

par Paul Baret, Eve-Marie Rivoirard et Jean-Louis Pierre

Laboratoire de Chimie Organique, Université Grenoble I, BP 53 X, 38041 Grenoble Cedex, France
Reçu le 10 Mars 1979

Le traitement d'aziridines C-fonctionnalisées par l'acide fluorosulfurique permet la préparation des sels d'aziridinium N-protonés correspondants avec des rendements élevés. L'action du fluorosulfate de méthyle sur les aziridines secondaires conduit également aux sels d'aziridinium N-protonés. Les sels protonés sont isolés et caractérisés par voies chimique et spectroscopique. La configuration des épimères à l'azote est établie par effet Overhauser nucléaire et la stéréochimie de la réaction est discutée.

J. Heterocyclic Chem., 17, 201 (1980).

Contrairement aux sels d'aziridinium quaternaires, peu de sels protonés ont été réellement isolés et surtout caractérisés (4). Les aziridines N-protonées sont les intermédiaires de nombreuses réactions chimiques ou biologiques des aziridines ou des β -haloamines. L'isolement d'un sel d'aziridinium nécessite un certain nombre de précautions pour éviter l'ouverture par le contre-ion, le solvant ou l'aziridine elle-même: dilution, basse température, milieu peu nucléophile. Olah (5) a étudié, essentiellement par résonance magnétique nucléaire, la protonation en milieu superacide de diverses aziridines; certains sels ayant pu être isolés sous forme cristalline. Breuer (6) étudie également la rmn de trifluoroacétates d'aziridinium en solution, mais ne les isole pas. Récemment, De Boer, et coll. (7) ont pu décrire la formation de méthylène aziridines protonées en milieu superacide.

Dans ce mémoire, nous rapportons une méthode de synthèse simple et efficace ainsi qu'une étude de la stéréochimie d'épimères à l'azote d'aziridines C-fonctionnalisées protonées stables.

Résultats.

Les aziridines **1** à **6**, traitées dans l'éther anhydre à -50° par l'acide fluorosulfurique, conduisent aux fluorosulfates d'aziridinium correspondants avec de bons rendements. Les aziridines **2** et **6**, traitées dans les mêmes conditions par le fluorosulfate de méthyle conduisent également aux sels d'aziridinium. Ces réactions sont exemptes de produits secondaires. Les sels obtenus (Tableau I) sont stables et peuvent être conservés indéfiniment au réfrigérateur. Sauf dans les réactions (b) et (d) du Tableau I, un seul stéréoisomère à l'azote est obtenu alors que deux diastéréoisomères peuvent être engendrés (réactions (a) à (f)). Les configurations relatives ont été établies par effet Overhauser nucléaire; les composés **7** et **8**, **10** et **11** ainsi que **12** et **13** sont respectivement épimères à l'azote.

Les caractérisations ont été effectuées à partir des spectres de rmn et des analyses centésimales. Les résultats obtenus par ces méthodes pouvant également correspon-

Tableau I

Fluorosulfates d'aziridinium: stéréochimie

Réaction	Aziridine	Ions aziridinium, (FSO ₃ ⁻)
(a)		
(b)		
(c)		
(d)		
(e)		
(f)		
(g)		
(h)		

(a) Produits non séparés, obtenus en proportions voisines (b) Produits non séparés; **10** = 20%; **11** = 80% (réaction effectuée à -30°).

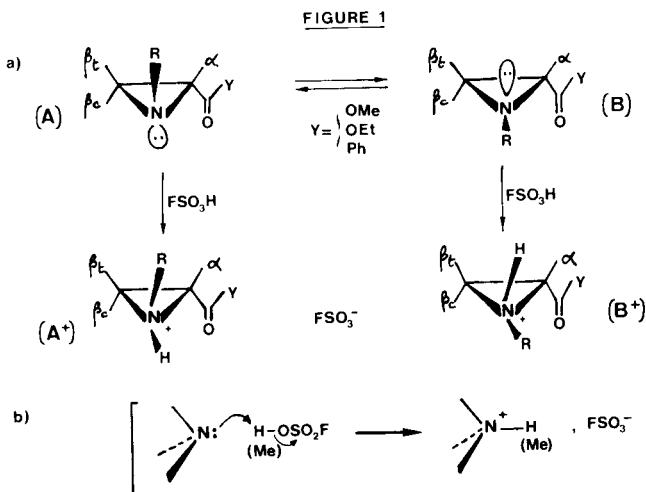
dre aux sels de piperazinium correspondants (2, 8), susceptibles de se former lors de la synthèse, nous avons pu lever cette ambiguïté par un test chimique simple. Les produits obtenus à partir des aziridines **1** à **6**, par action du fluoro-

sulfate de méthyle (cas de **2** et **6**) ou de l'acide fluorosulfurique, traités par une solution aqueuse de carbonate de sodium, conduisent, après extraction au chloroforme, quantitativement à l'aziridine résultant de la perte d'un proton sur l'azote. Ainsi, **7** et **8** conduisent à **1**, **9** à **3**, **10** et **11** à **4**, **12** et **13** à **5**, **14** à **2** et **15** à **6**. Cette transformation, qui ne peut conduire à des aziridines à partir de sels de piperazinium, garantit la structure des ions aziridinium (9).

Stereochimie des réactions.

Les précurseurs aziridiniques **1** et **3** présentent exclusivement la configuration à l'azote de type A (Figure I), l'inversion n'étant pas observée (11). Nous avons montré que **5** est exclusivement de configuration B. La configuration à l'azote de **2** et **6** n'a pu être déterminée avec exactitude, cependant, une liaison hydrogène intramoléculaire NH...O=C ayant été mise en évidence (12), l'invertomère B intervient au moins partiellement. Nous avons observé que dans le cas de **4** la population de l'invertomère A est de 22% dans l'éther à -30° et celle de l'invertomère B de 78%.

Lors de l'alkylation ou de la protonation d'une amine, la configuration à l'azote est conservée (13): le groupe alkyle ou le proton prend la place du doublet (Figure I_b). Nous avons vérifié que les ions aziridinium N-protonés épimères ne s'équilibrent pas dans les conditions de la réaction, qui est donc contrôlée cinétiquement. La N-protonation est une réaction rapide impliquant une énergie d'activation plus faible que la barrière d'inversion de l'azote dans les aziridines, au contraire de la N-alkylation qui est lente par rapport à l'inversion de l'azote (13). Le principe de Curtin-Hammett ne doit pas s'appliquer aux réactions avec l'acide fluorosulfurique, au contraire des réactions avec le fluorosulfate de méthyle.



La stéréochimie des ions aziridinium obtenus dans les réactions (a) (c) (d) (e) (g) et (h) (Tableau I) doit refléter directement celle du précurseur aziridinique. C'est bien

ce qui a pu être observé avec **1,3,4** et **5** (les réactions (g) et (h) ne peuvent pas conduire à des stéréoisomères à l'azote).

Nous avons montré que, dans l'alkylation d'aziridines tertiaires C-fonctionnalisées (**3**), l'attaque de l'invertomère le moins encombré était favorisée, phénomène déjà mis en évidence par Bottini (13). Le cas de **2** (réaction (b)) ne peut être valablement discuté, les proportions de **7** et **8** n'ayant pu être déterminées avec précision. L'invertomère A de **6** doit réagir plus rapidement que l'invertomère B (le groupe benzoyle est moins encombrant que le groupe phényle). L'obtention exclusive de **13** (réaction (f)) implique que l'invertomère B de **6** est très nettement privilégié

$$\text{puisque l'on a } \frac{|13|}{|12|} = \frac{k_B}{k_A} \cdot \frac{6B}{6A} \text{ avec } k_A > k_B.$$

Nous disposons ainsi d'une méthode simple et efficace d'obtention d'aziridines protonées stables. Ces composés ont été caractérisés sans ambiguïté et la stéréochimie de leur formation a été rationalisée. Ces résultats permettront d'approfondir l'étude de mécanismes de réactions pour lesquelles un ion aziridinium intermédiaire a été envisagé. Ils devraient également permettre l'étude comparative de l'activité biologique des sels d'aziridinium et des composés acycliques dont ils sont potentiellement issus.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres rmn ont été enregistrés soit sur appareil Perkin-Elmer R-24 (60 megahertz), soit sur appareil Cameca (250 megahertz). Les études d'effet Overhauser ont été effectuées soit sur appareil Cameca, soit sur appareil Varian HA 100 (100 megahertz). Le tétraméthylsilane a été utilisé comme référence interne.

Les analyses cpv ont été réalisées sur un appareil Varian Aerograph 1400 avec l'hélium comme gaz vecteur et sur une colonne de type Ucon polar de un mètre.

Les précurseurs aziridiniques sont connus. Les composés **1** à **4** ont été préparés selon Cromwell (4) par action de l'amine convenable sur l' α -bromo acrylate d'éthyle ou l' α -bromo crotonate de méthyle. Les composés **5** et **6** ont été obtenus à partir de la benzylidène acétophénone selon Southwick (4). Le stéréoisomère trans de **5** a été séparé de l'épimère cis par chromatographie sur colonne de silice (pentane 30%-benzène 70% puis benzène 98%-éther 2%); rendement en mélange $5_t + 5_c = 85\%$; % $5_t = 60$; rmn (éther perdeutérié, à 27°): $\delta_{10^6} = 2,62$ (N-Me), 3,5 (H_α), 3,15 (H_β), ($J_{\alpha-\beta} = 4,3$ Hz). Une seule configuration à l'azote intervient pour **5**: le signal N-Me est inchangé de -100° à $+40^\circ$. L'irradiation du signal N-Me n'entraîne aucun effet Overhauser sur H_α et entraîne un effet de 18% sur H_β . Le N-Me est donc cis de H_β (configuration de type B).

Préparation des fluorosulfates d'aziridinium.

A un équivalent d'aziridine ($2 \cdot 10^{-3} M$) en solution dans l'éther anhydre maintenue à -50° , on ajoute deux équivalents de fluorosulfate de méthyle ou d'acide fluorosulfurique (Tableau I). Le précipité est séparé par filtration, lavé à l'éther puis placé au dessiccateur sous vide. La recrystallisation est effectuée dans un mélange acétonitrile-éther (1:3). Toutes les opérations doivent être réalisées en milieu rigoureusement anhydre et sous atmosphère d'argon.

Les résultats sont regroupés dans les Tableaux II et III.

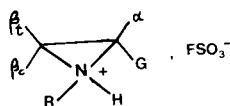
Tableau II

Réaction	Sel d'aziridinium FSO ₃ ⁻ , Az ⁺	Rendement %	F° (a)	Analyse centésimale			
				C%	N%	H%	
(a)	7	88	68	Calculé pour C ₆ H ₁₂ FNO ₃ S: Trouvé:	31,44 31,22	6,11 6,11	5,24 5,05
(b)	7 + 8	92	—	Calculé pour C ₆ H ₁₂ FNO ₃ S: Trouvé: (b)	31,44 31,28	6,11 6,04	5,24 5,38
(c)	9	87	huile	Calculé pour C ₆ H ₁₈ FNO ₃ S: Trouvé:	39,85 39,61	5,16 5,01	6,64 6,72
(d)	10 + 11	90	—	Calculé pour C ₆ H ₁₂ FNO ₃ S: Trouvé: (b)	31,44 31,40	6,11 6,07	5,24 5,27
(e)	12	94	60	Calculé pour C ₁₆ H ₁₆ FNO ₄ S: Trouvé:	56,97 56,72	4,15 4,14	4,75 4,79
(f)	13	87	58	Calculé pour C ₁₆ H ₁₆ FNO ₄ S: Trouvé:	56,97 56,68	4,15 4,13	4,75 4,81
(g)	14	95	59	Calculé pour C ₅ H ₁₀ FNO ₃ S: Trouvé:	27,90 27,55	6,51 6,23	4,65 4,87
(h)	15	90	55	Calculé pour C ₁₅ H ₁₄ FNO ₄ S: Trouvé:	55,73 55,61	4,33 4,24	4,33 4,49

(a) Décomposition. (b) Analyse effectuée sur le mélange de stéréoisomères.

Tableau III

Fluorosulfates d'aziridinium: ¹H rmn dans l'acétonitrile-d₃



Az ⁺ , FSO ₃ ⁻	δ . 10 ⁶			N-R (a)	G	J _{α-β_t}	J _{α-β_c}	J _{β_t-β_c}
	α	β _c	β _t					
7 (b)	3,66	3,22	3,03	3,02	1,31 ; 4,30	8,0	6,0	2,7
8 (b)	3,81	3,29	3,39	3,26	1,30 ; 4,39	8,2	7,3	3,7
9	3,85	massif centré à 3,6		1,36	1,40 ; 4,30	7,8	6,0	—
10 (b)	3,52	(c)	1,53	2,93	3,85	—	~6,0	5,9
11 (b)	3,7	3,23	1,57	3,05	3,85	—	~6,0	5,9
12	5,20	4,50	7,4-8,3	3,08	7,4-8,3	—	7,0	—
13	5,38	4,58	7,4-8,3	2,68	7,4-8,3	—	7,1	—
14	3,70	massif centré à 3,0		—	1,30 ; 4,30	~6,7	~4,5	(c)
15	5,28	4,32	7,4-8,3	—	7,4-8,3	—	6,1	—

(a) δ.10⁶ NH: de 6 à 10. (b) Spectre pris à 250 MHz. (c) Illisible.

Réactions avec le carbonate de sodium.

Le sel d'aziridinium protoné (environ 200 mg) est dissous dans 4 ml d'eau. On ajoute immédiatement 1,1 équivalent de carbonate de sodium. On laisse réagir pendant dix minutes. L'aziridine formée est extraite au chloroforme et la solution est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Les aziridines formées ont été identifiées par comparaison avec des échantillons authentiques en cpv et en rmn. Le rendement de l'opération est pratiquement quantitatif.

Etude de l'effet Overhauser nucléaire (NOE).

Les mesures ont été effectuées sur des échantillons très soigneusement dégazés, en solution dans l'acétonitrile-d₃. L'irradiation (Varian HA 100) des signaux N-Me de **7** et **13** entraîne un effet de 15% sur le signal H_α correspondant. On n'observe pas d'effet notable dans **8** et **12**. L'irradiation (Cameca 250) des signaux N-Me du mélange (**10 + 11**) entraîne un effet de 8% sur le C-Me à champ fort.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) Parties précédentes: réf. (2 et 3). Ce travail constitue le mémoire XV d'une série "Stéréochimie en série aziridine".
- (2) J. L. Pierre, P. Baret et E. M. Rivoirard, *J. Heterocyclic Chem.*, **15**, 817 (1978).
- (3) E. M. Rivoirard, P. Baret et J. L. Pierre, *ibid.*, **16**, 327 (1979).
- (4) O. C. Dermer et G. E. Ham, "Ethylenimine and other aziridines", Academic Press, New York, N.Y., 1969.
- (5) G. A. Olah et P. J. Szilagyi, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2949 (1969).
- (6) E. Breuer, L. Somekh et I. Ringel, *Org. Magn. Reson.*, **9**, 328 (1977).
- (7) E. Jongejan, H. Steinberg et Th. J. de Boer, *Rec. Trav. Chim.*, **97**, 145 (1978).
- (8) D. R. Crist et N. J. Leonard, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **8**, 962 (1969).
- (9) Dans les conditions de température et de durée utilisées, l'ouver-

ture nucléophile des ions aziridinium par l'eau ou le carbonate n'est pas observée. Cette stabilité n'est pas inhabituelle: il est possible d'obtenir les spectres rnm des fluorosulfates d'aziridinium dans l'eau lourde. Leonard (10), pour hydrolyser des perchlorates d'aziridinium, opère à chaud pendant plusieurs heures. D'autre part, le carbonate (un équivalent) réagit très rapidement avec le proton porté par l'azote.

(10) N. J. Leonard, K. Jann, J. V. Paukstelis et C. K. Steinhardt, *J. Org. Chem.*, **28**, 1499 (1963).

(11) J. L. Pierre, P. Baret et P. Arnaud, *Bull. Soc. Chim. France*, 3619 (1971).

(12) A. Lopez, Thèse de Doctorat de Spécialité, Toulouse (1974).

(13) A. T. Bottini, *Sel. Org. Transform.*, **1**, 89 (1970).

English Summary.

Aziridinium ions were prepared from aziridines bearing a functionality on a ring carbon and as isolated crystalline fluorosulfate salts either by protonation in fluorosulfuric acid solution or by alkylation with methyl fluorosulfate. The structural assignment of these ions is based on nmr spectra and on quenching experiments with sodium carbonate. The configurations of the epimeric ions have been assigned by the nuclear Overhauser effect and the stereoselectivity in protonation is discussed.