

ALCALOÏDES PEPTIDIQUES—X*

APPROCHE DE LA SYNTHÈSE DES ALCALOÏDES PEPTIDIQUES I RÉACTIVITÉ DE *N*-TOSYL-AZIRIDINES VIS-À-VIS DE RÉACTIFS NUCLÉOPHILES

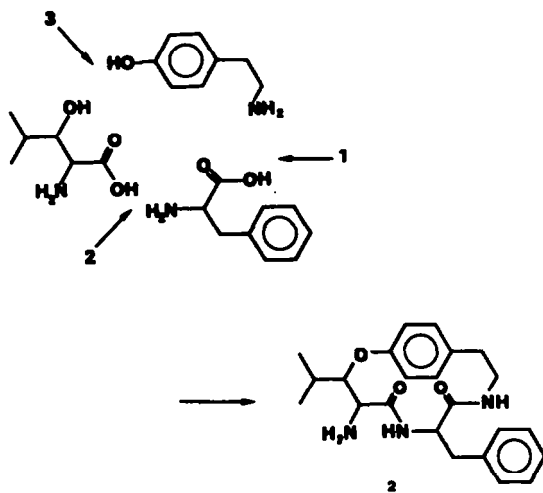
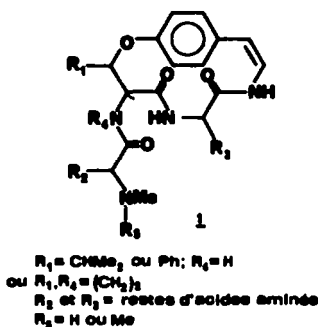
F. FRAPPIER, F. ROCCHICCIOLI, F.-X. JARREAU et M. PAIS
 Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 10 January 1978; Accepted in the UK for publication 28 March 1978)

Résumé—La recherche d'une méthode d'introduction stéréospécifique d'une fonction éther de phénol en β d'un aminoacide, présente dans la plupart des alcaloïdes peptidiques, a conduit à étudier la substitution de *N*-tosyl-aziridines, dérivées d'acides aminés, par des réactifs nucléophiles.

Abstract—In order to realize the stereospecific introduction of a phenol ether function at the β -position of amino acids, like that present in cyclopeptide alkaloids, the ring opening reactions with nucleophilic reagents of four *N*-tosyl-aziridines derived from amino acids were studied.

De nombreux alcaloïdes, appartenant à une même série, dénommés "Alcaloïdes Peptidiques" ou "Cyclopeptidiques" ont été isolés.¹ La structure la plus fréquente est représentée par la formule 1.



Dans une première approche de la synthèse d'un alcaloïde peptidique de type 1, il a été décidé de tenter d'abord la préparation d'un modèle simplifié, l'oxa-1 isopropyl-2 amino-3 dioxo-4,7 diaza-5,8 benzyl-6[10] paracyclophane 2, dépourvu de chaîne latérale et dans lequel l'unité aminophénoïl insaturée naturelle est remplacée par l'unité saturée correspondante, la tyramine; les deux acides aminés sont l'érythro β -hydroxyisoleucine et la phénylalanine. Ce dérivé, auquel nous avons donné le nom d'ansapeptide, a été choisi en raison d'une corrélation possible avec le même produit obtenu par dégradation d'un alcaloïde naturel, la scutianine.²

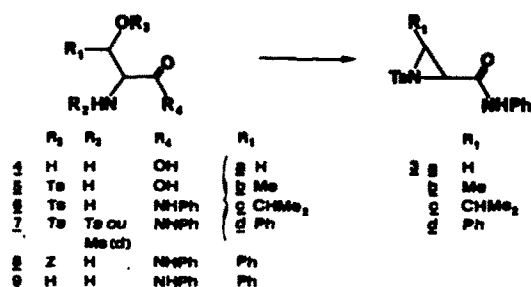
Le schéma de synthèse qui paraissait le plus simple pour l'ansapeptide 2 consistait à former les liaisons amides en ① et ② et la fonction éther de phénol en ③ entre les molécules connues et facilement accessibles: érythro β -hydroxyisoleucine, phénylalanine et tyramine, la fermeture du cycle pouvant être réalisée au niveau de l'une ou de l'autre de ces fonctions. La principale difficulté résidait a priori dans l'introduction stéréospécifique de la fonction éther de phénol.

Une première méthode d'introduction de cette fonction avait été élaborée lors d'une étude précédente

ayant pour but la détermination de la configuration relative du fragment β -hydroxyisoleucine d'un alcaloïde peptidique, la lasiodine B.³ Elle présentait, cependant, l'inconvénient de ne pas être applicable à la cyclisation au niveau de l'éther de phénol, que l'on pouvait considérer comme le lieu biogénétique le plus probable de fermeture du cycle. Il était donc nécessaire de trouver une autre voie de formation de la fonction éther de phénol; une réaction particulièrement adaptée nous est apparue être la substitution de *N*-tosyl-aziridines de type 3, qui pouvaient être obtenues à partir de β -hydroxy-aminoacides.⁴ Un exemple d'ouverture stéréospécifique, sélective en β d'une telle aziridine par l'acide chlorhydrique ou par l'acide acétique en présence de BF_3 avait été signalé,⁵ mais aucune étude générale n'avait été faite.

Avant d'appliquer cette réaction à la synthèse projetée de l'ansapeptide, 2, il a semblé intéressant, afin de mieux cerner le problème posé, d'étudier de plus près la réactivité d'aziridines de type 3 en fonction du réactif nucléophile et de la nature de R_1 . Nous nous sommes limités à l'aziridine 3a dérivée de la sérine et aux trois aziridines *trans* 3b, 3c et 3d dérivées d'acides aminés β -hydroxylés de série *erythro* naturelle dans le cas des alcaloïdes peptidiques.

*Alcaloïdes peptidiques—IX: Réf. 3.



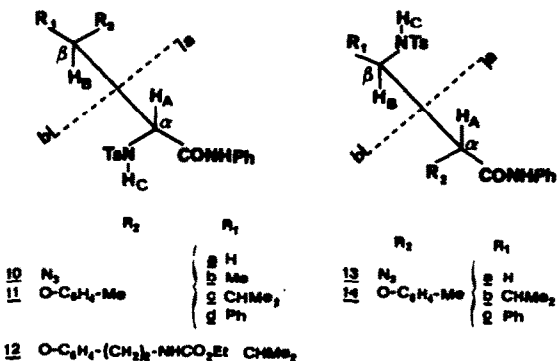
Les aziridines 3a, 3b et 3c ont été préparées selon une méthode précédemment décrite pour la synthèse de l'aziridine *cis*, isomère de 3b, dérivée de la thréonine; la fonction amine des aminoacides 4a, 4b et 4c est tosylée, puis les dérivés *N*-tosylés 5a, 5b et 5c obtenus sont couplés avec l'aniline donnant les amides 6a, 6b et 6c; ceux-ci, par tosylation des fonctions alcools, fournissent les dérivés *N,O*-tosylés 7a, 7b et 7c, qui, soumis à l'action de NEt_3 dans le THF, donnent 3a, 3b et 3c. Dans le cas de l'aziridine 3d dérivée de la phénylsérine, le couplage avec l'aniline est effectué avec la *N*-benzyloxycarbonyl-phénylsérine, le dérivé 8 obtenu étant tosylé ultérieurement à l'azote, après hydrogénolyse du groupe benzyloxycarbonyle; en outre, le groupe *O*-tosyle est remplacé par un groupe *O*-méthyle.

Les conditions réactionnelles choisies pour la substitution des aziridines sont les suivantes: NaN_3 dans le DMF et le HMPT, $NaOAr$ dans le DMF et le HMPT, HN_3 dans le benzène en présence de BF_3 , $HOAr$ dans le benzène en présence de BF_3 . Ce choix a pour but: (1) de faire varier la force intrinsèque du nucléophile liée ici directement à sa taille; (2) d'étudier les résultats de la substitution dans des conditions très différentes: conditions créées par un solvant dipolaire aprotique, tel que le DMF ou le HMPT, d'une part, et conditions, acides, d'autre part.

Pratiquement, toutes les réactions sont effectuées pendant une nuit avec un excès de réactif, soit trois équivalents du nucléophile et, en milieu acide, 1,5 équivalents d'éthérate de BF_3 . Elles sont, dans tous les cas, totales.

La structure des produits de substitution a été déterminée par spectrométrie de RMN et de masse. La

RMN permet de différencier les structures 10, 11, d'une part, et les structures 13, 14, d'autre part, qui dérivent de l'attaque du nucléophile respectivement sur les carbones α et β des aziridines 3a,b,c,d, par l'examen des signaux des protons H_A et H_B et de la simplification du signal de H_B après deutération de H_C . De même, en spectrométrie de masse, la fragmentation préférentielle au niveau de la liaison $C\alpha-C\beta$ conduit à l'obtention d'ions de type a ou b caractéristiques.



L'ensemble des résultats obtenus est résumé dans le Tableau 1. On constate que la substitution n'est pas toujours régiosélective. En fait, seule l'aziridine 3d dérivée de la phénylsérine donne, dans tous les milieux étudiés, un produit d'ouverture en β . Dans les autres cas, on isole des produits de substitution sur les carbones α et β , cette substitution pouvant être ou non régiosélective dans une condition donnée, et l'on observe alors que la modification d'un seul facteur de la réaction suffit souvent à provoquer une variation importante des produits de substitution formés.

Pour tenter de donner une interprétation du mode d'ouverture des aziridines, il faut évidemment tenir compte, à la fois, de l'influence de leur structure et des conditions réactionnelles.

Du point de vue électronique, en raison du caractère électro-attracteur du groupe $CONH$, la charge portée par le carbone α doit être supérieure à la charge portée par le carbone β ; les substitutions de type SN_2 sont donc favorisées sur ce carbone. Inversement, le groupe

Tableau 1. Ouverture en α et/ou β des aziridines 3a,b,c,d

	Aziridine	3a		3b		3c		3d	
		α	β	α	β	α	β	α	β
Milieu dipolaire aprotique	NaN_3/DMF	90%	10%	80%	20%	100%			100%
	$NaN_3/HMPT$	45%	55%	40%	60%	100%			100%
	$CH_3-C_6H_4-ONa/DMF$		100%	20%	80%	100%			100%
	$CH_3-C_6H_4-ONa/HMPT$		100%		100%				
Milieu acide	NH_3/BF_3	20%	80%		100%	60%	40%		100%
	$CH_3-C_6H_4-OH/BF_3$	30%	70%		100%		100%		100%

CONH ne permet pas l'existence d'un ion carbénium au niveau du carbone α , qui ne peut donc subir de substitution de type SN_1 classique. En réalité, la nature exacte de l'état de transition d'une réaction considérée habituellement comme une SN_1 sur un carbone d'aziridine,⁶ n'a pas fait l'objet d'études approfondies. Il est probable, par analogie avec les époxydes⁷ et d'après les théories récentes sur les SN_1 ,⁸ qu'il n'y a pas réellement formation d'un ion carbénium, mais seulement forte délocalisation des électrons. On peut admettre qu'une telle réaction reste très défavorisée sur le carbone α . Par contre, elle sera d'autant plus favorisée en β que la possibilité de stabilisation d'une charge sur ce carbone sera plus grande, c'est-à-dire dans l'ordre croissant, avec $R_1 = H$, $R_1 = \text{isopropyle}$, $R_1 = \text{méthyle}$ et $R_1 = \text{phényle}$.

Du point de vue stérique, l'encombrement plus ou moins grand du groupe R_1 par rapport à l'encombrement du groupe CONH doit intervenir pour orienter une substitution de type SN_2 .

En ce qui concerne les conditions réactionnelles, les réactions SN_2 sont évidemment favorisées dans les solvants aprotiques. Dans le benzène, au contraire, l'acide azoïdrique et le crésol peuvent être considérés comme des nucléophiles faibles. La présence de BF_3 est indispensable pour provoquer une ionisation suffisante de la liaison N-C et les réactions sur le carbone α sont donc défavorisées.

A partir des données précédentes, on peut expliquer comme suit les résultats obtenus avec chacune des aziridines:

(1) *Aziridine 3d dérivée de la phénylsérine.* Cette aziridine se caractérise par la forte possibilité de stabilisation d'une charge sur le carbone β . Cet effet électronique est dominant même dans les solvants aprotiques et induit une attaque sélective sur le carbone β .

(2) *Aziridine 3a dérivée de la thréonine.* La possibilité de stabilisation d'une charge en β est ici moins grande. Elle reste suffisante en présence de BF_3 : la substitution s'effectue uniquement en β . Dans les solvants aprotiques, on observe également l'attaque attendue en α ; pour le crésolate de sodium, cependant, la substitution reste préférentielle en β : il faut alors admettre qu'il existe un encombrement stérique plus important en α , qui ne joue pas pour l'ion N_3^- , beaucoup plus petit que le crésolate.⁹

(3) *Aziridine 3b dérivée de la sérine.* Il n'y a aucune possibilité de stabilisation de la charge en β , si bien que, même en milieu acide, une certaine proportion d'attaque en α est observée.

(4) *Aziridine 3c dérivée de la β -hydroxyleucine.* Il existe ici une possibilité de stabilisation de charge en β ; mais, si l'on admet qu'il n'y a pas de véritable carbocation en β , on doit observer le maintien de la gêne stérique due au groupe isopropyle. Effectivement, une proportion importante d'attaque en α est obtenue dans le cas de N_3H en présence de BF_3 . Le crésol devrait alors donner un résultat semblable; or, l'attaque s'effectue uniquement en β . Un produit secondaire est cependant isolé de la réaction, auquel les données spectrales permettent d'attribuer la structure 15. Ce composé résulte apparemment d'une attaque interne du groupe

C=O par l'azote de l'aziridine, déjà observée pour des acylaziridines,¹⁰ suivie d'une attaque par un ion hydroxyle; cette réaction se produirait préférentiellement à la substitution en α , qui serait empêchée pour des raisons stériques. Dans les solvants aprotiques, l'ouverture est, dans tous les cas régiosélective en α , toute substitution en β étant rendue impossible par l'encombrement de ce carbone.

Quoiqu'il en soit des interprétations ainsi données, qui ne peuvent être considérées comme définitives en l'absence de résultats cinétiques et d'une étude plus complète utilisant un plus grand nombre de substrats et de réactifs, l'étude précédente a permis de montrer sans ambiguïté que la substitution en β de l'aziridine 3c, dérivée de l'érythro β -hydroxyleucine par le crésol, nécessaire à la synthèse de l'ansa-peptide 2, peut être obtenue à condition d'effectuer la réaction en milieu acide. Cependant, en raison du rendement relativement faible de cette réaction et surtout de la formation d'un produit secondaire, il est apparu nécessaire de vérifier la réactivité de 3c vis-à-vis de la tyramine. Traitée par la *N*-éthoxycarbonyl tyramine dans le benzène en présence de BF_3 , 3c fournit bien l'éther attendu 12, mais avec un rendement de 15% seulement. On pouvait penser néanmoins que, si cette réaction était appliquée à la cyclisation en \odot , une substitution intramoléculaire serait favorisée par rapport à une attaque externe par l'aminophénol. Par ailleurs, la substitution facile en β observée pour l'aziridine 3d, dérivée de la phénylsérine, nous a conduits à envisager également la synthèse d'un ansa-peptide homologue de 2 comportant une unité de β -phénylsérine à la place de l'unité β -hydroxyleucine.

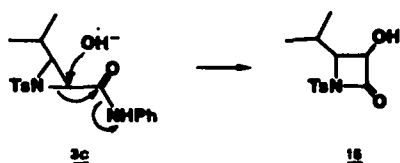
PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire et ne sont pas corrigés. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à une température de 20° avec le polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257, les échantillons étant préparés soit en dispersion dans le Nujol, soit en film. Les spectres de RMN 1H ont été effectués sur spectromètre Varian T60 ou A60A; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm, le TMS étant pris comme référence zéro, et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de masse (SM) ont été mesurés sur spectromètre AEI MSS50. Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. Tous les composés pour lesquels le mot "analyse" est indiqué, suivi d'une formule moléculaire explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule, à $\pm 0.3\%$ près pour les éléments placés entre parenthèses.

N-Tosyl-DL-allothréonine 5b. Ce produit est préparé selon la technique décrite pour la *N*-tosyl-DL-thréonine.¹¹ On obtient, à partir de 4.10 g de DL-allothréonine 4b, 8.00 g (85%) de 5b, pur en CCM, qui cristallise dans l'acétate d'éthyle: $F = 196-197^\circ$ (déc.); analyse $C_{10}H_{15}NO_3$ (CHN); IR: 3490 et 3260 cm^{-1} (NH, OH), 1710 cm^{-1} (C=O); RMN (pyr- d_5): δ 1.68 (CH₃), δ 2.07 (CH₂Ar), 2 protons 4.47-4.80 (2CH), système A₂B₂ ($J_{AB} = 8$) 6.98-8.10 (C₆H₄).

N-Tosyl-DL-érythro β -hydroxyleucine 5c. Ce produit est obtenu selon la technique décrite pour la *N*-tosyl-DL-thréonine.¹¹ 5 g de DL-érythro β -hydroxyleucine 4c donnent 5.75 g (56%) de 5c pur en CCM qui cristallise dans l'acétate d'éthyle: $F = 146-149^\circ$; analyse $C_{13}H_{19}NO_3$ (CHN); IR: 3500 et 3280 cm^{-1} (NH, OH), 1720 cm^{-1} (C=O); RMN (CDCl₃ + CD₃O): δ ($J = 7$) 0.93 (2CH₃), δ 2.43 (CH₂Ar), dd ($J = 8$, $J' = 4$) 4.02 (CH α), d ($J = 8$) 6.32 (NH), système A₂B₂ ($J_{AB} = 8$) 7.12-7.86 (C₆H₄).

Anilide de la N-tosyl-L-sérine 6a. A une solution de *N*-tosyl-L-sérine 5a¹² (29.3 mmoles) dans 100 ml de THF, on ajoute 2.7 ml (28.3 mmoles) d'aniline, puis à 0°, sous agitation magnétique, 6.60 g de DCCI en solution dans 10 ml de THF. Après 1 h d'agitation à 0°, puis une nuit à la température ambiante, la



mixture est diluée par 320 ml d'éther et filtrée afin d'éliminer la dicyclobexylurée. Le filtrat est évaporé à sec sous vide. Le résidu cristallin dans CH_2Cl_2 (3.20 g, 33%). $F = 160^\circ$; ($\alpha_D^{20} = -76^\circ$) (CHCl_3 -MeOH, 50-50, $c = 1$); analyse: $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (CHN); IR: 3380 et 3250 cm^{-1} (NH, OH), 1660 cm^{-1} (C=O); RMN (pyr-d_3): δ 2.08 (CH_2Ar), d ($J = 6.5$), 4.27 (CH_2), m 4.73 (CH), pic large 6.57 (NH), 9 protons aromatiques 6.89-8.12.

Anilide de la N-tosyl-DL-allothronine 6b. Ce produit est préparé selon la même technique que 6a. On obtient, à partir de 7.85 g de 5b, 4.75 g (47%) de 6b, pur en CCM, qui cristallise dans l'acétone, $F = 199-200^\circ$; analyse: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (CHN); IR: 3320 et 3245 cm^{-1} (NH, OH), 1665 cm^{-1} (C=O); RMN (pyr-d_3): m 1.60 (CH_3), s 2.03 (CH_2Ar), 2 protons 3.30-4.07 (2CH), protons aromatiques 6.83-8.12.

Anilide de la N-tosyl-DL-érythro β -hydroxylamine 6c. Ce produit est préparé selon la technique décrite pour 6a. On obtient, à partir de 7.85 g de 5c, 5.30 g (51%) de 6c, pur en CCM, qui cristallise dans le mélange MeOH- CHCl_3 ; $F = 216^\circ$; analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (CHN); IR: 3340 et 3250 cm^{-1} (NH, OH), 1660 cm^{-1} (C=O); RMN ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{O}$): $2d$ ($J = 7$), 0.93 et 0.98 (2 CH_3), s 2.21 (CH_2Ar), 2 protons 3.30-4.07 (2CH), 9 protons aromatiques 6.91-7.93.

Anilide de la N-Z-érythro β -phénylamine 8. A une solution de 7.6 g (24.1 mmoles) de N-Z-érythro β -phénylamine¹³ dans 120 ml de THF, on ajoute 2.20 ml (24.1 mmoles) d'aniline, puis à 0° , sous agitation magnétique, 5.10 g (24.8 mmoles) de DCCI en solution dans 20 ml de THF. Après 1 h d'agitation à 0° , puis une nuit à la température ambiante, le milieu réactionnel est dilué avec 200 ml d'éther, puis filtré. Le précipité recueilli (11.4 g) est constitué par un mélange de 8 et de dicyclobexylurée, qui sera soumis directement à une hydrogénation catalytique (cf. préparation de 9). Le filtrat est évaporé sous vide et repris par CH_2Cl_2 . On obtient 0.38 g de 8, pur en CCM, insoluble dans ce solvant; $F = 218-220^\circ$; analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_4\text{N}$ (CHN); IR: 3300 cm^{-1} (OH et NH), 1670 et 1700 cm^{-1} (C=O).

Anilide de la DL-érythro β -phénylamine 9. Une suspension de 11.4 g d'un mélange de 8 et de dicyclobexylurée est hydrogénée en présence de 2.4 g de charbon palladié à 10% et de 4 ml d'AcOH pendant 4 h 30, à la température ambiante et à la pression atmosphérique. Le charbon est éliminé par filtration et le filtrat évaporé sous vide. Le résidu est repris par du chlorure de méthylène et la solution organique extraite par HCl 10%. La phase aqueuse est alcalinisée par de l'ammoniaque diluée et extraite par CH_2Cl_2 . On obtient 3.60 g (58%) à partir de la Z-DL-érythro β -phénylamine de 9, pur en CCM, qui cristallise dans l'acétate d'éthyle; $F = 153-154^\circ$; analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ (CHNO); IR: 3300 cm^{-1} (NH), 1675 cm^{-1} (C=O); RMN (pyr-d_3): d ($J = 6$), 4.19 (CH_α), d ($J = 6$), 5.60 (CH_β), protons aromatiques 7.00-8.05.

Anilide de la N-tosyl-DL-érythro β -phénylamine 6d. A une solution de 3.3 g (12.9 mmoles) de 8 dans 70 ml de pyridine, on ajoute 2.63 g (13.8 mmoles) de chlorure de tosylate en solution dans 5 ml de pyridine. Après une nuit à la température ambiante, on dilue à l'eau. Le dérivé 6d qui précipite est recueilli par filtration (4.90 g, 93%). Il est pur en CCM et cristallise dans le méthanol- CH_2Cl_2 ; $F = 237-238^\circ$; analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (CHN); IR: 3320 et 3240 cm^{-1} (NH, OH), 1665 cm^{-1} (C=O); RMN (pyr-d_3): s 2.02 (CH_3Ar), d ($J = 8$) 4.87 (CH_α), d ($J = 8$) 5.45 (CH_β), protons aromatiques 6.83-8.05.

Anilide de la N-O-ditosyl-L-épine 7a. A une solution de 3.10 g (9.3 mmoles) de 6a dans 15 ml de pyridine, on ajoute 2.50 g (12.7 mmoles) de chlorure de tosylate dans 5 ml de pyridine. Le milieu réactionnel est laissé une nuit à la température ambiante, puis dilué à l'eau et extrait par de l'éther. La solution organique, lavée par HCl à 10%, fournit 4.2 g (93%) de 7a, pur en CCM, qui ne cristallise pas; IR: 3350 et 3250 cm^{-1} (NH), 1675 cm^{-1} (C=O); RMN (CDCl_3): $2s$ 2.37 et 2.42 (2 CH_3), 3 protons 3.87-4.54 (CH_2 et CH), pic large 6.1 (NHTs), 15 protons aromatiques 6.87-7.93, pic large 8.40 (CONH).

Anilide de la N-O-ditosyl-DL-allothronine 7b. Ce produit est préparé selon la technique décrite ci-dessus pour 7a. On obtient, à partir de 4.75 g de 6b, 6.20 g (90%) de 7b pur en CCM, qui cristallise dans l'acétone; $F = 175^\circ$; analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (CHN); IR: 3320 et 3240 cm^{-1} (NH), 1665 cm^{-1} (C=O); RMN (CDCl_3): d ($J = 6.5$) 1.37 (CH_3), $2s$ à 2.26 et 2.37 (2 CH_3Ar), dd

($J = 6.5$, $J' = 9$) 4.17 (CH_α), quintuplet ($J = 7$) 4.78 (CH_β), d ($J = 9$) 6.03 (NHTs), 15 protons aromatiques 6.88-7.98, s 8.26 (CONH).

Anilide de la N-O-ditosyl-DL-érythro β -hydroxylamine 7c. Ce produit est préparé selon la technique décrite ci-dessus pour 7a. On obtient, à partir de 4.43 g (11.8 mmoles) de 6c, 5.8 g de produit brut, qui est chromatographié sur 180 g de silice. On élue au CH_2Cl_2 4.44 g de 7c pur en CCM, qui cristallise dans l'acétate d'éthyle; $F = 182-184^\circ$ (déc.); analyse: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$ (CHNO); IR: 3340 et 3240 cm^{-1} (NH), 1665 cm^{-1} (C=O); RMN (CDCl_3): $2d$ ($J = 7$) 0.78 et 0.82 (2 CH_3), s 2.36 (2 CH_3Ar), 2 protons 4.06-4.47 (2CH), d ($J = 8$) 6.25 (NHTs), 14 protons 7.05-8.12 (protons aromatiques et CONH).

Anilide de la N-tosyl-O-méthyl-DL-érythro β -phénylamine 7d. A une solution de 4.90 g (11.9 mmoles) de 6d dans 60 ml de pyridine, on ajoute 1.4 ml (18 mmoles) de chlorure de méthyle. Après une nuit à la température ambiante, on dilue par HCl à 10%. On récupère par filtration 5.2 g (89%) de 7d brut qui cristallise dans le méthanol- CH_2Cl_2 ; $F = 158^\circ$; analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ (CHN); IR: 3250 et 3340 cm^{-1} (NH) 1670 cm^{-1} (C=O); RMN (pyr-d_3): s 2.00 (CH_3Ar), s 2.90 (CH_3SO_2), d ($J = 8$) 5.01 (CH_α), d ($J = 8$) 6.14 (CH_β), protons aromatiques 6.76-8.01.

Tosyl-1 phénylaminocarbonyl-2 aziridine 3a. A une solution de 10.5 g (21.7 mmoles) de 7a dans 65 ml de THF, on ajoute 3.1 ml (42.2 mmoles) de NEt_3 . On porte à reflux pendant 3 h, puis évapore le solvant sous vide. Le résidu est repris par CH_2Cl_2 . La solution organique, lavée à l'eau, fournit un résidu (9 g) qui est chromatographié sur 270 g de silice. On élue au CH_2Cl_2 2.70 g (40%) de 3a pur en CCM, qui ne cristallise pas; IR: 3320 cm^{-1} (NH), 1680 cm^{-1} (C=O); RMN (CDCl_3): s 2.43 (CH_2Ar), $2d$ ($J = 4$ et $J' = 7.5$) 2.51 et 2.80 (CH_2), dd ($J = 4$, $J' = 7.5$) (CH), 10 protons 6.68-8.13 (protons aromatiques et CONH); SM: $M^+ 316$.

Tosyl-1 phénylaminocarbonyl-2 méthyl-3 trans-aziridine 3b. A une solution de 6 g (11.9 mmoles) de 7b on ajoute 1.9 ml (19 mmoles) de NEt_3 . On porte à reflux pendant 7 h 30. Le milieu réactionnel est traité comme pour 3a. Le résidu (4.40 g) est chromatographié sur 150 g de silice. On élue par le mélange CH_2Cl_2 -benzène (50-50) et par CH_2Cl_2 3.20 g (80%) de 3b, pur en CCM, qui cristallise dans l'éther; $F = 142-143^\circ$; analyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (CHN); IR: 3300 cm^{-1} (NH), 1670 cm^{-1} (C=O); RMN (CDCl_3): d ($J = 6$) 1.82 (CH_3), s 2.47 (CH_2Ar), td ($J = 6$, $J' = 4$) 3.05 (CH_β), d ($J = 4$) 3.49 (CH_α), 10 protons 6.98-8.07 (protons aromatiques et CONH); SM: $M^+ 330$.

Tosyl-1 phénylaminocarbonyl-2 isopropyl-3 trans-aziridine 3c. A une solution de 4.40 g (8.30 mmoles) de 7c dans 50 ml de THF, on ajoute 1.3 ml (18 mmoles) de NEt_3 . Le milieu réactionnel est porté à reflux pendant 30 h, puis traité de façon habituelle (cf. préparation de 3a). On obtient un résidu (3.27 g) qui est chromatographié sur 120 g de silice. On élue par les mélanges benzène- CH_2Cl_2 (90-10) et (50-50), 1.563 g (53%) de 3c, pur en CCM, qui cristallise dans l'acétone-éther; $F = 132^\circ$; analyse: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (CHNO); IR: 3300 cm^{-1} (NH), 1670 cm^{-1} (C=O); RMN (CDCl_3): $2d$ ($J = 7$) 1.14 et 1.26 (CH_3), s 2.43 (CH_2Ar), dd ($J = 8$, $J' = 4$) 2.78 (CH_β), d ($J = 4$) 3.38 (CH_α), 10 protons 6.90-7.98 (protons aromatiques et CONH); SM: $M^+ 358$.

Tosyl-1 phénylaminocarbonyl-2 phényl-3 trans-aziridine 3d. A une solution de 5.2 g (12.8 mmoles) de 7d brut dans 90 ml de THF on ajoute 1.9 ml (19 mmoles) de NEt_3 et chauffe à reflux pendant 5 h. On obtient, comme précédemment (cf. préparation de 3a), un résidu brut (4.30 g), qui est chromatographié sur silice (170 g). On élue par un mélange benzène- CH_2Cl_2 (50-50) 1.503 g (36%) de 3d pur en CCM, qui cristallise dans l'acétone-hexane; $F = 150-151^\circ$; analyse: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ (CHN); IR: 3340 cm^{-1} (NH), 1675 cm^{-1} (C=O); RMN (CDCl_3): s 2.40 (CH_2Ar), système AB ($J_{AB} = 4$) 4.03-4.26 (2CH), 14 protons aromatiques 7.08-7.83, pic large 8.23 (NH); SM: $M^+ 392$.

Ouverture des aziridines

(1) *Dans les solvants aprotiques.* A 0.5-0.8 mmoles d'aziridine en solution dans 5-8 ml de DMF ou de HMPT, on ajoute 1.5-2.4 mmoles de N_3Na ou de *p*-crésylate de sodium. Après une nuit d'agitation à la température ambiante, on dilue à l'eau et extrait par de l'éther. Le résidu est purifié par cristallisation lorsque l'un des produits d'ouverture est unique ou très dominant. Lorsque

Tableau 2.

Produit d'ouverture	RMN						
	H _A (CDCl ₃)		H _A (CDCl ₃ + H ₂ O)		H _B (CDCl ₃)		H _B (CDCl ₃ + H ₂ O)
	multiplicité	δ	multiplicité	J _{AB}	multiplicité	δ	multiplicité
10a	H _A et 2H _B	m 3.17–3.43 ^a					
10b	m	3.90	d	0.5	q	3.83	inchangé
10c	m	3.80	d	9	dd	3.41	inchangé
10d	m	3.40	d	5	d	5.74	inchangé
11a	H _A et H _B	m 3.75–4.58 ^a					
11b	t	4.00	d	6	q	4.58	inchangé
11c	q	4.10	d	7	m	4.35	inchangé
11d	dd	4.94	d	10	d	4.52	inchangé
13a	dd	4.25	inchangé	5	(2H) m	3.45	inchangé
13b	d	4.40	inchangé	4	m	3.86	m simplifié
13c	d	4.40	inchangé	4	m	3.75	dd
14a	t	4.60	inchangé	5	(2H) m	3.50	d
14 ^c	d	4.53	inchangé	4	m	4.03	m simplifié
14e	d	4.57	inchangé	4	m	3.85	dd

Produit d'ouverture	Masse			F°C	Rendement %		
	M ⁺	a(Σ%)	b(Σ%)		DMF	HMPT	milieu acide
10a	359		303(7)	105–106	5	44	64
10b	373		303(8)	161	13	48	90
10c	401		303(7)	169–170			36
10d	435	132(95)	303(15)	179–180	80	90	90
11a	424	121(97)		174–176	55	55	35
11b	438	135(92)		196–197	64	60	80
11c	466	163(68)		178–180			40
11d	500	197(100)		203	60		50
13a	359	184(34)		^b	50	36	16
13b	373	198(75)		112	52	32	
13c	401	226(100)		148–149	80	90	54
14a	424		241(10)	164–166			15
14b ^c					16		
14c	466		241(10)	195–198	80		

^aSignaux non attribués; ^bNon cristallisé; ^cNon isolé à l'état pur.

les deux produits d'ouverture sont en proportions voisines, ils sont séparés par chromatographie sur silice.

(2) Dans le benzène en présence d'éthérate de BF₃. On dissout 0.5–0.8 mmoles d'aziridine dans 5–8 ml de solution de N₂H dans le benzène¹⁴ ou dans 5–8 ml de benzène additionné de 1.5–2.4 mmoles de *p*-crésol. Après une nuit de contact à la température ambiante, l'extraction et la purification des produits sont effectués selon les techniques indiquées ci-dessus pour les solvants aprotiques. Les résultats obtenus sont donnés dans le Tableau 2.

Tosyl-1 hydroxy-3 isopropyl-4 azétidinone-2 15. Ce dérivé est isolé en même temps que 11c par chromatographie du mélange résultant de l'action du crésol en présence de BF₃ sur 3c. 200 mg (0.56 mmoles) de 3c fournissent 0.046 g de 15 pur en CCM, qui ne cristallise pas. IR: 3220 cm⁻¹ (OH), 1780 cm⁻¹ (C=O); RMN: d (J = 6) 1.47 (2CH₃), s 2.48 (CH₃Ar), dd (J = 11, J' = 9) 4.18 (CHOH, système A₂B₂ (J_{AB} = 8) 7.20–7.83 (C₄H₄); SM: M⁺ 283, pic à *m/e* 239 (M-44).

N-Éthoxycarbonyl-tyramine. A une solution de 0.86 g de chlorhydrate de tyramine (5 mmoles) dans un mélange de 15 ml d'eau et de 10 ml de dioxanne, on ajoute 1.5 g de CO₂HNA, puis en 30 min, sous agitation magnétique, 0.75 ml (8 mmoles) de chlorure d'éthoxycarbonyle. On acidifie par HCl dilué, puis extrait par de l'éther. On obtient 1.3 g de *N*-éthoxycarbonyl tyramine, pur en CCM, qui ne cristallise pas; RMN (CDCl₃): t (J = 7) 1.20 (CH₃), t (J = 7) 2.70 (CH₂CH₂NH), q (J = 7) 3.34 (CH₂CH₂NH), q 4.17 (CH₂CH₃), pic large 4.97 (NH), système A₂B₂ (J_{AB} = 8) 6.65–7.18, pic large 7.25 (OH).

N-Tosyl-DL-érythro β-(N-éthoxycarbonyl-tyramyloxy) leucine 12. A une solution de 0.180 g (0.5 mmoles) de 3e et 0.305 g (1.5 mmoles) de *N*-éthoxycarbonyl-tyramine dans 5 ml de benzène, on ajoute 0.2 ml (1.5 mmoles) d'éthérate de BF₃. Après une nuit d'agitation à la température ambiante, on extrait par de l'éther. La solution organique, lavée plusieurs fois par NaOH à 10%, fournit un résidu (0.130 g) qui est chromatographié sur 4.2 g de silice. On élue par le mélange CH₂Cl₂-MeOH (98–2) 0.040 g de 12 pur en CCM, qui cristallise dans l'éther: F = 163°; analyse: C₂₀H₂₇N₃O₆S (CHN); RMN: 2d (J = 7) 0.88 et 1.06 (CHMe₂), t (J = 7) 1.22 (CH₂CH₃), s 2.03 (CH₃Ar), t (J = 7), 2.65 (CH₂CH₂NH), q (J = 7) 3.28 (CH₂CH₂NH), 15 protons 6.6–8.0 ppm (NH et protons aromatiques); SM: M⁺ 567, pic à *m/e* 264 (coupure type a), 304 (coupure type b).

BIBLIOGRAPHIE

- R. Tachesche et E. Y. Kaussmann, *The Alkaloids* (Édité par R. H. F. Manske), Vol. XV, p. 165. Academic Press, New York (1975); *Specialist Periodical Reports, The Alkaloids* 7, 305 (1977).
- R. Tachesche, R. Welters et H. W. Fehlhaber, *Chem. Ber.* 100, 323 (1967).
- J. Marchand, F. Rocchiccioli, M. Païs et F.-X. Jarreau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4699 (1972).
- Y. Nakagawa, R. Tsuno, K. Nakajima, M. Iwal, H. Kawai et K. Okawa, *Bull. Soc. Chim. Japan* 45, 1162 (1972).
- K. Okawa, T. Kinutani et K. Sakai, *Bull. Soc. Chim. Japan* 41, 1353 (1968).

- ⁶O. Dermer et G. E. Ham, *Ethylenimine and Other Aziridines*, p. 205. Academic Press, New York (1969).
- ⁷R. E. Parker et N. S. Isaacs, *Chem. Rev.* **59**, 57 (1959).
- ⁸R. A. Snee, *Accounts Chem. Res.* **46** (1973).
- ⁹S. R. Hartshorn, *Aliphatic Nucleophilic Substitution*, p. 57. Cambridge at the University Press, Cambridge (1973).
- ¹⁰J. A. Deyrup et S. C. Clough, *J. Org. Chem.* **39**, 902 (1974).
- ¹¹M. Brenner, R. Rüfenacht et E. Sailer, *Helv. Chim. Acta* **34**, 2102 (1951).
- ¹²K. Hofmann, A. Jöhl, A. E. Furlenmeier, H. Kappeler, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 1636 (1957).
- ¹³H. Aroid et H. Feist, *J. Prakt. Chem.* **312**, 1145 (1970).
- ¹⁴H. Wolff, *Organic Reactions* **3**, 327 (1949).