

SYNTHESE ET REACTIVITE DE NOUVEAUX SYNTHONS PERFLUOROALKYLES. COMPORTEMENT ATYPIQUE DES AZIRINES ET AZIRIDINES *F*-ALKYLES.

Mustapha HADDACH, Raphaël PASTOR*, Jean G. RIESS

Laboratoire de Chimie Moléculaire, Unité de Recherche Associée au CNRS
Université de Nice-Sophia Antipolis, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 2, France.

(Received in Belgium 1 March 1993)

Abstract - *F*-alkyl chains perturb the reactivity of substrates in an often unpredictable way. *F*-alkyl azirine and aziridine carboxylates were prepared from *F*-alkynylesters, in 80 and 60% yield, respectively, and were found to display reactivities different from those of their hydrocarbon analogs. Thus, *F*-alkylazirines (**5**) give addition products easily but resist ring opening, while the *F*-alkylaziridines (**8**) are extremely stable, both towards nucleophilic and electrophilic reagents and irrespective of the medium used, neutral, acid or basic.

Résumé - Les chaînes *F*-alkyle perturbent la réactivité des substrats, ce qui conduit souvent à des résultats imprévisibles. Les *F*-alkyl azirines et aziridines carboxylates, préparés avec des rendements de l'ordre de 80 et 60% respectivement, à partir des *F*-alcynylesters ont montré une réactivité très différente de celle de leurs analogues hydrocarbonés. Ainsi les *F*-alkylazirines (**5**) donnent aisément des produits d'addition mais résistent à l'ouverture du cycle et les *F*-alkylaziridines (**8**) sont extrêmement stables vis-à-vis des réactifs nucléophiles et électrophiles, quel que soit le milieu utilisé (neutre, acide ou basique).

INTRODUCTION

La préparation d'émulsions de fluorocarbures à usage biomédical^{1,2} justifie la mise au point de tensioactifs et émulsifiants perfluoroalkylés biocompatibles dont la partie polaire soit proche de celle de tensioactifs naturels. Les *F*-alkylbétaïnes dérivées de *F*-alkylaminoacides sont susceptibles de répondre aux critères précédemment énoncés.³ La littérature ne rapporte que peu d'aminoacides substitués par une chaîne *F*-alkyle.⁴

En série hydrocarbonée, les azirines et aziridines carboxylates constituent d'importants synthons pour la préparation des dérivés d'aminoacides. Par exemple l'ouverture des azirines carboxylates par le réactif de Olah (HF/Py) est la méthode de choix pour préparer les β,β -difluoro α -aminoacides.⁵ Nous avons tenté d'utiliser cette voie pour préparer de nouveaux acides aminés porteurs d'une chaîne *F*-alkyle.

RESULTATS ET DISCUSSION

L'objectif initial était de préparer des *F*-alkylazirines carboxylates selon la méthode de Hassner⁶, par addition de IN_3 sur les *F*-alkylpropénoates⁷ suivie d'une déhydrohalogénéation et d'une cyclisation thermique, puis d'ouvrir ces azirines par HF/Py selon Wade et Guedj⁵ ce qui devait nous conduire aux *F*-alkyl aminoacides. Si la première étape a pu être réalisée, la réactivité particulière que nous avons observée pour les *F*-alkylazirine et *F*-alkylaziridine carboxylates ne nous a permis d'atteindre que partiellement l'objectif final. Nous rapportons dans ce mémoire la préparation des *F*-alkyl azirine et *F*-alkyl aziridine carboxylates et l'étude de leur réactivité.

Préparation des 3-*F*-alkyl azirine 2-carboxylates d'éthyle (5):

Les *F*-alkylazirine et *F*-alkylaziridine carboxylates d'alkyle n'étaient pas connus; nous en avons préparé une série. Le schéma I rassemble les diverses voies testées et les résultats obtenus.

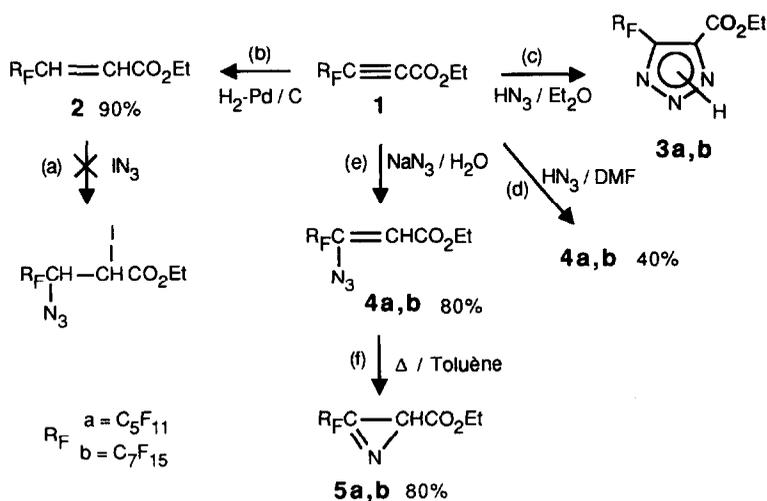


Schéma I

Nous avons tenté à plusieurs reprises d'ajouter l'azoture d'iode selon la méthode préconisée par Hassner (voie a). Aucune modification du produit initial n'a été observée; il est récupéré quasi-quantitativement. La présence de la chaîne *F*-alkyle désactive donc fortement la double liaison vis-à-vis de ces additions.

L'expérience nous ayant montré que les *F*-alcynyl esters étaient beaucoup plus réactifs que les composés éthyléniques homologues⁸, nous avons tenté d'ajouter directement l'acide hydrazoïque sur les 2-*F*-alcynoates d'éthyle. Deux modes d'addition ont été testés avec les résultats suivants:

L'addition de l'acide hydrazoïque, préparé *in situ*⁹, dépend de la polarité du milieu réactionnel: dans Et₂O (voie c) on obtient le 4-*F*-alkyl 1,2,3-triazole (3) avec un rendement de 95%; par contre en milieu DMF (voie d) on obtient, avec un rendement de 40%, un mélange de *Z* et *E* 3-azido 3-*F*-alkylpropénoate d'éthyle (4). Ainsi un milieu polaire favorise l'addition ionique tandis qu'un milieu moins polaire favorise l'addition dipolaire-1,3. Notons que les tentatives de décomposition thermique du triazole (3) n'ont jamais conduit à l'azirine.

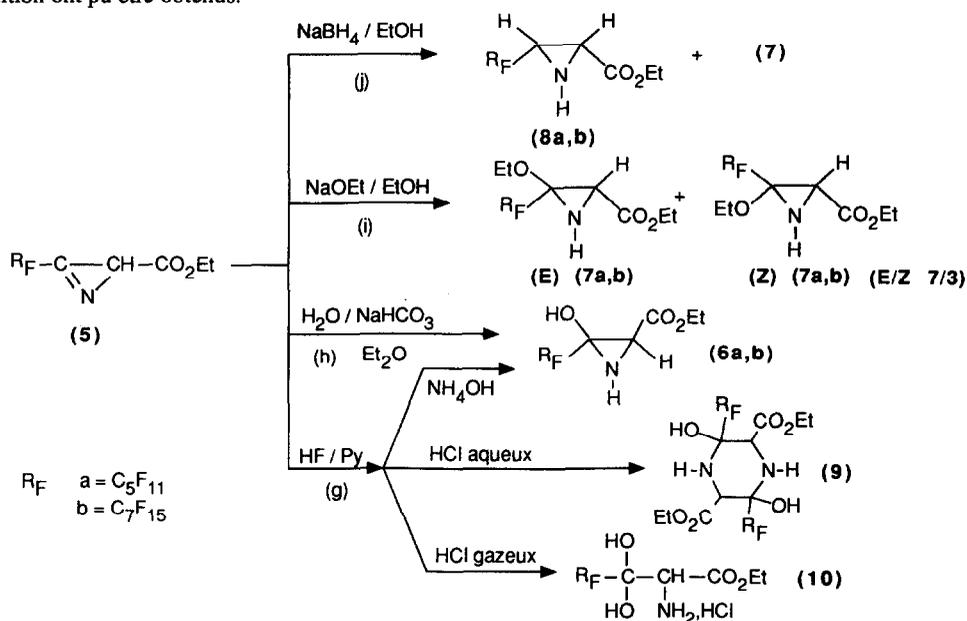
Dans un milieu aqueux tamponné (NaHCO₃) l'ion azoture s'additionne directement sur les 2-*F*-alcynoates d'éthyle avec des rendements de 80%, nettement plus importants qu'en série hydrocarbonée (voie e)¹⁰. Le 3-azido 3-*F*-alkyl propénoate d'éthyle obtenu (4) est un mélange des deux isomères *Z/E* (8/2)¹¹. L'addition se fait donc selon un mécanisme de trans addition majoritaire.

Disposant des précurseurs nécessaires nous avons préparé les 2-*F*-alkyl azirine 3-carboxylates d'éthyle.

Contrairement à ce qui a été signalé en série hydrocarbonée¹² nous n'avons observé aucune formation d'isoxazole lors de la cyclisation thermique des 3-*F*-alkyl 3-azido propénoates d'éthyle (4). Seuls les 2-*F*-alkyl azirine 3-carboxylates d'éthyle (5) sont obtenus, avec des rendements quasi-quantitatifs.

Réactivité des 2-*F*-alkylazirine 3-carboxylates d'éthyle.

Contrairement à leurs homologues hydrocarbonés, les 2-*F*-alkylazirine 3-carboxylates d'éthyle se sont révélés être très stables vis-à-vis des réactions d'ouverture habituelles du cycle azirinique. Seuls des produits d'addition ont pu être obtenus.



Schema II

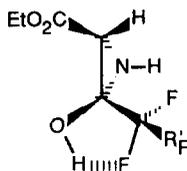
L'action de HF/Py (réactif de Olah) sur l'azirine ne conduit pas à la *F*-alkylglycine, produit d'ouverture attendu selon la littérature^{5,13}. Après hydrolyse par une solution d'ammoniaque, seul le 3-*F*-alkyl 3-hydroxyaziridine 2-carboxylate d'éthyle (**6**), qui résulte de l'addition d'eau, est isolé.

Le mécanisme proposé en série hydrocarbonée pour les ouvertures d'azirines¹³ implique la protonation de l'azote. Nous pouvons penser que ce mécanisme est peu probable dans le cas de (**5**) à cause de l'effet électroattracteur de la chaîne *F*-alkyle qui rend cette protonation plus difficile. Pour contourner cette difficulté nous avons donc tenté l'addition et l'ouverture d'azirines (**5**) par un réactif de fluoration plus nucléophile que HF/Py, mais même l'action de KHF₂-HF/Py¹⁴ ne donne aucun produit d'ouverture. A nouveau, après hydrolyse, seul le produit d'addition de l'eau (**6**) est isolé.

En série hydrocarbonée la littérature relate plusieurs exemples d'éthanololyse des azirines en milieu basique¹⁵ ou acide¹⁶: l'ouverture du cycle azoté conduit à l' α -cétamine. Dans le cas des *F*-alkylazirines, l'action de l'éthylate de sodium dans l'éthanol conduit aux seuls produits d'addition, les 3-*F*-alkyl 3-éthoxyaziridine 2-carboxylates d'éthyle (**7**), avec un rendement de 80%. Les deux isomères sont obtenus: l'isomère E est prépondérant (E/Z = 7/3) et résulte de la fixation du groupement éthoxy du côté opposé au groupement ester. Aucun produit d'ouverture n'est observé.

Devant cette facilité des réactions d'addition et afin de comprendre la formation de **6** nous avons étudié la réactivité des 2-*F*-alkyl azirine 3-carboxylates vis à vis de l'eau. En milieu légèrement basique (NaOH 5%) seuls des produits de polymérisation ont été obtenus. Par contre en opérant en milieu hétérogène (eau/éther) et en présence de bicarbonate de sodium nous obtenons le 3-*F*-alkyl 3-hydroxyaziridine 2-carboxylate d'éthyle (**6**) avec un rendement de 60%.

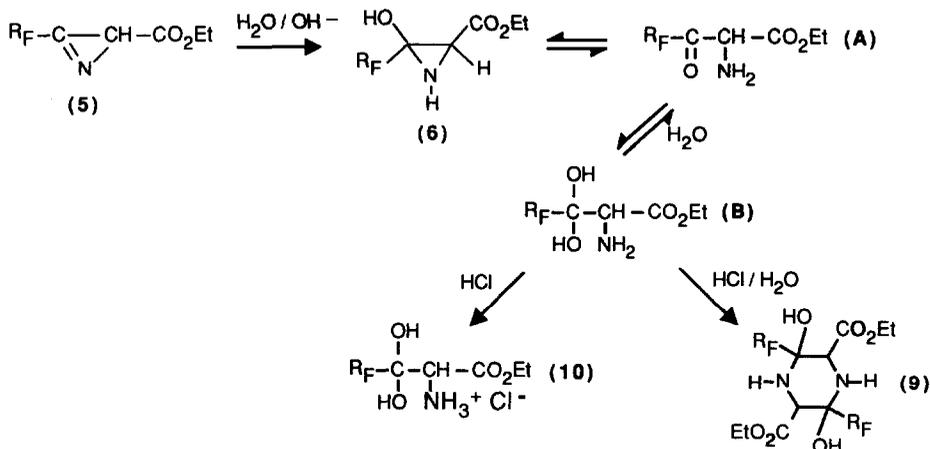
Nous avons repris les essais avec HF/Py, mais après réaction et traitement comme précédemment en acidifiant la phase organique. Avec HCl aqueux, tous les essais conduisent au produit de dimérisation (**9**). Avec HCl gazeux, le composé isolé est le chlorhydrate de 3-*F*-alkyl 2-amino 3,3-dihydroxypropanoate d'éthyle (**10**). Aucun produit d'addition de HF n'a pu être mis en évidence.



Schema III

Les spectres mettent en évidence l'existence de liaisons hydrogène entre les protons de l'hydroxyle et de l'amine et les deux fluorures en α ainsi qu'un important couplage ($^4J = 5\text{Hz}$) entre le proton H² et le proton hydroxylique.

Ces observations, ainsi que la formation du dimère (**9**) et du chlorhydrate du 3-*F*-alkyl 2-amino 3,3-dihydroxypropanoate d'éthyle (**10**), nous font proposer l'interprétation donnée dans le schema IV.



Schema IV

En milieu aqueux le 3-*F*-alkyl 3-hydroxyaziridine 2-carboxylate (6) serait en équilibre avec le cétoaminoester (A), lui-même en équilibre avec le dihydrate (B). L'acidification du milieu déplacerait

volumineux sont en *trans* l'un par rapport à l'autre. Les protons H² et hydroxyle fixés sont dès lors dans une configuration *W* favorable à un couplage ⁴J important, inhabituel en série hydrocarbonée¹⁷.

Préparation des 3-*F*-alkylaziridine 2-carboxylates d'éthyle (8)

Les 3-*F*-alkylaziridine 2-carboxylates d'éthyle (8) de configuration *Z* sont obtenus par réduction de l'azirine par le borohydrure de sodium (voie j schema II), avec des rendements plus importants (60%) qu'en série hydrocarbonée¹⁸. Il faut remarquer que l'aziridine (8) est toujours accompagnée de l'éthoxyaziridine (7) sous-produit qui résulte d'une addition d'éthanol sur la double liaison C=N du cycle azirinique¹⁹.

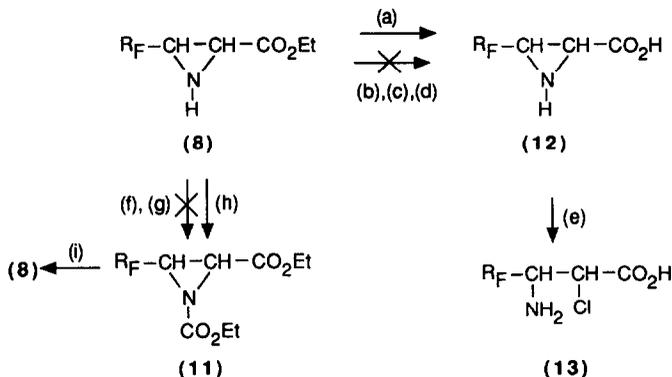
Réactions d'ouverture:

Les aziridines perfluoroalkylées présentent également une stabilité inaccoutumée par rapport à l'ouverture du cycle, et ceci dans des milieux réactionnels aussi bien neutre qu'acide ou que basique. Ainsi elles ne sont pas ouvertes par des réactifs habituellement efficaces en série hydrocarbonée tels que l'éthanolate de sodium²⁰, l'azoture de sodium²¹, MeOH/BF₃²⁰ et HF/Py.²²

Le mécanisme d'ouverture généralement invoqué en série hydrocarbonée²⁰⁻²² consiste en une protonation de l'azote du cycle préalable à une attaque nucléophile selon un mécanisme S_N1 ou S_N2. L'effet inductif attracteur de la chaîne *F*-alkyle rend le doublet de l'azote aziridinique moins basique. En conséquence le premier stade de l'ouverture devient très difficile sinon impossible.

Cette désactivation de l'azote explique aussi les difficultés rencontrées lors de la substitution de l'hydrogène azotique²³. Ainsi l'échange du proton n'est obtenu qu'avec le chloroformiate d'éthyle en présence de pyridine tandis qu'avec CH_3I et Ph_3CCl l'azote reste inchangé. Notons aussi que les essais d'ouverture de l'aziridine N-substituée (11) par le méthanol, en présence d'un catalyseur ($\text{BF}_3\text{-Et}_2\text{O}$) à température ambiante et à reflux dans le chloroforme, laissent le cycle azirinique intact. Seule la liaison N-C extracyclique est rompue.

Seule l'attaque du cycle aziridinique avec une solution HCl 6N nous a donné un produit d'ouverture, l'acide 3-F-alkyl 3-amino 2-chloropropanoïque (13). La formation du chlorhydrate d'ammonium n'est pas observée, même dans ce milieu acide très fort (HCl 6N).



- a) NaOEt/EtOH ; b) NaN_3 ; c) MeOH/BF_3 ; d) HF/Py ; e) HCl 6N;
 f) MeI/MeOH ; g) $\text{Ph}_3\text{CCl/CHCl}_3$; h) ClCOOEt/Py ; i) MeOH/BF_3

CONCLUSIONS :

Contrairement à ce qui est observé en série hydrocarbonée, il s'est avéré difficile, voire impossible d'obtenir des aminoacides par ouverture des cycles aziridiniques et aziridiniques *F*-alkylés. Il est manifeste que la chaîne *F*-alkyle est responsable de cette modification de réactivité. Par contre, les azirines (5) donnent aisément des produits d'addition et de réduction (6,7,8), alors que ces additions sont exceptionnelles en série hydrocarbonée.

Les aziridines *F*-alkylées (8) résistent aussi à toutes les réactions d'ouverture que nous avons tentées, et qui sont habituellement efficaces en série hydrocarbonée.

L'effet électroattracteur important du groupement *F*-alkyle rend l'atome d'azote moins basique; il ne pourra être protoné que dans des conditions nettement plus sévères qu'en série hydrocarbonée. Les réactions de substitution rencontrent les mêmes difficultés; l'activation du cycle aziridinique *F*-alkylé par extension de conjugaison dans le cas d'aziridine N-substituées ne peut plus être aussi envisagée lors de l'attaque nucléophile.

PARTIE EXPERIMENTALE :

Les spectres de RMN ^1H ont été enregistrés sur un appareil Bruker WP80 (80 MHz) ou Bruker AC200 (200 MHz). Ceux du ^{19}F et du ^{13}C l'ont été avec un spectrographe Bruker AC200 (respectivement à et 50,32 MHz). Les déplacements chimiques sont mesurés par rapport à une référence interne: TMS pour le ^1H et le ^{13}C , CFCl_3 pour le ^{19}F . La multiplicité des signaux est représentée par: s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (massif).

Les spectres infrarouge ont été enregistrés sur le spectromètre à transformée de Fourier Bruker IFS45.

Les spectres de masse ont été enregistrés avec le spectromètre Nermag RR10, les échantillons étant ionisés sous impact électronique ou par voie chimique.

Les chromatographies en phase vapeur ont été réalisées sur appareil Girdel série 3000, équipé d'une colonne SE30 30% sur Chromosorb, 3 m, détection par ionisation de flamme. Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur silice Merk Kieselgel 60F254 ou sur phase inverse RP18F254S. Les chromatographies préparatives ont été effectuées sur gel de silice Merk 0,063-0,200 mm.

Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés en tube capillaire à l'aide d'un appareil Reichert.

Les analyses élémentaires ont été réalisées par le Service Central d'Analyse du CNRS de Vernaison.

4-F-alkyl-1,2,3-triazole carboxylate d'éthyle (3) Exemple 3b

Sous courant d'argon, 0,52 ml de MeOH anhydre sont ajoutés à 1,48 g (12,8 mmol) de Me_3SiN_3 dans 10 ml d'éther. Le mélange est agité pendant 15 mn à température ambiante, puis une solution de 6 g (12,8 mmol) de 2-F-décynoate d'éthyle dans 15 ml d'éther éthylique est introduite goutte à goutte. L'agitation est maintenue pendant 20 h, puis le mélange réactionnel est hydrolysé par 20 ml d'eau. La phase organique inférieure est récupérée et concentrée à sec (5,3 g de **3b**, 95%), P_f 70°C. IR (KBr, cm^{-1}) 3160 $\nu_{\text{N-H}}$, 1736 $\nu_{\text{C=O}}$, 1300-1150 ν_{CF} . RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 1,3 (t, $J = 7\text{Hz}$, CH_3CH_2), 4,27 (q, $J = 7\text{Hz}$, CH_3CH_2), 8,35 (m, NH). RMN ^{19}F (CFCl_3 , δ ppm) : -107,8 ($\text{CF}_2\alpha$), -122,3 à -121 (8F), -126,6 ($\text{CF}_2\omega$), -81,3 (CF_3). MS (IC/NH $_3$): M/z 527 (M+18) 100%, 510 (M+1) 57%. Analyse élémentaire; Obtenu : C 28,05; H 0,87; N 8,11; F 54,95; Calculé à partir de $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{F}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$: C 28,29; H 1,18; N 8,25; F 55,99.

3-azido 3-F-alkylpropénoate d'éthyle (4)

A 38,8 mmol de F-alcynoate d'éthyle et 44,9 mmol de NaHCO_3 dans 120 ml d'éther, on ajoute goutte à goutte à température ambiante 78 mmol de NaN_3 dans 30 ml d'eau. La solution est agitée pendant 12 h à température ambiante. 100 ml d'eau sont ajoutés au mélange; la phase organique est décantée et le solvant est chassé sous vide. Le liquide jaune récupéré (80%) se compose de deux isomères (8/2 Z/E). IR (KBr, cm^{-1}) : ν_{N_3} , 2164 (Z), 2135 (E). RMN ^1H (CDCl_3 , δ ppm) : 6,11 (s, Z, C=C-H), 6,0 (s, E, C=C-H), 4,3 (q, CH_2 Z) 4,23 (q, CH_2 E), 1,34 (t, CH_3 Z) 1,29 (t, CH_3 E). RMN ^{19}F (CFCl_3 , δ ppm) : -115/-111,5 (Z/E, $\text{CF}_2\alpha$).

2-F-alkylazirine 3-carboxylate d'éthyle (5)

6g de (4) sont chauffés à reflux sous agitation dans 30 ml de toluène anhydre pendant 5h. Après retour à température ambiante, le toluène est évaporé sous vide. On obtient un liquide jaune que l'on rectifie sous vide. (5a, 4,47g 80%, Eb: 120°C/400mmHg; 5b, 4,55g 80%, 84°C/80mmHg). IR (KBr, cm^{-1}): 1780. $\nu_{\text{C}=\text{N}}$. RMN¹H (CCl₄, δ ppm) : 1,3 (t, J = 7Hz, CH₃CH₂), 2,9 (s, 1H, CHCOOEt), 4,2 (q, J = 7Hz, CH₃CH₂). RMN¹⁹F (CFCl₃) : -116,7 (CF₂ α). RMN¹³C (CDCl₃) : 167,8 (s, CO ester), 158,8 (t, ²J_{C-F} = 39Hz, C=N), 62,4 (CH₂O), 33,25 (CH du cycle), 13,9 (CH₃). Analyse élémentaire: 5a - Obtenu: C 31,88; H 1,64; N 3,51; F 54,59; Calculé pour C₁₀H₆F₁₁NO₂: C 31,50 ; H 1,57; N 3,67; F 54,85. 5b - Obtenu: C 29,57; H 1,28; N 2,87 Calculé pour C₁₂H₆F₁₅NO₂: C 29,94; H 1,25; N 2,91; F 59,25 .

3-F-alkyl 3-hydroxyaziridine 2-carboxylate d'éthyle (6)

Dans un montage en téflon, 15 ml d'une solution de HF à 70% dans la pyridine sont ajoutés, à 0°C, à 2 g (5,24 mmol) de 2-F-pentylazirine 3-carboxylate d'éthyle (5a) en solution dans 2 ml de CH₂Cl₂. Après agitation à 0°C pendant 10 mn, le mélange est laissé sous agitation à température ambiante durant une nuit. 25ml d'eau sont ajoutés. Le mélange est extrait par trois fois 20 ml d'éther. Les extraits étherés combinés sont neutralisés par l'ammoniaque à 30% jusqu'à pH = 7-8. La phase organique est décantée, séchée sur Na₂SO₄ puis concentrée sous vide. Le résidu liquide visqueux est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: éther/éther de pétrole 4/6).

On obtient ainsi 1,25 g (60%) de 6a MS: IC(NH₃) m/z: 400(M+1), 417(M+18); RMN¹H (CDCl₃, δ ppm) : 1,3 (t, J = 7Hz, CH₃CH₂), 1,61 (s, N-H), 4,15 (d, ⁴J = 5Hz, HOCCH), 4,27 (q, J = 7Hz, CH₃CH₂), 7 (m, OH). Irradiation à 7 ppm : 4,15 (s, HOCCH). RMN¹⁹F (CFCl₃) : -120 (CF₂ α). Analyse élémentaire; Obtenu: C 29,82; H 1,96; N 3,48; F 53,01. Calculé à partir de C₁₀H₈F₁₁NO₃: C 30,07; H 2,00; N 3,51; F 52,38.

Selon le même mode opératoire, avec 1 g (2,07mmol) de 5b on obtient 0,73g d'un liquide visqueux qui après purification comme précédemment conduit à 0,51 g (50%) de 6b. MS: IC(NH₃) m/z: 500(M+1), 517(M+18); RMN¹H et ¹⁹F identique au précédent. Analyse élémentaire; Obtenu: C 29,23; H 1,68; N 2,76; F 58,09; Calculé à partir de C₁₂H₈F₁₅NO₃: C 28,86; H 1,60; N 2,81; F 57,11.

Addition d'eau: A 1g (2,07 mmol) de F-alkylazirine carboxylate (5b) dissous dans 25 ml d'éther on ajoute 25 ml d'une solution aqueuse de NaHCO₃ (pH = 7,5). Le mélange est agité à froid et la réaction est suivie par CPV. La transformation est totale au bout de 4 heures. La phase organique est alors décantée, la phase aqueuse extraite à l'éther. Les phases étherées rassemblées sont séchées sur Na₂SO₄ et concentrées sous vide. Après purification par chromatographie on obtient 0,75 g (60%) de 6b.

Chlorhydrate de 3-F-alkyl 2-amino 3,3-dihydroxypropanoate d'éthyle (10). Précipitation par HCl gazeux:

On utilise le même mode opératoire que précédemment mais après extraction et séchage sur Na₂SO₄, la phase étherée est traitée par barbotage à saturation de HCl gazeux. Pour 1 g (2,62 mmol) de 4a le précipité

blanc formé est essoré; il correspond à 0,48 g (40%) de chlorhydrate de 2-amino 3,3-dihydroxy 3-*F*-pentylpropanoate d'éthyle **10a**. MS (IC/NH₃) m/z: 418 (M-Cl) 1,1%, 400 (M-Cl-H₂O) 40%. Analyse élémentaire; Obtenu: C 26,32, H 2,35, F 45,8, N 3,12. Calculé pour C₁₀H₁₁F₁₁O₄NCl: C 26,46, H 2,42, F 46,08, N 3,09, Cl 7,83.

Dimère (9): Même mode opératoire que précédemment mais après extraction et séchage sur Na₂SO₄, la phase

3-*F*-alkyl 3-éthoxyaziridine 2-carboxylate d'éthyle (7):

Sous argon, à une solution d'éthanolate dans l'éthanol (préparée à partir de 0,08 g de Na), on ajoute 2,8 mmol de 2-*F*-alkylaziridine 3-carboxylate d'éthyle (**5**) dans 50 ml d'éthanol anhydre. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant six heures, puis hydrolysé par une solution d'HCl 0,5N jusqu'à pH 6-7. Le mélange est concentré aux 1/4 par évaporation sous vide puis repris au dichlorométhane. La solution est séchée sur sulfate de sodium et le solvant est chassé sous vide. On obtient ainsi un liquide mélange à 70/30 des isomères E et Z du 3-*F*-alkyl 3-éthoxyaziridine 2-carboxylate d'éthyle (**7**)

Avec 1,07 g de 2-*F*-pentylaziridine 3-carboxylate d'éthyle (**5a**) on obtient 0,9 g (75%) de 3-*F*-pentyl 3-éthoxyaziridine 2-carboxylate d'éthyle (**7a**).

Avec 1,36 g de 2-*F*-heptylaziridine 3-carboxylate d'éthyle (**5b**) on obtient 1,1 g (75%) de 3-*F*-heptyl 3-éthoxyaziridine 2-carboxylate d'éthyle (**7b**)

7a, 7b : IR (KBr, cm⁻¹): 3300 ν_{NH}, 1745 ν_{C=O}, 1400 ν_{C-O-C}, 1325-1150 ν_{C-F}. RMN¹H (CDCl₃, δ ppm): 1,18 (t, J = 7Hz, CH₃CH₂ ester); 1,27 (t, J = 7Hz, CH₃CH₂ éther); 2,15 (s, large, NH); 2,9 (s, CH E); 3,01 (s; CH Z); 3,7 (m, OCH₂CH₃ éther); 4,2 (m, OCH₂ ester). RMN¹⁹F (CDCl₃): -113 (qAB, ²J = 280Hz, CF₂α E), -115 (qAB, ²J = 280Hz, CF₂α Z) (E/Z=70/30). Microanalyse: **7a** - Obtenu C 34,03; H 2,78; N 3,31 F 49,34; Calculé pour C₁₂H₁₂F₁₁NO₃: C 33,72; H 2,81; N 3,28; F 48,95. **7b** - Obtenu: C 31,99; H 2,16; N 2,51; F 54,59; Calculé pour C₁₄H₁₂F₁₅NO₃: C 31,88; H 2,28; N 2,66; F 54,08.

3-*F*-alkylaziridine 2-carboxylate d'éthyle (8):

A 0,5g (13,1 mmol) de NaBH₄ en suspension dans 25 ml d'éthanol absolu sont ajoutés goutte à goutte (12,2 mmol) de 2-*F*-alkylaziridine 3-carboxylate d'éthyle dans 15 ml d'éthanol. Le mélange est agité durant 1h à température ambiante. 25 ml d'eau sont ajoutés au milieu réactionnel, puis le tiers de l'éthanol est évaporé sous vide. Le mélange est hydrolysé par une solution d'HCl 0,5N jusqu'à pH = 3, puis extrait par CH₂Cl₂. Les extraits organiques sont lavés par une solution saturée de NaHCO₃ puis séchés sur Na₂SO₄: Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant hexane-éther: 4/6). On sépare ainsi, dans l'ordre, un liquide ((**7**), 20%) et un solide blanc ((**8**), 60%, P_F = 57°C pour **8a**, 86°C pour **8b**). IR (KBr, cm⁻¹): 3245 ν_{NH}, 1745 ν_{C=O}, 1325-1150 ν_{C-F}. RMN¹H (CDCl₃, δ en ppm): 1,3 (t, J = 7Hz, CH₃CH₂); 2,1 (s, N-H); 2,9 (m, ABX, R_FCH); 3,1 (d, J = 6Hz, CHCO₂Et); 4,3 (q, ³J = 7Hz, CH₃CH₂).

Nb: Sur les spectres à 200 MHz ces deux hydrogènes non équivalents donnent naissance à un système complexe. L'irradiation du méthyle ramène à un système de type AB à 4,2 et 4,3 ppm, $^2J_{\text{HH}} = 11\text{Hz}$. RMN ^{19}F (CDCl_3): -117 (q, AB, $^2J_{\text{FF}} = 277\text{Hz}$, $\text{CF}_2\alpha$).

Le couplage 3J de 6Hz entre les deux protons du cycle aziridinique est caractéristique d'une configuration Z (24).

Analyse élémentaire : **8a** - Obtenu : C 31,29; H 2,16; N 3,51; F 54,69. Calculé pour $\text{C}_{10}\text{F}_{11}\text{HgO}_2\text{N}$: C 31,33; H 2,09; N 3,65; F 54,57. **8b** - Obtenu: C 29,87; H 1,66; N 2,99; F 59,90. Calculé pour $\text{C}_{12}\text{F}_{15}\text{HgO}_2\text{N}$: C 29,81; H 1,66; N 2,90; F 59,01.

N-éthoxycarbonyl 3-F-alkylaziridine 2-carboxylate d'éthyle (11):

A une solution de 3-F-alkylaziridine 2-carboxylate d'éthyle (0,4 g = 1 mmole de **8a** ou 0,43 g = 0,9 mmole de **8b**) et 0,07 ml de pyridine anhydre dans 10 ml de chloroforme on ajoute goutte à goutte, à 0°C, du chloroformiate d'éthyle en excès. Le mélange est laissé sous agitation, à température ambiante, pendant une nuit. Le mélange réactionnel est traité par 20 ml d'eau. La phase organique est décantée et la phase aqueuse extraite par deux fois 10 ml de chloroforme. Les phases organiques réunies sont séchées sur Na_2SO_4 puis le solvant est chassé sous vide. On récupère ainsi 0,27 g (60%) de **11a** et 0,3 g (60%) de **11b** sous forme d'un solide blanc. MS (IC/ NH_3) **11a** m/z 473 (M+18) 100%, m/z 456 (M+1) 85% . **11b** m/z 573 (M+18) 100% , m/z 556 (M+1) 90%. IR (KBr, cm^{-1}): disparition de $\nu_{\text{N-H}}$, 1769 $\nu_{\text{C=O}}$ ester , 1740 $\nu_{\text{C=O}}$ amide, 1300-1150 $\nu_{\text{C-F}}$. RMN ^1H (CDCl_3 , δ en ppm): 1,3 (6H, t, J = 7Hz, CH_3CH_2); 2,5 à 3,5 (2H, m, CHCH); 4,1 et 4,3 (4H, q, J = 7Hz, CH_3CH_2). RMN ^{19}F (CDCl_3) : id **8**.

Acide 3-F-heptylaziridine 2-carboxylique (12b):

A une solution d'éthanolate dans l'éthanol (préparée à partir de 0,08 g de Na), on ajoute sous argon 1,36g (2,8 mmol) de F-heptylaziridine 2-carboxylate d'éthyle (**8b**) dans 50 ml d'éthanol anhydre. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante pendant six heures, puis hydrolysé par une solution d'HCl 0,5N jusqu'à pH 6-7. Il se forme un précipité blanc (0,5 g, 20%) qui est essoré. Il correspond à l'acide 3-F-heptyl aziridine 2-carboxylique (**12b**) $P_{\text{F}} = 182^\circ\text{C}$. IR (KBr, cm^{-1}): 3300-2900 ν_{CH} , 1680 $\nu_{\text{C=O}}$, 1325-1150 $\nu_{\text{C-F}}$. MS (IC/ NH_3) m/z: 473 (M+18) 100%, 456 (M+1) 80%. Analyse élémentaire: Obtenu: C 26,56; H 0,91; N 2,92; Calculé à partir de $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C 26,37; H 0,88; N 3,08

Le filtrat est extrait par 3 fois 50 ml d'éther. Les phases éthérées sont séchées sur Na_2SO_4 puis concentrées à sec sous vide. Le résidu (0,8 g) solide blanc correspond à l'aziridine de départ.

Acide 3-F-heptyl 3-amino 2-chloropropanoïque (13b):

0,5 g de **12b** sont chauffés au reflux pendant une nuit dans 50 ml d'une solution de HCl 6N. Après retour à température ambiante le solide blanc est essoré et séché sous vide (0,5 mm Hg). On obtient ainsi 0,41 g (76%) de (**13b**) qui est insoluble dans les solvants usuels. Le test négatif à la ninhydrine est en faveur de la structure β -aminoacide. IR (KBr , cm^{-1}) 2980-2600 ν_{NH} , 1665 $\nu_{\text{C=O}}$ acide, 1564 $\nu_{\text{C-N}}$ amine, 1350-

1100 v_{C-F}. MS (IE, 70eV) m/z 493 (M ³⁷Cl) 2,1% , 491 (M ³⁵Cl) 6,1% , 455 (M-HCl).7,4%.
Analyse élémentaire. Obtenu: C 24,78; H 1,01; F 57,61; N 2,87; Cl 6,92. Calculé pour C₁₀H₅ClF₁₅NO₂:
C 24,41; H 1,01; F 57,98; N 2,84; Cl 7,22.

REMERCIEMENTS: Nous remercions le CNRS et la Société ATTA pour leur soutien continu, et la Société ATOCHEM pour le don de matériaux perfluoroalkylés.

REFERENCES

1. Riess, J.G., dans *Blood Compatible Materials and Devices*: Technomics Publ. C°, Lancaster, Pa, USA, **1991**, Chap. 14.
2. Riess, J.G.; Le Blanc, M. dans *Blood Substitutes: Preparation, Physiology and Medical Applications*, K.C. Lowe, Ed., Ellis-Horwood, Chichester, **1988**, Chap. 5, p. 94.
3. Riess, J.G. *Proceed. 2nd World Surfactant Congress*, Ed. ASPA, Paris **1988**, Vol. 4, p. 256.
4. Blaignon, C.; Le Blanc, M.; Riess, J.G. *ibid*, Vol.2, p. 137.
5. Wade, N.; Guedj, R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3953-3954.
6. Hassner, A.; Fowler, F.N. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2686-2691.
7. Chauvin, A.; Greiner, J.; Pastor, R.; Cambon, A. *Tetrahedron* **1986**, 42, 663-668.
8. Haddach, M.; Pastor, R.; Riess J.G. *J. Fluorine Chem.* **1991**, 51, 197-205.
Chauvin, A.; Fabron, J.; Ait Yaya, M.O.; Pastor, R.; Cambon, A. *Tetrahedron* **1990**, 46, 6705-6714.
Froissard, J.; Greiner, J.; Pastor, R.; Cambon, A. *J. Fluorine Chem.* **1984**, 26, 46-57.
9. L'acide hydrazoïque est préparé in situ par méthanolyse de l'azoture de triméthylsilane. Saito, S.; Bunya, N.; Inaba, M.; Moriwake, T.; Sigeru, T. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5309-5312.
10. Priebe, H. *Acta. Chem. Scand. ser B* **1987**, 41, 640-645.
11. Sachant que le groupement azido a un effet blindant sur l'hydrogène en cis, le signal vinylique apparaissant à 6 ppm doit être attribué à l'isomère E et le signal à 6,11 ppm à l'isomère Z.(ref 6)
12. L'abbé, G.; Dekerk, J.P.; Van Stappen, P. *Bull. Soc. Chim. Belge* **1982**, 90, 1073-1074.
13. Wade, T.N.; Kheribet, R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5333-5335.
Alvernhe, G.; Lacombe, S.; Laurent, A. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1437-1440.
14. Kanemeto, S.; Shimizu, M.; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 663-666.
Kanemeto, S.; Shimizu, M.; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6313-6316.
Brown, S.J.; Clark, J.H. *J. Fluorine Chem.* **1985**, 30, 251-258.
15. Wentrup, C.; Fischer, S.; Berstermann, H.M.; Kuzaj, M; Luerssen, H.; Burger, K. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 85-86.
Bucholz, B.; Onistschenko, A.; Stamm, H. *Z. Naturforsch* **1986**, 41, 1311-1314.
Nakajima, K.; Tanaka, T.; Morita, K.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, 53, 283-284.
16. O'Brien, C. *Chem. Rev.* **1964**, 64, 81-90.

17. Abouabdellah, A.; Begue, J.P.; Bonnet-Delpon, D.; Lequeux, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5800-5808.
18. Hassner, A.; Fowler, F.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2869-2875.
19. Ce résultat, non observé en série hydrocarbonée - Hassner, A.; L'abbé, G.; Miller, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 981-985 - montre la grande réactivité des azirines *F*-alkylées.
20. Bucholz, B.; Stamm, H. *Israel J. Chem.* **1986**, *27*, 17-25.
21. Shtelzer, S.; Meyer, A.Y.; Sheradsky, T.; Blum, J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 161-166.
22. Barama, A.; Condom, R.; Guedj, R. *J. Fluorine Chem.* **1980**, *16*, 183-187.
Coutts, R.T.; Benderly, A.; Mak, A.L.C. *J. Fluorine Chem.* **1980**, *16*, 277-283.
Stamm, H.; Assithianakis, P.; Bucholz, B.; Weib, R. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 5021-5024.
23. La difficulté d'échanger le proton azotique des 2,2-ditrifluorométhylaziridines a été signalée.
Kostyanovskii, R.G.; Kadorkina, G.K.; Chervin, I.I.; Romero Maldonado, I.K. *Khim Gterotsik. Soedin SSSR* **1988**, *6*, 757-761
24. Lopez, A.; Gauthier, M.M.; Martino, R.; Lattes A. *Org. Magn. Reson.* **1979**, *12*, 418-428.
Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, *111*, 1-15.