picrates

Les picrates ont été préparés sur le mélange des N-oxydes avec un excès de 5 % d'acide picrique dans l'éthanol absolu.

Analyse : $C_{17}H_{21}N_5O_{10}$

Calc. % : C 44,84 H 4,65 N 15,40

Tr. % : 44,58 4,88 14,98

N-CARBOMETHOXY DICARBOMETHOXY-7,8 AZA-2 BICYCLO[2.2.2]OCTENE-5 59

A - PAR CONDENSATION DU MALEATE DE DIMETHYLE SUR LA N-CARBOMETHOXY DIHYDRO-1,2 PYRIDINE

Dans un ballon de 500 cc équipé d'un réfrigérant efficace et

muni d'une entrée d'azote sec, on introduit 200 cc de chloroforme fraîchement distillé et on purge dix minutes par un barbotage d'azote.

On y verse ensuite 33,4 g (0,24 moles) de N-carbométhoxy dihydro-1,2 pyridine et 105 g (0,72 moles) de maléate de diméthyle. On porte à reflux ($T = 65^{\circ}\text{C}$) pendant 96 heures, à l'abri de la lumière, sous courant d'azote.

On évapore le solvant et on élimine sous le vide de la pompe à palettes le maléate de diméthyle en excès et la dihydropyridine n'ayant pas réagi ($E_b = 50-55^{\circ}\text{C}$).

On obtient ainsi environ 40 g d'une huile dont la chromatographie en phase vapeur révèle la présence de 4 isomères (voir partie théorique).

a) Isomère endo-exo 59_A

En versant l'huile obtenue dans 100 cc d'éther on observe la formation d'un précipité volumineux. On dissout ce précipité dans l'éther bouillant jusqu'à ce qu'il ne subsiste plus qu'un louche. On filtre à chaud, concentre la solution, et on laisse cristalliser. On recristallise dans l'éther et on obtient ainsi 17,5 g de cristaux blancs. La CPV montre qu'il s'agit d'un isomère pur.

Rendement : 26 %.

$F = 106^{\circ}\text{C}$.

Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_6$

Calc. % : C 55,12 H 6,05 N 4,94

Tr. % : 55,48 6,02 5,03

Spectre RMN : Voir partie théorique.

Spectre IR : $\nu_{\text{C=O}} \text{ ester} = 1735 \text{ cm}^{-1}$
 $\nu_{\text{C=O}} \text{ carbamate} = 1695 \text{ cm}^{-1}$

b) Mélange ou l'isomère endo - endo 59_D est prépondérant.

La distillation du produit brut de condensation donne 37 g d'une huile jaune (55 %) constituée de 4 isomères ou l'endo - endo prédomine à 72 % (voir partie théorique).

B - PAR CONDENSATION DU FUMARATE DE DIMETHYLE SUR LA
N-CARBOMETHOXY DIHYDRO-1,2 PYRIDINE.

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant et d'une entrée d'azote sec on met en suspension 13,2 g (0,091 mole) de fumarate de diméthyle dans 50 cc de chloroforme au préalable purgé par de l'azote.

On introduit ensuite 6 g (0,043 mole) de dihydropyridine, 0,5 g d'hydroquinone et on porte à reflux (65°) pendant 5 jours. La CPV montre alors la présence de 2 isomères (75-25 %) (Voir partie théorique).

On laisse refroidir, filtre le fumarate n'ayant pas réagi. On concentre, laisse cristalliser à -15° et filtre à nouveau du fumarate. On récupère ainsi 5 g de fumarate.

Après évaporation sous vide du chloroforme on verse l'huile visqueuse résiduelle dans 50 cm³ d'éther et on laisse cristalliser. Après recristallisation dans l'éther on obtient 5,3 g de cristaux à point de fusion net (F = 106°) correspondant, d'après la CPV à l'isomère 59_A (voir partie théorique).

Rendement : 44 %.

N-CARBOMETHOXY DICARBOXY-7,8 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE-5 60

Dans un erlenmeyer de 25 cc on met en suspension 2 g (7,05 mmoles) du diester 59_A dans 13,7 cc d'une solution méthanolique de soude à 5 %. On laisse une nuit à froid en agitant et on évapore le méthanol. On dissout le sel ainsi obtenu dans 10 cc d'eau puis on acidifie par 14,1 cc d'H₂SO₄N.

On sature la solution aqueuse en chlorure de sodium et on extrait à l'éther. On sèche sur sulfate de sodium anhydre.

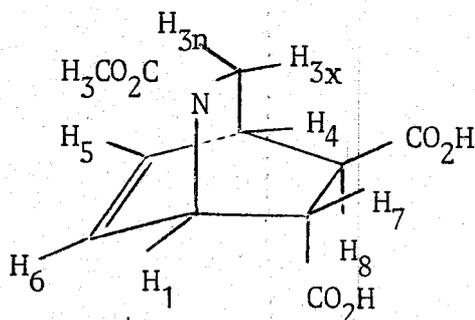
Après évaporation sous vide de l'éther on obtient une huile dont le spectre de RMN correspond à celui du diacide.

Cette huile cristallise pour donner 1,7 g de cristaux.

Rendement : 95 %

F = 168-170°C

Spectre RMN (CDCl₃)



Déplacement Chimique (ppm)	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
10,38	2	pic unique	protons acides
6,52	2	massif complexe	H ₅ , H ₆
5,23	1	massif complexe	H ₁
3,71	3	singulet	CH ₃ du carbamate
3,58 > δ > 2,83	5	massif complexe	H _{3n} , H _{3x} , H ₄ , H ₇ , H ₈

Spectre IR : ν OH = 2500 - 3300 cm⁻¹

ν C=O = acide à liaison H intramoléculeire = 1655 cm⁻¹.

N-CARBOMETHOXY AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTADIENE-5,7 57

On met en solution, dans un b cher, 2,55 g (0,01 mole) du diacide 60 dans 190 cc de pyridine 20 cc d'eau et 2,5 cc de triéthylamine.

On refroidit à 0  en plaquant le b cher dans un vase de Dewar contenant un mélange réfrigérant.

L'appareillage electrique est constitué d'un chrono-amperostat type C.E.A.M.D-6, d'une anode tournante en platine, entourée d'une cathode cyclindrique en toile de platine.

Après avoir plongé les électrodes dans la solution on observe un rapide jaunissement de la solution qui va s'accroissant au cours du temps. Après passage sous une intensité de 50 mA de la quantité théorique d'électricité on arrête la réaction (ce qui représente une durée d'environ 10 h 40 mn).

On verse dans 550 cc d'eau, extrait avec 750 cc d'éther par portions d'environ 50 cc.

On lave la phase organique avec 5 fois 50 cc d'acide chlorhydrique à 10 %. On sèche sur sulfate de magnésium anhydre et on évapore.

On obtient ainsi 400 mg d'une huile qui, compte tenu de la pyridine encore présente, correspond à un rendement de 17 % (déterminé par RMN).

La pyridine peut être éliminée par chromatographie sur alumine basique. L'élution par un mélange ether-ether de pétrole (1-3) permet d'obtenir le N-carbométhoxy aza-2 bicyclo[2.2.2]octadiène-5,7 pur.

Spectres RMN et IR : (Voir partie théorique).

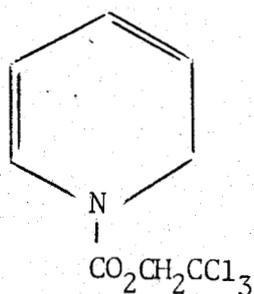
B I B L I O G R A P H I E

- 1) C.A. GROB, H. KNY, A. GAGNEUX, *Helv. Chim. Acta.*, 1957, 40, 130.
- 2) H.E. ZIMMERMANN, R.M. PAUFLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1960, 82, 1514.
- 3) M.P. CAVA, C.K. WILKINS, D.R. DALTON, K. BESHU, *J. Org. Chem.*, 1965, 30, 3772.
- 4) O.E. EDWARDS, D. VOCELLE, J.W. APSIMON, *J. Can. Chem.*, 1972, 50, 1167.
- 5) M. FETIZON, S. NANTHAVONG, *Bull. Soc. Chim.*, 1969, 194.
- 6) J.P. BEGUE, M. FETIZON, *Bull. Soc. Chim.*, 1969, 781.
- 7) J.W. HUFFMANN, T. KAMIYA, C.B.S. RAO, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 700.
- 8) G. KROW, R. RODEBAUGH, R. CARMOSIN, W. FIGURES, H. PANELLA, G. DEVICARIS, M. GRIPPI, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1973, 95, 5273.
- 9) G. KROW, K.C. RANEY, E. MICHENER, *Tetrahedron Letters*, 1971, 3653.
- 10) R.F. BORNE, C.R. CLARK, J. M. HOLLBROOK, *J. Med. Chem.*, 1973, 16, 853.
- 11) K. SCHENKER, J. DRUEY, *Helv. Chim. Acta.*, 1959, 42, 1971.
- 12) K. SCHENKER, J. DRUEY, *Helv. Chim. Acta.*, 1962, 45, 1344.
- 13) G. BUCHI, D.L. COFFEN, K. KOCSIS, P.E. SONNETT, F.E. ZIEGLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1965, 87, 2073.
- 14) G. BUCHI, D.L. COFFEN, K. KOCSIS, P.E. SONNETT, F.E. ZIEGLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, 88, 3099.
- 15) T. AGAWA, S.I. MILLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1961, 83, 449.
- 16) M. SAUNDERS, E.M. GOLD, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 1439.
- 17) R.A. WILEY, B.A. FARAJ, A. JANTZ, M.M. HAVA, *J. Med. Chem.*, 1972, 15, 374.
- 18) E.E. KNAUS, F.M. PASATTO, C.S. GIAM, E.A. SWINYARD, *J. Het. Chem.*, 1976, 13, 481.
- 19) S. KRIKKAWA, R.L. BARTOSIEWICZ, S.I. MILLER, *J. Org. Chem.*, 1962, 27, 320.
- 20) A.S. ONISCHENKO, "Diene Synthesis" Ed Ac. Sciences Moscou Trad. Ang. Israel 1964 p. 579.
- 21) Y. BAN, T. OISHI, M. OCHIAI, T. WAKAMATSU, Y. FUJIMOTO, *Tetrahedron Letters*, 1966, 6385.
- 22) R.M. ACHESON, G. PAGLIETTI, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.*, 1973, 665.
- 23) U. EISNER, J. KUTHAN, *Chem. Rev.*, 1972, 72, 37.
- 24) R.E. LYLE, P.S. ANDERSON, "Advances in Heterocyclic Chemistry" Academic Press, 1966, VI, p 46-55.

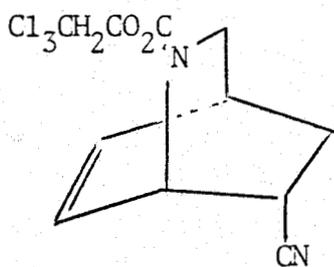
- 25) E.M. FRY, J. Org. Chem., 1964, 29, 1647.
- 26) N.C. COOK, J.E. LYONS, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 3396.
- 27) F.W. FOWLER, J. Org. Chem., 1972, 37, 1321.
- 28) J. N. BONFIGLIO, I. HASAN, J.J. PIWINSKI, B. WEINSTEIN, F.W. FOWLER, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 2344.
- 29) I. CHRISTENSON, Acta, Chem. Scand., 1964, 18, 904.
- 30) D.J. WOODCOCK, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1968, 267.
- 31) P.G. GASSMANN, K.T. MANSFIELD "Organic Synthesis" Coll Vol V ed. J. WILEY, NEW YORK, 1973, 96.
- 32) S. MASAMUNE, N. NAKAMURA, J. SPADARO, J. Amer. Chem. Soc., 1975, 97, 918.
- 33) M.G. REINELKE, R.G. DAUBERT, J. Org. Chem., 1973, 38, 3281.
- 34) T.A. MONTZKA, J.D. MASTIKELLA, R.A. PARTYKA, Tetrahedron Letters, 1974, 1325.
- 35) H. R. NACE, Revue "Organic Reactions" 1962, 12, 57.
- 36) J. HINE, J.A. BROWN, L.H. ZALKOW, W.E. GARDNER, M. HINE, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 595.
- 37) R.H. SHAPIRO, Revue "Organic Reactions, 1976, 23, 405.
- 38) H. KRIEGER, J. PAASIVARTA, Suomen Kemistilehti, 1963, 38, 182.
- 39) E.J. COREY, N.M. WEINSHENKER, T.K. SCHAAF, W. HUBER, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 71, 5675:
- 40) J.A. HIRSCH, R.L. AUGUSTINE, G. KOLETAR, H.G. WOLF, J. Org. Chem., 1975, 40, 3547.
- 41) W.E. STEWART, T.H. SIDDAL, Chem. Rev., 1970, 70, 617.
- 42) S.E. ANDERSON, J.M. LEHN, Tetrahedron, 1968, 24, 123.
- 43) L.M. JACKMAN, S. STERNHELL, "Applications of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" Pergamon Press, 2^e ed., Oxford, 1969 p. 361.
- 44) J.C. DAVIS, T.V. VAN AUKEN, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 3900.
- 45) Référence 43 p. 230.
- 46) P.K. FREEMANN, D.M. BALLS, D.J. BROWN, J. Org. Chem., 1968, 33, 2211.
- 47) D.A. EVANS, W.L. SCOTT, L.K. TRUESDALF, Tetrahedron Letters, 1972, 121,
- 48) G. KRAISS, K. NADOR, Tetrahedron Letters, 1971, 57.
- 49) J.G. FISCHER, G. MIKITE, Acta. Chim. Hung., 1971, 68, 253.
- 50) J. MATHIEU, R. PANICO, "Mécanismes réactionnels en Chimie Organique" Ed HERMANN Paris 1972, p. 321.
- 51) A.C. COPE, E.R. TRUMBULL, Revue "Organic Reactions" 1960, 11, 317.

- 52) P.A.S. SMITH, Revue "Organic Reactions", 1946, 3, 337.
- 53) M.L. MOORE, Revue "Organic Reactions", 1949, 5, 301.
- 54) F.A.L. ANET, H.H. LEE, J.L. SUDMEIER, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 4431.
- 55) J. KAZAN, F.D. GREENE, J. Org. Chem., 1963, 28, 2965.
- 56) R.G. FOSTER, M.C. Mc IVOR, J. Chem. Soc., Chem. Comm., 1967, 280.
- 57) Reference 20 p 1-84.
- 58) R. HOFFMANN, R.B. WOODWARD, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 4388.
- 59) I. FLEMING "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions" Ed. J. WILEY & Sons, London, 1976 p 115-142.
- 60) NGUYEN TRONG ANH, "Les règles de Woodward-Hoffmann" Ediscience, Paris 1970 p 85 - 126.
- 61) J. MEINWALD, P.G. GASSMANN, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 5445.
- 62) H.R. ING, R.H.F. MANSKE, J. Chem. Soc., 1926, 2348.
- 63) A.C. COPE, E. CIGANEK, N.A. LE BEL, J. Amer. Chem. Soc., 1959, 81, 2799.
- 64) Reference 43 p. 232.
- 65) J.L. COKE, M.P. COOKE, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 2779.
- 66) J.L. COKE, M.P. COOKE, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 6701.
- 67) J. SICHER, Angew. Chem. Ed. Int., 1972, 200.
- 68) D.J. CRAM, M.R.V. SAHYUN, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 1263.
- 69) R.A. SHELDON, J.K. KOCHI, Revue "Organic Reactions" 1972, 19, 279.
- 70) K. TORI, Y. TAKANO, K. KITAHONOKI, Chem. Ber., 1964, 97, 2798.
- 71) K. ALDER, S. SCHNEIDER, Ann. 1936, 524, 189.
- 72) J.S. LITTLER, Tetrahedron, 1971, 27, 81.
- 73) C.M. CIMARUSTI, J. WOLINSKY, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 113.
- 74) J. WOLINSKY, R.B. LOGIN, J. Org. Chem., 1972, 37, 121.
- 75) L. EBERSON "The Chemistry of carboxylic acids and esters". Ed. S. PATAI, Ed. Intersciences, Israël 1969 p 53-101.
- 76) J.T. KEATING, P.S. SKELL "Carbonium Ions"
G.A. OLAH, P. von R. SCHEYER, Ed. Intersciences, New York 1960, vol 2 p. 577.
- 77) E.J. COREY, J. CASANOVA, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 35, 165.
- 78) H. PLIENINGER, W. LEHNERT, Chem. Ber, 1967, 100, 2427.
- 79) P. RADLICK, R. KLEM, S. SPURLOCK, E.E. VAN TAMELEN, T. WHITESIDES., Tetrahedron Letters, 1968, 5117.
- 80) H.H. WESTBERG, H. J. DAUBEN, Tetrahedron Letters, 1968, 5123.
- 81) H. SUZUKI, K. ITOH, Y. ISHII, K. SIMON, J.A. IBERS, J. Amer. Chem. Soc., 1976, 98, 8494.
- 82) G. KROW, D.M. FAN, J. Org. Chem., 1974, 39, 2674.
- 83) S.R. TANNY, M. PICKERING, C.S. SPRINGER, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 6225.

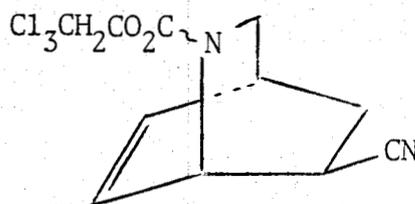
LISTE DES COMPOSES NOUVEAUX



N-TRICHLORO-2,2,2 CARBETHOXY DIHYDRO-1,2 PYRIDINE



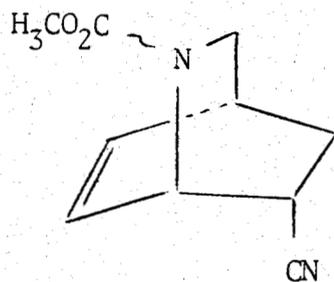
isomère endo



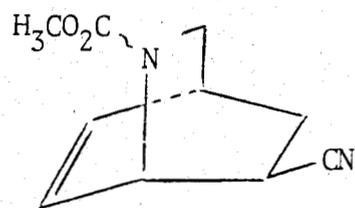
Isomère exo

N-TRICHLORO-2,2,2 CARBETHOXY CYANO-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5



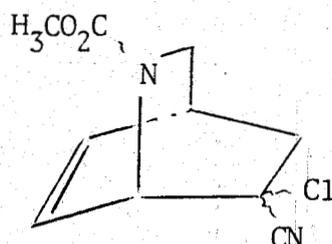


isomère endo

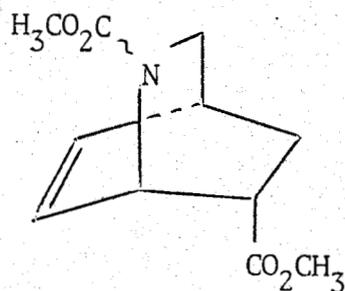


isomère exo

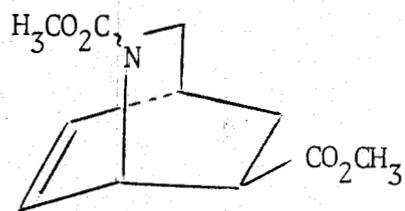
N-CARBOMETHOXY CYANO-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5



N-CARBOMETHOXY CHLORO-7 CYANO-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5

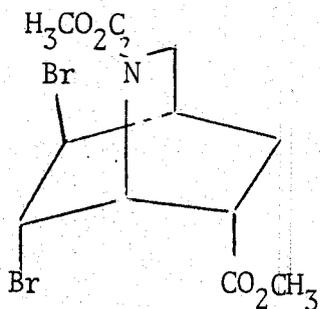


isomère endo

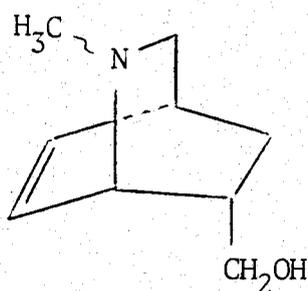


isomère exo

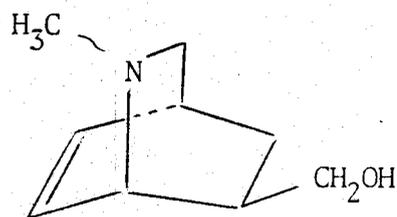
N-CARBOMETHOXY CARBOMETHOXY-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5



N-CARBOMETHOXY DIBROMO-5,6 CARBOMETHOXY-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTANE

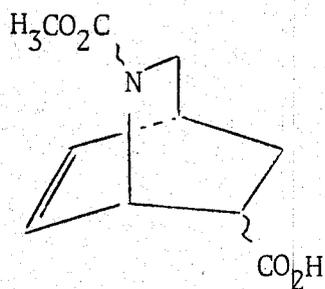


isomère endo



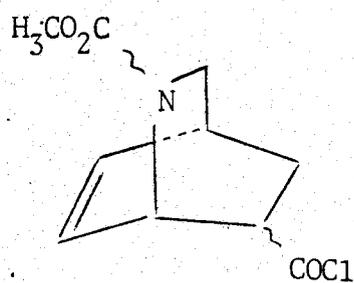
isomère exo

N-METHYL CARBINOL-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5

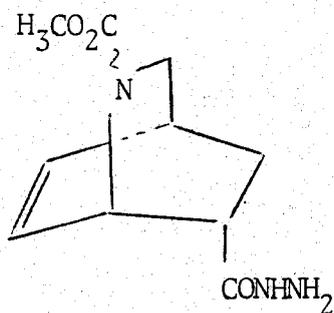


N-CARBOMETHOXY CARBOXY-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5

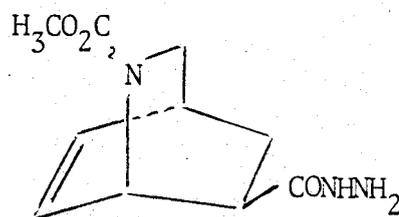




N-CARBOMETHOXY CHLORO-FORMYL-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE-5

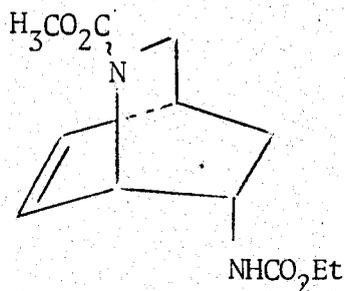


isomère endo

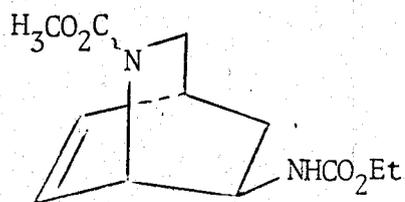


isomère exo

N-CARBOMETHOXY HYDRAZIDO-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE-5



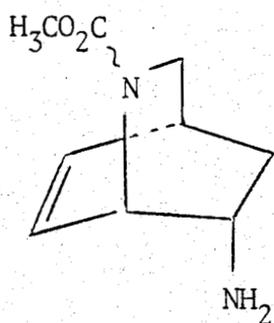
isomère endo



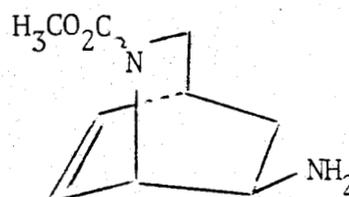
isomère exo

N-CARBOMETHOXY (CARBETHOXY-AMINO)-7 AZA-2 BICYCLO [2.2.2] OCTENE-5



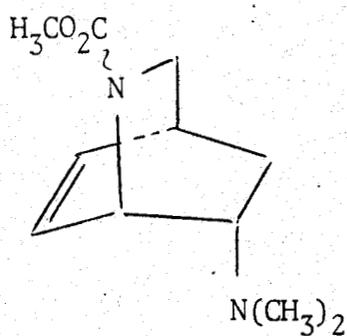


isomère endo

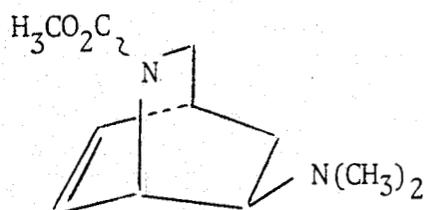


isomère exo

N-CARBOMETHOXY AMINO-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5

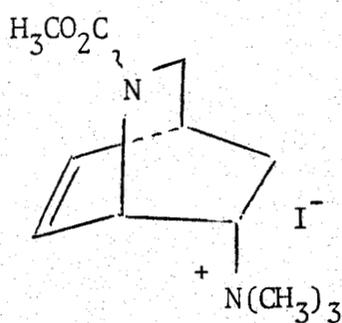


isomère endo

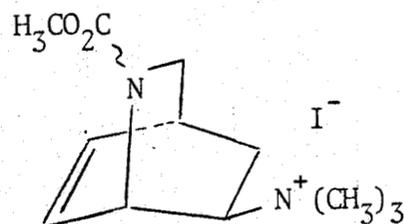


isomère exo

N-CARBOMETHOXY (DIMETHYL-AMINO)-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5



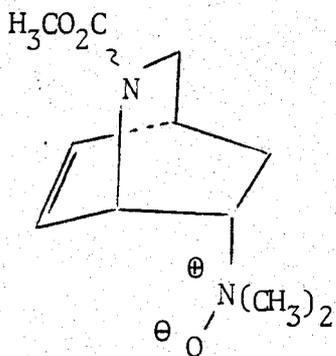
isomère endo



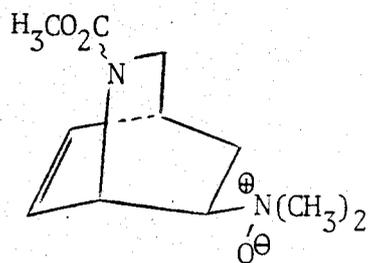
isomère exo

IODURE DE N-CARBOMETHOXY TRIMETHYLAMMONIO-7 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5



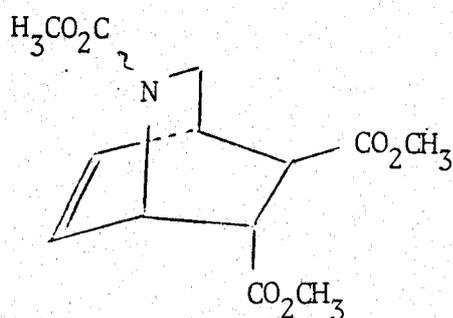


isomère endo

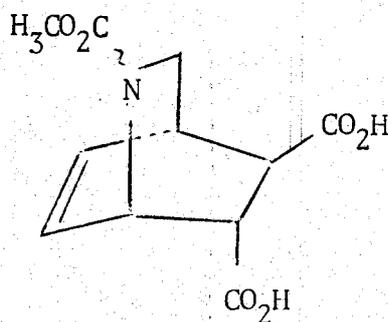


isomère exo

N-OXYDE DE (DIMETHYL-AMINO)-7 CARBOMETHOXY-2 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5

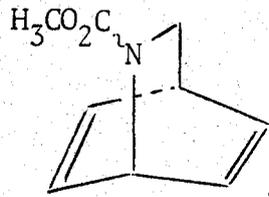


N-CARBOMETHOXY ENDO-CARBOMETHOXY-7 EXO-CARBOMETHOXY-8 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5



N-CARBOMETHOXY ENDO-CARBOXY-7 EXO-CARBOXY-8 AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTENE-5





N-CARBOMETHOXY AZA-2 BICYCLO[2.2.2] OCTADIENE-5,7