

NITROXYDES—LXII

NITROXYDES OXAZINIQUES: SYNTHESE ET ETUDE CONFORMATIONNELLE

A. RASSAT* et P. REY

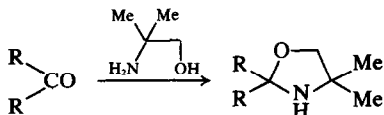
Laboratoire de Chimie Organique Physique, Département de Recherche Fondamentale, Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, B.P. 85, Centre de Tri, 38041 Grenoble Cedex, France

(Received in France 26 September 1973; received in the UK for publication 8 March 1974)

Abstract—The synthesis of a new class of nitroxide spin-labels is described. Tetrahydrooxazines, obtained from substituted $\alpha\beta$ -unsaturated ketones, by Michael addition of ammonia, reduction into β -amino-alcohols and condensation with ketones, were oxidized to nitroxides. Mésityl oxyde and (+)-pulegone radical derivatives were studied.

Résumé—On décrit la synthèse d'une nouvelle classe de radicaux libres nitroxydes. A partir de cétones α,β -éthyléniques par addition d'ammoniaque, réduction en β -amino-alcools, condensation avec des cétones en tétrahydrooxazines, on obtient les nitroxydes par oxydation. On étudie les radicaux obtenus à partir de l'oxyde de mésityle et de la (+)-pulégone.

Le récent développement des techniques de marquage de spin¹ a été accompagné de la mise au point de synthèse d'amines susceptibles d'être converties en nitroxydes. Parmi les méthodes les plus appliquées, signalons celle de Keana^{2,3}: on transforme un composé carbonylé en oxazolidine, puis en nitroxyde.



Ces synthèses sont utilisées pour le marquage d'acides gras à molécules linéaires.^{4,5} La précision des informations sur le mouvement dépend de la disposition relative du groupement nitroxyde et de la chaîne. Par la méthode de Keana le plan moyen du nitroxyde obtenu est perpendiculaire à l'axe de la chaîne (Fig 1). Nous décrivons ici une méthode générale de synthèse conduisant à des nitroxydes oxaziniques par condensation de cétones et de β -aminoalcools, qui permet le marquage de molécules linéaires de deux façons: (a) l'une conduit à un dérivé spirannique qui possède une géométrie semblable à celle des oxazolidines; (b) l'autre peut conduire à des molécules où le plan moyen du cycle oxazinique est parallèle à l'axe de la chaîne.†

†Une méthode analogue a déjà été signalée, mais les nitroxydes obtenus sont instables.⁵

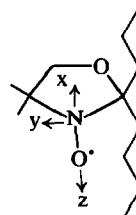
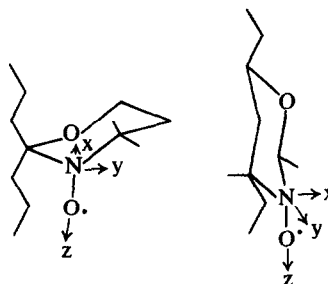


Fig 1. Orientation de la chaîne carbonée par rapport aux axes principaux du tenseur g du nitroxyde dans le cas de marquage par une oxazolidine.



Figs 2 et 3. Deux possibilités d'orientation de la chaîne par rapport au nitroxyde dans le cas de marquage par une oxazine.

Synthèses

La synthèse correspond au schéma général suivant (Fig 4).

A partir d'une cétone α,β -éthylénique, par addition d'ammoniaque on obtient un β -amino-

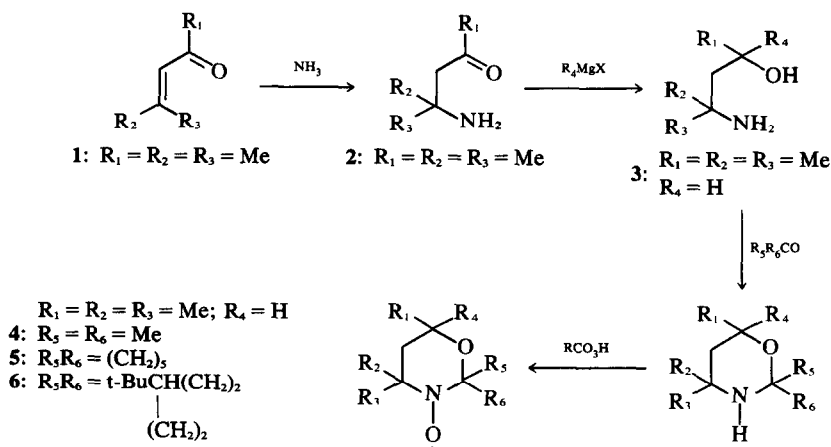


Fig 4. Schéma général de synthèse des nitroxydes oxaziniques.

cétone.^{6,7} Par réduction, ou action d'un magnésien, on obtient un β -amino alcool qui peut être condensé avec une cétone en oxazine-1,3,⁸ dont l'oxydation conduit au nitroxyde correspondant.

Nous décrivons deux exemples particuliers de synthèses de nitroxydes oxaziniques à partir de l'oxyde de mésityle et de la (+)-pulégone.

Radicaux libres dérivés de l'oxyde de mésityle. L'amino-2-méthyl-2-pentanol-4 **3** est facilement obtenu, à partir de l'oxyde de mésityle **1** par traitement par l'ammoniaque et réduction de la diacétonamine **2** par le tétrahydroaluminat de lithium⁶ (Fig 4).

Nous avons condensé l'amino-alcool **3** successivement avec l'acétone, la cyclohexanone, la *t*-butylcyclohexanone. Nous n'avons pas isolé les tétrahydrooxazines, et chaque fois nous avons oxydé le mélange brut de réaction par l'acide *m*-chloroperbenzoïque dans l'éther. Par chromatographie sur couche mince on isole les nitroxydes pentaméthyl-2,2,4,4,6-tétrahydrooxazine-1,3-oxyle-3 **4**, triméthyl-2,4,4-oxa-1-aza-5-spiro[5,5]undécane oxyle-5 **5**, *t*-butyl-9-triméthyl-2,4,4-oxa-1-aza-5-spiro[5,5]undécane oxyle-5 **6**.

Nitroxydes dérivés de la (+)-pulégone. Le schéma général de synthèse (Fig 4) appliqué à la (+)-pulégone conduira à 4 nitroxydes isomères. On attend en effet deux amino-cétones et quatre amino-alcools isomères, selon les stéréochimies relatives des carbones 3 et 4 (Fig 5). Nous décrivons l'obtention et la caractérisation de deux de ces amino-alcools et des nitroxydes dérivés par condensation avec différentes cétones.

(a) *Amino-cétones.* La (+)-pulégone **7** de configuration absolue connue⁹ réagit avec l'ammoniaque sous pression et conduit au mélange des deux amino-pulégones **8** et **9**,¹⁰ que nous n'avons pu séparer. Pour obtenir des dérivés cristallisés et moins polaires, (ce qui peut faciliter la séparation par chromatographie,¹¹) nous avons oxydé le

mélange d'amino-cétones en dérivés nitrés. La chromatographie sur couche mince met en évidence deux produits de temps de rétention très voisins dont l'un, prépondérant est obtenu pur ($F = 71^\circ\text{C}$) par recristallisation du mélange brut d'oxydation. Sa composition centésimale, les spectres de masse, IR et UV sont en accord avec une nitropulégone.

Nous avons attribué au produit isolé ($F = 71^\circ\text{C}$) la stéréochimie trans **11**. Le dichroïsme circulaire D.C. faiblement positif ($\Delta\epsilon = +0.1$) est semblable à celui de la (-)-menthone¹² dont la stéréochimie est trans, alors que, pour l'autre isomère, on attendrait un $\Delta\epsilon$ fortement positif ou négatif¹² selon la conformation. Le spectre RMN (Tableau 1) est caractéristique d'un dérivé cyclohexanique sous forme chaise bloquée par le groupe nitroisopropyle équatoriale¹³ (Les valeurs des constantes de couplage observées sur le signal du proton en position 4 montrent que cet hydrogène est axial). La largeur des pics de résonance du méthyle en position 1 est inférieure à 1 Hz. Cette faible largeur, interprétée par l'absence de couplage à longue distance, est compatible avec une orientation équatoriale du méthyle.^{14,15}

Si l'on équilibre la nitro-cétone **11** en milieu basique, on obtient la pulégone de départ. Il ne nous a pas été possible de prouver ainsi que l'autre produit présent dans le mélange brut d'oxydation est l'autre nitropulégone isomère. Cependant, d'après les caractéristiques de ce mélange (IR, RMN), cet autre composé minoritaire est vraisemblablement l'autre nitropulégone isomère *cis* **10**.

Les résultats des méthodes physiques (DC, RMN) en accord avec une structure trans diéquatoriale pour **11**, sont compatibles avec les caractéristiques attendues d'après la méthode de préparation. L'action de l'ammoniaque sur la pulégone est une réaction équilibrée¹⁶ et l'on attend que l'amino-cétone trans soit majoritaire. Si l'on admet que l'oxydation du mélange d'amines conduit

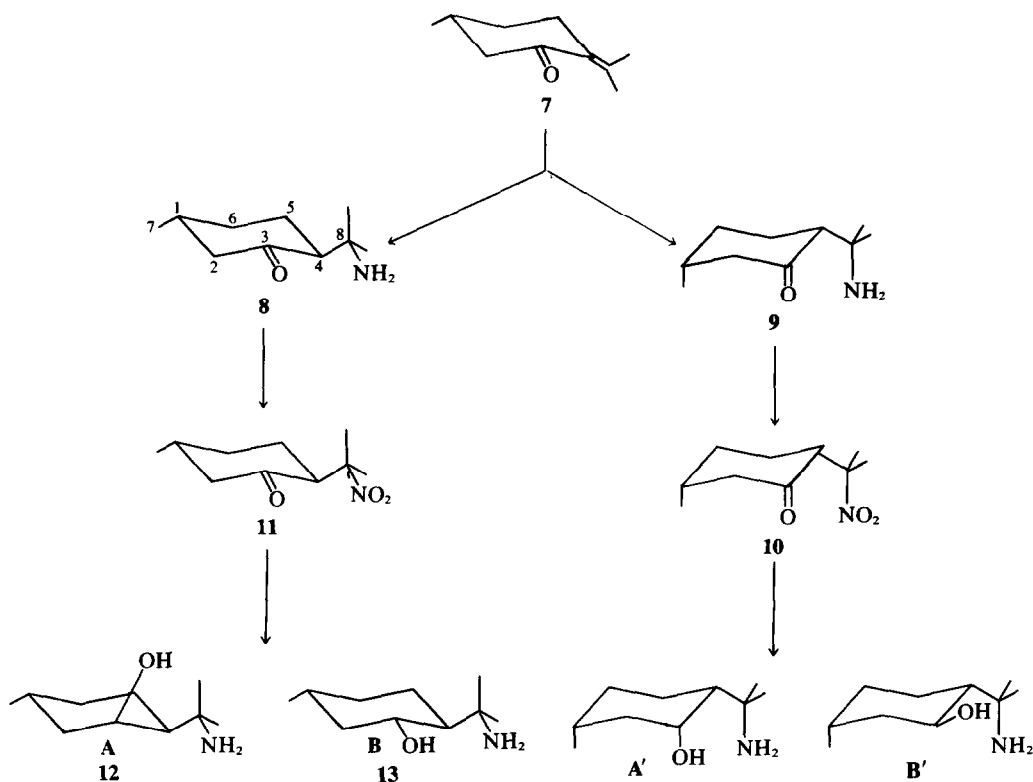


Fig 5. Schéma de synthèse des amino-alcools dérivés de la (+)pulgone.

aux nitrocétones correspondantes sans épi-
mérisation, il est normal que l'isomère *trans* 11
soit majoritaire dans le mélange d'oxydation.

(b) *Amino-alcools*. La réduction de la nitro-
cétone 11 par le tétrahydruroaluminat de lithium
conduit à deux produits A ($F = 47^\circ\text{C}$, Rdt =
31%), B ($F = 74^\circ\text{C}$, Rdt = 62%) qui sont isolés
par chromatographie sur colonne, et dont la compo-
sition centésimale correspond aux amino-alcools
attendus. Leur identification est faite par RMN. Par
analogie avec les cyclohexanols rigides substitués¹³
(en particulier les menthols et les *t*-butyl-2 méthyl-5
cyclohexanols,¹⁷⁻¹⁹) les spectres sont caractéristi-
ques d'un cycle à 6 chaînons sous forme chaise
bloquée; les déplacements chimiques (Tableau 1)
 $\delta = 4.17$ ppm pour A et 3.68 ppm pour B) et la
forme du signal (quadruplet pour A et sextuplet
pour B) du proton en position 3, fixent sans
ambiguïté une orientation de l'hydroxyle axiale
pour A soit 12, et équatoriale pour B soit 13.

Par réduction du mélange d' amino-cétones 8 et 9,
on peut espérer obtenir les quatre amino-alcools
isomères. Avec le tétrahydruro aluminat de lithi-
um, on obtient en effet un produit que la chroma-
tographie sur couche mince résout en trois taches
A', A, C (dans l'ordre d'éluion). A est identique à
12, tandis que C est un mélange (B + B') à partir du-

quel on obtient B (identique à 13) par recristallisa-
tion.

Le chromatogramme présente de grandes analogies
avec celui des menthols²⁰ et les autres consti-
tuants A' et B' du mélange sont vraisemblablement
les deux amino-alcools isomères dérivés de 9. Bien
que les attributions qui suivent ne soient pas
nécessaires pour la suite de notre étude, on peut ce-
pendant dire que A' (composé de plus faible temps
de rétention) est probablement l'isomère axial, et B'
l'isomère équatorial (Fig 5).

D'un point de vue préparatif, on évite l'étape de
la nitro-cétone 11 en réduisant directement le
mélange des amino-pulégones et en séparant les
deux amino-alcools identifiés 12 et 13 par chroma-
tographie suivie de recristallisation.

La configuration absolue de la cétone de départ
fournit celle des deux amino alcools, (IR, 3S, 4S)
pour 12, et (IR, 3R, 4S) pour 13.

(c) *Nitroxydes*. Nous avons condensé ces amino
alcools avec l'acétone, la cyclohexanone, la *t*-butyl
cyclohexanone et l'adamantanone. Les conditions
opératoires et les méthodes de purifications sont les
mêmes qu'à partir de l' amino-2 méthyl-2 pentanol-4
3. On obtient à partir de 12: (7R, 4aS, 1aS) -
pentaméthyl - 2,2,4,4,7 oxyde-3 octahydrobenzo-
zazine - 1,3 14a, (7R, 4aS, 1aS) - Spiro[(triméthyl -

4,4,7 oxyle-3 octahydrobenzoxazine - 1,3) - 2,1' - cyclohexane] **15a**, (7R, 4aS, 1aS) - Spiro[(triméthyl 4,4,7 oxyle-3 octahydrobenzoxazine - 1,3) - 2,1'(t-butyl-4' cyclohexane)] **16a**, (7R, 4aS, 1aS) - Spiro[(triméthyl - 4,4,7 oxyle - 3 octahydrobenzoxazine - 1,3) - 2,2' - adamantane] **17a**, et les dérivés (7R, 4aS, 1aR) correspondants **14e**, **15e**, **16e**, à partir de **13** (Fig 6).

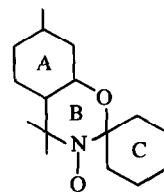


Fig 7. Définition des cycles A, B, C.

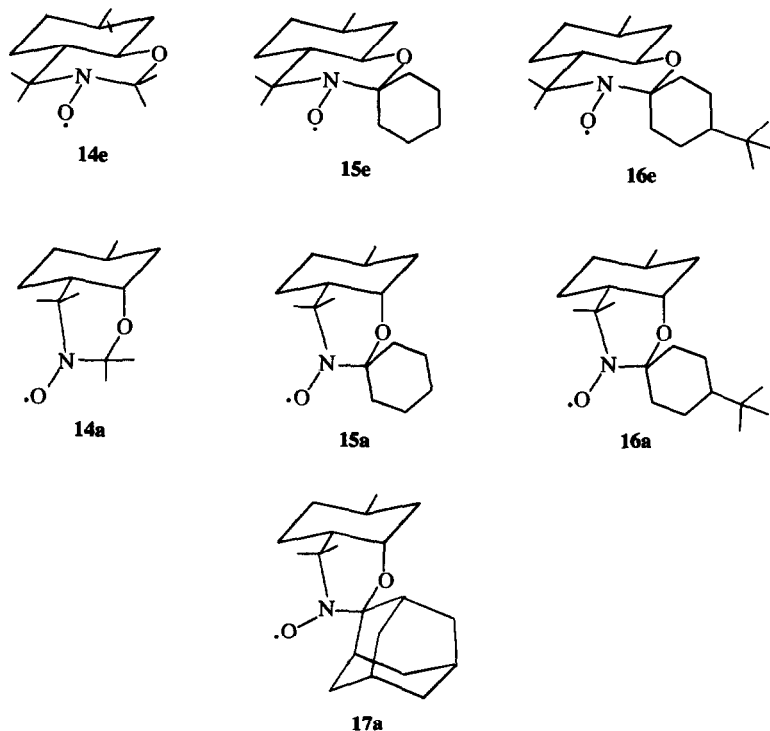


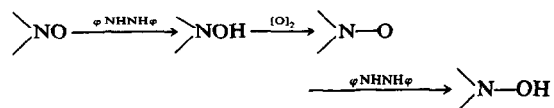
Fig 6. Nitroxydes oxaziniques dérivés de la (+)pulgéone.

stéréochimie et Conformation des Nitroxydes

Dans le cas des composés bicycliques dérivés de la pulgéone la cyclisation de l'amino alcool en oxazine peut conduire à plusieurs composés selon que la stéréochimie de l'alcool de départ est conservée ou non (jonction *cis* ou *trans* de A et B (Fig 7). De même lorsque la cétone utilisée est cyclique, il y a possibilité de formation de plusieurs isomères selon les configurations respectives des 2 cycles spiranniques (oxazinique et cyclohexanique B et C). Enfin, pour tous les composés se pose la question de la conformation des différents cycles. Ces problèmes ont été étudiés par résonance magnétique nucléaire (RMN), des hydroxylamines de réduction (en admettant que les résultats obtenus sont applicables aux nitroxydes) et des nitroxydes eux-mêmes.

RMN des hydroxylamines. Chaque nitroxyde est réduit par la diphenyl-1,2 hydrazine. Les produits de la réaction sont l'hydroxylamine et l'azobenzène. La réaction est effectuée directement dans le tube

échantillon (l'isolement des hydroxylamines donne un produit qui contient toujours des traces de nitroxyde, ce qui ne permet pas d'obtenir des spectres résolus), qui avec un excès de réducteur, est désoxygéné par la suite de réaction:



Les attributions principales sont rassemblées dans le Tableau 1. On peut remarquer que chaque spectre est interprétable sans ambiguïté. En particulier, dans le cas des composés **6**, **16e**, **16a**, le signal dû au groupe t-butyl est très fin et montre que le produit considéré est unique.

(a) **Stéréochimie de la jonction des cycles A et B.** Pour les hydroxylamines dérivés de la pulgéone le signal RMN du proton la en α de l'atome d'oxygène est très semblable à celui du proton géminé à l'hydroxyle dans l'amino alcool de départ. Ainsi

Tableau 1. RMN des hydroxylamines à 60 MHz (CDCl₃; δ en ppm/TMS; J en Hz). La numérotation des protons est celle de la Fig 8 pour les perhydroxazines, celle de la Fig 5 pour les dérivés du p-methane

N°	Me _{4ax}	Me _{4eq}	Me ₇	H ₆	J _{6,7}	J _{6,5eq}	J _{6,5ax}	R ₁	R ₂
4	1.21	1.21	1.18	3.87	5.5	4.0	8	1.29	1.29
5	1.21	1.21	1.16	3.87	5	4.4	8	1.8 à 1.4	
6	1.20	1.20	1.13	3.87	5	4.4	8	1.8 à 1.4	(t-Bu 0.85)
	Me _{4ax}	Me _{4eq}	Me ₇	H _{1a}	J _{1a4ax}	J _{1a8eq}	J _{1a8ax}		
14e	1.18	1.05	0.92	3.41	9.2	4.5	9.2	1.38	1.41
15e	1.19	1.09	0.93	3.39	9.2	4.5	9.2	1.8 à 1.4	
16e	1.20	1.10	0.92	3.35	9.2	4.5	9.2	1.8 à 1.4	(t-Bu 0.85)
14a	1.19	1.07	0.85	4.02	≈ 3.5	≈ 3.5	≈ 3.5	1.35	1.38
15a	1.20	1.09	0.84	4.05	≈ 3.5	≈ 3.5	≈ 3.5	1.8 à 1.4	
16a	1.20	1.10	0.84	3.98	≈ 3.5	≈ 3.5	≈ 3.5	1.8 à 1.4	(t-Bu 0.85)
	Me ₈		Me ₁	H ₃	J _{34ax}	J _{32eq}	J _{3,2ax}		
12	1.08	1.15	0.77	4.17	≈ 3.5	≈ 3.5	≈ 3.5		
13	1.11	1.17	0.88	3.68	10	≈ 3.5	9.2		
				H _L	J _{4,5ax}	J _{4,5e1}			
11	1.65	1.56	1.04	3.22	12	5			

pour les composés équatoriaux (14e, 15e, 16e), le signal est un sextuplet d'intensité 1:1:2:2:1:1 résonnant à champ un peu plus fort que dans l'amino alcool 13 (δ = 3.38 ppm), les couplages étant identiques (J = 9.2; et 4.5 Hz). Les composés axiaux correspondants ont le même signal que 12: un quartet 1:3:3:1, J ≈ 3.5 Hz. De cette similitude, on peut conclure que les caractéristiques géométriques des amino alcools de départ 12 et 13 sont conservés dans les perhydrobenzoxazines: le cycle A (Fig 7) est donc sous forme chaise bloquée et la condensation s'effectue sans inversion de la configuration du carbone C₃. La jonction des cycles A et B est donc trans dans les composés de type e et cis dans les composés de type a.

On peut préciser la conformation de ces derniers. Comme pour la décaline *cis*, ces composés à jonction *cis* peuvent exister sous la forme "stéroïde" s (oxygène axial) ou "non-stéroïde ns (oxygène équatorial) (Fig 8).

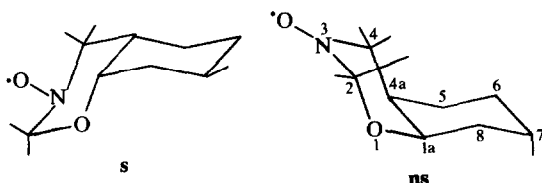


Fig 8. Isomérisation stéroïde s et non stéroïde ns pour les cis-perhydrobenzoxazines. Cas de 14a.

On attend en effet pour la forme ns, où le proton la est axial, un doublet de triplets correspondant à un couplage fort avec le proton axial 8 et deux couplages égaux et faibles avec les protons équatorial 8 et équatorial 4a. Le quartet observé montre que le proton la est équatorial et que la

conformation des composés type a est "stéroïde". Un examen de modèles moléculaires montre que la forme ns est vraisemblablement défavorisée par les interactions stériques entre les méthyles axiaux 2,4 et les hydrogènes axiaux 6,8. La présence de l'atome d'oxygène en position axiale est favorisée car elle élimine les interactions diaxiales 1,3 qui existaient dans un squelette entièrement carboné où les deux cycles seraient sous forme chaise.²¹ Cette préférence axiale a été aussi constatée pour les tétraméthylène oxazine-1,3 one-2 cis²² et les dioxalane-1,3 decalanes *cis*.²³ (ΔH = 2.35 Kcal/mole).

Les conclusions précédentes, obtenues à partir de l'analyse des constantes de couplage du proton 1a, sont en accord avec la forme du signal du méthyle en position 7 dans les perhydrobenzoxazines (ou 1 dans les amino alcools). A 60 MHz, pour les composés 14a, 15a, 16a, 17a, 12, (où l'oxygène est axial), le méthyle 7 (ou 1) résonne sous forme d'un doublet bien résolu tandis que pour 14e, 15e, 16e, 13 (où l'oxygène est équatorial) le signal, semblable à un doublet, n'est plus interpretable au 1er ordre. Il est probable que l'oxygène axial induit un déplacement vers les champs faibles pour le proton 7 axial (ou 1 axial): le signal du méthyle est alors interpretable au premier ordre, la différence de déplacement chimique entre ce proton et le méthyle auquel il est couplé étant plus grande dans ces composés que dans ceux où l'oxygène est équatorial.

(b) Conformation du cycle oxazinique B. Pour les composés dérivés de l'oxyde de mésityle 4, 5, 6 le signal dû aux méthyles en position 4 (et 2 pour 4) est unique à 60 MHz. A 100 MHz la séparation des deux signaux dépend de la température et du solvant. Dans ces mêmes composés les constantes de couplage du proton 6 dépendent aussi du solvant et

de la température ($J = 5; 4\text{-}4; 8\text{ Hz}$ dans CDCl_3 , $J = 5; 5; 6\text{ Hz}$ dans CD_2Cl_2 à température ordinaire). Ces faits sont l'indice d'un équilibre entre deux ou plusieurs conformations pour le cycle oxazinique dans ces composés.

Dans le cas des dérivés de la (+)-pulgéone les signaux des méthyles en position 4 ainsi que les couplages du proton la sont indépendants du choix du solvant. Ces composés sont donc, à température ordinaire, probablement dans une conformation fixe. Parmi les conformations possibles pour le cycle oxazinique des composés de type a (Fig 9), les deux conformations bateaux sont très improbables. Dans l'une a il y a une très forte interaction entre le méthyle 2 pseudo axial et les protons du carbone 5, dans l'autre b le méthyle 4 pseudo axial éclipe la liaison 4a-5. La conformation "croisée" c intermédiaire entre a et b possède les deux sortes d'interactions mais à un degré moindre.

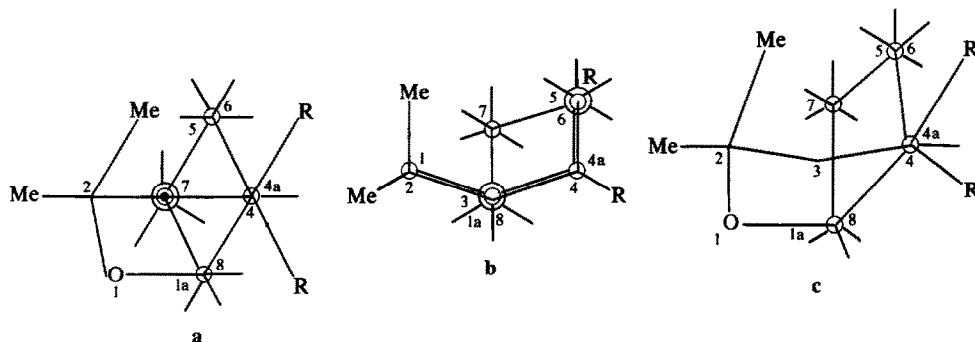


Fig 9. Représentation de Newman des formes bateaux (a et b) et croisée (c) pour les nitroxydes de type a. La numérotation des atomes est celle de la Fig 8.

La conformation chaise du cycle oxazinique **B** est dont celle qui minimise les interactions entre les substituants de ce cycle et le cycle cyclohexanique **B**. D'autre part, la conformation chaise est très favorisée par rapport à une forme bateau ($\approx 5\text{ kcal/mole}$ pour le cyclohexane;²⁴ $7\text{-}4\text{ kcal/mole}$ pour le dioxane-1,3²⁵) enfin, c'est la conformation des tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine N-oxyle $18^{26,27}$ voisins. C'est donc une conformation chaise que nous proposons pour le cycle oxazinique dans les nitroxydes étudiés.

L'examen des spectres de RMN des nitroxydes confirme cette attribution, et permet de déterminer la stéréochimie relative des cycles spiranniques (B et C).

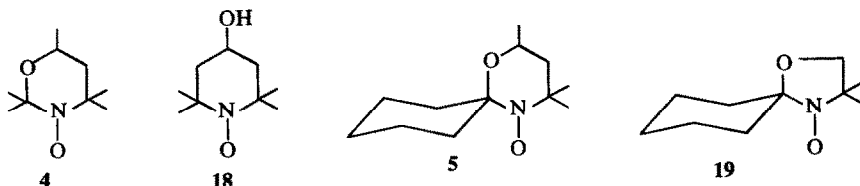


Fig 10. Composés de référence et oxazines correspondantes.

RMN des nitroxydes. Les spectres présentent de grandes analogies avec ceux du Tanol 18^{27} et du pentaméthylène oxazolidine N-oxyle 19^3 (Fig 10). Les attributions du Tableau 2 ont été faites, compte tenu de ces analogies, en considérant le cycle oxazinique sous forme chaise (cf §^{1b}) et en supposant que les squelettes oxazinique et pipéridinique sont tels que dans une même conformation les constantes de couplage de protons ayant la même situation par rapport au centre radicalaire, sont voisines. Des dispositions identiques de la liaison C_2N par rapport au cycle C cyclohexanique entraînent des constantes de couplages voisines pour les protons du groupe pentaméthylène dans 5 et 19. La cohérence des résultats permet d'espérer que ces suppositions sont raisonnables.

Le spectre de 4 (Fig 11a) présente, en allant des champs faibles vers les champs forts, 5 pics dont les déplacements paramagnétiques sont $-11, +4,$

$+19, +35$ et $+40\text{ ppm}$. Ce spectre est pratiquement identique à celui du Tanol 18 , nous avons donc attribué les 5 pics précédents, respectivement à H_a , Méthyles équatoriaux 2-4; H_b axial; Méthyles axiaux 2-4, H_c équatorial; le méthyle en position 6 résonne très près du TMS et son couplage est voisin de zéro. L'intensité relative des différents pics est en accord avec cette attribution.

Dans le spectre de 5 (Fig 11b) on retrouve les mêmes signaux à des déplacements chimiques légèrement différents, plus deux autres signaux à champs faibles (-60 ppm et -30 ppm), que nous retrouverons dans tous les composés où le substituant du carbone 2 est pentaméthylène. Comme pour 19 nous attribuons ces signaux aux protons

Tableau 2. RMN des nitroxydes à 100 MHz (CDCl₃, 3M), constantes de couplage en gauss. La numérotation des protons est celle de la Fig 8 pour les perhydrobenzoxazines

N°	M _{e2,4} ax	M _{e2,4} éq	H ₅ éq	H ₅ ax	H ₆	M _{e-6}	H _{2,6'} ax	H _{2,6'} éq	H _{3,5'} ax	H _{3,5'} éq
4	-0.48	-0.05	-0.51	-0.25	+0.15	≈ 0	—	—	—	—
5	-0.51	0	-0.51	-0.21	+0.13	≈ 0	de -0.6 à -0.45	—	+0.43	+0.84
6	-0.54	+0.03	-0.54	-0.17	+0.11	≈ 0	de -0.70 à -0.45	—	+0.47	+0.90
	M _{e2,4} ax	M _{e2,4} equ	H _{4a}	H _{5,6,7,8}		H _{1a}				
14e	-0.69	+0.26	-0.7?	≈ 0		+0.12	—	—	—	—
15e	-0.73	+0.26	-0.7?	≈ 0		+0.10	de -0.6 à -0.8	—	+0.51	+0.9
16e	-0.71	+0.25	-0.7?	≈ 0		+0.11	de -0.6 à -0.8	—	0.48	+0.9
14a	-0.74	+0.31	-0.7?	≈ 0		+0.12	—	—	—	—
15a	+0.27	+0.27	-0.7?	≈ 0		+0.12	de -0.6 à -0.8	—	+0.43	+0.9
16a	-0.71	+0.27	-0.7	0		+0.12	—	—	+0.51	+1
	M _{e2,6} ax	M _{e2,6} eq	H _{3,5} ax	H _{3,5} eq	H ₄		H _{2,6'} ax	H _{2,6'} eq	H _{3,5'} ax	H _{3,5'} eq
18*	-0.45	-0.02	-0.31	-0.48	+0.07		—	—	—	—
18‡	-0.73	+0.27	-0.18	-0.60	0		—	—	—	—
19	-0.12	-0.12	-0.06	-0.06			-0.68	-0.58	+0.21	+1.0

*Valeurs expérimentales en solution à température ordinaire

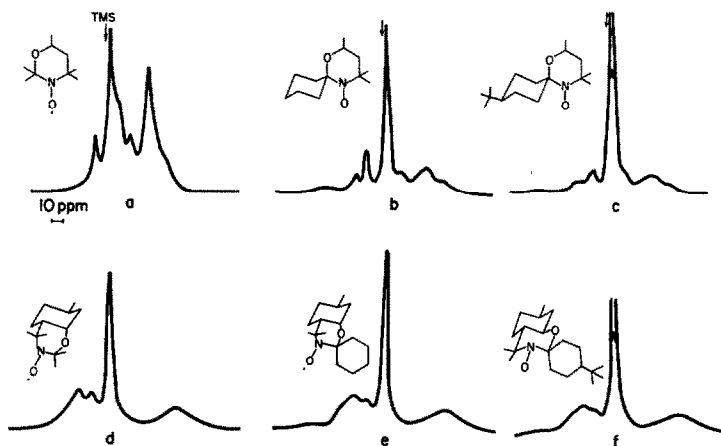
‡Valeurs calculées pour une conformation chaise bloquée²⁷

Fig 11. Spectres de RMN à 100 MHz des nitroxydes 4; 5, 6, 14a, 15a, 16b.

équatoriaux 3',5' et axiaux 3,5'.³ Les deux signaux à champ fort ne sont plus attribuables avec certitude car le méthyle axial 4, le proton équatorial 5, et tous les protons 2',6' résonnent dans cette zone. La valeur du couplage du méthyle axial que nous donnons dans le Tableau 2 est celle qui correspond au pic d'intensité maximale trouvée à champ fort. Le spectre de 6 (Fig 11c) est identique à celui de 5, à part la plus grande intensité du pic proche du TMS. Cette augmentation d'intensité est attribuée aux protons du substituant t-butyl-4'.

Si l'on compare le spectre de 14a (ou 14e) (Fig 11d) à celui de 4 on note les différences suivantes: il y a apparition d'un pic à champ faible -23 ppm, tandis qu'à champ fort il n'y a plus qu'un pic unique à +54 ppm. Ce pic isolé est facilement intégrable, et par rapport à l'intégrale totale du spectre, correspond à 6 ou 7 protons. Nous l'avons attribué aux méthyles axiaux 2-4 et au proton équatorial 5.

Le signal supplémentaire à champ faible a été attribué aux méthyles équatoriaux-2,4.

Les spectres des produits 15a et 16e représentés

sur les Figs 11e et 11f présentent par rapport à celui de 14a les mêmes pics supplémentaires que ceux de 5 et 6 par rapport à 4.

L'interprétation des spectres RMN des nitroxydes est donc cohérente avec une conformation chaise pour tous les cycles à 6 chaînons des molécules étudiées. D'une part les valeurs des couplages des méthyles axiaux dans les dérivés 4, 5, 6 (≈ 0.5 gauss) sont très proches de celles obtenues pour le Tanol²⁷ pour lequel a été proposée une conformation chaise en inversion; les valeurs plus fortes (≈ 0.7 gauss) observées pour les méthyles axiaux-2,4 dans les autres composés sont aussi en accord avec celles prévues pour le Tanol dans une conformation chaise bloquée.²⁷ D'autre part, les valeurs observées sont incompatibles avec celles obtenues pour une forme bateau bloquée (dans 20, $a_{Me} = -0.31$ gauss²⁸) ou pour une forme croisée en inversion rapide (dans 21, $a_{Me} = -0.1$ gauss²⁹).

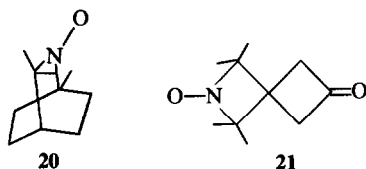


Fig 12. Exemples de cycles: sous forme croisée, le TANO, 21 sous forme bateau, la triméthyl isoquinuclidine N-oxyle 20.

Cette étude à partir des nitroxydes confirme les résultats obtenus à partir des hydroxylamines à savoir: (a) tous les cycles à 6 chaînons des composés étudiés sont sous forme chaise, déformée pour le cycle oxazinique; et le cycle oxazinique est en inversion dans les nitroxydes dérivés de l'oxyde de mésityle et bloqué dans les autres composés.

Stéreochimie de la jonction des cycles spiranniques B et C

Lorsque la cétone de condensation est cyclohexanique plusieurs isomères sont possibles selon que la liaison C₂N est équatoriale ou axiale par rapport au cyclohexane (Fig 13).

Ce problème a été examiné pour le pentaméthylène oxazolidine N-oxyle 19 dans laquelle l'azote occupe une position équatoriale par rapport au cycle à 6 chaînons qui est sous forme chaise bloquée.³

C'est cette hypothèse qui nous a aidé à interpréter nos spectres RMN des nitroxydes.

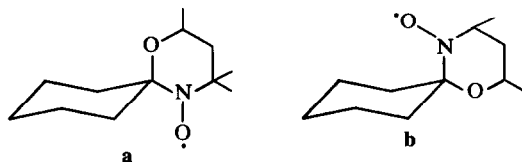


Fig 13. Isomérisation des composés spiro oxaziniques.

Indépendamment de toute hypothèse, ces spectres fournissent quatre constantes de couplages dus à des protons du cyclohexane (en comparant 4 et 5); on peut remarquer en outre que ces valeurs ne changent pas lorsque un groupement t-butyl substitue ce cycle. On en déduit que le cycle a la même conformation que dans un t-butyl cyclohexane dans tous les composés, donc sous forme chaise bloquée. Nous ferons donc l'hypothèse que l'azote est équatorial par rapport au cyclohexane.

La similitude des valeurs observées avec celles de 19³ permet d'attribuer ces constantes de couplage aux différents protons du cycle. Les valeurs des constantes de couplages dépendant fortement de la géométrie²⁷ il nous paraît raisonnable de suggérer que l'azote axial conduirait à des valeurs des constantes de couplages très différentes.

La cohérence des résultats obtenus et de l'hypothèse de départ permet d'attribuer pour tous les nitroxydes étudiés une conformation chaise pour le cycle C, la liaison C-N équatoriale par rapport à ce cycle.

Conclusion

Les synthèses précédentes illustrent la facilité de mise en oeuvre de la préparation de radicaux libres oxaziniques à partir de cétones α,β -éthyléniques correctement substituées. L'étude spectroscopique montre que leurs caractéristiques conformationnelles sont voisines de celles des nitroxydes pipéridiniques. La stéréochimie de ces composés a été entièrement déterminée sur la base des résultats des mesures effectuées.

PARTIE EXPERIMENTALE

Méthyl-2 amino-2 pentanol-4 3

On traite 5g de diacétoneamine 2 par 2g de tetrahydruro-aluminate de lithium dans 100 ml d'éther éthylique anhydre. Après 2 h de réaction à température ordinaire on ajoute successivement 2 ml d'eau, 2 ml de soude 15% et 6 ml d'eau. Après filtration et évaporation du solvant, on obtient 4.9 g d'une huile jaune pâle. IR (Nujol) 3450 cm⁻¹, 3230 cm⁻¹ ν (NH)- ν (OH); 1595 cm⁻¹ δ (NH₂); RMN (CDCl₃) 1.1 ppm doublet (3H, J = 7 cps); 1.17 ppm singlet (6 H) 1.4 ppm doublet (2H, J = 6.5 cps); 3.22 ppm singlet large mobile par addition d'acide, 4.05 ppm sextuplet (1H, J = 6.5 cps). Phenylisothiocyanate F = 191°C, C₁₁H₂₀N₂OS (M = 252.32) calculé C, 61.88; H, 7.99; N, 11.10; O, 6.34; S, 12.68; Trouvé C, 62.05; H, 7.85; N, 11.03; O, 6.28; S, 12.50%.

Pentaméthyl-2,2,4,4,6 tetrahydrooxazine-1,3 oxyle-3 4

On chauffe 1.5 g d'amino alcool 3 et 20 ml d'acétone à 65°C pendant 54 h en ampoule scellée. Après évaporation sous vide, on oxyde le mélange brut de réaction (1.35 g) par 2 g d'acide m-chloroperbenzoïque dans 20 ml d'éther éthylique à 0°C, pendant une demi-heure. Après lavage basique (CO₂/Na₂) et évaporation du solvant on obtient 1.2 g d'huile brun-vert. Par chromatographie sur couche mince (SiO₂; éluant: pentane 90% ether 10%) on recueille 163 mg d'une huile rouge. Le rendement par rapport à l'amino alcool 3 est 7%. IR (Nujol) 1048 cm⁻¹

$\nu(\text{C-O})$; UV (cyclohexane) $\epsilon_{475} = 15.9$; $\epsilon_{236} = 2040$; (méthanol) $\epsilon_{450} = 16.2$; $\epsilon_{235} = 2210$.

Triméthyl-2,4,4 oxa-1 aza-5 spiro[5,5] undécane oxyde-5

On chauffe 1.7 g d' amino alcool 3 et 4 ml de cyclohexanone en ampoule scellée à 65°C pendant 3 jours. La fraction basique du mélange réactionnel est séparée de l'excès de cyclohexanone par lavage acide, neutralisation et extraction à l'éther. Les 2.1 g d'huile brune ainsi obtenus sont oxydés par 2.7 g d'acide m-chloro perbenzoïque dans 50 ml d'éther à 0°C. Le produit de réaction est chromatographié sur couche mince (SiO₂ éluant = pentane 85% ether ethylique 15%). On obtient 625 mg de cristaux rouges 5 (Rdt = 20%) F = 54°C. C₁₂H₂₂NO₂ (M = 212.3) calculé C, 67.88; H, 10.45; O, 15.07; N, 6.60; trouvé C, 67.92; H, 10.50; O, 15.11; N, 6.67%. IR 1056 cm⁻¹ $\nu(\text{C-O})$; UV (cyclohexane) $\epsilon_{475} = 16.3$; $\epsilon_{235} = 2100$; (méthanol) $\epsilon_{450} = 16.8$; $\epsilon_{235} = 2250$.

t-Butyl-9, triméthyl-2,4,4 oxa-1 aza-5 spiro[5,5] undécane oxyde-5 6

On chauffe un mélange de 2 g de méthyl-2 amino-2 pentanol-4 3 et de 3 g de t-butyl-4 cyclohexanone à 115°C pendant 15 h. Le mélange est repris à l'eau et l'excès de cétone éliminé par extraction acide base. Après neutralisation de la solution acide et extraction à l'éther, les 2.6 g de produit pâteux marron sont oxydés par 2.4 g d'acide chloroperbenzoïque dans 100 ml d'éther ethylique. Après lavage à la soude normale, évaporation du solvant et chromatographie sur colonne (activité III éluant pentane 90% ether 10%) on recueille 1.320 g de cristaux rouges fondant à 76°C (R' = 29% par rapport à l' amino alcool 3). C₁₆H₃₀NO₂ (M = 268.36); Calculé: C, 71.59; H, 11.27; O, 11.92; N, 5.22; Trouvé: C, 71.43; H, 11.22; O, 11.94; N, 5.20%. IR (Nujol) 1053 cm⁻¹ $\nu(\text{C-O-C})$, UV: (cyclohexane) $\epsilon_{475} = 16.7$; $\epsilon_{235} = 2220$; (méthanol) $\epsilon_{450} = 17$; $\epsilon_{234} = 2350$.

(+)-Pulegone 7

La pulégone naturelle a été purifiée par son complexe bisulfite ($\alpha_D = +24.5^\circ$).

Pulegone amines 8 et 9

On agite un mélange de 30 g de pulégone ($[\alpha]_D = +24.5^\circ$)^{9,19} avec 100 ml d'ammoniaque liquide et 20 ml d'eau pendant 6 jours, dans un autoclave à température ordinaire. On sépare les fractions basique et neutre par extraction acide base. On obtient 29 g d'une huile brune qui est distillée sous vide (10⁻² mm Hg) à une température de 48°C. Le rendement est de 78%. C'est un mélange des isomères *trans* et *cis*. picrate du mélange (176–179°C); C₁₆H₂₂N₂O₈ (M = 366.37); calculé C, 48.24; H, 5.57; O, 32.13; N, 14.07; trouvé C, 48.14; H, 5.61; O, 32.13; N, 13.88%. Mélange phényl isothiocyanate (F = 254°C déc.). C₁₇H₂₄N₂O₂S (M = 304.39) calculé C, 67.08; H, 7.95; O, 5.26; N, 9.20; S, 10.51; trouvé C, 66.86; H, 7.83; O, 5.36; N, 9.43; S, 10.51%. IR (Nujol): 3350 cm⁻¹ νNH ; 1705 cm⁻¹ $\nu(\text{C=O})$; 1590 cm⁻¹ $\delta(\text{NH}_2)$.

(IR,4S) nitro-8 pulégone 11

On dissout 12 g de mélange de pulégone-amines 8 et 9 dans 40 ml d'eau et 20 ml d'acétone. On ajoute 1 g d'acide phosphotungstique et 30 ml d'eau oxygénée (110 vol.) On laisse 5 h sous agitation en prenant soin que la température n'excède pas 25°C et que le pH de la solution soit supérieur à 7, mais inférieur à 9 (on ajoute

éventuellement de la soude). On sature au chlorure de sodium, extrait à l'éther ethylique, lave avec une solution acide (PO₄H₃N) et évapore le solvant. On obtient 10.4 g de cristaux légèrement vert, mélange des deux isomères nitrés 10 et 11. Par recristallisation dans un mélange pentane 95% ether ethylique 5% on obtient 6.560 g de l'isomère *trans* II. F = 71°C. La pureté est contrôlée par chromatographie sur couche mince (SiO₂ éluant pentane 80% et ether ethylique 20%). C₁₆H₁₇O₃N (M = 199.18), Calculé: C, 60.28; H, 8.60; O, 24.09; N, 7.03; Trouvé: C, 60.50; H, 8.41; O, 24.13; N, 7.12%. IR (Nujol) 1705 cm⁻¹ $\nu(\text{C=O})$; 1535 cm⁻¹ $\nu(\text{NO}_2)$; RMN (CDCl₃) 0.97 ppm doublet (3H, J = 5 Hz); 1.48 ppm singulet (3H), 1.67 ppm singulet (3H), 3.18 ppm quadruplet (1H, J = 12 J = 5 Hz); UV: (cyclohexane) $\epsilon_{288} = 580$; $\epsilon_{210} = 17400$; DC (cyclohexane): $\Delta\epsilon_{325} = +0.105$; $\Delta\epsilon_{314} = 0$ $\Delta\epsilon(\lambda < 314) < 0$ $[\alpha]_D = -41^\circ$ (méthanol, 8 g/l).

Réduction de la trans-nitro pulégone II par le tétrahydruro aluminat de lithium

A 2.5 g de LiAlH₄ dans 100 ml d'éther anhydre on ajoute 3 g de nitropulégone II dans 50 ml d'éther. Après 5 h sous agitation à reflux, on traite comme pour la préparation de 3. Après filtration et évaporation du solvant on obtient 2.8 g de cristaux pâteux. Par chromatographie sur alumine (Woelm basique Act V) on élue successivement: au pentane pur 100 mg d'un produit inconnu, au mélange pentane 80% ether ethylique 20% 820 mg (Rdt = 31%) de l'alcool axial 12 et au mélange 50% ether ethylique 50% pentane 1.628 mg (Rdt = 62%) de l'alcool équatorial 13. (IR, 3S, 4S) méthyl-1 aminoisopropyle-4 cyclohexanol-3. 12 (F = 47°C); IR (Nujol) 3320 cm⁻¹; 3260 cm⁻¹; 3100 cm⁻¹; 2740 cm⁻¹ ($\nu(\text{NH}, \text{OH}, \text{OH lié})$; 1600 cm⁻¹ $\delta(\text{NH})$; bandes intenses à 1020 cm⁻¹ et 930 cm⁻¹); C₁₆H₂₁NO (M = 171.28); Calculé: C, 69.86; H, 12.35; N, 8.18; O, 9.34; Trouvé: C, 69.59; H, 12.53; N, 8.33; O, 9.57%. $[\alpha]_D = +4.5^\circ$. (méthanol, 4 g/l). (IR, 3R, 4S) méthyl-1 aminoisopropyl-4 cyclohexanol-3, 13 F = 74°C. IR (Nujol) 3320 cm⁻¹ 3230 cm⁻¹ 3160 cm⁻¹; ($\nu(\text{OH}, \text{NH})$; 1600 cm⁻¹ ($\delta(\text{NH}_2)$) bande intense et large à 795 cm⁻¹. Calculé: C, 69.86; H, 12.35; N, 8.18; O, 9.34; Trouvé: C, 69.60; H, 12.35; N, 8.22; O, 9.53%. $[\alpha]_D = -7^\circ$. (méthanol, 5 g/l).

Réduction du mélange d' amino-8 pulégones 8 et 9 par le tétrahydruro aluminat de lithium

10 g d' amino pulégone (8 + 9) sont réduits par 3 g de tétrahydruro aluminat de lithium dans 600 ml d'éther ethylique pendant 4 h à température ordinaire. Après traitement du mélange réactionnel (cf préparation précédente) on obtient 9.560 g de cristaux pâteux dont 2 g sont chromatographiés sur 200 g d'alumine basique (Woelm) activité V. On élue successivement (a) au mélange pentane 95%-ether ethylique 5% 463 mg d'ur mélange (A + B); (b) au mélange pentane 80% ether ethylique 20%, 1.035 g d' amino alcool 12 (B); et (c) au mélange pentane 30% ether ethylique 70% 388 mg d'ur mélange des deux amino alcools équatoriaux. Par recristallisation dans un mélange pentane 95% ether ethylique 5% on recueille 292 mg du composé 13.

(7R, 4aS, 1aS) - pentaméthyl - 2,2,4,4,7 oxyde-3, octahydr benzoxazine-1,3 14a

On chauffe 1 g d' amino alcool 12 et 6 ml d'acétone à 65°C pendant 72 h dans une ampoule scellée. L'excès d'acétone est évaporé sous vide, et le produit brut d' réaction (1.140 g) est oxydé par 1.2 g d'acide m

chloroperbenzoïque dans 50 ml d'éther à 0°C pendant 1 h. On lave à la soude normale, évapore et chromatographie sur couche mince (SiO₂ éluant pentane 85% ether 15%). On obtient ($R_f = 0.41$) 143 mg de cristaux rouges fondant à 32°C ($R^+ = 11\%$). C₁₃H₂₄NO₂, (M = 226,22). Calculé: C, 68.98; H, 10.69; O, 14.14; N, 6.19; Trouvé: C, 69.01; H, 10.67; O, 14.12; N, 5.97%. IR (Nujol) 1030–1038–1050 cm⁻¹ (δ C—O—C); UV (Cyclohexane) $\epsilon_{475} = 16.1$; $\epsilon_{236} = 2310$; (Méthanol) $\epsilon_{450} = 17$; $\epsilon_{235} = 2050$. RPE (C₆H₆ desoxygéné M/1000) 3 raies $a_N = 16.3$ gauss, $\Delta H = 1.4$ gauss. DC: (Cyclohexane), $\Delta\epsilon_{475} = -0.112$; $\Delta\epsilon_{255} = +1.9$; $\Delta\epsilon_{235} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} < 0$. (Méthanol) $\Delta\epsilon_{450} = -0.138$; $\Delta\epsilon_{265} = +1.88$; $\Delta\epsilon_{242} = 0$ $\Delta\epsilon_{230} < 0$. $[\alpha]_D = -63^\circ$ (méthanol, 7 g/l).

(7R, 4aS, 1aS) - Spiro[(triméthyl - 4,4,7 oxyle-3 octahydrobenzoxazine - 1,3) - 2,1' - cyclohexane] 15a

On chauffe 1 g d' amino alcool 12, 1.7 g de cyclohexanone et 2 ml de benzène à 75°C à l'autoclave dans une ampoule scellée pendant 27 h. On sépare la fraction basique du produit de réaction de l'excès de cyclohexanone par extraction acide-base (lavage à l'acide phosphorique normale, neutralisation à la soude et extraction à l'éther éthylique). On obtient 1.243 g d'une huile brune qui est oxydée par 1.2 g d'acide m-chloroperbenzoïque dans 50 ml d'éther éthylique. Par chromatographie sur couche mince (SiO₂ pentane 95% ether éthylique 5% $R_f = 0.45$) on recueille 334 mg (Rdt = 22%) de cristaux rouges (F = 119°C). C₁₆H₂₆NO₂ (M = 266,39); Calculé: C, 72.32; H, 10.51; O, 12.06; N, 5.12; Trouvé: C, 72.13; H, 10.59; O, 12.01; N, 5.26%. IR (Nujol) 1058 cm⁻¹ ν (C—O—C); UV (Cyclohexane) $\epsilon_{475} = 16.2$, $\epsilon_{236} = 2300$; (Méthanol) $\epsilon_{453} = 18.2$, $\epsilon_{236} = 2280$; DC (Cyclohexane) $\Delta\epsilon_{475} = -0.171$; $\Delta\epsilon_{257} = +1.9$; $\Delta\epsilon_{235} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} < 0$; (Méthanol) $\Delta\epsilon_{450} = -0.215$; $\Delta\epsilon_{268} = +1.85$; $\Delta\epsilon_{240} = 0$ $\Delta\epsilon_{230} < 0$. $[\alpha]_D = -5.5^\circ$ (Méthanol, 7 g/l).

(7R, 4aS, 1aS) - Spiro[(triméthyl - 4,4,7 oxyle-3 octahydrobenzoxazine - 1,3) - 2,1'(±-butyl - 4' cyclohexane)] 16a

1 g d' amino alcool 12 et 3 g de t-butyl-4 cyclohexanone dans 30 ml de benzène sont portés à reflux pendant 30 h dans un appareil muni d'un séparateur azéotropique de façon à éliminer l'eau. La fraction basique est séparée du mélange et oxydée comme précédemment. Par chromatographie sur alumine (Woelm Act III éluant: 85% pentane-15% ether éthylique) on obtient 428 mg (Rdt = 22%) de cristaux (F = 145°C). C₂₀H₃₆NO₂ (M = 322.51); Calculé: C, 74.48; H, 11.25; O, 9.92; N, 4.34; Trouvé: C, 74.64; H, 11.37; O, 9.69; N, 4.35%. IR (Nujol) 1040 cm⁻¹ ν (C—O—C); UV (Cyclohexane) $\epsilon_{475} = 16.6$, $\epsilon_{235} = 2170$; (Méthanol) $\epsilon_{450} = 18.4$, $\epsilon_{235} = 2200$; DC (Cyclohexane), $\Delta\epsilon_{475} = -0.177$; $\Delta\epsilon_{255} = +2.1$; $\Delta\epsilon_{235} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} < 0$; (Méthanol) $\Delta\epsilon_{450} = -0.223$; $\Delta\epsilon_{268} = +2.05$; $\Delta\epsilon_{238} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} < 0$; $[\alpha]_D = -25^\circ$ (Méthanol, 8 g/l).

(7R, 4aS, 1aS) - Spiro[(triméthyl - 4,4,7 oxyle-3 octahydrobenzoxazine - 1,3) - 2,2' adamantane] 17a

On chauffe 2 g d' amino alcool 12 et 5 g d'adamantanone-2 dans 5 ml de n-hexadécane pendant 24 h à 125°C. Après traitement acide base (cf 15a) pour éliminer les produits neutres, la fraction basique (2.240 g) est oxydée par 1.7 g d'acide m-chloroperbenzoïque dans 50 ml d'éther éthylique. Après chromatographie sur couche mince (SiO₂ pentane 85% ether éthylique 15% $R_f = 0.72$) on recueille 243 mg de cristaux roses (F = 83°C). C₂₀H₃₂NO₂ (M = 318.48); Calculé: C, 75.42; H, 10.12; O, 10.04; N, 4.39; Trouvé: C, 75.59, H, 10.32, O, 10.26; N, 4.51, C, 75.35; H,

10.26; N, 4.35%. IR (Nujol) 1038–1055 cm⁻¹ ν (C—O—C); UV (cyclohexane) $\epsilon_{475} = 19$, $\epsilon_{236} = 2270$; (méthanol) $\epsilon_{447} = 19.6$, $\epsilon_{234} = 2300$; DC (Cyclohexane) $\Delta\epsilon_{475} = -0.075$; $\Delta\epsilon_{260} = +1.06$; $\Delta\epsilon_{240} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} < 0$; (méthanol) $\Delta\epsilon_{445} = -0.063$; $\Delta\epsilon_{370} = +0.78$; $\Delta\epsilon_{250} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} < 0$; $[\alpha]_D = -39^\circ$ (méthanol, 4 g/l).

(7R, 4aS, 1aR) - pentaméthyl - 2,2,4,4,7 oxyle - 3 octahydrobenzoxazine - 1,3 14e

Le mode de préparation est identique à celui de 14a. A partir des mêmes proportions de réactifs on obtient 81 mg ($R^+ = 6\%$) de cristaux rouges (F = 36°C). Spectrographie de masse C₁₃H₂₄NO₂ mesuré: 226.18185; calculé: 226.182080. IR 1026–1045 1058 cm⁻¹ ν (C—O—C); UV (cyclohexane) $\epsilon_{475} = 16$; $\epsilon_{235} = 2100$; (méthanol) $\epsilon_{450} = 17$; $\epsilon_{237} = 2340$. DC (cyclohexane) $\Delta\epsilon_{475} = +0.09$; $\Delta\epsilon_{257} = -1.8$; $\Delta\epsilon_{240} = 0$; (méthanol) $\Delta\epsilon_{450} = +0.11$; $\Delta\epsilon_{263} = -1.9$; $\Delta\epsilon_{240} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} > 0$; $[\alpha]_D = +23^\circ$ (méthanol, 5 g/l).

(7R, 4aS, 1aR) - Spiro[(triméthyl - 4,4,7 oxyle - 3 octahydrobenzoxazine - 1,3) - 2,1' cyclohexane] 15e

Mode opératoire identique à celui de 15a. A partir d'1 g d' amino alcool 13 et de 3 ml de cyclohexanone on obtient 392 mg du composé 15e ($R^+ = 25\%$) F = 66°C. C₁₆H₂₆NO₂ (M = 266.39); Calculé: C, 72.13; H, 10.59; O, 12.01; N, 5.26; Trouvé: C, 71.97; H, 10.54; O, 11.99; N, 5.26%. IR (Nujol) 1063 cm⁻¹ (C—O—C); UV (cyclohexane) $\epsilon_{475} = 16.4$; $\epsilon_{237} = 2180$; (méthanol) $\epsilon_{450} = 17.9$; $\epsilon_{235} = 2410$; DC (cyclohexane) $\Delta\epsilon_{475} = +0.140$; $\Delta\epsilon_{255} = -2.04$; $\Delta\epsilon_{237} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} > 0$; (méthanol) $\Delta\epsilon_{450} = +0.172$; $\Delta\epsilon_{260} = -2.4$; $\Delta\epsilon_{240} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} > 0$. $[\alpha]_D = +12.6^\circ$ (méthanol, 5 g/l).

(7R, 4aS, 1aR) - Spiro[(triméthyl - 4,4,7 oxyle - 3 octahydrobenzoxazine - 1,3 - 2,1' (t-butyl - 4' cyclohexane)] 16e

Mode opératoire identique à celui de 16a. A partir de 1 g d' amino alcool 13 et 3 g de t-butyl-4 cyclohexanone on obtient 304 mg ($R^+ = 16\%$) du composé 16e (F = 124°C). C₂₀H₃₆NO₂ (M = 322.51); Calculé: C, 74.48; H, 11.25; O, 9.92; N, 4.34; Trouvé: C, 74.38; H, 11.25; O, 10.17; N, 4.40%. IR (Nujol) 1053 cm⁻¹ ν (C—O—C); UV (cyclohexane) $\epsilon_{475} = 16.9$; $\epsilon_{236} = 2420$; (méthanol) $\epsilon_{450} = 20.2$; $\epsilon_{234} = 2520$; DC (cyclohexane) $\Delta\epsilon_{475} = +0.148$; $\Delta\epsilon_{255} = -2.3$; $\Delta\epsilon_{235} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} > 0$; (méthanol) $\Delta\epsilon_{450} = +0.181$; $\Delta\epsilon_{266} = -2.8$; $\Delta\epsilon_{240} = 0$; $\Delta\epsilon_{230} > 0$. $[\alpha]_D = +6.5^\circ$ (méthanol, 6 g/l).

BIBLIOGRAPHIE

- I. C. Smith, In Biological applications of Electron Spin Resonance, Eds: J. R. Bolton, F. Borg et H. Swartz, Wiley-Interscience, New York, 1970
- J. F. Keana, S. B. Keana et D. Beetham, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3055 (1967)
- P. Michon et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1971, 3561
- A. S. Wagoner, T. J. Kingzett, S. Rottschaefer, O. H. Griffith et A. D. Keith; *Chem. Phys. Lipids* **3**, 245 (1969)
- J. C. Williams, R. Mealhorn et A. D. Keith, *Chem. Phys. Lipids* **5**, 207 (1971)
- P. R. Haeseler, *Org. Synth. Coll. Vol. I*, 196
- A. Rassat et P. Rey, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 815 (1967)
- E. M. Hacoec, E. M. Hardy, D. Heyl, M. E. Wright et A. Cope, *J. Am. Chem. Soc.* **66**, 1747 (1941)
- G. E. Eisenbraun et S. M. McElvain, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 9383 (1956)
- E. Beckmann et M. Pleissner, *Ann.* **262**, 6 (1891)

- ¹¹P. Chauvin, dans *Chromatographie en chimie organique et biologique*, E. Lederer Ed., Masson, Paris, 1959
- ¹²P. Crabbe, *Applications de la dispersion rotatoire optique et du dichroïsme circulaire optique en chimie organique*, Gauthier-Villars, Paris, 1969, p. 148
- ¹³H. Booth, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, vol. 5, J. W. Emsley, J. Feeney et L. H. Sutcliffe, Eds., Pergamon, Oxford, 1969, p. 246
- ¹⁴M. Barfield et B. Chakrabarti, *Chem. Rev.* **69**, 757 (1969)
- ¹⁵M. J. T. Robinson, *Tetrahedron Letters* 1685 (1965)
- ¹⁶E. S. Gould, *Mechanism and structure in organic chemistry*, p. 393, Holt, Rinehart and Winston, New York, 1960
- ¹⁷H. Feltkamp et N. C. Franklin, *Tetrahedron* **21**, 1541 (1965)
- ¹⁸E. L. Eliel, M. H. Gianni, Th. H. Williams et J. B. Stothers, *Tetrahedron Letters*, 741 (1962)
- ¹⁹C. Djerassi, P. A. Hart et E. J. Warawa, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 78 (1964)
- ²⁰H. J. Petrowitz, *Angew. Chem.* **72**, 921 (1960)
- ²¹R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, P. G. Lehman, A. C. Richards et R. Scattergood, *J. C. S. Perkin II*, 41 (1972)
- ²²G. Bernáth, G. Y. Göndös, K. Kovács et P. Sohár, *Tetrahedron* **29**, 981 (1973)
- ²³G. Swalelens et M. Anteunis, *Tetrahedron Letters*, 561 (1970)
- ²⁴W. Klyne, *Progress in Stereochemistry*, Vol. I p. 48, Butterworths, Londres, 1954
- ²⁵E. L. Eliel, *Pure Appl. Chem.* **25**, 509 (1971)
- ²⁶J. Lajzerowicz-Bonneteau, *Acta Cryst. B*, **24**, 196 (1968)
- ²⁷R. Briere, H. Lemaire, A. Rassat et J. J. Dunand, *Bull. Soc. Chim. France* 4220 (1970)
- ²⁸A. Rassat et P. Rey, *Tetrahedron* **29**, 2845 (1973)
- ²⁹R. Briere, *Thèse*, Grenoble, 1967