

## ADDITION DE RÉACTIFS AMBIDENTS DIMÉTALLIQUES À LA DOUBLE LIAISON AZIRINIQUE

B. BLAGOEV\* et S. NOVKOVA

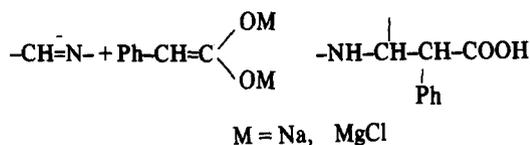
Institut de Chimie Organique, Académie Bulgare des Sciences, 1113 Sofia, Bulgarie

(Received in France 20 September 1981)

**Abstract**—The Ivanov magnesium reagents obtained from aryl-acetic acids add to 3,3-dimethyl-2-phenyl azirine to give  $\beta$ -aziridino acids **4**, which are easily transformed into 4-amino lactones **10** and further into butenolides **11**. If sodium is substituted for magnesium the reaction takes a different course leading to pyrrolinones **8**. The interaction between the deprotonated amino and carboxyl functions leading to an amide group is worth noting. Simultaneously substituted  $\gamma$ -amino crotonic acids **7E** are also formed.

**Résumé**—Les réactifs magnésiens d'Ivanov issus d'acides aryl-acétiques s'additionnent à la diméthyl-3,3 phényl-2 azirine pour donner des  $\beta$ -aziridino acides **4**. Ceux-ci se transforment aisément en amino-4 lactones **10** et ensuite en buténolides **11**. Si le magnésium est remplacé par le sodium, la réaction est très différente: on obtient des pyrrolinones **8**. L'interaction des groupes amino et carboxyle déprotonés pour former un groupement amide est remarquable. Parallèlement, des acides  $\gamma$ -amino crotoniques substitués **7E** sont isolés.

L'addition de réactifs d'Ivanov issus de l'acide phényl-acétique à des composés azométhiniques menant à des  $\beta$ -amino acides a été décrite:<sup>1,2</sup>



Dans une note précédente,<sup>3</sup> nous avons montré que le réactif di-magnésien réagit avec une azirine pour donner un aziridino-acide de type **4**. Le but de notre présent travail est, par l'emploi de différents réactifs d'Ivanov, de proposer une méthode de synthèse des  $\beta$ -aziridino acides, inconnus jusqu'ici, ainsi que d'étudier certaines de leurs transformations.

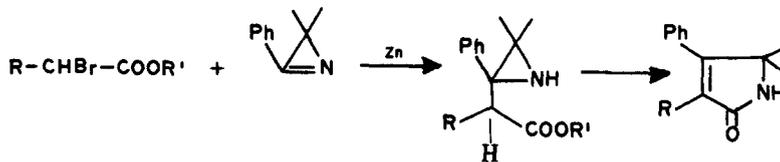
Différents agents nucléophiles ont été introduits dans la molécule azirinique, par exemple des réactifs de Grignard<sup>4,5</sup> ou des carbanions d'esters et de cétones.<sup>6,7</sup> Laurent *et al.*<sup>8</sup> ont montré que des bromoesters d'acides acétiques s'additionnent à des azirines dans les conditions de Reformatsky avec formation de  $\beta$ -aziridino esters qui se transforment facilement en amides cycliques:

Dans tous les cas, le produit brut de réaction ne contient qu'un seul diastéréoisomère. Les produits se forment vraisemblablement par addition irréversible et rapide des réactifs sur l'azirine. D'autre part, l'acide **4a** traité avec deux équivalents d'*i*-PrMgCl, après 10 h d'ébullition, est récupéré quantitativement. De plus, la réaction de Reformatsky, généralement plus réversible que celle d'Ivanov, paraît irréversible<sup>9</sup> dans le cas des bromoesters et l'azirine **2**.

Les réactifs di-sodiques **5** des mêmes acides, opposés à l'azirine **2**, se comportent de façon très différente: on obtient les acides  $\gamma$ -amino crotoniques **7E** et les pyrrolinones **8** (Schéma 2).

Un mélange analogue de produits éthylénique et cyclique se forme au cours de la réaction d'azirines et des carbanions issus d'esters ou de cétones.<sup>6,7</sup> Dans notre cas, le processus doit se dérouler selon le Schéma 3.

La transformation de l'isomère **7'Z** en l'intermédiaire **9** mérite d'être signalée. Après hydrolyse dans l'eau alcaline, ou bien après addition d'acide chlorhydrique, on trouve toujours l'acide **7E** et l'amide **8** en mêmes proportions. Cela prouve que le groupe carboxyle ionisé participe à la cyclisation de **7'Z**. La formation d'une liaison amide à partir de groupes amino et carboxyle en milieu basique est très rarement observée. La réaction



Après avoir effectué la réaction entre la diméthyl-3,3 phényl-2 azirine **2** et quelques réactifs d'Ivanov **1** d'acides arylacétiques (Schéma 1), nous avons obtenu les  $\beta$ -aziridino acides **4**. Ils ont été isolés et purifiés à l'état de bétaïnes ou caractérisés sous forme de chlorhydrates.

intramoléculaire **A** représente un cas typique d'une cyclisation forcée, conditionnée par l'orientation *cis* et l'effet *gem*-diméthylé. Cet exemple rappelle celui étudié par Kirby *et al.*,<sup>11</sup> ces auteurs observent en milieu alcalin aqueux une cyclisation quantitative et rapide. On peut

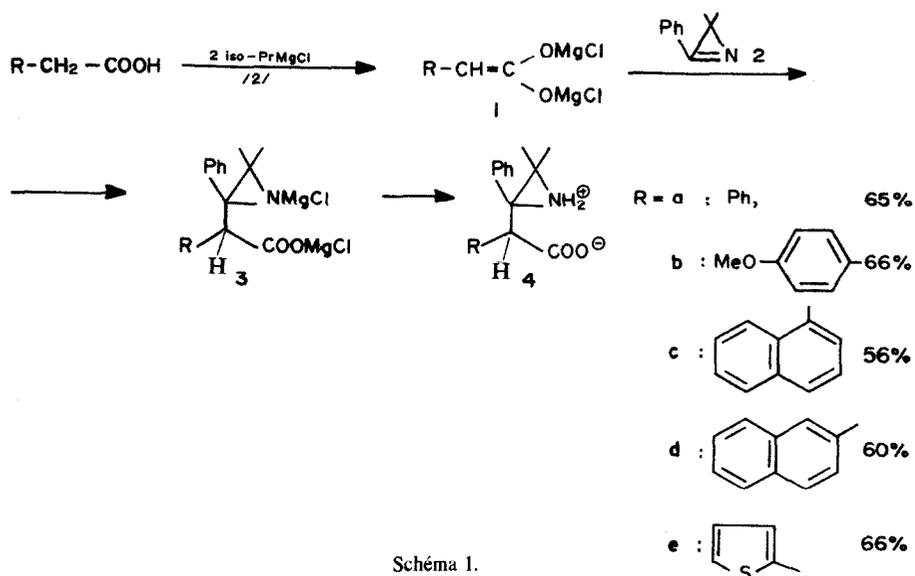


Schéma 1.

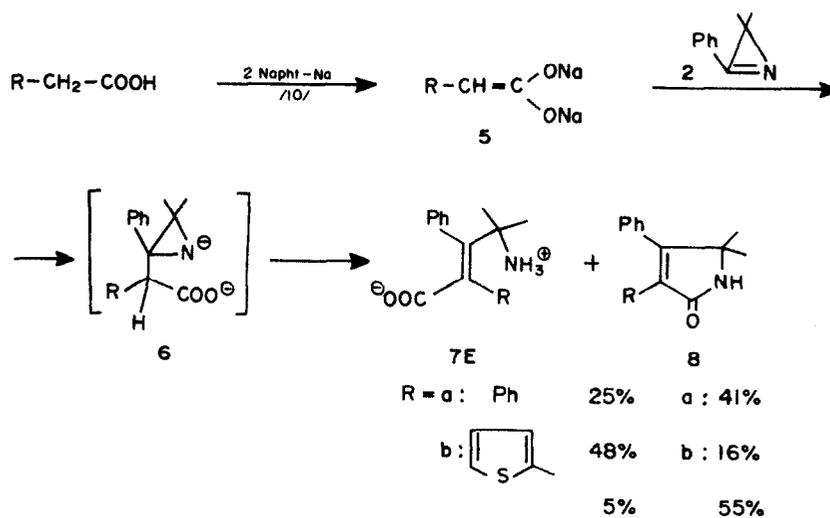


Schéma 2.

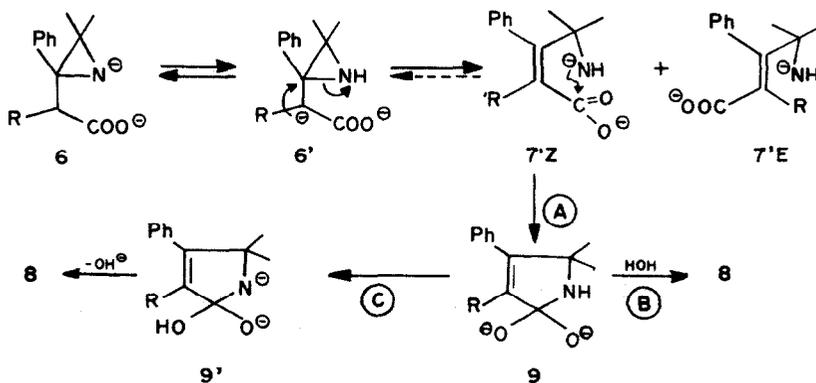


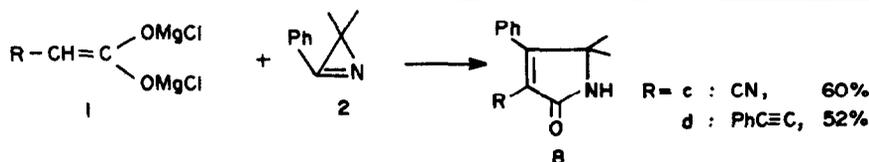
Schéma 3.

penser que la transformation de 7'Z en 8 a lieu soit dans la solution aqueuse après hydrolyse (Schéma 3, B), soit dans le solvant organique au cours de la réaction. La seconde possibilité suppose une migration 1-3 de proton et le passage par 9' (voie C). Si la durée de la réaction est différente, 2 h et 60 h, l'acide thiophèneacétique étant mis en oeuvre, les rendements de 7Eb et 8b changent de 48% et 16% à 5% et 55% respectivement. C'est une indication, d'une part que la cyclisation 7'Z → 8 s'effectue dans le solvant aprotique, et d'autre part que l'ouverture du cycle azirinique est réversible. Laurent *et al.*<sup>7</sup> ont montré une pareille réversibilité chez les β-aziridinocétone.

Les essais de cyclisation des acides 7 en 8 soit par la méthode au carbodiimide,<sup>12</sup> soit par la triphénylphosphine<sup>13</sup> ont été négatifs, ce qui conduit à attribuer la configuration E à ces composés.

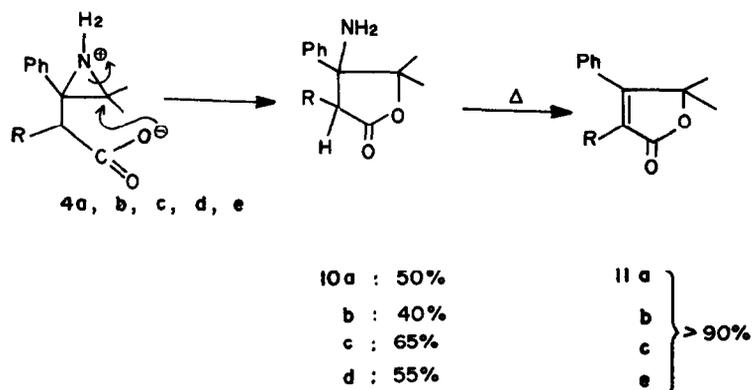
La comparaison des produits obtenus avec les réactifs magnésiens et sodiques témoigne d'une nette différence dans la conduite des dérivés métalliques 3 et 6. On peut trouver une explication en prenant en considération que, lorsque le contreion est le sodium au lieu du magnésium, l'amidure devient une base plus dure, préférant donc l'acide dur, H<sup>+</sup>, en formant le carbanion 6'.

Nous avons poursuivi nos essais en faisant réagir l'azirine 2 avec les magnésiens de deux CH-acides plus forts que les acides arylacétiques: les acides cyanoacétique et phényl-4 butyn-3 oïque, Ph-C≡C-CH<sub>2</sub>-COOH. On n'obtient que les pyrrolinones 8c et 8d, sans pouvoir démontrer la présence d'acides de type 4 or 7E:



Ce résultat est compatible avec le Schéma 3 concernant les dérivés sodiques, en se référant cette fois à l'acidité plus forte de l'hydrogène en α. Une ouverture réversible du cycle aziridinique serait responsable de l'absence d'acide non saturé 7E.

Les β-aziridino acides 4 se cyclisent dans l'alcool en amino-4 lactones 10:



La formation facile du nouveau cycle est due apparemment à la situation favorable des deux centres réactionnels et, ce qui semble plus important, à la présence simultanée du nucléophile et du nucléofuge sous forme ionique dans la structure dipolaire 4.

Les amino-4 lactones sont un nouveau groupe de composés. Peu après l'obtention du premier représentant, R = Ph, par nous,<sup>3</sup> Laurent *et al.* ont décrit quelques paires diastéro-isomères de la série aliphatique préparées à partir de β-aziridino esters en milieu acide.<sup>9</sup> Sur la base des configurations relatives, ces auteurs interprètent la stéréochimie d'addition des réactifs de Reformatsky sur les azirines.

Les aminolactones obtenues manifestent une stabilité différente au cours de leur préparation (voir la partie expérimentale). Toutes les lactones 10 de même que les acides 4, traités par l'eau bouillante ou la soude à 10%, conduisent quantitativement aux dérivés désaminés 11. Ceux-ci ne s'hydrolysent pas dans une solution aqueuse à 15% d'hydroxyde de sodium, même après ébullition de 15 h.

#### CONCLUSION

Les réactifs magnésiens d'Ivanov s'additionnent irréversiblement à la double liaison d'une azirine avec la formation de β-aziridino acides 4. Ceux-ci se transforment aisément en amino-4 lactones 10 et ensuite en buténolides 11.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

La diméthyl-3,3 phényl-2 azirine **2** est préparée suivant la méthode de Sato.<sup>14</sup>

Les spectres IR sont enregistrés sur un appareil UR 75, Carl Zeiss Iena. Les spectres de RMN <sup>1</sup>H à 80 MHz ont été déterminés à l'aide d'un spectrographe Tesla BS 487 C, le tétraméthylsilane constituant la référence interne.

Synthèse des aziridino-acides **4**

A une solution de 0.02 mole d'*i*-PrMgCl dans 10 ml de méthylal, on ajoute 0.01 mole de l'acide arylacétique dissous dans 5 ml du même solvant et chauffe à reflux pendant 2 h 30 mn. 1.45 g (0.01 mole) de l'azirine **2** dans 5 ml fr méthylal sont ensuite introduits et on maintient le reflux encore 6 h. Le mélange est versé dans 20 ml d'eau puis additionné goutte à goutte de HCl concentré jusqu'à pH 3-5. Laissez à froid, après quelques heures, le précipité de **4** est filtré et lavé avec de l'eau et de l'éther. Les produits sont purifiés par dissolution dans NaOH à 3% suivie de précipitation à pH 4 et ce, à plusieurs reprises. Dans la phase organique, après hydrolyse, on ne trouve que de l'acide de départ et de l'azirine **2**.

**4a**: Rdt: 65%, F 139-140°. IR (KBr): 3350, 3250, 1610. RMN (CF<sub>3</sub>COOH): 0.88 (s, 3H), 1.66 (s, 3H), 4.30 (s, 1H), 6.3-7.5 (m, 12H, 10 phényles + NH<sub>2</sub>).

**4b**: Rdt: 66%, F 108-109°. IR (nujol): 3350, 3250, 1610. RMN (CF<sub>3</sub>COOH): 1.33 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 6.3-7.6 (m, 11H, 9 phényles + NH<sub>2</sub>). Analyse C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N: Calc. N, 4.50; Tr., N, 4, 80%.

**4c**: Rdt: 56%, F 123-125°. RMN (CF<sub>3</sub>COOH): 1.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 5.41 (s, 1H), 6.8-8.0 (m, 14H, 12 aromatiques + NH<sub>2</sub>). Analyse C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N: Calc. N, 4.23; Tr. N, 4, 12%.

**4c · HCl** (obtenu dans éthanol/HCl): F 144-146°. IR (KBr): 3400-2900, 1732. Analyse C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>ClO<sub>2</sub>N: Calc. Cl, 9.63; Tr. Cl, 9.91%.

**4d**: Rdt 66%, F 108-109°. IR (nujol): 3350, 3250, 1605. RMN (CF<sub>3</sub>COOH): 1.3 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 4.90 (s, 1H), 6.7-8.0 (m, 14H, 12 aromatiques + NH<sub>2</sub>). Analyse C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N: Calc. N, 4.23; Tr. N, 4, 20%.

**4e**: Rdt 66%, F 103-104°. IR (nujol): 3325, 3225, 1600. RMN (CF<sub>3</sub>COOH): 1.35 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 4.95 (s, 1H), 6.6-7.6 (m, 10H, 8 aromatiques + NH<sub>2</sub>). Analyse C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>SN: Calc. N, 4.87, S 11.15; Tr. N, 5.11, S 11.19%.

Action des réactifs di-sodiques **5** sur l'azirine **2** (Schéma 2)

A 0.02 mole de naphthalène-sodium<sup>10</sup> dans 20 ml de THF, on ajoute sous azote 0.01 mole d'acide phénylacétique ou thiophène-acétique dissous dans 5 ml du même solvant. Au bout de 2 h à température ambiante, 1.45 g (0.01 mole) de l'azirine **2** dans 5 ml de THF sont mis et le mélange est chauffé à 50° pendant 2 h (avec l'acide thiophène-acétique, un essai est aussi réalisé pendant 60 h). Le brut de réaction est ensuite versé dans 15 ml d'eau ou de 2N HCl et les deux phases sont séparées. La solution aqueuse après extraction à l'éther est ajustée à pH 4-5, laissée quelques heures à froid et le précipité de **7E** est filtré. Pour la purification, on suit le procédé décrit ci-dessus pour les acides **4**.

La couche organique est évaporée; on ajoute au résidu 10 ml d'éther; seul l'amide **8** reste insoluble.

**7Ea**: Rdt 25%, F 264-266°. IR (nujol): 1630. RMN (CF<sub>3</sub>COOH): 1.63 (s, 6H), 7.4-7.8 (m, 10H).

**7Ea · HCl** (obenu dans méthanol/HCl): F 260°-261°. IR (nujol): 1690. Analyse C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>ClO<sub>2</sub>N: Calc. N, 4.40, Cl, 11.15; Tr. N, 4.54, Cl, 10.85%.

**7Eb**: Rdt 48% (5% pour 60 h), F 248-249°. IR (nujol): 1640. RMN (CF<sub>3</sub>COOH): 1.75 (s, 6H), 7.1-7.8 (m, 8H). Analyse C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>O<sub>2</sub>SN: Calc. N, 4.87, S, 11.15; Tr. N, 5.22, S, 11.01%.

**8a**: Rdt 41%, F 216-217° (éthanol), identique au produit décrit dans la Réf. 6.

**8b**: Rdt 16% (55% pour 60 h), F 233-235° (éthanol). IR (nujol): 3180, 1680. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.43 (s, 6H), 6.8-7.6 (m, 8H). Analyse C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>OSN: Calc. N, 5.20, S, 11.90; Tr. N, 5.52, S, 11.74%.

## Réaction des magnésiens des acides cyanoacétique et phényl-4 butyn-3 oïque (Schéma 4)

A une solution de 0.02 mole d'*iso*-PrMgCl dans 10 ml de méthylal

(THF pour l'acide cyanoacétique), on ajoute, sous azote et en refroidissant, 0.01 mole de l'acide dissous dans 5 ml de solvant. Après 15 min à température ambiante, 1.45 g (0.01 mole) de l'azirine est ajouté, on chauffe à reflux pendant 6 h (12 h pour l'acide cyanoacétique) et enfin on verse le mélange dans 20 ml d'acide chlorhydrique dilué. **8d** reste insoluble et est filtré, tandis que **8c** est obtenu par distillation du solvant repris avec quelques ml d'éther. Dans la solution aqueuse, on ne trouve aucun produit d'interaction entre les magnésiens et l'azirine.

**8c**: Rdt 60%, F 208-209° (CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3440, 2235, 1710. RMN (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.52 (s, 6H), 7.76 (s, 5H). Analyse C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>: Calc. C, 73.56, H, 5.70; Tr. C, 73.24, H, 6.01%.

**8d**: Rdt 52%, F 174-176° (CHCl<sub>3</sub>). IR (CHCl<sub>3</sub>): 3440, 2150, 1695. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.53 (s, 6H), 7.0-8.0 (m, 10H). Analyse C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>ON: Calc. C, 83.59, H, 5.96, N, 4.88; Tr. C, 83.59, H, 6.17, N, 4.85%.

Obtention des amino-4 lactones **10**

0.50 g d'aziridino acide **4** est dissous dans 20 ml d'éthanol absolu. **4a** et **4c** sont laissés à température ambiante au moins 24 h, tandis que **4b** et **4d** sont chauffés à reflux 8 h. On chasse sous vide le solvant jusqu'à un volume résiduel de 4-5 ml ou les lactones **10** cristallisent à l'état pur. Dans le filtrat, il y a de l'acide **4** inchangé et une certaine quantité de **10** qui n'est pas prise en considération pour les rendements. **10e** est toujours en mélange avec **11e** même à basse température.

**10a**: Rdt 50%, F 166-168°. IR (KBr): 3390, 1765. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (s, 3H), 1.31 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.41 (s, 3H), 4.99 (s, 1H), 7.0-7.6 (m, 10H).

**10b**: Rdt 40%, F 144-146°. IR (KBr): 3380, 1765. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.10 (s, 3H), 1.39 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.43 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 4.96 (s, 1H), 6.7-7.5 (m, 9H). Analyse C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>3</sub>N: Calc. N, 4.50; Tr. N, 4.63%.

**10c**: Rdt 65%, F 159-160°. IR (KBr): 3390, 1760. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (s, 3H), 1.32 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 1.50 (s, 3H), 5.33 (s, 1H), 7.2-8.0 (m, 12H). Analyse C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N: Calc. C, 79.73, H, 6.39, N, 4.23; Tr. C, 79.70, H, 6.36, N, 4.38%.

**10d**: Rdt 55%, F, 205-206°. IR (KBr): 3390, 1765. RMN (CDCl<sub>3</sub>, 50°): 1.15 (s, 3H), 1.42 (s, 2H), 1.48 (s, 3H), 5.18 (s, 1H), 7.2-7.8 (m, 12H). Analyse C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N: Calc. C, 79.73, H, 6.39, N, 4.23; Tr. C, 79.45, H, 6.35, N, 3.99%.

Obtention des buténolides **11**

**4e** et **4e** portés à reflux 2 h dans l'eau mènent à **11a** et **11e**. Pour préparer **11b** et **11c**, une ébullition de quelques heures dans NaOH à 10% est nécessaire. Les précipités sont cristallisés dans benzène/ether de pétrole ou éthanol/eau. Les rendements sont supérieurs à 90%.

**11a**: F 155-156°, identique au produit décrit.<sup>15</sup>

**11b**: F 88-89°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1740. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.56 (s, 6H), 3.73 (s, 3H), 6.6-7.6 (m, 9H). Analyse C<sub>19</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>: Calc. C, 77, 53, H, 6.16; Tr. C, 77.61, H, 6.47%.

**11c**: F 128-129°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1740. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.73 (s, 6H), 7.0-7.9 (m, 12H). Analyse C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>: Calc. C, 84.05, H, 5.77; Tr. C, 83.90, H, 5.86%.

**11e**: F 152-154°. IR (CHCl<sub>3</sub>): 1730. RMN (CDCl<sub>3</sub>): 1.58 (s, 6H), 6.9-7.6 (m, 8H). Analyse C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>S: Calc. C, 71.08, H, 5.21, S, 11.86; Tr., C, 71.16, H, 5.29, S, 11.95%.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup>A. Spassov et S. Robev, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **95**, 817 (1954).
- <sup>2</sup>B. Blagoev et D. Ivanov, *Synthesis* 615 (1970) et références citées.
- <sup>3</sup>B. Blagoev et S. Novkova, *C. R. Acad. Sc. Paris, Série C* **288**, 281 (1979).
- <sup>4</sup>S. Eguchi et J. Ishii, *Bull. Chem. Soc. Japan* **36**, 1434 (1963).
- <sup>5</sup>A. Hassner et F. Fowler, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2875 (1968).
- <sup>6</sup>Z. Cebulska et A. Laurent, *Tetrahedron Letters* 3939 (1977).
- <sup>7</sup>A. Laurent, P. Mison, A. Nafti et N. Pellissier, *Tetrahedron* **35**, 2285 (1979).
- <sup>8</sup>B. Kryczka, A. Laurent et B. Marquet, *Ibid* **34**, 3291 (1978).
- <sup>9</sup>G. Alverne, S. Lacombe, A. Laurent et B. Marquet, *J. Chem. Research*, S-54, M-0858 (1980).

- <sup>10</sup>H. Normant et B. Angelo, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 354 (1960).  
<sup>11</sup>P. Camilleri, A. Cassola, A. Kirby et T. Mujahid, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 807 (1978).  
<sup>12</sup>J. C. Sheehan, *J. Am. Chem. Soc.* 79, 1262 (1957).  
<sup>13</sup>V. Stoilova, L. Trifonov et A. Orahovats, *Synthesis* 105 (1979).  
<sup>14</sup>S. Sato, *Bull. Chem. Soc. Japan* 41, 1440 (1968).  
<sup>15</sup>V. Jandovskii et M. Momtchev, *C. R. Acad. Bulg. Sc.* 21, 897 (1968); *Chem. Abstr.* 70, 28360m.