

André Laurent*, Alain Marsura** et Jean-Louis Pierre***

*Université de Lyon I, 43 Boulevard du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne, France

**Université de Grenoble, U.E.R. de Pharmacie, 38700 La Tronche, France

***Université de Grenoble, Laboratoire de Chimie Organique, B.P. 53 X, 38041 Grenoble Cedex, France

Reçu le 10 Janvier 1980

Une méthode simple de synthèse d'aziridines alcools (NH) est décrite: action du réactif de Grignard sur les α -hydroxy-oximes (solvant toluène). Ces composés ont été cyclisés en oxo-2 oxaisothiazolidines. L'utilisation de l'effet Overhauser permet d'attribuer une configuration à ces composés et d'en déduire celle des aziridines alcools correspondantes. Une preuve de la complexation du réactif de Grignard avec la fonction alcool est apportée par action du bromure de méthyl magnésium sur la phényl-2 méthanol-3 azirine. L'induction asymétrique observée est discutée à partir d'un état de transition tenant compte de la complexation du réactif de Grignard avec la fonction alcoolate.

J. Heterocyclic Chem., **17**, 1009 (1980).

Introduction.

L'activité pharmacologique des aziridines (1) et en particulier de certains alcools aziridiniques (2) nous a incités à chercher des voies d'accès stéréosélectives à ce dernier type de composés. Une première méthode (réduction des aziridinylcétones) a été décrite par Pierre et all. (3). Les travaux antérieurs de Laurent et all. (4) sur la réduction des oximes et des α -hydroxy-oximes avec les réactifs de Grignard, nous ont amenés à aborder l'étude de la stéréochimie de cette dernière réaction qui constitue une voie d'accès diastéréosélective aux alcools aziridiniques tertiaires à fonction aziridine secondaire, composés non accessibles par la voie de (3) (Schéma I).

Ce mémoire décrit les résultats obtenus par action du bromure de phénylmagnésium sur trois α -hydroxyoximes choisis en fonction du problème stéréochimique posé par chacun d'eux (cf. Tableau I):

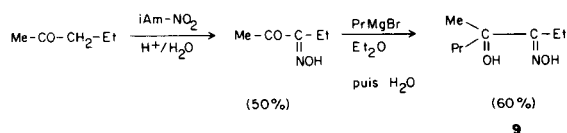
L'oxime (1) implique une induction asymétrique due à la présence d'un carbone asymétrique sur le cycle de l'azirine intermédiaire.

L'oxime (5) implique une induction asymétrique par le carbone porteur de la fonction alcool.

L'oxime (9) implique une double induction à partir de chacune des deux azirines susceptibles de se former.

Resultats.

Les α -hydroxy-oximes (1) et (5) ont été préparées selon (5). La synthèse de (9) est originale; nous avons préparé ce produit en deux étapes: la nitrosation de la méthylpropyl cétone par le nitrile d'isoamyle conduit à une oximino-cétone que l'on réduit par le bromure de propyl magnésium.



La réaction des oximes (1), (5), (9) avec le bromure de phénylmagnésium, dans le toluène, conduit aux résultats du Tableau II. Les rendements relativement faibles n'ont pas été optimisés.

Configurations relatives des alcools aziridiniques épimères. Synthèses d'azabicyclo[3.1.0]oxo-2 oxaisothiazolidines-1,2,3.

Les pourcentages relatifs des alcools aziridiniques obtenus à partir de 1 et 5 ont été déterminés par rmn. Les pourcentages de ceux issus de 9 l'ont été par chromatographie liquide haute pression.

Schéma I

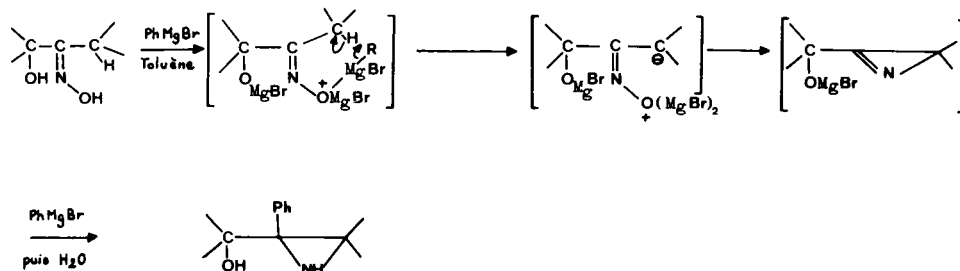


Tableau I

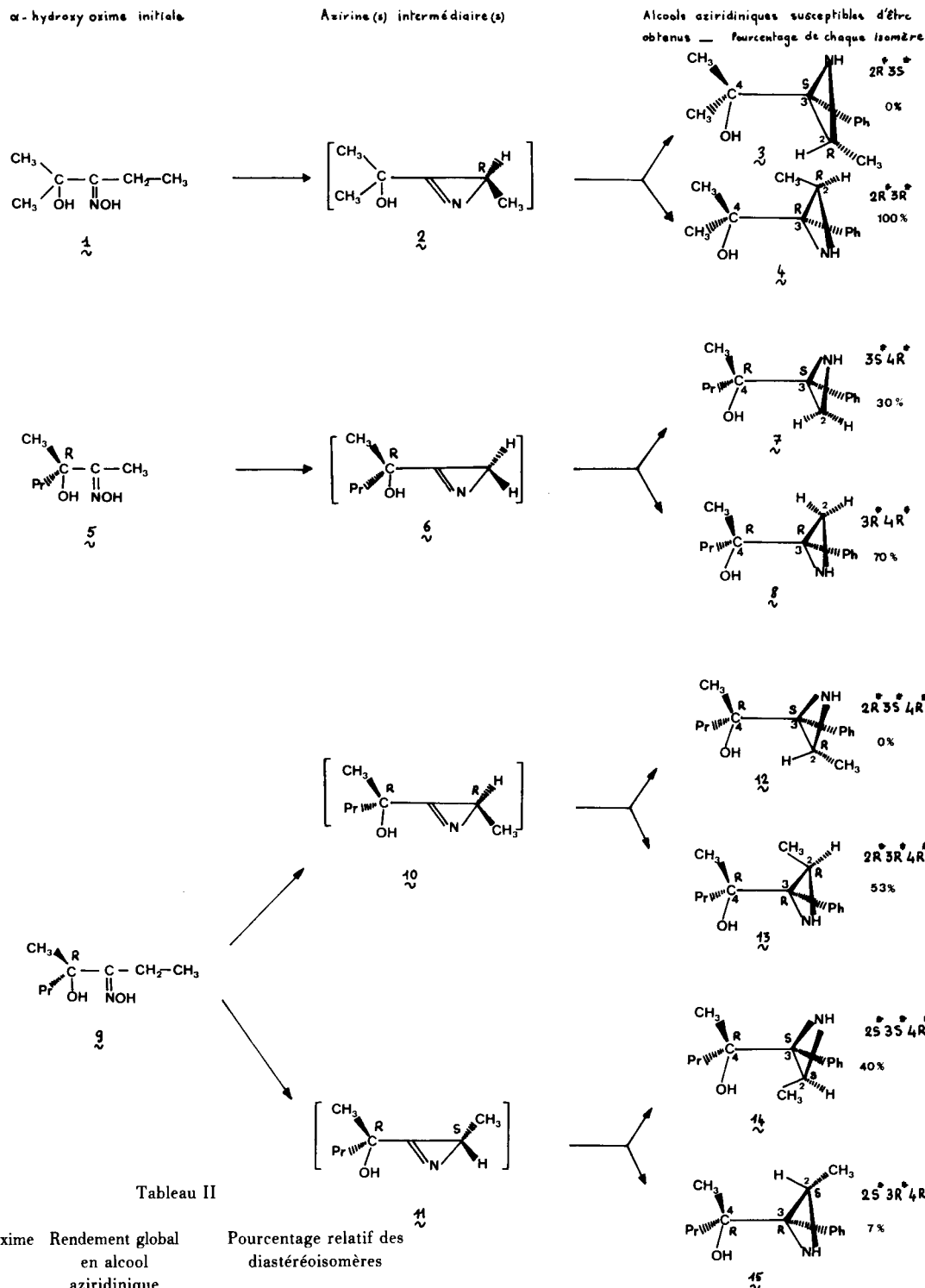


Tableau II

α -hydroxy-oxime	Rendement global en alcool aziridinique	Pourcentage relatif des diastéréoisomères	
1	30%	4 100%	3 0%
5	20%	8 70%	7 30%
9	11%	12 0%	13 53%
		14 40%	15 7%

Configuration relative des carbones du cycle aziridine (carbones C₂ et C₃).

Cette configuration peut être établie par rmn, à partir du déplacement chimique du méthyle sur le cycle: il a été démontré (7) qu'un méthyle en configuration cis par rap-

port à un groupe phényle résonnait à champ beaucoup plus fort; nos attributions de configuration à ce niveau découlent de ce critère.

Configuration relative C₃, C₄.

Cette détermination a été faite par voie chimique après séparation des isomères par chromatographie. La réaction avec le chlorure de thionyle (4c) (Tableau III) permet l'obtention stéréospécifique d'azabicyclo[3.1.0]oxo-2 oxaisothiazolidines-1,2,3. L'établissement de la configuration du dérivé bicyclique permet de décrire celle de l'alcool aziridinique précurseur.

Dans le Tableau III sont représentés les composés obtenus à partir des alcools aziridiniques du Tableau I. Les rendements des réactions de cyclisation sont d'environ 20%. La configuration relative des composés bicycliques est établie par effet Overhauser nucléaire à 250 MHz.

Configuration de 16.

L'irradiation du méthyle "singulet" à 1,6 ppm permet d'observer une augmentation de 16% du signal du proton du groupe méthylène qui résonne à 2,2 ppm. Cela implique forcément une relation *cis* entre le méthyle et le cycle aziridine et permet également d'attribuer à l'hydrogène à 2,2 ppm la position endo. (Il ne nous a pas semblé nécessaire de cycliser 7, obtenu de façon minoritaire à partir de 5).

Configuration de 17.

L'irradiation du méthyle "singulet" à 1,4 ppm permet d'observer une augmentation de 25% du signal du méthyle "doublet" résonnant à 1,7 ppm. Cela implique donc une relation *cis* entre le méthyle "singulet" et le cycle aziridine. Ce résultat permet également de confirmer la configuration proposée au niveau du cycle de l'aziridine; la position endo du méthyle "doublet" et la position exo de l'hydrogène résonnant à 2,65 ppm, correspondent bien à la configuration déterminée.

Configuration de 18.

L'irradiation du méthyle "singulet" à 1,6 ppm n'est pas possible ici à cause de l'extrême proximité des autres signaux. Nous avons irradié le méthyle du groupe propyle et nous avons observé alors une augmentation du signal du groupe méthyle doublet à 1,65 ppm de 10%. (Nous avons également noté une variation de l'intensité du signal du groupe méthyle "singulet". Cela provient du fait que l'irradiation du méthyle de groupe propyle perturbe les méthylènes voisins et la méthyle "singulet"). Le groupe propyle et le cycle aziridine sont nécessairement *cis*, le méthyle à 1,65 ppm étant obligatoirement endo, pour justifier l'effet observé.

Configuration de 19.

L'irradiation du méthyle "singulet" à 1,5 ppm permet

d'observer une augmentation de 20% du signal de l'hydrogène du cycle aziridine résonnant à 2,35 ppm. Ceci implique une relation *cis* du méthyle irradié par rapport au cycle aziridinique et une position endo pour l'hydrogène du cycle aziridinique.

Remarque:

Essais de synthèse des azirines alcools 2, 6, 10 et 11: Pour tenter d'interpréter l'induction asymétrique observée, l'isolement ou la synthèse d'une azirine alcool intermédiaire était souhaitable. Dans ce but, nous avons essayé de préparer ce type de composé. Malheureusement, nous n'avons pu y parvenir, malgré plusieurs tentatives effectuées par les différentes voies d'accès envisagées (6).

Mise en évidence de la participation de la fonction alcool lors de l'addition du réactif de Grignard.

La participation éventuelle de la fonction alcool à la réaction sur l'azirine est susceptible d'induire un cours stérique particulier. N'ayant pu synthétiser une azirine alcool du type 2, 6 ou 10, nous avons synthétisé l'azirine alcool (20), déjà obtenue par Padwa (8). Ce composé, soumis à l'action du bromure de méthyl magnésium (solvant toluène) conduit à la formation de deux aziridines alcools diastéréoisomères (21) et (22): le composé majoritaire étant celui provenant de l'addition de réactif sur la face la plus encombrée c'est-à-dire contenant la fonction alcool. Ce résultat doit être comparé

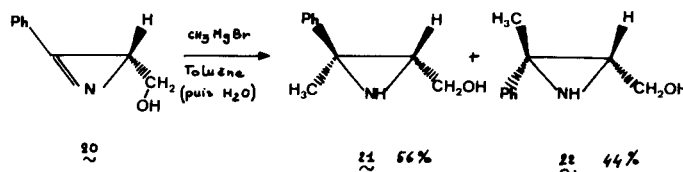


Figure a

à celui obtenu avec l'analogue non fonctionnalisé 23 dans lequel l'attaque a lieu exclusivement sur la face la moins encombrée (4a). Ce résultat met en évidence, sans ambiguïté, la participation du groupement alcoolate. Bien

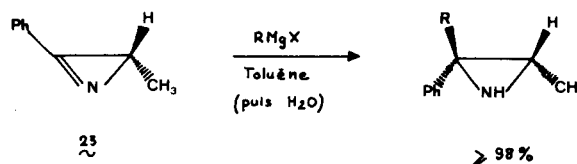
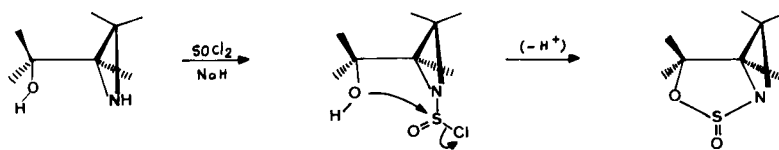


Figure b

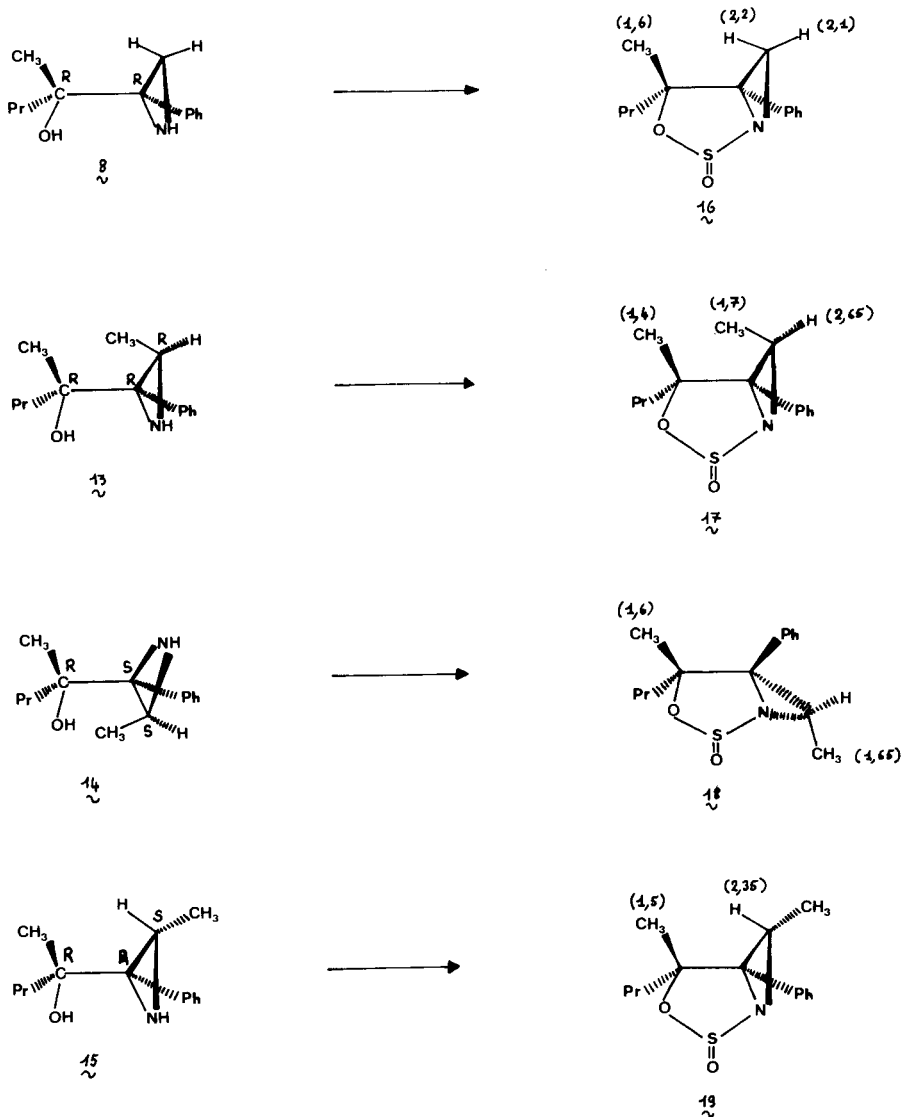
que la structure impliquée dans les réactions étudiées soit différente, nous pensons que la participation de l'alcoolate est effective dans les réactions étudiées.

En effet dans la réaction de Simmons-Smith qui a une géométrie comparable à la nôtre, il est connu (10) que l'hydroxyle participe à l'addition du réactif (une participation identique et observée aussi lors de l'époxydation d'alcools allyliques (11)) (Schéma II). De plus par suite de

Tableau III

A₃bicyclo [3.1.0] oxo-2 oxaisothiazolidines - 1,2,3

Alcool aziridinique

Azobicyclo [3.1.0] oxo-2 oxaisothiazolidine -1,2,3
(6 ppm à 250 MHz dans le deutériochloroforme)

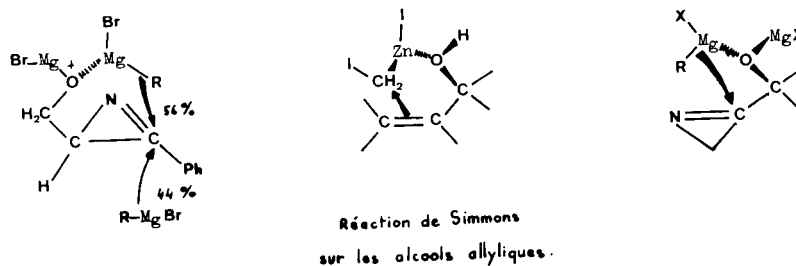
la libre rotation autour de la liaison reliant le carbone porteur de la fonction alcool à celui du cycle azirine, le groupe alcool n'encombre pas une face particulière de l'azirine et l'on peut penser que l'attaque a lieu exclusivement avec assistance du groupe alcoolate.

(Dans les réactions de Simmons, le dièdre C=C-C-O est d'environ 150° dans l'état de transition privilégié).

Remarque:

Ces schémas relatifs à l'addition du réactif de Grignard

Schéma II



sur l'azirine n'impliquent aucune hypothèse sur la structure des réactifs de Grignard, dans le toluène, mais seulement le complexation du réactif avec l'oxygène. Signalons que dans le cas de **20** la complexation avec l'oxygène est plus importante dans l'éther que dans le toluène, puisque le pourcentage de **21** passe de 56 à 77.

Discussion sur la stéréochimie de la réaction d'addition du bromure de phényl magnésium sur les α -hydroxy-oximes.

Lorsque l'induction asymétrique est due au carbone du cycle azirine formée dans la première étape, on observe une attaque prépondérante sur la face la moins encombrée du cycle, même dans le cas où intervient en sus une induction par le carbone en α . Ainsi la réaction est stéréospécifique à partir de **2** et de **10**; elle est très sélective à partir de **11**. Dans ces cas, le sens de la stéréosélection est bien rationalisé et facilement prévu. Le résultat est le même que pour les oximes ne portant pas de fonction alcool, bien que nous estimions effective la participation de celle-ci lorsqu'elle est présente; la rotation autour de la liaison C₃-C₄ de l'azirine permet de placer l'hydroxyle de côté de la face la moins encombrée.

Si l'induction est seulement due au carbone porteur de la fonction alcoolate, on remarque que le résultat obtenu n'est plus en accord avec le modèle cyclique d'induction asymétrique, modèle qui rationalise de façon générale les réactions très sélectives observées sur les α -hydroxy et α -amino-cétones ainsi que sur les α -amino-alcools (**9**). Les résultats obtenus pour les azirines **10** et **11** ne sont pas non plus en accord avec le modèle cyclique. La valeur de l'angle N=C-C égale à 150°, imposés par la structure de l'azirine, empêche la formation d'un chélate cyclique (Figure I).

Ce modèle étant écarté, l'état de transition doit cependant impliquer un éloignement maximum des groupes polaires (et encombrants du fait de la complexation), sans toutefois aller jusqu'à leur antiparallélisme (modèle dipolaire) qui violerait la barrière de rotation normale des liaisons Csp³-Csp² et qui est à rejeter à la suite des études de N'Guyen (**12**).

Le modèle de Felkin (**9**) étayé par les travaux de Nguyen

(**12**) implique l'antipériplanéité de l'attaque par rapport à la liaison σ portant le substituant le plus volumineux.

L'attaque anti par rapport à l'alcoolate excluant sa participation à la réaction est à rejeter. Nous proposons donc le modèle d'état de transition de la Figure 1 car il rend compte de toutes ces remarques. En outre ce modèle implique que le diedre N=C-C-O soit d'environ 150°, la valeur de cet angle est favorable à la participation de l'hydroxyle (**11**) et minimise l'interaction dipolaire. Il permet, bien sur, une interprétation cohérente de nos résultats: en effet ce modèle unique rationalise à la fois l'induction par le carbone porteur de la fonction alcool et l'induction par le carbone du cycle.

Remarque:

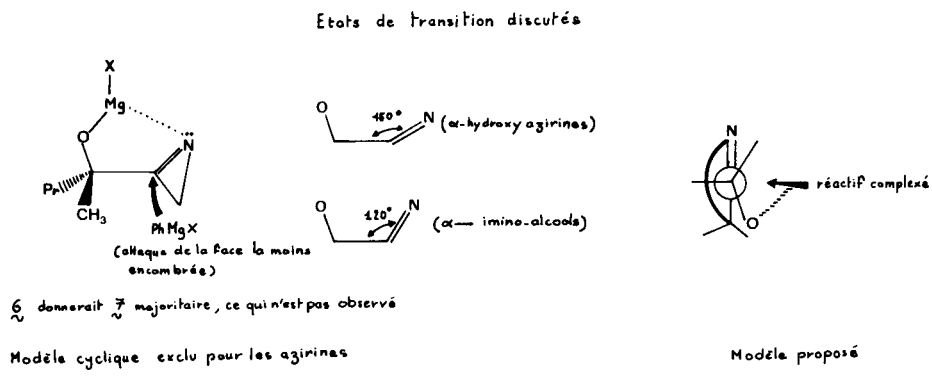
Dans le cas de **9**, deux azirines sont formées dans une première étape. La sélection initiale entre les deux protons diastérotopes du groupement éthyle n'influence pas les taux relatifs des azirines car la réaction de cyclisation passe par un carbanion (**13**) (Schéma I). Les deux azirines doivent être obtenues en quantité inégale, elles doivent également réagir à des vitesses différentes avec le bromure de phényl magnésium et le résultat final ne permet pas de connaître le taux relatif des azirines intermédiaires dans la mesure où les réactions ne sont pas totales.

Conclusion.

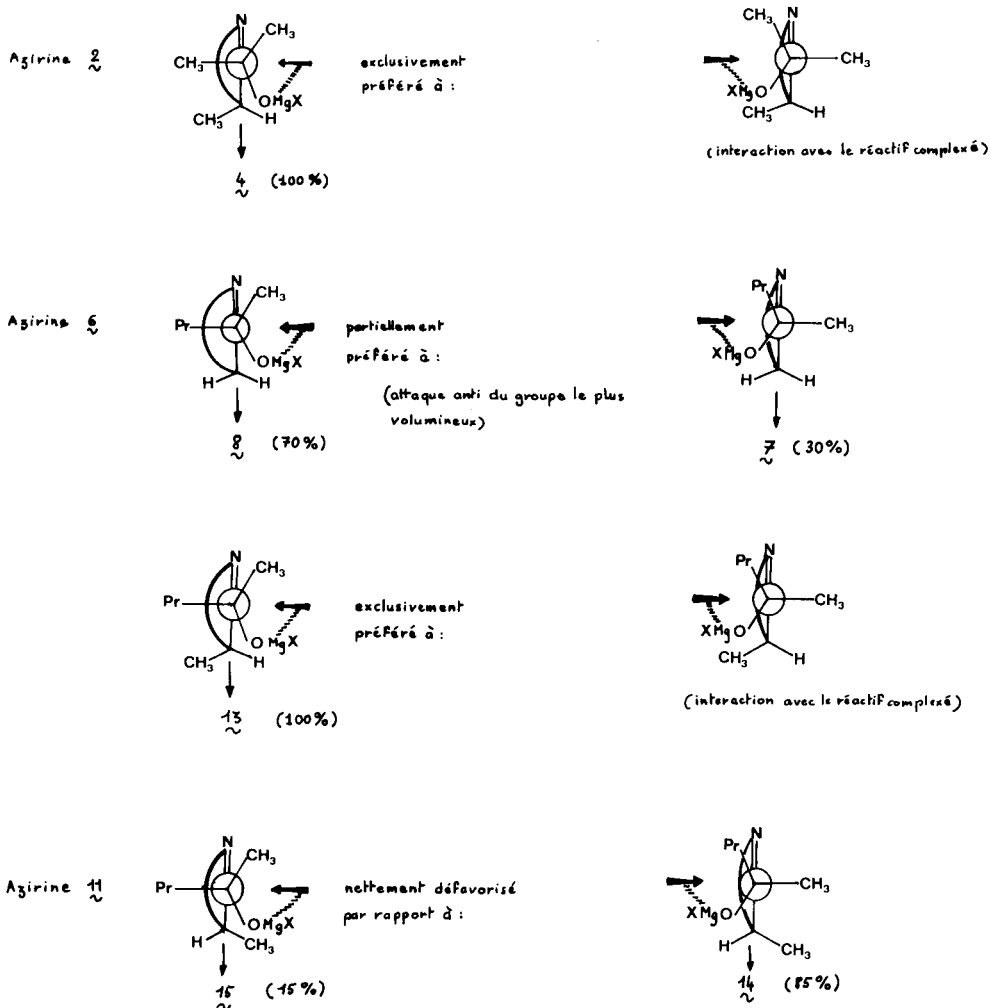
Au cours de ce travail, nous avons réalisé le synthèse de quatre couples d'alcools aziridiniques épimères et établi leurs configurations relatives par transformation stéréospécifique en azabicyclo[3.1.0]oxo-2-oxaisothiazolidine-1,2,3 composés également intéressants pour eux-mêmes.

Le sens de stéréosélections a été rationalisé et a permis d'établir un modèle qui pour être prévisionnel devra être étayé par des exemples plus nombreux. Cependant, dans le cas où l'induction provient d'un carbone du cycle, il est certain que les réactions seront toujours très sélectives, avec attaque de la face la moins encombrée. Les rendements obtenus ne sont pas très bons mais n'ont pas

Figure I



Application



encore été optimisés. Nous pensons que la voie d'accès que nous proposons permet la synthèse stéréosélective d'alcools aziridiques qui ne peuvent pas être obtenus par d'autres voies.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été déterminés au banc de Köfler préalablement étalonné et avec l'appareil de Gallenkamp. Les analyses centésimales ont été effectuées par le service central de microanalyse du

C.N.R.S. (E.S.C.I.L.).

Les spectres infrarouges ont été réalisés avec un spectromètre à réseaux "Beckman IR 4230" travaillant de 4 000 à 600 cm^{-1} et un spectromètre Beckman à réseaux "Acculats T.M.4". Les spectres rmn-H ont été réalisés au moyen d'un appareil Varian E.M. 360 ou d'un appareil Perkin-Elmer Hitachi R 24 A équipé d'un module lock et double irradiation, fonctionnant tous deux à 60 MHz. Les signaux décrits sont rapportés en valeur de δ (ppm) par rapport au TMS pris comme référence. Les spectres rmn à 250 MHz ont été réalisés au moyen de l'appareil C.A.M.E.C.A. du centre d'étude nucléaire de Grenoble.

Synthèse de l'hydroxy-4, méthyl-4, oximino-3 heptane **9**.

a) Synthèse de l'oximino-3 pentanone-2.

A une solution d'une mole de cétone dans 700 cm^3 d'éther anhydre, on fait passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux bulle à bulle. On ajoute alors sous agitation 1,2 moles de nitrite d'isoamyle. On commence par ajouter une petite quantité de nitrite (10 cm^3 environ); une couleur jaune apparaît dans le milieu, on attend alors pour ajouter le reste de nitrite goutte à goutte que la coloration initiale ait disparu (début de la réaction), un léger reflux se manifeste. Le courant d'acide chlorhydrique est maintenu trente minutes encore après la fin de l'addition du nitrite. Le mélange réactionnel est abandonné une nuit au repos. La phase organique est extraite par de la soude diluée à 10% dans l'eau distillée (2 litres pour 1 mole de cétone) et la phase alcaline colorée est agitée avec de l'éther plusieurs fois pour éliminer l'alcool isoamylique formé. L'isonitrosocétone est ensuite traitée par de l'acide chlorhydrique dilué à 5% dans l'eau distillée jusqu'à pH acide. La phase ainsi acidifiée est extraite par l'éther, les solvants sont évaporés et le résidu cristallise. Le produit est recristallisé dans l'éther de pétrole ou distillé sous vide. Ce composé a été obtenu avec un rendement de 51 g (50%), $F = 58-59^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3380 (O-H), 1680 (C=O), 985 (N-O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,0 (3H, triplet $J = 7$ Hz), 2,35 (3H, singulet), 2,55 (2H, quadruplet $J = 7$ Hz), 8,85 (1H, singulet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_5\text{H}_9\text{NO}_2$: C, 52,16; H, 7,88; N, 12,17. Trouvé: C, 52,02; H, 7,94; N, 12,15.

b) Hydroxy-4 méthyl-4 oximino-3 heptane **9**.

A une solution étherée de bromure de propyle magnésium (2 moles pour 700 ml d'éther) on ajoute sous agitation mécanique 0,5 mole d'oximinocétone (51 g). On porte au reflux 16 heures. Après hydrolyse (glace, chlorure d'ammonium), on extrait la solution aqueuse à l'éther. Les phases étherées sont séchées sur sulfate de sodium. Après évaporation du solvant, on obtient un liquide très visqueux que l'on distille. Le composé **9** a été obtenu avec un rendement de 44 g (60%), $E_b = 98-105^\circ/1$ mm Hg; ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3300 (O-H), 1680 (C=N), 9,60 (N-O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1 (3H, triplet $J = 7$ Hz), 1,1 (3H, singulet), 1,35 (7H, massif), 2,3 (4H, massif).

Anal. Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_2$: C, 60,34; H, 10,76; N, 8,80. Trouvé: C, 60,32; H, 10,50; N, 8,77.

Synthèse des aziridines alcools (**4**), (**7**), (**8**), (**12**), (**13**), (**14**), (**15**).

Aziridine alcool (**4**) $2R^* 3R^*$. A une solution de 0,3 mole de bromure de phényl magnésium dans 250 ml d'éther anhydre, on ajoute 400 ml de toluène. On distille cette solution jusqu'à 100° , on laisse refroidir et on ajoute 6,5 g d'oxime (l'addition est violente). Après addition on porte 16 heures au reflux. On refroidit et on décompose avec un mélange de glace et de chlorure d'ammonium. Les phases organiques sont extraites à l'éther. La solution organique est séchée sur sulfate de sodium. Les solvants sont chassés sous vide. Le brut de la réaction est purifié sur colonne chromatographique de gel de silice (400 g). L'aziridine est élue par un mélange formé de 27% d'éther et de 73% d'éther de pétrole. Le composé **4** est obtenu avec un rendement de 2,86 g (30%), $F = 101-102^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3280 (O-H); 3200 (N-H); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,05 (3H, singulet) et 1,35 (3H, singulet), 1,6 (3H, doublet $J = 6$ Hz), 2,2 (1H, quadruplet), 7,25 (5H, singulet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}$: C, 75,35; H, 8,96; N, 7,32. Trouvé: C, 75,37; H, 9,05; N, 7,36.

Aziridine alcool (**7**) $3S^* 4R^*$ et (**8**) $3R^* 4R^*$.

Le mode opératoire est le même que pour la synthèse de **4**. La réaction est effectuée à partir de 0,6 mole de bromure de phényl magnésium (250 ml d'éther, 400 ml de toluène).

On ajoute 25 g d'oxime (**5**); reflux 16 heures; a partir du brut, par chromatographie sur colonne de gel de silice, le mélange d'aziridines alcools diastéréoisomères **7** et **8** est élué par un mélange de 40% d'éther et 60% d'éther de pétrole. L'interprétation des signaux des méthylènes des cycles aziridines permet d'évaluer à 70/30 le pourcentage relatif des deux diastéréoisomères (**8**) et (**7**). Poids du mélange 6g ($\sim 20\%$). L'isomère majoritaire **8** est isolé du mélange des diastéréoisomères par recristallisation dans l'éther de pétrole à chaud. Il cristallise à l'état pur. On peut ainsi en récupérer 2g, $F = 89-90^\circ$; ir (bromure de potassium): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3300 (O-H), 3200 (N-H); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,9 (3H, multiplet), 1,3 (3H, singulet), 1,45 (4H, multiplet), 1,8 (1H, singulet), 2,2 (1H, singulet), 7,3 (5H, singulet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 76,05; H, 9,32; N, 6,82. Trouvé: C, 76,06; H, 9,28; N, 6,83.

Le diastéréoisomère minoritaire **7** n'a pas pu être obtenu à l'état pur; par recristallisations successives dans l'éther de pétrole nous avons obtenu un mélange à 80% de **7** et 20% de **8**. Connaissant les signaux rmn de **8** obtenu à l'état pur, nous attribuons à **7** les signaux rmn suivants; rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,9 (3H, multiplet), 1,2 (3H, singulet), 1,45 (4H, multiplet), 1,9 (1H, singulet), 2,3 (1H, singulet), 7,3 (5H, singulet).

Oxo-2 oxaisothiazolidine **16** obtenue à partir de **8**.

A un mélange de 40 ml de tétrahydrofurane anhydre, $2,5 \cdot 10^{-3}$ moles d'aziridine alcool (**8**) et $7,5 \cdot 10^{-3}$ moles d'hydruure de sodium (0,18 g à 50% en dispersion dans l'huile, lavé au pentane), on ajoute goutte à goutte à la température ambiante, une solution de $3,5 \cdot 10^{-3}$ moles (0,25 ml) de chlorure de thionyle dans 5 cm^3 de tétrahydrofurane anhydre. Agitation 1h. Le solvant est évaporé et le résidu est repris par un mélange de 100 ml d'eau et 20 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%. Après décantation, séchage sur carbonate de sodium et évaporation du solvant, le résidu est repris par du tétrachlorure de carbone, lavé avec 2 ml d'acide chlorhydrique à 5% puis 30 ml d'eau. On sèche à nouveau sur carbonate de sodium, puis le solvant est éliminé. Le brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, éluant: chloroforme 100%. Le rendement en (**16**) est de 126 mg (20%); ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 1170 (S=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,7 à 1,5 (7H, multiplet complexe), 1,6 (3H, singulet), 2,2 (1H, singulet), 2,1 (1H, singulet), 7,5 (5H, multiplet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{S}$: C, 62,14; H, 6,82; N, 5,77; S, 12,74. Trouvé: C, 62,36; H, 6,60; N, 5,67; S, 12,95.

Aziridines alcools (**13**) $2R^* 3R^* 4R^*$, (**14**) $2S^* 3S^* 4R^*$, (**15**) $2S^* 3R^* 4R^*$.

Le mode opératoire est le même que pour la synthèse de **4**. La réaction est effectuée à partir de 0,6 mole de bromure de phényl magnésium (250 ml d'éther, 400 ml de toluène). On ajoute 15,9 g d'oxime (**9**). La température de la réaction est maintenue à 80° pendant 16 heures. Le brut, 10 g, est séparé par colonne chromatographique. Sur une colonne de gel de silice, en utilisant de l'éther de pétrole progressivement enrichi d'éther, on élué un mélange des deux aziridines (**13**) et (**14**) et des impuretés. L'emploi de chloroforme pur permet l'obtention de 380 mg de l'isomère minoritaire **15**. Le rendement total en aziridine est de 3 g (11%).

Aziridine alcool (**15**).

Ce composé avait ir (film): $\nu \text{ cm}^{-1}$ 3280, 3300 (O-H), 3250 (N-H); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,9 (3H, doublet $J = 6$ Hz), 1,3 (3H, singulet), 2,45 (1H, quadruplet $J = 6$ Hz), 7,45 (5H, singulet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 76,66; H, 9,65; N, 6,39. Trouvé: C, 76,40; H, 9,60; N, 6,35.

Les aziridines alcools (**13**) et (**14**) ont été séparés par chromatographie liquide préparative sous pression (éluant hexane 70%, acétate d'éthyle 30%, longueur de la colonne 1 mètre, diamètre 12 mm, phase station-

naire Partisil 10 μm ; pression 50 bars).

Aziridine alcool (13).

On isole 1,53 g F = 100-101°; ir (bromure de potassium): ν cm^{-1} 3230 (O-H), 3100 (N-H); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,1 (3H, singulet), 1,6 (3H, doublet J = 6 Hz), 2,3 (1H, quadruplet, J = 6 Hz), 7,3 (5H, singulet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 76,66; H, 9,65; N, 6,39. Trouvé: C, 76,52; H, 9,41; N, 6,41.

Aziridine alcool (14).

On isole 1,16 g; ir (film): ν cm^{-1} 3250 (O-H); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,3 (3H, singulet), 1,55 (3H, doublet J = 6 Hz), 2,15 (1H, quadruplet, J = 6 Hz), 7,3 (5H, singulet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$: C, 76,66; H, 9,65; N, 6,39. Trouvé: C, 76,70; H, 9,68; N, 6,29.

Oxo-2 oxaisothiazolidine (17).

A un mélange de 80 ml de tétrahydrofurane anhydre 1,04 g, $4,76 \cdot 10^{-3}$ moles d'aziridine alcool et $14,28 \cdot 10^{-3}$ moles d'hydrure de sodium (0,40 g à 50% en dispersion dans l'huile, lavé au pentane), on ajoute goutte à goutte à la température ambiante, une solution de $6,76 \cdot 10^{-3}$ moles (0,5 ml) de chlorure de thionyle dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre. On laisse sous agitation pendant une heure. Le solvant est évaporé et le résidu est repris par un mélange de 100 ml d'eau et 20 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 50%.

Après décantation, séchage sur carbonate de sodium et évaporation du solvant, le résidu est repris par du tétrachlorure de carbone, lavé avec 2 ml d'acide chlorhydrique dilué à 5%, puis 30 ml d'eau. On sèche à nouveau sur carbonate de sodium puis le solvant est éliminé. Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur couche mince. L'éluant est un mélange 50/50 d'éther de pétrole de d'éther. Le rendement en 17 est de 450 mg (36%); ir (film): ν cm^{-1} 1190 (S=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,4 (3H, singulet), 1,7 (3H, doublet), 2,6 (1H, quadruplet J = 7 Hz), 7,4 (5H, multiplet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: C, 63,38; H, 7,22; N, 5,28; S, 12,06. Trouvé: C, 63,60; H, 7,26; N, 5,30; S, 12,25.

Oxo-2 oxaisothiazolidine (18).

A un mélange de 60 ml de tétrahydrofurane anhydre 1,16 g $5,28 \cdot 10^{-3}$ moles d'aziridine alcool et $15,8 \cdot 10^{-3}$ moles d'hydrure de sodium (0,45 g à 50% en dispersion dans l'huile, lavé au pentane), on ajoute goutte à goutte à la température ambiante, une solution de $7,3 \cdot 10^{-3}$ mole (0,5 ml) de chlorure de thionyle dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre. On laisse sous agitation pendant une heure. Le solvant est évaporé et le résidu est repris par un mélange de 100 ml d'eau et 20 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%. Après décantation, séchage sur carbonate de sodium et évaporation du solvant, le résidu est repris par tétrachlorure de carbone, lavé avec 2 ml d'acide chlorhydrique à 5% puis 30 ml d'eau. On sèche à nouveau sur carbonate de sodium, puis le solvant est éliminé.

Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur couche mince (éther de pétrole 20%, éther 20%, chloroforme 60%). Le rendement en 18 est 360 mg (26%); ir (film): ν cm^{-1} 1180 (S=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 1,65 (3H, singulet), 1,7 (3H, doublet J = 7 Hz), 2,6 (1H, quadruplet J = 7 Hz), 7,4 (5H, multiplet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: C, 63,38; H, 7,22; N, 5,28; S, 12,06. Trouvé: C, 63,42; H, 7,30; N, 5,28; S, 12,21.

Oxo-2 oxaisothiazolidine (19).

A un mélange de 40 ml de tétrahydrofurane anhydre, $1,73 \cdot 10^{-3}$ moles d'aziridine alcool et $5,2 \cdot 10^{-3}$ moles d'hydrure de sodium (0,12 g à 50% en dispersion dans l'huile, lavé au pentane), on ajoute goutte à goutte à la température ambiante, une solution de $3,7 \cdot 10^{-3}$ moles (0,3 ml) de chlorure de thionyle dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre. On laisse sous agitation pendant une heure. Le solvant est évaporé et le résidu est repris par un mélange de 100 ml d'eau et 20 ml d'une solution de bicar-

bonate de sodium à 5%. Après décantation, séchage sur carbonate de sodium et évaporation du solvant, le résidu est repris par du tétrachlorure de carbone, lavé avec 2 ml d'acide chlorhydrique à 5% puis 30 ml d'eau. On sèche à nouveau sur carbonate de sodium, puis le solvant est éliminé.

Le brut obtenu est purifié par chromatographie sur couche mince (éther de pétrole 50%, éther 50%). Le rendement en 19 est de 100 mg (22%); ir (film): ν cm^{-1} 1180 (S=O); rmn (deutériochloroforme): δ ppm 0,9 (3H, doublet J = 7 Hz), 1,6 (3H, singulet), 2,45 (1H, quadruplet J = 7 Hz), 7,4 (5H, multiplet).

Anal. Calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{S}$: C, 63,38; H, 7,22; N, 5,28; S, 12,06. Trouvé: C, 63,45; H, 7,36; N, 5,20; S, 11,91.

Action du bromure méthyl magnésium sur la phényl-2 méthanol-3 azirine (20).

A $4,10^{-2}$ moles de bromure de méthyl magnésium dans 50 ml de toluène on ajoute, vers 90°, 1,47 g (10^{-3} mole) d'azirine alcool (20). Tout en agitant on maintient au reflux quatre heures. On décomposé en versant sur un mélange de glace et de chlorure d'ammonium. La phase aqueuse est extraite en continu pendant 24 heures par du chlorure de méthylène. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium et évaporation de solvant, on obtient 1,62 g de brut. Par élution sur colonne de silice (éluant 95% d'éther, 5% de méthanol), on obtient 1,15 g d'aziridines alcools diastéréoisomères (70%). L'étude des spectres rmn montre que le rapport des deux diastéréoisomères est de 54/46. Deux recristallisations dans l'éther permettent d'isoler l'isomère majoritaire pur, F = 74-76°; rmn (deutériochloroforme): δ ppm 2,50 (1H, triplet), 3,04 (2H), 3,10 (3H, singulet), 3,60 à 4,12 (2H), 7,33 (5H); rmn du ^{13}C (deutériochloroforme): δ ppm 19,9 (quadruplet), 41,7 (singulet), 44,6 (doublet), 60,9 (triplet) et les signaux du noyau aromatique. Les déplacements chimiques en rmn ^{13}C de groupe méthyle à 19,9 est caractéristique d'un groupe méthyle ayant en configuration *cis* un autre groupement (14), il s'agit donc de l'isomère 21; rmn ^{13}C de l'isomère minoritaire (deutériochloroforme): δ ppm 28 (quadruplet), 43 (singulet), 44,6 (doublet), 62,3 (triplet) et les signaux du noyau aromatique. Le déplacement chimique en rmn ^{13}C du groupe méthyle à 28 est caractéristique d'un méthyle ayant un atome d'hydrogène en configuration *cis* (14). Nous lui avons donc attribué la configuration (22). Ce dernier composé n'a pu être obtenu exempt de diastéréoisomère (21); ir (tétrachlorure de carbone): ν cm^{-1} 3300 (N-H), 3600, 3250 (O-H).

Anal. de (21). Calculé pour $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}$: C, 73,59; H, 8,03; N, 8,58. Trouvé: C, 73,69; H, 7,91; N, 8,57.

Lorsque l'addition du bromure de méthyl magnésium est effectuée dans l'éther, le même traitement fournit avec un rendement de 70% un mélange des deux aziridines alcools (21) et (22) dans le rapport de 77/23. Il est beaucoup plus facile de cristalliser 21 à partir de ce mélange qu'à partir du mélange obtenu dans le toluène.

BIBLIOGRAPHIES ET NOTES

- (1) O. C. Dermer et G. E. Ham, "Ethylene imine and other aziridins", Academic Press, 1969.
- (2) P. Baret, A. Boucherle, H. Handel, A. Million, J. L. Pierre, A. Stenger, M. Charveron et H. Laussergues, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, **12**, 149 (1977).
- (3a) J. L. Pierre, H. Handel et P. Baret, *Tetrahedron*, 3213 (1974); (b) H. Handel, J. L. Pierre, *ibid.*, 997 (1975).
- (4a) R. Bartnik et A. Laurent, *Bull. Soc. Chim. France*, 173 (1975); (b) R. Bartnik et A. Laurent, *Tetrahedron Letters*, 3869 (1974); (c) R. Bartnik, Y. Diab et A. Laurent, *Tetrahedron*, 1279 (1977).
- (5) G. Taillandier, J. L. Benoit-Guyod, A. Boucherle, M. Broll et P. Eymard, *Eur. J. Med. Chem., Chim. Ther.*, 365 (1976).
- (6) A. Marsura, thèse de doctorat de chimie organique (3ème cycle-, Lyon, No. d'ordre 884 (1979).
- (7) G. Alverne et A. Laurent, *Bull. Soc. Chim. France*, 3003 (1970).

- (8) A. Padwa, J. K. Rasmussen et A. Tremper, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 10 (1976).
- (9) J. D. Morisson et H. S. Mosher, "Asymmetric Organic Reactions", Prentice-Hall, 1971, p. 100.
- (10) H. E. Simmons, T. L. Cairns et S. A. Vladucmik, "Organic Reactions, John Wiley and Sons, Vol. XX.
- (11) P. Chamberlain, M. L. Roberts et G. M. Whitham, *J. Chem. Soc. B*, 1374 (1970).
- (12) N-Guyen-Trong-Anh et O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, **1**, 61 (1977).
- (13) G. Alvernhe et A. Laurent, *J. Chem. Res.*, *S* 28, *M*, 501 (1978).
- (14) P. Mison, R. Chaabouni, Y. Diab, R. Martino, A. Lopez, A. Lattes, F. W. Wehrli et T. Wirthlin, *Org. Magn. Reson.*, **8**, 79 (1976).

English Summary.

A facile synthesis of aziridine alcohols is described. It is the reaction between Grignard reagents and α -hydroxyoximes in toluene. The aziridine alcohols are cyclised into 2-oxo-oxathiazolidines. The use of the nuclear Overhauser effect allows the assignment of the relative configurations of these latter compounds and also the configuration of the aziridine alcohols. A proof of the Grignard reagent complex with the alcoholate is given by action of methylmagnesium bromide with 2-phenyl-3-methanol azirine. The asymmetric induction observed is discussed with a transition state involving this complex.