

OXYDATION PAR LES HALOGÈNES DE PYRROLIDINES STÉROÏDIQUES CONANINE, MÉTHYL-20 CONANINE ET NOR-21 CONANINE

A. PICOT et X. LUSINCHI*

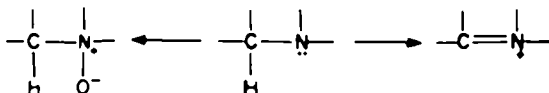
Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91190-Gif-sur-Yvette, France

(Received in France 30 January 1978; Received in the UK for publication 11 April 1978)

Résumé—L'action des halogènes en présence d'une base sur une méthyl-2 N-méthyl pyrrolidine stéroïdique (la conanine) peut conduire, sélectivement selon la nature de l'halogène (Br₂, Cl⁺, I₂) et les conditions de la réaction, à un sel d'immonium, une lactame (avec perte de méthyle) ou à une pipéridone. Avec l'iode, la présence d'air et de lumière modifie le cours de la réaction.

Abstract—The action of halogens in the presence of base on a 2-methyl-N-methyl pyrrolidine steroid (conanine) can, according to the nature of the halogen, (Br₂, Cl⁺, I₂) and the reaction conditions, lead selectively to an ammonium salt; a lactam (with loss of the methyl group) or to a piperidone. With iodine, the presence of air and of light modifies the course of the reaction.

L'action des réactifs oxydants sur une amine tertiaire¹ s'effectue selon deux voies principales. L'une, généralement observée avec les réactifs peroxydiques, se traduit par une fixation de l'oxygène conduisant à un N-oxyde.² L'autre correspond à une déshydrogénation avec formation d'un sel d'immonium et résulte généralement de l'action d'un sel ou d'un oxyde métallique,³ d'une quinone,³ d'un carbocation,⁴ d'un réactif halogénant,⁵⁻⁹ d'une oxydation électrochimique¹⁰ ou d'une réaction de photoxydation:¹¹



L'oxydation d'une amine tertiaire par les halogènes: chlore,³ brome,⁶ iode,⁷ et les réactifs apparentés: N-haloimides,⁸ bioxyde de chlore⁹ a fait l'objet d'un certain nombre de travaux qui ont établi la formation, dans une première étape, d'un sel d'immonium. En fonction de la nature du substrat, du milieu réactionnel et de la quantité de réactif utilisé, le sel d'immonium subit en général des transformations conduisant soit à des produits d'hydrolyse soit à des dérivés halogénés ou oxydés.

Dans une note précédente^{6d} l'action du brome en milieu alcalin sur un certain nombre d'amines tertiaires hétérocycliques a été décrite d'un point de vue préparatif. Les résultats obtenus avec la conanine 3¹² et certains de ses dérivés sont repris dans le présent mémoire et comparés aux résultats obtenus avec d'autres réactifs halogénants tels que l'hypochlorite de sodium et l'iode.

Action du brome en milieu alcalin

Le Schéma 1 résume les résultats obtenus avec la conanine 1.

L'action de quatre équivalents de brome sur une solution dans le chlorure de méthylène de la conanine 1, agitée au contact d'une solution aqueuse de soude

conduit à la lactame 2, connue,¹³ avec un rendement de 80% en produit isolé. Le produit brut ne contient que des traces de produits secondaires dont l'un présente en ccm le même Rf que la pipéridone 15 décrite plus loin. Les mêmes résultats sont obtenus par action de trois équivalents de brome sur l'énamine 4 dans les mêmes conditions. Avec un équivalent de brome dans le chlorure de méthylène sec en présence d'une suspension de carbonate de sodium anhydre la conanine 1 conduit quantitativement au sel d'immonium 3a.^{6d}

Dans les mêmes conditions, la nor-21 conanine 5,^{6d} conduit au sel d'immonium 6 et à la lactame 2 (Schéma 2), cette dernière pouvant être obtenue directement par action de deux équivalents de brome sur le dérivé 5.

En milieu alcalin, l'oxydation de l'amine tertiaire n'est pas sensiblement plus rapide que la formation de la lactame, et pour s'arrêter à la première étape il faut effectuer la réaction dans le chlorure de méthylène en présence de carbonate de sodium sec. Il a été cependant constaté que le sel d'immonium 6 réagit dans ces conditions pour conduire également à la lactame 2; la réaction est cependant beaucoup plus lente et ne gêne pas l'obtention du sel d'immonium 6 à partir de l'amine tertiaire 5.^{6d}

La méthyl-20 conanine 7¹⁴ conduit selon le Schéma 3 au sel d'immonium 8 ou à un mélange de la lactame 9 et de l'imine 10 connue.¹⁴

Action d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium

Une solution chlorométhylénique de conanine 1 agitée 72 h au contact d'une solution aqueuse d'hypochlorite de sodium conduit à un mélange dont ont été isolées la lactame 2 (40%), les imines di et trichlorées en 21, 11 (2%) et 12 (25%) connues,¹⁵ et la lactame 13 (2%), comparée à un échantillon de référence* (Schéma 4).

Le sel d'immonium 3b^{6d} conduit dans les mêmes conditions à un résultat comparable. A partir de l'énamine 4, à côté des dérivés 11, 12 et 13 il se forme deux autres composés qui ne sont pas observés pour les réactions effectuées à partir de la conanine 1 et du sel d'immonium 3b (Schéma 5). L'un de ces produits est la pipéridone 15, décrite plus loin.

L'autre composé présente des propriétés analytiques et spectrales en accord avec une structure de carbinol-énamine dichlorée 14. Le spectre de masse, en accord

*Ce produit a été préparé par Milliet en oxydant par l'acide p-nitroperbenzoïque le benzoylamino-10(5 α)-pregnanone-20 (travaux non publiés).

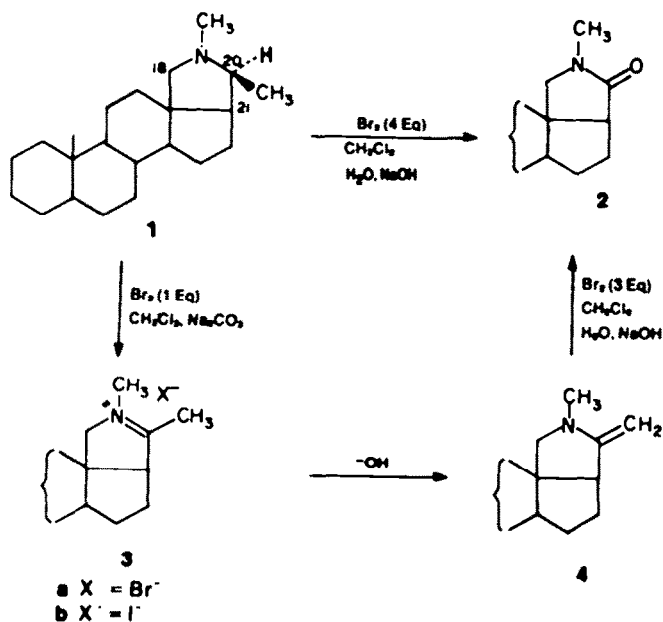
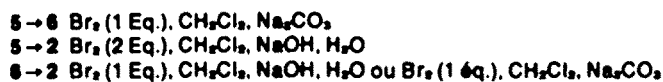
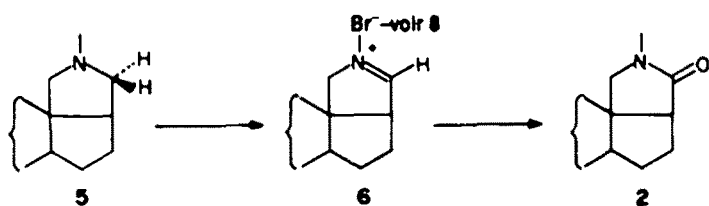
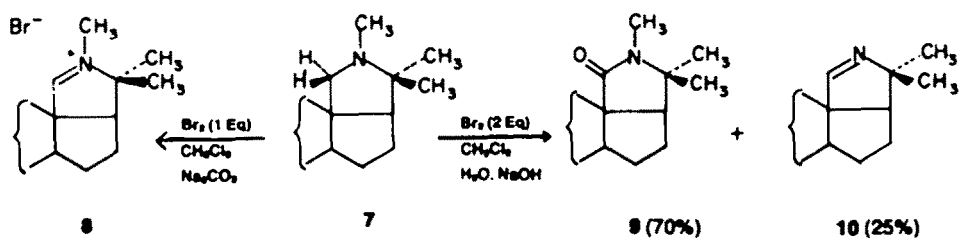
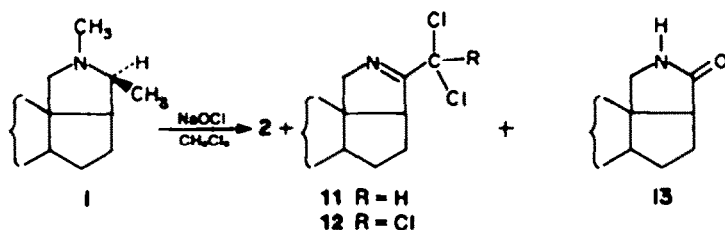
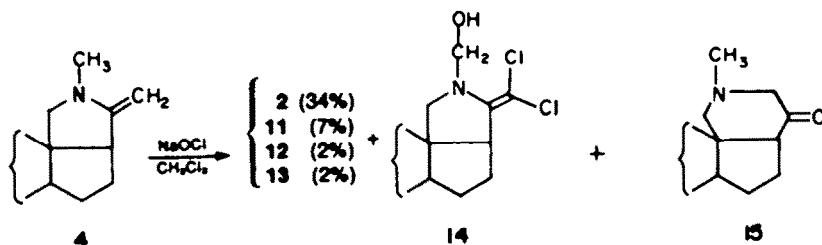
Schéma 1.^{4d}Schéma 2.^{4d}Schéma 3.^{4d}

Schéma 4.



avec la formule brute, confirme la présence de deux chlores et présente un pic correspondant à la perte de formol. Le spectre de RMN de ^1H établit la présence d'un hydrogène mobile et d'un méthylène rattaché à deux hétéroatomes. Le spectre de RMN de ^{13}C analysé par comparaison avec le spectre connu de la conanine 1⁴ met en évidence la présence de deux carbones éthyléniques quaternaires et d'un méthylène situé entre deux hétéroatomes. Le dérivé 14 est stable dans les conditions de son obtention et peut être isolé du milieu après 8 jours de réaction (18%).

Action de l'iode en milieu alcalin

Janot, Coureur et Goutarel ont établi^{7b} que la dihydroconessine 16 réagissait avec l'iode dans un mélange de tétrahydrofuranne, d'eau et de bicarbonate de sodium pour conduire à une β -pipéridone stéroïdique 17 (Schéma 6). Selon ces auteurs la pipéridone n'est obtenue qu'en présence de tétrahydrofuranne peroxydé. Une β -pipéridone 15 est également obtenue à partir de la conanine 1. La réaction est effectuée dans les meilleures conditions sous azote, avec du tétrahydrofuranne déperoxydé et en présence de deux à trois équivalents d'iode. La pipéridone 15 est dans ces conditions le produit largement majoritaire de la réaction et peut être isolée avec un rendement de 50 à 55%. La structure de la pipéridone 15 est confirmée par ses propriétés analytiques et spectrales et en particulier par la comparaison de son spectre de RMN de ^{13}C avec celui de la pipéridine 18 obtenue par une autre voie.^{17a,b}

^a Un essai de réduction selon Wolff-Kishner du dérivé 15 n'a pas conduit à la pipéridine 18.

^b Il faut noter que l'énamine 4 isolée, dissoute dans le tétrahydrofuranne, est autoxydée en lactame 2 à la lumière comme à l'obscurité. Cette réaction n'a plus lieu après addition d'eau et de carbonate de sodium au solvant.

^c L'eau oxygénée en milieu neutre ne réagit que très lentement (plusieurs jours) avec la conanine 1 pour conduire à un N-oxyde. Aucune réaction n'est observée en milieu alcalin.

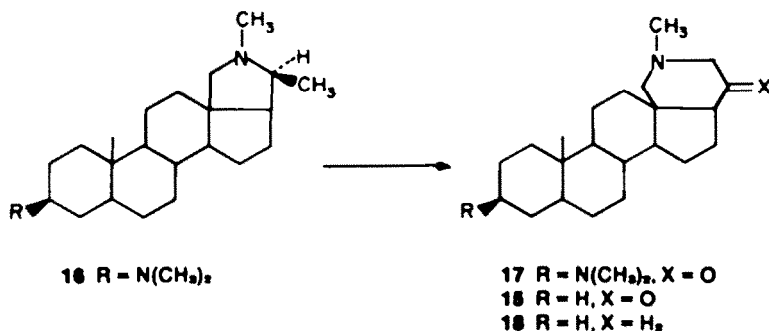
Avec un équivalent d'iode dans le tétrahydrofuranne, en présence de carbonate de sodium anhydre, la conanine 1 conduit à un mélange dont le spectre de RMN contient les signaux de l'iodure de (5 α) coneninium-20(N) 3b et les signaux observés sur le spectre du produit obtenu par action d'un équivalent d'iode sur l'iodhydrate de conanine (formation vraisemblable d'un périodure de conaninium).

Si l'action de l'iode sur la conanine 1 est effectuée en présence d'air sans protection particulière contre l'éclairage du laboratoire une certaine quantité de lactame 2 (10%) se forme en même temps que la pipéridone 15 qui reste le produit principal de la réaction (50%). Cependant, cette formation de lactame 2 n'est plus observée à l'obscurité. Ces résultats ont suggéré d'effectuer la réaction sous l'éclairage d'une lampe à incandescence. Dans ces conditions, avec une forte agitation à l'air et en présence de 1.2 équivalent d'iode, la lactame 2 devient le produit majoritaire de la réaction (60% isolé), accompagnée de la formation secondaire d'une quantité variable de pipéridone 15 selon les essais. La coloration due à la présence d'iode disparaît au cours de la réaction.

Il a été vérifié que le sel d'immonium 3b ($\text{X}^- = \text{I}^-$) laissé 16 h en présence d'air dans un mélange de tétrahydrofuranne, d'eau et de carbonate de sodium, sous irradiation d'une lampe à incandescence conduit uniquement à la formation de l'énamine 4^c et que la lumière n'influence pas non plus l'action de l'iode dans ces conditions qui conduit toujours à la formation de la pipéridone 15 (70%).

Quelques réactions ont été effectuées en rapport avec le rôle que pourrait jouer de l'eau oxygénée formée dans le milieu.

En présence de 1.5 équivalents d'eau oxygénée le sel d'immonium 3b ($\text{X}^- = \text{I}^-$) conduit à la pipéridone 15 (57%), la lactame 2 n'étant formée que secondairement (10%). La pipéridone 15 est également obtenue (50%) par action à l'obscurité et sous azote d'un équivalent d'iode et d'eau oxygénée sur la conanine 1.^d



Une action conjuguée de l'iode, de l'eau oxygénée et de la lumière sur le sel d'immonium 3b conduit majoritairement à la pipéridone 19 (Schéma 7).

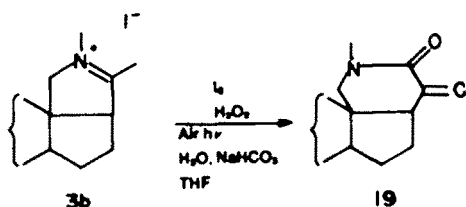


Schéma 7.

DISCUSSION

Formation d'un sel d'immonium: régiosélectivité. Le Schéma 8 a été proposé pour la formation d'un sel d'immonium par action d'un halogène sur une amine tertiaire.^{6a,c} Les deux électrons du doublet de l'azote

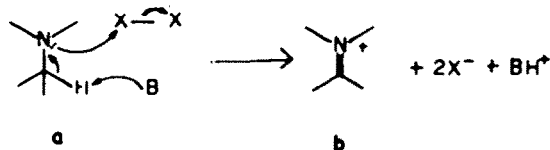


Schéma 8.

seraient transférés sur l'halogène en même temps qu'un proton en α est pris par une base du milieu.^{6c} La régiosélectivité de cette réaction est orientée par la stabilité de l'immonium formé et l'accessibilité de l'hydrogène éliminé.^{6a}

On peut considérer dans le cas de la conanine, 1, que la réaction est régiosélective en 20,⁶ ce qui correspond à la formation de l'immonium le plus substitué 3 et au départ de l'hydrogène 20 le moins encombré (Schéma 1). Il est cependant remarquable que la même régiosélectivité soit observée avec la nor-21 conanine 5 (Schéma 2) et il est vraisemblable que d'autres facteurs interviennent pour stabiliser un immonium en 20.⁷

Réactions à partir du sel d'immonium 3. Dans un solvant protique, en milieu alcalin, l'oxydation ne peut être arrêtée au stade du sel d'immonium 3. Pour des sels d'immoniums dérivés d'aldéhyde, cas de la nor-21 conanine 5 (Schéma 2) et de la méthyl-20 conanine 7 (Schéma 3), une seconde molécule d'halogène est consommée et le méthylène en α de l'azote est finalement oxydé en carbonyle. Le deuxième stade de l'oxydation fait vraisemblablement intervenir la pseudobase c (Schéma 9), et peut être considérée soit comme une nouvelle oxydation de l'enchaînement N-C-H, soit comme une oxydation de l'alcool secondaire.⁸

L'oxydation lente du sel d'immonium 6 observée par action du brome en présence de carbonate de sodium selon le Schéma 2, doit faire également intervenir une pseudobase intermédiaire. Une addition de carbonate de sodium peut être envisagée⁸ et le Schéma 10 peut rendre compte de l'oxydation et du fait que la lactame 2 est obtenue en absence d'eau.¹

La formation de la lactame 2 à partir du sel d'immonium 3 (Schéma 1) peut s'interpréter selon le Schéma 11 par une perhalogénéation de l'énamine 4 suivie d'une élimination intervenant sur la pseudobase h. Cette suite de réaction est analogue à celle qui est décrite pour l'halogénéation des méthyl-cétones en milieu alcalin (réaction de l'haloforme)¹⁰ et est en accord avec les stoechiométries proposées dans le Schéma 1.

L'obtention avec l'hypochlorite de sodium des imines di et trichlorées 11 et 12 (Schéma 4) peut s'interpréter selon le Schéma 12, par l'oxydation de l'azote de l'énamine 4 ou de l'une des énamines halogénées en 21 intermédiaires de la réaction 4→g (Schéma 11). Ces imines proviendraient de l'hydrolyse de l'intermédiaire j suivie éventuellement de l'halogénéation de l'imine h.¹ Le

⁶Pour l'action de l'hypochlorite de sodium qui ne peut être arrêtée au stade immonium l'examen par ccm des produits de la réaction a montré l'absence de composés connus qui auraient résulté d'une oxydation en 18. Il sera établi plus loin que les imines chlorées 10 et 11 ne proviennent pas d'une déméthylation préalable de la conanine.

⁷Un de ces facteurs pourrait être la décompression de l'ensemble formé par les deux cycles accolés à cinq éléments, une double liaison 20(N) supprimant une interaction de type éclipsé entre le substituant en 20 et la liaison C₁₇-C₁₄.

⁸L'oxydation d'alcools secondaires par les halogènes en milieu alcalin a été décrite.¹⁰

⁹Les propriétés nucléophiles du carbonate de sodium en suspension dans un solvant anhydre ont été mises en évidence.¹⁰

¹⁰Cette dernière est obtenue après filtration des sels et simple évaporation du solvant.

¹¹Il a été établi antérieurement¹³ que l'action de l'hypochlorite de sodium sur l'imine k (Y = H) se traduit par la fixation progressive de un, deux puis trois chlores sur le carbone 21.

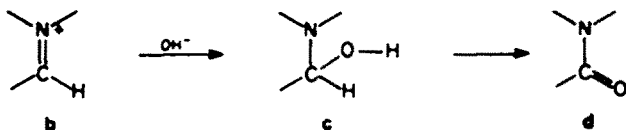


Schéma 9.

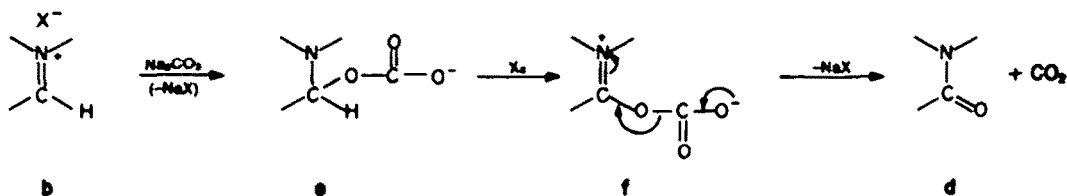


Schéma 10.

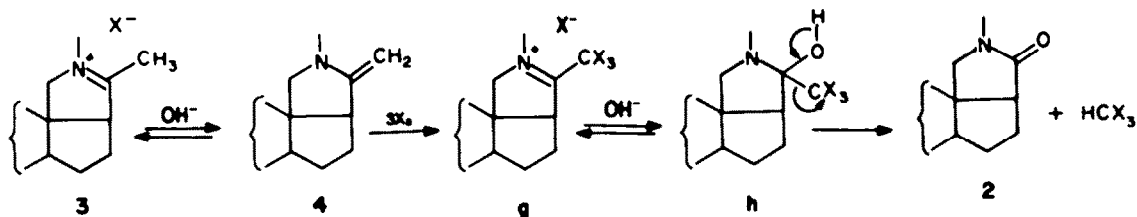


Schéma 11.

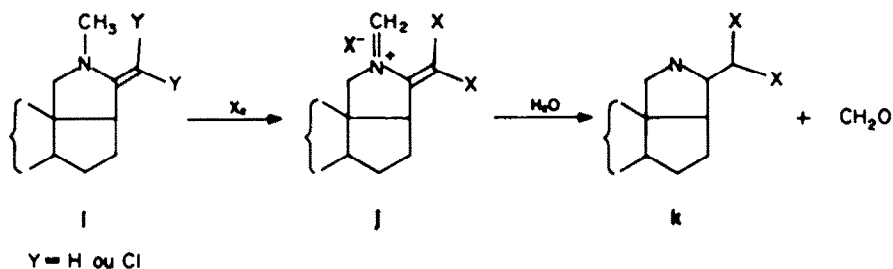


Schéma 12.

fait que la conanine et le sel d'immonium 3 conduisent aux mêmes produits est en accord avec cette interprétation. Une voie parallèle: déméthylation de l'azote, formation d'une chloramine puis d'une imine-20(N) qui serait ensuite halogénée est exclue, la N-déméthyl N-chloro conanine connue¹⁴ étant stable dans les conditions de la réaction.

La formation de j met en relief la possibilité d'une réaction non régioélective de l'énamine I en fonction de la nature du réactif halogénant qui attaque l'azote ou le carbone selon très vraisemblablement la dureté relative des centres entrant en réactions.

Il est remarquable qu'avec l'énamine 4 la réaction ne suit pas exactement le même cours (Schéma 5). En particulier la formation du dérivé 14 n'est pas observée à partir de l'amine tertiaire ou du sel d'immonium.

Il est possible que ce dérivé soit stabilisé par une liaison entre l'oxygène et le chlore analogue à celle invoquée pour la formation de complexes entre les halogènes d'une part et les amines tertiaires ou les alcools d'autre part (Schéma 13).²¹ L'obtention de ce dérivé confirme en quelque sorte la voie décrite dans le Schéma 12 mais en même temps sa stabilité rend peu probable qu'il puisse être l'intermédiaire de la formation des imines chlorées 11 et 12. Celles-ci se font donc vraisemblablement par les autres voies correspondant aux divers ordres possibles de déméthylation et d'halogénéation. Les différences observées montrent que ces voies peuvent être diversement suivies selon les conditions de la réaction.

Une oxydation du N-méthyle après la formation du sel d'immonium se retrouve avec la méthyl-20 conanine 7 (Schéma 3). L'oxydation s'effectue vraisemblablement sur la pseudobase I (Schéma 14). La moindre accessibilité de l'hydrogène en 18 peut expliquer que l'oxydation se partage entre le carbone 18 et le N-méthyle alors que le N-méthyle n'est pas touché dans le cas de la nor-21 conanine 5 (Schéma 2).

L'origine de la petite quantité de lactame N-déméthylé 13 (Schéma 4) reste incertaine. Elle ne provient ni d'une déméthylation de la lactame 2 ni d'une réaction de type haloforme à partir de l'imine trichlorée 12 ces

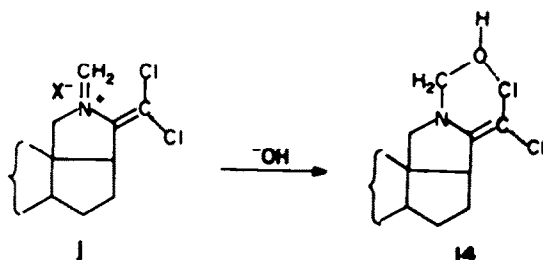


Schéma 13.

produits restant stables après maintien prolongé dans les conditions de leur obtention.

L'action de l'iode en milieu alcalin conduisant à une pipéridone, 17, décrite par Janot *et al.*, à partir de la dihydroconessine 16^{7b} (Schéma 6) a été considérée par ces auteurs comme étant de nature radicalaire. S'effectuant au mieux, avec la conanine I dans du tétrahydrofurane soigneusement déperoxydé à l'abri de l'air et de la lumière un mécanisme hétérolytique selon le Schéma 15 peut être proposé. Un rapprochement peut être fait avec le réarrangement en pipéridine des N-alcyl 2-halométhylpyrrolidines qui s'effectue par l'intermédiaire d'aziridiniums.¹⁷ D'autres voies peuvent être envisagées faisant intervenir la forme ouverte de la pseudobase p ou une α -époxy-amine. La déviation de la réaction, par rapport au Schéma 11, après la première halogénéation est à rattacher à une plus grande électrophilie de la liaison C-I et une moindre facilité pour la perhalogénéation en 21 due à l'encombrement de l'iode.

Oxydation par l'iode en présence d'air et de lumière. L'obtention de la lactame 2 par action de 1.2 équivalent d'iode sur la conanine I en présence d'air et de lumière est à rapprocher de certaines réactions d'oxygénation photosensibilisées d'amines se traduisant par le clivage d'une liaison C-C.²² En particulier la photo-oxygénation de la conanine sensibilisée par le bleu de méthylène conduit à la lactame 2 (50%).^{22c} Cette oxydation avec fragmentation n'a pas encore trouvé d'interprétation et quelques remarques peuvent être faites pour la situer par

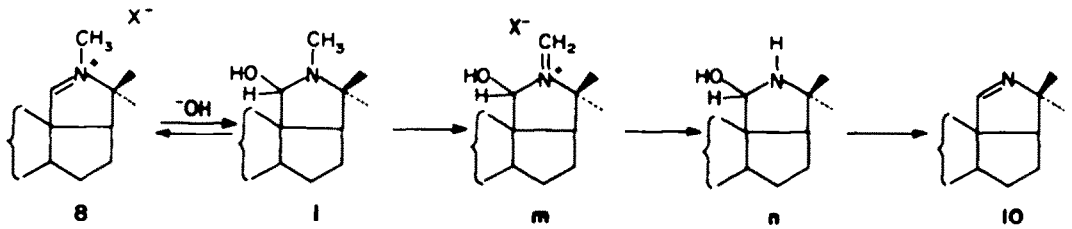


Schéma 14.

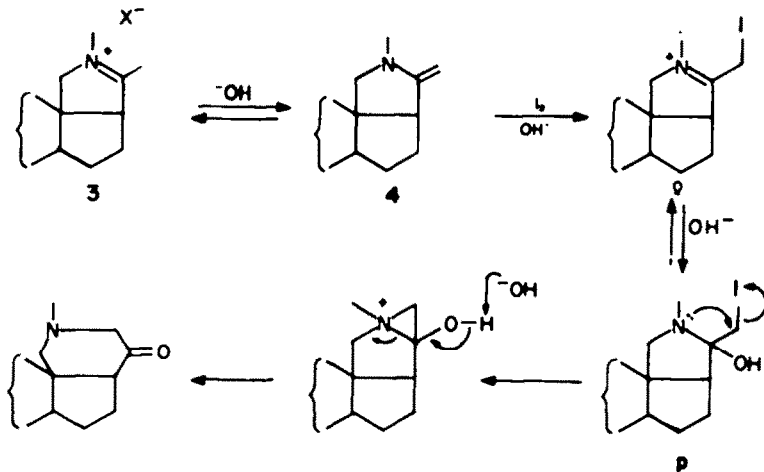


Schéma 15.

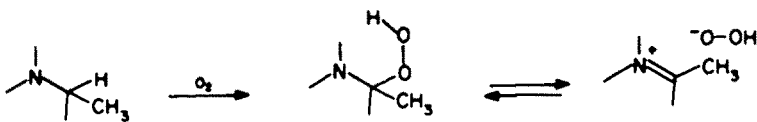


Schéma 16.

rapport aux mécanismes généralement proposés de l'oxygénation des structures azotées.

Les résultats expérimentaux décrits plus haut permettent d'exclure une autoxydation de l'énamine 4 formée dans un premier temps, qui serait provoquée par la présence de lumière ou de l'iode et de la lumière.⁸ L'oxygène intervient donc à un stade de la réaction précédant la formation de l'immonium.

La formation intermédiaire d'un hydroperoxyde en α de l'azote (Schéma 16) semble également exclue.¹

Un tel hydroperoxyde correspond à la présence potentielle d'eau oxygénée dans le milieu et une étude préliminaire²⁶ a montré que l'énamine 4 est effectivement

oxydée en lactame 2 par l'eau oxygénée en milieu alcalin. Cette étude a cependant montré que l'eau oxygénée devait être en excès (3 équivalents). La molécule d'eau oxygénée libérée selon le Schéma 16 ne pourrait donc rendre compte des rendements obtenus en lactame 2 (60% isolé). Une action conjuguée de l'eau oxygénée de l'iode et de la lumière peut être également écartée, ces conditions conduisant majoritairement à la pipéridone 19 (Schéma 7).²⁷ Enfin le fait qu'en présence d'iodure et d'eau oxygénée l'énamine 4 conduise préférentiellement à la pipéridone 15, n'est pas en faveur de l'intervention de l'eau oxygénée dans la réaction.

Un réarrangement selon le Schéma 17 paraît également exclu.

Un tel réarrangement analogue à celui de Baeyer-Villiger devrait être également observé avec un groupe perester fixé en α de l'azote. L'action d'un peracide sur le sel d'immonium 3 ($\text{X}^- = \text{FSO}_3^-$) précédemment décrite²⁸ a montré qu'un tel réarrangement n'a pas lieu, le groupement perester réagissant avec l'azote pour conduire à un sel d'oxaziridinium (Schéma 18).

La formation des produits à partir d'un radical peroxy en α de l'azote selon le Schéma 19 a été également proposée (Schéma 19).²⁹

L'évolution d'un tel radical n'est cependant pas évidente et elle n'a pas été explicitée par les auteurs qui ont

⁸L'oxydation d'une énamine en amide par l'oxygène est connue, ce dernier agissant seul²⁵ ou activé par un photosensibilisateur²⁶ ou par un catalyseur métallique.^{25,26}

¹Cette hypothèse a été souvent proposée.^{11,22,27}

²⁷Cette pipéridone 19 provient vraisemblablement de la pipéridone 15. Une étude de l'oxydation de cette dernière permettra de préciser ce point.

²⁹Il est connu que l'eau oxygénée oxyde les iodures en iode.²⁹ Ce dernier réagit selon le Schéma 15. Le fait que le même résultat soit obtenu à partir de la cananine avec un seul équivalent d'iode en présence d'eau oxygénée confirme cette interprétation.

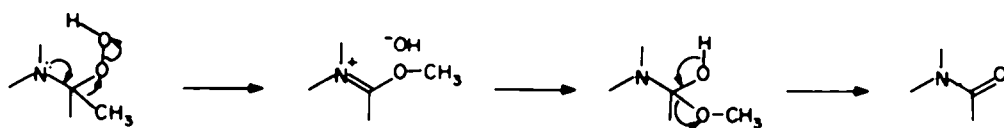


Schéma 17.

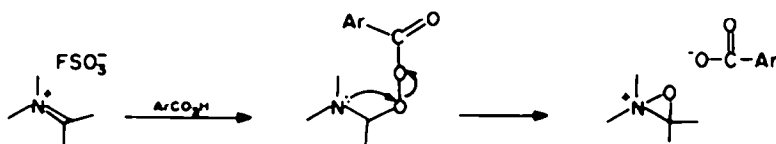


Schéma 18.

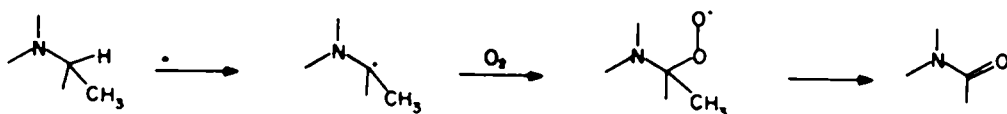


Schéma 19.

proposé la formation d'un tel intermédiaire.^{28,29} La probabilité du Schéma 19 est cependant accrue par le fait que d'autres mécanismes possibles paraissent exclus.

Des résultats précédents il faut principalement retenir l'intervention de la lumière modifiant le mode de transfert des électrons de l'azote sur l'iode qui passerait d'un transfert simultané de deux électrons (Schéma 8) à un transfert successif d'électrons permettant la capture d'un intermédiaire radicalaire par l'oxygène (Schéma 19).

En conclusion, l'oxydation de la conanine et de certains de ses dérivés par les halogènes en présence d'une base met en relief les diverses orientations possibles de la réaction en fonction du substrat, du réactif et des conditions réactionnelles. Il se forme dans un premier temps un sel d'immonium. La réaction peut être arrêtée à ce stade ou se poursuivre par halogénéation de l'énamine ou oxydation de la pseudobase dérivant de l'immonium. Cette oxydation peut éventuellement intervenir sur un des carbones saturés en α de l'azote. Avec l'iode en présence de lumière la réaction peut suivre un autre cours avec intervention de l'oxygène.

Du point de vue pratique l'intérêt de ces réactions dépend de leur sélectivité. Avec la conanine 1 des conditions ont pu être déterminées conduisant sélectivement et avec un bon rendement à un sel d'immonium en 20, 3, à une lactame 2 avec perte du méthyle 21 et à une pipéridone 15.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion instantanés ont été déterminés sur bloc Kofler. Les spectres IR sont exprimés en nombre d'onde (cm^{-1}). Les spectres de RMN de ^1H et ^{13}C sont effectués dans CDCl_3 avec le TMS comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en δ et les constantes de couplage en Hertz. Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme à 0-5% d'éthanol à la concentration de 1%. L'analyse élémentaire a donné, pour les éléments désignés, des résultats dans les limites de ± 0.30 par rapport aux valeurs calculées. Les chromato-

L'action de l'anion superoxyde O_2^- sur un sel d'immonium peut éventuellement conduire à un radical peroxy en α de l'azote.²⁹ L'action du superoxyde de potassium sur le sel d'immonium 3 ($\text{X}^- = \text{FSO}_3^-$) conduit effectivement à la lactame 2 mais cette réaction reste elle-même à interpréter.

graphiques sur couche mince (CCM) sont effectués sur plaques de gel de silice neutre et révélées par pulvérisation de réactif de Dragendorff puis de H_2SO_4 à 60% suivies de calcination. Les chromatographies sur couche épaisse (CCE) sont effectuées sur plaque de silice (Kieselgel G) en couches d'épaisseur moyenne de 1.5 mm, élution par un mélange chloroforme/méthanol, 9:1. Le THF est obtenu anhydre et déperoxydé par agitation sur potasse et distillation en présence d'aluminohydruure de lithium puis stockage sur sodium sous azote à l'abri de la lumière.

Sont décrits dans *Synthesis*:^{4d} la nor-21 conanine 5; le bromure de (5a) conénium-20(N) 3a; le bromure de (5a) nor-21 conénium-20(N) 6.

(5a) Conénine-20 4

Une solution de 1.5 g d'iode de N-méthylpyrrolidinium 3b dans 15 ml de méthanol est additionnée d'une solution aqueuse de 30 ml de soude à 10%. Le mélange extrait par de l'éther fournit 0.8 g d'une résine jaune-clair qui, instable à l'air et à la lumière, doit être utilisée immédiatement après isolement. Un échantillon séché 24 h sous vide poussé est analysé tel quel. $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N} = 313.5$ (C, H, N). IR (film): 2825 (NCH₃), 1640 (C=C). UV (n-hexane): $\lambda_{\text{max}} = 236 \text{ nm}$, $\epsilon = 8100$. DC (n-hexane): $\Delta\epsilon_{235} + 3.8$, $\Delta\epsilon_{263} - 2.7$. RMN: 0.75 s (Me 19); 2.62 s (NMe); 2.77 et 2.96 système AB, J = 9, (CH₂18); 3.21 signal à allure de singulet large qui disparaît par deutériation (CH₂21).

Oxydation de la conanine 1

Action de 4 équivalents de brome en milieu alcalin aqueux. Une solution de 0.1 g de conanine 1 (3.1×10^{-4} mole) dans 5 ml de chlorure de méthylène est additionnée successivement d'une solution de soude (0.2 g dans 3.5 ml d'eau) puis goutte à goutte, sous agitation, d'une solution de brome (0.203 g, 1.2×10^{-3} mole, dans 5 ml de chlorure de méthylène). Après une heure d'agitation à la température ambiante, le mélange décanté fournit après extraction 0.12 g de cristaux dont la CCM montre une tache principale de lactame 2 accompagnée de deux taches de faible intensité dont la moins polaire présente le même R_f que la pipéridone 15. Après séparation par CCE sont isolés 0.08 g de 2 (80%), F 154° identifiée à un échantillon de référence.¹¹

Action d'un équivalent de brome en milieu anhydre en présence de carbonate de sodium sec. Une solution de 0.1 g de conanine 1 (3.1×10^{-4} mole) dans 5 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 0.15 g de carbonate de sodium sec puis, goutte à goutte, sous agitation, d'une solution de 0.052 g de brome (3.2×10^{-4} mole) dans 5 ml de chlorure de méthylène sec. Après 2 h d'agitation à la température ambiante, à l'abri de l'humidité, le mélange filtré fournit, après évaporation du solvant, 0.16 g de

cristaux crèmes 3a, F 280° d (acétone), dont les constantes sont décrites dans la note.^{6d}

Action de l'hypochlorite de sodium. Une solution de 0.2 g de conanine 1 (6.3×10^{-4} mole) dans 10 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 10 ml d'une solution commerciale d'hypochlorite de sodium (4×10^{-3} mole) et laissée sous forte agitation pendant 72 h. La phase organique fournit 0.263 g d'une résine jaune dont on isole par CCE: 0.064 g (25%) de trichloro-21 N-déméthyl (5a) conanine-20(N) 12, identifiée à un échantillon de référence;¹⁵ 0.006 g (2%) de dichloro-21 N-déméthyl (5a) conanine-20(N), 11, identifiée à un échantillon de référence (15); 0.08 g (40%) de nor-21 (5a) conanine-20, 2; 0.004 g (2%) de N-déméthyl nor-21 (5a) conanine-20, 13. Les échantillons de dérivés 13 provenant de plusieurs préparations ont été réunis et cristallisés dans l'acétone: F 242°, $[\alpha]_D^{20} + 31^\circ$. Analyse: $C_{29}H_{31}NO$ 301.2 (C, H, N, O). SM: 301 (M⁺), 244. IR (CHCl₃): 1690 (lactame), 3440 (NH libre), 3200 (NH associé). RMN: 0.73 s (Me 19); 3.05 s système A₂ (CH₂18); 6.25 m, disparaît par deutération, (NH). Ce produit est identique à celui obtenu par action de l'acide p-nitroperbezoïque sur la benzoylamino-18 (5a) prégnanone-20.⁹ Un contrôle par CCM a permis de vérifier l'absence de dérivés résultant d'une oxydation en 18: (5a) conanine-18 connue^{22d} et (5a) nor-21 conanine-18, 20 connue.^{22a,c}

Action de l'iode. (a) *Action d'un équivalent d'iode en milieu anhydre en présence de carbonate de sodium.* Une solution de 0.1 g de conanine 1 (3.1×10^{-4} mole) dans 5 ml de THF est additionnée de 0.18 g de carbonate de sodium anhydre puis d'une solution de 0.089 g d'iode (1.1 éq.) dans 2 ml de THF. Après 2 h d'agitation à la température ambiante, sous azote, l'insoluble est filtré. Le filtrat évaporé à sec laisse 0.21 g d'un résidu cristallin dont le spectre de RMN correspond à un mélange d'iodeure de (5a) conanimin-21(N), 3b et de périodure de conanimin. Ce sel est préparé de la façon suivante: une solution de conanine 1 (0.130 g) dans 5 ml de benzène anhydre est additionnée de 0.1 ml d'acide iodhydrique à 56%. Le solvant est éliminé sous vide et du benzène est évaporé sur le résidu jusqu'à poids constant (0.185 g); F 280° d. RMN: 0.70 s (Me 19); 1.28 d, J = 7, (Me 21); 2.43 s (NMe); 2.1 et 3.23, deux d d'un système AB, J = 11, (CH₂18). Ce produit (0.180 g), dissous dans 10 ml de THF est additionné en 30 mn d'une solution de 0.106 g d'iode (1 éq) dans 5 ml de THF. Après 1 h à la température ambiante le solvant est évaporé sous vide. Le résidu (0.280 g) repris par du chloroforme, laisse déposer 0.1 g de cristaux noir-violacés: F 190° d (dégagement d'iode). Analyse $C_{29}H_{31}NI$, 691.1 (C, H, N, I). RMN: 0.70 s (Me 19); 1.50 d, J = 6, (Me 21).

(b) *Action de 2 équivalents d'iode en présence d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium-Nor-21 homo-E conanine-20 15.* Sous-azote. Une solution de 0.2 g de conanine 1 (6.3×10^{-4} mole) dans 4 ml de THF est additionnée sous atmosphère d'azote d'une solution de 0.4 g de NaHCO₃ (4.2×10^{-3} mole) dans 4 ml d'eau, puis progressivement en 2 h d'une solution de 0.4 g d'iode (1.59×10^{-3} mole) dans 4 ml de THF. Après 16 h d'agitation sous atmosphère d'azote, le mélange brunâtre est décanté et extrait par de l'éther. Après lavage avec une solution d'hypo-sulfite de sodium à 10% puis avec une solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique fournit 0.2 g d'une résine dont sont isolés par CCE: 0.006 g de conanine 1 (3%) et 0.115 g (55%) de pipéridone 15: F 98° (cristallisation dans l'acétone)... $C_{29}H_{31}NO$ 329.48. DC (éthanol) $\Delta_{E_{200}} - 4.6$; $\Delta_{E_{220}} + 3.2$. SM: 329 (M⁺), 300, 57 (C₇H₇N⁺). IR (Nujol): 1715 (C=O), 2798 (NCH₃). RMN: 0.80 s (Me 19); 2.28 s (NMe); 2.08 et 2.51 2d, J = 10.5, (système AB, CH₂18); 2.90 s (CH₂ 20a). RMN ¹³C (tableau ci-dessous).

Les mêmes résultats sont obtenus en présence d'air mais à l'obscurité.

En présence d'air et de lumière. Une solution de 0.1 g de conanine 1 (3.1×10^{-4} mole) dans 10 ml de THF est additionnée d'une solution de 0.1 g de NaHCO₃ dans 5 ml d'eau. La solution, agitée à l'air et irradiée par une lampe à incandescence (60 watts à 50 cm) est additionnée d'une solution de 0.1 g d'iode (3.9×10^{-4}

Tableau 1. Déplacements chimiques en RMN du ¹³C des carbones du cycle E des composés 1, 5, 15 et 18

Structure	Déplacements chimiques en RMN du ¹³ C			
	N-CH ₃	C-18	C-20	C-21
18	47.4	51.5*	53.9*	24.8
15	47.6	54.3	63.0	211.0
5	47.05	64.05*	63.62*	—
1	41.7	65	62.9	14.9

*L'attribution inverse de ces signaux peut également être effectuée.

mole) dans 4 ml de THF (addition en 1 h). Après 16 h d'agitation dans les mêmes conditions le mélange est extrait par de l'éther. Après traitement sont isolés 0.095 g d'un produit brut (RMN: correspond essentiellement à la lactame 2) qui purifié par CCE fournit 0.06 g de lactame 2 (60%). Une certaine variation est obtenue dans les résultats. La lactame 2 est toujours le produit très majoritaire de la réaction, mais il est accompagné dans certains essais de quantités secondaires et variables de pipéridone 15. Quand la réaction est effectuée à la simple lumière du jour cette pipéridone est le produit majoritaire, accompagnée de la lactame 2 (environ 10%).

(c) *Action d'un équivalent d'iode et d'eau oxygénée en présence d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium.* Une solution de 0.1 g de conanine 1 (3.1×10^{-4} mole) dans 2 ml de THF est additionnée, sous azote, d'une solution de 0.1 g de NaHCO₃ dans 2 ml d'eau, puis de 0.03 ml d'eau oxygénée à 130 volumes (3.5×10^{-4} mole). Après 5 min d'agitation on ajoute en 30 min une solution de 0.1 g d'iode (3.9×10^{-4} mole) dans 2 ml de THF. Après 6 h d'agitation sous azote sont isolés 0.11 g d'une résine orangée (RMN: essentiellement pipéridone 15, absence de la lactame 2). Une séparation par CCE fournit 0.05 g de pipéridone 15 (50%).

Oxydation de l'iodeure de (5a) conanimin-20(N) 3b

Par l'hypochlorite de sodium. Une solution de 0.5 g de 3b dans 5 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 10 ml de solution d'hypochlorite de sodium 0.5 M et agitée pendant 72 h. Sont isolés après traitement, 0.36 g d'une résine jaune dont on isole par CCE: 0.1 g (24%) de trichloro-21 pyrroline 12.¹⁵ 0.015 g (2.5%) de dichloropyrroline 11;¹⁵ 0.13 g (32%) de lactame 2; 0.016 g (4.5%) de lactame 13.

Par un équivalent d'iode en présence d'une solution aqueuse de NaHCO₃. Une suspension de 0.2 g de 3b dans 4 ml de THF est agitée avec une solution de 0.115 g de NaHCO₃ dans 3 ml d'eau (solubilisation). On ajoute en 2 h une solution de 0.115 g d'iode dans 4 ml de THF. Après 7 h d'agitation à l'air et à la lumière sont isolés après traitement: 0.14 g d'un produit résineux (RMN: essentiellement pipéridone 15) dont on isole par CCE 0.105 g (70%) de pipéridone 15.

Essais d'oxydation par l'air. Le sel d'immonium 3b en solution dans un mélange THF/MeOH (20:1) est récupéré intégralement après 16 h d'agitation à l'air sous irradiation d'une lampe à incandescence. Traité de la même façon dans un mélange THF, NaHCO₃, H₂O (10 ml/0.2: 4 ml) il conduit à l'énamine 4 (absence de lactame 2 à la CCM).

Action de l'eau oxygénée. Une suspension de 0.2 g de 3b dans 4 ml de THF est additionnée de 0.6 ml d'eau oxygénée à 130 volumes (1.5 éq.). Après 6 h d'agitation sous azote et à l'abri de la lumière, la solution brune est lavée avec une solution aqueuse d'hypo-sulfite de sodium à 10%. On obtient 0.07 g (46%) d'une résine dont le spectre de RMN correspond à la pipéridone 15. Des résultats analogues sont obtenus en présence d'une solution aqueuse de NaHCO₃.

Action de l'eau oxygénée en présence d'iode, d'air et de lumière. Nor-21 homo-3 conanine-dione-20,20a 19. Une solution de 0.3 g de 3b dans 10 ml de THF est additionnée d'une solution de 0.3 g de NaHCO₃ dans 4 ml d'eau et de 0.7 ml d'une solution d'eau oxygénée dans le THF (1 ml d'eau oxygénée à 130 volumes dilué à 10 ml avec du THF). Une solution d'iode dans le THF (0.175 g/2 ml) est additionnée progressivement en 1 h le milieu

⁶ Milliet, travaux non publiés.

⁹ Nous tenons à remercier Hubert Briere qui nous a fourni ces échantillons.

étant agité à l'air et irradié par une lampe à incandescence de 100 watts. Le milieu brun au départ est décoloré après 16 h et contient un précipité blanc (NaI). Le milieu dilué à l'eau et extrait à l'éther fournit 0.250 g d'une résine jaune dont l'analyse par RMN et CCM montre qu'elle contient un produit principal accompagné de traces de la lactame 2 et de la pipéridone 15. Ce produit est traité par HCl à 1% puis extrait à l'éther. La phase acide alcalinisée puis extraite à l'éther fournit 0.023 g de pipéridone 15. La phase étherée fournit 0.200 g d'un produit brut contenant un produit principal accompagné d'une petite quantité de lactame 2. Deux cristallisations successives dans l'acétone permettent d'isoler 0.025 g du produit principal, 19: F 262°. Analyse: $C_{22}H_{31}NO_2$, 343.38. SM: 343 (M^+ faible), 315 (pic de base, $M-CO$). IR: 1725 (C=O), 1670 (O=C-N-). RMN: 0.81 s (Me 19); 3.1 s (NMe); 3.18 et 3.51 2d, J = 14, (système AB, CH₂, 18).

Oxydation de la (5a) conémine-20 4

Par l'hypochlorite de sodium. Une solution de 0.7 g d'énamine 4 dans 15 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 15 ml de solution d'hypochlorite de sodium. Après agitation pendant 24 h sont isolés 1.02 g d'une résine jaune qui après séparation par CCE fournit 0.021 g de trichloro-21 pyrroline 12 (2%); 0.062 g de dichloro-21 pyrroline 11 (7%); 0.14 g de N-déméthyl N-hydroxyméthyl dichloro-21 conémine-20, 14 (15%); 0.28 g de lactame 2 (34%); 0.013 g de lactame 13 (2%). Le dérivé 14 est cristallisé dans le n-hexane: F 118°. Analyse: $C_{22}H_{31}NOCl_2$, 398.39. IR: 3340 (OH associé) 1700-1630 (C=C) + 730 (C-Cl). SM: 399 et 397 (deux M^+ en accord avec la présence de deux chlorures), 369 et 367 (M-CH₂O), 362 (M-Cl), 328 (M-2Cl). RMN ¹H: 0.77 s (Me 21); 3.6 m (CH₂, 18); 4.2 massif qui s'affine après deutériation en un s (intégré par rapport au CH₂, 18, 2.6 H avant deutériation, 1.85 H après deutériation, ce signal correspond donc au méthylène et au proton du N-CH₂OH; de 2.9 à 3.2 massif (H 17). RMN ¹³C: le spectre s'interprète par comparaison avec celui de la conémine¹⁴ et permet de mettre en évidence la présence de deux carbones éthyléniques quaternaires à 169.5 ppm (C 20) et à 84.00 ppm (C 21). La différence de déplacement chimique observée entre les deux carbones est en rapport avec la polarisation dissymétrique de la double liaison due aux deux atomes de chlore. Un signal à 72.1 ppm peut être attribué à un méthylène rattaché à deux hétéroatomes (-N-CH₂O-). Après 192 h de réaction le dérivé 14 est toujours isolé du milieu (18%). D'autre part, la présence de pipéridone 15 est décelée par CCM dans le produit brut de la réaction et celle-ci a été isolée dans un essai.

Par le brome en milieu alcalin. Une solution de 0.2 g d'énamine 4 (6.3×10^{-3} mole) dans 5 ml de chlorure de méthylène est agitée en présence d'une solution de 0.6 g de soude dans 3 ml d'eau et additionnée d'une solution de 0.323 g de brome (2×10^{-2} mole) dans 3 ml de chlorure de méthylène. Après 30 min d'agitation le milieu fournit après traitement 0.222 g d'un produit homogène à la CCM qui cristallisé dans l'acétone conduit à 0.162 g de lactame 2 (80%).

Par l'iode en milieu alcalin. Une solution de 0.06 g d'énamine 4 dans 2 ml de THF est agitée avec une solution de 0.06 g de NaHCO₃ dans 2 ml d'eau puis additionnée en 2 h d'une solution de 0.058 g d'iode dans 2 ml de THF. Après traitement sont isolés 0.058 g d'une résine qui, séparée par CCE, fournit 0.04 g de pipéridone 15 (65%) et 0.005 g de lactame 2 (8%).

Oxydation à l'air. Une solution de 0.1 g d'énamine 4 dans 5 ml de THF est agitée à l'air durant 16 h sous irradiation d'une lampe à incandescence. Après traitement sont isolés 0.13 g d'une résine qui, séparée par CCE, fournit 0.035 g de lactame 2 (35%).

Oxydation de la nor-21 conémine 5. L'action, dans le chlorure de méthylène de 1 éq de brome en présence de carbonate de sodium anhydre et de 2 éq de brome en présence d'une solution aqueuse de soude sont décrits dans la note.¹⁴

Oxydation du bromure de nor-21 (5a) condinium-20(N) 16

Par 1 éq de brome dans le chlorure de méthylène en présence d'une solution aqueuse de soude (voir note 6a).

Par 1 éq de brome en présence de carbonate de sodium anhydre. Une solution de 0.05 g de sel d'ammonium 6 dans 3 ml de chlorure de méthylène sec est additionnée de 0.15 g de carbonate de sodium anhydre puis d'une solution de 0.025 g de brome (1.1 éq) dans 3 ml de chlorure de méthylène. Après 16 h d'agitation à l'abri de l'air et de la lumière sont isolés après filtration 0.035 g (84%) de lactame 2 cristallisé.

Oxydation de la méthyl-20 (5a) conémine 7

Par 1 éq de brome en présence de carbonate de sodium anhydre. Méthyl-20 (5a) condinium-18 8 (voir note 6d).

Par 2 éq de brome en milieu alcalin aqueux. Méthyl-20 (5a) conémine-18 9. Une solution de 0.1 g de ¹⁴C (3.3×10^{-4} mole) dans 5 ml de chlorure de méthylène est additionnée d'une solution de 0.2 g de soude dans 3 ml d'eau puis, goutte à goutte, sous forte agitation, d'une solution de 0.12 g de brome (0.75×10^{-2} mole) dans 3 ml de chlorure de méthylène. Après 1 h d'agitation à la température ambiante puis traitement sont obtenus 0.11 g de cristaux qui, par cristallisation dans l'acétone fournissent 0.06 g de lactame 9 (58%), F 192° (ce dérivé est décrit dans la note 6d). La CCE des eaux-mères permet d'isoler 0.012 g de lactame 9 (12%) et 0.025 g (25%) de méthyl-20 N-déméthyl (5a) conémine-18(N) 10, homogène à la CCM, qui, après cristallisation dans l'acétone (F 139°) est identifiée à un échantillon de référence (F 139-140°).¹⁴

Remerciements—Nous tenons à remercier le Dr. G. Lukacs pour l'interprétation des spectres de RMN du ¹³C.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹⁴P. A. S. Smith, *Open Chain Nitrogen Compounds*, Vol. 1, p. 47. W. A. Benjamin, New York (1965); ⁸S. Patai, *The Chemistry of the Amino Group*, p. 320. Interscience, London (1968); ⁹D. G. Lee, *Oxidation of Oxygen and Nitrogen Containing Functional Groups with Transition Metal Compounds*, dans R. L. Augustine, Vol. 1, p. 53. Oxidation, Dekker, New York (1969).
- ²⁰C. C. Culvenor, *Rev. Pure Appl. Chem.* 3, 84 (1953); ¹⁰A. A. Oswald et D. L. Guertin, *J. Org. Chem.* 28, 651 (1958).
- ⁷D. Buckley, S. Dunstan et H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* 4880 (1957).
- ¹¹H. Meerwein, J. Hederich, H. Morschel et K. Wunderlich, *Ann.* 638, 1 (1960); ¹²R. Danico et C. D. Broaddus, *J. Org. Chem.* 31, 1607 (1966).
- ¹³R. Willstätter et F. Iglaver, *Ber.* 33, 1636 (1900); ¹J. Meisenheimer, *Ibid.* 46, 1148 (1913); ¹⁴C. W. Crane, J. Forrest, O. Stephenson et W. A. Waters, *J. Chem. Soc.* 827 (1946); ¹⁵C. C. Price, A. Pohland et B. H. Velzen, *J. Org. Chem.* 12, 308 (1947); ¹⁶A. J. Ellis et F. G. Soper, *J. Chem. Soc.* 1750 (1954) et références citées.
- ¹⁷A. Pinner, *Ber.* 26, 292 (1893); ¹⁸N. C. Demo et R. E. Fruit, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 3502 (1968); ¹⁹D. G. Lee et R. Srinivasan, *Can. J. Chem.* 51, 2546 (1973); ²⁰A. Picot et X. Lunghi, *Synthesis* 109 (1975); et références citées.
- ²¹M. F. Bartlett, D. F. Dickel et W. I. Taylor, *J. Am. Chem. Soc.* 80, 126 (1958); ²²M.-M. Janot, C. Coureur et R. Goutarel, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2234 (1962); ²³V. C. Agrwala, Y. Morita, U. Renner, M. Hesse et H. Schmid, *Helv. Chim. Acta* 58, 1001 (1975); et références citées.
- ²⁴L. Marion et N. J. Leonard, *Can. J. Chem.* 29, 355 (1951); ²⁵S. Dunstan et H. B. Henbest, *J. Chem. Soc.* 4905 (1957); ²⁶K. Schreiber et C. Horstmann, *Ber.* 99, 3183 (1966); ²⁷K. V. Rao et L. S. Kapicak, *J. Heterocyclic Chem.* 13, 1073 (1976).
- ²⁸H. Rosenblatt, M. M. Demek et G. T. Davis, *J. Org. Chem.* 37, 4148 (1972) et références citées.
- ²⁹N. L. Weinberg et H. R. Weinberg, *Chem. Rev.* 68, 449 (1968); ³⁰J. R. Lindsey Smith et D. Masbeder, *J. Chem. Soc., Perkin II* 47 (1976); et références citées.
- ³¹K. Gollnick et J. H. E. Lindner, *Tetrahedron Letters* 1903 (1973); ³²S. G. Cohen, A. Parola et G. H. Parson, *Chem. Rev.* 73, 141 (1973).
- ³³V. Černý et F. Šorn, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 24, 4015 (1959).

¹Nous tenons à remercier le Dr. J. P. Alazard qui nous a aimablement fourni des échantillons des dérivés 7 et 10.

- ¹³A. Cavé, C. Kan-Fan, P. Potier, J. Le Men et M.-M. Janot, *Tetrahedron* 23, 4691 (1967).
- ^{14a}J. P. Alazard et X. Lusinchi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3267 (1972);
^bJ.-P. Alazard, Thèse de Doctorat es-Science, Orsay (1971).
- ¹⁵A. Picot, M. Dendane et X. Lusinchi, *Tetrahedron* 32, 2899 (1976).
- ¹⁶G. Lukacs, A. Picot, X. Lusinchi, H. J. Koch et A. S. Pertin, *C.R. Acad. Sci. (Paris)* 272, 2171 (1971).
- ^{17a}C. F. Hamer, M. McCarthy Ali et J. D. Weber, *Tetrahedron* 29, 1767 (1973); ^bA. Picot et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 679 (1974).
- ^{18a}I. R. L. Barker, *Chem. and Ind.* 1936 (1964); ^bB. Perlmutter-Hayman et Y. Weissmann, *J. Am. Chem. Soc.* 91, 668 (1969).
- ¹⁹A. Haasner et S. S. Burke, *Tetrahedron* 30, 2613 (1974).
- ^{20a}M. H. Haahmi, *Pak. J. Sc.* 10, 159 (1958); et références citées;
^bR. N. Seecyle et T. A. Turney, *J. Chem. Ed.* 36, 572 (1959).
- ²¹O. Hassel, *Mol. Phys.* 1, 241 (1958).
- ^{22a}I. R. C. Bick, J. B. Bremmer et P. Wiriyachitra, *Tetrahedron Letters* 4795 (1971); ^bY. Sato, H. Kojima et H. Shirai, *Tetrahedron* 30, 2695 (1974); ^cF. Khuong-Huu, D. Herlem et Y. Hubert-Brierre, *Tetrahedron Letters* 359 (1975); ^dY. Hubert-Brierre, Thèse de Doctorat es Science, Orsay (1975).
- ^{23a}B. Robinson, *J. Chem. Soc.* 586 (1963); ^bS. K. Malhotra, J. J. Hostynek et A. F. Lundin, *J. Am. Chem. Soc.* 90, 6565 (1968); ^cR. A. Jerussi, *J. Org. Chem.* 34, 3648 (1969).
- ^{24a}C. S. Foote et J. W. P. Lin, *Tetrahedron Letters* 3267 (1968);
^bJ. Huber, *Ibid.* 3271 (1968); ^cC. S. Foote, A. A. Dzakpasu et J. W. P. Lin, *Ibid.* 1247 (1975); ^dH. H. Wasserman et S. Terao, *Ibid.* 1735 (1975); ^eT. Itoh, K. Kaneda et S. Teranishi, *Ibid.* 2801 (1975); ^fW. Ando, T. Saiki et T. Migita, *J. Am. Chem. Soc.* 97, 5028 (1975); ^gH. H. Wasserman et J. L. Ives, *Ibid.* 98, 7868 (1976).
- ^{25a}V. Van Rhoenen, *Chem. Comm.* 314 (1969); ^bT. Itoh, K. Kaneda, I. Watanabe, S. Ikeda et S. Teranishi, *Chem. Letters* 227 (1976).
- ²⁶A. Picot, P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 1577 (1976).
- ²⁷R. F. Bartholomew et R. S. Davidson, *J. Chem. Soc. (C)*, 2342 (1971).
- ²⁸R. F. Bartholomew, D. R. G. Brimade et R. S. Davidson, *J. Chem. Soc. (C)*, 3482 (1971).
- ²⁹A. Picot, P. Milliet, M. Cherest et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 3811 (1977).
- ^{30a}W. C. Bray et H. A. Liebhafsky, *J. Am. Chem. Soc.* 53, 38 (1931); ^bJ. Weiss, *Rep. Prog. Chem.* 44, 78 (1947); ^cK. J. Morgan, *Quart. Rev.* 8, 123 (1954).