

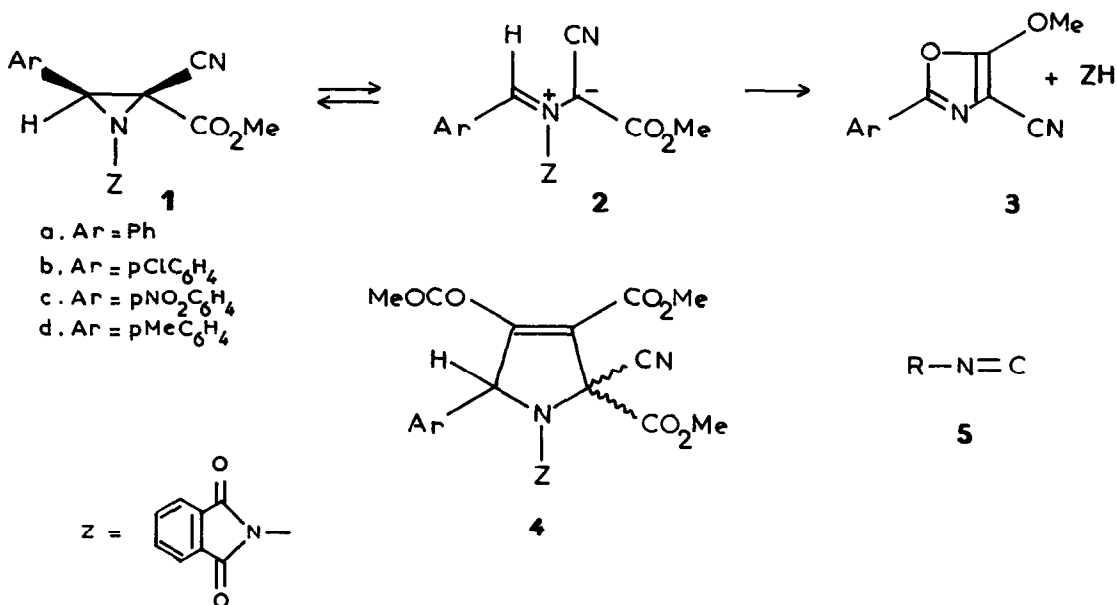
N-PHTALIMIDOAZETIDINES PAR REACTIONS D'ISONITRILES
 AVEC LES N-PHTALIMIDOAZIRIDINES, YLURES D'AZOMETHINE POTENTIELS ;
 TRANSPOSITION EN IMINES.

Josiane Charrier, Hervé Person et André Foucaud

Groupe de Recherche de Physicochimie Structurale, Equipe associée au CNRS,
 Université de Rennes, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France.

The reactions of isocyanides R-N=C with the 1-phtalimido 2-cyano 2-methoxycarbonyl 3-aryl aziridines give N-phtalimido azetidines. Rearrangement of azetidines with R = tert-butyle or tert-octyle yields isomeric imines.

Nous avons montré que les N-phtalimido aziridines **1** ⁽¹⁾ donnent des ylures d'azométhane **2** qui se cyclisent en oxazoles **3** d'autant plus rapidement que la température est plus élevée ⁽²⁾.



Les réactions de cycloaddition habituellement réalisées avec les ylures d'azométhane ⁽³⁾ sont ici en compétition avec la réaction de cyclisation de l'ylure en oxazole **3**.

Toutefois, la pyrroline 4a est préparée avec un rendement de 85 % (à côté de 3a, 15 %), par une réaction de cycloaddition (3+2) de 2a avec l'acétylène dicarboxylate de méthyle, à 25°, ce qui montre que, à cette température, la transformation $\underline{2} \rightarrow \underline{3}$ est plus lente que la réaction de cycloaddition (2).

Quelques réactions de cycloaddition (3 + 1) d'isonitriles avec un ylure d'azométhine (4), avec une azométhane imine (5) et un ylure de nitrile (6) ont été observées. L'addition d'un isonitrile sur la forme protonée d'un ylure d'azométhine a été décrite par Deyrup (7). Mais on ne connaît pas de réaction de cycloaddition (3 + 1) des ylures 2 avec un iso nitrile, qui conduirait aux N-phtalimido azétidines, précurseurs des N-aminoazétidines. Nous décrivons ici les réactions des isonitriles 5 avec quelques N-phtalimidoaziridines 1.

En solution dans le dichlorométhane ou le benzène sec, les aziridines 1 réagissent avec les isonitriles 5. On obtient les oxazoles correspondants 3, du phtalimide et les azétidines 6 ou leur produit de transposition 7. Lorsque la réaction est conduite à des températures de 35-40°, la cyclisation en oxazole est plus lente que la cycloaddition ; les rendements en 6 ou 7 sont maximum (ces rendements sont donnés dans le tableau I). Le rendement en phtalimide (ZH) isolé indique la proportion d'ylure 2 transformé en oxazole 3. Les durées de réactions indiquées dans le tableau I correspondent à la disparition totale de l'aziridine.

Les azétidines 6 sont le siège d'une isomérisation réversible, lente à l'échelle de la RMN (isomérisation syn-anti du groupement imine).

Les azétidines 6, R = t.Bu sont instables. Elles se transposent dès 35-40° en imines 7, composés cristallisés, jaune vif ou rouge. Ces imines 7 sont le siège, au voisinage de la température ambiante, d'une isomérisation lente à l'échelle de la RMN. La structure des imines 7 est confirmée par hydrolyse. L'hydrolyse de 7a par l'acide chlorhydrique concentré, à froid, donne le chlorure d'ammonium, le chlorure de tertibutylammonium et le composé 8, F = 214°C (IR (Nujol) ν_{\max} = 1670, 1680, 1744, 1800 cm^{-1} ; spectre de masse : m/e = 279 (M^+), 252, 174, 147 et 105). L'imine 7b, R = t.Bu a été transformée par action de la soude 2N ou de l'hydrazine, à froid, en imine correspondante 9, F = 229-231° (Rdt = 90 %).

Les azétidines 6, R = t.octyle ne sont pas isolées ; elles se transposent vraisemblablement très rapidement en imines 7 correspondantes. Par contre, les azétidines 6, R = iPr et R = C_6H_{11} ne se transposent pas en imines 7, même à 80°C.

A partir d'une aziridine 1 pure, on obtient généralement deux azétidines diastéréoisomères 6. Seule la plus abondante est purifiée, sauf dans le cas de 6b, R = iPr où les deux azétidines diastéréoisomères sont séparées par cristallisations fractionnées. Mise en solution dans CDCl_3 , chacune de ces azétidines 6b, R = iPr conduit lentement à la température ambiante à un mélange de deux diastéréoisomères en équilibre (71:29).

Lorsque cette isomérisation est réalisée en présence de $\text{C}_2\text{H}_5\text{OD}$ ou D_2O , l'atome d'hydrogène du cycle azétidine n'est pas remplacé par le deutérium. L'épimérisation au niveau du carbone du cycle porteur de l'hydrogène n'est donc pas responsable de l'isomérisation observée. Cette isomérisation résulte plus vraisemblablement de la rupture d'une liaison carbone-carbone du cycle, affaiblie par la présence des deux substituants électroattracteurs et d'un groupe imine électrodonneur.

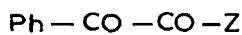
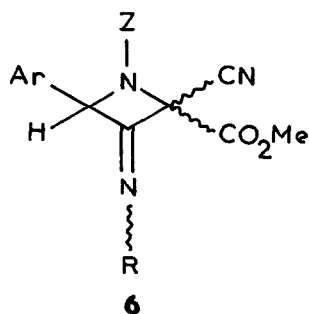
Tableau I
Réaction des isonitriles avec les aziridines dans CH_2Cl_2

Ar	R	t(°C)	(durée, h)	ZH Rdt %	<u>6</u> (8)		<u>7</u> (8)	
					F(°C)	Rdt %	F(°C)	Rdt %
Ph	i.Pr	35	(40)	30	148	46	-	-
pCl.C ₆ H ₄	i.Pr	35	(30)	32	168 ^(a) 140 ^(a)	40	-	-
pMe.C ₆ H ₄	i.Pr	35	(30)	25	157	47	-	-
Ph	C ₆ H ₁₁	35	(30)	33	134	48	-	-
Ph	t.Bu	40	(3) ^(c)	14	144	49	180	19
pCl.C ₆ H ₄	t.Bu	40	(5) ^(c)	15	150	47	214	38
Ph	t.octyle ^(b)	35	(25)	33	-	0	158	53
pCl.C ₆ H ₄	t.octyle ^(b)	35	(25)	33	-	0	166	51

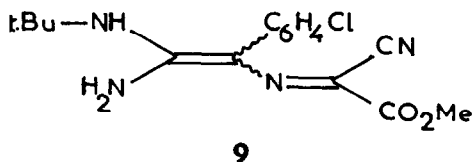
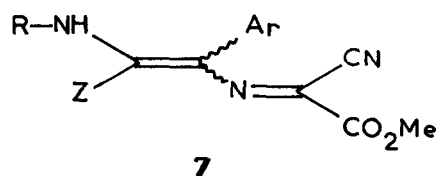
(a) Deux diastéréoisomères isolés.

(b) t.octyle = $\text{Me}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CMe}_2$

(c) Lorsque la durée de la réaction est plus grande, la proportion de 6 est plus faible et celle de 7 plus importante.

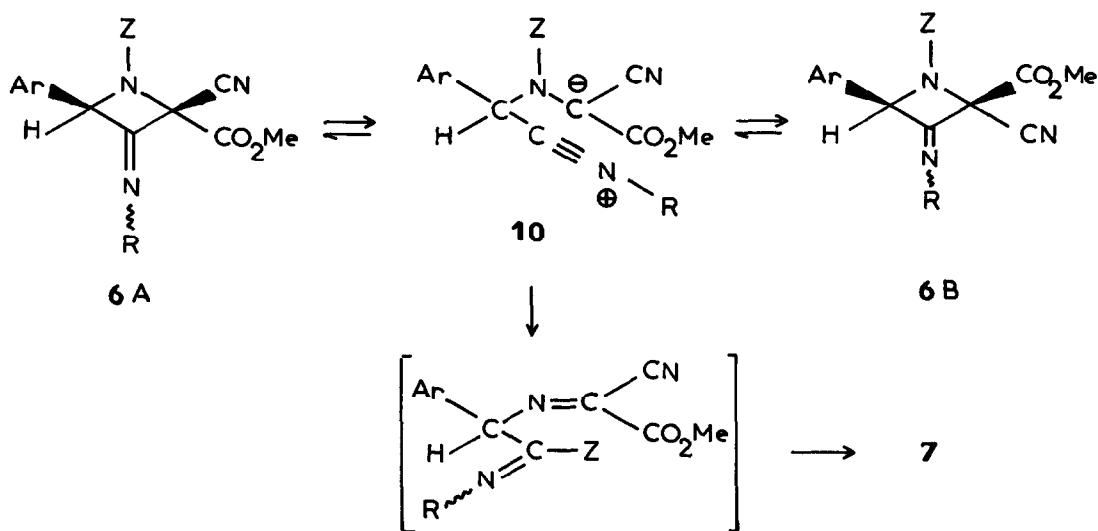


8



Lorsque R est très encombrant (R = t.Bu ou t.octyle), la cyclisation de 10 en azétidine 6 est vraisemblablement ralentie pour des raisons stériques. Dans ce cas, l'intermédiaire 10 se stabilise par la migration irréversible du groupe Z pour donner 7 (Schéma).

Schéma



Bibliographie et Notes

- (1) - H. PERSON, F. TONNARD, A. FOUCAUD et C. FAYAT, *Tetrahedron Letters*, 2495 (1973).
H. PERSON, C. FAYAT, F. TONNARD et A. FOUCAUD, *Bull. Soc. Chim.*, 635 (1974).
- (2) - H. PERSON, K. LUANGLATH, M. BAUDRU et A. FOUCAUD, *Bull. Soc. Chim.*, 1989 (1976).
- (3) - R. HUISGEN, W. SCHEER et H. HUBER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 89, 1753 (1967).
- (4) - K. BURGER, F. MANZ et A. BRAUN, *Synthesis*, 250 (1975).
- (5) - J.A. DEYRUP, *Tetrahedron Letters*, 2191 (1971).
- (6) - K. BURGER et J. FEHN, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 11, 47 (1972).
- (7) - J.A. DEYRUP et G.S. KUTA, *J.C.S. Chem. Comm.*, 34 (1975).
- (8) - Les structures 6 et 7 sont en accord avec les analyses centésimales, les spectres IR, RMN ^1H ^{13}C et de masse. En particulier, les spectres de masse de 6 montrent le pic moléculaire M^+ et le fragment $\{\text{M}^+ - \text{RNC}\}$.

(Received in France 21 January 1979)