

Elzbieta Kozlowska-Gramsz† et Gérard Descotes\*

†Université de Lodz, Laboratoire de Chimie Organique, Narutowicza,  
90 136 Lodz, Pologne\*Université Lyon I, Laboratoire de Chimie Organique II, ERA 689 CNRS, ESCIL,  
Villeurbanne, France  
Reçu le 15 septembre 1981

La régiosélectivité et la stéréosélectivité de l'addition photochimique des nitrènes et de l'alcoolysé ou de l'hydrolyse des aziridines intermédiaires sont étudiées sur **1** et **2**. Ces réactions sont régiospécifiques et fortement stéréosélectives pour conduire à des aminocétals ou des aminocétals dont les structures ont été établies.

J. Heterocyclic Chem., 20, 671 (1983).

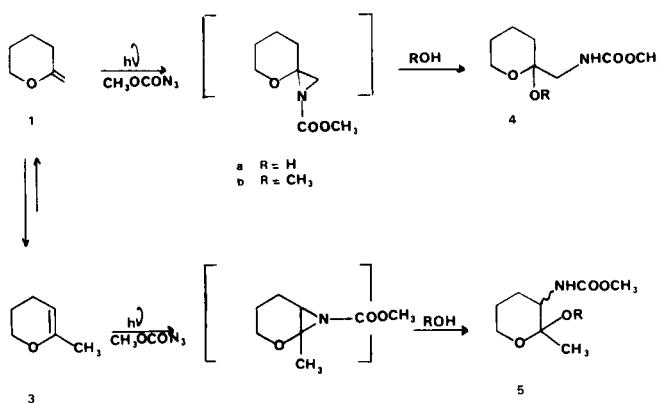
De récents travaux (1,2) ont montré l'intérêt des nitrènes dans leur addition sur éthers vinyliques cycliques et des sucres insaturés. La formation d'amino acétals pouvait être généralisée sur des éthers vinyliques substitués pour confirmer la régiosélectivité de l'ouverture des aziridines intermédiaires. Cette tentative a été effectuée sur le méthylène-2 tétrahydropyranne (**1**). En outre, la régiosélectivité de l'alcoolysé des aziridines intermédiaires a été étudiée sur le méthoxy-2 dihydro-5,6- $\gamma$ -pyranne (**2**) en vue d'aboutir à des aminoacétals substitués. L'addition des nitrènes a donc été réalisée sur ces deux substrats insaturés **1** et **2**.

#### Photoaddition de l'azidoformate de méthyle sur **1**.

Le méthylène-2 tétrahydropyranne **1** est un éther vinylique substitué qui a été récemment utilisé dans la synthèse de spirocétals ionophores (3). Sa préparation demeure difficile compte tenu de la facile isomérisation de **1** en **3**. Cependant, l'azidoformate de méthyle conduit après addition du nitrène obtenu par voie photochimique sur **1**, à une azidirine intermédiaire substituée et à la suite d'une méthanolysé au composé **4** (75%) en mélange avec **5 cis + trans** (13%).

Le composé hydroxylé **4a** peut résulter soit de l'addition d'eau sur l'azidirine intermédiaire, soit de l'hydrolyse de **4b** effectuée dans le dioxane. Ce semicétal est en forme tautomère avec sa structure linéaire comme précédemment observé pour des aminocétals de type voisin (4,5).

#### SCHEMA I



En outre la vitesse de disparition de **1** en fonction du temps comparée à celle du dihydropyranne montre que cet éther vinylique substitué est légèrement plus réactif.

#### Photoaddition de l'azidoformate d'éthyle sur **2**.

L'acétal insaturé **2** dont la réactivité vis à vis des nitrènes a déjà été comparée avec celles des éthers vinyliques (2) réagit également avec l'azidoformate d'éthyle sous rayonnement uv en donnant les deux aziridines attendues et isolables **6** et **7** (13:87). Par analogie avec l'ouverture des époxydes correspondants (6,7,8) et sur la base du déplacement chimique du proton  $\text{H}_4$  ( $\delta = 4,9$  ppm), les produits d'alcoolysé des aziridines **6** et **7** correspondent aux dérivés **8** et **9**. Le même mélange de **8** + **9** (22:78) peut être obtenu par photolyse "directe" (2) de **2** en présence d'azidure et de méthanol. Les déplacements chimiques et les constantes de couplage des protons  $\text{H}_2$  (tableau 1) permettent de préciser la configuration et la conformation de chacun de ces composés en accord avec d'autres données bibliographiques (7).

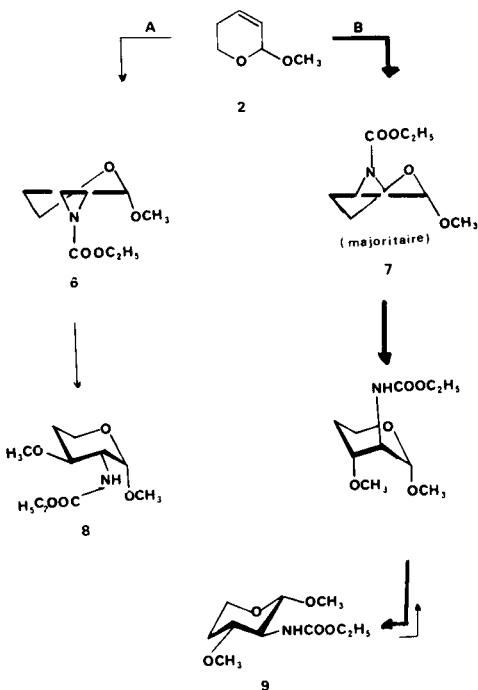
Les résultats obtenus montrent donc que l'addition du nitrène est fortement stéréoorientée selon la voie B confirmant l'influence du substituant alcoxy axial dans cette réaction (2). Par contre, l'ouverture des aziridines **6** et **7** différencieront d'après les couplages en rmn du proton acétalique ( $\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3} \cong 3$  Hz pour **6** et  $\cong 0$  Hz pour **7**), comme dans le cas des époxydes correspondants (8) est régiospécifique et stéréospécifique avec attaque nucléophile en position 4 en *trans* du groupe aziridino.

Les composés obtenus (tableau 1) **8** et **9** présentent des configurations et conformations qui ont été établies sur la base des données bibliographiques d'après leurs spectres de rmn (6,7,9).

Tableau 1

Composés	$\delta_{\text{H}_2}$	$\delta_{\text{H}_3}$	$\delta_{\text{H}_4}$	$\text{J}_{\text{H}_2-\text{H}_3}$	$\text{J}_{\text{H}_3-\text{H}_4}$	$\delta_{\text{OCH}_3}$	$\delta_{\text{NH}}$
<b>6</b>	4,8	—	—	2,5 à 3 Hz	—	3,32	—
<b>7</b>	4,75	2,55	—	0 Hz	6 Hz	3,35	
<b>8</b>	4,65	—	4,9 m	3,5 Hz	—	{ 3,37 3,3	6
<b>9</b>	4,4	—	4,9 m	5 Hz	—	{ 3,4 3,37	6

## SCHEMA 2



En conclusion, l'addition des nitrènes sur **1** et **2** est régiospécifique et stéréosélective comme dans le cas d'autres dihydropyrannes ou sucres insaturés (1,2). L'isolation des aziridines intermédiaires pour **2** montre l'influence prédominante du substituant alcoxy axial sur la stéréoreIENTATION de l'attaque des nitrènes. L'ouverture régiospécifique et stéréospécifique de ces aziridines permet d'accéder à divers produits d'addition de type trans dans le cas de **2**. Ces résultats confirment et complètent les précédentes données obtenues avec les éthers vinyliques cycliques et sucres insaturés.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS de Solaize. Les spectres ir ont été enregistrés sur Perkin Elmer 231 et les spectres de rmn sur Brucker CW 80 ( $^1\text{H}$ ) ou sur Varian XL 100 ( $^{13}\text{C}$ ). Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au tétraméthylsilane.

Photolyse de l'azidoformiate de méthyle avec **1**.

On mélange à 0°, 0,05 m de composé **1** fraîchement distillé (contenant 5 à 10% de **3**) préparé selon (3) avec 0,01 m d'azidoformiate de méthyle et 3 cm<sup>3</sup> de méthanol. Le mélange est ensuite soumis à un rayonnement uv avec une lampe Hanovia moyenne pression de 450 watts munie d'un filtre Corex durant 24 heures à 25°. Après photolyse suivie par ir, on évapore l'alcool sous vide et on sépare les constituants du mélange par chromatographie en phase liquide analytique (silicagel, éluant: pentane: acétate d'éthyle) ou par chromatographie en phase gazeuse (colonne VO-101 à 10%).

Méthoxy-2 méthoxycarbonylamino méthyl-2 tétrahydropyranne (**4**, R = CH<sub>3</sub>).

Ce composé a été obtenu avec un rendement de 75%; ir (deuteriochloroforme):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3350 (NH), 1715 (C=O); rmn  $^1\text{H}$  (deuteriochloroforme):  $\delta$  1,6 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,35 (s, 2H,

-CH<sub>2</sub>-NH), 3,7 (s, 5H, COOCH<sub>3</sub> et -CH<sub>2</sub>-O), 4,85 (s, 1H, NH déplaçable par l'eau lourde); rmn  $^{13}\text{C}$  (deuteriochloroforme):  $\delta$  157 (C=O), 97,5 (C-2), 61,4 (C-6), 52 et 47,7 (OCH<sub>3</sub>), 45 (C-méthylène), 31,24 et 12,2 (C-3, C-4, C-5); spectre de masse: m/e (abondance relative) 203 (15% M<sup>+</sup>), 172 (11,5), 140 (4,7), 115 (100), 88 (1,1).

Anal. Calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub> (203): C, 53,19; H, 8,43; N, 6,89. Trouvé: C, 52,8; H, 8,48; N, 6,89.

Méthoxy-2 méthyl-2 méthoxycarbonylamino-3 tétrahydropyranne (**5**, *cis* + *trans*).

Le mélange est obtenu avec un rendement de 13% (avec un rapport 5:1 de stéréoisomères); ir (deuteriochloroforme):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3400 (NH), 1715 (C=O); rmn  $^1\text{H}$  (deuteriochloroforme):  $\delta$  1,2-1,25 (2s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,65 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 3,18-3,2 (2s, 3H, l'eau lourde), 3,75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3,55-3,75 (m, 3H, CH<sub>2</sub>-O et NH déplaçable avec l'eau lourde); spectre de masse: (abondance relative) à 203 (M<sup>+</sup>), 172 (13), 145 (6), 101 (100).

Hydroxy-2 méthoxycarbonylamino méthyl-2 tétrahydropyranne (**4b**).

Ce composé a été obtenu en mélange avec sa forme tautomère linéaire à partir de **1** en remplaçant l'alcool par l'eau avec un rendement de 52%. A partir de **4a**, ce même composé a été préparé après un traitement de 2 heures dans un mélange eau-dioxane (1:1) à 40° (ou quelques jours à température ambiante); ir (tétrachlorure de carbone):  $\nu$  cm<sup>-1</sup> 3400 (NH, OH), 1715 (C=O); rmn  $^1\text{H}$  (deuteriochloroforme):  $\delta$  1,65 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2,3 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2,5 (m, 4H, CH<sub>2</sub>, NH, OH déplaçables avec l'eau lourde); 3,75 (s, OCH<sub>3</sub>); spectre de masse: (abondance relative) (M-H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup> 171 (39), 114 (46), 101 (93), 88 (100).

Photolyse de l'azidoformiate d'éthyle avec **2**.

On mélange à 0°, 0,05 m de **2** (**8**) avec 0,05 m d'azidoformiate d'éthyle. On réalise la photolyse comme précédemment en suivant par ir la disparition de la bande correspondant au groupe azido ( $\nu$  cm<sup>-1</sup> 2120-2170). Le mélange obtenu après 48 heures de traitement contient les deux aziridines **6** et **7** détectées par CPV (colonne OV 101 à 10%) (13:87) avec un rendement de 53% (voir tableau 1 pour rmn). Le traitement de ce mélange brut par 3 cm<sup>3</sup> de méthanol durant 2 heures à une température voisine de 40° permet de préparer les composés **8** + **9** dont l'analyse contéssimale (Anal. Calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>: C, 51,49; H, 8,21; N, 6,01. Trouvé: C, 51,7; H, 8,09; N, 6,3) et l'analyse spectrale (voir rmn tableau 1) confirment les structures.

Les pourcentages de **8** et **9** estimés par CPV sont de 22:78 et le rendement observé pour ce mélange est de 84%. Ce mélange est obtenu également avec des proportions de **8** + **9** analogues et un rendement global semblable en utilisant la photolyse directe de **2** (1,25 mm) avec l'azidoformiate d'éthyle (2,5 mm) et du méthanol (0,75 cm<sup>3</sup>) durant 24 heures selon un procédé précédent décris (2).

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- (1) E. Kozlowska-Gramsz et G. Descotes, *Tetrahedron Letters*, 563 (1981).
- (2) E. Kozlowska-Gramsz et G. Descotes, *Can. J. Chem.*, **60**, 558 (1982).
- (3) R. E. Ireland et D. Habich, *Tetrahedron Letters*, 1389 (1981).
- (4) R. Aguilera et G. Descotes, *Bull. Soc. Chim. France*, 3323 (1966).
- (5) J. H. Altena, G. A. M. Van Den Ouwehand, C. J. Teunis et S. B. Tjan, *Carbohydr. Res.*, **92**, 37 (1981).
- (6) A. Banaszek et A. Zamojski, *Pol. J. Chem.*, **53**, 287 (1979).
- (7) D. Descours, D. Anker, J. Y. Sollaard, J. Legheand et H. Pacheco, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **14**, 67 (1979).
- (8) M. Cahu et G. Descotes, *Bull. Soc. Chim. France*, 2975 (1968).
- (9) D. H. Buss, L. Hough, L. D. Hall et J. F. Manville, *Tetrahedron*, **21**, 69 (1965).

## English Summary.

The regioselectivity and stereoselectivity of the photochemical addition of nitriles to **1** and **2** and the alcoholysis or hydrolysis of intermediates aziridines were studied. These reactions are regiospecific and strongly stereoselective to give aminoketals or aminoacetals.