

(O,N)- ou (N,N)-acétals de β -bromo- α -cétoesters. Synthèse et cyclisation en 2-alcoxy- ou 2-aminoaziridines et en 4-alcoxy- ou 4-aminoxazolines

Benoît Miossec, Renée Danion-Bougot, Daniel Danion*

Groupe de Recherches de Physicochimie Structurale, associé au CNRS (URA 704),
Université de Rennes I, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes Cedex, France

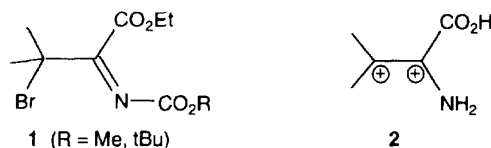
(reçu le 23 décembre 1994, accepté le 14 février 1995)

Summary - (O,N)- or (N,N)-acetals of β -bromo- α -ketoesters. Synthesis and cyclization into 2-alcoxy- or 2-aminoaziridines and 4-alcoxy- or 4-aminoxazolines. Protected β -bromo- α -iminoacids are readily converted into the title compounds by addition of alcohols or amines. Cyclization with potassium *tert*-butoxide affords 2-alcoxy or 2-aminoaziridines with the exception of the pyruvic derivatives, which lead to the isomeric 4-alcoxy or 4-aminoxazolines. Hydrolytic cleavage to the corresponding β -amino or β -hydroxy- α -ketoesters is performed.

β -bromo- α -iminoacid / β -bromo- α -ketoester (N,N)-acetal / 1-alkoxycarbonyl-2-alcoxy aziridines / aminooxazoline / alkoxyoxazoline / 1-alkoxycarbonyl-2-amino aziridine / β -bromo- α -ketoester (O,N)-acetal

Introduction

Les β -bromo- α -iminoacides protégés **1**, obtenus par action du *N*-bromosuccinimide sur les didéhydro-aminoacides protégés correspondants [1], peuvent être considérés comme des équivalents synthétiques de dications d' α -aminoacides **2**. Leur réactivité est à relier à celles des (C,N)-diacylimines [2, 3] et des α -halogéno-imines [4, 5].



Nous décrirons dans ce mémoire les additions d'alcools ou d'amines aux composés **1**, comme voie d'accès aux (O,N)- ou (N,N)-acétals de β -bromo- α -cétoesters, précurseurs soit de 1-alkoxycarbonyl-2-alcoxyaziridines ou 1-alkoxycarbonyl-2-aminoaziridines, soit de 4-alcoxyoxazolines ou 4-aminoxazolines.

Résultats et discussion

Action des nucléophiles oxygénés ou azotés sur les bromoimines 1 ; synthèse des acétals de β -bromo- α -cétoesters

L'étude des additions nucléophiles sur les imines **1**, sous catalyse acide ou basique, a permis de mettre en évidence trois types d'évolution (schéma 1).

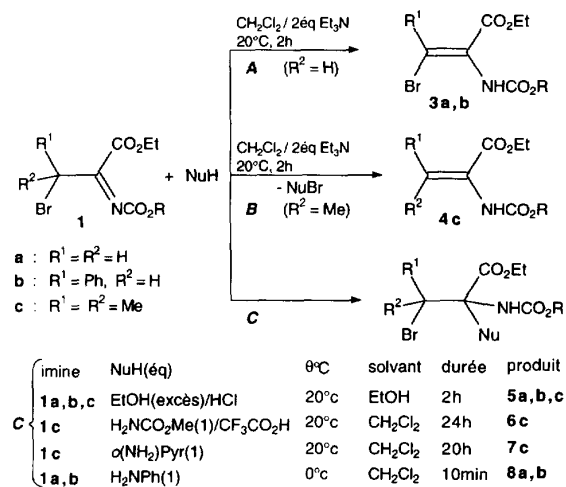


Schéma 1

Voie A.

C'est une isomérisation d'imine en énamine, forme thermodynamiquement plus stable dans cette série de composés. La réaction est limitée aux imines **1a** et **1b**, possédant un hydrogène en β . L'atome d'halogène et les groupes attracteurs sur l'imine exaltent fortement la mobilité de cet hydrogène. Les essais, effectués sur l'imine **1b**, montrent que tous les nucléophiles à caractère basique marqué (OH^- , CN^- , SH^-) provoquent l'isomérisation. Celle-ci intervient également sous cata-

* Correspondance et tirés à part

lyse acide, par l'intermédiaire des sels d'iminium correspondants (lentement en milieu acide acétique, très rapidement en présence d'acide trifluoroacétique). Les meilleurs résultats sont cependant obtenus avec la triéthylamine. Dans ces conditions, la réaction conduit au seul isomère *Z* dans le cas de **3a** ($^3J_{C^1=CH} = 3$ Hz) [6] mais au mélange *Z/E* en proportions 82/18 (évaluation par RMN) pour **3b**. L'attribution de configuration des isomères **3b** est basée sur l'effet de blindage exercé par le noyau aromatique sur les groupements situés en position *cis* [7]. L'isomère *Z* est alors isolé par cristallisation dans l'éther.

Voie B.

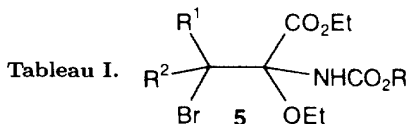
Cette réduction en didéhydroaminoacide résulte d'une attaque nucléophile sur l'atome de brome. De type halogénophile [8], la réaction est caractéristique de l'imine disubstituée **1c** placée en milieu basique (CN^\ominus , SH^\ominus , Et_3N), les dérivés monosubstitués **1b** ou non substitué **1a** réagissant selon la voie **A** dans ces conditions.

Voie C.

La formation des composés **5** à **8** (*O,N*)- ou (*N,N*)-acétals d'esters β -bromo- α -cétoniques, est observée lors de l'addition d'éthanol ou d'amines aux imines **1**. La stabilité de ces dérivés est liée à la présence en α du groupe carboxylique électroattracteur, comme dans les α -hydroxy, α -alcoxy ou α -aminoaminoacides [9].

• (*O,N*)-Acétals de β -bromo- α -cétoesters

L'éthanol donne lieu à une réaction rapide et quantitative en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique conduisant aux α -éthoxy- α -aminoacides **5** (tableau I).



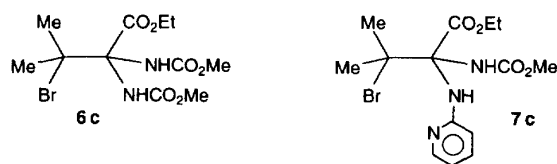
	R ¹	R ²	R	Rdt %	F°C
5a	H	H	Me	71	26
5b	{ Ph	H	Me*	79	huile
		H	<i>t</i> Bu**	62	118
5c	{ Me	Me	Me	64	huile
		Me	<i>t</i> Bu	79	43

* Mélange de deux diastéréoisomères M/m = 85/15 (RMN).

** Isomère M isolé à partir du mélange de deux diastéréoisomères obtenu : M/m = 85/15 (RMN).

• (*N,N*)-Acétals de β -bromo- α -cétoesters

Les additions d'amines sont limitées par l'isomérisation compétitive en énamines bromées **3** (voie **A**). Seule l'imine disubstituée **1c**, qui ne peut donner lieu à l'isomérisation, présente une réactivité normale. Les dérivés **6c** et **7c** sont obtenus par addition de carbamate de méthyle sous catalyse acide ou de 2-aminopyridine sans catalyseur (tableau II).



Les imines **1a** et **1b** ne réagissent de façon satisfaisante qu'avec l'aniline, avec formation de **8a** et **8b** (tableau II). Seule l'isomérisation est observée lors des essais d'addition du carbamate de méthyle sous catalyse acide. L'addition de benzylamine à l'imine **1b** donne lieu à la formation d'imidazolinone **9**. Ce résultat s'interprète en admettant l'isomérisation selon la voie **A**, suivie d'une substitution nucléophile par l'amine. De telles substitutions sont signalées dans la littérature [10]. Il s'ensuit la formation d'urée cyclique; une réaction analogue d'hétérocyclisation a déjà été décrite [7].

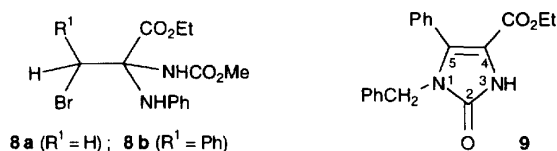


Tableau II. Action des amines sur les composés **1**.

	6c	7c	8a	8b*	9
Rdt%	52	64	68	48	70
F°C	94	146	129	131	164

* Isomère M isolé à partir du mélange des deux diastéréoisomères obtenu : M/m = 60/40 (RMN).

Cyclisation des (*O,N*)- et (*N,N*)-acétals de β -bromo- α -cétoesters en aziridines et oxazolines

Les acétals **5** à **8** sont des composés polyfonctionnels dont il nous a semblé intéressant de préciser la réactivité à plusieurs points de vue :

- en milieu basique, la formation d'amino- ou d'alcoyaziridines est à envisager. De telles molécules ont rarement été isolées [11] mais sont invoquées comme intermédiaires en chimie des azirines [12] ou lors de l'aminolyse de chloropyruvates ou d'esters α -chloroglycidiques [13].

- les acétals **5** à **8** sont par ailleurs apparentés aux acides β -hydroxy- α -cétoniques qui interviennent dans plusieurs cycles fondamentaux du métabolisme [14, 15] et nous avons cherché à les transformer en cette catégorie de composés.

• Evolution en milieu basique des β -bromo- α -éthoxy- α -aminoesters **5** ; 2-éthoxyaziridines **10**

En présence de *tert*-butanolate de potassium dans le THF, les (*O,N*)-acétals **5** évoluent rapidement à la température ambiante pour donner les aziridines correspondantes **10**, à l'exception de **5a** ($R^1 = R^2 = H$) qui conduit à la 4-éthoxyoxazoline **11a** (schéma 2 et tableau III).

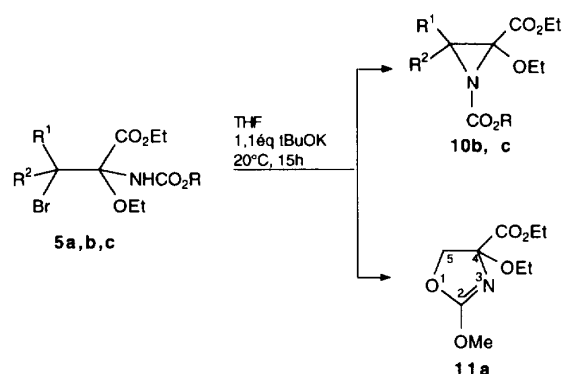


Schéma 2

Tableau III. Aziridines 10 et oxazoline 11.

	R ¹	R ²	R	Rdt %	F°C
10b	Ph	H	Me*	55	84
	Ph	H	<i>t</i> Bu**	84	huile
10c	Me	Me	Me	87	huile
	Me	Me	<i>t</i> Bu	86	huile
11a	H	H	Me	64	huile

* Isomère M obtenu à partir du mélange 5bM/5bm = 85/15, l'isomère 5bm ne réagissant pas (RMN).

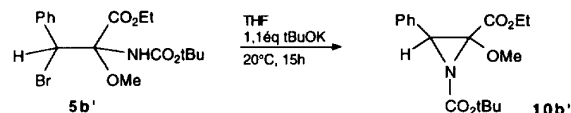
** Isomère M obtenu à partir de 5bM pur.

La structure des produits est établie sur la base des données spectroscopiques, en particulier les valeurs des constantes de couplage $^1J_{CH}$. La valeur observée pour le carbone C³ des aziridines 10b est de 171 Hz; elle n'est que de 154 Hz pour le carbone C⁵ de 11a, ce qui est incompatible avec une structure cyclique à 3 chaînons. L'hydrolyse (*vide infra*) confirme la structure oxazoline et montre que 11a est un produit primaire de la réaction.

L'obtention des aziridines 10 et de l'oxazoline 11a peut s'interpréter par des cyclisations compétitives faisant intervenir soit l'azote, soit l'oxygène du groupement carbamate, après déprotonation. L'orientation de la réaction pourrait être liée à des facteurs stériques : seul le dérivé non substitué 5a pourrait adopter une conformation permettant la formation du cycle à 5 chaînons.

La stéréochimie de la réaction de formation des aziridines a été étudiée avec l'acétal 5b, R = *t*Bu, obtenu sous forme d'un mélange de deux diastéréoisomères M et m (M/m = 85/15) dont il est possible d'isoler l'isomère M pur. L'isomère M pur conduit à l'aziridine M unique, tandis que le mélange d'isomères conduit au mélange d'aziridines diastéréoisomères M et m (RMN : M/m = 85/15). Les configurations sont attribuées à l'aide des spectres de RMN, en prenant en compte l'effet de blindage du noyau aromatique sur le groupe éthoxycarbonyl situé en position *cis* sur l'hétérocycle. Cet effet, signalé à de nombreuses reprises [16], est particulièrement net dans le cas des aziridines 10b, malgré la diastéréotopie des hydrogènes du groupe -OCH₂- concerné. On note également l'effet de déblindage du groupe éthoxycarbonyl sur le proton cyclique H³ situé

en *cis*. Enfin, pour lever toute ambiguïté sur l'attribution des signaux dus aux groupes éthoxy et éthoxycarbonyl, la 2-méthoxyaziridine 10b' a été préparée (RMN : 10b'M/10b'm = 80/20). Les spectres de RMN des aziridines 10b et 10b' sont pratiquement identiques, à l'exception des signaux dus aux groupes alcoxy en position 2.



Compte tenu du fait que la cyclisation se fait avec inversion de configuration [17], il devient possible d'attribuer les configurations relatives dans les acétals de départ (schéma 3).

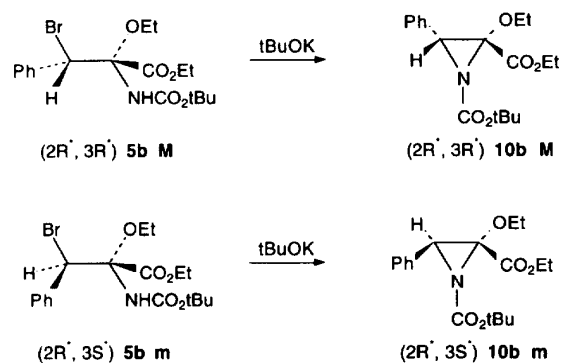


Schéma 3

• Thermolyse des 2-éthoxyaziridines 10

Cette étude a été entreprise dans le but de confirmer la structure des aziridines 10. Il est en effet connu que les *N*-acylaziridines se réarrangent facilement en oxazolines, notamment par activation thermique [18]. Il était par ailleurs intéressant d'obtenir ainsi les oxazolines isomères de 11a.

a) Lorsque R = Me, l'aziridine 10c a été choisie comme modèle, car 10b conduit à un mélange non analysable de diastéréoisomères. 10c, R = Me se réarrange lentement à l'ébullition du toluène (72 h) en oxazoline 12c (schéma 4) dont la structure est établie à l'aide de ses données spectroscopiques. En particulier, les spectres de RMN ¹³C suggèrent un enchaînement différent

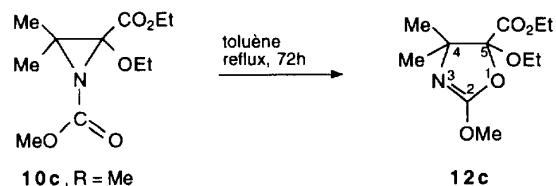


Schéma 4

pour les oxazolines **11a** et **12c**. La rupture du cycle aziridine intervient donc au niveau du carbone acétalique, en bon accord avec toutes les données de la littérature [4, 5, 13].

Afin de lever toute ambiguïté sur la structure des éthoxyoxazolines isomères **11a** et **12c** et de mettre en évidence un éventuel rapport avec des processus biochimiques, l'hydrolyse acide de ces composés a été réalisée. La rupture de l'hétérocycle intervient dans les deux cas au niveau du carbone acétalique, avec formation soit du carbonate de méthyle **13** et perte d'ammoniac, soit du carbamate de méthyle **14** (schéma 5).

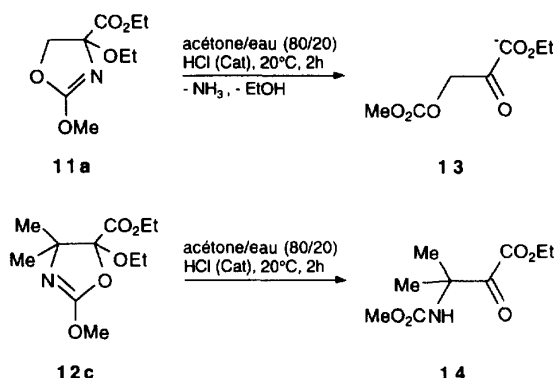
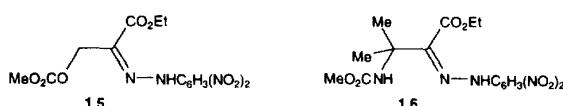


Schéma 5

Les structures des composés **13** et **14** sont établies, en particulier grâce aux analyses centésimales et aux spectres de masse des 2,4-dinitrophénylhydrazones **15** et **16** correspondantes :



b) Lorsque $R = tBu$, la thermolyse des aziridines **10** ne conduit pas aux oxazolines **12** correspondantes,

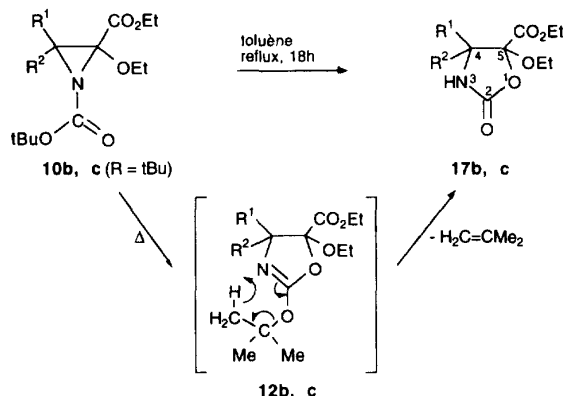


Schéma 6

mais aux oxazolidinones **17** résultant d'une perte d'isobutène. Une réaction rétro-ène thermique rendrait bien compte de ce résultat (schéma 6).

• Evolution des β -bromo- α,α -diaminoesters **6c**, **7c** et **8a**

L'étude de l'évolution en milieu basique des (*N,N*)-acétals **6** à **8** est fragmentaire, étant données les difficultés rencontrées lors de leur synthèse. Elle permet toutefois de vérifier que cette évolution se fait selon le même mécanisme que celle des (*O,N*)-acétals correspondants, avec formation de 2-aminoaziridines ou de 4-aminooxazolines (schéma 7, à comparer au schéma 2). Les structures des composés **18** et **19** sont établies grâce à leurs données spectroscopiques qui sont très proches de celles de leurs analogues éthoxylés **10c** et **11a**.

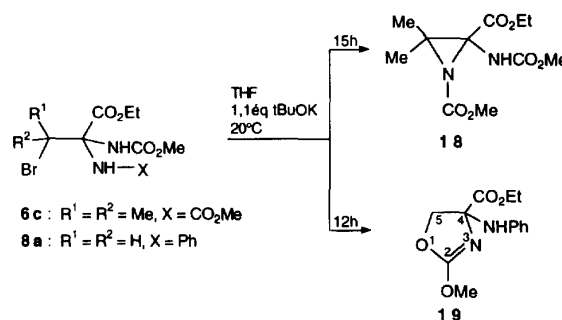
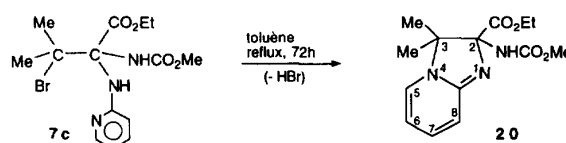


Schéma 7

Les possibilités d'hétérocyclisation sont mises en évidence en effectuant la transformation de l'acétal **7c** par simple thermolyse, pour éviter de privilégier la cyclisation par le groupe carbamate :



Les données de l'analyse élémentaire et des spectres de RMN 1H ou ^{13}C sont en bon accord avec la structure **20** proposée. En particulier, on observe un blindage significatif des protons et carbones du cycle pyridinique, en relation probable avec la perte d'aromaticité.

Conclusion

La synthèse de (*O,N*)- ou (*N,N*)-acétals de β -bromo- α -cétoesters a été réalisée à partir des β -bromo- α -iminoesters correspondants. L'étude du réarrangement en milieu basique de ces acétals montre que la nature des substituants joue un rôle déterminant.

Deux évolutions principales sont mises en évidence :

- formation de dérivés des β -amino- α -cétoacides, avec migration-1,2 du groupe amino, par l'intermédiaire d'aziridines ;
- formation de dérivés des β -hydroxy- α -cétoacides, par l'intermédiaire d'oxazolines.

Partie expérimentale

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 300P (300 MHz pour ^1H et 75,5 MHz pour ^{13}C) avec des échantillons dissous dans CDCl_3 , en présence de TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hertz. Les spectres de masse ont été réalisés avec un appareil Varian MAT 311 du Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest (énergie du faisceau électronique 70 eV, intensité du courant d'émission 300 μA et tension d'accélération des ions 3 kV). Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Laboratoire Central de Microanalyse du CNRS (Lyon). Les points de fusion ont été mesurés sur un banc Köfler ou avec un microscope Reichert ($F < 50^\circ\text{C}$) et ne sont pas corrigés. Les chromatographies ont été réalisées avec du gel de silice 60 Merck (230-400 Mesh).

2-[(Alcoxy-carbonyl)amino]-3-bromoprop-2-énoates **3**

L'imine bromée **1** (3,0 mmol) est dissoute dans du dichlorométhane (20 mL). Après addition de triéthylamine (0,9 mL, 6,5 mmol), le milieu est abandonné 2 h à la température ambiante, puis lavé à l'eau et séché sur Na_2SO_4 . Le composé **3** est isolé après élimination du solvant.

• 3-Bromo-2-[(méthoxy-carbonyl)amino]-prop-2-énoate d'éthyle **3a**

Seul l'isomère *Z* est observé. Il est obtenu pur avec un rendement de 81%; ses caractéristiques ont déjà été décrites [6].

• 3-Bromo-2-[(méthoxy-carbonyl)amino]-3-phénylprop-2-énoate d'éthyle **3b**

Le produit brut est un mélange des deux isomères géométriques en proportions 82/18 (évaluation par RMN). L'isomère majoritaire *Z* est isolé par cristallisation dans l'éther. $F = 96^\circ\text{C}$; Rdt = 76%.

RMN ^1H , δ : 7,35 (s, 5H, C_6H_5); 6,73 (s, 1H, NH); 4,01 (q, 2H, OCH_2); 3,79 (s, 3H, OCH_3); 0,91 (t, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C , δ : 162,8 (C^1); 153,6 (NCO); 137,5; 129,3; 129,0 et 128,3 (C aromatiques); 129,3 (C^2); 113,1 (C^3); 61,9 (OCH_2); 53,2 (OCH_3); 13,4 (CH_3).

Anal calc pour $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{Br}$: C, 47,56; H, 4,27; N, 4,27. Tr : C, 47,59; H, 4,34; N, 4,39.

2-[(Méthoxy-carbonyl)amino]-3-méthylbut-2-énoate d'éthyle **4c**

L'action de l'hydrogénosulfure de sodium est donnée à titre d'exemple. L'imine bromée **1c** (0,5 g, 1,78 mmol) est additionnée, sous agitation et à la température ambiante, d'une solution de NaSH (0,2 g, 3,56 mmol) dans un mélange eau-éthanol 50/50 (10 mL). Le milieu réactionnel est abandonné 4 h puis acidifié et épuisé à l'éther. Après séchage de la phase étherée et évaporation du solvant, le didéhydroaminoester **4c** est isolé quantitativement.

$F = 59^\circ\text{C}$ (éther-hexane).

RMN ^1H , δ : 6,15 (s, 1H, NH); 4,18 (q, 2H, OCH_2); 3,66 (s, 3H, OCH_3); 2,12 et 1,86 (s, 6H, $\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 1,25 (t, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C , δ : 165,0 (C^1); 153,3 (NCO); 145,5 (C^3); 121,4 (C^2); 60,8 (OCH_2); 52,5 (OCH_3); 22,4 et 21,2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$); 14,2 (CH_3).

Anal calc pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_4$: C, 53,73; H, 7,46; N, 6,97. Tr : C, 53,78; H, 7,49; N, 6,81.

(O,N)-Acétals de β -bromo- α -cétoesters **5**

• Mode opératoire général

Une solution d'imine **1** ($R = \text{Me}$ ou $R = t\text{Bu}$) (3,0 mmol) dans l'éthanol absolu (20 mL) est traitée par 10 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Le milieu réactionnel est abandonné 2 h à la température ambiante, avant dilution à l'eau et extraction au dichlorométhane. Après lavage à l'hydrogénocarbonate de sodium et séchage sur MgSO_4 , le solvant est éliminé.

• 3-Bromo-2-éthoxy-2-[(méthoxy-carbonyl)amino]propanoate d'éthyle **5a**

$F = 26^\circ\text{C}$ (éther-hexane); Rdt = 71%.

RMN ^1H , δ : 6,33 (s, 1H, NH); partie AB d'un système ABX_3 : 4,37 et 4,32 avec $J_{\text{AB}} = 10,8$ Hz (2H, OCH_2 ester); système AB : 4,51 et 3,73 avec $J_{\text{AB}} = 9,8$ Hz (CH_2Br); 3,72 (s, 3H, OCH_3); partie AM d'un système AMX_3 : 3,59 et 3,25 avec $J_{\text{AM}} = 8,8$ Hz (2H, OCH_2); 1,35 (t, 3H) et 1,19 (t, 3H) (2 CH_3).

RMN ^{13}C , δ : 168,1 (C^1); 154,0 (NCO); 87,0 (C^2); 63,1 et 60,8 (2 OCH_2); 52,3 (OCH_3); 32,2 (C^3); 15,1 et 14,1 (2 CH_3).

SM-HR : le pic moléculaire n'est pas observé; $m/z = 252$ (M-OEt) $^+$, calc pour $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4^+\text{Br}$: 251,987; tr : 251,986.

• 3-Bromo-2-éthoxy-2-[(méthoxy-carbonyl)amino]benzène-propanoate d'éthyle : **5b**, $R = \text{Me}$

Le produit brut est un mélange de deux diastéréoisomères **5bM** et **5bm** en proportions 85/15 (évaluation par RMN). Ce mélange est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther-hexane 50/50). Huile; Rdt = 79%.

5bM :

RMN ^1H , δ : 7,61 à 7,56 (m, 2H) et 7,37 à 7,33 (m, 3H) (C_6H_5); 5,33 (s, 1H, PhCH); 5,12 (s, 1H, NH); partie AB d'un système ABX_3 : 4,34 et 4,27 avec $J_{\text{AB}} = 10,7$ Hz (2H, OCH_2 ester); partie AM d'un système AMX_3 : 3,89 et 3,49 avec $J_{\text{AM}} = 9,0$ Hz (2H, OCH_2); 3,64 (s, 3H, OCH_3); 1,32 (t, 3H) et 1,23 (t, 3H) (2 CH_3).

RMN ^{13}C , δ : 167,6 (C^1); 154,7 (NCO); 135,3; 130,5; 129,4 et 128,3 (C aromatiques); 87,3 (C^2); 62,4 et 60,6 (2 OCH_2); 54,8 (C^3); 52,6 (OCH_3); 15,2 et 14,0 (2 CH_3).

5bm :

RMN ^1H , δ : 7,50 à 7,47 (m, 2H) et 7,28 à 7,26 (m, 3H) (C_6H_5); 5,96 (s, 1H, NH); 5,33 (s, 1H, PhCH); partie AB d'un système ABX_3 : 4,03 et 4,00 avec $J_{\text{AB}} = 10,7$ Hz (2H, OCH_2 ester); partie AM d'un système AMX_3 : 3,95 et 3,64 avec $J_{\text{AM}} = 8,8$ Hz (2H, OCH_2); 3,70 (s, 3H, OCH_3); 1,30 (t, 3H) et 1,07 (t, 3H) (2 CH_3).

RMN ^{13}C , δ : 165,8 (C^1); 155,3 (NCO); 135,9; 129,9; 129,2 et 128,0 (C aromatiques); 86,9 (C^2); 62,0 et 60,7 (2 OCH_2); 60,0 (C^3); 52,6 (OCH_3); 15,2 et 13,8 (2 CH_3).

Anal calc pour $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_5\text{Br}$: C, 48,13; H, 5,35; N, 3,74. Tr : C, 47,51; H, 5,26; N, 3,72 (effectuée sur le mélange d'isomères).

• 3-Bromo-2-[(tert-butoxy-carbonyl)amino]-2-éthoxybenzène-propanoate d'éthyle : **5b**, $R = t\text{Bu}$

Le produit brut est un mélange de deux diastéréoisomères **5bM** et **5bm** en proportions 85/15 (évaluation par RMN).

L'isomère *M* est isolé par recristallisation dans l'éthanol absolu.

5bM : $F = 118^\circ\text{C}$; Rdt = 62%.

RMN ^1H , δ : 7,70 à 7,55 (m, 2H) et 7,45 à 7,30 (m, 3H) (C_6H_5); 5,30 (s, 1H, PhCH); 4,91 (s, 1H, NH); 4,29 (q, 2H, OCH_2 ester); partie AM d'un système AMX_3 : 3,93

et 3,50 avec $J_{AM} = 8,9$ Hz (2H, OCH₂); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,30 (t, 3H) et 1,24 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ¹³C, δ : 167,6 (C¹); 153,4 (NCO); 135,7; 130,5; 129,3 et 128,3 (C aromatiques); 87,1 (C²); 81,0 (CMe₃); 62,2 et 60,5 (2 OCH₂); 54,9 (C³); 28,1 (C(CH₃)₃); 15,3 et 14,0 (2 CH₃).

Anal calc pour C₁₈H₂₆NO₅Br : C, 51,93; H, 6,25; N, 3,36. Tr : C, 52,10; H, 6,25; N, 3,36.

5bm :

RMN ¹H, δ : 7,51 à 7,45 (m, 2H) et 7,30 à 7,23 (m, 3H) (C₆H₅); 5,78 (s, 1H, NH); 5,31 (s, 1H, PhCH); 3,99 (q, 2H, OCH₂ ester); partie AM d'un système AMX₃ : 4,00 et 3,66 avec $J_{AM} = 8,8$ Hz (2H, OCH₂); 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,32 (t, 3H) et 1,09 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ¹³C, δ : 165,9 (C¹); 153,9 (NCO); 136,2; 129,9; 129,1 et 128,1 (C aromatiques); 86,6 (C²); 81,0 (CMe₃); 61,8 et 60,6 (2 OCH₂); 60,2 (C³); 28,2 (C(CH₃)₃); 15,3 et 13,9 (2 CH₃).

Nous avons par ailleurs été amenés à préparer le β -bromo- α -méthoxy- α -aminoester **5b'** pour permettre l'attribution sans ambiguïté des signaux de RMN ¹H des produits obtenus par cyclisation en milieu basique de ces β -bromo- α -alcoxyaminoesters.

Le mode opératoire est celui décrit pour les composés **5b**, en remplaçant l'éthanol par le méthanol, et on obtient, de la même façon, un mélange de deux diastéréoisomères **5b'M** et **5b'm** en proportions 85/15. L'isomère M est isolé par cristallisation dans le méthanol.

5b'M : F = 105°C; Rdt = 55%.

RMN ¹H (80 MHz), δ : 7,70 à 7,48 (m, 2H) et 7,42 à 7,20 (m, 3H) (C₆H₅); 5,35 (s, 1H, PhCH); 4,93 (s, 1H, NH); 4,28 (q, 2H, OCH₂); 3,42 (s, 3H, OCH₃); 1,40 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,29 (t, 3H, CH₃).

5b'm :

RMN ¹H (80 MHz), δ : 7,65 à 7,10 (m, 5H) (C₆H₅); 5,73 (s, 1H, NH); 5,36 (s, 1H, PhCH); 4,22 à 3,87 (m, 2H, OCH₂); 3,55 (s, 3H, OCH₃); 1,43 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,09 (t, 3H, CH₃).

• *3-Bromo-2-éthoxy-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthylbutanoate d'éthyle : 5c, R = Me*

Huile; Rdt = 64%.

RMN ¹H, δ : 5,86 (s, 1H, NH); partie AB d'un système ABX₃ : 4,33 et 4,24 avec $J_{AB} = 10,8$ Hz (2H, OCH₂ ester); 3,69 (s, 3H, OCH₃); partie AM d'un système AMX₃ : 3,82 et 3,58 avec $J_{AM} = 8,8$ Hz (2H, OCH₂); 1,93 (s, 3H) et 1,80 (s, 3H) ((H₃C)₂CBr); 1,32 (t, 3H) et 1,22 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ¹³C, δ : 165,8 (C¹); 155,7 (NCO); 89,5 (C²); 71,7 (C³); 62,2 et 60,9 (2 OCH₂); 52,5 (OCH₃); 31,0 et 29,6 (C(CH₃)₂); 15,2 et 14,0 (2 CH₃).

Anal calc pour C₁₁H₂₀NO₅Br : C, 40,49; H, 6,14; N, 4,29. Tr : C, 41,05; H, 6,13; N, 4,23.

• *3-Bromo-2-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-éthoxy-3-méthylbutanoate d'éthyle : 5c, R = tBu*

F = 43°C; Rdt = 79%.

RMN ¹H, δ : 5,67 (s, 1H, NH); 4,26 (q, 2H, OCH₂ ester); partie AM d'un système AMX₃ : 3,85 et 3,60 avec $J_{AM} = 8,2$ Hz (2H, OCH₂); 1,93 (s, 3H) et 1,80 (s, 3H) ((H₃C)₂CBr); 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,30 (t, 3H) et 1,23 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ¹³C, δ : 165,9 (C¹); 154,4 (NCO); 89,1 (C²); 80,4 (CMe₃); 72,0 (C³); 62,0 et 60,7 (2 OCH₂); 31,2 et 29,7 (C(CH₃)₂); 28,1 (C(CH₃)₃); 15,4 et 14,0 (2 CH₃).

Anal calc pour C₁₄H₂₆NO₅Br : C, 45,65; H, 7,06; N, 3,81. Tr : C, 45,37; H, 7,16; N, 3,86.

(N,N)-Acétals de β -bromo- α -cétoesters

• *3-Bromo-2,2-bis[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthylbutanoate d'éthyle 6c*

A une solution d'imine **1c** (0,7 g, 2,5 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) distillé sur P₂O₅, sont ajoutés successivement le carbamate de méthyle (0,2 g, 2,75 mmol) et l'acide trifluoroacétique (0,6 mL, 7,5 mmol). Le milieu réactionnel est abandonné 24 h à la température ambiante, avant dilution à l'eau et extraction à l'éther. Après séchage de la phase organique sur MgSO₄ et évaporation du solvant, l'huile obtenue cristallise par addition d'hexane. F = 94°C; Rdt = 52%.

RMN ¹H, δ : 6,24 (s, 2H, 2 NH); 4,33 (q, 2H, OCH₂); 3,66 (s, 6H, 2 OCH₃); 1,86 (s, 6H, (H₃C)₂CBr); 1,33 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C, δ : 167,3 (C¹); 155,1 (2 NCO); 75,9 (C²); 68,4 (C³); 53,5 (OCH₂); 52,4 (2 OCH₃); 30,4 (C(CH₃)₂); 14,0 (CH₃).

Anal calc pour C₁₁H₁₉N₂O₆Br : C, 37,18; H, 5,35; N, 7,89. Tr : C, 37,06; H, 5,65; N, 7,82.

• *3-Bromo-2-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthyl-2-(pyridin-2-ylamino)butanoate d'éthyle 7c*

La 2-aminopyridine (0,18 g, 1,9 mmol) est ajoutée à la solution de l'imine **1c** (0,5 g, 1,8 mmol) dans le dichlorométhane (20 mL) distillé sur P₂O₅. Le milieu réactionnel est abandonné 20 h à la température ambiante, avant dilution à l'eau et extraction à l'éther. Après séchage de la phase organique sur MgSO₄ et évaporation du solvant, le produit obtenu est recristallisé dans l'éther. F = 146°C; Rdt = 64%.

RMN ¹H, δ : 7,98 à 7,87 (m, 1H); 7,45 à 7,32 (m, 1H) et 6,65 à 6,56 (m, 2H + 1H) (noyau pyridinique + NH); 5,73 (s, 1H, NH); partie AB d'un système ABX₃ : 4,22 et 4,18 avec $J_{AB} = 10,6$ Hz (2H, OCH₂); 3,37 (s, 3H, OCH₃); 1,91 (s, 3H) et 1,86 (s, 3H) ((H₃C)₂CBr); 1,15 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C, δ : 168,6 (C¹); 155,7 (NCO); 154,5; 146,4; 137,3; 115,2 et 110,9 (C aromatiques); 76,5 (C²); 70,4 (C³); 62,9 (OCH₂); 51,7 (OCH₃); 31,1 et 30,5 (C(CH₃)₂); 13,8 (CH₃).

Anal calc pour C₁₄H₂₀N₃O₄Br : C, 44,92; H, 5,35; N, 11,23. Tr : C, 44,98; H, 5,40; N, 11,35.

• *2-Anilino-3-bromo-2-[(méthoxycarbonyl)amino]propanoate d'éthyle 8a et 2-anilino-3-bromo-2-[(méthoxycarbonyl)amino]benzènepropanoate d'éthyle 8b*

A une solution d'imine **1a** ou **1b** (1,1 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) distillé sur P₂O₅, est ajoutée goutte à goutte, à 0°C et sous agitation, une solution dans le dichlorométhane d'aniline distillée (0,10 g, 1,1 mmol). Après 10 min, la solution est versée sur 15 mL d'eau, avant extraction à l'éther. La phase organique est séchée sur MgSO₄ et le solvant distillé sous pression réduite.

8a : F = 129°C (hexane-éther); Rdt = 68%.

RMN ¹H, δ : 7,20 à 7,14 (m, 2H), 6,92 à 6,87 (m, 1H) et 6,72 à 6,68 (m, 2H) (C₆H₅); 6,40 (s, 1H) et 4,88 (s large, 1H) (2 NH); partie AB d'un système ABX₃ : 4,38 et 4,29 avec $J_{AB} = 10,7$ Hz (2H, OCH₂); système AB : 4,38 et 3,91 avec $J_{AB} = 9,9$ Hz (CH₂Br); 3,62 (s, 3H, OCH₃); 1,28 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C, δ : 169,3 (C¹); 154,6 (NCO); 143,2; 129,2; 121,3 et 117,6 (C aromatiques); 73,3 (C²); 63,5 (OCH₂); 52,2 (OCH₃); 34,5 (C³); 14,0 (CH₃).

Anal calc pour $C_{13}H_{17}N_2O_4Br$: C, 45,22; H, 4,93; N, 8,12.
Tr : C, 45,27; H, 4,98; N, 8,01.

8b : le produit brut est un mélange de deux diastéréoisomères **8bM** et **8bm** en proportions 60/40 (évaluation par RMN). L'isomère M est isolé par cristallisation dans l'éther.

8bM : F = 131°C; Rdt = 48%.

RMN 1H , δ : 7,48 à 7,42 (m, 2H) et 7,37 à 7,28 (m, 3H) (C_6H_5C); 7,15 à 7,08 (m, 2H); 6,84 à 6,77 (m, 1H) et 6,64 à 6,60 (m, 2H) (C_6H_5N); 6,18 (s, 1H, NH); 5,74 (s, 1H, PhCH); 5,00 (s, 1H, NH); partie AB d'un système ABX₃ : 4,25 et 4,23 avec J_{AB} = 10,7 Hz (2H, OCH₂); 3,55 (s, 3H, OCH₃); 1,23 (t, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 168,8 (C^1); 154,3 (NCO); 143,1; 135,5; 129,8; 129,4; 129,0; 128,3; 120,3 et 117,2 (C aromatiques); 75,5 (C^2); 63,2 (OCH₂); 56,1 (C^3); 52,3 (OCH₃); 13,9 (CH₃).

Anal calc pour $C_{19}H_{21}N_2O_4Br$: C, 54,16; H, 4,99; N, 6,65.
Tr : C, 53,93; H, 5,02; N, 6,65.

1-Benzyl-2-oxo-5-phényl-2,3-dihydro-1H-imidazole-4-carboxylate d'éthyle **9**

Une solution d'imine **1b** (0,2 g, 0,6 mmol) dans le dichlorométhane (10 mL) distillé sur P_2O_5 est traitée successivement par l'acide acétique (0,07 mL, 1,2 mmol) et la benzylamine (0,08 mL, 0,7 mmol). Le milieu réactionnel est abandonné 12 h à la température ambiante; il est alors lavé par une solution saturée de $NaHCO_3$, puis par une solution d'acide chlorhydrique à 1 mol L^{-1} . Après séchage de la phase organique et évaporation du solvant, le produit obtenu est recristallisé dans l'éther.

9 : F = 164°C; Rdt = 70%.

RMN 1H , δ : 9,97 (s, 1H, NH); 7,45 à 7,32 (m, 3H); 7,21 à 7,18 (m, 5H) et 7,01 à 6,97 (m, 2H) (2 C_6H_5); 4,80 (s, 2H, CH₂); 4,12 (q, 2H, OCH₂); 1,09 (t, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 159,4 (CO₂Et); 153,1 (NCO); 136,9; 132,9; 130,4; 129,5; 128,5; 128,1; 127,8; 127,5; 127,4 et 110,4 (C aromatiques, C^5 , C^4); 60,6 (OCH₂); 45,0 (CH₂); 13,9 (CH₃).

SM-HR : m/z = 322 (M^+), calc pour $C_{19}H_{18}N_2O_3$ 322,132; tr 322,133.

2-Ethoxyaziridine-1,2-dicarboxylates de dialkyle **10b** et **10c** et 4-éthoxy-2-méthoxy-4,5-dihydro-1,3-oxazole-4-carboxylate d'éthyle **11a**

• Mode opératoire général

Le (O,N)-acétal d'ester β -bromo- α -cétonique **5**, R = Me ou tBu (2,5 mmol), en solution dans le THF anhydre (10 mL), est additionné de tert-butanolate de potassium (1,1 équivalent). La solution est abandonnée 15 h à la température ambiante, puis étendue d'éther (50 mL) et lavée à l'eau (50 mL). La phase organique est séchée sur $MgSO_4$ et le solvant éliminé sous vide.

• 2-Ethoxy-3-phénylaziridine-1,2-dicarboxylate de 2-éthyle 1-méthyle **10b**, R = Me

La réaction est effectuée sur le mélange des deux diastéréoisomères **5bM** et **5bm**; seul **5bM** réagit et le mélange obtenu est composé de l'aziridine **10bM** correspondante et du diastéréoisomère **5bm** n'ayant pas réagi. **10bM** est isolé par cristallisation dans un mélange hexane-éther.

10bM : F = 84°C; Rdt = 55%.

RMN 1H , δ : 7,36 à 7,29 (m, 5H, C_6H_5); partie AB d'un système ABX₃ : 4,32 et 4,29 avec J_{AB} = 10,9 Hz (OCH₂ ester); 4,15 (s, 1H, PhCH); partie AB d'un système

ABX₃ : 3,88 et 3,85 avec J_{AB} = 9,0 Hz (2H, OCH₂); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 1,34 (t, 3H, CH₃ ester) et 1,16 (t, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 167,1 (CO₂Et); 159,3 (NCO₂Me); 132,3; 128,3; 128,1 et 128,0 (C aromatiques); 73,4 (C^2); 65,4 et 62,7 (2 OCH₂); 53,8 (OCH₃); 51,8 (C^3 , $^1J_{CH}$ = 171 Hz); 14,8 et 14,1 (2 CH₃).

Anal calc pour $C_{15}H_{19}NO_5$: C, 61,43; H, 6,48; N, 4,78.
Tr : C, 61,32; H, 6,58; N, 4,73.

• 2-Ethoxy-3-phénylaziridine-1,2-dicarboxylate de 1-tert-butyle 2-éthyle **10b**, R = tBu

L'aziridine **10bM**, obtenue à partir du diastéréoisomère **5bM**, est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : dichlorométhane).

10bM : huile; Rdt = 84%.

RMN 1H , δ : 7,37 à 7,26 (m, 5H, C_6H_5); partie AB d'un système ABX₃ : 4,37 et 4,25 avec J_{AB} = 10,8 Hz (2H, OCH₂ ester); 4,13 (s, 1H, PhCH); 3,83 (q, 2H, OCH₂); 1,48 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,35 (t, 3H, CH₃ ester); 1,14 (t, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 167,3 (CO₂Et); 157,4 (NCO₂tBu); 132,8; 128,1; 128,0 et 127,9 (C aromatiques); 82,2 (CMe₃); 73,4 (C^2); 65,1 et 62,5 (2 OCH₂); 51,7 (C^3 , $^1J_{CH}$ = 171 Hz); 28,0 (C(CH₃)₃); 14,9 et 14,2 (2 CH₃).

SM-HR : le pic moléculaire n'est pas observé; m/z = 262 ($M-OtBu$)⁺, calc pour $C_{14}H_{16}NO_4$: 262,107; tr : 262,107; m/z = 234 ($M-CO_2tBu$)⁺, calc pour $C_{13}H_{16}NO_3$: 234,113; tr : 234,113.

La réaction, effectuée sur le mélange des diastéréoisomères **5bM** et **5bm** en proportions 85/15, fournit les deux aziridines isomères **10bM** et **10bm** dans les mêmes proportions. Les caractéristiques de **10bm** sont déterminées sur ce mélange.

10bm :

RMN 1H , δ : 7,27 à 7,17 (m, 5H, C_6H_5); partie AB d'un système ABX₃ : 3,94 et 3,90 avec J_{AB} = 10,6 Hz (2H, OCH₂ ester); 3,87 (s, 1H, PhCH); partie AM d'un système AMX₃ : 4,15 et 3,77 avec J_{AM} = 8,7 Hz (2H, OCH₂); 1,45 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,19 (t, 3H, CH₃); 0,82 (t, 3H, CH₃ ester).

RMN ^{13}C , δ : 164,4 (CO₂Et); 157,8 (NCO₂tBu); 132,8; 128,0; 127,9 et 127,2 (C aromatiques); 82,4 (CMe₃); 73,3 (C^2); 66,4 et 61,7 (2 OCH₂); 49,0 (C^3 , $^1J_{CH}$ = 170 Hz); 27,9 (C(CH₃)₃); 15,2 et 13,7 (2 CH₃).

Les signaux des groupes éthoxy et éthoxycarbonyl sont attribués par comparaison avec les spectres de RMN 1H des deux 2-méthoxyaziridines isomères **10b'M** et **10b'm** obtenues dans les mêmes conditions.

10b'M : huile; Rdt = 81%.

RMN 1H , δ : 7,30 à 7,21 (m, 5H, C_6H_5); partie AM d'un système AMX₃ : 4,32 et 4,18 avec J_{AM} = 10,9 Hz (2H, OCH₂); 4,08 (s, 1H, PhCH); 3,48 (s, 3H, OCH₃); 1,41 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,29 (t, 3H, CH₃).

10b'm (caractéristiques déterminées sur le mélange M/m(80/20)) :

RMN 1H , δ : 7,35 à 7,26 (m, 5H, C_6H_5); partie AB d'un système ABX₃ : 4,04 et 3,99 avec J_{AB} = 10,8 Hz (2H, OCH₂); 3,76 (s, 1H, PhCH); 3,46 (s, 3H, OCH₃); 1,53 (s, 9H, C(CH₃)₃); 0,91 (t, 3H, CH₃).

• 2-Ethoxy-3,3-diméthylaziridine-1,2-dicarboxylate de 2-éthyle 1-méthyle **10c**, R = Me

L'huile brute obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther-hexane 50/50). Huile; Rdt = 87%.

RMN ^1H , δ : partie AB d'un système ABX₃ : 4,24 et 4,19 avec $J_{AB} = 10,9$ Hz (2H, OCH₂ ester); 3,70 (q dédoublé, 2H, OCH₂); 3,65 (s, 3H, OCH₃); 1,35 (s, 3H) et 1,32 (s, 3H) (C(CH₃)₂); 1,26 (t, 3H) et 1,18 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 166,4 (CO₂Et); 157,8 (NCO₂Me); 75,4 (C²); 64,5 et 62,2 (2 OCH₂); 52,8 (OCH₃); 50,6 (C³); 20,9 et 15,8 (C(CH₃)₂); 14,8 et 14,1 (2 CH₃).

Anal calc pour C₁₁H₁₉NO₅ : C, 53,88; H, 7,76; N, 5,71. Tr : C, 53,50; H, 7,59; N, 5,54.

• *2-Ethoxy-3,3-diméthylaziridine-1,2-dicarboxylate de 1-tert-butyle 2-éthyle 10c*, R = tBu

L'huile brute est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther). Huile; Rdt = 86%.

RMN ^1H , δ : partie AB d'un système ABX₃ : 4,27 et 4,17 avec $J_{AB} = 10,8$ Hz (2H, OCH₂ ester); 3,69 (q, 2H, OCH₂); 1,39 (s, 9H, C(CH₃)₃); 1,36 (s, 3H) et 1,30 (s, 3H) (C(CH₃)₂); 1,26 (t, 3H) et 1,18 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 166,5 (CO₂Et); 155,8 (NCO₂tBu); 81,0 (CMe₃); 75,0 (C²); 64,3 et 61,9 (2 OCH₂); 50,7 (C³); 28,0 (C(CH₃)₃); 21,1 et 15,8 (C(CH₃)₂); 14,9 et 14,2 (2 CH₃).

Anal calc pour C₁₄H₂₅NO₅, 1/4 H₂O : C, 57,63; H, 8,75; N, 4,80. Tr : C, 57,56; H, 8,74; N, 4,95.

SM-HR : le pic moléculaire n'est pas observé; $m/z = 214$ (M-OtBu)⁺, calc pour C₁₀H₁₆NO₄ : 214,107; tr : 214,108; $m/z = 186$ (M-CO₂tBu)⁺, calc pour C₉H₁₆NO₃ : 186,113; tr : 186,112.

11a : Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther-dichlorométhane 20/80). Huile; Rdt = 64%.

RMN ^1H , δ : système AB : 4,62 et 4,39 avec $J_{AB} = 9,7$ Hz (2H, CH₂); partie AB d'un système ABX₃ : 4,30 et 4,27 avec $J_{AB} = 10,7$ Hz (2H, OCH₂ ester); 4,00 (s, 3H, OCH₃); partie AM d'un système AMX₃ : 3,71 et 3,57 avec $J_{AM} = 9,0$ Hz (2H, OCH₂); 1,33 (t, 3H) et 1,23 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 169,8 (CO₂Et); 166,4 (C²); 99,3 (C⁴); 76,0 (C⁵, $^1J_{CH} = 154$ Hz); 62,0 et 59,6 (2 OCH₂); 58,4 (OCH₃); 15,4 et 14,1 (2 CH₃).

SM-HR : le pic moléculaire n'est pas observé; $m/z = 218$ (MH⁺), calc pour C₉H₁₆NO₅ : 218,102; tr : 218,102.

Thermolyse des 2-éthoxyaziridines 10

• *5-Ethoxy-2-méthoxy-4,4-diméthyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole-5-carboxylate d'éthyle 12c*

L'aziridine **10c**, R = Me (0,5 g, 2 mmol) est dissoute dans le toluène anhydre (15 mL). La solution est portée au reflux pendant 72 h. Après élimination du solvant sous pression réduite, l'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther-hexane 60/40). Huile; Rdt = 75%.

RMN ^1H , δ : partie AB d'un système ABX₃ : 4,32 et 4,30 avec $J_{AB} = 10,8$ Hz (2H, OCH₂ ester); 3,89 (s, 3H, OCH₃); partie AM d'un système AMX₃ : 3,72 et 3,45 avec $J_{AM} = 9,0$ Hz (2H, OCH₂); 1,38 (s, 3H) et 1,15 (s, 3H) (C(CH₃)₂); 1,34 (t, 3H) et 1,23 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 166,8 (CO₂Et); 159,6 (C²); 110,5 (C⁵); 70,5 (C⁴); 61,9 et 61,8 (2 OCH₂); 57,3 (OCH₃); 25,8 et 22,3 (C(CH₃)₂); 15,1 et 14,2 (2 CH₃).

SM-HR : $m/z = 245$ (M⁺), calc pour C₁₁H₁₉NO₅ : 245,126; tr : 245,125.

• *3-[(Méthoxycarbonyl)oxy]-2-oxopropanoate d'éthyle 13 et 3-[(méthoxycarbonyl)amino]-3-méthyl-2-oxobutanoate d'éthyle 14*

Une solution d'éthoxyoxazoline **11a** ou **12c** (2,5 mmol) dans 10 mL d'un mélange acétone-eau (80/20) est traitée par 5 gouttes d'acide chlorhydrique concentré. Le milieu est abandonné à la température ambiante pendant 2 h, avant dilution à l'eau et extraction au dichlorométhane. Après lavage par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium et séchage de la phase organique sur MgSO₄, les esters α -cétoniques **13** ou **14** sont isolés sous forme d'huiles.

13 : Rdt = 76%.

RMN ^1H , δ : 5,13 (s, 2H, CH₂); 4,30 (q, 2H, OCH₂); 3,77 (s, 3H, OCH₃); 1,31 (t, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 186,3 (C²); 158,9 (C¹); 155,0 (OCO₂); 69,3 (C³); 63,0 (OCH₂); 55,5 (OCH₃); 13,8 (CH₃).

14 : Rdt = 90%.

RMN ^1H , δ : 5,30 (s large, 1H, NH); 4,23 (q, 2H, OCH₂); 3,58 (s, 3H, OCH₃); 1,49 (s, 6H, C(CH₃)₂); 1,27 (t, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 195,7 (C²); 162,0 (C¹); 156,0 (NCO); 62,1 (OCH₂); 59,8 (C³); 52,4 (OCH₃); 24,7 (C(CH₃)₂); 14,0 (CH₃).

La purification de ces composés **13** et **14** a été effectuée par cristallisation sous forme de 2,4-dinitrophénylhydrazones [19]; les composés **15** et **16** sont recristallisés dans l'éther.

15 : F = 157°C; Rdt = 81% (à partir de **13**).

RMN ^1H , δ : 12,60 (s, 1H, NH); 9,15 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 8,41 (dd, $J = 2,5$ Hz et $J = 9,5$ Hz, 1H); 8,13 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) (3H aromatiques); 5,12 (s, 2H, CH₂); 4,45 (q, 2H, OCH₂); 3,86 (s, 3H, OCH₃); 1,41 (t, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 161,0 (C¹); 155,3 (OCO₂); 143,8 (C²); 140,5; 133,0; 132,0; 129,8; 122,9 et 117,0 (C aromatiques); 66,5 (C³); 62,7 (OCH₂); 55,2 (OCH₃); 14,0 (CH₃).

Anal calc pour C₁₃H₁₄N₄O₉ : C, 42,16; H, 3,78; N, 15,14. Tr : C, 41,81; H, 4,05; N, 15,06.

SM-HR : $m/z = 370$ (M⁺), calc pour C₁₃H₁₄N₄O₉ : 370,076; tr : 370,077; $m/z = 294$ (M-MeOCO₂H)⁺, calc pour C₁₁H₁₀N₄O₆ : 294,060; tr : 294,061.

16 : F = 126°C; Rdt = 85% (à partir de **14**).

RMN ^1H , δ : 13,22 (s, 1H, NH); 9,13 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H); 8,38 (dd, $J = 2,5$ Hz et $J = 9,5$ Hz, 1H); 8,05 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H) (3H aromatiques); 5,21 (s, 1H, NH); 4,48 (q, 2H, OCH₂); 3,62 (s, 3H, OCH₃); 1,70 (s, 6H, C(CH₃)₂); 1,42 (t, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C , δ : 161,0 (C¹); 155,6 (NCO); 144,7 (C²); 143,3; 139,5; 131,2; 129,8; 123,1 et 116,9 (C aromatiques); 62,4 (OCH₂); 56,7 (C³); 52,0 (OCH₃); 27,5 (C(CH₃)₂); 14,1 (CH₃).

Anal calc pour C₁₅H₁₉N₅O₈ : C, 45,34; H, 4,79; N, 17,63. Tr : C, 45,27; H, 4,66; N, 17,33.

SM-HR : $m/z = 397$ (M⁺), calc pour C₁₅H₁₉N₅O₈ : 397,123; tr : 397,125; $m/z = 322$ (M-MeOCONH₂)⁺, calc pour C₁₃H₁₄N₄O₆ : 322,091; tr : 322,092.

Oxazolidinones 17

L'aziridine **10**, R = tBu (2 mmol) est dissoute dans le toluène anhydre (15 mL). La solution est portée au reflux pendant 18 h. Après élimination du solvant sous pression réduite, l'huile est purifiée par chromatographie sur gel de silice (éluant : éther-hexane 50/50 pour **17b** et 20/80 pour **17c**).

• **5-Ethoxy-2-oxo-4-phényl-1,3-oxazolidine-5-carboxylate d'éthyle 17b**

Elle est obtenue à partir de **10bM**. F = 98°C (hexane); Rdt = 81%.

RMN ¹H, δ : 7,35 à 7,27 (m, 5H, C₆H₅); 6,59 (s, 1H, NH); 4,87 (s, 1H, PhCH); partie AM d'un système AMX₃ : 3,83 et 3,57 avec J_{AM} = 9,1 Hz (2H, OCH₂); 3,67 (q, 2H, OCH₂ ester); 1,28 (t, 3H) et 0,87 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ¹³C, δ : 164,6 (CO₂Et); 157,2 (C²); 134,7; 129,3; 128,6 et 127,3 (C aromatiques); 106,6 (C⁵); 65,9 (C⁴, ¹J_{CH} = 151 Hz); 62,3 et 62,1 (2 OCH₂); 15,2 et 13,5 (2 CH₃).

Anal calc pour C₁₄H₁₇NO₅ : C, 60,22; H 6,09; N, 5,02. Tr : C, 60,03; H, 6,04; N, 4,95.

• **5-Ethoxy-4,4-diméthyl-2-oxo-1,3-oxazolidine-5-carboxylate d'éthyle 17c**

F = 65°C (hexane); Rdt = 85%.

RMN ¹H, δ : 6,44 (s, 1H, NH); partie AB d'un système ABX₃ : 4,33 et 4,31 avec J_{AB} = 10,8 Hz (2H, OCH₂ ester); partie AM d'un système AMX₃ : 3,80 et 3,48 avec J_{AM} = 9,0 Hz (2H, OCH₂); 1,41 (s, 3H) et 1,25 (s, 3H) (C(CH₃)₂); 1,35 (t, 3H) et 1,24 (t, 3H) (2 CH₃).

RMN ¹³C, δ : 165,9 (CO₂Et); 156,3 (C²); 106,1 (C⁵); 62,3 et 61,8 (2 OCH₂); 61,1 (C⁴); 25,3 et 21,7 (C(CH₃)₂); 15,1 et 14,2 (2 CH₃).

Anal calc pour C₁₀H₁₇NO₅ : C, 51,95; H, 7,36; N, 6,06. Tr : C, 51,66; H, 7,43; N, 6,13.

Evolution des β-bromo-α,α-diaminoesters 6c, 7c et 8a

• **2-[(Méthoxycarbonyl)amino]-3,3-diméthylaziridine-1,2-dicarboxylate de 2-éthyle 1-méthyle 18**

Une solution de l'aminal **6c** (0,5 g, 1,4 mmol) dans le THF anhydre (10 mL) est additionnée de *tert*-butanolate de potassium (1,1 equiv). Le milieu est abandonné 15 h à la température ambiante, puis étendu d'éther (20 mL) et lavé à l'eau (20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et les solvants sont éliminés. L'huile obtenue cristallise dans un mélange éther-hexane. F = 111°C; Rdt = 72%.

RMN ¹H, δ : 6,84 (s, 1H, NH); partie AB d'un système ABX₃ : 4,34 et 4,32 avec J_{AB} = 10,9 Hz (2H, OCH₂); 3,85 (s, 3H) et 3,22 (s, 3H) (2 OCH₃); 1,69 (s, 3H) et 1,38 (s, 3H) (C(CH₃)₂); 1,36 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C, δ : 166,5 (CO₂Et); 153,3 et 152,1 (2 NCO); 91,1 (C²); 66,9 (C³); 62,6 (OCH₂); 53,3 et 50,9 (2 OCH₃); 21,9 et 19,3 (C(CH₃)₂); 14,1 (CH₃).

Anal calc pour C₁₁H₁₈N₂O₆ : C, 48,17; H, 6,57; N, 10,22. Tr : C, 48,35; H, 6,75; N, 10,10.

• **4-Anilino-2-méthoxy-4,5-dihydro-1,3-oxazole-4-carboxylate d'éthyle 19**

Une solution d'α-anilinoaminoester **8a** (0,5 g, 1,4 mmol) dans le THF anhydre (10 mL) est additionnée de *tert*-butanolate de potassium (1,1 equiv). Le milieu est abandonné 12 h à la température ambiante, avant dilution dans l'éther (20 mL) puis lavage à l'eau (20 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et les solvants sont éliminés. Une chromatographie sur gel de silice (éluant : éther-hexane 70/30) permet de purifier **19**. Huile; Rdt = 58%.

RMN ¹H, δ : 7,13 à 7,07 (m, 2H); 6,75 à 6,70 (m, 1H) et 6,45 à 6,42 (m, 2H) (C₆H₅); système AB : 5,00 et 4,47 avec J_{AB} = 8,8 Hz (2H, CH₂); 4,86 (s, 1H, NH); partie AB d'un système ABX₃ : 4,19 et 4,14 avec J_{AB} = 11,2 Hz (OCH₂); 3,88 (s, 3H, OCH₃); 1,10 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C, δ : 171,2 (CO₂Et); 165,9 (C²); 143,5; 129,3; 119,3 et 114,7 (C aromatiques); 84,2 (C⁴); 74,6 (C⁵, ¹J_{CH} = 155 Hz); 62,5 (OCH₂); 58,4 (OCH₃); 13,9 (CH₃). Anal calc pour C₁₃H₁₆N₂O₄ : C, 59,09; H, 6,06; N, 10,61. Tr : C, 59,01; H, 6,09; N, 10,32.

• **2-[(Méthoxycarbonyl)amino]-3,3-diméthyl-2,3-dihydroimidazo[1,2-a]pyridine-2-carboxylate d'éthyle 20**

Une solution d'α-(pyridin-2-ylamino)-α-aminoester **7c** (0,4 g, 1,1 mmol) dans le toluène anhydre (10 mL) est portée au reflux pendant 15 h. Le milieu est lavé par une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (20 mL), puis épuisé au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur MgSO₄, avant évaporation des solvants. L'huile obtenue cristallise dans un mélange éther-hexane. F = 87°C; Rdt = 57%.

RMN ¹H, δ : 7,05 à 6,97 (m, 2H); 6,45 à 6,42 (m, 1H) et 5,94 à 5,89 (m, 1H) (4 CH=); 5,74 (s, 1H, NH); partie AB d'un système ABX₃ : 4,24 et 4,21 avec J_{AB} = 10,7 Hz (2H, OCH₂); 3,67 (s, 3H, OCH₃); 1,75 (s, 3H) et 1,42 (s, 3H) (C(CH₃)₂); 1,26 (t, 3H, CH₃).

RMN ¹³C, δ : 169,6 (CO₂Et); 159,1 (NCO); 156,2 (C=N); 138,0; 130,2; 114,0 et 105,1 (4 CH); 89,3 (C²); 70,2 (C³); 61,8 (OCH₂); 52,2 (OCH₃); 25,1 et 23,4 (C(CH₃)₂); 14,1 (CH₃).

Anal calc pour C₁₄H₁₉N₃O₄ : C, 57,34; H, 6,48; N, 14,34. Tr : C, 56,91; H, 6,52; N, 14,13.

Remerciements

Nous remercions le Conseil Régional de Bretagne (Rennes) pour le soutien financier qu'il nous a apporté pour ce travail.

Références

- 1 Danion-Bougot R, Danion D, Francis G, *Tetrahedron Lett* (1990) 26, 3739
- 2 Hiemstra H, Speckamp WN, *Additions to N-acyliminium Ions : Comprehensive Organic Synthesis*, Trost BM Ed, Pergamon, Oxford, New York, 1991, vol 2, p 1047
- 3 Williams RM, *Synthesis of Optically Active α-Amino Acids*, Baldwin JE et Magnus PD Eds, Pergamon, Oxford, New York, 1989, vol 7, p 95
- 4 Duhamel L, Duhamel P, Poirier JM, *Tetrahedron Lett* (1973) 43, 4237
- 5 De Kimpe N, Verhé R, De Buyck L, Moëns L, Salmon P, Schamp N, *Synthesis* (1982) 765
- 6 Miossec B, Danion-Bougot R, Danion D, *Synthesis* (1994) 1171
- 7 Nunami K, Hiramatsu K, Hayashi K, Matsumoto K, *Tetrahedron* (1988) 44, 5467
- 8 Zefirov N, Makhon'kov D, *Chem Rev* (1982) 82, 615
- 9 Schmidt U, Öhler E, Häusler J, Poisel H, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products*, Herz W, Grisebach HG, Kirby GW Ed, Springer, Vienne, 1979, vol 37
- 10 Kolar AJ, Olsen RK, *J Org Chem* (1980) 45, 3246
- 11 De Poortere H, De Schryver FC, *Tetrahedron Lett* (1970) 45, 3949
- 12 Nair V, *Small Ring Heterocycles*, Hassner A Ed, Wiley, New York, 1983, part 1, chap 2
- 13 Amos J, Castro B, Selve C, *Bull Soc Chim Fr* (1993) 130(5), 683
- 14 a) Armstrong FB, *Biochemistry*, 3^{ème} ed, Oxford Student Editions, Oxford University, Oxford, New York, 1989, chap 9
b) Kobori Y, Myles DC, Whitesides GM, *J Org Chem* (1992) 57, 5899

- c) Dalmas V, Demuynck C, *Tetrahedron Asymmetry* (1993) 1169
- 15 Léa PJ, Wallsgrove RM, Mifflin BJ, *Chemistry and Biochemistry of the Amino Acids*, Barrett GC Ed, Chapman and Hall, Londres, New York, 1985, chap 6
- 16 a) King SW, Riordan JM, Holt EH, Stammer C, *J Org Chem* (1982) 47, 3270
b) Brois SJ, *J Org Chem* (1962) 27, 3532
- c) Krueger GM, Kaplan F, Orchin M, Faul WH, *Tetrahedron Lett* (1965) 3979
- 17 Dermer OC, Ham GE, *Ethylenimine and Other Aziridines*, Academic, New York, Londres, 1969, chap 1
- 18 Deyrup JA, *Small Ring Heterocycles*, Hassner A Ed, Wiley, New York, 1983, part 1, chap 1
- 19 Vogel AI, *Practical Organic Chemistry*, 3^{ème} Ed, Longmans, Londres, 1956, chap 3, p 344