

STEREOCHIMIE EN SERIE AZIRIDINE—IX^a

INDUCTION ASYMETRIQUE DIRIGEE ET REDUCTION CINETIQUE DES AZIRIDINYL-CETONES

J. L. PIERRE,* H. HANDEL et P. BARET

Laboratoire de Chimie Organique, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, Domaine Universitaire, 38 Grenoble, France

(Received in France 4 January 1974; Received in the UK for publication 21 January 1974)

Abstract—Eight aziridinyl cetones and corresponding alcohols have been assigned configuration by NMR and by stereospecific formation of 2-oxo 1,2,3-oxathiazolidines, respectively. A β -unsubstituted or a *cis* β -substituted aziridinyl ketone yields a single alcohol. In some cases, the other diastereomeric alcohol is obtained stereoselectively by the reaction of R Li with the required aldehyde. On the other hand, a *trans* β -substituted ketone yields a diastereomeric mixture of the corresponding alcohols. Temperature, reagent and solvent influence on stereoselectivity have been investigated. Results are interpreted on the basis of a stereochemical model in which the nitrogen configuration in the starting ketone induces the stereochemistry of the reaction.

La réaction que nous étudions peut s'écrire, dans sa forme la plus générale, de la manière suivante:



Dans ce type de cétone aziridinique, les deux faces du groupement carbonyle sont diastéréotopiques et doivent normalement être distinguées par tout réactif.³ En d'autres termes, le carbone-4 peut être considéré comme prochiral de deuxième classe.⁴ Il est transformé, dans la réaction considérée, en un centre chiral et des diastéréoisomères sont engendrés; la réaction est nécessairement diastéréosélective (induction asymétrique).

La diastéréosélecton dans cette réaction, et l'induction asymétrique et les facteurs qui la régissent constituent donc les objets essentiels de ce travail. Divers modèles, plus ou moins empiriques, tels ceux de Cram, Karabatsos ou Felkin ont été proposés pour expliquer le sens de la stéréosélecton observée au cours d'additions sur les faces diastéréotopiques d'un groupe carbonyle.⁵

Nous avons uniquement étudié la réaction de réduction par les hydrures, hormis le cas d'une addition d'organométallique sur un aldéhyde aziridinique. Plusieurs agents de réduction ont été utilisés, ainsi que différentes conditions opératoires. Le

substrat carbonyle, diversement substitué, constitue également une des variables envisagées.

Quelques travaux antérieurs faisaient état de la réduction d'aziridinyl-cétones, mais aucune étude systématique n'avait été entreprise, les résultats étant soit non interprétés,⁶ soit interprétés de manière erronée, conduisant même à de fausses attributions de configuration.⁷ Nous reviendrons, à la fin de ce mémoire, sur les résultats de Cromwell et coll,⁷ auxquels nous pourrions apporter une nouvelle interprétation. Un exemple de réduction, correctement interprété, a été publié par Deyrup,⁸ exemple sur lequel nous reviendrons également. Nous devons signaler aussi, dans un domaine très voisin, les études déjà anciennes d'additions d'organométalliques aux cétones aziridiniques effectuées par Cromwell, qui n'apportait aucune interprétation des résultats⁹ et que nous serons en mesure de rationaliser à la suite de notre travail. Citons enfin les travaux actuels de Wartski¹⁰ d'esprit comparables aux nôtres, sur les additions d'organométalliques aux aldéhydes aziridiniques.

Préparation et Stéréochimie des Composés Carbo-nylés

Nous avons préparé, pour notre étude, les huit composés de la Fig 1 (tous sont racémiques, bien qu'un seul énantiomère soit représenté).

Toutes les cétones sauf 2^o sont originales. L'aldéhyde AL avait été préparé¹¹ par réduction à basse température de l'ester correspondant par LiAlH₄. Nous l'avons, pour notre part, obtenu par deux voies distinctes; réduction du nitrile correspondant ou application de la méthode classique de Cromwell¹² à l'acroléine. Les cétones ont été préparées par la réaction de Cromwell appliquée

*Partie VIII: référence (1). Communication préliminaire: référence (2).

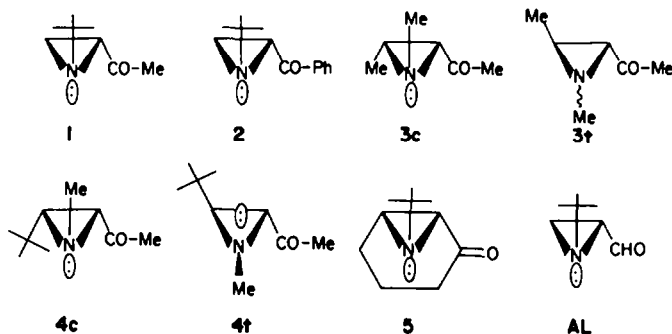


Fig 1.

soit directement à la cétone éthylénique convenable, soit à l'ester ou au nitrile éthylénique correspondant, l'ester ou le nitrile aziridinique obtenu étant ultérieurement transformé en cétone (certains esters et nitriles sont également originaux).

Nous avons déjà décrit la stéréochimie statique des composés carbonylés,* dont la connaissance est capitale pour l'interprétation des réactions de réduction. Nous rappelons brièvement les conclusions auxquelles nous sommes parvenus. Aldéhyde AL:¹³ une seule configuration à l'azote intervient, dans laquelle le N-alkyle et le groupement formyle sont trans (configuration de type A, Fig 2). Une conformation transoïde autour de la liaison cycle-carbonyl est privilégiée. Cétones 1 à 4:^{14,15} la relation cis ou trans entre le substituant éventuel en β sur le cycle et le carbonyl, facilement déterminée en RMN à partir de $J_{H\alpha-H\beta}$, est celle indiquée sur la Figure 1. L'azote pyramidal est susceptible de s'inverser selon le schéma de la Fig 2.

De façon générale, seule intervient la configuration A pour un composé non substitué ou substitué en β . (1, 2, 3c, 4c, AL); seule B intervient pour 4t;

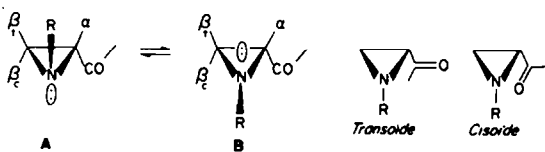


Fig 2.

*Les configurations à l'azote déterminées sont celles de la Fig 1.

†Le déplacement chimique de H_α ($1.98 \times 10^6 \delta$), voisin de celui observé pour 3c, indique que ce proton est trans par rapport au doublet de l'azote. La configuration est de type A, ce qui est d'ailleurs évident à l'examen des modèles moléculaires. L'effet ASIS corrigé (en utilisant le N-tert-butyl aza-7 bicyclo [4.1.0] heptane) est cohérent avec la conformation de la Fig 3; $\Delta H_\alpha = -2$ Hz, $\Delta t_{Bu} = +2.6$ Hz. Les déplacements induits par Eu (DPM)₃, en appliquant les critères géométriques tirés de l'équation de Mac-Connell et Robertson¹⁷ qui régit l'interaction de pseudo-contact, sont également cohérents avec cette conformation.

pour 3t, on a mis en évidence un équilibre entre A et B avec $\Delta H^\circ = 1.36$ kcal mole⁻¹, $\Delta S^\circ = 2.5$ ue, $T_c = 30^\circ C$, $\Delta G_c^\ddagger = 15.5$ kcal mole⁻¹ B étant majoritaire ($\sim 75\%$ à $25^\circ C$).

La conformation autour de la liaison cycle-carbonyl, dans CCl₄, est essentiellement de type transoïde pour 1 et 3tA, cisoïde pour 2, cisoïde ou gauche pour 3tB, cisoïde et transoïde pour 3c et 4c (dans ce dernier cas la forme transoïde doit être gaucheie) et enfin gaucheie pour 4t (Fig 3).

Cétone 5: l'étude en RMN (résultats non publiés) indique que la configuration à l'azote unique (spectre non modifié de $-60^\circ C$ à $+60^\circ C$, ne rendant compte que d'une seule configuration) et de type A. La conformation doit être comparable à celle de la norcaranone,¹⁶ la demi-chaîne représentée sur la Fig 3 minimisant nettement les contraintes, y compris l'interaction dipolaire.†

Réduction des composés carbonylés par LiAlH₄ dans l'éther à $35^\circ C$

Les résultats sont regroupés dans le Tableau I.

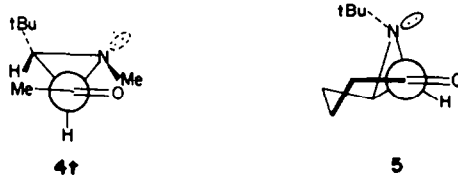


Fig 3.

Tableau I

Réaction	Alcools obtenus (%)
1 + LiAlH ₄	1 _{S-R} (≥ 98%) + 1 _{R-R} (0%) ^a
AL + MeLi	1 _{S-R} (20%) + 1 _{R-R} (80%)
2 + LiAlH ₄ ^b	2 _{S-R} (94%) + 2 _{R-R} (6%)
AL + PhLi	2 _{S-R} (30%) + 2 _{R-R} (70%)
3c + LiAlH ₄	3 _{S-R} (≥ 98%) + 3 _{R-R} (0%) ^a
3t + LiAlH ₄	3 _{S-R} (71%) + 3 _{R-R} (29%)
4c + LiAlH ₄	4 _{S-R} (≥ 98%) + 4 _{R-R} (0%) ^a
4t + LiAlH ₄	4 _{S-R} (58%) + 4 _{R-R} (42%)
5 + LiAlH ₄	5 cis (48%) + 5 trans (52%)

^a Ce diastéréoisomère n'a pu être décelé.

^b Cette réaction avait été effectuée par Deyrup⁸.

Nous y avons joint les réactions de l'aldéhyde AL avec l'organolithien convenable, réactions effectuées dans le but d'établir une corrélation stéréochimique applicable à la synthèse des deux alcools diastéréoisomères correspondants. La détermination de la configuration relative des alcools obtenus* sera décrite plus loin.

Les rendements globaux en alcools aziridiniques sont toujours élevés ($\geq 90\%$) et nous n'avons pas observé de sous-produits. Le dosage des alcools diastéréoisomères a été, dans tous les cas, effectué par GLC et par RMN.† Les alcools ne s'épimérisent pas dans les conditions de la réaction. Ceci est facilement vérifié en replaçant dans les mêmes conditions chaque alcool après séparation. En outre, nous avons réalisé l'équilibration des alcools $2_{S^*R^*}$ et $2_{R^*R^*}$ par la méthode d'Elie¹⁸ et obtenu, à l'équilibre, un mélange contenant 55% du terme S^*R^* et 45% du terme R^*R^* . Ces proportions sont très différentes de celles obtenues dans la réaction de réduction qui est donc sous contrôle cinétique.

DISCUSSION

Elaboration d'un modèle stéréochimique

La diastéréosélection est exceptionnellement élevée pour la plupart des termes. La réduction par $LiAlH_4$ peut même, dans plusieurs cas, être considérée comme stéréospécifique; l'addition d'un organométallique à l'aldéhyde permet la synthèse complémentaire: l'autre diastéréoisomère est obtenu de façon très sélective, la sélectivité est toutefois moindre que celle observée dans la réduction des cétones, ce phénomène est également observé par Wartski.¹⁰ On constate que la réduction est très stéréosélective lorsque le groupement carbonyle et le doublet de l'azote sont en relation cis par rapport au noyau aziridinique (configuration A) sauf pour 5.

Lorsqu'ils sont en relation trans (cétone 4t), la stéréosélection est faible, comparable à ce que l'on obtient avec les cétones ne portant pas d'hétéroatome voisin. Lorsque les deux configurations à l'azote interviennent (cétone 3t), une stéréosélection intermédiaire est observée. Cet ensemble de résultats nous amène à conclure que la stéréochimie de la réaction est réglée par la configuration à l'azote. Si le doublet libre de l'azote et le groupe carbonyle sont cis, un chélate peut

s'établir avec le métal du réactif, sauf dans le cas de 5 qui est transoïde et rigide. Dans ce chélate, préfigure l'état de transition, une face du carbonyle est beaucoup moins encombrée que l'autre, et elle doit être attaquée préférentiellement (Fig 4). Ce modèle prévoit effectivement l'obtention exclusive ou très majoritaire des alcools S^*R^* à partir des cétones 1, 2, 3c, et 4c.

Le sens de la stéréosélection observée dans la réaction de l'aldéhyde AL avec les composés organolithiens (Fig 5) s'explique de la même façon.

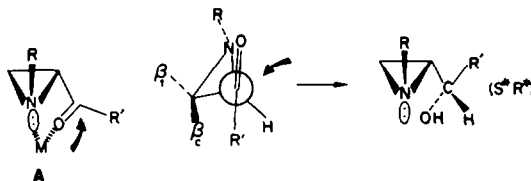


Fig 4.

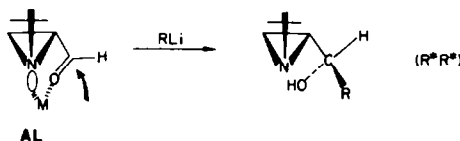
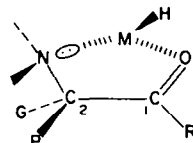


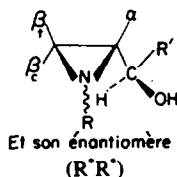
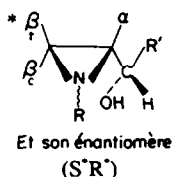
Fig 5.

Ce modèle constitue un cas particulier d'application du modèle cyclique de Cram.⁵



Le cas des cétones aziridiniques est cependant assez différent du cas général des α -aminocétone (ou des α -cétols et des α -cétéothers). En effet, dans le modèle cyclique usuel, ce n'est pas la configuration à l'azote qui est le premier paramètre stéréorégulateur, mais les conformations autour des liaisons C_1-C_2 et C_2-N . En outre, l'inversion à l'azote n'est jamais bloquée dans une α -aminocétone aliphatique et elle pourra toujours s'adapter. En particulier, avec $LiAlH_4$ et Et_2O , le "complexe" cyclique pourra toujours s'établir. Au contraire, avec les aziridines, il est en partie possible de diriger la configuration à l'azote, ne serait-ce que par l'introduction de substituants convenables, et le modèle cyclique n'est pas toujours envisageable. La stéréochimie de la réaction peut donc être dirigée.

Au contraire, lorsque le doublet libre de l'azote et le carbonyle sont en relation trans, on est dans le cas général d'une cétone aliphatique dont les faces du carbonyle sont diastérotopiques et la sélectivité



†La RMN des alcools aziridiniques secondaires est décrite dans un autre mémoire.¹

est généralement faible. Les modèles classiques d'induction asymétrique peuvent être appliqués par exemple au cas de **4t**, pour lequel le modèle cyclique est impossible. Une sélection faible en faveur de l'alcool S*R* est alors prévue. Le modèle de Karabatsos, en particulier permet de déduire sans ambiguïté l'obtention préférentielle de l'alcool S*R* à partir du conformère gauche de la Fig. 3.

L'application d'un de ces modèles à chaîne ouverte aux composés auxquels nous avons appliqué le modèle cyclique conduit à envisager une faible sélection, en désaccord avec l'expérience. C'est pourtant ce qui a été fait par Cromwell.⁷

Dans le cas du composé **3t**, pour lequel les deux configurations à l'azote sont présentes, nous admettons tout d'abord que l'équilibre configurationnel est peu modifié dans les conditions de la réaction. On peut alors estimer que l'invertomère de configuration A réagit pratiquement en totalité via le modèle cyclique, conduisant stéréospécifiquement à l'alcool S*R*, et que l'invertomère B implique une réaction peu sélective. Ceci revient à violer le principe de Curtin-Hammett, ce qui paraît justifié. La réduction d'un groupe carbonyle par les hydrures implique une énergie d'activation de 8 à 15 kcal/mole et nous avons observé dans le cas de **3t**, par l'interconversion $A \rightleftharpoons B$, un ΔG^\ddagger de 15.5 kcal/mole à 30°C. A partir de ces hypothèses, une première approximation des pourcentages relatifs des alcools diastéréoisomères obtenus peut être faite: A (28%) conduit à l'isomère S*R* et B (72%) conduit à 50% de chaque isomère, d'où (S*R*) = 64% (valeur expérimentale: 71%).

Dans le cas de **5**, le modèle cyclique est impossible du fait du blocage conformationnel. Le cours stérique de la réduction de **5** (cf Fig 3) peut être interprété selon les critères classiques: l'effet stérique et l'évolution de la contrainte de Pitzer (modèle Felkin) sont en faveur de la prépondérance de l'alcool cis, l'effet stéréoelectronique (recouvrement maximum et continu de l'ion hydrure et de l'orbitale quasi- π ici la liaison C₂-N; modèle Tormanoff¹⁶) est au contraire en faveur de l'alcool trans. La sélection pratiquement nulle obtenue semble indiquer que dans le cas considéré les effets se compensent.

Afin d'étayer notre interprétation, nous avons fait varier certains des paramètres de la réaction.

Réactivités Comparées de **4t** et **4c** et de **3t** et **3c**

C'est avec la cétone **4t** (pourtant beaucoup moins encombrée que **4c** au niveau du carbonyle) que nous avons observé la réaction la plus lente. Nous avons mis à réagir un mélange équimoléculaire de ces deux cétones avec un défaut de LiAlH₄, à 35°C. Nous avons constaté que **4c** disparaissait environ deux fois plus vite que **4t** et que l'alcool provenant de **4c** apparaissait deux fois plus rapidement que les alcools dérivés de **4t**. En outre, le pourcentage rela-

tif des deux alcools diastéréoisomères provenant de **4t** ne variait pas avec la stoechiométrie cétone-hydrure. Or, avec la cétone **4t** (configuration B unique), le modèle cyclique ne peut s'établir, mais une partie de l'agent réducteur doit être complexée par le doublet de l'azote et, de ce fait, soustraite à la réaction qui est donc ralentie. Il faut toutefois souligner que ce n'est pas l'intervention du complexe cyclique qui doit accélérer la réaction, mais son absence qui doit la ralentir. En effet, un état de transition cyclique (ΔS^\ddagger négatif) augmenterait plutôt l'énergie libre d'activation ΔG^\ddagger de la réaction. Ces constatations sont donc un argument de plus à l'appui du modèle stéréochimique que nous avons proposé.

Nous avons également comparé les réactivités de **3c** et **3t**: à 35°C, **3c** réagit 1,3 fois plus vite que **3t**. On peut donc grossièrement écrire que $(k_{3c}/k_{3t}) \approx 1,3$ et $(k_{4c}/k_{4t}) \approx 2$. D'autre part, on peut estimer que **3tA** et **3tB** ont des réactivités comparables respectivement à **3c** et **4c**, d'une part, et **4t**, d'autre part. Si on admet que la réduction reste rapide devant les phénomènes d'inversion de l'azote, il vient très approximativement: $k_{3c}/k_{3t} = k_{4c}/(k_{4c} \times A\% + k_{4t} \times B\%) = 1,5$, valeur proche de la valeur expérimentale, ce qui valide nos conclusions quant au modèle stéréochimique.

Effet de la Temperature dans la Réduction par LiAlH₄-Et₃O:

L'effet de la température sur la stéréosélection doit être notablement différent avec les cétones pour lesquelles le modèle cyclique est invoqué et avec celles où il ne peut s'établir. Sauf à température trop élevée, tant que le chélate cyclique que peut s'établir de façon stable, la sélection ne doit pratiquement pas varier; la réaction sera seulement plus ou moins rapide. Au contraire, pour une cétone comme **4t**, qui ne permet pas l'établissement du chélate cyclique, la variation de température, qui doit modifier l'équilibre conformationnel autour de la liaison C₃-C₄, doit être accompagnée d'une modification des pourcentages respectifs d'alcools diastéréoisomères formés. Dans le cas de **5**, la conformation étant bloquée, l'effet de la température doit être faible.

Les résultats expérimentaux confirment ces remarques. La stéréosélectivité ne varie pas de -75°C à +35°C pour les cétones **1**, **2**, **3c**, **4c** et **5**. Au contraire, pour **3t** et **4t** la sélectivité varie et est accrue à basse température: Tableaux II et III.

Le rapport K des pourcentages en alcools obtenus donne une variation du type $\text{Log } K = f(1/T)$ linéaire, ce qui permet de tirer les valeurs de $\Delta(\Delta H^\ddagger)$ et $\Delta(\Delta S^\ddagger)$. Dans le cas de **4t**, qui est de configuration B, $\Delta(\Delta G^\ddagger) = -RT \text{ Log } K$ varie de -0.2 à -0.75 kcal mole⁻¹, valeur en très bon accord avec les valeurs usuelles tirées par Karabatsos¹⁹ pour les cétones (PMG) C-CO-R. Cet accord semble bien indiquer que le facteur essentiel est la

Tableau II. Réduction de 4t en fonction de la température

Température (°C)	-75	-50	-25	0	+35
% Alcool S*R*	87	80	71	63	58
% Alcool R*R*	13	20	29	37	42
$\Delta(\Delta G^+)_{\text{global}}^{\text{kcal.mole}^{-1}} = -RT \text{Log} \frac{[S^*R^*]}{[R^*R^*]}$	-0.75	-0.62	-0.41	-0.29	-0.19
$\Delta(\Delta H^+) = -1.8 \text{ kcal.mole}^{-1}$;				$\Delta(\Delta S^+) = -5.6 \text{ ue}$	

Tableau III. Réduction de 3t en fonction de la température

Température (°C)	-80	-70	-50	-25	0	+25	+35
% Alcool S*R*	77	76	75	74	73	72	71
% Alcool R*R*	23	24	25	26	27	28	29
$\Delta(\Delta G^+)_{\text{global}}^{\text{kcal.mole}^{-1}} = -RT \text{Log} \frac{[S^*R^*]}{[R^*R^*]}$	-0.44	-0.46	-0.48	-0.51	-0.54	-0.55	-0.56
(kcal.mole ⁻¹)							
$\Delta(\Delta H^+)_{\text{global}} = -0.3 \text{ kcal.mole}^{-1}$; $\Delta(\Delta S^+)_{\text{global}} = +0.8 \text{ ue}$							
% 3tA ^a	10	11	14	18	22	26	28
% 3tB ^a	90	89	86	82	78	74	72
% Alcool S*R* provenant de 3tA	10	11	14	18	22	26	28
$K' = \frac{[S^*R^*]_{\text{total}} - [S^*R^* \leftarrow A]}{[R^*R^*]}$	$\frac{67}{23}$	$\frac{65}{24}$	$\frac{61}{25}$	$\frac{56}{26}$	$\frac{51}{27}$	$\frac{46}{28}$	$\frac{43}{29}$
$\Delta(\Delta G^+)_{\text{global}}^{\text{kcal.mole}^{-1}} = -RT \text{Log} K'$	-0.42	-0.40	-0.40	-0.38	-0.34	-0.30	-0.24
$\Delta(\Delta H^+)_{\text{global}} = -0.6 \text{ kcal.mole}^{-1}$; $\Delta(\Delta S^+)_{\text{global}} = -1 \text{ ue}$							

^aRéférence¹⁴

variation conformationnelle autour de C₃-C₄ avec la température; le modèle de Karabatsos est fondé sur ce point. Ceci est d'ailleurs confirmé par les résultats obtenus avec 5. Il convient de remarquer que la réduction de 4t devient très sélective à basse température, ce qui est intéressant sur le plan de la stérèse.

Dans le cas de 3t, K varie beaucoup moins (Tableau III). Ceci est en accord avec notre hypothèse qu'une partie de cette cétone, réagissant avec la configuration A, conduit à un résultat indépendant de la température et ainsi "gèle" partiellement le rapport global des diastéréoisomères obtenus. Afin de mieux appréhender le phénomène et d'établir une comparaison plus rationnelle entre 3t et 4t, il est nécessaire de comparer le comportement de 3tB seul à celui de 4t. Or, dans la zone de température considérée, les proportions relatives des configurations A et B de 3t sont connues¹⁴. Si la réaction reste rapide devant l'inversion de l'azote, on peut établir le rapport K' des diastéréoisomères obtenus à partir de 3tB seul, puisque 3tA conduit uniquement à l'alcool S*R* (Tableau III). Il apparaît alors qu'à partir de 3tB c'est toujours l'alcool S*R* qui est majoritaire, mais de façon peu sélective. Les valeurs de $\Delta(\Delta G^+)_{\text{global}}^{\text{kcal.mole}^{-1}}$ tirées de K' varient avec la température de la même façon que celles de 4t, alors que $\Delta(\Delta G^+)_{\text{global}}^{\text{kcal.mole}^{-1}}$ varie en sens contraire. Les comporte-

ments de 3tB et 4t sont donc quasiment identiques, impliquant une identité conformationnelle, compatible d'ailleurs avec les conclusions tirées en IR.¹⁵

De plus, ce résultat constitue une preuve que la configuration de l'alcool obtenue de façon majoritaire à partir de 4t est bien S*R*, ce qui confirme la conclusion tirée de l'application du modèle de Karabatsos.

Rôle de l'alcool dans la Réduction par les hydrures

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau IV. La réaction avec NaBH₄-MeOH avait été faite par Deyrup⁹ avec la cétone 2.

Avec LiAlH₄, l'emploi de solvants tels que Et₂O, THF ou DME, modifie peu les résultats. Par contre, avec NaBH₄, un effet de solvant important est généralement observé quand on utilise un milieu protique. En particulier, un solvant protique peut inverser le sens de la stéréosélection, il peut également faire apparaître une haute sélectivité (cétone 5).

Le modèle stéréochimique que nous avons établi permet de rationaliser les résultats observés: l'effet de solvant est directement lié à la configuration à l'azote.

Dans le cas d'une cétone de configuration A, le solvant protique s'associe fortement au doublet libre de l'azote qui, ainsi mobilisé, ne peut plus inter-

Tableau IV. Rôle du solvant dans la réduction des aziridinyl-cétones à 20°C^a

Cétone % Alcools	1		2		3c		3t		4c		4t		5	
	S*R*	R*R*	S*R*	R*R*	S*R*	R*R*	S*R*	R*R*	S*R*	R*R*	S*R*	R*R*	cis	trans
LiAlH ₄ -Et ₂ O	≥ 98	— ^b	94	6	≥ 98	— ^b	73	27	≥ 98	— ^b	61	39	47 ^c	53 ^c
LiAlH ₄ -THF	≥ 98	— ^b	94	6	≥ 98	— ^b	75	25	≥ 98	— ^b	63	37	60	40
LiAlH ₄ -DME	≥ 98	— ^b	95	5	≥ 98	— ^b	65	35	≥ 98	— ^b	70	30	65	35
NaBH ₄ -DME	70	30	75	25	95	5	55	45	≥ 98	— ^b	75	25	68	32
NaBH ₄ -MeOH	40 ^d	60 ^d	30	70	90	10	60	40	≥ 98	— ^b	86	14	95	5

^a Moyenne de 2 ou 3 essais, la variation étant de 0 à 2%.

^b Diastéréoisomère non détecté.

^c % trans > % cis, dans tous les essais.

^d A + 65°C, on obtient 50% de chaque alcool.

venir dans la formation d'un chélate et le modèle cyclique ne s'établit plus. On est approximativement ramené au cas d'une cétone ordinaire. Pour 1, 2, 3c et 4c en milieu polaire, les conformations privilégiées doivent être essentiellement cisoides (conformères plus polaires), de plus, il faut tenir compte de l'encombrement du à l'association du solvant au doublet de l'azote. La Fig 6 a rend compte de l'obtention un peu majoritaire des alcools R*R* pour 1 et 2, et de l'obtention très sélective des alcools S*R* pour 3c et 4c.

Avec une cétone de configuration B, la solvation de l'azote ne doit pas modifier la sélectivité. La variation observée pour 4t peut être due à l'effet classique de grossissement du réactif. Le cas de 3t (configurations A et B en équilibre) est complexe. Avec 5, qui ne peut donner le chélate cyclique, la solvation du doublet de l'azote augmente l'encombrement de la face correspondante du carbonyle et la sélectivité en faveur de l'alcool cis est très accrue (Fig 6b). Les essais comparatifs de LiAlH₄ et NaBH₄ dans le DME semblent montrer que NaBH₄ ne donne pas totalement le modèle cyclique.

Détermination de la Configuration Relative des Alcools Diastéréoisomères

Afin d'interpréter nos résultats concernant la stéréosélection lors de la réduction des aziridinylcétones, il était nécessaire, au préalable, de déterminer la configuration relative au niveau de la liaison C₃-C₄ des alcools aziridiniques secondaires obtenus. La résonance magnétique nucléaire ne s'est pas révélée un critère suffisant¹ et c'est une méthode chimique que nous avons utilisée. Deyrup^{1,20} a mis au point la transformation d'amino-alcools et, en particulier, d'alcools aziridiniques en dérivés d'oxo-2 oxathiazolidine-1,2,3, par action de SOCl₂ en présence de NaH. Cette réaction est stéréospécifique, l'alcool S*R* conduit à l'oxathiazolidine cis au niveau des deux carbones, indépendamment de la stéréochimie au niveau de l'atome de soufre (deux oxathiazolidines cis, "syn" ou "anti" relativement à S=O, sont obtenues); l'alcool R*R* conduit à l'oxathiazolidine trans. Le mécanisme réactionnel rend compte de cette stéréospécificité (Fig 7). La RMN de ce type de composés a permis d'établir les données suivantes: J_{cis}^{HH} = 5 à 7 Hz et J_{trans}^{HH} = 1.5 à 4 Hz.²¹⁻²²

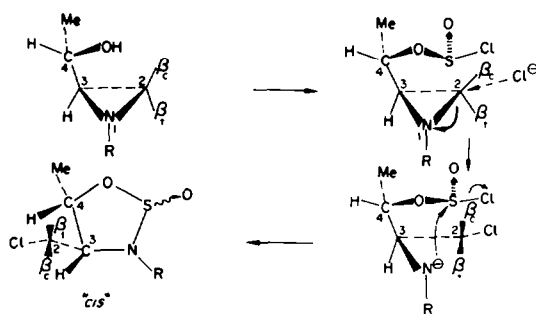


Fig 7.

Ceci permet de distinguer sans ambiguïté les oxathiazolidines diastéréoisomères sur les carbones et, par conséquent, les alcools dont elles dérivent stéréospécifiquement.

Nous avons appliqué cette réaction aux alcools aziridiniques secondaires obtenus par réduction, après les avoir séparés, si nécessaire, par chromatographie gazeuse.

L'analyse du spectre RMN de l'oxathiazolidine dérivée de l'alcool unique, obtenu par réduction par LiAlH₄ de 1, est délicate: H₄ est couplé avec le méthyle, H₃ est la partie X du spectre ABX formé par H₃ et CH₂Cl dont les protons sont diastéréotopiques. Le spectre dans CCl₄ ne permet de tirer que le déplacement chimique du proton H₄ (5.2 × 10⁶ δ), mais l'addition de réactif Eu (DPM)₃ permet l'analyse simple du spectre. Les deux oxathiazolidines épimères sur le soufre sont distinguées (l'une est fortement majoritaire, 75%) les protons H₃ qui leur correspondent forment deux quintuplets distincts dont l'analyse fournit J_{H₃H₄} = 7 ± 0.5 Hz. Ceci indique qu'il s'agit des oxathiazolidines cis et donc de l'alcool 1_{S-R}. La même réaction appliquée à l'alcool majoritaire formé par action du méthyl lithium sur AL permet d'identifier les oxathiazolidines trans (J_{H₃H₄} = 3 ± 0.2 Hz) et donc de lui attribuer la configuration 1_{R-R}.

De la même façon, l'alcool majoritaire dérivant de la réduction de 2 fournit deux oxathiazolidines épimères sur le soufre (% majoritaire = 90%) et J_{H₃H₄} = 6.9 ± 0.2 Hz, donc il s'agit des isomères cis et l'alcool correspondant est bien 2_{S-R}. L'alcool majoritaire dérivant de AL avec le phényl lithium donne les oxathiazolidines trans (J_{H₃H₄} = 3 Hz) et donc est bien 2_{R-R}. Les spectres de RMN sont plus

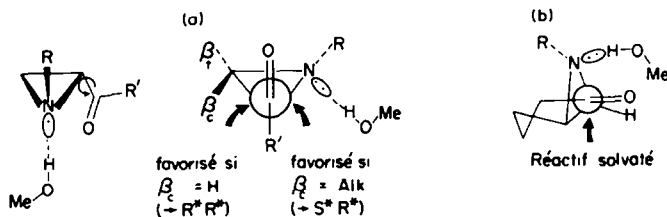


Fig 6.

simples avec ces produits (phényle au lieu de méthyle sur l'alcool).

Le cas d'alcools aziridiniques substitués en position β n'avait jamais été examiné. L'oxathiazolidine comporte ici un carbone chiral supplémentaire (C_2 , Fig 7). Ce problème n'interfère pas avec le problème étudié comme on peut le voir aisément sur la figure.

L'alcool unique provenant de **3c** conduit à une seule oxathiazolidine ayant $J_{H_3,H_4} = 6.4$ Hz, ce qui établit sa configuration *cis* et donc la configuration $3c_{S^*R^*}$. Il ne s'est formé qu'un seul épimère au niveau du soufre (ce qui est logique en regard des interactions intramoléculaires).

L'alcool majoritaire de la réduction de **3t** ne donne qu'une seule oxathiazolidine ($J_{H_3,H_4} = 6.8$ Hz) et donc est $3t_{S^*R^*}$, l'alcool minoritaire ne donne qu'une oxathiazolidine ($J_{H_3,H_4} = 2.8$ Hz) et donc est $3t_{R^*R^*}$.

Malgré plusieurs tentatives, nous n'avons pas pu synthétiser les oxathiazolidines dérivées des alcools de **4c** et **4t**. Sans nul doute cet échec se justifie par l'encombrement stérique trop important sur C_2 qui empêche l'ouverture du cycle aziridine par Cl^- .

La configuration relative de l'alcool unique obtenu par réduction de **4c** a été attribuée par analogie à l'ensemble des autres résultats de réduction. Notre interprétation du cours stérique de la réduction des cétones dont la configuration est du type A est suffisamment étayée de résultats expérimentaux pour ne faire aucun doute. Dans le cas de **4t** deux arguments militent en faveur de l'attribution de configuration que nous avons faite: l'application du modèle de Karabatsos, les résultats tirés de l'étude de la variation de température conduisent à un ensemble cohérent avec cette attribution, incohérent si on fait l'attribution inverse.

Les deux alcools obtenus par réduction de **5** sont l'un liquide, l'autre cristallisé à température ordinaire.

L'examen des modèles moléculaires montre clairement que seul l'isomère *cis* peut présenter une liaison hydrogène intramoléculaire (Fig 8).

Effectivement l'étude IR (ν_{OH}) des deux alcools permet de mettre en évidence une association intramoléculaire pour l'alcool liquide auquel est attribuée la configuration *cis*. Ceci précise également, au moins pour l'alcool *cis*, la configuration à l'azote.

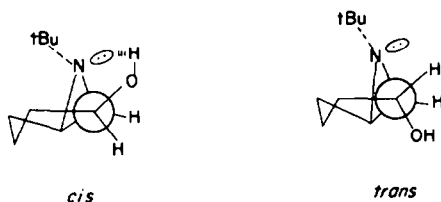


Fig 8.

CONCLUSIONS

Sur le plan théorique, nous avons pu mettre en évidence que la configuration à l'azote était le paramètre stéréorégulateur de la réaction considérée.

Sur le plan de la synthèse organique, nous avons réalisé des synthèses pratiquement stéréospécifiques d'alcools aziridines secondaires. L'utilisation, que nous avons rationalisée, des effets de température et de solvant, l'introduction de substituants alkyles, donc inertes, mettent des synthèses stéréodirigées à la disposition de l'expérimentateur (Figure 9). Nous avons déjà, pour notre part, mis en pratique ces résultats dans la synthèse d'alcools aziridiniques secondaires analogues de molécules biologiques telle que l'éphédrine ou l'adrénaline.²³

De plus, le modèle stéréochimique que nous

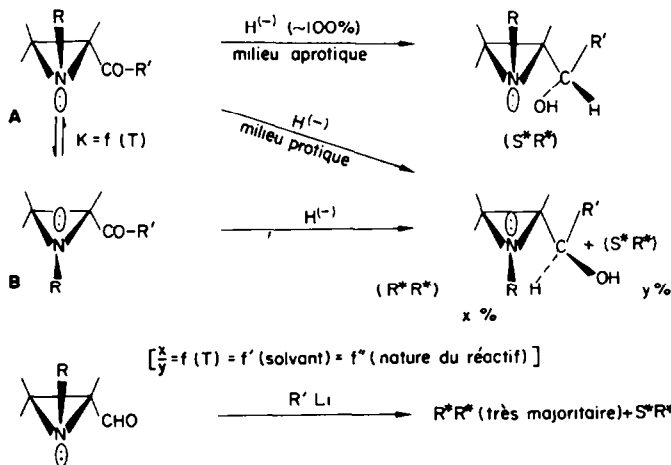


Fig 9. Synthèses stéréodirigées d'alcools aziridiniques.

avons proposé permet d'interpréter, voire de rectifier, les résultats de la littérature⁷ concernant la réduction par $\text{LiAlH}_4\text{-Et}_2\text{O}$ des cétones de la Figure 10:

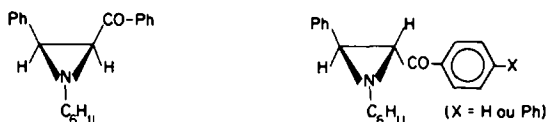


Fig 10.

Dans les trois cas, un seul alcool est obtenu. Cette stéréospécificité n'est justifiable que par l'intervention du modèle cyclique. Donc les trois cétones doivent être de configuration A (ce qui est évident pour la première, cis) et l'alcool obtenu doit être de configuration S^*R^* , ce qui est en désaccord avec l'attribution des auteurs faite en utilisant le modèle de Karabatsos.

Deux types d'extension de nos travaux sont à envisager. Tout d'abord, dans le cas des aziridines, il est évident que nos raisonnements ne sont pas limités à l'addition d'un hydrure, mais peuvent être étendus à l'addition nucléophile d'un organométallique. Ceci est prouvé par l'examen des résultats, non interprétés à l'époque, de Cromwell⁸ à propos de l'addition de composés organométalliques à des cétones analogues à celles de la Fig 10. Les cétones trans produisent les deux alcools tertiaires diastéréoisomères alors que les cétones cis donnent un seul alcool. Le cas de l'addition d'un organomagnésien à un aldéhyde¹⁰ donne une stéréosélectivité moindre. D'autre part, on peut envisager la réduction stéréodirigée par la configuration à l'azote de composés azotés non aziridiniques.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des composés carbonylés

Méthode de Cromwell, "directe", Tertiobutyl-1 acétyl-2 aziridine 1. Dans un ballon tricol équipé d'un agitateur, d'une ampoule à brome et d'un réfrigérant, on place 0.5 mole de méthyl vinyl cétone en solution dans 300 ml d'éther anhydre. On ajoute goutte à goutte 0.5 mole de brome. On refroidit ensuite à 0°C et on additionne lentement 0.7 mole de triéthylamine. On laisse le mélange sous agitation pendant 2 h à la température de la salle. Le précipité de bromhydrate est séparé par filtration et lavé à l'éther. A la solution étherée de bromocétone éthylénique, on ajoute 0.6 mole de tertiobutylamine et 0.7 mole de triéthylamine en solution dans 300 ml de benzène anhydre, à 0°C. On laisse le mélange pendant 48 h, à la température de la salle. Le précipité de bromhydrate est filtré, lavé à l'éther. Les solvants sont éliminés et le résidu distillé sous pression réduite. $E_b = 40^\circ\text{C}$, Rendement = 58%, IR: $\nu_{\text{C=O}}$: 1701 cm^{-1} , RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-tBu (0.98); CO-Me (1.80); H_a (2.12); H_{β} (1.94); $H_{\beta'}$ (1.70). Analyse: calc. C, 68.08; H, 10.63; N, 9.92 obs. C, 68.27; H, 10.94; N, 10.10%.

Méthyl-1 tertiobutyl-2 acétyl-3 aziridines 4c et 4t. Le mode opératoire est identique au précédent, avec 0.10

mole de diméthyl-5,5 hexène-3 one-2 et 0.15 mole de méthylamine en solution benzénique à 10%. $E_b = 68^\circ\text{C}$ Rendement = 65% (45% cis; 55% trans) Les isomères sont séparés par chromatographie en phase vapeur (CPV, *vide infra*). 4c: IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1705, 1720 \text{ cm}^{-1}$ (épaulement) RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.40); CO-Me (2.20); tBu (0.87); H_a (1.73); H_{β} (1.33); $J_{\text{cis}} = 7.7 \text{ Hz}$. 4t: IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1700 \text{ cm}^{-1}$ RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.43); CO-Me (2.24); tBu (0.85); H_a (2.53); H_{β} (1.82); $J_{\text{trans}} = 2.8 \text{ Hz}$.

Tertiobutyl-7 aza-7 bicyclo[4.1.0]cycloheptanone-2 5. Même mode opératoire avec 0.25 mole de cyclohexène-2 one. $E_b = 60^\circ\text{C}$ Rendement = 47%, IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1704 \text{ cm}^{-1}$ RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-tBu (0.96); H_a (1.98); $J_{\text{cis}} = 6 \text{ Hz}$ Analyse: calc. C, 71.85; H, 10.18; N, 8.37; obs. C, 71.64; H, 10.67; N, 8.43%.

Tertiobutyl-1 formyl-2 aziridine AL. Même mode opératoire avec 0.5 mole de propène-2 al. $E_b = 50^\circ\text{C}$, Rendement = 25%.

Par l'intermédiaire de l'ester correspondant

Les esters aziridiniques sont préparés à partir des esters éthyléniques selon un mode opératoire comparable au précédent: bromuration dans CCl_4 , débromhydratation par Et_3N dans l'éther, addition de l'amine primaire et Et_3N en solution dans le benzène.

Tertiobutyl-1 éthoxycarbonyl-2 aziridine. $E_b = 65^\circ\text{C}$, Rendement = 70%, IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1740, 1720 \text{ cm}^{-1}$. RMN (CDCl_3 , $\delta \times 10^6$): tBu (0.9); H cycle (m: 7.8-8.4). Analyse: calc. C, 63.15; H, 9.94; N, 8.18; obs. C, 63.23; H, 9.95; N, 8.41%. La cétone 1 est obtenue selon⁹ en traitant l'ester par LiOH puis, après séchage du sel, par MeLi dans le DME. Rendement = 65%.

Par l'intermédiaire du nitrile correspondant

Les nitriles sont préparés de la même façon que les esters. La cétone 1 est obtenue à partir de l'acrylonitrile via l'aziridine-nitrile par action sur celui-ci de MeMgI dans l'éther. Rendement = 64%.

Diméthyl-1,2 acétyl-3 aziridines 3c et 3t

Le mélange d'aziridines nitriles (trans 40%, cis 60%) est obtenu à partir du nitrile crotonique avec un rendement de 70%. $E_b = 45\text{-}50^\circ\text{C}$. Traité par MeMgI dans l'éther, il fournit le mélange des cétones avec un rendement de 65% (cis 40%, trans 60%). Les isomères sont séparés par CPV (*vide infra*). 3c: IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1710, 1696 \text{ cm}^{-1}$, RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.37); CO-Me (2.07); Me (1.16); H_a (1.90); H_{β} (1.64); $J_{\text{cis}} = 7.2 \text{ Hz}$; $J_{\text{H}_{\beta}\text{Me}} = 5.8 \text{ Hz}$. 3t: IR: $\nu_{\text{C=O}} = 1696 \text{ cm}^{-1}$. RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.40); CO-Me (1.84); Me (1.30); H_a (2.20); H_{β} (1.70); $J_{\text{trans}} = 2.8 \text{ Hz}$; $J_{\text{H}_{\beta}\text{-Me}} = 6.0 \text{ Hz}$.

Séparation des isomères cis et trans

Les isomères 3c et 3t d'une part, 4c et 4t d'autre part, ont été séparés par CPV sur Colonne Ucon Polar 30% sur Chromosorb 60/80, de quatre mètres, avec l'azote comme gaz vecteur (200 ml/min) et à 100°C pour les cétones 3 et à 125°C pour les cétones 4.

Préparation des alcools aziridiniques secondaires

Réduction des cétones par LiAlH_4 . On ajoute lentement la cétone (~0.5 g) en solution dans l'éther anhydre à une quantité équimoléculaire de LiAlH_4 dans l'éther. On laisse au reflux pendant 1 h, puis on hydrolyse avec une solution de NaOH 15% puis de l'eau jusqu'à obtenir un précipité. On filtre et on lave le précipité à l'éther (au soxhlet si nécessaire). Après séchage sur K_2CO_3 , on

évoque le solvant. L'alcool brut est purifié par chromatographie préparative, les alcools diastéréoisomères étant séparés le cas échéant. Les rendements en alcools bruts sont de 80 à 95%. La colonne utilisée en CPV est une colonne Ucon Polar 30% sur Chromosorb WAW, de cinq mètres, le gaz vecteur est l'azote ou l'hélium et les températures entre 100° et 140° selon les produits. Les temps de rétention sont de 45 minutes à 1 h.

Alcool 1_{S-R}: $F = 35^\circ\text{C}$. RMN (CCl_4 , 35° , $\delta \times 10^6$): N-tBu (0.97); CHOC-Me (1.11, $J = 6.3$ Hz); H_a (1.60); H_{βc} + H_{βt} (m, 1.40); H_L (3.63); J_{H_c-H_t} = 3.6 Hz. Analyse: calc. C, 67.13; H, 11.88; N, 9.79; obs. C, 66.98; H, 12.10; N, 9.70%.

Alcool 3_{S-R}: RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.32); Me (1.27, $J = 4.8$ Hz); CHO-Me (1.24, $J = 6.6$ Hz); H_a (1.30); H_L (3.45); J_{H_c-H_t} = 8.6 Hz.

Alcool 3_{S-R}: RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.36); Me (1.26, $J = 4.8$ Hz); CHO-Me (1.12, $J = 6.2$ Hz); H_a (~1.8); H_L (3.56); H_{βc} (~1.8); J_{H_c-H_t} = 4.8 Hz.

Alcool 3_{t-R}: RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.40); Me (1.26, $J = 4.8$ Hz); CHO-Me (1.12, $J = 6.5$ Hz); H_a (~1.8); H_{βt} (~1.8); H_L (3.24); J_{H_c-H_t} = 7.6 Hz.

Alcool 4_{c-R}: RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.34); tBu (0.97); CHO-Me (1.28, $J = 6.5$ Hz); H_a (1.58); H_{βt} (1.08); H_L (3.64); J_{H_c-H_t} = 4.6 Hz.

Alcool 4_{t-R}: RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.48); tBu (0.86); CHO-Me (1.24, $J = 6.7$ Hz); H_a (1.70); H_{βc} (1.0); H_L (3.71); J_{H_c-H_t} = 9.5 Hz.

Alcool 4_{t-R}: RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.46); tBu (0.88); CHO-Me (1.30, $J = 6.4$ Hz); H_a (1.8); H_{βc} (1.0); H_L (3.77); J_{H_c-H_t} = 7 Hz.

Alcools 5c et 5t: RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-tBu (0.97 et 0.92); CHO (3.8) F₁₁ = 55°C. Analyse du mélange: calc. C, 71.00; H, 11.24; N, 8.28; obs. C, 70.68; H, 11.47; N, 8.06%.

Etude de l'effet de la température

On prépare une suspension de 0.4 g de LiAlH₄ dans 10 ml d'éther dont on prélève 1 ml que l'on place dans un vase Dewar à la température choisie. On injecte ensuite dans la solution à l'aide d'une seringue, 3 à 10 μl de cétone (10⁻³ à 3 × 10⁻⁵ mole). On laisse 30 minutes et on hydrolyse. Le dosage des diastéréoisomères est effectué par CPV.

Effets de solvants et du réactif

On utilise la même méthode que précédemment adaptée aux réactifs et aux solvants utilisés.

A partir de l'aldéhyde AL

Une solution titrée de MeLi ou PhLi est ajoutée à l'aldéhyde en solution dans l'éther. On laisse au reflux pendant une heure. On hydrolyse et effectue le traitement habituel.

Alcool 1_{R-R}: RMN (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-tBu (0.97); CHO-Me (1.17, $J = 6.4$ Hz); H_a (1.50); H_{βc} + H_{βt} (m, 1.40); H_L (3.34); J_{H_c-H_t} = 4.2 Hz.

Réduction compétitive des cétones 3c et 3t, 4c et 4t

Un mélange de 20 μl de cétones isomères en quantités équimoléculaires et de 5 μl de toluène qui servira de référence interne est étudié en CPV (chromatogramme 1). Par ailleurs, on ajoute 10 μl d'une solution saturée de LiAlH₄ dans Et₂O au mélange ci-dessus. On laisse réagir pendant cinq minutes et on opère un prélèvement que l'on étudie en CPV (chromatogramme 2) ce qui permet de déterminer les proportions de cétones n'ayant pas réagi. On hydrolyse et on étudie en CPV la solution étherée

(chromatogramme 3). On a pu ainsi constater que 10% des cétones ont réagi et que la cétone cis disparaît plus rapidement que la cétone trans (1,3 fois pour 3c, 2 fois pour 4c). De plus la CPV 3 montre que les alcools apparaissent dans les proportions correspondantes.

Equilibration de 2_{S-R} et 2_{R-R}

On place dans un ballon 1 g d'alcool S*R* ou R*R*, une même quantité d'isopropylate d'aluminium, 50 ml d'alcool isopropylique anhydre et 1 ml d'acétone. On porte au reflux pendant une semaine. On verse ensuite le mélange dans 250 ml d'HCl normal, on extrait rapidement à l'éther. Après séchage sur K₂CO₃ et élimination des solvants, le résidu est examiné en CPV. On observe la présence de 55% d'alcool S*R* et 45% d'alcool R*R*.

Caractérisation des alcools diastéréoisomères par les oxathiazolidines

Le mode opératoire est celui décrit dans²⁰ Nous avons pu ainsi préparer les oxathiazolidines des alcools dérivés de 2 (cf²⁰) et préparer celles dérivées des alcools issus de 1, 3c et 3t. Les rendements sont de l'ordre de 70%. Les produits C-tertiobutylés provenant de 4c et 4t n'ont pas donné l'oxathiazolidine malgré plusieurs essais dans différentes conditions (base, solvant). Les oxathiazolidines sont caractérisées en IR par la bande ν_{as} (1150-1170 cm⁻¹, selon les composés) et par RMN.

Alcool 1_{S-R}: le spectre RMN doit être réalisé en présence d'Eu (DPM), ce qui permet de distinguer les deux épimères sur le soufre et de tirer J_{C₁₁} = 7 ± 0.5 Hz. De même on tire pour l'alcool 1_{R-R}, 71 J_{trans} = 3 ± 0.2 Hz.

Alcool 3_{c-R}: une seule oxathiazolidine se forme. RMN (cf. Fig. VII) (CCl_4 , $\delta \times 10^6$): N-Me (2.88); Me-CHCl (1.56, $J = 7.6$ Hz); Me_a (1.60, $J = 6.9$ Hz); CHCl (4.14, J_{CHCl-H₃} = 2.6 Hz); H₃ (3.30); H_L (5.20); J_{H₃-H_a} = 6.4 Hz.

Alcool 3_{t-R}: une seule oxathiazolidine. RMN: Me_a et Me CHCl (1.46); CHCl (4.16, J_{Me-H} = 6.9 Hz); H₃ (3.60, J_{H₃-CHCl} = 3.8 Hz); H_L (5.20); J_{H₃-H_a} = 6.8 Hz.

Alcool 3_{t-R}: une seule oxathiazolidine. RMN: H_L (4.75); J_{H₃-H_a} = 2.8 ± 0.2 Hz

Ce travail s'insère dans le cadre d'un contrat avec la D. G. R. S. T. [Action concertée: activation sélective en Chimie Organique (nouvelles réactions spécifiques)].

REFERENCES

- H. Handel, P. Baret et J. L. Pierre, à paraître
- J. L. Pierre, H. Handel et P. Baret, *Chem. Comm.* 551 (1972)
- K. Mislow et M. Raban, *Topics in Stereochemistry*, vol I, Interscience (1967)
- K. R. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 2731 (1966)
- J. D. Morrisson et H. S. Mosher, *Asymmetric organic reactions*, Prentice Hall (1971)
- A. B. Turner et R. E. Lutz, *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 437 (1968)
- D. K. Wall, J. L. Imbach, A. E. Pohland, R. C. Badger et N. H. Cromwell, *J. Heterocycl. Chem.* **5**, 77 (1968)
- J. A. Deyrup et C. L. Moyer, *J. Org. Chem.* **35**, 3424 (1970)
- N. H. Cromwell, J. H. Anglin, F. W. Olsen et N. G. Barker, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 2803 (1951)
- L. Wartski, *Bull. Soc. Chim. France* 2466 (1973)
- L. Wartski, C. Wakselman et A. Sierra Escudero, *Tetrahedron Letters* 4193 (1970)
- O. C. Dermer et G. E. Ham, *Ethylenimine and other aziridines*, Academic Press (1969)

- ¹³J. L. Pierre, H. Handel et P. Baret, *Organic Magnetic Resonance* **4**, 703 (1972)
- ¹⁴H. Handel, J. L. Pierre et P. Baret, *Compt. rend. Acad. Sci.* **276 C**, 511 (1973)
- ¹⁵R. Barlet, P. Baret, H. Handel et J. L. Pierre, *Spectrochim Acta*, à paraître
- ¹⁶E. Toromanoff, *Bull. Soc. Chim. France* 2457 (1968)
- ¹⁷H. M. Macconnel et R. E. Robertson, *J. Chem. Phys.* **29**, 1361 (1958)
- ¹⁸E. L. Eliel et R. S. Ro, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5992 (1957)
- ¹⁹G. K. Karabatsos et T. H. Alhuis, *Tetrahedron letters* 4911 (1967)
- ²⁰J. A. Deyrup, C. L. Moyer et P. S. Dreifus, *J. Org. Chem.* **35**, 3428 (1970)
- ²¹J. A. Deyrup et C. L. Moyer, *J. Org. Chem.* **34**, 175 (1969)
- ²²T. Nishiyama et F. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **44**, 3073 (1971)
- ²³J. L. Pierre, H. Handel, P. Baret et A. Million, à paraître.
- ²⁴J. L. Pierre et P. Chautemps, *Tetrahedron Letters* 4371 (1972)