

ALCALOIDES STEREOIDIQUES—CLXIV

ISOMERISATION EN PRESENCE D'UNE BASE OU D'UN ACIDE D'OXAZIRANNES STEREOIDIQUES DERIVES DE LA CONANINE^{a,b}

P. MILLIET et X. LUSINCHI*

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 15 November 1973; Received in the UK for publication 11 January 1974)

Résumé—L'isomérisation d'un oxaziranne en imino-carbinol ou en nitroène, première étape de l'hydrolyse de cette fonction, a été étudiée sur l'oxydo-20 α (N) (5 α) N-déméthyl conanine et les oxazirannes apparentés méthoxylés en 18. Les facteurs structuraux et les conditions réactionnelles orientant cette isomérisation ont pu être précisés.

Abstract—Isomerisation into an imino-carbinol or a nitroène is the first step in the hydrolysis of an oxazirane. This isomerisation, studied on three steroidal compounds lead to the following results: compound 6, bearing *cis*-oriented 18H and oxazirane ring, gives rise only to the nitroène 13. Compound 1 which bears *trans* 18H may isomerise either into the imino-carbinol 5 or into the nitroène 11 (11 is quantitatively obtained in acidic conditions with minimum basic catalysis). The case of compound 7 which isomerises whatever the conditions into the α hydroxylated imino-ether 8 shows the influence of structural factors which enhance the mobility of the 18H.

Emmons a établi que l'hydrolyse d'un oxaziranne peut s'effectuer selon deux voies: (a) formation d'une hydroxylamine et d'un dérivé carbonyle; (b) formation d'ammoniac (ou d'une amine) et de deux dérivés carbonyles (Schéma 1).²

La réaction (a) est observée en milieu acide et en général pour des oxazirannes substitués au carbone par un noyau aromatique. La réaction (b) est observée en milieu acide et en milieu alcalin, mais dans ce dernier cas, seuls réagissent les oxazirannes substitués à l'azote par un groupement dont le carbone en α de l'azote porte un hydrogène.[†]

Se fondant sur ces résultats, Emmons propose pour ces réactions les mécanismes suivants. En milieu alcalin, l'hydrolyse proprement dite serait précédée d'une isomérisation en imino-carbinol,

isomérisation pouvant être considérée comme l'analogue d'une élimination faisant intervenir une base et un acide (Schéma 2).

En milieu acide, la réaction serait due à une hétérolyse de l'oxaziranne protoné, la réaction s'orientant selon (a) pour une hétérolyse de la liaison C-O et selon (b) pour une hétérolyse de la liaison N-O (Schéma 3).

L'hétérolyse de N-O voie (b), serait la voie normale pour les oxazirannes entièrement aliphatiques, alors que l'hétérolyse de C-O aurait lieu pour les oxazirannes portant sur le carbone un groupement pouvant stabiliser une charge positive (noyau aromatique).

La plupart des hydrolyses d'oxazirannes décrites par ailleurs s'interprètent selon ce Schéma.^{2,c,4}

Cependant Schmitz et Murawski³ ont montré que l'oxaziranne correspondant à la cyclohexyldéneméthylamine pouvait s'hydrolyser selon l'une ou l'autre des voies possibles en fonction des conditions de la réaction, mettant ainsi en relief l'intervention de facteurs autres que les facteurs structuraux.

Une étude de Butler et Challis⁴ sur l'hydrolyse en milieu fortement acide d'oxazirannes substitués à l'azote par un groupement tertibutyle, confirme le Schéma 3, mettant en évidence une protonation préalable de l'oxaziranne avec ensuite formation d'une structure carbonium ou immonium, qui réagit avec l'eau pour conduire aux produits observés.

* Cette publication est dédiée au Professeur M.-M. Janot en l'honneur de son 70^e anniversaire.

^b Ce travail a fait l'objet de communications préliminaires.¹ Cette publication recouvre une partie de la Thèse de Doctorat ès Sciences Physiques soutenue par P. Milliet en enregistrée au Centre de Documentation du C.N.R.S. sous le N° AO 8610.

[†] L'isomérisation en amide décrite par Rubottom,³ obtenue par action d'une base forte dans un solvant aprotique, a été observée pour un oxaziranne dont le carbone porte un hydrogène mobile et non substitué à l'azote par un groupement C-H. L'isomérisation paraît liée à la présence simultanée de ces deux particularités.

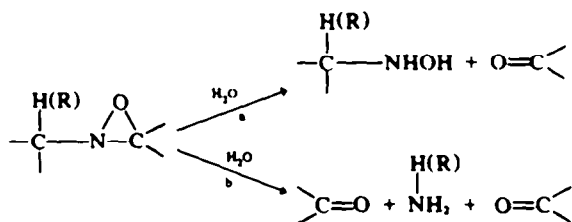


SCHÉMA 1.

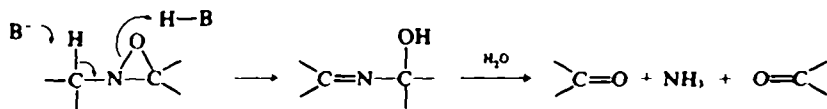


SCHÉMA 2.

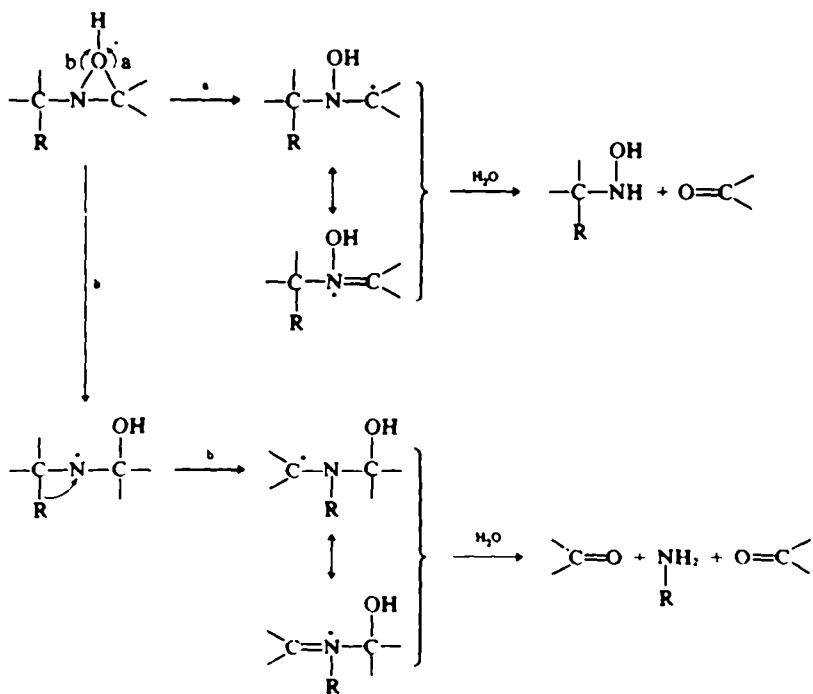


SCHÉMA 3.

L'examen du Schéma 3 montre que ces intermédiaires sont en fait soit une nitroène protonée, soit un imino-carbinol protoné (ou un immonium) et que leur formation à partir de l'oxazirane précède l'hydrolyse proprement dite.

L'étude de cette réaction sur un substrat

hétérocyclique stéroïdique 1 a permis d'en séparer les deux stades et d'étudier séparément l'isomérisation et l'hydrolyse.*

Isomérisation en milieu basique

En milieu hydroalcoolique alcalin, l'oxazirane 1' conduit dans les conditions décrites dans les Schémas 4 et 5 à l'imine α -alcoyloxylée, 2 (ou 3) mélangée (ou non) avec la cétone α éthylénique 4.†

Ces résultats s'interprètent à partir du Schéma 2. L'imino-carbinol formé dans un premier temps,

* Cette dernière est décrite dans la publication suivante."

† La structure des composés obtenus est établie dans la partie expérimentale.

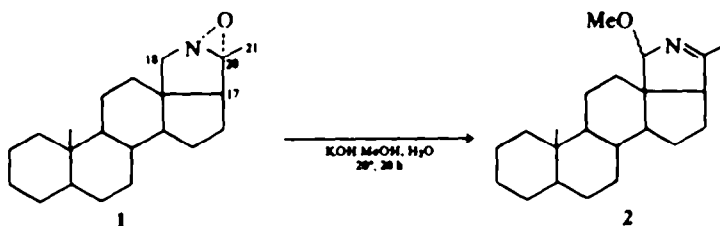


SCHÉMA 4*.

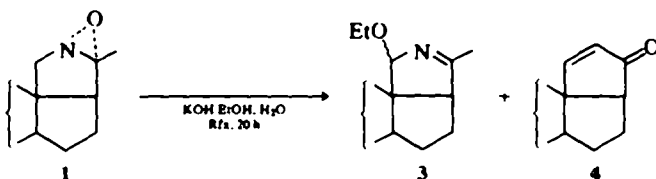


SCHÉMA 5*.

peut soit s'hydrolyser, le dérivé dicarboxyle conduisant par crotonisation à la cétone éthylénique 4, soit réagir avec l'alcool avec formation des dérivés 2 ou 3.

Pour l'oxaziranne 1, l'imino-carbinol 5 correspondant, se forme plus rapidement qu'il ne réagit avec le milieu et peut être isolé quantitativement

* Les dérivés décrits dans cette note sont des dérivés de la conanine non substitués dans les cycles A, B, C, ou D et le squelette stéroïde n'est pas représenté.

* Les deux faces de l'hétérocycle se rattachent sans ambiguïté à celles du squelette stéroïde et peuvent être désignées par les mêmes lettres α ou β .

† L'oxaziranne 1 sélectivement deutérié en 18 α conduit à une cétone éthylénique 4 ayant intégralement conservé le deutérium en 18.²²

dans des conditions déterminées décrites dans le Schéma 6. Il est constitué par un mélange des deux épimères en 20. Au cours de différents essais, ces deux épimères ont toujours été obtenus dans les mêmes proportions (70/30) correspondant vraisemblablement à un équilibre.¹³

Sans que l'imino-carbinol 5 ait été alors isolé, il avait pu être établi dans un travail précédent que sa formation correspondait à une élimination de nature *trans*, l'hydrogène en 18 β ,* participant seul à la réaction.^{7b} †

L'étude du comportement en milieu alcalin des oxazirannes 6 et 7[†] dont l'hydrogène en 18 est orienté en *cis* ou en *trans* par rapport à la liaison N-O a permis de confirmer et de compléter ce résultat.

Dans les conditions où l'oxaziranne 7 (H en

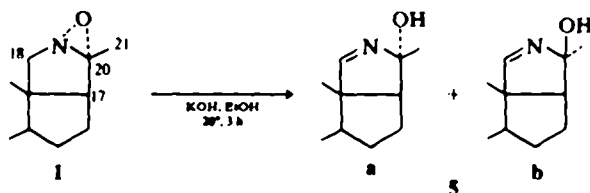


SCHÉMA 6.

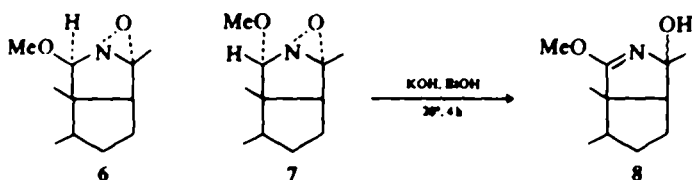


SCHÉMA 7.

trans) s'isomérise, conduisant à l'imino-éther α hydroxylé 8 (Schéma 7), l'oxaziranne 6 est stable.

Donc, avec un oxaziranne dont l'hydrogène en α de l'azote n'est pas convenablement orienté, on retrouve la stabilité en milieu alcalin observée par Emmons avec des oxazirannes ne portant pas d'hydrogène sur cette position.

Isomérisation en milieu acide

L'examen du Schéma 3 (R = H) montre qu'en milieu acide l'hydrolyse proprement dite est précédée d'une isomérisation soit en nitronne protonée, voie (a), soit en imino-carbinol protoné, voie (b).

L'oxaziranne 1 traité par une solution normale d'acide sulfurique selon le Schéma 8 conduit quantitativement au mélange des imino-carbinols 9.*

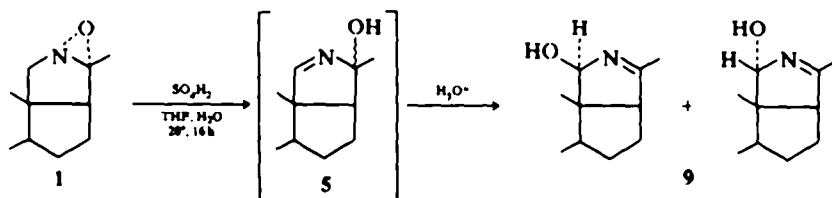


SCHÉMA 8.

Ce mélange reste stable dans le milieu réactionnel (vérifié après 10 jours). Les épimères 9 après isolement se dimérisent progressivement. Le dimère 10 (mélange d'épimères) peut être isolé par cristallisation (Schéma 9).

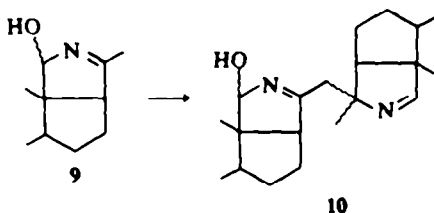


SCHÉMA 9.

L'imino-carbinol 9 peut également être obtenu par action, dans le benzène, de l'acide tosylique monohydraté, sur l'oxaziranne 1. La formation de cet imino-carbinol s'interprète par une isomérisation rapide en milieu acide de l'imino-carbinol 5 obtenu dans un premier temps, ce qui a pu être vérifié à partir de l'imino-carbinol 5 obtenu en milieu alcalin.¹⁾

La réaction de l'oxaziranne en milieu acide peut donc paraître, selon Emmons, comme normale, l'hétérolyse de la liaison N-O l'emportant sur

l'hétérolyse de la liaison C-O parce que celle-ci n'est pas favorisée par la présence d'un substituant convenable sur le carbone.

Cependant deux remarques peuvent être faites concernant l'isomérisation d'un oxaziranne. Indépendamment des effets que peuvent apporter les substitutions sur le carbone, la présence de l'azote peut assister l'isomérisation en nitronne selon le Schéma 10. D'autre part si l'isomérisation en

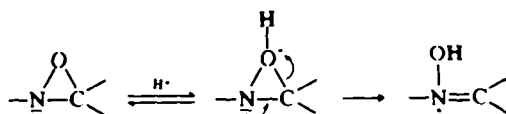


SCHÉMA 10.

l'imino-carbinol peut correspondre à un transfert d'hydrure selon le Schéma 3 (R = H), elle peut être également envisagée par analogie avec la réaction observée en milieu alcalin (Schéma 2) comme une élimination faisant intervenir l'action d'une base sur la forme protonée à l'oxygène de l'oxaziranne.

L'action d'un acide de Lewis, activant l'oxaziranne, sans introduire dans le milieu, comme le fait un acide protonique, de base conjuguée, pouvait donc éventuellement orienter différemment l'isomérisation. C'est ce qui a pu être observé.

Traité par 1,3 mole d'éthérate de trifluorure de bore dans le benzène selon le Schéma 11, l'oxaziranne 1 conduit quantitativement à la nitronne 11 connue.^{2*)}

Si donc on compare en particulier l'action, dans le benzène, de l'acide tosylique et du trifluorure de bore, on peut considérer que dans le premier cas, la protonation de l'oxaziranne introduisant dans le milieu la base conjuguée de l'acide, celle-ci favorise l'élimination conduisant à l'imino-carbinol. Avec un acide de Lewis, l'oxaziranne est activé sans que le

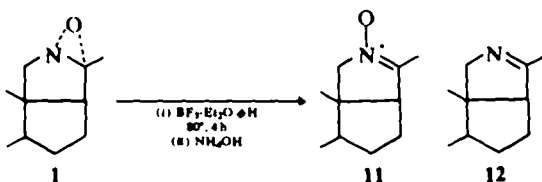


SCHÉMA 11.

*Les formes protonées ne sont pas représentées sur le Schéma, les produits sont isolés après alcalinisation.

¹L'oxaziranne 1 est stable dans le benzène au reflux.

départ d'un proton en α de l'azote soit assisté, par contre le doublet de l'azote favorise l'hétérolyse de la liaison C-O et c'est la formation de la nitrone qui est observée.

En accord avec cette interprétation, on observe que dans un solvant basique tel que le THF, l'éthérate de trifluorure de bore conduit à un mélange d'imino-carbinol 9 et de nitrone 11 et qu'il en est de même dans un milieu très acide dans lequel cependant une catalyse basique reste possible, c'est le cas de l'acide sulfurique pur.

Schmitz et Murawski⁷ rattachent l'orientation de l'hydrolyse qu'ils ont observée avec la cyclohexylidène-méthylamine au pouvoir ionisant du milieu et à un effet thermique (dans un mélange acide oxalique-éthanol-eau, réaction selon le Schéma 1, voie (b); dans l'acide sulfurique 6N à 100°, réaction selon la voie (a)). On peut cependant remarquer que dans les deux conditions utilisées par ces auteurs les possibilités d'une catalyse basique sont très différentes et peuvent expliquer les orientations observées. Cependant un effet thermique faible a été observé avec l'oxaziranne 1 qui, traité par l'acide tosylique dans le benzène au reflux conduit à des traces de nitrone 11, l'isomérisation en imino-carbinol 9 restant très largement prépondérante.

En présence d'acide chlorhydrique, l'oxaziranne 1 réagit de façon entièrement différente, conduisant quantitativement à l'imine 12 connue. Cette particularité, déjà observée par Emmons^{2b} est à rattacher au caractère oxydant des oxazirannes et se retrouve avec les chloramines⁹ ou l'eau oxygénée⁹ qui, stables en présence d'acide sulfurique, réagissent avec l'acide chlorhydrique avec libération de chlore ou d'oxygène.

Influence de la structure en milieu acide

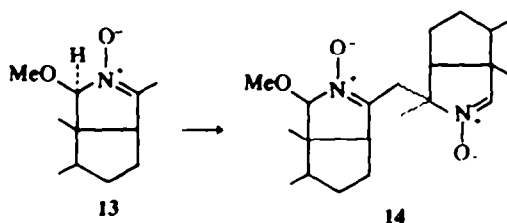
L'étude du comportement en présence d'un acide des oxazirannes 6 et 7 confirment les conclusions précédentes.

L'orientation de l'hydrogène en 18 par rapport au cycle de l'oxaziranne reste déterminante. L'oxaziranne 6 dont la configuration en 18 (*cis*) n'est pas favorable à l'élimination est isomérisé en nitrone 13 par un acide de Lewis mais aussi par un acide protonique (Schéma 12).

La nitrone α -méthoxylée 13 est instable et se dimérise spontanément à l'état solide ou par cristallisation dans l'acétone (Schéma 13).

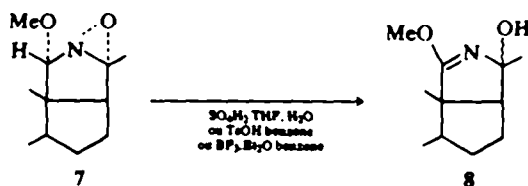


SCHEMA 12.



SCHEMA 13.

Par contre, l'oxaziranne 7 avec un hydrogène en 18 en position *trans* s'élimine dans tous les cas (Schéma 14).



SCHEMA 14.

Ces résultats peuvent s'expliquer par la présence du méthoxyle qui, accroissant la mobilité de l'hydrogène par effet inductif et pouvant stabiliser par conjugaison la double liaison naissante dans l'état de transition, facilite l'élimination. Il est également possible que celle-ci soit favorisée par une décompression stérique en 18. En effet dans l'oxaziranne 7 les substituants en 18 sont éclipsés avec les liaisons adjacentes en 13, alors que pour l'imino-éther 8 le méthoxyle est décalé par rapport à ces liaisons. Le départ de l'hydrogène en 18 à l'état de proton reste donc vraisemblable, même dans des conditions de catalyse basique faible.

En conclusion on peut résumer de la façon suivante les données actuellement connues sur l'isomérisation d'un oxaziranne résultant de l'action d'une base ou d'un acide.

En milieu basique, un oxaziranne s'isomérisé en imino-carbinol si l'azote est substitué par un groupement C-H dont l'hydrogène est ou peut s'orienter en *trans* par rapport à la liaison N-O. Autrement l'oxaziranne est stable.

En milieu acide la même isomérisation reste possible mais elle est concurrencée par une isomérisation en nitrone. Cette dernière l'emporte si l'hydrogène en α de l'azote n'est pas orienté en *trans* par rapport à la liaison N-O. Autrement le cours de la réaction dépend de facteurs structuraux pouvant stabiliser soit la nitrone, soit l'imino-carbinol ou rendre l'hydrogène en α plus mobile. Elle dépend par ailleurs des possibilités de catalyse basique du milieu. Si aucun facteur structural n'est déterminant, l'isomérisation peut éventuellement être orientée en rapport avec cette catalyse basique.

Ces résultats s'interprètent en rapprochant l'isomérisation en imino-carbinol d'une élimination.

Cependant dans certains cas cette isomérisation résulte d'un transfert sur l'azote positif (nitrenium) dû à l'hétérolyse de la liaison N-O (Schéma 3, voie (b)). C'est le cas pour un oxaziranne dont le carbone rattaché à l'azote est complètement substitué, ou porte un groupement phényle.^{2a,4} On peut alors considérer que l'hétérolyse est assistée par le transfert (décompression stérique du carbone en α particulièrement encombré ou transposition d'un groupement à pouvoir migrateur élevé).

L'oxaziranne 1 offre un exemple d'orientation entièrement sélective soit vers un imino-carbinol soit vers une nitrone. L'obtention quantitative des deux imino-carbinols 5 et 9, de la méthoxy-imine 2 et de la nitrone 11 n'est pas sans présenter un certain intérêt du point de vue synthétique. Ces structures particulièrement électrophiles permettent d'introduire aisément des substituants soit en 20 soit en 18 sur la squelette du prégnane.¹⁰

D'autre part la nitrone 11 permet d'introduire sur le carbone 21 soit une fonction acyloxy soit un halogène.¹¹

Il a été remarqué au début de ce mémoire que "l'hydrolyse" d'un oxaziranne comprend en fait deux étapes: une isomérisation conduisant soit à une nitrone soit à un imino-carbinol à partir desquels s'effectue l'hydrolyse proprement dite. L'action de l'eau ou d'un alcool sur les imino-carbinols stéroïdiques obtenus par isomérisation de l'oxaziranne 1 sera décrite dans la publication suivante.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tubes capillaires. Les spectres IR sont effectués dans le Nujol. Les spectres de RMN sont effectués en solution dans le deutériochloroforme, les déplacements chimiques, mesurés par rapport au TMS, sont exprimés en δ . Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme à 0-5% d'éthanol. Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur plaque de gel de silice neutre et révélées par calcination après pulvérisation d'une solution éthérée d'acide sulfurique. Les chromatographies préparatives sur couche épaisse (CCE) sont faites sur plaques de Silicagel G, révélées sous UV après pulvérisation d'une solution méthanolique de Morin et extraites à l'aide d'éther saturé d'ammoniaque. Les extractions sont généralement effectuées par de l'éther; la phase éthérée est lavée à l'eau, puis à l'eau saturée en chlorure de sodium et évaporée à sec sous pression réduite. Les analyses ont été effectuées par le Laboratoire de Microanalyse du CNRS.

Réactions de l'oxydo-20(N) N-déméthyl (5 α) conanine (oxaziranne 1)

Action de la potasse dans le méthanol et dans le méthanol aqueux; méthoxy-18 N-déméthyl (5 α) conanine-20(N) 2. Une solution de 0-500 g d'oxaziranne 1 dans 50 ml de potasse méthanolique à 10% est portée à reflux pendant 1 h. La solution, refroidie et concentrée, est diluée à l'eau et extraite par de l'éther. Le produit brut (0-510 g; CCM: une tache principale accompagnée de traces d'impuretés) est purifié par chromatographie sur alumine (Merck, standard). Les fractions éluées par un

mélange d'hexane et de benzène (1/1) fournissent 0-450 g (85%) de produit cristallisé homogène en CCM. Ce produit brut correspond au mélange des deux épimères méthoxylés en 18, l'épimère 18 α étant largement prépondérant. Il peut être cristallisé bien que difficilement dans le méthanol. Calculé pour C₂₂H₃₃NO (329-51): C, 80-19; H, 10-71; N, 4-25. Trouvé: C, 80-37; H, 10-55; N, 4-16%. Masse: M⁺ 329 (pic de base); m/e 298 (perte de MeO); m/e 270. IR: 1652 (C=N), 1288, 1211, 1195, 1183 cm⁻¹. RMN: le spectre de ce produit et de son épimère en 18 est donné dans la Réf 13. Le produit 2 se dimérise par conservation à la température ambiante ou par cristallisation dans l'éther pour conduire à un dérivé analogue à 9 (mélange d'épimères en 18).

La réaction suit sensiblement le même cours en présence d'eau. Par action sur l'oxaziranne 1 (0-020 g) d'une solution méthanolique aqueuse de potasse (MeOH: 1 ml; solution aqueuse de potasse à 10%: 1 ml), à la température ambiante pendant 20 h, le produit brut de la réaction est constitué principalement par le composé 2 accompagné de traces d'impuretés.

Action de la potasse dans l'éthanol à 95°. Ethoxy-18 N-déméthyl (5 α) conanine-20(N) 3. Cyclo-18,21 (5 α) prégnène-18, 21 one-20 4. Une solution de 0-200 g d'oxaziranne 1 dans 10 ml d'éthanol à 95° est ajoutée à une solution de 0-200 g de potasse dans 10 ml d'éthanol à 95°. Après 20 h de reflux, la solution diluée à l'eau puis extraite par de l'éther fournit 0-210 g d'un mélange de deux produits qui sont séparés par CCE (élution: Et₂O:EtOH = 99:1).

L'imine α éthyloxyée 3, 0-147 g (68%), constituée principalement par l'épimère 18 α et isolée à l'état de laque présente les caractéristiques suivantes: IR: 1660 (C=N), 1350, 1295, 1200, 1115, 1045 cm⁻¹. RMN: 0-80 s (CH₃, 19); 1-27 t, J = 7 Hz (CH, de l'éthoxy en 18); 2-00 d, J = 2 Hz (CH, 21 couplé avec l'H en 18¹²); 3-83 m (CH₂, de l'éthoxy en 18, ce signal peut être analysé comme la partie AB d'un système ABX, et traduit l'inéquivalence des deux protons du méthylène), 4-70 m (H 18 couplé avec CH, 21,¹¹ l'allure de multiplet au lieu du quadruplet attendu est vraisemblablement dû à un couplage lointain supplémentaire). Ce spectre correspond à l'épimère 18 α .¹¹

La cétone éthyloxyée 4, 0-040 g (21%), est cristallisée dans l'éther: F 155° [α]_D²⁰ + 89° (c = 1-01). Calculé pour C₂₁H₃₀O (298-56): C, 84-51; H, 10-13; O, 5-36. Trouvé: C, 84-50; H, 10-19; O, 5-55%. Masse: M⁺ 298 (pic de base) UV: λ_{max} 231 nm, ϵ = 7500 (éthanol). IR: 1703 (C=O), 1585 (C=C), 1172 cm⁻¹. RMN: 0-86 s (CH, 19), 6-15 et 7-71 système AB, J = 6 Hz (H en 18 et H en 21).

Action de la potasse dans l'éthanol à 95°. Hydroxy-20 (α + β) N-déméthyl (5 α) conanine-18 (N) 5. Une solution de 1 g d'oxaziranne 1 dans 50 ml d'éthanol à 95° est ajoutée à une solution de 0-500 g de potasse dans 50 ml d'éthanol à 95°. Après 3 h à la température ambiante, la solution est diluée par cinq fois son volume d'eau et filtrée. La poudre blanche obtenue (1-013 g), homogène en CCM, est purifiée par précipitation dans l'éther. F 170-171°, [α]_D²⁰ + 53° (c = 0-90). Calculé pour C₂₁H₃₃NO (315-48): C, 79-94; H, 10-54; N, 4-44; O, 5-07. Trouvé: C, 79-88; H, 10-69; N, 4-19; O, 5-15%. Masse: M⁺ 315. IR: 3210 (OH), 1630 (C=N), 1245, 1200 cm⁻¹. RMN: 0-82 s (CH, 19), 1-43 s et 1-54 s (CH, 21 de chacun des épimères), 4-55 m (OH), 7-51 s et 7-65 s (H 18 de chacun des épimères; abondance relative 70/30).

Action de l'acide sulfurique dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau. Hydroxy-18 (α + β) N-déméthyl (5 α) conanine-20(N) 9. Une solution de 0-110 g

d'oxaziranne 1 dans 15 ml de THF et 10 ml d'eau est additionnée de 0.81 ml d'acide sulfurique à 96-97% (solution N). Après 16 h à 20° un contrôle par CCM permet d'observer la formation d'un seul produit et la disparition de l'oxaziranne 1. La solution abandonnée 10 jours à la température ambiante n'évolue pas. L'extraction, après alcalinisation par de l'ammoniaque, fournit 0.105 g d'imino-carbinol 9. Ce produit obtenu sous forme de cristaux ou d'une laque semi-cristalline est instable et conduit au dimère 10 à la température ambiante. Il a pu être caractérisé par ses spectres IR et de RMN. IR: 3160 (OH), 1660 (C=N), 965, 950, 890 cm^{-1} . RMN: 0.80 s (CH, 19); 1.97 allure de triplet, $J \sim 1.5$ Hz (ce signal correspond à la superposition de deux doublets correspondant aux méthyles en 21 des deux épimères en 18 dont les hydrogènes sont couplés avec les hydrogènes en 18¹³); 4.93 m (OH), 5.18 m et 5.30 m (H en 18 des deux épimères, couplés avec les hydrogènes en 21, abondance relative 60/40).

Action de l'éthérate de trifluorure de bore dans le benzène. N-oxy, N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 11. A une solution de 0.200 g d'oxaziranne 1 (0.63 mmole) dans 10 ml de benzène anhydre est ajouté 0.11 ml d'éthérate de fluorure de bore (0.85 mmole). Après 4 h de reflux, la solution refroidie puis diluée par de l'éther est lavée avec de l'ammoniaque. L'extraction fournit 0.200 g de nitrone 11 homogène en CCM. Le produit brut chromatographié sur Florisil (100/200) (élution éther/méthanol, 98/2) fournit 0.155 g de produit pur (77%, F 179°) identifié à un échantillon de référence.²⁴

Action de l'éthérate de trifluorure de bore dans le THF. Une solution de 0.100 g d'oxaziranne 1 (0.31 mmole) dans 10 ml de THF est additionnée de 0.055 ml d'éthérate de trifluorure de bore (0.42 mmole). Après 18 h de reflux, la solution diluée par de l'éther et alcalinisée par de l'ammoniaque fournit 0.092 g d'un mélange de nitrone 11 et d'imino-carbinol 9 identifiés par CCM. Ce mélange hydrolysé pendant 20 h (au reflux) dans une solution de 0.200 g de potasse dans 20 ml d'éthanol et 10 ml d'eau conduit à un mélange de nitrone 11 et de cétone éthylénique 4, qui sont extraits à l'éther et séparés par CCE (éluant: éther-méthanol, 96:4). Sont ainsi séparés et identifiés: 0.017 g de nitrone 11 et 0.036 g de cétone éthylénique 4. La nitrone 11 est stable dans les conditions d'hydrolyse alcaline utilisées.

Action de l'acide para-toluènesulfonique dans le benzène. A la température ambiante, l'action de 1:1 équivalent de TsOH, H₂O conduit après alcalinisation à l'imino-carbinol 9 (rendement quantitatif), qui analysé par CCM et RMN ne contient pas de nitrone 11. Dans les mêmes conditions mais au reflux du benzène le produit brut contient des traces de nitrone 11 (CCM, RMN).

Action de l'acide sulfurique concentré. Une suspension de 0.100 g d'oxaziranne 1 dans 5 ml d'acide sulfurique concentré (96%) conduit, après agitation d'une heure, alcalinisation par l'ammoniaque et extraction à l'éther, à un mélange de l'oxaziranne de départ, de nitrone 11 et d'imino-carbinol 9 (analyse par CCM). Une séparation par CCE a permis d'isoler et de caractériser l'oxaziranne 1 et la nitrone 11.

Action de l'acide chlorhydrique dans un mélange de THF et d'eau. Une solution 4N d'acide chlorhydrique (5 ml) est ajoutée à 0.118 g d'oxaziranne 9 en solution dans 15 ml de THF. La solution est laissée 3 h à la température ambiante puis alcalinisée par de l'ammoniaque. L'extrait étheré fournit 0.118 g de produit homogène en CCM. Une filtration sur 3 g d'alumine (Act. II-III) permet d'isoler

0.064 g (75%) de produit pur identifié à la N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 12.²⁴

Hydroxy-18 ($\alpha + \beta$) (N'-déméthyl (5 α) conénine-18'(N), yl-20' ξ)-21 N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 10. L'imino-carbinol 9 (0.130 g) cristallisé dans l'éther fournit en plusieurs jets successifs 0.102 g de dimère 10. F 270-275°. Calculé pour C₂₃H₄₀N₂O (612.95): C, 82.89; H, 10.52; O, 2.61; N, 4.57. Trouvé: C, 82.54; H, 10.49; O, 2.78; N, 4.42%. Masse: M⁺ 612. IR: 3280 (OH), 1640 (C=N), 1115, 955 cm^{-1} . RMN s'interprète par la présence des deux épimères en 18 et la présence d'un seul des épimères possibles en 20', 0.80 s et 0.83 s (CH, 19 des épimères en partie confondus); 1.33 s élargi (CH, 21' des deux épimères); 5.17 m et 5.31 m (H 18 des deux formes épimères couplés avec le méthylène 21 et l'hydroxyle, ces signaux s'affinent après deutériation); 7.50 s (H de l'imine en 18'). L'obtention d'un seul épimère en 20' est en accord avec la stéréo-spécificité toujours observée des additions nucléophiles sur le carbone insaturé en 20 de ces 7a, 10 structures. La présence des deux épimères en 18, jointe à l'existence de couplages de type homoallyliques entre les H en 18 et les H en 21¹² complique l'allure des signaux dus aux méthylènes en 21 qui apparaissent dans un ensemble de signaux (2 à 2.8) correspondant également à l'H en 17 et à l'H mobile de l'hydroxyle (simplification après deutériation).

Réactions de la méthoxy-18 β oxydo-20 α (N) N-déméthyl (5 α) conanine, (oxaziranne 6)

Action d'une solution de potasse dans l'éthanol aqueux. Une solution de 0.031 g d'oxaziranne 6 et de potasse (0.025 g) dans 5 ml d'éthanol aqueux 3:1 est abandonnée 20 h à la température ambiante. L'extraction fournit 0.028 g de produit homogène à la CCM identifié à l'oxaziranne de départ.

Action du trifluorure de bore dans le benzène. Méthoxy-18 β , N-oxy N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) (nitrone 13) et méthoxy-18 β (N'-oxy N'-déméthyl (5 α) conénine-18'(N') yl-20' ξ)-21 N-oxy N-déméthyl (5 α) conénine-20(N), (dimère 14). Une solution de 0.230 g (0.66 mmole) d'oxaziranne 6 dans 15 ml de benzène anhydre est portée à reflux pendant 20 h. L'oxaziranne est stable dans ces conditions (contrôle CCM). La solution refroidie est additionnée de 0.12 ml d'éthérate de trifluorure de bore (1 mmole). Après 20 h à la température ordinaire, la solution est agitée avec 15 ml d'ammoniaque concentrée pendant 15 min. La phase organique, diluée par de l'éther et lavée à l'eau, fournit 0.223 g d'un produit homogène en CCM correspondant à la nitrone 13. IR: 1625 et 1615 (C=N-O⁻), 1230, 1190, 1125 cm^{-1} . RMN: 0.80 s (CH, 19); 2.03 allure de triplet (CH, 21 faiblement couplé, $J \sim 1.5$ Hz avec l'H en 18 et l'H en 17¹²); 3.83 s (OME), 4.59 singlet élargi (H en 18 couplé avec CH, en 21).

La nitrone 13 cristallisée dans l'acétone conduit au dimère 14. F 248-250° d. Calculé pour C₂₁H₃₆O₂N₂ (658.97): C, 78.37; H, 10.10; N, 4.30. Trouvé: C, 78.31; H, 10.20; N, 4.25%. Masse: M⁺ 658. IR: 1590 et 1565 (C=N-O⁻), 1240, 1190, 1130 cm^{-1} . RMN: 0.77 s et 0.80 s (CH, 19 et 19'), 1.46 s (CH, 21'), 2.47 et 3.50 système AB, $J = 14$ Hz (méthylène 21), 3.88 s (OME), 4.59 s (H 18), 6.90 s (H sur un carbone insaturé en 18').

Action de l'acide para-toluènesulfonique dans le benzène. Une solution de 0.114 g (0.3 mmole) d'oxaziranne 6 dans 10 ml de benzène et additionnée de 0.068 g (0.35 mmole) de TsOH, H₂O, n'évolue pas à la température ambiante. Après 90 min de reflux, la solution

(qui s'est colorée en jaune) est diluée à l'éther et lavée à l'ammoniaque et à l'eau. La phase organique, décolorée par filtration sur alumine, fournit 0.065 g d'un produit homogène en CCM dont le spectre de RMN correspond à la nitroène 13 contenant une trace du dimère 14.

Réactions de la méthoxy-18 α oxydo-20 α (N) N-déméthyl (5 α) conanine (oxaziranne 7)

Action d'une solution de potasse dans l'éthanol aqueux. Une solution de 0.120 g d'oxaziranne 7 et de 0.060 g de potasse dans 10 ml d'éthanol à 95° est abandonnée 4 h à 20°. La solution diluée par de l'eau est extraite par de l'éther. L'imino-éther 8 (0.115 g, 96%) obtenu, homogène en CCM est cristallisé dans l'éther et identifié au produit préparé par isomérisation de 7 en milieu acide.

Action d'une solution d'acide sulfurique dans un mélange de THF et d'eau. Hydroxy-20 ($\alpha + \beta$) méthoxy-18 N-déméthyl (5 α) conénine-18(N) 8. L'oxaziranne 7 (0.111 g) est ajouté à 10 ml d'une solution normale d'acide sulfurique dans un mélange de THF et d'eau (3:1). La solution laissée trois jours à la température ambiante, alcalinisée à l'ammoniaque et extraite à l'éther fournit 0.103 g d'imino-éther 8, homogène à la CCM. Un échantillon est purifié par cristallisation dans l'éther. F 205–206°. $[\alpha]_D^{20} + 51^\circ$ (c = 1.02). Calculé pour C₂₂H₃₃NO₂ (345.51): C, 76.47; H, 10.21; N, 4.05; O, 9.26. Trouvé: C, 76.51; H, 10.21; N, 4.11; O, 9.32%. Masse: M⁺ 345. IR: 3220 (OH), 1640 (C=N), 1240, 1157, 1010 cm⁻¹. RMN: 0.79 s (CH, 19); 1.47 s et 1.55 s (CH, 21 des deux épimères); 3.76 s et 3.80 s (OMe des deux épimères); 4.51 m (OH).

L'action sur l'oxaziranne 7, dans le benzène et à la température ambiante, d'un équivalent d'acide tosylique ou de 1.3 équivalent d'éthérate de fluorure de bore conduit quantitativement à l'imino-éther 8.

Remerciements—Nous remercions le Professeur M.-M. Janot et le Docteur R. Goutarel pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹CLXIII. A. Cavé, C. Conreur, G. P. Wannigama, G. Charles et J. Henchoya-Hemo, *Chim. Ther.* 1973, sous presse
- ^{2a}W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6208 (1956); ^{2b}*Idem, Ibid.* **79**, 5739 (1957); ^{2c}*Idem, The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Edited by A. Weissberger) Vol. 19. Interscience, New York (1964)
- ³G. M. Rubottom, *Tetrahedron Letters* 3887 (1969)
- ^{4a}E. Schmitz, *Advances in Heterocyclic Chemistry* Vol. 2, Academic Press, New York (1963); ^{4b}J. P. Dupin, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3085 (1967); ^{4c}A. Padwa, *J. Am. Chem. Soc.* **87**, 4365 (1965)
- ⁵E. Schmitz et D. Murawski, *Chem. Ber.* **98**, 2525 (1965)
- ⁶A. R. Butler et B. C. Challis, *J. Chem. Soc. (B)* 778 (1971)
- ^{7a}X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 177 (1967); ^{7b}J. P. Jeannot, X. Lusinchi, P. Milliet et J. Parelo, *Tetrahedron* **27**, 401 (1971)
- ⁸R. Neale, M. R. Walsh et N. L. Marcus, *J. Org. Chem.* **30**, 3683 (1965)
- ⁹H. I. X. Mager et W. Berends, *Rec. Trav. Chim.* **86**, 833 (1967)
- ¹⁰J. P. Alazard et X. Lusinchi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3267 (1972)
- ¹¹J. P. Alazard, B. Khemis et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 4795 (1972)
- ¹²G. Lukacs, G. Roblot, P. Milliet et X. Lusinchi, *C. R. Acad. Sci., Paris (Série C)* **275**, 291 (1972)
- ¹³P. Milliet et X. Lusinchi, publication suivante
- ¹⁴V. Cerny et F. Sorm, *Coll. Czech. Comm.* **24**, 4015 (1959)
- ¹⁵X. Lusinchi et P. Milliet, *C. R. Acad. Sci., Paris (Série C)* **275**, 932 (1967); P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 3763 (1971)