

Received: November 9, 1988; accepted: February 27, 1989

SYNTHESE D'AZIRIDINES SECONDAIRES SUBSTITUEES
PAR UN GROUPEMENT TRIFLUOROMETHYLE

K. QUINZE, A. LAURENT, P. MISON

Laboratoire de Chimie Organique 3, associé au CNRS
Université Claude Bernard - Lyon I
43, Bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex (France)

et R. FAURE

Laboratoire de Chimie Analytique 2
Université Claude Bernard - Lyon I
43, Bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex (France)

SUMMARY

Secondary aziridines, substituted by a trifluoromethyl group were prepared by reacting Grignard reagents with oximes or a N,N,N-trimethylhydrazonium salt bearing a trifluoromethyl substituent. Contrary to the results obtained with hydrogenated substrates, ethyl magnesium bromide acted exclusively as a reducing agent. The structure of aziridine 5a was determined from X-ray crystallographic data.

RESUME

Des aziridines secondaires C-substituées par un groupe trifluorométhyle ont été préparées par action d'organomagnésiens sur des oximes ou sur un sel de N,N,N-triméthylhydrazonium substitués par un groupe trifluorométhyle. Contrairement aux résultats généralement observés en série hydrogénée, le bromure d'éthylmagnésium conduit exclusivement à la formation d'aziridine de réduction. Une attention particulière a été portée à la détermination des configurations des aziridines ainsi préparées.

INTRODUCTION

L'introduction dans une molécule organique d'un ou plusieurs atomes de fluor peut exalter, inhiber ou induire certaines propriétés biologiques ou chimiques [1]. Dans cette optique, nous avons envisagé d'introduire un groupe perfluoroalkyle sur des 2H-azirines et des aziridines. En effet, ces composés peuvent être utilisés comme synthons pour l'obtention d'autres hétérocycles [2].

A notre connaissance, il n'existe que deux méthodes de préparation d'aziridines C-substituées par des groupes perfluoroalkyles [3,4]. Toutes deux mettent en oeuvre des réactifs peu employés à grande échelle (diazométhane ou azotures [3]) ou des conditions de température (200°C [4]) incompatibles avec la faible stabilité des aziridines secondaires. D'autres préparations ponctuelles ont été décrites [5] ; elles semblent peu susceptibles de généralisation. Deux seulement [3a, 5b] ont conduit à la formation d'aziridine secondaire. Aucune de ces techniques n'utilise une procédure de perfluoroalkylation.

Nous avons tout d'abord tenté d'effectuer une réaction d'addition sur la double liaison carbone-azote de 2H-azirine à l'aide d'organométalliques perfluorés. En effet, cette méthode conduit à des résultats particulièrement intéressants en série hydrogénée [6]. Malheureusement, il ne nous a pas été possible d'obtenir de réaction entre des organométalliques perfluorés et les phényl-3 méthyl-2 et phényl-3 diméthyl-2,2 2H-azirines (schéma 1) : tous les essais effec-

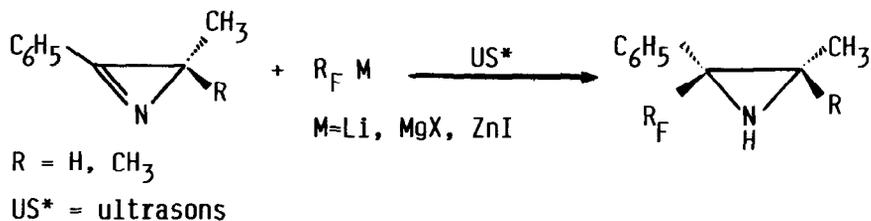


Schéma 1

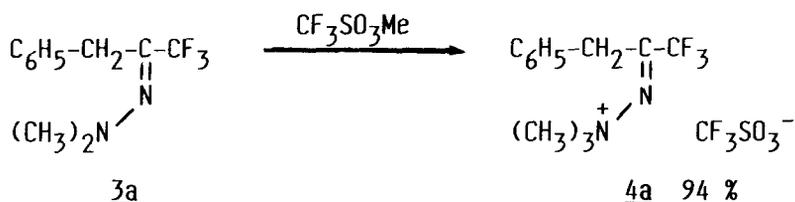


Schéma 3

L'étude des données spectrales de RMN des protons de **2a,b** et **3a** montre que ces composés possèdent principalement la configuration *syn* benzyle ($\geq 94\%$).

L'action du bromure d'éthylmagnésium sur les oximes **2a,b** conduit aux aziridines *cis* **5a,b**. Aucune trace des isomères *trans* n'a été mise en évidence. Par ailleurs, le bromure d'éthylmagnésium est intervenu en tant que réactif de réduction. Il ne se forme pas d'aziridine **6** possédant le groupe éthyle, alors qu'en série hydrogénée, seule l'aziridine résultant de l'addition de ce réactif de Grignard est isolée [10, 14]. Les meilleurs rendements ont été obtenus en employant une procédure de "Barbier" avec agitation par ultrasons [15] (schéma 4).

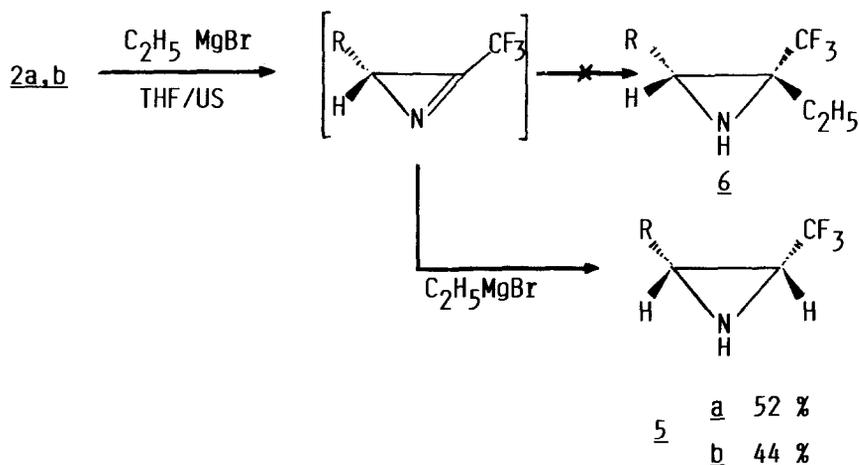
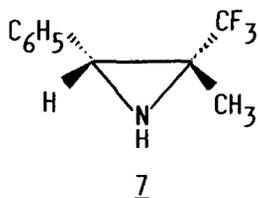


Schéma 4

L'utilisation dans les mêmes conditions du bromure d'isopropylmagnésium conduit au même résultat (5a, rdt 54 %) alors que celui d'isobutylmagnésium, réactif généralement employé comme magnésien réducteur, ne donne pas un meilleur résultat (5a, rdt 38 %).

Par action du bromure de méthylmagnésium, qui ne peut pas donner de réaction de réduction, on isole seulement 21 % de l'aziridine 7. Aucune aziridine n'a pu être obtenue par action du bromure de phénylmagnésium.



En série hydrogénée, l'utilisation d'un groupe triméthylhydrazonium à la place de la fonction oxime permet d'améliorer les rendements en aziridine [12] ; ce n'est pas le cas lors de l'utilisation de l'hydrazonium 4a (rdts 23 % de 5a et 16 % de 7).

DISCUSSION

La comparaison de nos résultats avec ceux obtenus en série hydrogénée montre que la présence du groupe trifluorométhyle change la réactivité de l'azirine intermédiaire puisqu'il se forme exclusivement l'aziridine de réduction lors de la réaction avec le bromure d'éthylmagnésium. Ce résultat est sans précédent dans la littérature. Cependant, il a été montré que l'action de l'iodure d'éthylmagnésium sur des cétones ou des aldéhydes perfluorés conduit à un mélange d'alcool d'addition et de réduction ; le pourcentage d'alcool de réduction augmente avec la longueur de la chaîne perfluorée (16), mais sa formation ne devient jamais exclusive, contrairement à ce que nous avons observé dans la synthèse des aziridines perfluorées. Rap-

pelons qu'il a été établi dans la littérature que les proportions d'alcool d'addition et de réduction dépendent à la fois de l'encombrement des substituants et de leurs polarités (17).

Nous avons vérifié que la formation spécifique de l'aziridine de réduction n'est pas la conséquence d'un transfert monoélectronique entre le réactif de Grignard et l'azirine ; aucune incorporation de deutérium sur le carbone du cycle n'a été mise en évidence lors de l'hydrolyse du milieu réactionnel par de l'eau lourde (schéma 5).

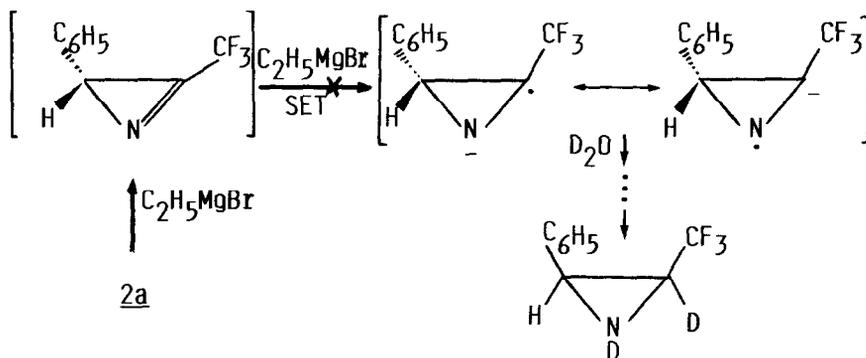


Schéma 5

Détermination des structures 5 et 7

En l'absence de données spectrales comparatives, il n'a pas été possible de déterminer directement la configuration **cis** de 5a,b que laissait prévoir la méthode de synthèse utilisée [10, 12]. Par exemple, la valeur de la constante de couplage observée pour les protons aziridiniques ($^3J_{\text{HH cis}} = 6$ Hz dans les deux cas) se situe à la limite des valeurs généralement rapportées [18] pour les aziridines **cis** ($^3J_{\text{HH cis}} = 6-9$ Hz) et **trans** ($^3J_{\text{HH trans}} = 2-6,5$ Hz). Pour établir la structure **cis** de 5a, nous avons donc réalisé trois types d'expériences.

a) Complexation avec des sels d'euprium

L'aziridine 5a, elle-même, ne se complexe pas avec $\text{Eu}(\text{fod})_3$. Par contre, une bonne complexation est obtenue

entre le dérivé N-benzoylé de 5a [19] et l'Eu(fod)₃. L'étude de la variation des déplacements chimiques de certains protons de ce dérivé en fonction de la concentration en Eu(fod)₃ est représentée graphiquement dans la figure 1. Cette représentation montre que les protons aziridiniques (H_a et H_b) ainsi que les protons **ortho** du noyau phényle du benzoyle (H_c) sont spatialement les plus proches du site de complexation. Ceci constitue un premier argument en faveur d'une configuration **cis** pour les deux hydrogènes substituant le cycle aziridinique.

b) Mesure d'effet Overhauser nucléaire

Une étude d'effet Overhauser nucléaire par la technique "NOESY" a été conduite sur le même dérivé benzoylé. Les résultats sont reproduits dans la figure 2 ; ils indiquent la présence d'effet NOE entre H_b et trois autres protons : H_a, H_c et H_d. L'effet observé entre H_a et H_b peut être en faveur d'une configuration **cis** de ces deux protons, mais ne constitue pas une preuve irréfutable car ces deux sites sont couplés entre eux. Par contre, la présence d'un petit effet Overhauser entre H_b et H_c semble indiquer que l'invertomère privilégié est celui pour lequel la substitution N-benzoyle est **cis** par rapport aux hydrogènes aziridiniques et que la conformation privilégiée est celle dans laquelle le phényle du groupe benzoyle est situé du côté de H_b. Ceci est d'ailleurs confirmé par le fait que lors de l'étude précédente par complexation avec le sel d'euporium, la pente de la droite représentant la variation du déplacement chimique du H_a est supérieure à celle correspondant à H_b (H_a est plus près du centre de complexation qui est l'atome d'oxygène du carbonyle).

c) Etude radiocristallographique

Une telle étude a été accomplie sur le dérivé N-éthoxy-carbonyle de 5a [19]. Les résultats de cette étude ont conduit à la structure représentée dans le dessin ORTEP (figure 3) qui montre sans ambiguïté que l'aziridine est

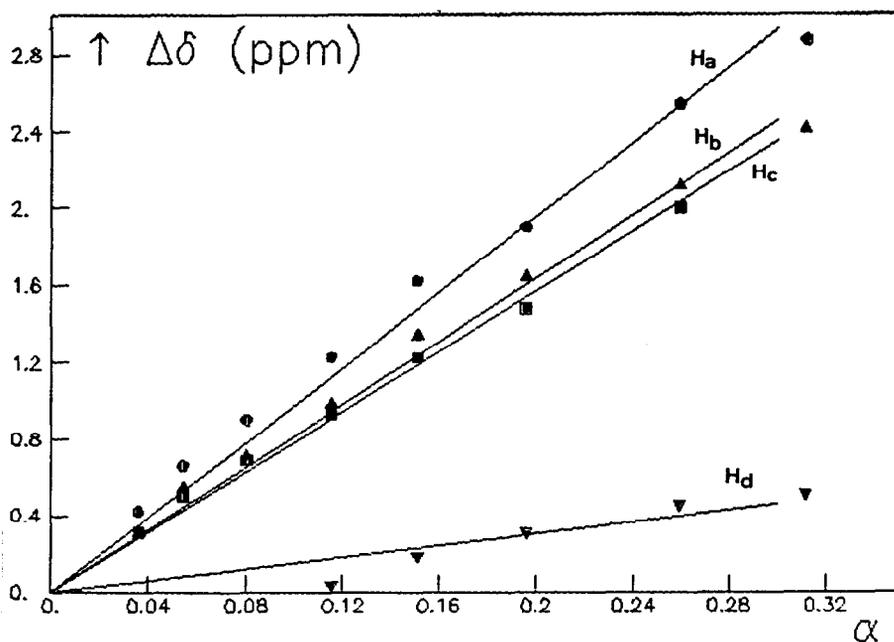
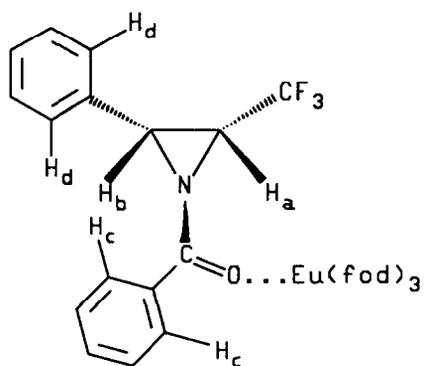


Fig. 1. Variation de déplacements chimiques en RMN du proton ($\Delta\delta$) du dérivé benzoylé de **5a** en fonction de la concentration en $\text{Eu}(\text{fod})_3$ (α) (α =nombre de moles d' $\text{Eu}(\text{fod})_3$ /nombre de moles de substrat).

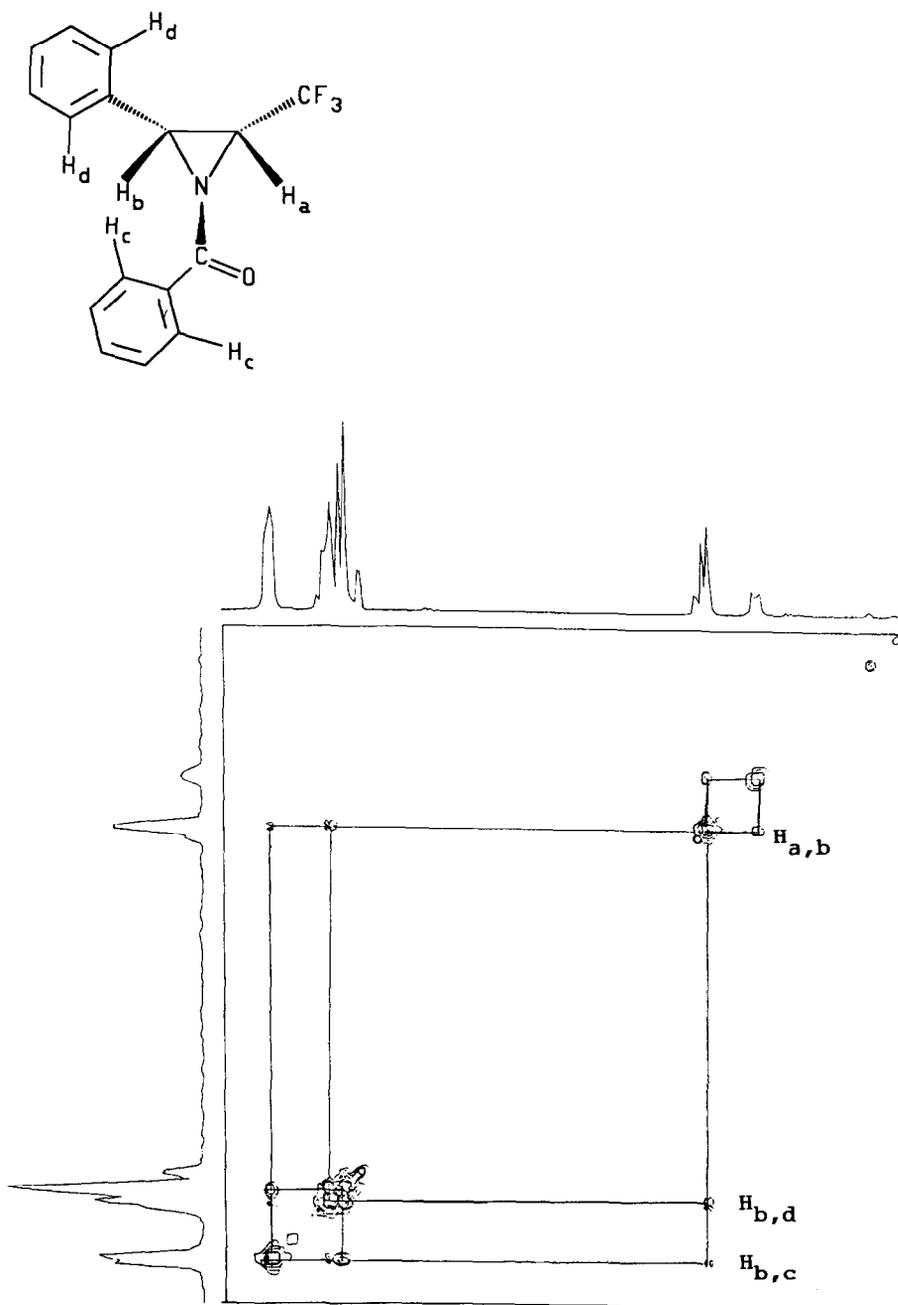


Fig. 2. Effet Overhauser nucléaire en RMN du proton à deux dimensions (NOESY) sur le dérivé benzoylé de 5a.

de configuration *cis* et que l'invertomère privilégié dans les cristaux (CO_2Et *syn* à H_a et H_b) est le même qu'en solution.

La similitude des propriétés spectrales de 5b et 5a permet de proposer la même configuration pour ces deux aziridines.

Pour l'aziridine 7, les valeurs du déplacement chimique en RMN des protons du groupe méthyle (1,5 ppm) et de celui du carbone de ce groupe (19 ppm) sont caractéristiques d'un groupement situé en *trans* par rapport à un noyau phényle [10, 18, 20, 21], ce qui est en faveur de la structure proposée pour 7.

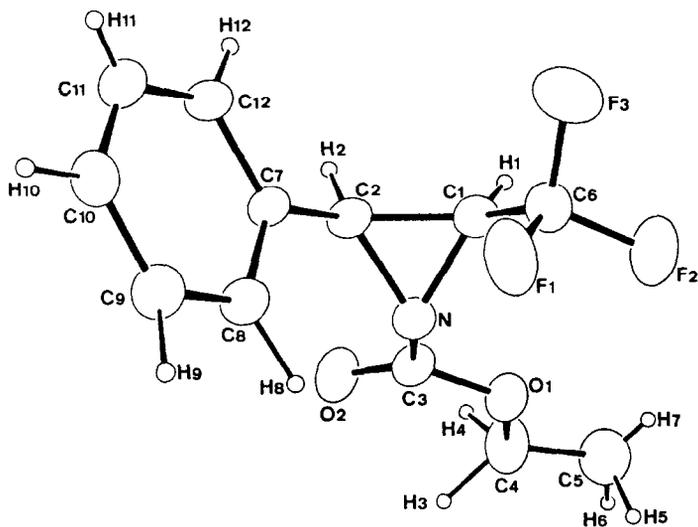


Fig. 3. Structure cristalline du dérivé N-éthoxy carbonyle de 5a.

PARTIE EXPERIMENTALE

I - Généralités

Sauf indication contraire, les analyses ont été conduites dans les conditions générales indiquées ci-dessous.

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN ELMER 297 en solution CH_2Cl_2 . La position des bandes d'absorption (ν) est exprimée en cm^{-1} .

Les spectres de RMN du proton ont été déterminés à 60 MHz à l'aide d'un spectrographe VARIAN EM-360 en solution dans CCl_4 . Les spectres de RMN du carbone-13 ont été enregistrés sur un VARIAN XL-100 fonctionnant à 25,2 MHz par transformée de Fourier avec découplage des protons : découplage total par bruit d'une part, et d'autre part, par découplage partiel "hors résonance" (solvant CDCl_3). Les déplacements chimiques (δ) des signaux décrits sont exprimés en ppm par rapport au TMS, pris comme référence interne. Les abréviations utilisées sont : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; quint, quintuplet ; sep, septuplet ; m, multiplet. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hz. Pour les spectres RMN du proton et du carbone-13 sont indiquées, en premier lieu, la multiplicité due au couplage avec les protons et ensuite celle due aux atomes de fluor. Les spectres de RMN du fluor ont été mesurés sur un appareil BRUKER WP-80 fonctionnant à 75,38 MHz. Les déplacements chimiques (ϕ) sont donnés en ppm par rapport à CFCl_3 pris comme référence interne (solvant CDCl_3).

Le spectre RMN à deux dimensions NOESY a été enregistré sur un appareil BRUKER AC-200 fonctionnant à 200 MHz et en solution dans CDCl_3 .

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre VARIAN MAT CH5 fonctionnant à 70 eV, avec introduction directe.

Les isolements par chromatographie ont été réalisés avec le gel de silice MERCK en utilisant comme éluant l'éther de pétrole (45-60°C) et l'éther éthylique ou des mélanges de ces deux solvants.

Les points de fusion (F) non corrigés ont été déterminés en tube capillaire au moyen de l'appareil du Dr TOTTOLI (BÜCHI).

II - Préparation des cétones **1a** et **1b**Trifluorométhyl benzyl cétone **1a**

On utilise la procédure décrite dans la littérature [11a]. Une seule modification a été apportée à cette technique : nous avons saturé les phases aqueuses en chlorure de sodium avant leur extraction à l'éther.
Rdt : 93 %.

Eb₁₅ = 72-75°C.

IR (film) : (C=O) 1770 ; (C-F) 1150-1215.

RMN ¹H : 3,87 (s, 2H, CH₂) ; 7,0-7,5 (m, 5H, H-arom, avec pic intense à 7,23).

RMN ¹³C : 43,0 (t, CH₂) ; 115,9 (s, q, ¹J_{CF}=292,3) ; 127,9 (d) ; 128,9 (d, 2xC-arom) ; 129,6 (d, 2xC-arom) ; 130,4 (s) ; 188,8 (s,q, ²J_{CF}=34,8).

(Thiényl-3')-1 trifluoro-3,3,3 propanone-2 **1b**

Elle a été préparée de la même manière que la cétone **1a**.

Première étape : dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant équipé d'une garde à chlorure de calcium, on introduit 45 ml d'éthanol absolu auquel on ajoute, morceau par morceau, 1,90 g (82,6 mmol) de sodium. Après une nuit d'agitation, on ajoute goutte-à-goutte un mélange de 9,7 ml (d=1,19 ; 11,6 g ; 81,5 mmol) de trifluoroacétate d'éthyle et 9,3 ml (d=1,08 ; 10,0 g ; 81,2 mmol) de thiophéno-3 acétonitrile. On porte ensuite au reflux de l'éthanol pendant 24 heures. Le brut réactionnel est hydrolysé par addition d'une solution d'acide chlorhydrique 26 %, jusqu'à l'obtention d'une solution acide. La phase aqueuse est saturée en chlorure de sodium, puis extraite par de l'éther (4 x 100 ml). Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de magnésium ; après filtration et évaporation du solvant sous vide, on recueille 18,21 g de (thiényl-3')-2 trifluoro-4,4,4 one-3 butanenitrile-1.

Deuxième étape : aux 18,21 g de produit brut intermédiaire, on additionne 40 ml d'eau et à l'aide d'une ampoule à brome, on ajoute goutte-à-goutte et sous agitation 34 ml d'acide sulfurique concentré. La cétone **1b** est extraite du milieu réactionnel par entraînement à la vapeur d'eau. On collecte jusqu'à obtention d'un distillat limpide (environ 3 heures à 140°C). La fraction obtenue est extraite avec de l'éther (3 x 100 ml) après saturation de la phase aqueuse en chlorure de sodium. Les phases

éthérées jointes sont séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du solvant sous vide, on obtient 12,84 g de cétone **1b** brute. On purifie par distillation sous vide : on recueille 8,41 g (43,4 mmol, 53 %) de cétone **1b**.

$E_{b,12} = 70-71^{\circ}\text{C}$.

IR : (C=O) 1765 ; (C-F) 1150-1215.

RMN ^1H : 3,93 (s, 2H, CH_2) ; 6,7-7,3 (m, 3H, H -thiényl).

L'analyse complète de ce composé nouvellement décrit a été effectuée sur son oxime **2b**.

III - Synthèse des oximes **2a** et **2b**

Oxime de la trifluoro-méthyl benzyl cétone **2a**

Elle a été préparée selon la méthode décrite dans la littérature [11a]. Comme pour la cétone **1a**, la phase aqueuse a été saturée en chlorure de sodium avant extraction à l'éther. L'oxime **2a** ainsi obtenue est constituée d'un mélange d'isomères **syn** et **anti** benzyle en proportions 94/6.

Rdt : 98 %.

$E_{b,10} = 114-155^{\circ}\text{C}$.

F = 40-42°C.

IR : (O-H) 3545, 3300 ; (C-F) 1140-1190.

RMN ^1H : 3,83 (s, 2H, CH_2) ; 7,0-7,5 (m, 5H, H -arom, avec pic intense à 7,32) ; 9,0 (sl, 1H, OH).

* isomère minoritaire : 3,68 (s, CH_2).

RMN ^{13}C : 30,0 (t, CH_2) ; 120,8 (s,q, $^1\text{J}_{\text{CF}}=274,0$) ; 127,1 (d) ; 128,7 (d, 2xC-arom) ; 128,9 (d, 2xC-arom) ; 133,8 (s) ; 149,0 (s,q, $^2\text{J}_{\text{CF}}=32,0$).

Oxime de la (thiényl-3')-1 trifluoro-3,3,3 propanone-2 **2b**

Nous avons opéré en suivant la procédure utilisée pour **2a** : on fait réagir 5,42 g (27,8 mmol) de cétone **1b** sur 6,2 g (90 mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 35 ml de pyridine. On porte le mélange à reflux pendant 3,5 heures sous agitation. Après refroidissement et acidification du milieu par addition de 60 ml de HCl 3N, on extrait

avec de l'éther (4 x 100 ml). Les phases étherées jointes sont séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du solvant sous vide, on obtient 5,7 g de produit brut que l'on purifie sur 85 g de silice. Par élution avec un mélange d'éther de pétrole-éther (97/3), on isole 5,22 g (24,9 mmol, 89 %) d'oxime 2b (mélange **anti/syn** trifluorométhyle [98/2]).

F = 55-56°C.

IR : (O-H) 3540, 3245 ; (C-F) 1150-1190.

RMN ¹H : 3,78 (s, 2H, CH₂) ; 6,8-7,3 (m, 3H, H-thiényl) ; 9,56 (s, 1H, OH).

* isomère minoritaire : 3,72 (s, CH₂).

RMN ¹³C : 24,6 (t, CH₂) ; 120,6 (s,q, ¹J_{CF}=274,3) ; 123,0 (d) ; 125,7 (d) ; 128,2 (d) ; 132,9 (s) ; 148,5 (s,q, ²J_{CF}=32,0).

Analyse C₇H₆F₃NOS, Calc % : C 40,19 H 2,89 N 6,69 F 27,24 S 15,13
Tr 40,66 2,90 6,58 27,37 15,42

Masse m/z : 209 (99, M⁺), 193 (6), 192 (37), 191 (14), 190 (6), 172 (10), 171 (19), 165 (7), 164 (6), 148 (10), 124 (6), 123 (19), 122 (64), 115 (5), 109 (5), 99 (10), 98 (47), 97 (100), 96 (17), 95 (8), 84 (25), 70 (12), 69 (25), 58 (8), 53 (20), 51 (10), 43 (54), 40 (13).

IV - Synthèse de l'hydrazone 3a et de l'hydrazonium 4a

N,N,-diméthyl hydrazone de la trifluorométhyl benzyl cétone 3a

Nous avons opéré de façon habituelle [12] : à 28,4 g (0,15 mol) de 1a, on ajoute 46 ml (d=0,79 ; 36 g ; 0,6 mol) de N,N-diméthyl hydrazine dans 42 ml d'éthanol absolu et 0,75 ml d'acide acétique glacial. La réaction est portée à reflux sous agitation pendant 25 heures. Le solvant et l'excès d'hydrazine sont évaporés sous vide. Le mélange réactionnel est repris par de l'éther éthylique (250 ml) décanté, puis séché sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation de l'éther sous vide, on obtient 35 g d'hydrazone 3a brute. Après distillation sous vide, on recueille 32,5 g (0,14 mol, 93 %) d'hydrazone 3a, composée d'un mélange d'isomères **syn-anti** benzyle 98/2.

Eb₁₂ = 113-114°C.

IR (film) : (C=N) 1610 ; (C-F) 1150-1180.

RMN ^1H (CDCl_3) : 2,73 (s, 6H, $2\times\text{CH}_3$) ; 3,82 (s, 2H, CH_2) ; 6,9-7,5 (m, 5H, H- arom , avec pic intense à 7,22).

* Isomère minoritaire : 3,62 (s, CH_2).

RMN ^{13}C : 32,9 (t, CH_2) ; 46,7 (q, $2\times\text{CH}_3$) ; 121,7 (s, q, $^1\text{J}_{\text{CF}}=275,2$) ; 126,5 (d) ; 128,0 (d, $2\times\text{C- arom}$) ; 128,5 (d, $2\times\text{C- arom}$) ; 135,6 (s) ; 139,2 (s, q, $^2\text{J}_{\text{CF}}=31,3$).

Hydrazonium 4a

A 494 mg (2,1 mmol) d'hydrazone 3a, on additionne 2,11 g (12,8 mmol) de triflate de méthyle dans 15 ml d'éther de pétrole et on agite jusqu'à la formation d'un précipité blanc (environ 2 heures de réaction). L'éther de pétrole est évaporé sous vide et le résidu blanc est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole. Après séchage sous vide, on obtient 794 mg (2,0 mmol, 94 %) d'hydrazonium 4a.

RMN ^1H (CDCl_3 , acétone- d_6) : 3,73 (s, 9H, $3\times\text{CH}_3$) ; 4,43 (s, 2H, CH_2) ; 7,0-7,6 (m, 5H, H- arom , avec pic intense à 7,25).

Note : cet hydrazonium est relativement instable et doit être préparé fraîchement avant chaque utilisation.

V - Procédure générale pour la réaction d'organomagnésien avec les oximes 2a et 2b

Dans un ballon muni d'un réfrigérant équipé d'une garde à chlorure de calcium, on introduit huit équivalents de magnésium et de bromure d'alkyle et un équivalent d'oxime ; on ajoute un volume de THF de façon à obtenir une solution d'environ 1,5 M en organomagnésien. On agite à l'aide d'une cuve à ultrasons pendant une période de temps précisée pour chaque cas. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur de la glace additionnée de chlorure d'ammonium ; on extrait par de l'éther (4 x 100 ml) après saturation de la phase aqueuse avec du chlorure d'ammonium. Les phases organiques jointes sont lavées par une solution saturée de chlorure de sodium (3 x 10 ml) et ensuite séchées sur sulfate de magnésium. Les aziridines brutes sont purifiées par chromatographie sur colonne de silice (25 g pour environ 0,5 g du substrat).

Aziridine 5a, éluant : éther de pétrole/éther 90/10.

Aziridine 5b, éluant : éther de pétrole/éther 95/5.

Action du bromure d'éthyl magnésium sur l'oxime 2a

On part de 6,3 g (31 mmol) de **2a** dissous dans 50 ml de THF, 6,0 g (247 mmol) de magnésium et 18,5 ml (d=1,46 ; 27,0 g ; 247 mmol) de bromure d'éthyle dilués dans 100 ml de THF. Agitation 1 heure. Purification sur 120 g de silice. On obtient 3,0 g (16 mmol, 52 %) d'aziridine **5a**.

Action du bromure d'isopropyl magnésium sur l'oxime 2a

On mélange 1,04 g (5,1 mmol) de **2a** dissous dans 15 ml de THF, 0,96 g (39,5 mmol) de magnésium et 3,6 ml (d=1,35 ; 4,9 g ; 40 mmol) de bromure d'isopropyle dissous dans 15 ml de THF. On agite pendant 1 heure. On obtient 517 mg (2,8 mmol, 54 %) d'aziridine **5a** purifiée.

Action du bromure d'isobutyl magnésium sur l'oxime 2a

1,00 g (4,9 mmol) de **2a**, 0,96 g (39,5 mmol) de magnésium et 4,3 ml (d=1,26 ; 5,4 g ; 40 mmol) de bromure d'isobutyle sont mélangés avec 30 ml de THF. On agite pendant 3,5 heures. On obtient 352 mg (1,9 mmol, 38 %) d'aziridine **5a** purifiée.

Action du bromure d'éthyl magnésium sur l'oxime 2b

On mélange 1,00 g (4,8 mmol) de **2b**, 0,93 g (38,3 mmol) de magnésium et 2,9 ml (d=1,46 ; 4,2 g ; 39 mmol) de bromure d'éthyle dans 30 ml de THF. On agite pendant 1 heure. Après purification, on obtient 403 mg (2,1 mmol, 44 %) d'aziridine **5b**. On retrouve aussi 254 mg (1,2 mmol, 25 %) d'oxime **2b** qui n'a pas réagi.

Caractéristiques des aziridines 5a et 5b

Phényl-3 trifluorométhyl-2 aziridine cis 5a F = 76-80°C

(éther de pétrole).

IR : (NH) 3340 ; (C-F) 1120-1180.

RMN ^1H (CDCl_3) : 1,60 (sl, 1H, NH) ; 2,87 (d,q, $^3\text{J}_{\text{HH}} = ^3\text{J}_{\text{HF}} = 6$, 1H, CH-CF₃) ; 3,47 (dl, $^3\text{J}_{\text{HH}} = 6$, 1H, CH-Ph) ; 7,1-7,7 (m, 5H, H-arom, avec pic intense à 7,40).

RMN ^{13}C : 35,8 (d,q, $^3\text{J}_{\text{CF}} = 1,2$) ; 36,0 (d,q, $^2\text{J}_{\text{CF}} = 38,3$) ; 124,4 (s,q, $^1\text{J}_{\text{CF}} = 274,0$) ; 127,5 (d) ; 127,6 (d, 2xC-arom) ; 128,0 (d, 2xC-arom) ; 134,2 (s).

RMN ^{19}F : -66,6 (dl, $^3\text{J}_{\text{FH}} = 6$).

Analyse $C_9H_8F_3N$, Calc % : C 57,76 H 4,31 N 7,48 F 30,45
 Tr 57,62 4,31 7,36 30,69

Masse m/z : 187 (44, M^+), 186 (100), 166 (14), 118 (46), 117 (49),
 109 (16), 105 (14), 91 (21), 90 (23), 89 (29), 77 (19),
 63 (14), 51 (17), 44 (32), 40 (87).

(Thiényl-3')-3 trifluorométhyl-2 aziridine cis 5b F = 86-87°C
 (éther de pétrole).

IR : (NH) 3320 ; (C-F) 1110-1190.

RMN 1H ($CDCl_3$) : 1,63 (sl, 1H, NH) ; 2,73 (d,q, $^3J_{HH}=^3J_{HF}=6$, 1H, CH- CF_3) ;
 3,38 (dl, $^3J_{HH}=6$, 1H, CH-Ph) ; 6,8-7,5 (m, 3H, H-
 thiényl).

RMN ^{13}C : 32,2 (d,q, $^3J_{CF}\approx 1$) ; 35,9 (d,q, $^2J_{CF}=38,5$) ; 122,9 (d) ; 124,2
 (s,q, $^1J_{CF}=274,2$) ; 125,2 (d) ; 127,0 (d) ; 135,3 (s).

Analyse $C_7H_6F_3NS$, Calc % : C 43,52 H 3,13 N 7,25 S 16,52 F 29,50
 Tr 43,39 3,15 7,27 16,29 29,74

Masse m/z : 193 (12, M^+), 192 (3), 159 (7), 152 (3), 132 (12), 119
 (9), 115 (10), 99 (7), 97 (11), 91 (18), 88 (5), 85 (16),
 84 (14), 81 (18), 80 (6), 78 (10), 77 (8), 74 (10), 73 (17),
 71 (5), 70 (32), 69 (24), 67 (24), 62 (5), 60 (21), 59 (8),
 57 (67), 56 (37), 55 (100), 54 (7), 53 (30), 52 (23), 45
 (24), 43 (21), 42 (7), 41 (23).

Action du bromure d'éthyl magnésium sur l'oxime 2a (procédure
 de Grignard)

L'organomagnésien est engendré dans l'éther (50 ml) par addition
 de 7,0 g (64 mmol) de bromure d'éthyle sur 1,12 g de magnésium (46,0
 mmol). On ajoute ensuite 1,0 g (5 mmol) d'oxime 2a dissoute dans 10 ml
 d'éther et on porte à reflux sous agitation pendant 18 heures. Le mélange
 réactionnel refroidi est versé sur un mélange glace-chlorure d'ammonium ;
 les phases organiques sont extraites par de l'éther (3 x 100 ml) et
 séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration et évaporation du
 solvant sous vide, on obtient 1,0 g d'aziridine 5a que l'on chromatogra-
 phie sur 40 g de silice. On isole 240 mg (1,3 mmol, 28 %) de 5a.

VI - Synthèse de l'aziridine 7Action du bromure de méthyle sur l'oxime 2a

Dans un ballon à trois tubulures muni d'un réfrigérant équipé d'une garde à chlorure de calcium, on introduit 0,96 g (39,5 mmol) de magnésium que l'on recouvre par 15 ml de THF ; on fait barboter du bromure de méthyle et on agite à l'aide d'ultrasons jusqu'à la disparition complète de magnésium. On ajoute ensuite une ou deux tournures de magnésium pour s'assurer que tout le bromure de méthyle dissous a réagi. On additionne alors 1,01 g (5,0 mmol) d'oxime 2a et on agite à l'aide d'ultrasons pendant 4,5 heures. Le mélange réactionnel est ensuite versé sur un mélange glace-chlorure d'ammonium, puis extrait à l'éther (3 x 100 ml) après saturation de la phase aqueuse en chlorure d'ammonium. Les solutions étherées jointes sont séchées sur sulfate de magnésium, puis on évapore le solvant sous vide. Le brut de la réaction est ensuite purifié par chromatographie sur 26 g de silice : par élution avec un mélange d'éther de pétrole et d'éther 95/5, on isole 207 mg (1,0 mmol, 21 %) d'aziridine 7.

Action de l'iodure de méthyl magnésium sur l'hydrazonium 4a

On engendre l'organomagnésien selon la procédure de Grignard à partir de : 403 mg (16,6 mmol) de magnésium et 2,6 g (17,4 mmol) d'iodure de méthyle et de 20 ml d'éther. On ajoute 794 mg (2,0 mmol) d'hydrazonium 4a fraîchement préparé et dissous dans 10 ml de THF. On agite mécaniquement pendant 19 heures à 40°C. On verse le mélange réactionnel sur un mélange glace-chlorure d'ammonium. On extrait par de l'éther (4 x 100 ml) après saturation de la phase aqueuse en chlorure d'ammonium. Les phases organiques jointes sont séchées sur sulfate de magnésium et après évaporation du solvant sous vide, on purifie le produit brut sur 40 g de silice. On isole 65 mg (0,3 mmol, 16 %) d'aziridine 7 et 126 mg (0,5 mmol, 25 %) d'hydrazone 3a.

Caractéristiques de l'aziridine 7

IR : (NH) 3310 ; (C-F) 1110-1200.

RMN ¹H : 1,0 (s1, 1H, NH) ; 1,55 (s, 3H, CH₃) ; 3,08 (s1, 1H, CH-Ph) ; 6,9-7,5 (m, 5H, H-arom, avec pic intense à 7,23).

RMN ^{13}C : 19,1 (q) ; 41,8 (s,q, $^2\text{J}_{\text{CF}}=34,3$) ; 44,0 (d) ; 125,3 (s,q, $^1\text{J}_{\text{CF}}=276,8$) ; 127,3 (d, 2xC-arom) ; 127,7 (d) ; 127,9 (d, 2xC-arom) ; 134,9 (s).

Masse m/z : 201 (17, M^+), 200 (22), 198 (24), 187 (16), 186 (32), 185 (14), 181 (13), 180 (100), 179 (36), 178 (43), 172 (26), 166 (14), 165 (43), 151 (24), 117 (22), 109 (15), 106 (21), 105 (56), 104 (75), 103 (39), 102 (20), 96 (17), 95 (14), 91 (76), 90 (35), 89 (67), 79 (15), 78 (26), 77 (79), 76 (17), 69 (29), 63 (15), 59 (14), 57 (18), 55 (16), 52 (15), 51 (51), 50 (20), 43 (47), 42 (43), 41 (42).

VII - Détermination de la structure cristalline du dérivé N-éthoxycarbone de 5a

Données cristallographiques : $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{F}_3$; système orthorhombique groupe d'espace $\text{Pca}2_1$; $a = 9,303(1)$, $b = 16,579(2)$, $c = 8,245(1)$, $V = 1271,7(4)\text{Å}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1,354 \text{ g.cm}^{-3}$, $F(000) = 560$, $\mu(\lambda \text{ CuK}\alpha) = 10,8 \text{ cm}^{-1}$.

Les mesures ont été obtenues à partir d'un cristal parallélépipédique de $0,40 \times 0,25 \times 0,20 \text{ mm}$ étudié au moyen d'un diffractomètre Nonius CAD-4. Les paramètres de maille ont été affinés à partir des positions angulaires de 25 réflexions ($14,31^\circ \leq \theta \leq 32,21^\circ$). Les intensités ont été enregistrées en scan $\omega - \theta$, pour $1 \leq \theta \leq 73^\circ$. Parmi les 1344 réflexions indépendantes explorées, seules 959 ont été considérées observées : $I > 1,43 \sigma(I)$ et $I > 1,3 I_{\text{fond continu}}$. Les intensités ont été corrigées des facteurs de Lorentz et de polarisation. La structure a été déterminée par les méthodes directes. Les atomes d'hydrogène ont été obtenus à partir des synthèses ΔF et ont été munis d'un facteur de température égal au facteur $B_{\text{éq}}$ de l'atome porteur. Les itérations finales ont porté sur les x , y , z de tous les atomes et les β_{ij} des atomes de carbone, azote, oxygène et fluor. $R_{\text{final}} = 0,061$; $wR = 0,089$ avec $w = (a + b |F_o|)^{-2}$. Les coordonnées atomiques affinées des atomes de fluor, oxygène, azote et carbone sont dans le tableau.

Les coordonnées des atomes d'hydrogène, les longueurs et angles de liaisons, les facteurs d'agitation thermique anisotrope β'_{ij} , les facteurs de structure ont été déposés auprès de l'éditeur.

Les calculs ont été effectués à Orsay au Centre Inter Régional de Calcul Electronique (C.I.R.C.E.).

TABLEAU

Coordonnées relatives affinées et paramètres d'agitation thermique isotrope équivalentes. $B_{\text{eq}} = 4/3 \sum_i \sum_j \beta_{ij} a_i a_j$

	x	y	z	B_{eq}
F1	0,6548(4)	0,2886(3)	-0,0250	10,9(3)
F2	0,6509(6)	0,2013(3)	-0,2062(10)	11,5(3)
F3	0,5477(8)	0,3112(4)	-0,2403(11)	13,4(4)
O1	0,4324(5)	0,0527(2)	0,0414(10)	8,2(2)
O2	0,2739(7)	0,1031(3)	0,2131(11)	9,9(3)
N	0,4380(4)	0,1847(2)	0,0917(9)	6,2(2)
C1	0,4373(6)	0,2208(3)	-0,0690(11)	6,4(3)
C2	0,3493(5)	0,2571(3)	0,0704(10)	6,1(2)
C3	0,3721(6)	0,1118(3)	0,1220(12)	7,1(3)
C4	0,3746(13)	-0,0277(4)	0,0732(17)	11,6(5)
C5	0,4121(11)	-0,0793(6)	-0,0404(20)	12,1(7)
C6	0,5718(7)	0,2552(3)	-0,1301(12)	7,5(3)
C7	0,3900(5)	0,3311(2)	0,1630(10)	5,4(2)
C8	0,4963(6)	0,3315(3)	0,2802(11)	6,9(3)
C9	0,5271(7)	0,4008(4)	0,3630(12)	7,7(3)
C10	0,4568(7)	0,4712(4)	0,3327(12)	7,4(3)
C11	0,3480(8)	0,4709(4)	0,2182(12)	7,8(3)
C12	0,3152(6)	0,4013(3)	0,1333(11)	6,6(2)

Principales longueurs (Å) et principaux angles (°) de liaisons intramoléculaires

C1 - N	1,455(8)	C6 - F3	1,318(9)
C2 - N	1,467(6)	C6 - C1	1,465(9)
C2 - C1	1,533(9)	C7 - C2	1,495(7)
C3 - O1	1,310(7)	C8 - C7	1,382(8)
C3 - O2	1,192(8)	C9 - C8	1,368(9)
C3 - N	1,378(7)	C10-C9	1,361(9)
C4 - O1	1,461(9)	C11-C10	1,385(9)
C5 - C4	1,315(20)	C12-C7	1,378(7)
C6 - F1	1,286(9)	C12-C11	1,383(9)
C6 - F2	1,316(8)		

REFERENCES

- 1 Voir par exemple :
- a) R. FILLER, J. Fluorine Chem., 33 (1986) 361 .
 - b) G.A. OLAH, J.G. SHIH et G.H.S. PRAKASH, J. Fluorine Chem., 33 (1986) 377.
- 2 a) J.A. DEYRUP, 'Heterocyclic Compounds', 'Small Ring Heterocycles', A. HASSNER Ed., J. Wiley and Sons, New York, 42 (1983) (1ère Partie), 1 ;
- b) O.C. DERMER et G.E. HAM, 'Ethylenimine and Other Aziridines', Academic Press, New York, (1969) 1.
- 3 a) R.G. KOSTYANOVSKY, I.I. TCHERVIN, A.A. FOMICHOV, Z.E. SAMOJLOVA, C.N. MAKAROV, Y.V. ZEIFMAN et B.L. DYATKIN, Tetrahedron Lett., (1969) 4021 ;
- b) Y.M. SAUNIER, R. DANION-BOUGOT, D. DANION et R. CARRIE, Tetrahedron, 32 (1976) 1995.
- 4 a) K. BURGER, A. MEFFERT et S. BAUER, J. Fluorine Chem., 10 (1977) 57 ;
- b) F. WEYGAND, K. BURGER et K. ENGELHARDT, Chem. Ber., 99 (1966) 1461.
- 5 Voir par exemple :
- a) Y.V. ZEIFMAN, S.O. KOSHTOYAN et I.L. KNUNYANTS, Dokl. Akad. Nauk SSSR, 195 (1970) 93 [Chem.Abstr., 74 (1971) 53350 y];
 - b) I.L. KNUNYANTS et Y.V. ZEIFMAN, Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim., (1967) 711 [Chem.Abstr. 67 (1967) 100073 c];
 - c) R.E. BANKS et G.J. MOORE, J. Chem. Soc. C, (1966) 2304 ;
 - d) A.L. LOGOTHETIS, J. Org. Chem., 29 (1964) 3049.
- 6 a) Référence 2a, p. 34 ;
- b) Référence 2b, p. 62 ;
 - c) S. ARSENIYADIS, A. LAURENT et P. MISON, Bull. Soc. Chim. Fr., II (1980) 246 et références citées.
- 7 P. MOREAU, N. NAJI et A. COMMEYRAS, J. Fluorine Chem., 34 (1987) 421 et références citées.
- 8 P.G. GASSMAN et N.J. O'REILLY, J. Org. Chem., 52 (1987) 2481 et références citées.
- 9 T. KITAZUME et N. ISHIKAWA, J. Am. Chem. Soc., 107 (1985) 5186 et références citées.
- 10 G. ALVERNHE et A. LAURENT, J. Chem. Research, (1978), S 28, M 0501.

- 11 a) W.R. NES et A. BURGER, J. Am. Chem. Soc., 72 (1950) 5409 ;
b) R.M. PINDER et A. BURGER, J. of Pharmaceutical Sciences, 56 (1967) 970 ;
c) X. CREARY, J. Org. Chem., 52 (1987) 5026.
- 12 S. ARSENIYADIS, A. LAURENT et P. MISON, Bull. Soc. Chim. Fr., II (1980) 233.
- 13 a) J.J. LUCIER, A.D. HARRIS et P.S. KOROSSEC, Organic Syntheses, 44 (1964) 72 ;
b) A.R. SURREY, Organic Syntheses, 26 (1946) 86.
- 14 R. CHAABOUNI et A. LAURENT, Bull. Soc. Chim. Fr., (1973) 2680.
- 15 J.L. LUCHE et J.C. DAMIANO, J. Am. Chem. Soc., 102 (1980) 7926.
- 16 a) H.P. BRAENDLIN et E.T. MCBEE, 'Advances in Fluorine Chemistry', M. STANCEY, J.C. TATLOW et A.G. SHARPE Ed., Butterworths, Londres, 3 (1963) 11 ;
b) M. HUDLICKY, 'Chemistry of Organic Fluorine Compounds : a Laboratory Manual', J. WILEY and Sons, New York, (1976) 2ème édition, p. 362.
- 17 H.S. MOSHER, J.E. STEVENOT et D.O. KIMBLE, J. Am. Chem. Soc., 78, (1956) 4374.
- 18 S.J. BROIS et G.P. BEARDSLEY, Tetrahedron Lett., (1966) 5113.
- 19 K. QUINZE, A. LAURENT et P. MISON, J. Fluorine Chem., voir article suivant.
- 20 P. MISON, R. CHAABOUNI, Y. DIAB, R. MARTINO, A. LOPEZ, A. LATTES, F.W. WEHRLI et T. WIRTHLIN, Organic Magnetic Resonance, 8 (1976) 79.
- 21 G. ALVERNHE et A. LAURENT, Bull. Soc. Chim. Fr., (1970) 3003.