

APPROCHE MECANISTIQUE DE L'HYDROLYSE ACIDE DES N-ACYL-2,2-DIMETHYLAZIRIDINES

Madiha KAMOUN MHIRI ^a, Firas ABOUMESSAAD ^b, Mohamed Lotfi EFRIT, ^a Néji BESBES ^{b*}

^a *Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, 2092, El Manar, Tunis, Tunisie. E-mail: mhirimadiha@yahoo.fr; mohamedlotfi.efrit@fst.rnu.tn*

^b *Laboratoire Physicochimie de Matériaux Minéraux et leurs Applications, Centre National des Recherches en Sciences des Matériaux, Soliman, 8027, Tunisie. E-mail: firasaboumessaad@gmail.com ; besbesneji@yahoo.fr*

(Reçu le 15 Juin 2013, accepté le 16 Juillet 2013)

RESUME: Les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1** se réarrangent en présence de solutions aqueuses de H₂SO₄ (3 et 23% en poids), à température ambiante et pendant quatre jours en un mélange d'oxazolines **2**, d'amidoalcools **3** et de N-méthallylamides **4** avec des rendements dépendant de l'acidité du milieu et de la nature du groupe acyle de l'aziridine **1**. Un mécanisme a été avancé pour expliquer la formation de ces trois produits **2**, **3** et **4**.

Mots clés: N-acylaziridine, étude mécanistique, isomérisation, réarrangement acide.

ABSTRACT: The N-acyl-2,2-dimethylaziridines **1** are rearranged in presence of aqueous solutions of H₂SO₄ (3 and 23% wt) at room temperature for four days into a mixture of oxazolines **2**, amidoalcohols **3** and N-methallylamides **4** with yields depending on the acidity of the media and the nature of acyl group of the aziridine **1**. An mechanism has been advanced to explain the formation of these three products **2**, **3** and **4**.

Keywords: acid rearrangement, N-acylaziridine, isomerisation, mechanistic study.

INTRODUCTION

Les aziridines sont des composés hautement réactifs formés de trois atomes. Lorsque l'azote du cycle porte un substituant autre que l'hydrogène, il sera converti par ouverture du cycle en d'autres composés utiles. En effet ces hétérocycliques jouent un rôle important en tant que précurseurs et intermédiaires en chimie organique [1] et en pharmacochimie [2]. Ils forment le squelette des produits naturels comme les mitomycines [3] et les produits qui présentent des activités biologiques intéressantes comme la pumiliotoxine-c [4] et le verrulotoxime [5].

Dans nos précédents travaux, nous avons réalisé l'isomérisation par l'acide sulfurique concentré des N-acylaziridines diversement substitués en oxazolines correspondantes [6]. Nous avons aussi montré que l'hydrolyse neutre des N-acyl-2,2-diméthylaziridines conduit aux amidoalcools par attaque exclusive de l'eau sur le carbone C2 le plus encombré du cycle [7]. D'un autre côté, Brown a étudié de son côté l'hydrolyse neutre et l'hydrolyse basique des N-arylaziridines en éthylarylamides [8]. D'autres auteurs ont obtenu un mélange d'oxazolines et d'amidoalcools résultant de la coupure des liaisons C2-N et C3-N du N-benzoyl-2-isopropylcarboxylate aziridine catalysée par des acides de Lewis (BF₃/H₂O, Cu (OTf)₂) [9-12].

RESULTATS ET DISCUSSION

Suite à ces travaux se rapportant sur la chimie des N-acylaziridines, nous avons décidé d'examiner la stabilité des 2,2-diméthylaziridines N-substituées par un groupe propanoyle **1a**, benzyloyle **1b** et benzoyle **1c** dans deux solutions aqueuses de concentrations variables en H₂SO₄ (3% et 23% en poids). Ainsi, l'hydrolyse en présence de cet acide de Bronsted des trois composés **1a-c** à la température ambiante et pendant quatre jours conduit à un mélange d'oxazolines **2a-c**,

* Correspondant, email: besbesneji@yahoo.fr

d'amidoalcools **3a-c** et de N-méthallylamides **4a-c** résultant de l'ouverture régiospécifique du cycle aziridine du côté du carbone C2 le plus substitué. (Schéma 1).

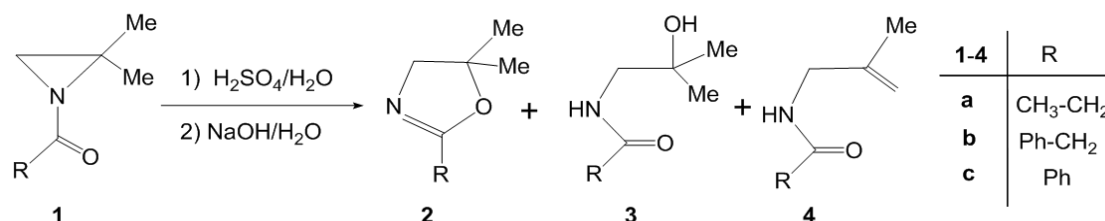


Schéma 1: Action de l'acide sulfurique dilué sur les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1**.

L'analyse des résultats regroupés dans le Tableau I révèle que le rendement globale de la réaction d'hydrolyse acide des aziridines **1a**, **1b** et **1c** dépend de l'acidité du milieu réactionnel.

De plus, nous avons remarqué que l'augmentation de la concentration de la solution acide aqueuse de 3% à 23% entraîne également une augmentation du taux de conversion de l'oxazoline **2** au dépend de ceux de l'amidoalcool **3** et de l'allylamide **4**. Pour interpréter ces résultats, nous avons proposé que les produits **3** et **4** sont instables en milieu acide et se cyclisent au cours du temps en oxazoline **2**.

Tableau I: Influence de la concentration en H₂SO₄ sur le réarrangement des aziridines **1**.

Entrée	Aziridine	H ₂ SO ₄ (% en poids)	Rdt (%) ^a	2 (%) ^b	3 (%) ^b	4 (%) ^b
1	1a	3	66	33	51	16
2	1b	3	34	6	76	18
3	1c	3	71	4	92	4
4	1a	23	39	49	38	13
5	1b	23	50	22	64	14
6	1c	23	38	45	53	2

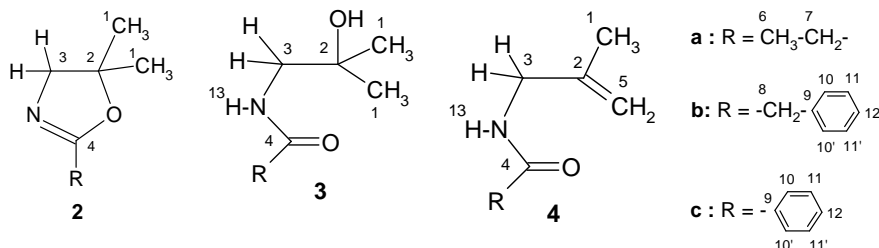
a: rendement global de la réaction, b: taux de conversion en produit

Il est aussi intéressant de noter que l'obtention des N-méthallylamides **4a-c** à température ambiante est un résultat inattendu. En effet, nous avons synthétisé ces produits **4a-c** dans des conditions expérimentales plus dures en chauffant les aziridines **1a-c** dans le toluène à reflux pendant deux jours [13]. De plus, la possibilité de formation des allylamides **4a-c** par déshydratation des amidoalcools **3a-c** est exclue car ce type d'élimination ne peut être que dans des conditions drastiques [14]. Ces résultats indiquent bien que le produit **4** ne se forme qu'à partir du réactif **1** et non pas du réarrangement des deux autres produits **2** et **3**.

Les produits purs obtenus après séparation sur colonne de silice sont identifiés par spectroscopie IR, de RMN ¹H et RMN ¹³C. Sur le spectre IR de l'oxazoline **2**, on note la disparition de la bande de valence relative au groupement C=O dans la région 1668-1678 cm⁻¹ de la N-acylaziridine **1** et l'apparition d'une nouvelle bande caractéristique du vibreur C=N dans l'intervalle de 1659-1670 cm⁻¹. Le passage de l'aziridine **1** à l'amidoalcool **3** se traduit par l'apparition de nouvelles bandes relatives aux groupes NH et OH respectivement vers 3443 cm⁻¹ et 3580 cm⁻¹. L'apparition vers 1635 cm⁻¹ de la bande de vibration C=C confirme bien la structure de l'allylamide **4**. Sur les spectres de RMN du ¹H on note essentiellement un déblindage des protons du groupe CH₂-N en passant de l'aziridine **1** (vers 2 ppm) aux produits **2**, **3** et **4** (3,15-3,89 ppm). En particulier, la formation de l'allylamide **4** à partir du substrat **1** se manifeste aussi par un déblindage des protons du groupe CH₃ d'une valeur comprise entre 0.5 et 0.7 ppm et l'apparition d'un signal relatif aux protons portés par le groupe CH₂ allylique vers 4,81 ppm. Les spectres de

RMN ^{13}C de ce produit **4** présentent notamment un signal à 70.77 ppm dû au carbone allylique (Tableau 2). De plus, nous remarquons un décalage du signal du carbone C4 du groupement carbonyle des amides **3** et **4** de l'ordre de 10 ppm par rapport au N-acylaziridine **1** (vers 181 ppm).

Tableau II: Données RMN des composés **2**, **3** et **4** (^1H : 300 MHz ; ^{13}C : 75 MHz ; CDCl_3).



Position	δ_{H} ppm (mult., J en Hz)			δ_{C} ppm		
	2	3	4	2	3	4
1	2a : 1.40 (s) 2b : 1.28 (s) 2c : 1.36 (s)	3a : 1.28 (s) 3b : 1.20 (s) 3c : 1.25 (s)	4a : 1.73 (s) 4b : 1.70 (s) 4c : 1.71 (s)	2a : 27.33 2b : 27.83 2c : 27.30	3a : 27.21 3b : 27.05 3c : 27.32	4a : 20.34 4b : 20.21 4c : 20.32
2				2a : 83.41 2b : 84.20 2c : 83.94	3a : 110.74 3b : 110.47 3c : 110.63	4a : 142.17 4b : 141.73 4c : 141.94
3	2a : 3.55 (s) 2b : 3.45 (s) 2c : 3.60 (s)	3a : 3.27 (d, $^3J=6$) 3b : 3.15 (d, $^3J=6$) 3c : 3.40 (d, $^3J=8$)	4a : 3.70 (d, $^3J=6$) 4b : 3.76 (d, $^3J=6$) 4c : 3.89 (d, $^3J=8$)	2a : 66.43 2b : 66.09 2c : 66.82	3a : 50.36 3b : 50.47 3c : 50.73	4a : 44.95 4b : 44.90 4c : 45.37
4				2a : 168.34 2b : 166.03 2c : 166.56	3a : 175.13 3b : 172.20 3c : 168.55	4a : 173.80 4b : 171.87 4c : 167.75
5			4a : 4.83 (s) 4b : 4.75 (s) 4c : 4.79 (s)			4a : 70.77 4b : 70.51 4c : 70.95
6	2a : 1.18 (t)	3a : 1.12 (t)	4a : 1.19 (t)	2a : 10.02	3a : 10.06	4a : 10.01
7	2a : 2.28 (q)	3a : 2.28 (q)	4a : 2.28 (q)	2a : 21.91	3a : 29.59	4a : 29.74
8	2b : 3.40 (s)	3b : 3.52 (s)	4b : 3.55 (s)	2b : 43.46	3b : 43.50	4b : 43.57
10,10'				2b : 126.82	3b : 126.14	4b : 126.83
11,11'				128.67	128.24	127.29
12	2b : 7.12-7.21	3b : 7.20-7.40	4b : 7.15-7.32	129.10	128.60	128.62
9				134.05	134.53	134.73
10, 10'				2c : 126.81	3c : 126.91	4c : 127.22
11,11'	2c : 7.16-8.10	3c : 7.16-8.10	4c : 7.20-7.90	128.52	128.43	128.03
12				129.17	128.51	131.66
9				134.12	131.55	137.74
13		3a : 6.22 (t) 3b : 6.22 (t) 3c : 7.11 (t)	4a : 5.84 (t) 4b : 6.15 (t) 4c : 6.81 (t)			

Ces résultats intéressants nous ont alors mené à avancer un mécanisme ionique pour expliquer la formation d'un mélange des produits **2**, **3** et **4** à partir des N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1** [15]. La première étape de cette réaction de réarrangement en milieu acide aqueux consiste en la protonation de l'azote du cycle aziridinique **1** pour conduire à l'ion

aziridinium **I**. Ce dernier se transforme, par coupure spécifique hétérolytique de la liaison la plus substituée C2-N, en carbocation aliphatique tertiaire **II** (Schéma 2).

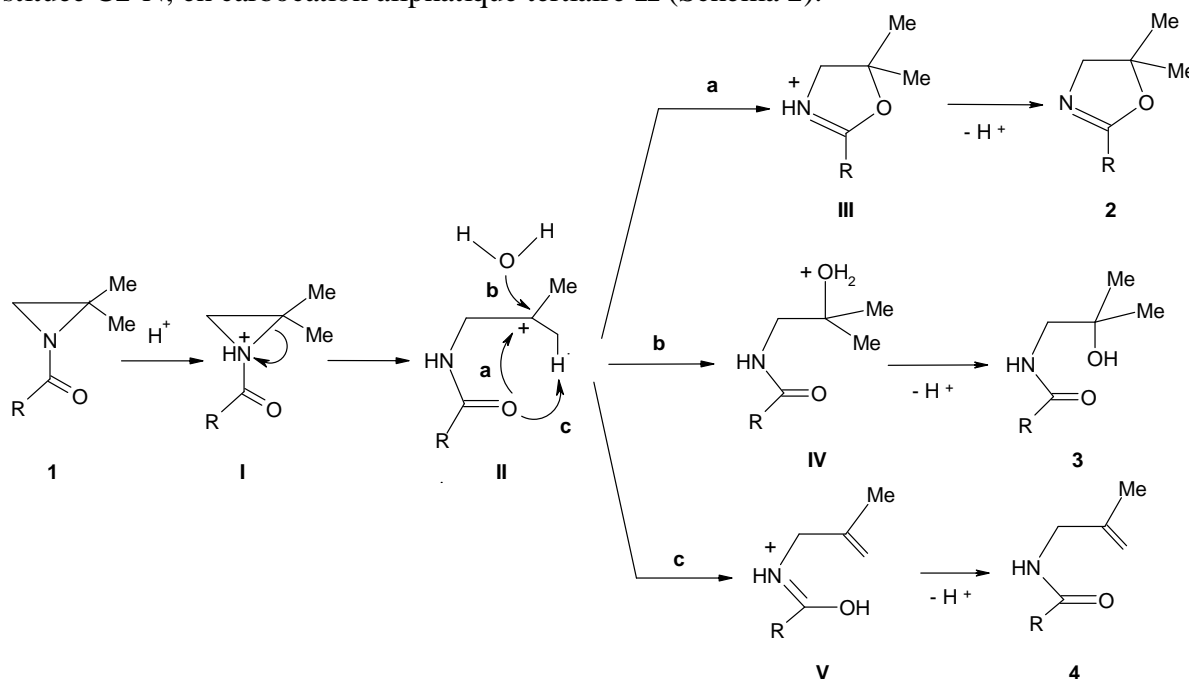


Schéma 2: Mécanisme proposé du réarrangement de N-acyl-2,2-diméthylaziridine **1** en milieu acide aqueux.

L'intermédiaire **II** subit alors la compétition entre une cyclisation par attaque de l'oxygène du groupe carbonyle sur le carbocation pour former l'oxazolinium **III** (i) (voie a), une attaque nucléophile de l'eau sur le même carbocation pour donner l'oxonium **IV** (ii) (voie b) et l'arrachement de l'hydrogène du groupe méthyle pour conduire à l'iminium **V** (iii) (voie c). La déprotonation de ces intermédiaires **III**, **IV** et **V** conduit à l'oxazoline **2**, l'amidoalcool **3** et le N-méthallylamide **3**. L'arrachement de l'hydrogène du groupe CH₃ qui donne l'allylamide **3** via l'intermédiaire **V** est très favorisé par rapport à celui du groupe CH₂ qui donnerait le vinylamide **4** correspondant. Il est aussi intéressant de noter que des études théoriques ont montré que le composé **3** est le produit cinétique obtenu alors que le composé **4** est le produit thermodynamique non isolé aux cours de ces réactions [13].

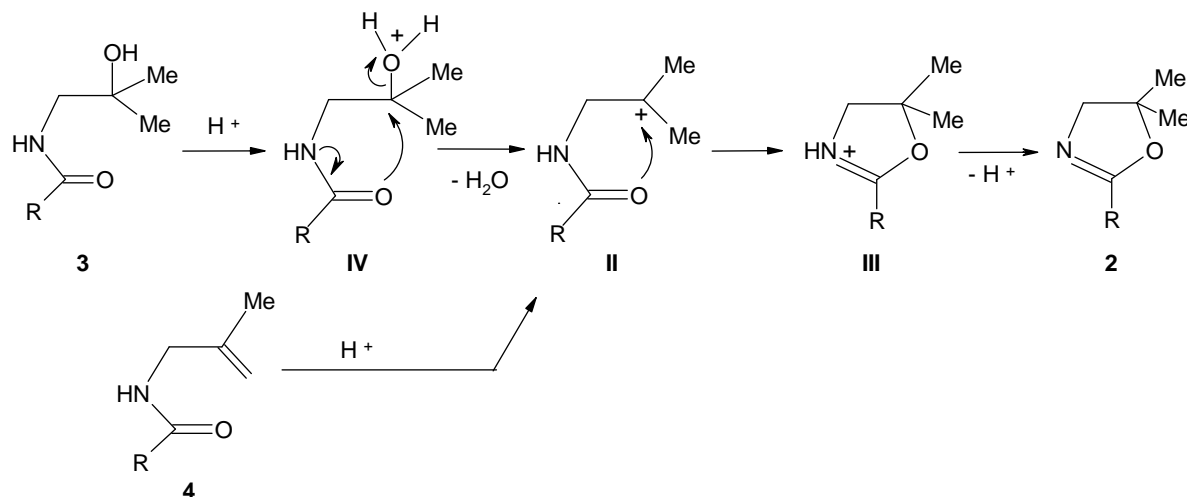


Schéma 3: Transformation en milieu acide de l'amidoalcool **3** et de l'allylamide **4** en oxazoline **2**.

Nous avons proposé un autre mécanisme protonique permettant d'expliquer le réarrangement de l'amidoalcool **3** et de l'allylamide **4** en oxazoline **2** (Schéma 3). La protonation de **3** conduit à l'ion oxonium **IV** qui se transforme en carbocation **II** après élimination de l'eau. L'intermédiaire **II** se cyclise alors en ion oxazolinium **III** qui se déprotonne et donne le produit **2**. D'un autre côté, la protonation de **4** conduit au carbocation **II** qui se réarrange à son tour en produit **2**.

CONCLUSION

A la lumière des résultats obtenus dans ce travail, nous pouvons conclure que les N-acyl-2,2-diméthylaziridines **1** se transforment en un mélange d'oxazolines **2**, d'amidoalcools **3** et de N-méthallylamides **4** et ceci avec des rendements dépendant de l'acidité du milieu et de la nature du groupe acyle porté par le cycle aziridine.

PARTIE EXPERIMENTALE

1- Appareillage

Le spectre IR a été enregistré à l'aide d'un spectromètre Bruker IFS66V/S -IR 420 (entre 400 et 4000 cm^{-1}) en solution dans CH_2Cl_2 . Les longueurs d'ondes des bandes d'absorption (ν) est exprimée en cm^{-1} . Les spectres de RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un spectrographe Bruker AC 300 (300 MHz ^1H et 75 MHz ^{13}C) en solution dans CDCl_3 . Les déplacements chimiques (δ) exprimés en ppm sont comptés positivement par rapport au TMS pris comme référence interne. Les valeurs des constantes de couplage sont exprimées en Hz. La multiplicité des signaux est indiquée par les symboles suivants: s: singulet, d: doublet, t: triplet.

Le gel de silice (70-230 mesh) utilisé pour la séparation par chromatographie sur colonne est un produit commercial de type Merck.

2- Modes opératoires

2-1- Préparation des N-acylaziridines 1: Les N-acylaziridines **1** sont préparées à partir du 2,2-diméthylaziridine et de chlorures d'acyle en présence de triéthylamine dans l'éther éthylique anhydre à la température ambiante pendant 14 h [9].

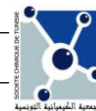
2-2- Action de l'acide sulfurique dilué sur les N-acylaziridines 1: Une solution de 10 mL d'eau pure et 0.32 g ou 3 g d'acide sulfurique concentré est ajoutée à 2 mmol de N-acylaziridine **1** dans 2 mL d'éther éthylique. Le mélange réactionnel est soumis à une agitation magnétique à température ambiante pendant 4 jours. Le contenu est ensuite traité par une solution de soude (20%) jusqu'à pH basique (pH=8). Après extraction à l'éther éthylique (3 x 30 mL), les phases organiques sont réunies puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre. Après filtration et évaporation du solvant sous vide, on récupère un résidu. Les bruts sont purifiés par chromatographie d'adsorption sur colonne de silice. Les 5,5-diméthylloxazolines **2a-c** sont éluées par un mélange éther de pétrole - éther éthylique (20/80), les N-(2-méthylprop-2-ényl)-amides **4a-c** sont élués par un mélange éther de pétrole - éther éthylique (50/40) et les N-(2-méthyl-2-hydroxypropyl)-amides **3a-c** sont élués par un mélange éther éthylique-acétate d'éthyle (90/10).

Les signaux d'intégration de RMN ^1H relatifs aux protons $\text{CH}_2\text{-N}$ situés en position 3 des produits **2**, **3** et **4** nous ont permis de trouver les taux de conversion.

N-propanoyl-2,2-diméthylaziridine et ses dérivés: **1a:** IR : 1678 (C=O). **2a:** IR : 1662 (C=N). **3a:** IR : 3585 (OH), 3443 (NH), 1657 (C=O). **4a:** IR : 3445, 3333 (NH), 1665 (C=O), 1648 (C=C).

N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine et ses dérivés: **1b:** IR : 1675 (C=O). **2b:** IR : 1659 (C=N). **3b:** IR: 3580 (OH), 3440 (NH), 1655 (C=O). **4b:** IR : 3445, 3320 (NH), 1655 (C=O), 1635 (C=C).

N-benzoyl-2,2-diméthylaziridine et ses dérivés: **1c:** IR : 1668 (C=O). **2c:** IR : 1670 (C=N). **3c:** IR : 3592 (OH), 3445 (NH), 1666 (C=O). **4c:** IR : 3450, 3340 (NH), 1655 (C=O), 1635 (C=C).



REFERENCES

- [1] D. Taner, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 599-619.
- [2] A.F. Parsons, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 4149-4174.
- [3] J.-C. Andrez, *Beilstein J Org Chem.*, **2009**, 5, 1-36.
- [4] W. Oppolzer, E. Flskamp, *Helv. Chim. Acta*, **1977**, 60, 204-208.
- [5] J. Martens, M. Schuemann, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 1417-1418.
- [6] N. Besbes, *Bull. Pol. Ac. Sc. Chem.*, **2001**, 49, 313-318.
- [7] N. Besbes, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 6569-6570.
- [8] H. Slebocka-Tilk, R.S. Brown, *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 805-808.
- [9] F.W. Easwood, P. Perlmutter, Q. Yang, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1997**, 35-42.
- [10] W.J. Drury, III, C. Cox, T. Lectka, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4568-4569.
- [11] A. Alcaide, A. Llebaria, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 2137-2139.
- [12] N. Assem, R. Hili, Z. He, T. Kasahara, B. Inman, S. Decker, A. K. Yudin, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 5613-5623.
- [13] N. Besbes, T. Ayed, P. Pale, B. Tangour, *C. R. Chim.*, **2008**, 11, 1283-1288.
- [14] K. Petter, C. Vollardt, N.E. Schore, "Traité de Chimie Organique", 4^{ème} Ed., De Boeck & Larcier, Bruxelles, 2004.
- [15] D. Archier-Jay, N. Besbes, A. Laurent, E. Laurent, S. Lesniak, R. Tardivel, *Bull. Soc. Chem. Fr.*, **1989**, 4, 537-543.