

ETUDES CINÉTIQUES ET CONFORMATIONNELLES PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE NUCLÉAIRE—XV¹

FIXATION CONFORMATIONNELLE ET RIGIDITÉ DE SYSTÈMES BICYCLIQUES DU TYPE [2.2.n]

J. M. LEHN et J. WAGNER

Institut de Chimie, 1 rue Blaise Pascal, Strasbourg-67, France†

(Received in France 23 July 1968; Received in the UK for publication 16 September 1968)

Résumé—La méthode de "fixation conformationnelle" définie précédemment,^{2,5} est appliquée à l'étude de systèmes bicycliques du type [2.2.n] (n = 1-4). L'introduction du groupement diuréthane

$\begin{array}{c} \text{N} \text{---} \text{N} \\ | \quad | \\ \text{COOMe} \quad \text{COOMe} \end{array}$ dans ces systèmes permet d'observer un équilibre conformationnel du type $\mathbf{B} \rightleftharpoons \mathbf{C}$.



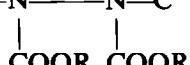
On peut considérer les barrières d'énergie correspondantes comme une estimation indirecte de la flexibilité des systèmes bicycliques. Un *indice de flexibilité* approximatif a ainsi pu être défini. Si l'on attribue un indice 1 à un système acyclique de référence (V), les indices correspondants aux systèmes du type: bicyclo-[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.2]nonane et bicyclo[4.2.2]décane sont respectivement de l'ordre de: ≤0.6; 0.75 (0.85); 0.85; 0.95. Les barrières d'inversion des azotes dans des dérivés N,N'-diméthyl-diazabicycliques ont aussi été mesurées.

L'utilité de la méthode de "fixation conformationnelle" est brièvement discutée et l'idée générale qui la sous-tend est esquissée.

Abstract—The method of "conformational fixation"^{2,5} using the geometrical and energetical properties inherent to the diurethane fragment $\text{N}(\text{COOMe})\text{---N}(\text{COOMe})$ —to lock conformations and to slow down conformational equilibria, has been applied to the study of bicyclic systems of type [2.2.n] (n = 1-4). The introduction of the diurethane fragment into these systems permits the observation of a *twisted conformation* of the bicyclic molecules and of an equilibrium $\mathbf{B} \rightleftharpoons \mathbf{C}$ between such conformations. Approximate values of the barriers hindering the interconversion $\mathbf{B} \rightleftharpoons \mathbf{C}$ have been measured; they may be considered as an indirect *estimate of the flexibility* of the different bicyclic systems. A "flexibility index" may be defined. Attributing a value of 1 to an acyclic reference molecule (V), leads to the following indices: ≤0.6; 0.75 (0.85); 0.85; 0.95 respectively for systems of the type bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.2]nonane, bicyclo[4.2.2]decane. Some nitrogen inversion barriers have also been measured for the corresponding N,N'-dimethyl-diaza-bicyclic systems.

The potential usefulness of the "conformational fixation" method is briefly discussed and the general concept involved is delineated.

Nous avons suggéré récemment² que la forte préférence du système $\text{C} \text{---} \text{N} \text{---} \text{N} \text{---} \text{C}$ pour une conformation croisée^{3,4} du type \mathbf{A} (ou \mathbf{A}') autour de la



liaison N—N pourrait conduire à une méthode d'étude conformationnelle utilisant ce fragment diuréthane pour accentuer la dissymétrie d'une molécule ou pour ralentir un équilibre conformationnel trop rapide (à l'échelle des fréquences que l'on peut étudier par RMN). La forte barrière d'énergie inhérente à l'interconversion $\mathbf{A} \rightleftharpoons \mathbf{A}'$

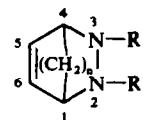
† Laboratoire associé au C.N.R.S.

servirait d'*amplificateur* des énergies et des barrières d'énergie conformationnelle mises en jeu. L'introduction du fragment diuréthane dans un système moléculaire devrait ainsi conduire à une *fixation conformationnelle*† le fragment —N(COOR)—N(COOR)— fonctionnant en quelque sorte comme une *sonde amplificatrice* permettant l'étude des déformations (ou dissymétries) moléculaires et des équilibres conformationnels.

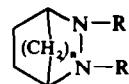
Un équilibre entre deux conformations présentant une torsion du pont —N—N—, du type IIa **B** ⇌ IIa **C**, a été mis en évidence dans les diuréthanes du type 2,3-diaza-bicyclo[2.2.2]octane⁵ et 11,12-diaza-anthracene.^{5,6} Une telle déformation n'a pas été observée dans le système 2,3-diaza-bicyclo[2.2.1]heptane.^{5,7}

Nous avons étendu ces études à des diuréthanes du type diaza-bicyclo[3.2.2]nonane et diaza-bicyclo[4.2.2] décane (série a) dans l'espoir d'aboutir à une appréciation indirecte des flexibilités relatives des divers systèmes bicycliques, problème sur lequel il n'existe pratiquement pas de données dans la littérature.⁸⁻¹⁹

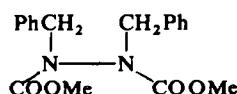
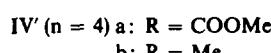
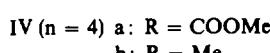
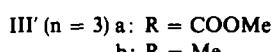
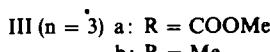
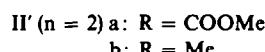
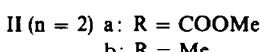
Nous avons complété ce travail par l'étude, dans les dérivés N,N'-diméthylés (série b), du processus d'inversion des atomes mis en évidence antérieurement.^{1,11}



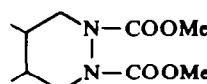
I (n = 1) a: R = COOMe
b: R = Me



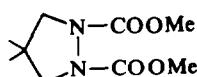
I' (n = 1) a: R = COOMe
b: R = Me



V



VI



VII

RÉSULTATS

Les composés IIIa et IVa ont été obtenus par addition photochimique de l'azo-dicarboxylate de méthyle sur le cycloheptadiène-1,3 et le cyclo-octadiène-1,3 respectivement. Les autres composés ont été obtenus à partir de IIIa et de IVa par des méthodes classiques déjà décrites pour d'autres systèmes (cf. partie expérimentale).

† Cette notion est précisée dans la conclusion générale. Voir aussi réf. 2.

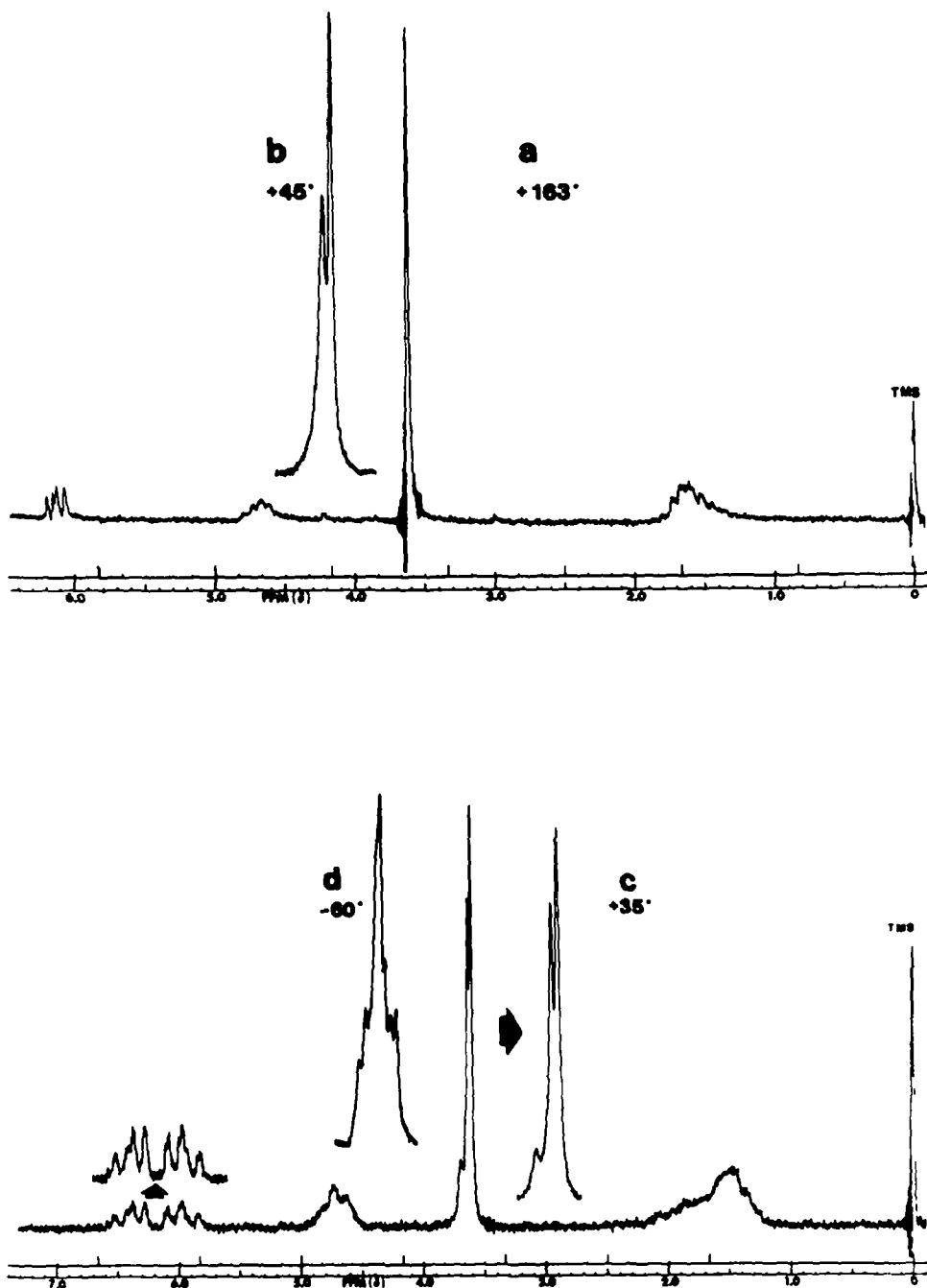


FIG. 1 Spectres de RMN du composé IIIa: dans l'hexachlorobutadiène (a) à 163°, (b) à 45°, (c) à 35°; dans CDCl_3 , (d) à -60° . La la largeur de balayage est de 500 Hz pour les spectres entiers et de 250 Hz (étalement double) pour les signaux COOMe surajoutés (à 45°, 35° et -60°). (60 MHz).

TABLEAU 1. SPECTRES DE RMN À DIFFÉRENTES TEMPÉRATURES^a

Produit	Température °C (Solvant)	N—COOR	N—CH ₃	H ₁	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇ H ₈ H ₉ H ₁₀
IIIa	+ 163 (HCB)	3.63 (s; 6H)		4.71 (m; 2H)		6.15 (partie AA' d'un AA'XX'; 2H)		massif complexe centré vers 1.60 ppm (6H)
	3.63							
	+ 33 (HCB)	3.66 (3s; 6H)		4.76 (é; 2H)		6.20 (partie AB d'un ABXY; 2H)		
		3.71						
IIIb	+ 5 (CFCl ₃)		2.33 (s; 6H)	3.27 (p. é; 2H)		6.0 (partie AA' d'un AA'XX'; 2H)		massif complexe centré vers 1.50 ppm (6H)
	- 95 (CFCI ³)		2.24 (s; 3H) 2.38 (s; 3H)	3.26 (p. é; 2H)		6.0 (m; 2H)		
IIIa	+ 110 (HCB)	3.60 (s; 6H)		4.33 (p. é; 2H)				
	+ 33 (HCB)	3.59 (2s; 6H) 3.64		4.15 (p. é; 1H) 4.51 (p. é; 1H)		confondus avec H ₇ H ₈ H ₉ , massif complexe centré vers 1.75 ppm (10H)		
IIIb	+ 5 (CFCl ₃)		2.4 (s; 6H)	2.88 (p. é; 2H)				
	- 85 (CFCI ³)		2.36 (s; 3H) 2.44 (s; 3H)	2.88 (p. é; 2H)		confondus avec H ₇ H ₈ H ₉ , massif complexe centré vers 1.75 ppm (10H)		

IVa	+160 (HCB)	3.66 (s; 6H)	4.75 (p. é; 2H)	6.05 (m; 2H)	massif complexe centré vers 1.60 ppm (8H)
	+33 (HCB)	3.65 (s; 6H) 3.66 (2s; 6H)	4.72 (p. é; 2H)	6.01 (partie AA' d'un AA'XX'; 2H)	
IVb	+5 (CCl ₃)	2.33 (s; 6H)	3.15 (p. é; 2H)	5.76 (partie AA' d'un AA'XX'; 2H)	massif complexe centré vers 1.60 ppm (8H)
	-80 (CFCI ³)	2.30 (s; 3H) 2.41 (s; 3H)	3.2 (p. é; 2H)	5.73 (p. é; 2H)	
IVa	+135 (HCB)	3.64 (s; 6H)	4.38 (p. é; 2H)	confondu avec H ₇ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ massif complexe centré vers 1.65 ppm (12H)	confondu avec H ₇ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ massif complexe centré vers 1.65 ppm (12H)
	+33 (HCB)	3.63 (2s; 6H) 3.68	4.21 (p. é; 1H) 4.63 (p. é; 1H)	confondu avec H ₇ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ massif complexe centré vers 1.70 ppm (12H)	
IVb	+5 (CFCI ₃)	2.38 (s; 6H)	2.95 (p. é; 2H)	confondu avec H ₇ , H ₈ , H ₉ , H ₁₀ massif complexe centré vers 1.70 ppm (12H)	uniquement élargissement
	-105-110°C				

* Les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS pris comme référence interne. Les données entre parenthèses concernent l'aspect du signal et le nombre de protons donnant le signal décrit ; s : singulet ; m : multiplet ; p. é : pic élargi ; HCB : hexachlorobutadiène.

Spectres de RMN à température variable

Les spectres de RMN obtenus à différentes températures pour tous les composés étudiés ici (IIIa, b; III'a, b; IVa, b; IV'a, b) sont décrits dans le Tableau 1. Nous ne décrirons ici que les modifications les plus caractéristiques observées en fonction de la température. Le spectre de RMN du composé IIIa présente vers -60° un massif complexe dans lequel au moins six signaux d'intensités différentes sont discernables, pour les groupes COOMe. Lorsque la température augmente ce massif se simplifie et ne présente d'abord plus que trois signaux, dont les intensités relatives évoluent avec

TABLEAU 2. DONNÉES SPECTRALES ET ENTHALPIES LIBRES D'ACTIVATION ΔG^*

Composé (Solvant)	Signaux étudiés	$\Delta\nu$ (à T°) Hz	T_c ($^\circ$ C)	ΔG_c^* kcal/mole	ΔG_{so}^* kcal/mole
IIa ^a (CDCl ₃)	Doublet COOMe	3.5 (8°)	27.5 \pm 3	16.4 \pm 0.3	16.8
II'a ^a (TCE) ^b	Groupes COOEt	2.0 (30°)	70 \pm 3°	19.0 \pm 0.5	19.1
IIIa (HCB) ^c	Doublet COOMe Prottons vinyliques	2.0 (45°) 26.5 (45°)	66 \pm 3° 107 \pm 5°	19.7 \pm 0.4 19.3 \pm 0.5	19.5
III'a (HCB) ^c	Doublet COOMe H-1 et H-4	2.1 (34°) 23 (34°)	57 \pm 3° 80 \pm 3°	18.6 \pm 0.4 18.3 \pm 0.4	18.5
IVa (HCB) ^c	Doublet COOMe Prottons vinyliques	0.8 (34°) 30 (34°)	97 \pm 4° 150 \pm 5°	21.8 \pm 0.5 21.4 \pm 0.5	21.5
IV'a (HCB) ^c	Doublet COOMe H-1 et H-4	2.2 (34°) 26 (34°)	111 \pm 3° 135 \pm 5°	21.8 \pm 0.4 21.1 \pm 0.5	21.5
V ^d (NB) ^e	Groupes Ph—CH ₂	10.5	192 \pm 2°	23.5 \pm 0.3	22.8
IIIB (CFCl ₃)	Groupes N—CH ₃	8.0 (-95°)	-83 \pm 2°	10.2 \pm 0.3	—
III'b (CFCl ₃)	Groupes N—CH ₃	4.5 (-85°)	-64 \pm 2°	11.4 \pm 3	—
IVb (CFCl ₃)	Groupes N—CH ₃	7.7 (-80°)	-48 \pm 2°	11.8 \pm 0.3	—
IV'b ^f (CFCl ₃)	Groupes N—CH ₃	4 ?	< -110° ?	< 9 ?	—

^a Référence 5^b TCE : tétrachloroéthylène^c HCB : hexachlorobutadiène^d Référence 4^e NB : nitrobenzène

^f La valeur de $\Delta\nu$ est donnée par analogie avec III'b en supposant qu'il ne s'agit pas d'une équivalence accidentelle des groupes N—CH₃ et que la température de coalescence n'a pas pu être atteinte.

la température, puis vers $+45^\circ$ deux pics d'intensités et de largeurs à mi-hauteur différentes.

Finalement la coalescence de ces deux signaux se produit vers $+66^\circ$. Au-dessus de cette température on n'observe plus qu'un seul signal COOMe. Les signaux dûs aux protons vinyliques montrent que H-5 et H-6 sont différents et forment la partie AB d'un système ABXY à basse et à moyenne température. Ils s'élargissent vers 80° et donnent une région de coalescence vers 107° . Vers 160° les protons vinyliques sont devenus chimiquement équivalents et les signaux observés forment la partie AA' d'un système AA'XX'. Ces modifications sont représentées dans la Fig. 1.

Le spectre de III'a présente vers 35° deux signaux COOMe et deux signaux pour les protons en tête de pont. Lorsque la température s'élève on observe une coalescence de chaque groupe de signaux.

Les spectres de IV'a et de IV'b évoluent en fonction de la température de façon similaire à ceux de III'a et de III'b respectivement, les températures de coalescence étant cependant de 40 à 50° plus élevées (voir Tableaux 1 et 2).

Il faut noter que les spectres des composés III'a et IV'a présentent des signaux nettement différents (distants d'environ 0.4 ppm) pour les protons en tête-de-pont alors qu'un seul large massif est observé pour ces protons dans le cas de III'a et de IV'a.

Le spectre du composé III'b à 35° présente un singulet pour les groupes N—CH₃ et un multiplet AA' d'un système AA'XX' pour les protons vinyliques. À -95° on observe deux singulets de surfaces égales pour les groupes N—CH₃ et un signal complexe et mal résolu pour les protons vinyliques. Des modifications spectrales tout à fait semblables sont observées pour IV'b. Le spectre de III'b présente un singulet à 35° et deux singulets à -85° pour les groupes N—CH₃. Dans ce cas de IV'b le signal des groupes N—CH₃ est un singulet à 35° et ne fait que s'élargir sans se dédoubler jusqu'à -110° .

Paramètres d'activation. Les enthalpies libres d'activation ΔG_c^* à la température de coalescence T_c ($^\circ$ C) des divers signaux peuvent être calculées pour les différents composés à partir des données spectrales.

Nous avons utilisé l'équation usuelle⁵ qui ne s'applique strictement qu'à un échange entre deux sites non couplés et à des signaux bien séparés. Dans les cas étudiés ici un échange entre plusieurs sites est présent à basse température spécialement pour les groupes COOMe (rotation autour de la liaison N—CO^{2, 5, 7}). L'effet de cet équilibre peut encore se faire sentir à température plus élevée et donc modifier les déplacements chimiques des signaux COOMe lorsqu'on s'approche de la coalescence en un singulet. Si l'on considère les protons vinyliques ou les protons en tête-de-pont l'échange se fait entre deux sites couplés. Il résulte de ces remarques que les valeurs obtenues pour ΔG_c^* sont très approximatives. Cependant la concordance entre les valeurs de ΔG_c^* obtenues à partir de divers types de signaux montre que ces résultats sont malgré tout significatifs.

Une correction peut être faite. La séparation Δv des signaux COOMe ou N—Me n'est dans certains cas pas beaucoup plus grande que leur largeur à mi-hauteur $W_{1/2}$. Nous avons mesuré les rapports $W_{1/2}/\Delta v$ et nous avons corrigé les valeurs de la vitesse d'échange k_c et de ΔG_c^* en utilisant la méthode graphique mise au point par Schmid.†

† H. G. Schmid, Communication privée. Le graphique représente les courbes $k_c/\Delta v = f(W_{1/2}/\Delta v)$ pour différentes valeurs du paramètre $J/\Delta v$; $J/\Delta v \neq 0$ dans le cas d'un échange entre deux sites couplés et $J/\Delta v = 0$ dans le cas d'un échange entre deux sites non couplés.

La correction n'est pas négligeable dans plusieurs cas (0.3-0.5 kcal/mole sur ΔG_c^*). Le Tableau 2 donne les valeurs de ΔG_c^* après correction.

Cependant il est très souhaitable de connaître les valeurs de ΔG^* pour une même température. Comme il n'a pas été possible d'obtenir ΔS^* pour les composés étudiés ici, le Tableau 2 donne les valeurs de ΔG_{80}^* , les plus vraisemblables, calculées pour les divers composés à partir des valeurs ΔG_c^* en utilisant la valeur $\Delta S^* \sim -7$ ue déterminée précédemment pour un système voisin.^{2,5} Il est probable que les entropies d'activation ne diffèrent pas beaucoup d'un système à l'autre, le processus principal donnant naissance à la barrière mesurée étant le même dans tous les composés (voir-ci-dessous). Dans ce qui suit, nous utiliserons ces valeurs ΔG_{80}^* comme une mesure de la barrière de potentiel.

DISCUSSION

Nature du processus cinétique observé dans les composés du type diuréthane

Série a. Il ressort des résultats décrits ci-dessus que deux processus cinétiques sont présents dans les composés étudiés ici. D'une part un processus observable à "basse" température (décrit ci-dessus dans le cas de IIIa); par analogie avec les résultats obtenus antérieurement pour la Ia et IIa^{5,7} il s'agit de la rotation restreinte autour des liaisons N—CO dans le groupe diuréthane. D'autre part, un autre processus cinétique est présent, qui donne lieu aux modifications spectrales observées à "haute" température. Lorsque ce processus est rapide, l'espèce moléculaire observée en RMN doit posséder un plan de symétrie effectif passant par le milieu des liaisons N(2)—N(3) et C(5)—C(6) et du pont —(CH₂)—. Lorsque ce processus est lent, ce plan de symétrie disparaît et les protons N(2)—COOMe, H(1) et H(6) deviennent différents de N(3)—COOMe, H(4) et H(5) respectivement.

L'extension de la discussion faite lors de l'étude des systèmes Ia et IIa⁵ aux molécules étudiées ici permet d'éliminer l'inversion empêchée des atomes d'azote en tant que processus responsable des effets observés.†

Nous attribuons ces effets à un processus cinétique du type $\mathbf{B} \rightleftharpoons \mathbf{C}$ impliquant une déformation de l'ensemble de la molécule, les hautes barrières d'interconversion observées (Tableau 2) étant dues à la présence du groupe diuréthane (voir ci-dessous).

Un tel équilibre conformationnel $\mathbf{B} \rightleftharpoons \mathbf{C}$ permet d'expliquer les modifications spectrales en fonction de la température décrites ci-dessus.

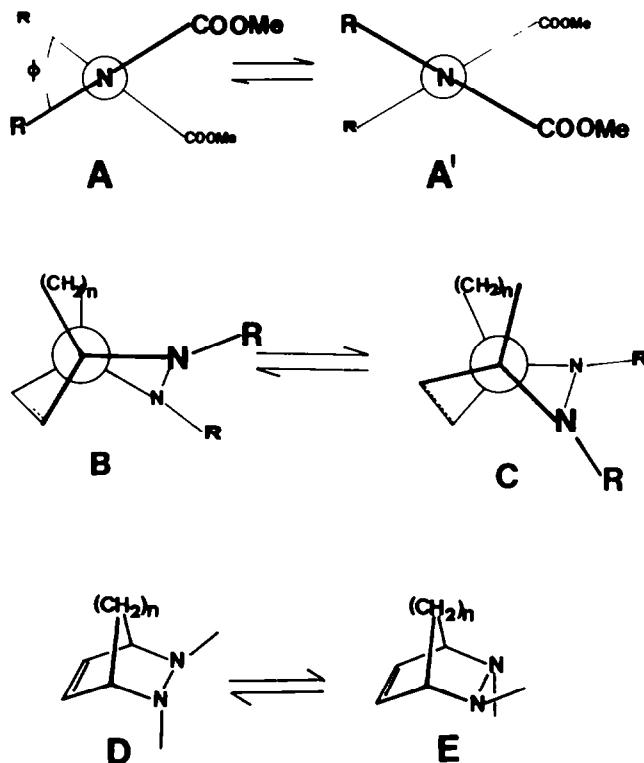
Conformation et flexibilité des systèmes bicycliques Ia-IVa, I'a-IV'a

L'étude par diffraction des rayons X du N,N'-bisuccinimidyle,¹³ les travaux de RMN portant sur les polyacyl-hydrazines^{3,4} et les conclusions générales auxquelles nous avons abouti lors d'un étude antérieure^{2,5} s'accordent pour montrer qu'il existe dans les composés du type R—N—N—R ou en dérivant une très forte



† Les sites N—COOMe sont sans doute plans ou légèrement pyramidaux et dans ce cas ils s'inversent rapidement à l'échelle des fréquences étudiées en RMN (voir discussion dans les références 2, 5, 6, 7). Dans ce qui suit, et pour simplifier, nous les considérons comme plans. Une étude récente par diffraction des Rayons X a montré que le site NH₂ dans H₂N—CO—OH₂ est très légèrement pyramidal.¹²

préférence pour une conformation non-plane du type A, l'interconversion $A \rightleftharpoons A'$ par rotation autour de la liaison N—N étant empêchée par une barrière d'environ 23 kcal/mole.⁴



L'angle ϕ (forme A) est égal à 65° dans le N,N'-bisuccinimidyle.¹³ Lorsque les deux atomes d'azote se trouvent inclus dans un système mono- ou bicyclique l'angle ϕ sera plus ou moins réduit par les tensions du système et réciproquement le système diuréthane tendra à déformer la molécule de sorte à donner à ϕ une valeur aussi proche que possible de celle réalisée dans les diuréthanes acycliques.

La conséquence en est donc double :

- d'une part le fragment diuréthane exploitera au maximum la flexibilité† du système cyclique pour s'écartier de l'état de transition éclipsé d'énergie élevée,
- d'autre part, tout équilibre conformationnel impliquant une rotation autour de la liaison N—N ($A \rightleftharpoons A'$) sera fortement ralenti.

† Nous appelons "flexibilité" d'un système bicyclique son aptitude à minimiser son énergie par diverses modifications conformationnelles, et plus spécifiquement dans le cas présent, son aptitude à s'accommoder des caractéristiques énergétiques et géométriques propres au fragment diuréthane.

Le système bicyclo[2.2.1]heptanique est très rigide et un équilibre $\mathbf{B} \rightleftharpoons \mathbf{C}$ n'a pas été détecté^{5, 7} dans les composés Ia et I'a. Par contre les spectres des composés IIa-IVa et II'a-IV'a montrent tous l'existence d'un tel équilibre.

La *conformation* de ces composés est du type de celle indiquée en **B** (ou **C**).[†] La non-équivalence de H-1 et de H-4 dans III'a et dans IV'a indique que l'ensemble de la molécule est dissymétrique (comme en **B**) alors que l'équivalence ou la faible non-équivalence de ces protons dans IIIa et IVa indique que le fragment C(4)-C(5)=C(6)-C(1) n'est que peu déformé du fait de la rigidité que lui confère la double liaison (forme du type **B** mais peu déformée au niveau du pont $-\text{CH}=\text{CH}-$).

Des études par diffraction des Rayons X^{14, 15} ou par d'autres méthodes physiques (voir références citées en 14 et 15) ont montré que, suivant le dérivé considéré, le squelette bicyclo[2.2.2]octanique possède soit une forme "éclipsée" (symétrie D_{3h}) ou une forme "décalée" du type **B** (symétrie D_3).

En ce qui concerne le bicyclo[3.2.2]nonane et le bicyclo[4.2.2]décane, une conformation "décalée" du type **B** est vraisemblablement favorisée étant donnée la flexibilité accrue des systèmes (voir ci-dessous).

Quoi qu'il en soit, l'introduction du fragment diuréthane dans ces systèmes conduit probablement à une accentuation de la dissymétrie qui peut être présente dans les composés parents.

En phase liquide, ceux-ci sont sans doute aussi le siège d'un équilibre conformationnel du type $\mathbf{B} \rightleftharpoons \mathbf{C}$, mais avec des barrières bien plus faibles que celles observées ici; la présence du fragment diuréthane conduit à une sorte d'amplification des énergies conformationnelles mises en jeu.

Nous pouvons aussi utiliser nos résultats présents pour essayer d'apprécier la *flexibilité relative* des systèmes bicycliques étudiés. Plus cette flexibilité est grande et plus la conformation de rotation autour de la liaison N—N dans le système bicyclique pourra être proche de celle présente dans les composés acycliques: la barrière d'interconversion $\mathbf{B} \rightleftharpoons \mathbf{C}$ sera grande. Par contre, si le système est rigide, l'état fondamental se rapprochera de l'état de transition éclipsé et la barrière sera faible.

Les flexibilités relatives des systèmes bicycliques pourront être considérées comme étant grossièrement proportionnelles à la hauteur de la barrière mesurée pour l'interconversion $\mathbf{B} \rightleftharpoons \mathbf{C}$.

Un tel processus n'a pas été observé pour Ia; s'il est néanmoins présent mais caché par les modifications spectrales dues à la rotation restreinte autour de la liaison N—CO, son énergie d'activation ne peut être supérieure à celle mesurée pour la rotation c.a.d. $\Delta G_{-5}^* \leq 13$ kcal/mole, (cette valeur de ΔG_c^* est vraisemblablement beaucoup trop grande).[‡]

Comme composé de référence nous pouvons utiliser la N,N'-dibenzyl-N,N'-dicarbométhoxyhydrazine (V). L'enthalpie libre d'activation ΔG_{192}^* pour la rotation autour de la liaison N—N est dans ce cas de 23.5 kcal/mole.⁴

[†] Avec les résultats que nous avons obtenus, il n'est pas possible de préciser les conformations du pont $-\text{CH}_2-$ dans les composés du type III et IV. Il est vraisemblable que le pont adoptera une forme minimisant les interactions du type "éclipsées" (cf. modèles moléculaires).

[‡] En effet, le système bicyclo[2.2.1]heptanique est très rigide. Une énergie de tension d'environ 18 kcal/mole a été déterminée récemment.²²

Le Tableau 2 contient aussi la valeur ΔG_{80}^* , calculée pour V de la même manière que pour les autres composés (voir ci-dessus).

Si nous attribuons arbitrairement au composé V un *indice de flexibilité* de 1 ($\Delta G_{80}^* = 22.8$ kcal/mole) à seule fin de référence, les flexibilités relatives des autres systèmes (estimées à partir des valeurs ΔG_{80}^* du Tableau 2 par le rapport $\Delta G_{80}^*/22.8$) sont :

$$\leq 0.6 \text{ (Ia); } 0.75 \text{ (IIa); } 0.85 \text{ (IIIa); } 0.95 \text{ (IVa); } 0.85 \text{ (II'a); } 0.80 \text{ (III'a); } 0.95 \text{ (IV'a).}$$

On obtient ainsi une échelle approchée des flexibilités *relatives* des divers systèmes bicycliques du type : bicyclo[2.2.1]heptane, bicyclo[2.2.2]octane, bicyclo[3.2.2.]nonane, bicyclo[4.2.2]décane. Etant donné les approximations et les erreurs qui sont inévitables dans ce type d'étude, les différences entre la série Ia-IVa et la série I'a-IV'a ne sont sans doute pas significatives, sauf peut être dans le cas de II'a où la disparition de la double liaison par rapport à IIa, semble augmenter notablement la flexibilité du système, comme on peut d'ailleurs s'y attendre.

Inversion des atomes d'azote dans les composés N,N'-diméthylés

Série b. Nous avons précédemment mis en évidence et étudié l'inversion consécutive des deux atomes d'azote D \rightleftharpoons E dans les composés Ib, I'b, IIb, II'b¹¹ et dans des dérivés substitués.¹ Un tel processus permet aussi d'expliquer les modifications spectrales observées pour les composés IIIb, III'b, IVb. Nous avons déterminé les enthalpies libres d'activation correspondantes (Tableau 2).

Les résultats obtenus illustrent l'influence des *tensions* dans le système bicyclique, sur la barrière de potentiel correspondant à l'équilibre D \rightleftharpoons E. En effet ΔG_c^* décroît en passant de Ib (14.5 kcal/mole)¹¹ à IIb (environ 13 kcal/mole),¹¹ puis à IIIb et à IVb, toute tension augmentant l'énergie de l'état de transition plus que celle de l'état fondamental (de type D ou E).¹¹ Une discussion plus détaillée des valeurs obtenues présenterait peu d'intérêt ; les interactions entre le groupement $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{N}(\text{CH}_3)-$ et le reste de la molécule sont différentes suivant le composé et difficilement chiffrables ; de plus les systèmes bicycliques peuvent aussi adopter des conformations de type B (avec R = Me). Il est ainsi difficile de préciser pourquoi la barrière d'inversion observée pour IIIb est particulièrement faible par comparaison à IVb.

Conclusions générales

Nous avons illustré dans ce travail comment l'utilisation du fragment diuréthane—N(COOMe)—N(COOMe)— permet de bloquer une conformation donnée et de ralentir les équilibres conformationnels.

L'extension de ce type d'étude à d'autres systèmes peut conduire à des résultats très intéressants ; on peut citer à titre d'exemple :

(1) l'étude des tensions (ou de la flexibilité relative) dans d'autres systèmes cycliques, par exemple dans le cas des composés VI^{2,7} ($\Delta G_{74}^* = 19.4$ kcal/mole) et VII¹⁶ ($\Delta G_{28}^* = 15.1$ kcal/mole).

(2) l'étude des diverses conformations dans des molécules pouvant en adopter plusieurs, par exemple dans le cas des cycles moyens ou des grands cycles. Les hydrocarbures de ce type peuvent présenter plusieurs conformations s'interconvertissant rapidement. L'introduction du groupement diuréthane devrait ralentir les équilibres

entre diverses conformations par amplification des barrières de potentiel qui les séparent et permettre ainsi d'étudier à la fois les conformations (notamment des conformations non observables dans la molécule parente) et leur interconversion.† Un exemple de ce type a été mentionné récemment dans le cas d'un dérivé du cyclooctane.⁶

Finalement l'idée fondamentale sur laquelle repose la méthode de "fixation conformationnelle" est la suivante:

L'introduction dans une molécule d'un fragment —X—X— présentant une forte barrière de rotation autour de la liaison X—X a pour conséquence un blocage conformationnel par ralentissement de tout équilibre (inversion de cycle, pseudo-rotation ...) impliquant une rotation autour de la liaison X—X et peut conduire à favoriser un type de conformation qui n'était pas ou était difficilement observable dans le composé parent.

En ce sens on peut généraliser ce qui vient d'être dit ci-dessus pour le fragment diuréthane aux groupes —S—S— (ou —S—S—S—), —O—O— ou —S—O— etc.... La mise en évidence d'équilibres entre conformations chaise, bateau et croisée dans des di- ou trithiacycloheptènes,¹⁷ d'une barrière d'inversion de cycle plus élevée dans l'acétone-diperoxyde que dans le cyclohexane¹⁸ et d'une conformation croisée dans la duplodithioacétone¹⁹ sont autant d'illustrations de la généralité et de la variété des domaines d'applications de la méthode.†

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été mesurés à l'aide d'un spectromètre Varian A-60 équipé d'une sonde à température variable. Les températures ont été mesurées au moyen des échantillons Varian de glycol et de méthanol et des corrélations entre la distance des signaux et la température; leurs valeurs absolues sont correctes à $\pm 2^\circ$ près. Les spectres ont été calibrés à chaque température à l'aide d'un oscillateur Hewlett-Packard 200 CD et d'un compteur de fréquence Hewlett-Packard 5212A. Pendant la prise des spectres un champ RF suffisamment faible a été utilisé de sorte à éviter des effets de saturation. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm ± 0.05 (vers les champs faibles) à partir du tétraméthylsilane (référence interne).

Les spectres de RMN des divers composés sont décrits dans le Tableau 1. Les dénominations des composés décrits ci-dessous ne correspondent pas à la numérotation employée dans le texte par souci d'homogénéité d'une série à l'autre.

Dicarboléthoxy-6,7-diaza-6,7-bicyclo[3.2.2]nonène-8 (Composé IIIa). On dissout le cycloheptadiène-1,3 (1.96 g) et l'azodicarboxylate de méthyle (2.83 g) dans du cyclohexane (200 ml). On irradie cette solution dans un récipient en pyrex, sous azote, avec une lampe UV à haute pression HPK 125 pendant 5 jours à température ordinaire ($\sim 20^\circ$). La solution se décolore partiellement. On évapore le solvant sous vide en chauffant légèrement (40–50°). On obtient un résidu brun-rouge (environ 4 g) que l'on chromatographie sur alumine (80 g). Le mélange éther de pétrole-éther 75/25 élue environ 500 mg de l'adduit IIIa qui cristallise au bout de quelques jours (fus. : 57–59°). Spectre UV (cyclohexane): épaulement à 232 mp.

Dicarboléthoxy-7,8-diaza-7,8 bicyclo[4.2.2]décène-9 (Composé IVa). On dissout le cyclooctadiène-1,3 (6.8 g) et l'azodicarboxylate de méthyle (7.25 g) dans du cyclohexane (150 ml). On irradie cette solution dans un récipient en pyrex, sous azote, avec une lampe UV à haute pression HPK 125 pendant 15 jours à température ordinaire ($\sim 20^\circ$). On évapore le solvant sous vide en chauffant légèrement (40–50°). On obtient un résidu brun-rouge (14 g) que l'on chromatographie sur alumine (500 g). Le mélange éther de pétrole-éther 75/25 élue environ 1.4 g de composé IVa qui cristallise à la longue (fus. : 70–72°).

† Il est bien entendu, que toute discussion de la conformation ou des propriétés d'une molécule parente à partir de celles d'un système dérivé nécessite une analyse détaillée des facteurs énergétiques et géométriques mis en jeu dans chaque cas particulier. En effet les propriétés conformationnelles des molécules dérivées peuvent être notablement différentes de celles des molécules parentes.

Dicarboxyméthoxy-6,7-diaza-6,7 bicyclo[3.2.2]nonane (composé III'a). Obtenu par hydrogénéation de IIIa suivant la méthode décrite par Askani.²⁰

Le produit est purifié par micro-distillation. (rendement environ 95%).

Dicarboxyméthoxy-7,8-diaza-7,8 bicyclo[4.2.2]décane (Composé IV'a). On dissout le composé IVa (850 g) dans l'éthanol absolu (100 ml) et on hydrogène en présence de catalyseur Pd/C à 5% (110 mg) sous pression (3 atm.) et à 60–70° pendant 13 heures. Après filtration et évaporation on obtient le composé IV'a (rendement : environ 90%).

Diméthyl-6,7-diaza-6,7 bicyclo[3.2.2]nonène-8 (Composé IIIb)

Diméthyl-7,8-diaza-7,8 bicyclo[4.2.2]décène-8 (Composé IVb)

Diméthyl-6,7-diaza-6,7 bicyclo[3.2.2]nonane (Composé III'b)

Diméthyl-7,8-diaza-7,8 bicyclo[4.2.2]décane (Composé IV'b)

Ces composés ont été obtenus par réduction du diuréthane correspondant par l'aluminohydure de lithium suivant la méthode de Snyder et Michels.²¹ Rendements : 75% (IIIb); 70% (IVb); 75% (III'b); 60% (IV'b).

Ces composés ont été distillés sous vide (15 mm) la température du bain étant vers 110–120°. Etant donné les faibles quantités généralement utilisées, un point d'ébullition significatif n'a été que pour III'b (68–70°/13 mm).

Analyses centésimales. Les données analytiques obtenues pour les composés suivants sont en accord avec les valeurs calculées (pour les formules brutes indiquées entre parenthèses) dans les limites de $\pm 0.3\%$ pour C, $\pm 0.2\%$ pour H et $\pm 0.2\%$ pour N : IIIa ($C_{11}H_{16}O_4N_2$); III'a ($C_{11}H_{18}O_4N_2$); IIIb ($C_9H_{16}N_2$); III'b ($C_9H_{18}N_2$); IVa ($C_{12}H_{18}O_4N_2$); IVb ($C_{10}H_{18}N_2$); IV'b ($C_{10}H_{20}N_2$). L'analyse de IV'a a fourni les valeurs suivantes : C, 56.75; H, 8.35; N, 10.47. (Calc. pour $C_{12}H_{20}O_4N_2$: C, 56.23; H, 7.87; N, 10.93%).

REFERENCES

- Partie XIV *Tetrahedron* **25**, 657 (1968).
- J. E. Anderson et J. M. Lehn, *Ibid.* **24**, 137 (1968).
- B. H. Korsch et N. V. Riggs, *Tetrahedron Letters* 5897 (1966); A. Foucaud et R. Roudaut, *C.R. Acad. Sci., Paris, Sér. C*, **266**, 726 (1968).
- G. J. Bishop, B. J. Price et I. O. Sutherland, *Chem. Comm.* 672 (1967).
- J. E. Anderson et J. M. Lehn, *Tetrahedron* **24**, 123 (1968).
- B. J. Price et I. O. Sutherland, *J. Chem. Soc. B*, 573 (1967).
- B. J. Price, I. O. Sutherland et F. G. Williamson, *Tetrahedron* **22**, 3477 (1966).
- E. L. Eliel, *Stereochemistry of Carbon Compounds*, McGraw-Hill, New York (1962).
- E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience New York (1965).
- M. Hanack, *Conformation Theory*, Academic Press, New York (1965).
- J. E. Anderson et J. M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 81 (1967).
- I. K. Larsen, *Acta Chem. Scand.* **22**, 843 (1968).
- G. S. O. King, *J. Chem. Soc. B*, 1224 (1966).
- A. F. Cameron, G. Ferguson et D. G. Morris, *Chem. Comm.* 316 (1968).
- O. Ermer et J. D. Dunitz, *Ibid.* 567 (1968).
- J. M. Lehn et P. Linscheid, résultats non publiés.
- S. Kabuss, A. Luttinghaus, H. Friebohm, H. G. Schmid et R. Mecke, *Tetrahedron Letters* 719 (1966); S. Kabuss, A. Luttinghaus, H. Friebohm et R. Mecke, *Z. Naturforsch.* **21b**, 320 (1966).
- R. W. Murry, P. R. Story et M. L. Kaplan, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 526 (1966).
- C. H. Bushweller, *Ibid.* **89**, 5978 (1967).
- R. Askani, *Chem. Ber.* **98**, 2551 (1965).
- H. R. Snyder et J. G. Michels, *J. Org. Chem.* **28**, 1144 (1963).
- J. F. Chiang, C. F. Wilcox, Jr., et S. H. Bauer, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3149 (1968).