

ADDITION D'AMINO-ESTERS OU D' $\alpha$ -HYDROXY-ESTERS SUR DES AZIRINES.

G. ALVERNHE, A. LAURENT\* et A. MASROUA

Lab. de Chimie Organique III - ERA CNRS 611 - Université Claude Bernard - Lyon I  
 43, Boulevard du 11 Novembre 1918 69622 VILLEURBANNE CEDEX -France-

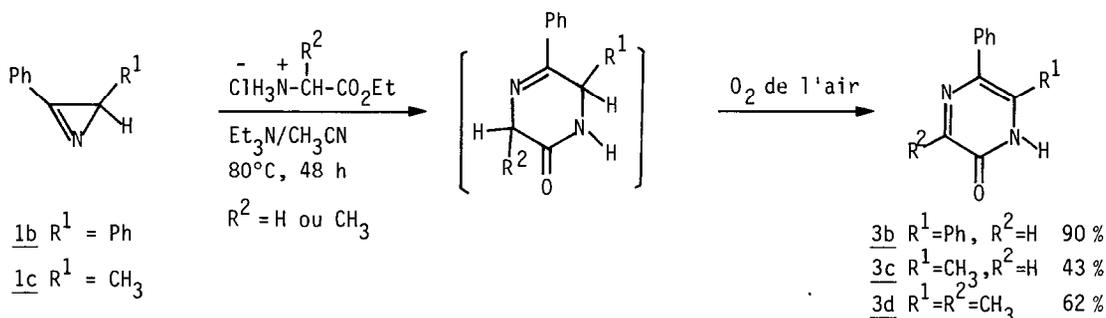
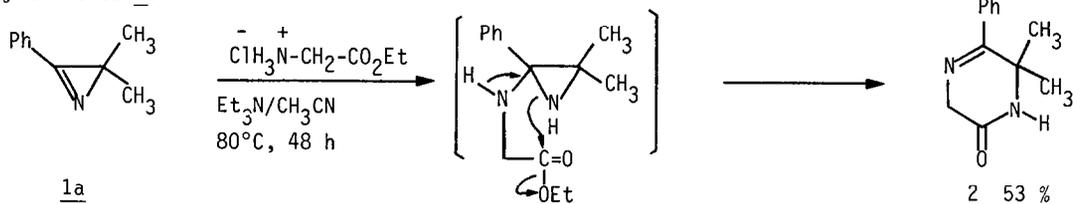
Y. DIAB

Université Libanaise, Faculté des Sciences II, MANSOURIEH -Liban-

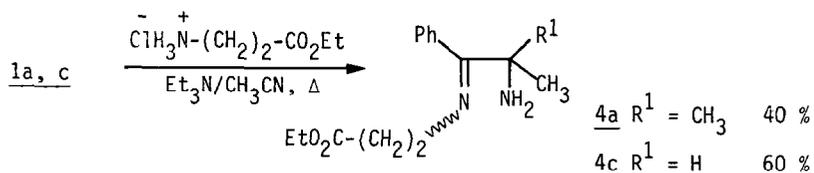
*Summary:* Addition of  $\alpha$ -amino-esters or  $\alpha$ -hydroxy-esters to azirines is studied. Two molecules of 2-methyl-3-phenyl 2H-azirine react with one molecule of  $\alpha$ -hydroxy-ester; a 1,3 dipolar addition is presumed.

Il est bien connu que les azirines réagissent facilement avec les nucléophiles. Nous avons déjà mis à profit cette condensation pour réaliser des réactions d'hétérocyclisation par addition du réactif de Réformatsky (1). KAKEHI (2) et EREMEEV (3) ont récemment utilisé cette réactivité électrophile pour synthétiser divers hétérocycles. L'addition d'amino-esters ou d' $\alpha$ -hydroxy-esters sur les azirines pouvant constituer une voie d'accès intéressante à divers hétérocycles, nous avons entrepris cette étude dont nous rapportons ici les premiers résultats.

La condensation des chlorhydrates d' $\alpha$ -amino-esters sur les azirines 1a,b,c conduit, selon le degré de substitution du carbone C-2 de l'azirine, à la dihydro-pyrazinone 2 ou aux pyrazinones 3.



Aucune réaction d'hétérocyclisation n'a pu être réalisée avec l'ester de la  $\beta$ -alanine. Seul le produit de condensation 4 est isolé.



L'addition des  $\alpha$ -hydroxy-esters peut à priori s'effectuer soit par une O-alkylation (car il est bien connu que les alcoolates s'additionnent sur les azirines), soit par une C-alkylation puisque NEWCOMB (4) a montré qu'en milieu basique le mandélate d'éthyle réagit avec les bases de Schiff pour conduire uniquement aux produits de C-alkylation (schéma 1).

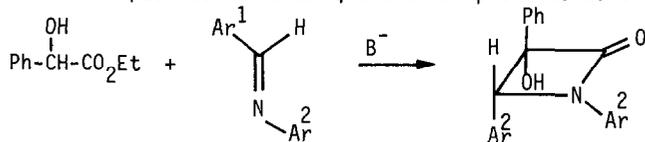


Schéma 1

L'addition, en milieu basique, du lactate d'éthyle sur la diméthyl-2,2 phényl-3 azirine 1a conduit avec un très mauvais rendement à l'alkoxyaziridine 5. Aucune réaction d'hétérocyclisation n'a lieu, vraisemblablement à cause de la présence du carbone néopentylique de l'azirine; par contre (schéma 2), la réaction d'hétérocyclisation se produit lors de l'addition de la diphenyl-2,3 azirine 1b avec le lactate d'éthyle. La réaction évolue différemment lorsque l'on oppose la phényl-3 méthyl-2 azirine 1c à un  $\alpha$ -hydroxy-ester : quand deux moles de l'azirine 1c sont mises en réaction (schéma 3) avec une mole de lactate d'éthyle ou de mandélate de méthyle, il y a uniquement formation de l'hétérocycle 7, qui résulte de la condensation de deux molécules d'azirine avec une molécule d'hydroxy-ester.

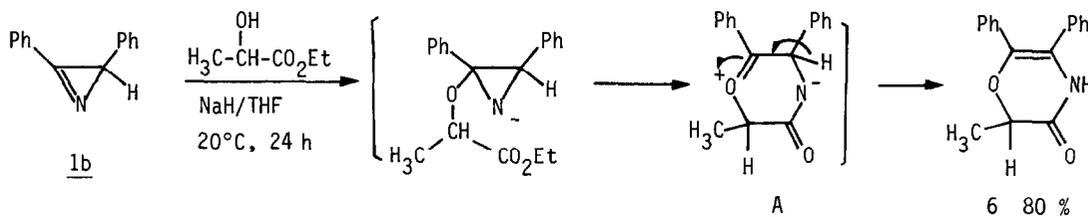
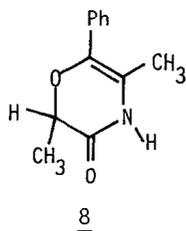


Schéma 2

Lorsque l'on met en réaction des quantités équimoléculaires de lactate d'éthyle et d'azirine 1c, outre le produit 7d, on isole 10 % de 2H-p-isoxazinone-38. L'addition de l'alcoolate est donc vraisemblablement la première étape de formation de 7. Le réarrangement de C conduirait au dipole 1,3 D qui additionnerait une molécule d'azirine pour former 7. Lorsque l'on réalise la même réaction avec la diphenyl-2,3 azirine 1b, l'analogue de 7 n'est pas observé; cela provient sans doute de la plus grande mobilité du proton benzylique de A (schéma 2) par rapport à celle du proton aliphatique de C. Bien que le composé 7 contienne six atomes asymétriques,



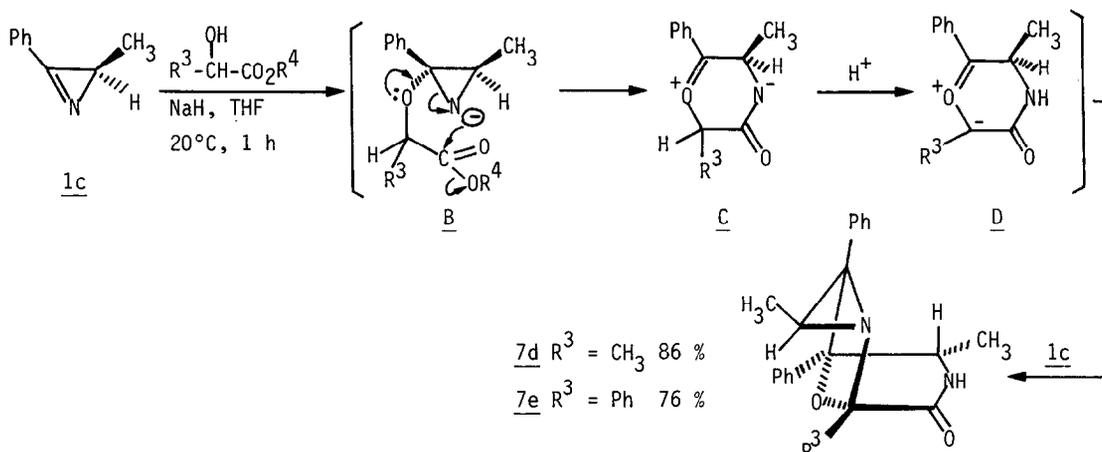


Schéma 3

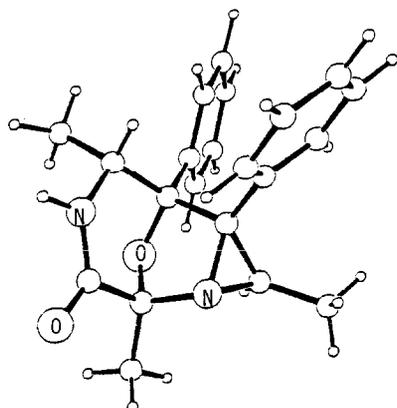


Figure 1

un seul diastéréoisomère se forme. Cela résulte du fait que l'addition du dipole sur l'azirine s'effectue de façon à minimiser les interactions stériques.

La structure de 7d a été confirmée (figure 1) par une étude radiocristallographique (5).

Cette étude est poursuivie dans le but de prouver la formation du dipole D en essayant d'additionner d'autres dipolarophiles.

- Méthode générale d'action des amino-esters sur les azirines : à une solution de  $10^{-3}$  mol d' amino-ester (chlorhydrate) et  $10^{-3}$  mol d'azirine dans 25 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$ , on ajoute goutte-à-goutte  $2 \cdot 10^{-3}$  mol de  $\text{Et}_3\text{N}$  dans 10 ml de  $\text{CH}_3\text{CN}$ . Température et durée de réaction variables selon les produits. On chasse le solvant et on précipite le chlorhydrate de  $\text{Et}_3\text{N}$  par addition d'éther. Après filtration, le brut de réaction est chromatographié sur colonne de silice

- Méthode générale d'action des hydroxy-esters sur les azirines : à une suspension de 0,015 mol de NaH dans 40 ml de THF, on ajoute goutte-à-goutte à 0°C l'hydroxy-ester (0,015 mol) en solution dans 20 ml de THF. On maintient l'agitation 1 h, puis on rajoute 0,030 mol d'azirine dans 20 ml de THF. Température et durée de réaction variables selon les produits. Le milieu réactionnel est hydrolysé par  $\text{H}_2\text{O}$  puis extrait. Séparation par chromatographie sur colonne de silice.

- Caractéristiques spectrales des produits nouveaux :

IR ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu \text{ cm}^{-1}$  ; RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  ou DMSO  $d_6$ , TMS),  $\delta$  ppm ; masse m/e (%).

Pyrazinone 3c : NH 3400, 3200, CO 1660 ; (DMSO) 2,36 (s, 3H), 7,60 (s, 5H), 8,14 (s, 1H), 12,76 (s large, 1H) ;  $\text{M}^+$  186 (100), 157 (37), 130 (13), 104 (22).

Pyrazinone 3d : NH 3400, 3200, CO 1660 ; (DMSO) 2,19 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 7,18 (s, 5H), 10,63 (s large, 1H).

Pyrazinone 3b : NH 3400, 3200, CO 1660 ; (DMSO) 7,2 à 7,6 (m, 11H), 8,15 (s, 1H) ; M<sup>+</sup> 248 (73), 215 (27), 187 (56), 130 (63), 103 (100).

Dihydro-pyrazinone 2 : NH 3400, 3200, CO 1670 ; (CDCl<sub>3</sub>) 1,57 (s, 6H), 4,57 (s, 2H), 7,62 (s, 5H), 8,7 (s large, 1H) ; M<sup>+</sup> 202 (50), 158 (13), 117 (42), 99 (100).

Imino-ester 4a : NH 3380, 3310, CO 1720, CN 1660 ; (CDCl<sub>3</sub>) 1,28 (t, J=7Hz, 3H), 1,58 (s, 6H), 2,55 (t, J=6Hz, 2H), 2,95 (t, J=6Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 4,2 (q, J=7Hz, 2H), 7,6 (s, 5H) ; M<sup>+</sup> 217 (12), 187 (46), 173 (88), 146 (32), 130 (100).

Imino-ester 4c : NH 3400, 3300, CO 1720, CN 1660 ; (CDCl<sub>3</sub>) 1,20 (t, J=7Hz, 3H), 1,25 (d, J=7Hz, 3H), 2,15 (s, 2H), 2,50 (t, J=7Hz, 2H), 3,42 (t, J=7Hz, 2H), 3,80 (q, J=7Hz, 1H), 4,12 (q, J=7Hz, 2H), 7,47 (s, 5H) ; M<sup>+</sup> 248 (5), 220 (15), 205 (38), 122 (30), 103 (100).

2H-p-isoxazinone 8 : NH 3400, CO 1710 ; (DMSO) 1,02 (d, J=7Hz, 3H), 1,72 (s, 3H), 5,05 (q, J=7Hz, 1H), 7 à 7,7 (m, 5H), 9,5 (s large, 1H).

2H-p-isoxazinone 6 : NH 3400, 3200, CO 1680 ; (DMSO) 1,34 (d, J=7Hz, 3H), 4,57 (q, J=7Hz, 1H), 7,5 (s, 10H), 10,7 (s large, 1H) ; M<sup>+</sup> 265 (90), 222 (15), 210 (72), 104 (100).

Composé 7d : NH 3400, 3200, CO 1680 ; (DMSO) 0,78 (d, J=6Hz, 3H), 0,91 (d, J=6Hz, 3H), 1,8 (s, 3H), 2,48 (q, J=6Hz, 1H), 3,98 (q, J=6Hz, 1H), 6,98 (s large, 1H), 7,5 à 8 (m, 10H) ; M<sup>+</sup> 334 (100), 319 (27), 291 (15), 263 (25), 248 (75), 131 (14), 126 (92), 117 (75), 105 (45).

Composé 7e : NH 3400, 3200, CO 1680 ; (DMSO - 350 MHz) 0,80 (d, J=6Hz, 3H), 0,98 (d, J=6Hz, 3H), 2,35 (q, J=6Hz, 1H), 3,94 (q, J=6Hz, 1H), 6,3 (s large, 1H), 7 à 8 (m, 15H) ; M<sup>+</sup> 396 (48), 381 (14), 291 (19), 263 (51), 248 (87), 117 (44), 105 (100).

#### Références et Notes

- 1 - B. KRYCZKA, A. LAURENT et B. MARQUET, *Tetrahedron*, 1978, 34, 3291.
- 2 - A. KAKEHI, S. ITO, T. MANABE, T. MAEDA et K. IMAI, *J. Org. Chem.*, 1977, 42, 2514 et références citées.
- 3 - A.V. EREMEEV, R.S. EL'KINSON, M. MAGI et E. LIEPINS, *Khim. geterotsikl. Soedinenii*, 1979, 1352 ; *Chem. Abstr.*, 1980, 92, 94346 S.
- 4 - C. GLUCHOWSKI, L. COOPER, D.E. BERGBREITER et M. NEWCOMB, *J. Org. Chem.*, 1980, 45, 3413.
- 5 - Nous remercions les Docteurs R. FAURE et H. LOISELEUR qui ont effectué cette étude radiocristallographique.

(Received in France 13 December 1982)