

TRANSFORMATIONS MICROBIOLOGIQUES-6 (1)  
BIOHYDROXYLATIONS DANS LA SERIE DU PINANE

par A. Archelas, J.D. Fourneron, B. Vigne et R. Furstoss\*

Laboratoire de Chimie Organique et Bioorganique, Faculté des Sciences de Luminy - Case 901  
70, Route Léon Lachamp - 13288 MARSEILLE CEDEX 9 (FRANCE)

(Received in France 14 April 1986)

**Summary:** *The microbial hydroxylation of various amide derivatives of pinene have been studied. One aim of this work has been to explore the possibility of influencing the regioselectivity of the hydroxylation by varying the conformation or the localisation of the amide group on the substrate molecule. It has been observed that, whereas variation of the amide conformation does not alter the regioselectivity of the process, modification of the localisation of this anchoring fonction leads to hydroxylation on a different carbon atom. The obtained products do constitute valuable building blocks for further synthesis of various optically active sesquiterpenes.*

**Introduction.** - La possibilité de réaliser l'hydroxylation d'atomes de carbone non activés par voie microbologique présente un grand intérêt en synthèse organique. Cependant, la "règle du jeu" n'est pas encore bien établie et un certain nombre de travaux fondamentaux sont encore nécessaires pour que ces réactions puissent être utilisées par les chimistes avec un certain degré de prévision. C'est pourquoi, nous nous sommes intéressé à des réactions d'hydroxylation de divers modèles bi ou tricycliques présentant des structures rigides (1). Il a, en effet, été montré précédemment que le champignon *Beauveria sulfurescens* est capable de réaliser ce type de fonctionnalisation avec une grande sélectivité sur des substrats possédant une fonction amide, et que cette fonction semble être le point d'ancrage de la molécule de substrat sur le site actif lors de la formation du complexe enzyme-substrat (2). Si cette hypothèse est exacte, il devrait donc être possible de modifier le site d'hydroxylation en changeant - soit la configuration - soit la localisation, de la fonction amide sur le squelette carboné de la molécule de substrat. Une telle possibilité serait particulièrement intéressante dans la mesure où il deviendrait alors possible d'orienter l'hydroxylation vers les atomes de carbone que l'on désire fonctionnaliser.

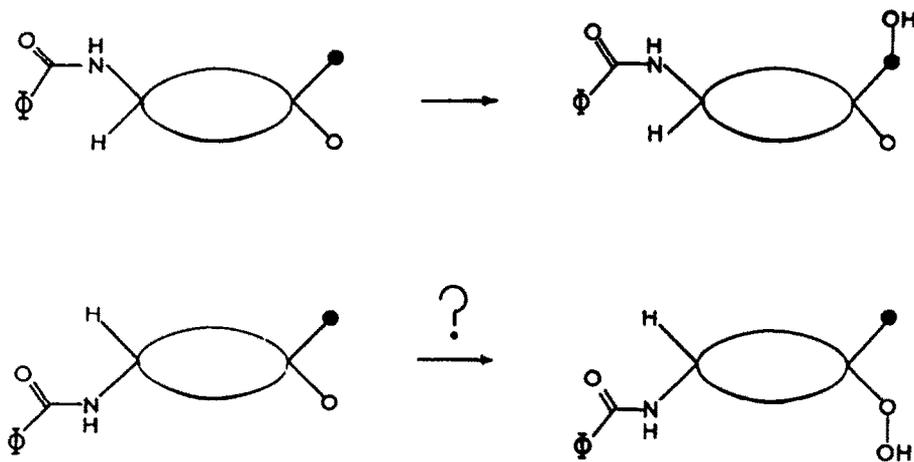


Figure 1

Pour explorer les possibilités offertes par cette hypothèse, nous avons étudié une série d'amides de squelette pinanique, dans lesquels nous avons fait varier divers paramètres géométriques.

**Résultats. -****Influence de la géométrie de la molécule sur la régiosélectivité et l'énantiosélectivité de l'hydroxylation.**

Afin d'étudier l'influence de la géométrie de la molécule sur la régiosélectivité de l'hydroxylation, nous avons effectué la synthèse et étudié la bioconversion des quatre amides stéréoisomères 1 à 4. Ces amides peuvent être obtenus à partir de l' $\alpha$ -pinène selon un schéma réactionnel décrit précédemment (3). Ils constituent deux couples de modèles présentant formellement le groupement méthyle C<sub>10</sub> soit en position équatoriale (amides 1 et 2), soit en position axiale (amides 3 et 4). Pour chacun des substrats de ces couples, la configuration de la fonction amide est elle aussi soit équatoriale (1 et 3), soit axiale (2 et 4). Il était donc intéressant de vérifier si la variation de géométrie de ces diverses molécules, dues à ces stéréochimies différentes, pourrait conduire à des hydroxylations sur des atomes de carbone différents.

Les résultats que nous avons obtenus lorsque ces modèles sont soumis à une culture proliférante de *Beauveria sulfurescens* sont représentés sur la figure 2. Ils montrent que, quel que soit le substrat de départ, l'hydroxylation a effectivement lieu sur un atome de carbone non activé. Cependant, on constate qu'elle est toujours localisée sur le même groupement méthyle C<sub>8</sub>, et ceci indépendamment de la stéréochimie (axiale ou équatoriale) de la fonction amide et/ou du groupement méthyle porté par l'atome de carbone C<sub>2</sub>. Les rendements obtenus varient entre 40 et 65 % selon l'isomère considéré.

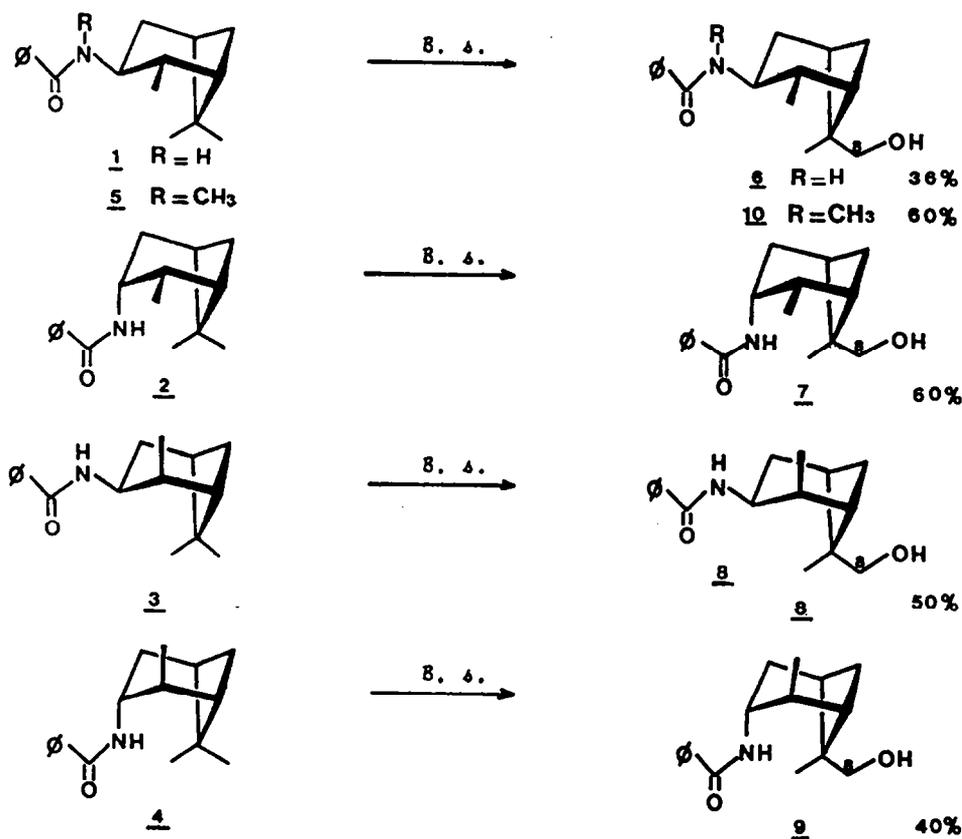


Figure 2

Au cours de cette étude, il était aussi intéressant d'examiner la possibilité d'existence d'une énantiométrie au cours de ces hydroxylations. En effet, la biohydroxylation de l'amine 1, décrite précédemment par Fonken et collaborateurs conduisait, d'après ces auteurs, à une différence de rendement notable lorsqu'ils utilisaient l'énantiomère (+)1 (62 %) et l'énantiomère (-)1 (28 %) comme substrat de départ (4). Ces résultats semblant indiquer l'existence d'une énantiométrie de l'hydroxylation, nous avons, pour notre part, réalisé nos biohydroxylations à partir d'amides racémiques. Les résultats que nous avons obtenus montrent que les produits hydroxylés 6, 8 et 9 sont dépourvus d'activité optique, l'amide hydroxylé 7 présentant pour sa part un pouvoir rotatoire faible ( $[\alpha]_D^{22} = +2,2^\circ$ ). Contrairement à ce que laissent supposer les résultats de la littérature, ces biohydroxylations ne sont donc pas (ou ne sont que très peu) énantiométriques. Ce résultat se retrouve lors de l'hydroxylation de l'amide 5, obtenu par méthylation de 1 en présence d'hydrure de sodium et d'iodure de méthyle. En effet, l'amide 5, soumis sous forme racémique à une culture de *Beauveria sulfurescens*, conduit au composé hydroxylé 10 dénué lui aussi d'activité optique. La modification stérique introduite par la présence de ce groupement méthyle supplémentaire sur la fonction amide, c'est-à-dire sur l'entité impliquée lors de la fixation du substrat sur le site enzymatique, ne semble donc pas provoquer une amélioration de l'énantiométrie, contrairement à ce que l'on aurait pu envisager sur la base de résultats précédemment décrits dans le cas de la N-méthyl cycloheptylbenzamide (5).

#### Influence de la localisation de la fonction amide sur la régiosélectivité de l'hydroxylation.

Afin d'étudier l'influence de la localisation de la fonction amide sur la régiosélectivité de l'hydroxylation, nous avons réalisé la biohydroxylation des amides 11 et 12. Par comparaison avec l'amide 1, l'amide 11 correspond à un éloignement de la fonction amide par rapport au squelette pinanique, alors que le composé 12 correspond à un changement de localisation de la fonction amide sur le squelette carboné. Ces deux amides ont été synthétisés respectivement par N-benzoylation de l'aminométhyl-3 pinane et de la myrtanylamine, commerciaux et optiquement purs. Les résultats obtenus montrent que, là encore, l'hydroxylation observée est totalement régiosélective, puisque un seul alcool est obtenu à partir de chacun de ces substrats. Ainsi l'amide 11 est transformé par *Beauveria sulfurescens* en un produit 13 hydroxylé sur le groupement méthyle C<sub>8</sub>, et ceci avec un rendement de 12,5 %, tandis que l'amide 12 est hydroxylé uniquement sur l'atome de carbone C<sub>5</sub> situé en tête de pont, pour conduire à 14 avec un rendement de 30 % (Fig. 3).

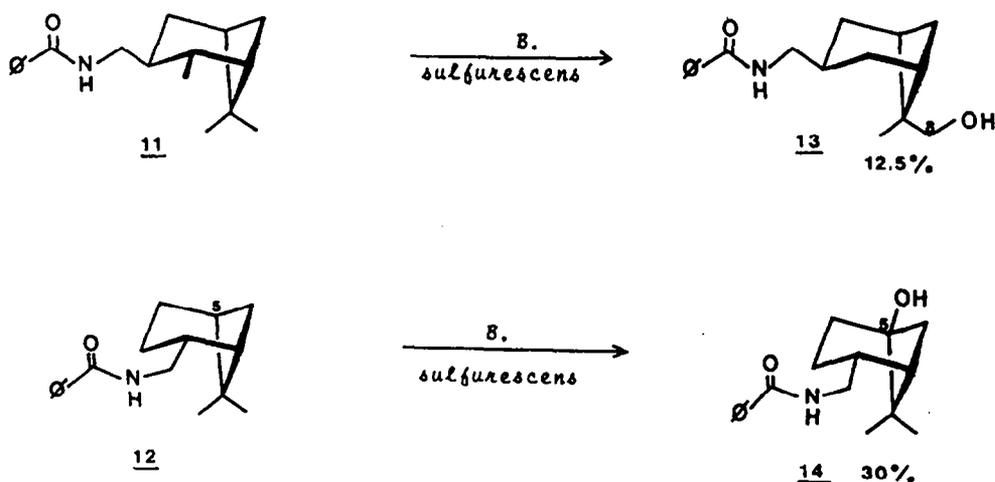


Figure 3

## Détermination de la structure des produits d'hydroxylation.

La structure des différents produits de réaction a été déterminée par l'analyse comparative des spectres de RMN  $^1\text{H}$  à 200 MHz et  $^{13}\text{C}$  des substrats et des composés hydroxylés correspondants. L'identification du groupement méthyle hydroxylé ( $\text{C}_8$  ou  $\text{C}_9$ ) peut être réalisée en observant que, pour les substrats correspondants - en RMN  $^1\text{H}$ , les signaux correspondant aux atomes d'hydrogène du groupement méthyle  $\text{C}_8$  sont toujours plus déblindés que ceux du groupement méthyle  $\text{C}_9$ , et ceci quelle que soit la stéréochimie du groupement amide (6). - en RMN  $^{13}\text{C}$ , le signal correspondant à

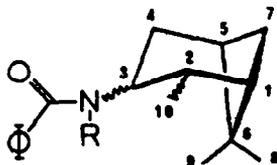


Tableau I

	$\text{C}_1$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$	$\text{C}_5$	$\text{C}_6$	$\text{C}_7$	$\text{C}_8$	$\text{C}_9$	$\text{C}_{10}$	$\text{C}_{11}$	$\text{C=O}$	phényle
<u>1</u>	48,6	46,0	48,0	37,1	41,8	38,7	35,2	28,1	23,4	20,9		167,8	135,4-131,5 128,8-127,5
<u>2</u>	47,9	37,6	42,1	34,3	40,5	39,0	28,6	27,7	23,1	15,7	-	168,0	135,0-131,3 128,6-126,9
<u>3</u>	48,0	34,2	42,4	36,2	40,7	39,2	26,9	26,5	20,6	15,9	-	166,8	135,3-131,2 128,6-126,8
<u>4</u>	47,3	38,2	48,1	33,0	40,5	39,8	23,5	26,5	20,0	19,1	-	167,5	135,3-131,2 128,5-126,9
<u>5</u>	47,6	39,6 <sup>a</sup>	57,8	34,3	42,0 <sup>a</sup>	38,8	32,4	27,9	22,5	19,7	28,2	172,6	137,4-129,1 128,3-126,1
<u>6</u>	43,8	46,5	48,7	37,2	37,5	44,2	35,5	70,2	18,4	20,8	-	167,0	135,5-131,3 128,6-126,9
<u>7</u>	43,6	37,2	42,4	33,9	36,1	44,5	28,8	69,6	18,3	15,6	-	167,4	135,1-131,4 128,7-126,9
<u>8</u>	43,5	33,9	42,6	36,0	36,5	44,9	27,2	68,9	15,7	15,7	-	166,8	135,1-131,3 128,6-126,8
<u>9</u>	42,7	37,9	48,4	32,6	36,2	45,5	23,8	68,9	15,3	19,0	-	167,5	135,1-131,4 128,6-126,9
<u>10</u>	43,4	39,4	58,0	34,4	37,2	43,7	32,1	69,9	17,5	19,6	24,0	171,9	136,5-129,2 128,4-126,3
<u>11</u>	47,9	41,5	36,4	33,8	41,0	38,8	32,3	28,0	23,0	22,0	48,2	167,7	134,9-131,3 128,6-126,8
<u>12</u>	43,8	41,3	19,8	26,0	41,3	38,6	33,3	28,0	23,1	45,6	-	167,6	134,9-131,1 128,4-126,9
<u>13</u>	43,5	40,5	36,7	33,8	37,1	44,4	31,9	69,9	17,9	21,9	48,1	167,8	134,7-131,4 128,6-126,8
<u>14</u>	39,3	38,7	21,6	32,4	75,8	43,9	41,7	22,7	20,5	45,3	-	167,7	134,7-131,4 128,6-126,8

Les attributions pour les amides non hydroxylés ont été effectuées par comparaison avec celles décrites pour les alcools stéréoisomères analogues décrit précédemment (6).

l'atome de carbone  $C_8$  est également toujours plus déblindé que celui de l'atome de carbone  $C_9$  (7). En ce qui concerne le composé 1A, l'analyse de son spectre de RMN de  $^{13}C$  montre sans ambiguïté que l'atome de carbone hydroxylé est quaternaire et qu'il s'agit de l'atome de carbone  $C_5$  placé en tête de pont. Les attributions des signaux des spectres de  $^{13}C$  des substrats et des produits hydroxylés obtenus sont reportées dans le Tableau I.

**Discussion.** — Contrairement à l'hypothèse que l'on aurait pu formuler sur la base du rôle d'ancre joué par la fonction amide, ces résultats font apparaître, de façon surprenante, que la régiosélectivité de l'hydroxylation est, sur ces dérivés du pinane, indépendante de la stéréochimie de la fonction amide sur le squelette carboné. Il faut cependant souligner le fait que ces dérivés ne constituent pas des modèles parfaitement rigides, et que ce résultat peut donc être du au caractère flexible du cyclohexane qui porte la fonction amide. En effet, cette flexibilité pourrait être mise à profit, lors de la formation du complexe enzyme-substrat, pour modifier la conformation du cyclohexane pendant la réaction d'hydroxylation, ce qui permettrait de toujours positionner le groupement méthyle  $C_8$  favorablement par rapport à l'entité hydroxylante. La figure 4 représente le positionnement possible de 2, après modification de la conformation du cyclohexane, pour conduire à une géométrie similaire à celle de 1 (7).

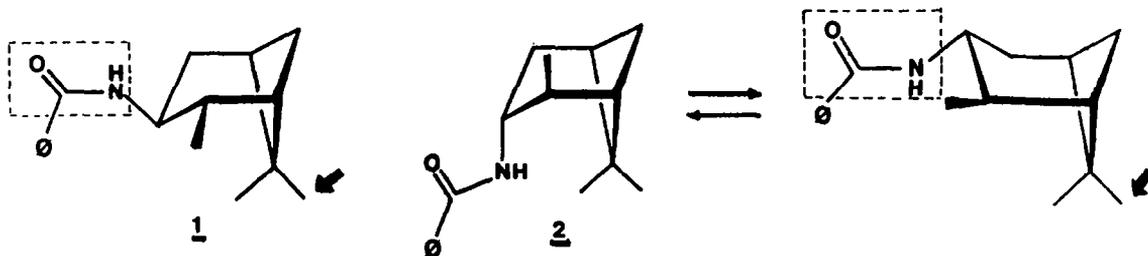


Figure 4

En ce qui concerne l'influence de l'implantation de la fonction amide sur la régiosélectivité de l'hydroxylation, la comparaison des résultats obtenus à partir des amides 1, 11 et 12 montrent que la régiosélectivité de l'hydroxylation n'est pas modifiée par l'éloignement de la fonction amide par rapport au cycle pinanique ; en effet, l'hydroxylation des deux amides 1 et 11 a lieu sur le même atome de carbone  $C_8$ . Par contre, le résultat obtenu dans le cas de 12 montre qu'il est possible de modifier la régiosélectivité de l'hydroxylation en changeant le lieu d'implantation de la fonction amide ; en effet, la bioconversion de 12 permet d'obtenir, non plus une hydroxylation sur le groupement méthyle  $C_8$  mais sur l'atome de carbone tertiaire  $C_5$  placé en tête de pont. Ce résultat confirme le rôle primordial que doit jouer la fonction amide lors de la formation du complexe enzyme-substrat, et montre qu'il est possible de "moduler" la régiosélectivité de l'hydroxylation en modifiant la localisation de la fonction amide sur le squelette carboné.

Il faut souligner, enfin, que les hydroxylation que nous avons observées conduisent à la fonctionnalisation du groupement méthyle  $C_8$ , totalement inaccessible par voie chimique classique. Ceci est particulièrement intéressant dans la mesure où ces bioconversions constituent donc une voie d'approche de choix pour ces divers alcools, qui constituent des synthons-clé pour la synthèse de divers sesquiterpènes tel l' $\alpha$ -transbergamotène, le copaène, l'ylangène ou le longipinène. L'utilisation d' $\alpha$ -pinène optiquement pur comme substrat de départ conduirait donc facilement à ces sesquiterpènes optiquement purs eux aussi. Une telle approche a été utilisée précédemment pour réaliser la synthèse du norpatchoulénol (8).

### Partie expérimentale

**A - Généralités :** Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Beckman Acculab 4. Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un appareil Bruker (200 MHz) à la faculté de Pharmacie de Marseille avec le TMS comme référence interne et le deutériochloroforme comme solvant. Les spectres de masse ont été observés sur un appareil varian MAT 311. Les points de fusion (non corrigés) ont été déterminés sur appareil Büchi 510. Les analyses élémentaires ont été effectuées au Service de Microanalyse du CNRS à Vernaison. Les pouvoirs rotatoires ont été relevés sur polarimètre Perkin Elmer 241 MC (concentrations en  $\text{g}/100\text{ cm}^3$ ). Les rendements sont calculés après purification complète des produits obtenus.

**B - Conditions de culture :** La souche de *Beauveria sulfurescens* utilisée dans ce travail est celle répertoriée à l'American Type Culture Collection sous le numéro 7159. Le milieu de culture et constitué de 20 g/l de "corn steep" liquide (Roquette) et de 10 g/l de glucose. Le pH est ajusté à 4,85 par addition de soude 2N. Après 48 heures de préculture réalisée dans des fioles coniques agitées soit sur table à mouvement rotatif, soit sur table à agitation longitudinale, le substrat est ajouté à raison de 400 mg/l de milieu, en solution dans un minimum d'éthanol. La température d'incubation est de 27°C. Après 72 heures de bioconversion, le champignon est séparé par filtration sur papier filtre et lavé à l'eau. Le filtrat est extrait en continu avec du dichlorométhane. La phase organique est lavée avec une solution de soude 2N puis à l'eau et séchée sur  $\text{MgSO}_4$ . Les séparations des différents produits ont été réalisées, sauf indication contraire, par "flash" chromatographie (silice Merck 60H) et par HPLC semipréparative.

### C - Réactions de bioconversion :

#### Bioconversion de l'amide 1.

A partir de 200 mg d'amide 1 racémique, on obtient après purification 76 mg d'amido-alcool 6 racémique. Rdt 36 %. F = 186°C (F lit. : 186 - 188°C).

#### Biotransformation de 2.

A partir de 400 mg d'amide 2, on obtient, après purification, 255 mg d'amido-alcool 7 sous forme d'un solide blanc. Rdt = 60 %. F = 137 - 138°C. IR = 3440  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (OH) ; 1645  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (C=O). RMN  $^1\text{H}$  ppm = 7,62 (m, 5H arom.) ; 6,30 (d élargi, 1H, NH, J = 8Hz) ; 4,84 (quint., 1H, NH, J = 8Hz) ; 3,70 et 3,72 (d, dissymétrique, 2 fois 1H, H8, J = 2Hz) ; 2,81 (m, 1H) ; 2,56 (m, 1H) ; 2,13 (m, 4H dont OH) ; 1,68 (dd, 1H, J = 8Hz) ; 1,42 (d, 1H, H7 ex., J = 10Hz) ; 1,09 (s, 3H, Me9) ; 1,04 (d, 3H, Me10, J = 8Hz). Masse :  $M^{+}$  = 273 ; m/e = 77 (25 %), 105 (100 %) ; 148 (21 %). Masse calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  : 273,1728 ; expérimentale : 273,1725. Analyse : % Calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  : C 74,69 ; H 8,48 ; N 5,12. Trouvé : C 74,59 ; H 8,48 ; N 5,04.

#### Biotransformation de 3.

La biotransformation de 320 mg d'amide 3 racémique permet d'obtenir après extraction et purification 135 mg d'amido-alcool 8 racémique sous forme d'un solide blanc. Rdt 40 %. F = 160 - 161°C. IR = 3340  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (OH) ; 1615  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (C=O) amide. RMN  $^1\text{H}$  ppm = 7,60 (m, 5H arom.) ; 6,13 (d, 1H, NH, J = 10Hz) ; 4,70 (qd, 1H, H3, J = 10Hz, J = 2Hz) ; 3,75 (s, 2H, H8) ; 2,65 (m, 2H) ; 2,20 (m, 2H) ; 1,90 (m, 1H) ; 1,70 (m, 2H dont OH) ; 1,10 (d, 1H, H7) ; 1,05 (s, 3H, Me9) ; 1,00 (d, 3H, Me10, J = 10Hz). Masse :  $(M-2\text{H}_2\text{O})^{+}$  = 255 ; m/e : 77 (25 %), 105 (100 %), 148 (17 %), 174 (14 %). Masse calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$  : 255,1623 ; expérimentale : 255,1623. Analyse : % Calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$  : C 74,69 ; H 8,48 ; N 5,12. Trouvé : C 74,65 ; H 8,48 ; N 5,22.

#### Biotransformation de 4.

A partir de 960 mg d'amide racémique 4, on obtient après purification 405 mg d'amido-alcool 8 racémique sous forme d'un solide blanc. Rdt = 40 %. F = 159-160°C. IR = 3440  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (OH) ; 1645  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (C=O). RMN  $^1\text{H}$  ppm = 7,62 (m, 5H arom.) ; 6,08 (d, élargi, 1H, NH, J = 8Hz) ; 4,17 (quint, 1H, H3, J = 8Hz) ; 3,77 (s, 2H, H8) ; 2,56 (m, 2H) ; 2,00 (m, 4H) ; 1,59 (m, 2H) ; 1,06 (d, 3H, Me10, 6,5Hz) ; 0,99 (s, 3H, Me9). Masse  $M^{+}$  = 273. m/e : 105 (100 %), 148 (21 %). Masse calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  : 273,1728 ; expérimentale : 273,1698. Analyse : % calculé pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_2$  : C 74,69 ; H 8,48 ; N 5,12. Trouvé : C 74,87 ; H 8,64 ; N 5,19.

#### Biotransformation de 5.

La biotransformation de 840 mg d'amide 5 racémique permet d'obtenir après extraction 632 mg de produit brut. La purification de cet extrait brut sur une colonne LOBAR (Merck) avec une élution hexane-éthanol- $\text{CH}_2\text{CN}$  (93/6/1) conduit à 490 mg d'amido-alcool 10 racémique sous forme d'un solide blanc. Rdt = 55 %. F = 154 - 155°C. IR = 3420  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (OH) ; 1620  $\text{cm}^{-1}$   $\nu$  (C=O). RMN  $^1\text{H}$  ppm = 7,39 (s, 5H arom.) ; 4,15 (q, 1H, H3, J = 9Hz) ; 3,73 (s, 0,5H, H8) et 3,62 (s, 1,5H, H8) ; 3,05 (s, 2,3H, N- $\text{CH}_3$ ) et 2,88 (s, 0,7H, N- $\text{CH}_3$ ) ; 1,5 à 2,4 (mult. complexe, 7H) ; 1,03 (d, 1H, J = 10Hz) ; 0,82 (d, 3H, Me10, J = 7Hz) ; 0,68 (s, 3H, Me9). Masse  $M^{+}$  = 287 ; m/e : 77 (28 %), 105

(100 %), 161 (36 %). Masse calculée pour  $C_{18}H_{25}NO_2$  : 287,1885 ; expérimentale : 287,1893. Analyse : % Calculé pour  $C_{18}H_{25}NO_2$  : C 75,27 ; H 8,77 ; N 4,88. Trouvé : C 74,83 ; H 8,79 ; N 5,00.

#### Biotransformation de 11.

A partir de 320 mg d'amide 11 optiquement pur, ( $[\alpha]_D^{22} = +31^\circ$  (C=1,  $CHCl_3$ )) on obtient, après purification, 130 mg d'amido-alcool 13 sous forme d'un solide pâteux. Rdt = 12,5 %. Eb(0,5 mm) : 250°C (four à boules). IR =  $3350\text{ cm}^{-1}$   $\nu$  (OH) ;  $1640\text{ cm}^{-1}$   $\nu$  (C=O). RMN  $^1H$   $\delta$  ppm = 7,47 (m, 5H arom.) ; 6,28 (s élargi, 1H, NH) ; 3,71 (s, 2H, H8) ; 3,50 (m, 2H,  $CH_2-N$ ) ; 1,4 à 2,4 (mult. complexe, 8H) ; 1,14 (d, 3H, Me10, J = 6Hz) ; 1,12 (s, 3H, Me9) ; 0,87 (d, 1H, J = 10Hz). Masse : le spectre de masse n'a pu être enregistré en raison de décomposition violente du produit dans la source. Analyse : % Calculé pour  $C_{18}H_{25}NO_2$  : C 75,27 ; H 8,77 ; N 4,88. Trouvé : C 75,16 ; H 9,01 ; N 4,61.  $[\alpha]_D^{22} = +26^\circ$  (C=1 ; EtOH).

#### Biotransformation de 12.

Le biotransformation de 400 mg d'amide 12 ( $[\alpha]_D^{22} = -12^\circ$  (C=1,  $CHCl_3$ )) donne, après purification, 130 mg d'amido-alcool 14 sous forme d'un solide blanc. Rdt = 30 %. F = 130 - 131°C. IR =  $3450\text{ cm}^{-1}$   $\nu$  (OH) ;  $1650\text{ cm}^{-1}$   $\nu$  (C=O). RMN  $^1H$   $\delta$  ppm = 7,60 (m, 5H arom.) ; 6,20 (s élargi, 1H, NH) ; 3,46 (t, 2H,  $CH_2-N$ , J = 6Hz) ; 1,5 à 2,4 (mult. complexe, 8H dont OH) ; 1,40 (d, 1H, J = 9Hz) ; 1,16 (s, 3H) ; 1,13 (s, 3H). Masse  $M^+$  = 273 ; m/e : 77 (30 %), 105 (100 %), 122 (25 %), 134 (27 %). Masse calculée pour  $C_{17}H_{23}NO_2$  : 273,1728 , expérimentale : 273,1724. Analyse : % Calculé pour  $C_{17}H_{23}NO_2$  : C 74,69 ; H 8,48 ; N 5,12. Trouvé : C 74,69 ; H 8,28 ; N 5,14.  $[\alpha]_D^{22} = -15^\circ$  (C=1 ; EtOH).

#### Bibliographie

- 1) A. ARCHELAS, R. FURSTOSS, B. WAEGELL, J. LE PETIT et L. DEVEZE, *Tetrahedron* **40**, 355 (1984).
- 2) G. S. FONKEN et R.A. JOHNSON "Chemical Oxydations with microorganisms" Marcel Dekker, New York (1972).
- 3) D.G. COOPER et R.A. JONES, *J.Chem.Soc. (C)*, 3920 (1971).
- 4) R.A. JOHNSON, H.C. MURRAY, L.M. REINEKE et G.S. FONKEN, *J. Org. Chem.*, **35**, 622 (1970).
- 5) R.A. JOHNSON, "Oxidation in Organic Chemistry", (C), ed. W.S. TRAHANOVSKY, Academic Press, New York, San Francisco, London, (1978), p. 130.
- 6) J.M. COXON, G.J. HYDES et P. STEEL, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 1351 (1984).
- 7) E.E. CHONG SEN et R.A. JONES, *Tetrahedron*, **28**, 2871 (1972).
- 8) P. TEISSEIRE, *Bull. Soc. Chim. Fr. II*, 66 (1980).