

RÉACTION DE RÉFORMATSKY SUR LES AZIRINES SYNTHÈSES D'AZIRIDINES ESTERS ET DE PYRROLINONES

BOGUSLAW KRYCZKA

Université de Lodz, Institut de Chimie, Narutowicza 68, Lodz, Pologne

et

ANDRÉ LAURENT* et BERNARD MARQUET

Université Claude Bernard, Laboratoire de Chimie Organique, ERA 611, 43, Bd du 11 Novembre 1918,
69621 Villeurbanne, France

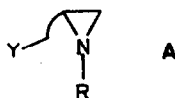
(Received in France 25 January 1978; Received in the UK for publication 23 June 1978)

Abstract—Addition of Reformatsky reagents 1 to two azirines is reported. From 2-phényl-3,3-diméthyl azirine 2, aziridines esters 3 are obtained. 2-Phényl-3-méthyl azirine 4 gives aziridines esters 5 and diazépines 6. Δ -3-Pyrrolinones or 5-méthylène pyrrolidones are obtained from Grignard reagents and aziridines esters 3 and 5. The reaction mechanism is discussed; compounds 7, 8, 9, 11 and 12 result from an aza-1-oxo-2-bicyclo-pentane (2,1,0) intermediate.

Résumé—L'addition des réactifs de Réformatsky 1 sur deux azirines a pu être réalisée. La phényl-2 diméthyl-3,3 azirine 2 fournit les aziridines esters 3. Par contre, la phényl-2 méthyl-3 azirine 4 conduit aux aziridines esters 5 et aux diazépines 6. Les Δ -3 pyrrolinones 7, 8, 9 ou les méthylène-5 pyrrolidones 11, 12 sont synthétisées par action de réactif de Grignard sur les aziridines esters 3 et 5. Le mécanisme de la réaction est étudié; 7, 8, 9, 11 et 12 proviennent de la formation intermédiaire d'un aza-1 oxo-2 bicyclopentane (2,1,0).

INTRODUCTION

De nombreuses méthodes de synthèse d'aziridine tertiaire (N-R) A, possédant différentes fonctions sur une



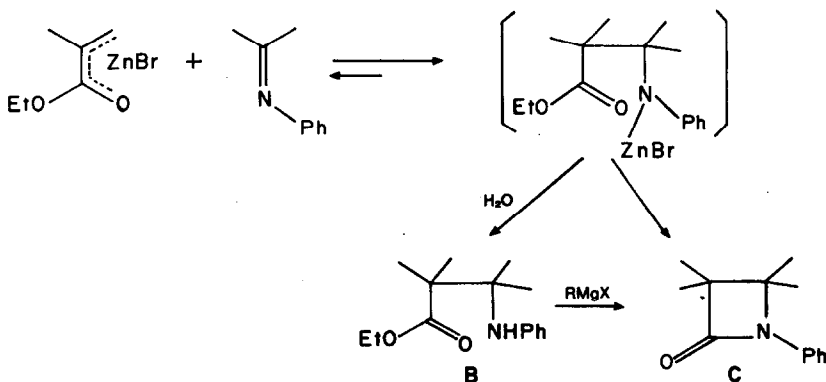
chaîne latérale, sont décrites dans la littérature.¹ Cependant, ces synthèses ne sont généralement pas utilisables pour l'obtention d'aziridines secondaires (NH) portant elles aussi une deuxième fonction Y, car les réactions utilisées introduisent généralement l'atome d'azote de l'aziridine à l'aide d'un azidure ou d'une amine primaire.

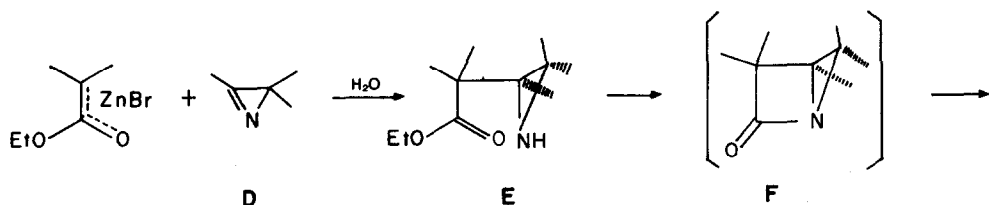
Depuis quelques années, plusieurs méthodes de synthèse d'azirine ont été décrites² si bien qu'il est devenu raisonnable d'envisager l'obtention d'aziridines

secondaires par addition d'organométallique sur la double liaison carbone-azote des azirines. Or il est connu que l'addition des réactifs de Réformatsky sur les bases de Schiff permet d'accéder facilement aux β -amino esters B et aux azétidinones C (ces dernières pouvant aussi être obtenues à partir de B par action de réactifs de Grignard).

Il nous a donc semblé intéressant d'étudier l'addition de ces réactifs sur la double liaison des azirines D pour essayer d'obtenir des β -aziridino esters E.

En outre par analogie avec la formation des azétidinones C obtenues par action de réactif de Grignard sur B, nous avons voulu mettre en évidence la possibilité de formation de l'intermédiaire aza-1 bicyclique F susceptible d'évoluer par ouverture de la liaison commune aux deux cycles, vers des hétérocycles pentagonaux dont les voies d'accès—lorsqu'elles existent—sont plus longues et plus délicates à mettre en oeuvre.³





RESULTATS

1. Réaction de Réformatsky sur les azirines

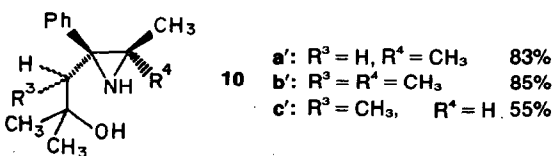
L'addition de réactif de Réformatsky **1a,b** sur la diméthyl-3,3 phényl-2 azirine **2** (Schéma 1) conduit uniquement aux β -aziridino esters **3a,b** lorsque la réaction est effectuée dans un mélange de benzène et d'éther. Le couple zinc-cuivre préconisé par Santaniello⁴ est employé pour former le réactif de Réformatsky. L'utilisation du toluène comme solvant abaisse le rendement en aziridino ester et conduit en plus à la formation de Δ -3 pyrrolinones.⁵

Avec le réactif **1c**, la formation de **3c** est toujours accompagnée de méthylène-5 phényl-4 triméthyl-4,3,3 pyrrolidone **11** (10% dans le mélange benzène-éther; 26% dans le toluène).

Dans les mêmes conditions ($\text{Et}_2\text{O}-\text{PhH}$; Zn/Cu), l'addition de **1a,b,c** sur la méthyl-3 phényl-2 azirine **4** (Schéma 2) fournit un mélange principalement constitué de β -aziridino ester **5** et de faible quantité de diazépine **6**.

2. Etude de la cyclisation des β -aziridino esters par les réactifs de Grignard

(a) *Obtention des Δ -3 pyrrolinones 7, 8 et 9.* La cyclisation des β -amino esters en azétidinones est généralement réalisée par addition d'une quantité équimoléculaire de bromure de méthyl (ou éthyl) magnésium.⁶ Dans ces conditions, les β -aziridino esters **3a,b**, **5b** conduisent aux Δ -3 pyrrolinones **7, 8, 9** avec des rendements généralement inférieurs à 50% (une quantité importante de β -aziridino ester est retrouvée en fin de réaction). L'utilisation d'un gros excès de bromure de méthylmagnésium ne favorise pas la cyclisation en Δ -3 pyrrolinone (**7**: 5%; **8**: 8%; **9**: 25%); le produit majoritaire résulte de la réduction de la fonction ester en alcool **10** (Rdt 50 à 80%).



L'utilisation du bromure de mésityl magnésium⁷ permet d'éviter cette réaction de réduction: les Δ -3 pyrrolinones **7, 8** et **9** sont alors obtenues avec des rendements supérieurs à 50% (Schéma 3).

(b) *Obtention des méthylène-5 pyrrolidones 11 et 12.* Les β -aziridino esters **3c** et **5c** qui ne possèdent pas d'hydrogène sur le carbone α de la fonction ester sont transformées avec un bon rendement en méthylène-5 pyrrolidone **11** et **12** lorsqu'ils sont soumis à l'action du bromure de mésitylmagnésium (Schéma 4).

La réaction du bromure de méthyl magnésium sur **5c** mérite d'être mentionnée car la nature des produits formés varie avec la quantité de réactif de Grignard et en outre la pyrrolidone **12** précédemment obtenue n'est jamais isolée (Schéma 5):

Un équivalent de bromure de méthyl magnésium transforme **5c** en Δ -4 pyrrolinone **13** (Rdt 31%; 50% de **5c** sont retrouvés inchangés). L'action d'un très gros excès de ce même réactif ($\sim 10/1$) conduit à un mélange de Δ -4 pyrrolinone **13**, de pyrrolidone **14** et de β -aziridino cétone **15** (45%).

Détermination de la structure des composés obtenus

Ces composés n'étaient pas décrits dans la littérature. La plupart des structures ont pu être déterminées par les méthodes classiques (voir partie expérimentale). Nous ne rapportons ici que celles qui présentaient des ambiguïtés.

Les spectres RMN de **5a,b,c** permettent d'attribuer la

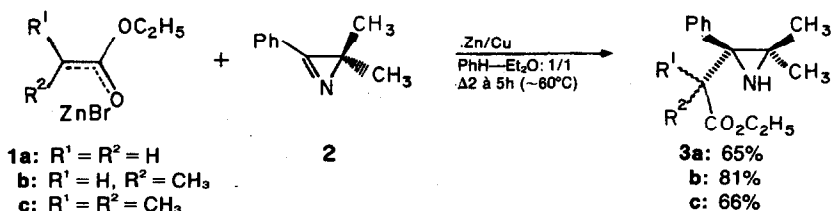


Schéma 1.

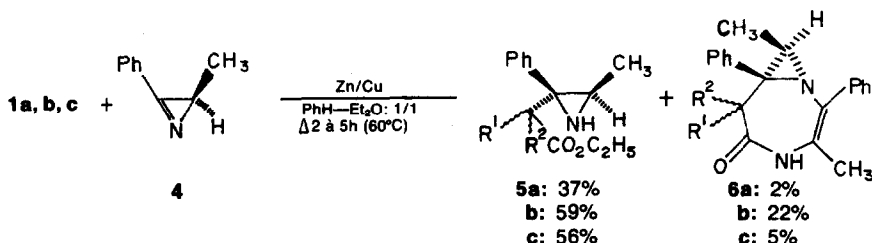


Schéma 2.

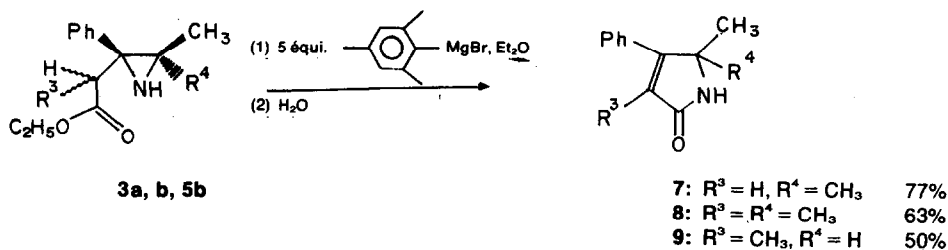


Schéma 3.

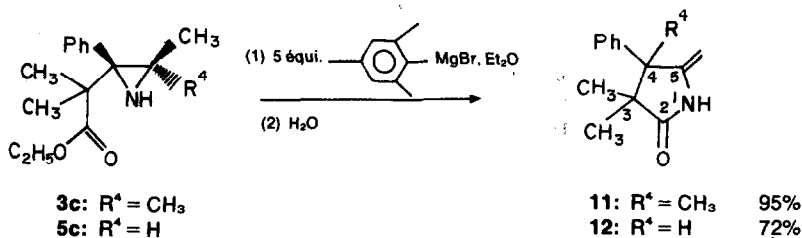


Schéma 4.

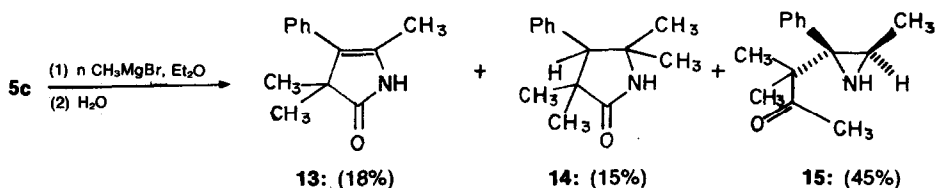
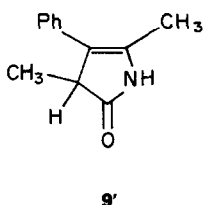


Schéma 5.

relation de configuration *cis* entre les groupes phényle et méthyle ($\delta = 0.8$ ppm) du cycle aziridinique. Ce résultat est conforme à celui obtenu⁸ lors de l'addition de réactifs de Grignard sur des azirines.

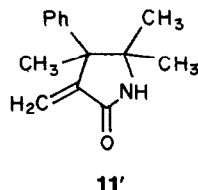
En ce qui concerne la structure de 9, les données



spectroscopiques classiques ne permettent pas de choisir entre cette structure 9 et son isomère 9'. L'ambiguïté a pu être levée à l'aide des études suivantes. Tout d'abord une étude RMN du déplacement des protons par complexation à l'aide de $Eu(fod)_3$ a été réalisée. Après avoir constaté avec la pyrrolidone-2 que l'Europium était lié à l'atome d'oxygène et non d'azote, nous avons effectué les mêmes expériences sur 8 et 13 afin de confirmer ce résultat: on observe bien une variation du déplacement chimique plus importante pour le méthyl-3 vinylique de 8 et pour le gem diméthyl-3,3 de 13 que pour les autres substituants. La complexation par l'Europium de la pyrrolidone de structure 9 ou 9' met en évidence un déplacement chimique des protons du méthyle vinylique beaucoup plus important que pour ceux du méthyle lié au carbone sp^3 . Le méthyle vinylique est donc porté par le carbone C_3 (et non par le carbone C_5 comme dans 9'). Le spectre RMN ^{13}C confirme cette attribution: le déplacement chimique du carbone tertiaire ($\delta =$

54.2 ppm) est typique de celui d'un tel carbone lié à un atome d'azote. De même le déplacement chimique du C_4 ($\delta = 154.8$ ppm) correspond à celui d'un enchaînement $C_6H_5-C=C-C=O$. Enfin, lorsqu'on réalise l'action de CH_3MgBr sur l'aziridine 5b(D) deutériée sur le cycle, l'atome de deutérium se retrouve dans la pyrrolidone 9 (D), résultat en accord avec la structure d'un isomère Δ -3 (Schéma 6).

Le choix entre les deux structures isomères 11 et 11' a été résolu grâce aux trois observations suivantes:



—L'étude de la variation du déplacement chimique des protons par complexation avec un dérivé de l'Europium montre un déplacement important du gem diméthyle et l'absence de variation pour les protons du méthylène. Ce

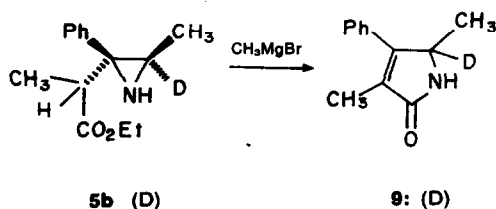
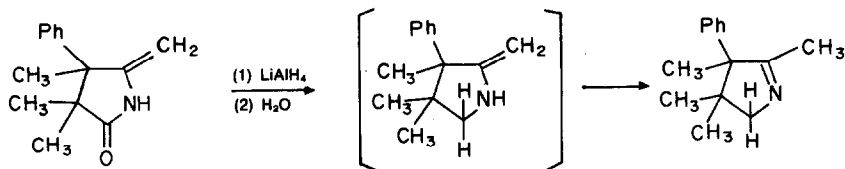


Schéma 6.



11

Schéma 7.

résultat est en accord avec la structure 11 puisque la complexation s'effectue sur le groupe carbonyle.

—Par ailleurs, le déplacement chimique (RMN ^{13}C) du carbone quaternaire porteur des deux méthyles est en accord avec celui d'un tel carbone placé en α d'un groupe carbonyle et non en α d'un azote.

—Enfin, la réduction de ce composé par LiAlH_4 fournit une Δ -1 pyrrolidine dont la formation est compatible avec la structure 11 et non 11' (Schéma 7).

DISCUSSION

(a) *Les β -aziridino esters 3 et 5.* Le mécanisme de l'addition des réactifs de Réformatsky sur les bases de Schiff a été étudié par Gaudemar⁹ et par Kagan.¹⁰ Ces auteurs ont montré que cette réaction est réversible et qu'il est possible, selon les conditions de température et de solvant, d'isoler un seul ou les deux diastéréoisomères. C'est effectivement ce que nous observons pour le composé 5b: lorsque la réaction est effectuée à 60°C dans le mélange benzène-éther, les deux épimères (au niveau du carbone en α de l'ester) sont obtenus dans un rapport 60/40. Par contre, lorsque la réaction est réalisée au reflux du toluène, un seul diastéréoisomère est isolé; il s'agit vraisemblablement de l'isomère thermodynamique dont nous n'avons pu déterminer la configuration (nous avons vérifié que les deux épimères conduisent à la Δ -3 pyrrolinone 9). En ce qui concerne le β -aziridino ester 3b, un seul épimère est

obtenu quelles que soient les conditions de réaction (reflux du toluène ou benzène-éther $\sim 60^\circ\text{C}$). Sa configuration n'a pu être établie avec certitude.

(b) *Les diazépinoes 6.* Leur formation n'est observée qu'avec l'azirine 4 et peut s'interpréter comme résultant de l'addition nucléophile de l'aminozincique sur une molécule d'azirine, suivie d'un réarrangement du squelette (Schéma 8).

Les diazépinoes ne sont pas observées avec la phényl-2 diméthyl-3,3 azirine car l'encombrement des groupes méthyles doit défavoriser l'addition de la deuxième molécule d'azirine sur l'aziridinoester.

(c) *Les hétérocycles pentagonaux.* Deux hypothèses peuvent être envisagées pour interpréter la transformation des β -aziridino esters en Δ -3 pyrrolinones 7, 8 et 9.

L'hypothèse de la formation d'un carbanion devait être retenue car Gaudemar¹¹ a proposé son intervention dans la réaction de Réformatsky entre un α -bromoamide et une imine. En traitant le β -aziridino ester 3b par l'hydruide de sodium en suspension dans le DMSO,¹² nous avons pu former le carbanion G: il conduit non seulement à la Δ -3 pyrrolinone 8, mais aussi à un amino ester éthylénique de configuration E jamais isolé lors de l'action des réactifs de Grignard sur 3b (Schéma 9).

En outre, nous avons montré que 3c, qui ne peut donner de carbanion, est transformé en pyrrolidone 11 par un réactif de Grignard mais reste inchangé par action

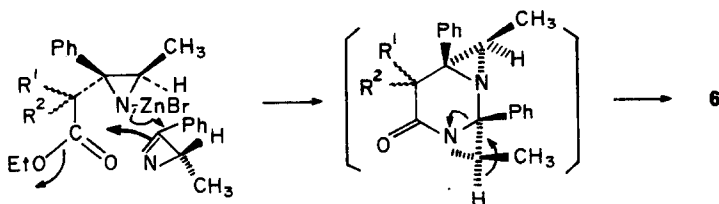


Schéma 8.

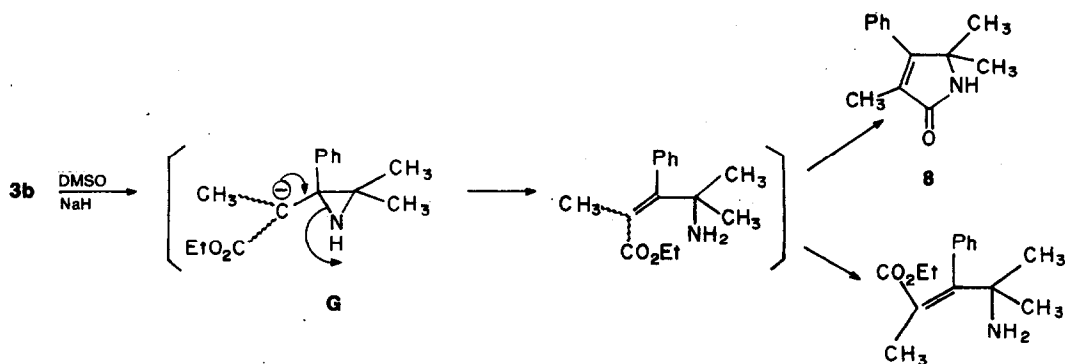
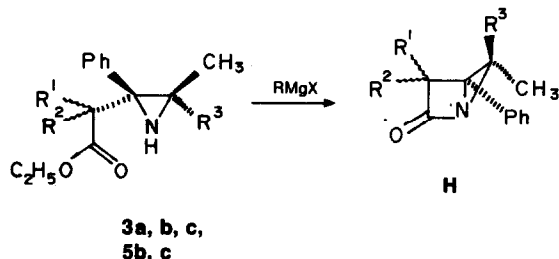


Schéma 9.

E

du DMSO/NaH.¹² La formation des Δ -3 pyrrolinones 7, 8 et 9 par action d'un réactif de Grignard ne peut donc pas résulter de l'intervention d'un carbanion.

Seule, la formation d'un intermédiaire oxo-2 aza-1 bicyclopentane (2.1.0) H permet d'expliquer à la fois l'obtention des pyrrolinones et de méthylène-5 pyrrolidone. En outre, la formation du cycle β -lactame de H est logique puisque c'est effectivement le composé cyclique qui est isolé lorsque la fonction amine n'est pas incluse dans un deuxième cycle (B $\rightarrow$ C).



Nous devons cependant signaler qu'Hassner a montré¹³ qu'un intermédiaire tel que H ne se forme pas dans les réactions d'addition (2+2) entre les cétones et les azirines, la réaction ayant la possibilité de s'effectuer par voie ionique.

Evolution de H. L'ouverture de la liaison carbone-azote commune aux deux cycles forme I dont l'évolution

dépend des substituants. Lorsque le carbone en α du carbonyle porte un hydrogène ($R^1 = H$), cet hydrogène mobile est arraché pour former une Δ -3 pyrrolinone, c'est-à-dire le composé le plus stable (Schéma 10).

En l'absence d'hydrogène sur le carbone α (Schéma 11) (I, $R^1 = R^2 = CH_3$) il y a migration du groupe R^3 et formation de la Δ -5 pyrrolinone J.

Il est bien connu que les Δ -5 pyrrolinones sont peu stables.³ Lorsque $R^3 = H$, le bromure de méthylmagnésium intervenant comme base tautomérise la Δ -5 pyrrolinone J en isomère Δ -4 13 (voie a, Schéma 11). En augmentant la concentration en CH_3MgBr , on produit une compétition entre cette tautomérisation et l'addition du réactif de Grignard sur la Δ -5 pyrrolinone J ($J \rightarrow 13 + 14$; voie b, Schéma 11). L'isolement de 14 constitue une preuve de la formation de J.

La réaction évolue différemment avec le bromure de mésitylmagnésium. C'est une base très encombrée et il est connu que le site d'attaque d'une base varie avec son encombrement. Cette base ne peut donc pas arracher l'hydrogène benzylique et la seule tautomérisation possible est celle résultant de l'arrachement d'un proton du méthyl-5 avec formation de la méthylène-5 pyrrolidone 12 (voie c, Schéma 11).

Lorsque R^3 est un groupe méthyle, quel que soit le réactif employé (bromure de méthyle ou de mésitylmagnésium), la stabilisation de J s'effectue uniquement par tautomérisation en méthylène-5 pyrrolidone 11 (voie c, Schéma 11). Dans ce dernier cas ($R^3 = CH_3$) les deux

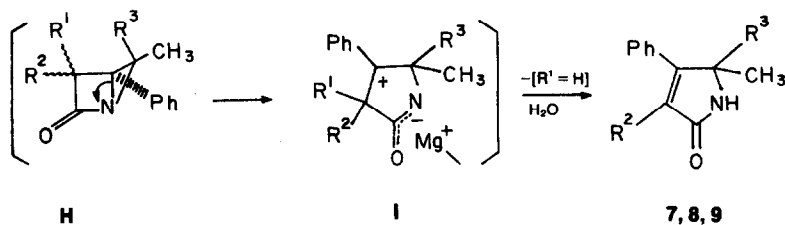


Schéma 10.

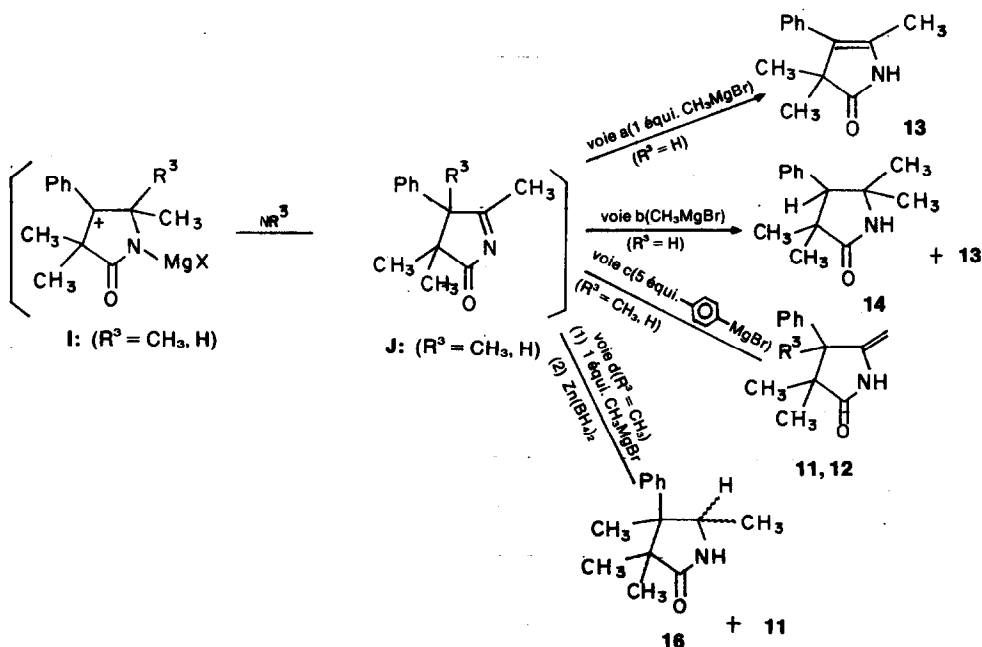


Schéma 11.

expériences complémentaires suivantes nous ont permis d'apporter la preuve que J est bien un intermédiaire lors de la réaction. En effet, alors que l'addition d'un équivalent de CH_3MgBr à l'aziridino-ester 3c conduit uniquement à la pyrrolidone 11 (reflux 12 h; Rdt 30%; 52% de 3c sont récupérés) si cette addition est suivie 12 h après par l'ajout d'un excès de borohydrure de zinc, on isole en plus de 11 (rdt 8%), la pyrrolidone 16 résultant de la réduction de J (Rdt 21%; un seul diastéréoisomère, voie d, Schéma 11). Le borohydrure de zinc a été employé de préférence à tout autre hydrure afin de minimiser la réduction de 3c en aziridino alcool (voir partie expérimentale).

En conclusion, l'action de réactif de Réformatsky sur les azirines constitue une bonne voie d'accès aux aziridino esters, non substitués sur l'atome d'azote. Ces composés présentent un intérêt synthétique non négligeable puisque leur cyclisation par un réactif de Grignard permet l'obtention d'hétérocycles à cinq chaînons via un intermédiaire aza-1 oxo-2 bicyclo (2,1,0) pentane.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR (cm^{-1}) sont enregistrés sauf indication contraire en solution dans CCl_4 sur un spectrographe Perkin Elmer 337. Les spectres de RMN à 60 MHz ont été enregistrés sur des appareils Varian du type A60 ou EM360. Les signaux décrits sont exprimés en valeur de δ par rapport au TMS en utilisant les abréviations suivantes: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet. Les valeurs des constantes de couplage sont exprimées en Hz. Les spectres de RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Varian XL 100, les spectres de masse sur un spectromètre Varian MAT CH5 avec une énergie d'ionisation de 70 eV. Les spectres d'absorption ultraviolette ont été étudiés en solution dans l'éthanol au moyen d'un spectrophotomètre Beckman DB-G. Les composés caractérisés par leur formule moléculaire ont donné des résultats microanalytiques à $\pm 0.3\%$ de la théorie pour les éléments C, H, N. Les points de fusion ne sont pas corrigés.

1. Préparation des azirines 2 et 4

Nous avons suivi respectivement les méthodes expérimentales décrites par Parcell¹⁴ et Nair.¹⁵

2. Réaction de Réformatsky sur les azirines 2 et 4. Procédé général

Au couple zinc cuivre préparé selon la méthode préconisée par Santanelli et Manzocchi,⁴ on ajoute 5 ml d'un mélange éther benzène (1/1) et quelques gouttes de bromoester. On porte à reflux et la solution se trouble généralement immédiatement. Sous agitation, on additionne alors très lentement (1.5 h) un mélange de 0.02 mole d'azirine et 0.025 mole de bromoester en solution dans 10 ml du même solvant. L'ajout terminé, on maintient à reflux pendant 2-5 h suivant les cas. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi, agité avec 30 ml d'ammoniaque (28%) et lavé à l'eau jusqu'à pH neutre. La phase organique est séchée sur MgSO_4 , concentrée sous pression réduite et les produits sont isolés par élution du brut sur colonne de SiO_2 .

(a) Action de $\text{CH}_2\text{BrCO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{Zn-Cu}$ sur 2. Reflux 2 h. Par chromatographie sur colonne de SiO_2 , on isole l'aziridino-ester 3a (EtP/Et₂O: 3/1) et on récupère 14% de l'azirine 2 (EtP 100%) de départ. Aziridino-ester 3a ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$) Rdt: 65%. IR (général pour les aziridino-esters): ν_{NH} 3290; $\nu_{\text{C=O}}$ 1730. RMN: 0.82 (3H) s; 0.98 (3H) t, J = 7; 1.17 (NH) s; 1.27 (3H) s; 2.60 (2H) s; 3.83 (2H) q, J = 7; 6.78-7.20 (5H arom.) m. Masse: M^+ 233 (33%); 160 (100%).

(b) Action de $\text{CH}_3\text{CHBrCO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{Zn-Cu}$ sur 2. Reflux 3 h. 15% d'azirine 2 sont récupérés et on isole l'aziridino-ester 3b (EtP-Et₂O: 3/1). Aziridino-ester 3b ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$) Rdt: 81% (un seul diastéréoisomère). RMN: 0.82 (3H) s; 1.13 (3H) t, J = 7; 1.15 (3H) d, J = 7; 1.10 (NH) s; 1.34 (3H) s; 2.48 (1H) q, J = 7; 3.88 (2H) q, J = 7; 6.96 (5H arom.) m. Masse: M^+ 247 (29%); 174 (100%).

(c) Action de $(\text{CH}_3)_2\text{CBrCO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{Zn-Cu}$ sur 2. Reflux 5 h. Le brut est dissous dans l'éther anhydre. Par cristallisation, on isole la pyrrolidone 11 et par élution du brut restant sur colonne de SiO_2 , l'aziridino-ester 3c (EtP/Et₂O: 3/1). 17% d'azirine 2 sont également récupérés (EtP 100%). Aziridino-ester 3c ($\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_2$) Rdt: 66%. RMN: 0.80 (3H) s; 1.12 (7H dont NH) s; 1.23 (3H) t, J = 7; 1.28 (3H) s; 3.98 (2H) q, J = 7; 6.87-7.37 (5H arom.) m. Masse: M^+ 261 (19%); 188 (100%). Pyrrolidone 11 ($\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}$) Rdt: 10%; F = 166-7° (EtP/PhH) UV: λ_{max} 238 nm (ϵ 8400). IR: ν_{NH} 3420, 3180; $\nu_{\text{C=O}}$ 1715; $\nu_{\text{C=C}}$ 1650. RMN ^1H (CDCl_3): 0.68 (3H) s; 1.20 (3H) s; 1.61 (3H) s; 4.23 (1H) d, J = 2; 4.67 (1H) d, J = 2; 7.08-7.60 (5H arom.) m; 8.63 (NH) s. RMN ^{13}C (CDCl_3): 21 (CH_3) q; 23.4 (CH_3) q; 23.5 (CH_3) q; 48.6 (C_3) s; 52.9 (C_4) s; 87.8 (C_6) t; 127.8, 127.9, 126.3 (C arom.) 3d; 142.5 (C arom.) s; 151.5 (C_5) s; 181.7 (C_2) s. Masse: M^+ 215 (100%).

(d) Action de $\text{CH}_2\text{BrCO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{Zn-Cu}$ sur 4. Elution du brut sur colonne de SiO_2 -aziridine ester 5a (EtP/Et₂O: 3/1); diazépnone 6a (Et₂O 100%). Aziridino-ester 5a Rdt: 37%. RMN: 0.82 (3H) d, J = 5.5; 1.14 (3H) t, J = 7; 1.42 (NH) s; 2.20 (1H) q, J = 5.5; puis 4 raies caractéristiques AB à 2.43, 2.71, 2.80, 3.00, $J_{\text{AB}} \sim 15$; 4.06 (2H) q, J = 7; 7.09-7.59 (5H arom.) m. Masse: M^+ 219 (37%); 218 (100%). Diazépnone 6a ($\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$) Rdt: 29%; F = 251-2° (Et₂O 100%). IR (CHCl_3): ν_{NH} 3370, 3280; $\nu_{\text{C=O}}$ 1665 (large). RMN (CDCl_3): 0.75 (3H) d, J = 5.5; 1.80 (3H) s; 1.82 (1H) q, J = 5.5; 4 raies caractéristiques AB à 2.66, 2.93, 3.23 et 3.46, $J_{\text{AB}} \sim 14$; 6.53 (NH)s; 7.18 à 7.74 (10H arom.) m. Masse: M^+ 304 (71%), 262 (100%).

(e) Action de $\text{CH}_3\text{CHBrCO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{Zn-Cu}$ sur 4. Le brut est élué sur colonne de SiO_2 . On récupère l'aziridino-ester 5b (EtP/Et₂O: 3/1) et la diazépnone 6b (même éluant). Aziridino-ester 5b ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2$) Rdt: 59% (mélange 60/40 de diastéréoisomères), RMN: 0.60-1.57 (10H) m; 2.00 (1H) q, J = 5.5; 2.34 (0.4H) q, J = 6; 2.93 (0.6H) q, J = 7; 4.07 (2H) q, J = 7; 7.35 (5H arom.) m. Masse: M^+ 233 (20%); 105 (100%). Diazépnone 6b ($\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$) Rdt: 22% (mélange 60/40 de diastéréoisomères au niveau du carbone en α du carbonyle). IR (CHCl_3): ν_{NH} 3370, 3200; $\nu_{\text{C=O}}$ 1665 (large). RMN (CDCl_3): 0.70 d, J = 5.5; 0.81 d, J = 5.5; 1.12 d, J = 7; 1.37 d, J = 8; 1.67 s; 1.74 s; 1.80 q, J = 5.5; 2.15 q, J = 5.5; 2.73 q, J = 7; 3.45 q, J = 8; 7.00-7.80 (10H arom. et NH) m. Masse: M^+ 318 (85%); 276 (100%).

(f) Action de $\text{CH}_3\text{CHBrCO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{Zn}$ sur 4 dans le toluène. La technique expérimentale suivie est celle donnée dans une note précédente.⁵ Le brut est élué sur colonne de SiO_2 . On récupère l'aziridino-ester 5b (M) (EtP/Et₂O: 3/1) impure et la diazépnone 6b (M) (même éluant). L'aziridino-ester 5b (M) est obtenue pure par CCM sur plaque SiO_2 (éluant Et₂O/EtP: 4/1) de la fraction élue précédemment sur silice. Aziridino-ester 5b (M) Rdt 45% (le seul diastéréoisomère obtenu est l'isomère majoritaire de la réaction conduite avec Zn-Cu dans le mélange Et₂O-PhH 1/1 (paragraphe précédent)). RMN: 0.71 (3H) d, J = 5.5; 1.03 (3H) d, J = 7; 1.23 (3H) t; J = 7; 1.30 (NH) s; 2.00 (1H) q; J = 5.5; 2.93 (1H) q, J = 7; 4.07 (2H) q, J = 7; 7.35 (5H arom.) m. Diazépnone 6b (M) Rdt 6%; un seul diastéréoisomère F = 203-205°C (Et₂O). RMN (CDCl_3): 0.81 (3H) d, J = 5.5; 1.2 (3H) d, J = 7; 1.74 (3H) s; 1.80 (1H) q, J = 5.5; 2.73 (1H) q, J = 7; 6.66 (NH) s; 6.94-7.43 (10H arom.) m.

(g) Action de $(\text{CH}_3)_2\text{CBrCO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{Zn-Cu}$ sur 4. La diazépnone 6c est isolée par cristallisation à partir du brut dissous dans de l'éther anhydre et l'aziridino-ester 5c par élution du brut restant sur colonne de SiO_2 (EtP/Et₂O: 3/1). Aziridino-ester 5c ($\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_2$) Rdt: 56%. RMN: 0.74 (NH) s; 0.87 (3H) d, J = 5.5; 1.11 (6H) s; 1.23 (3H) t, J = 7; 2.31 (1H) q, J = 5.5; 4.08 (2H) q, J = 7; 7.20 (5H arom.) m. Masse: M^+ 247 (80%); 174 (100%). Diazépnone 6c ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$) Rdt 5%; F = 319-320° (Et₂O). IR (CHCl_3): ν_{NH} 3380, 3200; $\nu_{\text{C=O}}$ 1650. RMN (CDCl_3): 0.85 (3H) d, J = 5.5; 1.05 (3H) s; 1.33 (3H) s; 1.76 (3H) s; 2.20 (1H) q, J = 5.5; 6.46 (NH) s; 6.90-7.33 (10H arom.) m. Masse: M^+ 332 (59%); 290 (100%).

3. Cyclisation d'aziridino-esters par un excès de bromure de mésitylmagnésium

A 2×10^{-3} mole d'aziridino-ester dans 10 ml d'éther anhydre, on ajoute tout en agitant vigoureusement, 10^{-2} mole de bromure de mésitylmagnésium (solution 1 mol/l). On porte 5 h à reflux.

L'hydrolyse est réalisée par ajout de 20 ml de chlorure d'ammonium à 10%. La couche organique est séparée et la couche aqueuse extraite 2 fois par 20 ml de chlorure de méthylène. Après séchage sur MgSO_4 , des phases organiques réunies, on concentre sous pression réduite. Le brut réactionnel est généralement élué sur colonne de silice.

(a) *Cyclisation de 3a* par élution du brut sur colonne de SiO_2 , on isole la pyrrolinone 7 (Et_2O : 100%). *Pyrrolinone 7* ($\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}$) Rdt: 77%; $F = 153-4^\circ$ ($\text{EtP}/\text{Et}_2\text{O}$). UV: λ_{max} 260 nm (ϵ 12,300). IR: ν_{NH} 3340, 3190; $\nu_{\text{C=O}}$ 1693. RMN ^1H (CDCl_3): 1.53 (6H) s; 6.25 (1H) s; 6.48 (5H arom.) m; 8.25 (NH) s. RMN ^{13}C (CDCl_3): 26.3 (2 CH_3); 62.9 (C_3); 120.9 (C_3); puis 4 signaux à 127.2, 128.5, 129.1, 132.3 (C arom.); 166.4 (C_4); 172.1 (C_2). Masse: M^+ 187 (43%); 172 (100%).

(b) *Cyclisation de 3b*. On isole la pyrrolinone 8 (Et_2O 100%) et on récupère en outre 29% de 3b inchangé ($\text{EtP}-\text{Et}_2\text{O}$: 3/1). *Pyrrolinone 8* ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$) Rdt: 63%; $F = 202-3^\circ$ (EtP/PhH). UV: λ_{max} 238 nm (ϵ 8700). IR: ν_{NH} 3440, 3180; $\nu_{\text{C=O}}$ 1690. RMN ^1H (CDCl_3): 1.40 (6H) s; 1.74 (3H) s; 7.08-7.40 (5H arom.) m; 9.17 (NH) s. RMN ^{13}C (CDCl_3): 9.26 (CH_3); 25.6 (2 CH_3); 61.4 (C_5); puis 4 signaux à 128.0, 128.3, 128.7, 133.6 (C_3 et C arom.); 160.2 (C_4); 172.9 (C_2). Masse: M^+ 201 (62%); 186 (100%).

(c) *Cyclisation de 5b*. Le brut est élué sur colonne de silice; on obtient la pyrrolinone 9 (Et_2O 100%); 35% d'aziridino-ester 5b (diastéréoisomère majoritaire) sont retrouvés inchangés. *Pyrrolinone 9* Rdt 50%; $F = 133-135^\circ$ (Et_2O). UV: λ_{max} 253 (ϵ 13,400). IR (CHCl_3): ν_{NH} 3440, 3200; $\nu_{\text{C=O}}$ 1680. RMN ^1H (CDCl_3): 1.25 (3H) d, $J = 7$; 2.00 (3H) d, $J = 1.5$; 4.70 (1H) m; 7.40 (5H arom.) m; 9.60 (NH) s. RMN ^{13}C (CDCl_3): 9.6 (CH_3) q; 18.7 (CH_3) q; 54.2 (C_5) d; 127.7 (Crom.) d; 128.2 (C_3) s; 128.3 (C arom.) d; 132.8 (C arom.) s; 154.8 (C_4) s; 174.4 (C_2) s. Masse: M^+ 187 (50%); 172 (100%).

(d) *Cyclisation de 3c*. Le brut est dissous dans l'éther de pétrole. On isole par cristallisation la pyrrolidone 11 (Rdt 95%; caractéristiques spectrales Section 2c).

(e) *Cyclisation de 5c*. Le brut réactionnel est chromatographié sur colonne de silice; on isole la pyrrolidone 12 (Et_2O 100%) et 10% de 5c. *Pyrrolidone 12* Rdt: 72%. IR (CCl_4) ν_{NH} 3430, 3180; $\nu_{\text{C=O}}$ 1720; $\nu_{\text{C=C}}$ 1660. RMN ^1H (CDCl_3): 0.75 (3H) s; 1.23 (3H) s; 3.84 (1H) m; 4.07 (1H) m; 4.55 (1H) m; 7.30 (5H arom.) s; 8.90 (NH) s. Masse: M^+ 201 (66%); 186 (100%).

4. Action du bromure de méthylmagnésium en excès sur les aziridino-esters 3a,b, 5b, 5c

A une solution étherée de bromure de méthyl magnésium (4×10^{-2} mole dans 50 ml Et_2O), on ajoute goutte-à-goutte 4×10^{-3} mole d'aziridine ester dans 10 ml d'éther. Après 4 h de reflux, on décompose sur un mélange glace-chlorure d'ammonium. La couche organique est séparée et la phase aqueuse est extraite en continu 12 h par CH_2Cl_2 ; les phases organiques réunies sont séchées et concentrées sous pression réduite; les produits sont isolés par chromatographie (sur colonne de SiO_2 ou CCM).

(a) CH_3MgBr sur 3a. Outre la pyrrolinone 7 (Rdt 5%; Et_2O 100%) on obtient l'aziridine alcool 10a' (95% Et_2O ; 5% MeOH) par élution du brut sur colonne de silice. 10a': $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$; Rdt 83%; $F = 105-106^\circ$ (Et_2O). IR (CHCl_3) ν_{OH} 3580, 3280; ν_{NH} 3300. RMN ^1H (CDCl_3): 0.81 (3H) s; 1.13 (3H) s; 1.17 (3H) s; 1.43 (3H) s; 2.14 (2H) s; 3.20 (2H, OH, NH) s; 7.38 (5H arom.) m. Masse: M^+ 219 (8%); 160 (100%).

(b) CH_3MgBr sur 3b. Même technique de purification que précédemment: la pyrrolinone 8 (Rdt 8%, Et_2O 100%) et l'aziridine alcool 10b' (95% Et_2O -5% MeOH) sont isolées. 10b': Rdt 85% (un seul diastéréoisomère); $F = 105-106^\circ$ (Et_2O). IR (CHCl_3): ν_{OH} 3580, 3380; ν_{NH} 3300. RMN ^1H (CDCl_3): 0.85 (3H) s; 0.91 (3H) s; 1.17 (3H) s; 1.18 (3H) s; 1.17 (3H) s; 1.48 (3H) s; 1.88 (1H) q, $J = 7$; 2.40 (2H, NH, OH) s; 7.30-7.75 (5H arom.) m. RMN ^{13}C (CDCl_3): 15.0 (q); 21.0 (q); 24.9 (q); 25.7 (q); 31.0 (q); 39.6 (s); 48.0 (d); 52.7 (s); 74.6 (s); puis C arom. Masse: M^+ 233 (3%); 174 (100%).

(c) CH_3MgBr sur 5b. Purification du brut par CCM (éluant: 98% Et_2O -2% MeOH); on sépare la pyrrolinone 9 (Rdt 25%) de l'aziridine alcool 10c'. 10c' ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$) Rdt 55%. IR (CHCl_3): ν_{OH} 3580, 3400; ν_{NH} 3290. RMN (CDCl_3): 0.82-1.03 (6H) m; 1.03-1.50

(7H) m; 1.83-2.46 (3H dont NH, OH) m; 7.46 (5H arom.) m. Masse: M^+ 219 (10%); 160 (100%).

(d) CH_3MgBr sur 5c. Par purification du brut réactionnel sur colonne de SiO_2 , les produits suivants sont isolés: l'aziridino cétone 15 ($\text{EtP}-\text{Et}_2\text{O}$ 70/30), la pyrrolinone 13 ($\text{EtP}-\text{Et}_2\text{O}$ 1/1) et la pyrrolidone 14 (Et_2O -MeOH 95/5). 13 ($\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}$) Rdt 18%; $F = 162-164^\circ$ (Et_2O). UV: λ_{max} 269 (ϵ 6000). IR: ν_{NH} 3440, 3190; $\nu_{\text{C=O}}$ 1700. RMN ^1H : 1.22 (6H) s; 2.00 (3H) s; 7.22 (5H arom.) m; 9.9 (NH) s. RMN ^{13}C (CDCl_3): 11.5 (CH_3); 22.2 (2 CH_3); 49.2 (C_3); puis 6 signaux à 124.0, 126.4, 128.2, 129.0, 131.5, 134.5 (C_4 , C_5 , C arom.); 186.1 (C_2). Masse: M^+ 201 (49%); 186 (100%). 14 Rdt 15%; $F = 189-190^\circ$ (Et_2O). IR: ν_{NH} 3420, 3180; $\nu_{\text{C=O}}$ 1690. RMN ^1H (CDCl_3): 1.16 (3H) s; 1.20 (3H) s; 1.30 (3H) s; 1.36 (3H) s; 3.13 (1H) s; 7.40 (5H arom.) m; 8.90 (1H, NH) s. RMN ^{13}C (CDCl_3): 22.9 (CH_3) q; 26.5 (CH_3) q; 26.6 (CH_3) q; 30.8 (CH_3) q; 45.2 (C_3) s; 57.6 (C_5) s; 63.9 (C_4) d; 127.1, 127.7, 131.2 (C arom.) 3d; 135.6 (C arom.) s; 181.1 (C_2) s. Masse: M^+ 217 (40%); 132 (100%). 15 Rdt 45%. IR (film): ν_{NH} 3280; $\nu_{\text{C=O}}$ 1700. RMN ^1H (CDCl_3): 0.93 (3H) d, $J = 6$; 1.10 (7H dont NH) s; 2.16 (3H) s; 2.36 (1H) q, $J = 6$; 7.23 (5H arom.) m. Masse: M^+ 217 (6%); 174 (100%).

5. Addition inverse d'un équivalent de CH_3MgBr à 3c et réduction de l'intermédiaire J par $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$

Nous avons suivi la méthode employée par Luche et Kagan¹⁶ pour la cyclisation d'un ester- β aminé. Le bromure de méthyl magnésium est utilisé à la place du bromure d'éthyl magnésium. Le reflux est maintenu 12 h. On ajoute ensuite goutte-à-goutte 2 équivalents de $\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ en solution étherée préparée selon la méthode préconisée par Gensler.¹⁷ On porte de nouveau 4 h à reflux. Le brut de réaction obtenu en procédant ensuite de façon classique est porté à reflux 0.5 h dans 30 ml d' EtOH 95 + 800 mg de NaOH. L'alcool est chassé et le résidu isolé extrait 12 h en continu par CH_2Cl_2 . Par élution sur colonne de SiO_2 on récupère 30% de 3c (80% EtP -20% Et_2O) puis à 50% EtP -50% Et_2O , un mélange d'aziridine alcool 17 (résultant de la réduction de la fonction ester de 3c, Rdt 13%) et de pyrrolidone 11 (rdt 8%); la pyrrolidone 16 est ensuite isolée (Rdt 21%, 95% Et_2O -5% MeOH; un seul diastéréoisomère). 16 ($\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}$); $F = 138-139^\circ$ ($\text{EtP}-\text{Et}_2\text{O}$ 1/1). IR: ν_{NH} 3430, 3200, $\nu_{\text{C=O}}$ 1700. RMN (CCl_4): 0.63 (3H) s; 0.90 (3H) d, $J = 7$; 1.20 (3H) s; 1.36 (3H) s; 3.80 (1H) q, $J = 7$; 7.30 (5H arom.) m; 8.50 (NH) s. Masse: M^+ 217 (63%); 146 (100%). 17 ($\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}$) également obtenu par réduction de 3c par LiAlH_4 (Rdt 85%). IR (film): ν_{NH} 3250; ν_{OH} 3350. RMN (CDCl_3): 0.84 (3H) s; 0.87 (3H) s; 0.99 (3H) s; 1.60 (3H) s; 3.11 (1H) d, $J = 11$; 3.33 (2H, NH, OH) s; 3.86 (1H) d, $J = 11$; 7.03 (5H arom.) m. Masse: M^+ 219 (41%); 131 (100%).

6. Réduction de 11 par LiAlH_4

Dans un tricol de 100 cm^3 contenant 30 ml de THF sec, on introduit 2×10^{-2} mole d'hydruure d'aluminium lithium, puis goutte-à-goutte en solution dans 15 cm^3 de THF, 800 mg (4×10^{-3} mole) de 11. On porte 12 h à reflux sous agitation. L'hydrolyse est effectuée par ajout très lent de 20 cm^3 d'une solution de NaOH à 20%. La phase aqueuse est extraite par CH_2Cl_2 et les phases organiques réunies sont séchées sur MgSO_4 et concentrées sous pression réduite. La Δ -1 pyrroline formée est isolée par CCM (éluant $\text{Et}_2\text{O}/\text{EtP}$: 70/30). Δ -1 Pyrroline, Rdt 58%. IR (film): $\nu_{\text{C=N}}$ 1640. RMN (CDCl_3): 0.50 (3H) s; 1.03 (3H) s; 1.42 (3H) s; 2.00 (3H) t, $J = 1.5$; 3.55 (2H) m; 7-7.75 (5H arom.) m. Masse: M^+ 201 (9%); 145 (100%).

7. Addition inverse d'un équivalent de CH_3MgBr sur 5b (D): preuve de structure de 9

5b (D) est obtenu par action dans le toluène de $\text{CH}_3\text{CHBrCO}_2\text{C}_2\text{H}_5/\text{Zn}$ sur l'azirine deutériée. Cette dernière est synthétisée en suivant le mode opératoire proposé par Nair¹⁵ au départ de la propiophénone didéutériée en α du carbonyle (la RMN indique un pourcentage de deutériation d'environ 30% dans le cas de l'azirine). La réaction de Reformatsky est ensuite conduite dans le toluène. On isole un mélange de 5b + 5b (D). 5b + 5b (D): RMN (CCl_4): signaux de 5b + singulet à 0.70.

L'addition inverse d'un équivalent de CH_3MgBr , en suivant le mode opératoire utilisé par Kagan pour la cyclisation d'aminocyclohexane, sur le mélange **5b** + **5b(D)** nous conduit à un mélange de **9** et **9(D)**. D'après la RMN et la masse, le produit est deutérié à 34% environ. **9** + **9(D)**: RMN (CDCl_3): signaux de **9** + singulet à 1.25. En masse le pourcentage de deutériation a été établi par balayage lent des pics correspondant à m/e : 172, 173, 174.

8. Effet d' Eu(fod)_3 sur la pyrrolidone-2 et les composés **8**, **9**, **11** et **13**

Les courbes $\delta_{\text{EU}} = f(c)$ ont été tracées pour les composés suivants: pyrrolidone-2, **8**, **9**, **11** et **13**. δ_{EU} représente le déplacement chimique en présence d' Eu(fod)_3 et c , le rapport nombre de moles d' Eu(fod)_3 /nombre de moles du produit considéré. Les courbes ont été établies en faisant prendre à $10^2 \times c$ les valeurs suivantes: 2, 4, 6, 8. Les valeurs des pentes des droites ainsi obtenues sont rapportées ci-dessous pour les hydrogènes ou les groupes méthyles en position 3 et 5. Résultats: pyrrolidone-2: $-\text{CH}_2-$ en position 3: 12.3; $-\text{CH}_2-$ en position 5: 4.3-8; Me vinylique: 5.1; gem. di. Me: 2.5-11; gem. di. Me: 18 (méthyl *trans*/Ph); 19.1 (méthyl *cis*/Ph); H vinylique: pas de variation. **9**: Me vinylique: 4.5; Me doublet ($J = 7$): 1.75; **13**: Me vinylique: 0.5; gem. di. Me: 5.0.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹O. C. Dermer et E. G. Ham, *Ethylemine and Other Aziridines*, pp. 2, 68. Academic Press, New York (1969).
- ^{2a}D. J. Anderson et A. Hassner, *Synthesis* 483 (1975); ^bT. Nishiwaki, *Synthesis* 20 (1975).
- ³G. Rio et D. Masure, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4598 (1972).
- ⁴E. Santaniello et A. Manzocchi, *Synthesis* 698 (1977).
- ⁵B. Kryczka et A. Laurent, *Tetrahedron Letters* 31 (1977).
- ^{6a}R. Breckpot, *Bull. Soc. Chim. Belges* 32, 412 (1923); ^bR. W. Holley et A. H. D. Holley, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2124 (1949).
- ⁷S. Searles et R. E. Wann, *Chem. Ind.* 2097 (1964).
- ⁸G. Alvernhe et A. Laurent, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3003 (1970).
- ⁹F. Dardoize et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1561 (1976).
- ¹⁰J. L. Luche et H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2260 (1971).
- ¹¹F. Dardoize et M. Gaudemar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 939 (1974).
- ¹²Z. Cebulska et A. Laurent, *Tetrahedron Letters* 3939 (1977).
- ¹³A. Hassner, A. S. Miller et M. J. Haddadin, *Tetrahedron Letters* 1353 (1972).
- ¹⁴R. F. Parcell, *Chem. Ind.* 1396 (1963).
- ¹⁵V. Nair, *J. Org. Chem.* 33, 2121 (1968).
- ¹⁶J. L. Luche et H. B. Kagan, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3500 (1969).
- ¹⁷W. J. Gensler, F. Johnson et A. D. B. Sloan, *J. Am. Chem. Soc.* 82, 6074 (1960).