

ACTION DE L'EAU OXYGÉNÉE ET DE L'ACIDE *p*-NITROPERBENZOÏQUE SUR DES IMINES, DES OXAZIRANNES ET DES NITRONES CYCLIQUES STÉROÏDIQUES DÉRIVÉS DE LA CONANINE

H. DADOUN, J.-P. ALAZARD et X. LUSINCHI*

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

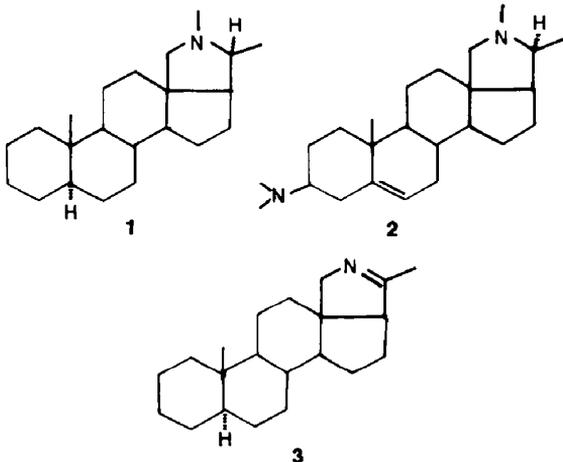
(Received in France 11 June 1980)

Abstract—Hydrogen peroxide and a peracid react with pyrrolidinic imines, oxaziridines and nitrones of the steroidal series, to give α -hydroxylated nitrones, α -peroxyimines, hydroxylactones or hydroxamic acids. Analogies and differences between reactivities of both oxidants are shown. Thus, a peracid oxidizes a nitron as well as an oxaziridine, whereas hydrogen peroxide which oxidizes a nitron, by contrast, deoxygenates an oxaziridine. Differences appear also, depending on the structure of the intermediates formed which carry either hydroperoxide or perester groups. The presence of a better leaving group in the latter case may modify the course of reactions effected on a α -hydroxylated nitron or imine. Furthermore the acylation of an aldonitron facilitates its oxidation and leads with a peracid to an O-acylhydroxamic acid protected from further oxidation.

Résumé—L'eau oxygénée et un peracide avec des imines, des oxazirannes et des nitrones pyrroliniques stéroïdiques donnent des α -hydroxynitrones, des imines α -hydroperoxyées, des hydroxylactones ou des acides hydroxamiques. Des analogies et des différences de réactivité entre les deux oxydants sont mises en évidence. C'est ainsi qu'un peracide oxyde une nitron comme un oxaziranne, alors que l'eau oxygénée, qui oxyde une nitron, désoxygène un oxaziranne. Des différences apparaissent également en fonction de la structure des intermédiaires formés qui présentent soit une fonction hydroperoxyde, soit une fonction perester. La présence d'un groupe partant plus mobile dans ce dernier cas se traduit par une orientation différente des réactions quand elles sont effectuées à partir d'une imine ou d'une nitron α -hydroxylée. Par ailleurs, l'acylation d'une aldonitron facilite l'oxydation et conduit, avec un peracide, à un acide O-acylhydroxamique protégé d'une oxydation ultérieure.

L'action de réactifs peroxydiques tels que l'eau oxygénée ou un peracide sur une imine conduit en général à un oxaziranne.¹ Cependant, une absence de réaction avec l'eau oxygénée est souvent observée² et l'action d'un peracide peut éventuellement conduire à une nitron.³ L'oxydation peut se poursuivre à partir de l'oxaziranne ou de la nitron formés dans un premier temps ces fonctions étant elles-mêmes oxydables par les mêmes réactifs.^{1a-c} La disponibilité d'un certain nombre d'imines et de nitrones dérivées du noyau pyrrolidinique de la conanine 1 a permis une étude comparative de l'oxydation de ces fonction qui n'a fait encore l'objet que d'un nombre limité de travaux.

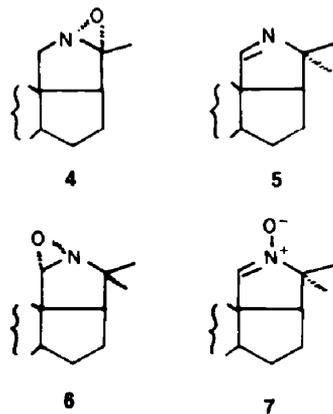
Les produits étudiés ont été obtenus à partir de la conessine 2 par l'intermédiaire de la pyrroline 3.⁴ Les oxydations ont été effectuées par l'eau oxygénée diluée (35%) ou concentrée (90%) et par l'acide *p*-nitroperbenzoïque.



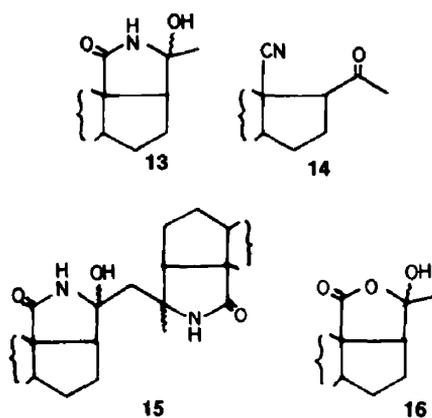
Il est à remarquer que les oxydations décrites s'effectuent par l'intermédiaire de dérivés azotés oxygénés qui peuvent être apparentés à ceux qui interviennent au cours de l'oxydation biologique de certains substrats azotés et qui résultent de l'action de systèmes comprenant une molécule d'oxygène activé par réduction, dont les propriétés ont été comparées à celles de l'eau oxygénée ou d'un peracide.³

Oxydation d'imines pyrroliniques stéroïdiques

L'imine-20(N) 3 traitée par un équivalent de peracide dans le chlorure de méthylène, en présence ou non de carbonate de sodium en suspension, conduit quantitativement à l'oxaziranne 4 dont le petit cycle a la configuration α .

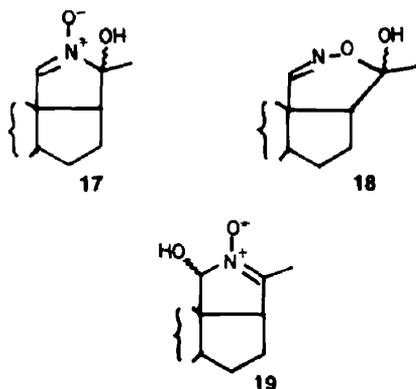


Cet oxaziranne dont l'obtention a été signalée dans une note préliminaire⁶ a fait l'objet d'un certain nombre d'études portant sur son isomérisation soit en présence d'une base ou d'un acide⁷ soit par irradiation



Oxydation d'oxazirannes pyrrolidiniques et de nitrones pyrroliniques stéroïdiques

L'oxaziranne 4, traité par 1,5 éq. de peracide dans le chlorure de méthylène, conduit à un mélange dont est isolé par cristallisation l'hydroxynitron 17 (72%) contenant une trace de l'hydroxy-dihydro-oxazine 18. Cette dernière est isolée (2%) du deuxième jet de cristallisation dans lequel elle est en quantité plus importante. Les caractéristiques spectrales des dérivés 17 et 18 sont données dans le Tableau 2 et comparées à celles de l'hydroxynitron 19 décrite antérieurement.¹²



Les spectres de RMN établissent pour les dérivés 17 et 18 la nature tétrahédrique du carbone en 20 et la présence d'un hydrogène de type aldimine en 18. Le

dérivé 17 présente une absorption dans l'UV caractéristique d'une fonction nitron qui est observée avec le dérivé 19 mais ne se retrouve pas avec le dérivé 18.

Le spectre de RMN¹H en haute résolution (250 MHz) de l'hydroxynitron 17 n'a pas permis d'obtenir des informations aussi précises que celles obtenues avec l'hydroxynitron 19. Pour cette dernière, l'existence de deux structures épimères en 18 et d'une chélation entre l'hydroxyle et l'oxygène de la fonction nitron était nettement établie par la présence de deux protons 18 et deux méthyles 21 et par le fait que le proton de chaque hydroxyle résonne à des fréquences différentes. Pour l'hydroxynitron 17, l'existence de deux épimères est établie par la présence de deux signaux pour le proton en 18, le signal correspondant au méthyle 21 reste cependant non résolu sous forme d'un singulet élargi et un seul massif correspondant aux protons mobiles est observé.

Du point de vue chimique, les dérivés 17 et 18 se distinguent nettement par leur comportement en présence d'un acide. L'hydroxynitron 17 est dans ces conditions isomérisée en hydroxynitron 19 selon un mécanisme qui a été discuté antérieurement.¹² Le dérivé 18 est deshydraté en céto-nitrile 14. Cette particularité se rattache vraisemblablement à la possibilité d'une élimination trans qui ne se retrouve pas avec l'hydroxynitron 17 (Schéma 1).

Le produit brut de l'oxydation de l'oxaziranne 4 contient à côté de l'hydroxynitron 17 un produit peu polaire décelable par RMN et qui disparaît après cristallisation dans l'acétone. Ce produit a été obtenu pur au cours de la concentration sous vide et à basse température, des solutions organiques obtenues après dilution à l'éther du milieu réactionnel. Cet échantillon a été obtenu par P. Milliet. Plus généralement, le dérivé 20 est obtenu mélangé avec l'hydroxynitron 17 dont il ne peut être séparé. Il est instable dans les solvants organiques dès la température ambiante et conduit quantitativement à l'hydroxynitron 17. Sa masse et ses caractéristiques

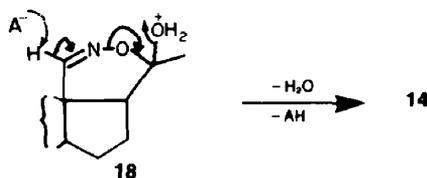


Schéma 1.

Tableau 2. Caractéristiques spectrales des dérivés 17, 18 et 19

	RMN ^a			λ _{max} ^b (nm) (ε)	IR ^d cm ⁻¹
	Me 21	H 18	-OH		
17	1,70 <u>s</u>	7,0 <u>s</u> élargi	6,0 <u>m</u>	239 (12590)	1595 (C=N) forte
18	1,45 <u>s</u>	7,45 <u>s</u> élargi	2,59 <u>s</u>	- ^c	1620 (C=N) faible
19	2,03 <u>s</u> large	5,18 <u>m</u>	9,2-10 <u>m</u>	231 (10200)	1640 (C=N) forte

a) 60 MHz, TMS, CDCl₃, ppm. b) EtOH. c) pas de maximum au-dessus de 220 nm, point d'inflexion à 220 nm. d) nujol.

spectrales sont en accord avec une structure de nitrosodimère **20**: présence dans le spectre IR d'une bande carbonyle et d'une bande à 1230 cm^{-1} caractéristique de l'enchaînement $^-\text{O}-\overset{+}{\text{N}}=\overset{+}{\text{N}}-\text{O}^-$, absorption UV à 299 nm ($\epsilon\ 6900$) qui disparaît au cours du temps pour faire place à la bande caractéristique de l'hydroxynitron **17** (Tableau 2).

Le spectre de RMN ne contient qu'un seul signal pour les deux méthyles **21** et les deux méthylènes en **18**. Par contre les deux protons de chaque méthylène sont fortement inéquivalents, (système AX, $J = 14\text{ Hz}$, $\Delta_\nu = 1.23\text{ ppm}$). Un tel spectre correspond à une structure symétrique dans une conformation préférentielle plaçant les deux hydrogènes du méthylène dans un environnement très différent dû à la proximité ou à l'éloignement du carbonyle en **20**. L'examen de modèles moléculaires montre que de telles conformations peuvent être obtenues à partir d'un enchaînement *cis* comme d'un enchaînement *trans* du groupe nitrosodimère. Les données des spectres IR et UV sont en faveur d'un enchaînement *trans*. Les données de la littérature sont pour l'IR une bande entre 1299 et 1176 cm^{-1} pour le dimère *trans* et deux bandes entre 1420 – 1330 cm^{-1} et 1344 – 1313 cm^{-1} pour le dimère *cis*. Pour l'UV un λ_{max} entre 260 et 230 nm ($\epsilon\ 3800$ à 4000) pour le dimère *trans* et un λ_{max} entre 295 et 282 nm ($\epsilon\ 9000$ à 10000) pour le dimère *cis*.¹³

La nitron **21** obtenue par isomérisation de l'oxaziranne **4**^{7a} réagit avec un excès de peracide (1.1 à 2 équivalents) pour conduire aux mêmes produits que ceux obtenus à partir de l'oxaziranne **4**: hydroxynitron **17** (57–63%) et hydroxy-hydrooxazine **18** (décelée par ccm). Le nitrosodimère **20** est mis en évidence par RMN dans les premiers temps de la réaction (1h 15) mais n'est plus décelable après 24 h.

Si l'oxaziranne **4** et la nitron **21** réagissent avec un peracide pour conduire aux mêmes produits, en présence d'eau oxygénée, leur comportement est différent.

En présence d'un excès d'eau oxygénée dans le méthanol à la température ambiante, l'oxaziranne **4** est lentement désoxygéné. La réaction est accélérée au reflux du solvant. Après 6 h, l'imine **3** est obtenue avec un rendement de 80%, le reste correspondant essentiellement au produit de départ. Dans ces limites de temps, l'oxaziranne **4** est pratiquement stable dans le méthanol en l'absence d'eau oxygénée. Si le temps est

prolongé, l'oxaziranne est lentement isomérisé pour conduire après trois jours à l'imine méthoxylée **8** (Schéma 2). Cette action du méthanol est donc comparable à celle, antérieurement décrite, d'un acide protonique.^{7a}

Le nitron **21** ne réagit pas avec l'eau oxygénée en milieu neutre ou en présence d'acide sulfurique. Une réaction est par contre observée dans un milieu hydro-méthanolique alcalin avec formation de l'hydroxylactone **16** (68%) (Schéma 3). Cette hydroxylactone a été préparée par d'autres voies à partir du céto-nitrile **14** et de l'hydroxynitron **19**.¹⁴

L'oxaziranne **6** réagit avec un équivalent de peracide pour conduire au mélange dont ont été isolés l'acide hydroxamique **23** (17%) et le produit de départ (15%). Avec un excès de peracide, le rendement en acide hydroxamique reste faible (26%), l'oxaziranne étant entièrement consommé. La structure de l'acide hydroxamique **23**, qui donne la réaction colorée attendue en présence d'un sel ferrique¹⁵ est confirmée par sa préparation selon le Schéma 4 à partir de la nitron **7**.

L'acide hydroxamique **23**, est également obtenu, mais avec un faible rendement (18%), par action d'un équivalent de peracide sur la nitron **7** laquelle est en

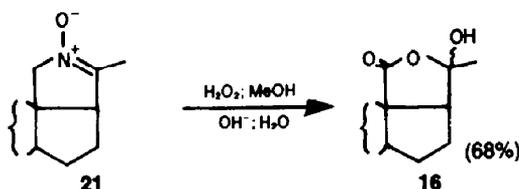


Schéma 3.

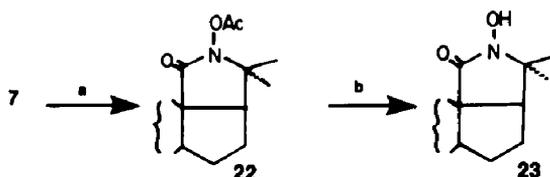
a: $\text{Pb}(\text{OAc})_4$; 2,26q; 20h.b: 1°OH^- ; 2°H^+

Schéma 4.

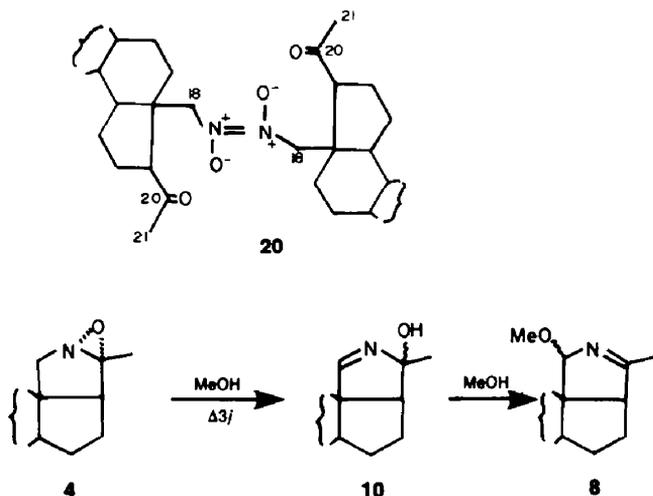
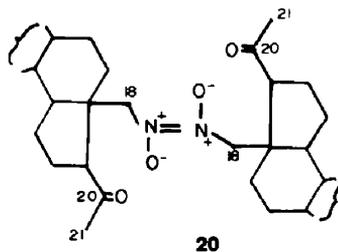


Schéma 2.



partie récupérée (51%). La nitrone est plus complètement transformée en présence d'un excès de peracide mais la réaction conduit alors à un mélange qui ne contient plus d'acide hydroxamique.

Ces résultats sont en accord avec une oxydation rapide de l'acide hydroxamique par le peracide. Ces derniers réagissent rapidement entre eux. Une analyse par ccm montre que l'acide hydroxamique a disparu du milieu après 3 min et qu'un produit peu polaire s'est formé. Ce dernier disparaît à son tour après l'isolement qui conduit à un mélange complexe dans lequel l'acide hydroxamique est à nouveau décelable par ccm. L'examen par RPE du milieu réactionnel avant isolement montre un signal qui peut être attribué à la présence d'un radical acyl-nitroxyde **24** (3 bandes, $a_N = 6.6$ G). Des radicaux de structure analogue ont été décrits dont les constantes de couplage ont une valeur voisine (6.6–7.5 G). Ces nitroxydes ont une certaine stabilité et certains ont pu être isolés.¹⁶ Ils ont cependant une durée de vie courte en solution ou sur plaque de silice.

Comme l'oxaziranne **4**, l'oxaziranne **6** est désoxygéné par l'eau oxygénée en excès dans le méthanol au reflux. La réaction est cependant plus lente: 20% d'imine formée après 6 h au lieu de 80% à partir de l'oxaziranne **4**. La désoxygénation est bien due à une action spécifique de l'eau oxygénée, car, dans le méthanol seul, l'oxaziranne **6** reste pratiquement inchangé après 6 h de reflux. Cependant, si le temps de reflux est prolongé, contrairement à l'oxaziranne **4** qui est isomérisé en imino-carbinol (Schéma 2), l'oxaziranne **6** est lentement désoxygéné (35% d'imine formée après 48 h). Il est à noter que si l'oxaziranne **4** se comporte de façon identique dans le méthanol en présence ou en absence d'un acide, il n'en est plus de même avec l'oxaziranne **6** qui, en présence d'un acide, n'est plus désoxygéné mais conduit lentement à un produit polaire. La formation de la nitrone **7** ou de la lactame **25**, obtenue par action du chlorure de *p*-toluène sulfonyle dans la pyridine sur la nitrone **7**, produits possibles de l'isomérisation de l'oxaziranne, n'est pas observée. L'examen par RMN ($CDCl_3$) du produit brut après 16 h de réaction suivie d'alcalinisation, montre, à côté des signaux correspondant à l'oxaziranne **6**, la présence de trois pics à 0.71, 2.1 et 3.2 ppm et un signal à 7.53 ppm qui peuvent être attribués à une structure céto-imine **27**, obtenu par Milliet par action du fluorosulfonate de méthyle sur l'imino-carbinol **10** suivi d'un traitement en milieu alcalin RMN ($CDCl_3$):

0.70s (Me **19**); 2.10s (Me **21**); 3.23d $J = 2$ (Me-N), 7.48d ($J_a = 2$ (H **18**)), formée selon le Schéma 5. Les réarrangements de ce type pour les oxazirannes complètement substitués en α de l'azote sont connus.^{1a,17}

La nitrone **7**, contrairement à la nitrone **21**, ne réagit pas avec l'eau oxygénée diluée (35%) ou concentrée (90%) en milieu neutre, acide ou alcalin.

Activation par benzylation de l'aldonitronne **7** et protection contre une oxydation ultérieure

L'aldonitronne **7**, dont la double liaison est en **18**, ne réagit pas avec l'eau oxygénée, même en milieu alcalin. Elle réagit avec un peracide mais conduit à un mélange dû à l'oxydation ultérieure de l'acide hydroxamique **23** formé dans un premier temps.

Il a été possible d'activer l'aldonitronne **7** et de protéger l'acide hydroxamique formé d'une oxydation ultérieure par benzylation à l'oxygène. Il a été montré antérieurement qu'avec un groupe benzyloxy, peu partant, fixé sur l'axote, le N-acyl-immonium formé peut être stable dans un solvant neutre tel que le benzène ou le chlorure de méthylène.¹⁸ C'est le cas avec la nitrone **7** qui, par action du chlorure de benzoyle dans le benzène, conduit au dérivé N-benzoylé **28** (Schéma 6).

La structure du dérivé benzoylé est établie par son spectre de RMN et par sa transformation en milieu alcalin hétérogène pour conduire à deux pseudobases épimères **29** (Tableau 3).

Les pseudobases **29** retournent rapidement à la nitrone **7** en milieu alcalin homogène ainsi que par simple chauffage dans l'acétone. Dans ce dernier cas, on peut considérer que la formation de la nitrone est due soit à l'intervention d'ions hydroxydes libérés par une réaction d'équilibre avec la forme immonium, soit à la fragmentation d'un intermédiaire *ortho* provenant de l'interaction de l'hydroxyle en **18** avec la fonction ester.

Une solution benzénique des pseudobases **29** agitée au contact d'une solution alcaline d'eau oxygénée à 35% conduit pour l'essentiel à la nitrone **7** accompagnée d'une petite quantité (10% évalués par RMN) de l'acide hydroxamique **23**. Ce résultat qui met en évidence une réaction entre l'eau oxygénée et l'immonium **28** a conduit à faire réagir sur ce dernier un excès d'eau oxygénée concentrée. Dans le benzène, un mélange de deux composés de polarités voisines est obtenu, lesquels se distinguent par leur R_f des pseudobases **29** et présentent un

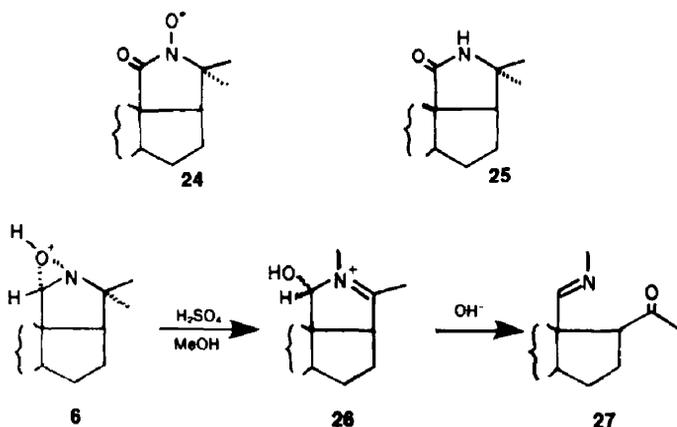


Schéma 5.

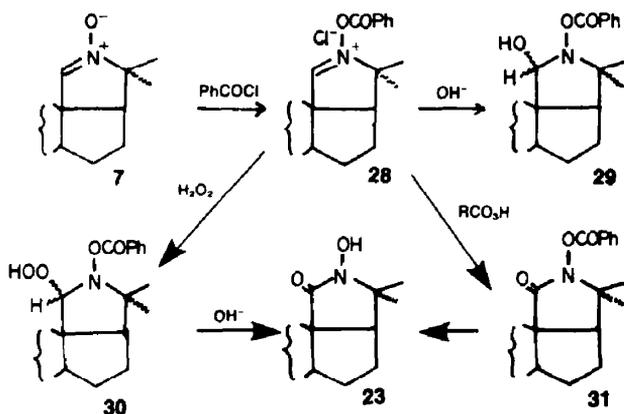


Schéma 6.

Tableau 3. Spectres de RMN¹H dans C₆D₆ (δ en ppm)

	H en 18	Me en 20 et Me 21	Me 19
<u>28</u>	a	1,15 1 <u>g</u> large	0,71 <u>g</u>
<u>29</u>	4,55 et 4,71 2 <u>g</u> ^b	1,18 et 1,15 2 <u>g</u>	0,95 et 0,83 2 <u>g</u>
<u>30</u>	5,08 et 4,90 2 <u>g</u> ^c	1,16 et 1,21 2 <u>g</u>	0,90 et 0,80 2 <u>g</u>

a) Le signal correspondant au proton en 18 est intégré dans le massif correspondant aux protons aromatiques. b) Après deutériation (avant deutériation, les signaux sont confondus dans un massif à 4,8 ppm, celui dû aux hydrogènes mobiles apparaissant à 3,5 ppm). c) Ces signaux ne changent pas d'aspect après deutériation. Les hydrogènes mobiles n'ont pu être mis en évidence.

test positif à l'iodure de potassium. Le spectre de RMN de ce mélange montre que ces composés ont une structure analogue à celle des pseudobases 29 (Tableau 3). Il s'agit donc de mélange des hydroperoxydes épimères en 18, 30 (Schéma 6).

Traités par une solution hydrométhanolique de potasse, les épimères 30 conduisent à un mélange de l'acide hydroxamique 23 et de la nitronne 7 qui ont été isolés avec des rendements respectifs de 44 et 23%.

Traité par 1.1 équivalent de peracide, le N-acyloxy immonium 28 conduit à l'acide hydroxamique O-benzoylé 31 (70%) accompagné de la nitronne 7 (12%). Le dérivé 31 conduit quantitativement à l'acide hydroxamique 23 par hydrolyse alcaline.

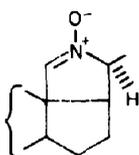
Le même procédé utilisé avec la nitronne 32 connue^{11,14} a permis d'obtenir l'acide hydroxamique connu 34¹⁹ par l'intermédiaire du dérivé O-benzoylé 33 avec un bon

rendement (68%). L'oxydation directe de la nitronne 32 conduit à un mélange ne contenant qu'un faible pourcentage d'acide hydroxamique 34 (12%)

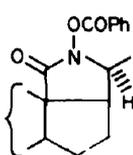
Oxydation des hydroxynitrones 17 et 19

En milieu hydrométhanolique neutre, aucune réaction n'est observée à partir des hydroxynitrones 17 et 19 en présence d'eau oxygénée en excès après 30 h à la température ambiante. Dans le même milieu alcalinisé par de la soude (0.1 N), une réaction est observée à la température ambiante. Après 6 h, les hydroxynitrones ont complètement réagi, conduisant à un mélange de l'hydroxylactone 16 (isolée avec un rendement de 60-65%) et de produits indéfinis.

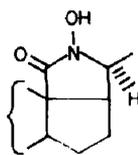
Dans un mélange acide de tétrahydrofurane et d'eau (1 N), l'hydroxynitronne 17 est, dans un premier temps (15 min), isomérisée en hydroxynitronne 19. Cette dernière



32



33



34

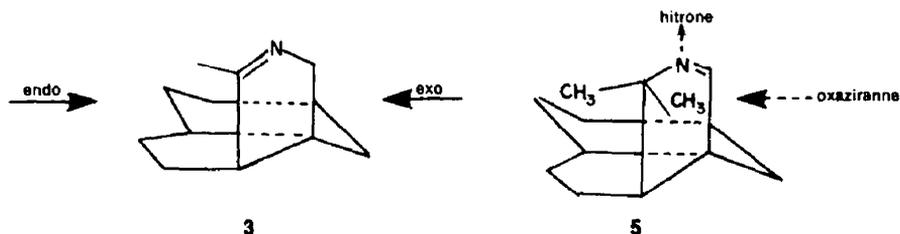


Fig. 1.

vitesse de formation de l'oxazirane en 18 suffisant pour que la formation de nitroxe soit observée.

La Tableau 1, qui ne contient que des données résultant des vitesses relatives de formation, reste d'une interprétation aléatoire. Il est à noter que la formation de nitroxe en présence de 10 équivalents d'acide reste appréciable. Il est possible que ce fait soit dû à une activation du peracide par protonation qui réagit ainsi efficacement avec la fraction d'imine non protonée.

L'eau oxygénée n'étant pas un réactif époxydant, il n'existe pas d'ambiguïté quant au mécanisme d'oxydation (Schéma 9). Celui-ci a été confirmé par l'isolement dans certains cas de l'hydroperoxy-amine intermédiaire.^{1c}

Hawkins a pu ainsi montrer sur un cas particulier que l'hydroperoxyde conduisait à l'oxazirane en milieu acide mais revenait à l'imine en milieu alcalin.¹⁰ L'eau oxygénée dont le caractère nucléophile en milieu neutre ou acide est très faible, apparaît donc comme un réactif peu efficace pour la préparation d'un oxazirane dont les exemples de préparation par cette voie sont peu nombreux.^{1c,2} Les résultats observés avec les imines 3 et 5 sont en accord avec ces faits.

L'obtention de l'hydroperoxy-imine 12 par action de l'eau oxygénée sur l'imine méthoxylée 8 alors que cette dernière conduit à l'oxazirane 9 avec un peracide met en relief le rôle joué par le groupe partant du perester intermédiaire. L'hydroperoxyde formé avec l'eau oxy-

génée perd préférentiellement du méthanol. L'hydroperoxy-imine 12 isolée résulte vraisemblablement d'additions et éliminations successives d'eau oxygénée conduisant à l'isomère le plus stable dont la double liaison est en 20. Des isomérisations analogues ont été observées avec les iminocarbinols et les hydroxynitrones de même structure.^{7b,12}

Oxydation des oxaziranes et des nitrones

L'oxazirane 4 et la nitroxe correspondante 21, comme l'oxazirane 6 et la nitroxe 7 sont oxydés par un peracide, chaque couple conduisant à un même produit, l'hydroxynitroxe 17 ou l'acide hydroxamique 23. Par contre, l'eau oxygénée, quand elle réagit, oxyde une nitroxe alors qu'elle désoxygène l'oxazirane correspondant.

La fragmentation en dérivé carbonyle et dérivé nitrosé par action d'un peracide sur un oxazirane ou une nitroxe est connue.^{16,21-23} L'isolement d'un nitroso-dimère ou la mise en évidence de sa formation à partir de l'oxazirane 4 et de la nitroxe 21 montre que ces dérivés réagissent de la même façon. La Schéma 10 peut rendre compte de ces réactions.

L'intermédiaire a présente une structure oxaziridinium. Un sel d'oxaziridinium de structure apparentée et pouvant réagir selon les deux voies proposées, substitution sur l'oxygène ou élimination intramoléculaire a été récemment décrit²⁴ (Schéma 11).

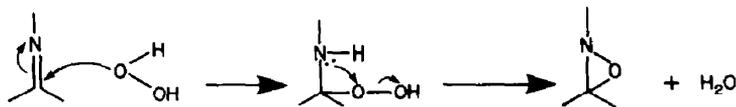


Schéma 9.

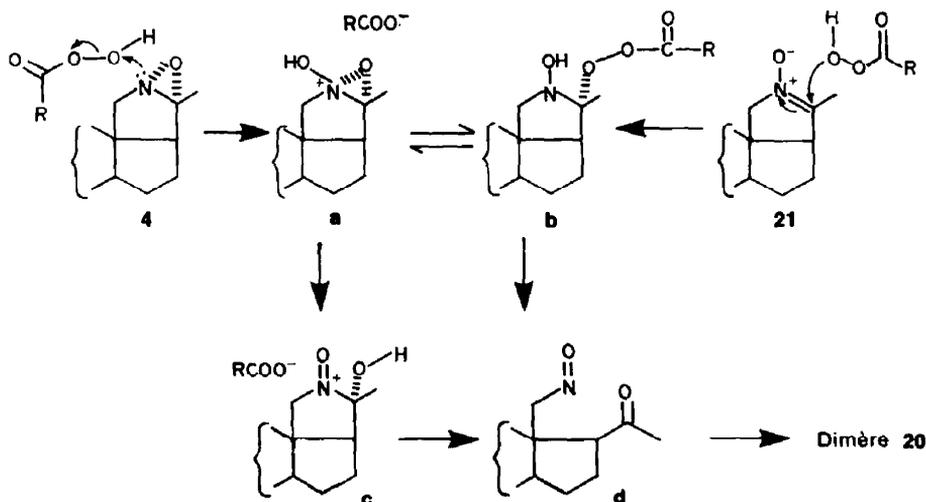
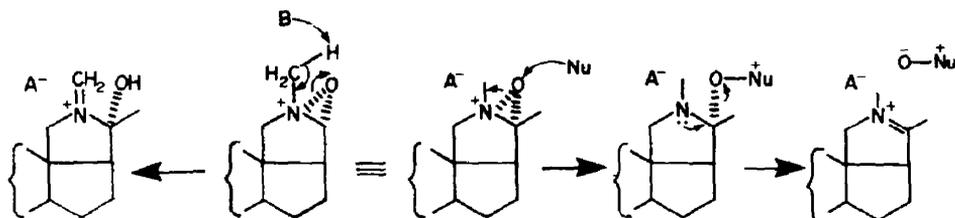


Schéma 10.

Schéma 11.²⁴

La fonction oxo-immonium de l'intermédiaire **c** est connue sur des substrats dont les carbones en α de l'axote sont entièrement substitués.²⁵ On peut concevoir qu'une telle fonction s'isomérise spontanément en nitrone dans le cas où un hydrogène en α est présent, ou se fragmente selon le Schéma 10.

Des fragmentations analogues à **b** \rightarrow **d** ont été décrites pour des peresters β -hydroxylés^{24,26} ou α carboxylés.²⁷

La formation de l'hydroxynitronne **17** résulte d'une cyclisation du dérivé céto-nitroso soit directe, soit après isomérisation en oxime. L'obtention de l'hydroxazine **18** signifie soit que l'isomérisation conduit aux deux isomères géométrique de l'oxime, soit que la fonction nitroso a réagi par l'azote comme par l'oxygène (Schéma 12).

Le dérivé céto-nitroso étant obtenu dans un premier temps, les réactions qui auraient pu conduire directement à l'hydroxynitronne: isomérisation des intermédiaires **a** ou **c** sont moins rapides que les fragmentations **b** \rightarrow **d** ou **c** \rightarrow **d** (Schéma 10).

Le Schéma 10 peut s'appliquer à l'oxaziranne **6** et à la nitrone **7**, le nitroso-aldéhyde intermédiairement formé se cyclisant en acide hydroxamique **23** selon le Schéma 13 déjà proposé pour la cyclisation d'un nitroso-aldéhyde obtenu par photo-isomérisation d'un ester nitreux.²⁸

La lenteur relative des oxydations en **18** et la complexité de la réaction qui ne conduit qu'avec un faible

rendement à l'acide hydroxamique n'ont pas permis de mettre en évidence la formation d'un nitroso-dimère. L'éventualité de l'élimination d'une molécule d'acide selon le Schéma 14 ne peut donc être écartée. Une telle propriété n'apparaît pas comme une propriété générale des peresters aliphatiques qui sont stables à la température ambiante.²⁹ Cependant, la réaction **28** \rightarrow **31** du Schéma 6 établit qu'à proximité d'une fonction azotée, cette élimination peut avoir lieu dans le benzène à la température ambiante.

Les résultats négatifs obtenus en milieu neutre ou acide avec les nitrones **7** et **21** et l'eau oxygénée sont en accord avec la faible nucléophilie de cette dernière dans ces milieux.³⁰ Bien qu'en milieu alcalin cette nucléophilie soit considérablement accrue,³¹ une réaction n'est observée qu'avec la nitrone **21** pour conduire à l'hydroxy-lactone **16**. L'hydroxynitronne **17** conduisant au

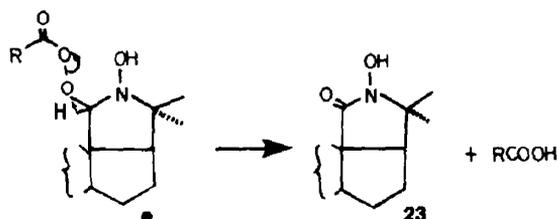


Schéma 14.

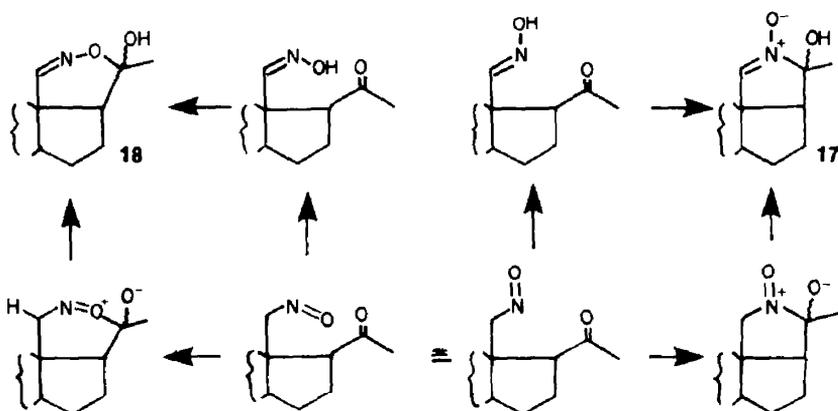


Schéma 12.

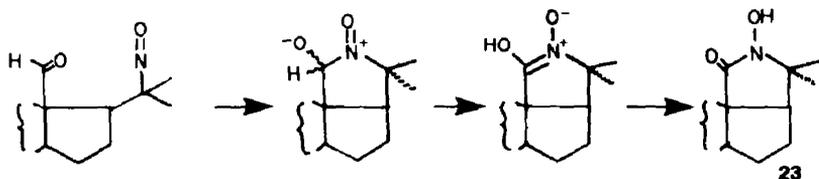


Schéma 13.

même produit dans les mêmes conditions peut être considérée comme l'intermédiaire probable de la réaction. Le Schéma 15, dont la fragmentation f→d sera commentée ultérieurement, peut rendre compte de la formation du dérivé 17.

Le désoxygénation des oxaziranes 4 et 6 par l'eau oxygénée est à rattacher à leurs propriétés oxydantes établies pour les phosphines³² les iodures^{1a} et l'acide chlorhydrique.³³

Il est d'autre part connu que l'eau oxygénée réagit sur elle-même en présence d'une base avec formation d'eau et d'oxygène.³⁴ Cette réaction ne résulte pas de l'attaque nucléophile de l'anion hydroperoxyde sur la liaison peroxydique mais de la réduction de celle-ci par l'anion hydroperoxyde selon le Schéma 16.^{35a}

Il est donc vraisemblable qu'un oxazirane, dont la liaison N-O présente des analogies avec la liaison peroxyde, réagit de la même façon selon le Schéma 17.

Il a été récemment établi que les nucléophiles réagissent sur l'atome d'azote d'un oxazirane.^{35b} Une alternative au Schéma 17 dont la première étape serait une attaque nucléophile de l'eau oxygénée sur l'oxygène de l'oxazirane paraît donc peu probable.

Oxydation des hydroxynitrones

L'action du peracide sur l'hydroxynitronne 19 conduisant majoritairement au céto-aldéhyde 35 (60-65%) (Tableau 4) s'effectue donc sans changement du degré d'oxydation du carbone 18. Le Schéma 18 peut rendre compte de ce résultat.

La formation intermédiaire d'un enchaînement gem-nitroso-alcool se fragmentant en carbonyle et acide hyponitrique a été établie dans le cas de l'oxydation des oximes par les tétra-acylates de plomb,^{36a,d} l'hydrolyse

des dérivés gem-nitroso-halogénés^{36a,40} et la réaction de Nef.³⁷

La comparaison avec le Schéma 12 établit que la fragmentation du gem-nitroso-alcool est plus rapide que les autres réactions possibles entre les fonctions nitroso et carbonyle qui se seraient traduites par une oxydation du carbone en 18. L'isolement de 10% d'hydroxy-lactone (Tableau 4) montre que cette oxydation a lieu pour une faible part. Elle peut provenir d'une action du peracide sur le céto-aldéhyde dont on a montré qu'elle conduit à l'hydroxylactone. Cette réaction conduit cependant principalement à des produits de décomposition, l'hydroxy-lactone n'étant obtenue qu'avec un faible rendement.

Les résultats obtenus avec l'hydroxynitronne 17 sont en accord avec cette interprétation. La réaction commençant par une attaque du peracide sur la position 18 plus encombrée est plus lente. Le céto-aldéhyde formé dans un premier temps, mis en évidence par RMN, réagit avec l'excès de peracide avec décomposition et formation d'hydroxylactone en faible rendement (Tableau 4).

La fragmentation de l'enchaînement hydroxylamine α perester apparaît donc plus rapide qu'une élimination d'acide en 18 (Schéma 19). Cette fragmentation peut être comparée à celle qui est observée avec les enchaînements alcool α hydroperoxydes.³⁸

La formation d'hydroxylactone avec un rendement relativement élevé par action de l'eau oxygénée en milieu alcalin ne peut s'interpréter par une suite de fragmentations analogues à celles du Schéma 18 libérant le céto-aldéhyde qui serait ensuite oxydé par l'eau oxygénée. Comme le peracide, l'eau oxygénée en milieu alcalin réagit avec le céto-aldéhyde, mais pour conduire

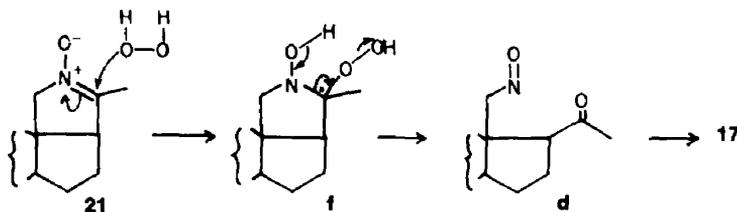


Schéma 15.

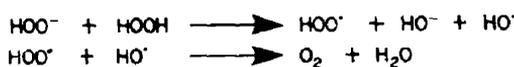


Schéma 16.

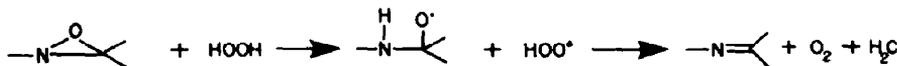


Schéma 17.

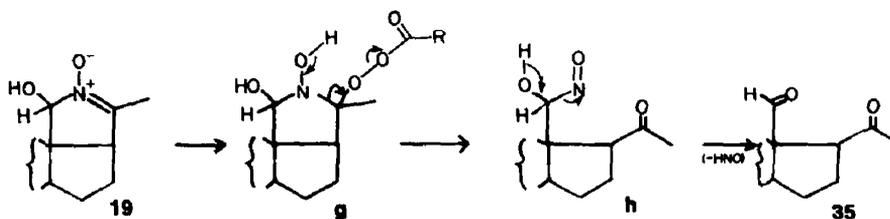


Schéma 18.

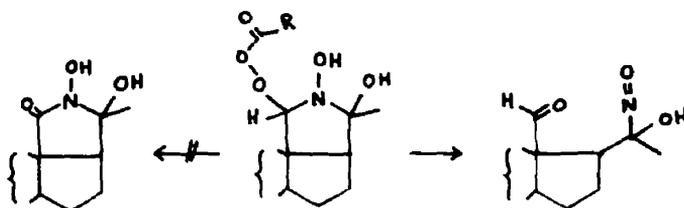


Schéma 19.

également à des produits de décomposition, l'hydroxylactone ne se formant qu'avec un faible rendement (15%).

Une alternative au Schéma 18 peut être proposée dans laquelle l'intermédiaire *i* perdrait une molécule d'eau plus vite qu'il ne se fragmenterait, une nouvelle addition d'eau oxygénée conduisant à l'intermédiaire *k* (Schéma 20).

Si on exclut une élimination d'eau en *i* peu probable puisqu'elle n'est pas observée avec le peroxyester (Schéma 19), deux voies peuvent être suivies correspondant aux deux fragmentations possibles (Schéma 21).

Ces voies font intervenir un intermédiaire céto-nitroso *m* connu pour ses propriétés électrophiles comparables à celles d'un chlorure d'acide³⁹ ou une fragmentation $p \rightarrow q$ décrite pour des enchaînements peroxydiques α hydroxylés, α alkyloxyés.⁴⁰ De ces deux voies seule la première fait intervenir des intermédiaires très électrophiles pouvant réagir avec les nucléophiles du milieu

et en particulier avec l'anion dérivé de l'eau oxygénée. Cette remarque ne permet pas cependant un choix entre les deux voies proposées. En particulier, l'intermédiaire oxonium *n* aurait pu conduire à une lactone α hydroperoxylée dont l'absence constatée aurait été en faveur de la deuxième voie. Cette hydroperoxy-lactone *37* a été préparée par action de l'eau oxygénée concentrée en milieu acide sur l'hydroxylactone *16*. Elle est instable dans les conditions alcalines de l'oxydation et retourne à l'hydroxylactone dans un délai de temps correspondant à la formation de cette dernière.

La variation en fonction du pH de la nucléophilie relative de l'eau et de l'eau oxygénée est illustrée par le comportement des hydroxynitrones *17* et *19*.

Une étude antérieure a établi que ces dérivés additionnent l'eau en milieu acide, ce qui se traduit par l'isomérisation $17 \rightarrow 19$, alors qu'ils n'additionnent pas

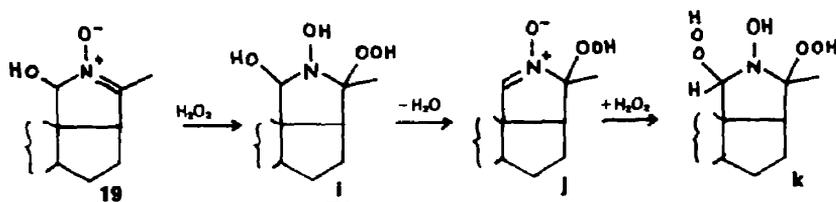


Schéma 20.

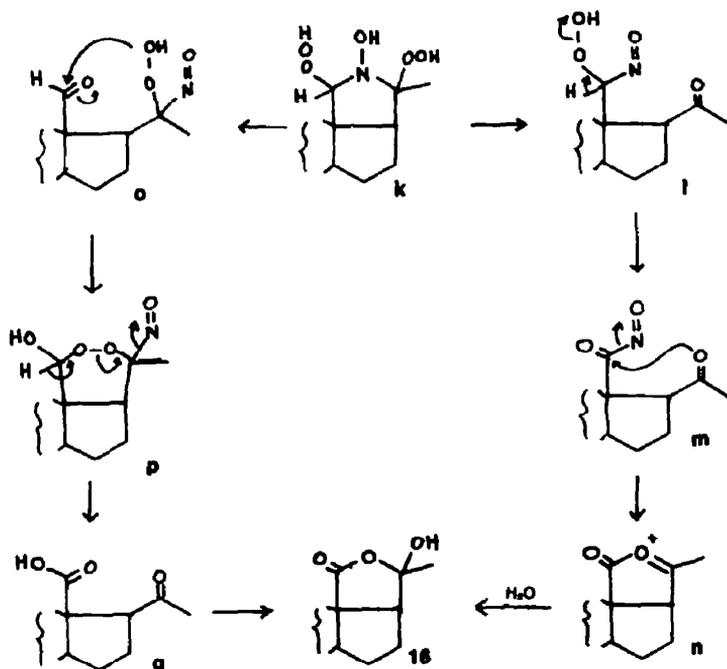


Schéma 21.

l'anion hydroxyle en milieu alcalin.¹² En présence d'eau oxygénée, en milieu acide, l'isomérisation 17→19 précède une oxydation lente et complexe de l'hydroxynitronne 19 quand la réaction est effectuée à partir de l'isomère 17. En milieu alcalin, l'anion hydroperoxyde, au contraire de l'anion hydroxyle, s'additionne sur chacun des isomères. Ces observations traduisent bien une inversion des nucléophilies relatives de l'eau et de l'eau oxygénée, l'eau étant la plus nucléophile en milieu acide³⁰ et la moins nucléophile en milieu alcalin.³¹

Il est à remarquer que les nitrones 7 et 32 dont l'insaturation est en 18 ne réagissent pas avec l'eau oxygénée en milieu alcalin alors qu'elles réagissent avec le peracide. Ce dernier paraît, en raison de la présence d'un groupe acyle électro-attracteur, devoir être moins nucléophile que l'eau oxygénée considérée comme un nucléophile particulièrement fort en milieu alcalin.³¹ Il est vraisemblable, par analogie avec les imines (Schéma 7), que la réaction s'effectue entre la base conjuguée du peracide et la nitronne protonée formant un couple nucléophile-électrophile réactif. En fait, si la nitronne est activée par acylation, elle réagit avec l'eau oxygénée en milieu neutre (Schéma 6). L'hydroxynitronne 17, dont la fonction nitronne est également en 18, réagit cependant avec l'eau oxygénée en milieu alcalin. Il est possible qu'une catalyse intramoléculaire par le proton fixé sur l'hydroxyle en α accroisse l'électrophilie de la fonction nitronne, le caractère particulièrement nucléophile de l'eau oxygénée en milieu alcalin restant cependant un facteur déterminant puisque l'hydroxynitronne 15 n'additionne pas l'anion hydroxyle.¹²

CONCLUSIONS

L'utilisation d'un peracide ou de l'eau oxygénée en milieu alcalin a permis d'effectuer des oxydations sélectives d'imines, d'oxazirannes et de nitrones pyrroliniques stéroïdiques.

En particulier, l'oxydation du méthylène en α d'une céto-nitronne cyclique peut être arrêtée au stade aldéhyde si elle est effectuée par un peracide alors qu'elle se poursuit jusqu'au stade acide par action de l'eau oxygénée alcaline.

Un acide hydroxamique a pu être obtenu par oxydation d'une aldonitronne si celle-ci est préalablement acylée sur l'oxygène; la réaction conduit alors à l'acide hydroxamique O-acylé protégé d'une oxydation ultérieure.

Ces réactions s'effectuent par des intermédiaires hydroperoxydiques ou peresters en α d'une fonction azotée qui peuvent évoluer différemment en fonction du pouvoir partant plus élevé du groupement acyle par rapport à l'hydroxyle.

L'ensemble des résultats met en relief les analogies et les différences de réactivité entre un peracide et l'eau oxygénée dont la plus marquante est l'action sur un oxaziranne qui est oxydé par un peracide et désoxygéné par l'eau oxygénée.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tube capillaire et corrigés. Les spectres de masse (SM) sont exprimés en *m/e*. Les spectres IR, effectués dans le nujol sont exprimés en nombre d'onde (cm^{-1}). Les pouvoirs rotatoires sont mesurés dans le chloroforme. Les spectres de RMN¹H sont effectués dans le CDCl_3 avec le TMS comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en δ et les constantes de couplage en Hertz. Les analyses élémentaires ont été effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse d'U CNRS. Les

chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaque de gel de silice neutre et révélées par pulvérisation de réactif de Dragendorff puis d'acide sulfurique à 60% suivi de calcination. Les chromatographies sur couche épaisse (CCE) sont effectuées sur plaque de silice (Kieselgel G) en couche d'épaisseur moyenne de 1,5 mm et extraites par un mélange chloroforme-méthanol 9/1. Les produits isolés par extraction dans un solvant organique sont obtenus généralement après lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium anhydre et évaporation à sec sous vide; un lavage préalable avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10% est effectuée pour les réactions utilisant un peracide. Le terme "peracide" est utilisé pour l'acide *p*-nitroperbenzoïque à 98%. Les rendements, sauf indication contraire, sont donnés pour des produits homogènes à l'analyse par CCM et RMN.

Oxydation des imines

Action du peracide sur la N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 3: oxydo-20 α N-déméthyl (5 α) conanine 4. Une solution contenant 2.47 g (8.26 mmole) de 3 dans 50 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 1.54 g (8.41 mmole, 1.04 éq) de peracide. Après 20 min d'agitation, le milieu extrait à l'éther fournit 2.61 g de produit brut cristallin. L'examen par CCM montre la présence d'un produit majoritaire 4 et d'une trace d'hydroxynitronne 15. Une cristallisation dans l'éthanol à 95° fournit 1.9 g (75%) d'oxaziranne 4: F 113-114° (éthanol à 95°), $[\alpha]_D^{26}$ ($c = 2$). Analyse pour $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO} = 315.48$ t% (calc %): C, 79.81 (79.94); H, 10.30 (10.54); O, 5.23 (5.07); N, 4.66 (4.44). SM: 315 (M^+). IR: 1180, 1105, 960, 935, 840, 805. RMN: 0.72s (Me 19); 1.52s (Me 21); 2.73 et 3.23 2d, J = 15 (système AB, méthylène 18); 2.2 à 2.6m (H 17). (C_6D_6): 0.62s (Me 19); 1.40s (Me 21); 2.6 et 3.19, 2d, J = 15 (système AB, méthylène 18); 2.0 à 2.4m (H 17). L'oxaziranne 4 peut être obtenu pur par chromatographie sur Florisil (87%) ou sur alumine (75%). Il est décomposé en partie par chromatographie ou cristallisation. L'absence de l'oxaziranne épimère a été vérifiée sur le produit total de la chromatographie sur Florisil. Ce produit a été comparé par RMN au mélange des oxazirannes épimères obtenus par photochimie de la nitronne 19¹¹ qui sont élués ensemble dans les mêmes conditions. Les deux oxazirannes se distinguent par les déplacements chimiques du méthyle 19 et du méthylène 18. RMN du mélange (C_6D_6) 0.62 et 0.63, 2s (Me 19 de chaque épimère), 2.62 et 3.21, 2d, J = 15 (système AB du méthylène 18 de l'épimère α 4); 2.72 et 3.19, 2d, J = 15 (système AB du méthylène 18 de l'épimère β).

Action du peracide sur la méthyl-20 N-déméthyl (5 α) conénine-18(N) 5: oxydo-20(N) méthyl-20 N-déméthyl (5 α) conanine 6; N-oxy méthyl-20 N-déméthyl (5 α) conénine-18(N) 7. Une solution contenant 4 g de 5 (12.7 mmol) dans 100 ml de chlorure de méthylène sec est additionnée de 2.61 g (13.9 mmole) de peracide en présence de 3 g de carbonate de sodium sec. Après 30 min d'agitation à la température ambiante, le milieu extrait à l'éther fournit 4.68 g d'un résidu cristallin présentant deux taches principales à la CCM (chlorure de méthylène/méthanol 98/2). Une séparation par CCM (chlorure de méthylène/méthanol 97/3) fournit 1.51 g de 7 (36%): F 210-212° (acétone) identifié à un échantillon préparé selon la référence 9b; 2.31 de 6 (55%): F 175° (acétone), $[\alpha]_D^{29}$ ($c = 1$). Analyse pour $\text{C}_{22}\text{H}_{35}\text{ON} = 329.51$ t% (calc %): C, 80.00 (80.19); H, 10.69 (10.71); O, 4.86 (4.86); N, 4.12 (4.25). SM: 329 (M^+), 314 (M-15). IR: 1250, 1235, 975, 940, 900, 850, 810, 740, 720. RMN: 0.80s (Me 18); 1.21 et 1.26, 2s (Me en 20 et Me 21); 4.38s (H 18). Le dérivé 6 présente un test positif à l'iodure de potassium acétique. Les résultats obtenus en variant les conditions de cette réaction sont résumés dans le Tableau 1.

Action du peracide sur l'hydroxy-20 N-déméthyl (5 α) conénine-18(N) 10. Une solution contenant 0.100 g (3.2 mmole) de l'imino-carbinol 10 dans 15 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 0.065 g (3.52 mmole; 1.1 éq) de peracide en présence de 0.070 g de carbonate de sodium anhydre. Après 2 h d'agitation à la température ambiante, l'extraction à l'éther fournit 0.104 g d'un mélange complexe à la CCM et dont une tentative de séparation par CCE n'a donné aucun résultat.

Action de l'eau oxygénée sur la N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 3. Une solution contenant 0.200 g (0.67 mmole)

d'imine 3 dans 6 ml de méthanol est additionnée de 0.6 ml d'eau oxygénée à 30% (10 éq). Après 16 h de reflux, une extraction à l'éther, après élimination du méthanol par distillation, fournit 0.207 g de résidu. Une séparation par CCE (chlorure de méthylène/méthanol 96/4) fournit 0.041 g (20%) d'oxaziranne 4 exempt de l'isomère β et 0.112 g (56%) d'imine 3. L'imine 3 reste inchangée si elle est traitée, dans les mêmes conditions, à la température ambiante. Aucune réaction n'est observée en milieu alcalin (méthanol/eau/soude, 0.1 N; eau oxygénée à 30%, 30 éq) à la température ambiante et au reflux de méthanol ainsi qu'en milieu acide (éther/eau/acide sulfurique; 0.1 N, eau oxygénée à 30%, 15 éq).

Action de l'eau oxygénée sur la méthyl-20 N-déméthyl (5 α) conénine-18(N) 5. Aucune réaction n'est observée dans les conditions neutres ou alcalines décrites ci-dessus.

Action de l'eau oxygénée sur l'hydroxy-20 N-déméthyl (5 α) conénine-18(N) 10: hydroperoxy-18 ($\alpha + \beta$) N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 12. Une solution contenant 0.100 g (0.32 mmole) d'imino-carbinol 10 dans 25 ml de méthanol est additionnée de 1 ml d'eau oxygénée à 30%. Après 15 min d'agitation à la température ambiante, le milieu est dilué à l'eau et extrait à l'éther. Le résidu cristallin (0.090 g) donne un test de peroxyde positif. Il présente à la CCM (chlorure de méthylène/méthanol, 98/2) deux taches confondues de R_f différant de ceux de l'imino-carbinol 10 et de son isomère 11. Le produit s'altère si on tente de le purifier par cristallisation (test de peroxyde négatif, RMN complexe). L'identification est effectuée sur le produit brut: F 138–140° d. Pour $C_{21}H_{33}O_2N = 331.48$, SM (ie) 331 (M^+ , faible), 313 (M-18, fort); (ic): 332 ($M^+ + 1$, fort), 314 (M-18 + 1, fort). IR: 1660 (imine), 840 (hydroperoxyde). RMN: 0.80 et 0.85, 2s (2 Me 19); 2.05s (Me 21); 5.25m allure de s (H 18 de l'épimère majoritaire); 5.45m (épimère minoritaire); ces multiplets sont dus à des couplages homoallyliques avec le méthyle 21 et l'hydrogène en 17.⁴¹ Le même hydroperoxyde 12 est obtenu à partir de l'imino-carbinol 10 en milieu alcalin (méthanol/eau/potasse, 0.1 N, eau oxygénée, 30 éq), en milieu acide (méthanol/eau/acide sulfurique, 2N, eau oxygénée, 25 éq) et dans les mêmes conditions à partir de l'imino-carbinol 11 et de l'imine méthoxylée 8. Ces deux dérivés, instables, sont préparés extemporanément à partir de l'imino-carbinol 10.^{7a}

Isomérisation de l'imino-hydroperoxyde 12; hydroxy-20 N-déméthyl (5 α) conanone-18 13. Une solution de 0.090 g d'imino-hydroperoxyde 12 (fractionnement préparé) dans 10 ml d'éthanol à 95° est portée à reflux pendant 30 min. L'éthanol évaporé à sec laisse un résidu (0.080 g) dont la CCM indique qu'il ne contient plus le produit de départ. Une cristallisation dans le méthanol fournit 0.020 g (22%) de lactame 13: F 176–178° (méthanol), $[\alpha]_D + 44^\circ$ (c = 1). Analyse pour $C_{21}H_{33}O_2N = 331.48$, tr%(calc%): C, 75.15 (76.09); H, 9.76 (10.03); N, 3.98 (4.23); O, 9.74 (9.65). SM (ie): 331 (M^+ faible), 313 (M-18, fort), 303, 67, 55, 44; (ic): 332 (M + 1), 314 (M-18 + 1). IR: 3200 (NH et OH), 1700 (lactame), 740. RMN: 0.85s (Me 19); 1.50s (Me 21); 6.0m (NH et OH). Les eaux-mères de la cristallisation sont complexes à la CCM.

Hydrolyse de la nitrile-18 (5 α) prégnanone-20 14: dimère 15. Une suspension de 0.100 g (0.39 mmole) de céto-nitrile 14, dans 6 ml d'acide sulfurique 36 N est additionnée de 4 ml d'eau. Après 6 h à la température ambiante, la suspension est ensuite chauffée 2 h dans un bain-marie bouillant. Après dilution à l'eau, une extraction à l'éther additionné de chlorure de méthylène (9/1) fournit 0.183 g d'un résidu poudreux complexe à l'analyse par CCM. Une séparation par CCE (chlorure de méthylène/méthanol: 90/10) fournit 0.023 g de céto-nitrile 14, 0.112 g de dimère 15 (56%): F 273–274° (méthanol), $[\alpha]_D + 76^\circ$ (c = 1.1). Analyse pour $C_{42}H_{64}O_4N_2 = 644.95$ tr%(calc%): C, 78.40 (78.21); H, 10.20 (10.00); O, 7.36 (7.44); N, 4.04 (4.34). SM: 626 ($M^+ - H_2O$). IR: 3400–3300 (bande large, OH), 3200 (NH), 1730, 1700, 1670, 1250, 1230, 1180–1100. RMN: 0.80 s élargi (Me 19); 1.31s (Me 21); 4.43s (méthylène en 20 et 20'); 7.53m (disparaissant après deutériation (OH)); 8.70m affaibli par deutériation (NH).

Oxydation des oxazirannes et des nitrones

Action du peracide sur l'oxydo-20(N) N-déméthyl (5 α) conanine 4: hydroxy-20 ($\alpha + \beta$) N-oxy N-déméthyl (5 α) conéine-

18(N) 17, *Nor*-18 (5 α) androstano (13, 17, d) méthyl-6' ξ hydroxy-6' ξ dihydro-4'.5' 1,2-oxazine 18. Une solution de 6.52 g (20.7 mmole) d'oxaziranne 4 dans 200 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 15.69 g (31 mmole, 1.5 éq) de peracide en présence de 7 g de carbonate de sodium anhydre. Après 45 min d'agitation, une extraction à l'éther fournit 7.52 g d'un résidu pulvérulent qui est cristallisé dans l'acétone. Le produit cristallisé (5.18 g, 72%) correspond à l'hydroxynitronne 17 accompagnée de traces d'impuretés peu polaires. Les eaux-mères de cristallisation concentrées fournissent un second jet (0.504 g) qui contient l'hydroxy dihydro-oxazine 18 mélangée au dérivé 17. La chromatographie sur silice de 1 g provenant du premier jet fournit 0.94 g (chlorure de méthylène/méthanol, 98/2) d'hydroxynitronne 17 unitache à la CCM: F 166–167° (acétone), $[\alpha]_D + 13^\circ$ (c = 1). Analyse pour $C_{21}H_{33}O_2N = 331.48$, tr%(calc%): C, 76.20 (76.09); H, 9.97 (10.03); O, 9.81 (9.65), N, 4.15 (4.23). SM: 331 (M^+), 315 (M-16), 314 (M-17). IR: 3120 large (OH), 1595 forte (nitronne), 1225, 1180, 1110, 800; (CCl₄): 3170 large (OH), 1720 faible, 1600 forte, nitronne. UV (éthanol neutre) λ_{max} 239 nm ($\epsilon = 12590$) (alcalin); λ_{max} 238 nm ($\epsilon = 10270$). RMN (60 MHz): 0.76s (Me 19); 1.70s (Me21); 7.03s (H 18), (250 MHz): 0.77s (Me 19); 1.69s (Me 21); 6.94s (H 19 d'un des épimères en 18); 7.01s (H 18 de l'autre épimère); 7.00 signal disparaissant après deutériation (OH), la deutériation affine les signaux à 6.94 et 7.01. La chromatographie sur silice du deuxième jet fournit 0.120 g (chlorure de méthylène) de la dihydro-hydroxy-oxazine 18 et 0.370 g (chlorure de méthylène/méthanol: 99/1) correspondant à l'hydroxynitronne 17 accompagnée de son isomère 19. Dérivé 18: F 239°, $[\alpha]_D + 61.5^\circ$ (c = 1). Analyse pour $C_{21}H_{33}O_2N = 331.48$ tr%(calc%) C, 76.00 (76.09); H, 10.00 (10.03); O, 9.83 (9.65); N, 4.24 (4.23). SM: 331 (M^+), 315 (M-16), 314 (M-17). IR: 1620 faible (imine), 1200, 920, 890. UV (éthanol) pas de maximum au-dessus de 220 nm; inflexion à 220 nm ($\epsilon = 801$). RMN: 0.82s (Me 19); 1.45s (Me 21); 2.2 à 2.8m (H 17); 2.59s disparaissant après deutériation (OH); 7.45s (H 18). Dans un essai, la solution éthérée obtenue après extraction, évaporée à basse température, laisse déposer en cours d'évaporation une masse de cristaux qui correspondent au céto-nitrosodimère 20: F 158–159°, $[\alpha]_D + 122.5^\circ$ (c = 1). Pour $C_{42}H_{64}O_4N_2 = 662.96$: SM 662 (M^+), 331; (ic) 663 (M + 1), 332. UV (éthanol): λ_{max} 299 nm ($\epsilon = 6800$); λ_{max} 228 nm ($\epsilon = 2200$). IR: 1710 (carbonyle), 1370–1340 (N-O), 1300, 1160, 1000, 940, 740, 720. RMN: 0.80s (6H, 2 Me 19); 2.20s (6H, 2 Me 21); 3.59 et 4.90, 2d, J = 14 (système AX, $\Delta_\beta = 1.31$, méthylène 18). Une solution dans l'acétone du céto-nitrosodimère 20 chauffée à reflux conduit à l'hydroxynitronne 17 contenant une trace de l'hydroxy-hydroxazine 18 décelable par CCM.

Action du peracide sur la N-oxy N-déméthyl (5 α) conénine-20(N) 21. Une solution de 0.410 g (1.3 mmol) de nitronne 21 dans 50 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 0.254 g (1.38 mmole), 1.1 éq de peracide en présence de 0.2 g de carbonate de sodium anhydre. Après 24 h, une extraction à l'éther fournit 0.436 g d'un mélange dont sont isolés par CCE (chlorure de méthylène/méthanol, 96/4): 0.245 g (57%) d'hydroxy-nitronne 17 et 0.052 g de nitronne de départ (11%) 21. Une fraction, la moins polaire (0.126 g), correspond à un mélange dont un des produits a le même R_f en CCM que l'hydroxy-hydroxazine 18. Une réaction effectuée dans les mêmes conditions mais avec 2 éq de peracide conduit au même résultat. Le produit brut obtenu après 1 h 15 de réaction et isolé en évaporant le solvant d'extraction à basse température correspond à un mélange de la nitronne de départ 21, de l'hydroxynitronne 17 et du céto-nitrose dimère 20 dont les signaux se distinguent nettement sur le spectre de RMN du mélange. Les signaux du nitrosodimère disparaissent après chauffage dans l'acétone. Ils ne sont plus décelables dans le spectre de RMN du produit brut après 24 h de réaction.

Action du peracide sur la N-oxy N-déméthyl méthyl-20 (5 α) conénine-18(N) 7: N-hydroxy N-déméthyl méthyl-20 (5 α) conanone-18 23. Une solution de la nitronne 7 (0.2 g, 0.6 mmole) dans 25 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 0.123 g (0.67 mmole, 1.1 éq) de peracide en présence de 0.125 g de carbonate de sodium anhydre. Après 18 h, une extraction à l'éther fournit 0.218 g d'un mélange. Une séparation par CCE (chlorure de méthylène) fournit 0.111 g (56%) de nitronne de départ 7, et

0,037 g (18%) d'acide hydroxamique 23, identifié au même produit décrit ci-dessous. Avec deux éq de peracide après 18 h, un mélange est obtenu qui ne contient plus d'acide hydroxamique 23 et dont n'ont pu être isolés par CCE que 30% de nitrone de départ 7.

Préparation d'un échantillon d'acide hydroxamique 23: N-acétyloxy N-déméthyl méthyl-20 (5a) conanone-18 22: Une solution de 0,400 g (1,2 mmole) de nitrone 7 dans 40 ml de benzène anhydre est additionnée de 1,2 g de tétracétate de plomb (2,64 mmole, 2,2 éq). Après filtration, le benzène, lavé à l'eau et évaporé à sec, fournit 0,355 g (76%) d'acide hydroxamique O-acétylé 22: F 155–157° (méthanol), $[\alpha]_D + 45,8^\circ$ ($c = 1,1$). Analyse pour $C_{24}H_{37}O_3N = 387,54$ tr% (calc%): C, 74,26 (74,38); H, 9,39 (9,62); O, 12,32 (12,39), N, 3,89 (3,61). SM: 387 (M^+), 372 (M-15), 330, 302. IR: 1800 (acétyloxy), 1710 (O=C-N), 1375 (acétyloxy), 1170, 900, 870, 740. RMN: 0,85s (Me 19); 1,18 et 1,25 2s (Me 21 et Me en 20); 2,13s (Me-C=O). Une solution de 0,230 g d'acide hydroxamique O-acétylé 22 dans 20 ml de méthanol est additionnée de 2 ml de soude aqueuse (1 N). Après 4 h d'agitation à la température ambiante puis acidification à l'acide chlorhydrique 2 N, l'extraction par un mélange éther/chlorure de méthylène (8/2) fournit 0,192 g (95%) d'acide hydroxamique 23: F 255–256° (acétone), $[\alpha]_D + 24,1^\circ$ ($c = 1,1$). Analyse pour $C_{22}H_{35}O_3N = 345,51$, tr% (calc%): C, 76,20 (76,47); H, 10,18 (10,21); O, 8,96 (9,26); N, 3,82 (4,05). SM: 345 (M^+), 330. IR: 3040 (OH), 1670 (C=O), 1240, 1220. UV (éthanol): λ_{max} 220 nm ($\epsilon = 1000$); (CHCl₃): λ_{max} 246 nm ($\epsilon = 700$). RMN: 0,81s (Me 19); 1,3 et 1,32 2s (Me 21 et Me en 20); 4 à 4,6 massif disparaissant par deutériation (OH).

Action du peracide sur l'oxydo-18(N) N-déméthyl méthyl-20 conanine 6. Une solution de l'oxaziranne 6 (0,100 g, 0,31 mmole) dans 20 ml de chlorure de méthylène est additionnée de 0,058 g (0,32 mmole, 1,01 éq) de peracide en présence de 0,060 g de carbonate de sodium anhydre. Après 24 h, une extraction à l'éther fournit 0,092 g d'un mélange. Une séparation par CCE (tétrachlorure de carbone/acétone, 96/4) fournit 0,019 g (17%) d'acide hydroxamique 23, 0,015 g d'oxaziranne de départ et des fractions qui correspondent à des mélanges. Avec deux équivalents de peracide, le produit de départ est entièrement consommé, 26% d'acide hydroxamique 23 sont isolés par CCE, le reste correspondant à des mélanges. L'analyse par CCM montre que l'acide hydroxamique 23 n'est pas décelable en cours de réaction.

Action du peracide sur la N-hydroxy N-déméthyl méthyl-20 (5a) conanone-18 23. Un tube contenant 0,005 g d'acide hydroxamique 23 et 0,005 g de peracide dans 1 ml de chlorure de méthylène est introduit dans la cavité d'un spectromètre RPE. Le spectre enregistré après 5 min présente un signal intense à 3 bandes caractéristiques d'un dérivé acyl-nitroxyde cyclique substitué ($a_N^{NO} = 6,6$ G).^{16a,b} Le même spectre est obtenu en présence de bioxyde de plomb. L'examen par CCM (chlorure de méthylène/méthanol, 98/2) du milieu en cours de réaction montre que le produit de départ (R_f 0,2) a disparu et qu'un produit peu polaire (R_f 0,9) s'est formé. La solution est colorée en vert, aucune modification n'est observée après 1 h 10. Après extraction, le produit de R_f 0,9 a disparu et deux taches imbriquées de R_f 0,2 sont observées. Le spectre de RMN du mélange qui n'a pu être séparé par CCE contient les signaux de l'acide hydroxamique 23.

Action de l'eau oxygénée sur l'oxydo-20(N) N-déméthyl (5a) conanine 4. Une solution de 0,100 g (0,32 mmole) d'oxaziranne 4 dans 5 ml de méthanol est additionnée de 0,9 ml d'eau oxygénée à 35% (25 éq). Après 6 h de reflux, une extraction par l'éther après dilution à l'eau fournit 0,094 g d'un mélange. Une séparation par CCE (chlorure de méthylène/méthanol, 98/2) fournit 0,076 g (80%) d'imine 3 et 0,010 g d'oxaziranne 4, accompagné de produits secondaires. A la température ambiante, après 24 h, sont isolés 17% d'imine 3, 52% d'oxaziranne 4 et 27% d'un mélange de produits indéfinis. En l'absence d'eau oxygénée, dans le méthanol à reflux, l'oxaziranne 4 a complètement réagi après 3 jours. Le produit brut, après évaporation du méthanol, est homogène et correspond à la méthoxy-18 ($\alpha + \beta$) N-déméthyl (5a) conénine-20(N) 8, identifiée à un échantillon de référence préparé extemporanément selon la Réf. 7a.

Action de l'eau oxygénée sur la N-oxy N-déméthyl (5a) conénine-20(N) 21. Une solution de nitrone 21^{7a} (0,100 g, 0,32 mmole) dans 22 ml de méthanol est additionnée de 3 ml de potasse aqueuse (1 N) et de 0,5 ml d'eau oxygénée à 35% (25 éq). Après 18 h, une extraction à l'éther, après dilution à l'eau, fournit 0,080 g de produit brut et la phase aqueuse extraite à nouveau après acidification avec de l'acide chlorhydrique dilué, fournit 0,023 g. Les deux résidues, identiques à la CCM, sont réunis. Une séparation par CCE (chlorure de méthylène/méthanol, 94/6) fournit 0,073 g (68%) d'hydroxylactone 16, identifiée à un échantillon de référence préparé à partir du céto-nitrile 14.¹⁴ La nitrone 21 n'a pas réagi après 24 h avec un excès d'eau oxygénée (20 éq) dans le méthanol à la température ambiante et dans le méthanol additionné d'acide sulfurique (1 N), des traces de produits secondaires apparaissent après 6 jours dans le milieu acide.

Action de l'eau oxygénée sur l'oxydo-18(N) N-déméthyl méthyl-20 (5a) conanine 6. Une solution contenant 0,100 g (0,30 mmole) d'oxaziranne 6 dans 15 ml de méthanol est additionnée de 0,30 ml d'eau oxygénée à [35% (9 éq)]. Après 6 h de reflux, le produit brut isolé correspond à un mélange de l'oxaziranne 6 et de l'imine 5 qui sont identifiés après séparation par CCE (6: 75%, 5: 20%). Si le temps de reflux est prolongé, le milieu devient complexe. Après 48 h, de l'oxaziranne 6 est encore présent dans le milieu accompagné de produits non identifiés, l'imine 5 étant absente (CCM et RMN). Dans le méthanol au reflux, après 6 h, l'oxaziranne 6 est pratiquement inchangé; après 48 h, l'examen par CCM et RMN montre la présence d'un mélange de l'oxaziranne 6 et de l'imine 5 (65/35). Dans le méthanol sulfurique (6 N) après 16 h à la température ambiante, alcalinisation et extraction à l'éther, on recueille un résidu dans lequel l'analyse par CCM montre la présence de l'oxaziranne 6 et l'absence de la lactame 25 et de la nitrone 7. Le spectre de RMN du produit brut contient les signaux de l'oxaziranne 6 et d'autres signaux à 0,71, 2,10, 3,21 et 7,53 attribuables à la cétoimine 27.

N-Déméthyl méthyl-20 (5a) conanone-20 25. Une solution de 0,035 g de nitrone 7 dans 5 ml de pyridine est additionnée de 0,021 g (1,1 éq) de chlorure de *p*-toluène sulfonyle. Après traitement, on isole 0,030 g (85%) de lactame 25: F 269–270° (acétone), $[\alpha]_D + 16^\circ$ ($c = 1$). Analyse pour $C_{22}H_{35}ON = 329,51$, tr% (calc%): C, 80,04 (80,19); H, 10,60 (10,71); N, 4,24 (4,25); O, 5,11 (4,86). SM: 329 (M^+). IR 3440 (NH), 1680 (amide). RMN: 0,87s (Me 19); 1,21 et 1,28 2s (Me 21 et Me en 20); 5,6m (NH).

Deshydratation de l'hydroxy-20 ($\alpha + \beta$) N-oxy N-déméthyl (5a) conénine-18(N) 17: Nitrile-18 (5a) prégnanone-20 14. Une solution contenant 0,97 g (0,29 mmole) d'hydroxynitron 17 dans 2 ml de pyridine anhydre est refroidie à 0° et additionnée de 0,15 ml d'oxychlorure de phosphore. Le milieu qui s'échauffe est laissé jusqu'à retour à la température ambiante puis additionné d'eau glacée. Une extraction à l'éther fournit 0,086 g (93%) de céto-nitrile 14: F 142° (acétone), $[\alpha]_D + 20^\circ$ ($c = 1,7$). Analyse pour $C_{21}H_{31}ON = 313,17$ tr% (calc%): C, 80,41 (80,46); H, 9,89 (9,97); O, 5,27 (5,10); N, 4,43 (4,47). SM: 313 (M^+), 298, 243, 43. IR: 2200 (nitrile), 1710 (C=O); 1250. RMN: 0,80s (Me 19); 2,10s (Me 21).

Deshydratation de l'hydroxy dihydro-oxazine 18. Traitée dans les mêmes conditions que l'hydroxynitron 17, le dérivé 18 (0,100 g) fournit 0,094 g (97%) de céto-nitrile 14. Une solution de 0,100 g de dérivé 18 dans 5 ml de benzène est additionnée de 0,045 g (0,24 mmole) d'acide *p*-toluène sulfonique hydraté. Après 1 h, le milieu est alcalinisé et fournit par extraction à l'éther 0,090 g (94%) de céto-nitrile 14.

Chlorure de N-benzoyloxy N-déméthyl méthyl-20 (5a) conénine-18(N) 28. N-benzoyloxy N-déméthyl méthyl-20 hydroxy-18 ($\alpha + \beta$) (5a) conanine 29. Une solution de nitrone 7 (0,200 g, 0,6 mmole) dans 4 ml de benzène deutérié est additionnée de 80 μ l (0,63 mmole, 1,1 éq) de chlorure de benzoyle. La réaction est complète après 5 min à la température ambiante pour conduire au dérivé 28. RMN (C₆D₆): 0,71s (Me 19); 1,15s (Me 21 et Me en 20 confondus); 6,8 à 7,3m (protons aromatiques et proton 18).

La solution benzénique agitée avec 4 ml de soude 1 N pendant 10 min puis décantée et lavée à l'eau est examinée en RMN: 0,83s et 0,95s (2 Me 19); 1,15 et 1,18 2s (2 Me 21); 3,50m disparaissant après deutériation (OH); 4,8m transformé en 2s à 4,55 et 4,71

après deutériation (H 18 α et β); 6.8 et 7.3m (protons aromatiques). Le benzène est évaporé et le résidu analysé en spectrométrie de masse: pour $C_{29}H_{41}O_3N = 451.62$; à 180°: 551 (M^+), 329 (M-benzoyloxy), 197, 105; à 220°: 329, 197, 105. La pseudo-base 29 est stable pendant 18 h dans les conditions de sa préparation. Elle revient quantitativement à la nitrone 7 en milieu alcalin homogène (méthanol + soude 1 N, 1/1, 30 min), et par chauffage dans l'acétone après 10 min.

Action de peracide sur la dérivée 28: N-benzoyloxy N-déméthyl méthyl-20 (5a) conanone-18 31. Une solution benzénique de la nitrone N-acylée 28, préparée à partir de 0.200 g (0.6 mmole) de nitrone 7 dans 4 ml de benzène, est additionnée de 0.140 g de carbonate de sodium anhydre puis de 0.122 g de peracide (0.67 mmole, 1.1 éq). Après 30 min, une extraction à l'éther fournit 0.266 g d'un mélange. Une séparation par CCE fournit 0, 192 g (70%) de dérivé 31. F 233–235° (méthanol), $[\alpha]_D + 16.3^\circ$ ($c = 0.9$). Analyse pour $C_{29}H_{39}O_3N = 449.61$ tr%(calc%): C, 77.68 (77.46); H, 8.84 (8.74); O, 10.39 (10.68); N, 3.09 (3.12). SM: 499 (M^+), 434. IR: 1770 (carbonyle du benzoyloxy), 1690 (carbonyle en 18), 1260, 1240. RMN: 0.83s (Me 19); 1.3 et 1.4 2s (Me en 21 et Me en 20); 7.3 à 7.6m et 8.05m (protons aromatiques). Une fraction 0.024 g est identifiée à la nitrone de départ 7 (12%). Le dérivé 31 (0.050 g) hydrolysé à la température ambiante dans un mélange hydrométhanolique de soude (méthanol 5 ml, soude 1 N, 1 ml) conduit après 30 min, acidification et extraction à l'éther, à l'acide hydroxamique 23 (rendement quantitatif), identique à celui obtenu par oxydation directe de la nitrone 7.

Action de l'eau oxygénée à 90% sur la dérivée 28: N-benzoyloxy N-déméthyl méthyl-20 hydroperoxy-18 ($\alpha + \beta$) (5a) conanine 30. Une solution benzénique de la nitrone O-acylée 28 préparée à partir de 0.100 g de nitrone 7 dans 2 ml de benzène deutérié est additionnée de 0.4 ml d'eau oxygénée à 90% (20 éq). Après 5 min d'agitation, l'analyse par CCM montre deux taches très voisines qui libèrent de l'iode après révélation au réactif de Dragendorff. RMN (C_6D_6): 0.80s et 0.90s (2 Me 19); 1.16 et 1.21, 2s (Me en 21 et Me en 20); 4.90s et 5.08s (2 H 18). Ce spectre est compatible avec la présence de deux épimères hydroperoxydes en 18, 30. L'hydrogène de l'hydroperoxyde n'a pu être mis en évidence. Les singulets à 4.90 et 5.08 ne sont pas altérés après deutériation contrairement aux signaux correspondants des pseudobases épimères 29. La solution benzénique précédente lavée à l'eau, séchée et évaporée à sec, laisse un résidu (0.106 g) qui est immédiatement additionné de 5 ml de méthanol et de 1 ml de potasse 1 N. Après 16 h, le milieu dilué à l'eau et extrait à l'éther, fournit 0.096 g d'un mélange. La séparation par CCE fournit 0.046 g (44%) d'acide hydroxamique 23 et 0.022 g (23%) de nitrone de départ 7.

Oxydation après benzoylation de la N-oxo N-déméthyl (5a) conanine-18(N) 32: N-benzoyloxy N-déméthyl (5a) conanone-18 33. N-Hydroxy N-déméthyl (5a) conanone-18 34. Une solution contenant 0.150 g (0.48 mmole) de nitrone 32^{6,14} dans 2 ml de benzène deutérié est additionnée de 60 μ l (0.074) mg, 0.52 mmole, 1.1 éq de chlorure de benzoyle. Le produit de départ a disparu après 1 h d'agitation à la température ambiante. RMN: 0.76s (Me 19); 1.11d, J = 6.5 (Me 21); 4.16m (H 20); 6.82s (H 18); 7.2 et 7.92m (protons aromatiques). La solution benzénique est additionnée de 0.097 g (0.53 mmole, 1.1 éq) de peracide en présence de 0.100 g de carbonate de sodium anhydre. Après 1 h, une extraction à l'éther fournit 0.203 g d'un mélange. Une séparation par CCE (hexane/acétate d'éthyle, 9/1) fournit 0.138 g (68%) de dérivé 33: F 183–185° (acétone), $[\alpha]_D + 24^\circ$ ($c = 1.1$). Analyse pour $C_{28}H_{37}O_3N = 435.58$ tr%(calc%): C, 76.98 (77.20); H, 8.40 (8.56); O, 10.96 (11.02); N, 3.66 (3.22). SM: 435 (M^+), 420, 314 (M-benzoyloxy), 241, 147, 91. IR: 1770 (benzoyloxy), 1740 (C=O en 18), 1385, 1290, 1260, 1240, 1180, 1050, 770. RMN: 0.85s (Me 19); 1.25d J = 6.5 (Me 21); 4.20m (H 20); 7.20 et 7.60 2m (protons aromatiques). Une solution de 0.100 g de dérivé 33 dans 10 ml de méthanol est agitée avec 2 ml de soude 1 N pendant 3 h. Après acidification et extraction à l'éther on obtient 0.068 g (90%) d'acide hydroxamique 34: F 148–151° (acétone) $[\alpha]_D + 18^\circ$ ($c = 1.0$). Analyse pour $C_{21}H_{33}O_2N = 331.48$ tr%(calc%): C, 76.41 (76.09); H, 10.13 (10.09); O, 9.11 (9.61); N, 4.35 (4.23). SM: 331 (M^+) 315 (M-16), 243, 206, 44. IR: 3110 (OH), 1680 (C=O en 18). RMN: 0.83s (Me 19); 1.25d J = 6.5 (Me 21); 3.85m (H 20), 9.41m

disparaissant par deutériation (OH). Littérature F 138–151° (acétone), $[\alpha]_D + 18^\circ$.¹⁹ L'acide hydroxamique 34 est obtenu directement par action du peracide (1.1 éq dans le chlorure de méthylène sur la nitrone 32 (12%), 42% de la nitrone de départ étant récupérés. L'eau oxygénée utilisée dans diverses conditions sur la nitrone 32 laisse cette dernière inchangée.

Remerciement—Nous remercions le Professeur D. H. R. Barton pour une lecture critique du manuscrit.

RÉFÉRENCES

- W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 6208 (1956); ^bH. Krimm, *Chem. Ber.* 1057 (1958); ^cE. Hoft et A. Rieche, *Angew. Chem. Int. Ed.* **4**, 524 (1965); ^dW. Emmons, *Heterocyclic Compounds*, p. 624. Interscience, New York (1964).
- R. Bonnett, W. M. Clark et A. Todd, *J. Chem. Soc.* 2102 (1959).
- G. Hansen et R. Boyd, *J. Heterocyclic Chem.* **7**, 911 (1970); ^bC. Y. Ogata et Y. Sawaki, *J. Am. Chem. Soc.* **75**, 4687, 4692 (1973).
- V. Cerny et F. Sorm, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **25**, 2841 (1960).
- G. Hamilton dans E. Hayashi, *Molecular Mechanism in Oxygen Activation*, p. 405. Academic Press, New York (1974).
- X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 172 (1967).
- P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **30**, 2825 (1974); ^b*Ibid.* **30**, 2833 (1974).
- J. Parello, R. Beugelmans, P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 5087 (1968).
- J.-P. Alazard et X. Lusinchi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* *3267 (1972); ^b*Ibid.* 1814 (1973).
- E. G. E. Hawkins, *J. Chem. Soc. (C)* 2686 (1969).
- A. L. Nussbaum, F. Carlon, E. P. Olivetto, E. Townley, P. Kabakasalian et D. H. R. Barton, *Tetrahedron* **18**, 373 (1962).
- H. Dadoun, J. P. Alazard et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **34**, 2639 (1978).
- B. Gowenlock et W. Luttkie, *Quart. Rev.* **321** (1958); ^bB. Gowenlock et J. Trotman, *J. Chem. Soc.* 1670 (1956).
- J. P. Alazard, H. Dadoun et X. Lusinchi, résultats en cours de publication, *Tetrahedron* (1980).
- P. A. S. Smith, *Open Chain Nitrogen Compounds*, Vol. II, p. 84. Benjamin, New York, Amsterdam (1966).
- P. F. Alewood, S. Hussein, T. C. Jenkins, M. J. Perkins, A. Sharma, N. Siew et P. Ward, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 1066 (1978); ^bE. Janzen, E. R. Davis et D. Nutter, *Tetrahedron Letters* 3309 (1978).
- R. Bonnett, R. Brown, V. Clark, I. Sutherland et A. Todd, *J. Chem. Soc.* 2094 (1959).
- J. P. Alazard, B. Khemis et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **31**, 1427 (1975).
- J. Einhorn, Thèse Doctorat ès Sciences, Orsay, p. 205 (1974).
- V. Madan et L. Clapp, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 6078 (1969); **92**, 4902 (1970).
- W. D. Emmons, *Ibid.* **79**, 6522 (1957).
- D. H. Aue et D. Thomas, *J. Org. Chem.* **39**, 3855 (1974).
- T. D. Lee et J. R. Keanna, *Ibid.* **41**, 3237 (1976).
- P. Milliet, A. Picot et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 1576 (1976).
- E. S. Rozantsev et N. Scholle, *Synthesis* 401 (1971).
- V. Nutti et M. Seaton, *Tetrahedron* **26**, 3875 (1970).
- C. W. Jefford, A. Boshuny, T. Bolsman, R. Moriarty et B. Melnick, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1017 (1976).
- C. H. Robinson, O. Gnoj, A. Mitchell, E. Olivetto et D. H. R. Barton, *Tetrahedron* **21**, 743 (1965).
- D. Swern, *Organic Peroxides*, Vol. I, Wiley. Interscience, New York 299 (1970).
- G. Olah, N. Yoneda, D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.* **99**, 483 (1977).
- J. O. Edwards et R. G. Pearson, *Ibid.* **84**, 16 4607 (1962); ^bC. A. Bunton, *Peroxide Reaction Mechanism*, p. 18. Academic Press, New York (1962).
- P. Tamagaki, Y. Sakaki et S. Oae, *Bull. Chem. Soc. J.* **46**, 3179 (1972).
- P. Milliet, Thèse Doctorat ès Sciences, p. 132, Orsay (1972).
- F. Duke et T. Haas, *J. Phys. Chem.* **65**, 305 (1961).
- J. L. Roberts, M. M. Morisson, D. T. Sawyer, *J. Am. Chem.*

- Soc.* **100**, 329 (1978); ^bY. Hata, M. Watanabe, *Ibid.* **101**, 6671 (1979).
- ^{36a}D. C. Iffland et G. X. Criner, *Chem. Ind.* 176 (1956); ^bC. Just et D. J. Dahl, *Tetrahedron Letters* 2441 (1966); ^cY. Yukawa, M. Sakai et S. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **39**, 2266 (1966); ^dD. H. R. Barton, N. K. Basu, M. J. Day, R. Hesse, M. Pechet et A. Starrat, *J. Chem. Soc. Perkin I*, 2243 (1975).
- ³⁷M. F. Hawthorn et D. Stahn, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 2510 (1957).
- ^{38a}Y. Ogata et Y. Sawaki, *Ibid.* **97**, 6983 (1975); **99**, 5412 (1977); ^bY. Ogata, Y. Sawaki, H. Shimizu, *J. Org. Chem.* **43**, 1760 (1978).
- ^{39a}B. Sklarz et A. F. el Sayaab, *J. Chem. Soc.* 1318 (1966) et références citées; ^bJ. E. Rowe et A. D. Ward, *Aust. J. Chem.* **21**, 2761 (1968) et références citées.
- ⁴⁰A. H. Andrist, M. J. Kovelan, *J. Chem. Soc. Perkin I* 919 (1978).
- ⁴¹G. Lukacs, G. Roblot, P. Milliet et X. Lusinchi, *C.R. Acad. Sc. Paris (C)* **275**, 291 (1972).