

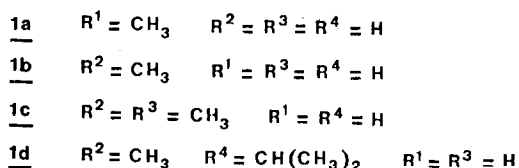
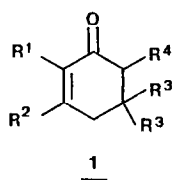
SYNTHESE D'AZIRIDINES *N*-NON SUBSTITUEES  
PAR REDUCTION DE SELS D'HYDRAZONIUM

Yvonne Girault\*, Michèle Decouzon et Marcel Azzaro  
Laboratoire de Chimie Physique Organique, Campus Valrose  
06034 NICE CEDEX, France

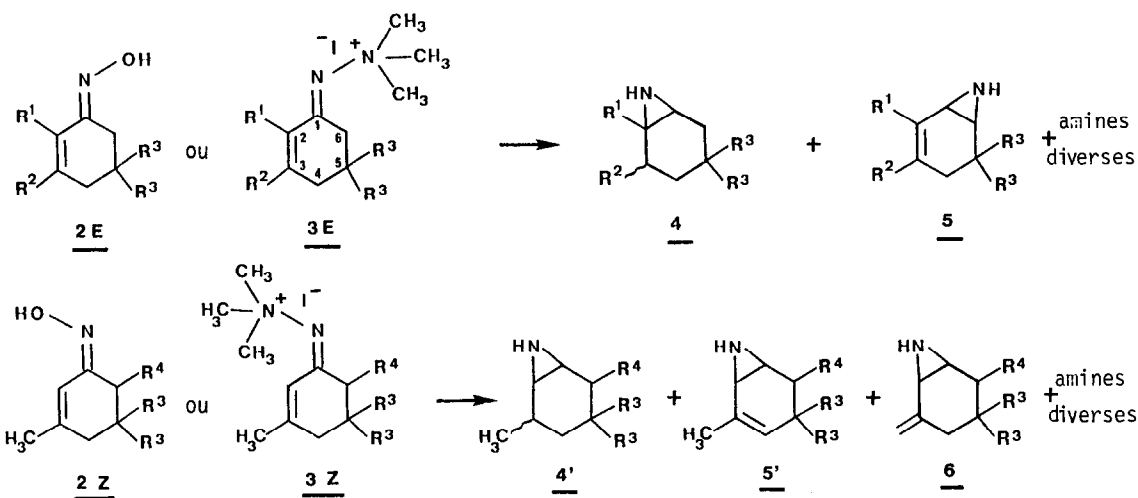
SUMMARY : Z and E *N,N,N*-trimethylhydrazonium iodides from  $\alpha,\beta$ -unsaturated cyclohexenones are reduced in good yields into saturated aziridines or  $\alpha,\beta$ -unsaturated aziridines by sodium bis (2-methoxy ethoxy) aluminium hydride. Partly hydrolysed hydride leads to reverse proportions of saturated and  $\alpha,\beta$ -unsaturated aziridines.

Les aziridines secondaires bicycliques sont généralement obtenues à partir d'alcènes<sup>1</sup>. Plus rares sont les méthodes de synthèse qui utilisent des dérivés imino aisément accessibles à partir de cétones. Pourtant ces dernières et en particulier la fonction carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturée sont souvent rencontrées dans des structures stéroïdiques dans lesquelles de nombreux auteurs ont tenté d'introduire un cycle aziridinique<sup>2</sup>. Essentiellement deux types de réactions ont été mises au point dans le but de préparer des aziridines à partir de dérivés imino. La première consiste en l'addition d'organométalliques mais elle conduit le plus souvent à la fixation d'un substituant sur le cycle aziridinique<sup>3</sup>. La seconde utilise la réduction d'oximes par le tétrahydruro aluminé de lithium ( $\text{LiAlH}_4$ )<sup>4</sup> et le dihydruro di(méthoxy-2 éthoxy) aluminé de sodium (SMEAH)<sup>5</sup>. Comparativement à  $\text{LiAlH}_4$ , il a été démontré que le SMEAH améliore le rendement en aziridines par rapport aux dérivés azotés issus de la réduction mais le mélange réactionnel demeure malgré tout très complexe<sup>5</sup>.

L'étude comparative de la réactivité des oximes et des iodures de *N,N,N*-triméthylhydrazonium (iTMH) dans la réaction de Neber<sup>6</sup> ou dans les additions d'organomagnésiens<sup>7</sup> nous ont permis de penser que la réduction des iTMH par le SMEAH pouvait conduire à des mélanges plus riches en aziridines<sup>8</sup>. Par ailleurs, une nette modification du pouvoir réducteur du SMEAH a été observée lorsque l'aluminé subit une hydrolyse, alcoolise ou aminolyse partielle préalable<sup>9</sup>. Nous décrivons donc, dans ce travail, une étude comparative de la synthèse d'aziridines bicycliques saturées et  $\alpha,\beta$ -insaturées à partir de réduction d'oximes ou des iTMH Z et E dérivés de cyclohexène-2 ones-1(1a-d), par le SMEAH ou le SMEAH modifié.



A partir des configurations E ou Z, les bilans réactionnels peuvent être schématisés de la façon suivante :



Comparativement aux conditions optimales de réaction mises au point pour la réduction des oximes par le SMEAH dans le THF<sup>5</sup>, la réduction des iTMH par le SMEAH non modifié nécessite toujours un excès de réactif par rapport au substrat (6/1) mais elle s'effectue à température ambiante et conduit à la disparition totale du dérivé imino en moins de trois heures selon la structure de l'iTMH de départ.

Nous avons, par ailleurs, utilisé le réducteur partiellement hydrolysé : à trois moles de SMEAH sont ajoutées trois moles d'eau puis, après addition d'une mole d'iTMH, on ajoute enfin quatre moles de SMEAH.

Les résultats des réductions des isomères E et Z des oximes et des iTMH par le SMEAH et le SMEAH modifié sont résumés dans le tableau.

Contrairement aux oximes, la réduction des iTMH par le SMEAH modifié ou non ne conduit qu'à la formation d'aziridines.

Pour les isomères E, la présence du groupement hydrazonium plutôt qu'hydroxyimino favorise l'hétérocyclisation sur le carbone 6 : le rendement en aziridines  $\alpha, \beta$ -éthyléniques est ainsi augmenté. L'utilisation du SMEAH modifié élimine presque totalement la formation d'aziridines saturées de type 4.

Inversement, la réduction des isomères Z par le SMEAH conduit presque exclusivement à l'addition d'ions hydrures sur la double liaison et à la formation d'aziridines saturées 4' avec d'excellents rendements. Cette méthode constitue donc une voie de synthèse des aziridines secondaires saturées plus intéressante que celle partant des iTMH saturés issus de cyclohexanones<sup>8</sup>.

Tableau - Réductions des iTMH E et Z par SMEAH et SMEAH modifié comparées à la réduction des oximes correspondantes par SMEAH<sup>10,11</sup>.

PRODUITS DE DEPART	OXIMES + SMEAH				iTMH + SMEAH				iTMH + SMEAH modifié			
	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	amines diverses	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	amines diverses	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	amines diverses
	ou <u>4'</u>	ou <u>5'</u>			ou <u>4'</u>	ou <u>5'</u>			ou <u>4'</u>	ou <u>5'</u>		
<u>2a</u> ou <u>3a</u> E	19	39	0	18	7	80	0	0	0	97	0	0
<u>2b</u> ou <u>3b</u> E	23	30	0	42	6	60	0	0	2	68	0	0
<u>2c</u> ou <u>3c</u> E	0	88	0	5	2	98	0	0	0	96	0	0
<u>2b</u> ou <u>3b</u> Z	65	17	16	1	92	1	7	0	12	16	72	0
<u>2c</u> ou <u>3c</u> Z	14	23	52	10	95	0	5	0	8	8	83	0
<u>2d</u> ou <u>3d</u> Z	24	50	26	0	75	17	8	0	25	51	17	0

Si les modifications du SMEAH semblaient peu sensibles lors de la réduction des sels de configuration E, il n'en est pas de même pour les isomères Z pour lesquels on observe une inversion de proportions des composés formés. Par rapport à la réduction des oximes Z et des iTMH Z par le SMEAH simple, l'utilisation du SMEAH partiellement hydrolysé permet donc de synthétiser des aziridines  $\alpha,\beta$ -insaturées de type 5', et éventuellement 6 si la cétone de départ est méthylée sur le carbone éthylénique en  $\beta$ . Ces deux types d'aziridines insaturées résultent de l'arrachement d'un proton en  $\alpha$  de la liaison éthylénique.

Les iTMH  $\alpha,\beta$ -insaturés s'avèrent de meilleurs précurseurs d'aziridines saturées ou  $\alpha,\beta$ -insaturées que les oximes lors des réductions par les hydrures aluminiques. Les aziridines  $\alpha,\beta$ -insaturées sont ainsi obtenues par utilisation de SMEAH partiellement hydrolysé quelle que soit la configuration du sel d'hydrazonium utilisé. La synthèse de ces produits n'est observée que lors de l'action de SMEAH non modifié sur les seuls iTMH E, les iTMH Z conduisent essentiellement avec le même réducteur aux aziridines bicycliques secondaires saturées. L'inversion surprenante des produits formés, observée lors du passage SMEAH au SMEAH partiellement hydrolysé, nous incite à tester d'autres types de modification du réducteur.

## Références et notes.

1. A. Hassner et C. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 30, 1748, (1965).  
A. Hassner, M.E. Lorber et C. Heathcock, *J. Org. Chem.*, 32, 540, (1967).  
A. Hassner, G.J. Matthews et F.W. Fowler, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 5046, (1969).  
G.L. Closs et S.J. Brois, *J. Amer. Chem. Soc.*, 82, 6068, (1960).
2. K. Ponsold et D. Klemm, *Chem. Ber.*, 105, 2654, (1972).  
M.M. Campbell, R.C. Craig, A.C. Boyd, I.M. Gilbert, R.T. Logan, J. Redpath, R.G. Roy,  
D.S. Savage et T. Sleigh, *J. Chem. Soc. Perkin I.*, 2235, (1979).  
D.F. Morrow, M.E. Butler et E.C.Y. Huang, *J. Org. Chem.*, 30, 579, (1965).
3. K.N. Campbell, B.K. Campbell, L.G. Hess et I.J. Schaffner, *J. Org. Chem.*, 9, 184, (1944).  
R. Chaabouni, A. Laurent et P. Mison, *Tetrahedron Letters*, 1343, (1973).  
Y. Diab, A. Laurent et P. Mison, *Tetrahedron Letters*, 1605, (1974).
4. K. Kotera et K. Kitahonoki, *Organic Preparations and Procedures*, 1, 305, (1969).
5. L. Ferrero, S. Gèribaldi, M. Rouillard et M. Azzaro, *Can. J. Chem.*, 53, 3227, (1975).
6. R.F. Parcell, *Chem. Ind. (London)*, 1393, (1963).  
P.A. Smith et E.E. Most, *J. Org. Chem.*, 22, 358, (1957).
7. G. Alvernhe, S. Arseniyadis, R. Chaabouni et A. Laurent, *Tetrahedron Letters*, 355, (1975).  
S. Arseniyadis, A. Laurent et P. Mison, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 246, (1980) et références citées.
8. Y. Girault, M. Decouzon<sup>1</sup> et M. Azzaro, *Tetrahedron Letters*, 1175, (1976).
9. M. Capka et V. Chvalovský, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 34, 3110, (1969).  
O. Strouf, J. Fusek et O. Cervinka, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 39, 1044, (1974).  
R. Kanazawa et T. Tokoroyama, *Synthesis*, 526, (1976).
10. 2aZ et 3aZ, 2dE et 3dE n'ont pas été synthétisés. Pour les structures a, b et c les isomères 3E et 3Z obtenus en mélange à partir des cétones correspondantes, ont été séparés par cristallisation fractionnée dans l'éthanol.
11. Les produits isolés ont déjà été identifiés<sup>5</sup>. Les rendements figurant dans le tableau ont été déterminés par étalonnage interne en CPV.  
Les mélanges réactionnels donnés par les isomères 3Z sont séparés par chromatographie préparative en phase liquide à moyenne pression sur Kieselgel 60 Merck Ref 7736 l'éluant est l'éther contenant 0,25% de tertibutylamine. Chaque fraction obtenue est purifiée ensuite dans les mêmes conditions. On isole ainsi, par exemple, 6c avec un rendement de 80% dans la réduction de 3cZ par le SMEAH modifié, 4'c avec un rendement de 85% dans la réduction de 3cZ par le SMEAH.  
Les mélanges réactionnels donnés par les isomères E ont été séparés par C.P.V. préparative : à 120° sur hyprose SP 80 5% sur chrom P à 1% KOH.

(Received in France 9 December 1983)