

0376  
1976  
136

N° d'ordre : 355

50376  
1976  
136

# THESE

présentée à  
L'UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE  
pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR ès SCIENCES PHYSIQUES**

par  
**Guy RICART**

**OBTENTION D'AZIRIDINES SECONDAIRES PAR ACTION  
DE L'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM  
SUR DES OXIMES DE DERIVES CARBONYLES  
ALPHA-ETHYLENIQUES. SYNTHESES D'AZIRIDINES  
N-SUBSTITUEES COMPLEXES.**



Soutenue le 7 Juillet 1976, devant la COMMISSION D'EXAMEN

- |                          |                 |               |
|--------------------------|-----------------|---------------|
| Membres du Jury : MM. C. | GLACET          | Président     |
|                          | A. LAURENT      | } Rapporteurs |
|                          | H. SLIWA        |               |
|                          | C. LESPAGNOL    | } Examineurs  |
|                          | D. COUTURIER    |               |
|                          | J. VAN OVERBEKE | Membre invité |

DOYENS HONORAIRES de l'Ancienne Faculté des Sciences

MM. R. DEFRETIN, H. LEFEBVRE, M. PARREAU.

PROFESSEURS HONORAIRES des Anciennes Facultés de Droit  
et Sciences Economiques, des Sciences et des Lettres.

M. ARNOULT, Mme BEAUJEU, MM. BROCHARD, CHAPPELON, CHAUDRON, CORDONNIER, CORSIN, DEHEUVELS, DEHORS, DION, FAUVEL, FLEURY, P. GERMAIN, HEIM DE BALSAC, HOCQUETTE, KAMPE DE FERIET, KOUGANOFF, LAMOTTE, LASSERRE, LELONG, Mme LELONG, MM. LHOMME, LIEBAERT, MARTINOT-LAGARDE, MAZET, MICHEL, NORMANT, PEREZ, ROIG, ROSEAU, ROUBINE, ROUELLE, SAVART, WATERLOT, WIEMAN, ZAMANSKI.

PRESIDENTS HONORAIRES DE L'UNIVERSITE  
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

MM. R. DEFRETIN, M. PARREAU.

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE  
DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE LILLE

M. J. LOMBARD.

PROFESSEURS TITULAIRES

M. BACCHUS Pierre	Astronomie
M. BEAUFILS Jean-Pierre	Chimie Physique
M. BECART Maurice	Physique Atomique et Moléculaire
M. BILLARD Jean	Physique du Solide
M. BIAYS Pierre	Géographie
M. BONNEMAN Pierre	Chimie Appliquée
M. BONNOT Ernest	Biologie Végétale
M. BONTE Antoine	Géologie Appliquée
M. BOUGHON Pierre	Algèbre
M. BOURIQUET Robert	Biologie Végétale
M. CELET Paul	Géologie Générale
M. CONSTANT Eugène	Electronique
M. DECUYPER Marcel	Géométrie
M. DELATTRE Charles	Géologie Générale
M. DELHAYE Michel	Chimie Physique
M. DERCOURT Michel	Géologie Générale
M. DURCHON Maurice	Biologie Expérimentale
M. FAURE Robert	Mécanique
M. FOURET René	Physique du Solide
M. GABILLARD Robert	Electronique
M. GLACET Charles	Chimie Organique
M. GONTIER Gérard	Mécanique
M. GRUSON Laurent	Algèbre
M. GUILLAUME Jean	Microbiologie
M. HEUBEL Joseph	Chimie Minérale
M. LABLACHE-COMBIER Alain	Chimie Organique
M. LANSRAUX Guy	Physique Atomique et Moléculaire
M. LAVEINE Jean-Pierre	Paléontologie
M. LEBRUN André	Electronique
M. LEHMANN Daniel	Géométrie

Mme	LENOBLE Jacqueline	Physique Atomique et Moléculaire
M.	LINDER Robert	Biologie et Physiologie Végétales
M.	LOMBARD Jacques	Sociologie
M.	LOUCHEUX Claude	Chimie Physique
M.	LUCQUIN Michel	Chimie Physique
M.	MAILLET Pierre	Sciences Economiques
M.	MONTARIOL Frédéric	Chimie Appliquée
M.	MONTREUIL Jean	Biochimie
M.	PARREAU Michel	Analyse
M.	POUZET Pierre	Analyse Numérique
M.	PROUVOST Jean	Minéralogie
M.	SALMER Georges	Electronique
M.	SCHILTZ René	Physique Atomique et Moléculaire
Mme	SCHWARTZ Marie-Hélène	Géométrie
M.	SEGUIER Guy	Electrotechnique
M.	TILLIEU Jacques	Physique Théorique
M.	TRIDOT Gabriel	Chimie Appliquée
M.	VIDAL Pierre	Automatique
M.	VIVIER Emile	Biologie Cellulaire
M.	WERTHEIMER Raymond	Physique Atomique et Moléculaire
M.	ZEYTOUNIAN Radyadour	Mécanique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M.	BELLET Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BODARD Marcel	Biologie Végétale
M.	BOILLET Pierre	Physique Atomique et Moléculaire
M.	BOILLY Bénoni	Biologie Animale
M.	BRIDOUX Michel	Chimie Physique
M.	CAPURON Alfred	Biologie Animale
M.	CORTOIS Jean	Physique Nucléaire et Corpusculaire
M.	DEBOURSE Jean-Pierre	Gestion des entreprises
M.	DEPREZ Gilbert	Physique Théorique
M.	DEVRAINNE Pierre	Chimie Minérale
M.	GOUDMAND Pierre	Chimie Physique
M.	GUILBAULT Pierre	Physiologie Animale
M.	LACOSTE Louis	Biologie Végétale
Mme	LEHMANN Josiane	Analyse
M.	LENTACKER Firmin	Géographie
M.	LOUAGE Francis	Electronique
Mlle	MARQUET Simone	Probabilités
M.	MIGEON Michel	Chimie Physique
M.	MONTEL Marc	Physique du Solide
M.	PANET Marius	Electrotechnique
M.	RACZY Ladislas	Electronique
M.	ROUSSEAU Jean-Paul	Physiologie Animale
M.	SLIWA Henri	Chimie Organique

MAITRES DE CONFERENCES (et chargés d'Enseignement)

M.	ADAM Michel	Sciences Economiques
M.	ANTOINE Philippe	Analyse
M.	BART André	Biologie Animale
M.	BEGUIN Paul	Mécanique
M.	BKOUCHE Rudolphe	Algèbre
M.	BONNELLE Jean-Pierre	Chimie
M.	BONNEMAIN Jean-Louis	Biologie Végétale
M.	BOSCOQ Denis	Probabilités
M.	BREZINSKI Claude	Analyse Numérique
M.	BRUYELLE Pierre	Géographie

M. CARREZ Christian	Informatique
M. CORDONNIER Vincent	Informatique
M. COQUERY Jean-Marie	Psycho-Physiologie
Mlle DACHARRY Monique	Géographie
M. DEBENEST Jean	Sciences Economiques
M. DEBRABANT Pierre	Géologie Appliquée
M. DE PARIS Jean-Clàude	Mathématiques
M. DHAINAUT André	Biologie Animale
M. DELAUNAY Jean-Claude	Sciences Economiques
M. DERIEUX Jean-Claude	Microbiologie
M. DOUKHAN Jean-Claude	Physique du Solide
M. DUBOIS Henri	Physique
M. DYMENT Arthur	Mécanique
M. ESCAIG Bertrand	Physique du Solide
Mlle EVRARD Micheline	Chimie Appliquée
M. FONTAINE Jacques-Marie	Electronique
M. FOURNET Bernard	Biochimie
M. FORELICH Daniel	Chimie Physique
M. GAMBLIN André	Géographie
M. GOBLOT Rémi	Algèbre
M. GOSSELIN Gabriel	Sociologie
M. GRANELLE Jean-Jacques	Sciences Economiques
M. GUILLAUME Henri	Sciences Economiques
M. HECTOR Joseph	Géométrie
M. HERMAN Maurice	Physique Spatiale
M. JOURNEL Gérard	Physique Atomique et Moléculaire
Mlle KOSMAN Yvette	Géométrie
M. KREMBEL Jean	Biochimie
M. LAURENT François	Automatique
Mlle LEGRAND Denise	Algèbre
Mlle LEGRAND Solange	Algèbre
M. LEROY Jean-Marie	Chimie Appliquée
M. LEROY Yves	Electronique
M. LHENAFF René	Géographie
M. LOCQUENEUX Robert	Physique Théorique
M. LOUCHET Pierre	Sciences de l'Education
M. MACKE Bruno	Physique
M. MAHIEU Jean-Marie	Physique Atomique et Moléculaire
Mlle N'GUYEN VAN CHI Régine	Géographie
M. MAIZIERES Christian	Automatique
M. MALAUSSENA Jean-Louis	Sciences Economiques
M. MESSELYN Jean	Physique Atomique et Moléculaire
M. MONTUELLE Bernard	Biologique Appliquée
M. NICOLE Jacques	Chimie Appliquée
M. PAQUET Jacques	Géologie Générale
M. PARSY Fernand	Mécanique
M. PECQUE Marcel	Chimie Physique
M. PERROT Pierre	Chimie Appliquée
M. PERTUZON Emile	Physiologie Animale
M. PONSOLLE Louis	Chimie Physique
M. POVY Lucien	Automatique
M. RICHARD Alain	Biologie
M. ROGALSKI Marc	Analyse
M. ROY Jean-Claude	Psycho-Physiologie
M. SIMON Michel	Sociologie
M. SOMME Jean	Géographie
Mlle SPIK Geneviève	Biochimie
M. STANKIEWICZ François	Sciences Economiques
M. STEEN Jean-Pierre	Informatique

M.	THERY Pierre	Electronique
M.	TOULOTTE Jean-Marc	Automatique
M.	TREANTON Jean-René	Sociologie
M.	VANDORPE Bernard	Chimie Minérale
M.	VILLETTE Michel	Mécanique
M.	WALLART Francis	Chimie
M.	WERNIER Georges	Informatique
M.	WATERLOT Michel	Géologie Générale
Mme	ZINN-JUSTIN Nicole	Algèbre

A MON MAITRE,

LE PROFESSEUR CHARLES GLACET.

HOMMAGE DE MA PROFONDE GRATITUDE.

A LA MEMOIRE DE MON PERE,

A MA MERE,

A MON EPOUSE,

A MA FILLE,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDE OU ENCOURAGE  
AU COURS DE MES ETUDES ET DANS LA  
REALISATION DE CE TRAVAIL.

Ces recherches ont été effectuées dans le laboratoire de Chimie Organique 1 de l'Université des Sciences et Techniques de Lille.

Je suis heureux d'en rendre hommage à mon Maître, Monsieur le Professeur Charles GLACET. Les encouragements, les conseils qu'il m'a prodigués et la confiance qu'il m'a témoignée, ont été pour moi d'un grand soutien et m'ont permis de mener à bien ce travail.

Monsieur le Professeur André LAURENT a, malgré ses nombreuses obligations, accepté de venir juger mon travail ; je lui en suis très reconnaissant.

Je remercie également Messieurs les Professeurs Charles LESPAGNOL et Henri SLIWA ainsi que Messieurs Jacques VAN OVERBEKE et Daniel COUTURIER qui ont bien voulu faire partie de mon Jury.



# SOMMAIRE

-0-0-0-0-0-

INTRODUCTION .....	p 1
PREMIERE PARTIE .....	p 3
CHAPITRE I : REDUCTION DES OXIMES DE L'ALDEHYDE CROTONIQUE, DU METHYL-2 PENTENE-2 AL ET DE LA BENZYLIDENE ACETONE PAR L'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM.	
Partie Théorique .....	p 4
Partie Expérimentale .....	p 16
CHAPITRE II : REDUCTION DE L'ISOPHORONE OXIME PAR L'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM.	
Partie Théorique .....	p 25
Partie Expérimentale .....	p 41
CHAPITRE III : REDUCTION PAR L'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM DE LA CYCLOPENTYLIDENE CYCLOPENTANONE OXIME.	
Partie Théorique .....	p 49
Partie Expérimentale .....	p 63
CHAPITRE IV : ACTION DU BROMURE D'ETHYLMAGNESIUM SUR LA CROTONALDO- XIME SYN : OBTENTION D'AZIRIDINE ETHYLENIQUE.	
Partie Théorique .....	p 71
Partie Expérimentale .....	p 74
CHAPITRE V : PROPOSITION D'UN MECANISME DE FORMATION D'AZIRIDINES PAR REDUCTION D'OXIMES DE DERIVES CARBONYLES $\alpha$ -ETHYLE- NIQUES A L'AIDE D'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM .....	p 78

DEUXIEME PARTIE .....	p 86
CHAPITRE VI : SYNTHESE D'(AZIRIDINYL-1)-9 AZA-6 NONANOLS-1.	
Partie Théorique .....	p 87
Partie Expérimentale .....	p 95
CHAPITRE VII : SYNTHESE D'(AZIRIDINYL-1)-5 ALKYLAMINO-5 PENTANOLS-1.	
Partie Théorique .....	p 108
Partie Expérimentale .....	p 146
CHAPITRE VIII: ACTION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LES (AZIRIDINYL-1)-2 TETRAHYDOPYRANNES : ETUDE COMPARATIVE AVEC LES DIALKYL- AMINO-2 TETRAHYDOPYRANNES.	
Partie Théorique .....	p 156
Partie Expérimentale .....	p 166
TROISIEME PARTIE .....	p 176
ANNEXE I : Schéma 15, Tableaux V, VI, VII, VIII du chapitre I .....	
	p 177
ANNEXE II : Tableau XXI et figures 1, 2, 3, 4 du chapitre II .....	
	p 181
ANNEXE III : Tableaux XXV et XXVI du chapitre III .....	
	p 185
ANNEXE IV : Analyse conformationnelle de la cyclopentyl-2 pipéridine : orientation du groupe NH .....	
	p 188
ANNEXE V : Spectre de masse de la cyclopentyl-2 $\Delta^1$ -pipéridéine .....	
	p 191
ANNEXE VI : Tableaux XXXIV,XXXV, XXXVI, XXXVII et XXXIX du chapitre VI .....	
	p 197
BIBLIOGRAPHIE .....	p 208

## INTRODUCTION

-O-O-O-O-O-

Dans un travail antérieur nous avons étudié la réduction de l'oxime de l'aldéhyde crotonique par l'alcool et le sodium. La réaction est complexe ; elle conduit à la formation d'un mélange d'amines primaires et d'amines secondaires (1).

Nous présentons la suite de ce travail qui consiste dans la réduction d'oximes de dérivés carbonylés  $\alpha$ -éthyléniques par l'hydrure double d'aluminium et de lithium ; cette réaction fournit une proportion variable d'aziridines que nous avons utilisées en partie pour la synthèse de composés polyfonctionnels.

La réduction de la crotonaldoxime par l'hydrure double de lithium et d'aluminium devait nous permettre selon (2) d'accéder plus facilement à la crotylamine ; cependant l'examen des produits obtenus a montré qu'il y avait formation d'éthyl-2 aziridine, en plus de l'amine éthylénique. A cette époque n'était connu qu'un seul exemple de synthèse d'éthylénimine à partir d'une oxime  $\alpha$ -insaturée (vinyl, phényl cétoxime) et d' $\text{AlLiH}_4$  (3). Nous avons voulu étendre cette réaction à d'autres oximes de dérivés carbonylés  $\alpha$ -éthyléniques et connaître dans quelle mesure cette méthode pouvait s'appliquer à la synthèse d'aziridines ; un aperçu général de ce travail fut présenté lors d'une communication verbale à la Section Nord de la Société Chimique de France (4). Si l'on remplace l'hydrure double d'aluminium et de lithium par un organomagnésien ( $\text{EtMgBr}$ ) la formation d'aziridine éthylénique, résultant de l'arrachement d'un hydrogène allylique, devient prédominante.

Ces aziridines secondaires et l'éthylénimine ont été utilisées pour la synthèse de produits polyfonctionnels (5). Leur condensation avec l'acrylonitrile, suivie d'une hydrogénation catalytique en milieu basique donne les (aziridinyl-1)-3 propylamines diversement substituées ; ces amines, en présence d' $\alpha$ -hydroxy ( ou  $\alpha$ -diméthylamino ) tétrahydropyranne fournissent les (aziridinyl-1)-3 N-(tétrahydropyranyl-2) propylamines réductibles par voie catalytique ou chimique en (aziridinyl-1)-9 aza-6 nonanols ; l'estérification de ces aminoalcools par  $\text{SOCl}_2$  suivie d'une réaction de cyclisation selon GABRIEL des amines halogénées obtenues conduit aux (aziridinyl-1)-3 pipéridino-1 propanes. L'action de ces aziridines non substituées à l'azote sur les  $\alpha$ -amino (ou  $\alpha$ -hydroxy) tétrahydropyrannes ne se traduit pas par l'échange fonctionnel observé dans le cas des amines primaires et secondaires mais donne les (aziridinyl-1)-5 amino-5 (ou hydroxy-5) pentanols par coupure de la liaison C - O ; ces composés mis en présence d'hydrogène sulfuré permettent l'accès aux (hydroxy-4 butyl)-2 thiazolidines que l'on transforme en thia-7 aza-1 bicyclo[4.3.0]nonanes. L' $\alpha$ -(aziridinyl-1) tétrahydropyranne a été synthétisé par action de l'éthylénimine sur l' $\alpha$ -chlorotétrahydropyranne ; sa réactivité avec l'anhydride acétique a été comparée à celle des  $\alpha$ -dialkylaminotétrahydropyrannes vis à vis du même réactif.

-O-O-O-O-O-O-O-

## PREMIERE PARTIE

SYNTHÈSE D'AZIRIDINES NON SUBSTITUÉES À L'AZOTE PAR  
ACTION DE L'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM OU  
D'ORGANOMAGNÉSIEEN (BROMURE D'ÉTHYLMAGNÉSIEUM) SUR LES OXIMES  
DE DÉRIVÉS CARBONYLÉS  $\alpha$ -ÉTHYLÉNIQUES.

(CHAPITRES I,II,III,IV)

# CHAPITRE I

## RÉDUCTION DES OXIMES DE L'ALDÉHYDE CROTONIQUE DU MÉTHYL-2 PENTÈNE-2 AL ET DE LA BENZYLIDÈNE ACÉTONE PAR L'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM.

-O-O-O-O-O-O-O-O-

### PARTIE THEORIQUE

Une présentation globale de ce travail a fait l'objet d'une publication (6). Dans le présent chapitre, nous exposons et discutons les résultats obtenus dans le cas de la réduction des oximes 1a, 1b, 1c (schéma 1).

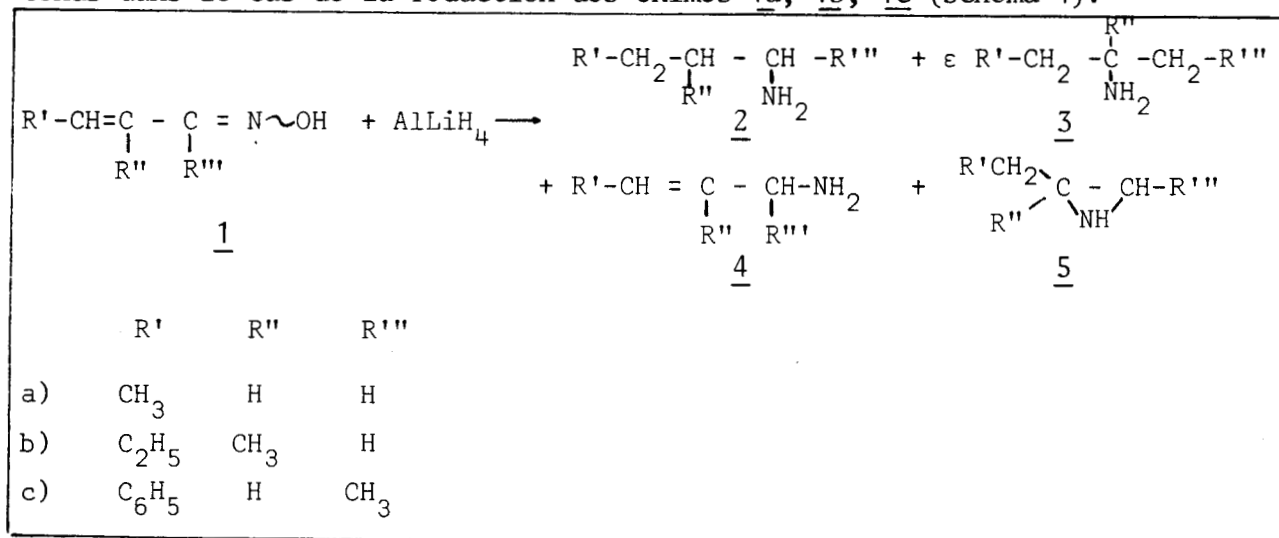


Schéma 1.

L'oxime du crotonaldéhyde 1a donne surtout la crotylamine 4a et l'éthyl-2 aziridine 5a ; l'oxime du méthyl-2 pentène-2 al 1b, l' amino-1 méthyl-2 pentène-2 4b et la propyl-2 méthyl-2 aziridine 5b ; l'oxime de la benzylidène acétone 1c, l' amino-2 phényl-4 butane 2c et les benzyl-2 méthyl-3 aziridines cis et trans 5c.

ESSAIS D'INTERPRETATION DES RESULTATS EXPERIMENTAUX.

1°) INFLUENCE DE LA CONFIGURATION DE L'OXIME : Tableau I.

Oxime de l'aldéhyde crotonique 1a :

L'oxime anti donne davantage d'amine éthylénique 4a et moins d'aziridine 5a que l'oxime syn, la proportion d'amine saturée restant faible.

Oxime du méthyl-2 pentène-2 al 1b :

L'oxime 1b qui au départ est sous la forme anti donne 27 % d'aziridine 5b.

Oxime de la benzylidène acétone 1c :

Au départ d'un mélange d'oxime anti et syn riche en anti, on obtient en mélange les aziridines cis et trans 5c et l'amine saturée 2c.

TABLEAU I

Oxime	forme de l'oxime de départ(*)	Solvant	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	Aziridine	Rdt global %
						Amines	
<u>1a</u>	syn	Et <sub>2</sub> O	3 %	23 %	46 %	1,77	72
	anti : syn 70 30	Et <sub>2</sub> O	3 %	51 %	25 %	0,46	79
<u>1b</u>	anti	THF	2 %	38 %	27 %	0,675	67
<u>1c</u>	anti environ (63 %)	THF	14 %	0	47 % (**)	3,36	61

(\*) Oxime syn : Le groupement alcényle et le groupement hydroxyle sont du même côté de la double liaison carbone-azote (7).

Oxime anti : Le groupement alcényle et le groupement hydroxyle sont de part et d'autre de la double liaison carbone-azote (7).

(\*\*) Nous obtenons 38 % d'isomère cis et 9 % d'isomère trans (cis/trans = 4,2).

2°) INFLUENCE DU SOLVANT :

a) Sur la formation de l'aziridine (compétitive avec la réduction de l'oxime en amine) :

Les résultats exposés au tableau II montrent que le rapport aziridine sur amines suit l'ordre des valeurs des constantes d'énergie de transition

$E_T$  donnant l'échelle de polarité des solvants établie par DIMROTH et coll. (8 à 10). Ce rapport va croissant quand la polarité du diluant augmente ; l'écart est très marqué pour l'oxime de la benzylidène acétone (Tableau II').

b) Sur la stéréospécificité de la réaction :

A partir de l'oxime de la benzylidène acétone, nous obtenons les aziridines diastéréoisomères en proportions variables : le maximum de dérivés cis est obtenu dans l'éther éthylique (Tableau II'). Il est à remarquer que pour la réduction de cétoximes telle que l'oxime de la désoxybenzoïne par l'hydrure d'aluminium et de lithium, seule est mentionnée la formation d'éthylène imine cis (11a,c).

TABLEAU II

Réduction de l'oxime 1a (forme syn)  
dans différents solvants à la température de 35°.

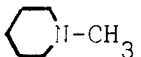

Solvant	 N-CH <sub>3</sub>	Et <sub>3</sub> N	Et <sub>2</sub> O		THF
Aziridine/amines	1,3	1,65	1,8	2	7,2
$E_T$ (Kcal/mole) à 25°		33,3	34,6	36	37,4

TABLEAU II'

Réduction de l'oxime de la benzylidène acétone par  $AlLiH_4$

Solvant	T°	Proportions relatives en			Cis/trans	<u>Aziridine</u> amines	Rdt global %
		Amine %	Aziridine trans %	Aziridine cis %			
THF	25	1,5	18,5	80	≈ 4,3	≈ 66	26
Et <sub>2</sub> O	25	23,5	9,5	67	≈ 7	≈ 3,3	46

3°) INFLUENCE DE LA TEMPERATURE : Tableau III.

Le rendement de la réduction de l'oxime 1a croit avec la température tandis que le rapport aziridine sur amines et la quantité de produits de condensation diminuent. La formation d'aziridine est possible à basse température, celle des amines éthyléniques est plus défavorisée. Dans le cas de l'oxime 1b, une température moyenne lors de l'addition de l'oxime favorise l'obtention de l'aziridine 5b.



TABLEAU III

Réduction des oximes 1 par  $\text{AlLiH}_4$   
dans le THF à différentes températures.

Oximes	T°(*)	Forme de l'oxime	Rdt total %	Rdt en aziridine %	Rdt en amines %	Rapport Aziridine amines	Quantité de produits de condensation pour 100 g d'oxime.
<u>1a</u>	0	syn	25	23	2,3	10	16,75
<u>1a</u>	35	syn	35,5	31	4,25	7,3	7,2
<u>1a</u>	66	syn	55	46	10	4,6	2
<u>1b</u>	35(**)	anti	67	27	40	0,675	
<u>1b</u>	66	anti	72	6	66	0,091	
<u>1c</u>	25	anti ma-	26	25,6(***)	0,4	64	
<u>1c</u>	66	ajoritaire	58	46(****)	12	3,8	

(\*) T° du début de l'addition de l'oxime jusqu'à l'hydrolyse.

(\*\*) L'introduction de l'échantillon est faite à 35° et on porte ensuite à reflux du THF pendant 4 heures.

(\*\*\*) Cis/trans = 4,3 . (\*\*\*\*) Cis/trans = 4.

#### 4°) INFLUENCE DE LA DILUTION ET DE LA PROPORTION D'HYDRURE :

Les résultats de diverses réductions d'une oxime syn ou d'un mélange d'oximes syn et anti de l'aldéhyde crotonique, dans l'éther à reflux avec successivement 2, 3 et 4 moles d'hydrure pour une mole d'oxime montrent que le rendement global de la réaction et le rapport aziridine 5a sur amine 4a demeurent pratiquement inchangés. De même, l'effet de dilution est négligeable.

#### DISCUSSION

Il a été montré, pour les oximes de dérivés carbonylés saturés, que la cyclisation en aziridine par action de  $\text{AlLiH}_4$  (11) ou des magnésiens (12) (13) se faisait préférentiellement sur le carbone en cis par rapport à l'hydroxyle. Dans notre cas il apparaît aussi que la forme syn de l'oxime favorise la formation d'aziridine sans pour autant s'imposer comme une condition nécessaire. Pour l'instant, nous pouvons envisager deux hypothèses :

1) Seule la forme syn peut donner l'aziridine, la cyclisation à partir de l'autre forme se fait après isomérisation de l'oxime anti en forme syn, l'isomérisation pouvant se faire par l'intermédiaire du sel métallique mésomère (schéma 2) ou encore à partir de l'oxime libre. En effet la crotonaldoxime forme anti,

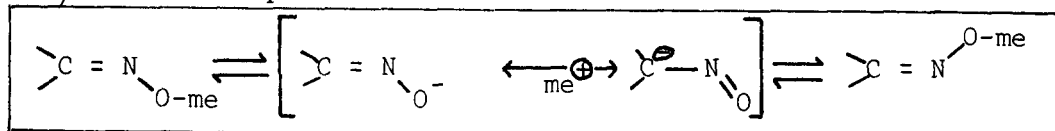
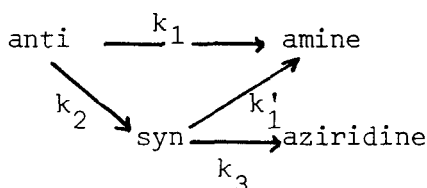


Schéma 2.

se transforme lentement en forme syn qui se conserve bien en chambre froide ; l'oxime syn cristallisant dans le milieu, l'équilibre se trouve naturellement déplacé vers elle. Un échantillon d'oxime fraîchement distillé contenant 75 % d'isomère anti n'en contient plus que 18 % après un séjour de deux ans à  $-10^{\circ}$ . Par contre, l'oxime anti du méthyl-2 pentène-2 al demeure inchangée même si l'on chauffe à reflux pendant quatre heures la solution, dans le THF, de l'oxime libre ou de son sel de sodium. Il en est de même pour la benzylidène acétone oxime. Cependant (14) trouve que la phényl-1 propanone-2 oxime forme anti donne 10 % d'isomère syn après deux heures de reflux dans le THF. On aurait donc :



2) Les deux formes d'oxime permettent l'accès au cycle aziridine, mais par des chemins réactionnels différents, d'où une plus ou moins grande facilité de réaction. Par exemple l'hydrure peut s'additionner en 1-4 sur le système conjugué forme anti, addition qui peut se faire par transfert électronique circulaire dans le cas d'une géométrie cisoïde. Pour les oximes  $\alpha$ -éthyléniques, il faut envisager en plus de l'isomérisation syn  $\rightleftharpoons$  anti, l'isomérisation s-trans  $\rightleftharpoons$  s-cis. Nous pouvons donc avoir quatre formes possibles (schéma 3). La benzylidène acétone qui existe pour 75 % à l'état transoïde dans le tétrachlorure de carbone à température ambiante (15) peut donner l'oxime forme anti s-trans plus l'oxime forme syn

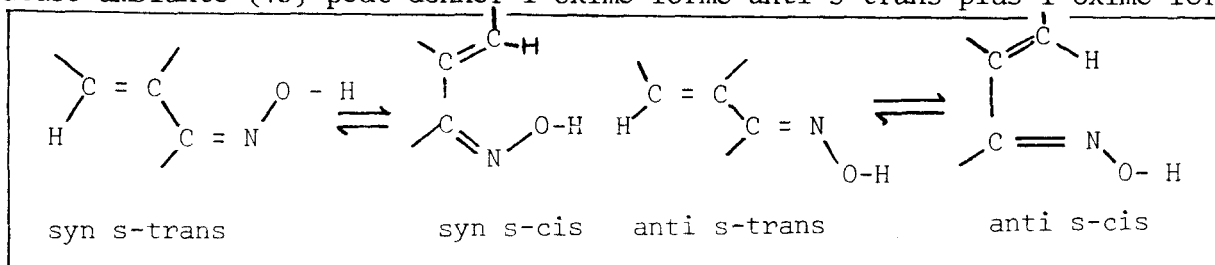


Schéma 3.

s-cis ; il en est de même pour l'oxime de l'oxyde de mésityle pour laquelle (7) trouve que l'isomère syn conserve la conformation cisoïde de départ, tandis que l'isomère anti prend la forme transoïde.

D'autre part, il est vraisemblable que l'aziridine 5c, obtenue surtout dans sa configuration cis, est issue de l'azirine intermédiaire 5' ; en effet la réaction sélective (schéma 4) est connue (16). Cette stéréospécificité résulte du fait que l'angle dièdre exocyclique du carbone C<sub>3</sub> d'une azirine est plus grand que celui d'un carbone sp<sup>3</sup> et l'importance de cet angle doit augmenter le

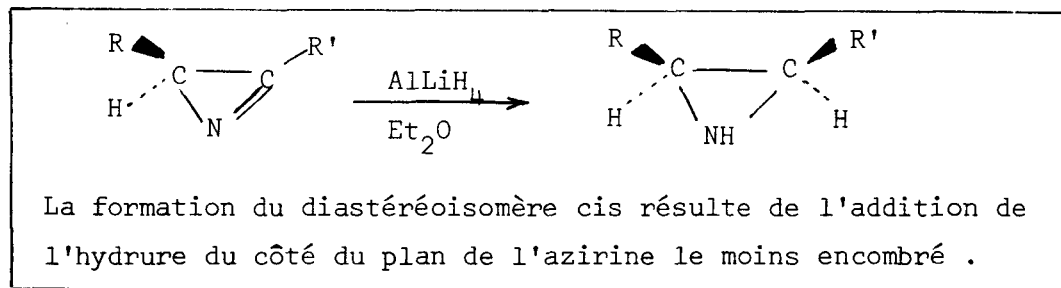


Schéma 4.

rôle de l'encombrement stérique lors de l'addition de l'hydrure double de lithium et d'aluminium.

Nous pouvons donc, dans le cadre de formation des aziridines, envisager les étapes indiquées au schéma 4' selon que l'on part de l'oxime syn ou de l'oxime anti. De plus, étant donné que l'hydrogénation catalytique des produits de con-

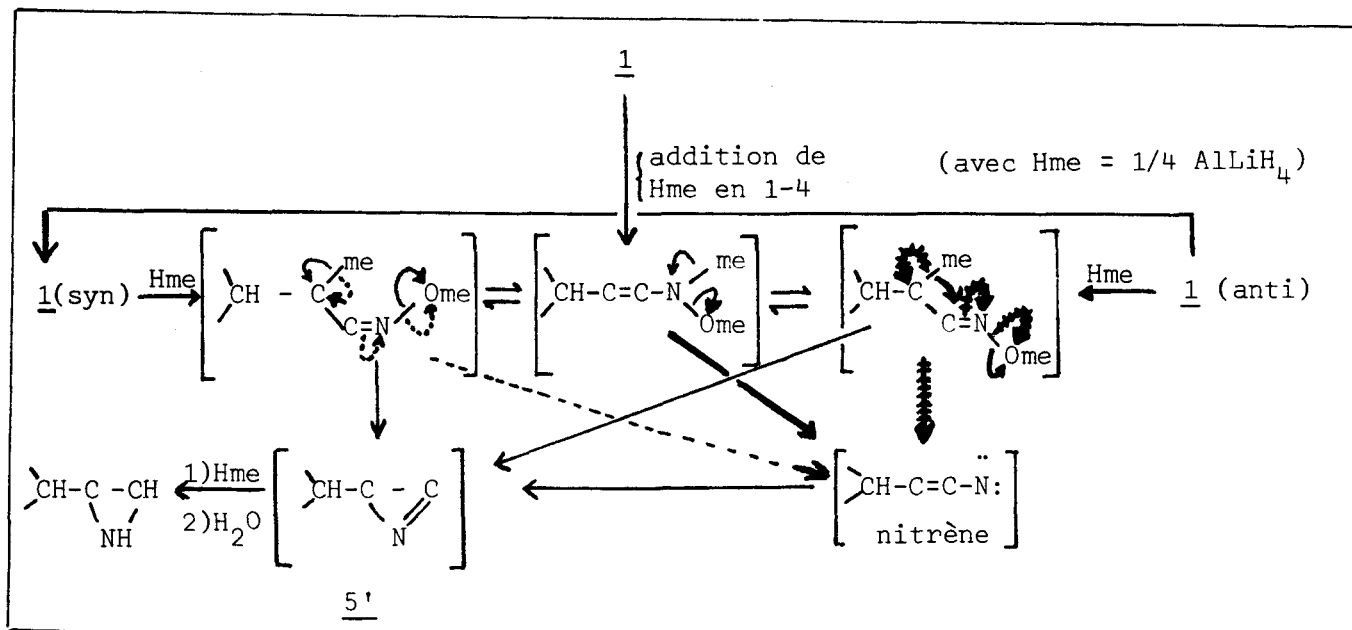


Schéma 4'

densation obtenus lors de l'action de l'hydrure double d'aluminium et de lithium sur la crotonaldoxime conduit à des amines du type : NH<sub>2</sub> - CH ----- CH<sub>2</sub> - NH<sub>2</sub> (voir partie expérimentale) nous pouvons proposer les intermédiaires cités au

schéma 5.

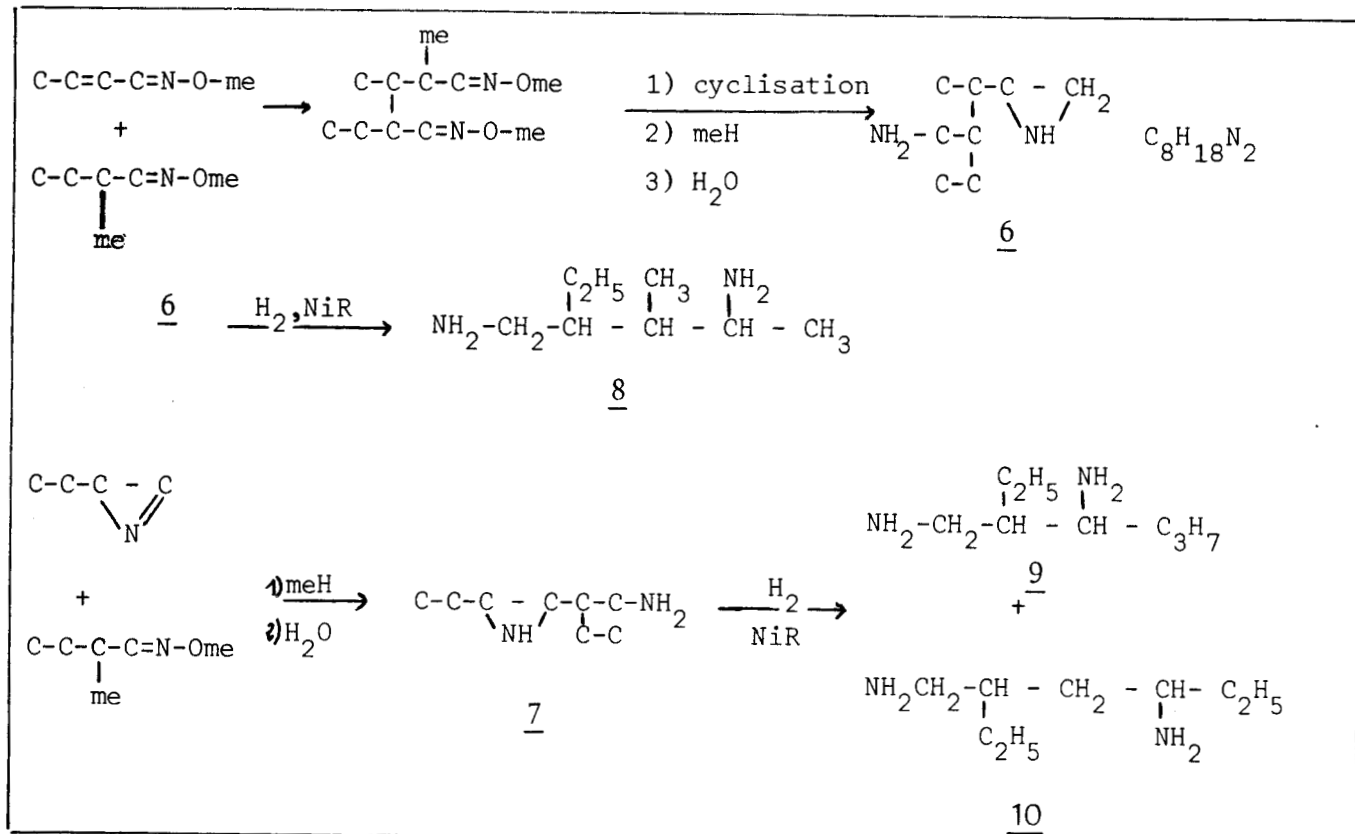


Schéma 5.

Ceci renforce l'hypothèse d'une addition de l'hydrure sur la double liaison carbone-carbone, suivie de la formation intermédiaire d'une azirine 5'.

L'amine saturée 2, abondante dans le cas de la benzylidène acétone oxime 1c, peut provenir de la réduction directe par l'hydrure double d'aluminium et de lithium de l'oxime ou de l'amine éthylénique 4, qui pour R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R'' = H, R''' = CH<sub>3</sub> donne l'amine saturée correspondante 2c avec un rendement de 80 % (schéma 6) ; la conjugaison avec le noyau phényle et l'effet donneur de l'azote fa-

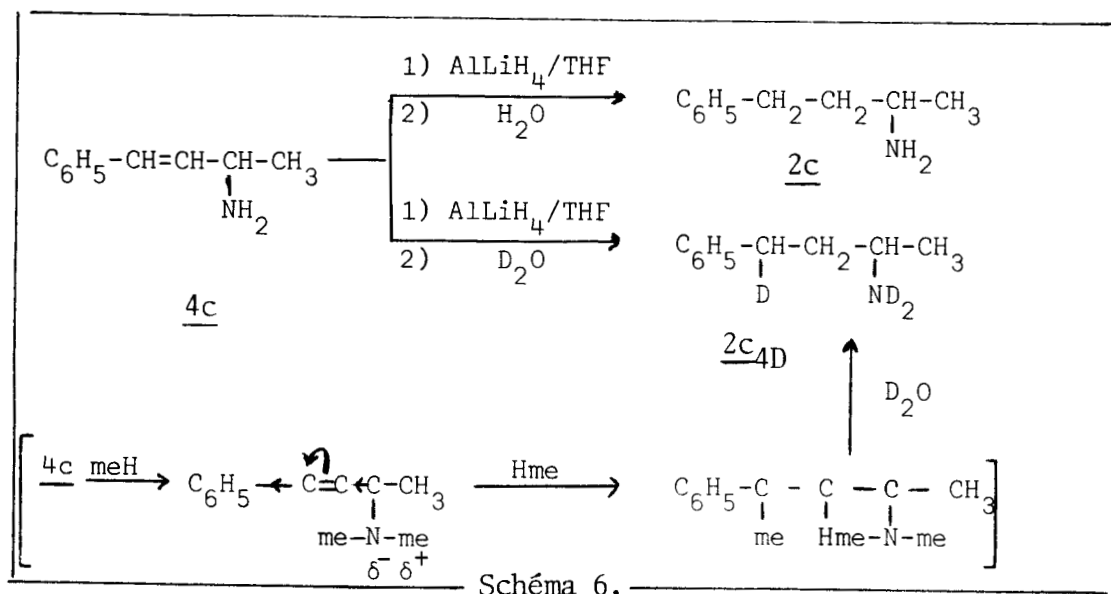


Schéma 6.

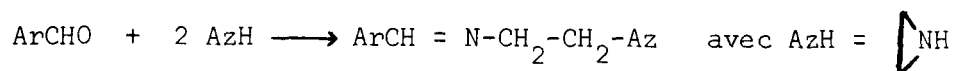
vorisent l'addition de l'hydrure sur la liaison éthylénique. L'amine 2 peut aussi se former à partir de l'aziridine 5 ; mais cette dernière, pour  $R' = C_6H_5$ ,  $R'' = H$ ,  $R''' = CH_3$  traitée par  $AlLiH_4$  dans le dioxanne à reflux pendant 10 heures donne 6 % de 3c et 2,5 % de 2c ; la transformation est peu importante.

### SEPARATION ET ETUDES DES DIFFERENTS

#### PRODUITS OBTENUS.

La séparation de l'aziridine 5 du mélange de produits obtenu après réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium des oximes 1 s'effectue par distillation après avoir bloqué à l'aide de l'aldéhyde salicylique les amines primaires sous forme d'imines ; l'hydrolyse acide régénère les amines et l'aldéhyde utilisé.

L'aldéhyde benzoïque et ses dérivés ayant un groupement électrodonneur en para peuvent réagir à température ambiante avec deux molécules d'aziridine (17) selon :



et à  $-60^\circ$  il y a formation de l'aminohydrine (18).

Une étude pondérale dont les résultats sont donnés dans le tableau IV montre qu'il est possible de consommer sélectivement l'amine primaire d'un milieu amine primaire-aziridine par addition d'aldéhyde salicylique.

TABEAU IV

Aldéhyde	Mélange initial		Produits récupérés	
	Et-2 aziridine	crotylamine	Et-2 aziridine	crotylamine
0,013 mole	0,047	0	0,020	0
0,024	0,053	0,024	0,051	0

Il se peut que l'amine réagisse plus rapidement avec l'aldéhyde, que l'aziridine ou encore que l'aminohydrine formée dans la première étape se transforme en imine (schéma 7).

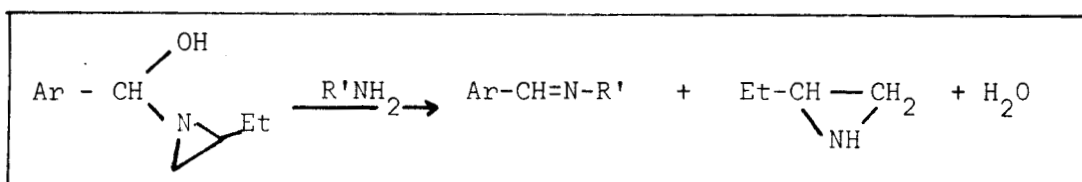
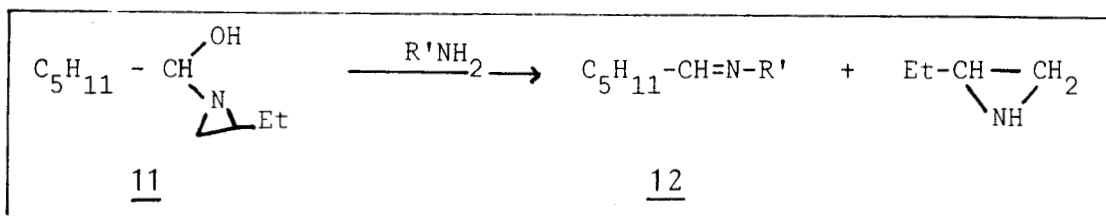


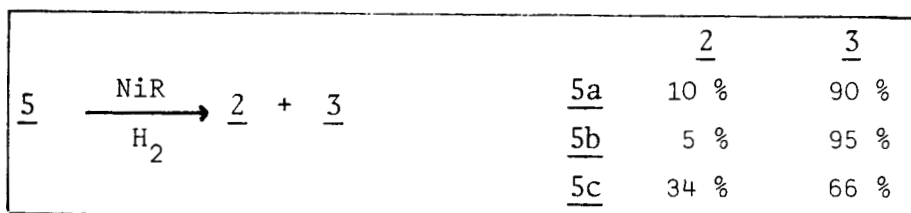
Schéma 7.

Nous avons vérifié cette dernière hypothèse à partir de l'aminohydrine obtenue au départ d'éthyl-2 aziridine et d'hexanal, les aldéhydes aliphatiques réagissant mole à mole (17) :



Les produits obtenus 2, 4, 5 ont été authentifiés par leurs constantes physiques et leur étude spectrale (IR, RMN, Raman) et dans certains cas par comparaison avec des échantillons synthétisés par des méthodes classiques.

La réduction catalytique sur NiR du cycle aziridinique et l'identification des amines obtenues permet de vérifier leur structure ;



L'hydrogénolyse du cycle aziridinique s'effectue préférentiellement sur la liaison carbone-azote la moins encombrée. Dans le cas de la diméthyl-2,2 aziridine on obtient la tertio-butylamine (19).

La stéréochimie des aziridines 5c cis et trans a été vérifiée par désamination nitreuse sélectivement en cis et trans phényl-1 butène-2 selon une méthode connue (20a), cette réaction étant hautement stéréospécifique (20b,c).

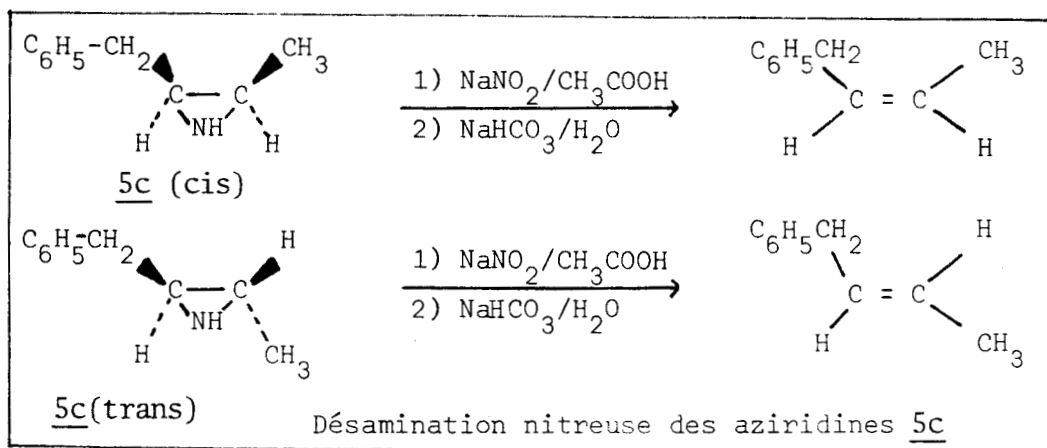


Schéma 8.

La différence de réactivité entre l'aziridine 5c cis et l'aziridine 5c trans vis à vis de l'acrylonitrile est très marquée ; la condensation à partir de l'isomère cis est plus rapide (voir tableau ci-après) ; pour l'aziridine

Condensation d'une mole d'un mélange d'aziridines <u>5c</u> cis et trans avec 1,5 mole d'acrylonitrile à température ambiante.			
Rapport <u>5c</u> cis/ <u>5c</u> trans	1,86	1,38	0,67
temps en h.	0	2	48

cis, l'addition se fera préférentiellement à partir de l'invertomère ayant son doublet libre du côté le moins encombré, c'est à dire situé en syn par rapport aux hydrogènes du cycle ; il n'y a donc pas d'interaction stérique entre les substituants du cycle aziridine et le groupement [ CH<sub>2</sub>CHCN ] . Par contre, dans l'aziridine trans, l'approche de la molécule d'acrylonitrile de l'un ou l'autre des invertomères est stériquement gênée (schéma 8'). La différence de réactivité entre ces aziridines isomères peut donc s'expliquer en se basant sur des considérations stériques (Steric approach control).

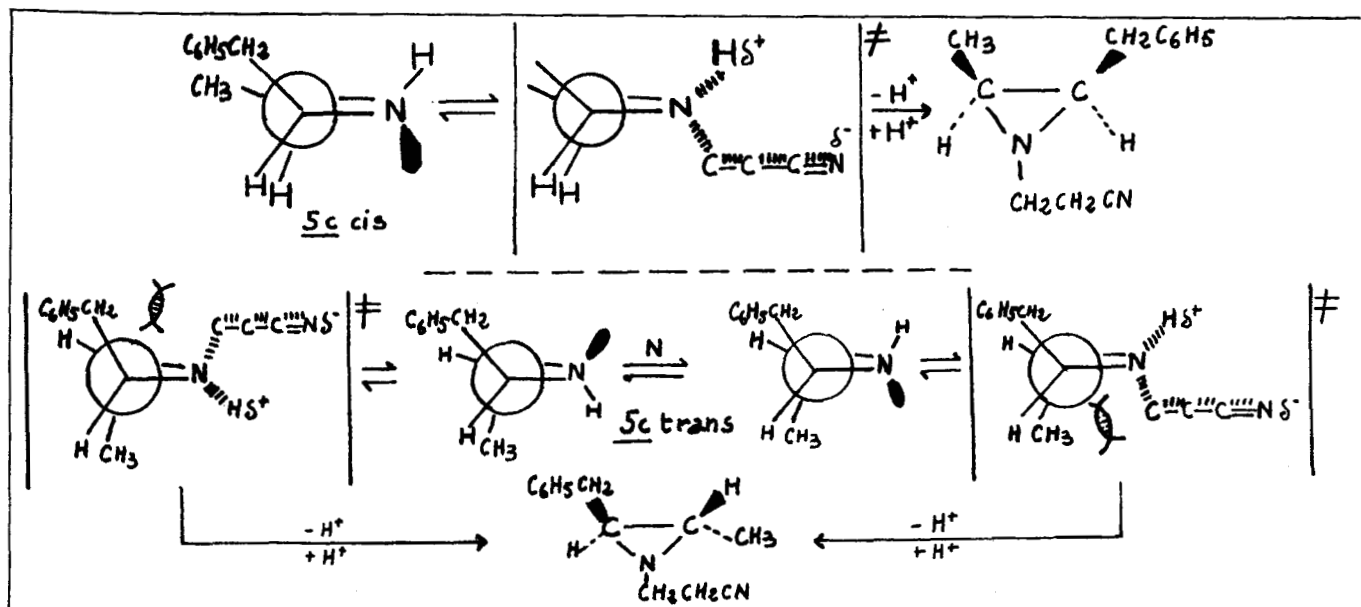


Schéma 8'.

Les oximes de départ sont obtenues par action du chlorhydrate d'hydroxylamine sur les dérivés carbonylés correspondants. Les deux isomères géométriques syn et anti sont différenciés par chromatographie en couche mince et par spectrographie RMN, le proton voisin du groupement hydroxyimino subissant un déblindage (21).

L'éthyl-2 aziridine 5a et la benzyl-2 méthyl-3 aziridine trans 5c ont été

obtenues respectivement à partir de l'amino-2 butanol-1 (Rdt = 90 %) et de l'homophénylalaninol, ce dernier étant synthétisé à partir de phénylalanine et d'anhydride acétique (22) selon la séquence du schéma 9. L'échantillon

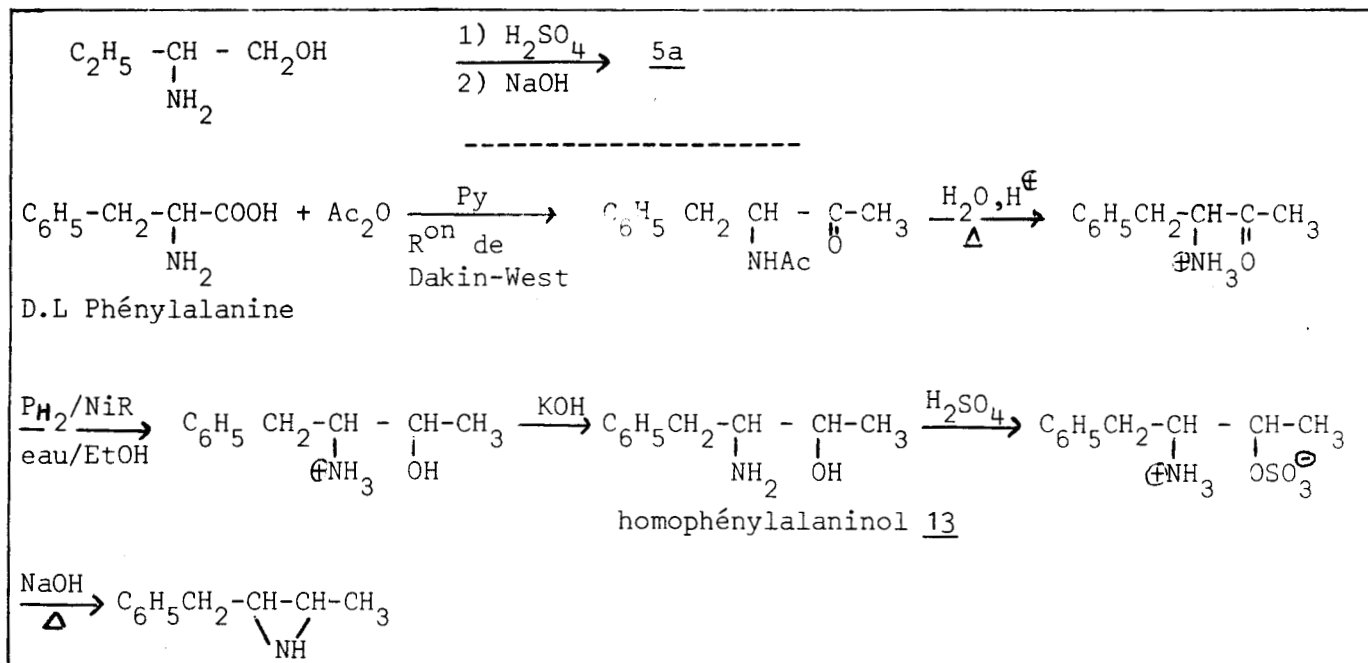


Schéma 9

d'aziridines que nous avons obtenu contient 80 % de dérivé 5c trans et 20 % de cis, le rendement global par rapport à l'aminoalcool, étant de 85 %. Ceci semble indiquer que le sulfate acide qui par trans élimination (23) donne l'aziridine, existe pour 80 % sous forme érythro et pour 20 % sous forme thréo. (schéma 10). L'hydrolyse en milieu sulfurique de l'aziridine 5c riche en isomère cis conduit à un mélange d'aminoalcools 13 et 14 dans le rapport 30/70.

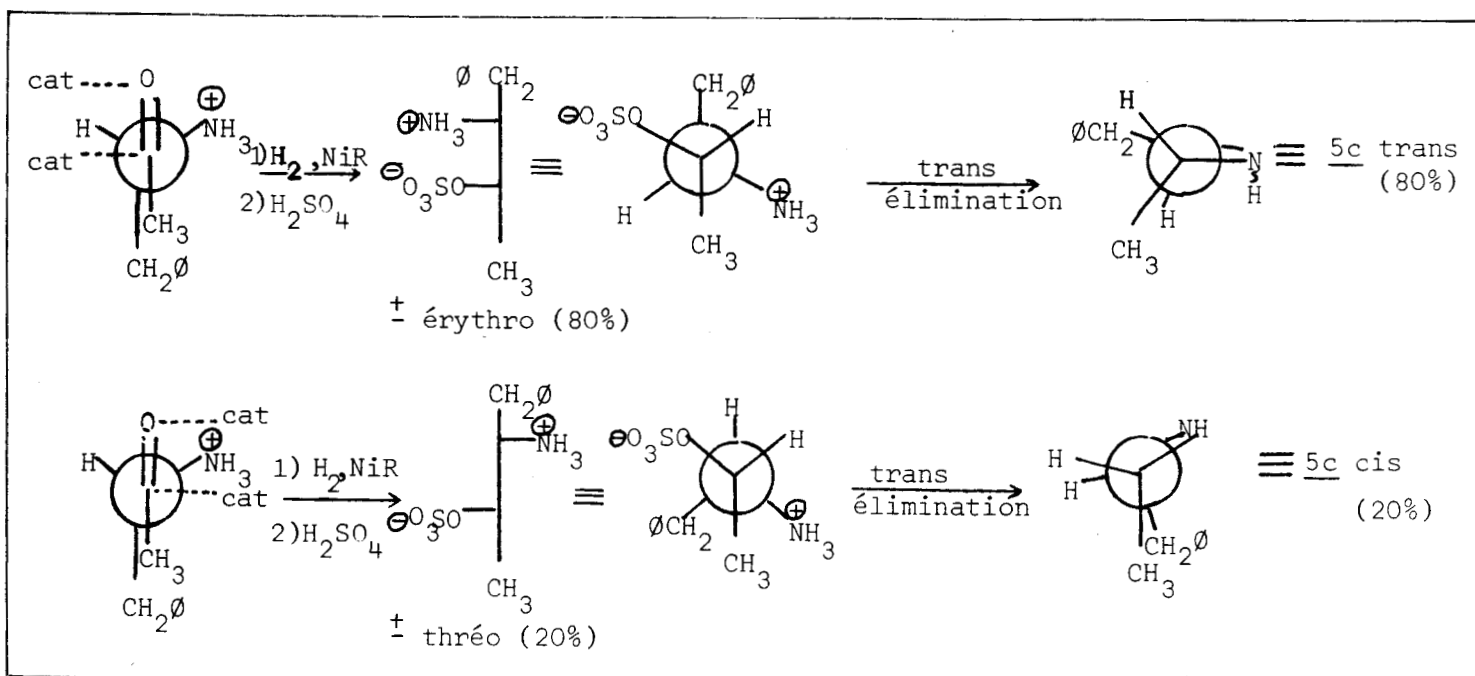


Schéma 10.





## PARTIE EXPERIMENTALE

Les produits de réaction sont analysés et dosés par CPV sur un appareil Perkin-Elmer type F 20 à ionisation de flamme et le cas échéant, les constituants sont séparés par chromatographie préparative avec un Aerograph A 705 comportant une colonne Carbowax 20 M (15 %) - Potasse (5 %) d'une longueur de 2 ou 7 mètres avec l'azote comme gaz vecteur. Les spectres I.R. des produits purs ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer modèle 21 et les spectres de RMN avec un appareil Varian A 60 sur des échantillons en solution dans  $\text{CCl}_4$  (sauf indication contraire), avec le TMS comme référence interne et en employant le paramètre  $\delta$  pour exprimer les déplacements chimiques ; dans la description des spectres, les lettres s, d, t et m signifient respectivement : singulet, doublet, triplet et multiplet.

Les dosages d'azote basique, par l'acide perchlorique en milieu acétique ont été faits pour tous les produits aminés et leurs picrates. Les analyses élémentaires (C,H,N) de certains dérivés ont été effectuées par le laboratoire de microanalyse du C.N.R.S.

Les températures de fusion des produits stables sont prises en tube capillaire à l'aide d'un appareil Mettler FP 1 ; les points de fusion instantanés sont déterminés au bloc Maquenne.

PREPARATION DES OXIMES DE DEPART.a) Crotonaldoxime 1a :

On additionne goutte à goutte 1 mole d'aldéhyde crotonique à 1,2 mole de  $\text{NH}_2\text{OH}$ , HCl en solution aqueuse, en neutralisant l'acide chlorhydrique formé par une solution saturée de bicarbonate de sodium; la température du milieu réactionnel est maintenue à  $0^\circ$ . On filtre à froid l'oxime syn : Rdt 23 % F=120° en accord avec (25)(26), puis distille en présence d'un peu de  $\text{CO}_3\text{K}_2$  et d'hydroquinone l'oxime restante qui est un mélange des deux isomères : Rdt 64 % ;  $\text{Eb}_{1,7} = 43^\circ$  ; Litt.  $\text{Eb}_{10} = 65-66^\circ$  (26).

Remarque : Le filtrat placé en chambre froide fournit jusqu'à 53 % d'oxime syn cristallisée.

IR :  $\nu_{\text{C=N}}$  de l'oxime anti :  $1660 \text{ cm}^{-1}$ .

RMN : Oxime syn ( $\text{CDCl}_3$ ) : 9,56 : OH, s ; 7,07 : CH=N ; 6,87 :  $\text{H}_\alpha$  ; 6,10 :  $\text{H}_\beta$

Oxime anti (CCl<sub>4</sub>) : 11,4 : OH, s ; 7,69 : CH=N ; 6,10 : H<sub>α</sub> + H<sub>β</sub> ;  
1,83 : CH<sub>3</sub>, d, J ≈ 6Hz.

Configuration de l'oxime (schéma 13):

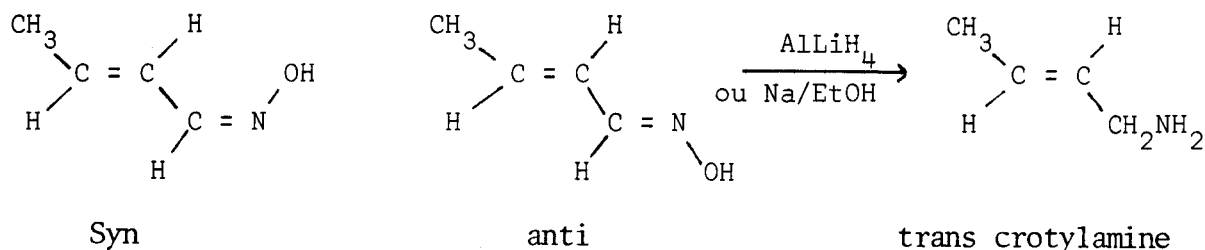


Schéma 13.

L'échantillon commercial d'aldéhyde crotonique utilisé pour la synthèse de l'oxime, est donc l'isomère trans puisque la réduction de son oxime donne la trans crotylamine.

b) Méthyl-2 pentène-2 al oxime 1b :

L'aldéhyde est obtenu selon (27a) : Eb<sub>100</sub> = 79° ; n<sub>D</sub><sup>25</sup> = 1,4475.

L'oxime est préparée comme précédemment avec un rendement de 85 % ;

F = 48,6 - 48,9° en accord avec (28).

RMN : (CCl<sub>4</sub>) : 0,98 : CH<sub>3</sub> de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, t, J ≈ 7Hz ; 1,82 : CH<sub>3</sub> en α, s ; 2,25 :  
CH<sub>2</sub> de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, quintuplet ; 5,70 : H<sub>β</sub>, t, J ≈ 7Hz ; 7,65 :  
CH=N, s ; 9,65 : OH, s.

Configuration de l'oxime : (schéma 14).

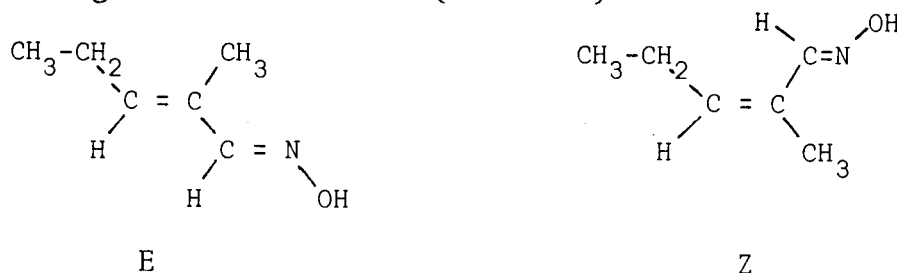


Schéma 14.

Il est probable que nous ayons le stéréo-isomère (E) ; en effet l'oxime est obtenue par condensation de la cétone correspondante avec l'hydroxylamine ; or cette cétone α-éthylénique résulte de la déshydratation de l'aldol synthétisé par auto-condensation du propanal en milieu basique ; il est connu (27b) que le produit le plus favorisé (et souvent le plus stable) pour les dérivés carbonyles α-éthyléniques dérivant d'aldols ou de cétols est l'isomère trans (disposition trans du groupe le plus volumineux et du groupe carbonyle) ; ceci peut s'expliquer par le fait que l'ion énolate dérivé de l'aldol existe essentiellement dans la conformation privilégiée E<sub>1</sub> (schéma 15, annexe I) pour laquelle la

contrainte de type A(1,3) est minimum. La comparaison des spectres de RMN de la crotonaldoxime forme anti et de l'oxime 1b montre que les glissements chimiques des protons portés par le carbone de la fonction oxime sont très peu différents (7,69 et 7,65) ce qui confirme l'isomérisie anti de cette oxime 1b. Le calcul théorique du glissement chimique du proton vinylique en prenant la valeur  $Z = -0,29$  pour l'effet blindant d'un groupement alkyle en trans (27c) donne  $\delta = 6,10$  ( $\delta_{\text{HC}=\text{C}}$  de 1a) - 0,29 = 5,81 au lieu de 5,70 trouvé.

c) Benzylidène acétone oxime 1c :

On mélange 91g de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 146g de benzylidène acétone en solution dans 700 cm<sup>3</sup> de méthanol. On neutralise l'acide chlorhydrique formé par la soude en solution aqueuse concentrée. Par addition progressive d'eau l'oxime précipite et on l'isole avec un rendement de 96 % : F = 109-109,8° ; litt. forme anti : 119-120°, forme syn : 97-98° (26)(29).

Chromatographie en couche mince de ces oximes : Phase absorbante : Silica-gel HF 254, Merck ; épaisseur : 0,25 mm ; temps d'élution : 40 mn ; révélateur : I<sub>2</sub>

Oxime	R <sub>f</sub> avec	R <sub>f</sub> avec
	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /AcOEt 5 : 1	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> /AcOEt 3 : 1
<u>1a</u> (syn) F=120°	0,21	0,31
<u>1a</u> (anti + syn) Eb <sub>1,7</sub> = 43°	0,21 et 0,30	0,31 et 0,40
<u>1b</u> F = 48,6°	0,45	0,52
<u>1c</u> F = 109°	0,23 et 0,375	0,31 et 0,44

REDUCTION DE CES OXIMES PAR ALLiH<sub>4</sub> :

Nous employons deux moles d'hydrure pour une mole d'oxime.

a) Réduction de l'oxime 1a forme syn :

L'oxime en solution dans le THF est additionnée goutte à goutte à une suspension d'AlLiH<sub>4</sub> dans le THF bouillant. L'addition terminée, on laisse

à reflux du solvant pendant deux heures et on élimine le maximum de THF sous pression partielle à 45-50°. Le solvant ainsi récupéré ne contient aucune impureté et pourra être réutilisé. Le résidu repris par un volume égal d'éther est hydrolysé. A la solution étherée d'amines préalablement séchée sur potasse, on additionne un léger excès d'aldéhyde salicylique pour bloquer l'amine primaire sous forme d'imine. A l'aide d'une colonne à distiller de 21 plateaux théoriques on isole 46 % d'éthyl-2 aziridine. Le résidu de distillation, additionné d'un volume d'eau et d'un volume d'HCl concentré, porté à 90° pendant une heure régénère 10 % de crotylamine souillée de butylamine et 66 % de l'aldéhyde salicylique utilisé.

#### Etude des produits de condensation :

On répète deux fois la manipulation précédente, aux températures de 0° et 35°. Les résultats sont donnés dans le tableau III. Ainsi après avoir éliminé l'éther, le THF résiduel, la crotylamine et l'éthyl-2 aziridine nous isolons deux fractions supplémentaires de produits de condensation :  $Eb_{13} = 70$  à 97° et  $Eb_{13} = 97$  à 120°.

#### Etude de la fraction $Eb_{13} = 97$ à 120° :

Le dosage par l'acide perchlorique en milieu acétique donne un pourcentage d'azote de 16,4. Le spectre IR, par la bande à  $3260\text{ cm}^{-1}$ , montre que nous avons une fonction amine secondaire, par la bande intense à  $1600\text{ cm}^{-1}$  une fonction amine primaire et par la petite bande à  $3070\text{ cm}^{-1}$  le cycle  $\overline{\text{N} - \text{C} - \text{CH}_2}$ . Le spectre de RMN laisse apparaître un multiplet résiduel à  $\delta = 5,6$  ppm correspondant à environ 3 % de composé éthylénique et un multiplet à  $\delta = 2,6$  ppm confirmant que nous sommes en présence de protons portés par un carbone substitué par une fonction azotée. Le même spectre de RMN enregistré dans l'eau lourde fait apparaître le pic de l'eau à  $\delta = 4,7$  ppm, son intensité étant environ les 3/2 de celle du multiplet situé à  $\delta = 2,6$  ppm. La CPV à 200° se traduit par une série de pics dont deux nettement plus importants. La chromatographie dans des conditions identiques de cette même fraction hydrogénée sur NiR dans la potasse alcoolique 0,2 N, sous pression d'hydrogène et à 80°, montre que les deux précédents pics principaux ont disparu et sont remplacés par deux autres ayant un temps de rétention inférieur ; au produit le plus retenu avant l'hydrogénation correspond le composé le plus retenu d'après hydrogénation, sa réduction étant par ailleurs plus facile. Par microréduction on évalue l'indice d'hydrogène à 163 alors que celui d'un composé du type 6 ou 7 est de 158. Le produit de réduction, distillé donne une fraction  $Eb_{27} = 105$  à 112° constituée essentiellement de deux produits qu'on isole en mélange par CPV préparative :  $n_D^{25} = 1,4605$  ; Mtr : 148 ; Mcalc. pour 8 et 9 : 144 ; le spectre IR est pratiquement identique à celui de l'amine 9 obtenue à partir du butyronitrile selon (30).

RMN : 1) sans solvant

0,5 à 1,10 : m | 17 H    2,2 à 3 : m, 3H  
 1,10 à 1,8 : m

2) dans D<sub>2</sub>O

0,5 à 1,17 : m | 13 H    2,20 à 3 : m, 3 H  
 1,7 à 1,8 : m |            4,53 : s, pic de l'eau  
 avec h 1,17 à 1,8 / h 0,5 à 1,17  $\simeq$  0,72

3) Spectre du chlorhydrate

0,5 à 1,17 : m | 13 H    2,8 à 3,3 : massif 2 H  
 1,17 à 2,3 : m |            3,3 à 3,8 : massif 1 H  
                                  5,10 : pic de l'eau.  
 avec h 1,17 à 2,3 / h 0,5 à 1,17  $\simeq$  1

en CPV le composé ayant le temps de rétention le plus faible s'identifie à l'amine 9.

b) Réduction de l'oxime 1b :

La réduction effectuée comme précédemment, fournit 67 à 72 % de produits aminés. Le rendement demeure inchangé mais la composition varie si l'on additionne l'oxime à une solution refroidie d'hydrure.

Constantes physiques de l'amine 4b : Tableau VI, annexe I.

RMN : 5,28 : proton vinylique ; 12 raies ;  $^3J_{H,CH_2} = 7$  Hz  $^4J_{H,CH_3}$  (couplage allylique) = -1,4 Hz. 3,10 : CH<sub>2</sub>-N ; s ; W 1/2 = 3 Hz. 2,03<sup>3</sup> : CH<sub>2</sub> de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; quintuplet (W 1/2 de chaque raie = 3 Hz). 1,62 : CH<sub>3</sub> allylique ; s ; W 1/2 = 3 Hz. 0,95 : CH<sub>3</sub> de C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ; t ; J = 7,2 Hz. 1,01 : NH<sub>2</sub> ; s ; disparaît après agitation avec D<sub>2</sub>O.

1) Calcul théorique du glissement chimique du proton vinylique :

Connaissant la valeur du  $\delta$  H-C=C de la crotylamine ( $\simeq$  5,53) et la valeur Z = 0,29 pour l'effet blindant d'un groupement alkyle en trans (27c) nous calculons  $\delta = 5,53 - 0,29 = 5,24$  donc peu différent de la valeur 5,20 trouvée.

Calcul à partir de :  $\delta$  C=C-H = 5,28 +  $\sum$  Z (27c)

$\delta$  (-C=C-H) pour le stéréoisomère (E) = 5,28 + 0,44 - 0,29 - 0,05 = 5,38

$\delta$  (-C=C-H) pour le stéréoisomère (Z) = 5,28 + 0,44 - 0,26 - 0,23 = 5,23

$\delta$  (-C=C-H) pour la trans crotylamine =  $5,28+0,44-0,05=5,67$  soit une exaltation de 0,14 ppm par rapport à la valeur trouvée (5,53)

d'où

$\delta$  (-C=C-H) pour l'isomère E corrigé :  $5,38-0,14 = 5,24$

$\delta$  (-C=C-H) pour l'isomère Z corrigé :  $5,23-0,14 = 5,09$

- 2) Evaluation de l'effet Overhauser intramoléculaire : (27d) :  
Une irradiation du groupe CH<sub>2</sub> lié à l'azote provoque une augmentation d'intensité du signal éthylénique de 17 % ; l'effet est sensiblement nul (non significatif) si nous irradiions le méthyle allylique. L'accroissement d'intensité devant concerner les protons les plus proches, on attribue donc à l'amine éthylénique 4b la configuration E (schéma 15).

c) Réduction de l'oxime 1c :

La solution d'oxime est ajoutée de telle façon que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas 30°. L'addition terminée on laisse 4 à 6 heures à reflux du THF. Après hydrolyse et séchage sur potasse on isole 62 % de produits aminés :  $E_{b_{0,6}} = 66$  à  $72^\circ$  ;  $n_D^{23} = 1,5291$  ; N % tr : 9,40. Un premier tour de distillation permet de séparer les aziridines (47 %) de l'amine primaire bloquée à l'état d'imine par l'aldéhyde benzoïque ou salicylique. L'aziridine 5c forme cis est obtenue à l'aide d'une colonne de puissance 33 plateaux, la composition au bouilleur étant suivie par chromatographie. L'aziridine 5c forme trans est isolée par CPV préparative à partir d'une fraction enrichie par distillation.

Les constantes et propriétés des produits obtenus sont rassemblées dans les tableaux V, VI, VII (annexe I).

REDUCTION CATALYTIQUE DES AZIRIDINES 5

L'aziridine en solution dans quatre fois son volume d'éther ou de dioxane, est hydrogénée sur NiR sous une pression d'hydrogène de 100 à 110 kg pendant huit heures. La ou les amines correspondantes sont isolées par distillation avec des rendements de l'ordre de 85 %. Les constantes des produits obtenus sont rassemblées dans le tableau VII (annexe I).

SYNTHESE DE LA PHENYL-1 BUTANONE-2 OXIME 15 :

37 g de phényl-1 butanone-2  $Eb_1 = 65^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,5118$  sont additionnés à une solution de 50 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans  $250\text{ cm}^3$  de pyridine et  $250\text{ cm}^3$  d'alcool absolu. Après deux heures de reflux on évapore le solvant. Le résidu est repris par l'eau ; l'huile qui surnage est séparée par décantation et la phase aqueuse extraite à l'éther. Après rectification on obtient l'oxime 15 avec un rendement de 93 %.  $Eb_{0,35} = 95^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,5411$ .  
 IR :  $\nu_{C=N} : 1668\text{ cm}^{-1}$ .

REDUCTION CATALYTIQUE DE L'OXIME 15 :

30 g d'oxime en solution dans  $150\text{ cm}^3$  de méthanol sont hydrogénés sur 8g de NiR, sous une pression d'hydrogène de 110 kg et en présence de  $40\text{ cm}^3$  d'ammoniac liquide à la température de  $80-90^\circ$  pendant 9 heures. On isole l'amino-2 phényl-1 butane 3c avec un rendement de 94 %.

L'oxime de la cétone 1c réduite de la même façon donne 80 % d'amino-2 phényl-4 butane 2c alors que (39) par réduction de la même oxime sur  $PtO_2$  obtient 53 % d'amine primaire et 28 % d'amine secondaire.

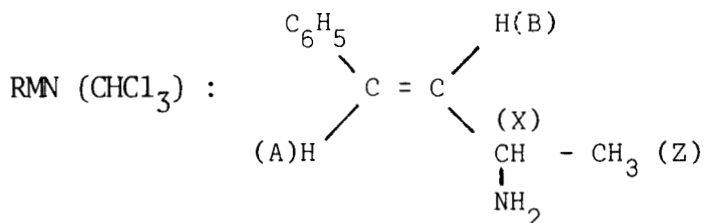
REDUCTION CATALYTIQUE DE L'OXIME 1b

20 g d'oxime dans  $100\text{ cm}^3$  d'éther sont hydrogénés sur 6 g de NiR en présence de  $30\text{ cm}^3$  d'ammoniac liquide. On chauffe pendant 2 heures à  $80^\circ$  sous pression d'hydrogène. On obtient l'amine 2b avec un rendement de 92 %.

REDUCTION DE L'OXIME 1c PAR LE ZINC EN MILIEU ACETIQUE :

Nous utilisons une variante de la méthode décrite par (40) ; à 60 g d'oxime en solution dans  $450\text{ cm}^3$  d'acide acétique et  $45\text{ cm}^3$  d'alcool absolu, on additionne par petites portions 150 g de poudre de zinc activé à une vitesse telle que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas moins  $5^\circ$ . L'addition terminée, on laisse revenir à température ambiante et porte à reflux pendant 30 mn. On évapore l'alcool et l'acide acétique et reprend le résidu à l'eau chlorhydrique. La solution aqueuse de chlorhydrate est lavée à l'éther puis traitée par la potasse. On obtient 33 % d'amine 4c (tableau VI).





7,15-7,42 : m (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 6,41 : H<sub>A</sub> , J<sub>AB</sub> = 15,8 Hz , J<sub>BX</sub> = 6,35 Hz ;  
 6,15 : H<sub>B</sub> , J<sub>AX</sub> = -1,15 Hz ; 3,53 : H<sub>X</sub> ; octuplet ; partie X  
 d'un système ABXZ<sub>3</sub> ; 1,17 : H<sub>Z</sub> ; d ; J = 6,5 Hz.

En appliquant la formule classique (27c) ( $\delta_{\text{C}=\text{C}-\text{H}} = 5,28 + \sum Z$ ) nous trouvons pour les glissements chimiques des protons vinyliques les valeurs suivantes :

$\delta_{\text{HA}} = 5,28 + 1,35 - 0,05 = 6,58 \text{ ppm}$  ;  $\delta_{\text{HB}} = 5,28 + 0,37 + 0,66 = 6,31 \text{ ppm}$  ;  
 d'où ( $\delta_{\text{HA}} - \delta_{\text{HB}}$ ) calc. = 0,27 ; cette valeur est peu différente de celle  
 trouvée : ( $\delta_{\text{HA}} - \delta_{\text{HB}}$ ) tr. = 0,26.

La spectroscopie infrarouge comme la spectroscopie de RMN ( $J_{\text{AB}} = 15,8 \text{ Hz}$ ) confirment la structure transoide de l'amine 5c.

REDUCTION DE L'AMINE 4c PAR  $\text{AlLiH}_4$  :

1g d'amine éthylénique 4c en solution dans 10 cm<sup>3</sup> de THF est additionné à 2 g d' $\text{AlLiH}_4$  en solution dans 30 cm<sup>3</sup> de THF. Après 3 heures de reflux on hydrolyse. On obtient ainsi 1,80 g d'amine saturée 2c :  $E_{13} = 103-104^\circ$  ;  $n_{\text{D}}^{20} = 1,5139$  ; le point de fusion du picrate demeure inchangé en mélange.

DESAMINATION NITREUSE DES CIS ET TRANS AZIRIDINES 5c :

Nous opérons selon la méthode décrite par (20a) : on obtient ainsi l'hydrocarbure éthylénique avec un rendement de 79 % , l'aziridine cis donnant le phényl-1 butène-2 cis et l'aziridine trans le phényl-1 butène-2 trans. Les deux isomères sont chromatographiés sur une colonne Carbowax 20M 15 %-AgNO<sub>3</sub> 3 %. Les résultats sont donnés dans le tableau VIII (annexe I).

HYDROLYSE DE LA BENZYL-2 METHYL-3 AZIRIDINE.

L'hydrolyse est réalisée dans une solution d'acide sulfurique 1N à 100°

pendant deux heures ; après neutralisation et extraction à l'éther, nous isolons par distillation les deux aminoalcools 13 et 14 avec un rendement de 41 %.

Caractérisation de ce mélange d' aminoalcools.

F = 37,8-38,6° (AcOEt-éther de pétrole 50-70).

N % calc. : 8,47 ; tr. : 8,37.

IR :  $\nu_{OH}$  et  $\nu_{NH_2}$  (valence) : vers 3250  $cm^{-1}$ .

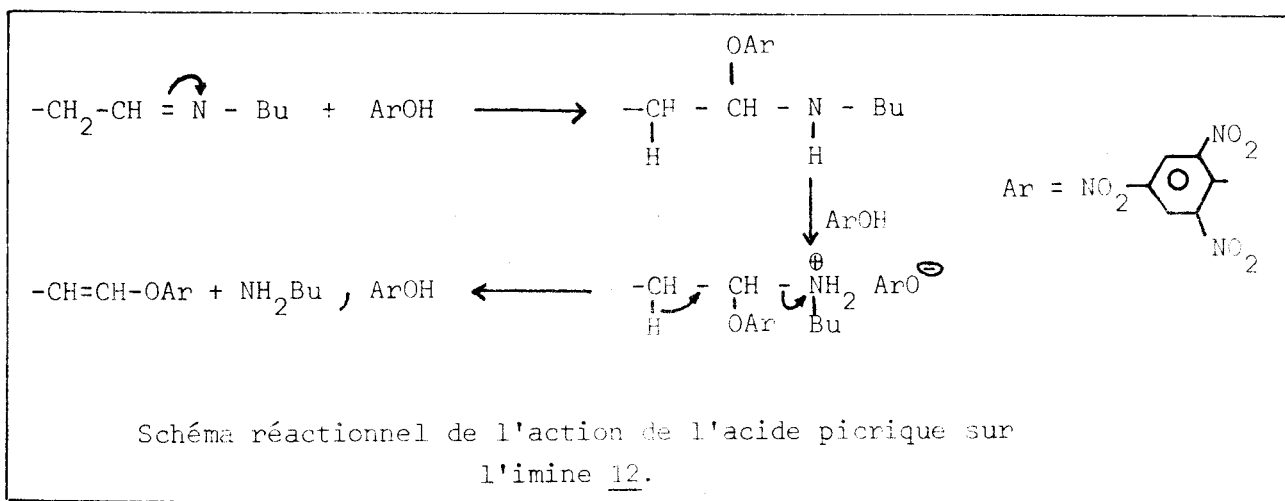
RMN ( $CDCl_3$ ) : 7,30 :  $C_6H_5$  ; 3,40 à 4 : m, CH-O ; 2,10 à 3,13 : m, CH-N et  $CH_2-\emptyset$  ; 2,60 : s,  $NH_2$  et OH , signal qui disparaît après action de  $D_2O$  ; 1,15 : d, J = 6,3 Hz,  $CH_3$  de 14 ; 1,19 : d, J = 6,2 Hz  $CH_3$  de 13.

CPV : Colonne Carbowax 15 % - KOH 5 % de 0,5 mètre. T° colonne : 190° ; débit d' $H_2$  : 30  $cm^3$ /mn. Temps de rétention : pour 13 : 4 mn 18sec. ; pour 14 : 5 mn.

REACTION ENTRE LA BUTYLAMINE ET LE PENTYL (ETHYL-2 AZIRIDINO) CARBINOL 11 :

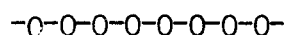
1) A température ambiante : à 6,15 g d'aziridino carbinol 11 on additionne 2,5 g de butylamine. Après 15 mn d'agitation, l'éthyl-2 aziridine formée (84,5 %) et la butylamine qui n'a pas réagi sont éliminées sous vide progressif à température ambiante.

2) A la température de 70° : un mélange de 6,15 g d'aziridino carbinol 11 et de 2,5 g de butylamine est chauffé pendant 15 mn à 70°. L'éthyl-2 aziridine formée (95 %) est éliminée sous pression partielle. Le résidu de réaction distillé, s'identifie à la N-hexylidène-butylamine 12 ( $R'=C_4H_9$ ) :  $Eb_{10}=67-68^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4300$  ; N % tr : 9,023 ; le spectre IR est identique à celui d'un échantillon authentique ; cette imine (1,55 g) additionnée à 2,30 g d'acide picrique en solution dans 60  $cm^3$  de benzène, fournit 0,80 g de picrate de butylamine : F = 144° ; N % basique tr. 4,556.



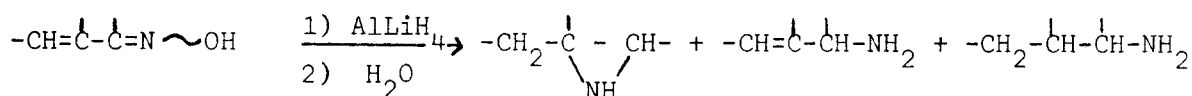
## CHAPITRE II

### RÉDUCTION DE L'ISOPHORONE OXIME PAR L'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM

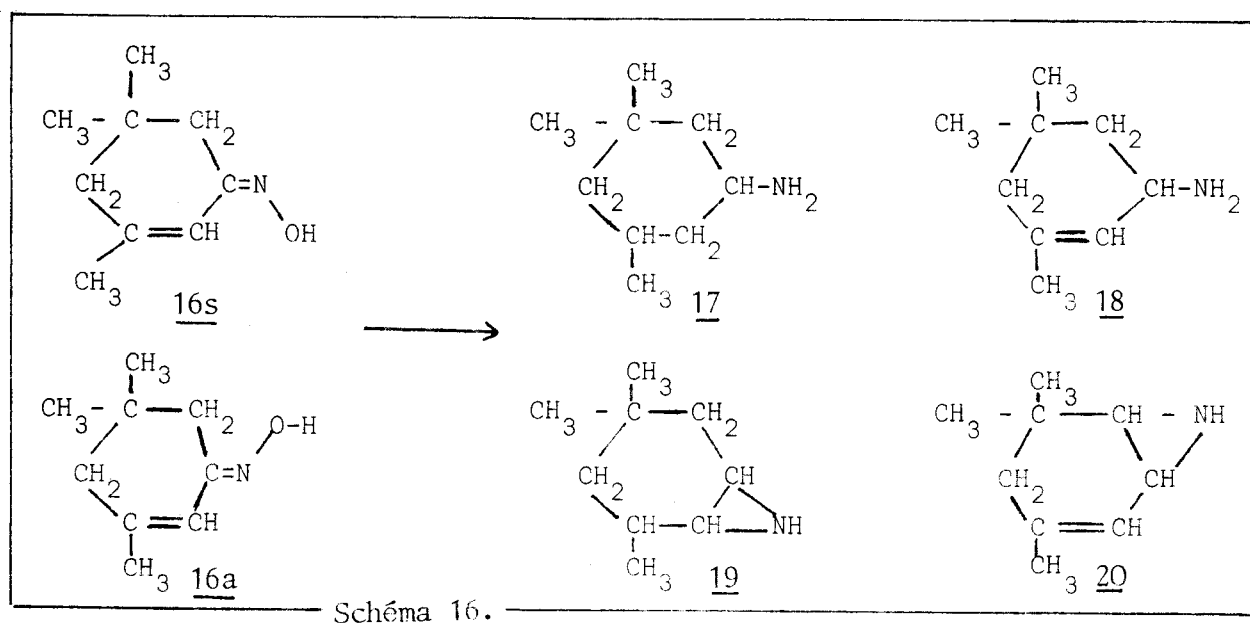


### PARTIE THEORIQUE

Au chapitre I nous avons donné les résultats obtenus lors de la réduction par l'hydrure double d'aluminium et de lithium des oximes du crotonaldéhyde, du méthyl-2 pentène-2 al et de la benzylidène acétone (42).



Dans le présent chapitre, nous exposons et discutons les résultats de la réduction par l'hydrure double d'aluminium et de lithium d'une oxime à conformation s-trans bloquée : l'isophorone oxime 16 ; l'oxime forme syn 16s donne essentiellement les triméthyl-2,4,4 aza-7 bicyclo (4.1.0) heptanes 19 cis et trans dont la formation est beaucoup moins influencée par la température et le solvant que ne l'est celle du triméthyl-3,5,5 aza-7 bicyclo[4.1.0] heptène-2 20 à partir de l'oxime anti 16a (schéma 16).



INTERPRETATION DES RESULTATS EXPERIMENTAUX

1°) INFLUENCE DE LA CONFIGURATION DE L'OXIME : Tableau IX.

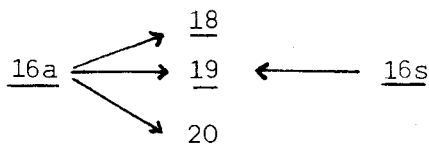
L'oxime anti 16a fournit préférentiellement l'aziridine éthylénique 20 ; la proportion d'amine saturée 17 reste faible quelle que soit la forme de l'oxime utilisée.

TABLEAU IX.

La réduction est effectuée dans le THF à reflux pendant 7h en utilisant deux moles d'hydrure pour une mole d'oxime.

% anti <u>16a</u>	% syn <u>16s</u>	Rendement % en				Rendement global
		<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	
100	0	0,8	15	7	41,5	64,3 %
56	44	0,5	7,5	36,5	22,5	67 %
Contribution calculée des 56 % de forme anti.			8,4	4	23,2	

Si l'on détermine les proportions respectives des composés provenant de la forme anti au départ du mélange syn plus anti (troisième ligne du tableau IX), on trouve par différence avec les valeurs trouvées que l'oxime syn 16s se transforme essentiellement en aziridine saturée 19 avec un rendement de 74 % et que l'amine éthylénique 18 se forme à partir de l'oxime anti 16a.



2°) INFLUENCE DE LA TEMPERATURE : Tableau X et XI.

Le rendement en aziridine saturée 19 dépend peu de la température : l'oxime syn 16s se cyclise pratiquement aussi bien à 35° que dans le THF à reflux. Par contre, l'oxime anti 16a ne se réduit pas avec la même facilité ; le rendement de la réaction, comme la quantité d'aziridine éthylénique 20 augmente avec la température : l'oxime non transformée après action de  $AlLiH_4$  sur un mélange d'oximes isomères, est de forme anti. On notera que, dans le THF à la température de 35°, la vitesse de cyclisation de l'oxime 16a en aziridine 20

est inférieure à la vitesse de formation des amines 17 et 18, la proportion d'amine saturée 17 devenant importante ; le rapport aziridine éthylénique 20 sur l'ensemble amines primaires saturée et éthylénique 17 plus 18 varie de 0,51 pour la température de 35° à 2,62 pour la température de 66°. Ce même rapport diffère beaucoup moins (1,6 à 2) quand on travaille avec un échantillon mixte d'oximes : on peut admettre qu'il y a un effet catalytique de l'aziridine saturée 19 sur la formation de l'aziridine éthylénique 20 aux dépens des amines 17 et 18 lors de la réduction d'un mélange d'oximes syn et anti dans le THF à 35°.

TABLEAU X

Réduction effectuée dans le THF pendant 7 h sur un échantillon contenant 50 % d'anti et 50 % de syn.

Température	Rendement%en				Rapport	Rapport	Rendement de la réaction
	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	<u>20/17+18</u>	<u>18/17</u>	
35°	1,3	3,1	33	7,1	1,6	2,38	44,5 %
66°	0,7	9,5	37,4	20,4	2	13,6	68 %
Contribution calculée des 50 % de forme anti		7,5	3,5	20,75			

TABLEAU XI

Réduction effectuée dans le THF pendant 7 h sur un échantillon d'oxime anti.

Température	Proportions relatives en				Rapport	Rapport
	<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	<u>20/17+18</u>	<u>18/17</u>
35°	18,5	39,5	12,5	29,5	0,51	2,14
66°	1,25	23,4	10,9	64,5	2,62	18,7

3°) INFLUENCE DU SOLVANT : Tableau XII

Le choix du solvant a peu d'influence sur la formation de l'aziridine saturée 19 ; par contre l'obtention de l'aziridine éthylénique 20 est nettement favorisée par une augmentation de la polarité du solvant.

TABLEAU XII.

La réduction porte sur un échantillon contenant environ 39 % d'anti pour 61% de syn

Solvant	E <sub>T</sub> (*)	Condition de réaction	Rendement % en				Rapport	Rapport	Rdt de la réaction (**)
			<u>17</u>	<u>18</u>	<u>19</u>	<u>20</u>	<u>20/18+17</u>	<u>18/17</u>	
Ether	34,6	reflux pendant 8 heures.	2,6	14	36,4	0,5	0,030	5,4	53,5 %
THF	37,4	à 35° pendant 8 heures.	1,6	4	37	8,4	1,50	2,5	51 %

(\*) Echelle de polarité définie selon DIMROTH et coll. (8).

(\*\*) Nous récupérons de l'oxime anti non transformée.

### SEPARATION ET ETUDE DES DIFFERENTS PRODUITS OBTENUS

En plus des composés principaux précédemment cités, nous avons décelé quatre sous produits I, II, III, IV, leur pourcentage global n'excédant jamais 3 %. L'ensemble est présenté dans le tableau XIII, selon l'ordre d'éluion en CPV.

TABLEAU XIII

Produits et sous produits formés	<u>I</u>	(*) <u>17t</u>	(*) <u>17c</u>	<u>II</u>	<u>18</u>	(*) <u>19c</u>	<u>III</u>	(*) <u>19t</u>	<u>20</u>	<u>IV</u>
	Temps de rétention en CPV à 160°	mn.sec. 2 26	2 56	3 08	3 40	3 56	4 10	4 27	4 32	5 44
Rendement en sous produit de réaction (%)										
Essais (**)										
a)	0,77			0,40			1			0,35
b)	0,12			1						0,80
c)	0,87			0,03						0,55
d)	1,65			0						0,60
e)	0,32			0,55			1			0

(\*) L'amine 17, l'aziridine 19 se présentent sous la forme de deux isomères cis et trans 17c, 17t et 19c, 19t. Les termes cis et trans indiquent les positions relatives du groupement amino (ou du cycle aziridine) et du substituant méthyle non geminé par rapport au cycle cyclohexanique.

(\*\*) Essais : a) Réduction d'une oxime (anti : 50 % syn : 50 %) dans le THF à reflux, b) Réduction d'une oxime (anti : 50 % syn : 50 %) dans le THF à 35°, c) Réduction d'une oxime (anti : 56 %, syn : 44 %) dans le THF à reflux, d) Réduction de l'oxime 16a dans le THF à reflux, e) Réduction des oximes 16a + 16s dans l'éther à reflux.

- Le produit II est isolé en mélange avec les amines 17 et 18 (N % tr. : 9,95 ; N % calc. pour 18 : 10,06 ; N % calc.17:9,91) après hydrolyse des imines obtenues par action de l'aldéhyde salicylique sur le produit de réduction par  $\text{AlLiH}_4$  des oximes 16a et 16s ; il donne en RMN un signal situé à 5,10 ppm et il est difficilement réductible ; il se forme aussi (2 %) lors de la réduction sur Nickel de Raney en milieu basique de ces mêmes oximes, mais n'apparaît pas dans le cas de la réduction chimique de l'isomère 16a obtenu par cristallisation fractionnée d'un mélange 16a, 16s. Le produit II, proviendrait donc d'une oxime étrangère (mêlée à 16a et 16s).
- Le produit III s'identifie vraisemblablement à la triméthyl-3,3,5 cyclohexanone (voir partie expérimentale).
- Le produit IV se réduit sur nickel Raney ou sur charbon palladié avec une vitesse comparable à celle de l'aziridine éthylénique 20 pour donner intermédiairement deux amines primaires éthyléniques présentant en RMN des signaux à 4,65-4,75 ppm, zone de résonance des méthylènes exocycliques ; la formation de ce composé IV qui serait le diméthyl-3,3 méthylidène-5 aza-7 bicyclo (4.1.0) heptane résulte probablement d'une réaction analogue à celle observée lors de l'action du bromure d'éthylmagnésium sur la crotonaldoxime [Chapitre IV, (6)].

#### ETUDE DES PRODUITS PRINCIPAUX :

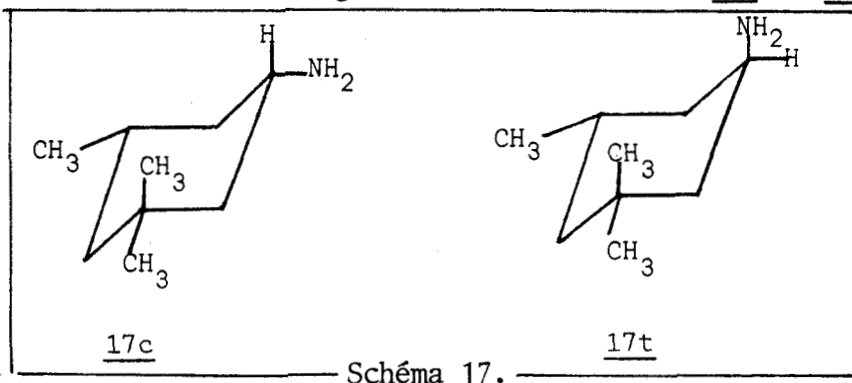
##### a) Dihydroisophorylamine 17 :

Les deux diastéréoisomères 17t et 17c se forment en proportions variables selon le mode d'obtention (tableau XIV).

TABLEAU XIV.

Modes d'obtention	Pourcentages relatifs des amines isomères	
	trans : <u>17 t</u>	cis : <u>17c</u>
<u>16a</u> + <u>16s</u> $\xrightarrow[\text{NiR}]{\text{H}_2 \text{ 110kg } 60^\circ, \text{CH}_3\text{OH/KOH}}$	80	20
<u>18</u> $\xrightarrow[\text{NiR}]{\text{H}_2 \text{ Patm } 20^\circ, \text{EtOH}}$	76	24
<u>16a</u> (39%)+ <u>16s</u> (61%) $\xrightarrow[35^\circ]{\text{AlLiH}_4/\text{Et}_2\text{O}}$	80	20
<u>16a</u> $\xrightarrow[35^\circ]{\text{AlLiH}_4/\text{THF}}$	71	29
Dihydroisophorone oxime $\xrightarrow[\text{reflux}]{\text{AlLiH}_4/\text{THF}}$	83	17

Détermination des configurations relatives de 17t et 17c (schéma 17):



Le spectre de résonance magnétique nucléaire d'un mélange des deux amines isomères (17t : 80 % , 17c : 20 %) donne les signaux caractéristiques suivants :

- à 1,13 ppm présence d'un singulet d'intensité 2,4 que l'on peut attribuer aux protons du méthyle axial géminé de l'isomère 17t ; la position de ce signal vers les champs faibles peut s'expliquer par l'influence déblindante du groupement amino en position axiale (43).

- à 3,30 ppm, un quintuplet d'intensité 0,8 ( $J_{\text{ax}} \approx 4$  Hz), que l'on attribue au proton équatorial géminé avec le groupement  $\text{NH}_2$  de l'isomère 17t [ BOOTH (44) indique une valeur de 3,17 ppm]; la résonance du même proton en position axiale de l'isomère 17c se traduit par une série de trois triplets centrés à 2,78 ppm avec  $J_{\text{axial-axial}} \approx 11,5$  Hz et  $J_{\text{axial-équatorial}} \approx 4$  Hz : le plus grand étalement de ce signal par rapport au précédent résulte donc de ce que les couplages entre protons voisins ( $^3J$ ) des systèmes cycliques à six chaînons  $J_{\text{axial-axial}}$ , sont supérieurs à  $J_{\text{axial-équatorial}}$  et  $J_{\text{équatorial-équatorial}}$ .

Du point de vue chimique, nous notons une plus grande réactivité de l'isomère cis 17c vis à vis de réactifs tels que l'acrylonitrile ou l'aldéhyde salicylique (tableau XV).

TABLEAU XV.

$$R = \frac{17t}{17c}$$

Acrylonitrile + amines <u>17</u> 1,3 mole      1 mole	à t = 0 R = 1,86	à t = 20 mn R = 2,18	à t = 4 heures R = 4,20
Aldéhyde + amines <u>17</u> salicylique : 0,6 mole      1 mole	à t = 0 R = 1,86	réaction immédiate R = 2,14	



b) Isophorylamine 18 :

Sa réduction catalytique sur Nickel Raney fournit un mélange d'amines isomères 17t et 17c dans le rapport 76/24 ; si la vitesse d'hydrogénation des doubles liaisons carbone-carbone peut être interprétée simplement par des considérations stériques réglant l'adsorption de l'oléfine sur le catalyseur et si le sens de fixation à la surface du nickel est influencé par l'orientation du doublet libre de l'azote (schéma 18), l'isophorylamine dans sa conformation privilégiée 18 donnera en majorité l'isomère 17t.

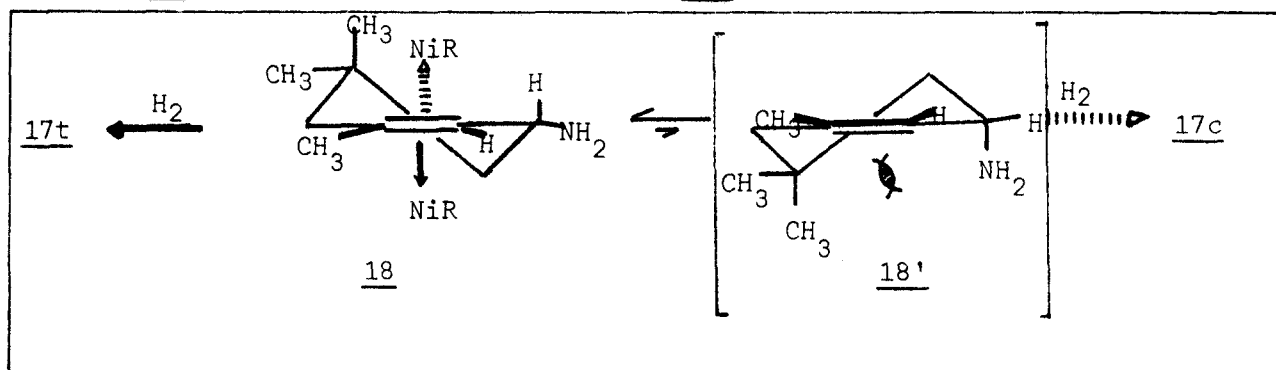


Schéma 18.

Equilibre conformationnel :

Le signal de RMN du proton géminé avec le groupement NH<sub>2</sub> apparaît sous la forme d'un multiplet (12 raies) centré à 3,17 ppm. Sa largeur à mi-hauteur ( $W_{1/2}$ ) est de 19,5 Hz ; cela nous paraît en faveur d'une position pseudo-axiale de ce proton (conformation 18) : il présente alors deux constantes de couplages distinctes avec les protons axial et équatorial du carbone C-6 (une analyse en premier ordre de ces signaux permet d'atteindre les constantes de couplage  $J_{H_1H_6^a} \approx 8,5$  Hz ;  $J_{H_1H_6^e} \approx 5$  Hz). Dans le conformère 18', le méthyl géminé axial et le groupe amino pseudo-axial sont en vis à vis ; il en résulte une forte interaction qui défavorise cette conformation par rapport à la précédente.

c) Triméthyl-2,4,4 aza-7 bicyclo[4.1.0]heptanes 19 :

L'aziridine saturée 19, se présente sous la forme de deux diastéréoisomères 19t et 19c (schéma 19). Les proportions relatives de ces deux isomères varient peu ( $19t/19c = 1,30-1,40$ ) lorsque nous modifions le mélange d'oximes syn et anti de départ, la température et le solvant. Ces deux aziridines stéréoisomères ont

été séparées par chromatographie préparative en phase vapeur.

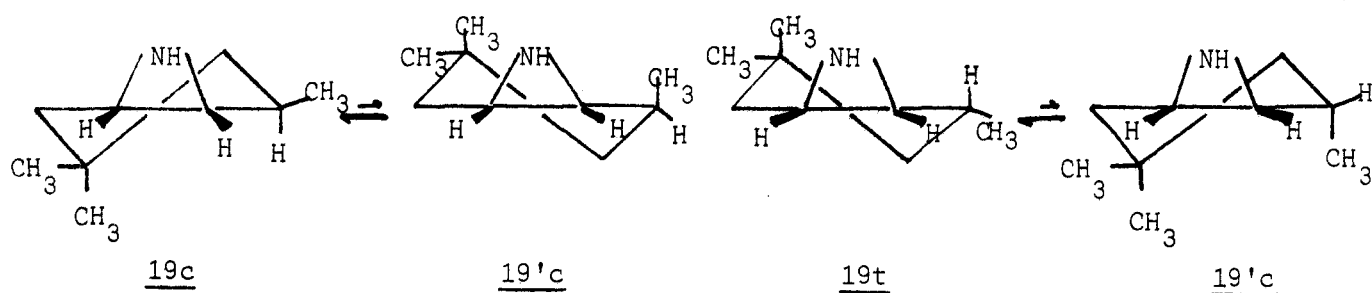


Schéma 19.

Configurations relatives de 19t et 19c :

Leurs configurations relatives sont déterminées par spectroscopie RMN et par voie chimique.

1) Spectre de résonance magnétique nucléaire:

Protons de	<u>19c</u>		<u>19t</u>	
	en ppm	Aspect	en ppm	Aspect
CH <sub>3</sub> en position 2	0,98 (1,25)*	doublet J $\approx$ 6Hz (J $\approx$ 7 Hz)*	1,06 (1,37)*	doublet
CH <sub>3</sub> équatorial en position 4	0,85 (1)*	singulet	0,85 (0,99)*	singulet
CH <sub>3</sub> axial en position 4	0,82 (0,98)*	singulet	0,93 (1,07)*	singulet

(\*) Valeurs obtenues pour les picrates correspondants (voir partie expérimentale).

La différence de glissement chimique entre les protons du méthyle axial géminé de l'isomère 19t et ceux de l'isomère 19c peut s'expliquer par l'influence déblindante de l'atome d'azote sur les hydrogènes du méthyle axial situé en cis du cycle éthylénimine. Pour l'isomère 19t, l'hydrogène du cycle aziridinique et le méthyle non géminé pseudo-équatorial sont moins décalés que dans l'isomère cis ; il en résulte une interaction qui se traduit par une non équivalence des deux protons du cycle et un déblindage des protons du méthyle mis en cause; le déplacement chimique du proton en position 2 est sensiblement le même pour les deux isomères. La RMN d'un mélange d'aziridine cis et trans nous a donné :

Méthyles en position 4	CD Cl <sub>3</sub> /TMS	CD Cl <sub>3</sub> /Eu (DPM) <sub>3</sub>	Δδ en Hz
CH <sub>3</sub> axial de <u>19c</u>	0,83	1,08	+ 15
CH <sub>3</sub> équatoriaux de <u>19c</u> et <u>19t</u>	0,88	1,20	+ 19
CH <sub>3</sub> axial de <u>19t</u>	0,95	1,30	+ 21

Ce sont donc les protons du méthyle axial situés en cis par rapport au cycle aziridine 19t qui subissent le plus fort déblindage et ceux du méthyle axial en position trans (19c), le moindre ; les hydrogènes des méthyles équatoriaux cis ou trans subissent pratiquement le même effet.

2) Méthodes chimiques.

a) Réduction catalytique sur nickel de Raney : (fig. 1 et 2; annexe II)

En suivant au cours du temps, l'hydrogénation sur nickel de Raney d'un mélange d'aziridines 19 isomères, nous avons remarqué que l'aziridine trans 19t se réduit plus facilement que son homologue 19c (fig. 2). Pour l'isomère 19t, le cycle aziridine et le méthyle axial géminé sont en vis à vis ; il en résulte une interaction qui disparaît par hydrogénolyse de la liaison C<sub>6</sub>-N

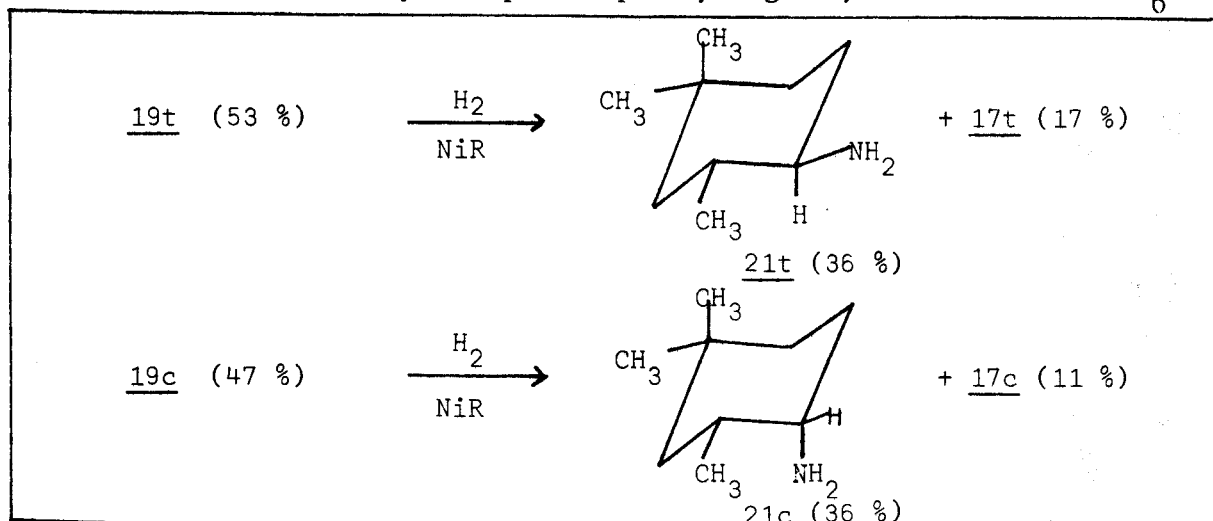


TABLEAU XVI.

pour donner l'amine primaire saturée 21t : nous aurions donc une accélération de la réaction d'hydrogénolyse par soulagement stérique ; la coupure C<sub>1</sub>-N fournit l'amine 17t où demeure une interaction NH<sub>2</sub>-méthyle géminé axial. Les proportions en coupure C<sub>1</sub>-N et C<sub>6</sub>-N (tableau XVI) du cycle aziridine 19t semblent obéir à l'ordre de moindre interaction des amines primaires obtenues, plutôt qu'à l'encombrement stérique réglant l'absorption à la surface du catalyseur,

le méthyle en position 2 situé en trans du cycle aziridine gênant peu l'attaque  $C_1-N$ . Pour l'aziridine 19c, l'hydrogénolyse de la liaison  $C_6-N$ , libre d'accès, fournit l'amine 21c, ayant le groupement amino en position axiale donc moins favorisée : la résonance magnétique nucléaire du proton équatorial géminé avec le groupement  $NH_2$  se traduit par un quadruplet centré à 2,90 ppm ( $J \approx 2,70$  Hz) ; l'amine 17c, de moindre interaction, résulte d'une coupure de la liaison  $C_1-N$ , dont l'approche à la surface du catalyseur est soumise à la contrainte stérique du méthyle en position 2 situé en cis du cycle aziridinique.

b) Réaction d'addition avec l'acrylonitrile : fig. 3 ; annexe II .

L'aziridine 19c s'additionne plus rapidement que l'aziridine 19t sur la double liaison carbone-carbone de l'acrylonitrile. Cette différence de réactivité peut s'interpréter sur la base de la formation de deux complexes activés intermédiaires 19''t et 19''c : à cause de l'interaction méthyle axial - hydrogène de l'azote, l'enthalpie libre d'activation de l'état de transition issu de l'aziridine 19t serait plus élevée, ce qui conduirait à un ralentissement de la réaction [ $K_t < K_c$  ; schéma 20].

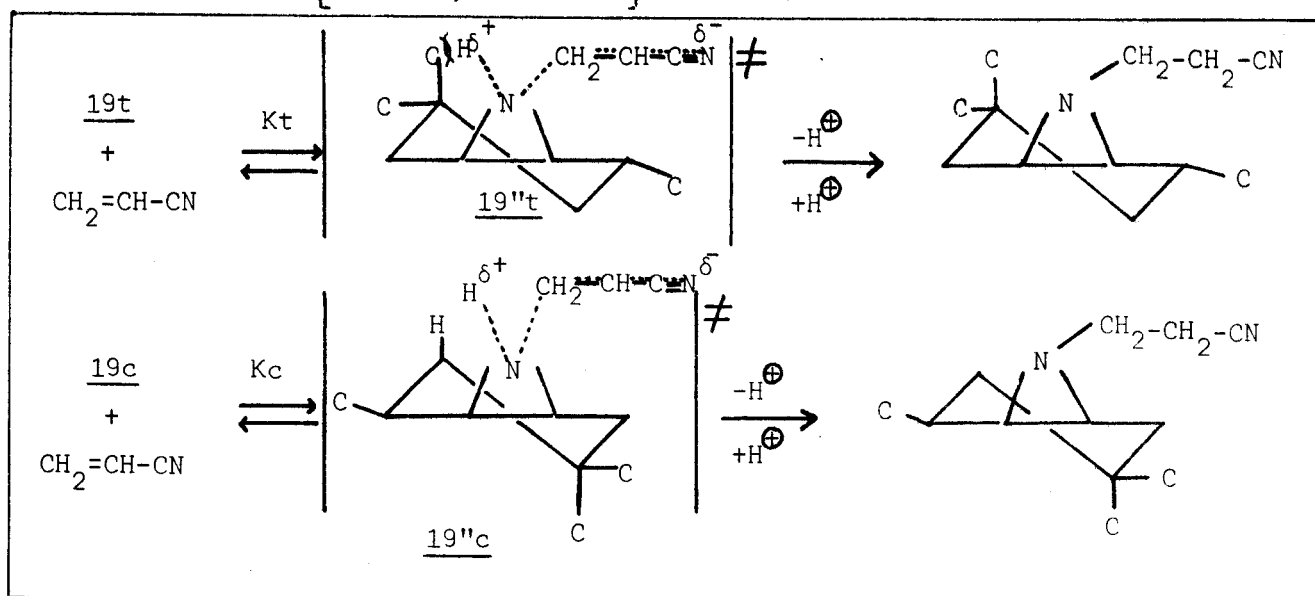


Schéma 20.

Equilibre conformationnel :

Pour l'aziridine cis, la conformation 19c sera prédominante étant donné que dans le conformère 19'c, le méthyle pseudo-axial, le méthyle géminé axial et le cycle aziridine sont en vis à vis. Pour l'aziridine trans, l'interaction entre le NH et le méthyle géminé axial est plus faible que l'interaction méthyle géminé axial-méthyle pseudo-axial ; donc le conformère 19t est majoritaire, ce que confirme la RMN.

Désamination nitreuse :

La désamination nitreuse d'un mélange d'aziridines isomères 19 selon la méthode connue (20), fournit le triméthyl-3,5,5 cyclohexène 22, dont la conformation A doit être énergiquement favorisée : en effet la largeur importante de bande obtenue en RMN (voir partie expérimentale) pour le motif H de CHMe suggère l'intervention d'un couplage axial-pseudo-axial d'où une disposition pseudo-axiale de H et donc pseudo-équatoriale de CH<sub>3</sub> (schéma 21).

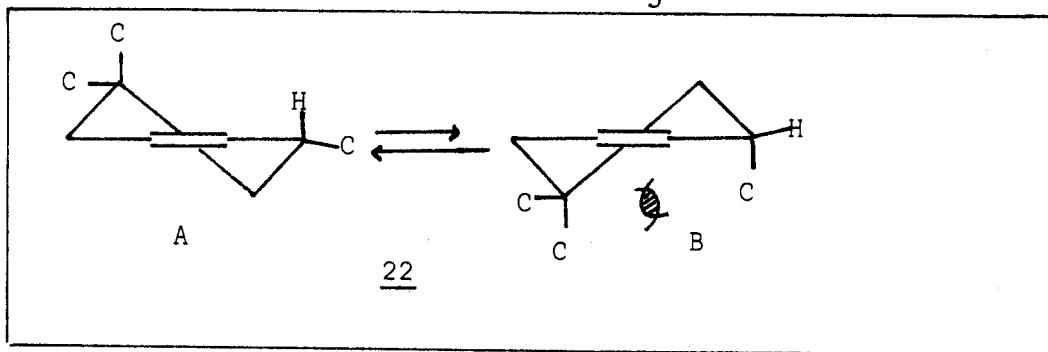


Schéma 21 : Equilibre conformationnel de l'éthylénique 22.

D) Triméthyl-3,5,5 aza-7 bicyclo[4.1.0] heptène-2 20 :

En résonance magnétique nucléaire le signal du proton vinylique apparaît sous la forme d'un multiplet centré à 5,50 ppm dont la largeur à mi-hauteur est de 9Hz. L'hydrogénolyse de l'aziridine 20 sur nickel Raney (fig. 1 ; annexe II) ou sur palladium déposé sur charbon coupe principalement la liaison carbone-azote allylique pour donner l'amine éthylénique 23, qui s'hydrogène ensuite en amines saturées isomères 24t et 24c [schéma 22]. Dans le tableau XVII nous donnons les résultats obtenus pour les réductions sur charbon palladié ; le fai-

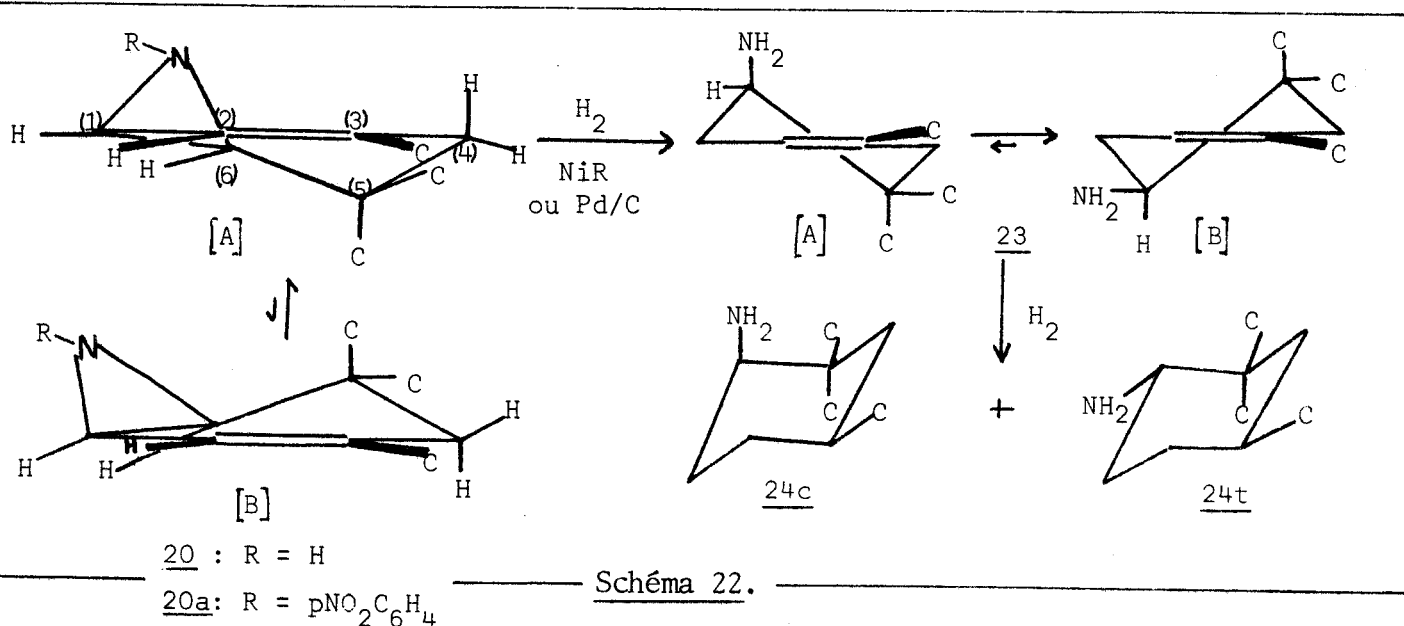


Schéma 22.

ble rendement en amines primaires peut s'expliquer par une résinification de l'aziridine 20 due au catalyseur.

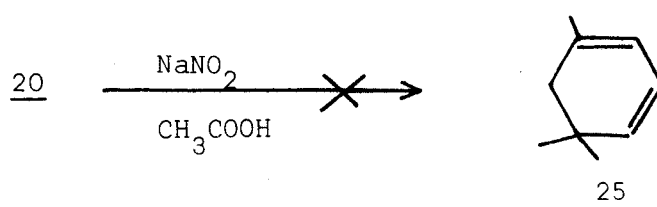
TABLEAU XVII.

Réduction de l'aziridine 20 sur Pd/C.

Solvant	Taux de transformation	Durée de l'hydrogénation	Pourcentages relatifs en		Rendement global en amines
			<u>23</u>	<u>24c</u> + <u>24t</u>	
EtOH	100 %	30 mn	78 %	22 %	35 %
EtOH/KOH 0,2 N	93 %	90 mn	94 %	6 %	43 %
Et <sub>2</sub> O	100 %	360 mn	93,5 %	6,5 %	27 %

En suivant au cours du temps, la réduction catalytique sur nickel Raney en milieu alcoolique d'un mélange des produits 18, 19t, 19c, 20, 23, nous avons établi l'ordre des vitesses d'hydrogénation de ces différents composés :  $v_{20} > v_{19t} > v_{19c} > v_{18} \gg v_{23}$  avec  $v_{20} \approx 2,75 v_{19t}$  à température ambiante et pression atmosphérique ; par contre, sur Pd/C, comparativement à l'aziridine éthylénique 20, les aziridines 19c, 19t ne s'hydrogènent pas ou très peu ; ceci permet d'éliminer l'éthylénimine 20 d'un mélange 19c, 19t, 20, l'aziridine 20 étant transformée en amines primaires que l'on bloque à l'état d'imines ; les isomères 19c, 19t sont isolés par distillation.

La désamination nitreuse, faite dans les conditions où les aziridines cyclohexaniques fournissent l'éthylénique 22, se traduit par une réaction de polymérisation et ne donne pas de diène attendu 25 :



Traitée par le chlorure de paranitrobenzoyl, 20 donne le paranitrobenzoyl-7, triméthyl-3,5,5, aza-7 bicyclo [4.1.0]heptène-2 20a, qui ne subit pas, dans les conditions indiquées par (45a) [reflux du toluène] le réarrangement en paranitrophényl-3, triméthyl-5,8,8 aza-2, oxa-4 bicyclo(3,2,2) nonadiène-2,6 27. Cet échec peut s'expliquer par le fait que la double liaison carbone-carbone étant endocyclique, elle nécessite, pour cette réaction péricyclique, le passage par un état de transition de géométrie quasi-bateau 26 énergétiquement peu favorable ; il est connu que dans certaines réactions de COPE et de CLAISEN, l'arrangement quasi-chaise est stabilisé d'environ 6 Kcal/mole par rapport à la forme quasi-bateau (45b,c).

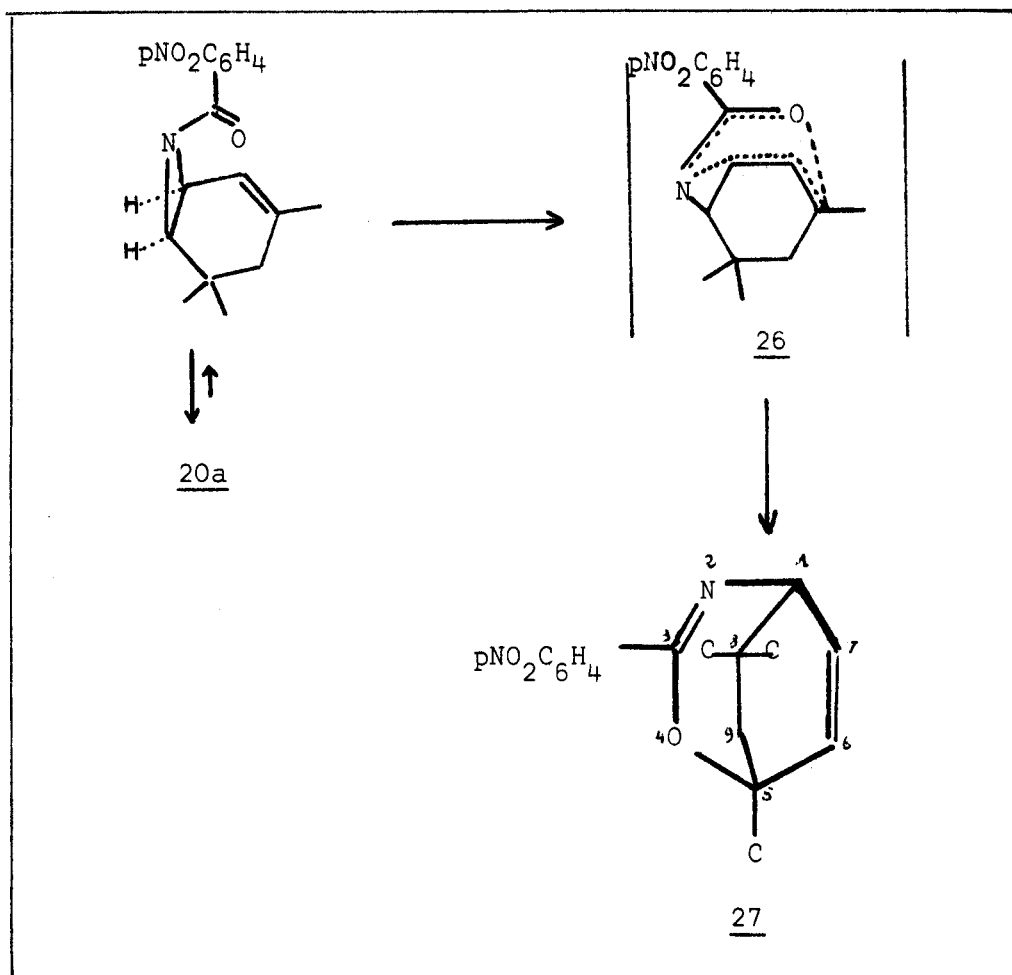


Schéma 23.

Etude de l'équilibre conformationnel de l'aziridine 20 :

Le conformère A est favorisé ; l'interaction entre le cycle aziridine et l'hydrogène pseudo-axial en position 4, est moins importante que celle existant dans la conformation B entre le méthyle géminé pseudo-axial et le cycle aziridine. En résonance magnétique nucléaire, le blindage de  $H_4^e$  et le déblindage de  $H_4^a$  confirment ce résultat (voir partie expérimentale).

E) Triméthyl-4,6,6 amino-1 cyclohexène-3 23 :

En RMN, le signal du proton géminé avec le groupement amino (partie X d'un système ABX) apparaît sous la forme d'un quadruplet, avec  $J_{AX} + J_{BX} = 13$  Hz ; cette valeur demeure inchangée si nous opérons à l'état pur ou en solution dans le  $CCl_4$ . Un déblindage d'environ 4 Hz des méthyles géminés par rapport à ceux de l'isophorylamine 18 est observé. Il semble donc que nous sommes en présence d'un équilibre conformationnel dont le groupement amino serait surtout en position équatoriale (forme 23B) ; de par sa disposition quasi symétrique, il influencera de la même façon le méthyle axial et le méthyle équatorial voisins.

DISCUSSION DES MECANISMES DE REDUCTION DES OXIMES

A) Formation de l'aziridine 19 au départ de l'oxime syn 16s :

La réaction peut évoluer selon un schéma réactionnel analogue à celui proposé au chapitre I ; à cause de la jonction cis des cycles aziridine--cyclohexane, l'addition d' $\text{AlLiH}_4$  sur la double liaison activée carbone-azote de l'azirine intermédiaire ne peut s'effectuer qu'en cis par rapport à l'hydrogène porté par le carbone en tête de pont ; ainsi l'azirine cis 29 donnera l'aziridine cis 19c et l'azirine trans 28, l'aziridine trans 19t. La vitesse de formation de ces aziridines est fonction de la concentration initiale en réducteur [fig. 4 ; annexe II].

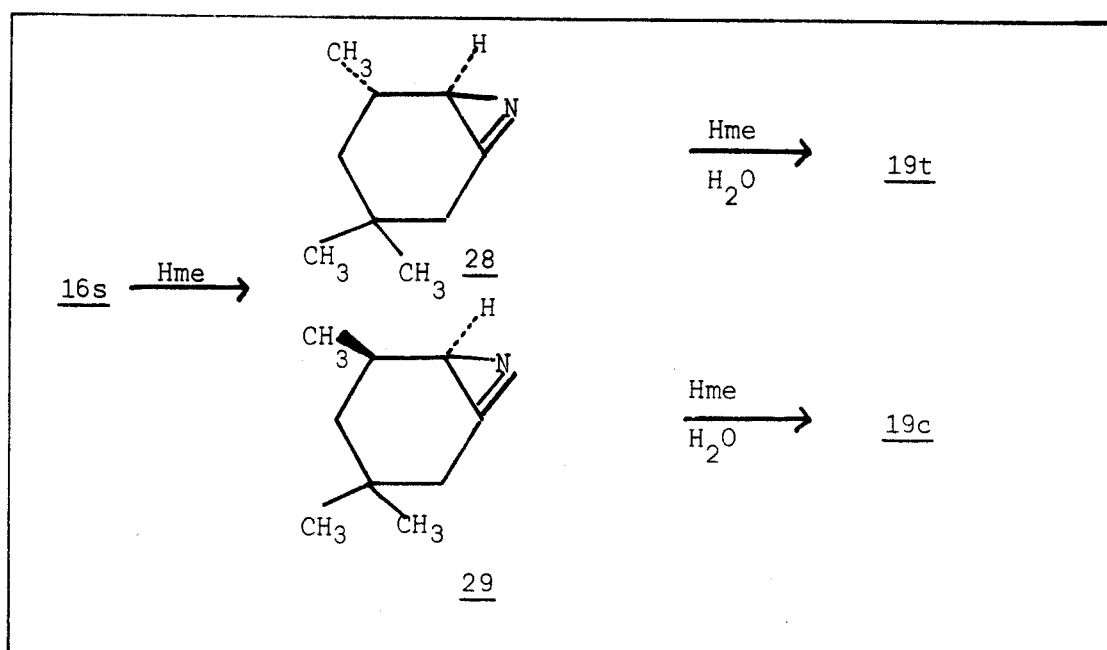


Schéma 24.

B) Formation de l'aziridine 20 au départ de l'oxime anti 16a (schéma 25):

Elle résulte d'une réaction analogue à celles observées par (46) lors de l'action des composés organo-métalliques sur des oximes cyclohexaniques ou lors de la réduction de cétoximes par  $\text{AlLiH}_4$  (11a, 47, 48, 49).

La réaction procède vraisemblablement par un départ du proton en  $\alpha'$  pseudo-axial dont l'orbitale de liaison est parallèle aux orbitales de  $\text{C} = \text{N}$ , pour donner le dérivé bis-métallé 16''a qui fournit l'azirine 30 soit directement par syn élimination ou soit par l'intermédiaire du nitrène 30<sub>n</sub> ; ce type d'intermédiaire est proposé pour expliquer le réarrangement de NEBER (50). Cette réaction doit s'effectuer d'autant plus facilement que le solvant sera plus polaire,



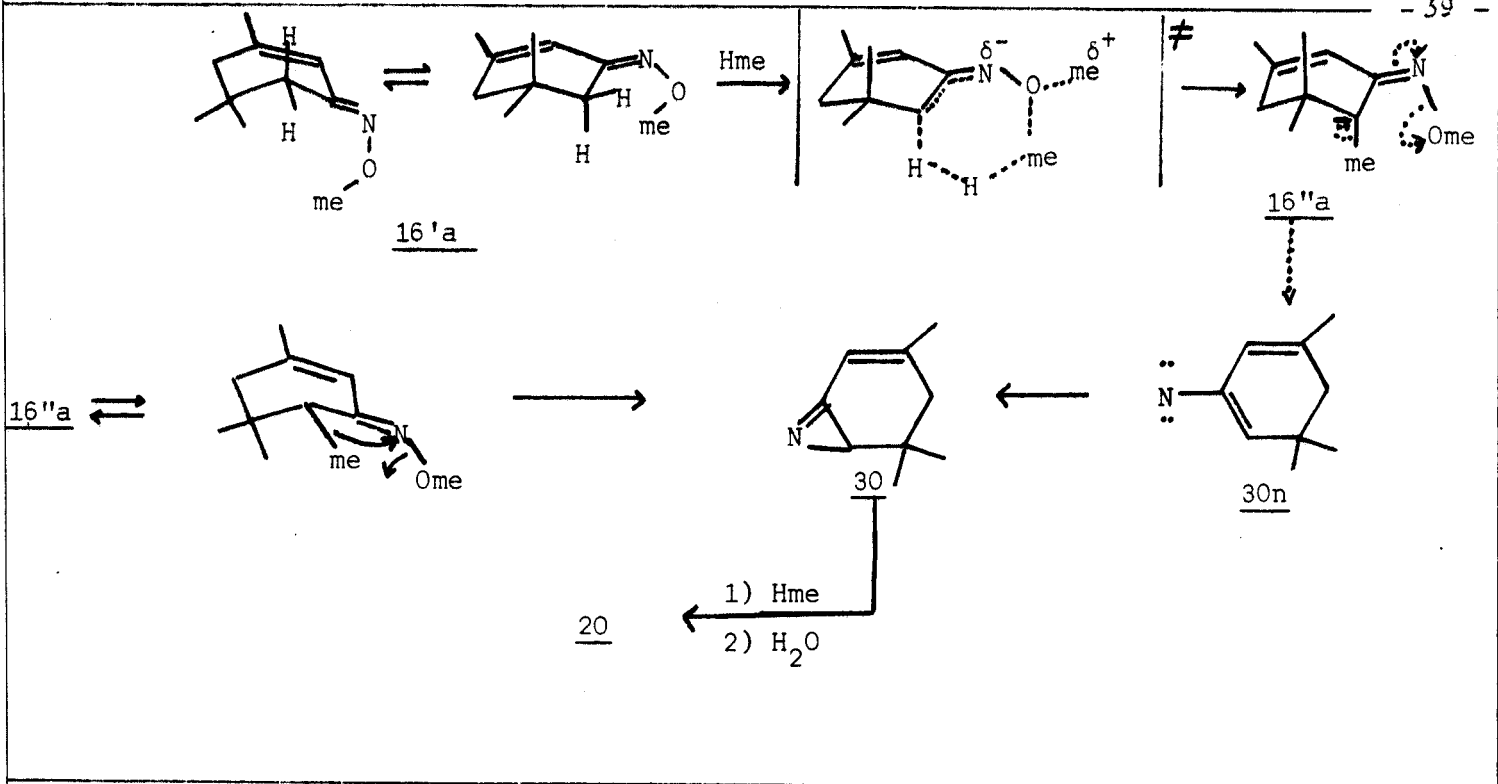


Schéma 25.

la basicité de l'hydrure, ainsi que la mobilité du proton mis en cause étant accrues. Une augmentation de la température du milieu réactionnel se traduira par le même effet. KOTERA et coll. ont montré que la formation d'aziridine à partir d'AlLiH<sub>4</sub> et de dibenzylcétoxime est indépendante de la concentration initiale en hydrure ; l'addition d'amines secondaires catalyse la réaction de cyclisation (51).

C) Formation des amines primaires 17 et 18 (schéma 26) :

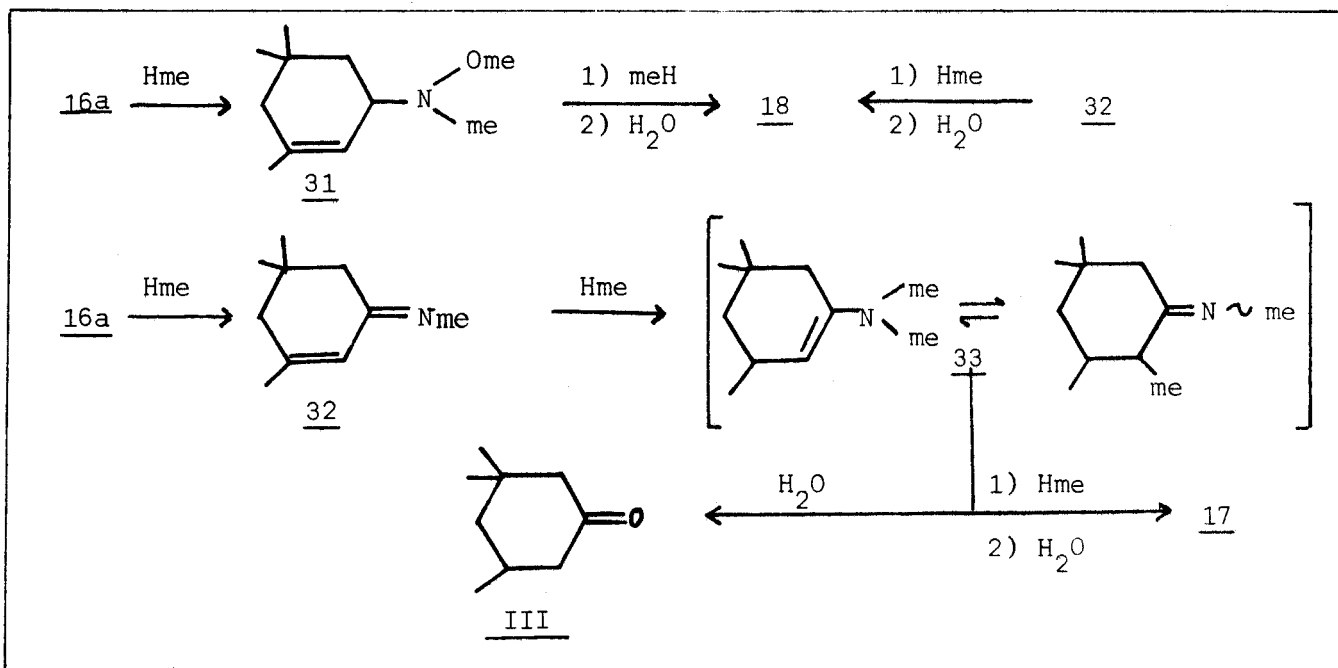


Schéma 26.

Les résultats expérimentaux montrent que les amines 17 et 18 se forment essentiellement à partir de l'oxime 16a.

Formation de l'amine saturée 17 :

Elle résulte vraisemblablement du dérivé bis-métallé 33 : la chromatographie de la phase étherée des produits de réduction de l'oxime par  $\text{AlLiH}_4$  après lavage à l'eau chlorhydrique montre l'existence d'un produit ayant le même temps de rétention que la dihydroisophorone III et une réaction positive avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine. La formation prépondérante de l'amine trans 17t (tableau XIV) peut s'expliquer par une différence du point de vue énergétique des complexes 34, 34' et 35, 35', les premiers étant défavorisés à cause de l'interaction stérique provoquée par le méthyle géminé axial ; on retrouve cet effet pour l'imine N-méthylée (ou N-arylée) de la triméthyl-3,5,5 cyclohexanone (43). Un abaissement de température et une augmentation de la polarité du solvant favorisent la formation d'amines saturées 17 (tableau X et XI) ; la proportion d'attaque 1,4 de l'imine 32, plus importante à  $35^\circ$  qu'à  $66^\circ$  peut être liée à la plus grande mollesse de l'hydrure à basse température selon le concept HSAB (52) [C-4 serait le site mou sur l'imine conjuguée par analogie avec un carbonyle conjugué].

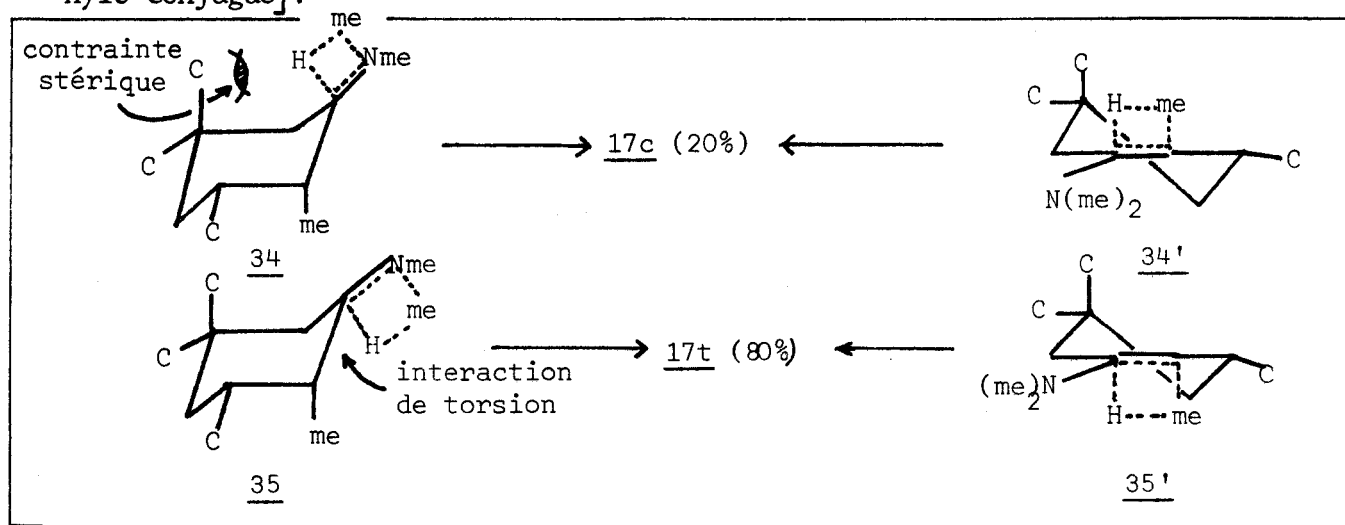


Schéma 27.

Formation de l'amine éthylénique 18 :

La formation de l'imine éthylénique 32 explique à la fois l'obtention de l'amine 18 et la présence de l'imine bis-métallée 33. La formation d'imines au départ d'oximes par action d'organométalliques a été observée par (46,53). Cependant nous n'avons pas décelé la présence d'isophorone, d'où deux hypothèses : l'imine est totalement hydrogénée ou la fraction non transformée s'est polymérisée. L'amine 18 peut aussi résulter de la réduction de l'hydroxylamine métallée 31 (54).

## PARTIE EXPERIMENTALE

Pour l'appareillage utilisé, les conditions opératoires, on se reportera au chapitre I.

A) Préparation de l'isophorone oxime :  $C_9H_{15}NO$ , M : 153.

A une solution de  $750\text{ cm}^3$  de méthanol et  $20\text{ cm}^3$  d'eau, on ajoute 88 g de chlorhydrate d'hydroxylamine, puis 138 g d'isophorone commerciale. L'acide chlorhydrique formé est neutralisé par addition de 48 g de soude en solution dans  $100\text{ cm}^3$  d'eau. On agite encore pendant trois à quatre heures, verse  $400\text{ cm}^3$  d'eau, amorce la cristallisation et place la solution à  $-10^\circ$  pendant une nuit. Par filtration nous isolons 121 g d'oxime : F =  $74,8-76^\circ$ . Le filtrat, additionné à nouveau de  $400\text{ cm}^3$  d'eau, et refroidi à  $-10^\circ$  donne 21 g d'oxime F =  $68-68,3^\circ$  ; le rendement global de la réaction est de 95 %. Par cristallisation fractionnée dans le méthanol aqueux ( $CH_3OH : 10, H_2O : 1$ ) nous obtenons 30 g d'oxime 16a : F =  $101-102^\circ$  ; litt. F =  $101,8-102,4^\circ$  (55) ; F =  $102-104^\circ$  (56). Les oximes isomères 16a et 16s sont différenciées par chromatographie en couche mince (tableau XVIII) et leurs proportions relatives déterminées par RMN du proton vinylique : pour l'oxime 16a, ce signal est centré à 5,93 ppm, pour l'oxime 16s à 6,66 ppm (les protons du groupement  $CH_2$  en position  $\alpha$  résonnent respectivement à 2,36 ppm et 2,08 ppm, les protons voisins du groupement hydroxyimino subissant un déblindage (21)). Les spectres de RMN de ces oximes sont aussi donnés par (57,58) ; ils confirment les configurations établies par (56) et non pas celles proposées par (55).

N % : calc. : 9,14 ; tr. : 9,10 par protométrie ( $HClO_4/CH_3CO_2H$ ).

TABLEAU XVIII.

	Rf avec			
	$C_6H_6/AcOEt$		$C_6H_6 / AcOEt$	
	5	1	3	1
Oxime <u>16a</u>	0,25		0,33	
Oxime <u>16a</u> + Oxime <u>16s</u>	0,25	0,20	0,33	0,29
Phase absorbante : Silicagel HF 254, Merck ; épaisseur : 0,25 mm ; temps d'élution: 45 mn.				

B) Préparation de l'aziridine 20 par réduction de l'oxime 16a :

L'oxime (32 g) en solution dans 250 cm<sup>3</sup> de THF est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 20 g d'AlLiH<sub>4</sub> dans 350 cm<sup>3</sup> de solvant, la température du milieu étant maintenue à 25°. L'addition terminée, on laisse à reflux du THF pendant huit heures. On hydrolyse avec 65 cm<sup>3</sup> d'eau, filtre et lave le précipité avec 900 cm<sup>3</sup> d'éther en trois fois. Le filtrat, additionné de 5,80 g d'aldéhyde salicylique, puis séché sur CO<sub>3</sub>K<sub>2</sub> anhydre, donne 18,6 g de distillat Eb<sub>2</sub>=48-62°; ce dernier repris dans 15 cm<sup>3</sup> d'éther de pétrole (50-70°) et placé en chambre froide pendant une nuit, cristallise : par filtration à -10°, nous isolons 12,5 g (Rdt : 43,5 %) d'aziridine éthylénique 20.

Identification et caractérisation de l'aziridine 20 : C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N, M : 137,22.

Eb<sub>14</sub> = 77° ; Eb<sub>2,5</sub> = 53-54° ; F = 28-30°.

n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4808 , d<sub>4</sub><sup>20</sup> = 0,910 (déterminés sur le produit en surfusion).

RM : Tr. : 42,9 ; calc. : 42,50.

N % : calc. : 10,20 ; tr. : 10,14.

Indice d'hydrogène : calc. : 327 ; tr. : 322.

IR : ν<sub>N-H</sub> = 3145 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>C=C</sub> = 1655 cm<sup>-1</sup>.

Dérivés cristallisés :

*Picrate* : C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, M : 366,33.

F<sub>inst.</sub> : 151-153° (toluène) ; N basique % : calc. : 3,82 ; tr. : 3,77.

*Triméthyl-3,5,5 paranitrobenzoyl-7 aza-7 bicyclo[4.1.0]heptène-2 20a* :


C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M : 286,34.

A l'aziridine 20 (1,782 g) en solution dans 1,31 g de triéthylamine et 150 cm<sup>3</sup> d'éther sec, on ajoute 2,38 g de chlorure de p-nitrobenzoyle en solution dans 30 cm<sup>3</sup> d'éther. On agite deux heures, filtre, puis chasse l'éther ; l'huile restante est reprise par l'alcool absolu. Par addition d'un peu d'éther de pétrole, nous isolons 1,80 g d'amide 20a que l'on recristallise dans l'alcool absolu.

Analyse :	calc. : C %	67,03	H %	6,33	N %	9,78
	tr. :	65,57		6,43		9,79

RMN : (tableau XIX)

TABLEAU XIX : RMN de 20 et 20a

	CH <sub>3</sub> ax	CH <sub>3</sub> eq	CH <sub>3</sub> allylique	H <sub>4</sub> <sup>a</sup>	H <sub>4</sub> <sup>e</sup>	H <sub>6</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	NO <sub>2</sub> 
<u>20</u>	0,78	1,03	1,56	1,77 <sup>(*)</sup>	1,30 <sup>(*)</sup>	1,79 J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>1</sub></sub> =6Hz J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>4</sub><sup>e</sup></sub> =1,5Hz <sup>(**)</sup>	2,09 J <sub>H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub></sub> =4,5Hz	5,50 W1/2=9Hz	
<u>20a</u> (CDCl <sub>3</sub> )	1,05	1,18	1,70 W1/2=4,75Hz	2,08	1,68	3,95 d J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>1</sub></sub> =8,5Hz	5,12 d J <sub>H<sub>1</sub>H<sub>6</sub></sub> =8,5Hz W1/2 pour chaque compo- sante du dou- blet : 8Hz	5,47 massif W1/2=8Hz	v <sub>A</sub> v <sub>B</sub> 8,26 8,12 J <sub>AB</sub> #9,5
<sup>δ</sup> <u>20a</u> - <sup>δ</sup> <u>20</u>	0,27	0,15	0,14	0,31	0,38	2,16	3,03	-0,03	

(\*) Ces valeurs comparées à celles observées pour les protons en position 4 de l'amine 18 permettent de calculer l'effet déblindant sur H<sub>4</sub><sup>a</sup> (0,41 ppm) et blindant sur H<sub>4</sub><sup>e</sup> (0,32 ppm) du cycle aziridinique ; ceci va dans le sens des résultats de KITAHANOKI et coll. pour les systèmes cycliques pontés comportant le cycle aziridine (59).

(\*\*) Couplage en W.

C) Obtention de l'amine 18 à partir de l'oxime 16a :

Nous utilisons deux moles d'AlLiH<sub>4</sub> par mole d'oxime, la durée du reflux étant de sept heures. Par distillation, nous isolons avec un rendement de 64 % les produits 18, 19 et 20 en mélange. Le résidu, repris par le méthanol aqueux fournit 8,5 % d'oxime 16a non transformée (F = 100,1 -100,7°). L'amine 18 est bloquée à l'état d'imine et l'aziridine 20 souillée d'aziridines 19 est isolée par distillation puis recristallisée dans l'éther de pétrole (Rdt = 25 %). L'hydrolyse acide de l'imine régénère l'amine 18 avec un rendement de 11 % par rapport à l'oxime de départ.

Identification et caractérisation de l'amine 18 : C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N, M : 139,24.

Eb<sub>2</sub> = 39-40°; litt. : Eb<sub>10</sub> = 57-58° (60) ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4715 , d<sub>4</sub><sup>20</sup> = 0,857.

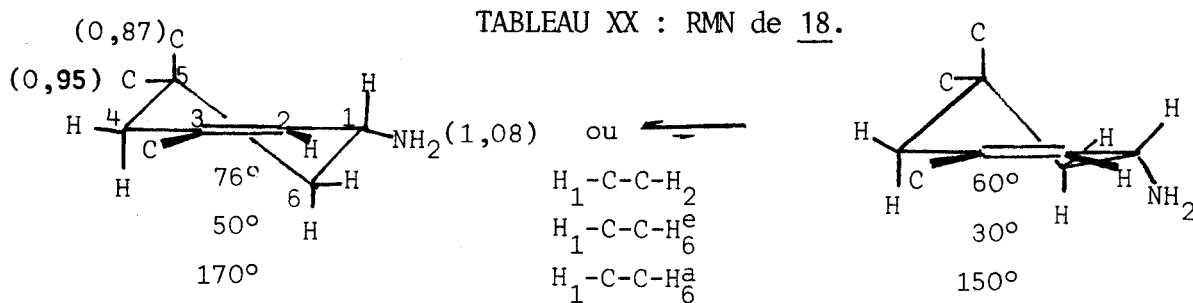
RM : calc. : 44,31 ; tr. : 45,43.

N % : calc. : 10,06 ; tr. : 9,97.

Indice d'hydrogène : calc. : 161 ; tr. : 165.

IR :  $\nu_{N-H}$  (valence) : 3180 et 3250  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu_{N-H}$  (déformation) : 1580  $\text{cm}^{-1}$  ;  
 $\nu_{C=C}$  (valence) : 1655  $\text{cm}^{-1}$ .

RMN : Tableau XX.



CH <sub>3</sub> allylique	H <sub>4</sub> <sup>a</sup>	H <sub>4</sub> <sup>e</sup>	H <sub>6</sub> <sup>a</sup>	H <sub>6</sub> <sup>e</sup>	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>
1,62	1,36 $\approx$ 1,62		1,28	1,82	3,17 <sup>(*)</sup>	5,23
m	système AB		$J_{H_6^a, H_6^e} =  11,5 $		$J_{H_1, H_6^a} \approx 8,5$ Hz	multiplet
W <sub>1/2</sub> = 4,25	$J_{AB} \approx  11 $				$J_{H_1, H_6^e} \approx 5$ Hz	W <sub>1/2</sub> = 5,5 Hz
$[J_{CH_3, H_1}$ + $J_{CH_3, H_2}]$						$[J_{H_2, H_1} + J_{H_2, H_4}]$ + $J_{H_2, CH_3}$
(*) 12 raies principales: $\Delta \delta_{1/2}^2 = 27,5$ Hz						

Dérivés cristallisés :

*Picrate* C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, M : 368,40.

F<sub>inst</sub> : 225-227° (toluène) ; N basique % : calc. 3,80 ; tr. : 3,81.

*N-benzoyl isophorylamine* : C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NO, M : 243,35.

F = 128,4-129,2° ; litt. : F = 118-121° (60).

Analyse : calc. : C % 78,97 H % 8,69 N % 5,75  
tr. : 78,15 8,61 5,75.

La réduction de l'isophorone oxime par le zinc en milieu hydroacétique selon une méthode connue (61) nous a donné très peu de produit s'identifiant en CPV à l'amine 18.

D) Préparation des aziridines 19c et 19t à partir des oximes isomères 16a, 16s en mélange :

1) Solvant utilisé : Et<sub>2</sub>O.

Un mélange d'oximes isomères contenant 39 % d'anti et 61 % de syn (15,3 g ; 0,1 mole) en solution dans 120 cm<sup>3</sup> de solvant est ajouté à une suspension de 7,6 g (0,2 mole) d'AlLiH<sub>4</sub> dans le même volume de solvant de façon

à avoir un léger reflux de l'éther, reflux prolongé pendant huit heures après cessation de l'addition de l'oxime. Après hydrolyse (25 cm<sup>3</sup> d'eau), filtration, extraction (400 cm<sup>3</sup> d'éther en trois fois) et séchage sur SO<sub>4</sub>Na<sub>2</sub>, nous isolons deux fractions : 7,4 g, Eb<sub>2</sub> = 48-50° ; 3,5 g, Eb<sub>0,3</sub> = 84-85°.

La première fraction, préalablement additionnée de 2g d'aldéhyde salicylique, donne par distillation 4,35 g d'un mélange d'aziridines isomères 19c et 19t (rendement : 32 % par rapport à l'oxime de départ

ou 36 % par rapport à l'oxime transformée). Les amines primaires sont régénérées (rendement : 12 % par rapport à l'oxime de départ) par hydrolyse acide des imines ; elles se composent de 72 % d'amine éthylénique 18, de 14,5 % d'amine 17 et de 13,5 % d'un produit de même masse moléculaire que les amines précédentes et non réductible sur NiR ou sur Pd/C dans l'alcool à pression atmosphérique et température ambiante, mais hydrogénable à 130° sous 110 kg d'hydrogène.

La deuxième fraction donne après recristallisation dans le méthanol aqueux 2g d'oxime : F = 97,4-98,2°.

## 2) Solvant utilisé : THF.

Nous opérons comme précédemment, le reflux étant maintenu pendant sept heures ; l'oxime de départ renferme 56 % d'anti et 44 % de syn. Par distillation, nous obtenons avec un rendement de 67 % les produits 17 à 20 en mélange ; 9 % d'oxime non transformée (F = 100,2°) sont récupérés. Les aziridines 19 et 20, isolées en mélange après action de l'aldéhyde salicylique, additionnées d'un volume double de potasse alcoolique 0,2 N sont traitées sur Pd/C à 10 % en présence d'hydrogène pendant trois heures à pression atmosphérique et température ambiante. Les amines primaires formées sont bloquées à l'état d'imines et par distillation nous récupérons les aziridines saturées 19 attendues (Rdt=29 %).

Identification et caractérisation des aziridines 19 : C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N, M : 139,24.

pour 19c + 19t en mélange :

Eb<sub>2</sub> = 42° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4683 , d<sub>4</sub><sup>20</sup> = 0,882 .

RM : calc. : 43,40 ; tr. : 43,90.

N % : calc. : 10,06 ; tr. : 9,97.

Indice d'hydrogène : calc. : 161 ; tr. : 164.

### 1) Aziridine cis 19c :

n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4679.

IR : bandes à (en cm<sup>-1</sup>) : 3140 ; 2770-2940 ; 1456 , 1448, 1430, 1410, 1380, 1360, 1318, 1282, 1230, 1225, 1170, 1142, 1080, 1072, 975, 940, 920, 886, 842, 793.

Picrate :  $C_{15}H_{20}N_4O_7$ , M : 368,35.

L'aziridine (0,14 g) en solution dans  $5\text{ cm}^3$  de toluène est ajoutée à 0,316g d'acide picrique dissous dans  $5\text{ cm}^3$  du même solvant ; nous obtenons un picrate de couleur jaune d'or avec un rendement quantitatif.  $F_{\text{inst.}}$  : 141,5-142,5°.

N basique % : calc. : 3,80 ; tr. : 3,795.

2) Aziridine trans 19t :

$n_D^{20} = 1,4691$ .

IR : bande à (en  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3180, 2940-2760, 1470, 1450, 1435, 1412, 1380, 1360, 1340, 1288, 1242, 1215, 1178, 1143, 1068, 1000, 975, 935, 915, 905, 832, 804, 790.

CPV : cet isomère est plus retenu que le dérivé cis.

Picrate :  $C_{15}H_{20}N_4O_7$ , M : 368,35.

Ce picrate, obtenu comme précédemment, a une couleur jaune citron.  $F_{\text{inst}} = 134-135^\circ$ .

N basique % : calc. 3,80 ; tr. : 3,81.

RMN des aziridines 19c , 19t et de leurs picrates : tableau XXI, (annexe II).

Désamination nitreuse des aziridines 19t et 19c :

Nous opérons selon la méthode décrite par (20). Nous obtenons ainsi le triméthyl-3,5,5 cyclohexène 22 avec un rendement de 56 %.

— Identification du produit 22 ( $\delta$  cyclogéranolène) :  $C_9H_{16}$ , M : 124.

$Eb_{63} = 58^\circ$  ,  $n_D^{24} = 1,4382$ , en accord avec les valeurs de la littérature (62a-e).

Indice d'hydrogène : calc. : 180,7 ; tr. : 181,7.

CPV : 3 %  $AgNO_3$  - Carbowax 20 M ; L : 2 m ; tc :  $125^\circ$  et  $100^\circ$  ; nous n'observons qu'un seul pic.

IR :  $\nu_{H-C=C-H}$  (valence) :  $2950\text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{(C=C)}$  (valence) :  $1640\text{ cm}^{-1}$ .

RMN : 5,5 : multiplet,  $W\ 1/2 = 2,5\text{ Hz}$  (CH=CH) ; 1,90 à 2,35 : multiplet (CHMe) ; 1,65 à 1,85 : multiplet,  $W\ 1/2 = 7\text{ Hz}$  (C=C-CH<sub>2</sub>-) ; 1,14-1,28-1,37-1,52-1,59 : singulets (C-CH<sub>2</sub>-C) ; 0,99 : doublet,  $J = 4,5\text{ Hz}$  (CH<sub>3</sub>) ; 0,95 et 0,91 : singulets (méthyles géminés).

E) Obtention de l'amine 23 :

Nous l'obtenons par réduction catalytique sur Pd/C (tableau XVII) de l'aziridine 20 ; le peu d'amines saturées formées est éliminé par chromatographie préparative en phase vapeur : tc :  $140^\circ$  ; débit d'azote  $120\text{ cm}^3$  par mm.



En CPV analytique, il est difficile de séparer cette amine éthylénique 23 de son isomère de position 18 ; nous avons donc eu recours pour contrôler sa pureté à la chromatographie en couche mince en opérant dans les conditions suivantes :

Phase absorbante : Si O<sub>2</sub> HF 254, Merck.

Eluant : CHCl<sub>3</sub> 100 - CH<sub>3</sub>OH 10 - NH<sub>4</sub>OH 1 .

Temps d'élution : 30 mn

Les RF de 18 et 23 ont pour valeurs respectives 0,53 et 0,66.

Caractérisation et identification : C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N , M : 139,24.

Eb<sub>12</sub> = 65° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4735.

N % : calc. : 10,06 ; tr. : 9,93.

Indice d'hydrogène : calc. : 161 ; tr. : 166.

IR : ν<sub>NH</sub> (valence) : 3200 et 3280 cm<sup>-1</sup> ; ν<sub>N-H</sub> (déformation : 1590 cm<sup>-1</sup> ;  
ν<sub>C=C</sub> (valence) : 1695 cm<sup>-1</sup> (élevée de 40 cm<sup>-1</sup> par rapport à celle de l'amine 18).

RMN (sans solvant) : multiplet à 5,22 (proton vinylique) ; quadruplet à 2,54 , système ABX, J<sub>AX</sub>+J<sub>BX</sub> = 13 (CH-N) ; singulet à 1,18 (NH<sub>2</sub>) ; singulets à 0,80 et 0,89 (méthyles géminés).

F) Obtention de la triméthyl-3,3,5 cyclohexylamine (dihydroisophorylamine) 17:

L'oxime 16 (16g) en solution dans 70 cm<sup>3</sup> de potasse méthanolique 0,55 N est hydrogénée pendant trois heures sur NiR à 60° et sous pression d'hydrogène. Après filtration les solvants sont évaporés ; on reprend le résidu à l'éther, filtre la potasse et distille l'amine 17 avec un rendement de 80 %. Nous avons constaté en outre la formation de triméthyl-3,3,5 cyclohexanol trans (13 %) ; sa présence peut s'expliquer par la réduction de l'oxime en imine, cette dernière subissant l'hydrolyse en cétone, elle même hydrogénée en alcool.

Caractérisation du mélange d'amines isomères 17t, 17c .

Eb<sub>12</sub> = 63-64° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4543 (litt. Eb<sub>760</sub> = 179,6°, n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4539 (63 a) ;  
Eb<sub>760</sub> = 176-177° (63b).

N % : calc. : 9,91 ; tr. : 9,81.

IR : ν<sub>NH<sub>2</sub></sub> : 3210, 3310, 1595 cm<sup>-1</sup> ; le spectre des amines obtenues (n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4542) par réduction sur NiR de l'isophorylamine est identique.

RMN : (sans solvant). 3,30 : quintuplet ; CH-N de l'isomère 17t ; 2,78 : CH-N de l'isomère 17c ; 1,80 à 2,42 : multiplet ; 1,20 à 1,80 : surtout deux singulets apparents à 1,27 et 1,33 ; 1,13 : s, CH<sub>3</sub> axial géminé de l'isomère 17t ; 1,02 : s, NH<sub>2</sub> ; subit l'échange avec D<sub>2</sub>O ; 0,83 ; 0,88 ; 0,91 ; 0,95 : méthyles géminés et non géminés.

Connaissant les positions des protons H<sub>1</sub> des t-butyl-4 cyclohexylamines cis et trans (63c) et les valeurs des effets diamagnétiques et paramagnétiques des groupements méthyles axial et équatorial en position 2 et 3 (63d,e), nous retrouvons par le calcul les valeurs des glissements chimiques du proton H<sub>1</sub> des amines 17c, 17t et 21c.

	<u>17t</u>	<u>17c</u>	<u>21c</u>
tr.	3,30	2,78	2,90
calc.	3,22	2,75	2,87

Identification du triméthyl-3,5,5 cyclohexanol trans :

F = 56-57° après recristallisation dans le méthanol aqueux.

Litt. F = 57,3 ° (63f).

La résonance magnétique nucléaire du proton géminé avec le groupement hydroxyle se traduit par un quintuplet centré à 4,05 ppm ( J<sub>N</sub> 3 Hz), Litt. δ = 4,10 ppm (63d).

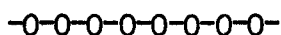
-----

Ces résultats se sont trouvés confirmés par AZZARO et coll. (64).

-0-0-0-0-0-0-

## CHAPITRE III

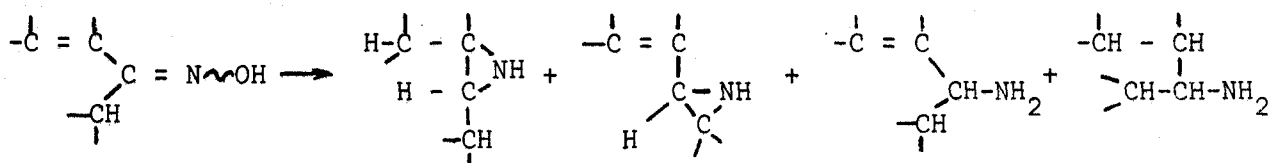
### RÉDUCTION PAR L'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM DE LA CYCLOPENTYLIDÈNE CYCLOPENTANONE OXIME.



### PARTIE THEORIQUE

L'action de  $\text{LiAlH}_4$  sur l'oxime de la cyclopentylidène-2 cyclopentanone 36 se traduit par une réaction de cyclisation en aziridine 37 et par une réaction d'agrandissement de cycle qui donne la pipéridine 38 accompagnée d'une faible quantité de pipéridine 39a.

Aux chapitres I et II, nous avons montré que la réduction par  $\text{LiAlH}_4$  des oximes de l'aldéhyde crotonique, du méthyl-2 pentène-2 al, de la benzylidène acétone et de l'isophorone fournit un mélange d'aziridines et d'amines saturées ou éthyléniques en proportions variables suivant la structure de l'oxime, le solvant et la température (65).



Nous exposons et discutons ici les résultats de la réduction par l'hydrure double d'aluminium et de lithium de la cyclopentylidène cyclopentanone oxime 36 (schéma 28).

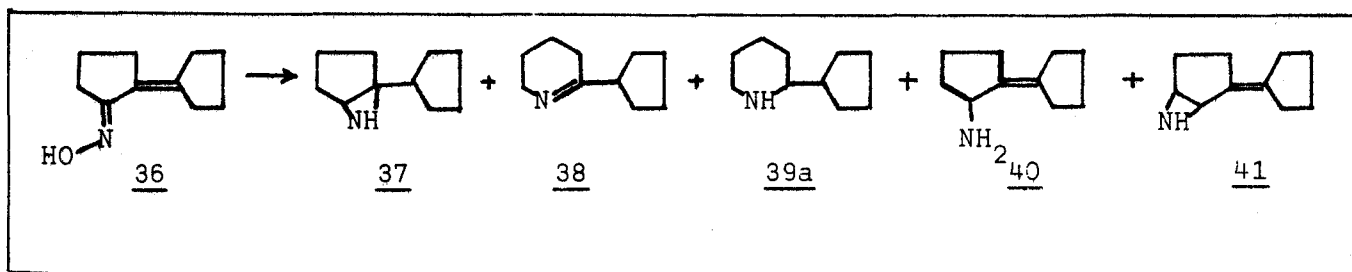


Schéma 28.

INTERPRETATION DES RESULTATS EXPERIMENTAUX

Les composés principaux formés sont le cyclopentyl-1 aza-6 bicyclo[3.1.0]hexane 37, la cyclopentyl-2  $\Delta^1$ -pipéridéine 38 et la cyclopentyl-2 pipéridine 39a ; le cyclopentylidène-2 aza-6 bicyclo[3.1.0]hexane 41 et la cyclopentylidène-2 cyclopentylamine 40 attendus ne sont obtenus qu'en très faible quantité. Les résultats des différentes manipulations effectuées sont rassemblés dans le tableau XXII.

TABLEAU XXII.

Solvant	E <sub>T</sub> (a)	Agent réducteur	mole d'oxime/ mole de réducteur	Hydrolyse	T° de réaction (b)	Proportions relatives en			Rapport 38/39a	Rdt global %	% d'oxime récupérée
						<u>37</u>	<u>38</u>	<u>39a</u>			
Et <sub>2</sub> O	34,6	LiAlH <sub>4</sub>	1/3	H <sub>2</sub> O	20°C	13	73	14	5,21		
Et <sub>2</sub> O		LiAlH <sub>4</sub>	1/3	H <sub>2</sub> O	reflux	12,5	71,5	16	4,46	59(c)	9
Et <sub>2</sub> O		LiAlH <sub>4</sub>	1/2	H <sub>2</sub> O	reflux	11	73,5	15,5		50,5	
Et <sub>2</sub> O		LiAlH <sub>4</sub>	1/2	D <sub>2</sub> O	reflux	10,5	77,5	12,5		55,5	
Et <sub>2</sub> O		LiAlD <sub>4</sub>	1/2	D <sub>2</sub> O	reflux	13,5	79	7,5		53	13,5
Et <sub>2</sub> O		1) LiAlH <sub>4</sub> 2) CH <sub>3</sub> I	1/2	H <sub>2</sub> O/NaOH	reflux	16,5	30	8(d)			
Et <sub>2</sub> O		LiAlH <sub>4</sub> , 4AlCl <sub>3</sub>	1/2	H <sub>2</sub> O	reflux	1,7	4,2	94,1	0,044	46	
oxyde 'iso- propyle	34	LiAlH <sub>4</sub>	1/3	H <sub>2</sub> O	reflux	35	29	36	0,80		
THF	37,4	LiAlH <sub>4</sub>	1/3	H <sub>2</sub> O	reflux(e)	39	55	6	9,16	44(f)	
THF		LiAlH <sub>4</sub>	1/2	H <sub>2</sub> O	reflux					44,5	
THF		LiAlH <sub>4</sub>	1/3	H <sub>2</sub> O	reflux(g)	29,5	64	6,5	9,84		

(a) E<sub>T</sub> : valeurs des constantes d'énergie de transition donnant l'échelle de polarité des solvants. (b) le mélange réactionnel est porté à reflux pendant cinq à six heures. (c) dont 2,2 % d'amine éthylénique 40. (d) avec formation de pipéridine (23 %) et d'aziridine (16 %) N-méthylées, de pipéridine (4,5 %) et de pipéridéine (2 %) C<sub>(7)</sub>-méthylées. (e) l'oxime est additionnée à 20°. (f) dont 1,8 % d'aziridine 41 et 0,90 % d'amine 40. (g) l'oxime est ajoutée à la solution bouillante de LiAlH<sub>4</sub>.

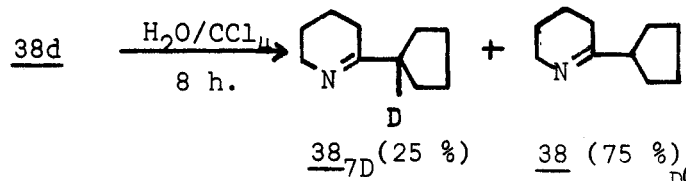
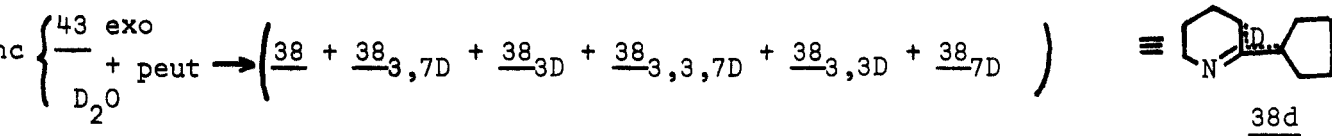
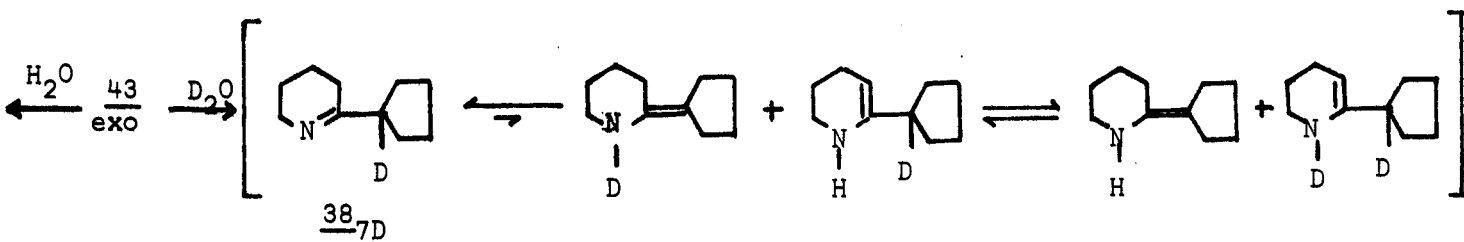
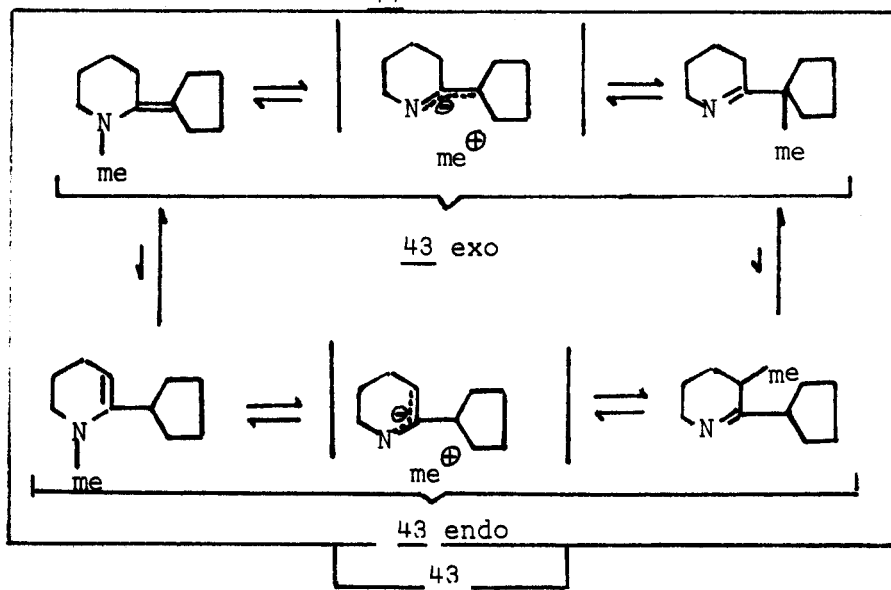
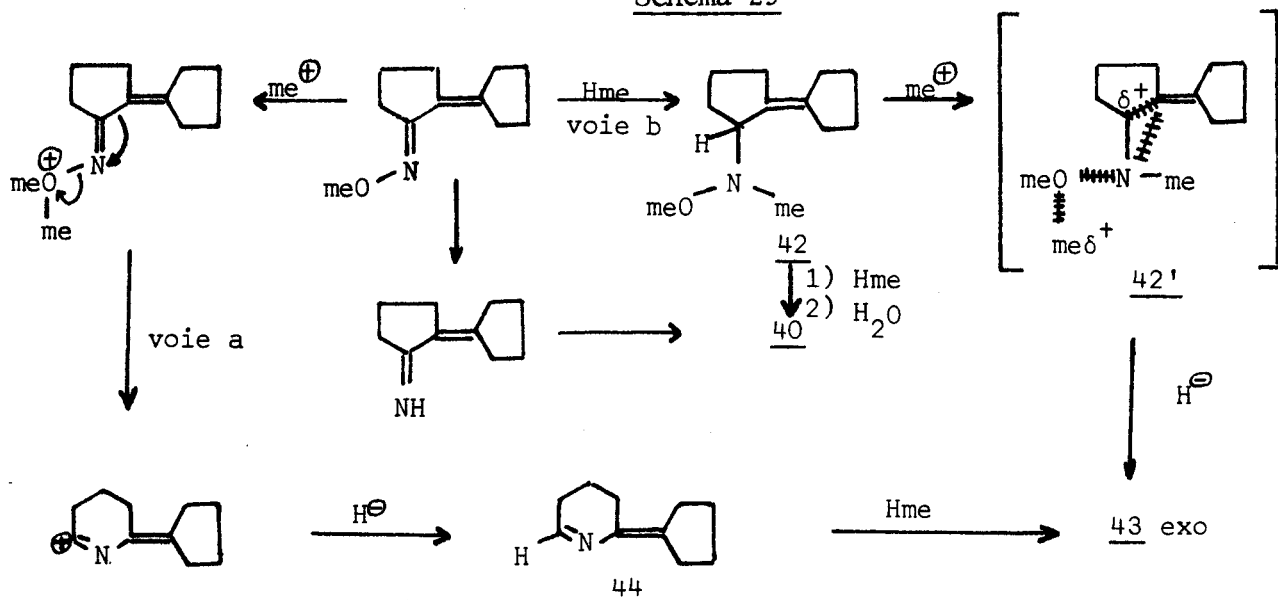
Le rendement global de la réaction, amélioré en utilisant l'éther comme solvant, dépend peu de l'excédent d'hydrure utilisé. La formation d'aziridine 37 se trouve favorisée par une augmentation de la température de réaction et dépend peu de la polarité du solvant. La quantité de pipéridéine 38 par rapport à la quantité de pipéridine 39a varie avec le solvant, la température et le nature de l'agent réducteur ; il est à noter que la pipéridéine 38 replacée dans les conditions de l'expérience, se transforme totalement en amine 39a.

L'action de l'iodure de méthyle sur les produits de réduction de l'oxime 36 par  $\text{AlLiH}_4$  dans l'éther et avant l'hydrolyse fournit surtout un mélange d'aziridine et de pipéridine N-méthylées et très peu de pipéridéine et de pipéridine méthylées en 7 : la trisubstitution du carbone 7 rend difficile l'attaque du dérivé halogéné ; on retrouve aussi les composés 37, 38 et 39a non transformés. L'absence de pipéridéine méthylée en position 3 rend peu vraisemblable la forme 43 endo (schéma 29) ; pour l' $\alpha$ -alkylation des imines on se reportera aux travaux de STORK (66a) et NORMANT (66b).

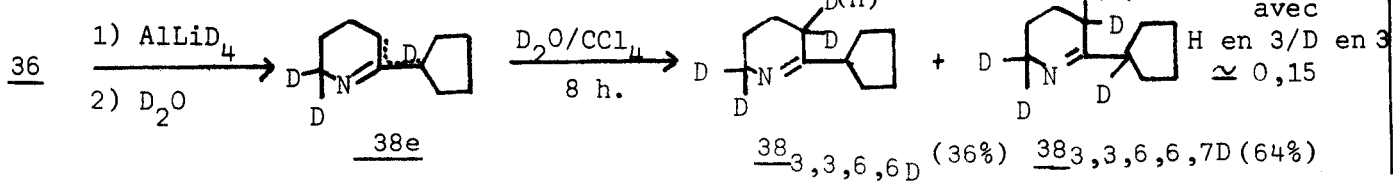
#### DISCUSSION

- La pipéridéine 38, résultant d'un agrandissement de cycle qui peut se faire à partir de l'oxime de départ ou de l'hydroxylamine intermédiaire 42 se trouve avant hydrolyse dans un état métallé de type 43 (schéma 29). L'action de  $\text{D}_2\text{O}$  sur 43 fournit une pipéridéine monodeutériée, avec répartition de l'atome de deutérium en  $\text{C}_{-3}$  et  $\text{C}_{-7}$  ; cette distribution de l'atome de deutérium peut provenir de l'hydrolyse des différentes formes de 43 ou plus vraisemblablement de la transposition de D à la faveur de l'équilibre imines-énamines. La variation de solubilité de cette forme métallée en fonction du solvant et de la température expliquerait la modification du rapport 38/39a, un abaissement de la polarité du solvant et une augmentation de la température favorisant la transformation de la pipéridéine en pipéridine. L'action de  $\text{LiAlD}_4$  sur l'oxime 36 suivie d'une hydrolyse à l'eau conduit à la cyclopentyl-2 dideutério-6,6  $\Delta^1$ -pipéridéine, ce qui ne permet pas de choisir entre les deux mécanismes proposés. Cependant il est probable que l'agrandissement de cycle s'effectue par l'intermédiaire 42 plutôt que directement au départ de l'oxime 36 métallée (voie a). En effet, la réduction par  $\text{AlLiH}_4$  des nitrocycloalcanes (67), des oximes du benzaldéhyde et des phénones (54) donne un mélange d'amines primaires et secondaires, obtenu aussi par réduction des hydroxylamines correspondantes ; le résultat de la réduction de ces oximes est indépendant de leur configuration de départ (54,68). La transposition par migration du côté du cycle de l'oxime 36 conduirait à la cyclopentylidène-6  $\Delta^1$ -pipéridéine 44 ; or, les  $\Delta^1$ -pipéridéines (69a) comme les  $\Delta^1$ -azacy-

Schéma 29



UNIVERSITÉ DE LILLE



cloheptènes (69b) non substitués en 2 sont instables. La migration du groupement vinylique dans l'intermédiaire 42 est à rapprocher de celle du substituant propène-1 yle dans l'exemple de transposition pinacolique donné par (70a).

- L'aziridine 37 résulterait de l'hydrogénation de l'azirine 37a issue du dérivé bis-métallé 45 (schéma 30). Ce dernier peut se former par addition de  $\text{LiAlH}_4$ , soit sur la liaison éthylénique après isomérisation de l'oxime anti métallée 36a en oxime syn 36s, soit en 1-4 sur le système conjugué cisoïde. Si l'on se réfère et interprète les résultats de DIMMOCK et coll. (schéma 32), il semble que la première hypothèse soit la plus valable ; en effet, la benzyldène-2 cyclohexanone oxime (E) anti doit s'isomériser plus facilement en forme syn que l'oxime anti de géométrie (Z) du fait d'une interaction oxygène-hydrogène moins importante que l'interaction phényle-oxygène et se trouve être plus réactive pour donner l'aziridine correspondante. La réduction par l'aluminodéutériure de lithium suivie d'une hydrolyse avec  $\text{D}_2\text{O}$  fournit le cyclopentyl-1 tridéutério-5,6,7 aza-6 bicyclo[3.1.0] hexane 37d.

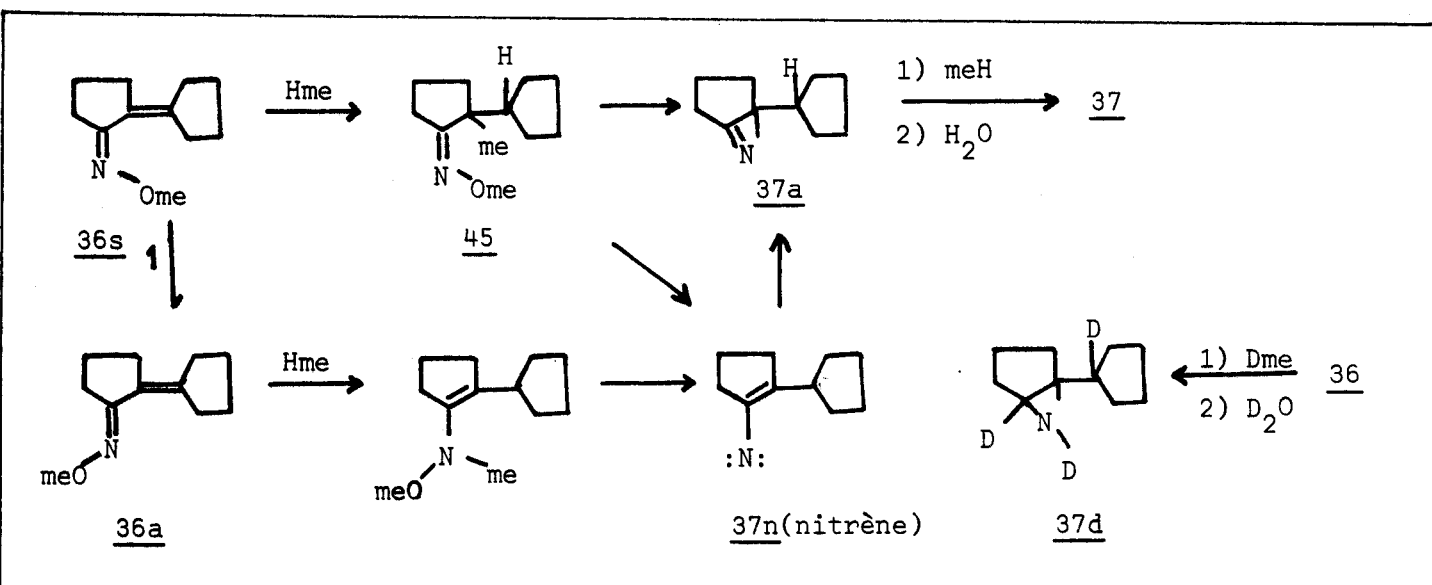


Schéma 30.

- La réduction de l'oxime 36 ne fournit l'aziridine éthylénique 41 que dans le THF et seulement en très faible proportion ; cela est conforme aux résultats précédents (chapitre II). Par contre, la réduction de l'oxime de la cyclopentyl-2 cyclopentanone 36h par  $\text{LiAlH}_4$  donne les cyclopentyl-2 aza-6 bicyclo[3.1.0]hexanes cis (20 %) et trans (16 %) 46(résultant de la capture de l'hydrogène sur le carbone en  $\alpha'$  du groupement fonctionnel), l'aziridine 37

(0,7 %) la pipéridine 39a (2,6 %) et les amines 47 cis et trans (22 %) (schéma 31). Ce résultat comparé au précédent, met en évidence, l'influence de la liaison éthylénique exocyclique sur l'orientation de la réaction.

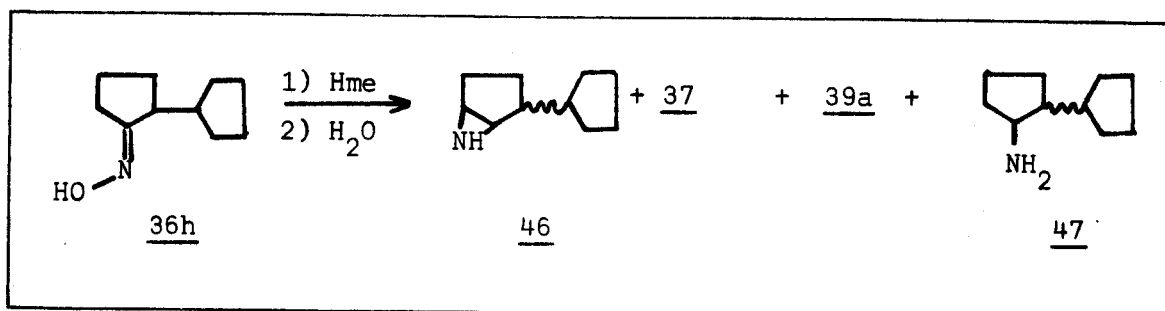
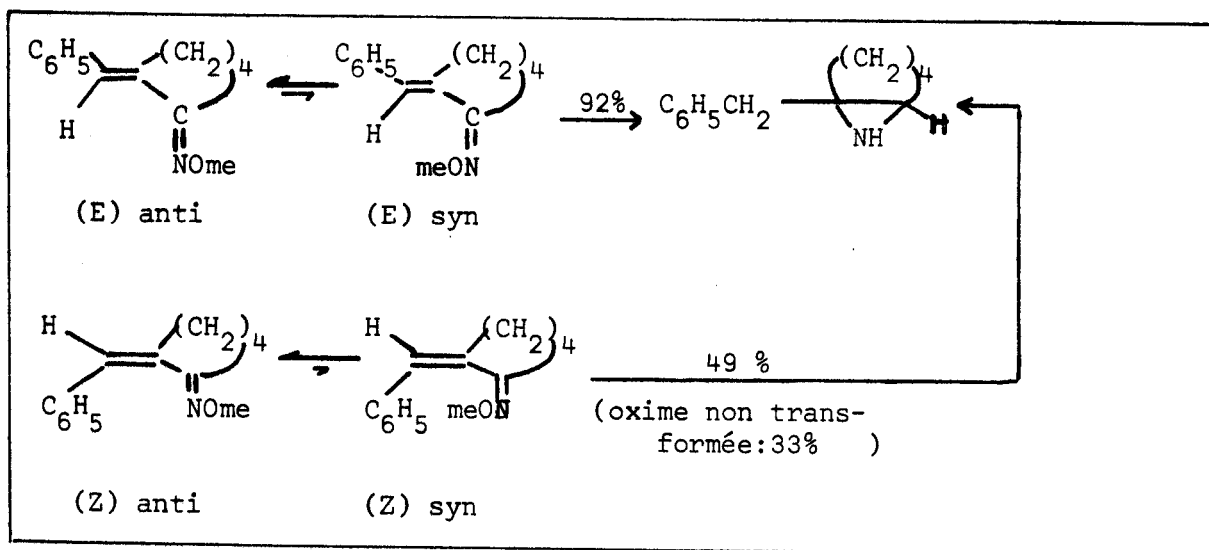


Schéma 31.

En série cyclohexanique, la réaction d'agrandissement de cycle ne se produit pas et seules demeurent la réaction de cyclisation en aziridine et la réduction normale en amine éthylénique : un mélange d'(acétoxy-5 pentyldène)-2 cyclohexanone oxime-(E) 58 % et -(Z) 42 % (70b) donne par réduction avec  $AlLiH_4$  dans le THF 46 % d'(hydroxy-5 pentyl)-1 aza-7 bicyclo[4.1.0]heptane et 28 % d'(hydroxy-5 pentyldène)-2 cyclohexylamine (70c). La réduction de la benzylidène-2 cyclohexanone oxime conduit à l'aziridine correspondante (70d).



Réduction de la benzylidène-2 cyclohexanone oxime par  $AlLiH_4$  dans l'éther (70d).

Schéma 32.

- Que l'on isole peu d'amine éthylénique 40, s'explique en admettant une migration de la liaison  $C_{(1)}-C_{(2)}$  de 42 beaucoup plus rapide que la substitu-



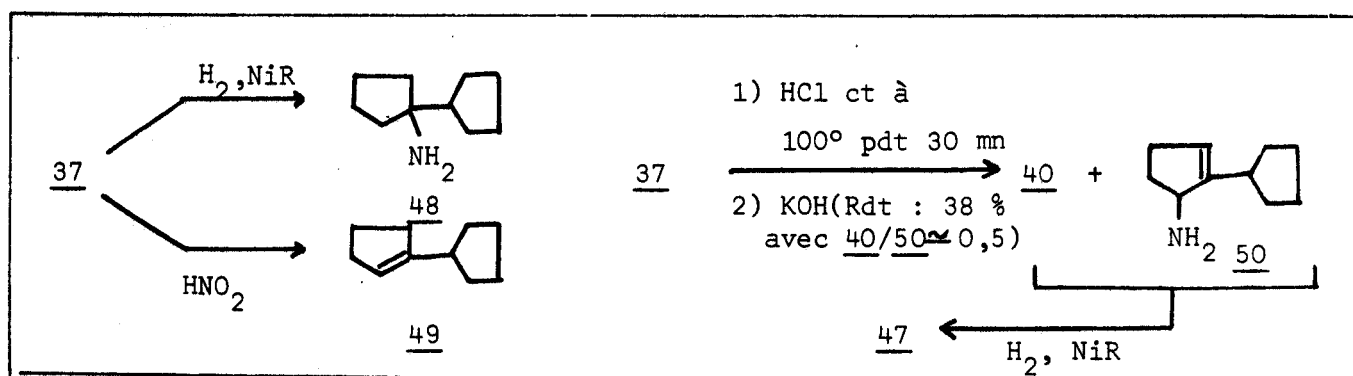
tion du groupement Ome par l'ion hydrure ; cette amine 40 placée dans les conditions de l'expérience demeure inchangée.

SEPARATION ET ETUDE DES  
DIFFERENTS PRODUITS OBTENUS

Les composés 37, 38 et 39a obtenus en mélange au départ de l'oxime 36 sont séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice. Cependant si la séparation pipéridine-pipéridéine ou pipéridine-aziridine est aisée, il en va autrement pour la séparation pipéridéine-aziridine, la différence de basicité des produits étant moins importante qu'elle ne l'est pour les constituants des deux couples précédents : en solution étherée, la pipéridéine 38 et l'aziridine 37 sont respectivement environ 28 et 38 fois moins basiques que la pipéridine 39a. La chromatographie préparative en phase vapeur permet aussi de séparer les trois constituants du mélange, l'ordre d'éluion étant inverse de celui qui est observé par chromatographie sur colonne.

a) Cyclopentyl-1 aza-6 bicyclo[3.1.0]hexane 37 :

Son hydrogénation catalytique sur nickel Raney à pression atmosphérique conduit à la cyclopentyl-1 cyclopentylamine 48 ; sous forte pression d'hydrogène la réduction est moins sélective : 48/47  $\approx$  8/1. L'acide nitreux transforme 37 en cyclopentyl-1 cyclopentène 49.



b) Cyclopentyl-2 pipéridine 39a :

Elle est identique à un échantillon obtenu par réduction catalytique sur nickel Raney de l' $\alpha$ -cyclopentène-1 yl pyridine 51 (schéma 34) synthétisée selon la méthode énoncée par (71) ; traitée sur charbon palladié à la tempéra-

ture de 300°, elle subit une aromatisation en  $\alpha$ -cyclopentylpyridine 52 ; la position du substituant cyclopentyle est confirmée par spectroscopie RMN.

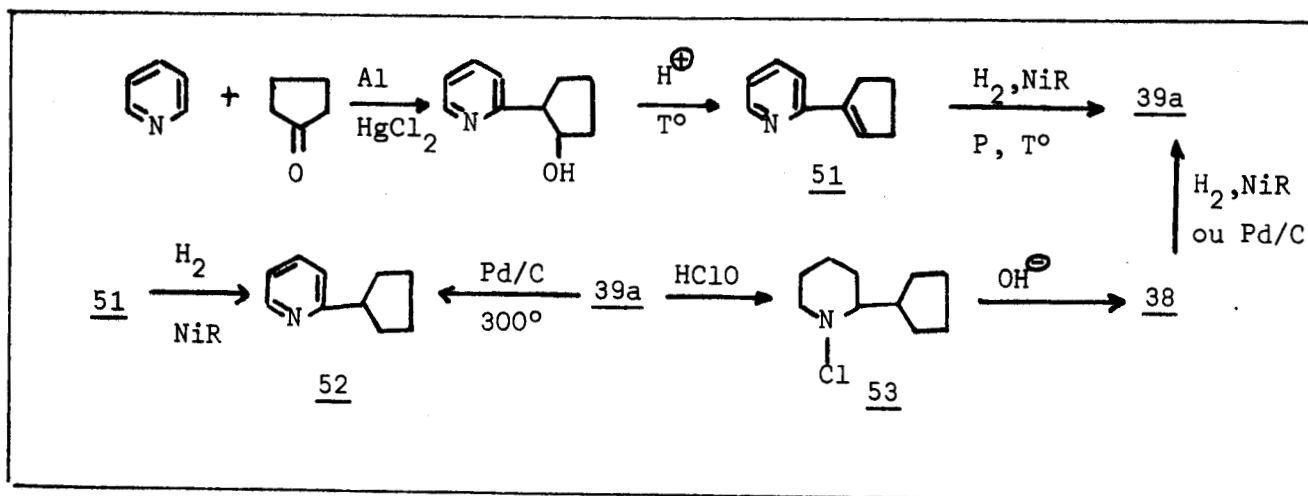


Schéma 34.

Etude de l'équilibre conformationnel :

Des études (72) ont montré que ces molécules existent dans la conformation "chaise".

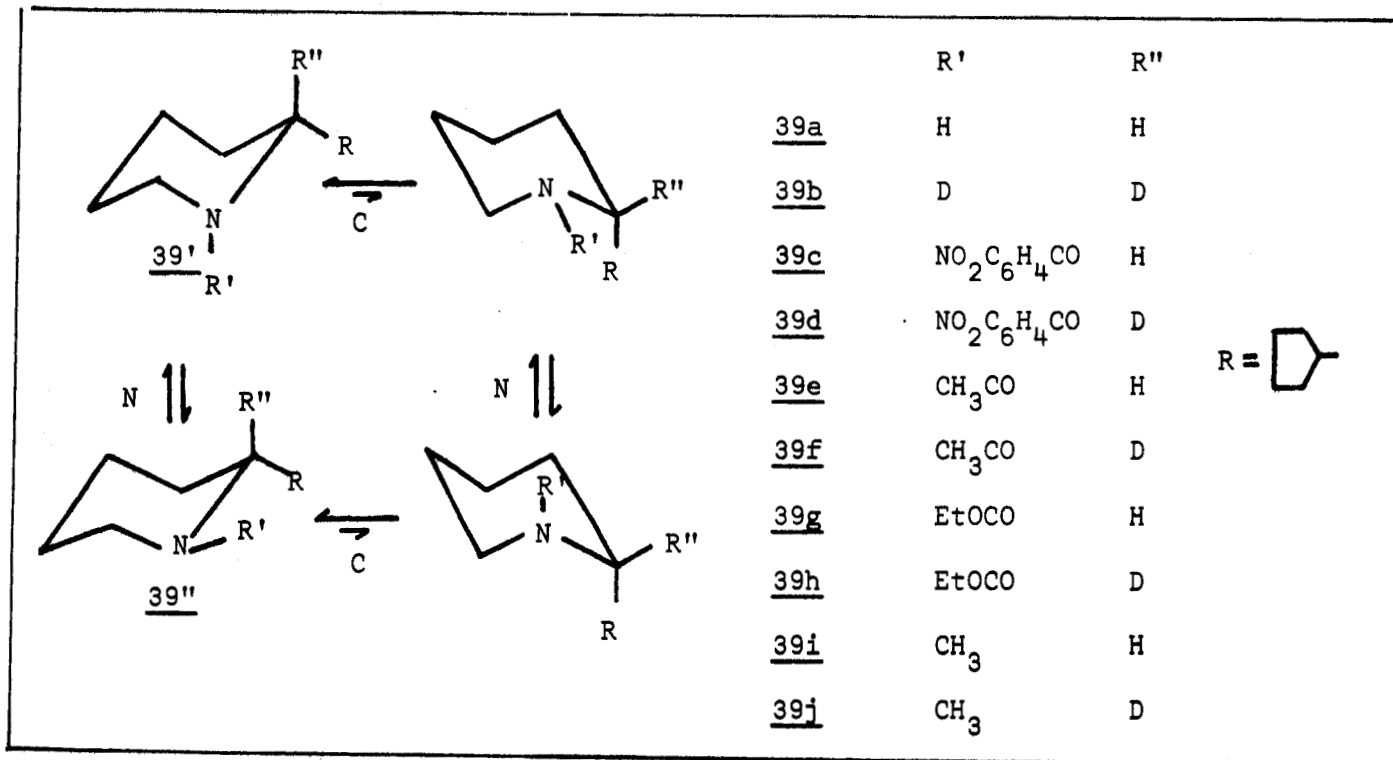
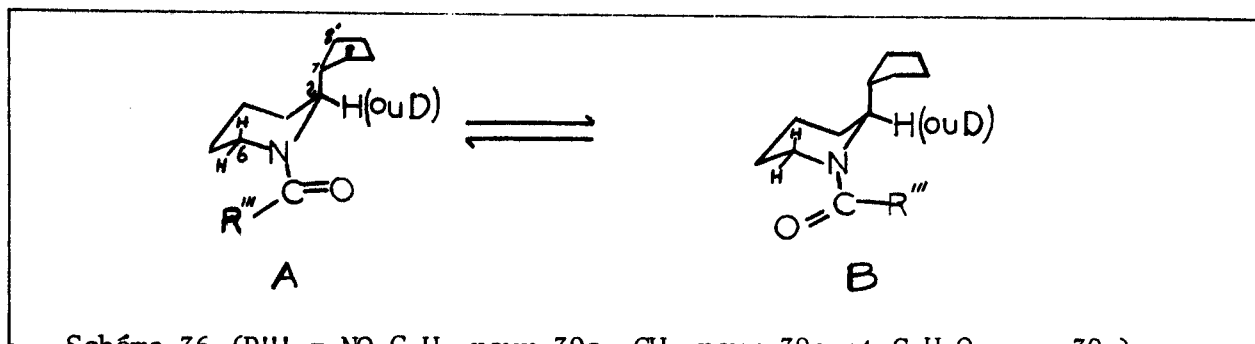


Schéma 35.

Les interconversions de ces systèmes sont représentées dans le schéma 35. Cependant comme le substituant cyclopentyle en position 2 aura de préférence une disposition équatoriale, seuls seront considérées pour la pipéridine 39a

ou 39b, les invertomères 39' et 39'' dont nous avons essayé d'évaluer les proportions (voir annexe IV) ; l'examen des déplacements chimiques et des constantes de couplages observés en RMN semble confirmer cette hypothèse structurale : le proton équatorial  $H_e^6$  apparaît à  $\delta = 3,03$  comme un doublet ( $J_{6e6a} \approx -11,25$  Hz), chaque composante ayant un aspect quadruplet (la littérature indique 2,93 ppm (73) et 2,80 ppm (74) pour le proton correspondant de la méthyl-2 pipéridine) ; les signaux des protons axiaux  $H_a^6$  et  $H_a^2$  se situent respectivement à 2,56 ppm (une analyse de premier ordre donnerait :  $J_{5a 6a} \approx 9,5$  Hz,  $J_{5e 6a} \approx 4$  Hz) et à 2,20 ppm ( $W 1/2 \approx 13$  Hz), ce dernier signal étant absent pour le composé 39b ; les données obtenues pour la pipéridine 39a protonée (picrate, trifluoroacétate, chlorhydrate) montrent que la différence ( $\delta_{6e} - \delta_{6a}$ )  $\approx 28$  Hz est inchangée, mais que le proton  $H_a^2$  subit un déblindage supérieur : ( $\delta_{6a} - \delta_{2a}$ )  $\approx 6$  Hz. Pour les composés 39c et 39e, l'interconversion des rotamères est suffisamment lente à la température de 37° pour permettre la "séparation" RMN des forme cis (A) et trans (B) (schéma 36) également peuplées ; l'aspect et la position du signal émis par le proton en position -2- montrent que le substituant cyclopentyle est principalement sous forme axiale : une disposition équatoriale se traduirait par l'apparition d'une interaction importante type "contrainte A (1,3) " (75) défavorisant fortement cette conformation (le même résultat est observé pour le benzamide (76 a,b) et l'acétamide (76) de la méthyl-2 pipéridine). Le passage du produit 39e à son dérivé deutérié 39f (ou de 39c à 39d), montrent que les glissements chimiques des protons équatoriaux  $H_e^2$  (A),  $H_e^6$  (B) d'une part et  $H_e^2$  (B),  $H_e^6$  (A) d'autre part sont pratiquement équivalents, les premiers étant plus déblindés que les seconds ( $\Delta\delta = \delta_{6e} (B) - \delta_{6e} (A) \approx 0,90$  ppm pour 39f et 1,30 ppm pour 39d). Pour le composé 39g, l'échange est suffisamment rapide à l'échelle des fréquences de la RMN et l'individualisation des rotamères n'est plus observable à la température de 37° ; ce phénomène d'interconversion rapide est également observé pour les benzamides et acétamides précédents si l'enregistrement spectral est effectué à 70°.



c) Cyclopentyl-2  $\Delta^1$ -pipéridéine 38 :

Elle s'identifie à un échantillon synthétisé selon la méthode indiquée par (69a) à partir de la cyclopentyl-2 chloro-1 pipéridine 53. Sa structure

imine est confirmée par la forte bande d'absorption IR de la double liaison carbone-azote à  $1660\text{ cm}^{-1}$  et par les signaux RMN des protons en position 3,6,7 centrés respectivement à 2,07, 3,50 (triplet :  $J \approx 5\text{ Hz}$ ) et 2,50 ppm (schéma 37). La forme énamine tautomère 38a n'apparaît pas en RMN bien qu'en IR nous décelions une faible absorption à  $3250\text{ cm}^{-1}$ , observée par ailleurs pour d'autres pipéridéines (69a, 77). La mobilité des hydrogènes en position 3 et 7 est mise en évidence par échange isotopique, les premiers s'échangeant beaucoup plus vite que les seconds avec les atomes de deutérium de l'eau lourde.

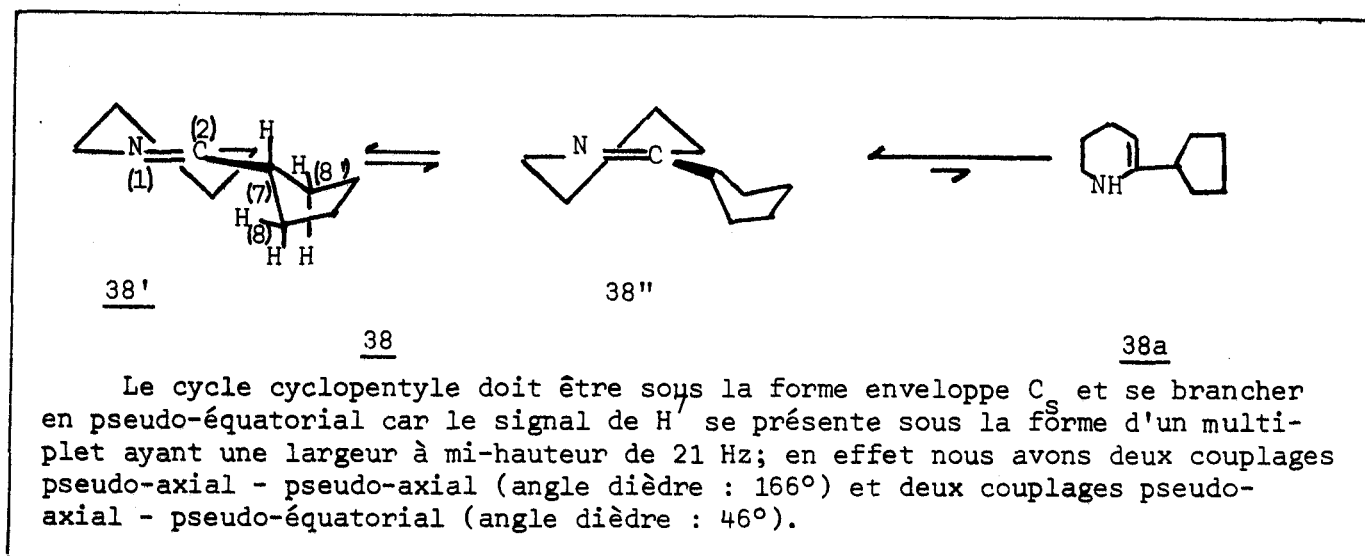
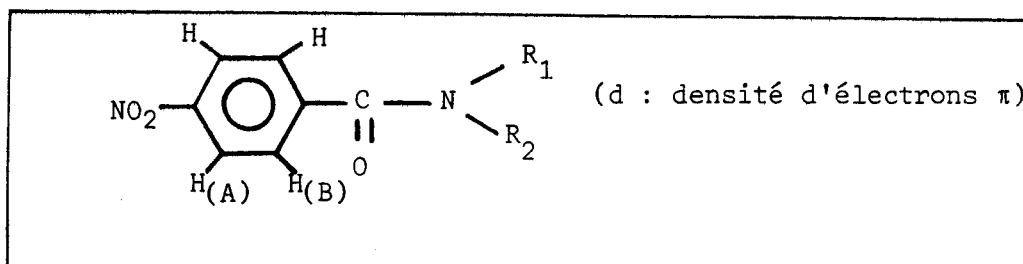


Schéma 37.

Traitée par le chlorure de paranitrobenzoyl (sa réactivité avec ce dernier, comparativement à 39a et 37 est infiniment moindre) en présence de triéthylamine dans l'éther, elle fournit principalement la cyclopentyl-2 p-nitrobenzoyl-1  $\Delta^2$ -pipéridéine 38b dont l'identification structurale s'appuie sur l'examen des déplacements chimiques des protons en position 3 ( $\delta = 5,40\text{ ppm}$ ) et 6 ( $\delta = 3,63\text{ ppm}$ ) ; à cause de la plus grande stabilité de la double liaison endocyclique dans les cycles à six chaînons (78), le produit 38c à double liaison exocyclique se trouve défavorisé (schéma 38).

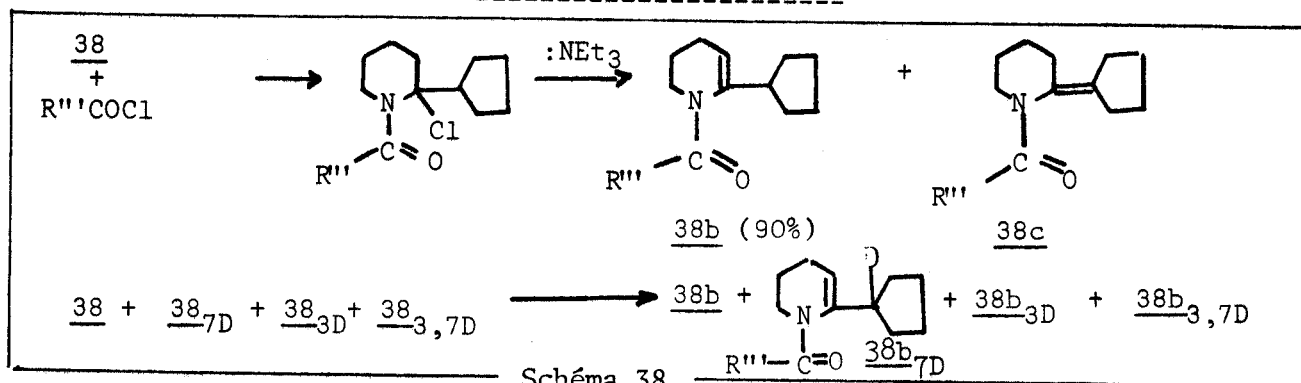
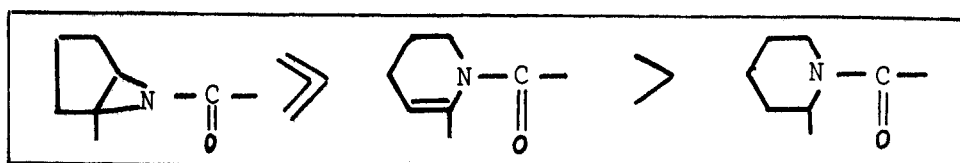
— Etude en RMN des protons aromatiques des paranitrobenzamides diversement substitués à l'azote : Les radicaux accepteurs d'électrons déplacent l'absorption vers les champs plus faibles en raison de l'effet d'écran local diamagnétique ; si l'on applique pour les protons aromatiques la corrélation entre le déplacement subi par un proton du cycle par rapport au benzène ( $\delta = 7,27\text{ ppm}$ ) et la densité d'électron  $\pi(d)$  des atomes de carbone auxquels il est lié, soit une différence de un ppm pour une variation de la densité d'environ 0,1 électron nous obtenons pour les atomes A et B du noyau aromatique les valeurs indiquées dans le tableau XXIII ; ces effets sont plus importants pour la position ortho que pour la position méta.

TABLEAU XXIII



$R_1, R_2$	$\Delta\nu_{AB}$	$J_{AB}$ en Hz	$\nu_A$ en ppm	$\nu_B$	$d_A$	$d_B$
	12	8,5	8,35	8,15	0,892	0,912
	32	8,5	8,37	7,83	0,890	0,944
	42	8,5	8,37	7,67	0,890	0,960

Nous remarquons que l'effet déblindant du carbonyle est notablement modifié par la nature des substituants de l'atome d'azote ; le groupement aziridinyle déplace le plus l'absorption des protons en ortho vers les champs faibles : ceci traduit la diminution du caractère p du doublet libre de l'azote des éthylémines ; l'effet mésomère donneur de l'azote en satisfaisant l'appel des électrons de l'oxygène du carbonyle, diminue l'action du groupe carbonyle sur le noyau benzénique et nous avons donc une diminution de l'effet dans la série aziridine,  $\Delta^2$ -pipéridéine et pipéridine :



d) Cyclopentylidène-2 cyclopentylamine 40 :

En CPV cette amine s'identifie à un échantillon obtenu en réduisant l'oxime 36 par le Zn en milieu acétique selon la méthode (65a). Par réduction catalytique sur NiR elle fournit les amines 47.

e) Cyclopentylidène-2 aza-6 bicyclo[3.1.0]hexane 41.

Par réduction catalytique sur NiR et sous pression d'hydrogène, il donne un mélange d'amines 47 (28 %) et de cyclopentyl-3 cyclopentylamine (72 %), dont le proton en position 1 résonne vers 3,35 ppm.

f) Cyclopentyl-2 cyclopentylamines 47 :

Elle se présente sous la forme de deux diastéréoisomères cis 47c et trans 47t en proportions variables selon le mode d'obtention (tableau XXIV).

TABLEAU XXIV.

Mode d'obtention	Pourcentages relatifs des amines isomères		Rendement
	trans : <u>47t</u>	cis : <u>47c</u>	
<u>36</u> $\xrightarrow[\text{NiR ; CH}_3\text{OH/KOH}]{\text{H}_2, 100\text{Kg ; } 60^\circ}$	50	50	88 %
<u>36h</u> $\xrightarrow{\text{Na / EtOH}}$	82	18	65 % (79)
<u>36h</u> $\xrightarrow[\text{reflux}]{\text{AlLiH}_4 / \text{THF}}$	45	55	22 %

Etude de l'équilibre conformationnel de 47t et 47c :

L'examen des signaux émis en RMN par le proton en position 1 apporte des renseignements sur les conformations privilégiées de ces deux amines. Pour l'isomère trans nous observons un multiplet mal résolu centré à 2,95 ppm. La distance entre les composantes extrêmes est de 17 Hz ; cela semble en faveur d'une structure NH<sub>2</sub>-cyclopentyle trans quasi-diéquatoriaux (schéma 39).

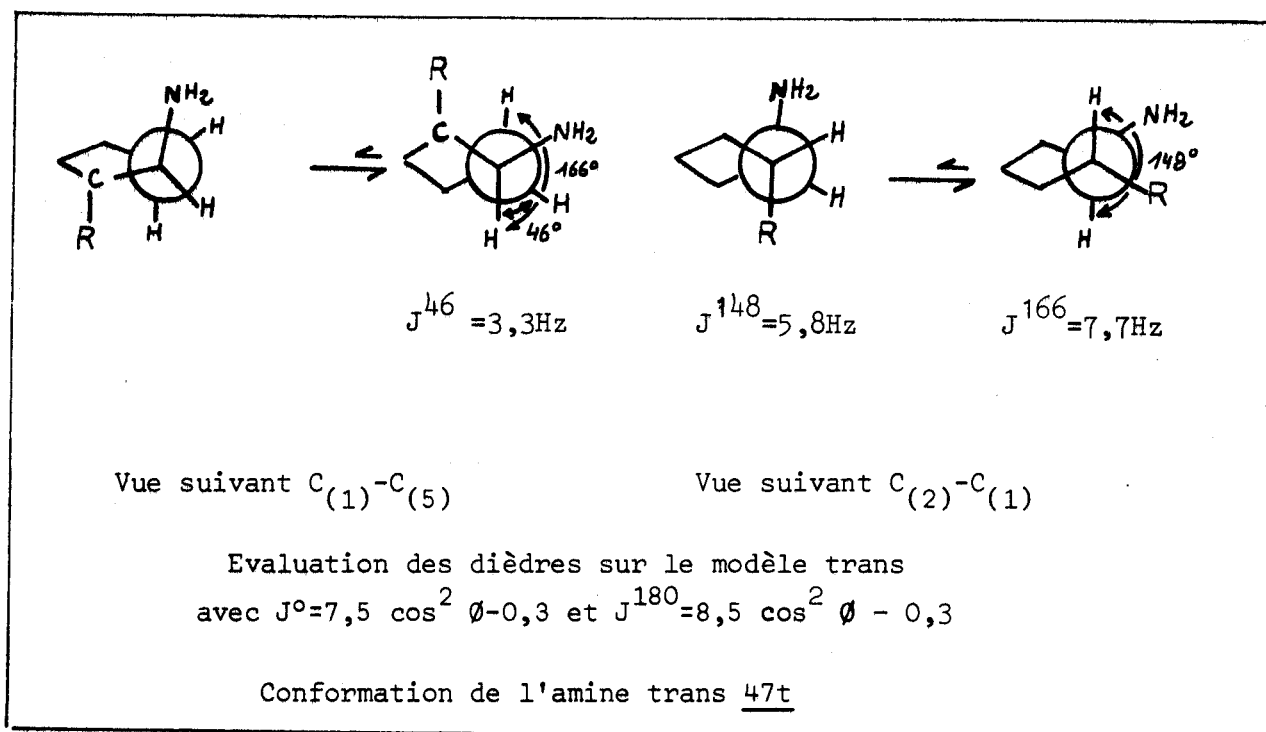


Schéma 39.

Pour le dérivé cis, le motif de ce proton se situe à 3,28 ppm. Sa largeur à mi-hauteur est d'environ 7 Hz ; nous pouvons donc conclure à une disposition à tendance quasi-équatoriale pour H(1) et le substituant cyclopentyle : (schéma 40).

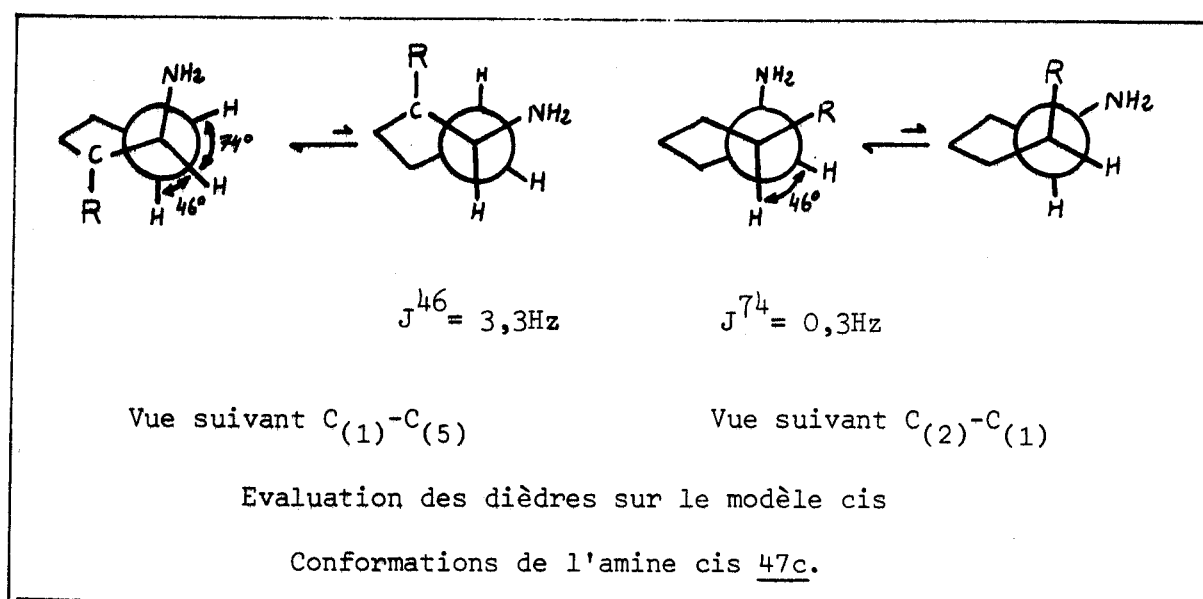


Schéma 40.

En fait, il convient de considérer que ces substances présentent probablement un équilibre conformationnel très déplacé vers les formes précédemment décrites et non pas une conformation unique bloquée, la RMN donnant une moyenne pondérée des paramètres.

Chacun des conformères peut correspondre au modèle "enveloppe"  $C_5$  [ou "croisé"]  $C_2$  avec possibilité d'une pseudo-oscillation limitée de ces formes (80).

En réaction avec le chlorure d'acétyle en milieu anhydre et en présence de triéthylamine, elles donnent les cyclopentyl-2 acétylamino-1 cyclopentanes cis et trans 47'c, 47't (schéma 41) ; le signal de RMN du proton  $H_{(1)}$  de l'isomère trans se situe à 4 ppm et celui de l'isomère cis à 4,4 ppm ; leur largeur de bande à mi-hauteur sont respectivement de l'ordre de 21 Hz et 17 Hz : cette valeur importante laisse suggérer pour le groupement cyclopentyle une disposition quasi équatoriale dans l'isomère trans et quasi axiale dans l'isomère cis, le groupement acétylamino vraisemblablement de conformation transoïde (81a) ayant dans les deux cas une orientation quasi équatoriale ; le proton porté par l'azote dans l'isomère 47't donne un doublet mal résolu [ $J \approx 9$  Hz,  $|\text{-NH-CH} \approx 180^\circ|$  (81b)] à 6,40 ppm.

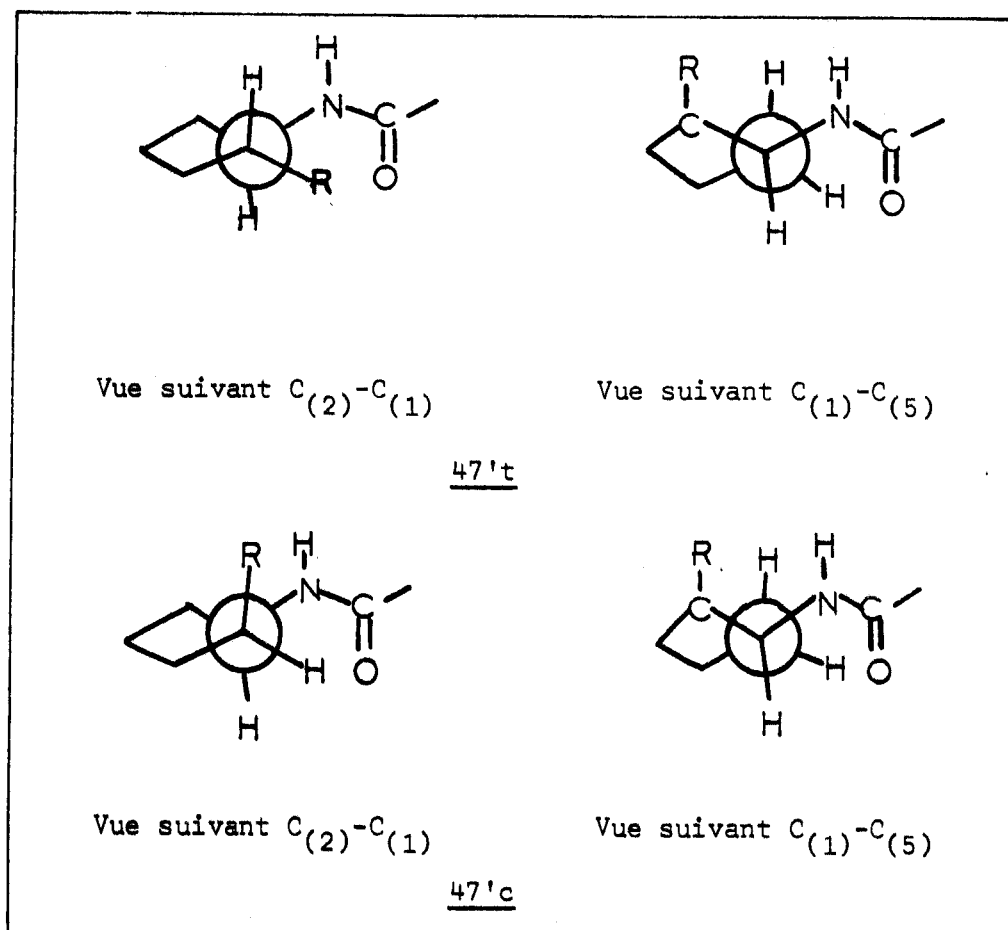


Schéma 41.



## PARTIE EXPERIMENTALE

L'appareillage utilisé, les conditions et techniques opératoires ont été indiqués au chapitre I. Les spectres de masse ont été déterminés au moyen d'un spectromètre Hitachi RMU 6E avec une énergie d'ionisation de 70eV et 10eV.

A) Préparation de la cyclopentylidène-2 cyclopentanone :  $C_{10}H_{14}O$ , M = 150.

Elle est préparée selon la méthode décrite par (82) avec un rendement de 74 %.  $Eb_1 = 81^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,5235$  ; litt. :  $Eb_{13} = 120-124^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,5223$  (82). On obtient aussi (10 %) de dicyclopentylidène-2,5 cyclopentanone.  $Eb_{0,5} = 135-136^\circ$  ; F =  $77^\circ$  après recristallisation dans le méthanol ; litt. :  $Eb_{12} = 190^\circ$  ; F =  $76-77^\circ$  (83).

B) Préparation de la cyclopentylidène-2 cyclopentanone oxime :  $C_{10}H_{15}NO$ , M : 165.

Le rendement global de la réaction est de 98 %.

F =  $125,5-125,8^\circ$  après recristallisation dans le méthanol aqueux; litt. : F =  $126,5^\circ$  (82).

N % calc. : 8,47 ; tr. : 8,46.

RMN ( $CDCl_3$ ) : 9,68 : s(OH) ; 2,68 : t, J=7,5 Hz ( $CH_2\alpha'$ ) ; 2,42 : t, J=7,5 Hz ; 2,29 : ( $CH_2$  allyliques) ; 1,5 à 2,10 : massif complexe.

CCM :

	$C_6H_6/AcOEt$	$C_6H_6/AcOEt$
	5 : 1	3 : 1
Rf	0,54	0,58

RMN de l'oxime 36h ( $CDCl_3$ ) : 9,55 : OH ; 2,50 : triplet mal résolu, W 1/2 = 18 Hz ( $H_\alpha$  et  $\alpha'$ ) ; 0,9 à 2,2 : massif complexe.

REDUCTION DE L'OXIME 36 PAR  $AlLiH_4$  :

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau XXII.

Analyse chromatographique du mélange de produits obtenus :

-CPV : sur colonne Carbowax 20M (15 %) potasse (5 %) ; l'ordre d'élution des composés est le suivant : 39a, 38, 37, 40 et 41.

Séparation par chromatographie :

CPV : Carbowax/KOH (7m),  $t_c$  : 175°,  $t_i$  : 210°,  $t_D$  : 230°, débit  $N_2$  : 170 cm<sup>3</sup>/mn ; le produit 38 collecté doit être distillé, car il subit une décomposition partielle au cours de la CPV.

-Chromatographie en phase liquide :

1) Séparation des trois constituants 37, 38, 39a en mélange :

2 g de mélange sont séparés sur une colonne de silicagel ( $\emptyset$  : 22 mm, L : 350 mm) ; l'élution au chloroforme permet de sortir 37 puis 38 ; 39a est élué par le méthanol.

2) Séparation d'un mélange des produits 37 et 39a (30 : 70) :

11,60 g de mélange sont passés au travers d'une colonne de silicagel ( $\emptyset$  : 30 mm, L : 600 mm) ; l'élution par le chloroforme permet de récupérer 3,10 g d'aziridine (89 %) et l'élution au méthanol 7,10 g de pipéridine (87,5 %).

C) Synthèse de la cyclopentyl-2  $\Delta^1$ -pipéridéine 38 :

1) Par réduction de l'oxime 36 avec  $AlLiH_4$  :

Le mélange de composés obtenus par réduction de l'oxime 36 avec  $AlLiH_4$  dans l'éther, est mis à réagir avec une quantité molaire de chlorure de paranitrobenzoyle égale à celle de 39a et 37 réunis ; on opère dans l'éther sec en présence d' $Et_3N$  ; après 15 mn d'agitation le sel d'amine formé est éliminé et le filtrat concentré sous vide ; par distillation nous obtenons la pipéridéine attendue avec un rendement de l'ordre de 30 % par rapport à l'oxime de départ.

2) Par déchlorhydratation alcaline de la N-chloro cyclopentyl-2 pipéridine 53 :

Le dérivé 53, repris avec la potasse méthanolique selon (69a) fournit la pipéridéine 38 (Rdt : 75 %).

Identification et caractérisation de la pipéridéine 38

Masse : à 70eV M<sup>+</sup> 151 (14 %), m/e 110 (100 %), 111 (9,6 %).  
à 10eV M<sup>+</sup> 151 (25 %), m/e 110 (100 %), 111 (11 %).

Dérivés cristallisés :

Picrate : C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>, M : 380,4.

N basique % : calc. : 3,68 ; tr. : 3,65.

RMN (acétone deutérée) : 8,80 : singulet (2H, protons benzéniques) ; 3,87 : (H<sub>6</sub>) ; 3,43 : (H<sub>7</sub>) ; 3,07 (H<sub>2</sub>) ; 1,35 à 2,60 : massif complexe.

Cyclopentyl-2 p-nitrobenzoyl-1 Δ<sup>2</sup> pipéridéine 38b : C<sub>17</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, M : 300,4.

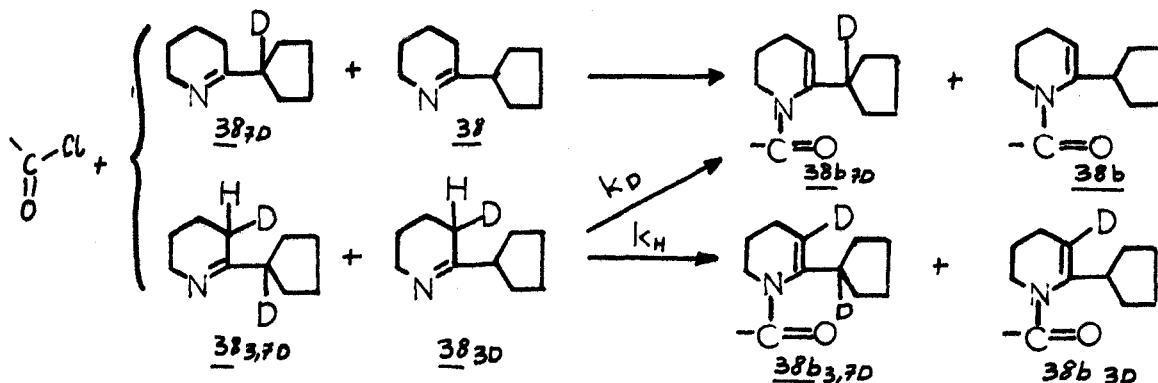
Analyse calc. : C % 67,96 H % 6,72 N % 9,32  
tr. : 67,30 6,66 9,35

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 8,1 : protons benzéniques ; 5,40 : proton vinylique (triplet J = 3,5 Hz) ; 3,63 : H<sub>6</sub> (triplet, J = 5,25 Hz) ; 2,70 : H<sub>7</sub> ; 2,20 : H<sub>4</sub> ; 1 à 2 : massif complexe.

D) Synthèse de la cyclopentyl-2 Δ<sup>1</sup>-pipéridéine monodeutériée 38d :

Le produit de la réduction de l'oxime 36 par AlLiH<sub>4</sub>, après hydrolyse à l'eau lourde est traité comme précédemment. L'analyse du spectre de RMN montre que nous avons introduit un seul atome de deutérium qui se répartit sur les carbones 3 et 7 avec H en C<sub>7</sub>/D en C<sub>7</sub> ≈ 0,65 / 0,35.

Masse : à 70eV M<sup>+</sup> : 151, 152, 153 indique que nous avons essentiellement les espèces 38<sub>7D</sub>, 38<sub>3,7D</sub>, 38, 38<sub>3D</sub> ; la bideutériation n'a pratiquement pas lieu, comme en témoigne l'absence du pic 154. Ce mélange de pipéridéines différemment deutériées, traité avec le chlorure de p-nitrobenzoyle donne (38b + 38b<sub>7D</sub>) et (38b<sub>3D</sub> + 38b<sub>3,7D</sub>) dans le rapport 55/45 ; nous aurions donc un effet isotopique primaire k<sub>H</sub>/k<sub>D</sub> ≈ 2,25.



	D en position 3 <sup>(*)</sup>	H en position 3	D éliminé	H éliminé
au départ	0,65 pour $\underline{38}_{3,7D} + \underline{38}_{3D}$	0,65 pour $\underline{38}_{3,7D} + \underline{38}_{3D}$	0,20	0,45
à l'arrivée	0,45 provenant de $\underline{38}_{3,7D} + \underline{38}_{3D}$	0,20 provenant de $\underline{38}_{3,7D} + \underline{38}_{3D}$		
(*) Les proportions en produits C-3 bideutériés seraient négligeables.				

E) Synthèse de la cyclopentyl-2 dideutério-6,6  $\Delta^1$ -pipéridéine avec répartition d'un atome de deutérium sur C-3 et C-7 38e:

L'oxime 36 est réduite par  $AlLiD_4$  en solution dans l'éther sec ; l'hydrolyse est effectuée avec  $D_2O$ .

Masse : à 70eV  $M^+$  : 153 (16,5 %) 154 (7,5 %) 155 (2 %) 156 (0,2 %).

m/e : 112 (100 %), 113 (48 %), 114 (8,5 %).

à 10eV  $M^+$  : 153 (24 %) 154 (10,5) 155 (3 %)

m/e : 112 (100 %), 113 (50 %).

L'enregistrement du spectre de masse de ce produit 38e, confirme l'absence de la bideutériation sur le sommet 3 (très faible pic m/e 156 qui serait issu de  $\underline{38}_{3,3,6,6,7D}$ )

F) Obtention de l'aziridine 37 :

Le mélange de composés, obtenus par réduction de l'oxime 36 par  $AlLiH_4$  dans le THF, est repris dans l'alcool puis traité sur Pd/C à 10 % en présence d'hydrogène pendant 48 heures ; la pipéridéine 38 est transformée en pipéridine 39a ; l'aziridine 37 est séparée de cette dernière par chromatographie sur colonne comme indiqué précédemment.

Dérivés cristallisés de 37 :

Picrate :  $C_{16}H_{20}N_4O_7$ , M : 380,4

N basique % : calc. : 3,68 ; tr. : 3,65.

Cyclopentyl-1 paranitrobenzoyl-6 aza-6 bicyclo (3.1.0) hexane :  $C_{17}H_{20}N_2O_3$ ,  
M : 300,4.

Analyse calc. : C % 67,96 H % 6,72 N % 9,32

tr. : 67,32 6,68 9,22.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8,25 : protons benzéniques ; 3,16 :  $\text{H}_5$  ( $W\ 1/2 \approx 5\ \text{Hz}$ ), ce signal est absent pour l'aziridine obtenue par réduction de l'oxime 36 avec  $\text{AlLiD}_4$  ; 0,80 à 3,30 : massif complexe.

G) Obtention de la pipéridine 39a :

- 1) Par traitement sur NiR de l'ensemble des produits obtenus par réduction de l'oxime 36 avec  $\text{AlLiH}_4$  dans l'éther :

L'hydrogénation sous pression (160 kg) est réalisée en 9 h à température ambiante au sein de la potasse alcoolique 0,2 N ; nous obtenons ainsi un mélange de pipéridine 39a et d'amines primaires 47 et 48 (rendement de la réduction : 95 %) ; la pipéridine 39a est isolée par distillation après blocage des amines primaires à l'état d'imines de l'aldéhyde salicylique.

- 2) Par réduction avec  $\text{AlLiH}_4$  :

La pipéridéine 38 en solution dans l'éther est ajoutée goutte à goutte à une suspension d' $\text{AlLiH}_4$  (6 fois la théorie) dans le même solvant. On laisse à reflux de l'éther pendant 6 h. On obtient ainsi la pipéridine 39a avec un rendement de 81 %. L'emploi de  $\text{AlLiD}_4$  pour la réduction et de  $\text{D}_2\text{O}$  pour l'hydrolyse permet d'accéder à la pipéridine 39b.

- 3) Par réduction de l'oxime 36 avec  $\text{AlLiH}_4/\text{AlCl}_3$  :

Voir tableau XXII

- 4) Par réduction sous pression (150 kg) de 1' $\alpha$ -cyclopentène-1 yl-pyridine 51 (Rdt en 39a : 93 %) :

Comme catalyseur nous employons le NiR et comme solvant, l'éther ; nous opérons d'abord pendant 1 h 30 à température ambiante, puis à 110° pendant 5 h.

Caractérisation de 39a :

Dérivés cristallisés :

Picrate :  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7$  , M : 382,38.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8,80 : protons benzéniques ; 8,18 :  $\text{NH}_2^+$  ; 3,61 : doublet,  $J_{\text{gem}} = 11\text{Hz}$ ,  $\text{H}_e^6$  ; 3,10 ;  $\text{H}_a^6 + \text{H}_a^2$ , massif ; 0,90 à 2,66 : massif complexe.

Trifluoroacétate, RMN : 3,64 ; d,  $J_{\text{gem}} = |11,5|\text{Hz}$ ,  $\text{H}_e^6$  ; 3,17 :  $\text{H}_a^6$  ; 3,08 :  $\text{H}_a^2$  ; 1,83 : massif complexe.

Amides : RMN ( $\text{CDCl}_3$ ), voir tableau XXV (annexe III).

Caractérisation de 39b :  $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{D}_2\text{N}$ , M : 155,3.

IR (en solution 0,1 M dans  $\text{CCl}_4$  à 0,5 mm d'épaisseur) :  $2785\text{ cm}^{-1}$  ; région des bandes T (84,85) ; voir annexe IV .

H) N-méthyl cyclopentyl-2 pipéridine 39i :  $\text{C}_{11}\text{H}_{21}\text{N}$  , M : 167,3.

On l'obtient par méthylation de la pipéridine 39a, selon la méthode d'ESCHWEILER-HESS (86). Au départ de 39b nous obtenons le produit 39j.

$\text{Eb}_{15} = 108^\circ$ .

IR (en solution 0,1 M dans  $\text{CCl}_4$  à 0,5 mm d'épaisseur) :  $2790\text{ cm}^{-1}$  (vibration de valence du  $\text{CH}_2$  en  $\alpha'$ ).

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : 2,92 :  $\text{H}_e^6$ , d,  $J_{\text{gem}} = 11,5\text{ Hz}$  ; 2,30 : s,  $\text{CH}_3$  ;  $\approx 2,28$  :  $\text{H}_a^6$  ;  $\approx 1,98$  :  $\text{H}_a^2$  (signal absent dans le cas de 39j) ; 1,52 : massif complexe ; l'enregistrement dans  $\text{CCl}_4$  se traduit par un blindage de 7 Hz de  $\text{H}_e^6$  et de 5 Hz pour  $\text{CH}_3$  et  $\text{H}_a^2$ .

RMN de la pipéridine 39i protonée : la position du signal émis par  $\text{H}_a^2$  est déterminée en comparant les spectres de 39i et 39j protonées.

- Dans  $\text{CF}_3\text{COOH}$  : 3,65 :  $\text{H}_e^6$  ; 3,33 :  $\text{H}_a^6$  ; 3,24 :  $\text{H}_a^2$  ; 3,09 : d,  $J = 5,25$  et 3 : d,  $J = 5,25\text{ Hz}$  ( $\text{CH}_3$ ) ; 1,85 : massif complexe.
- Chlorhydrate dans  $\text{D}_2\text{O}$  : 3,48 :  $\text{H}_e^6$  ; 3,22 :  $\text{H}_a^6$  ; 3,09 :  $\text{H}_a^2$  ; 2,90 et 2,82 : s,  $\text{CH}_3$  ; 1,72 : massif complexe.
- $\text{HCOOH}$  (0,8M) : 3,06 : d,  $J = 5,5\text{ Hz}$  et 2,97 : d,  $J = 5,5\text{ Hz}$  ( $\text{CH}_3$ ).
- $\text{HCOOH}/\text{D}_2\text{O}$  : 3,06 et 2,97 : s,  $\text{CH}_3$ .
- $\text{P}_2\text{O}_5/\text{D}_2\text{O}$  : 2,90 et 2,88 : s,  $\text{CH}_3$ .

La pipéridine N-méthylée 39i protonée, existe donc à l'état de deux isomères géométriques dans le rapport 53/47, le plus abondant ayant son substituant méthyle résonnant à champ faible (87).

I)  $\alpha$ -cyclopentyl pyridine 52 :

L'aromatisation est effectuée selon une variante de (88). 3g de pipéridine 39a sont chauffés à  $300^\circ$ , en présence de 0,5 g de Pd/C à 10 % ; le catalyseur est lavé à l'éther ; Rdt : 75 %.

La réduction sur NiR à pression atmosphérique de la pyridine 51 en solution dans l'éther permet aussi d'accéder au produit 52.

J) N-chloro  $\alpha$ -cyclopentyl pipéridine 53 :

Nous l'obtenons avec un rendement de 85 % en appliquant la méthode décrite par SURZUR et coll. (89) pour les amines secondaires éthyléniques.

K) Obtention de la cyclopentyl-1 cyclopentylamine 48 :

L'aziridine 37, en mélange avec les produits 38 et 39a est hydrogénée sur NiR à pression atmosphérique au sein de la potasse alcoolique 0,04 N ; après action de l'aldéhyde salicylique on élimine la pipéridine formée ; l'imine obtenue régénère par hydrolyse acide l'amine 48.

L) Synthèse de la cyclopentylidène-2 cyclopentylamine 40 :

Elle est obtenue par réduction de l'oxime 36 par le Zn en milieu acétique ; Rdt = 10%.

M) Synthèse de la cyclopentyl-2 cyclopentylamine 47 :

L'hydrogénation de l'oxime 36 (3g) est réalisée sous 100 kg de pression, à 60° pendant 5 h au sein du méthanol (30 cm<sup>3</sup>) en présence de potasse (1g) ; il se forme deux amines diastéréoisomères 47t et 47c dans le rapport 50/50 avec un rendement de 90 % ; la réduction par Na/EtOH selon (79) nous a donné 82 % de trans et 18 % de cis (Rdt = 65 %).

Eb<sub>2</sub> : 66° ; n<sub>D</sub><sup>21</sup> = 1,4841 ; litt. : Eb<sub>15</sub> = 102° (79).

IR : 3380, 3300, 1610 cm<sup>-1</sup> (NH<sub>2</sub>)

RMN : pour le signal de H <sub>$\alpha$</sub> , voir partie théorique ; 2 : s(NH<sub>2</sub>) ; 0,75 à 2,4 : massif complexe.

RMN du trifluoroacétate : 6,53 : NH<sub>3</sub><sup>+</sup> ; 3,91 et 3,68 : CH-N ; 0,9 à 2,5 : multiplet.  $\oplus$

Picrate : C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub> , M : 382,4 ; F = 164° (toluène).

N-benzoyl cyclopentyl-2 cyclopentylamines : C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO, M : 257,4.

F = 138,2-139° [de l'éthanol] ; Rdt quantitatif.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 7,80 (2H) et 7,50 (3H) : protons benzéniques ; 6,83 (0,62H) et 6,43 (0,38 H) : NH ; 4,56 (0,62 H) et 4,20 (0,38 H) : CHN ; 0,80 à 2,30 : massif complexe.

Le dérivé cristallisé fondant à 138,2-139° serait un mélange d'isomères cis et trans dans le rapport 38/62 [36/64 d'après le diagramme de fusion donné par (79)] ; l'amide cis serait donc plus soluble dans l'alcool puisque nous sommes

partis d'un mélange d'amines cis et trans 50 : 50.

*N*-acétyl cyclopentyl-2 cyclopentylamines :

F = 86° (pour les amines obtenues par réduction de l'oxime 36 sur NiR)

F = 106° (pour les amines obtenues par réduction de l'oxime 36h par Na/EtOH.)

RMN (pour F = 86°) : 6,22 : NH ; 4,40 (0,5 H) et 4 (0,5 H) : CH-N ; 2  
et 1,98 : CH<sub>3</sub> ; 0,8 à 2,30 : massif complexe.

RMN (pour F = 106°) : 6,40 : NH (d, J ≈ 9 Hz) ; 4 : CH-N ; 1,98 : CH<sub>3</sub>.



## CHAPITRE IV

ACTION DU BROMURE D'ÉTHYLMAGNÉSIUM SUR  
LA CROTONALDOXIME FORME SYN : OBTENTION  
D'AZIRIDINE ÉTHYLÉNIQUE.

-0-0-0-0-0-0-0-

## PARTIE THEORIQUE

La formation d'aziridines secondaires par action des réactifs de GRIGNARD ou des organolithiens sur les oximes de cétones saturées est connue (98) ; cette réaction constitue une bonne synthèse régiospécifique et stéréospécifique de ces aziridines (13, 46, 99).

Pour notre part, nous avons fait réagir le bromure d'éthylmagnésium avec la crotonaldoxime syn 1a, ce qui nous a fourni un mélange de vinyl-2 éthyl-3 aziridine 54 et de (butyl-2)-2 éthyl-3 aziridine 55 trans (6) ; les proportions en produits 54 et 55 sont influencées par la vitesse d'introduction de l'oxime

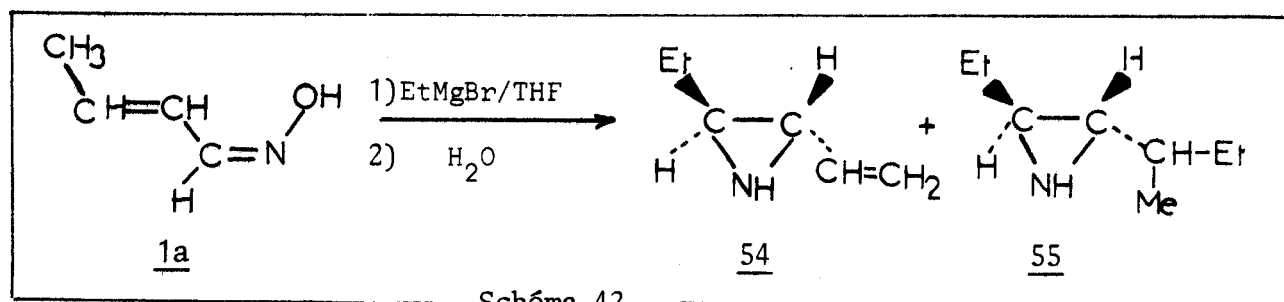


Schéma 42.

dans la solution bouillante de réactif magnésien, l'éthylénimine 54 étant toujours majoritaire. Cette réaction constitue le premier exemple de synthèse de vinyl-2 alkyl-3 aziridines à partir d'oximes de dérivés carbonyles  $\alpha$ -éthyléniques.

INTERPRETATION DE LA REACTION DE SYNTHÈSE DE 54

La salification de l'oxime est évidente mais l'addition de l'organomagnésien sur la liaison éthylénique est défavorisée par l'encombrement stérique. Il faut envisager une réaction concurrente qui consiste en l'arrachement d'un hydrogène allylique du groupement méthyle sous l'influence de la base magnésienne ; l'examen de nos résultats a montré que l'on obtient une seule des deux aziridines diastéréoisomères (isomère thréo) : la réaction est donc stéréospécifique et procède vraisemblablement par l'intermédiaire azirine 56 (schéma 43). Le passage par le stade azirine postulé par EGUCHI et coll. (98f) a été prouvé dans le cas de l'oxime de l'acétophénone (99d); d'autre part les travaux de CARLSON (100) ont montré que l'addition du réactif de GRIGNARD sur une azirine s'effectue du côté du plan de cette dernière qui est le moins encombré. Il est donc normal qu'à partir des intermédiaires 56 et 57 nous n'aboutissions qu'à la formation d'aziridines trans 54 et 55.

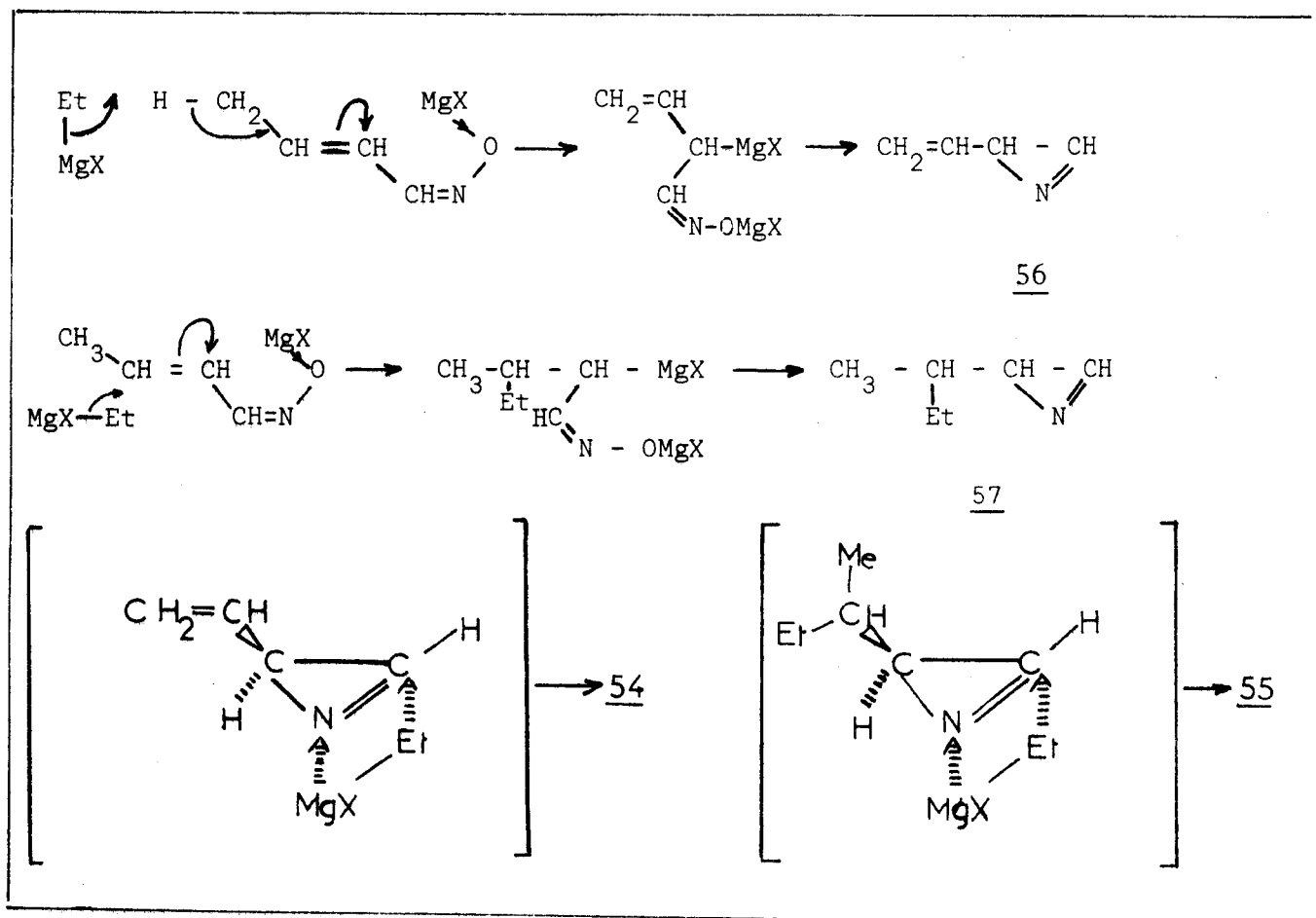


Schéma 43.

DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DE L'AZIRIDINE 54

L'examen des signaux émis en RMN par le proton en position 2 apporte des renseignements quant à la stéréochimie de cette aziridine ; un quadruplet centré à 2,03 ppm est observé ; une analyse en premier ordre de ce signal permet d'atteindre les constantes de couplages  $J_{H_2, H_3} = 2,5 \text{ Hz}$  et  $J_{H_2, H_4} = 6,75 \text{ Hz}$  ; la constante de couplage relativement faible (2,5 Hz) entre les protons  $H_2$  et  $H_3$  indique que nous sommes en présence d'une aziridine de configuration thréo (101).

Dans le cas d'une rotation empêchée du groupement vinyle autour de la liaison  $C_2-C_4$ , la constante  $J_{H_2, H_4} = 6,75$ , appliquée à une équation de KARPLUS donnée par GARBISCH (102) et modifiée selon  $J_{=CH-CH} = 9,5 \cos^2 \theta + 0,5 \sin^2 \theta$  pour  $90^\circ \leq \theta \leq 180^\circ$ , donnerait pour l'angle dièdre  $H-C_{(2)}-C_{(4)}-H$  une valeur voisine de  $146^\circ$  [la modification de l'équation donnée par GARBISCH est faite de façon à retrouver la valeur de la constante de couplage  $J_{CH-CH=}$  observée pour le triméthyl-3,5,5 aza-7 bicyclo[4.1.0]heptène 20 (chapitre II), l'angle dièdre correspondant mesuré sur un modèle de Dreiding étant de l'ordre de  $5^\circ$ ].

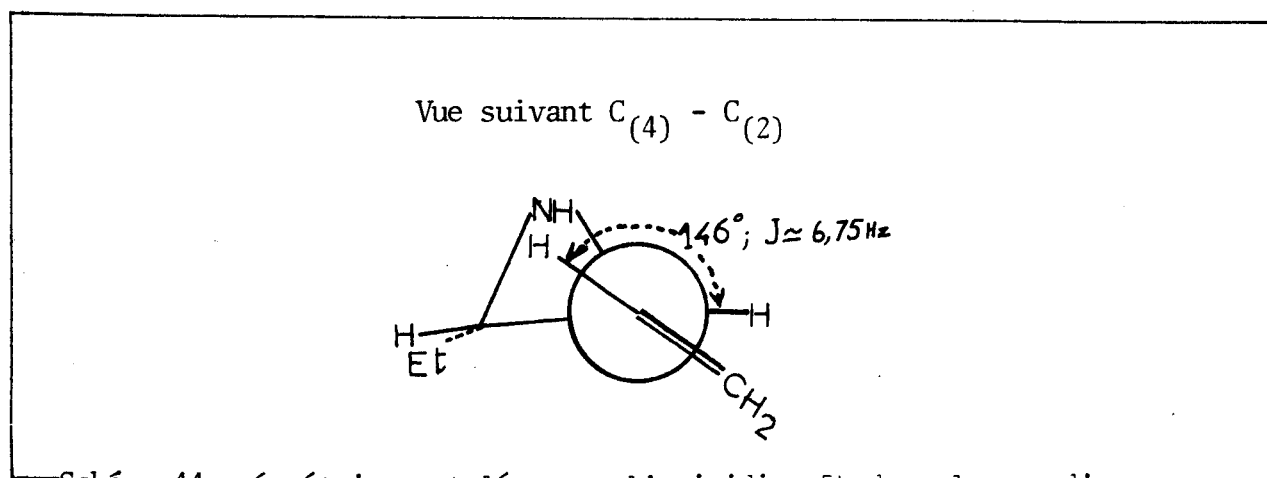
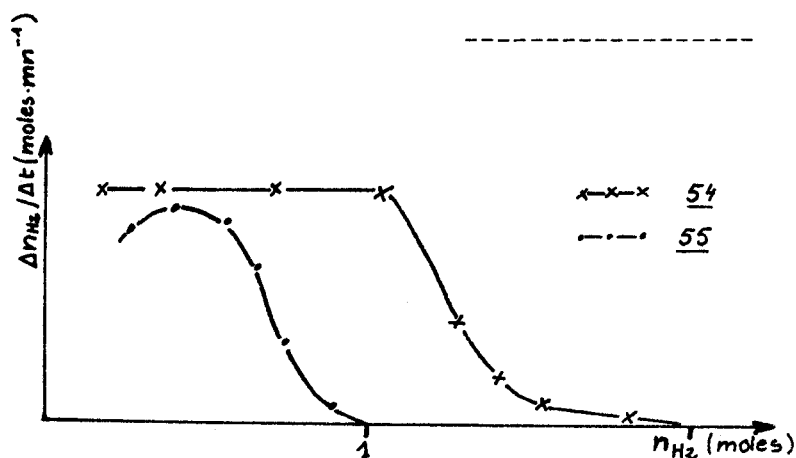


Schéma 44. géométrie postulée pour l'aziridine 54 dans le cas d'une rotation empêchée autour de la liaison  $C_{(2)} - C_{(4)}$ .



Microréduction sur nickel Raney dans la potasse éthanolique 0,05N des aziridines 54 et 55 :

$$\Delta n_{H_2} / \Delta t = f(n_{H_2}).$$

## PARTIE EXPERIMENTALE

TECHNIQUE D'OBTENTION DES AZIRIDINES.

- Proportions en réactifs employés :

	Mg	$C_2H_5Br$	Oxime	THF
en moles	1,5	1,43	0,25	
en poids (g)	36,5	155,5	21,5	600 cm <sup>3</sup> pour le magnésien 200 cm <sup>3</sup> pour l'oxime.

- Mode opératoire :

1) A la solution bouillante de réactif de Grignard on ajoute l'oxime en 1 h 30 environ. L'addition terminée nous maintenons un léger reflux pendant 3 h 30. On élimine le maximum de THF sous pression partielle, reprend le résidu par un volume sensiblement égal d'éther et décompose par un mélange glace - chlorure d'ammonium-ammoniaque. La phase organique est extraite à l'éther. La solution étherée est séchée d'abord avec  $CO_3K_2$ , puis sur  $Na_2SO_4$ . Le solvant est chassé assez rapidement à l'aide d'une colonne d'efficacité égale à 11 plateaux. Par distillation, on recueille avec un rendement de 37 % un mélange d'aziridines 54 et 55 dans le rapport 80/20 ; elles sont séparées par chromatographie préparative sur une colonne de 2 mètres.

2) L'oxime est ajoutée en 6 heures ; nous obtenons les deux aziridines avec un rendement de 32 % ; le produit 54 majoritaire représente environ 70 % du mélange.

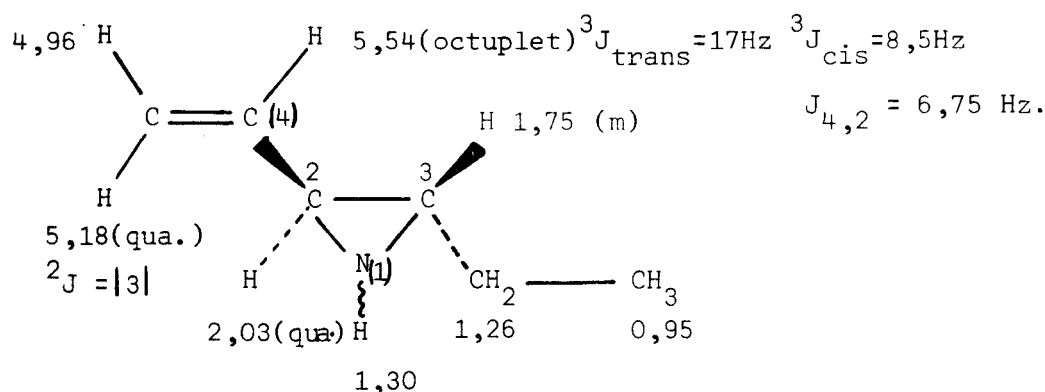
IDENTIFICATION DES AZIRIDINES OBTENUES.

a) Vinyl-2 éthyl-3 aziridine 54 :  $C_6H_{11}N$ , M : 97,16.

$Eb_{56} = 57-58^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4512$  ; N % calc. : 14,41 ; tr. : 14,25.

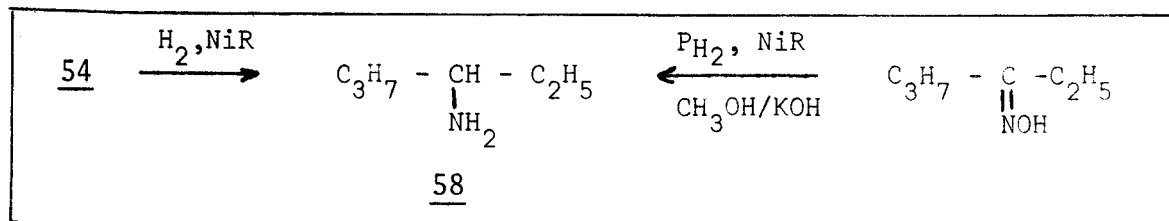
- IR : 1) Bandes caractéristiques du groupement vinyle :  $3125\text{ cm}^{-1}$  : (m) vibration d'allongement de la liaison H-C= ;  $1640\text{ cm}^{-1}$  : (f) vibration d'allongement de la liaison C=C ;  $984$  et  $904\text{ cm}^{-1}$  : (f) vibration de déformation en dehors du plan des liaisons C-H vinyliques.
- 2)  $3250\text{ cm}^{-1}$  : (m) vibration d'allongement de la liaison N-H.
- 3) Autres bandes d'absorption :  $3012, 2958, 2907, 1462, 1404, 1381, 1305, 1215, 1163, 1110, 1077, 943, 877, 850, 812, 757, 746\text{ cm}^{-1}$ .

RMN : à l'état pur.



— Réduction catalytique :

$0,31\text{ g}$  de substance 54 en solution dans  $7\text{ cm}^3$  de potasse alcoolique  $0,05\text{ N}$  sont hydrogénés sur NiR à  $18^\circ$  et à la pression atmosphérique ; nous obtenons ainsi quantitativement l'amino-3 hexane 58 que nous avons comparé à un échantillon authentique synthétisé par réduction de l'oxime de l'hexanone-3 (comparaison des temps de rétention en CPV des amines libres) et pour les chlorures, nous observons une parfaite superposition des spectres IR (enregistrés en milieu KBr) et RMN (enregistrés dans  $\text{D}_2\text{O}$ ).



- Synthèse d'un échantillon d'amino-3 hexane : A  $28\text{ g}$  de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans  $80\text{ cm}^3$  d'eau, on ajoute en une seule fois

30 g d'hexanone-3. On plonge le réacteur dans un bain d'eau froide et on additionne lentement 16g de NaOH en solution dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau de façon à rester dans la zone de virage du bleu de bromophénol. La réaction terminée on sature en NaCl, décante l'oxime que l'on hydrogène directement sur NiR (7 g) en présence de KOH (1,5 g) et de méthanol (65 cm<sup>3</sup>) ; la réduction est conduite sous une pression d'hydrogène de 160 kg et à la température de 55°. On filtre le catalyseur, salifie avec 23 cm<sup>3</sup> d'HCl 12,6 N et isole le chlorhydrate d'amine ; ce dernier dissous dans l'eau est lavé à l'éther puis décomposé par la potasse jusqu'à saturation complète de l'eau. L'amine en solution étherée est mise à reflux pendant 8 heures en présence de KOH. On recueille par distillation l'amine 58 avec un rendement de 70 % litt. : Rdt = 55 % (103 a).

Caractérisation de l'amine 58 : C<sub>6</sub>H<sub>15</sub>N, M : 101,2.

·Eb<sub>110</sub> = 60° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4130 ; litt. : Eb<sub>760</sub> = 115-116° ; n<sub>D</sub><sup>25</sup> = 1,4093 (103a)

·IR : 3410, 3340, 1623 cm<sup>-1</sup> : vibrations du NH<sub>2</sub>.

·Chlorhydrate : C<sub>6</sub>H<sub>16</sub>NC1, M : 137,70.

Cl % calc. : 25,78 ; tr. : 25,82.

F = 229-231° ; litt. : F = 225-226 (103b).

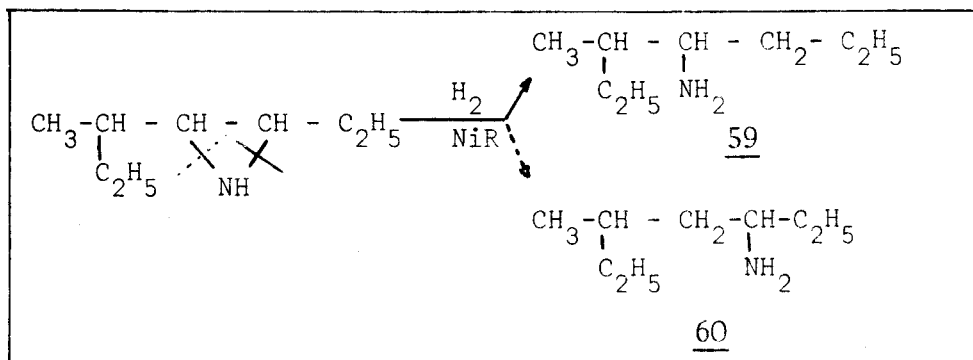
b) Ethyl-3 (butyl-2)-2 aziridine 55 : C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>N, M : 127,22.

·Eb<sub>22</sub> = 70° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4300.

N % calc. : 11,01 ; tr. : 10,90.

·Indice d'hydrogène : calc. : 176,20 , tr. : 177,2.

La chromatographie du produit de réduction montre que nous sommes en présence d'un mélange de méthyl-3 amino-4 heptane 59 (55 %) et de méthyl-5 amino-3 heptane 60 (45 %).



·IR : 3250 cm<sup>-1</sup> : (moyenne) vibration d'allongement de la liaison N-H. Autres bandes à : 3012, 2960, 2907, 1462, 1380, 1305, 1220, 1160, 1120, 1077, 992, 963, 933, 880, 862.

·RMN : Massif complexe entre 0,6 et 1,6 ppm.

·Picrate de 55 :  $C_{14}H_{20}N_4O_7$  ; M : 356,32.

A 0,1463 g d'aziridine en solution dans 2 cm<sup>3</sup> de toluène, on additionne 0,27 g d'acide picrique dissous dans le même solvant. On obtient ainsi le picrate (qui se décompose à la température de 100°) avec un rendement de 80 %.

RMN du picrate (en solution dans l'acétone hexadeutériée) : 8,80 : H benzéniques ; 8 :  $\overset{\oplus}{N}H_2$  ; 3 :  $\overline{CH - CH - N}$  , m , W 1/2 = 20 Hz ; 1,40 à 2,23 : 2CH<sub>2</sub> + 1CH, m ; 1,20 : 3CH<sub>3</sub>.

-0-0-0-0-0-0-0-0-

## CHAPITRE V

### PROPOSITION D'UN MÉCANISME DE FORMATION D'AZIRIDINES PAR RÉDUCTION D'OXIMES DE DÉRIVÉS CARBONYLÉS $\alpha$ -ÉTHYLÉNIQUES À L'AIDE D'HYDRURE DOUBLE D'ALUMINIUM ET DE LITHIUM.

#### A - RECAPITULATION DES DIFFÉRENTS FACTEURS SUSCEPTIBLES DE MODIFIER LES PROPORTIONS DES PRODUITS FORMÉS LORS DE LA RÉDUCTION DE L'OXIME PAR $AlLiH_4$ .

##### 1) Configuration de l'oxime de départ :

Il apparaît que la forme syn de l'oxime favorise l'obtention d'aziridines ; cette influence de la stéréochimie a été mise en évidence notamment avec les oximes du crotonaldéhyde et de l'isophorone.

##### 2) Température de réaction :

En général, le rendement de la réduction s'élève avec la température mais le rapport aziridine sur amines diminue : la formation d'éthylénimine est possible à basse température, celle des amines éthyléniques est plus défavorisée.

##### 3) Solvant :

Un changement de la polarité du solvant influe moins sur la formation de l'aziridine saturée que sur la formation de l'amine éthylénique ; la réduction de la crotonaldoxime syn (ou de la benzylidène acétone oxime) montre que le rapport aziridine/amines augmente lorsqu'on travaille dans des solvants plus polaires ; l'oxime syn de l'isophorone se cyclise pratiquement aussi bien dans l'éther à reflux que dans le THF.

#### B - HYPOTHESE PROPOSÉE POUR LE MÉCANISME DE LA CYCLISATION DE L'OXIME SYN EN AZIRIDINE SATURÉE.

Une ébauche en a été donnée aux cours des chapitres précédents.



1) Formation de l'organométallique 62 :

Il est probable que l'addition de l'hydrure double d'aluminium et de lithium sur la liaison éthylénique selon un mécanisme du type  $Ad_E3$  (addition électrophile ternolaire) se trouve favorisée : la présence du cation alcalin dans le voisinage du carbone à tendance négative (neighboring-group participation) permet à l'oxime syn de procéder par un état de transition de type 61 ; le niveau énergétique de ce complexe d'activation serait inférieur à celui qui donne naissance à l'amine éthylénique.

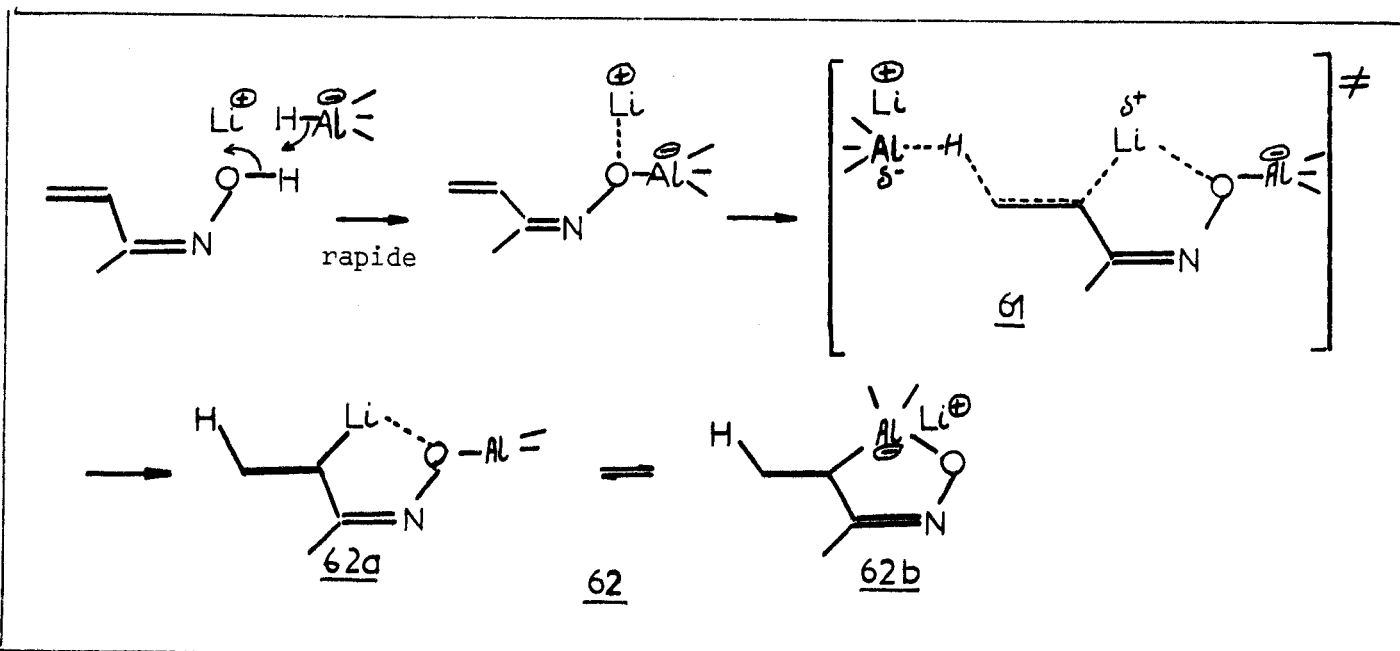


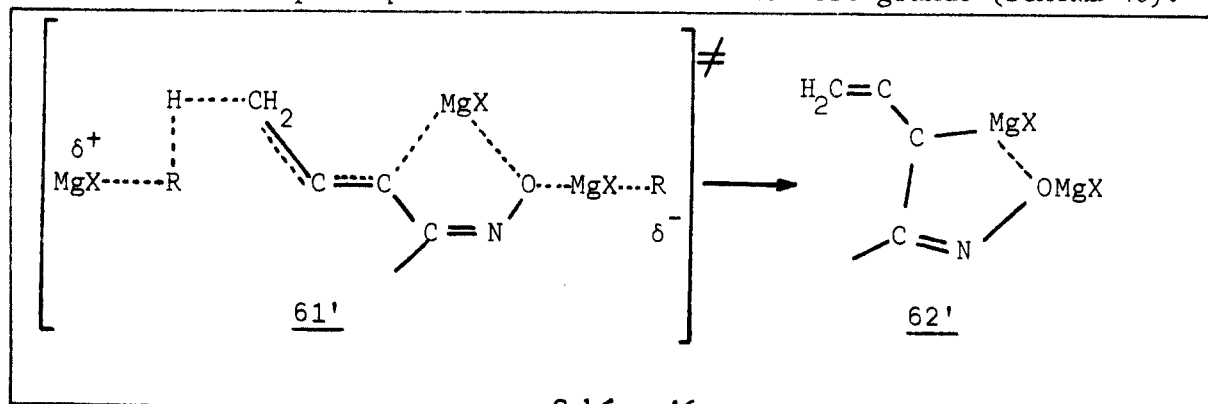
Schéma 45.

Remarques :

1) Les spectres infra-rouge et Raman ont indiqué une structure tétraédrique pour l'aluminohydrure ( $AlH_4^-$ ) en solution étherée (104a) ; les mesures de conductibilité électrique ont permis de mettre en évidence la présence d'ions libres dans  $LiAlH_4$  (104b) : la conductivité d'une solution molaire d' $AlLiH_4$  dans l'éther est de  $4,43 \cdot 10^{-5} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$  à  $15^\circ$  et peut être comparée avec la valeur de  $6,14 \cdot 10^{-5} \Omega^{-1} \text{ cm}^{-1}$  pour une solution molaire de bromure d'éthylmagnésium à  $20^\circ$ . ASHBY (104c) a montré que l'hydrure double d'aluminium et de lithium est peu polymérisé dans le tétrahydrofurane : il se situe entre le tritertiobutoxyaluminohydrure monomère et le triméthoxyaluminohydrure de lithium dont le degré d'association croît avec l'augmentation de la concentration. Dans les réactions avec  $AlLiH_4$ , le cation alcalin est nécessaire et intervient en quantité catalytique (104d).

2) La présence probable dans le cas de la réduction de l'oxime de l'aldéhyde crotonique, de produits de condensation à fonction amine et aziridine confirme la formation intermédiaire d'un dérivé métallé de type 62 qui peut s'additionner sur l'azirine (chapitre I, schéma 5).

Si l'on remplace  $\text{AlLiH}_4$  par un organomagnésien ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{MgBr}$ ), l'addition du carbanion  $\text{C}_2\text{H}_5^\ominus$ , plus volumineux que  $\text{H}^\ominus$ , est gênée par l'effet stérique ; la réaction d'arrachement d'un proton allylique par la base devient prédominante et cela d'autant plus que la basicité de l'anion est grande (schéma 46).



## 2) Formation des azirines intermédiaires :

Il est concevable d'admettre que l'addition de l'hydrure double d'aluminium et de lithium sur la liaison éthylénique ne soit pas stéréospécifique. Dans l'isophorone oxime où un groupe méthyle axial en C<sub>5</sub> introduit une importante contrainte stérique dans l'état de transition (steric approach control), l'attaque équatoriale (EQ) de l'hydrure sur les conformations I et II (schéma 47) constitue la voie d'accès la plus aisée au carbone-3. La contrainte, due à ce même substituant méthyle, est moins importante pour la position para (C<sub>2</sub>) que pour la position méta (C<sub>3</sub>) (62d) ; cela conduit à l'obtention privilégiée du dérivé bimétallé trans dans une conformation primaire 63't ; l'interaction 1,3 diaxiale ainsi créée entre les deux méthyles aboutit à l'interconversion de la molécule en une forme de plus faible énergie 63t. Dans le conformère 63c, cette énergie d'interaction 1,3 diaxiale est diminuée de la quantité d'énergie de chélation (liaison par le métal porté par le carbone  $\alpha$  avec l'oxygène) ; cela conduit à une stabilisation de la molécule.

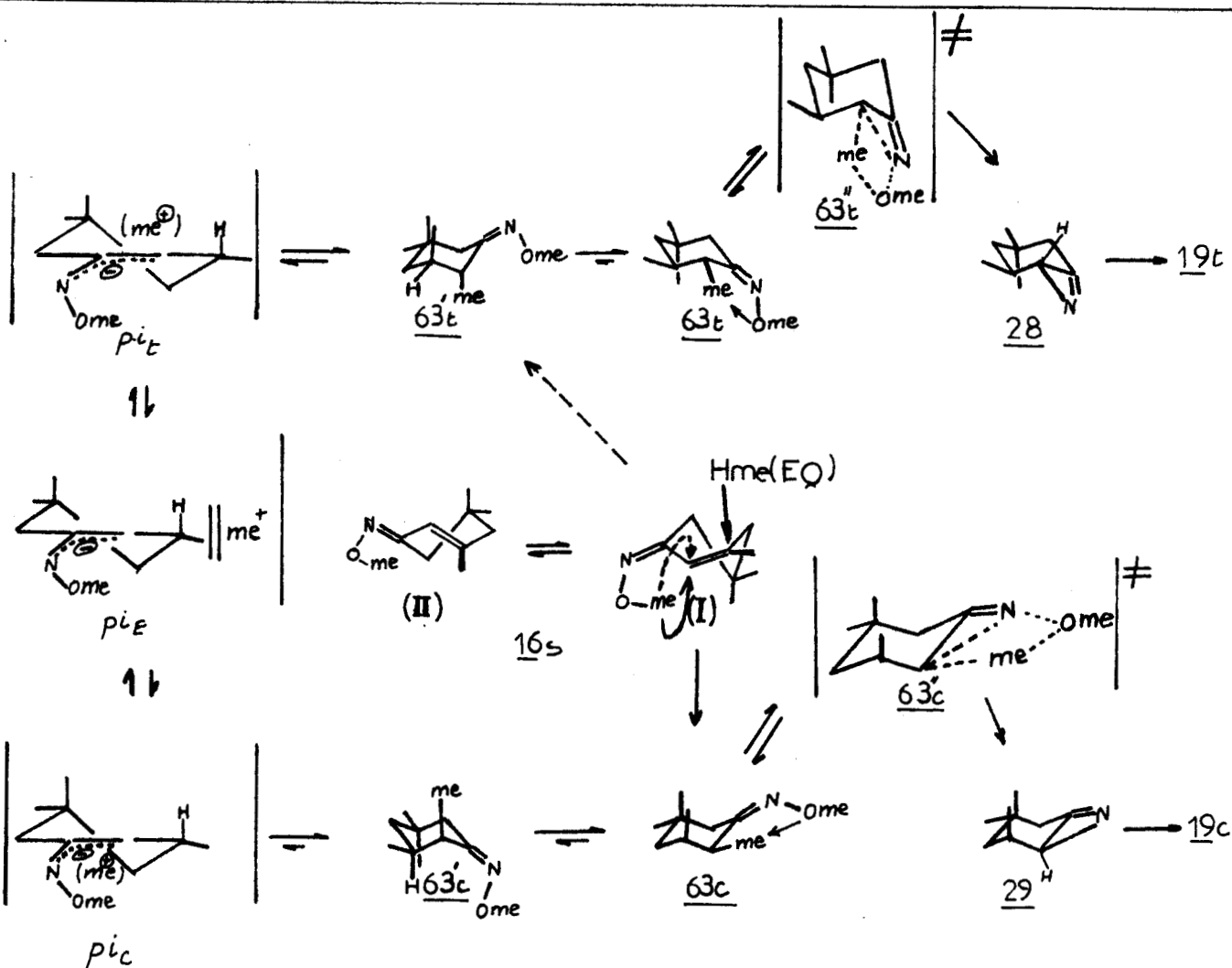
Deux mécanismes peuvent être envisagés pour expliquer la formation des azirines :

### a) *cyclisation par syn élimination* (schéma 47) :

L'effet électrostatique créé par la proximité, dans les complexes activés 63'c, 63't, du cation  $me^{\oplus}$  de l'ion  $meO^{\ominus}$  naissants, peut favoriser la syn-élimination synchronisée. Le dérivé cis 63c donne l'azirine cis 29 et le dérivé trans 63t donne l'azirine trans 28. Il est à remarquer que l'obtention d'azirines à partir des composés 63c ou 63t par voie intramoléculaire est à rapprocher de la formation d'imines par voie intermoléculaire par action des organomagnésiens sur les oximes (46, 53).

Selon ce mécanisme, les proportions en aziridines isomères seront sensiblement celles des dérivés 63c, 63t ; or l'aziridine trans n'est que très peu majoritaire (57 %) et pour que ce mécanisme soit valable il faut que l'interconversion cis-trans entre les intermédiaires 63c, 63t soit empêchée dans les conditions de l'expérience ; ceci peut se concevoir en admettant que les paires d'ions internes  $\pi_c$ ,  $\pi_t$ , dans lesquelles le métal à tendance positive est associé avec l'une ou l'autre des faces de la molécule, ne peuvent pas évoluer vers les paires d'ions externes et encore moins se transformer en ions libres solvatés ; la polarité moyenne et le caractère peu dissociant du tétrahydrofurane et de l'éther diéthylique (105) peuvent justifier cette hypothèse. Une équilibration par l'intermédiaire de l'anion "énolate" conduirait pratiquement à la seule existence de l'isomère trans 63t, thermodynamiquement favorisé ; la proportion d'isomère cis 63c serait négligeable en raison de la forte

interaction 1,3 diaxiale entre les méthyles (106) ; dans ce cas, le mécanisme de cyclisation proposé ne rend plus compte des résultats de la réaction à moins que dans les conditions opératoires, il y ait une interconversion azirine  $\rightleftharpoons$  nitrène vinylique (tautomérie de valence), auquel cas nous aurions  $28 \rightleftharpoons 64 \rightleftharpoons 29$  : A. PADWA [et coll.] (J. org. chem. 1976, 41, 180) propose cet équilibre pour expliquer le



On utilise pour l'oxime de l'isonphorone 16<sub>s</sub>  
le modèle des cétones cyclohexéniques conjuguées (107).

Schéma 47.

réarrangement thermique des allyl-3azirines en aza-3 bicyclo(3.1.0) hexènes-2.

b) Les azirines se forment à partir du nitrène vinylique 64 (mécanisme nitrénique, schéma 48) :

L'intermédiaire nitrène a été proposé pour expliquer le réarrangement de NEBER (50) et l'obtention de composés indoliques par action de réactifs de Grignard sur l'isomère E des oximes d'alkyldésoxybenzoïne (99c, 108).

La géométrie de l'oxime de départ conditionne l'orientation de l'anion naissant  $\text{meO}^\ominus$  par rapport au cation  $\text{me}^\oplus$  ; les dérivés bimétallés issus de l'oxime syn, peuvent conduire tout d'abord, à la formation des états de transition  $64'c$ ,  $64't$  dont l'enthalpie libre d'activation est diminuée par la possibilité d'interaction chélatée ; ces complexes se décomposent en nitrène  $64$  (109) qui se transforme aussitôt en azirines  $28$  et  $29$ .

La stéréochimie syn de l'oxime de départ faciliterait donc l'addition de l'hydrure sur la liaison éthylénique et la transformation des produits résultants en azirines.

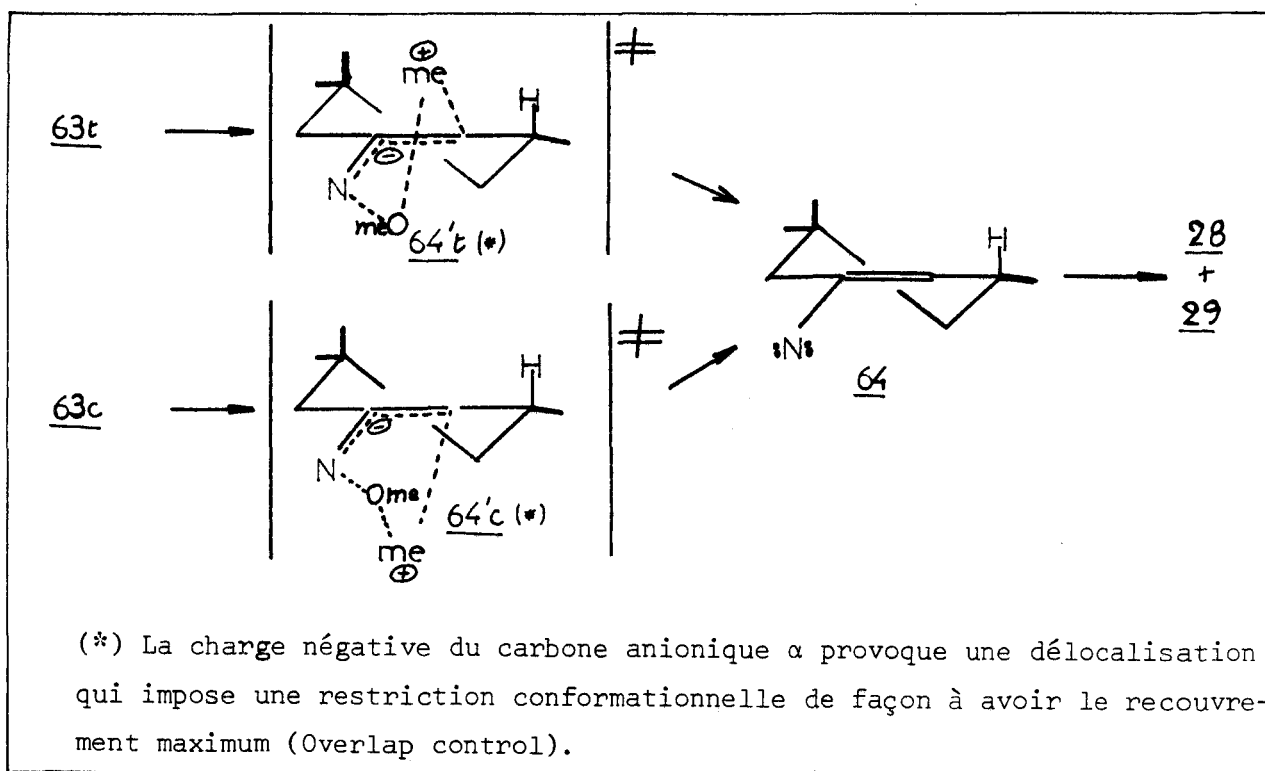


Schéma 48.

Les faits expérimentaux suivants semblent montrer que le second mécanisme (mécanisme nitrénique) doit être préféré au mécanisme consistant en la formation simultanée d'azirine et de  $\text{me}_2\text{O}$ .

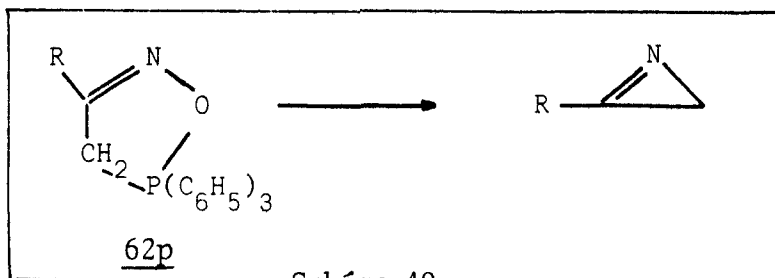
- Le changement de solvant, comme la température modifie peu les proportions des aziridines diastéréoisomères (chapitre II).

- A basse température, on tend à freiner la décomposition en nitrène vinylique du dérivé bimétallique qui subit en partie une C-alkylation par addition sur l'azirine (chapitre I).

- L'oxime de la dihydroisophorone et  $\text{ALLiH}_4$  fourniraient dans le THF à reflux très peu d'aziridines cis et trans  $19$  ( $\approx 1,5\%$ ) mais dans un rapport sensiblement identique à celui obtenu par réduction de l'isophorone oxime.

Remarques :

1) Le dérivé cyclique 62b peut être comparé au dérivé de type 62p qui par thermolyse donne en partie l'azirine correspondante (110a)



2) Les azides vinyliques internes conduisent par photolyse ou thermolyse aux azirines (16, 110b-f); par contre les composés terminaux n'en donnent pas, mais fournissent une variété de produits dépendant de la substitution sur le carbone  $\beta$  (schéma 50). Les azirines non substituées en position 2 seraient peu stables (16b) : l'instabilité des systèmes  $(C)_n - N=CH$  vérifiée pour  $n = 4$  (69a) et  $n = 5$  (69b) peut être étendue à  $n = 1$ . Cependant la réduction des oximes d'aldéhydes  $\alpha$ -insaturés (chapitre I et IV) conduit aux aziridines via les alkyl-3 azirines ;  $AlLiH_4$  (ou  $C_2H_5MgBr$ ) permet donc de trapper les azirines non alkylées en position 2 en les transformant en aziridines plus stables.

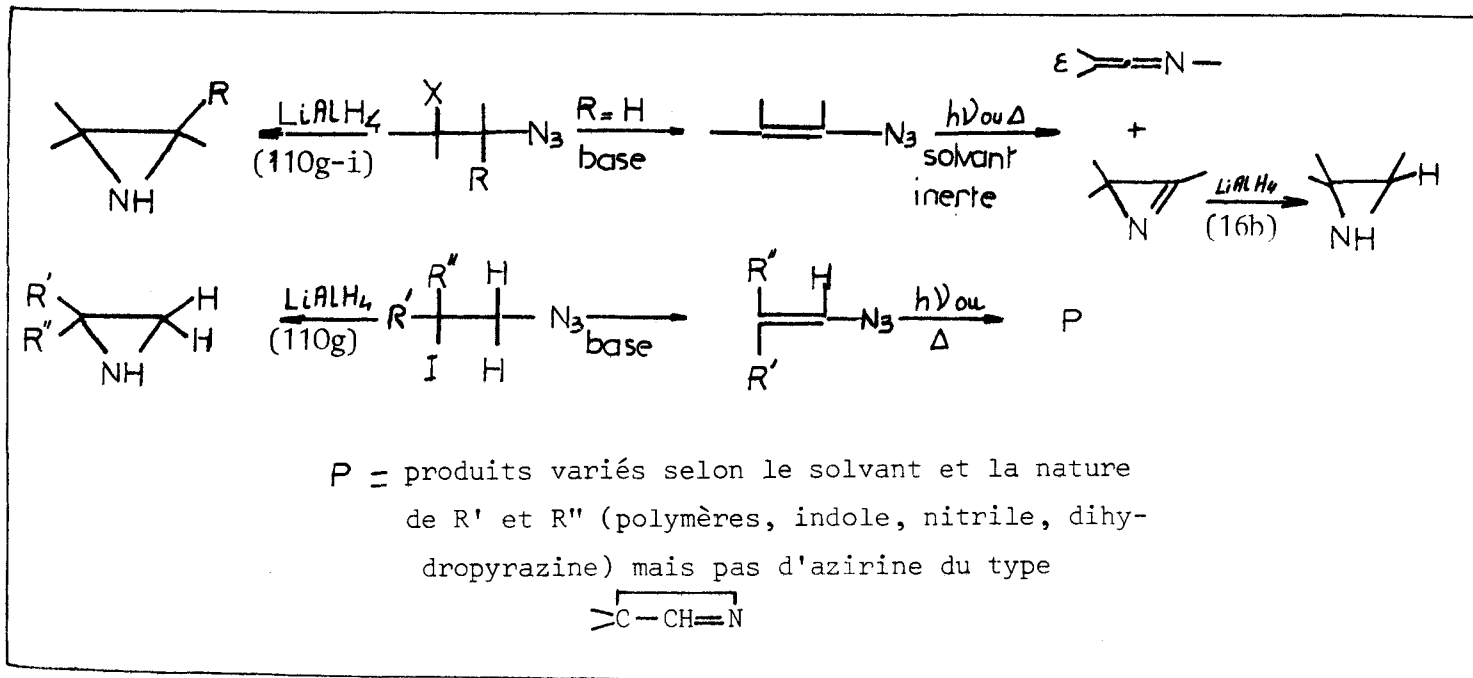


Schéma 50.

3) Formation des aziridines :

Les aziridines proviennent d'une réduction hautement stéréosélective des azirines formées *in situ* (chapitre I et IV) ; nous rappelons que l'orientation du groupement hydroxyle de l'oxime de départ influe beaucoup sur leur formation ; ainsi (chapitre II), l'isophorone oxime forme anti ne donne pas l'aziridine saturée 19 que l'on obtient à partir de l'isomère *syn*, mais conduit, en opérant dans des conditions plus énergiques (THF à reflux) à une aziridine  $\alpha$ -éthylénique résultant de l'arrachement du proton en  $\alpha$ . Cette différence de réactivité entre les deux formes d'oximes indique que l'étape lente de la suite de réaction oxime anti  $\longrightarrow$  aziridine éthylénique est la substitution de l'hydrogène en  $\alpha$  par le métal ; en effet un dérivé métallé de type 63 t (ou autres) est transformé en azirine dans des conditions plus douces (Et<sub>2</sub>O à reflux et même dans le THF à -10°).

Pour conclure, nous donnerons comme explication de la régiospécificité de la réaction une interprétation basée sur les enthalpies libres d'activation  $\Delta G^\ddagger$  des différents états de transition ; nous aurions :  $\Delta G_a^\ddagger < \Delta G_b^\ddagger \ll \Delta G_c^\ddagger < \Delta G_d^\ddagger$  (schéma 51), ce qui interdit à l'oxime anti de donner une quantité appréciable d'aziridines saturées ; d'autre part, nous n'avons jamais décelé la présence d'oxime anti saturée après réduction.

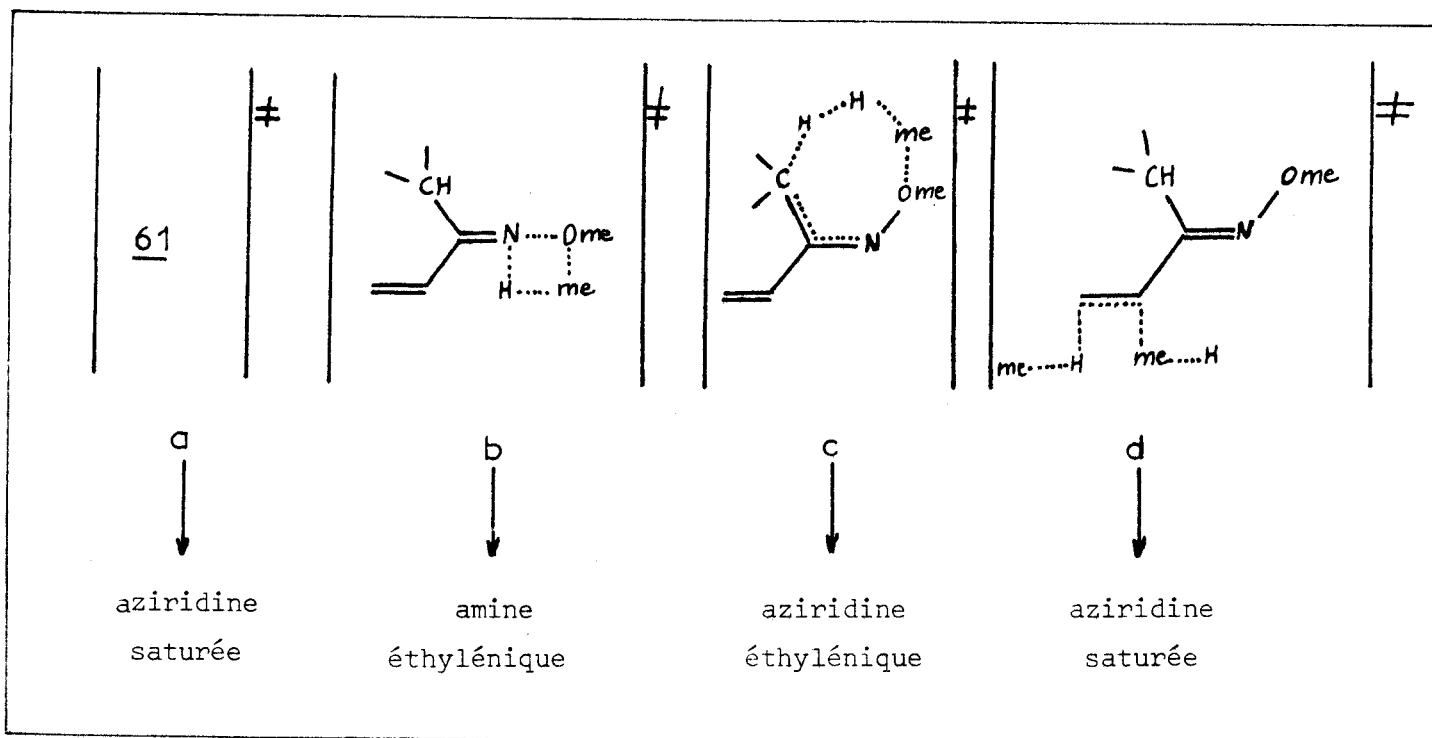


Schéma 51.

## DEUXIEME PARTIE

### OBTENTION DE COMPOSES POLYFUNCTIONNELS À PARTIR D'AZIRIDINES NON SUBSTITUÉES À L'AZOTE

La réduction par  $\text{LiH}_4\text{Al}$  des oximes de dérivés carbonylés  $\alpha$ -éthyléniques nous a permis d'accéder aux aziridines. Ces aziridines C-alkylées, ainsi que l'éthylènimine, ont été utilisées pour la synthèse de produits polyfonctionnels.



## CHAPITRE VI

SYNTHÈSE D'(AZIRIDINYL-1)-9 AZA-6 NONANOLS-1 69

-O-O-O-O-O-O-O-

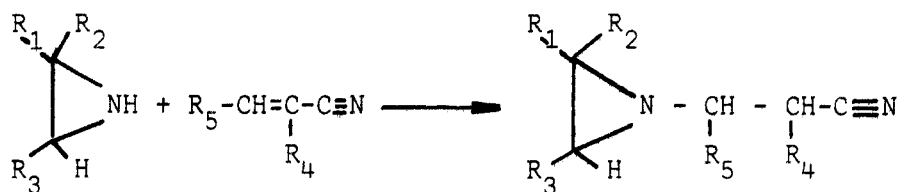
## PARTIE THEORIQUE

Ils sont préparés selon la séquence suivante : cyanoalkylation des aziridines, hydrogénation de ces produits de cyanoalkylation, puis passage aux (aziridinyl-1)-3 N-(tétrahydropyranyl-2) propylamines 68 qui par réduction sur nickel Raney conduisent aux composés du type 69.

- La réaction d'addition des aziridines sur l'acrylonitrile est connue (111) ; elle s'effectue facilement dans le cas de l'éthylénimine mais devient de plus en plus difficile quand le degré de substitution du cycle aziridinique augmente et nécessite alors l'emploi d'un catalyseur. Nous avons utilisé comme agent catalysant, l'éthylate de sodium ou encore le chlorure de triméthyl benzyl ammonium dissous dans le minimum d'eau car il s'est avéré que l'hydroxyde quaternaire (Triton B), couramment employé, accélérerait la réaction de polymérisation de l'acrylonitrile plutôt que la réaction de cyanoéthylation. Pour les aziridines présentant une isomérisie cis-trans, nous remarquons une différence de réactivité assez marquée entre les deux isomères (chapitre I et II). Avec l'éthylénimine, l'ordre de réactivité des nitriles employés s'établit comme suit :  $\text{CH}_2=\text{CHCN} > \text{CH}_3\text{CH}=\text{CHCN} > \text{CH}_2=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CN}$ .

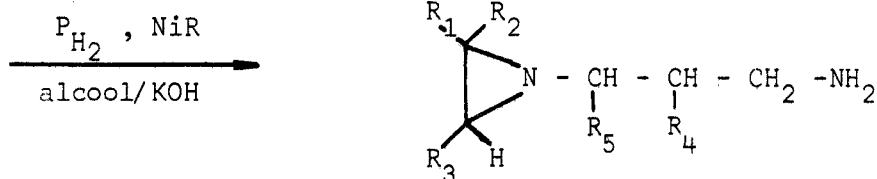
- La réduction à l'autoclave des (aziridinyl-1)-3 propionitriles 66 sur nickel Raney en milieu basique permet la synthèse des (aziridinyl-1)-3 propylamines 67 qui par aminolyse avec l' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne (112) conduisent aux composés 68 hydrogénables en aminoalcools de type 69 (113). L'esté-

Schéma 52.

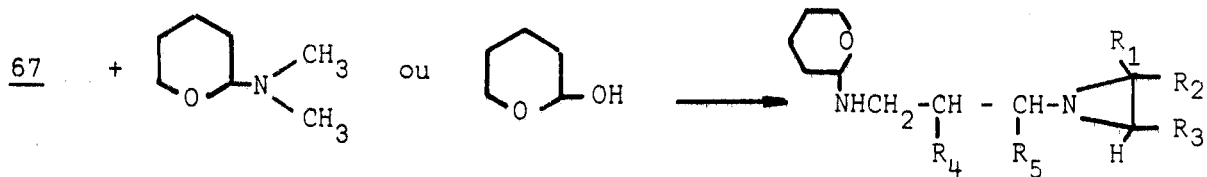


65

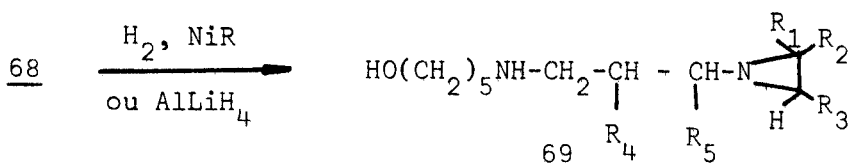
66



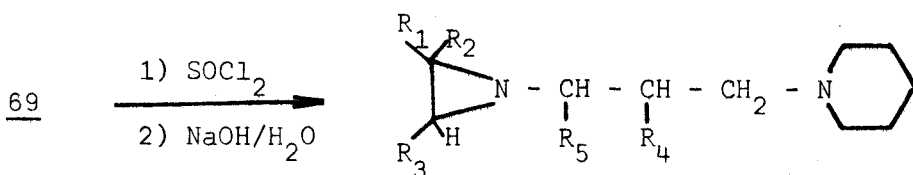
67



68



69



70

avec  $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}$

et a)  $R_4 = R_5 = \text{H}$

b)  $R_4 = \text{H}, R_5 = \text{CH}_3$

c)  $R_4 = \text{CH}_3, R_5 = \text{H}$

d)  $R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{C}_2\text{H}_5$  et  $R_4 = R_5 = \text{H}$ . e)  $R_1 = R_2 = \text{CH}_3, R_3 = \text{H}$  et  $R_4 = R_5 = \text{H}$ .

f)  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, R_3 = \text{CH}_3$  en position cis

g)  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2, R_3 = \text{CH}_3$  en position trans

}  $R_2 = \text{H}$  et  $R_4 = R_5 = \text{H}$

h)  $R_1 + R_3 = \begin{array}{c} \text{C} \\ | \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{C} \quad \text{C} \\ | \quad | \\ \text{C} \quad \text{C} \end{array}, R_2 = \text{H}$  et  $R_4 = R_5 = \text{H}$



rification de ces derniers par  $\text{SOCl}_2$ , suivie d'une réaction de cyclisation selon GABRIEL des amines halogénées obtenues, fournit les (aziridinyl-1)-3 pipéridino-1 propanes 70.

- L' (hydroxy-5 pentylamino)-3 propyl -1 aziridine 69a traitée sur nickel Raney  $\text{W}_2$  selon (114) fournit un mélange de diaza-1.5 bicyclo[4.4.0]décane 71 et d'éthyl-5 diaza-1.5 bicyclo [4.4.0]décane 72 ; les produits 71' et 72' repris dans les mêmes conditions de réaction donnent bien ces octahydro-2 H-pyrido[1,2-a] pyrimidines 71 et 72 accompagnées d'une petite quantité de pipéridine 72'' ; ceci constitue une nouvelle voie d'accès à ces hétérocycles.

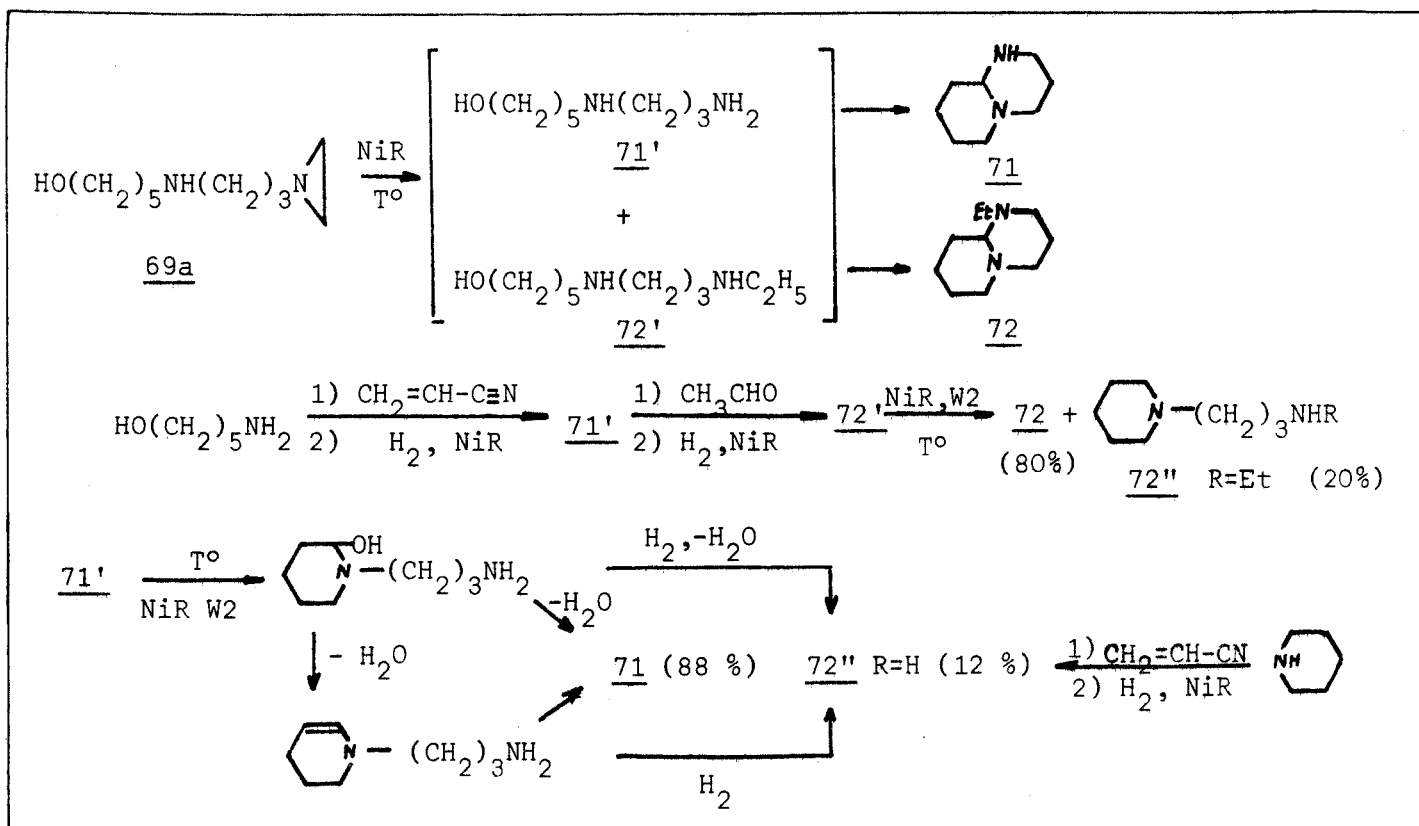


Schéma 53.

Etude de l'équilibre conformationnel de 71 et 72 :

L'analyse des spectres infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire montre que les diaza-1,5 bicyclo[4.4.0]décanes obtenus existent essentiellement dans la conformation I (schéma 54) dans laquelle les cycles pipéridine et hexahydroxy-

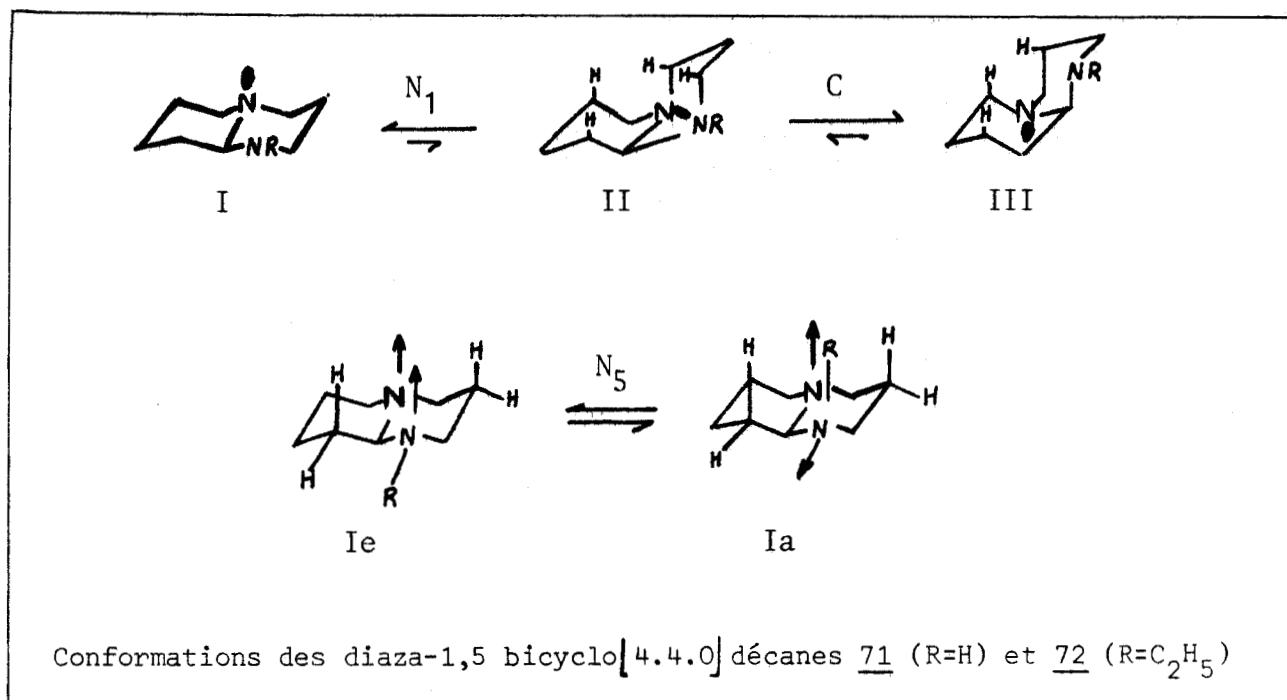


Schéma 54.

rimidine sont en jonction trans. En infra-rouge la présence de bandes d'absorption dans la région 2700-2800  $\text{cm}^{-1}$  permet, par application du critère de BOHLMANN (énoncé au chapitre III, annexe IV), d'éliminer le conformère II pour lequel existent des répulsions 1-4 : le doublet libre de l'azote ne peut être anticoplanaire à la fois à deux protons axiaux situés en  $\alpha$  de N. En RMN, l'absence de signaux pour une valeur de  $\delta$ , supérieure à celle d'un proton équatorial des méthylènes en  $\alpha$  de l'azote implique une disposition axiale du proton H<sub>6</sub> par rapport aux deux cycles ; en effet pour les aza-1 bicyclo[4.4.0]décanes (quinolizidines) substitués, à jonction cis, les quinolizidines à jonction trans et l'aza-2 bicyclo[4.4.0]décane cis (décahydroquinoline cis) l'hydrogène porté

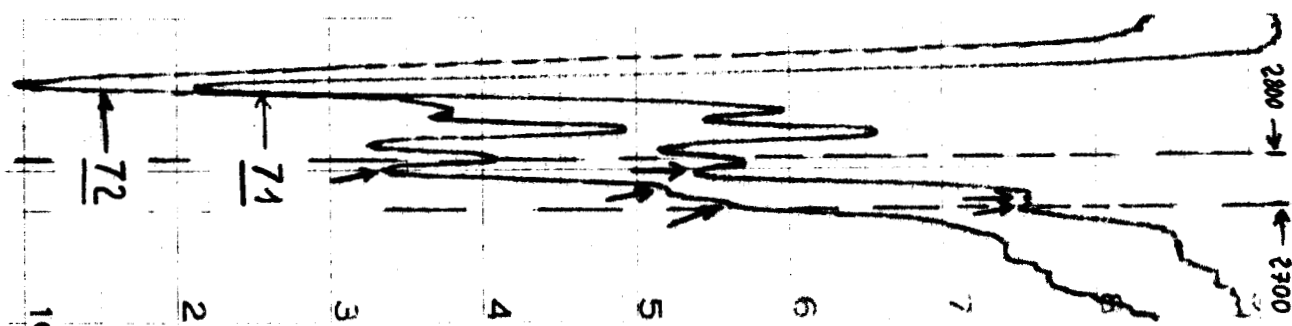


Figure 5.

par le carbone tête de pont lié à l'azote, résonne respectivement à 3, 1,7 (94c) et 2,65 ppm (115) ; la valeur  $\approx 2,63$  ppm observé pour le composé 71, très voisine de celle donnée pour la décahydroquinoline cis, permet d'exclure la géométrie III,

le remplacement du CH tête de pont par un atome d'azote, ayant son doublet libre en cis par rapport au proton H<sub>6</sub>, devant provoquer un net déblindage de celui-ci et donc un glissement chimique très supérieur à 2,65 dans la conformation III (schéma 55).

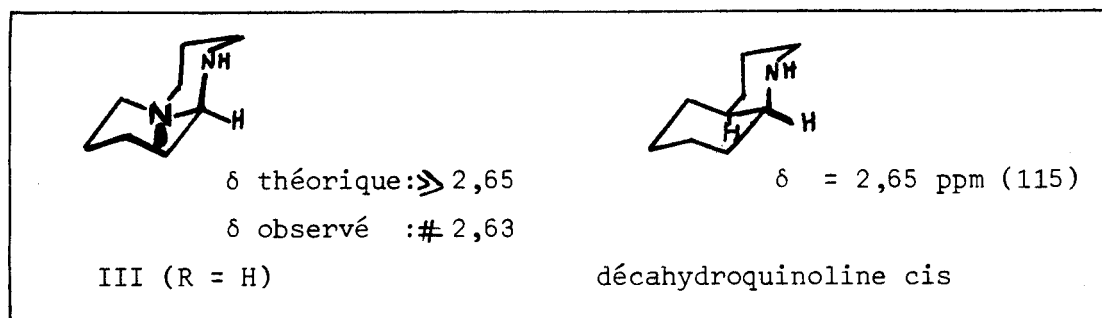


Schéma 55.

Pour R = Et on peut admettre qu'il y a une nette prédominance de l'espèce R équatoriale : CRABB et NEWTON (116) ont montré que, pour les alkyl-3 diaza-1,3 bicyclo[4.4.0]décanes, l'interaction déstabilisante dipôle-dipôle entre les deux atomes d'azote n'était pas suffisante pour que le substituant de l'azote adopte la position axiale .

Autrement dit :

- Pour les alkyl-3 diaza-1,3 bicyclo[4.4.0]décanes :

Interaction dipôle-dipôle  $\lt$  interaction 1,3 diaxiale entre R et H + interaction 1,3 diaxiale entre (doublet N) et R.

- Pour les alkyl-5 diaza-1,5 bicyclo[4.4.0]décanes (schéma 54) :

Interaction dipôle - dipôle + Interaction diéquatoriale 1,3 entre R et H	$\lt$	Interaction 1,3 diaxiale entre R et H + interaction 1,3 diaxiale entre (doublet N) et R + Interaction 1,3 diaxiale entre R et H
---	-------	---

En ce qui concerne l'exemple ci-dessus : Pour R = H, nous aurions les deux invertomères I<sub>e</sub>, I<sub>a</sub> en équilibre ; la comparaison des spectres infra-rouges (fig. 5) montre que le composé 71 absorbe moins dans la région dite de BOHLMANN que son dérivé N-éthylé, traduisant ainsi le dépeuplement de la forme à NH équatorial au profit de l'isomère à NH axial.

- L'[(hydroxy-5 pentylamino)-2 éthyl] -1 aziridine 74 est obtenu à partir de l'(aminoéthyl)-1 aziridine 73.



TABLEAU XXX

Réaction de cyanoéthylation des aziridines.

Aziridines utilisées	mole de nitrile mole d'aziridine	T° de réaction	Temps de réaction en h.	Catalyseur (*)	Rendement par rapport à l'aziridine
Ethylénimine	1	35	12	sans	97 % (a)
Ethyl-2 aziridine	1,5	80	6	avec	95 %
Diméthyl-2,2 aziridine	1,5	95	18	avec	91 % (b)
Méthyl-2 benzyl-3 aziridine cis	1,5	90	5	avec	98 %
Méthyl-2 benzyl-3 aziridine trans	2	90	24	avec	100 %
Triméthyl-2,4,4 aza-7 bicyclo [4.1.0]heptanes cis et trans	2	95	25	avec	96 %

(\*) On utilise  $2 \cdot 10^{-3}$  mole de  $C_6H_5CH_2N^+(CH_3)_3Cl^-$  par mole d'acrylonitrile, en solution dans  $1 \text{ cm}^3$  d'eau.

a) litt. : 90% (118)

b) litt. : 66% (119), 63 % (120).

TABLEAU XXXI

Condensation de l'éthylénimine avec le méthacrylonitrile

N° essai	Méthacrylo- nitrile 65: $R_4=CH_3$ $R_5=H$ (en moles)	Ethylénimine $R_1=R_2=R_3=H$ (en moles)	Catalyseur	T° et temps de réaction	Rendement	
					par rapport au nitrile disparu	par rapport à l'aziridine disparue
1	0,5 x 2	0,5	$\emptyset CH_2N^+(CH_3)_3Cl^-$ 2g dans $3 \text{ cm}^3$ d'eau	120° , 24h sous 100 kg d' $N_2$	45 % résines : 31g; on récupère 85% du nitrile de départ et 0 % d'aziridine (a)	13,5 %
2	0,5 x 2	0,5	EtONa 1M $0,6 \text{ cm}^3$ + hydroquinone	105° , 21h sous 100 kg d' $N_2$	62 % résines : 6,75g ; on récupère 60 % de l'aziridine de départ et 73,5 % du nitrile de départ	82,5 %
3	0,45	1	EtONa 1M $0,4 \text{ cm}^3$ + hydroquinone	90° , 18h sous 100 kg d' $N_2$	90 % résines: 2,60g ; on récupère 17 % du nitrile de départ et 58 % de l'aziridine de départ. (b)	75,6 %
4	1	0,5(+0,75 moles de Et3N)	EtONa 1M $1 \text{ cm}^3$	110° , 24h sous 100 kg d' $N_2$	↔ transformation	



a) Les quantités d'aziridine et de nitrile non transformés et récupérés en tête de distillation sont déterminées par dosage protométrique et chromatographique des fractions légères.

b) éthylénimine / méthacrylonitrile (rapport des moles)	Rdt %
3,25	73 (121)
1,23	41 (122)

TABLEAU XXXII

Condensation des méthyl-2 benzyl-3 aziridines  
cis et trans en mélange avec l'acrylonitrile.

Moles d'acrylo- nitrile	Moles d'aziri- dines	Catalyseur	T° de réaction	Temps de réaction en heures (* )	Rdt %
1,5	1		90 à 100	72	77
4	1		90 à 100	72	68
1,5	1	Triton B/ CH <sub>3</sub> OH	90 à 100	72	73
1,5	1	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ $\text{Cl}^{\ominus}\text{N}^{\oplus}(\text{CH}_3)_3$	90 à 100	25	93

(\* ) La transformation des produits lors des différents essais est suivie par CPV afin de connaître le temps au bout duquel l'évolution est fortement ralentie.



TABLEAU XXXII

Condensation de l'éthylénimine avec le nitrile crotonique

N° essai	Nitrile crotonique $\frac{65}{(R_4=H \quad R_5=CH_3)}$ en moles	Aziridine $R_1=R_2=R_3=H$ en moles	Réaction T° Temps en h. (**)	Catalyseur	Rdt* par rapport au nitrile à l'aziridine disparu	Résines formées en g.	% de nitrile de départ récupéré	% d'aziridine de départ récupérée
1	1,1	1	80 20	EtONa 1N; 0,8cm <sup>3</sup>	87	2,7	25	22
2	1,1	1	80 45	"	79	6,4	17	5
3	1,1	1	80 60	chlorure de Triton B : 0,3 g H <sub>2</sub> O : 3 g	83	5	11	2,5

(\*) éthylénimine / crotononitrile (rapport en moles) Rdt %  
 3,1 83 (121)  
 1,16 49 (122)

(\*\*) L'évolution de la réaction est suivie par CPV.



## PARTIE EXPERIMENTALE

L'éthylénimine, l'éthyl-2 aziridine, la diméthyl-2,2 aziridine et la méthyl-2 benzyl-3 aziridine trans sont préparées à partir des aminoalcools correspondants (éthanolamine, amino-2 butanol, méthyl-2 amino-2 propanol, homophénylalaninol) avec les rendements respectifs de 40, 90, 75 et 85 % selon la méthode WENKER (117). Nous avons remarqué qu'au cours de la synthèse de la diméthyl-2,2 aziridine, il se formait une très petite quantité de dimère (diméthyl-2,2 aziridiny1-1) tertibutylamine qui a pour constantes ;

$E_{b_{110}} = 95^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4400$  [litt.  $E_{b_{23}} = 40-45^\circ$  ;  $n_D^{25} = 1,4398$  (31)]

IR : 3330-3160, 1590  $\text{cm}^{-1}$  : vibration d'allongement et de déformation de  $\text{NH}_2$ .

RMN : 0,8 à 1,20 :  $\text{CH}_3$  + un proton du cycle ; 1,65 : deuxième proton du cycle ; 2,10 :  $\text{NH}_2$  ; 2,20 :  $\text{CH}_2$  exocyclique.

A) PRODUITS DE CYANOETHYLATION 66 :1) Au départ de l'acrylonitrile :

A l'acrylonitrile en excès on ajoute l'aziridine plus ou moins rapidement selon le caractère exothermique de la réaction. L'échauffement observé, important avec l'éthylénimine, faible pour l'éthyl-2 aziridine, devient nul avec les homologues supérieurs ; il est alors nécessaire de catalyser et de réchauffer plus ou moins longtemps selon les cas. Les produits de cyanoéthylation sont isolés par distillation (tableau XXXIV, annexe VI). Les résultats rassemblés dans le tableau XXXII), montrent que l'emploi d'un net excès de nitrile éthylénique n'améliore en rien le rendement de la réaction et que pour la catalyse, il vaut mieux employer le chlorure d'ammonium quaternaire que l'hydroxyde correspondant (Triton B).

2) Au départ du méthacrylonitrile :

Ce nitrile éthylénique est peu réactif ; sa mise en oeuvre a nécessité une mise au point pour obtenir une transformation convenable (tableau XXXI). Le chlorure de triméthyl benzyl ammonium ne catalyse plus la réaction ; il est remplacé par l'éthoxyde de sodium. La dilution du milieu avec la triéthylamine

inhibe la réaction. Le taux de transformation du réactif en défaut est nettement plus élevé en travaillant avec un excès d'aziridine et la méthode de synthèse n° 3 sera donc retenue pour l'obtention du composé 66c avec un bon rendement.

3) Au départ du nitrile crotonique :

Sa réactivité se situe entre celles des deux nitriles éthyléniques précédemment cités ; le chlorure d'ammonium quaternaire ( $C_6H_4CH_2N^+(CH_3)_3Cl^-$ ) ou l'alcoolate de sodium catalyse la réaction. La meilleure synthèse du nitrile 66b est réalisée dans les conditions de l'essai n° 1, tableau XXXIII

4) Préparation des picrates des (aziridinyl-1)-3 propionitriles :

Ils précipitent quantitativement par addition d'une solution d'acide picrique (1 mole) à une solution de 66 dans le benzène ; le picrate est, selon le cas, recristallisé dans l'alcool absolu. Le dosage d'azote basique par l'acide perchlorique est réalisé en milieu acétique-acétone à cause de l'insolubilité assez prononcée de ces picrates.

5) Spectres infra-rouges des composés 66 :

Les différences essentielles dans les bandes d'absorption des composés 66f (isomère cis) et 66g (isomère trans) sont :

dans la zone  $1050-1150\text{ cm}^{-1}$  :

cis : 1136 (f) , 1105 (f) , 1075 (m) , 1060 (m).

trans: 1132 (fa) , 1120 (fa) , 1095 (f) , 1080 (f).

dans la zone  $1325-1400\text{ cm}^{-1}$  :

cis : 1395 (m) , 1360 et 1370 (f) , 1333 (m).

trans: 1385 (m) , 1359 (f) , 1330 (m).

Comme pour les aziridines non substituées à l'azote le doublet 1395 - 1370 de l'isomère cis est remplacé par une seule bande à  $1385\text{ cm}^{-1}$  pour l'isomère trans.

B) SYNTHÈSE DES (AZIRIDINYL-1)-3 PROPYLAMINES 67 :

Nous les obtenons par réduction catalytique des (aziridinyl-1)-3 propionitriles 66 en milieu basique. La présence de base minérale (KOH) évite la for-

mation d'amines secondaires symétriques , alors que BESTIAN (118) en travaillant dans le méthanol en milieu neutre, en obtient environ 10 % (en moles). Il est à remarquer la très grande différence de réactivité qui existe vis à vis de l'hydrogénation sur nickel Raney entre les aziridines secondaires (dont le cycle est ouvert sur NiR à température ambiante et pression atmosphérique) et les aziridines N-substituées. Il est aussi possible d'accéder aux composés 67 par réduction chimique ( $\text{AlLiH}_4$ ) des nitriles 66 ; le rendement est faible : 40 % contre 90 à 95 % par réduction catalytique.

Mode opératoire :

1) Réduction sur NiR.

Le nitrile 66 (1 mole) en solution dans  $140 \text{ cm}^3$  de potasse éthanolique 0,95 N est hydrogéné à température ambiante et sous pression (110 kg) en présence de 14 g de catalyseur ; dès que la fixation d'hydrogène a cessé, on neutralise 80 % de la potasse par addition d'HCl concentré, filtre le NiR et le chlorure de potassium formé ; le solvant est ensuite chassé et les (aziridinyl-1)-3 propylamines pures sont obtenues par distillation fractionnée (tableau XXXV ; annexe VI).

2) Réduction par  $\text{AlLiH}_4$  :

Le nitrile (1 mole) en solution dans  $500 \text{ cm}^3$  d'éther est ajouté goutte à goutte à une solution étherée d' $\text{AlLiH}_4$  (1,3 moles). L'addition terminée on agite pendant deux heures à température ambiante. On hydrolyse, élimine le solvant et compare les constantes physiques, les dérivés cristallisés, les spectres IR et de RMN des échantillons obtenus selon les deux modes de réduction.

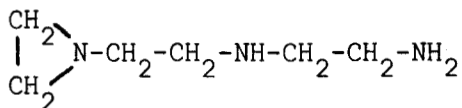
C) SYNTHESE DE L'(AMINO-2 ETHYL)-1 AZIRIDINE 73.

On l'obtient selon la méthode de YOUNG (127) légèrement modifiée ; 20,10 g d'éthylénimine sont portés à  $100^\circ$  sous azote U (30 kg à  $20^\circ$ ) en présence de 0,56 g de potassium en morceaux et agités pendant 20 heures.

Rendement en dimère : 77 % pour un coefficient de transformation de 66 %.

Rendement en trimère: 14 % (la formation du trimère n'est pas signalée par l'auteur précédemment cité.

Etude du trimère : (Aziridinyl-1)-1 diaza-3,6 hexane ;  $C_6H_{15}N_3$  , M : 129,21.



$Eb_{10} = 96^\circ$  [ litt.  $Eb = 220-235^\circ$  (128)] ;  $n_D^{20} = 1,4771$  ,  $d_4^{23} = 0,943$ .  
RM : calc. : 38,7 ; tr. : 38,7.

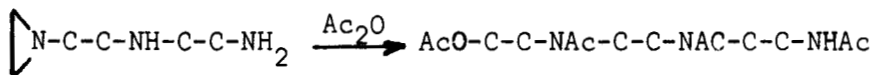
Dosage : 1) par  $HClO_4/CH_3CO_2H$  : les trois azotes sont salifiés.

N % calc. : 32,5 ; tr. : 31,5.

2) par  $HCl$ /isopropanol en présence d'aldéhyde salicylique : la fonction amine primaire étant transformée en fonction imine, seuls sont dosables les azotes du cycle aziridine et de l'amine secondaire.

N basique % : calc. : 21,68 ; tr. : 22,15.

3) par  $HClO_4$  en milieu  $CH_3COOH/Ac_2O$  : dans ces conditions nous n'avons plus d'azotes basiques.



Picrate :  $C_{24}H_{24}N_{12}O_{21}$  , M : 816,54.

F = 164-166° (du méthanol).

N % : calc. : 5,146 ; tr. : 5,086.

IR : 3290, 3060, 2976, 2907, 2825, 1603, 1453, 1350, 1298, 1269, 1157, 1130, 1077, 1033, 1014, 933, 925 à 770 (bandes), 760, 725.

RMN : 1,01 et 1,60 : aspect triplet,  $CH_2$  du cycle aziridine ; 1,40 : s,  $NH_2$  et  $NH$  ; 2,20 : t ( $J = 5,5$  Hz),  $CH_2N$  ; 2,38 à 2,83 : massif complexe,  $CH_2-N$ .

Remarque : Le traitement au potassium de l'éthyl-2 aziridine ou de la diméthyl-2,2 aziridine s'est avéré inefficace pour l'obtention des dimères correspondants.

D) SYNTHESE DES  $\alpha$ -[(AZIRIDINYL-1)-3 PROPYLAMINO] TETRAHYDROPYRANES 68 :

1) Au départ de l' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne :

On condense suivant la technique décrite (129) les amines 67 et 73 avec l'  $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne en léger excès ; à la température de 95°, la durée de la réaction est de deux à trois heures selon les amines de départ ; par distillation en présence de  $\text{CO}_3\text{K}_2$ , nous isolons les composés 68 avec des rendements de l'ordre de 94 %. Dans le cas de la méthyl-2 (aziridinyl-1)-3 propylamine 67c, la réaction est rendue plus difficile, vraisemblablement à cause de l'encombrement stérique du substituant méthyle en position 2 (112) au voisinage de la fonction amine ; après six heures à 100°, le taux de transformation est de 80 %, le rendement en produit 68c obtenu étant de 95 % par rapport à l'amine 67c transformée.

2) Au départ de l'  $\alpha$ -hydroxytétrahydropyranne :

Suivant la technique décrite (130) on condense les amines 67 ou 73 et l'  $\alpha$ -hydroxytétrahydropyranne brut provenant de l'hydratation du  $\Delta^2$ -dihydropyranne ; la température du milieu est maintenue à 5° pendant l'addition ; l'eau est fixée par adjonction de  $\text{CO}_3\text{K}_2$ . En utilisant une fois la théorie d'amine, le rendement en aminoépoxydes 68 est de 65 % par rapport au dihydropyranne de départ. La première méthode de synthèse est utilisée de préférence à la seconde, le rendement et la pureté du produit obtenu étant supérieurs.

Les spectres infra-rouges de tous ces  $\alpha$ - (aziridinyl-1)-3 propylamino tétrahydropyrannes 68 présentent à  $3310 \text{ cm}^{-1}$  la raie de la vibration de valence NH des amines secondaires ; une raie faible mais fine, est aussi observée aux environs de  $1672 \text{ cm}^{-1}$ .

BIS  
LILLE

3) Décomposition des aminoépoxydes 68 :

a) L'hydrolyse acide (HCl) en milieu hydroalcoolique et en présence de dinitro-2,4 phénylhydrazine (DNPHine ) a donné 80 % de dinitrophénylhydrazone de l'  $\omega$ -hydroxypentanal (F = 113-114°).

b) Décomposition en milieu hydroalcoolique en présence d'acide picrique :  
aminoépoxydes 68 : 0,001 mole en solution dans un mélange eau-alcool 1/1.  
acide picrique : 0,002 mole en solution dans  $20 \text{ cm}^3$  d'alcool.  
DNPHine : 0,0008 mole (0,160 g).

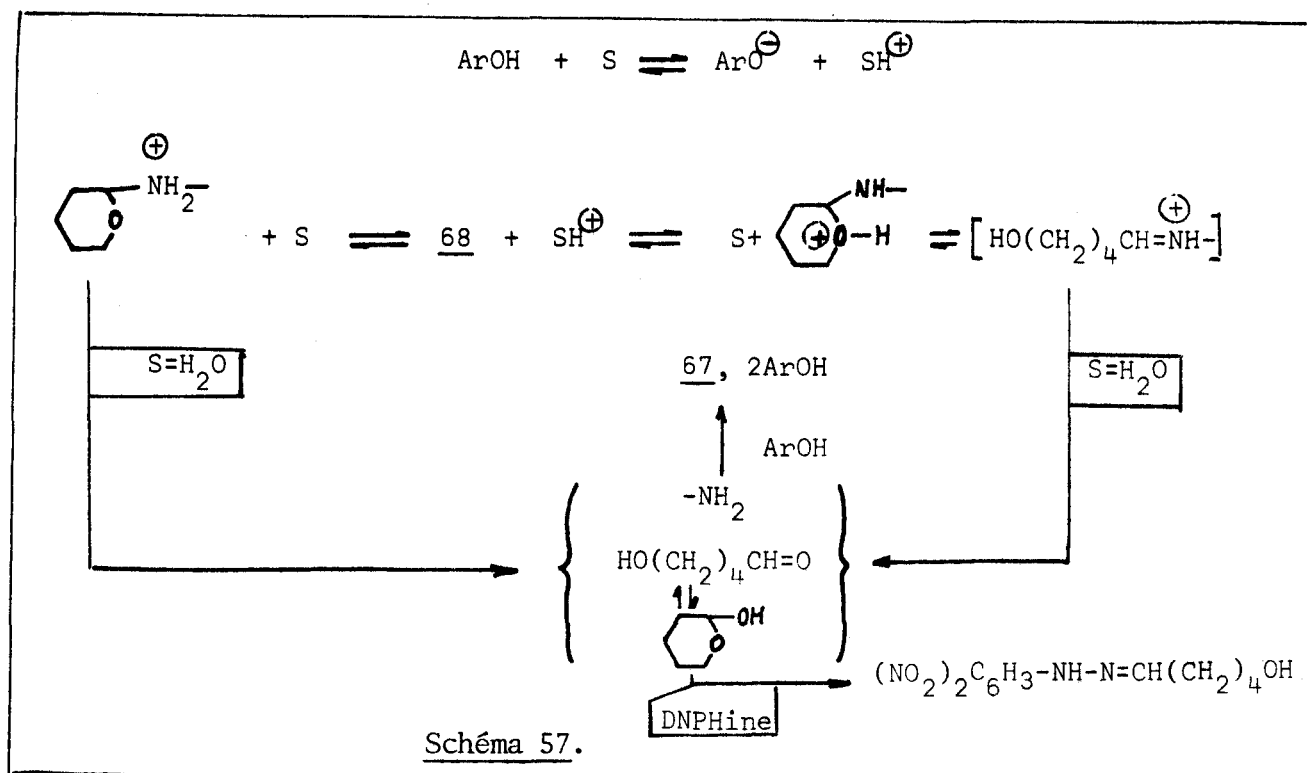
A la solution d'aminoépoxyde 68 on ajoute lentement l'acide picrique ; l'addition terminée on introduit  $30 \text{ cm}^3$  d'eau ; après 30 mn d'agitation, le picrate est filtré ; le point de fusion de ce dernier demeure inchangé en mélange avec le picrate de l'amine 67. Le filtrat, acidifié par HCl et additionné de

dinitro-2,4 phényl hydrazine, conduit à la dinitro-2,4 phényl hydrazone de l'ω-hydroxypentanal.

Il faut remarquer, que le point de fusion du picrate obtenu est identique à celui de l'amine 67, à condition de travailler en milieu hydroalcoolique ; en opérant en milieu anhydre, on tend à former le sel d'aminooépoxyde, dont la décomposition assez lente permet l'isolement . La solvolysse des α-[(aziridiny1-1)-3 propylamino] tétrahydropyranes salifiés s'effectue donc beaucoup plus vite dans l'eau que dans l'éthanol qui est un solvant moins polaire ; ce phénomène est général dans la série des α-aminotétrahydropyranes.

- Mécanisme proposé pour la décomposition des produits 68 en présence d'acide picrique (ArOH) (schéma 57) :

La meilleure solvataion de l'anion picrate mésomère, en milieu aqueux, augmente sa stabilité et favorise la dissociation de l'acide picrique : sa constante d'acidité est multipliée d'environ 1500 fois en passant de l'éthanol à l'eau. Dans l'alcool, la concentration en ammonium et oxonium sera donc moins élevée et la décomposition ralentie. Le méthyl-4 diméthylamino-2 tétrahydropyranne pour lequel la liaison C<sub>(2)</sub>-O est fortement stabilisée par substitution du cycle, donne dans l'alcool aqueux le picrate correspondant ; dans les mêmes conditions, le diméthylamino-2 tétrahydropyranne conduit au picrate de la diméthylamine : il est donc probable que la décomposition des α-aminooépoxydes non alkylés sur le cycle tétrahydropyranannique se fasse surtout à partir de l'oxonium.



E) OBTENTION DES (AZIRIDINYL-1)-9 AZA-6 NONANOLS-1 69 :

Les aminoépoxydes 68 ont été hydrogénés en solution dans 1 à 2 volumes d'alcool en milieu 1N en KOH : l'hydrogénation en présence de NiR est facile à 25° à la pression atmosphérique. Pour plus de détails sur la réduction catalytique des  $\alpha$ -aminotétrahydropyranes, on consultera les travaux de GLACET et coll. (113, 130a, 131). L'hydrogénéolyse de la liaison C-N est peu importante, mais existe (mise en évidence d'une faible quantité d'amine 67).

Dès que la fixation d'hydrogène a cessé, on ajoute prudemment la quantité d'HCl concentré nécessaire à la neutralisation de 80 % de la potasse introduite ; après le traitement habituel, on distille l'aminoalcool que l'on obtient avec des rendements de l'ordre de 93 %.

La réduction par  $AlLiH_4$  (2,25 moles par mole de 68) au sein de l'éther à reflux (1 heure 30) permet aussi d'accéder aux aminoalcools 69, mais avec un rendement nettement inférieur (33 %). Une identité parfaite est observée pour les deux échantillons issus des deux modes d'hydrogénation.

Tous ces aminoalcools 69 présentent en infra-rouge la bande OH intense à  $3280\text{ cm}^{-1}$  et en RMN le triplet centré à 3,45 ppm ( $J = 5,5\text{ Hz}$ ) dû aux protons liés au carbone qui porte la fonction hydroxyle.

F) CYCLISATION DES AMINOALCOOLS 69 EN PIPERIDINES 70 :

Les aminoalcools 69 sont trop fragiles pour être déshydratés sur alumine ; il nous a paru préférable d'employer la cyclisation de Gabriel de leurs amino-esters halohydriques. La fonction alcool primaire est facilement estérifiée par le chlorure de thionyle. La cyclisation de Gabriel des amines 1-5 halogénées est une réaction d'Hofmann intramoléculaire ; elle ne présente aucune difficulté lorsque l'halogène est primaire et, dans le cas des aminoalcools simples, les rendements en pipéridines sont excellents (132). Cependant, pour les composés 69, la fragilité du cycle aziridine dans un tel milieu réactionnel, diminue les rendements en produits cyclisés ; les meilleurs résultats sont obtenus pour (tableau XXXVIII) :

- Un aminoalcool de type 69, comportant un cycle aziridine substitué au moins une fois sur un carbone.
- Une température de l'ordre de  $-20^\circ$  lors de la formation du sel de l'amine  $\delta$ -halogénée.
- L'emploi d'un net excès de  $SOCl_2$ , ce dernier servant à la fois de réactif et de solvant.



TABLEAU XXXVIII

N° essais	Aminoalcool utilisé	Moles d'amino- alcool	Moles de SOCl <sub>2</sub>	T° de r on	Rendement en pipéridine <u>70</u> %
1	<u>69a</u>	3.10 <sup>-2</sup>	3,3.10 <sup>-2</sup>	-20	17
2	<u>69d</u>	3.10 <sup>-2</sup>	3,3.10 <sup>-2</sup>	-20	35
3(*)	<u>69d</u>	3.10 <sup>-2</sup>	3,3.10 <sup>-2</sup>	-5	18
4	<u>69d</u>	3.10 <sup>-2</sup>	9.10 <sup>-2</sup>	-20	73
5	<u>69d</u>	3.10 <sup>-2</sup>	9.10 <sup>-2</sup>	-40	56
6	<u>69e</u>	3.10 <sup>-2</sup>	9.10 <sup>-2</sup>	-20	68
7	<u>69g</u>	3.10 <sup>-2</sup>	9.10 <sup>-2</sup>	-20	70
8	<u>69h</u>	3.10 <sup>-2</sup>	9.10 <sup>-2</sup>	-20	77
9	<u>74</u>	3.10 <sup>-2</sup>	9.10 <sup>-2</sup>	-20	8

(\*) Réaction en présence de 3.10<sup>-2</sup> mole de triéthylamine.

Mode opératoire :

L'aminoalcool 69 pur ou en solution étherée s'il est visqueux, est ajouté goutte à goutte au chlorure de thionyle refroidi à -20° ; l'addition terminée, on laisse revenir progressivement à la température ambiante ; on introduit 20 cm<sup>3</sup> de benzène et 25 cm<sup>3</sup> de toluène et abandonne pendant une nuit. La distillation (50°) des solvants sous vide partiel élimine l'excès de SOCl<sub>2</sub>; 70cm<sup>3</sup> de benzène, ainsi qu'un excès de lessive de soude (10g de NaOH-40 g d'eau) sont ajoutés ; on porte à 65° pendant 24 heures, sépare la couche organique, extrait la phase aqueuse à l'éther, sèche sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et distille la pipéridine formée (tableau XXXIX).

La pipéridine 70h est purifiée par l'intermédiaire du picrate (Rdt : 85 %). Ce dernier dissous dans l'acétone, est décomposé par la potasse alcoolique 0,9 N ; après évaporation des solvants, le résidu est repris par l'éther ; on filtre, élimine le diluant et distille 96 % de pipéridine.

G) CYCLISATION DE L'(AZIRIDINYL-1)-9 AZA-6 NONANOL-1 69a SUR NiR W2 DANS L'ETHYLBENZENE A REFLUX :

La méthode utilisée a été décrite par VENOT (114). Il se forme deux

octahydro-2H-pyrido (1.2a) pyrimidines 71 et 72 avec un rendement de 30 % ; le produit majoritaire 71 représente, en moles, 55 % du mélange ; cette proportion, évaluée par CPV analytique, est confirmée par dosage protométrique en employant la formule ①.

$$x_{71}M_{71} + x_{72}M_{72} = m = \text{masse de l'échantillon prélevé.}$$

$$2x_{71} + 2x_{72} = v.N.10^{-3}$$

avec  $M_{71}$  et  $M_{72}$  : masse moléculaire des composés 71 et 72.

$x_{71}$  et  $x_{72}$  : moles de produits 71 et 72 contenues dans l'échantillon.

v : volume de liqueur titrée nécessaire à la neutralisation.

N : normalité de l'acide perchlorique en solution acétique.

$$\text{d'où } x_{72}/x_{71} = \text{rapport molaire} = 2m - v.N.10^{-3}M_{71} / v.N.10^{-3}M_{72} - 2m \quad \textcircled{1}$$

Les deux composés 71 et 72 sont séparés par CPV sur une colonne Carbowax-potasse de 6 mètres à la température de 180° ; ils sont identifiés par comparaison avec des échantillons authentiques de diaza-1,5 bicyclo(4.4.0) décane et N-éthyl diaza-1,5 bicyclo (4.4.0) décane.

#### H) SYNTHESE DU DIAZA-1,5 BICYCLO(4.4.0) DECANE 71

##### 1) Synthèse du N-(amino-3 propyl) amino-5 pentanol-1 71' :

a) Obtention du N-(cyanoéthyl) amino-5 pentanol :

On l'obtient par addition à 10° de l'acrylonitrile (21g) à l'hydroxy-5 pentylamine (41,5 g) en solution dans 20 cm<sup>3</sup> de THF ; on abandonne pendant 48 heures et élimine le solvant.

b) Hydrogénation sur NiR du produit brut de cyanoéthylation :

La réduction sous pression et en solution dans l'alcool (80 cm<sup>3</sup>) en milieu N en KOH est terminée au bout de 7 heures à température ambiante. Le rendement est de 75 % par rapport à l'aminopentanol de départ.

N-(amino-3 propyl) amino-5 pentanol 71' : C<sub>8</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O , M : 160,26 .

E<sub>b</sub><sub>03</sub> : 122° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4832 ; d<sub>4</sub><sup>18</sup> = 0,964 .

RM : calc. : 47,8 ; tr. : 47,5

N % calc. : 17,48 ; tr. : 17,22.

IR : 3247  $\text{cm}^{-1}$  : bande OH intense ; 1608  $\text{cm}^{-1}$  : vibration de déformation  $\text{NH}_2$

2) Cyclisation du N-(amino-3 propyl) amino-5 pentanol sur NiR W2 :

Comme précédemment, nous employons la technique de VENOT. La réaction terminée, le catalyseur est filtré ; le solvant (toluène), éliminé sous vide partiel, est traité par l'acide chlorhydrique afin de récupérer les produits aminés entraînés. Le rendement de la cyclisation est de 31 %. La N-(amino-3 propyl) pipéridine 72'' (R=H) représente 11,5 % du mélange ; les proportions relatives sont évaluées en dosant un échantillon avec une liqueur titrée d'acide chlorhydrique en solution dans l'isopropanol, car dans ces conditions, un seul des deux atomes d'azote de l'octahydro-2H-pyrido[1.2 a] pyrimidine est dosable (tableau XL) d'où la relation ②.

$$x_{72''} M_{72''} + x_{71} M_{71} = 100 \quad \text{avec } M_{72''} = 142,25 \neq M_{71} = 140,25 = M : \text{masse moléculaire}$$

$$2x_{72''} + x_{71} = \frac{v.N.10^{-1}}{m}$$

m : masse prélevée

v : volume de liqueur titrée utilisé.

N : normalité de la solution HCl/isopropanol

x<sub>71</sub> : nombre de moles de 71 dans 100 g d'un mélange de 71 et 72'' (R=H).

$$\text{d'où } \underline{x_{71}} = \frac{200}{M} - \frac{v.N.10^{-1}}{m} \quad \text{②}$$

TABLEAU XL

Dosage N°	Méthode de dosage	Pourcentage d'azote trouvé pour <u>71</u> et <u>72''</u> ( R = H ) en mélange (*)
1	$\text{HClO}_4/\text{CH}_3\text{COOH}$	19,51 ; on dose les deux atomes d'azote de <u>71</u> et <u>72''</u>
2	HCl/isopropanol en présence d'aldéhyde salicylique (**)	9,88 ; on dose un seul atome d'azote de <u>71</u> et de <u>72''</u>
3	HCl/isopropanol	11

(\*) N % : calc. pour 71 : 19,97 ; pour 72'' (R=H) : 19,69.

(\*\*) L'aldéhyde salicylique bloque la fonction amine primaire du composé 72'' (R=H) à l'état d'imine non dosable.

Le diaza-1,5 bicyclo (4.4.0) décane 71 est isolé par distillation, après avoir transformé la N-(amino-3 propyl) pipéridine à l'état d'imine de l'aldéhyde salicylique.

- Diaza-1,5 bicyclo(4.4.0) décane 71 :  $C_8H_{16}N_2$ , M : 140,25.

$Eb_{2,5} = 58^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4970$  ;  $d_4^{19} = 0,970$ .

RM : calc. : 42,65 ; tr. : 42,30.

Litt.  $Eb_4 = 62-63^\circ$  (133a) ;  $Eb_{11} = 85^\circ$  ;  $n_D^{25} = 1,4940$  (133b) ;  $Eb_{10} = 83^\circ$  (133c).

Picrate :  $C_{20}H_{22}N_8O_{14}$ , M : 598,47.

N basique % : calc. : 4,68 ; tr. : 4,62 ( $HClO_4/AcOH/acétone$ ).

F :  $165^\circ$  (EtOH) litt. F =  $165-166^\circ$  (133a).

Monochlorhydrate :  $C_8H_{17}N_2Cl$  : le chlorhydrate précipite par passage de HCl sec dans une solution éthéroalcoolique de la base 71.

Cl % : calc. : 20,08 ; tr. : 20,30.

$F_{inst}$  :  $172-175^\circ$ .

CPV : colonne Carbowax (20 %) - KOH (5 %), longueur 2 m, tc :  $220^\circ$ .

IR :  $3290\text{ cm}^{-1}$  : vibration de valence NH.

RMN ( $CCl_4$ ) : 2,98 : d,  $^2J = -12,5\text{ Hz}$ ,  $H_e$  en  $\alpha$  de NH ; 2,08 : s, NH ; 0,85 à 2,80 : massif complexe.

- N-(amino-3 propyl) pipéridine :  $C_8H_{18}N_2$ , M : 142,25.

$Eb_{16} = 92^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4758$  ;  $d_4^{18} = 0,903$ .

RM : calc. : 44,5 ; tr. : 44,4.

N % calc. : 19,69 ; tr. : 19,42.

IR : 3333, 3246,  $1613\text{ cm}^{-1}$  :  $NH_2$ .

Imine de l'aldéhyde salicylique :  $C_{15}H_{22}N_2O$ .

$n_D^{20} = 1,5555$ . N % calc. : 11,37 ; tr. : 11,21.

IR :  $1634\text{ cm}^{-1}$  : C=N.

La N-(amino-3 propyl) pipéridine 72'' (R=H) a été obtenue avec un rendement de 80 % (par rapport à la pipéridine) en employant la méthode de WHITMORE et coll. (134).

I) SYNTHÈSE DE L'ETHYL-5 DIAZA-1,5 BICYCLO (4.4.0) DECANE 72 :

1) Synthèse du N-(éthylamino-3 propyl) amino-5 pentanol 72' :

L'acétaldéhyde (0,52 mole) est ajouté lentement à l'aminoalcool 71'

(0,50 mole) en solution dans la potasse alcoolique ; la température du milieu est maintenue à 10° ; on hydrogène pendant 18h sur NiR (20g) à 20° et sous 120 kg de pression. Le rendement en aminoalcool 72', évalué par rapport à 1'ω-hydroxypentylamine de départ est de 70 %.

2) Cyclisation en éthyl-5 diaza-1,5 bicyclo (4.4.0) décane :

Elle est réalisée comme précédemment sur NiR W2 ; on utilise l'éthylbenzène comme milieu diluant. Nous récupérons avec un rendement de 51 % un mélange de composés 72 et 72''(R=Et) dans le rapport 80/20 ; ils sont séparés par chromatographie sur une colonne Carbowax (20 %)-KOH (5 %) de 2 ou 6 m à la température de 180°. Le dérivé bicyclique 72 peut aussi être isolé par simple distillation après transformation de la pipéridine 72'' (R=Et) en N-éthyl N-(pipéridino-3 propyl) benzamide ; le chlorure de benzoyle (1,3 g) en solution étherée est ajouté en présence de triéthylamine (1g) au mélange 72 et 72'' (R=Et) dissous dans le même solvant et refroidi par un mélange glace-sel ; la réaction terminée, on introduit une solution aqueuse de potasse (1,1 g dans 5 cm<sup>3</sup>) ; la phase organique est décantée et séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

- N-[éthylamino-3 propyl] amino-5 pentanol-1 72' : C<sub>10</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O, M : 188,32.

Eb<sub>03</sub> = 125° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4790 ; d<sub>4</sub><sup>18</sup> = 0,948.

RM : calc. : 57,2 ; tr. : 56,4.

IR : 3270 cm<sup>-1</sup> : bande OH intense.

RMN (CCl<sub>4</sub>) : 3,47 : t (5,5 Hz), CH<sub>2</sub>O ; 2,58 : m, CH<sub>2</sub>N ; 2,78: NH et OH ;  
1,07 : t (7,5 Hz), CH<sub>3</sub>.

- Ethyl-5 diaza-1,5 bicyclo (4.4.0) décane 72 : C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>, M : 168,30.

Eb<sub>2</sub> = 77° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4910, d<sub>4</sub><sup>19</sup> = 0,939.

RM : calc. : 51,9 ; tr. : 51,9.

Picrate : C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>14</sub>, M : 626,52.

N basique % : calc. : 4,47 ; tr. : 4,42.

F = 70° (de CH<sub>3</sub>OH, Et<sub>2</sub>O).

RMN (CCl<sub>4</sub>) : 2,90 : d, <sup>2</sup>J = -12,5 Hz, H<sub>e</sub> en α de N ; 2,62 : q, CH<sub>2</sub>N exocyclique ; 0,94 : t, <sup>3</sup>J = 7,5 Hz, CH<sub>3</sub>.

- N-(éthylamino-3 propyl) pipéridine : C<sub>10</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>, M : 170,30.

Eb<sub>2</sub> = 72° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4652 ; d<sub>4</sub><sup>18</sup> = 0,879.

RM : calc. : 54 ; tr. : 53,6.

IR :  $3333\text{ cm}^{-1}$  : vibration de valence NH.

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) : 1,05 : t,  $^3\text{J} = 7,25\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$  ; 1,25 : s, NH ; 1,35 à 1,85 : massif complexe,  $4\text{CH}_2$  ; 2,10 à 2,85 : m,  $\text{CH}_2\text{N}$ .

Ce produit 72'' (R=Et) a été authentifié par comparaison avec un échantillon synthétisé à partir de la pipéridine. Le produit brut de cyanoéthylation, obtenu par condensation de 31 g de pipéridine avec 20 g d'acrylonitrile, est hydrogéné en solution dans l'alcool ( $50\text{ cm}^3$ ) en milieu 1N en KOH : la réduction en présence de NiR vers  $20^\circ$  à la pression de 120 kg est terminée en 4 heures ; on ajoute lentement 16 g d'acétaldéhyde en maintenant la température entre  $5$  et  $10^\circ$  ; on cesse l'addition d'aldéhyde lorsque l'on constate l'apparition de la bande  $\text{C}=\text{O}$  dans le spectre IR effectué sur des prélèvements ; l'imine formée est hydrogénée dans les mêmes conditions que précédemment ; le rendement en N-(éthylamino-3 propyl) pipéridine, évalué par rapport à la pipéridine de départ est de 60 %.

-0-0-0-0-0-0-0-

## CHAPITRE VII

### SYNTHÈSE D'(AZIRIDINYL-1)-5 ALKYLAMINO-5 PENTANOLS-1.

-0-0-0-0-0-0-0-

### PARTIE THEORIQUE

L'action des aziridines sur les  $\alpha$ -aminotétrahydropyranes ne se traduit pas par l'échange fonctionnel que l'on observe dans le cas des amines (112, 129, 130b) mais donne les composés 75 par coupure de la liaison C - O. Il s'agit d'un équilibre véritable, nettement catalysé soit par les acides (au sens strict ou au sens généralisé) soit par les amines tertiaires ; il est d'autre part totalement inhibé en présence de base forte et beaucoup plus sensible au degré de substitution du cycle aziridinique ou du cycle tétrahydropyranique qu'à l'encombrement des substituants de l'azote de l' $\alpha$ -aminotétrahydropyranne. Le même type de

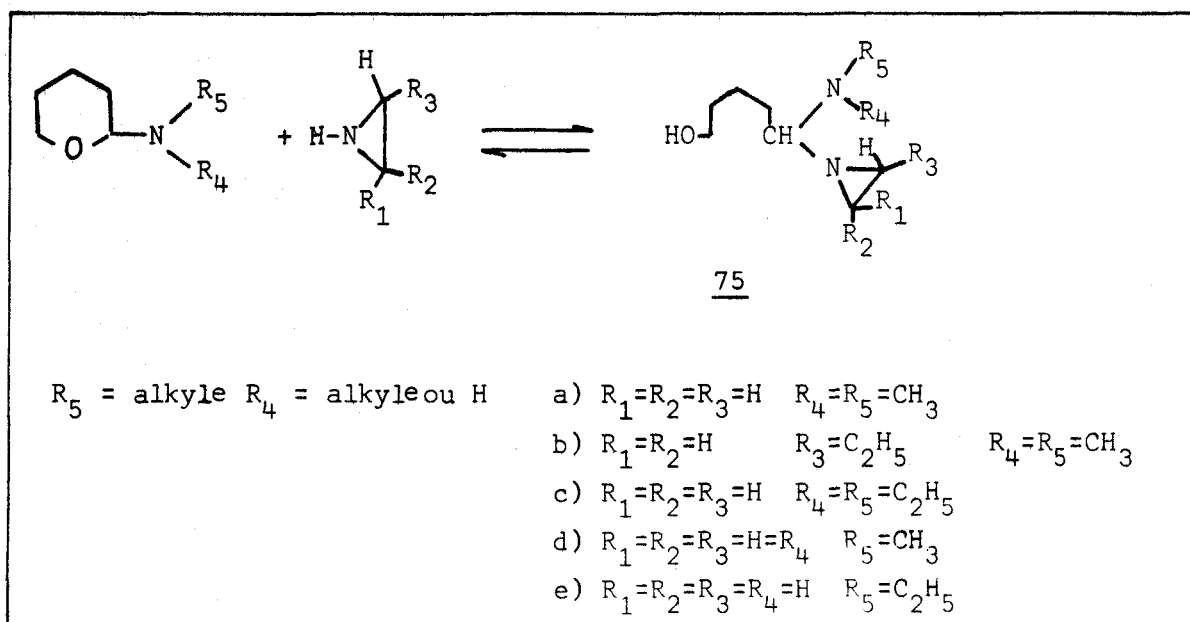


Schéma 58.

réaction est observé avec les thiols.

La condensation des aziridines avec l' $\alpha$ -hydroxytétrahydropyranne se traduit aussi par la rupture de la liaison C - O du cycle, alors que les amines donnent les  $\alpha$ -aminotétrahydropyranne correspondants (130b).

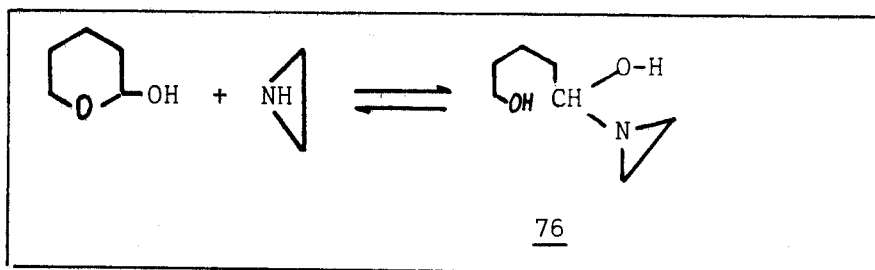
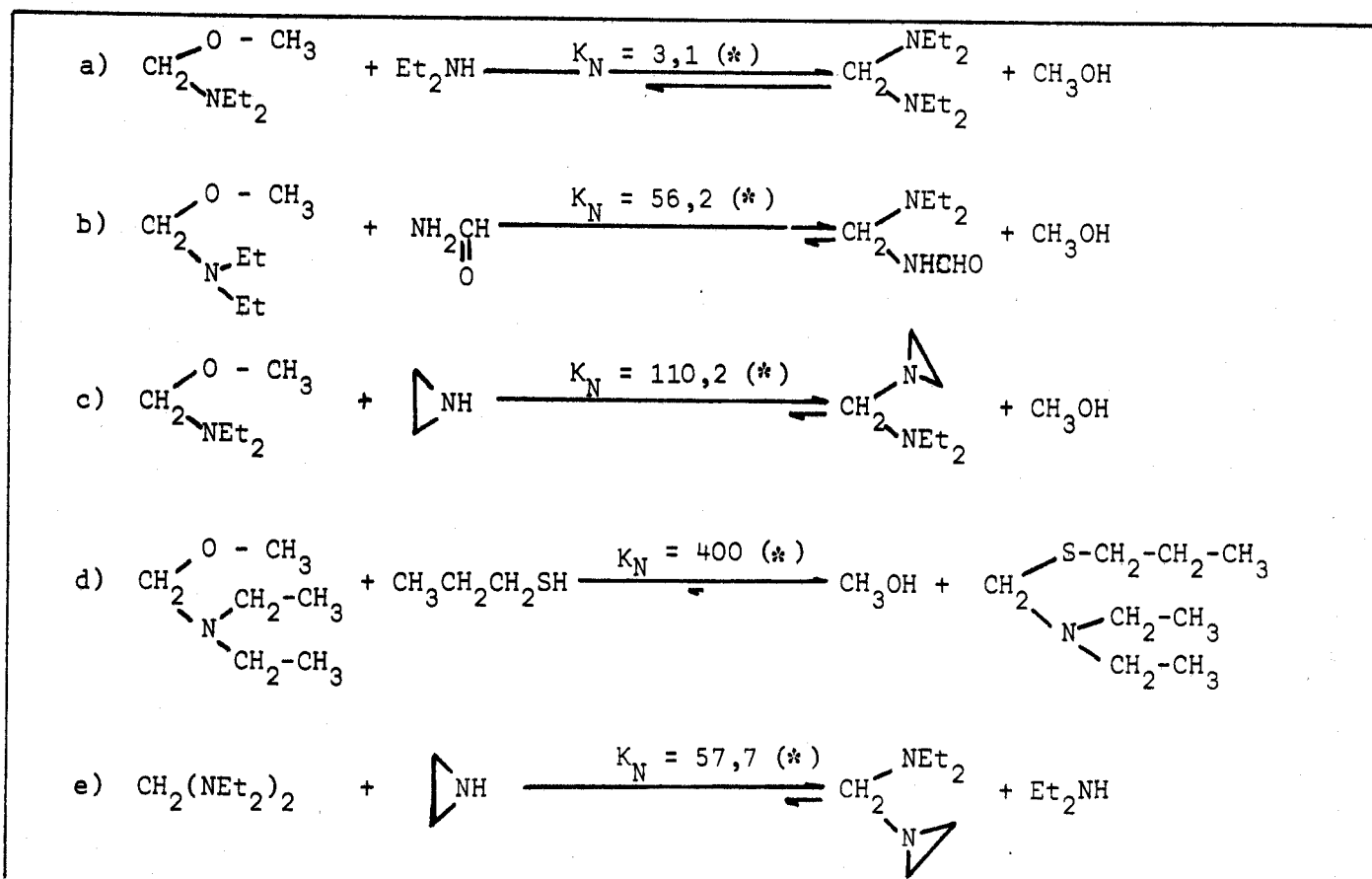


Schéma 59.

Cette différence de réactivité entre les amines, les éthylènimines, les thiols et même les amides est aussi observée dans les réactions avec les dialkylaminométhyl alkyléthers (schéma 60) : la coupure de la liaison carbone-oxygène est moins importante par action des amines. L'ensemble de ces résultats permet de conclure, pour ce type de réaction, à une certaine similitude dans le comportement des aziridines et des thioalcools.



(\*) Les dosages sont effectués à 37° à partir des spectres de résonance magnétique nucléaire : pour les réactions a) et c) on compare les intensités des signaux propres aux méthylènes liés aux hétéroatomes. Pour chaque réaction, nous enregistrons deux spectres : l'un correspond à l'équilibre obtenu en partant des constituants de gauche, l'autre en partant des constituants de droite ; ceci permet de vérifier la cohérence des intégrations.

Schéma 60.



ETUDE DE LA REACTION AZIRIDINES  $\alpha$ -AMINOTETRAHYDROPYRANNES.

A) COMPOSITION DU MELANGE REACTIONNEL EN FONCTION DU TEMPS :

L'évolution de la réaction est suivie par réfractométrie. La détermination de l'indice de réfraction N du mélange réactionnel, nous a permis d'en déduire sa composition. On sait en effet que l'énergie réfractive d'une solution de plusieurs constituants est égale à la somme des produits de l'énergie réfractive de chaque constituant par sa proportion en masse dans le mélange ; ce qui s'écrit :

$$\frac{N-1}{d} = \sum_i \frac{N_i-1}{d_i} P_i$$

- $N_i$  : indice de réfraction du corps i
- $d_i$  : sa masse spécifique
- $P_i$  : sa proportion en masse
- $d$  : masse spécifique de la solution des  $\sum_i$  constituants
- $N$  : indice de réfraction de cette solution.

d'où, pour le mélange d'aziridine, d' $\alpha$ -aminotétrahydropyranne et de leur produit de réaction, la relation :

$$\frac{N-1}{d} = \frac{N_{4HP}-1}{d_{4HP}} P_{4HP} + \frac{N_{AZ}-1}{d_{AZ}} P_{AZ} + \frac{N_{alc}-1}{d_{alc}} P_{alc} \quad (1)$$

et plus généralement :

$$\frac{N-1}{d} = k' P_{4HP} + b = k' \frac{M_{4HP}}{M_{4HP} + K M_{AZ}} \cdot Y_1 + b \quad (2) \text{ et } (3)$$

$$\text{avec } k' = \frac{N_{4HP}-1}{d_{4HP}} + \frac{N_{AZ}-1}{d_{AZ}} \cdot \frac{M_{AZ}}{M_{4HP}} - \frac{N_{alc}-1}{d_{alc}} \cdot \frac{M_{4HP} + M_{AZ}}{M_{4HP}}$$

$$b = \frac{N_{AZ}-1}{d_{AZ}} \cdot \frac{M_{AZ}}{M_{4HP} + K M_{AZ}} (K - 1) + \frac{N_{alc}-1}{d_{alc}} \cdot \frac{M_{4HP} + M_{AZ}}{M_{4HP} + K M_{AZ}}$$

$$Y_1 = \frac{\text{nombre de moles de 4HP au temps } t}{\text{nombre de moles de 4HP au temps } t_0} = \frac{x_{4HP}}{x_{04HP}}$$

$$K = \frac{\text{nombre de moles d'aziridine (AZ) au temps } t_0}{\text{nombre de moles de 4HP au temps } t_0}$$

$N_{4HP}$ ,  $N_{AZ}$ ,  $N_{alc}$  ;  $d_{4HP}$ ,  $d_{AZ}$ ,  $d_{alc}$  ;  $M_{4HP}$ ,  $M_{AZ}$ ,  $M_{alc}$  : indice de réfraction, densité, masse moléculaire respectivement de l' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne (4HP), de l'aziridine (AZ) et de l'alcool 75a (alc) ; les valeurs sont : 1,4455-1,4120-1,4759 (20°) ; 0,919-0,837-0,968 (à 20°) ; 129-43-172.

Application à un mélange  $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne-aziridine :

$$M_{4HP} \# 3 M_{AZ} \# \frac{3}{4} M_{alc}$$

1) Réaction à partir d'un mélange équimoléculaire :

$$K = 1 \quad \frac{N-1}{d} = k' P_{4HP} + b = \frac{3}{4} k' Y_1 + b$$

$$\text{avec } k' = \frac{N_{4HP} - 1}{d_{4HP}} + \frac{N_{AZ} - 1}{3d_{AZ}} - \frac{4}{3} \cdot \frac{N_{alc} - 1}{d_{alc}} \quad \text{et } b = \frac{N_{alc} - 1}{d_{alc}}$$

$$2) K = 2 \quad b = \frac{N_{AZ} - 1}{5d_{AZ}} + \frac{4}{5} \cdot \frac{(N_{alc} - 1)}{d_{alc}}$$

$$\frac{N-1}{d} = \frac{3}{5} \cdot k' Y_1 + b$$

$$3) K = 3 \quad b = \frac{N_{AZ} - 1}{3d_{AZ}} + \frac{2}{3} \cdot \frac{(N_{alc} - 1)}{d_{alc}}$$

$$\frac{N-1}{d} = \frac{1}{2} \cdot k' Y_1 + b$$

$$4) K = 1/2 \quad b = - \frac{N_{AZ} - 1}{7d_{AZ}} + \frac{8}{7} \cdot \frac{(N_{alc} - 1)}{d_{alc}}$$

$$\frac{N-1}{d} = \frac{6}{7} \cdot k' Y_1 + b$$

-  $P_{4HP} = f\left(\frac{1}{d}\right)$  ; nous trouvons :

$$\left(1 - \frac{d_{alc}}{d}\right) = k P_{4HP} + c \quad (4)$$

avec  $k = \left(1 - \frac{d_{alc}}{d_{4HP}}\right) + \frac{M_{AZ}}{M_{4HP}} \left(1 - \frac{d_{alc}}{d_{AZ}}\right)$       $c = (K-1) \frac{M_{AZ}}{M_{4HP} + KM_{AZ}} \cdot \left[1 - \frac{d_{alc}}{d_{AZ}}\right]$

-  $P_{4HP}$  en fonction de l'indice de réfraction de la solution : à partir des relations (2) et (4) nous calculons :

$$P_{4HP} = \frac{b d_{alc} - (c-1)(1-N)}{(k-k'd_{alc}) - kN} \quad (5)$$

1)  $K = 1$       $c=0$       $b = \frac{N_{alc} - 1}{d_{alc}}$

et  $P_{4HP} = \frac{N_{alc} - N}{(k-k'd_{alc}) - kN} = \frac{1,4759 - N}{0,1055N - 0,0992} \quad (6)$

avec  $N$  mesuré à  $20^\circ$ .

2)  $K = 2$       $c = 1/5 \left(1 - \frac{d_{alc}}{d_{AZ}}\right)$

3)  $K = 3$       $c = 1/3 \left(1 - \frac{d_{alc}}{d_{AZ}}\right)$  ; à partir de  $K=3$ , l'écart par

rapport à la solution idéale est sensible et il vaut mieux utiliser une courbe expérimentale pour déterminer les compositions.

4)  $K = 1/2$       $c = -1/7 \left(1 - \frac{d_{alc}}{d_{AZ}}\right)$

Une seule mesure d'indice suffit donc à déterminer la variation des concentrations des corps présents. La courbe  $P_{4HP} = f(N)$  tracée à partir du mélange connu coïncide parfaitement avec la courbe théorique (fig. 6).

REMARQUE :

1) La réaction est complexe et n'obéit pas à un ordre simple ; l'application de la formule (7), donnant la constante de vitesse pour une réaction

mole à mole d'ordre 2 opposée à une réaction d'ordre 1, fournit des valeurs non constantes.

$$\bar{k} = \frac{1}{t} \cdot \frac{x_0 - x_e}{x_0^2 - (x_0 - x_e)^2} \text{ Log } \frac{(x_0 - x_e) [x_0^2 - (x_0 - x_e)(x_0 - x)]}{x_0^2 (x - x_e)} \quad (7)$$

$x_e$  = nombre de moles à l'équilibre d' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne (4HP)

$x_0$  = nombre de moles de 4HP au temps 0

2) Des relations (2) et (4) nous déduisons :

$$N = \left[ \frac{k'}{k} (1-c) + b \right] d + \left[ 1 - \frac{k'}{k} d_{alc} \right] \quad (8)$$

L'indice de réfraction est fonction linéaire de la densité de la solution ; ceci est vérifié expérimentalement dans le cas d'un mélange équimoléculaire (fig. 6').

3) On remarque que l'on peut remplacer, dans l'intervalle  $[N_1, N_2]$  des indices obtenus, la fonction homographique (5)  $P_{4HP} = \frac{b d_{alc} - (c-1)(1-N)}{(k-k'd_{alc}) - kN} = \varphi(N)$  par une fonction affine prenant les mêmes valeurs pour les extrémités de l'intervalle et donc définie par :

$$P_{4HP} = f(N) = \varphi(N_1) + (N - N_1) \frac{\varphi(N_2) - \varphi(N_1)}{N_2 - N_1}$$

d'où l'interpolation linéaire de la formule (6) dans l'intervalle 1,4368 - 1,4542 :

$$P_{4HP} = 29,45 - 19,97 N \quad (6') \quad (\text{fig. 6})$$

La composition des mélanges synthétiques obéit à l'équation :

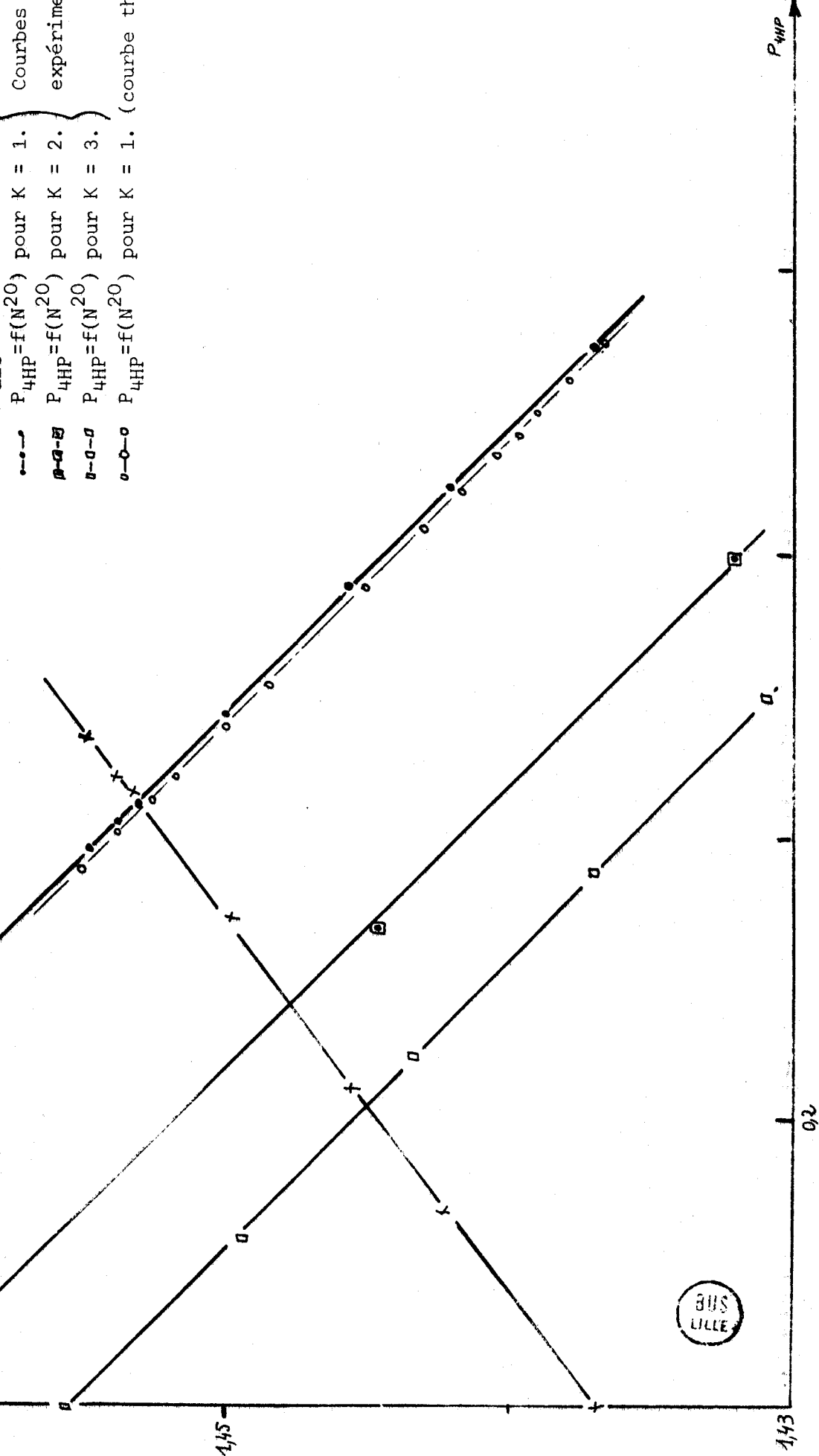
$$P_{4HP} = 29,49 - 20 N, \text{ donc très proche de (6') évaluée par le calcul.}$$

4) Nous vérifions expérimentalement que la constante diélectrique du milieu varie de la même façon que l'indice de réfraction en fonction du temps.

Fig. 6.

$\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne (4HP)-éthylènimine (Az)

$\times-\times-\times$   $P_{alc} = f(N^{20})$  pour  $K = 1.$   
 $\bullet-\bullet-\bullet$   $P_{4HP} = f(N^{20})$  pour  $K = 1.$   
 $\square-\square-\square$   $P_{4HP} = f(N^{20})$  pour  $K = 2.$   
 $\circ-\circ-\circ$   $P_{4HP} = f(N^{20})$  pour  $K = 3.$   
 $\circ-\circ-\circ$   $P_{4HP} = f(N^{20})$  pour  $K = 1.$  (courbe théorique)



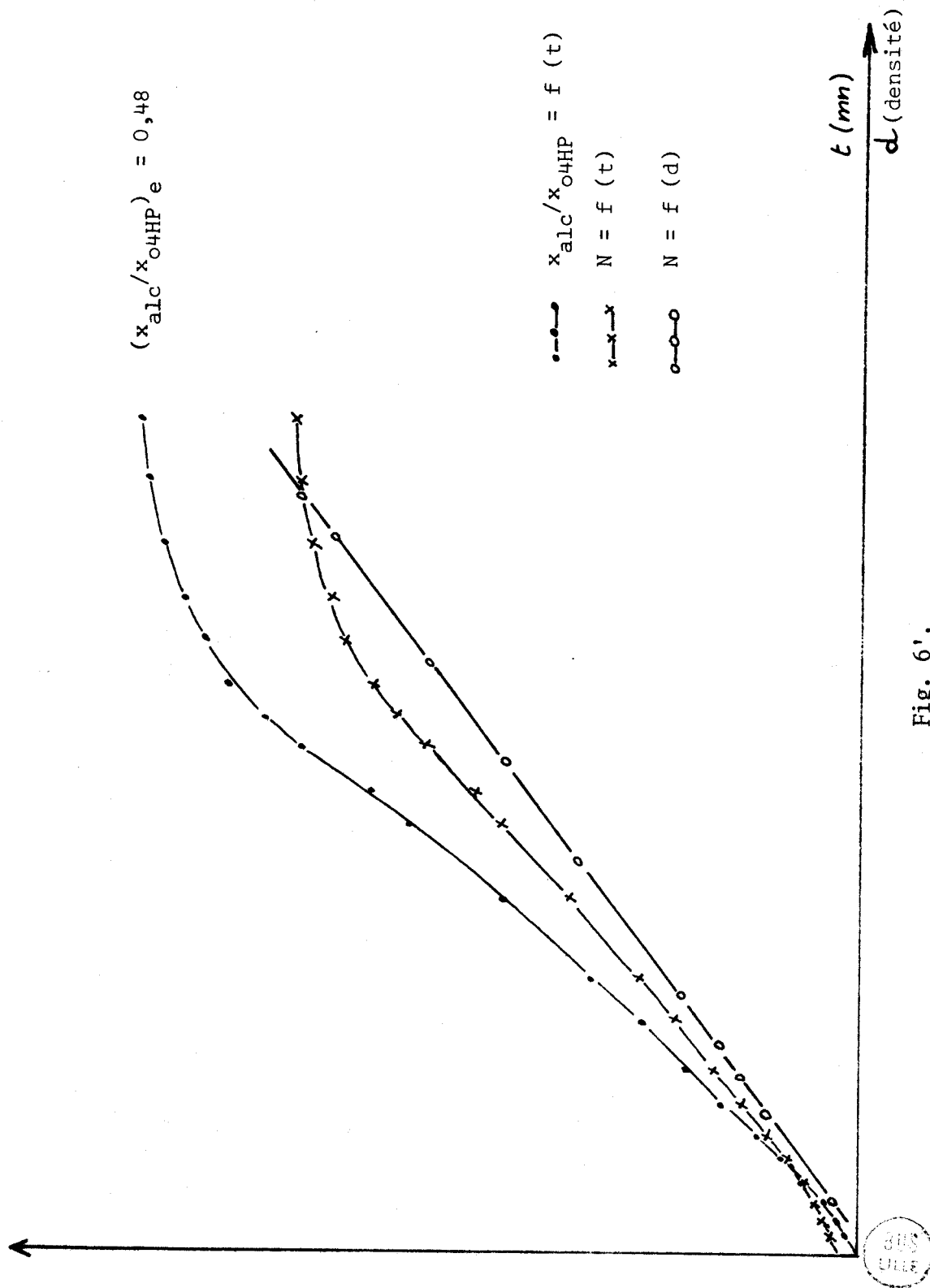


Fig. 6'.

Etude à 23° de la réaction à partir d'un mélange équimoléculaire

${}^4\text{HP} - \text{Az} (x_{O_4HP} = x_{OAZ})$

Fig. 6''.

Etude de l'évolution de la réaction

à 23° ( $x_{O4HP} = x_{OAZ}$ )

○-○-○ (alc) = f(t)

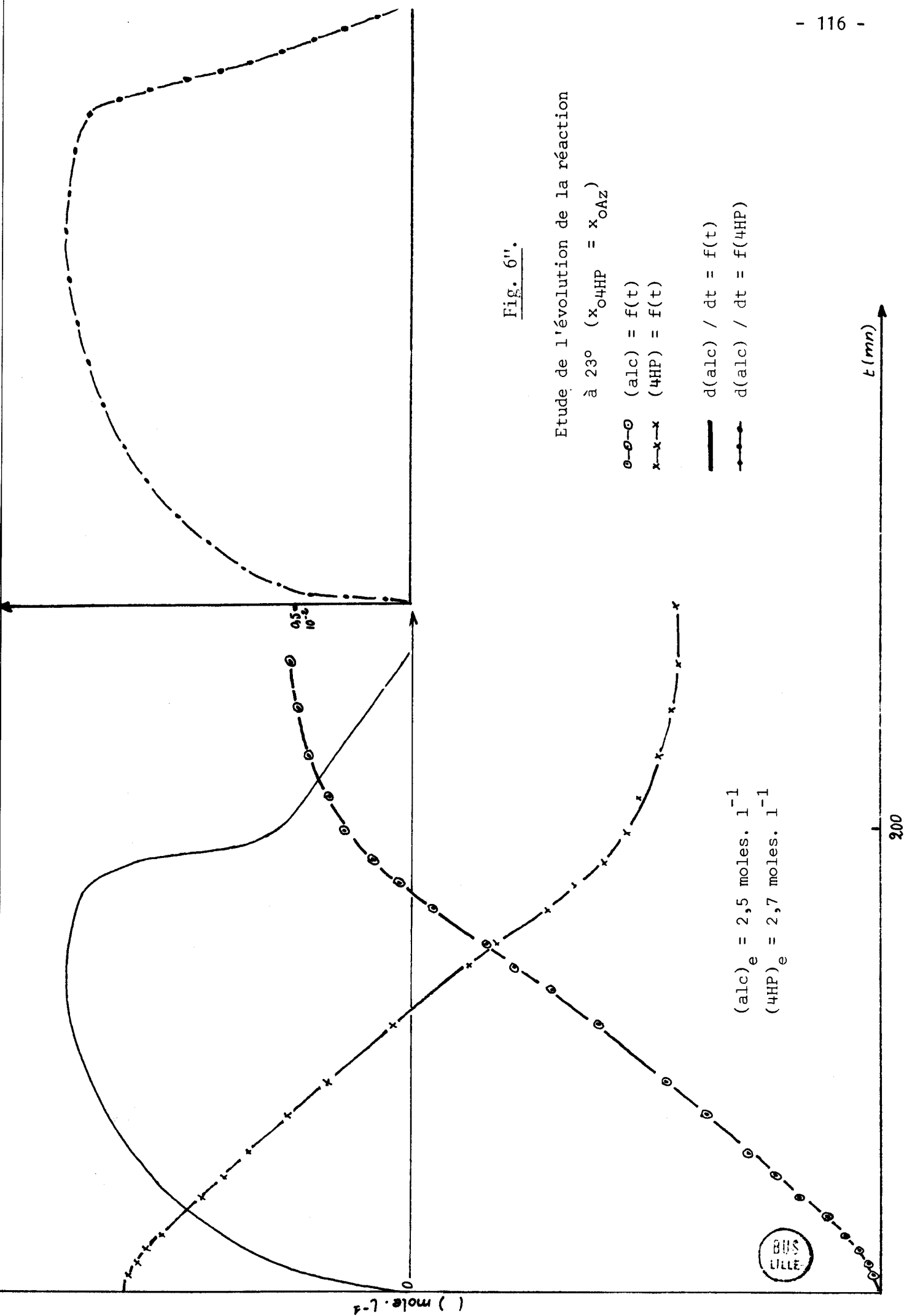
x-x-x (4HP) = f(t)

— d(alc) / dt = f(t)

-●- d(alc) / dt = f(4HP)

(alc)<sub>e</sub> = 2,5 moles. l<sup>-1</sup>

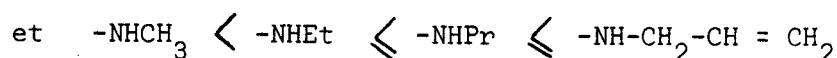
(4HP)<sub>e</sub> = 2,7 moles. l<sup>-1</sup>



B) FACTEURS INFLUENCANT LA REACTION :

1) Effet des substituants de l'atome d'azote des  $\alpha$ -aminotétrahydropyranes :

La teneur en  $\alpha$ -aminotétrahydropyranne, variant de façon quasi linéaire avec l'indice de réfraction du milieu, l'évolution de ce dernier en fonction du temps donne un aperçu de la quantité et de la vitesse de formation de l'alcool 75. L'ordre approximatif des réactivités des aminoépoxydes à fonction amine tertiaire et secondaire est ainsi déduit des figures 7,7' et 7'' :



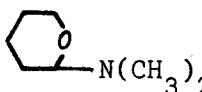
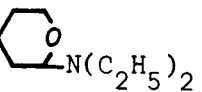
Le taux de transformation diminue avec le pouvoir encombrant des N-substituants.

2) Influence du degré de substitution du cycle aziridinique :

La quantité de produit résultant de la coupure C - O, dépend fortement de la C- substitution de l'aziridine ; une gem-dialkylation inhibe la réaction (tableau XLI).

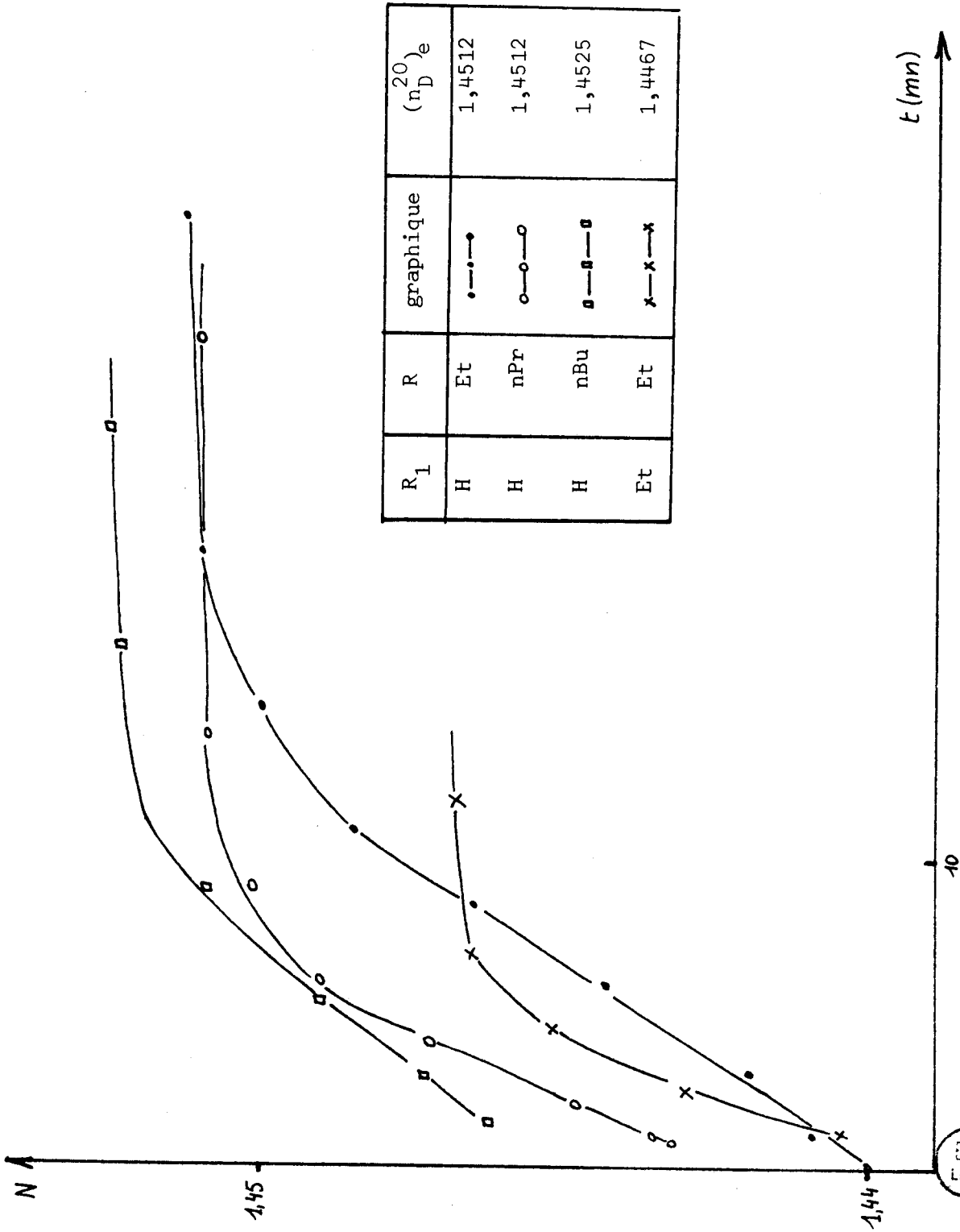
TABLEAU XLI.

Valeurs des  $\Delta N^*$  observées pour les aziridines secondaires diversement substituées (mélange équimoléculaire).

Réaction à 20° entre l'aziridine et :	$R_1=R_2=R_3=H$	$R_1=R_2=H$ $R_3=C_2H_5$	$R_1=H$ $R_2, R_3 = \begin{array}{c} C \\ / \quad \backslash \\ C-C \end{array}$ cis + trans	$R_1=H$ $R_2=C_6H_5CH_2$ $R_3=CH_3$ cis+trans	$R_3=H$ $R_1=R_2=CH_3$	$R_3=H$ $R_2=CH_3$ $R_1=C_3H_7$
 $N(CH_3)_2$	0,0174 Rdt=49 %	0,0148 Rdt=44 %	0,0126	0,0038	0,0014	0,0003
 $N(C_2H_5)_2$	0,0114 Rdt=36,5%	0,0076			0,0005	

(\*)  $\Delta N$  : indice du mélange réactionnel à l'équilibre diminué de l'indice au temps 0.





Evolution à 20° d'un mélange

équimoléculaire de :

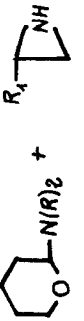


Fig. 7.

SHS  
LILLE

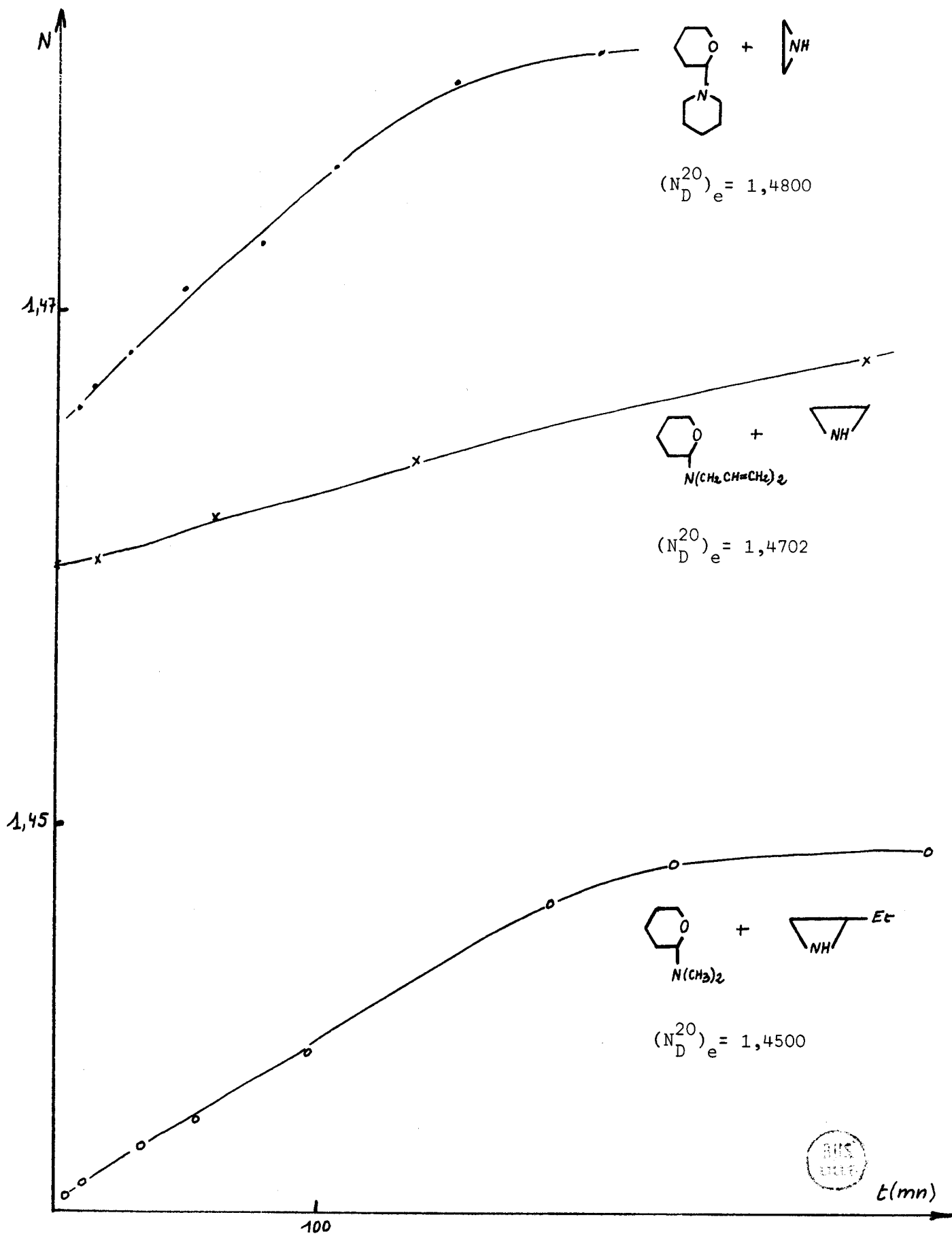
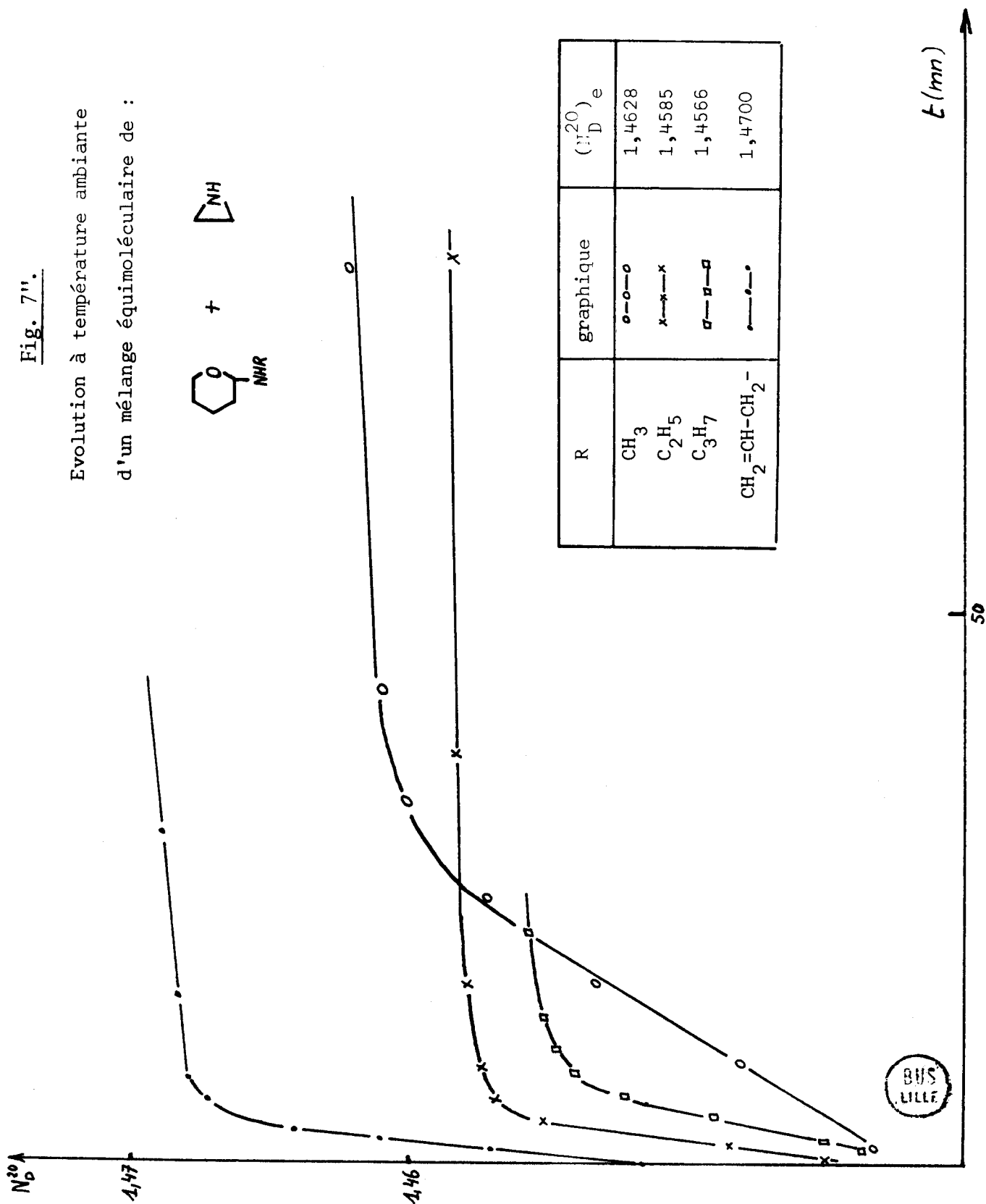
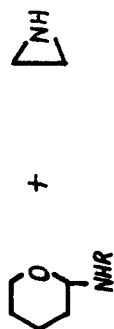


Fig. 7'. Etude de l'évolution des différentes réactions à température ambiante

Fig. 7''.

Evolution à température ambiante  
d'un mélange équimoléculaire de :



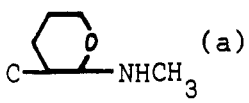
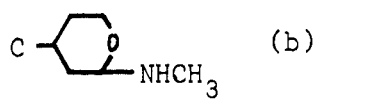
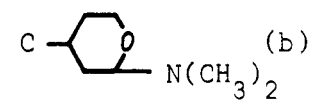
R	graphique	( $N_D^{20}$ ) <sub>e</sub>
CH <sub>3</sub>	○-○-○	1,4628
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	×-×-×	1,4585
C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	◻-◻-◻	1,4566
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -	•-•-•	1,4700

BUS LILLE

3) Influence de la substitution du cycle tétrahydropyrannique (tableau XLII) :

L'étude est réalisée en condensant l'éthylénimine avec des  $\alpha$ -aminotétrahydropyrannes méthylés en position 3 ou 4 ; la stéréochimie de ces derniers a été étudiée par (135). La substitution du cycle par  $\text{CH}_3$  rend la réaction plus difficile, avec cependant une réactivité supérieure des isomères trans C-4 méthylés. L'introduction d'un substituant sur la chaîne ouverte entraîne une augmentation d'enthalpie (les interactions gauches sont plus nombreuses que dans le cycle) et un abaissement de la variation d'entropie (la libre rotation autour des liaisons simples est gênée et implique une diminution des degrés de liberté du système) favorables à la cyclisation (137). Donc,  $|\Delta G_{\text{alC}}|_{\text{H} \rightarrow \text{CH}_3} > |\Delta G_{\text{4HP}}|_{\text{H} \rightarrow \text{CH}_3}$ , de sorte que l'équilibre (schéma 58) est déplacé par méthylation de la chaîne vers les constituants de départ.

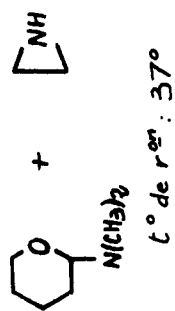
TABLEAU XLII

	 (a) trans (100 %)	 (b) cis (86,3%) trans(13,7%)	 (b) cis(95,7%) trans(4,3%)
$\Delta N$	$1,9 \cdot 10^{-3}$	$1,5 \cdot 10^{-3}$	$2,4 \cdot 10^{-3}$
Transformé (%)			
de cis		4,3	8,6
de trans	8	24,1	39
(a) une mole pour 3 moles d'aziridine . (b) une mole pour 2 moles d'aziridine .			

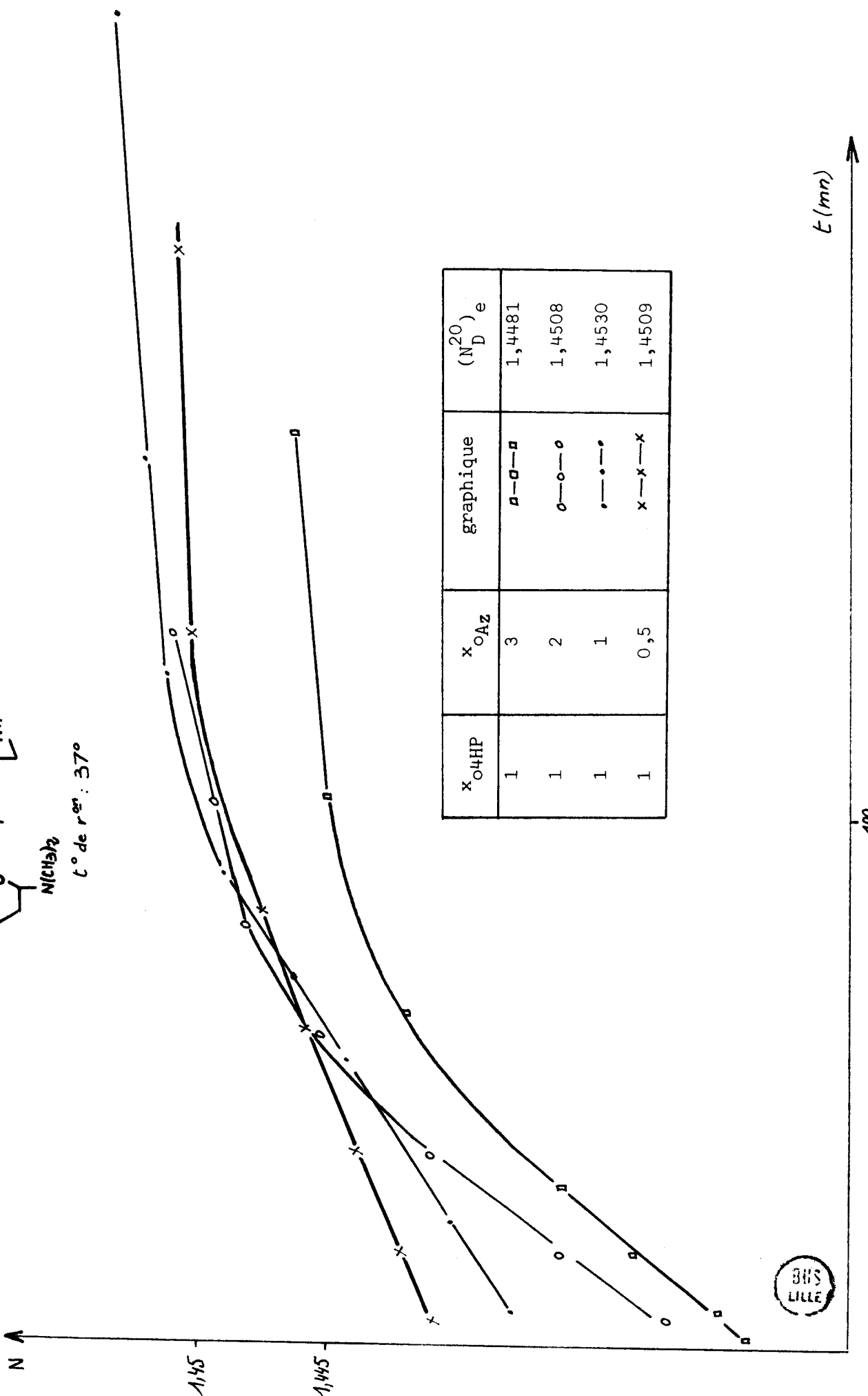
4) Influence de la température et d'un excès de réactif :

L'introduction d'aziridine en excès, ou (et) l'abaissement de température (fig. 8,8',8'') déplace l'équilibre dans le sens de la consommation des constituants du premier membre (sens exothermique). La valeur à l'équilibre est d'autant plus vite atteinte que la température est plus élevée.

Fig. 8.



$t^\circ \text{ de r}^{\text{er}} : 37^\circ$

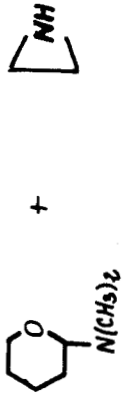


$x_{\text{OHP}}$	$x_{\text{OAZ}}$	graphique	$(N_D^{20})_e$
1	3	□—□—□	1,4481
1	2	○—○—○	1,4508
1	1	×—×—×	1,4530
1	0,5	•—•—•	1,4509

100

BHS  
LILLE

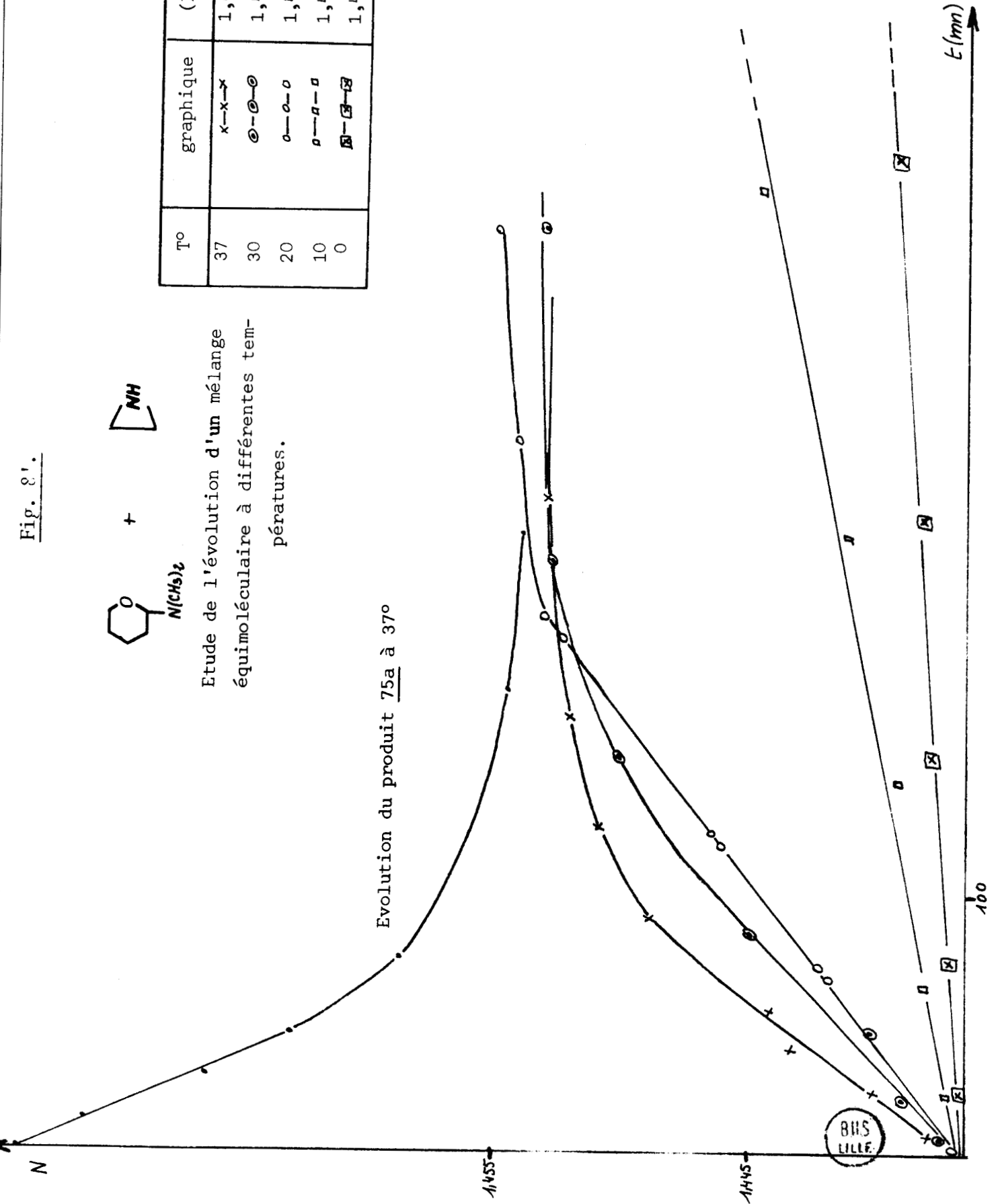
Fig. 8'.

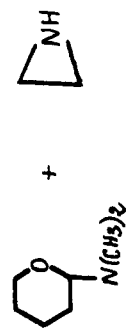
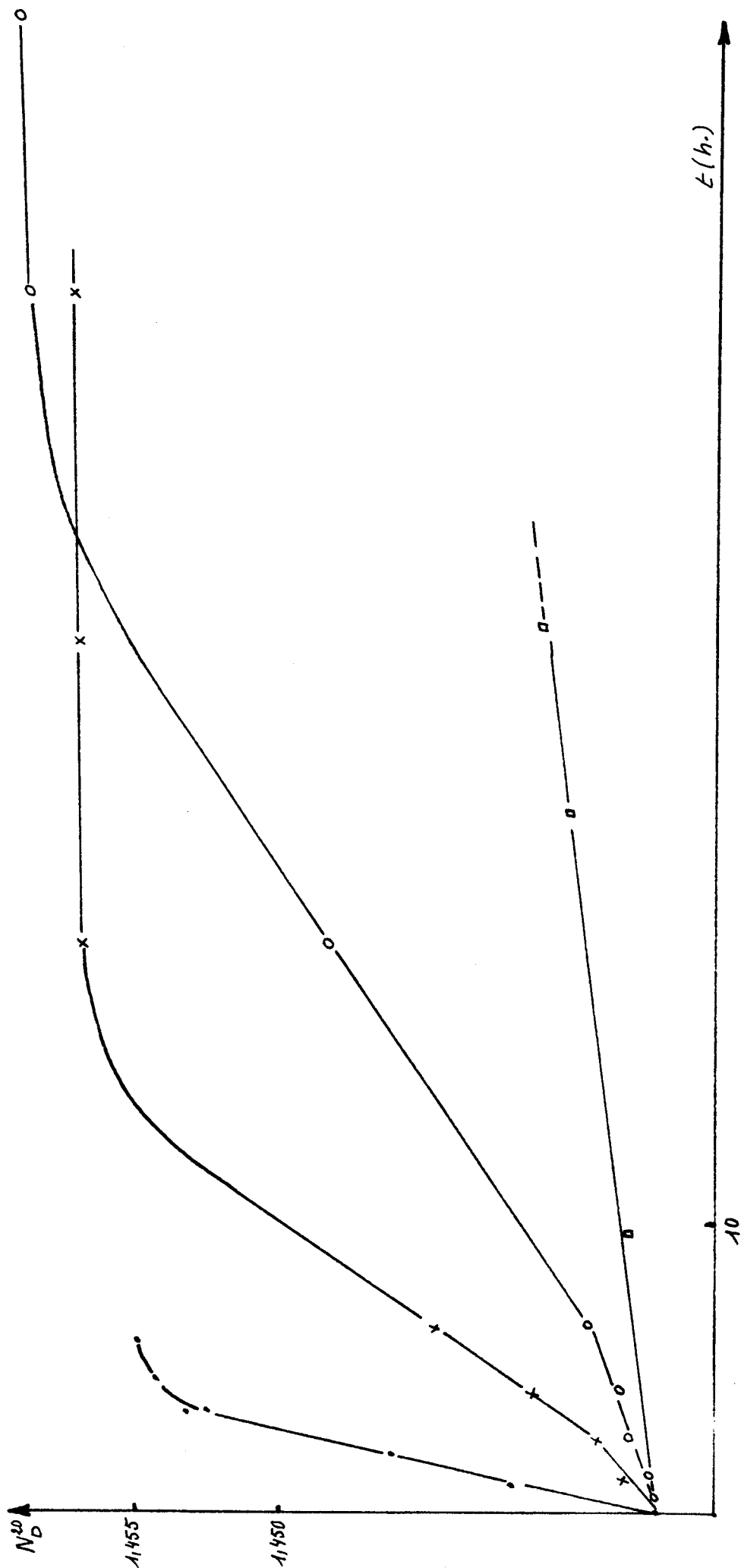


Etude de l'évolution d'un mélange équimoléculaire à différentes températures.

T°	graphique	(N <sub>D</sub> <sup>20</sup> ) <sub>e</sub>
37	x-x-x	1,4530
30	o-o-o	1,4540
20	o-o-o	1,4562
10	o-o-o	1,4572
0	o-o-o	1,4592

Evolution du produit 75a à 37°





Réaction du mélange équimoléculaire à différentes températures .

T <sub>0</sub>	graphique
20	○—○—○
10	×—×—×
0	○—○—○
-10	□—□—□

Fig. 8'a.



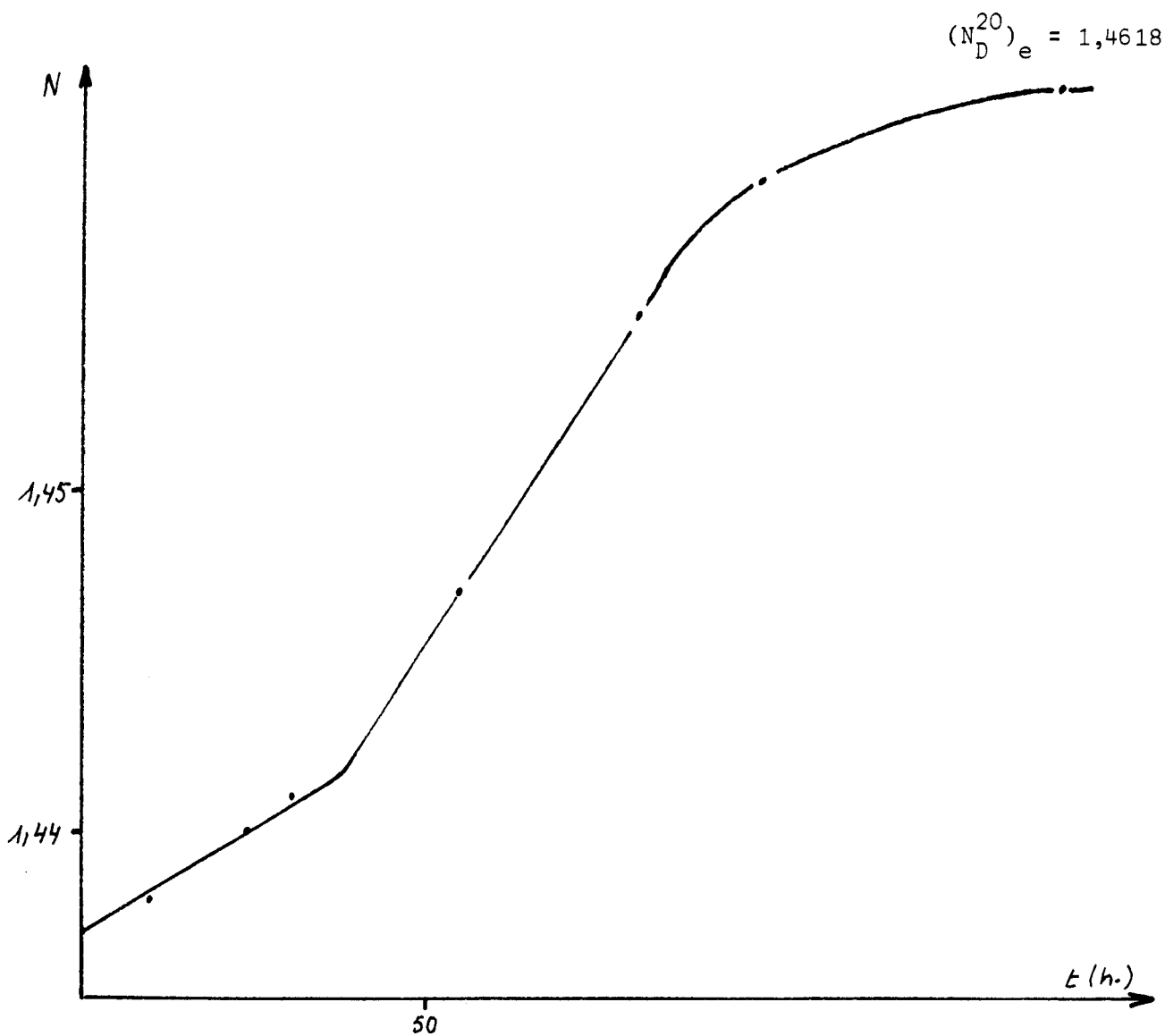
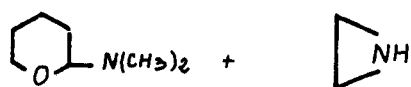


Fig. 8''b.



Réaction du mélange équimoléculaire  
à  $-10^\circ$ .



TABLEAU XLIII.

Effet de température et d'excès de réactif sur l'équilibre de formation de <u>75a</u> .				
Valeurs à l'équilibre du rapport $x_{4HP}/x_{O_{4HP}}$ (**).				
Température	(*) K = 3	K = 2	K = 1	K = 0,5
37°	0,25	0,35	0,56	0,75 (0,5) (***)
18°	0,17	0,27	0,51	0,70 (0,4)
-10°	0,008	0,085	0,34	0,63 (0,26)

(\*) Rappel : K est le rapport au temps 0 du nombre de moles d'aziridine ( $x_{O_{AZ}}$ ) au nombre de moles d' $\alpha$ -aminotétrahydropyranne ( $x_{O_{4HP}}$ )

(\*\*)  $x_{4HP}$  : moles d' $\alpha$ -aminotétrahydropyranne au temps t ; donc ici c'est la valeur à l'équilibre.

(\*\*\*) Les chiffres entre parenthèses indiquent la valeur du rapport  $x_{AZ}/x_{O_{AZ}}$ .

5) Catalyse :

Le chlorure d'ammonium, les solvants protiques tels que le formamide, l'eau et l'éthanol, ajoutés en faible quantité, accélèrent déjà le processus d'ouverture de la liaison carbone-oxygène (fig 9). Un mélange équimoléculaire d'éthylénimine et d' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne dilué avec l'eau ou l'éthanol atteint très rapidement l'équilibre (tableau XLIV). L'accélération exceptionnelle de la réaction serait donc due à l'intervention de liaisons hydrogènes ; en effet, des solvants polaires aprotiques de constante diélectrique élevée: diméthylformamide (fig. 9'), ou plus faible:  $CHCl_3$ , THF (fig. 9'') n'ont pas d'effet catalytique. Les amines tertiaires favorisent aussi la réaction, mais une base minérale, l'inhibe totalement ; un mélange équimoléculaire de réactifs préalablement additionnés de 0,4 % de potasse voit son indice de réfraction passer de 1,4368 à seulement 1,4372 après 120 heures de contact. Une autocatalyse de la réaction peut avoir lieu, du fait de la présence dans le milieu du composé 75 à fonction alcool.

Remarque : L'eau réagit avec les  $\alpha$ -aminotétrahydropyrans pour donner les amino-2 (tétrahydropyranyl-2)-3 tétrahydropyrans (136) ; la réaction est très lente et nécessite un grand excès d'eau.

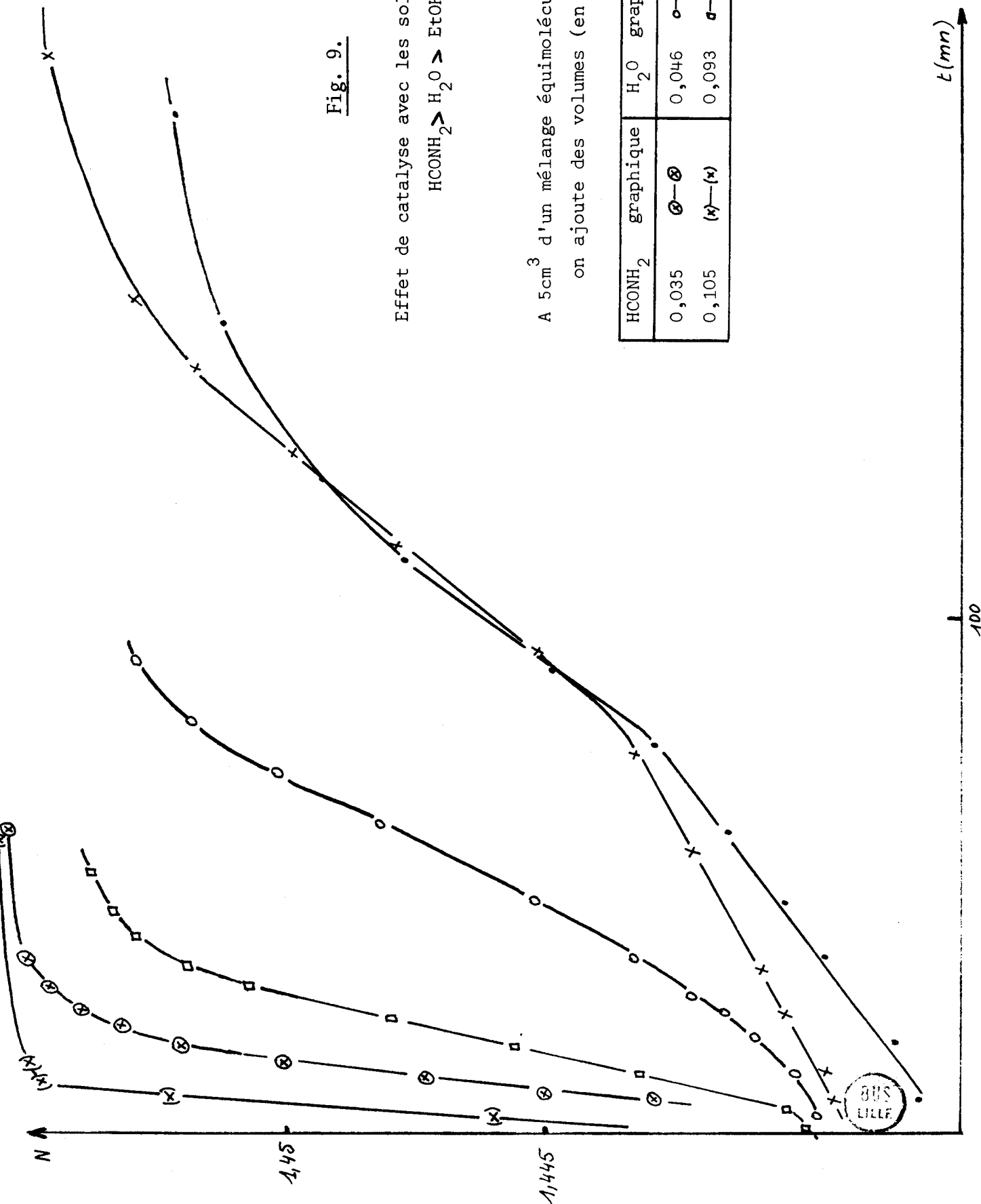
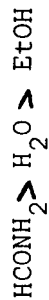


Fig. 9.

Effet de catalyse avec les solvants protiques.

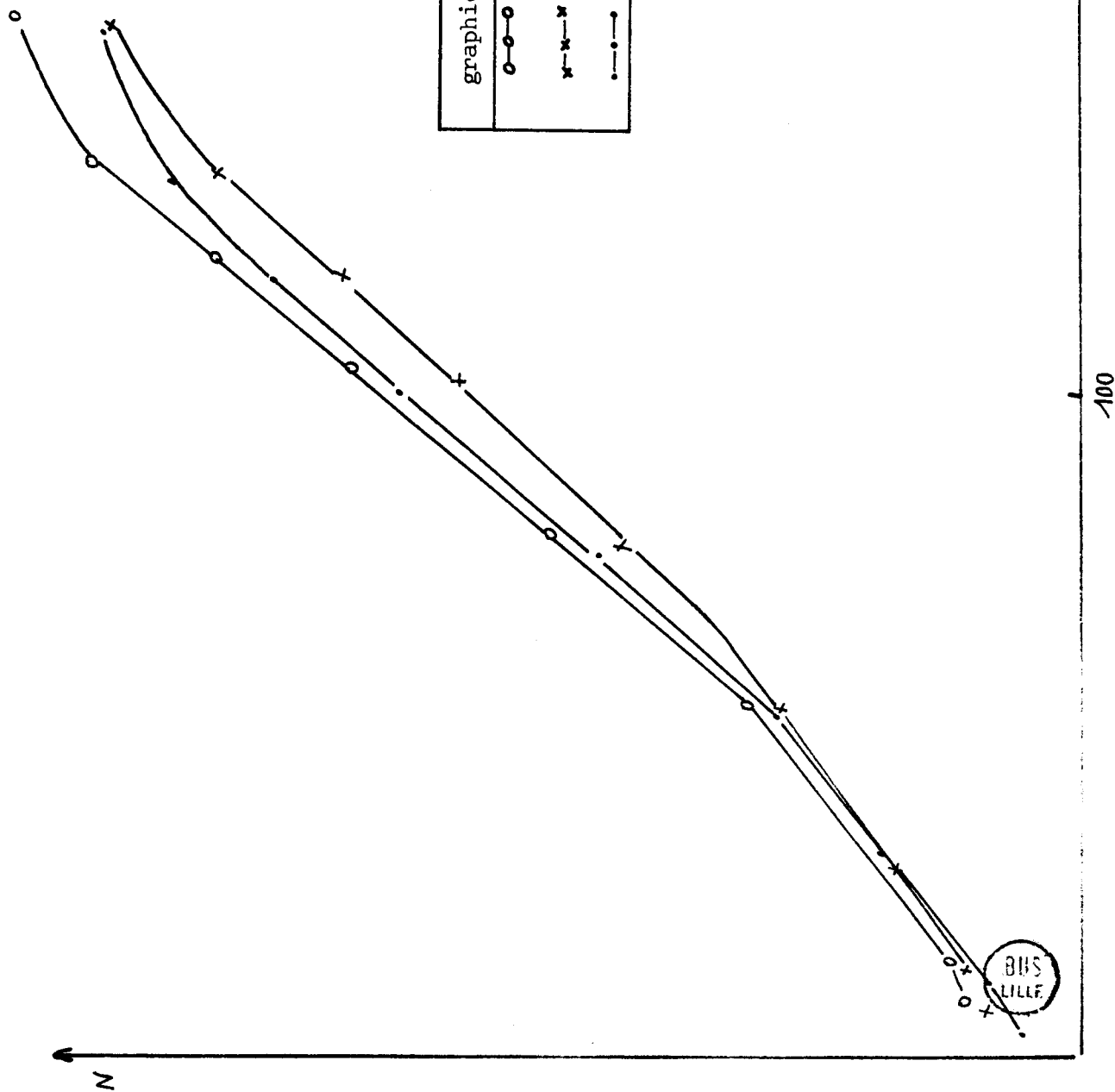


A 5 cm<sup>3</sup> d'un mélange équimoléculaire (4HP)-(Az)  
on ajoute des volumes (en cm<sup>3</sup>) de :

HCONH <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O graphique	H <sub>2</sub> O graphique	EtOH graphique
0,035	⊗---⊗	○---○	0,15    ●---●
0,105	(x)---(x)	□---□	0        x---x

Fig. 9'.

Etude de l'influence du DMF  
sur la réaction (4HP)-(Az).



graphique	DMF (nombre de cm <sup>3</sup> pour 5 cm <sup>3</sup> de mélange)
O-O-O	0
X-X-X	0,015
·-·-·	0,03

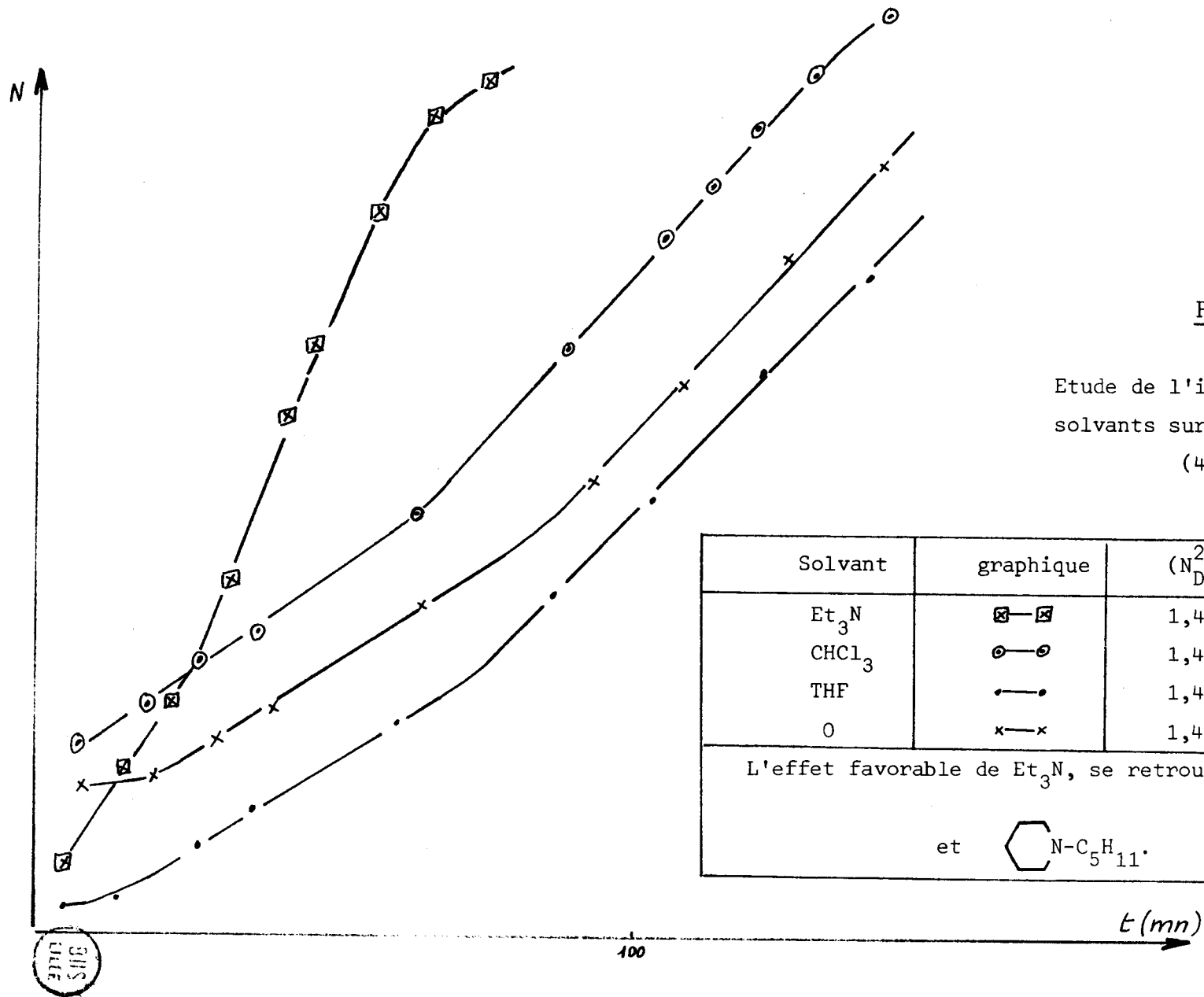


Fig. 9''.

Etude de l'influence de différents solvants sur la vitesse de réaction (4HP)-(Az).

Solvant	graphique	$(N_D^{20})_e$
Et <sub>3</sub> N	☒—☒	1,4512
CHCl <sub>3</sub>	⊙—⊙	1,4538
THF	•—•	1,4519
O	x—x	1,4549

L'effet favorable de Et<sub>3</sub>N, se retrouve avec Pr<sub>3</sub>N

et C1CCN(C1)C5H11.

TABLEAU XLIV

Effet de l'addition d'éthanol  
sur la réaction de formation de 75a à 20° ( $x_{o4HP} = x_{oAZ}$ )

Nombre de cm <sup>3</sup> d'éthanol par mole de réactif	60	temps	0(*)	3'30	10'30	19'	18h	0,61(**)
		N	1,4240	1,4315	1,4331	1,4335	1,4335	"
	120	temps		6'	12'	18h		0,68(**)
		N		1,4185	1,4195	1,4195		"

( $x_{4HP}/x_{o4HP}$ )<sub>e</sub>

(\*) L'indice du mélange au temps 0 est déterminé sur un échantillon préparé en présence d'une très petite quantité de potasse en poudre.

(\*\*) Les chiffres donnés sont déduits d'un bilan pondéral ; ces valeurs peuvent aussi être obtenues par dosage RMN : on intègre les signaux des N-méthyles de l'alcool 75a et du diméthylaminotétrahydropyranne ; on trouve respectivement 0,62 et 0,69.

#### 6) Effet de dilution :

A partir de la loi d'action de masse, nous déduisons :  $x_{alc}/x_{AZ} \cdot x_{4HP} = K_c V^{-1}$  ; on voit que par addition de solvant, le déplacement de l'équilibre se fait dans le sens de l'augmentation du nombre de molécules. Un mélange équimoléculaire d'éthylénimine et d' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne, préalablement additionné de 60 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane (ou de triéthylamine) par mole de réactif s'équilibre pour une valeur de  $x_{4HP}/x_{o4HP}$  égale à 0,56 , à la température de 18°. L'introduction d'un constituant du premier membre en excès déplace comme nous l'avons vu, l'équilibre dans le sens de la consommation de ce dernier avec cependant une limite résultant de la dualité entre l'effet de dilution et l'effet d'excès d'un réactif du membre de gauche ; théoriquement cette limite se calcule comme suit :

- A partir de la loi d'action de masse, nous déduisons que  $x_{alc}/x_{4HP} \cdot x_{AZ} = K_N (x_{alc} + x_{4HP} + x_{AZ})^{-1}$  ; en remplaçant dans cette relation  $x_{4HP}$  par  $(1-y)$ ,  $x_{AZ}$  par  $(K-y)$  ( $y$  étant le nombre de moles de 4HP transformées), nous avons  $y(1-y)^{-1} = K_N (K-y) (1+K-y)^{-1}$  avec  $K_N = K_a \cdot \gamma_{AZ} \cdot \gamma_{4HP} \cdot \gamma_{alc}^{-1}$

Si  $K \rightarrow \infty$  :  $\gamma_{4HP} = \gamma_{alc} \rightarrow 1$  (4HP et alc sont infiniment dilués).

$\gamma_{AZ} \rightarrow \frac{P_{AZ}^0}{K_{AZ}^{-1}}$  (activité de l'aziridine pure).

et donc  $y(1-y)^{-1} \simeq K_a P_{AZ}^0 k_{AZ}^{-1} (K-y)(1+K-y)^{-1} \simeq K_a P_{AZ}^0 k_{AZ}^{-1} = K'_a$  ; y tend vers une limite  $< 1$  et telle que  $y(1-y)^{-1} = K'_a$

$K_a$  ou  $K'_a$  (selon les états de référence): constante de la loi d'action de masse qui ne dépend que du système et de la  $T^\circ$ .

$P_{AZ}^0$  : tension de vapeur de l'aziridine (214mm Hg à  $25^\circ$ )

$k_{AZ}$  : coefficient d'Henry.

c) MECANISME PROPOSE POUR LA RUPTURE DE LA LIAISON CARBONE-OXYGENE :

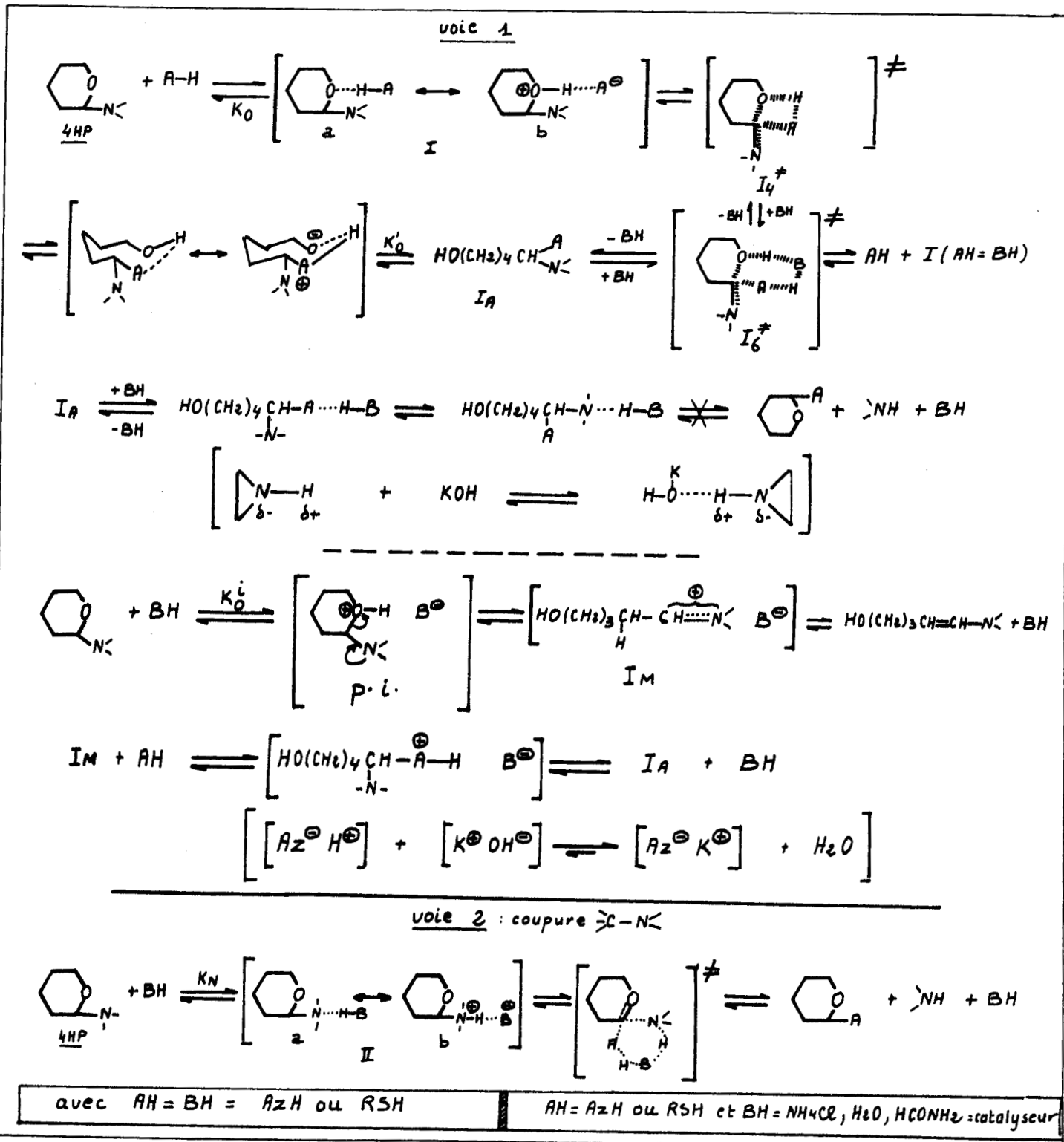


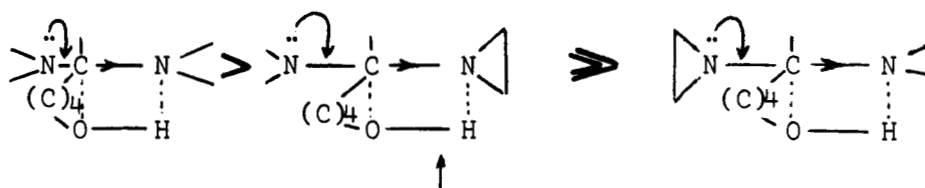
Schéma 61.

PREMIERE ETAPE : Association par pont hydrogène :

L'aziridine agit du fait de son atome d'hydrogène "acide" comme donneur de proton. Les  $\alpha$ -aminotétrahydropyranes possèdent deux hétéroatomes à la fois électronégatifs et électrodonneurs. Une liaison hydrogène intermoléculaire peut se former respectivement par l'interaction des entités (N-H et O) et (N-H et N). L'effet induit (-I) de l'oxygène, étant supérieur à celui de l'azote, la polarisation résultante est dirigée selon la liaison C-O ; l'effet mésomère de N, plus intense que celui de O, renforce l'effet électromère + E de l'oxygène et donc l'association [O---H—N]. La forme limite ionique Ib (ou IIb) (schéma 61) résulte d'un transfert du proton de NH vers O ; elle est relativement riche en énergie ; sa participation à l'état fondamental sera fonction de l'effet électromère de l'oxygène ou de l'azote et de la polarisation induite de A←H.

DEUXIEME ETAPE : Evolution de l'agrégat par liaison hydrogène :

L'intermédiaire I sera plus réactif que son analogue II : le groupe oxonium est un très bon reste nucléofuge, bien supérieur au groupe ammonium ; d'autre part l'effet mésomère de l'azote favorise ce départ nucléofuge ( $\text{N}^{\oplus}=\text{C}-\text{O}^{\oplus}$   $\Rightarrow$   $\text{N}^{\oplus}=\text{C}^{\oplus}-\text{O}$ ). Dans les complexes activés  $I_4^{\ddagger}$  ou  $I_6^{\ddagger}$  (selon la proportion d'aziridine utilisée ou l'emploi de catalyseurs) l'immonium naissant présente un caractère électrophile suffisant pour attaquer l'anion naissant  $A^{\ominus} = AZ^{\ominus}$ . L'aziridino-5 dialkylamino-5 pentanol-1  $I_A$  (A=AZ) n'évolue pas vers la formation d' $\alpha$ -aziridinotétrahydropyranne : la coupure de la liaison carbone-azote aziridinique est univoque ; la polarisation induite plus élevée de cette liaison, renforcée par l'effet mésomère de l'azote de l'amine favorise sa rupture ; la diminution du caractère p de la paire libre, rend plus électronégatif l'atome d'azote de l'éthylénimine et nous aurions :



La quaternisation relâchant la tension, la protonation est favorisée.

Le chlorure d'ammonium et les solvants protiques comme l'eau et l'éthanol sont plus "acides" que les aziridines ; ils peuvent se substituer à cette dernière et donner une association par pont hydrogène ; ils catalysent la réaction qui procède par un état de transition de type  $I_6^{\ddagger}$ .

Rapport molaire AcOH / DMATHP # 6.

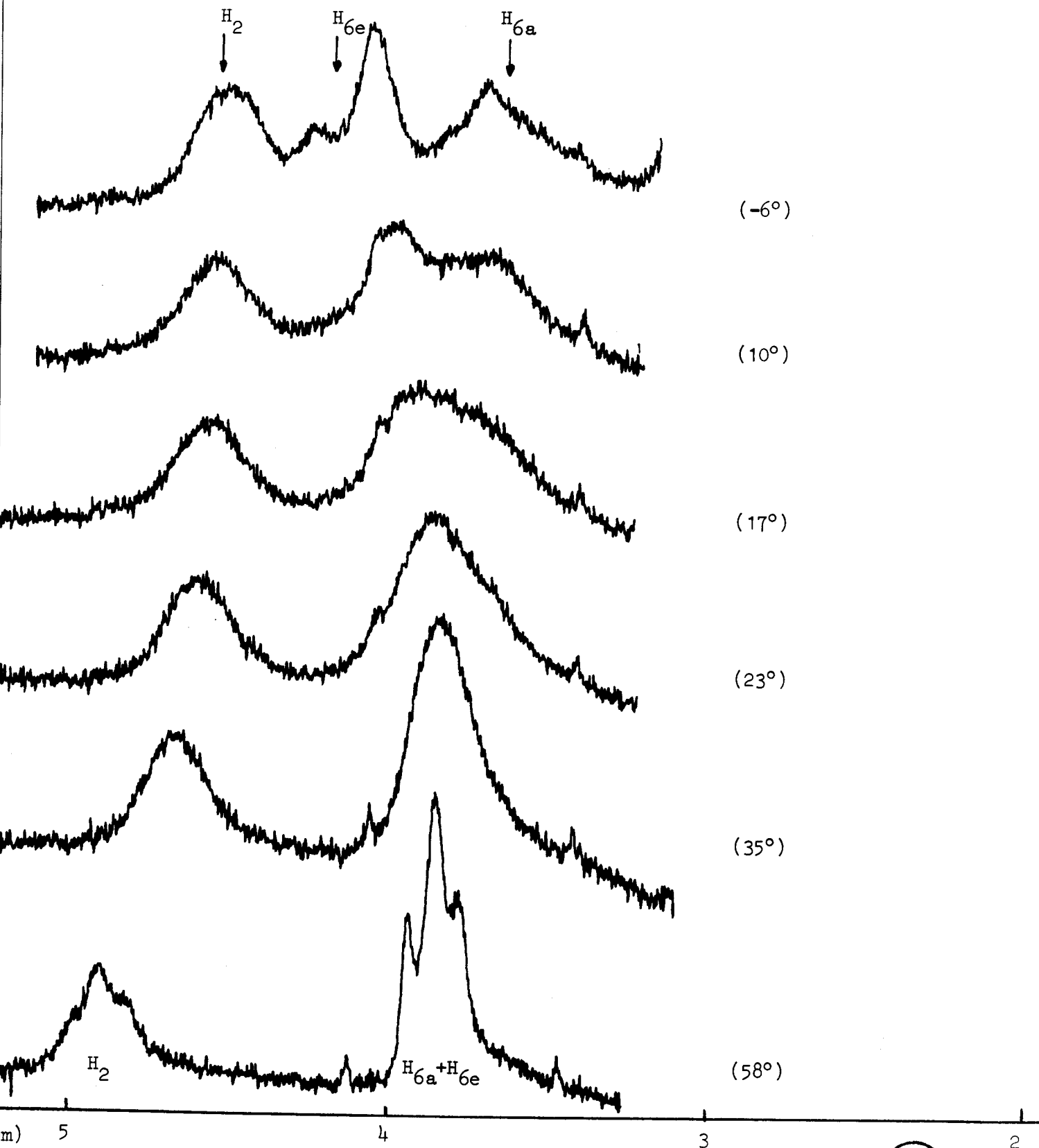


Fig.9a : Parties -CH<sub>2</sub>O et -CH-O du diméthylamino-2-tétrahydropyrane (DMATHP) en milieu acétique à différentes températures.





Rapport molaire AcOH / DMATHP # 6.

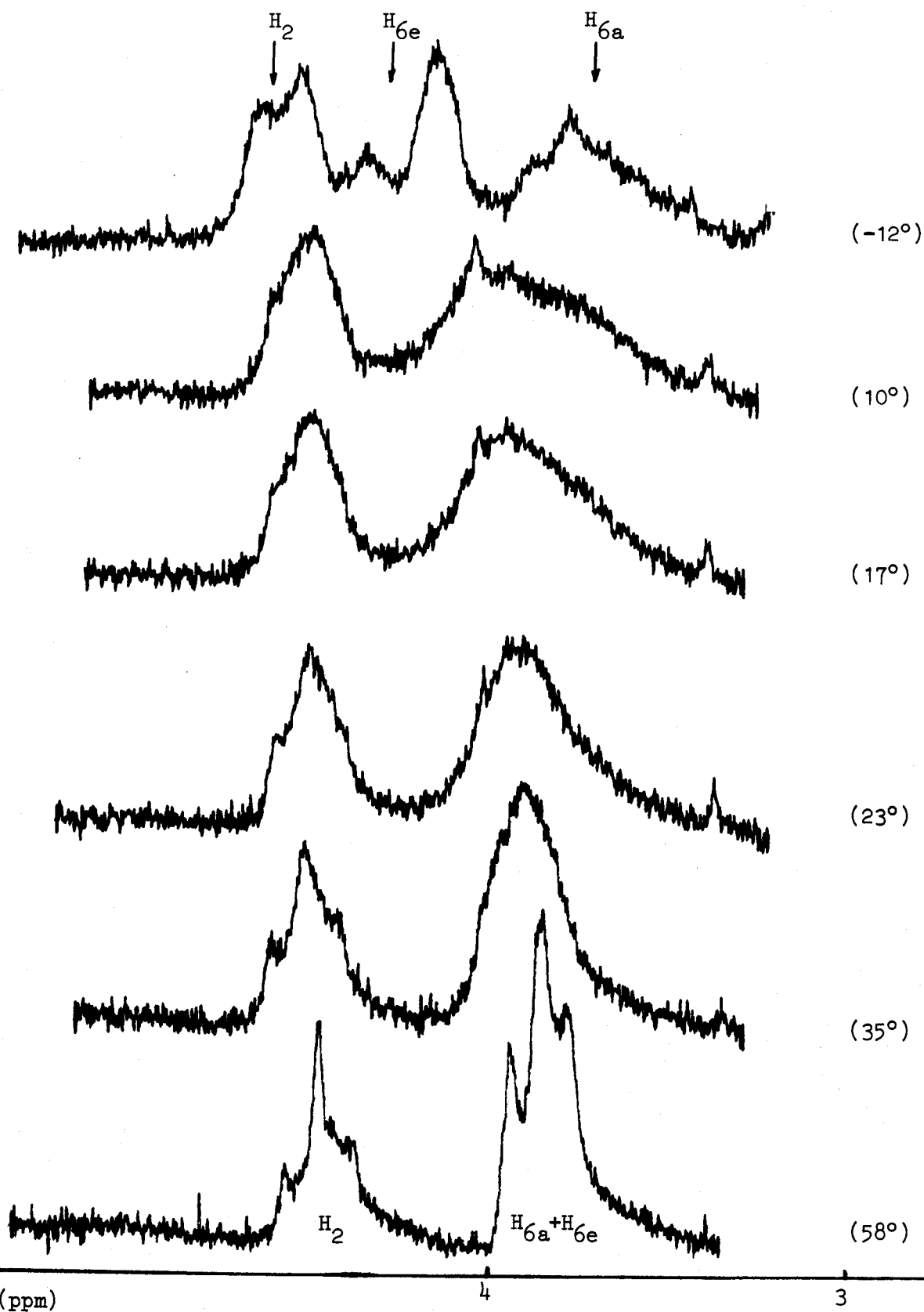


Fig.9b : Parties  $-CH_2O$  et  $-CH-O$  du diméthylamino-2-tétrahydropyrane dans  $AcOH-CDCl_3$  .

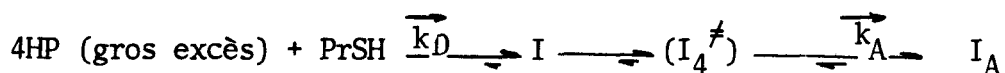
L'absence de réaction en présence de potasse, s'explique par une solvata-tion préférentielle de la base minérale par l'aziridine ; l'équilibre défini par  $K_0$ , se trouve fortement déplacé dans le sens  $\leftarrow$  et le cation immonium naissant, dans le complexe activé  $I_4^\ddagger$  (ou  $I_6^\ddagger$ ) ne peut se former.

Des réactifs autres que les aziridines secondaires, provoquent aussi la rupture de la liaison carbone-oxygène intracyclique des  $\alpha$ -dialkylaminotétrahydro-pyranes ; ce sont par exemple, l'eau, les thioalcools et les acides carboxyli-ques.

REMARQUE : Dans le système AH-4HP, il peut exister des molécules non associées, des molécules associées par pont hydrogène, des paires d'ions asso-ciés ou des ions séparés ; la prédominance d'un des types d'association ou leur coexistence dépendra du milieu et de la nature de AH. Dans le cas aziridine - 4HP, seul se manifestera surtout le premier équilibre : associations O --- H-N et N---H-N ; une partie de l'éthylénimine est associée à l'oxygène et à l'azote de l' $\alpha$ -aminotétrahydropyranne. Par contre, dans la réaction catalysée avec le chlorure d'ammonium, le mécanisme par paire d'ions associés (p.i.) peut interve-nir. De même pour le mélange binaire acide acétique -  $\alpha$ -diméthylaminotétrahydro-pyranne (4HP) on aura coexistence des deux formes : l'agrégat et la paire d'ions plus réactive qui évolue pour donner l'acétate d'immonium ; en effet, la self-condensation de ce dernier peut expliquer qu'au cours du temps il y ait forma-tion de diméthylamino-2 (tétrahydropyranyl-2)-3 tétrahydropyranne (136) ; de même l'enregistrement du spectre de RMN d'un mélange frais AcOH-4HP montre que les signaux des protons  $H_6^e$ ,  $H_6^a$  coalescent pour une température supérieure à  $10^\circ$  (fig. 9a et 9b, p. 133, 134).

ETUDE CINETIQUE : Une étude cinétique est réalisée dans des conditions extrêmes à partir de propylmercaptan et d' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne.

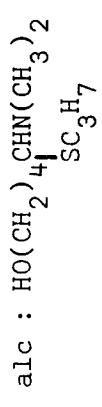
- Si nous travaillons avec un gros excès d' $\alpha$ -aminoépoxyde, la vitesse d'apparition du diméthylamino-5 propylthio-5 pentanol-1  $I_A$  ( $A=RS$ ) passe par un maximum indépendant du temps mais proportionnel à la concentration initiale en thiol (fig. 10) ; on retrouve là les caractéristiques des réactions dites suc-cessives :



$$\frac{dI_A}{dt} = \vec{k}_A (I) = \vec{k}_A f(\text{temps})$$

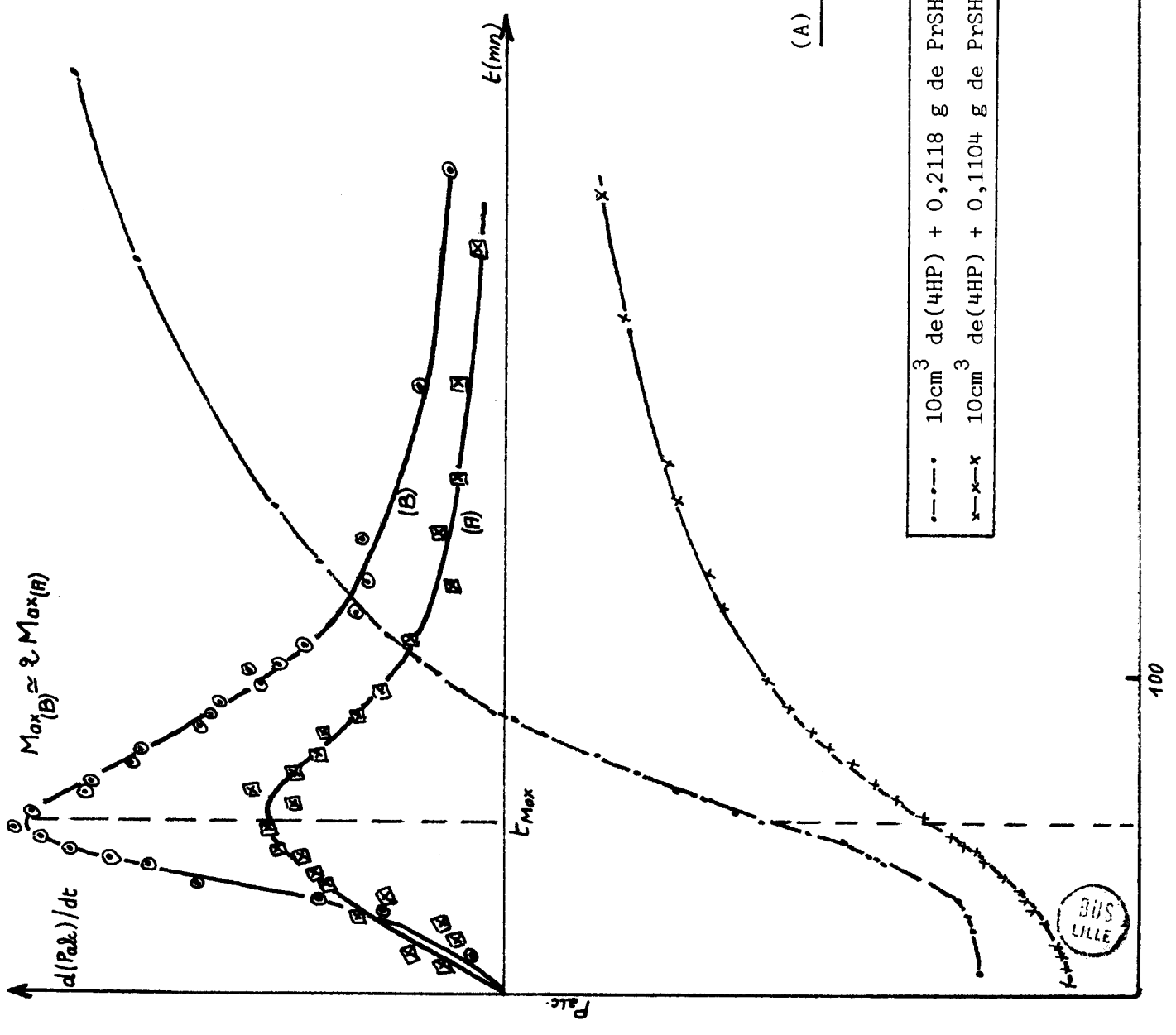
Or pour  $\vec{k}_D > \vec{k}_A$ , la quantité de I formé en fonction du temps passe par un maximum ; il en sera de même du rapport  $dI_A/dt$ , expression de la vitesse,

Fig. 10.



Etude de la réaction(4HP)-(PrSH)

(A) et (B) :  $d(\text{Palc}) / dt = f(t)$

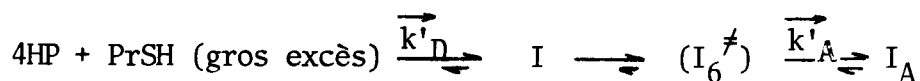


.....  $10\text{cm}^3$  de(4HP) + 0,2118 g de PrSH  
 x-x-x  $10\text{cm}^3$  de(4HP) + 0,1104 g de PrSH



fonction linéaire de (I).

- Avec un gros excès de thiol, la réaction est nettement plus rapide (fig. 10') ; la vitesse de formation du composé  $I_A$  varie de façon linéaire avec la concentration en aminoépoxyde présente à chaque instant. L'intermédiaire I arrive rapidement à sa concentration maximum pour rester quasi-stationnaire pendant une grande partie du temps.



$$\frac{dI}{dt} = 0 = \overrightarrow{k'_D} (4\text{HP})(\text{PrSH}) - \overrightarrow{k'_A} (I)$$

$$\frac{d I_A}{dt} = \text{vitesse de formation} = \overrightarrow{k'_A} (I) = \overrightarrow{k'_D} (4\text{HP})(\text{PrSH}) = \text{cte (4HP)}$$

**ETUDE DE L'EFFET DE DEUTERIATION :** Un mélange binaire constitué d'une mole d' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne et de trois moles d'aziridine N-deutériée est laissé à température ambiante pendant six jours. Après distillation, nous récupérons la totalité de l'aziridine et l'aminotétrahydropyranne ayant seulement 3 % de deutérium en position 3 (schéma 62).

Ce résultat élimine la participation importante d'un mécanisme comprenant la formation de l'immonium  $I_M$ , suivie d'une déprotonation pour donner l'énamine correspondante (139) ou tout autre passage  $75 \rightarrow E$  (schéma 61 et 62) ; il est aussi connu que la N-[(aziridiny1-1)-1 éthyl] morpholine est assez stable du point de vue thermique (140).

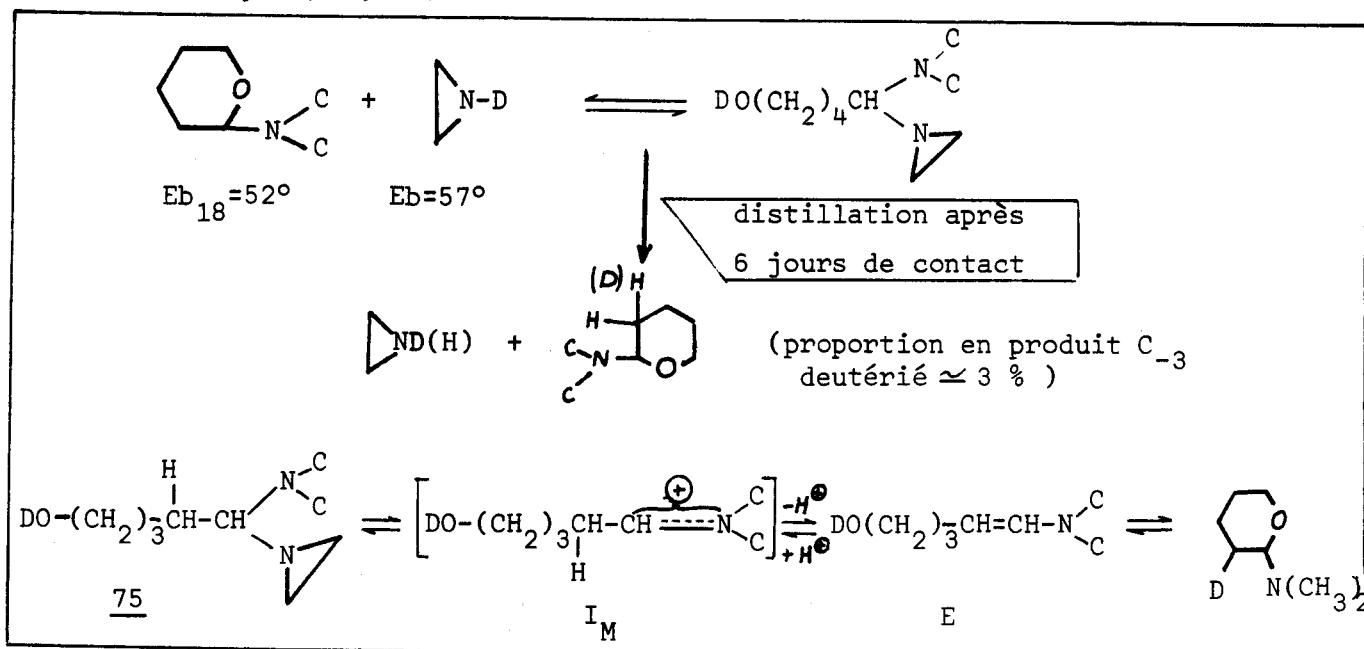


Schéma 62.

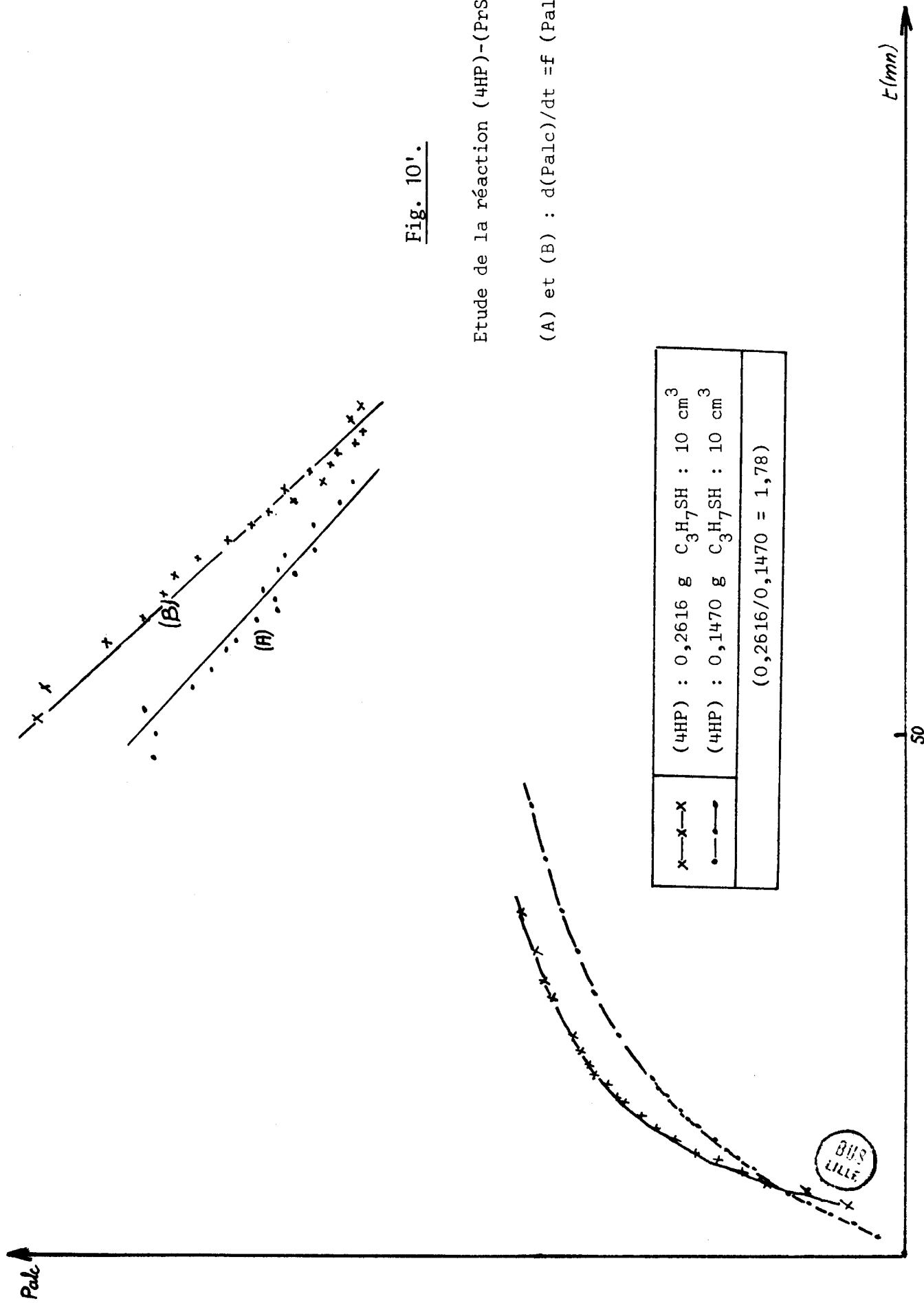


Fig. 10'.

Etude de la réaction (4HP)-(PrSH)

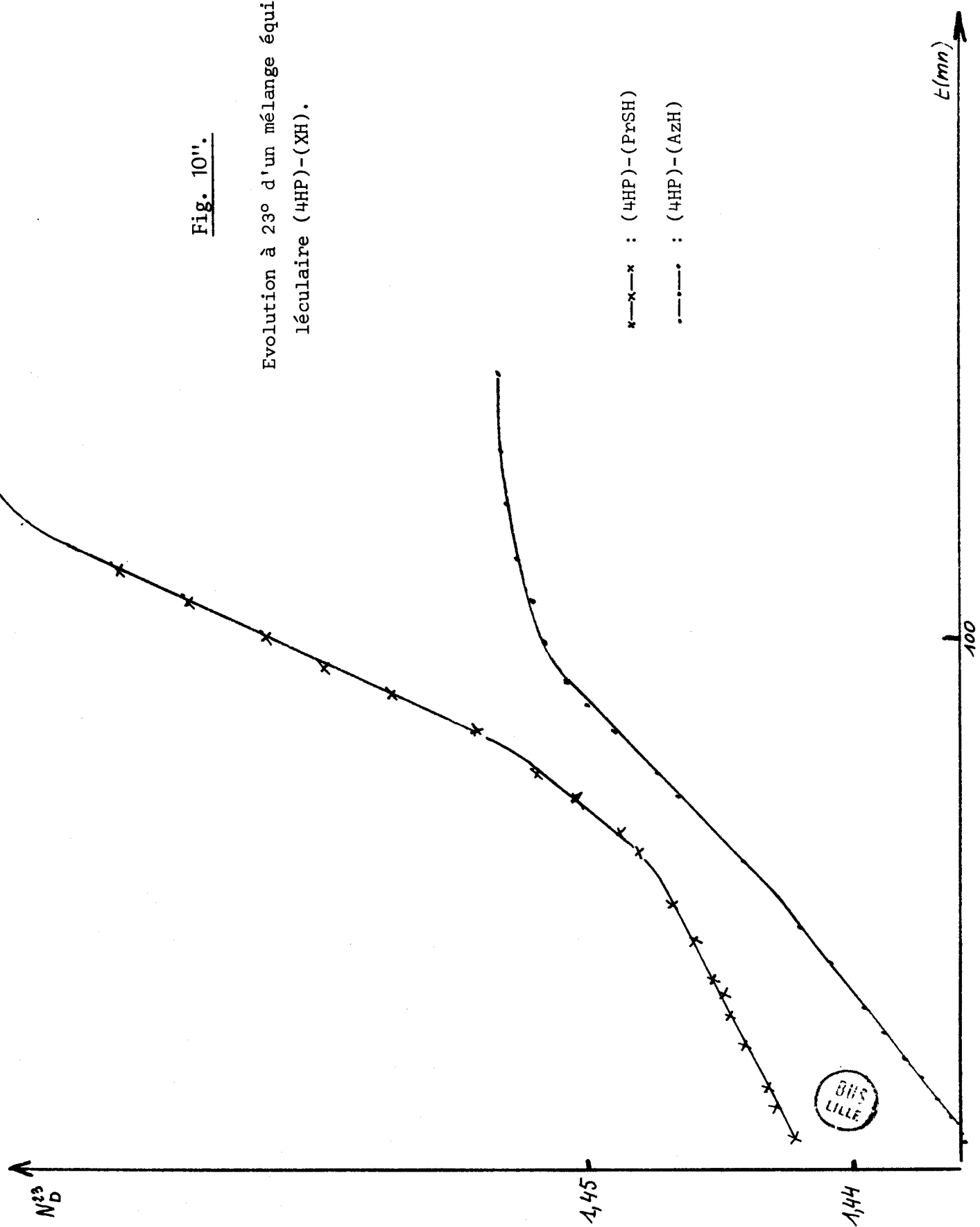
(A) et (B) :  $d(\text{Palc})/dt = f(\text{Palc})$

BUS LILLE

Fig. 10''.

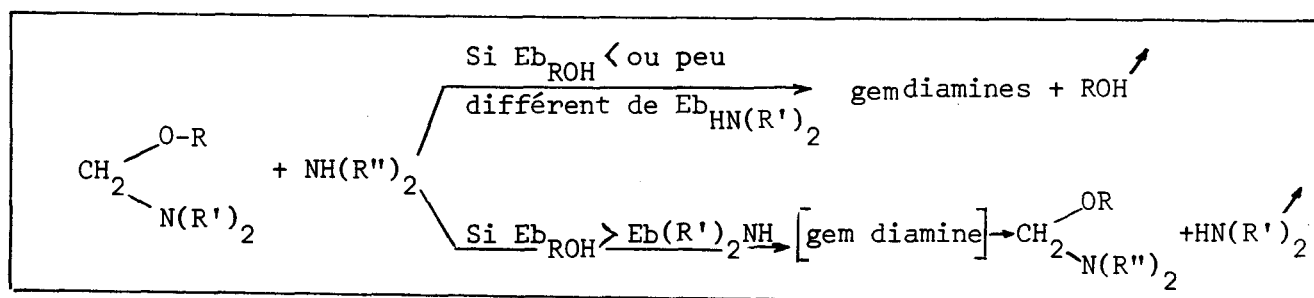
Evolution à 23° d'un mélange équimoléculaire (4HP)-(XH).

x-x-x : (4HP)-(PrSH)  
-.-.- : (4HP)-(AzH)



- Dans le cas des amines, les di-(alkylamino)-5,5 pentanols existeraient en très faible proportion et ne seraient que des intermédiaires réactionnels (schéma 63).

Les gem-diamines sont nettement plus sensibles à l'action des alcools que les gem-aziridines amines : la condensation des dialkylaminométhyl alkyléthers avec les dérivés aminés (schéma 60), se traduit par une réaction équilibrée, nettement plus déplacée avec les amines qu'avec les éthylénimines dans le sens qui donne les constituants du premier membre. Les aminométhyl éthers, selon le point d'ébullition des amines et des alcools correspondants à leurs groupements amine et alkoxy, donnent les résultats suivants lorsqu'ils sont condensés avec les amines :



Par conséquent, la réaction d'aminolyse des dialkylaminométhyl alkyléthers procède par coupure  $\text{C} - \text{O}$  de  $\text{>N-C-O}$ .

La réaction d'aminolyse des  $\alpha$ -aminotétrahydropyranes est facile ; elle n'est pas gênée par l'introduction d'un méthyle en 3 ou en 4 qui modifie de la même façon, l'énergie libre du produit de départ et d'arrivée qui sont tous les deux cycliques. En effectuant l'aminolyse d'un  $\alpha$ -aminotétrahydropyrane à  $45^\circ$  par une amine secondaire N-deutériée, nous avons constaté l'introduction de deutérium sur le carbone  $\beta$  de l'hétérocycle dans la proportion de 10 % ; ceci peut s'expliquer par la formation intermédiaire d'une hydroxy-5 énamine (schéma 63) . Bien que la cyclisation puisse s'effectuer par l'intermédiaire des

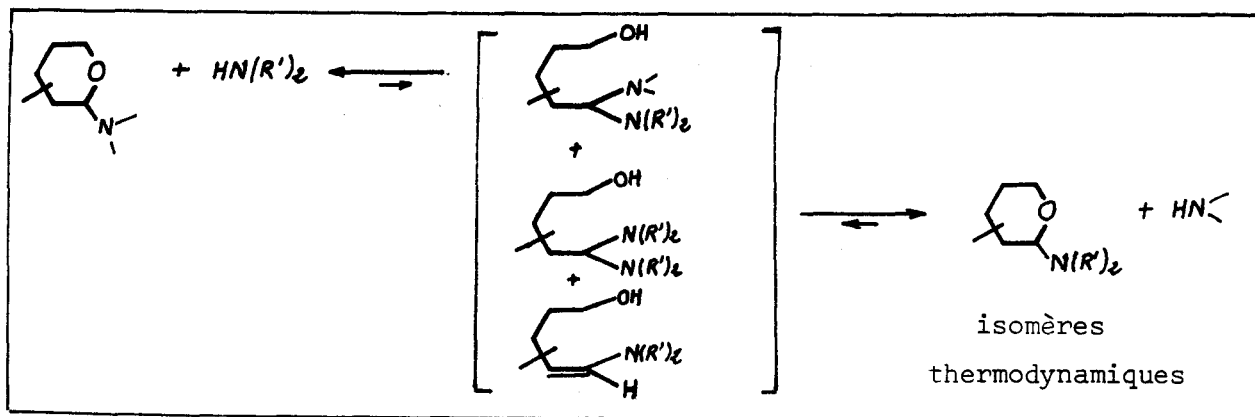


Schéma 63.

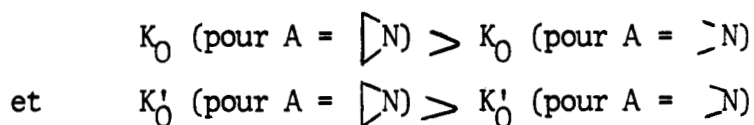
$\omega$ -hydroxyaminals, la faible proportion de dérivé C<sub>3</sub> deutérié ne permet pas de rejeter le mécanisme par substitution directe (schéma 61, voie 2).

L'aminolyse sans ouverture de l'hétérocycle d'un stéréoisomère de C-méthyl  $\alpha$ -aminotétrahydropyranes devrait conduire à un mélange de dérivés cis et trans différent de celui qui correspond à l'équilibre thermodynamique, équilibre qui s'établit par ouverture de l'hétérocycle. Nous n'avons pu jusqu'à présent isoler ces isomères géométriques ; par conséquent nous ne pouvons prouver l'intervention du mécanisme 2 (schéma 61).

La C<sub>3</sub> deutérioration montre que l'aminolyse d'un  $\alpha$ -aminotétrahydropyranne procède au moins en partie par ouverture de cycle ; il n'est pas prouvé que ce mécanisme n'est pas concurrencé par la substitution directe.

D) COMMENT CLASSER LES AZIRIDINES :

Les aziridines sont différentes des amines par leur constante diélectrique (tableau XLV) ; elles le sont aussi par leur constante de basicité évaluée en solution aqueuse ; leur K<sub>b</sub> est légèrement inférieure à celle de la diallylamine mais bien supérieure à celle de l'aniline ou de la N-méthylaniline dont la condensation avec les  $\alpha$ -aminotétrahydropyranes se traduit par une coupure de la liaison C-N. Pour ce type de réaction il faut donc apparenter les aziridines aux thiols plutôt qu'aux amines, mêmes allyliques ou aryliques. L'effet attracteur de l'atome d'azote et le pouvoir donneur d'hydrogène des éthylénimines, liés à une diminution du caractère p de la paire libre, seraient nettement supérieurs à celui des amines et nous avons pour les équilibres définis au schéma 61 :



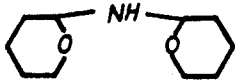
E) REDUCTION CATALYTIQUE DES (AZIRIDINYL-1)-5 ALKYLAMINO-5 PENTANOLS-1  
75 EN MILIEU BASIQUE ET A FROID.

Nous sommes en présence de deux réactions compétitives (schéma 64).

Les produits encadrés au schéma 64 sont effectivement obtenus ; l'absence dans les produits d'hydrogénation d'(aziridinyl-1)-5 pentanol-1, synthétisé au départ d'éthylénimine et de chlorhydrine 1-5, montre que l'hydrogénéolyse de la liaison carbone diaminé - azote du cycle est sélective. Les résultats



TABLEAU XLV

Constantes Amines	$K_D$ en solution aqueuse à 25°	$\epsilon^T$	$\mu$ (benzène) en debye
allylamine	$3,13 \cdot 10^{-5}$		
aniline	$4,08 \cdot 10^{-10}$	$7,21^{20^\circ}$	1,50
diallylamine	$1,97 \cdot 10^{-5}$		
N-méthylaniline	$7,25 \cdot 10^{-10}$		1,67
diméthylamine	$5,4 \cdot 10^{-4}$	$5,26^{25^\circ}$	1,17
diéthylamine	$8,78 \cdot 10^{-4}$		1,13
dipropylamine	$1,01 \cdot 10^{-3}$	$2,9^{21^\circ}$	1,03
pipéridine		$5,8^{22^\circ}$	1,10
aziridine	$0,7-0,9 \cdot 10^{-6}$	$18,3^{25^\circ}$	1,73
éthyl-2 aziridine	$2 \cdot 10^{-6}$		
diméthyl-2,2 aziridine	$4,3 \cdot 10^{-6}$		
	$7,95 \cdot 10^{-9(*)}$ (138)		

(\*) à 21°6.

demeurent inchangés; quel que soit le solvant ou le catalyseur.

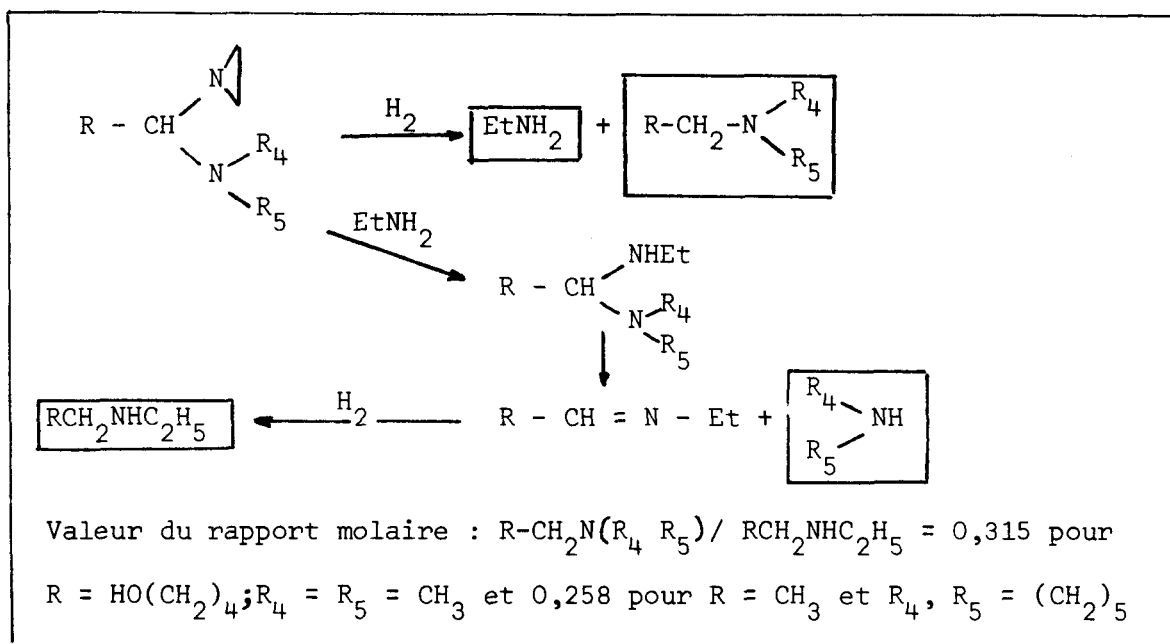


Schéma 64.

F) ESSAI DE METHYLATION A L'OXYGENE DES COMPOSES 75

L'emploi du diazométhane, satisfaisant pour la méthylation des alcools et des amines simples (141), ne permet pas la transformation de la fonction alcool de 75 en fonction étheroxyde. Le chlorure d'aluminium, ajouté au milieu, crée une complexation au niveau de l'azote avec dégradation de la molécule ; l'action de ce même diazométhane sur le diméthylamino-5 pentanol-1 ne donne pas non plus le résultat escompté.

ETUDE DE LA REACTION ENTRE L'ETHYLENIMINE ET L' $\alpha$ -DIMETHYLAMINO TETRAHYDOPYRANNE EN PRESENCE DE CHLORURE D'AMMONIUM A CHAUD.

Nous obtenons un mélange d' $\alpha$ -[(aziridiny1-1)-2 éthyl] amino et d' $\alpha$ -(diméthylamino-2 éthyl) aminotétrahydropyrannes 73' et 77'. La présence de traces d'acide catalyse la réaction d'addition de l'aziridine sur elle-même et de la diméthylamine sur l'aziridine. Les diamines 73 et 77 ainsi formées réagissent par aminolyse avec l' $\alpha$ -aminoépoxyde pour donner les composés 73' et 77' dans le rapport 20/80 (schéma 65).

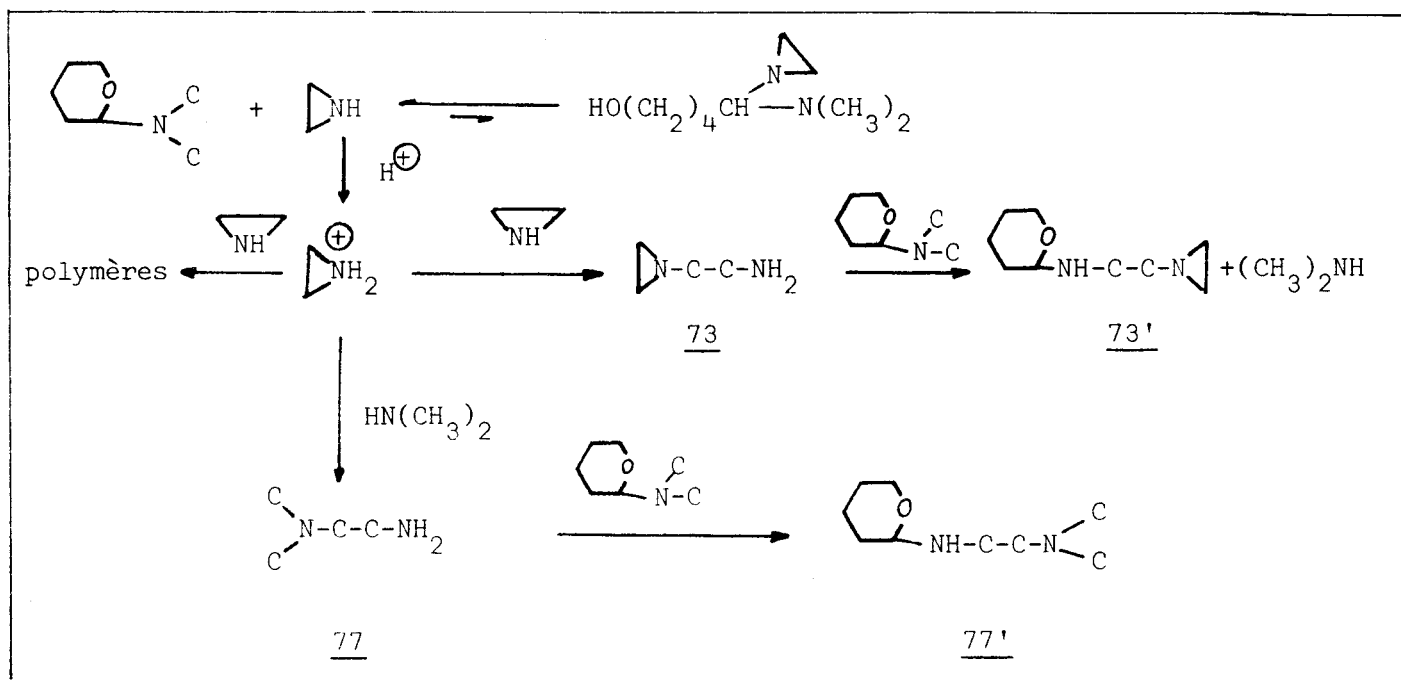


Schéma 65.

ETUDE DE LA REACTION ENTRE L' $\alpha$ -HYDROXYTETRAHYDROPYRANNE ET LES AZIRIDINES

La réaction entre l'éthylénimine et l' $\alpha$ -hydroxytétrahydropyranne est exothermique ; l'équilibre est très déplacé vers le constituant **76**. L'alkylation du cycle aziridinique ou du cycle tétrahydropyrannique diminue fortement les réactivités.

En milieu basique et sur nickel Raney, l'hydrogénolyse sélective de la liaison carbone-azote conduit à la formation de pentanediol 1-5 et d'éthyl-amino-5 pentanol selon la séquence exposée au schéma 66.

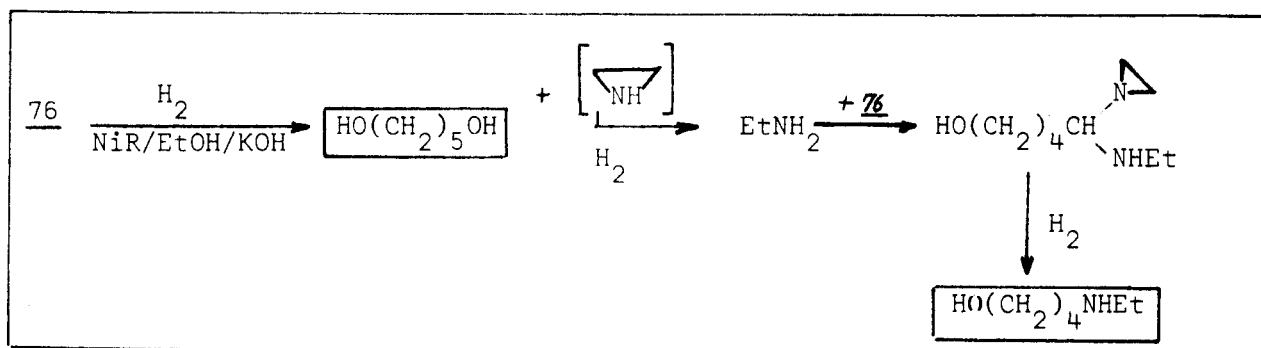


Schéma 66.

Sur charbon palladié et en milieu neutre, la réduction fournit également de la di( $\omega$ -hydroxypentyl) éthyl amine ; il est probable que l'aziridine résultant de la cyclisation du composé **76** en solution éthanolique est hydrogénée

en éthylamine qui initie la réaction selon les étapes décrites au schéma 67.

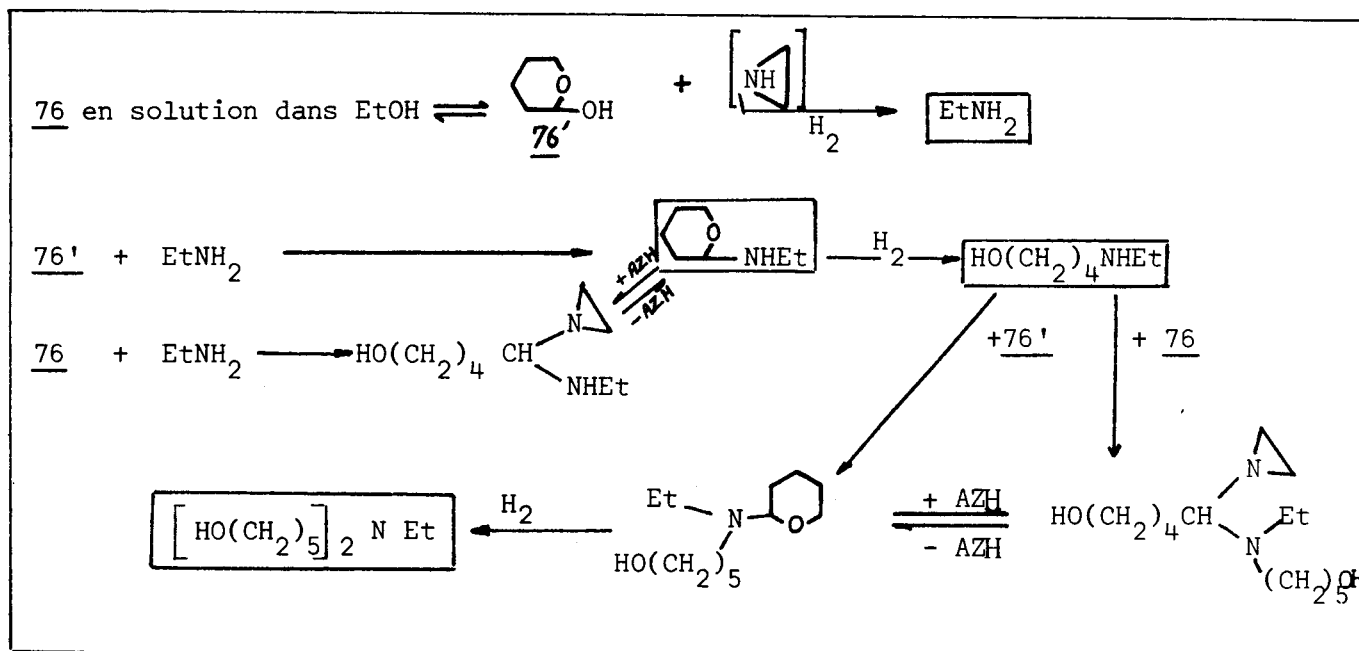


Schéma 67.

Les produits de type 75 comme ceux du type 76 se décomposent thermiquement pour redonner les produits de départ. L'(aziridinyl-1)-1 pentane diol-1,5, additionné de pipéridine conduit à 1' $\alpha$ -pipéridinotétrahydropyranne (schéma 68) ; il est connu (140) que les alkyl (aziridinyl-1) carbinols réagissent avec les

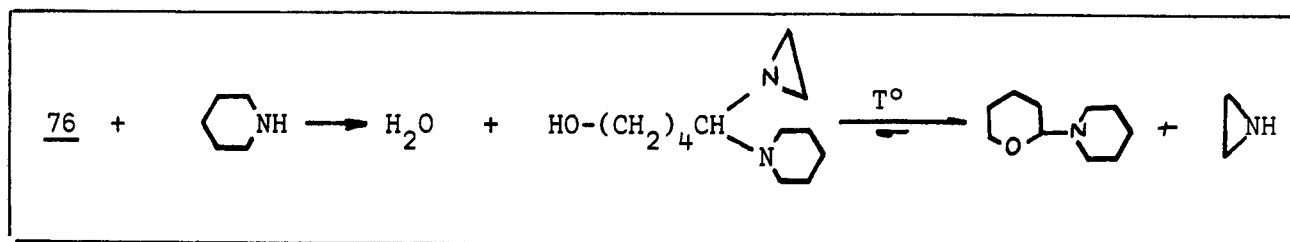


Schéma 68.

amines pour donner les amino-1 éthylénimino-1 alcanes correspondants.

Les composés 75 et 76 permettent d'obtenir, par action de l'hydrogène sulfuré, les (hydroxy-4 butyl)-2 thiazolidines, voie d'accès aux thia-7 aza-1 bicyclo (4.3.0) nonanes ; ces produits ne seront que cités dans le présent travail. On note aussi que 1' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne mis à réagir avec 1'aminométhyl-2 aziridine permet la synthèse de 1'(hydroxy-4butyl)-2 diaza-1,3 bicyclo(3.1.0) hexane qui peut conduire au diaza-1,5 tricyclo (4.4.0.0<sup>3,5</sup>) décane.

## PARTIE EXPERIMENTALE

La réaction entre un alcoylaminotétrahydropyranne et une aziridine est suivie par mesure de l'indice de réfraction du milieu ou par mesure de la constante diélectrique à l'aide d'un dipolmètre DMD1 muni d'une cellule DFL<sub>2</sub> ; la spectrophotométrie infrarouge permet aussi de visualiser l'évolution de cette réaction : la bande OH est d'autant plus intense que le taux de transformation des produits initiaux est plus élevé. En RMN on observe un dédoublement du signal des protons des N-méthyles ; celui du composé 75 est déblindé de 8 Hz par rapport à celui de l' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne ; on note aussi l'existence du triplet du méthylène porteur de la fonction alcool.

A - PREPARATION DES ALKYLAMINO-5(AZIRIDINYL-1)-5 PENTANOLS-1 75 :

Les produits initiaux, en quantités équimoléculaires, sont abandonnés à température ambiante jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint. On ajoute 0,2 % de potasse finement broyée ; l'aziridine et l' $\alpha$ -alkylaminotétrahydropyranne non transformés sont éliminés sous vide poussé (pompe à diffusion) sans chauffage externe. Le produit 75 ainsi obtenu est stable en présence de base minérale et peut être gardé assez longtemps à 20° sans décomposition appréciable. L'addition de solvants tels que le tétrachlorure de carbone ou le chloroforme provoque la précipitation de la potasse et le retour à l'équilibre.

Diméthylamino-5 (aziridinyl-1)-5 pentanol-1 75a : C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O , M : 172,3.

$n_D^{20} = 1,4759$  ;  $d_4^{20} = 0,968$ .

RM : calc. : 50,5 ; tr. : 50,2.

N % calc. : 16,26 ; tr. : 16,27 (après correction pour la potasse)

IR : 3300 cm<sup>-1</sup> : bande OH ; 3125 cm<sup>-1</sup> : vibration du CH<sub>2</sub> du cycle aziridine.

RMN : 1) à l'état pur et avec  $\epsilon$ KOH : 7,12 : s, OH ; 3,50 : t mal résolu (J#5,75 Hz), CH<sub>2</sub>O ; 2,36 : s, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N ; 1,95 :  $\text{>N-CH-N<}$  ; 1,43 : massif large, 3CH<sub>2</sub> et 2 protons en cis du cycle ; 1 : 2 protons en cis du cycle aziridine.

2) en solution dans CCl<sub>4</sub> à -40° : on retrouve les mêmes signaux ; seul le proton de l'hydroxyle change de position : 5,5 ppm.

Diméthylamino-5 (éthyl-2 aziridinyl-1)-5 pentanol-1 75b :  $C_{11}H_{24}N_2O$  ,

M : 200,33.

Rdt = 44 % ;  $n_D^{20} = 1,4722$  ,  $d_4^{20} = 0,951$

RM : calc. : 60 ; tr. : 59.

N % calc. : 13,98 ; tr. : 13,92.

IR :  $3270\text{ cm}^{-1}$  : bande OH ;  $3070\text{ cm}^{-1}$  : vibration du  $CH_2$  du cycle.

RMN : à l'état pur et stabilisé sur potasse : 7,90 : s, OH ; 3,5 :

$CH_2O$  ; 2,37 :  $(CH_2)_2N$  ; 2,05 :  $\square N-CH-N \square$  ; 1,42 : massif ; 0,93 :  
t, J = 5,5 Hz,  $CH_3$ .

Diéthylamino-5 (aziridinyl-1)-5 pentanol-1 75c :  $C_{11}H_{24}N_2O$  , M : 200,33.

Rdt = 36,5 % ;  $n_D^{20} = 1,4761$  ,  $d_4^{20} = 0,992$ .

N % : calc. : 13,98 ; tr. : 13,30.

IR :  $3270\text{ cm}^{-1}$  : bande OH ;  $3095\text{ cm}^{-1}$  :  $CH_2$  cycle.

RMN : à l'état pur : 7,80 : s , OH ; 3,45 :  $CH_2O$  ; 2,60 :  $CH_2N$  ; 2 :

$\square N-CH-N \square$  ; 1,40 : massif ; 1,03 :  $CH_3$ .

Méthylamino-5 (aziridinyl-1)-5 pentanol-1 75d :  $C_8H_{18}N_2O$  , M : 158,25

Rdt = 36,5 % ;  $n_D^{20} = 1,4868$  ,  $d_4^{20} = 1,013$

RM : calc. : 45 , tr. : 45.

N % calc. : 17,7 , tr. : 17,25.

IR :  $3290\text{ cm}^{-1}$  : bande OH ;  $3085\text{ cm}^{-1}$  :  $CH_2$  cycle.

RMN : à l'état pur : 3,43 :  $CH_2O$  ; 2,41 : s,  $CH_2N$  ; 1,95 :  $\square N-CH-N \square$

Ethylamino-5 (aziridinyl-1)-5 pentanol-1 75e :  $C_9H_{20}N_2O$  , M : 172,3.

Rdt = 50 % ;  $n_D^{20} = 1,4830$  ,  $d_4^{20} = 0,991$

RM : calc. : 50,5 ; tr. : 49,7.

IR :  $3290\text{ cm}^{-1}$  : bande OH ; 3085 : vibration du  $CH_2$  du cycle aziridine.

RMN : à l'état pur : 3,42 :  $CH_2O$  ; 2,67 :  $CH_2N$  ; 2,07 :  $\square N-CH-N \square$  ; 1,42 :

massif ; 1 :  $CH_3$ .

REDUCTION CATALYTIQUE DU DIMETHYLAMINO-5(AZIRIDINYL-1)-5 PENTANOL-1 75a :

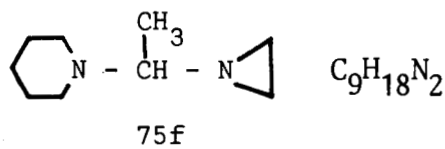
Le composé 75a (23g), en solution dans  $30\text{ cm}^3$  de potasse alcoolique normale, est hydrogéné sur NiR ( 7,7 g ) sous une pression de 120 kg. Nous obtenons avec un rendement de 48 % , le diméthylamino-5 pentanol-1 et l'éthylamino-5

pentanol-1 dans le rapport 24/76.

REDUCTION CATALYTIQUE DU METHYLAMINO-5(AZIRIDINYL-1)-5 PENTANOL 75d :

Le mode opératoire est identique au précédent. On obtient avec un rendement de 31 % le méthylamino-5 pentanol-1 et l'éthylamino-5 pentanol-1 dans le rapport 85/15. Les aminoalcools résultants de l'hydrogénation, sont comparés à des échantillons authentiques obtenus au laboratoire (129, 142) ; on se reportera au schéma 64 avec  $R = \text{HO}(\text{CH}_2)_4$ ,  $R_4 = \text{CH}_3$ ,  $R_5 = \text{H}$ .

REDUCTION CATALYTIQUE DU PIPERIDINO-1 (AZIRIDINYL-1)-1 ETHANE 75f:



$E_b_2 = 45^\circ$ ,  $n_D^{20} = 1,4742$ .

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) : 2 : q,  $J = 6 \text{ Hz}$ , CH ; 1,08 : d,  $\text{CH}_3$ .

1) Synthèse du produit de départ :

A une solution équimoléculaire d'aziridine et de pipéridine refroidie à  $-10^\circ$ , on ajoute lentement l'acétaldéhyde. Dès que l'effet exothermique a cessé, on abandonne sur  $\text{CO}_3\text{K}_2$  pendant 48 heures. Le produit final est isolé par distillation avec un rendement de 60 %.

2) Réduction :

Nous avons hydrogéné le composé 75f dans les mêmes conditions que 75a, afin de confirmer les résultats obtenus avec ce dernier. Les amines en solution alcoolique sont salifiées par l'acide chlorhydrique ; les chlorhydrates sont séchés, purifiés et décomposés par la potasse ; l'éthylamine est transformée par action de l'aldéhyde salicylique à l'état d'imine.

Au départ de 0,170 mole de produit 75f on obtient (en moles) :  $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$  : 0,045 ;  $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$  : 0,031 ; pipéridine : 0,076 ; N-éthylpipéridine : 0,008 (se reporter au schéma 64 avec  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_4, R_5 = (\text{CH}_2)_5$ ).

Les proportions des différentes amines sont déterminées par dosage chromatographique ou acidimétrique.

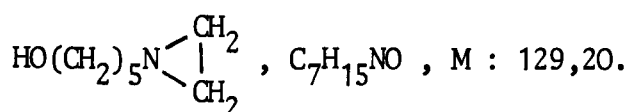
L'éthylamine est caractérisée à l'état d'imine de l'aldéhyde salicylique dont le spectre IR est identique à celui de l'imine authentique ( $E_b_{16} = 117^\circ$  ;

$n_D^{20} = 1,5593$  ; N % calc. : 9,39 tr.: 9,37). La diéthylamine est authentifiée par le point de fusion de son picrate qui demeure inchangé en mélange (F=73°). La pipéridine est transformée en N-paranitrobenzoylpipéridine : F = 120° (inchangé en mélange avec échantillon de structure certaine).

SYNTHESE DE L'(AZIRIDINYL-1)-5 PENTANOL-1 :

Il est obtenu à partir de l'aziridine et du chloro-5 pentanol-1 ; l'aziridine réagit lentement sur la chlorhydrine. Nous donnons ci-après les différents essais réalisés :

HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Cl (mole)	Ethylénimine (moles)	Base/eau (eng)(cm <sup>3</sup> )	T° de réaction	Solvant (cm <sup>3</sup> )	Temps en h	Rdt %	HO(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> Cl récupéré %	Aziridine récupérée %
0,10	0,28	NaOH 8 / 40	reflux	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> 200	100	16		
0,10	0,28	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> 26/30	100° (auto- clave)	Et <sub>2</sub> O 150	36	26		
0,10	0,28	NaOH 8 / 25	100°	Et <sub>2</sub> O 200	30	30	11 %	42 %



Eb<sub>0,5</sub> = 80-81° ;  $n_D^{20} = 1,4601$  ; F = 42-43°.

N % calc. : 10,84 ; tr. : 10,61.

Picrate : C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub> , M : 358,41. { pâteux à 20° (obtenu à -12° dans EtOH après amorçage à -60°) ; décomposé par KOH/EtOH, il régénère l'aziridino pentanol.

N basique % calc.: 3,91 ; tr. : 3,89.

IR : 3290 cm<sup>-1</sup> : bande OH ; 3067 : CH<sub>2</sub> cycle.

RMN : à l'état pur : 4,74 ; s, OH ; 3,48 : t, J = 5,5 Hz, CH<sub>2</sub>O ; 2,19 : t, J = 5,5 Hz, CH<sub>2</sub>N ; 1,67 et 1,07 : CH<sub>2</sub> du cycle aziridine ; 1,48 : CH<sub>2</sub>.

B - PREPARATION DE L'(AZIRIDINYL-1)-1 PENTANEDIOL-1,5 76 :

L'α-hydroxytétrahydropyranne en solution dans un volume d'éther est



refroidi à  $-5^{\circ}$  ; l'aziridine en solution dans un volume du même solvant est introduite assez lentement de façon à maintenir la température du milieu à  $0^{\circ}$ . On observe la formation de deux phases organiques. Après 12 h à  $20^{\circ}$ , la couche inférieure est décantée, puis additionnée d'éthylénimine qui transforme totalement l' $\alpha$ -hydroxy tétrahydropyranne résiduel. Le rendement est pratiquement quantitatif.

Par distillation, nous récupérons les produits de départ : aziridine, puis  $\alpha$ -hydroxytétrahydropyranne ( $Eb_{10} = 66^{\circ}$  ;  $n_D^{18} = 1,4534$ ) dont une partie se polymérise à la distillation.

Caractérisation de 76 :  $C_7H_{15}NO_2$  , M : 145,2.

$n_D^{20} = 1,4760$ .

N % calc. : 9,64 ; tr. : 9,50.

IR :  $3290\text{ cm}^{-1}$  : bande OH.

RMN :

$\delta$ de	OH	$-CH_2O-$	N-CH-O	$CH_2$
sans solvant à $37^{\circ}$	4,90	3,50 massif large		1,52
$CCl_4$ à $37^{\circ}$	5	3,52 massif large		1,50
$CDCl_3$ à $37^{\circ}$	4,82	3,55 massif large		1,55
éthylénimine à $37^{\circ}$		3,47	3,32	

Caractérisation de 1'(éthyl-2 aziridinyl-1)-1 pentanediol-1,5 :

$C_9H_{19}NO_2$  , M : 173,26.

Il est obtenu par la même méthode que le composé 76 ; cependant, contrairement à ce dernier, il est soluble dans l'éther ; ce solvant est éliminé sous vide à température ambiante. Le rendement de la réaction est de 88 %.

$n_D^{20} = 1,4710$  ;  $d_4^{20} = 1,004$ .

N % calc. : 8,08 ; tr. : 7,85.

IR :  $3250\text{ cm}^{-1}$  : bande OH.

RMN ( $CDCl_3$ ) : 1,03 : t, J = 6 Hz,  $CH_3$  ; 3,58 :  $CH_2O$  et  $\begin{matrix} N \\ | \\ CH \\ | \\ O \end{matrix}$  ; 4,90 : OH.

Avec la diméthyl-2,2 aziridine, la réaction est nettement moins importante qu'avec l'éthylénimine elle-même (équilibre nettement déplacé vers les constituants du premier membre).

REDUCTION CATALYTIQUE DE L'(AZIRIDINYL-1)-1 PENTANEDIOL-1,5 76

1) Sur NiR en milieu basique :

35 g (0,24 mole) de produit en solution dans 100 cm<sup>3</sup> de potasse alcoolique 0,932 N sont hydrogénés à l'autoclave en présence de 10 g de catalyseur, pendant 12 heures.

On obtient : C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub> : 0,126 mole ; HO(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : 0,077 mole ;  
HO(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>OH : 0,042 mole.

2) Sur Pd/C en milieu neutre :

40 g (0,275 mole) de composé 76 dilué avec 120 cm<sup>3</sup> d'éthanol sont hydrogénés à pression atmosphérique, sur 10 g de Pd/C à 10 %. On arrête l'hydrogénation après fixation d'une mole d'hydrogène. On isole par distillation :  
C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub> : 0,120 mole ; α-éthylaminotétrahydropyranne : 0,018 mole ;  
HO(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> : 0,013 mole ; N-éthyl N-(ω-hydroxypentyl) aminotétrahydropyranne et éthyl di(ω-hydroxypentyl) amine : 0,034 mole.

Identification des produits de réduction :

L'éthylamine est identifiée par CPV et par le point de fusion de son picrate.

L'α-éthylaminotétrahydropyranne et l'éthylamino-5 pentanol sont comparés à des échantillons authentiques obtenus au laboratoire ( Eb, n<sub>D</sub>, IR, RMN) (142a)

-N-éthyl di(ω-hydroxyamyl) amine : C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>2</sub>, M : 217,35.

Eb<sub>0,4</sub> = 145° , n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4762 [ litt. Eb<sub>0,4</sub> = 145° n<sub>D</sub><sup>18,3</sup> = 1,4762 (142a)]

N % calc. : 6,5 ; tr. : 6,46.

Picrate : C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>, M : 446,46.

F(AcOEt-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>) = 78° (litt. 78° (142a))

IR : 3290 cm<sup>-1</sup> : bande OH.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 4,66 : s, OH ; 3,57 : t, J = 5,5 Hz, CH<sub>2</sub>O ; 2,40 : m, CH<sub>2</sub>N ; 1,43 : massif, CH<sub>2</sub> ; 1,02 : t, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>.

-Pentanediol-1,5 : C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>.

Eb<sub>0,4</sub> = 95° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4508.

IR : identique à celui d'un échantillon commercial.

RMN (sans solvant) : 5,12 : s, OH ; 3,51 : t, CH<sub>2</sub>O ; 1,45 : massif, CH<sub>2</sub>.

OBTENTION DE L' $\alpha$ -PIPERIDINOTETRAHYDROPYRANNE :

Une mole de pipéridine est additionnée lentement au produit 76 (une mole) refroidi à 0°. On abandonne 60 heures à température ambiante ; l'eau est fixée par K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Rdt = 50 % ; Eb<sub>11</sub> = 100° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4801 [litt. Eb<sub>11</sub> = 100° ; n<sub>D</sub><sup>23</sup> = 1,4796 (145) ;  
N % calc. : 8,27 ; tr. : 8,25.

IR : identique à celui d'un échantillon de structure certaine.

PREPARATION DE DIFFERENTS MELANGES D' $\alpha$ -DIMETHYLAMINOTETRAHYDROPYRANNE (4HP)  
D'ETHYLENIMINE (AZ) ET DE DIMETHYLAMINO-5 (AZIRIDINYL-1)-PENTANOL-1 75a (alc) :

1) K=1 ; au temps 0, moles (AZ)/moles (4HP) = 1

Nous préparons un mélange homogène équimoléculaire de (4HP) et de (AZ) contenant 0,1 % de KOH. On prélève six échantillons, auxquels sont ajoutés des quantités croissantes de (alc) stabilisé sur potasse (0,1 %) et l'on trace la courbe : composition = f (indice) (fig. 6, p. 114).

Masse de binaire eng.	m <sub>4HP</sub>	m <sub>alc</sub>	m <sub>4HP</sub> /m <sub>T</sub> (*) = P <sub>4HP</sub>	m <sub>alc</sub> / m <sub>T</sub> = P <sub>alc</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>
12,2012	9,1433	0	0,749	0	1,4368
0,8961	0,6715	0,1430	0,646	0,138	1,4420
0,9010	0,6752	0,2645	0,579	0,227	1,4455
0,8914	0,6702	0,4771	0,488	0,348	1,4497
0,9007	0,6750	0,6908	0,424	0,434	1,4530
0,8868	0,6646	0,7139	0,415	0,446	1,4536
0,8961	0,6715	0,8145	0,392	0,476	1,4548

(\*) m<sub>T</sub> = masse totale de chaque échantillon ; M<sub>4HP</sub> # 3 M<sub>AZ</sub>

P<sub>4HP</sub> = rapport de la masse de (4HP) libre à la masse totale.

2) K = 3 ; au temps 0, moles (AZ)/moles (4HP) = 3

A des échantillons contenant (4HP) et (AZ) en quantité équimoléculaire

on ajoute (alc) et (AZ) dans des proportions telles que l'on obtienne des mélanges de masse  $3 P_o$  dont les compositions variées vérifient  $K = 3$  :

Binaire équimoléculaire (4HP)   (Az) +0,1 % de KOH		Produits ajoutés (alc)   (AZ)		$m_T$
$3 P_o/2$	$P_o/2$	0	$P_o$	
$9 P_o/8$	$3 P_o/8$	$P_o/2$	$P_o$	$3 P_o$
$3 P_o/4$	$P_o/4$	$P_o$	$P_o$	$3 P_o$
$3 P_o/8$	$P_o/8$	$3 P_o/2$	$P_o$	$3 P_o$
0	0	$2 P_o$	$P_o$	$3 P_o$

d'où :

masse du binaire= $m_B$	$m_{4HP}$ libre = $3/4 m_B$	$m_{AZ}$	$m_{alc}$	$P_{4HP}$	$P_{alc}$	$n_D^{20}$
0,725	0,543	0,363	0	0,499	0	1,4306
0,201	0,151	0,413	0,619	0,123	0,502	1,4490
0,420	0,315	0,422	0,418	0,250	0,332	1,4428
0,629	0,471	0,418	0,198	0,378	0,159	1,4468
0	0	0,341	0,689	0	0,669	1,4556

C - REACTION DE L'ETHYLENIMINE AVEC L' $\alpha$ -DIMETHYLAMINOTETRAHYDROPYRANNE  
EN PRESENCE DE CHLORURE D'AMMONIUM

On condense selon la technique employée par (129), l'aziridine et l' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyrane, en présence de chlorure d'ammonium à raison de 2g par mole de réactif. La transformation s'effectue vers  $95^\circ$  ; au bout de 2 h 30 de contact 42,5 % de diméthylamine sont piégés. Après distillation en présence de carbonate de potassium, le bilan pondéral de la réaction effectuée à partir d'une mole de chaque réactif est le suivant :

$Eb_{11} = 42^\circ : 68,2g$  ;  $Eb_{0,9} = 65^\circ : 34,5g$  (N % calc.  $\approx 16,29$  ; tr. : 16,22) ;  
résines : 48,2 g.

La première fraction redistillée en quatre parts, contient essentiellement un produit dont les constantes physiques sont en parfait accord avec celles données par (142b) pour l' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne ; aucune trace d' $\alpha$ -(aziridinyl-1) tétrahydropyranne n'a été décelée.

La seconde fraction est identifiée comme étant un mélange des produits 73' et 77' (schéma 65) dans le rapport 20/80 ; le dosage est réalisé à partir du spectre de RMN de ce mélange :

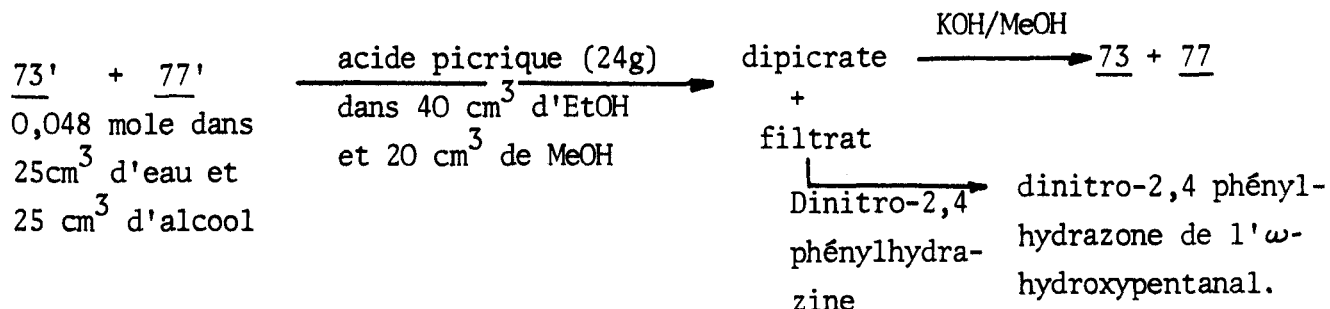
$$20n_{\underline{77}'} + 18n_{\underline{73}'} = kH = \text{hauteur totale de la courbe d'intégration des protons}$$

$$2n_{\underline{73}'} = kh = \text{intensité du signal des deux hydrogènes en cis du cycle aziridine situé à 0,96 ppm.}$$

$$\text{d'où fraction molaire de } \underline{73}' = \frac{n_{\underline{73}'}}{n_{\underline{73}'} + n_{\underline{77}'}} = \frac{10h}{H + h} = 0,195$$

- Décomposition des  $\alpha$ -aminotétrahydropyrannes 73' et 77' et identification des composés obtenus.

On opère selon la séquence suivante :

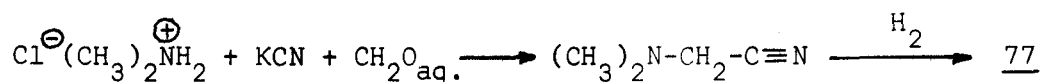


Les deux amines 73 et 77 obtenues sont séparées par chromatographie en phase vapeur ; T<sub>c</sub><sup>o</sup> : 110° ; débit d'N<sub>2</sub> : 160 cm<sup>3</sup>/mn ; colonne de 2m : Carbowax 20 M (20 %)/KOH (5 %).

Elles sont ensuite comparées à des échantillons authentiques : les spectres IR et RMN se superposent, les temps de rétention en CPV ainsi que les points de fusion des picrates sont les mêmes.

. Obtention du produit 73 : se reporter au chapitre 6.

. Synthèse du produit 77 : il s'obtient par réduction catalytique de la N-cyanométhyl diméthylamine synthétisée selon (144) avec un rendement de 78 % :



Constantes de  $(\text{CH}_3)_2\text{NCH}_2\text{CN}$  :

$\text{Eb}_{70} = 64^\circ$  ;  $n_D^{22} = 1,4098$  [litt.  $\text{Eb}_{21} = 42^\circ$  (145) ;  $n_D^{25} = 1,4095$  (146)]

IR :  $2230 \text{ cm}^{-1}$  , vibration  $\text{C}\equiv\text{N}$ .

L'hydrogénation sous pression de l'aminonitrile en milieu basique sur NiR, conduit à la diamine 77. Celle-ci est isolée par l'intermédiaire de son chlorhydrate avec un rendement de 75 %.

$\text{Eb}_{760} = 105^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4268$  [litt.  $\text{Eb}_{760} = 107^\circ$  (147)]

Dipicrate :  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_{14}$  , M : 546,37.

F(EtOH) =  $248^\circ$ .

N basique % : calc. : 5,13 ; tr. : 5,18.

IR : 3425, 3330,  $1600 \text{ cm}^{-1}$  : bandes d'absorption du groupement  $\text{NH}_2$ .

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) : 2,15 : s,  $\text{NCH}_3$  ; 2,48 : s,  $\text{NH}_2$  ; 2,22 : m ,  $\text{CH}_2\text{N}\begin{matrix} \text{C} \\ \diagup \\ \text{C} \end{matrix}$   
2,64 : m,  $\text{CH}_2\text{-N}$ .

Chlorhydrate :  $F_{\text{inst}}$  :  $160^\circ$  en accord avec (148).

-0-0-0-0-0-0-0-0-

## CHAPITRE VIII

### ACTION DE L'ANHYDRIDE ACÉTIQUE SUR LES (AZIRIDINYL-1)-2 TÉTRAHYDOPYRANNES ET SUR LES DIALKYLAMINO-2 TÉTRAHYDOPYRANNES : INFLUENCE DES SUBSTITUANTS DE L'AZOTE SUR L'ORIENTATION DE LA RÉACTION.

#### PARTIE THÉORIQUE

Les (aziridinyl-1)-2 tétrahydropyranes n'ont pu être obtenus par aminolyse des N-alkylaminotétrahydropyranes ; nous les avons synthétisés par réaction d'Hofmann entre les  $\alpha$ -chlorotétrahydropyranes et les aziridines.

Nous avons comparé la réaction de l'anhydride acétique sur les  $\alpha$ -aziridino et  $\alpha$ -dialkylaminotétrahydropyranes.

Les dialkylamino-2 tétrahydropyranes réagissent différemment avec l'anhydride acétique selon la nature des substituants alkyles de l'atome d'azote : seuls les dérivés N-diméthylés subissent la coupure C<sub>(2)</sub>-N ; les composés N-diéthylés et autres fournissent des produits de polycondensation ayant pour origine une rupture de la liaison carbone-oxygène intracyclique.

#### A - CAS DES DIMETHYLAMINO-2 TETRAHYDOPYRANNES SUBSTITUES OU NON.

##### a) Diméthylamino-2 tétrahydropyranne :

Il est préparé selon (142b) et existe préférentiellement dans la conformation 78e (135) ; par réaction avec l'anhydride acétique, il fournit le diméthylacétamide 79, le dihydropyranne et l'acétoxy-2 tétrahydropyranne qui adopte préférentiellement la conformation 80a en accord avec (149). Les données du tableau XLVI indiquent que l'ester 80a évolue à 65° vers un mélange en équilibre que l'on obtient aussi par condensation du dihydropyranne avec l'acide acétique en excès.

TABLEAU XLVI

$\frac{\text{moles d'Ac}_2\text{O}}{\text{moles de } \underline{78e}}$	Temps de réaction en h.	Rdt % en			$\underline{80a} + \underline{81} : \%$
		<u>79</u>	<u>80a</u>	<u>81</u>	
1	15	100	91	3	94
2,5	0,5	27			
	1	76			
	1,5	93	84	4	88
	2	99	85	4,5	89,5
	18	100	83	7,5	90,5
	30	100	80	10,5	90,5
	54	100	68,5	21,5	90
	78	100	52,5	37	89,5
	102	100	48,5	40,5	89
126	100	48,5	40,5	89	

b) Diméthylamino-2 méthyl-4 tétrahydropyranne 82e :

Le produit est préparé selon (135) et l'on obtient principalement l'isomère 82e ; il donne avec l'anhydride acétique les deux acétoxy-2 tétrahydropyranes diastéréoisomères 83a , 83e , le méthyl-4 dihydropyranne 84, l'acide acétique et le diméthylacétamide. Nous constatons que le mélange d'esters formés a même composition ( $83a/83e \approx 1,2$  à  $1,4$  ; tableau XLVII) tant que tout l'aminoépoxyde n'est pas consommé, quelsoit l'excès d'anhydride acétique ; lorsque la base est transformée, les formes anomères 83a, 83e

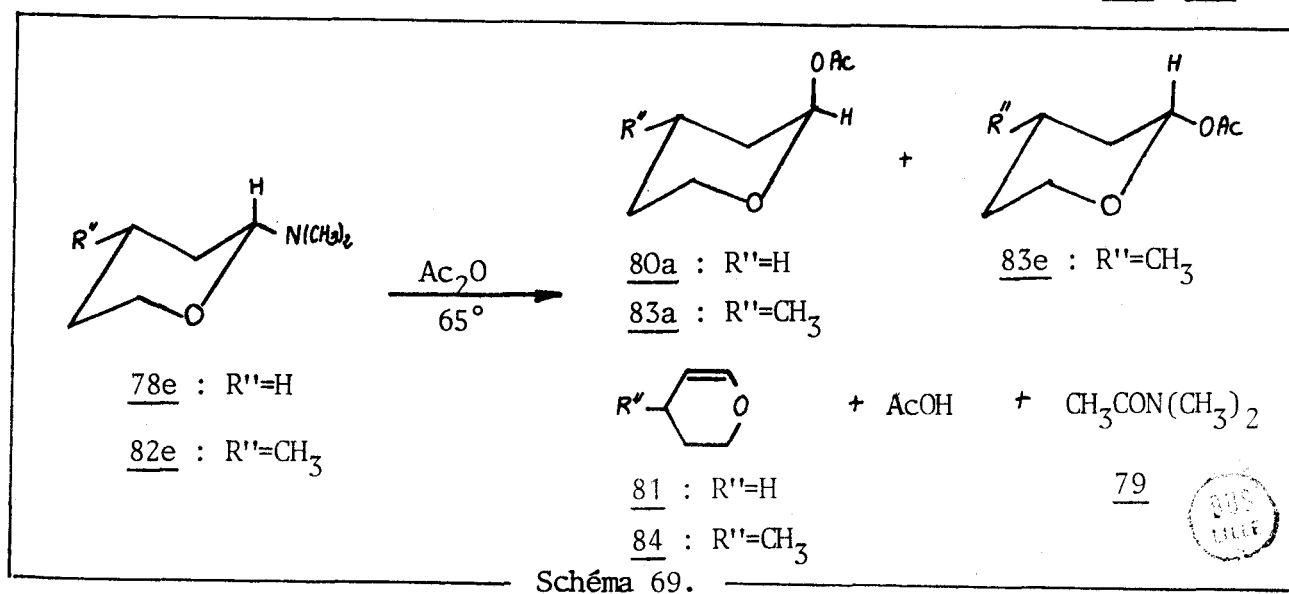


Schéma 69.



s'équilibrent et donnent en plus le méthyl-4 dihydropyranne 84 par élimination d'acide acétique. ANDERSON et SEPP (149) ont montré que l'un ou l'autre des isomères (83a ou 83e) évolue en présence de traces d'acide vers un mélange équilibré de composition 83a/83e  $\approx$  2,6 (avec cependant une tendance à la polymérisation).

TABLEAU XLVII

Ac <sub>2</sub> O/ <u>82e</u> + <u>82ax</u> . (96%) (4%)	Temps de réaction en h.	Rendement % en				<u>83a/83e</u>	Rendement % en <u>83a</u> + <u>83e</u> + <u>84</u>
		<u>79</u>	<u>83a</u>	<u>83e</u>	<u>84</u>		
1	6	45	25	18	2	1,4	45
	20	95	44	36	7,5	1,2	87,5
2,5	1	71	37	28	6	1,3	71
	16	100	43	16	27	2,7	86
	25	100	41	15,5	24,5	2,65	81
	42	100	41	15,5	24,5	2,65	81

c) Diméthylamino-2 (tétrahydropyranyl-2)-3 tétrahydropyrannes 85b  
et 85c (R = CH<sub>3</sub>) :

Ils ont été préparés et leur structure établie par (136). La réaction réalisée mole à mole dans les mêmes conditions que les précédentes est très lente ; après 16 heures de contact, il y a formation d'amide 79 (8 %) et d'acétoxy-2 (tétrahydropyranyl-2)-3 tétrahydropyrannes 86 (5 %). Si l'on travaille à 115°, la réaction est plus rapide et après quatre heures de contact, les produits de départ se trouvent entièrement transformés en diméthyl acétamide (62 %), en oxyde vinylique 87 (19 %) et en résines, provenant sans doute en partie de la polymérisation de ce dernier (schéma 70). Le proton H<sub>8</sub> du composé 87, a en RMN un glissement chimique voisin de ceux des protons H<sub>6e</sub>, H<sub>12e</sub> ; nous pouvons cependant lui attribuer une orientation axiale : le déblindage qui le situe dans la zone des déplacements chimiques des protons équatoriaux en  $\alpha$  des oxygènes est ici attribuable à sa position allylique.

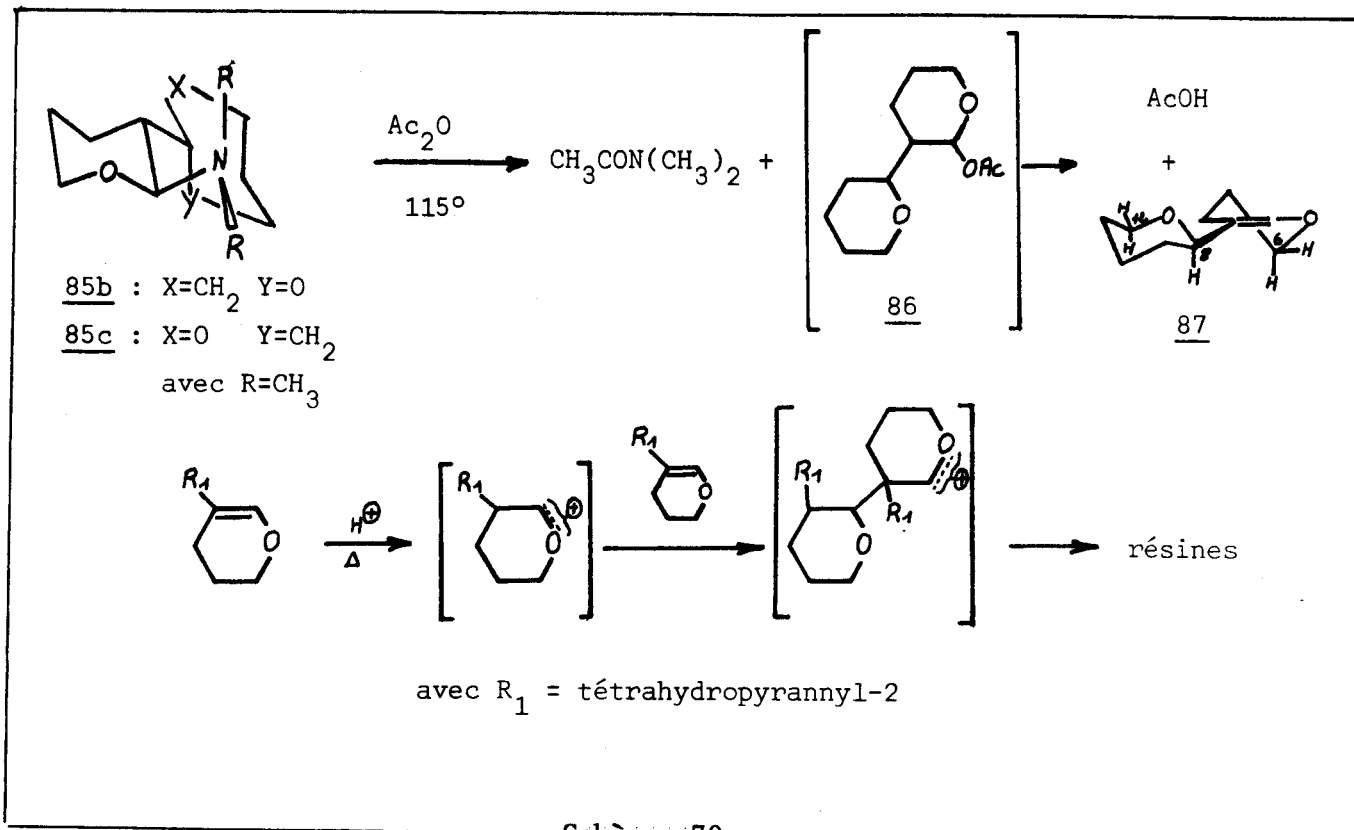
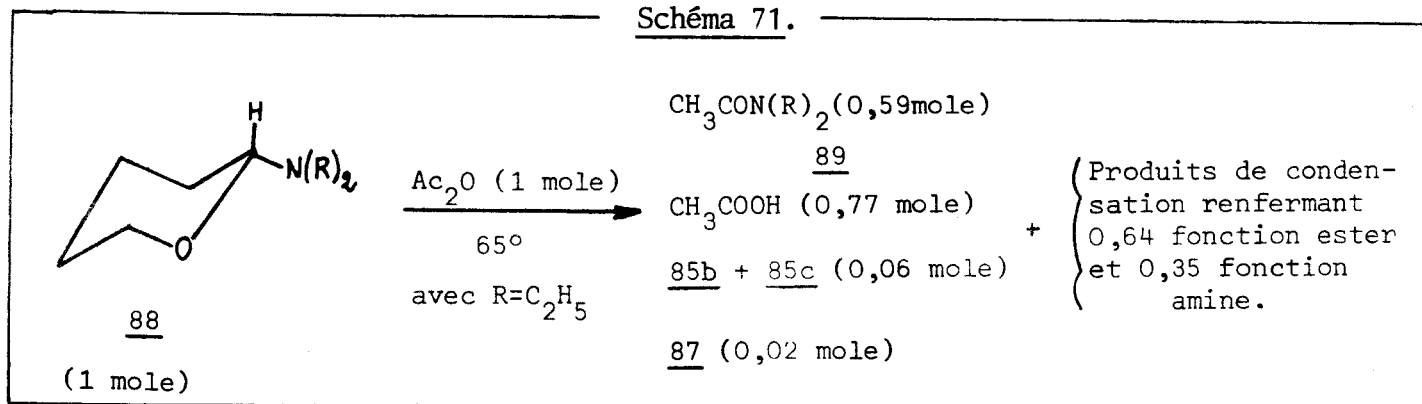


Schéma 70.

B - CAS DES DIALKYLAMINO-2 TETRAHYDOPYRANNES 88 (R = ETHYLE, PROPYLE, BUTYLE, ALLYLE OU N(R)<sub>2</sub> = PIPERIDINO).

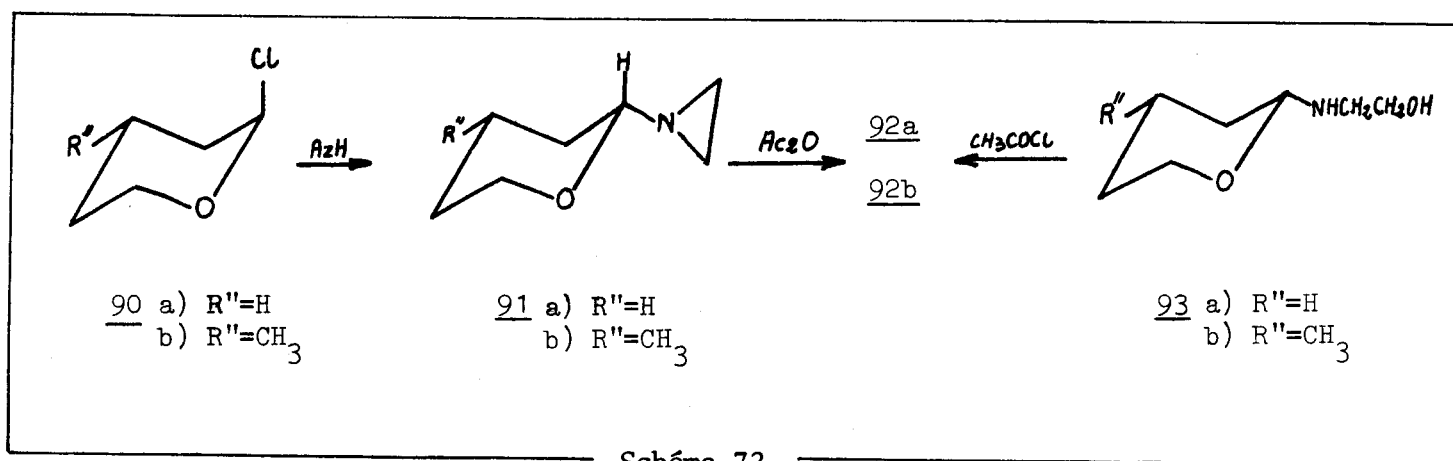
En mélange équimoléculaire avec l'anhydride acétique, ils ne réagissent pas à température ambiante ; portés à 65°, ils se décomposent pour donner les dialkylacétamides 89 correspondants, l'acide acétique, les dialkylamino-2 (tétrahydropyranyl-2)-3 tétrahydropyranes 85b, 85c, le (tétrahydropyranyl-2)-3 dihydropyranne 87 et des produits polycondensés indistillables à fonction amine et ester. Ces fonctions sont caractérisées par spectroscopie et par des méthodes chimiques (voir partie expérimentale).

Schéma 71.

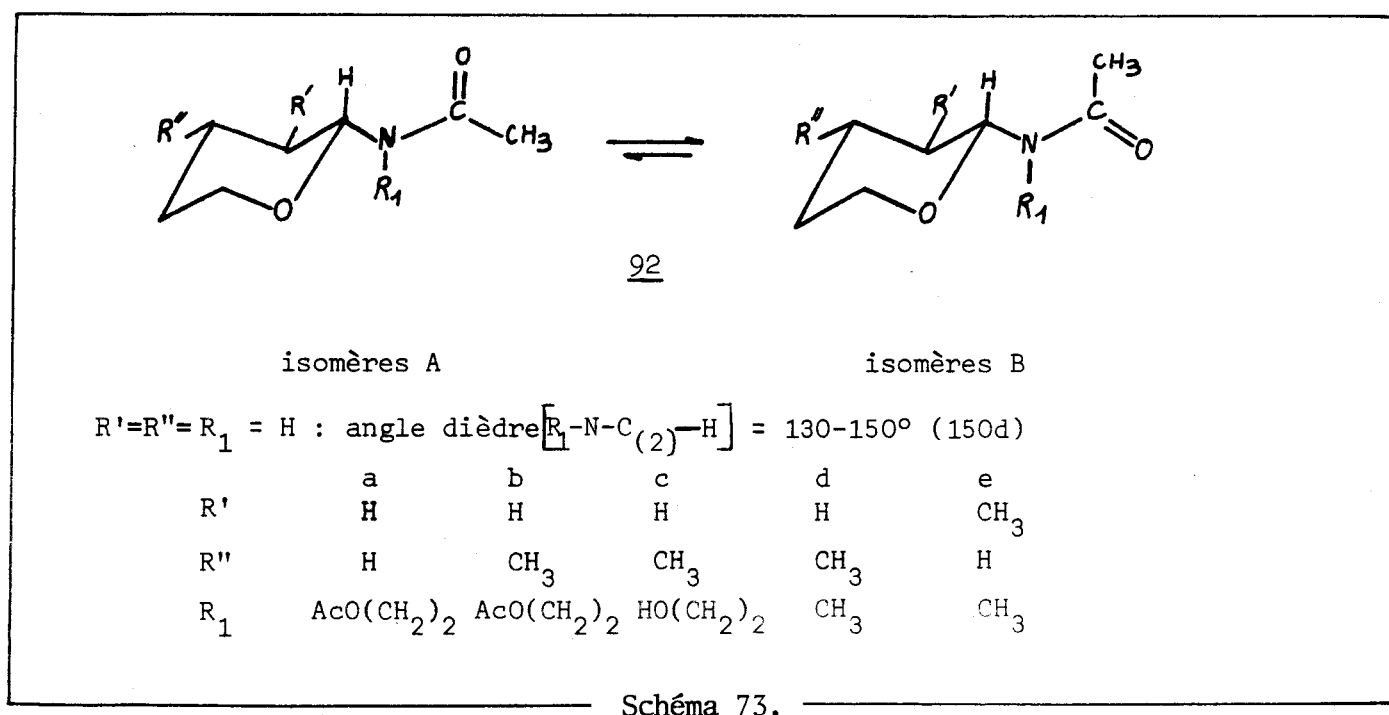


C - CAS DES (AZIRIDINYL-1)-2 TETRAHYDROPYRANNES 91 :

Ils sont obtenus par action de l'éthylènimine sur les chloro-2 tétrahydropyrannes 90 (5, 136). Traités par l'anhydride acétique, ils permettent d'accéder aux N-(tétrahydropyranyl-2) N-(acétoxyéthyl)acétamides 92a ou 92b obtenus également par action du chlorure d'acétyle sur les (hydroxy-2 éthylamino)-2 tétrahydropyrannes 93 synthétisés selon (150a).



Pour le composé 92a, on mesure sur le spectre de RMN du proton 2,  $\delta_{\text{obs}} = 4,87$  [ $H_2$  (B)] et  $5,58$  [ $H_2$  (A)] à  $37^\circ$ ,  $5,05$  ( $J_{AX} + J_{BX} = 11,5$  Hz) à  $70^\circ$ ; les valeurs  $\delta_a = 4,85$  et  $5,57$  à  $37^\circ$ ,  $5,03$  à  $70^\circ$  déterminées pour le dérivé méthylé en position 4, 92b, à conformation bloquée ( $J_{AX} + J_{BX} = 12$  Hz) permet de conclure à une disposition préférentiellement équatoriale du substituant acétamido (150b). L'interconversion des rotamères A et B est suffisamment lente à la température de  $37^\circ$ , pour permettre la détection en RMN des formes



cis (A) et trans (B) ; à 70°, l'échange est rapide et l'individualisation des isomères de rotation n'est plus observable. Si le substituant N-acétoxyéthyle est remplacé par le groupe méthyle, l'isomère A voit sa population augmenter. Pour les études en RMN des amides, on se reportera aux travaux de (76a,c ; 81a ; 150c-e).

### DISCUSSION

Des analyses par résonance magnétique nucléaire (135) et par dipolométrie (136) ont montré que les dialkylamino-2 tétrahydropyrannes existent surtout dans la conformation où le proton anomère est en position axiale ; la population des rotamères  $E_1$  et  $E_2$  est négligeable par rapport à celle de  $E_3$  pour lequel le doublet libre de l'atome d'azote est antiparallèle à la liaison  $C_{(2)}-O$ .

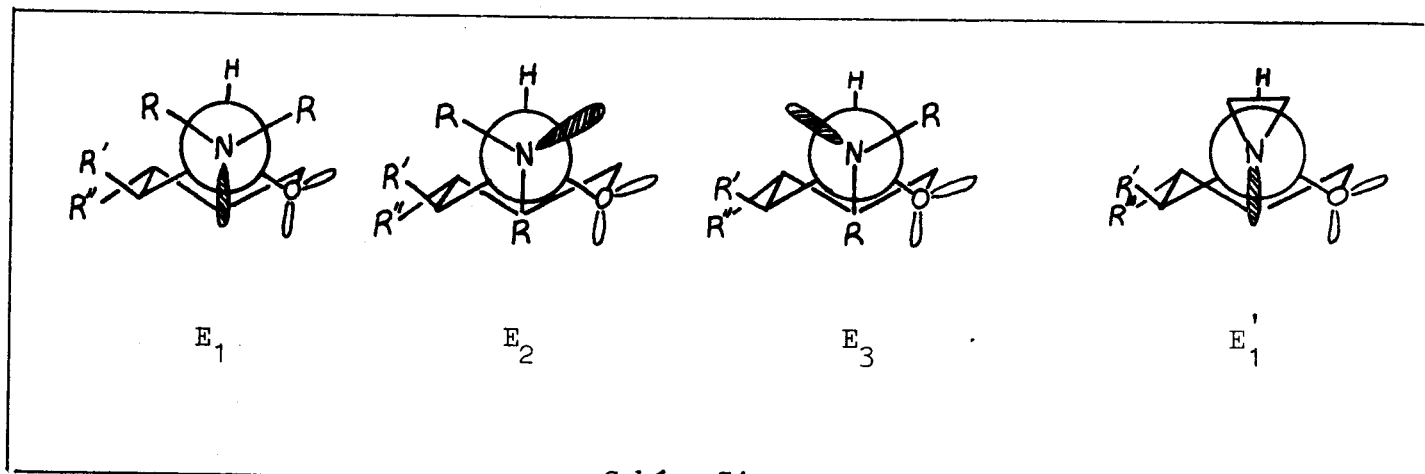
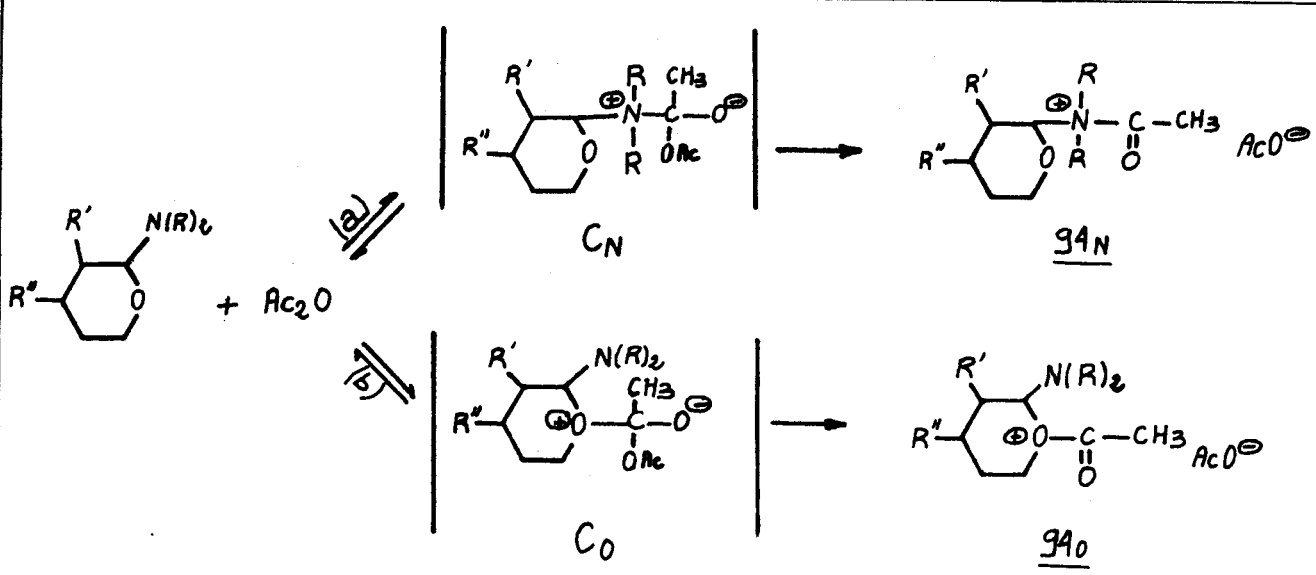


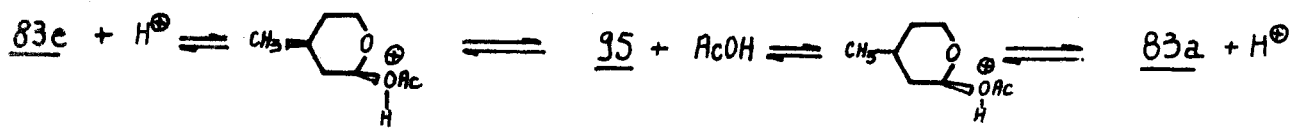
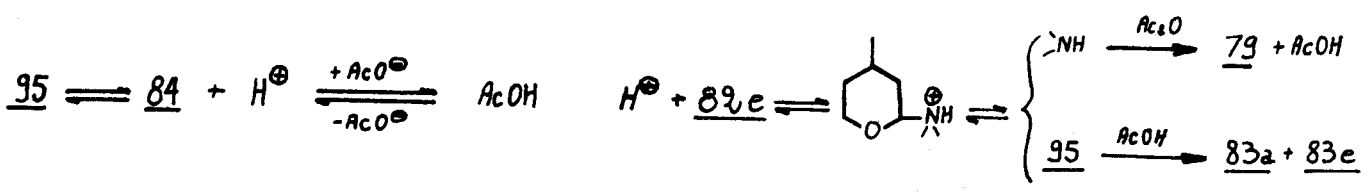
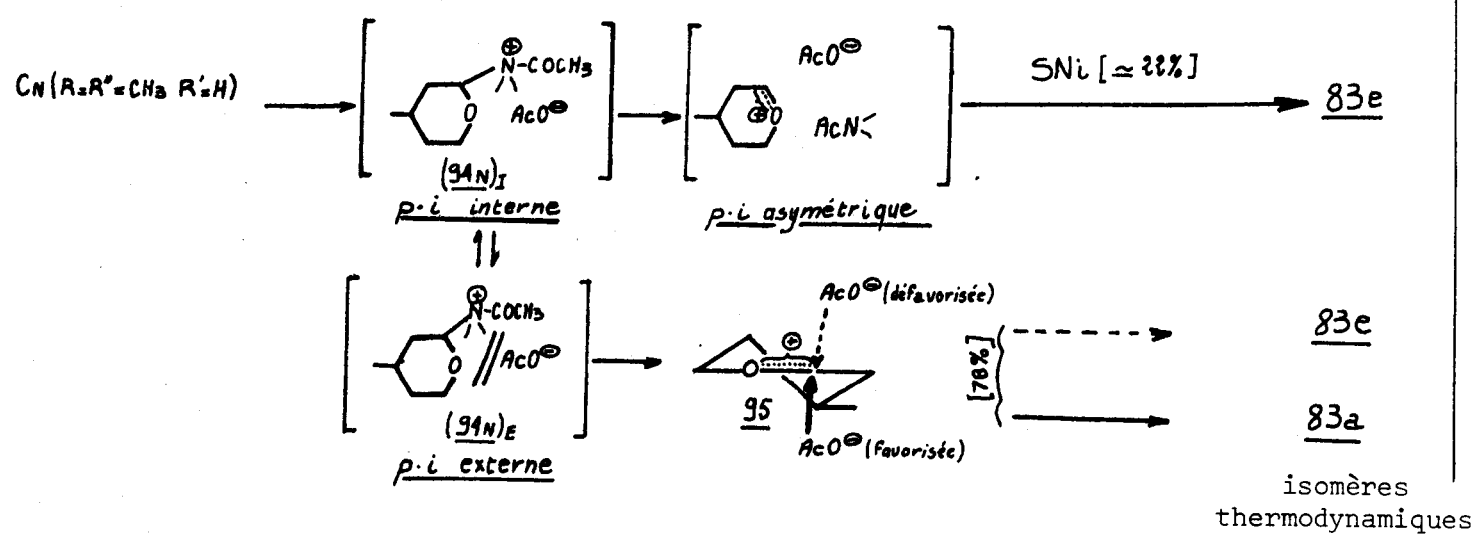
Schéma 74.

Les dialkylamino-2 tétrahydropyrannes possèdent deux hétéroatomes susceptibles de donner avec l'anhydride acétique les complexes  $C_N$  et  $C_O$  (schéma 75) qui se stabilisent par retour offensif pour donner l'ammonium  $94_N$  et l'oxonium  $94_O$ .

a) Si  $R = CH_3$ ,  $R' = H$ ,  $R'' = H$  ou  $CH_3$ , la paire d'électrons libres de l'atome d'azote des diméthylamino-2 tétrahydropyrannes 78e et 82e dans leur conformation  $E_3$  (schéma 74) est facile d'accès vu l'encombrement moyen des substituants méthyles ; seul l'équilibre (a) (schéma 75) est effectif. Le mécanisme de la réaction peut être représenté de la façon indiquée au schéma 76. La paire d'ions interne évolue vers la formation d'une paire d'ions asymétrique (dans laquelle l'ion acétoxy est près de la face du carbocation dont est parti le groupe nucléofuge) qui retient la configuration ; on obtient donc par ce chemin l'ester cis 83e (mécanisme  $S_Ni$ ). La paire d'ions externe conduit à l'ion



Schème 75



Schème 76



mésomère 95, stabilisé par un doublet de l'oxygène ; cet ion peut évoluer par cis ou trans addition; c'est un intermédiaire dans le processus d'anomérisation. Dans les deux cas, l'effet mésomère + M de l'oxygène favorise le départ de l'ammonium  $\equiv \overset{+}{N}COCH_3$   $[-O^{\ominus}-C^{\ominus}-Z \gg -C^{\ominus}-Z]$ . La participation de ces deux mécanismes peut expliquer que la composition quasi constante en esters 83a, 83e en cours de réaction soit différente de celle à l'équilibre thermodynamique ; en effet nous avons vu que la décomposition de l'ester, rapide pour le composé à groupement acétoxy équatorial (83e, tableau XLVII), lente pour les composés à groupement acétoxy axial (80a, tableau XLVI), est peu importante tant que l'ion  $H^{\oplus}$  est associé avec l'amine 82e. Lorsque la réaction est terminée, le milieu ne contenant plus d'amine, la concentration en proton  $H^{\oplus}$  augmente et accélère la décomposition de l'ester en dihydropyranne et acide acétique qui se recombinent ; le rapport 83a/83e se modifie jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint (processus d'anomérisation). L'amine 82e est stable à 20° dans l'acide acétique en excès et ce n'est que vers 60° qu'elle se transforme lentement pour donner les esters 83a, 83e (136). Tant que la plus grande partie de l'aminoépoxyde n'est pas consommée, il ne reste que peu d'acide acétique libre ; cet acide ne donnera donc à partir de 82e qu'une très faible quantité d'esters 83a, 83e.

b) Pour  $R' = R'' = H$  et  $R = \text{éthyl}$  ou autres (composés 88), l'encombrement plus important autour de l'atome d'azote, défavorise l'attaque latérale du groupe carbonyle par l'amine, quelque soit le rotamère considéré mais modifie peu la possibilité d'accès de l'anhydride acétique aux doublets libres de l'oxygène du cycle tétrahydropyranne dans sa conformation  $E_1$  ou  $E_2$  ; on assiste alors à la formation de l'oxonium 94<sub>0</sub> (schéma 75) qui sera suivie d'une coupure de la liaison  $C_{(2)}-O$  intracyclique pour donner certainement l'immonium 96 ; il est en effet connu (151a) que les dialkylaminométhyl alkyl éthers donnent avec l'anhydride acétique un clivage de la liaison carbone-oxygène. D'autre part, la molécule 88 peut donner avec l'acide acétique libéré l'acétate d'immonium 97 en équilibre avec son énamine. Dans le milieu, 97 peut conduire aussi à 96 par estérification. La condensation énamine-ion immonium a déjà été postulée (151b,c) ; une polycondensation de ce type expliquerait la formation de résines possédant à la fois les fonctions esters et amines. La duplication de 97, suivie de l'attaque nucléophile intramoléculaire de l'hydroxyle fournirait 85b et 85c avec départ d'amine (136) : ces derniers, salifiés, seraient en partie décomposés en oxyde vinylique 87 polymérisable ; il a été vérifié que les acétates de 85b, 85c donnent par pyrolyse le dimère du dihydropyranne 87 et des résines.

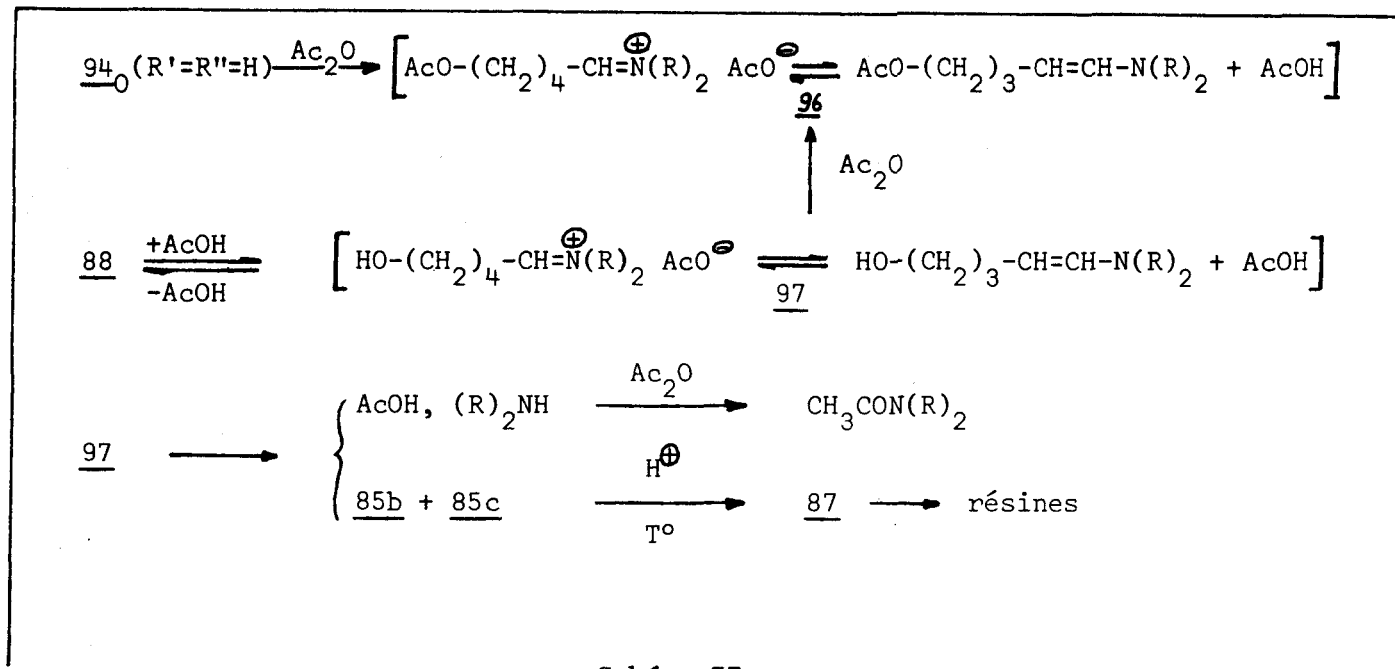
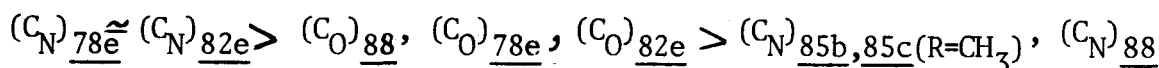


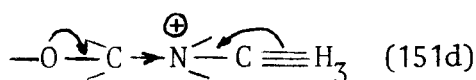
Schéma 77.

c) Pour les molécules substituées en position 3 sur le cycle tétrahydropyranique l'approche par le groupe carbonyle des atomes d'azote ou d'oxygène des diméthylamino-2 tétrahydropyranses 85b, 85c (R=CH<sub>3</sub>) dans leur conformation très privilégiée E<sub>3</sub> est beaucoup moins facile ; le doublet de l'azote se trouve protégé par le substituant porté par le carbone 3, ceux de l'oxygène par les groupements N-méthyles. Dans des conditions opératoires comparables, nous observons bien une inertie importante de ces composés vis à vis de l'anhydride acétique ; leur transformation nécessite une température de réaction supérieure. La substitution du cycle rend aussi plus difficile son ouverture (136, 137b) et ceci indépendamment de la position du substituant.

Comme corollaire nous dirons que la stabilité des complexes C<sub>N</sub> diminue si l'on augmente le volume des substituants fixés à l'azote ou si l'on substitue le cycle tétrahydropyranique en méta de l'oxygène ; par contre pour les complexes C<sub>O</sub>, seul le second facteur contribue à les déstabiliser et nous aurions la séquence suivante :

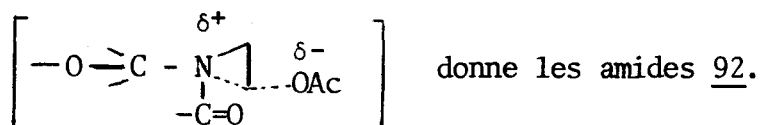


Remarque : Pour les composés 78e, 82e l'hyperconjugaison des groupes méthyles peut aussi contribuer à la stabilisation des complexes (C<sub>N</sub>)78e, (C<sub>N</sub>)82e ; elle peut être représentée comme :

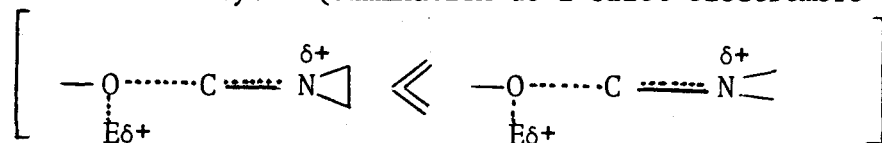


En conclusion, nous pouvons dire que l'action de l'anhydride acétique sur les dialkylamino-2 tétrahydropyranes, permet de mettre en évidence la diminution par effet stérique du pouvoir nucléophile de l'atome d'azote quand il se trouve en compétition avec celui de l'oxygène : une frontière très nette entre les dérivés N-diméthylés et N-dialkylés est établie.

d) L'(aziridiny1-1)-2 tétrahydropyranne 91 existe en majorité dans la conformation où le proton anomère occupe la position axiale ; le rotamère E'<sub>1</sub> (R' = H) (schéma 74) se trouve être le plus peuplé dans les solvants polaires (136). La quaternisation relachant la tension du cycle aziridinique, on observe une complexation préférentielle de l'atome d'azote qui conduit à l'aziridinium 94<sub>N</sub> (R,R = (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, R' = H) ; le clivage de la liaison C-N<sup>⊖</sup> intracyclique



Aucune coupure C<sub>α</sub>-N ou C<sub>α</sub>-O n'est observée ; pour confirmer ceci nous dirons, sans entrer dans les détails, que l'α-(aziridiny1-1) tétrahydropyranne n'est pas transformé quand il est mis à réagir avec l'hydrure double d'aluminium et de lithium, avec les amines, avec l'hydrogène en présence de nickel Raney, avec les magnésiens ou les lithiens alors que dans les mêmes conditions les α-dialkylaminotétrahydropyranes donnent la coupure C<sub>α</sub>-O ; si l'on augmente la température on assiste, comme avec l'anhydride acétique, à l'ouverture du cycle aziridine, sauf pour les réactifs de Grignard et les organolithiens qui donnent à peine 5 % de rupture C<sub>α</sub>-O. Avec l'acide picrique et en milieu hydroalcoolique, il conduit au picrate, alors que celui d'un α-amino-tétrahydropyranne non substitué sur le cycle est décomposé dans ces solvants (se reporter à la partie expérimentale du chapitre 6). Dans le système -O<sup>-</sup>C-AZ, la stabilité anormalement élevée de la liaison carbone-oxygène aurait pour origine une diminution du caractère p de la paire d'électrons libres de l'azote due à la tension du cycle (diminution de l'effet électromère de N) :



et on assiste alors à la coupure de la liaison C-N intracyclique plus fragile.

La difficulté de clivage de la liaison C<sub>α</sub>-O se retrouve pour les alkylthio-2 tétrahydropyranes qui ne réagissent pas avec les amines et les magnésiens et ne sont réduits en ω-hydroxypentyl alkyl thioéthers que par AlLiH<sub>4</sub> avec AlCl<sub>3</sub> (151 e,f).



## PARTIE EXPERIMENTALE

A - CONDENSATION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE AVEC LES DIMETHYLAMINO-2  
TETRAHYDROPYRANNES :

Les deux produits, en quantité équimoléculaire, sont placés à 65° pendant 15 à 20 heures ; l'évolution de la réaction est suivie par réfractométrie et par spectroscopie de RMN ; la composition du milieu réactionnel est obtenue par intégration des signaux émis par les N-méthyles de l'acétamide 79, par le H<sub>2</sub> de 80a ou de 83a et 83e, et par le H<sub>2</sub> des oxydes vinyliques 81 ( $\delta = 6,36$  ppm) ou 84 (tableaux XLVI, XLVII) ; le spectre IR réalisé sur les produits obtenus fait apparaître une bande ester à 1760 cm<sup>-1</sup> et une bande amide à 1660 cm<sup>-1</sup> ; par distillation sous 2 mm de Hg nous isolons un mélange de diméthylacétamide et d'acétoxy-2 tétrahydropyranne.

-Caractérisation du diméthylacétamide :

Le produit brut de réaction, chauffé au bain d'huile à 180-190°, est distillé à pression atmosphérique ; le dihydropyranne et l'acide acétique résultants de la pyrolyse de l'ester 80a sont recueillis dans une solution aqueuse de CO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub> ; après décantation et extraction à l'éther nous récupérons le dihydropyranne avec un rendement de 75 % (Eb<sub>760</sub> = 83-84° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4420 ; spectre IR identique à celui d'un échantillon commercial) ; étant donné que le diméthylacétamide et l'acide acétique donnent un azéotrope bouillant à 170,8° (152) le résidu est repris par l'éther et traité avec une solution aqueuse de soude ; par distillation nous isolons avec un rendement de 82 % l'amide 79 : Eb<sub>78</sub> = 65° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4376 en accord avec (151a) ; spectre IR identique à celui d'un échantillon authentique ; RMN (CCl<sub>4</sub>) : 2 : s, CH<sub>3</sub> ; 2,84 et 3 : s, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

-Caractérisation de l'acétoxy-2 tétrahydropyranne 80a :

La distillation fractionnée du produit brut de réaction, permet d'isoler un échantillon pur de cet ester.

$E_{b_2} = 56^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4380$  en accord avec (153).

Dosage avec NaOH 0,27 N : M tr. 143,3 ; M calc. 144,17.

IR :  $\nu_{C=O} : 1760 \text{ cm}^{-1}$  ; identique à celui d'un échantillon authentique.

RMN ( $\text{CCl}_4$ ) : 1,65 : m,  $\text{CH}_2$  ; 3,30 à 4,10 : m,  $\text{H}_{6e}$  et  $\text{H}_{6a}$  ; 5,83 : q,  
 $J \approx 2,5$  et  $3,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2$  ; 2 : s,  $\text{CH}_3$ .

(DMAC) : 5,92 : q,  $J \approx 2,5$  et  $3,5 \text{ Hz}$ ,  $\text{H}_2$ .

#### Synthèse de l'acétoxy-2 tétrahydropyranne 80a :

Il est synthétisé au départ de dihydropyranne et d'acide acétique, mais d'une façon différente de celle réalisée par (153), qui obtiennent cet ester avec un rendement de 47 %. Une mole de dihydropyranne est ajoutée par petites portions à deux moles d'acide acétique après addition préalable d'une quantité catalytique d'acide orthophosphorique, de telle façon que la température du milieu réactionnel ne dépasse pas  $26-27^\circ$  ; l'addition terminée (durée : 2 heures), on porte le mélange à  $45^\circ$  pendant 30 mn, puis on ajoute 3 g de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  et chasse la majeure partie de l'acide acétique et du dihydropyranne non transformés sous une pression de 15 mm ; la distillation de l'ester 80a est effectuée sous 2 mm de Hg.

Rdt par rapport au dihydropyranne de départ : 80 %.

Rdt par rapport au dihydropyranne transformé : 98 %.

La synthèse réalisée dans les mêmes conditions que précédemment, mais en utilisant une quantité d'acide acétique égale à 1,20 fois la théorie nous a donné les résultats suivants :

Rdt par rapport au dihydropyranne de départ : 70 %.

Rdt par rapport au dihydropyranne transformé : 85 %.

#### -Caractérisation par RMN des esters 83a, 83e en mélange (solvant DMAC) :

0,90 et 0,98 : d,  $J = 6 \text{ Hz}$  ,  $\text{CH}_3$  ; 1,10 à 1,80 : massif complexe,  $\text{CH}_2$   
 et CH ; 2 :  $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}-\text{O}$  ; 3,20 à 4,17 : massif complexe,  $\text{H}_{6e}$  et  $\text{H}_{6a}$  ; 6,12 :  
 $W_{1/2} \approx 6\text{Hz}$  ,  $\text{H}_2$  de 83a ; 5,59 :  $J_{aa} = 9 \text{ Hz}$ ,  $J_{ae} = 2,5 \text{ Hz}$  ;  $\text{H}_2$  de  
83e.

Les acétoxy-2 méthyl-4 tétrahydropyrans cis et trans sont obtenus en mélange en condensant à température ambiante une mole de méthyl-4 dihydropyranne avec 1,15 mole d'acide acétique en présence d'une quantité catalytique d'APTS.

Rdt = 70 % , avec 83a/83e # 3.

$E_{b_{12}} = 84^\circ$  ;  $n_D^{23} = 1,4342$ .

-Caractérisation par RMN du méthyl-4 dihydropyranne 84 :

6,34 :  $J_{2,3} \approx 6,5$  Hz ;  $J_{2,4} \approx 1,5$  Hz ,  $H_2$  ; 4,57 :  $H_3$ , q,  $J_{2,3} = 6,5$  Hz,  $J_{3,4} = 3$  Hz ; en accord avec les valeurs données pour les dihydropyranes (154).

-Caractérisation du (tétrahydropyranyl-2)-3 dihydropyranne 87.

Ses constantes physiques sont en accord avec celles données dans la littérature (155).

$Eb_{16} = 115^\circ$ .

IR :  $\nu_{C=C} : 1665$   $cm^{-1}$ .

RMN ( $CDCl_3$ ) : 6,53 :  $H_2$ , ( $W_{1/2} \approx 3,5$  Hz) ; 3,83 à 4,30 :  $H_{6e}$ ,  $H_{12e}$  et  $H_{8a}$  ; 3,25 à 3,83 :  $H_{6a} + H_{12a}$ .

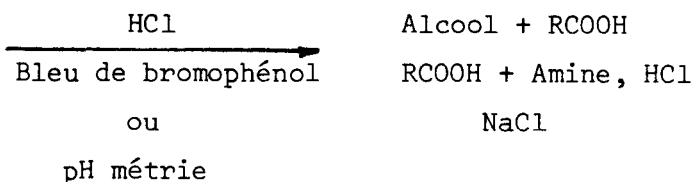
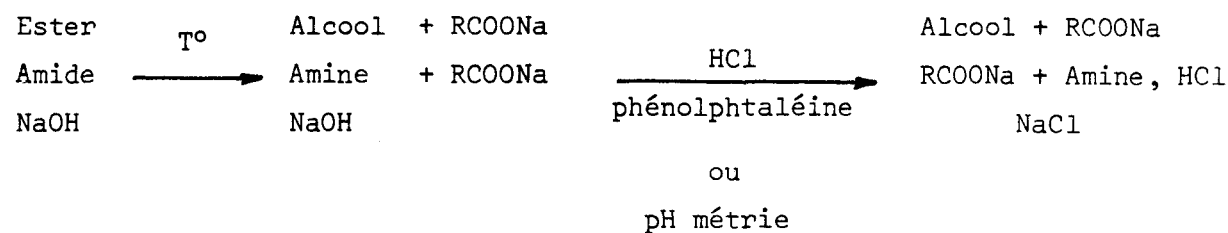
*Dinitro-2,4 phénylhydrazon<sup>(\*)</sup>* :  $F = 147^\circ$  (après recristallisation dans l'éthanol) ; son point de fusion demeure inchangé en mélange avec un échantillon obtenu par action de la dinitro-2,4 phénylhydrazine sur le (tétrahydropyranyl-2)-3 dihydropyranne formé lors de la pyrogénéation de l' $\alpha$ -anilino-tétrahydropyranne (156).

CPV : sur colonne Carbowax (15 %) KOH (5 %) d'une longueur de 0,5 m ;  
 $t^\circ : 170^\circ$ .

B - CONDENSATION DE L'ANHYDRIDE ACETIQUE AVEC LES DIALKYLAMINO-2 TETRAHYDROPYRANNES 88 :

Elle est réalisée dans les mêmes conditions que précédemment ; les dialkyl-acétamides formés ont tous été caractérisés par leurs constantes physiques et leurs spectres de RMN et IR comparés à ceux que fournissent des échantillons authentiques ; ces derniers ont été obtenus par action du chlorure d'acétyle sur les amines secondaires correspondantes en présence de triéthylamine. Les produits bruts de réaction ont été dosés par l'acide perchlorique en milieu acétique, ce qui permet de déterminer la composition en azote basique et en amide (saut de 100 mv) ; le dosage par la soude aqueuse permet d'évaluer la quantité d'acide acétique libéré. Le produit brut de la réaction a été également traité par ébullition avec un excès de soude et étudié selon le schéma suivant :

(\*) de la forme aldéhyde-alcool de l'hémiacétal obtenu en milieu hydroalcoolique acide.



Etude des produits de condensation :

Le produit brut de réaction est analysé par spectroscopie de RMN : trois singulets parmi les différents signaux sont observés à 1,95 - 2 - 2,06 ppm et attribués aux méthyles de l'acide acétique, de l'ester et du dialkylacétamide; ce spectre est assez semblable à celui des produits obtenus à partir d'un mélange équimoléculaire de dialkylamino-2 tétrahydropyranne, d'anhydride acétique et d'acide acétique placé à 20° pendant 20 heures ; ceci semble indiquer que dans la réaction dialkylamino-2 tétrahydropyranne -Ac<sub>2</sub>O, l'acide acétique libéré réagit immédiatement : la formation de l'ion immonium-énamine 96 serait donc le processus d'initiation.

- Caractérisation des produits polycondensés.

(Exemple donné en partant de diéthylamino-2 tétrahydropyranne) :

Le produit brut de réaction solubilisé dans l'éther, est neutralisé par une solution aqueuse de soude ; le diéthylacétamide, les composés 85b, 85c (R=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>), 87 sont éliminés par distillation et le résidu étudié par IR et RMN :

IR :  $\nu_{C=O}$  de la fonction ester = 1745 cm<sup>-1</sup>.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : tableau XLVIII.

Etude spectrale des produits obtenus après traitement par la soude à 60° pendant 4 heures de ce même résidu de distillation :

IR :  $\nu_{OH}$  de la fonction alcool = 3460 cm<sup>-1</sup> (bande intense).

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 4,70 : s ; position variable selon la dilution ; disparaît après agitation avec D<sub>2</sub>O ; son intensité est les 7 centièmes

de l'intensité totale ; proton de OH.

3 à 4,40 : massifs.

2,44 et 1 : CH<sub>2</sub> et CH<sub>3</sub> du N-éthyle

1,49 : massif.

Après saponification, la fonction ester est donc transformée en fonction alcool.

TABLEAU XLVIII

δ des signaux caractéristiques		δ des autres signaux
de la fonction ester	de la fonction amine (N <sub>Et</sub> )	
2 : s, CH <sub>3</sub> -COOR	1,07 : t, J ≈ 6 Hz, CH <sub>3</sub> de -N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	1,53 : massif
4,03 : t, J ≈ 6 Hz -COOCH <sub>2</sub> -	2,46 : m, CH <sub>2</sub> de -N-CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>	3 à 4 : massif complexe montrant que les produits polycondensés contiennent des cycles tétrahydropyranniques.

- Caractérisation des composés 85b, 85c :

Leurs constantes physiques ainsi que leurs temps de rétention en CPV sont identiques à ceux des échantillons authentiques (136) ; il en est de même pour leurs propriétés spectrales.

C - REACTION ENTRE L'ANHYDRIDE ACETIQUE ET L'(AZIRIDINYL-1)-2 TETRAHYDROPYRANNE 91a.

1) Obtention de 91a

a) Synthèse de l' α-chlorotétrahydropyranne :

Le réacteur contenant la solution étherée de dihydropyranne est plongé dans un bain de méthanol refroidi à -25°. Le débit d'HCl sec est réglé de façon que la température du milieu ne dépasse pas -10°. Après absorption de 1,5 mole d'HCl par mole d'oxyde vinylique, on élimine le solvant sous vide partiel à 20° ; il est recueilli dans un piège refroidi à -70°. Par distillation,

on obtient l' $\alpha$ -chlorotétrahydropyranne avec un rendement de 87 % (litt. 60 % (151 g) ) ;  $Eb_{16} = 47^\circ$ .

b) Synthèse de l' $\alpha$ -aziridinotétrahydropyranne :

Une solution étherée d'  $\alpha$ -chlorotétrahydropyranne distillé ou brut (1 mole) est ajoutée lentement à l'aziridine (2,25 moles) diluée avec  $400 \text{ cm}^3$  d'éther ; la température du milieu est maintenue entre  $-15$  et  $-10^\circ$  ; l'addition terminée, on laisse à  $0^\circ$  pendant 30 mn ; la phase organique est lavée avec une solution aqueuse contenant 138 g de  $\text{CO}_3\text{K}_2$  ; le produit 91a est obtenu par distillation avec un rendement de 75 % par rapport au dihydropyranne de départ (la fraction molaire de conformère à groupe aziridino équatorial serait d'environ 0,65).

Caractérisation :  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}$  , M : 127,19.

$Eb_{18} = 65^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4615$  ;  $d_4^{20} = 0,974$ .

RM : calc. : 36,02 ; tr. : 35,86.

N % calc. : 11,01 ; tr. : 10,85.

CPV :  $t^\circ$  :  $150^\circ$  ; Carbowax 20 M (15 %) - KOH (5 %) : un seul pic.

Picrate :  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_8$  , M : 356,21.

F (alcool) =  $125-127^\circ$  ; l'IR et la RMN de ce picrate sont bien différents des spectres du picrate de l'éthylénimine elle-même.

N basique % : calc. : 3,93 ; tr. : 3,91 .

IR :  $3086$  et  $3012 \text{ cm}^{-1}$  :  $\nu_{\text{CH}_2}$  aziridine.

RMN :

	$\text{H}_6^e$	$\text{H}_6^a$	$\text{H}_2$
$\text{CCl}_4$	3,92	3,32	3,36
	${}^2J =  11,5  \text{ Hz}$		
$\text{CDCl}_3$	4,05	3,44	3,17
$\text{C}_6\text{H}_6$	3,99	3,27	3,35

avec  $\text{Eu}(\text{DPM})_3$  :  $\Delta\text{Eu} (10^{-6}) = -24$  pour  $\text{H}_2$  [ il est de  $-28$  pour le  $\text{H}_2$  de l' $\alpha$ -diméthylaminotétrahydropyranne (135) ] ; solvant :  $\text{CDCl}_3$ .

c) Méthyl-4 (aziridinyl-1)-2 tétrahydropyranne : cis 91b : 85%  
trans : 15%.

2) Condensation de 91a avec  $\text{Ac}_2\text{O}$  :

Un mélange équimoléculaire des deux réactifs est abandonné à température ambiante pendant douze heures, l'évolution de la réaction est suivie par

réfractométrie ; le N-(tétrahydropyrany1-2) N-(acétoxyéthyl) acétamide 92a est isolé par distillation avec un rendement de 58 %.

$E_{b_{0,4}} = 131-132^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4755$ .

IR :  $\nu_{C=O}$  ester =  $1740\text{ cm}^{-1}$  ;  $\nu_{C=O}$  amide =  $1665\text{ cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) : tableau XLIX ; les spectres des composés 92c, d, e sont donnés à titre comparatif.

TABLEAU XLIX

Composé	T	$H_2$	$H_6^e, H_6^a, N-CH_2-CH_2-O$	$CH_3CON$	$CH_3COO-$	$CH_2$	CH	$CH_3$
<u>92a</u>	37°	5,58 (0,26H) 4,87 (0,74H)	m 3,47 à 4,43	2,19	2,05	massif centré à 1,65		
	70°	5,05:t $J_{AX} + J_{BX} = 11,5\text{ Hz}$	3,43 à 4,35	2,12	2		massif centré à 1,62	
<u>92b</u>	37°	5,57 (0,25H) 4,85 (0,75H)	m 3,30 à 4,40	2,18	2,04	0,8 à 1,92		1,01 d, $J \approx 6\text{ Hz}$
	70°	5,03:q $J_{AX} + J_{BX} = 12\text{ Hz}$	3,27 à 4,35	2,12	2		0,8 à 1,92	
<u>92c</u>	37°	5,65: d W1/2 = 16 Hz 4,90: d W1/2 = 16 Hz	$H_6^e$ : 4,11 $^2J \approx  11,5 \text{ Hz}$ HO : 4,55	2,19				1,02 d, $J \approx 6\text{ Hz}$
	70°	5,07: q, $J_{AX} + J_{BX} = 12\text{ Hz}$	$H_6^e$ : 4,07 HO : 3,78	2,10				0,99
<u>92d</u>	37°	5,50: d (0,45 H) W1/2 = 16 Hz 4,81:d (0,55H) W1/2 = 16 Hz	$H_6^e$ : 3,98 $H_6^a$ : 3,50 $J_{aa} = J_{gem} = 11,5\text{ Hz}$ $J_{ae} = 2,5\text{ Hz}$ $CH_3N$ : 2,82 W1/2 = 4 Hz	2,05				1 d $J \approx 6\text{ Hz}$
<u>92e</u>	37°	4,40: d ; 8,5 Hz (0,55) 5,20 : d ; 8,5 Hz (0,45)	$H_6^e$ : 4 ; $^2J =  11,5 \text{ Hz}$ $H_6^a$ = 3,49 $CH_3N$ : 2,88 et 2,78 ; s	2,03				0,82:d; $J=5,5\text{ Hz}$



Synthèse du N-(hydroxyéthyl)amino-2 tétrahydropyranne 93a :

Il est préparé avec un rendement de 86 % par condensation de l'éthanolamine avec l'hydroxy-2 tétrahydropyranne ou par échange fonctionnel entre le diméthylamino-2 tétrahydropyranne et l'éthanolamine.

$Eb_1 = 93^\circ$  ;  $n_D^{19} = 1,4801$  ; litt. :  $Eb_{0,6} = 87-87,5^\circ$  ;  $n_D^{18} = 1,4806$  (150a)  
 RMN ( $CDCl_3$ ) : tableau L.

TABLEAU L.

Composé	H <sub>2</sub>	H <sub>6</sub> <sup>e</sup>	H <sub>6</sub> <sup>a</sup>	CH <sub>2</sub> O	CH <sub>2</sub> N	NH,OH	CH <sub>2</sub>	CH	CH <sub>3</sub>
<u>93a</u>	3,97	4,01		3,63 t, J ≈ 5 Hz	2,91	3,42	1,1à2		
<u>93b</u>	3,95(a) q, J <sub>AX</sub> +J <sub>BX</sub> =12Hz	4,01 <sup>2</sup> J=  11,5  Hz	3,45 J <sub>aa</sub> = 11,5 Hz	3,63 t, J ≈ 5 Hz	2,91	3,14	0,75 à 2,05	0,94 d, J ≈ 6Hz	
a) H <sub>2</sub> de l'isomère trans : 4,43 ; t ; J <sub>AX</sub> +J <sub>BX</sub> = 8 Hz : ( % de trans : 13 )									

Synthèse des amides 92 à partir des composés 93 :

A 600 cm<sup>3</sup> de chloroforme sec contenant une mole de produit 93 et 2,2 moles de triéthylamine, on ajoute lentement deux moles de chlorure d'acétyle en solution dans 300 cm<sup>3</sup> d'éther anhydre. Le milieu est vivement agité et maintenu dans un bain eau/glacé. On abandonne 2 h à 0°, laisse réchauffer 1/2 h et filtre le chlorhydrate de triéthylamine. Le filtrat est distillé ; il fournit les composés 92 avec un rendement de 75 %.



## CONCLUSION

-O-O-O-O-O-O-O-

Nous avons exposé, au cours de la première partie de ce travail, les résultats de la réduction d'oximes d'aldéhydes et de cétones  $\alpha$ -éthyléniques par l'hydrure double d'aluminium et de lithium ( $\text{AlLiH}_4$ ). La réaction est complexe ; elle fournit un mélange d'aziridines et d'amines saturées ou éthyléniques en proportions variables suivant la configuration de l'oxime, le solvant et la température. Ainsi, l'oxime de l'aldéhyde crotonique donne l'éthyl-2 aziridine et la crotylamine ; l'oxime du méthyl-2 pentène-2 al, la propyl-2 méthyl-2 aziridine et l'amino-1 méthyl-2 pentène-2 ; l'oxime de la benzylidène acétone, les benzyl-2 méthyl-3 aziridines cis et trans et l'amino-2 phényl-4 butane ; l'oxime syn de l'isophorone, les triméthyl-2,4,4 aza-7 bicyclo[4.1.0]heptanes cis et trans et l'oxime anti, le triméthyl-3,5,5 aza-7 bicyclo[4.1.0]heptène-2 accompagné d'isophorylamine ; l'oxime de la cyclopentylidène cyclopentanone, le cyclopentyl-1 aza-6 bicyclo[3.1.0]hexane, la cyclopentyl-2  $\Delta^1$ -pipéridine et la cyclopentyl-2 pipéridine. L'action du bromure d'éthylmagnésium avec la crotonaldoxime syn permet d'accéder à la vinyl-2 éthyl-3 aziridine trans résultant de l'arrachement d'un proton allylique par la base magnésienne ; cette réaction peut constituer une nouvelle méthode de synthèse des aziridines  $\alpha$ -éthyléniques. Un mécanisme expliquant la formation des éthylénimines saturées à partir d'oximes  $\alpha$ -éthyléniques forme syn et d' $\text{AlLiH}_4$  est proposé. Les structures et géométrie des différents produits obtenus ont été établies par voie chimique et spectrale.

La deuxième partie de ce mémoire est axée sur la préparation de composés polyfonctionnels à partir des aziridines secondaires synthétisées précédemment ; la condensation de ces dernières avec les nitriles acryliques, constitue la première étape d'une suite de réactions conduisant aux (aziridinyl-1)-9 aza-6 nonanols-1. L'action de ces aziridines non substituées à l'azote sur

les  $\alpha$ -amino (ou  $\alpha$ -hydroxy) tétrahydropyranes ne se traduit pas par l'échange fonctionnel observé avec les amines primaires et secondaires mais donne, par coupure de la liaison C-O, les (aziridinyl-1)-5 amino-5 (ou hydroxy-5) pentanols-1 ; nous proposons un mécanisme pour expliquer cette réaction. L' $\alpha$ -(aziridinyl-1) tétrahydropyranne est synthétisé à partir d'éthylénimine et d' $\alpha$ -chlorotétrahydropyranne ; sa réaction avec l'anhydride acétique est comparée à celle des  $\alpha$ -dialkylaminotétrahydropyranes vis à vis du même réactif.

Certains résultats obtenus au cours de ce travail montrent que les groupes alkylthio et aziridino ont des comportements assez proches ; la diminution du caractère p de la paire libre d'électrons d'un atome d'azote engagé dans un cycle aziridinique (157) est ainsi vérifiée.

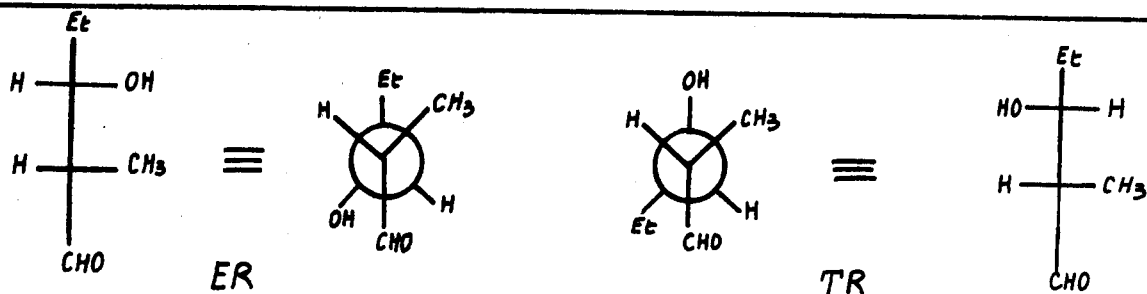
-0-0-0-0-0-0-0-0-

TROISIEME PARTIE

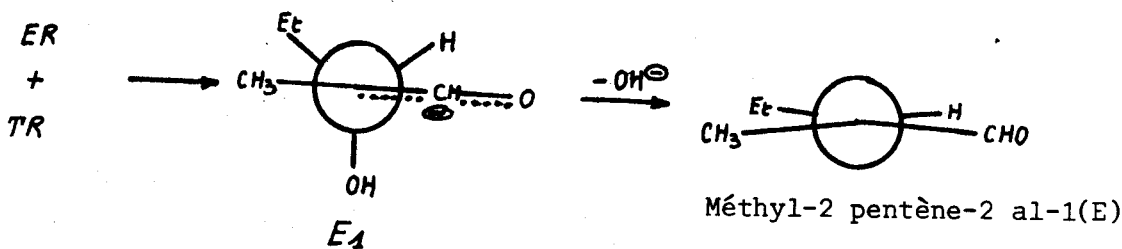
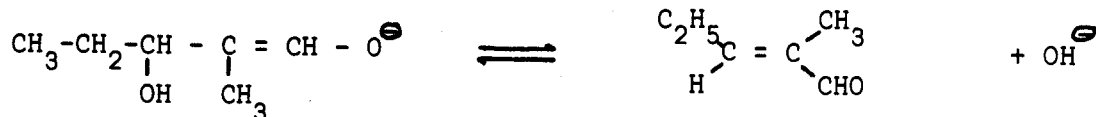
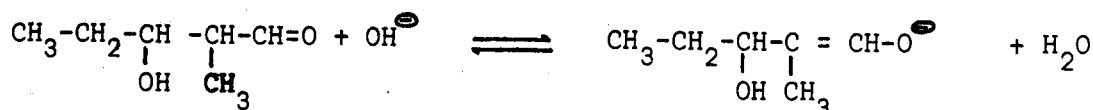
ANNEXES I A VI.

# ANNEXE I

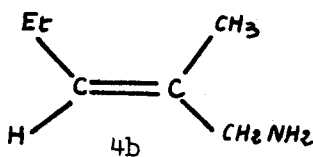
Schéma 15 ; tableaux V,VI,VII,VIII



La molécule d'aldol doit se répartir en deux couples racémiques diastéréoisomères.



1b(E)



amino-1, méthyl-2 pentène-2(E)



Schéma 15.

TABLEAU V.

Aziridines	Formule brute ; M	Eb° / mm	$n_D^{20}$	$d_4^{21}$	F picrate (a)	F N.paranitro-benzoyl	RMN
<u>5a</u>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N 71,12	90 / 760	1,4176(b) à 25°		106°(c)		Tous les signaux entre 0,5 et 2 ppm.
<u>5b</u>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N 99,17	64 / 104	1,4252(d)	0,811	92,5° (du toluène)		Tous les signaux entre 0,6 et 1,8 ppm.
<u>5c</u> cis	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N 147,22	70 / 06	1,5343	0,983	132° (de l'alcool et cyclohexane)	111,5°(e)(g)	7,18:s (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ); 2,55 : CH <sub>2</sub> -Ø doublet dédoublé, J=5,5 Hz 1,73 à 2,13 : m, CH du cycle 1,09:d dédoublé J=4 Hz (CH <sub>3</sub> ) 0,52:s (NH) (i).
<u>5c</u> trans	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N 147,22	63 / 06	1,5263(f)		118° (de l'alcool et éther de pétrole)	49°(f)(h)	7,17:s (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) ; 2,57:d, J=5,5Hz (CH <sub>2</sub> -Ø) ; 1,42 à 1,82 : m, CH du cycle ; 1,06:d , J=5Hz (CH <sub>3</sub> ) 0,35 : s (NH)

Les spectres IR de 5a et 5c trans sont identiques à ceux d'échantillons authentiques ; pour 5b : 3220 cm<sup>-1</sup> (NH) et 3030 cm<sup>-1</sup> (CH<sub>2</sub> cycle).

a) Point de fusion instantané pris au bloc Maquenne. b) et c) : en accord avec (31) et (32). d) Eb<sub>760</sub> = 120-125° ;  $n_D^{20}$  = 1,4258 (33). e) F = 115-115,5° (34). f) Eb<sub>2,5</sub> = 82° ;  $n_D^{28}$  = 1,5219 ; F = 45-46° (22). g) RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 8,20 : (NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) s ; 7,40 : (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) s ; 2,35 à 3,30 : massif complexe avec un maximum à 3 ppm (W1/2=10Hz), Ø CH<sub>2</sub> et CH du cycle ; 1,53 : (CH<sub>3</sub>), d, J=5,25 Hz.

h) RMN (CDCl<sub>3</sub>) : 8,30 : (NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) s ; 7,40 : (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) s ; 2,50 à 3,40 : massif complexe dont un doublet à 2,86, J=5Hz (CH du cycle et Ø CH<sub>2</sub>) ; 1,25 : (CH<sub>3</sub>), d, J = 5,25 Hz. i) le dédoublement (≈ 1,5 Hz) des signaux attribués au méthyle et au CH<sub>2</sub>

benzylique de l'isomère cis peut être du à un couplage moyen en W :

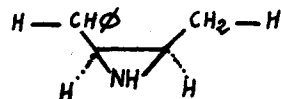


TABLEAU VI.

Amines	Formule brute ; M	Eb° / mm	n <sub>D</sub>	d <sub>4</sub> <sup>21</sup>	F picrate	indice d'hydrogène		IR ( en cm <sup>-1</sup> )
						calc.	tr.	
<u>4a</u>	C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> N 71,12	85 / 760	1,4290 à 26°		157°(a)	315	315	ν NH : 3310 et 3390 ν NH (déformation) : 1600 ν C=C : 1676 ν =CH : 965 (b)
<u>4b</u>	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> N 99,17	65 / 97	1,4445 à 25°	0,804	154° (alcool)	226	225 (c)	ν NH : 3210 et 3360 ν NH (déformation):1600 ν C=C : 1665
<u>4c</u>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N 147,22	71 / 0,6	1,5622 à 20°	0,960	202° (alcool toluène)(d)	152	161	(e)

a) Litt. trans crotylamine : Eb = 83-84° ; n<sub>D</sub><sup>26</sup> = 1,4263 (35). Eb<sub>761</sub> = 83,5-84,5° ; n<sub>D</sub><sup>20</sup> = 1,4113 ; F<sub>picrate</sub> = 156,5-157,5° pour l'amine obtenue par réduction de la crotonaldoxime par AlLiH<sub>4</sub> (2). Eb = 84-85° ; n<sub>D</sub><sup>26</sup> = 1,4290 pour l'amine préparée selon (36). b) en accord avec (35) : notamment forte absorption à 969 cm<sup>-1</sup>. c) Le point de fusion du picrate du produit de réduction demeure inchangé en mélange avec le picrate de l'amine saturée correspondante. d) F = 150,4-150,7° pour le dérivé N-p-nitrobenzoylé ; litt. F = 153° (22). e) 965 cm<sup>-1</sup>: vibration de déformation CH des alcènes disubstitués trans ; 1654 cm<sup>-1</sup> (faible) : vibration de valence C=C ; 3280 et 3360 cm<sup>-1</sup> : vibration de valence de NH<sub>2</sub>.

RMN - 4a : 5,53 : m (CH=CH) ; 3,13 : m , W1/2 = 6Hz (CH<sub>2</sub>) ; 1,15 : m, W1/2 = 7Hz (CH<sub>3</sub>) ; 1,32:s (NH<sub>2</sub>).

- pour les spectres de 4b et 4c, se reporter à la partie expérimentale.



TABLEAU VII.

Amines	Eb° / mm	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	F picrate
<u>2a</u>	78 / 762	1,4020		144° (du benzène)
<u>2b</u>	117 / 758 (a)	1,4175	0,764	145,9-146,6 (du benzène)
<u>2c</u>	77 / 3	1,5137		147,2-147,9 (de l'eau + alcool)
<u>3a</u>	63 / 762	1,3939		129° (de l'alcool)
<u>3b</u>	102,5/756(b)	1,4032	0,751	165,5-165,9° (b)
<u>3c</u> (c)	72,5 / 3	1,5140		129,2-130°

Le spectre IR des amines 2 et 3 présente les bandes caractéristiques des amines primaires à 1600, 3300, 3400  $\text{cm}^{-1}$ . a) litt. Eb<sub>4</sub> = 28-30 (37). b) litt. Eb = 101-102° (38) ; F picrate : 166°. c) Cette amine est séparée de son isomère de position 2c par CPV préparative sur une colonne de 6 mètres de long.

RMN (sans solvant) de 2c : 7,23 : s (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 2,80 : m (CH-N) ; #2,60 : m (CH<sub>2</sub> benzyliques) 1,32 à 1,92 : m, (CH<sub>2</sub>) ; 1,17 : s (NH<sub>2</sub>) ; 1 : d, J ≈ 6 Hz (CH<sub>3</sub>).

2c<sub>4D</sub> : 7,20 : s (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 2,73 : sextuplet (CH-N) ; #2,55 : m (CHD -Ø) ; 1,35 à 1,67 : m (CH<sub>2</sub>) ; 0,97 : d, J ≈ 6 Hz (CH<sub>3</sub>)

RMN (sans solvant) de 3c : 7,23 : s (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 2,10 à 3,10 : m (CH<sub>2</sub>-Ø et CH-N) ; 1,05 à 1,62 : m (CH<sub>2</sub>) ; 0,90 : t ; J ≈ 6 Hz (CH<sub>3</sub>) ; 0,88 : s (NH<sub>2</sub>).

TABLEAU VIII.

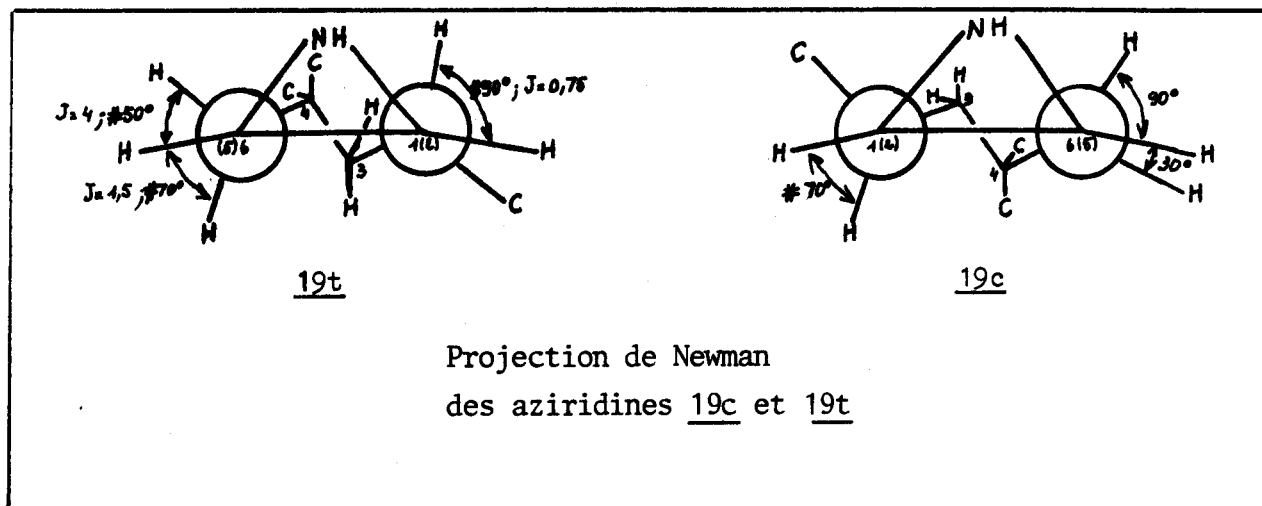
Constantes physiques des phényl-1 butène-2 cis et trans.

isomère	Eb° / mm	$n_D^{22,5}$	Indice d'H <sub>2</sub> calc. tr.		IR ( $\text{cm}^{-1}$ )	RMN
cis	70/10 (a)	1,5132	169	165	νC=C:1645 (moyenne)	1,64:d, 5Hz (CH <sub>3</sub> ) ; 3,31 d, 5Hz (CH <sub>2</sub> ) ; 5,18-5,88:m (CH=CH) ; 7,10:s (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ).
trans	71/13,5	1,5080			νC=C:1645 (faible) νCH=:963 (forte)	1,65:d, 5Hz (CH <sub>3</sub> ) ; 3,23:d, 5Hz (CH <sub>2</sub> ) ; 5,05-5,90:m (CH=CH) ; 7,10:s (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ).

l) litt. Eb<sub>760</sub> = 188,4° ;  $n_D^{20}$  = 1,5156 pour l'isomère cis ; Eb<sub>760</sub> = 186,6 ;  $n_D^{20}$  = 1,5118 pour l'isomère trans (41).

## ANNEXE II .

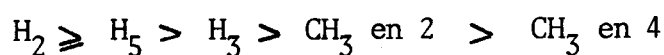
Tableau XXI et figures 1,2,3,4 .



Le très faible couplage qui existe entre le proton en 1 et celui en 2, confirme que l'angle dièdre est voisin de  $90^\circ$  pour l'isomère 19t; ceci se vérifie sur le modèle de Dreiding pour la conformation demi-chaise. En appliquant l'équation de Karplus suivante:  ${}^3J = 7,8 \cos^2 \varnothing + 0,75$  nous retrouvons sensiblement les valeurs des constantes de couplage observées expérimentalement avec 19t .

$\varnothing$	$50^\circ$	$70^\circ$	$90^\circ$
${}^3J$ calc.	3,97	1,66	0,75
${}^3J$ tr.	4	1,5	0,75

Quand on passe de l'aziridine libre à son picrate, les protons  $H_1, H_6$  du cycle aziridine subissent le plus fort déblindage (1,37 à 1,46); pour les autres hydrogènes, nous avons dans un ordre décroissant:





	CH <sub>3</sub> ax en 4	CH <sub>3</sub> éq. en 4	CH <sub>3</sub> en 2	H <sub>6</sub>	H <sub>1</sub>	H <sub>2</sub>	H <sub>a</sub> <sup>3</sup> , H <sub>e</sub> <sup>3</sup>	H <sub>a</sub> <sup>5</sup> et H <sub>e</sub> <sup>5</sup>	(NO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	NH
<u>19t</u> (CCl <sub>4</sub> )	0,93	0,85	1,06 d J <sub>Me,H<sub>2</sub></sub> # 7Hz	2,13 septuplet J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub><sup>a</sup></sub> =1,5 J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>5</sub><sup>e</sup></sub> = 4	1,76 J <sub>H<sub>1</sub>,H<sub>6</sub></sub> =6,25 J <sub>H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub></sub> =0,75	1,62 à 2 massif complexe	≈ 0,70 ≈ 1,15	≈ 1,42 ≈ 1,47		0,57 s'échange avec D <sub>2</sub> O
<u>19t</u> picrate (acétone D-6)	1,07	0,99	1,37 d J # 7,5Hz	3,50 m	3,21 J <sub>H<sub>6</sub>,H<sub>1</sub></sub> =8 J <sub>H<sub>1</sub>,H<sub>2</sub></sub> =1	2,2 à 2,75	≈ 1,15 ≈ 1,60	(W1/2=10,5) ≈ 2,05	8,75 s	7,78 W1/2=11Hz (NH <sub>2</sub> <sup>⊕</sup> )
Δδ=δ <sub><u>19t</u></sub> picrate -δ <sub><u>19t</u></sub>	0,14	0,14	0,31	1,37	1,45	≈ 0,67	0,45 0,45	0,63 0,58		
<u>19c</u> (CCl <sub>4</sub> )	0,82	0,85	0,98:d J <sub>Me,H<sub>2</sub></sub> #6	1,55 à 2,25 massif complexe mal résolu présentant un maximum à 2,02 que l'on peut attribuer à H <sub>6</sub> et H <sub>1</sub>			≈ 0,80 ≈ 0,97	≈ 1,39 ≈ 1,44		0,62 s'échange avec D <sub>2</sub> O
<u>19c</u> picrate (acétone deu- tériée)	0,98	1	1,25:d J # 7Hz	3,48 m W1/2 = 6,5Hz		2,2 à 2,83	≈ 1,22 ≈ 1,40	≈ 2,05 (W1/2=13Hz)	8,75 s	7,65 W1/2=13Hz (NH <sub>2</sub> <sup>⊕</sup> )
Δδ	0,16	0,15	0,27	≈ 1,46		≈ 0,65	0,42 0,43	0,66 0,61		



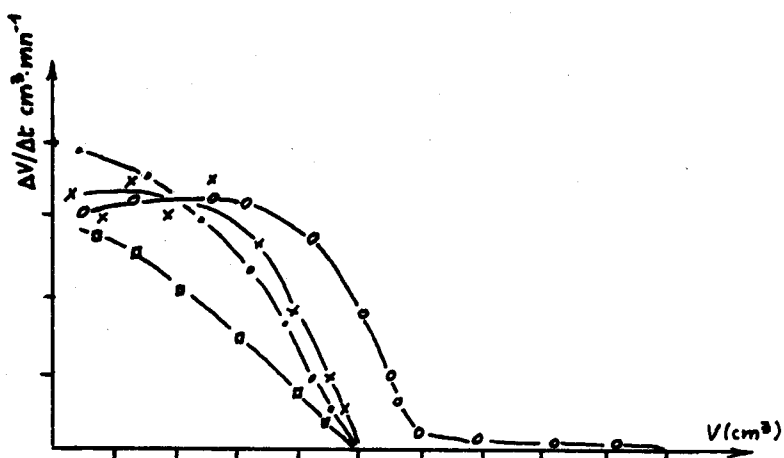


Fig. 1. — Microréduction sur NiR:  $\Delta V/\Delta t$  en fonction du volume d' $H_2$  fixé.

o-o-o : 20                      x-x-x : 19c + 19t  
 -.-.- : 18                      □-□-□ : 22

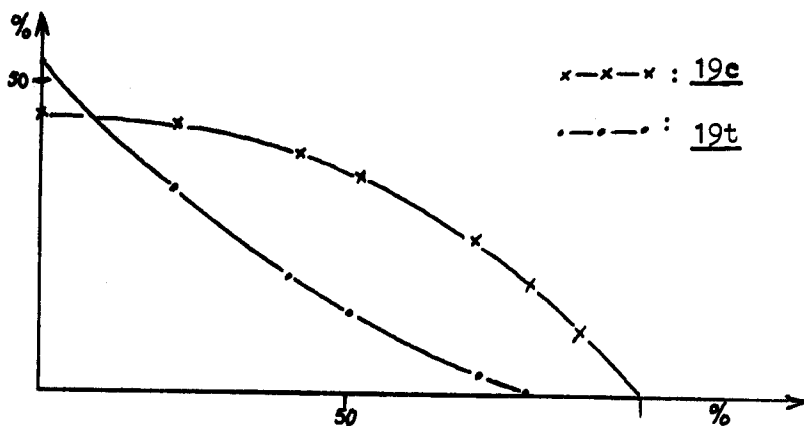


Fig. 2. — Réduction sur NiR de 19c + 19t: % de chaque isomère non transformé en fonction du % des amines primaires formées.

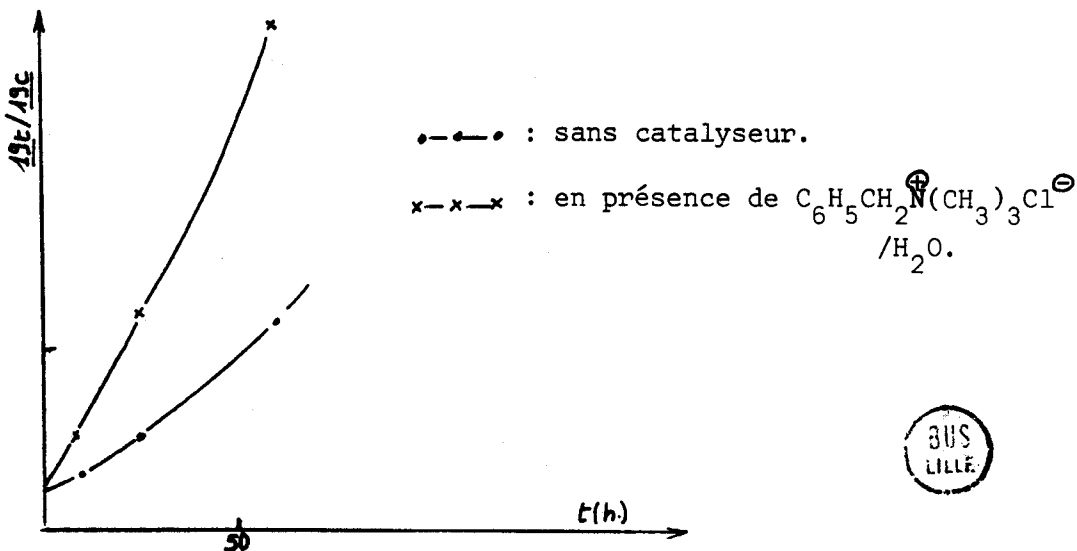
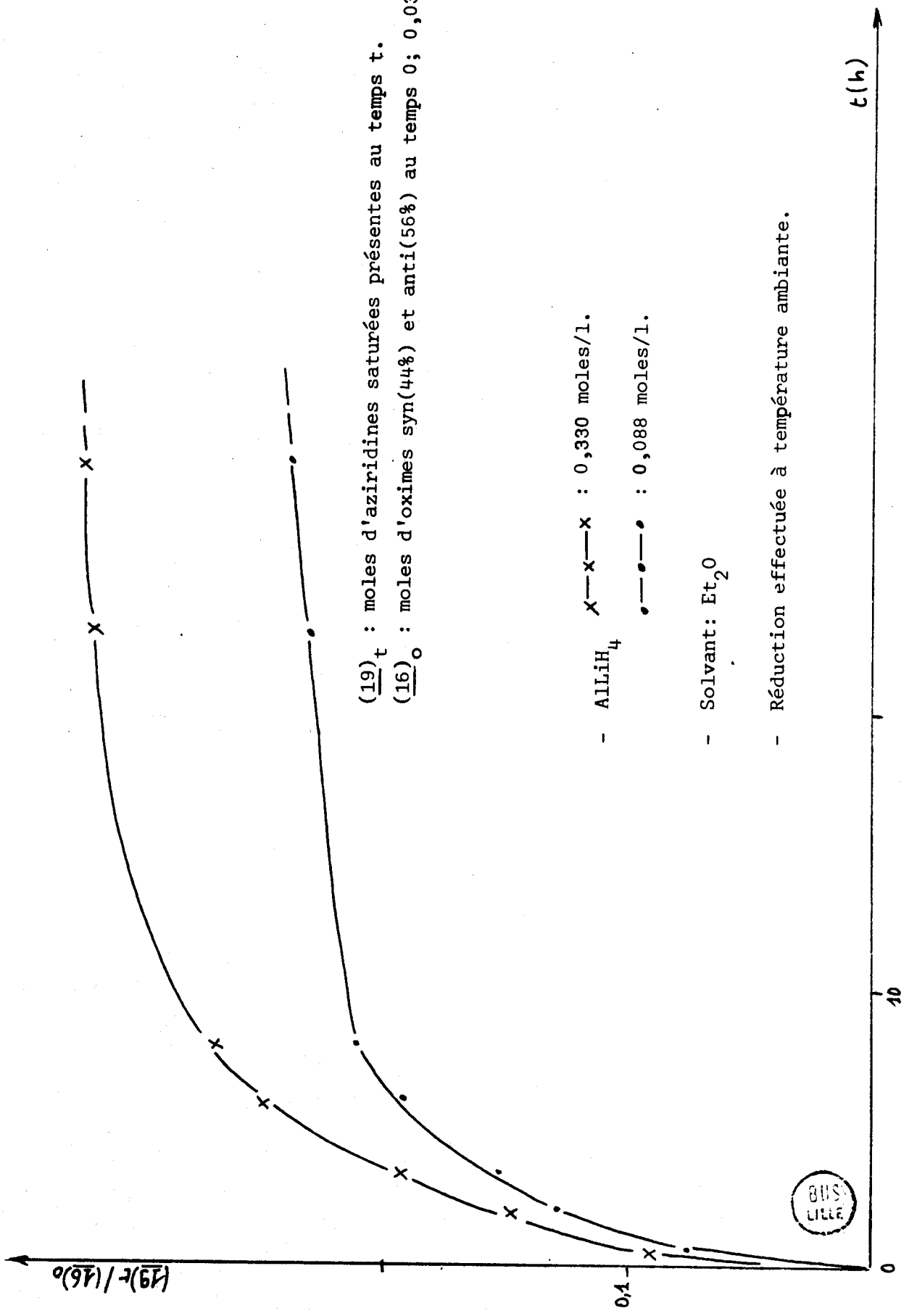


Fig. 3. — Condensation de l'acrylonitrile avec un mélange d'aziridines 19c, 19t:  $R = \frac{19t}{19c}$  en fonction du temps.



Figure 4. — Réduction de l'isophorone oxime par  $\text{AlLiH}_4$ .



# ANNEXE III

Tableaux XXV et XXVI du Chapitre III

-0-0-0-0-0-0-0-0-

TABLEAU XXV.

<u>39c</u> à 37°	4,66 : 1H $H_e^2(A) + H_e^6(B)$ $W_{1/2} \approx 23\text{Hz}$	3,31 : 2H $H_a^6(A+B)$ $H_e^6(A)+H_e^2(B)$ $W_{1/2} \approx 23\text{Hz}$	2,50 : 1H $W_{1/2} \approx 22\text{Hz}$ $H_7$	1,67 massif
<u>39d</u>	à 37°	3,36 : 1,5 H $H_e^6(B)$ $d, J_{\text{gem}} =  13  \text{ Hz}$		
	à 70°	3,80 : 1H $H_e^6(A)+H_e^6(B)$ $d, J_{\text{gem}} =  13  \text{ Hz}$	3,06 : 1H $H_a^6(A+B)$ $H_e^6(A)$ $J_{\text{gem}} =  13  \text{ Hz}$ $J_{aa} = 11 \text{ Hz}$ $J_{ae} = 4 \text{ Hz}$	2,48 : 1H ( $H_7$ ); $t, J \neq 7\text{Hz}$ , chaque raie étant élargie par les faibles couplages $H^7D^2$ et $H^7H^8_{pe} (*)$
<u>39e</u>	4,57 : 1H $H_e^2(A)+H_e^6(B)$ $d, J_{\text{gem}} =  13  \text{ Hz}$	2,90 à 4 : 2H $H_e^2(B)+H_e^6(A)$ $H_a^6(A+B)$	2,50 : 1H	1,65 massif 2,10 : s, $\text{CH}_3$
<u>39f</u>	4,57 : 0,5H $H_e^6(B)$ $d, 2J =  13  \text{ Hz}$	3,65 : 0,5H $H_e^6(A)$ $d, 2J =  13  \text{ Hz}$ 3,18 : 1H $H_a^6(A+B)$ $J_{aa} = 10 \text{ Hz}$		
<u>39g</u>	4,15 : $\text{CH}_2\text{O}$ $q, J = 7\text{Hz}$ 3,80-4,20: 2H $H_e^2(A+B)+H_e^6(A+B)$	2,82 : 1H $H_a^6(A+B)$ $^3J =  13  \text{ Hz}$ $J_{ae} = 4 \text{ Hz}$ $J_{aa} = 11 \text{ Hz}$	2,30 : 1H	1,60: massif 1,25 : $\text{CH}_3, t,$ $J = 7 \text{ Hz}$
<u>39h</u>	4,15 : $\text{CH}_2\text{O}$ 4,08 : 1H $H_e^6(A+B)$	2,82 : 1H $H_a^6(A+B)$		



(\*) Nous pouvons admettre que le substituant cyclopentyle a la forme enveloppe  $C_s$  avec un angle dièdre  $H^7-H^8_{pa} = 46^\circ$ , ce qui donne avec une équation de Karplus  $J = 14,7 \cos^2\theta - 0,3$ ,  $J \approx 7\text{Hz}$  et pour le couplage  $H^7, H^8_{pe}$   $J = 0,8\text{Hz}$ ; le couplage  $H^7, D^2$  sera faible étant donné que  $J_{HH}/J_{HD} = 6,514$  (schéma 36).

TABLEAU XXVI.

Composé	Formule brute M	Eb° / mm	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	RM calc. tr.	Indice d'H <sub>2</sub> calc. tr.	F picrate (a)	IR (b)	RMN
<u>38</u>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N 151,2	60/1	1,4950	0,953	46,3 46,9	148 149	86° (du BuOH 2 <sup>aire</sup> )	1665cm <sup>-1</sup> (C=N)	Voir partie théorique; massif entre 1,3 et 1,9 (12H)
<u>37</u>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N 151,2	70/2	1,4931	0,966	46,0 46,1	146 143	117° (du toluène)	3230cm <sup>-1</sup> (NH)	2,08:H <sub>5</sub> (W1/2=3Hz); 0,8 à 2,3: massif complexe.
<u>39a</u>	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N 153,3	67/2	1,4842	0,920	48,0 48,2		139° (du toluène)	3250cm <sup>-1</sup> (NH)	(CCl <sub>4</sub> ): pour H <sub>2</sub> et H <sub>6</sub> : voir part. théor.; 1,28:NH; 0,8 à 2,03 : massif complexe centré vers 1,5.
<u>51</u>	C <sub>10</sub> H <sub>11</sub> N 145,2	79/1	1,5794	1,037	44,4 46,5		185° (EtOH)		8,46-8,56 :H <sub>6</sub> ; 7,20-7,60:H <sub>3</sub> , H <sub>4</sub> ; 6,75-7,20:H <sub>5</sub> ; 6,50:H <sub>8</sub> ; 2,20 à 3: H allyliques; 1,68 à 2,20 : CH <sub>2</sub> .
<u>52</u>	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> N 147,2	59/1 (d)	1,5241	0,990	45,3 45,5	456 455	104,8° (EtOH/eau) 4:1	1780, -1 1600 cm <sup>-1</sup> (C=C, C=N)	8,42-8,52:H <sub>6</sub> ; 7,20-7,66:H <sub>4</sub> ; 6,74-7,20:H <sub>3</sub> ,H <sub>5</sub> ; 2,66-3,6:H <sub>7</sub> ; 1,20 à 2,4:CH <sub>2</sub> du cyclopentyl
<u>53</u>	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> NCl 187,7	79/0,7	1,5041	1,052	53,06 52,8				3,42:H <sub>6</sub> , J <sub>gem</sub> = 13,5 Hz ; 2,95: H <sub>6</sub> , J <sub>ae</sub> = 10 J <sub>ae</sub> = 3 ; 2,38 : H <sub>2</sub> , J <sub>aa</sub> = 11,75 J <sub>ae</sub> = 6,5, J <sub>a,H7</sub> = 7 ; 0,9 à 2,10 : massif complexe dont le sommet à 1,53.
<u>49</u>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> 136,2	70/11 (e)	1,4832			165 167		3004, 1645, -1 805 cm <sup>-1</sup>	5,27 : H <sub>2</sub> ; 1,20 à 2,5 : massif complexe

TABLEAU XXVI (suite).

Composé	Formule brute M	Eb°/mm	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	RM calc. tr.	Indice d'H <sub>2</sub> calc. tr.	F picrate(a)	IR(b)	RMN
<u>48</u>	C <sub>10</sub> H <sub>19</sub> N 153,2	67 /2	1,4848	0,928	47,4 47,2		187° (toluène)	3280 3350 1610 cm <sup>-1</sup> (NH <sub>2</sub> )	2,47:s(NH <sub>2</sub> ) ; 1 à 2,25 : massif complexe.
<u>40</u>	C <sub>10</sub> H <sub>17</sub> N 151,2	74/2	1,5096				145° (toluène)	3280 3370 1600 (NH <sub>2</sub> ) C=C:inexistante	3,65:t, mal résolu, H <sub>1</sub> (W1/2# 10,5Hz); 2,17 et 2,08 : CH <sub>2</sub> allyliques ; 1,07:NH <sub>2</sub> ; 1,20-1,90 :multiplet.

F N-paranitrobenzoyle de 38 : 106-107° (EtOH abs) ; de 37 : 138° (EtOH) ; de 39a : 85° (EtOH) (c).

(a) Point de fusion instantané pris au bloc Maquenne. (b) Fine pellicule d'échantillon liquide entre deux plaques de NaCl

(c) Cyclopentyl-2 acétyl-1 pipéridine 39e : Eb<sub>0,4</sub> = 105° ;  $n_D^{18}$  = 1,5025 ; cyclopentyl-2 éthoxy carbonyl-1 pipéridine 39g :  
Eb<sub>0,6</sub> = 106° ;  $n_D^{23}$  = 1,4822 (d) litt. Eb<sub>745</sub> = 222-223° ;  $n_D^{20}$  = 1,5263 F<sub>picrate</sub> : 105-106° (71b). (e) Eb = 190-191°  
 $n_D^{20}$  = 1,4852 (90a) ;  $n_D^{25}$  = 1,4858 (90b).



## ANNEXE IV

ANALYSE CONFORMATIONNELLE DE LA CYCLOPENTYL-2 PIPÉRIDINE :  
ORIENTATION DU GROUPE NH.

Dans la littérature, les données sur la disposition axiale ou équatoriale de l'hydrogène porté par l'azote des pipéridines sont assez contradictoires ; pour les uns (91) le conformère à NH axial prédomine ; pour les autres (92), le doublet libre de l'azote occuperait de préférence la position axiale. Pour la cyclopentyl-2 pipéridine, il semblerait, d'après l'analyse des spectres infra-rouge et de résonance magnétique nucléaire, que les invertomères à NH axial et à NH équatorial soient également peuplés.

DONNEES IR : Nous avons enregistré, en solution dans  $\text{CCl}_4$ , les spectres de la cyclopentyl-2 pipéridine 39a, de la cyclopentyl-2 dideutério-1,2 pipéridine 39b, de la N-méthyl cyclopentyl-2 pipéridine 39i, de la N-méthyl cyclopentyl-2 deutério-2 pipéridine 39j et pour comparaison de la quinuclidine 39q (tableau XXVII). La bande d'absorption à  $2790 \text{ cm}^{-1}$  pour la cyclopentyl-2 dideutério-1,2 pipéridine est moins intense que la bande correspondante de la N-méthylcyclopentyl-2 deutério-2 pipéridine :  $\epsilon_{39b} \approx 0,62 \epsilon_{39j}$ . Or, selon BOHLMANN (84), quand la paire libre est anticoplanaire par rapport à au moins deux hydrogènes axiaux situés en  $\alpha$  de N, une série de bandes assez intenses apparait entre  $2800$  et  $2700 \text{ cm}^{-1}$ . L'utilisation de ce critère peut donner un aperçu de la préférence conformationnelle de ces composés et nous pouvons

TABLEAU XXVII.

<u>39a</u>	2950	2875	2865	2820	2800	2742	2716				
<u>39b</u>	2950	2875	2865	2820	2790	2025			2000		
<u>39i</u>	2960 2950	2880	2870	2790		2728	2720	2710			
<u>39j</u>	2960 2950	2880	2870	2790		2720		2710	2040	2000	1980
<u>39q</u>	2955 2935	2900	2880								

suggérer, tout en reconnaissant la nature approximative d'une telle approche quantitative, que le rapport des populations des conformères à doublet libre axial pour 39b et 39j est voisin de 0,62 dans le tétrachlorure de carbone.

DONNEES RMN : Il a été précisé antérieurement que les valeurs  $W_{1/2} = 13\text{Hz}$  (pour la pipéridine 39a) et  $J_{aa} = 11,75\text{ Hz}$ ,  $J_{ae} = 6,5\text{ Hz}$  (pour la N-chloro cyclopentyl-2 pipéridine 53) obtenues pour le signal du proton  $H_2$ , sont en faveur d'une disposition équatoriale du substituant cyclopentyle.

Analyse des spectres : Dans les cycles monoazotés, les protons axiaux situés en  $\alpha$  de N et anticoplanaires par rapport à la paire libre, sont les plus déplacés vers les champs forts (94). Cependant, l'examen des résultats énoncés dans le tableau XXVIII, montre que le  $\delta_{ea}$  pour le groupe méthylène

TABLEAU XXVIII

Pipéridine (*)	$\text{CCl}_4$		$\text{CF}_3\text{COOH}$		$\Delta\delta_{\text{CH}} = \delta_{ea}^1 - \delta'_{ea}^1$	$\Delta\delta_{\text{CH}_2} = \delta_{ea}^2 - \delta'_{ea}^2$	Pa	K $= \frac{N-\text{Rax}}{N-\text{Req.}}$
	$\delta_{ea}^1 = \delta_{6e} - \delta_{2a}$	$\delta_{ea} = \delta_{6e} - \delta_{6a}$	$\delta_{ea}^1 = \delta_{6e} - \delta_{2a}$	$\delta'_{ea} = \delta_{6e} - \delta_{6a}$				
<u>39a</u>	0,84	0,47	# 0,56	# 0,47	0,28	0	$\approx 0,5$	$\approx 1$
<u>39i</u>	0,91		# 0,43	# 0,34	0,48		$\approx 0,86$	$\approx 0,16$
Quinolizidine	1,05	0,79(93)	# 0,49	# 0,49(94a)	0,56	0,30	1	
Cyclopentyl-2 chloro-1 pipéridine <u>53</u>	1,03	0,47					$\approx 0,84$	$\approx 0,19$

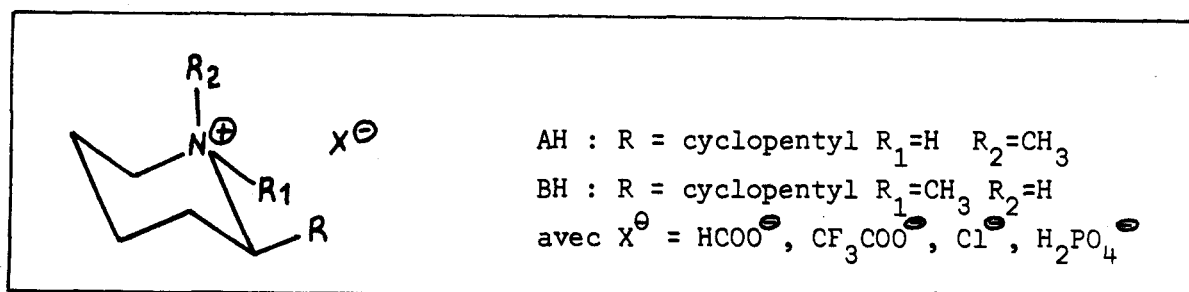
(\*) L'enregistrement des spectres de RMN des pipéridines deutériées en 2 permet de préciser le déplacement chimique du proton  $H_a^2$ .

en  $\alpha'$  de la pipéridine[-NH-] est le même pour la base libre et la base protonée: il n'y aurait donc pas d'anisotropie magnétique due à la paire libre ; ceci est à rapprocher des conclusions de ROBINSON (95) à propos de l'aza-3 bicyclo[3.3.1]nonane. Par contre, pour le groupe méthine en  $\alpha$ , l'effet de paire libre existe, comme il existe pour les  $\text{CH}_2$  et  $\text{CH}$  en  $\alpha$  et  $\alpha'$  de la pipéridine N-alkylée (73).



Pour la chloro-1 cyclopentyl-2 pipéridine 53 nous observons comme pour la pipéridine 39a un  $\delta_{ae}$  de 0,47 ; le proton tertiaire comparativement se trouve déplacé vers les champs forts :  $\delta_{ea}^1 = 1,03$  au lieu de 0,84 ; ceci peut s'expliquer par une participation plus importante du chlore en position équatoriale.

Pour la pipéridine 39i protonée, l'échange entre les 2 isomères géométriques AH et BH, qui s'opère par l'intermédiaire de l'inversion d'azote de l'amine libre (présente en faible quantité) est assez lent ; les spectres de AH et BH sont individualisés et les pourcentages déterminés par intégration (BH/AH  $\alpha$  1,1) ; pour la diméthyl-1,2 pipéridine, le rapport des populations est de 2,8 (96) ; la comparaison de ces deux résultats met en relief l'influence de l'encombrement stérique des substituants alkyles équatoriaux en  $\alpha$  sur la position du substituant de l'azote de la pipéridine salifiée.



En utilisant comme modèle, la quinolizidine, nous avons essayé d'évaluer la fraction Pa d'invertomère à paire libre axiale (en prenant comme hypothèse que l'effet de paire libre sur le méthine  $\alpha$  des pipéridines 39a et 39i dans la conformation à doublet axial est équivalent à celui observé dans la quinolizidine). Il s'avère que pour la cyclopentyl-2 pipéridine le rapport des populations des deux conformations est voisin de 1, alors que pour la N-chloro et la N-méthyl cyclopentyl-2 pipéridine, il y a une participation importante de l'espèce  $R_1$  (Cl ou  $CH_3$ ) équatoriale.

## ANNEXE V

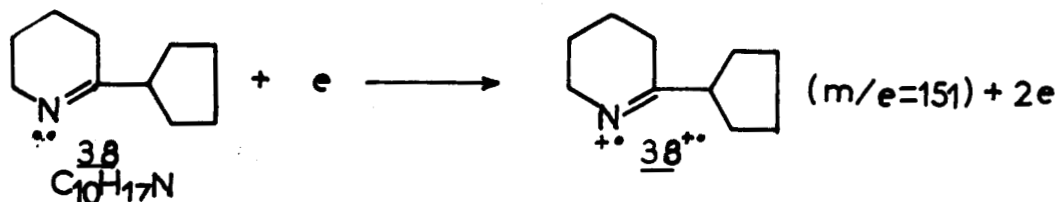
### SPECTRE DE MASSE DE LA CYCLOPENTYL-2 Δ<sup>1</sup>-PIPERIDEINE 38 .

Fisher et Djerassi (97) ont étudié les spectres de masse d'imines d'aldéhydes et de cétones. Nous présentons celui de la cyclopentyl-2 Δ<sup>1</sup>-pipéridéine 38 (tableau XXIX).

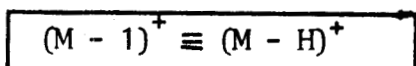
Tableau XXIX

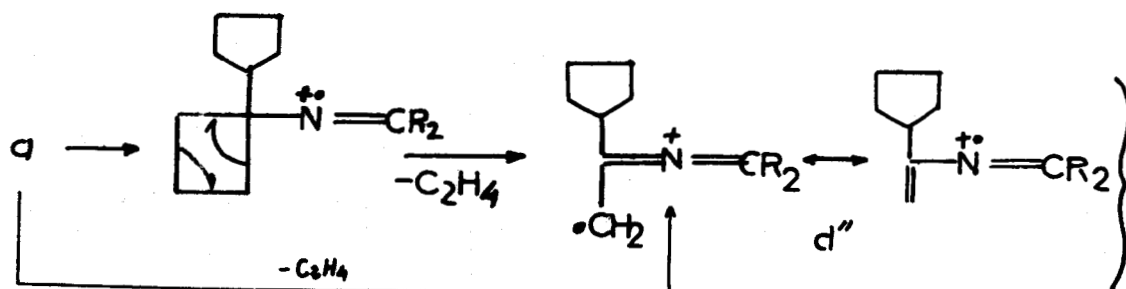
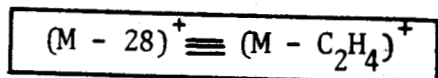
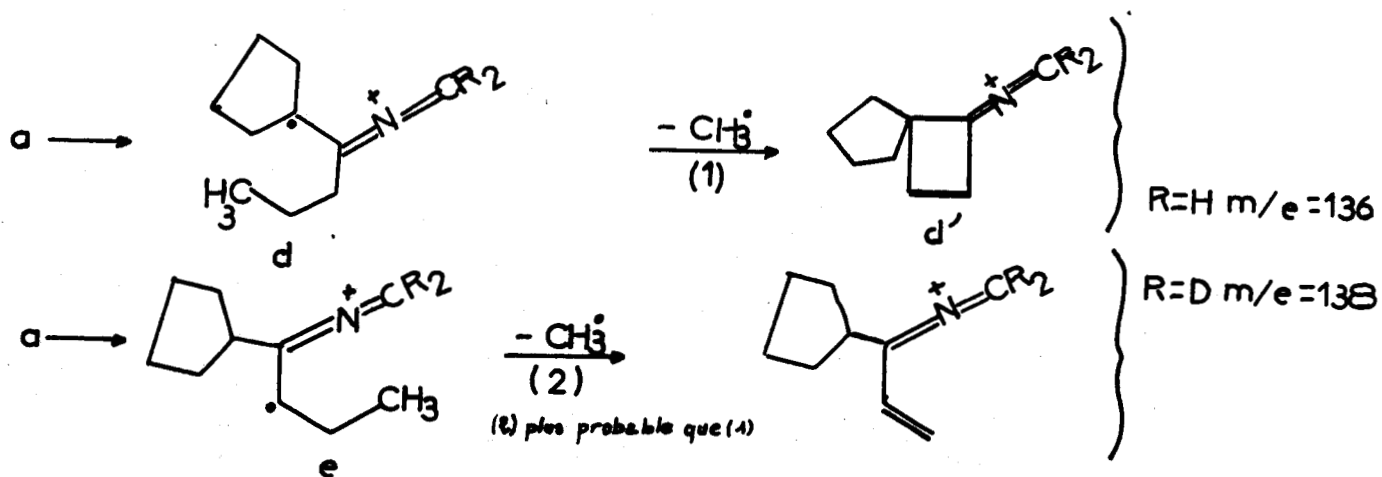
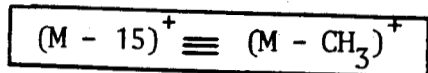
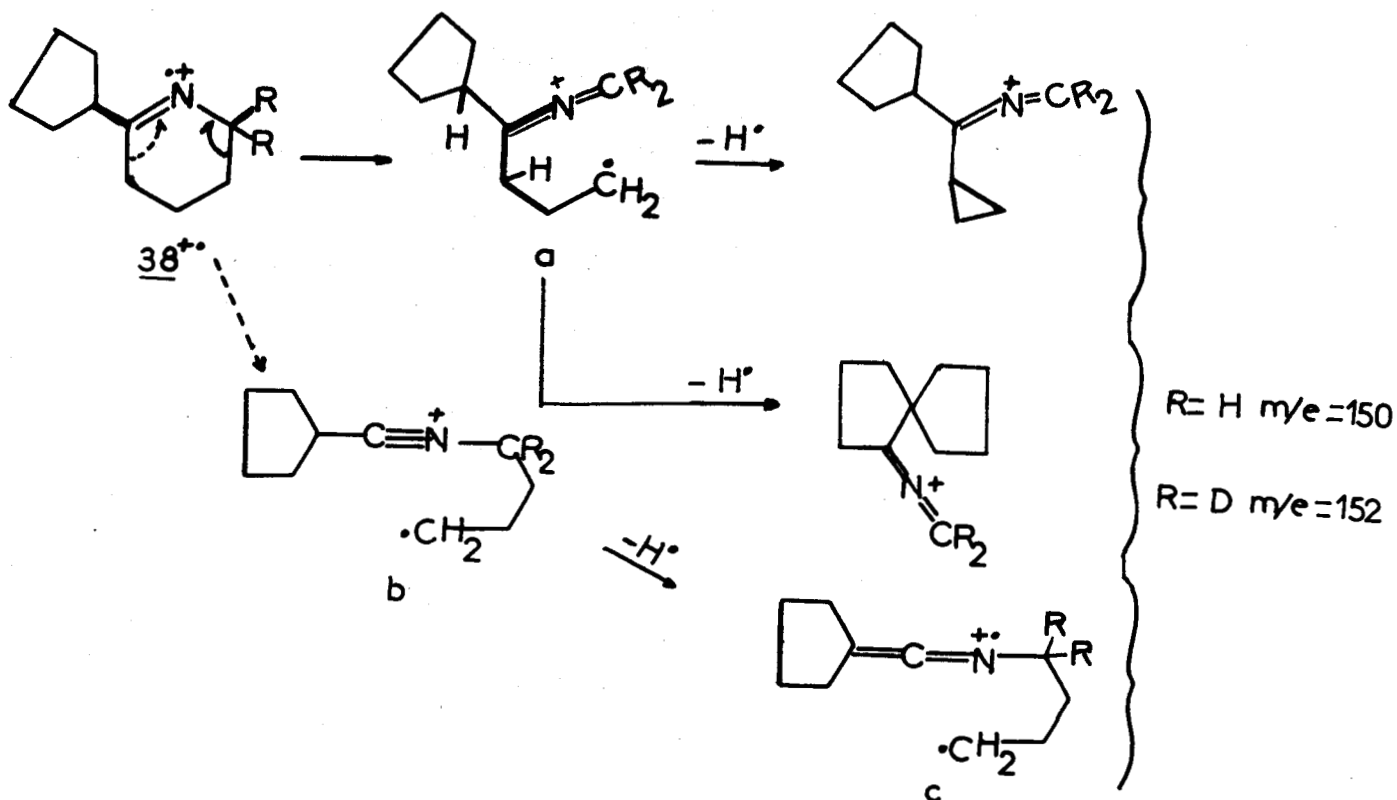
m/e	abondance relative (*)	m/e	abondance relative (*)
27	8,4	83	3
28	9,6	84	3,6(4,6)
29	3,6	94	5,4
39	12	95	3
40 <sub>4</sub>	3	96	6,6(4,6)
41	20,5	97	2,4
42	4,8	108	9 (6,2)
43	1,2	109	3,6(4,6)
53	6	110	100 (100)
54	12	111	9,6(10,8)
55	9,6	122	11,5(9,3)
56	3	123	20,5(22,5)
67	5,4	124	2,4
68	2,4	136	2
69	7,8	150	12 (14)
80	3,6	151	14 (24,8)
81	3	152	1,7(3,1) → [1,60] [2,68]
82	7,3 (4)		

(\*) à 70 eV; les valeurs entre parenthèses sont celles obtenues à 10 eV; les valeurs entre crochets indiquent la contribution des isotopes <sup>13</sup>C et <sup>15</sup>N de l'ion M<sup>+</sup>:151 au pic (M + 1)<sup>+</sup>.

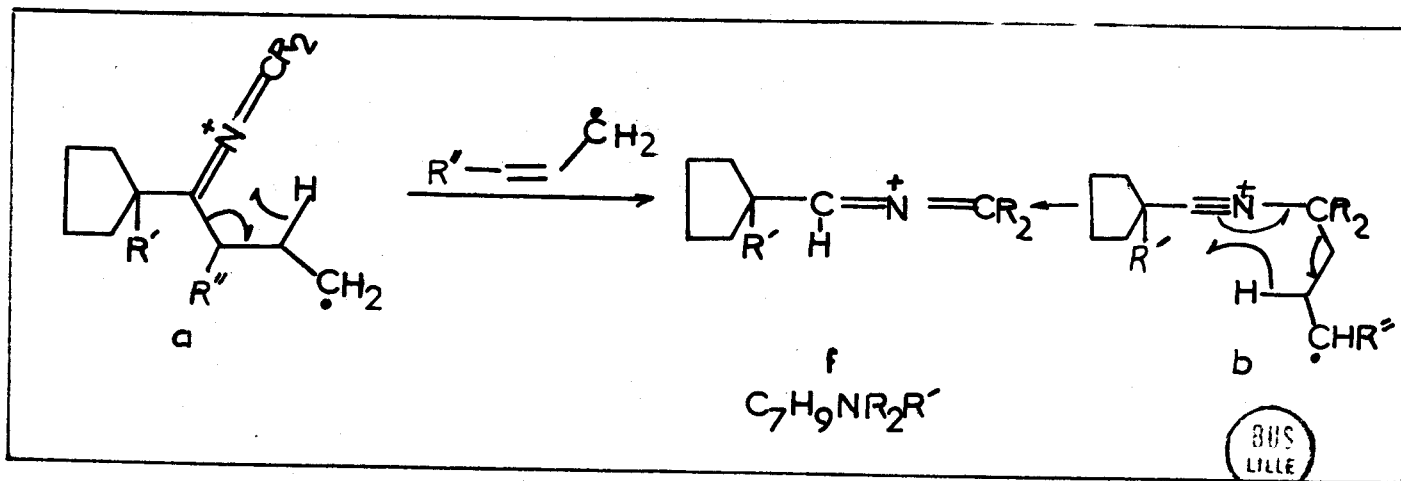
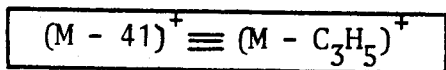
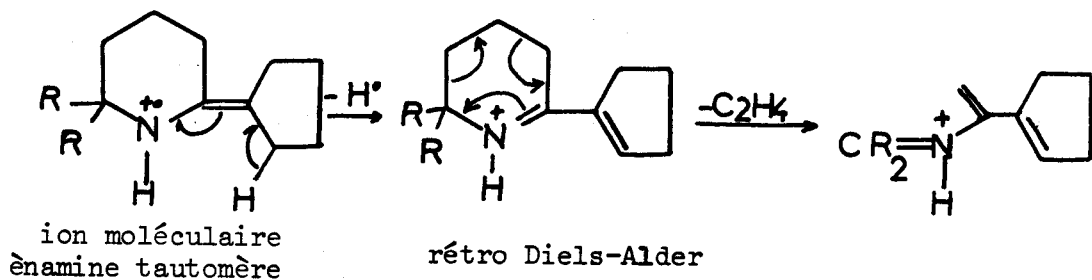
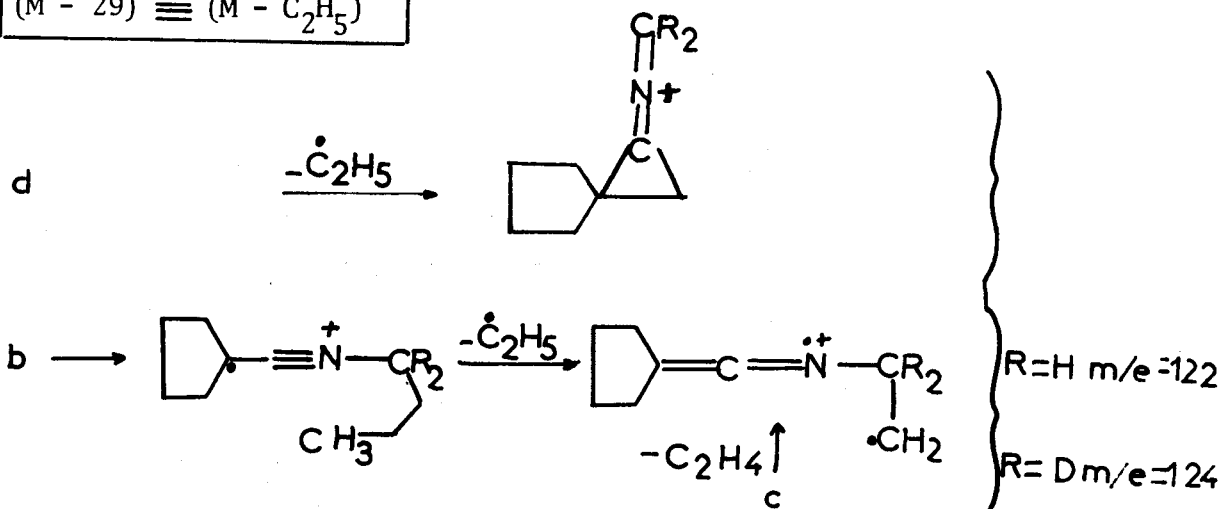
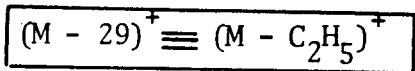
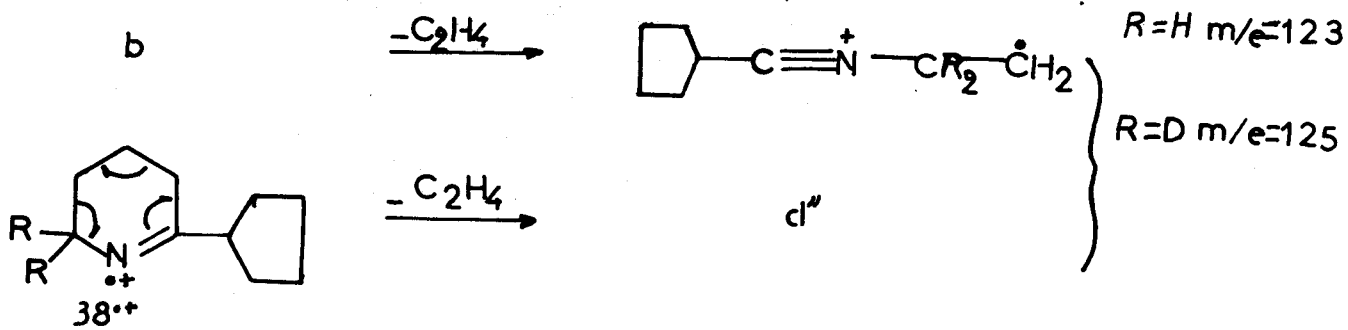


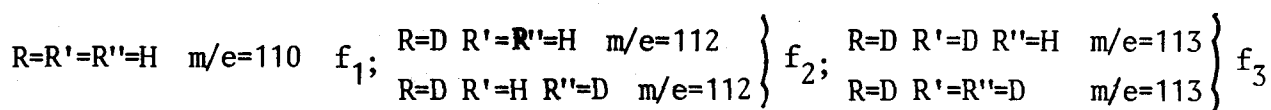
Mécanisme de décomposition des ions:





B.I.S.  
LILLE





La formation de l'ion f à partir de l'ion b est moins probable qu'à partir de l'ion a étant donné l'angle de 180° de la liaison  $-C \equiv \overset{\dagger}{N}-$ .

- Spectre de masse de la cyclopentyl- 2 dideutério-6,6  $\Delta^1$ -pipéridéine à 70 eV. :

m/e=112	100%
m/e=113	9,5%

La contribution du pic 112 à l'abondance du pic 113 est:

$$7 \times 1,1\% + 0,36\% = 8,06\% ;$$

sachant que la probabilité de présence de  $^{13}C$  pour chaque atome de carbone est de 1,1% et de 0,36% pour  $^{15}N$ ; nous pouvons considérer que le pic 113 observé est dû à l'abondance naturelle des isotopes  $^{13}C$  et  $^{15}N$ .

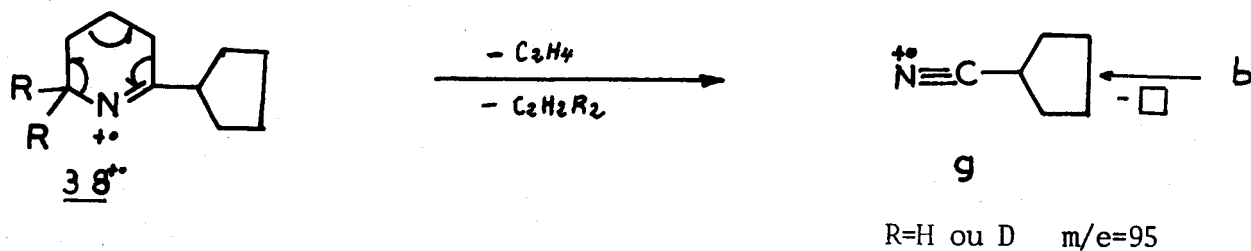
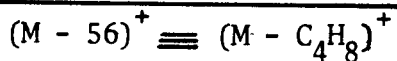
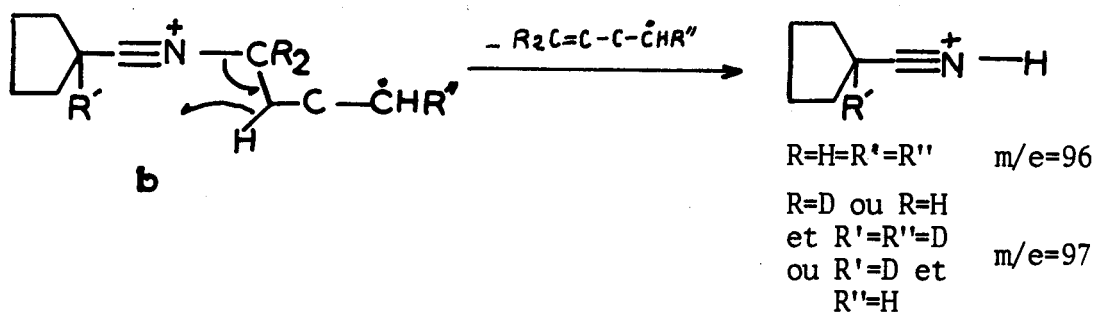
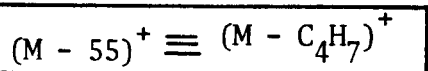
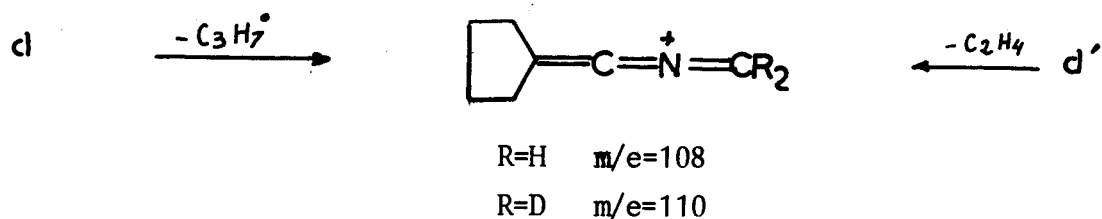
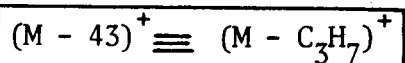
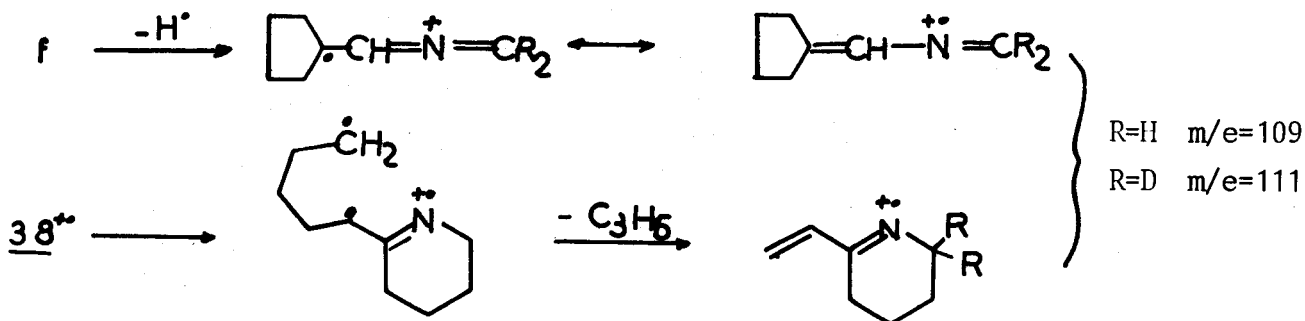
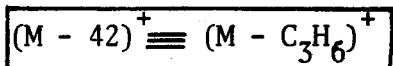
- Spectre de masse de la cyclopentyl-2 dideutério-6,6  $\Delta^1$ -pipéridéine avec répartition d'un atome de deutérium en 3 et 7,38e à 70eV:

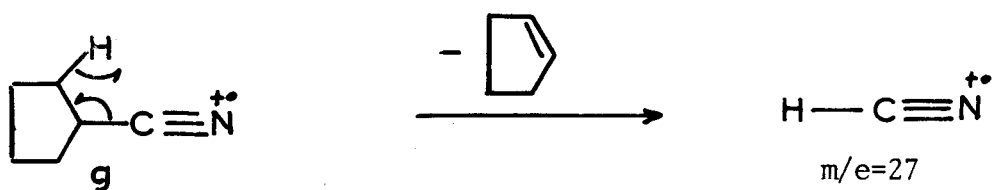
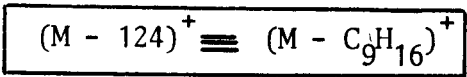
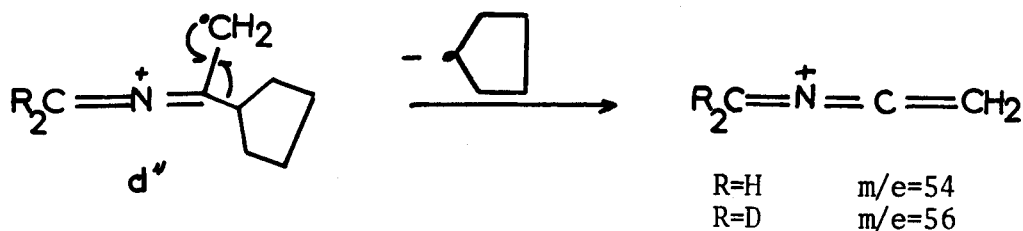
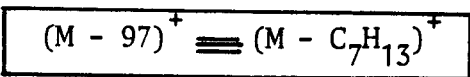
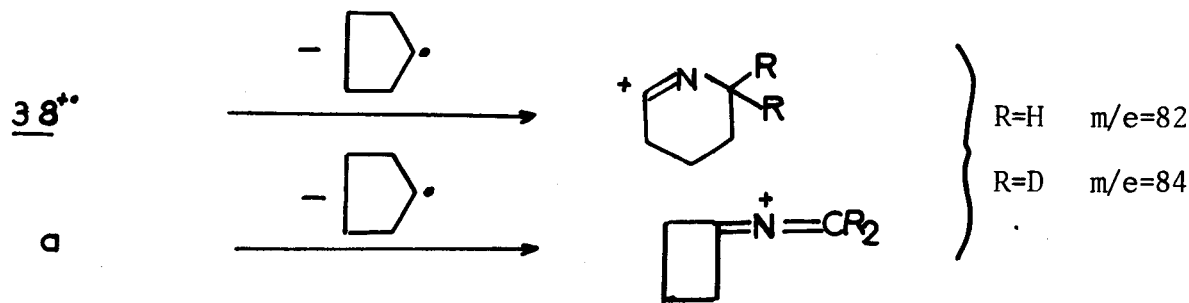
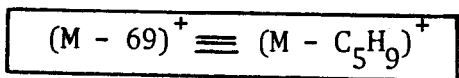
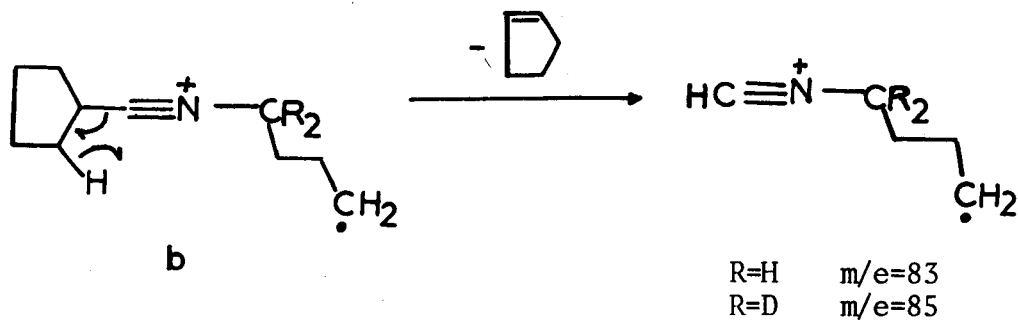
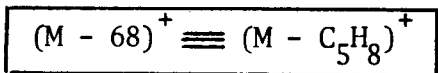
m/e=112	100%
m/e=113	48%

La contribution du pic 112 au pic 113 est de 8%.

Abondance relative du pic m/e=113 dû à l'ion  $f_3$  : 48% - 8% = 40%

D'où pour la pipéridéine 38e : H en  $C_7$ / D en  $C_7$  = 71,5/28,5 (=100/40); par R.M.N. nous évaluons ce rapport à environ 65/35.





ANNEXE VI

TABLEAUX XXXIV,XXXV,XXXVI,XXXVII,XXXIX .



TABLEAU XXXIV.

Constantes physiques des (aziridiny1-1)-3 propionitriles 66

Produit	Nomenclature	Formule brute	M	Eb °/mm	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	RM calc. tr.	N % (***) Calc Tr.	Picrate M; F(*) N % calc. tr.	IR $cm^{-1}$ (**)
66a (a)	(aziridiny1-1)-3 propionitrile	$C_5H_8N_2$	96,13	60,5/3	1,4458 21,5; $n_D$ 1,4455	0,955 à 21,5°	26,7 26,8	14,57 14,39	$C_{11}H_{11}N_5O_7$ 325,24 ; 108-108,5° 4,3 4,24	3060 et 2985: vibrations asymétrique et symétrique du $CH_2$ du cycle; 2250 : $C\equiv N$ .
66b (b)	(aziridiny1-1)-3 butyronitrile	$C_6H_{10}N_2$	110,16	76/10	1,4441	0,924	31,4 31,6	12,71 12,60	$C_{12}H_{13}N_5O_7$ 339,27 ; 144° 4,128 4,128	3067 et 2976:( $CH_2$ cycle) 2252 : $C\equiv N$
66c (c)	(aziridiny1-1)-3 méthyl-2 propio- nitrile	$C_6H_{10}N_2$	110,16	76/10	1,4409 à 22°	0,923 à 22°	31,4 31,5	12,71 12,63	$C_{12}H_{13}N_5O_7$ 339,27 ; 144° 4,128 4,139	3086 et 2976:( $CH_2$ cycle) 2252 : $C\equiv N$
66d	(éthyl-2 aziri- diny1-1)-3 pro- pionitrile	$C_7H_{12}N_2$	124,2	66/2	1,4418	0,903 à 21,5°	36,1 36,3	11,28 11,3	$C_{13}H_{15}N_5O_7$ 353,3 ; 132° 3,965 3,997	2247 : $C\equiv N$
66e	(diméthyl-2,2 aziridiny1-1)-3 propionitrile	$C_7H_{12}N_2$	124,2	91/15	1,4440			11,28 11,29		2252 : $C\equiv N$
66f	(méthyl-2 benzyl-3 aziridiny1-1)-3 propionitrile cis	$C_{13}H_{16}N_2$	200,3	115/0,2	1,5188	1,002	60,5 60,6	6,99 6,98		2262 : $C\equiv N$ ; et bandes caractéristiques du noyau benzénique.
66g	(méthyl-2 benzyl-3 aziridiny1-1)-3 propionitrile trans	$C_{13}H_{16}N_2$	200,3	123/0,4	1,5208 1,5188 à 23°	0,999 à 23°	60,5 60,8	6,99 6,95		

TABLEAU XXXIV (suite).

66h	Triméthyl-2,4,4 [cyano-2 éthyl-7] aza-7 bicyclo [4,1,0] heptanes cis et trans	C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub>	192,31	91/0,8	1,4675	0,927	57,7	7,28	C <sub>18</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> O <sub>7</sub>	2252 : C≡N
					à 23°	à 23°	57,6	7,29		

(\*) Point de décomposition pris au bloc Maquenne

(\*\*) Réalisé en plaçant une fine pellicule d'échantillon liquide entre deux plaques de NaCl.

(\*\*\*) Pureté aussi vérifiée par CPV.

a) litt. Eb<sub>10</sub> = 80-2° (118) Eb<sub>2</sub> = 54 (123a) ; IR (124) ; RMN (123). b) litt. Eb<sub>50</sub> = 111-112° ; n<sub>D</sub><sup>25</sup> = 1,4421 (121)

c) litt. Eb<sub>50</sub> = 107-109° ; n<sub>D</sub><sup>25</sup> = 1,4401 (121).

RMN : 66a : 2,48 : t, 4H, CH<sub>2</sub> exocycliques ; 1,73 : 2H, CH viscinaux en cis et 1,20 : 2H, CH viscinaux en cis du cycle.

66b : 2,50 : d (5,5 Hz), CH<sub>2</sub>CN ; 1,50 : CH ; 1,69 : 2H, CH viscinaux en cis et 1,15 : 2H, CH viscinaux en cis du cycle ; 1,25 : CH<sub>3</sub>, W1/2 = 1,75 Hz.

66c : 2,86 : sextuplet, CHCN ; 2,36 : CH<sub>2</sub> exocyclique J<sub>AB</sub> = 7 Hz ; 1,74 et 1,20 : CH<sub>2</sub> du cycle ; 1,33 : d, J = 7 Hz, CH<sub>3</sub>.

66e : 2,25 à 2,85 : m, 4H, CH<sub>2</sub> exocycliques ; 1,64 : W1/2 = 3,5 Hz, s, CH du cycle ; 1,20 : s, CH<sub>3</sub> ; 1,12 : s, CH<sub>3</sub> + CH du cycle.

66f : 7,22 : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; 2,62 : d dédoublé, CH<sub>2</sub>-Ø ; 1,90 à 2,48 : m, CH<sub>2</sub> exocycliques ; 1,28 à 1,60 : m, CH du cycle ; 1,19 : d, J = 4,5 Hz, CH<sub>3</sub>.

66g : 7,22 : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; 2,63 : CH<sub>2</sub>-Ø, d, J = 5,5 ; 2,1 à 2,6 : CH<sub>2</sub> exocycliques ; 1,8 et 1,25 : CH du cycle aziridine ; 1,15 : d, J = 5,5 Hz, CH<sub>3</sub>.

66h :

	cis	trans
CH <sub>3</sub> ax. en 4	0,81, s	0,94
CH <sub>3</sub> eq. en 4	0,84, s	0,83
CH <sub>3</sub> p. eq. en 2	1, d (6 Hz)	1,07, d (7 Hz)

2,10 à 2,67 : m, CH<sub>2</sub> exocycliques.



	Formule brute M	Eb °/mm	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	RM calc tr.	N % calc. tr.	Picrate (*) M ; F N % calc. tr.	IR
<u>67a</u>	$C_5H_{12}N_2$ 100,17	61/21	1,4560(a)	0,879 à 21,5°	30,4 30,9	27,96 27,64	$C_{17}H_{18}N_8O_{14}$ 558,39 ; 208° 5,01 4,97	3361,3278,1593 : NH <sub>2</sub> 3055 et 2975 : CH <sub>2</sub> cyc.
<u>67b</u>	$C_6H_{16}N_2$ 114,21	80/34	1,4543	0,885	35,6 35,6	24,53 24,32	$C_{18}H_{20}N_8O_{14}$ 572,43 ; 222° 4,894 4,914	3367, 3268, 1592: NH <sub>2</sub> 3048 et 2976 : CH <sub>2</sub> cyc.
<u>67c</u>	$C_6H_{14}N_2$ 114,21	65/20	1,4538 à 22°	0,883 à 22°	35,6 35,6	24,53 24,31	$C_{18}H_{20}N_8O_{14}$ 572,43 ; 194° 4,894 4,891	3378, 3289, 1602: NH <sub>2</sub> 3067 et 2976: CH <sub>2</sub> cycl.
<u>67d</u>	$C_7H_{16}N_2$ 128,22	68/18	1,4488 à 21,5°	0,884 à 21,5°	40,25 40,75	21,85 21,72	$C_{19}H_{22}N_8O_{14}$ 586,44 ; 174-175°	3333, 3257, 1600: NH <sub>2</sub>
<u>67e</u>	$C_7H_{16}N_2$ 128,22	73/20	1,4518(b)			21,85 21,73		3378, 3289, 1602: NH <sub>2</sub>
<u>67f</u>	$C_{13}H_{20}N_2$ 204,32	113/1	1,5202	0,964	64,10 64,4	13,71 13,61	$C_{25}H_{26}N_8O_{14}$ 662,54 ; 154° 4,228 4,145	3389, 3300, 1600: NH <sub>2</sub>
<u>67g</u>	$C_{13}H_{20}N_2$ 204,32	109/1	1,5258 1,5248 à 22,5°	0,972 à 22,5°	64,10 64,4		$C_{25}H_{26}N_8O_{14}$ 662,54 ; 135° 4,228 4,160	raies caractéristi- ques de la fonction NH <sub>2</sub>

TABLEAU XXXV. (suite)

<u>67h</u>	$C_{12}H_{24}N_2$ 196,34	75/0,7	1,4718 à 22°	0,897 à 22°	61,2 61,3	14,27 14,28	$C_{24}H_{30}NO_8$ 654,56 ; 211° 4,280 4,281	3367, 3278, 1605 : $NH_2$
<u>73</u>	$C_4H_{10}N_2$ 86,14	79/144	1,4530(c)			32,5 31,2	$C_{16}H_{16}NO_8$ 544,37 ; 206° 5,146 5,105	3367, 3268, 1592. $NH_2$ 3048 et 2976 : $CH_2$ cycle

(\*) Les picrates sont obtenus en ajoutant une mole d'amine 67 en solution dans le méthanol (ou EtOH) à 2 moles d'acide picrique dissous dans le même solvant.

- a) litt.  $Eb_{27} = 67-69^\circ$  ;  $n_D^{23} = 1,4567$  (125) ; b)  $Eb_{30} = 80-84^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4522$  (119)  $Eb_{30} = 84-86^\circ$  ;  $n_D^{27} = 1,4485$  (120)  
c)  $Eb = 126-128^\circ$  ;  $n_D^{20} = 1,4553$  (126) ;  $Eb = 130-132^\circ$  (118).

RMN : 67a : 2,70 : t (6Hz) $CH_2N$  ; 2,17 : m,  $CH_2N$  ; 1,3 : s,  $NH_2$  ; 0,97 et 1,57 :  $CH_2$  cycle ; 1,40 à 1,82 : m,  $CH_2$ .

67b : 2,72 : t,  $CH_2N$  ; 1,33 à 1,85 : m, CH et  $CH_2$  ; 1,04 et 1,62 :  $CH_2$  cycle ; 1,10 :  $CH_3$  ; 2,70 :  $NH_2$ .

67c : 2,60 : m,  $CH_2N$  ; 2,13 : m,  $CH_2N$  ; 1,6 : s,  $NH_2$  ; 1 et 1,60 :  $CH_2$  cycle ; 1,47 à 1,90 : m, CH ; 0,91 : d (6Hz),  $CH_3$

67e : 2,68 : t (6,5 Hz)  $CH_2N$  ; 2,30 : t (6,5Hz)  $CH_2N$  ; 1,55 : m,  $CH_2$  ; 1,50 et 0,90 : s ;  $CH_2$  cycle ; 1,07 et 1,16 :  $CH_3$  du cycle ; 1,07 :  $NH_2$ , s.

67f : 7,20 :  $C_6H_5$  ; 2,62 : m,  $CH_2N$  et  $CH_2$  ; 2,20 : t (6,5Hz)  $CH_2N$  ; 1,10 à 1,65 : m, CH du cycle et  $CH_2$  ; 1,20 : d (4Hz)  $CH_3$  ; 1,10 : s,  $NH_2$ .

67g : 7,18 :  $C_6H_5$  ; 2,05 à 2,90 : massif complexe,  $CH_2$  ;  $CH_2N$  et  $CH_2N$  ; 1,18 :  $NH_2$  ; 1,12 :  $CH_3$ .

67h : Triméthyl-2,4,4 aza-7 (amino-3 propyl)-7 bicyclo(4.1.0) heptanes cis et trans :

	cis	trans
$CH_3$ ax en 4	0,79 s	0,92 s
$CH_3$ éq. en 4	0,81 s	0,80 s
$CH_3$ p. éq. en 2	0,97 d(6Hz)	1,03 d(7Hz)

2,71 et 2,68 : t (6,5Hz)  $CH_2N$  ; 2,15 : m,  $CH_2N$

73 : 2,73 : t (5,5 Hz)  $CH_2N$  ; 2,17 :  $CH_2N$  ; 1,60 et 1,03 :  $CH_2$  cycle ; 1,50 : s,  $NH_2$



**TABLEAU XXXVI.** Constantes physiques des N-(tétrahydropyranyl-2) (aziridinyl-1)-3 propylamines 68

	Nomenclature: N-(tétrahydropyranyl-2) (——) propylamine	Formule brute M	Eb o/mm	$n_D^{20}$	d	RM calc. tr.	N % calc. tr.
<u>68a</u>	— (aziridinyl-1)-3 —	$C_{10}H_{20}N_2O$ 184,28	79/04	1,4772 1,4763 à 22,5°	0,977 à 22,5°	53,2 53,2	15,2 15,1
<u>68b</u>	—(aziridinyl-1)-3 butylamine	$C_{11}H_{22}N_2O$ 198,31	93/06	1,4751	0,961 à 23°	57,85 58	14,13 14,19
<u>68c</u>	—(aziridinyl-1)-3 méthyl-2 —	$C_{11}H_{22}N_2O$ 198,31	83/04	1,4742 à 21°	0,961 à 21°	57,85 58	14,13 13,82
<u>68d</u>	—(éthyl-2 aziridinyl-1)-3 —	$C_{12}H_{24}N_2O$ 212,34	94/02	1,4688 à 23°	0,937 à 23°	62,5 63	13,19 13,21
<u>68e</u>	—(diméthyl-2,2 aziridi- nyl-1)-3 —	$C_{12}H_{24}N_2O$ 212,34	95/04	1,4715	0,944 à 23°	62,5 62,8	13,19 13,28
<u>68f</u>	—(méthyl-2 benzyl-3 azi- ridinyl-1)-3 — cis	$C_{18}H_{28}N_2O$ 288,44	167/06	1,5188	1,000 à 20°	87,7 87,4	9,71 9,61
<u>68g</u>	—(méthyl-2 benzyl-3 azi- ridinyl-1)-3 — trans	$C_{18}H_{28}N_2O$ 288,44		1,5222 à 22°	1,007 à 22°	87,7 87,4	
<u>68h</u>	Triméthyl-2,4,4 aza-7[(tétra- hydropyranyl-2 amino)-3 propyl]-7 bicyclo[4.1.0] heptanes cis et trans	$C_{17}H_{32}N_2O$ 280,46	122/04	1,4818 à 23°	0,955 à 23°	83,9 83,7	9,99 9,94

TABLEAU XXXVI (suite)

<u>73'</u>	—(aziridinyl-1)-2 éthylamine	$C_9H_{18}N_2O$ 170,26	84/2	1,4755 à 22°	0,987 à 21°	48,55 48,61	16,45 16,29
------------	---------------------------------	---------------------------	------	-----------------	----------------	----------------	----------------

- RMN : 68a : 1,54 et 0,96 : CH en cis sur le cycle aziridine ; 3,83 : d ( $J_{gem} = -12\text{Hz}$ ) ,  $H_e^6$  ; 3,30 : m,  $H_a^6$  ;  $\approx$  3,80 :  $H^2$  .
- 68b : 1,10 :  $CH_3$  ; 1 et 1,58 :  $CH_2$  du cycle aziridine ; 3,84 :  $H_e^6$  ; 3,32 :  $H_a^6$  ; 3,80 :  $H^2$
- 68e : 1,09 et 1,17 : s,  $CH_3$  ; 0,90 et 1,47 : s,  $CH_2$  du cycle aziridine ; 3,86 :  $H_e^6$  ; 3,31 :  $H_a^6$  ; 3,82 :  $H^2$
- 68f : 7,20 : s,  $C_6H_5$  ; 3,84 :  $H_e^6$  ; 3,30 :  $H_a^6$  ; 3,80 :  $H^2$  ; 1,22 :  $CH_3$
- 68g : 7,18 : s,  $C_6H_5$  ; 3,82 :  $H_e^6$  ; 3,29 :  $H_a^6$  ; 3,79 :  $H^2$  ; 1,17 :  $CH_3$
- 73' : 3,89 :  $H_e^6$  ; 3,33 :  $H_a^6$  ; 3,86 :  $H^2$  ; 1 et 1,60 :  $CH_2$  du cycle aziridine.



TABLEAU XXXVII.

Constantes physiques des (aziridinyl-1)-9 aza-6 nonanols-1 69

	Nomenclature (—) aza-6 nonanol-1	Formule brute M	Eb o/mm	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	RM		N %		Picrate (a)	
						calc. tr.	calc. tr.	calc. tr.	calc. tr.		
<u>69a</u>	(aziridinyl-1)-9 —	$C_{10}H_{22}N_2O$ 186,3	126/01	1,4785	0,954 à 21,5°	55,7 55,4	15,04 14,94			$C_{22}H_{28}N_2O_{15}$ 644,52 ; 152° 4,346 4,287	
<u>69b</u>	(aziridinyl-1)-9 aza-6 décanol-1	$C_{11}H_{24}N_2O$ 200,32	135/06	1,4770 1,4757 à 23,5°	0,944 à 23,5°	59,9 59,8	13,99 14,10				
<u>69c</u>	méthyl-8(aziridinyl-1)-9 —	$C_{11}H_{24}N_2O$ 200,32	122/02	1,4750 à 22°	0,942 à 22°	59,9 59,8	13,99 13,85				
<u>69d</u>	(éthyl-2 aziridinyl-1)-9 —	$C_{12}H_{26}N_2O$ 214,34	126/02	1,4710 à 23°	0,926 à 23°	64,5 64,7	13,07 13,04			$C_{24}H_{34}N_2O_{11}$ (b) 582,6 ; 109° 4,8 4,73	
<u>69e</u>	(diméthyl-2,2 aziridinyl-1)-9 —	$C_{12}H_{26}N_2O$ 214,34	138/06	1,4742 1,4722 à 25°	0,930 à 25°	64,5 64,6	13,07 13,25			$C_{24}H_{32}N_2O_{15}$ 672,57 ; 100° 4,165 4,168	
<u>69f</u>	(méthyl-2, benzyl-3 aziridinyl-1)-9 — cis	$C_{18}H_{30}N_2O$ 290,5	174/01	1,5252	0,990 à 22°	89,4 89,8	9,64 9,44				
<u>69g</u>	(méthyl-2, benzyl-3 aziridinyl-1)-9 — trans	$C_{18}H_{30}N_2O$ 290,5		1,5210 1,5205 à 22°	0,994 à 22°	89,4 88,9	9,64 9,52				

TABLEAU XXXVII. (suite)

Nomenclature	Formule brute M	Eb o/mm	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	RM calc. tr.	N % calc. tr.	Picrate (a) M ; F N % calc. tr.
<u>69h</u> Triméthyl-2,4,4 aza-7 [(hydroxy-5 pentylamino)-3 propyl]-7 bicyclo[4.1.0] heptanes cis et trans	$C_{17}H_{34}N_2O$ 282,48	141/01	1,4838 à 23°	0,940 à 23°	85,9 86	9,92 9,80	$C_{29}H_{40}N_8O_{15}$ 740,70 ; 175° 3,782 3,790
<u>74</u> (aziridiny-1)-8 aza-6 octanol-1	$C_9H_{20}N_2O$ 172,27	113/06	1,4762 à 23°	0,961 à 23°	51 50,6	16,26 16,18	$C_{21}H_{26}N_8O_{14}$ 630,5 ; 140° 4,443 4,441

a) dans l'éthanol ; b) dinitro-2,4 phénolate ; solvant : isopropanol.

RMN : 69a : 1,04 et 1,64 :  $CH_2$  cycle ; 2,21 :  $CH_2N$   $\square$  ; 2,45 à 2,87 : m,  $CH_2N$  ; 3,18 : s, NH et OH ; 3,43 : t,  $CH_2O$  .

69b : 1,08 :  $CH_3$  ; 1,08 et 1,60 :  $CH_2$  cycle ; 2,57 : m,  $CH_2N$  ; 3,42 :  $CH_2O$  .

69c : 1,01 et 1,62 :  $CH_2$  cycle ; 0,88 : d (6Hz)  $CH_3$  ; 3,05 : bosse, NH et OH ; 3,45 : t,  $CH_2O$  .

69e : 0,97 : s, CH du cycle ; 1,10 et 1,20 : s,  $CH_3$  ; 1,30 à 2 : m,  $4CH_2$  et CH du cycle ; 2 à 2,90 : m,  $CH_2N$  et  $CH_2N$   $\square$  ; 3,40 : t,  $CH_2O$  .

69f : 7,18 et 7,20 : s,  $C_6H_5$  ; 3,48 : t,  $CH_2O$  ; 2,78 : s, NH et OH, position variable selon la dilution.

69g : 7,18 : s,  $C_6H_5$  ; 3,48 : t,  $CH_2O$  ; 1,20 : d (5,5 Hz)  $CH_3$  .





TABLEAU XXXIX.

## Constantes physiques des pipéridines 70

	Nomenclature (-)-pipéridino-1 propane	Formule brute M	Eb o/ mm	$n_D^{20}$	$d_4^{20}$	RM calc. tr.	N % (*) calc. tr.	Picrate (**) M ; F N % calc. tr.
70a	(aziridiny1-1)-3 —	$C_{10}H_{20}N_2$ 168,28	70/2	1,4728				$C_{22}H_{26}N_2O_{14}$ 626,5 ; 147° 4,471 4,434
70c	Méthyl-2(aziridiny1-1)-3 —	$C_{11}H_{22}N_2$ 182,31	74/2,5	1,4692 1,4682 à 23°	0,891 à 23°	56,5 56,9	15,36 15,28	$C_{23}H_{28}N_2O_{14}$ 640,53 ; 100° 4,37 4,28
70d	(éthyl-2 aziridiny1-1)-3 —	$C_{12}H_{24}N_2$ 196,34	88/2	1,4668	0,884	61,2 61,6	14,27 14,26	$C_{24}H_{30}N_2O_{14}$ 654,56 ; 153° 4,28 4,23
70e	(diméthyl-2,2 aziridiny1-1)-3 —	$C_{12}H_{24}N_2$ 196,34	81/1,5	1,4672	0,884	61,2 61,7	14,27 14,13	$C_{24}H_{30}N_2O_{14}$ 654,56 ; 175° 4,28 4,29
70g	(méthyl-2 benzyl-3 aziridiny1-1)-3 —	$C_{18}H_{28}N_2$ 272,48	125/05	1,5162 à 23°	0,958 à 23°	85,6 85,9	10,28 10,17	$C_{30}H_{34}N_2O_{14}$ 730,7 ; 149° 3,834 3,802
70h	triméthyl-2,4,4 aza-7 (pipéridino-3 propyl)-7 bicyclo (4.1.0) heptanes cis et trans	$C_{17}H_{32}N_2$ 264,46	110/05	1,4815	0,823	82,8 82,8	10,6 10,50	$C_{29}H_{38}N_2O_{14}$ 722,68 ; 190° 3,876 3,884.

(\*) La pureté est aussi contrôlé par CPV

(\*\*) Solvant utilisé : EtOH ou CH<sub>3</sub>OH .

TABLEAU XXXIX (suite)

70a : RMN : 0,93 et 1,57 : CH<sub>2</sub> cycle aziridine ; 1,10 à 1,90 : m, CH<sub>2</sub> ; 1,90 à 2,70 : CH<sub>2</sub>N et CH<sub>2</sub>N

70e : 0,90 : CH du cycle aziridine , s ; 1,07 et 1,17 : s, CH<sub>3</sub> ; 2,10 à 2,5 : CH<sub>2</sub>N et CH<sub>2</sub>N , m.

70g : 7,17 : s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> ; 1,90 à 2,90 : massif complexe, CH<sub>2</sub> benzylique, CH<sub>2</sub>N et CH<sub>2</sub>N ; 1,14 : d (5Hz) CH<sub>3</sub>

70h :

	cis	trans
CH <sub>3</sub> ax en 4	0,80	0,93
CH <sub>3</sub> eq. en 4	0,80	0,80
CH <sub>3</sub> p.eq. en 2	0,98	1,04

1,90 à 2,60 : m, CH<sub>2</sub>N , CH<sub>2</sub>N



## BIBLIOGRAPHIE

- 1 - a) C. GLACET, G. RICART et D. COUTURIER, C.R. Acad. Sci., 1969, 269, 355.  
b) G. RICART, Thèse 3<sup>o</sup> Cycle, Lille, 1970.
- 2 - D.Y. CURTIN et S.M. GERBER, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 4052.
- 3 - M.Y. SHANDALA, M.D. SALOMON et E.S. WAIGHT, J. Chem. Soc., 1965, p. 892.
- 4 - G. RICART, D. COUTURIER et C. GLACET, Bull. Soc. Chim., 1970, n<sup>o</sup> 13b, p. 38.
- 5 - G. RICART, D. COUTURIER et C. GLACET, C.R. Acad. Sci., 1975, 280, 953.
- 6 - G. RICART, D. COUTURIER et C. GLACET, C.R. Acad. Sci., Série C, 1973, 277, 519
- 7 - Z.W. WOLKOWSKI, N. THOAI et J. WIEMANN, Tetrahedron Letters., 1970, p. 93.
- 8 - K. DIMROTH, G. REICHARDT, T. SIEPMANN et F. BOHLMANN, Ann. Chem., 1963, 661, 1.
- 9 - C. REICHARDT et K. DIMROTH, Fortschr. Chem. Forschg., 1968, 11, 1.
- 10- K. DIMROTH et REICHARDT, Ann. Chem., 1969, 725, 93.
- 11- a) K. KOTERA et K. KITAHONOKI, Org. Prep. Proc., 1969, 1, 305 et ref. citées.  
b) J. HUMBERT et A. LAURENT, Bull. Soc. Chim., 1967, p. 1471.  
c) J. HUMBERT et A. LAURENT, C.R. Acad. Sci., 1971, 272, 1165.
- 12- A. LAURENT et A. MULLER, Tetrahedron Letters, 1969, p. 759.
- 13- G. ALVERNHE et A. LAURENT, Bull. Soc. Chim., 1970, p. 3003.
- 14- K. KOTERA, T. OKADA et S. MIYAZAKI, Tetrahedron Letters., 1967, p. 841.
- 15- R.L. ERSKINE et E.S. WAIGHT, J. Chem. Soc., 1960, 3, 3425.
- 16- a) A. HASSNER et F.W. FOWLER, Tetrahedron Letters, 1967, p. 1545.  
b) A. HASSNER et F.W. FOWLER, J. Amer. Chem. Soc., 1968, 90, 2869.
- 17- S. HILLERS et M. LIDAKS, Puti Sintezy i Izyskaniya Prtivoopukholevykh Preparatov..., 1962, p. 193; Chem. Abstr. 58, 4531.
- 18- R.G. KOSTYANOVSKII et V.F. BYSTROV, Bull. Acad. Sci. USSR., Div. Chem. Sci. (English Transl.), 1963, p. 151.
- 19- N.L. DRAKE et S. MELAMED, Organic Syntheses, New York, J. Wiley and Sons ed. Volume collectif 3, p. 148.
- 20- a) G. DREFAHL, K. PONSOLD et B. SCHONECKER, Ber., 1964, 97, 2014.  
b) R.D. CLARCK et G.K. HELMKAMP, J. Org. Chem., 1964, 29, 1316.  
c) J.P. FREEMAN et W.K. GRAHAM, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 1761.
- 21- C. SLOMP et W.J. WECHTER, Chem. and Ind., 1962, p. 41.
- 22- T. TOYODA, T. SAYOMA et S. KANAOKA, Yakugaku Zasshi, 1963, 83, 856.

- 23- R. GHIRARDELLI et H. J. LUCAS, J. Amer. Chem. Soc., 1957, 79, 734.
- 24- a) L.M. ROCH, Ann. Chim., 1961, 6, 125.  
b) N. MAXIM, Annales de Chimie, 1928, 9, 75.  
c) L.G. HUMBERT et M.A. DAVIS, Can.J. Chem., 1966, 44, 2113.
- 25- M. GOUGE, Ann. Chim., 1951, 6, 700.
- 26- B. UNTHERHALT, Arch. Pharm., 1966, 299, 274.
- 27- a) V. GRIGNARD et P. ABELMAN, Bull. Soc. Chim., 1910,(4) 7, 642.  
b) Organic Reactions, vol. 16, p. 12 et 13, John Wiley and Sons, Inc, New York, London, Sydney, 1968.  
c) L.M. JACKMAN et S. STERNH ELL, Applications of nuclear magnetic resonance Spectroscopy in organic chemistry, Pergamon Press, Second edition 1969, p. 185.  
d) M.L. MARTIN et G.J. MARTIN, Manuel de résonance magnétique nucléaire, Azoulay éditeur, Paris 1971, p. 124 et 189.
- 28- G. GOETHALS, Bull. Soc. Chim., Belge , 1937, 46, 413.
- 29- B. UNTHERHALT, Arch. Pharm., 1966, 299, 626.
- 30- H. ADKINS et W.F. WHITMORE, J. Amer. Chem.Soc., 1942, 64, 152.
- 31- G.D. JONES, J. Org. Chem., 1944, 9, 491.
- 32- L.B. CLAPPS, E.A. RICK, W.B. MONIZ et V.B. SHUTZ, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 5116.
- 33- J.R. PIPER, C.R. STRINGFELLOW et T.P. JOHNSTON, J. Med. Chem., 1966, 9, 917.
- 34- K. KOTERA, Y. TAKANO, A. MATSUURA et K. KITAHONOKI, Tetrahedron, 1970,26, 539.
- 35- M.G. ETTLINGER et J.E. HODGKINS, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 1831.
- 36- J.D. ROBERTS et R.H. MAZUR, J. Amer. Chem. Soc., 1951, 73, 2509.
- 37- P.A. LEVENNE et L.A. MIKESKA, J. biol. Chem., 1929, 84, 577.
- 38- M. MONTAGNE, Ann. Chim., 1930, 13, 118.
- 39- A. DORNOW et A. FRESE, Arch. Pharm. 1952, 285, 463.
- 40- C. HARRIES et A.S. de OSA, Ber., 1903, 36, 3002.
- 41- K.E. MOELLER, Brennstoff Chem., 1963, 44, 175.
- 42- G. RICART, Bull. Soc. Chim., 1974, p. 615.
- 43- M.A. DE SAVIGNAC, Mme M. BON, H. MAZARGUIL et A. LATTES, Bull. Soc. Chim. 1975, p. 2057.
- 44- H. BOOTH, Progress in nuclear magnetic resonance spectroscopy , vol. 5, p. 304-305, Pergamon Press, 1969.
- 45- a) F.G. MENTE, H.W. HEINE et C.R. SCHAROUBIM, J. Org. Chem., 1968,33, (12), 4547.  
b) W.E. DOERING et W.R. ROTH, Tetrahedron, 1962, 18, 67.  
c) R.K. HILL et N.W. GILMAN, Tetrahedron Letters, 1967, p. 1421.
- 46- R. CHAABOUNI et A. LAURENT, Bull. Soc. Chim., 1973, p. 2680 et ref. citées.

- 47- J.L.M.A SCHLATMANN, J.G. KORSLOOT et J. SCHUT, *Tetrahedron*, 1970, 26, 949.
- 48- J.LEVISALLES et J.F. MOUCHARD, *Bull. Soc. Chim.*, 1970, p. 678.
- 49- J. FOUCHE, *Bull. Soc. Chim.*, 1970, p. 1376.
- 50- H.O. HOUSE et W.F. BERKOWITZ, *J. Org. Chem.*, 1963, 28, 2271.
- 51- H. TANIDA, T. OKADA et K. KOTERA, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1973, 46, 934.
- 52- J. BOTTIN, O. EISENSTEIN, C. MINOT et N. GUYEN TRONG ANH, *Tetrahedron Letters*, 1972, p. 3015.
- 53- G. ALVERNHE et A. LAURENT, *Tetrahedron Letters*, 1972, p. 1007.
- 54- M.N. RERICK, C.H. TROTTIER, R.A. DAIGNAULT et J. DEFOE, *Tetrahedron Letters*, 1963, p. 629.
- 55- R.S. MONTGOMERY et G. DOUGHERTY, *J. Org. Chem.*, 1952, 17, 823.
- 56- R.H. MAZUR, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 1289.
- 57- H. SAITO et K. NUKADA, *J. of Molecular Spectroscopy*, 1965, 18, (1), p. 1.
- 58- H. DANNENBERG et H.J. GROSS, *Ber. der Bunsen Gesell. Fur. Phys. Chem.*, 1965, 69, (6) p. 513.
- 59- K. TORI, K. AONO, K. KITAHONOKI, R. MUNYAKI, Y. TAKANO, H. TANIDO et T.TSUJI, *Tetrahedron Letters*, 1966, p. 2921.
- 60- D. BUZA et W. POLOCZKOWA, *Roczniki Chemii*, 1958, 32, 1097.
- 61- C.F. KOELSCH, *J. Org. Chem.*, 1961, 26, 1291.
- 62- a) A. ARAI, C.C. YAO et I. ICHIKIZAKI, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, 1963, 36, 1432.  
b) E.L. ELIEL et R. P. GERBER, *Tetrahedron Letters*, 1961, p. 473.  
c) G. SLOMP, M. INATOMI, C.E. BOWERS, J.E. DERFER, K.W. GREENLEE et L.E. BOORD., *J. Org. Chem.*, 1960, 25, 514.  
d) J. KLEIN, E. DUNKELBLUM et D. AVRAHAM, *J. Org. Chem.*, 1967, 32, 935.  
e) B.R. DAVIS et P.D. WOODGATE, *J. Chem. Soc.*, 1965, p. 5943.
- 63- a) D.G. NORTON, V.E. HAURY, F.C. DAVIS, L.J. MITCHELL et S.A. BALLARD, *J. Org. Chem.*, 1954, 19, 1054.  
b) P. MASTAGLI, M. METAYER et A. BRICARD, *Bull. Soc. Chim.*, 1950, p. 1045.  
c) L.M. JACKMAN et S. STERNHELL, *Applications of nuclear magnetic resonance spectroscopy in organic chemistry*, Pergamon Press, Second Edition, 1969, p. 239.  
d) E.L. ELIEL, M.H. GIANNI et Th. H. WILLIAMS, *Tetrahedron Letters*, 1962, p. 741.  
e) H. BOOTH, *Tetrahedron*, 1966, 22, 615 et G. CECCARELLI, B. MACHIA, F. MACHIA et L. MONTI, *Organic Magnetic Resonance*, 1975, 7, 548.  
f) E.G. PEPPIAT et R.J. WICKER, *J. Chem. Soc.*, 1955, 3, 3122.
- 64- L. FERRERO, M. ROUILLARD, M. DECOUZON et M. AZZARO, *Tetrahedron Letters*, 1974, p. 131.
- 65- a) G. RICART, *Bull. Soc. Chim.*, 1974, p. 2607 et ref. citées.  
b) G. RICART, D. COUTURIER et C. GLACET, *Journées d'études sur la chimie des aziridines, NICE*, 5,6,7 décembre 1974.

- 66- a) G. STORK et S.R. DOWD, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 2178.  
b) Th. CUVIGNY et H. NORMANT, Bull. Soc. Chim., 1968, p. 4990.
- 67- H.J. BARBER et E. LUNT, J. Chem. Soc., 1960, p. 1187.
- 68- A.E. PETRARCA et E.M. EMERY, Tetrahedron Letters, 1963, p. 635.
- 69- a) M.F. GRUNDON et B.E. REYNOLDS, J. Chem. Soc., 1964, 2, 2445.  
b) J.F. BOYER et F. CANTER, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 3287.
- 70- a) G. DANA, S. THUAN et J. GHARBI-BENAROUS, Bull. Soc. Chim., 1973, p. 1676.  
b) M. LAGRENEE et C. GLACET, C.R. Acad. Sci., Série C, 1974, 279, 1157.  
c) G. RICART et M. LAGRENEE, travaux à publier.  
d) J.R. DIMMOCK et W.A. TURNER, Canad. J. Chem., 1973, 51, 427.
- 71- a) H.L. LOCHTE, E.D. THOMAS et P. TRUITT, J. Amer. Chem. Soc., 1944, 66, 550.  
b) H.L. LOCHTE, P.F. KRUSE et E.N. WHEELER, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 4477.
- 72- a) E.W. LUND, Acta Chem. Scand., 1951, 5, 678.  
b) M. DAVIS et O. HASSEL, Acta. Chem. scand., 1963, 17, 1181.
- 73- H. BOOTH et J.H. LITTLE, Tetrahedron Letters, 1967, p. 291.
- 74- H. WEITKAMP et F. KORTE, Ber., 1962, 95, 2896.
- 75- F. JOHNSON et S.K. MALHOTRA, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 5492.
- 76- a) R.A. JOHNSON, J. Org. Chem., 1968, 33, 3627.  
b) Y.L. CHOW, C.J. COLON et J.N.S. TAM., Canad. J. Chem., 1968, 46, 2821.  
c) H. PAULSEN et K. TODT, Chem. Ber., 1967, 100, 3385.  
d) H. PAULSEN, K. TODT et H. RIPPERGER, Chem. Ber., 1968, 101, 3365.
- 77- H.C. BEYERMAN, M. VANLEEUVEN, J. SMIDT et A. VANVEEN, Rec. Trav. Chim. Pays-Bas, 1961, 80, 513.
- 78- a) H.C. BROWN, J. Org. Chem., 1957, 22, 439.  
b) R.B. TURNER et R.H. GARNER, J. Amer. Chem. Soc., 1958, 80, 1424.
- 79- W. HUCKEL et G. UDE, Ber., 1961, 94, 1026.
- 80- a) D. GAGNAIRE et Ph. VOTTERO, Bull. Soc. Chim., 1972, p. 873 et ref. citées.  
b) C. ALTONA, H.R. BUYS, H.J. HAGEMAN et E. HAVINGA, Tetrahedron Letters, 1967, p. 2265 et ref. citées.
- 81- a) C.R. NARAYANAN et B.M. SAWANT, Tetrahedron Letters, 1971, p. 1321.  
b) V.F. BYSTROV, S.L. PORTNOVA, V.I. TSETLIN, V.I. IVANOV et Y.A. OVCHINNIKOV, Tetrahedron, 1969, 25, 493.
- 82- H. PINES, A.W. SHAW, Advances in Catalysis, 1957, 9, 569.
- 83- WALLACH, Ber., 1896, 29, 2964.
- 84- F. BOHLMANN, Chem. Ber., 1958, 91, 2157.
- 85- T.A. GRABB et R.F. NEWTON, Tetrahedron Letters, 1968, p. 2485.
- 86- K. HESS, Ber., 1913, 46, 4104.
- 87- a) J.K. BECCONSALL, R.A. JONES et J. Mc. KENNA, J. Chem. Soc., 1965, p. 1726.  
b) J.J. DELPUECH et M.N. DESCHAMPS, Chem. Com., 1967, p. 1188.

- 88- C.J. SCHMIDLE, J.E. LOCKE et R.C. MANSFIELD, J. Org. Chem., 1956, 21, 1194.
- 89- J.M. SURZUR, P. TORDO et L. STELLA, Bull. Soc. Chim., 1970, p. 111.
- 90- a) A.I. CHIRKO, Zh. Org. Kim., 1965, 1, 1984.  
b) M. CORDON, J.D. KNIGHT et D.J. CRAM, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 1643.
- 91- a) I. MORISHIMA, K. YOSHIKAMA, K. OKADA, T. YONEZAWA et K. GOTO, J. Amer. Chem. Soc., 1973, 95, 165 et références citées.  
b) J.B. LAMBERT, R.G. KESKE, E. CARHART et A.P. JOVANOUICH, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 3761.
- 92- a) R.W. BALDOCK et A.R. KATRITZKI, J. Chem. Soc. (B) 1968, p. 1470 et références citées.  
b) R.R.Y. JONES, A.R. KATRITZKY, A.C. RICHARDS, R.J. WYATT, R.J. BISHOP et L.E. SUTTON, J. Chem. Soc. (B), 1970, p. 122.
- 93- F. BOHLMANN, D. SCHUMANN et H. SCHULZ, Tetrahedron Letters, 1965, p. 173.
- 94- a) H.P. HAMLOW, S. OKUDA, N. NAKAYAWA, Tetrahedron Letters, 1964, p. 2553.  
b) J.B. LAMBERT et R.G. KESKE, J. Amer. Chem. Soc., 1966, 88, 620.  
c) F. BOHLMANN, D. SCHUMANN et C. ARNDT, Tetrahedron Letters, 1965, p. 2705.
- 95- M.J.T. ROBINSON, Tetrahedron Letters, 1968, p. 1153.
- 96- J.J. DELPUECH et L. GAY, Tetrahedron Letters, 1966, p. 2603.
- 97- M. FISCHER et C. DJERASSI, Chem. Ber., 1966, 99, 1541.
- 98- a) J. HOCH, C.R. Acad. Sci., 1934, 198, 1865 ; 1936, 203, 799 ; 1937, 204, 358.  
b) K.N. CAMPBELL, B.K. CAMPBELL, L.G. HESS et I.J. SCHAFFNER, J. Org. Chem., 1944, 9, 184. et références citées.  
c) H.M. KISMANN, D.S. TARBELL et J. WILLIAMS, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 2959.  
d) H.R. HENZE et W. D. COMPTON, J. Org. Chem., 1957, 22, 1036.  
e) N.W. GABEL, J. Org. Chem., 1964, 29, 3129.  
f) S. EGUCHI et Y. ISHII, Bull. chem. Soc. Jap., 1963, 36, 1434.
- 99- a) G. ALVERNHE, S. ARSENYIADIS, R. CHAABOUNI et A. LAURENT, Tetrahedron Letters, 1975, p. 355.  
b) Y. DIAB, A. LAURENT et P. MISON, Bull. Soc. Chim., 1974, p. 2202.  
c) R. BARTNIK et A. LAURENT, C.R. Acad. Sci., 1974, 279, 289.  
d) G. ALVERNHE, Thèse doctorat ès Sciences Physiques, Lyon, 1974.
- 100- R.M. CARLSON et SIN YEN LEE, Tetrahedron Letters, 1969, p. 4001.
- 101- a) A. SAULEAU, J. SAULEAU, H. BOURGET et J. HUET, C.R. Acad. Sci., 1974, 279, 473.  
b) S.L. MANATT, D.D. ELLEMAN et S.J. BROIS, J. Amer. Chem. Soc., 1965, 87, 2220.  
c) K. KOTERA, S. MIYAZAKI, H. TAKAHASHI, T. OKADA et K. KITAHONOKI, Tetrahedron, 1968, 24, 3681.
- 102- E.W. GARBISCH, J. Amer. Chem. Soc., 1964, 86, 5561.

- 103- a) D.C. IFFLAND et TEH FUYEN, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 4180.  
b) G.D. BUCKLEY, J. Chem. Soc. London, 1947, p. 1496.
- 104- a) E.R. LIPPINCOTT, J. Chem. Phys. 1949, 17, 1351.  
b) N.L. PADDOCK, Nature, 1951, 167, 1070.  
c) E.C. ASHBY, J.P. SEVENAIR et F.R. DOBBS, J. Org. Chem., 1971, 36, 197.  
d) J.L. PIERRE et H. HANDEL, Tetrahedron Letters, 1974, p. 2317.
- 105- a) F. GUIBE et G. BRAM. Bull. Soc. Chim., 1975, p. 933.  
b) F. CHASTRETTE, M. CHASTRETTE et G. SANTANA-TAVARES, Bull. Soc. Chim., 1973, p. 368.
- 106- N.L. ALLINGER et M.A. MILLER, J. Amer. Chem. Soc., 1961, 83, 2145.
- 107- NGUYEN CONG DANH, C. ARNAUD et J. HUET, Bull. Soc. Chim., 1974, p. 1071.
- 108- R. BARTNICK et A. LAURENT, Bull. Soc. Chim., 1975, p. 173.
- 109- a) Mechanisms of Molecular Migrations, Volume 2, editor B.S. Thyagarajan, Interscience publishers, p. 267.  
b) E. WASSERMAN (Electron spin resonance of nitrenes), Progress. Phys. Org. Chem., 1971, 8, 319.
- 110- a) R. HUISGEN et J. WULFF, Tetrahedron Letters, 1967, p. 917.  
b) G. SMOLINSKY, J. Org. Chem. 1962, 27, 3557.  
c) G. SMOLINSKY et C.A. PRYDE, J. Org. Chem., 1968, 33, 2411.  
d) A. HASSNER et F.W. FOWLER, J. Org. Chem., 1968, 33, 2686.  
e) J.H. BOYER, W.E. KRUEGER et G.J. MIKOL, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 5504.  
f) J.H. BOYER, W.E. KRUEGER et R. MODLER, Tetrahedron Letters, 1968, p. 5979.  
g) A. HASSNER, G.J. METTHEWS et F.W. FOWLER, J. Amer. Chem. Soc., 1969, 91, 5046.  
h) A. HASSNER, Accts. Chem. Res. 1971, 4, 9.  
i) D. VAN ENDE et A. KRIEF, Angew. Chem. internat. Ed., 1974, 13, 279.
- 111- O.C. DERMER et G.E. HAM ; Ethylenimine and other aziridines, Academic Press, New-York and London, 1969, p. 139.
- 112- C. GLACET et D. VERON, C.R. Acad. Sci., 1959, 248, 1347.
- 113- C. GLACET, Bull. Soc. Chim., 1953, p. 1056.
- 114- A. VENOT, Bull. Soc. Chim., 1972, p. 4736.
- 115- H. BOOTH et A.H. BOSTOCK, Chem. Comm., 1967, p. 177.
- 116- T.A. CRABB et R.F. NEWTON, Tetrahedron, 1970, 26, 701.
- 117- H. WENKER, J. Amer. Chem. Soc., 1935, 57, 2328.
- 118- H. BESTIAN, Ann. Chem., 1950, 566, 210.
- 119- D.S. TARBELL et D.K. FUKUSHIMA, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 2499.
- 120- J.R. PIPER, C.R. STRINGFELLOW, R.D. ELLIOT, J.P. JOHNSTON, J. Med. Chem., 1969, 12, 236.



- 121- D. ROSENTHAL, G. BRANDRUP, K.H. DAVIS et M.E. WALL, J. Org. Chem., 1965, 30, 3689.
- 122- L.H. CHANCE, D.J. DAIGLE, G.L. DRAKE, J. of Chem. and Engineering Data, 1968, 13, 442.
- 123- a) O. YOSHIKI, A. TOSHIO et K. SABURO, Technology Reports of the Osaka University, 1967, 17, 541.  
b) H. SAITÔ, K. NUKUDA, T. KOBAYASHI et K.I. MORITA, J. Amer. Chem. Soc., 1967, 89, 6605.
- 124- H.L. SPELL, Analytical Chemistry, 1967, 39, 185.
- 125- O.L. SALERNI et R.N. CLARCK, J. Med. Chem., 1966, 9, 778.
- 126- G.D. JONES, A. LANYSJOEN, M.M.C. NEWMANN et Y. ZOMLEFER, J. Org. Chem., 1944, 9, 125.
- 127- J.D. YOUNG, Dow Chemical Co., U.S. 3, 502, 654, (1970).
- 128- A.L. WILSON, U.S. 2, 553, 696, (1951).
- 129- C. GLACET et D. VERON, Bull. Soc. Chim., 1965, p. 1789.
- 130- a) C. GLACET, Bull. Soc. Chim., 1954, p. 575.  
b) C. GLACET et F. BLANCHARD-Bielli, C.R. Acad. Sci., 1958, 247, 1467.
- 131- C. GLACET et A. GAUMETON, Bull. Soc. Chim., 1955, p. 224.
- 132- C. GLACET et G. BECUE, C.R. Acad. Sci., 1967, 264, 103.
- 133- a) T. YAMAZAKI, M. NAGATA, H. ARAKI et F. NOHARA, Yakuḡaku Zasshi, 1968, 88, 212 ; C.A. 69 52096e.  
b) R.L. PECK et A.R. DAY, J. Heterocy. Chem., 1969, 6, 181.  
c) M.E.E. YANINA et A.D. RUBTSOV, Khim. Geterotsikl Soedin, 1969, p. 547 ; C.A. 71 124366j.
- 134- F.C. WHITMORE, U.S. MOSLAV, R.R. ADAMS et R.B. TAYLOR, J. Amer. Chem. Soc., 1944, 66, 725.
- 135- J. TESSE, C. GLACET et D. COUTURIER, C.R. Acad. Sci., 1975, 280, 1525.
- 136- G. RICART et C. GLACET, travaux à publier.
- 137- a) E.L. ELIEL, Stereochemistry of Carbon Compounds, international Student edition, p. 197.  
b) R. ESCALE et J. VERDUCCI, Bull. Soc. Chim., 1974, p. 1203.
- 138- C. GLACET et Th. M. DERAM, C.R. Acad. Sci., 1954, 239, 764.
- 139- a) L. DUHAMEL et P. SIRET, Bull. Soc. Chim., 1975, p. 908.  
b) L. DUHAMEL, P. DUHAMEL et P. SIRET, Tetrahedron Letters, 1972, p. 3607.
- 140- R.G. KOSTYANOVSKII, O.A. YUZHAKOVA et V.F. BISTROV, Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci. (English Transl.), 1962, p. 1576.
- 141- a) E. MULLER, W. RUNDEL et H. HUBER, Angew. Chem., 1957, 69, 614.  
b) E. MULLER, R. HEISCHKEIL et M. BAUER, Ann. 1964, 677, 55.
- 142- a) C. GLACET et J.C. COUTURIER, Bull. Soc. Chim., 1962, p. 2097.  
b) A. GAUMETON et C. GLACET, Bull. Soc. chim., 1959, p. 1501.

- 143- C. GLACET et J. BROCARD, Bull. Soc. Chim., 1969, p. 4133.
- 144- H. HANKE, Pharm. Zentralhalle, 1960, 99, 318.
- 145- E. LUTEN, J. Org. Chem., 1938, 3, 590.
- 146- A. TURNER, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 1607.
- 147- DU PONT DE NEMOURS ET CO. A.P. 2232 598 (1938) ; C.A. 1941, 3268.
- 148- R. BALTZLY, J.S. BUCK et W.S. IDE, J. Amer. Chem. Soc., 1942, 64, 2232.
- 149- C.B. ANDERSON et D.T. SEPP, Tetrahedron, 1968, 24, 1707.
- 150- a) C. GLACET et J.C. COUTURIER, C.R. Acad. Sci., 1961, 252, 1624.  
b) M.L. MARTIN et G.J. MARTIN, " Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire", Azoulay, éditeur, Paris, 1971, p. 181.  
c) W.E. STEWART et T.H. SIDDALL, III, Chem. Rev., 1970, 70, 517 et références citées : (13) (69) (70).  
d) N.S. ZEFIROV et N.M. SHEKHTMAN, Zh. Org. Khim., 1970, 6, 863 ; J. Org. Chem. of USSR, 1970, p. 863.  
e) L.R. ISBRANDT et M.T. ROGERS, Chem. Commun., 1971, p. 1378.
- 151- a) H. BOHME, H.J. BOHN, E. ROHLER et J. ROEHR, Ann. Chem., 1963, 664, 130.  
b) N.J. LEONARD et W.J. MUSLINER, J. Org. Chem., 1966, 31, 639.  
c) A.A. YASNIKOV et K.I. MATKOVSKII, Ukr. Khim. Zh. , 1962, 28, 210 ; C.A., 1963, 58, 3306.  
d) J. VAN OVERBEKE, Thèse d'Université, Lille, 1962, p. 25.  
e) E.L. ELIEL, L.A. PILATO et V.G. BADDING, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2377.  
f) E.L. ELIEL, B.E. NOWAK et R.A. DAIGNAULT, J. Org. Chem., 1965, 30, 2448.  
g) E.L. ELIEL et R.A. DAIGNAULT, J. Org. Chem., 1965, 30, 2450.
- 152- J.R. RUHOFF et E.E. REID, J. Amer. Chem. Soc., 1937, 59, 402.
- 153- a) J.G. MAC KAY, BREMMER et D.G. JONES, Brit. 606, 764 C.A. 1949, 43, 1443.  
b) A. GEREES et M. WINDHOLZ, Acta Chim. Acad. Sci., Hung, 1958, 14, 333.  
c) C.D. HURD et T. IWASHIGE, J. Org. Chem. 1959, 24, 1321.
- 154- G. DESCOTES et A. LAILY, Bull. Soc. Chim. , 1967 p. 2989.
- 155- L. M<sup>g</sup>GINIAC-GROUZELEAU, Ann. Chim., 1961, 13, 1071.
- 156- C. GLACET, C.R. Acad. Sci., 1952, 234, 635.
- 157- R.G. KOSTYANOVSKII et V.F. BYSTROV, Proc. Acad. Sci. USSR, Chem. Sect. (English Transl.) 1963, 148-150, 97.
-