

STEREOCHIMIE EN SERIE AZIRIDINE—XIII†

N-CHLORATION D'AZIRIDINES SECONDAIRES, REDUCTION DE N-CHLOROAZIRIDINES CETOQUES

P. BARET, M. BOURGEOIS, C. GEY et J. L. PIERRE*

Laboratoire de Chimie Organique, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, B.P. 53, 38041 Grenoble Cedex, France

(Received in France 10 March 1978; Received in the UK for publication 25 May 1978)

Abstract—Four stereoisomeric secondary N-chloroaziridinyl alcohols have been obtained from trans-2-benzoyl-3-phenyl aziridine. A study of the steric course of N-chlorination and reduction processes is described.

Les N-chloroaziridines sont aisément obtenues en traitant les aziridines secondaires par l'hypochlorite de tertiobutyle ou l'hypochlorite de sodium ou le N-chlorosuccinimide.²⁻¹¹ Cependant, très peu de N-chloroaziridines C-fonctionnalisées sont décrites.¹²⁻¹⁴ La plupart des études effectuées sur les N-chloroaziridines concernent l'inversion de l'azote: celle-ci est lente et les invertomères sont isolables.

Si la stéréochimie des aziridines N-chlorées a bien été étudiée, la stéréochimie de la réaction de N-chloration ne semble pas l'avoir été et l'un des buts de ce travail est d'examiner ce point dans le cadre de composés C-fonctionnalisés qui nous intéressent par ailleurs. En effet, les alcools aziridiniques secondaires semblent doués de propriétés biologiques intéressantes¹⁵ et nous désirions tester leurs homologues N-chlorés.

Nous avons d'autre part montré que la réduction de cétones aziridiniques tertiaires est assujettie à une induction asymétrique exceptionnelle qui, de surcroît, peut être dirigée.^{16,17} Compte tenu des possibilités offertes par les réactions d'ouverture du cycle aziridine,¹⁸ les alcools aziridiniques peuvent constituer d'utiles synthons pour des synthèses stéréodirigées d'aminoalcools et dérivés. Il nous a semblé intéressant d'étendre nos travaux sur la stéréochimie de la réduction des cétones aziridiniques au cas de composés N-chlorés. En effet, la présence d'un halogène sur l'atome d'azote est susceptible d'engendrer un cours stérique nouveau pour la réduction (grosseur et polarité notamment différentes de celles des substituants de l'azote précédemment envisagés). En outre, ce groupement N-chloro, labile, peut être utilisé de façon temporaire sur le cycle aziridine.

RESULTATS

Un certain nombre de N-chloroaziridines C-fonctionnalisées a été préparé (cétones, esters, nitriles).¹⁹ Nous décrivons seulement, dans ce domaine, un ensemble de travaux effectués à partir de la trans benzoyl-2 phényl-3 aziridine 1.

Les réactions principales sont décrites dans la Fig. 1, les autres figures correspondant à des études annexes réalisées pour étayer les résultats. Le Tableau 1 regroupe les caractéristiques RMN des composés préparés.

N-chloration de la trans benzoyl-2 phényl-3 aziridine 1

Les deux invertomères N-chlorés 2c et 2t correspondant à 1 avaient été isolés par Padwa,¹² qui n'avait ni discuté la stéréochimie de la réaction de N-chloration ni attribué les configurations respectives de 2c et 2t. Le traitement de 1 par l'hypochlorite de tertiobutyle conduit quantitativement à 2c et 2t qui peuvent être séparés par CCM. Ils peuvent être dosés par RMN mais l'attribution des configurations relatives pose un problème délicat. Plusieurs auteurs semblent admettre qu'un proton cis du chlore résonne à champ plus faible qu'un proton cis du doublet de l'azote.⁴⁻¹¹ Cependant, pour des cas où les attributions ont pu être faites sans ambiguïté grâce à la séquence indiscutable des constantes de couplage sur un noyau aziridine ($J_{cis} > J_{trans} > J_{gem}$), des inversions de déplacement chimique par rapport à cette règle ont été observées⁵ et il ne nous semble pas rigoureux d'attribuer les configurations relatives de 2c et 2t sur la seule base des déplacements chimiques.

Nos attributions ont été établies en utilisant les critères suivants: (a) les spectres RMN (dans $CDCl_3$) des deux composés sont très inégalement affectés par l'adjonction du "réactif" Eu (DPM). Un déblindage général est observé pour l'un des spectres alors que celui de l'autre isomère n'est pratiquement pas modifié. Le groupement carbonyle étant le seul site d'association (aucun effet LIS n'est observé pour la chloro-1 phényl-2 aziridine) il semble évident que si cette association n'a lieu que pour l'un des isomères celui-ci ne peut être que 2t pour lequel le groupement carbonyle est beaucoup plus accessible (Fig. 2). (b) il est connu qu'un couplage $J^{14}N-C-H$ peut être mis en évidence seulement si l'hydrogène est trans du substituant de l'azote.⁸ Dans le cas de 2c, les raies correspondant à H_α doivent être élargies par le couplage benzylique et celles correspondant à H_α doivent l'être par le couplage $J^{14}NH_\alpha$; dans le cas de 2t, les raies correspondant à H_α sont élargies et par le couplage benzylique et par $J^{14}NH_\alpha$ alors que les raies correspondant à H_α doivent être fines (Fig. 2).

L'application de ce critère pouvait être facilitée par l'attribution respective des raies de résonance à H_α et H_β pour chaque isomère (les effets de substituants—phényle, chlore, benzoyle, doublet—sur les déplacements chimiques étant trop multiples pour faire cette attribution *a priori*). Les composés 2c et 2t deutériés en α ont été préparés par les réactions de la Fig. 3; le taux de deu-

†Partie XII: Réf. 1.

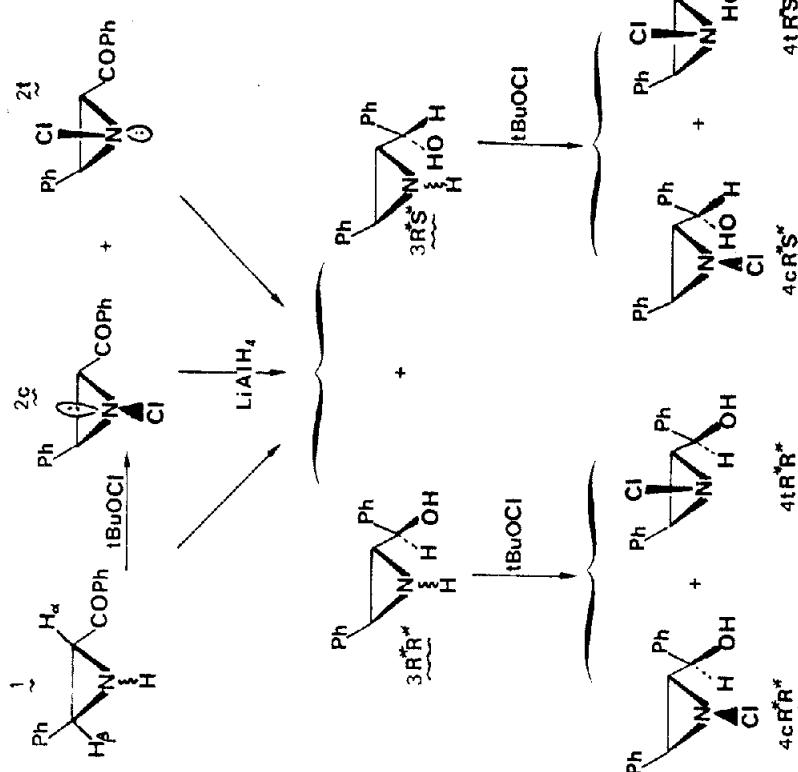


Table 1. Caractéristiques RMN (à 60 MHz) des aziridines préparées

Composés (solvant)	$\delta \text{H}_\alpha \times 10^6$	$\delta \text{H}_\beta \times 10^6$	$\delta \text{H}_\alpha \times 10^6$	$\text{J}^\ddagger \text{H}_\alpha \text{H}_\beta$ (Hz)	$\text{JH}_\alpha \text{H}_\beta$ (Hz)
1 (CCl ₄)	3.25	3.02	—	2.4	—
1 (CDCl ₃)	3.50	3.17	—	2.0	—
2c (CCl ₄)	3.75	3.95	—	5.2	—
2c (CDCl ₃)	3.95	4.05	—	4.8	—
3RR* (CCl ₄)	3.94	3.94	—	—	—
3RR* (CDCl ₃)	4.15	3.95	—	5.7	—
3R*R'S* (CDCl ₃)	3.34(0)	3.12(d)	4.75(d)	3.1	3.3
3R*R'S* (CDCl ₃)	2.53(q)	3.05(d)	4.62(d)	3.1	5.1
4cRR'S* (CDCl ₃)	2.68(l)	3.60(d)	5.05(d)	5.1	5.1
4RR'S* (CDCl ₃)	3.0(q)	3.71(d)	4.90(d)	6.0	3.5
4RR'S* (CDCl ₃)	2.70(q)	3.05(d)	5.06(d)	5.7	8.3
4cRR'R* (CDCl ₃)	3.25(q)	3.50(d)	4.55(d)	6.0	7.2

[†]La relation trans entre H_α et H_β est toujours vérifiée et aucune des réactions effectuées n'entraîne d'épimérisation à ce niveau. Un effet important sur ce couplage est induit par le groupement N-chloro, mais celui-ci reste un couplage trans, J_{cis} étant supérieur à 7 Hz pour toutes les aziridines N-chlorées connues.

Fig. 1. Tous les composés N-chlorés, traités par NaBH_4MeOH , conduisent aux composés N-hydrogénés dont ils étaient issus.

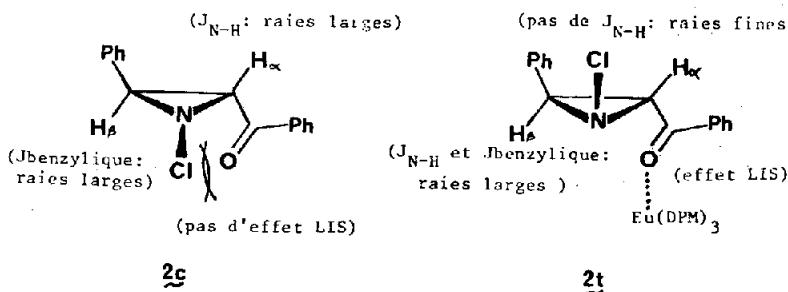


Fig. 2.

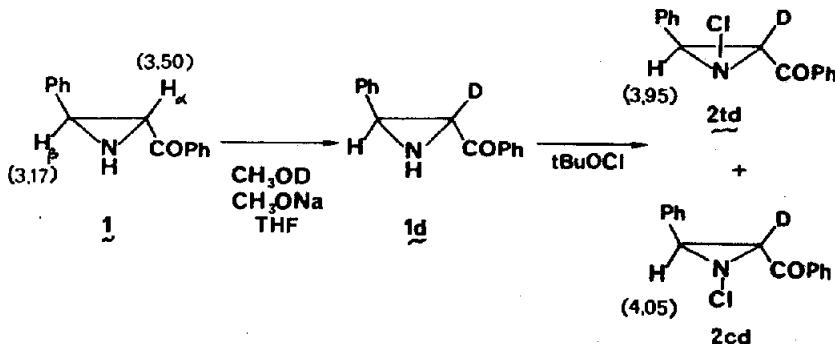


Fig. 3. (δ ppm à 60 MHz dans CDCl_3).

terioration est supérieur à 95%. Les attributions de déplacements chimiques ont pu ainsi être faites rigoureusement pour 1, 2c et 2t (cf. Tableau 1).

La mesure des largeurs à mi-hauteur des raies de résonance pour H_a et H_b (effectuée sur spectre à 100 MHz) a confirmé l'attribution de configuration précédente (la largeur à mi-hauteur du signal de H_a de $2c$ est 1.5 fois plus grande que celle du signal de H_a de $2t$) permettant de caractériser sans ambiguïté $2c$ et $2t$. Cette attribution sera encore confirmée plus loin par un critère thermodynamique.

Les composés **2c** et **2t** sont stables et peuvent être conservés au réfrigérateur. A la température ambiante, ils s'équilibrent lentement. Afin de discuter la stéréochimie de la réaction de N-chloration nous avons étudié cette équilibration qui a été suivie par RMN dans le benzène à 33°, respectivement à partir de **2c** et **2t**. La Fig. 4 décrit ces expériences (le total de **2c** et **2t** est toujours de 100%).

La réaction de N-chloration de 1 a également été effectuée dans le benzène à 33°, directement dans le tube de mesure RMN. La composition du mélange évolue avec le temps et l'équilibrage peut être atteinte beaucoup plus rapidement qu'en l'absence de réactif (Fig. 4). Nous l'avons en particulier constaté en utilisant une cétone de départ contenant encore des traces d'iode utilisée lors de sa préparation. La première mesure peut être effectuée après moins de deux minutes de réaction; celle-ci est déjà totale et il n'y a plus de trace de 1 alors qu'il s'est formé plus de 95% de 2t et moins de 5% de 2c. L'équilibre (67% de 2c, 33% de 2t) est atteint en une heure (au lieu de 8 h en l'absence de réactif). 2t est le produit cinétique de la réaction, mais 2c est le plus stable. Il est à noter que cette constatation conforte les attributions de configurations précédentes: le phényle est plus

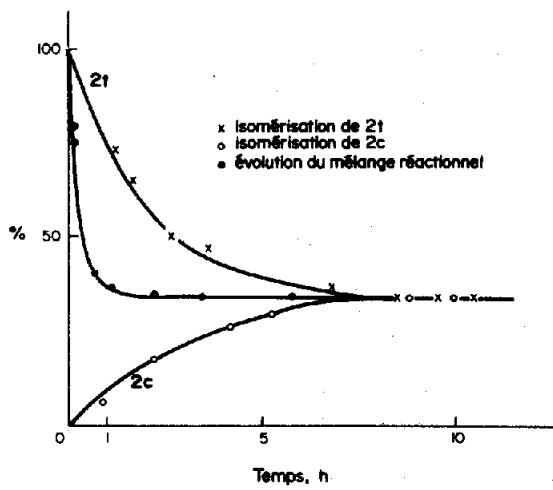


Fig. 4.

encombrant que le benzoyle (ce qui est par exemple déduit des valeurs A d'Eliel en série cyclohexanique) et 2c doit être normalement le produit le plus stable.

Réduction des cétones 1, 2c et 2t

Les cétones 2c et 2t isolées puis traitées par NaBH_4 dans le méthanol conduisent à la cétone 1, à condition d'opérer avec un défaut de réactif. Cette réaction avait été effectuée par Padwa qui n'avait pas donné de précisions opératoires. Nous l'avons reproduite et par ailleurs étendue à d'autres N-chloro aziridines.¹⁹

Les réactions avec LiAlH_4 sont réalisées dans l'éther en faisant tomber la cétone dans la solution éthérrée contenant un excès d'hydrure. La réaction a été

effectuée pour **1** (la stéréochimie de la réduction des cétones aziridiniques secondaires n'avait jamais été étudiée), ainsi que pour **2c** et **2t**. Les faces du groupement carbonyle de **1**, **2c** et **2t** sont diastéréotopes et une induction asymétrique intervient. Nous obtenons, dans les trois cas, avec des stéréosélectivités variables, les alcools secondaires **3R*S*** et **3R*R*** dont les configurations relatives sont établies par voie chimique (*cf.* plus loin). Pour **2c** et **2t** le chlore a donc été "enlevé" au cours de la réaction. Les rendements sont quantitatifs. Le Tableau 2 regroupe les résultats obtenus, identiques de -60° à $+35^\circ$. Nous y avons joint le résultat de réduction du mélange thermodynamique (**2c** + **2t**) à la température ordinaire.

Les spectres RMN de **3R*R*** et **3R*S***, séparés par CCM sont décrits dans le Tableau 1.

Tableau 2. Réductions par $\text{LiAlH}_4/\text{Et}_2\text{O}$

Substrat	3R*S%*	3R*R%*
1	80	20
2c	35	65
2t	75	25
2c \rightleftharpoons 2t (67%)	46	54
	(33%)	

*Configurations relatives des alcools **3R*R*** et **3R*S***: formation stéréospécifique d'une azabicyclo[3.1.0]oxathiazolidine-1,2,3 et étude par effet Overhauser*

Comme pour les alcools aziridines secondaires N-alkylés,¹⁶ le spectre RMN notamment différent pour les deux alcools épimères **3** (ce qui permet leur dosage), ne constitue pas un critère évident d'attribution de configuration. Avec les alcools N-alkylés, les attributions avaient été faites¹⁶ par la méthode chimique de Deyrup;²⁰ le traitement par $\text{SOCl}_2\text{-NaH}$ transforme stéréospécifiquement les alcools secondaires aziridiniques en dérivés d'oxo-2 oxathiazolidine-1,2,3. La RMN permet de distinguer facilement les oxathiazolidines épimères (Fig. 5). Dans le cas d'alcools tertiaires à fonction aziridine secondaire et de plus substitués en α , Laurent avait observé un déroulement de la réaction notamment différent;²¹ il n'obtenait pas d'ouverture du noyau aziridine mais observait la formation stéréospécifique d'azabicyclo[3.1.0]oxo-2 oxathiazolidine-1,2,3, la configuration de ces hétérocycles étant déterminée par effet Overhauser.

L'alcool **3** obtenu de façon majoritaire dans la réduction de **1**,[†] soumis à la réaction avec $\text{SOCl}_2\text{-NaH}$, conduit à un composé unique identifié à une azabicyclo[3.1.0]oxo-2 oxathiazolidine-1,2,3 par RMN, spectrographie de masse et analyse centésimale. La réaction de cyclisation semble donc caractéristique des alcools aziridiniques à fonction amine secondaire. La constante de couplage de 3.1 Hz entre les protons H_4 et H_α (Fig. 5) ne peut être utilisée pour caractériser leur relation *cis* ou *trans*, faute de références pour ce type de composé et de caractéristiques précises concernant la conformation de cet hétérocycle. Nous avons donc également utilisé l'effet Overhauser. L'attribution des divers pics de

résonance (dans CCl_4) n'est pas ambiguë: H_4 donne un doublet à 6.20 ppm ($J = 3.1$ Hz), H_β un doublet à 2.98 ppm ($J = 3.6$ Hz) et H_α un quartet à 2.53 ppm dans lequel on retrouve les couplages précédents.

L'irradiation de H_4 entraîne un effet Overhauser de 14% sur H_α et aucun effet sur H_β . L'irradiation de H_α entraîne un effet sur H_4 et aucun effet sur H_β . L'irradiation de H_β n'entraîne aucun effet. Le composé étudié est donc nécessairement *cis*, H_α et H_4 étant suffisamment proches pour entraîner un effet. Au contraire, si nous avions eu affaire à l'isomère *trans*, l'irradiation de H_4 aurait accru l'intensité du signal de H_β (H_4 et H_β dans l'isomère *trans* sont très proches) mais n'aurait en aucun cas perturbé le signal de H_α . Ce résultat implique que l'alcool étudié, alcool majoritaire de la réduction de **1** est l'isomère **R*S***.

*N-Chloration des alcools **3R*R*** et **3R*S****

Les alcools **3R*R*** et **3R*S*** traités séparément par l'hypochlorite de tertiobutyle conduisent respectivement aux alcools **4R*R*** et **4tR*R*** d'une part, **4cR*S*** et **4tR*S*** d'autre part.

Les alcools **4** traités par NaBH_4 dans le méthanol conduisent respectivement à l'alcool **3R*R*** ou **3R*S*** dont ils étaient issus: il n'y a donc pas eu épimérisation.

En série **R*R*** comme en série **R*S***, **4c** et **4t** sont distingués (comme **2c** et **2t**) par l'effet LIS qui n'est notable, dans chaque cas, que pour l'un des termes, sans nul doute celui dont l'hydroxyle est le plus accessible, soit **4t**. Cette attribution est corroborée par la cohérence interne des résultats du Tableau 1.

Les réactions de N-chloration ont été suivies en RMN dans CDCl_3 à 33°.

4t est le produit cinétique dans les deux cas; une décomposition partielle des produits empêche d'atteindre véritablement l'équilibre.

Il est à noter que, dans les conditions de la réaction, l'équilibration entre **4c** et **4t**, pour les deux cas, est beaucoup plus lente que l'équilibration entre **2c** et **2t**.

Nous avons également observé en RMN l'évolution d'un mélange de **4c** et **4t** de configuration relative **R*S*** en l'absence de réactif: le mélange contenant initialement 73% de **4tR*S*** n'a pratiquement pas évolué au bout de 3 h alors qu'en présence du réactif il n'y a plus que 62% de **4tR*S*** au bout de 2 h de réaction. Une décomposition partielle empêche de suivre plus longtemps le phénomène.

DISCUSSION

Réactions de N-chloration

Cas de 1. L'isomère **2t** est le produit cinétique de la réaction. Lopez²² avait montré que l'invertomère privilégié de **1** était **1c** (Fig. 6) favorisé par une liaison hydrogène $\text{N}-\text{H}\cdots\text{O}=\text{C}$ intramoléculaire.

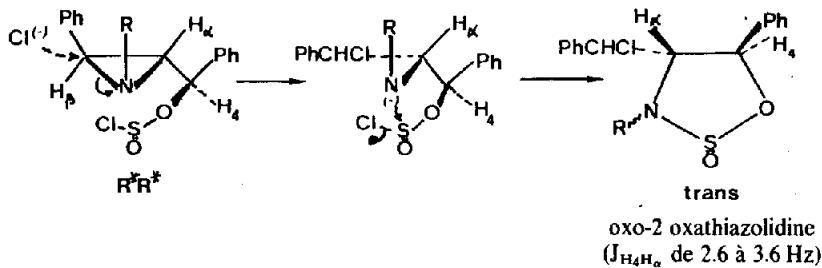
Si l'inversion de l'azote est lente devant la réaction de N-chloration, **2t** sera le produit cinétique. Si l'inversion de l'azote est rapide devant la N-chloration, le résultat observé implique que **1c** réagisse plus rapidement que **1t**; ceci semble peu logique dans la mesure où le phényle est plus encombrant que le benzoyle.

La barrière d'inversion des aziridines secondaires est de l'ordre de 11 kcal mol⁻¹ (probablement plus élevée dans le cas **1c** \rightarrow **1t** du fait de la liaison hydrogène). La réaction de N-chloration est très rapide et nous pensons que la stéréochimie de la réaction reflète la configuration à l'azote du substrat aziridinique, le principe de Curtin-Hammett ne s'appliquant pas au cas étudié.

[†]Nous n'avons pas effectué la réaction à partir de l'autre épimère n'en disposant que d'une très faible quantité.

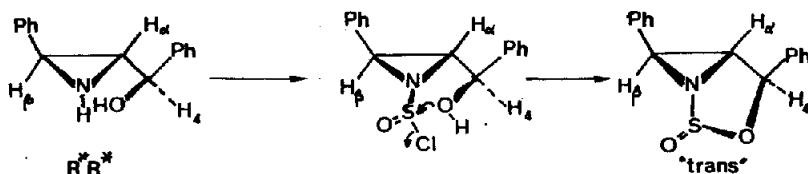
[‡]Ainsi, par exemple, la réaction $\text{NH}_3 + \text{ClOH} \rightarrow \text{NH}_2\text{Cl} + \text{H}_2\text{O}$ a une énergie d'activation de 2.5 kcal mole⁻¹.

Réaction de Deyrup



De même, l'alcool R^*S^* conduit à l'oxo-2 oxathiazolidine cis: $J_{H_4H_x} = 5.4$ à 7 Hz.

Réaction de Laurent



De même, l'alcool R^*S^* conduit à l'azabicyclooxathiazolidine cis.

Effet Overhauser

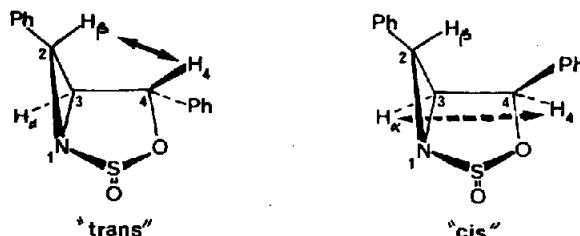


Fig. 5. Réaction avec $\text{SOCl}_2\text{-NaH}$.

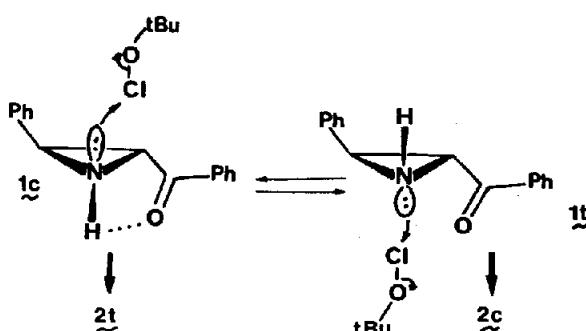


Fig. 6.

Cas de $3R^*R^*$ et $3R^*S^*$. Dans les deux cas, $4t$ est le produit cinétique de la réaction, de façon moins sélective que pour 1 , plus nettement toutefois pour $3R^*S^*$ que pour $3R^*R^*$. Si l'on considère toujours que la réaction de N-chloration est plus rapide que l'inversion de l'azote, les configurations à l'azote du précurseur 3 induisent la

stéréochimie des produits et sont celles reportées sur la Fig. 7.

La stabilisation par liaison hydrogène intramoléculaire a été mise en évidence pour l'invertomère de type $3t$ dans le cas d'alcools aziridiniques N-alkylés.¹ Il est évident que l'invertomère de type $3c$ peut également être chélaté

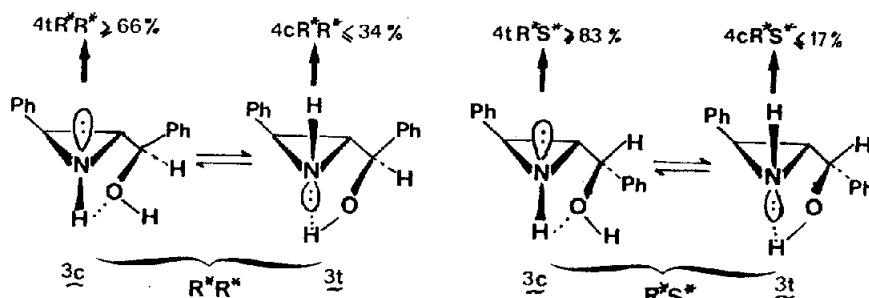


Fig. 7.

dans le cas des alcools aziridiniques N-hydrogénés. La force de la liaison hydrogène n'est d'ailleurs pas le seul phénomène mis en jeu en ce sens qu'elle fait intervenir des isomères de rotation différents pour 3c et 3t.

Il resterait à justifier pour les termes N-chlorés, l'accélération observée de l'isomérisation $t \rightarrow c$. Ce phénomène doit être dû à un échange chimique, il n'y a aucune raison pour que soit accélérée l'inversion de l'azote proprement dite, la réaction ou l'isomérisation de produit étant effectuée dans le même solvant. Quelques réactions complémentaires effectuées à partir de 2c et 2t séparément ont montré que l'isomérisation n'était pas accélérée par adjonction de 1 ou d'alcool tertiobutylique. Elle n'est pas non plus accélérée notablement par adjonction de $t\text{BuOCl}$ —ce qui pourrait infirmer notre hypothèse—mais elle est par contre fortement accélérée par adjonction d'iode. Nous avons par ailleurs prouvé la possibilité d'échange chimique: l'homologue N-bromé de 2 traité par $t\text{BuOCl}$ se transforme partiellement en 2. Une étude générale des réactions à l'azote des aziridines

N-chlorées est en cours et devrait éclairer le problème considéré.

Réactions de réduction par LiAlH_4 (Tableau 2)

Le fait d'obtenir avec 1, 2c et 2t une stéréosélection différente montre que le carbone réagit avant la fonction N-chloro. La configuration à l'azote intervient dans la stéréochimie de la réduction du carbone. C'est au cours de l'hydrolyse (le milieu étant basique) que le chlore est substitué. Nous avons effectivement vérifié que l'hydrolyse basique de 4c et 4t conduisait à 3. Cette conclusion est également étayée par la réduction réalisée avec un défaut de LiAlH_4 (0.2 mole de LiAlH_4 pour une mole de 2c et 2t): la réduction du carbone est totale et le groupement N-chloro totalement transformé en N-H.

L'effet de température observé (quasi invariance de stéréosélectivité avec la température) lors de la réduction de 2c et 2t implique que ce sont bien 2c et 2t qui sont respectivement réduits et non pas un mélange des deux invertomères déjà interconvertis. En effet, si l'intercon-

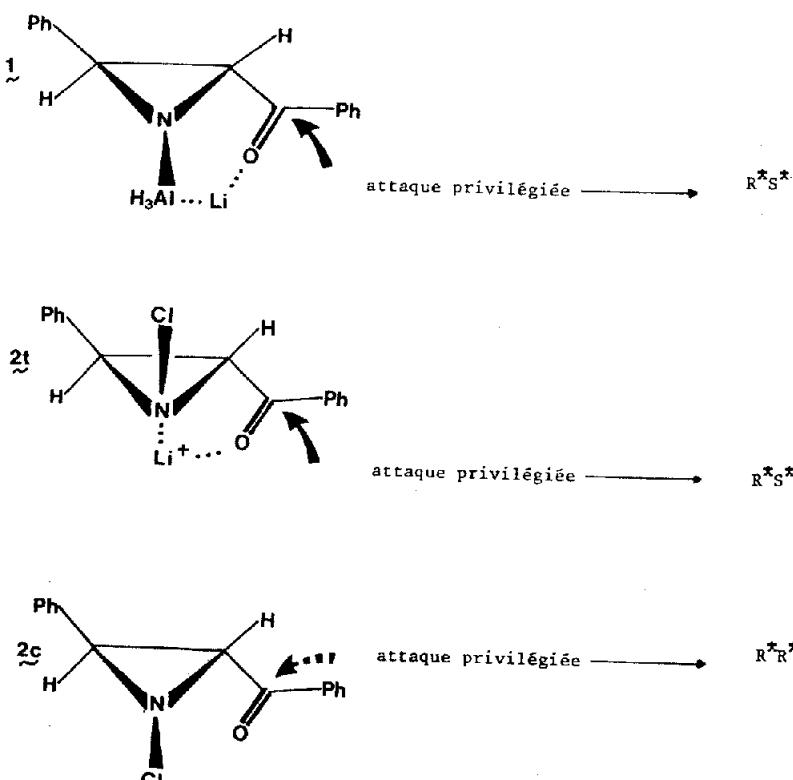


Fig. 8. Réduction des cétones aziridiniques.

version de **2c** et **2t** était rapide devant la réduction, le résultat devrait varier nettement avec la température. Ce point est corroboré par la réduction du mélange thermodynamique de **2c** et **2t**: les valeurs expérimentales obtenues sont pratiquement identiques aux valeurs calculées (48% et 52% respectivement pour **3R*S*** et **3R*R***) en pondérant les résultats obtenus à partir de **2c** et **2t** purs. La réduction est plus rapide que l'inversion à l'azote d'une aziridine N-chlorée.

Le sens de la stéréosélection observé avec **1** (80% d'alcool **R*S***) est celui prévu par le modèle cyclique de réduction.^{16,17} Celui-ci doit toutefois s'établir différemment dans ce cas, du fait de la réaction avec le groupement N-H et fait intervenir l'aluminium en plus de Li^+ (Fig. 8 comme l'a par exemple décrit Lattes²³ dans le cas d'aminocétones. C'est un modèle cyclique analogue à celui décrit dans Réf. 17 qui doit intervenir pour **2t** (Fig. 8). La baisse relative de stéréosélectivité par rapport aux cas des cétones N-alkylées peut se justifier par le moindre pouvoir chélatant de l'azote dans un groupement N-chloro; un modèle à chaîne ouverte intervient partiellement. C'est ce modèle qui est mis en jeu pour **2c** dans lequel le modèle cyclique ne peut exister: le conformère initial le plus probable doit être—*a priori*—celui de la Fig. 8. Il préfigure un état de transition conduisant à l'alcool **R*R***. Quoiqu'il en soit, la stéréosélection observée reste inférieure à celle obtenue dans les autres cas, ce qui est naturel dans le cas des modèles à chaîne ouverte.

CONCLUSION

Nous avons préparé avec de bons rendements quatre alcools secondaires aziridiniques N-chlorés dont nous avons établi les configurations relatives. Ces composés nouveaux sont actuellement en cours d'études pharmacologiques.

L'étude de la stéréochimie de la N-chloration permet de dégager, outre les principes qui la régissent, des modes opératoires conduisant à des réactions fortement stéréosélectives. La stéréochimie de la réduction des cétones est réglée par la configuration à l'azote et son sens peut être rationalisé et prévu.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés soit à 60 MHz sur un spectrographe Perkin-Elmer R-24, soit à 100 MHz sur appareil Varian HA 100, avec le TMS en référence interne. Les mesures d'effet Overhauser ont été effectuées sur un spectrographe Varian XL 100, les échantillons, dans CCl_4 , ont été dégazés sous 10^{-5} mm Hg. Les spectres IR (cm^{-1}) ont été enregistrés sur appareil Perkin-Elmer 237. Les séparations par chromatographie sur couche mince ont été réalisées sur gel de Silice Merck PF (254 + 366). Les microanalyses n'ont été effectuées que sur les produits nouveaux et sont en accord avec les valeurs théoriques des éléments C, N, H; S.

Phénol-2 benzoyl-3 aziridine. Préparée selon Réf. 25. Rendement 60%; $F = 100\text{--}102^\circ$; IR: 1675 ($\nu_{\text{C=O}}$), 3230 (ν_{NH}).

N-Chloro cétones **2c et **2t**.** Préparées selon Réf. 12.

2t est obtenue par élimination du solvant après 2 min de réaction; le mélange thermodynamique est isolé après 3 h de réaction.

2t et **2c** sont séparées par CCM (plaquette de 2 mm d'épaisseur, éluant benzène, extraction à l'acétate d'éthyle). R_f 0.55 (**2t**), 0.70 (**2c**). IR: 1680 ($\nu_{\text{C=O}}$); $F_{2t} = 84^\circ$; $F_{2c} = 86^\circ$.

Réduction de **1**, **2c** et **2t** par LiAlH_4

Une solution de 1 g de cétone dans 20 ml d'éther anhydre est ajoutée à 25° , à 0.5 g de LiAlH_4 dans 20 ml d'éther. Après hydrolyse, extraction et séchage sur Na_2CO_3 , le produit brut est examiné en RMN. Les alcools **3R*S*** et **3R*R*** sont séparés par CCM (éluant: benzène-acétate d'éthyle 40:60; extraction à l'éther): R_f **3R*S*** = 0.25; R_f **3R*R*** = 0.35. IR: 3250 (ν_{OH}); 2900, 1550, 1270, 1030. Masse: $M\text{-H}_2\text{O} = 207$, même fragmentation pour les deux diastéréoisomères. Les dosages des diastéréoisomères sont effectués par RMN sur le mélange brut.

Action de SOCl_2 sur **3R*S***

On ajoute une solution de 0.25 ml de SOCl_2 dans 5 ml de THF à un mélange de 2.5×10^{-3} mol (560 mg) d'aziridine alcool et 0.18 g de NaH dans 40 ml de THF, à 20° . Après une heure sous agitation, le solvant est éliminé et le résidu repris par 50 ml d'éther anhydre. On ajoute 20 ml d'eau, la phase organique est lavée par une solution de bicarbonate de sodium à 5%. On séche sur Na_2CO_3 . Le produit est isolé par CCM (éluant: benzène, extraction à l'éther): $R_f = 0.25$. IR: 1185 ($\nu_{\text{S=O}}$). Masse: $(M\text{-SO}_2) = 202$, $(M\text{-SO}_2\text{-C}_6\text{H}_5) = 130$.

Réduction par NaBH_4

2c + 2t: on ajoute, par portions, 0.25×10^{-3} mole de NaBH_4 à une solution de 10^{-3} mole de cétone dans 2 ml de méthanol. La réaction est suivie par CCM (benzène-acétate d'éthyle 1:1). Seule la cétone **1** se forme, lentement. On n'observe pas d'alcools **3**.

4R*R* et **4R*S***: On suit le même mode opératoire; la transformation en alcools **3** est observée par RMN.

Chloration des alcools **3R*R*** et **3R*S***

On opère comme pour **2c** et **2t**. Les produits sont trop instables pour être isolés par CCM. La réaction est quantitative et le mélange des diastéréoisomères est étudié directement en RMN. Les alcools N-chlorés peuvent être conservés à -40° .

Deutérialisation de **1**

On traite 223 mg (10^{-3} mole) de **1** par 150 mg de méthylate de sodium dans 4 ml de MeOD et 2 ml de THF pendant trois jours à 25° . Après évaporation des solvants, le résidu est repris à l'eau (1 ml) et à l'éther. On séche sur Na_2CO_3 . Le taux de deutérialisation est supérieur à 95%.

Remerciements—Nous remercions MM. Laurent et Duplan (Université de Lyon) pour l'aide qu'ils nous ont apportée dans ce travail.

REFERENCES

- P. Baret, J. L. Pierre et R. Perraud, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 707 (1975).
- V. F. Bystrov, R. G. Kostyanovskii, O. A. Panshin, A. V. Stepaniants et O. A. Yuzhikova, *Opt. Spectr. USSR* 19, 122 (1965).
- D. Felix et A. Eschenmoser, *Angew. Chem. Int. Ed.* 7, 224 (1968).
- J. M. Lehn et J. Wagner, *Chem. Comm.* 148 (1968).
- S. J. Brois, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 506, 508 (1968).
- P. G. Gassman, D. K. Dugos et S. E. Trent, *J. Am. Chem. Soc.* 92, 2084 (1970).
- R. G. Kostyanovskii, Z. E. Samoilova et I. I. Tchervin, *Tetrahedron Letters* 719 (1969).
- R. G. Kostyanovskii, A. A. Formichev et V. M. Novikov, *Zhur. Strukt. Khim.* 12, 722 (1971).
- R. Annunziata, R. Fornasier et F. Montanari, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1133 (1972).
- R. G. Kostyanovskii et Z. E. Samoilova, *Izvest. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* 3, 727 (1969).
- R. G. Kostyanovskii, V. I. Markov et I. M. Gella, *Tetrahedron Letters* 1301 (1972).
- A. Padwa et A. Battisti, *J. Org. Chem.* 36, 230 (1971).
- D. L. Nagel et N. H. Cromwell, *J. Heterocycl. Chem.* 11, 1093 (1974).
- N. Furukawa et S. Oae, *Synthesis* 30 (1976).

- ¹⁵P. Baret, A. Boucherle, H. Handel, A. Million, J. L. Pierre, A. Stenger, M. Charveron et H. Lauressergues, *Eur. J. Med. Chem.* **12**, 149 (1977).
- ¹⁶J. L. Pierre, H. Handel et P. Baret, *Tetrahedron* **30**, 3213 (1974).
- ¹⁷H. Handel et J. L. Pierre, *Tetrahedron* **31**, 997 (1975).
- ¹⁸O. C. Dermer et G. E. Ham, *Ethylenimine and Others Aziridines*. Academic Press, New York (1969).
- ¹⁹M. Bourgeois, résultats non publiés.
- ²⁰J. A. Deyrup et C. L. Moyer, *J. Org. Chem.* **35**, 3424 (1970).
- ²¹Y. Diab, J. C. Duplan et A. Laurent, *Tetrahedron Letters* 1093 (1976).
- ²²A. Lopez, Thèse de Doctorat de Spécialité, Toulouse (1974).
- ²³E. Costes, C. Benard, et A. Lattes, *Tetrahedron Letters* 1185 (1976).
- ²⁴N. H. Cromwell, N. G. Barker, R. H. Wankel, P. Vanderhost, F. W. Olson et J. H. Anglin, *J. Am. Chem. Soc.* **73**, 1044 (1951).
- ²⁵P. L. Southwick et D. R. Christman, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 1886 (1952).