

OUVERTURE EN MILIEU ACIDE D'AZIRIDINES, YLURES D'AZOMETHINE POTENTIELS ;  
MISE EN EVIDENCE DE SELS D'IMMONIUM ; ETUDE DE LEUR REACTIVITE.

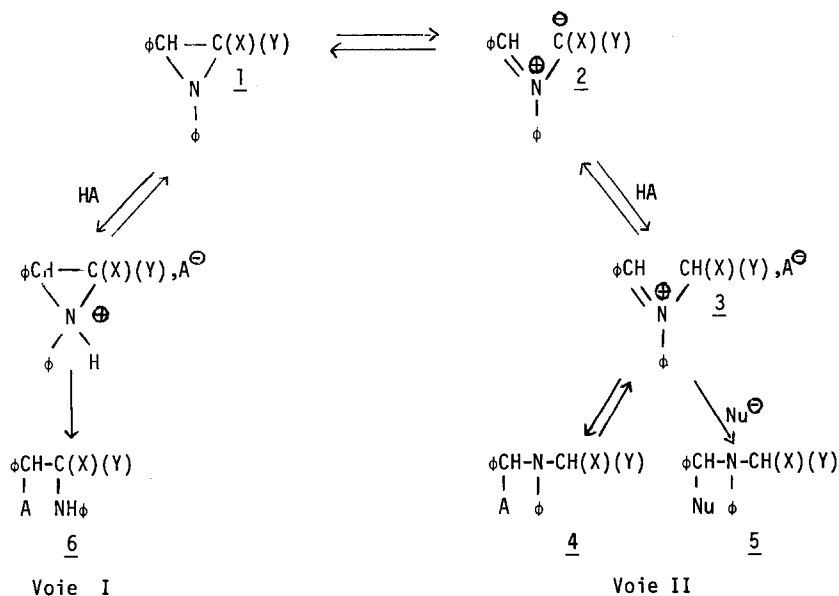
Michel VAULTIER, Renée DANION-BOUGOT, Daniel DANION  
Jack HAMELIN et Robert CARRIÉ

*Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale  
Université de Rennes, B.P. 25 A, 35031 RENNES-C'lex, France*

(Received in France 14 June 1973; received in UK for publication 19 June 1973)

L'étude des additions nucléophiles à des aziridines, ylures d'azométhine potentiels, nous a permis d'observer que ces réactions sont catalysées par les acides. Dans le but de préciser les conditions de cette catalyse, nous avons cherché à caractériser les intermédiaires éventuellement formés et à étudier leur réactivité.

L'action des acides HA sur les aziridines 1, dans des conditions où l'équilibre entre l'ylure d'azométhine 2 et l'aziridine 1 est établi, conduit, à côté des sels d'aziridinium suivant la voie classique I, aux sels d'immonium 3 ou aux aminoesters 4 (voie II) selon la nucléophilie de A<sup>⊖</sup>. Le déplacement des équilibres entre les composés 2, 3 et 4 est observé en présence d'acides ou de bases de force convenable. La synthèse de quelques aminoesters 5 est réalisée en faisant réagir des agents nucléophiles classiques (hydrures, magnésien, ion cyanure) sur les dérivés immonium 3.

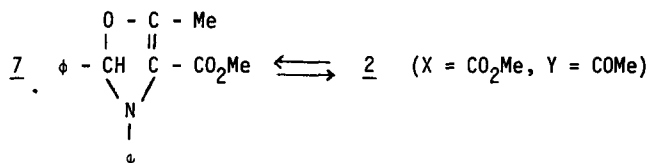


1 ——— PREPARATION DE DERIVES IMMONIUM

Huisgen, Grashey et Steingruber <sup>[1]</sup>, étudiant des dérivés de la dihydroisoquinoléine, ont mis en évidence l'interconversion sel d'immonium-ylure d'azométhine.

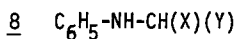
Les aziridines 1a (X = Y = CO<sub>2</sub>Me) <sup>[2]</sup>, 1b (X = H, Y = CO<sub>2</sub>Et) <sup>[3]</sup> et l'oxazoline-4 de formule

7 |<sup>2</sup> sont des ylures d'azométhine potentiels et la protonation de ces derniers donne les dérivés immonium 3.

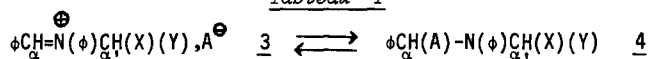


### 1.1 — Résultats

Dans le tableau 1 sont indiquées les températures de réaction et les caractéristiques de RMN des dérivés immonium obtenus avec une série d'acides protiques. La réaction, effectuée en général avec un équivalent d'acide en solution benzénique, est suivie par RMN, les intermédiaires 3 n'étant pas isolables. Comme attendu |<sup>4</sup>|, l'hydrolyse de ces dérivés est très rapide; elle conduit au mélange de benzaldéhyde et d'aniline 8 déjà obtenu à partir des ylures d'azométhine correspondants |<sup>2</sup>||<sup>3</sup>|.



- Tableau 1 -



Ylure potentiel	Acide	Température de réaction (°C)	RMN (100 MHz, C <sub>6</sub> D <sub>6</sub> , δ ppm/TMS)		
			δ <sub>α</sub>	δ <sub>α'</sub>	δ <sub>CO<sub>2</sub>Me</sub>
<u>1a</u>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	25°	9,34	(c)	3,57
	φCO <sub>2</sub> H	25°	8,01	5,32	3,25
	φOH	25°	(e)	5,01	3,13-3,18
	Et OH	25°	5,92	5,96	3,52-3,60
<u>1b</u>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	(a)	~ 9,30	~ 4,90	-
	φCO <sub>2</sub> H	50°	7,89	4,27	-
	φOH	80°	(e)	3,94-4,12(d)	-
<u>7</u>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub> H	25°	8,83	(c)	3,31
	φCO <sub>2</sub> H	(b)	-	-	-

(a) Composé obtenu par action de CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H sur le benzoate correspondant.

(b) Aucune réaction n'est observée, que ce soit à 25° ou à 80°.

(c) Le singulet correspondant n'est pas observé dans le spectre (existence de formes énoliques, en échange rapide avec l'acide trifluoroacétique en excès).

(d) J<sub>AB</sub> = 19 Hz.

(e) Signal masqué par ceux des protons aromatiques (entre 6,5 et 7,5 ppm).

### 1.2 — Structure des intermédiaires

Le déplacement chimique δ<sub>α</sub> du proton H<sub>α</sub> permet de préciser la structure de ces intermédiaires. Lorsque HA est un acide fort, δ<sub>α</sub> = 9 ppm est caractéristique d'un sel d'immonium |<sup>5</sup>|; la nature du cation et celle de l'anion influent peu sur le déplacement chimique (δ<sub>α</sub> = 8,84 ppm

pour le picrate d'immonium dérivé de 1a). La forme aminoester 4 devient par contre prépondérante lorsque croît la nucléophilie de  $A^{\ominus}$ . Outre le blindage de  $H_{\alpha}$ , on remarque l'apparition d'une non équivalence magnétique des protons ou des groupes esters géminés portés par le carbone  $\alpha'$ . Cet effet est très probablement lié à l'existence d'un carbone  $\alpha$  chiral.

### 1.3 — Réactivité des aziridines 1 et de l'oxazoline 7

Les résultats expérimentaux reflètent essentiellement la facilité d'ouverture de ces composés. La réaction est très rapide dès la température ambiante pour les dérivés 1a et 7 auxquels correspond la meilleure stabilisation des charges dans la forme ylure. On remarquera que l'équilibre entre l'oxazoline 7 et l'ylure correspondant n'est déplacé que par les acides forts, contrairement à ce qui est observé pour l'aziridine 1a.

Cet équilibre ne s'établit pas à la température ambiante dans le cas de l'aziridine 1b, comme le laissent prévoir les observations de Deyrup relatives à l'isomérisation de ce composé [3]. A 25° l'acide benzoïque ne donne lieu à aucune réaction ; l'acide trifluoroacétique conduit exclusivement à l'amine 6b (voie I).

6b  $\phi CH(OCOCF_3)CH(CO_2Et)NH\phi$  Rdt = 62 % ; F = 74° ; RMN (100 MHz ;  $CDCl_3$ ) : système AB,  $\delta_A = 4,86$  ppm,  $\delta_B = 6,50$  ppm,  $J_{AB} = 6$  Hz ; IR(nujol) :  $\nu_{NH} = 3418$   $cm^{-1}$  ;  $\nu_{C=O} = 1776$  et  $1732$   $cm^{-1}$  ; Masse m/e : 381 ( $M^+$ ), 178 ( $EtOCOCH = NH\phi$ ).

A 80°,  $CF_3CO_2H$  conduit toujours à 6b, alors que l'acide benzoïque donne lieu uniquement à la C protonation de l'ylure.

## 2 — DEPLACEMENT DES EQUILIBRES SOUS L'ACTION DES ACIDES OU DES BASES

L'action d'un acide fort comme  $CF_3CO_2H$  sur le produit d'addition de l'acide benzoïque à l'aziridine 1b conduit à un déplacement de l'équilibre entre l'ainoester 4 et le sel d'immonium 3, au bénéfice de ce dernier. Des effets analogues ont été mis en évidence sur des sels d'immonium dérivés d'énamines [6]. La réaction est suivie à l'aide de la RMN par addition de quantités croissantes de  $CF_3CO_2H$  anhydre au benzoate dérivé de 1b en solution dans  $C_6D_6$  (A : rapport molaire  $CF_3CO_2H$ /benzoate). Un déplacement progressif des signaux vers les valeurs

A	0	0,10	0,20	1	2
$\delta_{\alpha}$	7,80	8,39	8,78	9,26	8,92
$\delta_{\alpha'}$	4,05	4,36	4,63	4,94	4,80

caractéristiques des sels d'immonium est observé. De plus, ils ne sont jamais dédoublés, ce qui indique dans ce cas un équilibre rapide à la température ambiante.

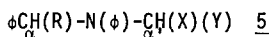
Une base non nucléophile comme l'hydrure de sodium déplace l'équilibre entre le sel d'immonium et l'ylure d'azométhine correspondants à 1b. La comparaison des spectres de RMN avant, puis après une heure de réaction dans le diméthoxy-1,2 éthane indique que 20 % du sel d'immonium sont transformés. Nous avons enfin vérifié que ce benzoate d'immonium est stable à la température ambiante (7 heures) ou à l'ébullition du benzène (24 heures).

## 3 — ADDITION DE QUELQUES REACTIFS NUCLEOPHILES AUX SELS D'IMMONIUM

La catalyse acide, avec formation préliminaire de sels d'immonium, ouvre une voie d'accès aux produits d'addition 5.

Les caractéristiques de quelques aminoesters 5 dérivés de 1a et 1b figurent au tableau 2. Ces réactions sont toutes effectuées à la température ambiante par addition des réactifs nucléophiles (KCN dans l'hexamétapol,  $\text{CH}_3\text{MgI}$  dans l'éther ou  $\text{KBH}_4$  dans le diméthoxy-1,2 éthane) aux benzoates d'immonium de ces aziridines.

- Tableau 2 -



X	Y	R	Rdt %	F°	RMN (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ ppm/TMS)		
					$\delta_\alpha$	$\delta_{\alpha'}$	$\delta_{\text{CO}_2\text{Me}}$ ( $\delta_{\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3}$ )
$\text{CO}_2\text{Me}$	$\text{CO}_2\text{Me}$	CN	74	114	6,00	5,01*	3,72-3,82
"	"	$\text{CH}_3$	83	69	5,12	4,72	3,64-3,48
"	"	H	90	74	4,72	5,24	3,65
H	$\text{CO}_2\text{Et}$	CN	62	80	5,87	3,88	(1,15)
"	"	H	30	32	4,60	4,02*	(1,2)

\* L'attribution des signaux aux protons en  $\alpha$  ou  $\alpha'$  n'est pas certaine.

On note la non équivalence magnétique des groupes esters géminés pour les dérivés 5 ( $\text{X} = \text{Y} = \text{CO}_2\text{Me}$ ). Cet effet n'est plus observé lorsque le carbone  $\alpha$  est achiral ( $\text{R} = \text{H}$ ).

## CONCLUSION

La formation d'amines analogues à 4 ou 8 est couramment signalée lors du traitement thermique ou photochimique d'aziridines en milieu protique  $|\text{7}|$  à  $|\text{9}|$ ; ces résultats conduisent à penser que le schéma réactionnel proposé peut être généralisé à de nombreux types d'aziridines. Une extension de cette réaction à d'autres agents électrophiles est actuellement envisagée.

## REFERENCES

- 1 - R. HUISGEN, R. GRASHEY et E. STEINGRUBER, *Tetrahedron Letters*, 1963, 1441.
- 2 - F. TEXIER et R. CARRIÉ, *Bull. Soc. Chim.*, 1971, 4119.
- 3 - J. DEYRUP, *J. Org. Chem.*, 1969, 34, 2724.
- 4 - W. MAAS, M.J. JANSSEN, E.J. STANHUIS et H. WYNBERG, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 1111.
- 5 - J. PAUKSTELIS, "Enamines : Synthesis, Structure and Reactions", A. Cook Ed., Marcel Dekker, N.Y., 1969, p. 176.
- 6 - L. ALAIS, P. ANGIBEAUD, R. MICHELOT et B. TCHOUBAR, *Bull. Soc. Chim.*, 1970, 539.
- 7 - O.C. DERMER et G.E. HAM, "Ethylenimine and Other Aziridines", Acad. Press, N.Y., 1969, p. 302
- 8 - A.G. ANASTASSIOU et R.B. HAMMER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1972, 94, 303.
- 9 - G. BERSE et P. BESSETTE, *Can. J. Chem.*, 1972, 50, 4061.