

ALCALOÏDES STEROIDIQUES-CLXV¹

ACTION DE L'EAU ET DU METHANOL SUR DEUX IMINO-CARBINOLS CYCLIQUES STEROIDIQUES ISOMERES DERIVES DE LA CONANINE^{2,3}

P. MILLIET et X. LUSINCHI*

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

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

Résumé—Les particularités observées pour l'action de l'eau et des alcools sur deux imino-carbinols cycliques stéroïdiques peuvent être rattachées au mécanisme d'hydrolyse des imines dérivées d'amines aliphatiques établi par Cordes et Jencks.

Abstract—The hydrolysis in neutral conditions of the cyclic steroidal imino-carbinol 4, resulting from alkaline isomerisation of oxazirane 3, leads to the keto-aldehyde 6. The acid hydrolysis is preceded by isomerisation into the imino-carbinol 5 and the resulting keto-aldehyde is epimerized at carbon 17. The alkaline hydrolysis of the imino-carbinols 4 and 5 leads to the crotonized derivative 8. The imino-carbinol 4 gives a mixture of both carbon 18-epimers of the methoxylated imines 10 with methanol. These epimers can be equilibrated. The mixture of epimers leads by oxidation to two oxaziranes 12 and 13 which can be isolated.

L'hydrolyse d'un oxaziranne de structure 1, conduisant à deux fonctions carbonyles avec libération d'une molécule d'ammoniac, s'effectue en deux étapes principales: une isomérisation en imino-carbinol suivie de l'hydrolyse proprement dite¹ (Schéma 1).

*Cette publication est dédiée au Docteur R. Goutarel en l'honneur de son 65e anniversaire.

†Cette publication correspond à une partie de la thèse de Doctorat ès Sciences soutenue par P. Milliet et enregistrée au Centre de Documentation du C.N.R.S. sous le N° AO 8610.

²La formation d'imino-carbinols a été signalée lors de l'action de l'ammoniaque sur des dérivés γ and δ dicarbonylés.⁴

³Les faces de l'hétéro-cycle sont en continuité avec les faces α et β du squelette stéroïdique.

⁴Cette isomérisation peut également être effectuée dans le benzène en présence du monohydrate de l'acide tosylique.

⁵Ce céto-aldéhyde instable a été antérieurement obtenu, mélangé à d'autres produits, par isomérisation photochimique de l'oxaziranne 3.⁴

⁶Les temps de réactions établissent sans ambiguïté cette différence (Schéma 4).

On doit pour cette dernière étape retrouver en principe les caractéristiques de l'hydrolyse des imines dérivées d'amines aliphatiques dont l'essentiel a été décrit par Cordes et Jencks.²

Ceci a pu être vérifié avec l'imino-carbinol stéroïdique 4† dont le comportement en présence d'eau et en fonction de l'acidité du milieu est en accord avec les conclusions des auteurs précédents.

Il est à noter que l'imino-carbinol 4 obtenu, selon le Schéma 2, à partir de l'oxaziranne 3 dont le petit cycle est en position α et correspond à un mélange d'épimères en 20 (rapport 70/30).¹

L'imino-carbinol 4 réagit avec l'eau en milieu neutre, acide ou alcalin.

En milieu acide, dans un mélange de tétrahydrofurane et d'eau, cet imino-carbinol conduit rapidement à l'imino-carbinol 5§ (mélange d'épimères en 18) qui s'hydrolyse ensuite lentement avec formation du cétoaldéhyde 6¶ lequel s'épimérisé partiellement en 17 (Schéma 3).

En milieu neutre (THF, H₂O), les deux imino-carbinols 4 et 5 conduisent au céto-aldéhyde 6 (l'épimère 7 n'est pas observé), mais avec des vitesses notamment différentes¹ (Schéma 4). Au

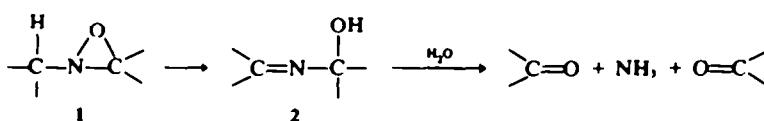


SCHÉMA 1.

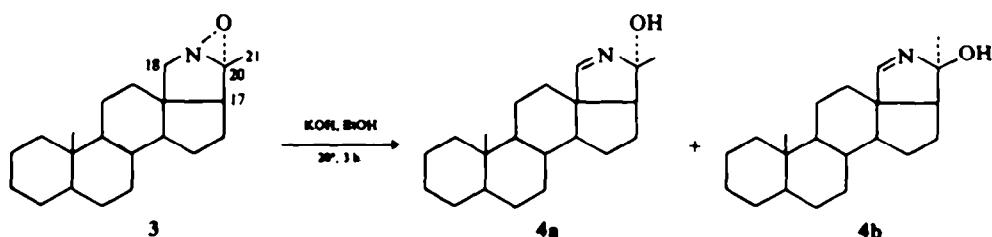


SCHÉMA 2.

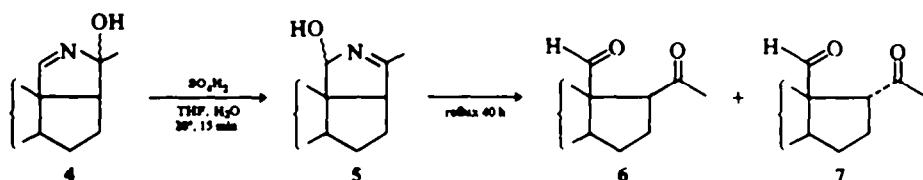


SCHÉMA 3.

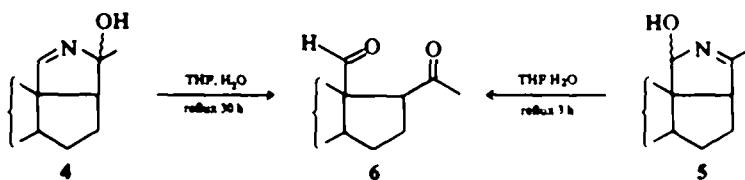


SCHÉMA 4.

cours de l'hydrolyse d'un imino-carbinol, la présence de son isomère n'est pas décelable.

Les voies d'hydrolyse possibles sont représentées dans les Schémas 5 ou 6.

On peut appliquer à ces schémas les conclusions de Cordes et Jencks:¹² des deux étapes de l'hydrolyse d'une imine (Schéma 7) c'est la fragmentation de l'imino-carbinol en amine et carbonyle qui est

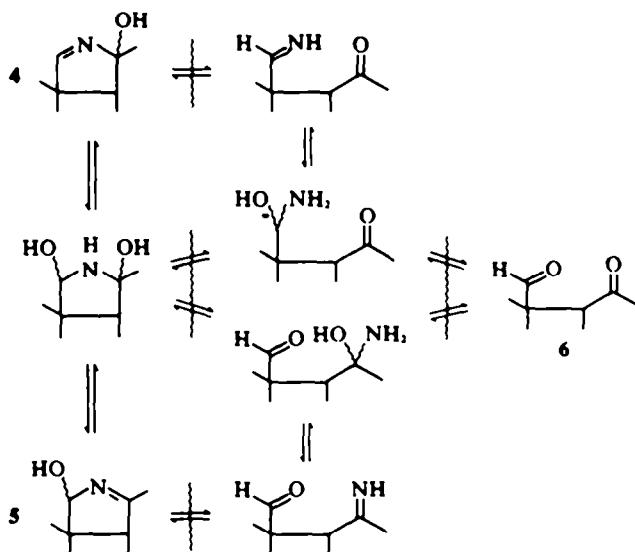


SCHÉMA 5 (milieu acide).

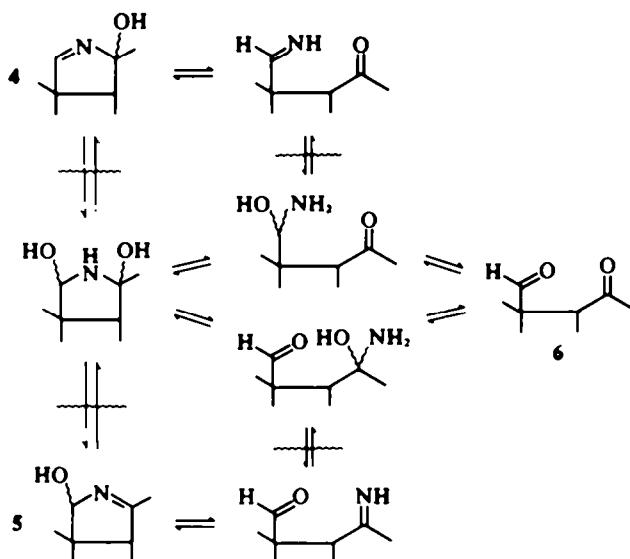


SCHÉMA 6 (milieu neutre et alcalin).

l'étape lente en milieu acide, alors que c'est l'addition d'eau sur l'imine qui devient l'étape déterminante en milieu neutre ou alcalin.

On peut représenter ces conclusions sur les Schémas 5 et 6 en barrant les étapes limitantes.

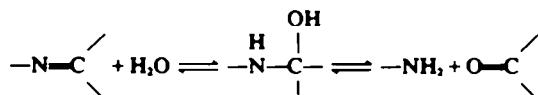


SCHÉMA 7.

On voit qu'en milieu acide l'équilibration des deux imino-carbinols sera plus rapide que leur hydrolyse. Cette équilibration effectuée à partir de l'imino-carbinol 4 se traduit en fait par une isomérisation, l'imino-carbinol 5 étant plus stable que son isomère 4, (stabilité vraisemblablement due

aux possibilités d'hyperconjugaison que présente la double liaison $\text{C}=\text{N}$).

En milieu neutre, l'hydrolyse sera plus rapide que l'équilibration. On voit par ailleurs qu'à partir de l'imino-carbinol 4 les étapes lentes correspondent à une addition de l'eau en 18; avec l'imino-carbinol 5 cette addition se fait en 20. La différence des vitesses décrite dans le Schéma 4 est donc en accord avec un encombrement plus grand autour du carbone 18 (axial à une jonction de cycle), qu'autour du carbone 20.*

Ces résultats représentent en somme une illustration concrète des conclusions tirées par Cordes et Jencks de l'étude cinétique de l'hydrolyse des imines dérivées d'amines aliphatiques.

En milieu alcalin hydro-alcoolique la réaction est compliquée par le fait que l'alcool entre en concurrence avec l'eau. Dans les mêmes conditions, les deux imino-carbinols ne conduisent pas aux mêmes résultats (Schéma 8).

Dans l'éthanol aqueux alcalin, l'imino-carbinol 5 conduit quantitativitativement à la cétone éthylénique 8, alors que son isomère 4 n'a qu'incomplètement réagi et conduit principalement à l'imine α

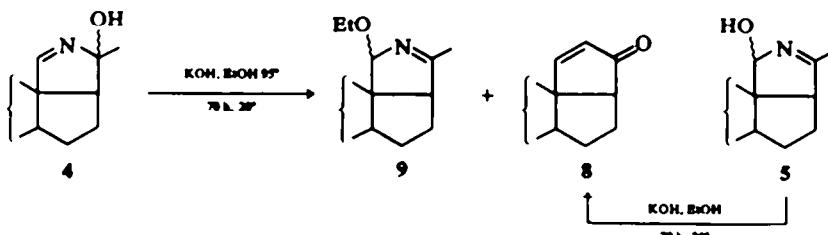


SCHÉMA 8.

éthoxylée 9' accompagnée d'une faible quantité de la cétone éthylénique. Cependant dans un milieu plus riche en eau (50%) et aux reflux, la cétone éthylénique 8 peut être également obtenue quantitativement à partir de l'imino-carbinol 4. Il faut noter que dans ces diverses conditions, la présence du céto-aldéhyde 6 n'a pu être décelée par chromatographie sur couche mince dans le milieu réactionnel.

On a vu que les imino-carbinols 4 et 5 correspondaient à des mélanges d'épimères en 20 ou en 18, mélanges obtenus dans des proportions correspondant vraisemblablement à un équilibre. Ce dernier doit s'effectuer en milieu alcalin selon le Schéma 6 par ouverture de l'hétérocycle suivie de fermeture et en milieu acide selon le Schéma 5 par addition et élimination d'eau.

L'addition d'un alcool sur les imino-carbinols peut être effectuée en milieu neutre et l'imine éthoxylée 9 ainsi que le dérivé méthoxylé 10 peuvent être obtenus par action de l'éthanol ou du méthanol sur l'imino-carbinol 4. Ces dérivés dont la fonction imine est en 20 correspondent aux isomères stables (hyperconjugués). Cependant on peut prévoir qu'en solution dans un alcool l'isomère stable est en équilibre avec l'isomère instable selon le Schéma 9.

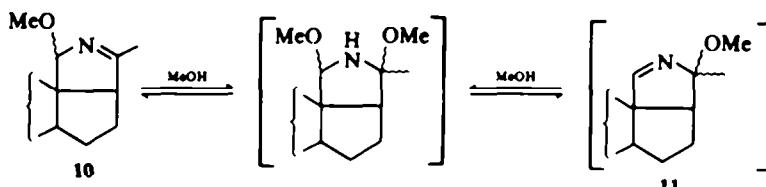


SCHÉMA 9.

Conformément à ce schéma, le dérivé éthoxylé 9 chauffé dans le méthanol conduit au dérivé méthoxylé 10. Ce même schéma permet de prévoir l'équilibration éventuelle d'un mélange d'épimères 18a + 18b obtenu par addition du méthanol en 18.

Le Tableau 1 établit qu'il en est effectivement ainsi en milieu neutre ou alcalin, les pourcentages des deux épimères se rapprochant au cours du temps.

La structure 18a—méthoxylée peut être attribuée à l'épimère le plus abondant. Le raccordement de l'hétérocycle pyrrolinique au cycle D du squelette stéroïde définit une face exo (α) et une

Pour une nitrone en 18 la stéréospécificité de l'attaque α par un dérivé de Grignard atteint 95%.

†Une confirmation de cette structure a pu être obtenue en étudiant certaines particularités des couplages homoalaliques que présentent en RMN les protons en 18, en 17 et en 21. Cette étude a fait l'objet d'une publication antérieure.* Les deux imines α méthoxylées 10a et 10b ne peuvent être séparées mais le spectre de RMN présente des signaux distincts pour le méthoxyle et l'hydrogène en 18.

Tableau 1

Temps	MeOH seul reflux	MeOH, KOH N reflux	MeOH, TSOH, 0.05 N reflux
5 mn			68
10 mn			66
30 mn			62
1 H	88	90	60
3 H	87	—	60
18 H	84	—	61
29 H	—	85	—
46 H	—	85	—
60 H	77	—	—
124 H	73	—	—

Les valeurs exprimées correspondent au pourcentage de l'épimère 10a dans le mélange des imines α méthoxylées 10 obtenu par action du méthanol sur l'imino-carbinol 4. (Les pourcentages approximatifs de chacun des épimères ont été déterminés par intégration des signaux de RMN correspondant aux méthoxyles.)

face endo (β). Le moindre encombrement de la première permet de prévoir une forte stéréospécificité pour l'entrée du méthanol en 18 qui doit s'effectuer préférentiellement par la face α .* La configuration α peut donc être attribuée à l'épimère le plus abondant 10a (Schéma 10).† Le

Tableau 1 établit que la stéréospécificité de l'attaque en 18 est d'au moins 90%.

L'équilibration en milieu neutre ou alcalin est très lente; elle est beaucoup plus rapide en milieu acide et l'équilibre est atteint après 1 h.

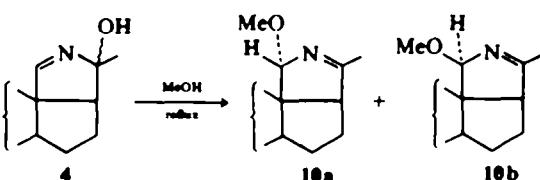


SCHÉMA 10.

L'épimérisation en 18 des imines α méthoxylées 10, plus rapide en milieu acide qu'en milieu neutre ou alcalin, peut être comparée à l'hydrolyse des imines étudiée par Cordes et Jencks.* Ces auteurs constatent, qu'en allant des milieux alcalins vers les milieux acides, tout en restant dans les limites de pH où l'addition de l'eau sur l'imine reste

déterminante, la vitesse de l'hydrolyse peut soit s'accélérer soit se ralentir, l'accélération étant observée pour les imines les plus électrophiles. On constate donc que l'imine méthoxylée **10** se comporte comme les imines les plus électrophiles étudiées par Cordes et Jencks. Ce fait peut être rapproché de l'addition facile d'un dérivé de Grignard sur l'imine méthoxylée **10**, addition qui ne peut être obtenue avec l'imine correspondante non substituée en 18^β .

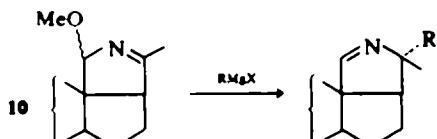


SCHÉMA 11.

Les deux imines **10a** et **10b** possédant un seul hydrogène en 18^β soit sur la face α soit sur la face β , l'obtention des oxazirannes correspondants présentait un intérêt pour l'étude du réarrangement de cette fonction.¹

L'oxydation par une mole d'acide *p*-nitroperbenzoïque du mélange des imines **10a** et **10b** conduit quantitativement à une mélange de deux oxazirannes qui peuvent être séparés. Les résultats obtenus à partir de deux mélanges initiaux différents sont résumés dans le Schéma 12.

complète celui qui avait été obtenu avec l'oxaziranne non substituée en **18**, pour lequel seul l'hydrogène en 18^β participe à l'élimination.¹ L'oxaziranne méthoxylé en **18** majoritaire réagissant en milieu alcalin pour conduire à l'imino-éther α hydroxylé **14** (Schéma 13), il est raisonnable de lui assigner la structure **12**.

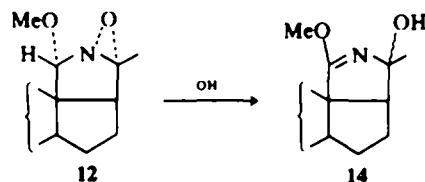


SCHÉMA 13.

La comparaison des Schémas 2, 3 et 4 fait ressortir les différences quant aux produits finaux obtenus en fonction des conditions de la réaction.

Seule l'hydrolyse en milieu neutre des imino-carbinols **4** et **5** permet d'isoler quantitativement le céto-aldéhyde **6** non épimérisé en **17**. Ce fait traduit une énolisation négligeable de la fonction carbonyle en **20** dans ces conditions. En milieu acide, l'énolisation vers le carbone **17** le plus substitué¹¹ est seule opérante dans les limites de temps utilisées. En milieu alcalin, l'énolisation vers le carbone **21** se traduit par une réaction d'aldolisation suivie de crotonisation avec l'aldéhyde en **18** et le

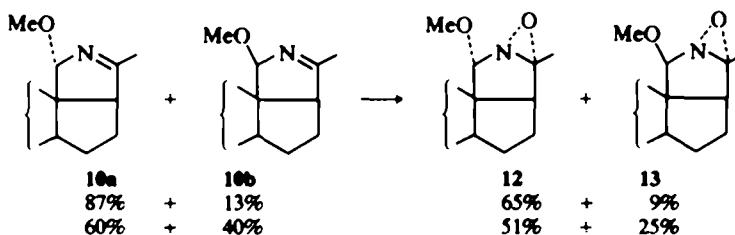


SCHÉMA 12.

Les rendements obtenus permettent de rattacher sans ambiguïté l'oxaziranne majoritaire à l'imine majoritaire établissant ainsi la configuration en 18^β de cet oxaziranne et celle de son épimère.

Le petit cycle de l'oxaziranne minoritaire doit avoir la configuration α . L'oxydation, en l'absence d'un substituant en **18**, s'effectuant par la face la moins encombrée α ,¹ la présence d'un méthoxyle en 18^β accroissant l'encombrement de la face β , la stéréospécificité de l'attaque du peracide par la face α doit être conservée.¹ L'oxaziranne minoritaire est stable en milieu alcalin.¹ Cette propriété peut être rattachée à l'orientation *cis* de l'hydrogène en **18** et du petit cycle. Ce résultat confirme et

céto-aldéhyde intermédiaire ne peut être isolé. Dans ces conditions une énolisation en **17** n'est pas exclue, mais la réversibilité des réactions se traduirait dans ce cas par une évolution finale vers la cétone éthylénique **8**.

Les particularités qui viennent d'être décrites pour l'hydrolyse dans diverses conditions des imino-carbinols **4** et **5** se retrouvent pour l'hydrolyse de l'oxaziranne **3** qui conduit aux mêmes produits. D'autre part l'isomérisation **3** \rightarrow **4** (Schéma 2) plus rapide que l'hydrolyse proprement dite permet d'accéder à l'imino-carbinol le moins stable **4**.

Nous avons résumé dans le Schéma 14 les différentes synthèses possibles à partir de l'oxaziranne **3**. Il faut remarquer que les réactions décrites s'effectuent avec des rendements pratiquement quantitatifs.

¹⁰ Il n'en serait pas de même pour un hydroxyle qui peut orienter l'attaque du peracide du même côté.¹⁰

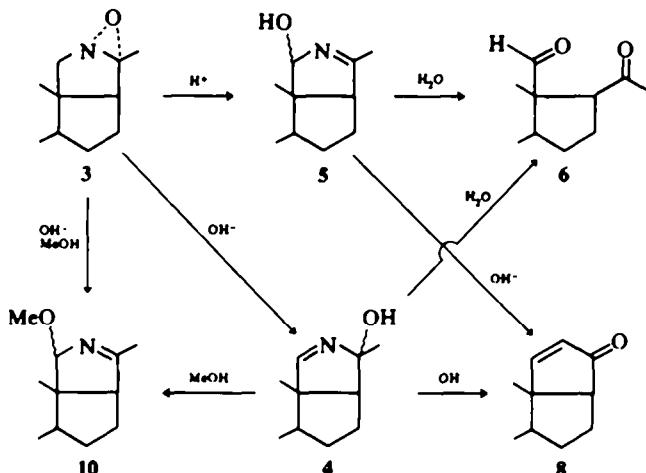


SCHÉMA 14.

Le Schéma 14 offre une voie de synthèse nouvelle vers des dérivés du pregnane carbonylés en 18 et en 20, réalisés par ailleurs dans des conditions très diverses.¹² Les propriétés électrophiles des imines α substituées 4, 5 et 10 font de ces dérivés des intermédiaires possibles pour l'introduction de substituants en 18 ou en 20 sur le squelette du pregnane, conduisant directement à une imine utilisable pour des transformations ultérieures⁹ (Schéma 11).

PARTIE EXPERIMENTALE

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

Hydrolyse en milieu neutre des imino-carbinols 4 et 5. (5 α) pregnanol-18 one-20, 6

Une solution de 0,100 g d'imino-carbinol 4¹ dans 15 ml de THF et 5 ml d'eau est chauffée à reflux. La disparition de l'imino-carbinol suivie par CCM est complète après 30 h de réaction. Le solvant évaporé sous pression réduite laisse 0,99 g de dérivé 6 homogène en CCM. Ce produit d'aspect cristallin est purifié par sublimation: F 87-88°, $[\alpha]_D^{25} + 71,5^\circ$ ($c = 1,61$). Calculé pour C₂₁H₃₀O₂ (316,47): C, 79,70; H, 10,19; O, 10,11. Trouvé: C, 79,98; H, 10,04; O,

10,00. IR: 2710 (H—C=O), 1725 et 1705 (C=O), 1245, 1180, 955 cm⁻¹. RMN: 0,71 s (CH, 19); 2,10 s (CH, 21); 9,80 s (H aldéhydique).

Le dérivé 6 est identique à celui obtenu précédemment par photo-isomérisation de la N-oxime N-déméthyl (5 α) conénine 18(N) et qui n'avait pu être complètement décrit.⁴ Bien que stable dans le milieu réactionnel où il est obtenu, le céto-aldéhyde 6 se décompose progressivement après isolement conduisant à un mélange complexe (CCM).

L'imino-carbinol 5 (0,049 g), instable¹ préparé extemporanément par isomérisation en milieu acide de l'imino-carbinol 4 (voir plus loin) est dissous dans 3 ml de THF et 1 ml d'eau et chauffé à reflux (temps de disparition contrôlé par CCM 3 h). Le solvant est évaporé et le résidu (0,044 g) est identifié à 6.

Isomérisation et hydrolyse en milieu acide des imino-carbinols 4 et 5

Par l'acide sulfurique dans le THF aqueux. Une solution de 0,100 g de 4 dans 15 ml de THF et 5 ml d'eau est additionnée de 0,54 ml d'acide sulfurique concentré. L'imino-carbinol 4 s'isomérisé rapidement en imino-carbinol 5' (moins de 5 min), à la température ambiante. Par chauffage à reflux, un composé ayant même R, en CCM que le céto-aldéhyde 6 apparaît dans le milieu, la transformation est complète au bout de 40 h et aucune modification n'est observée après 4 jours de reflux. La solution est alcalinisée par de l'eau ammoniaquée et extraite par de l'éther. Le résidu, 0,099 g, correspond au céto-aldéhyde 6 contenant environ 15% de l'épimère en 17, 7. Le mélange ne donne qu'une seule tache à l'analyse par CCM (éluant: éther), son spectre IR est identique à celui du céto-aldéhyde 6 précédemment décrit. Le spectre de RMN contient en plus des signaux correspondant à 6 un singulet à $\delta = 2,15$ et un singulet à $\delta = 9,75$ qui sont attribués au méthyle 21 et à l'hydrogène aldéhydique en 18 de l'épimère 7 (% mesuré sur le C—H aldéhydique: 15%).

Par l'acide tosylique dans le benzène. Une solution de 0,050 g (0,16 mmole) de l'imino-carbinol 4 dans 1 ml de benzène est ajoutée à une suspension de 0,033 g (0,17 mmole) de monohydrate de l'acide tosylique dans 2 ml de benzène. La solution devient homogène, puis, un gel précipite après 10 min. Le mélange est alcalinisé par de

l'ammoniaque et extrait à l'éther. Le produit obtenu (0.048 g) homogène en CCM est identifié à l'imino-carbinol 5.¹

Hydrolyse en milieu alcalin des imino-carbinols 4 et 5

Une solution de 0.100 g de l'imino-carbinol 4 dans 10 ml d'éthanol est additionnée d'une solution de 0.300 g de potasse dans 10 ml d'eau. Après 20 h de reflux, l'extraction par de l'éther fournit 0.095 g d'un produit cristallin homogène en CCM identifié au cyclo-18,21 (5 α) prégénè-18,21-one-20 8 précédemment décrit.¹

Une solution de 0.048 g de l'imino-carbinol 5 dans 5 ml d'une solution normale de potasse dans l'éthanol à 95° est abandonnée à la température ambiante pendant 70 h. L'extraction par de l'éther fournit 0.042 g de la cétone éthylénique 8.

Dans des conditions identiques, 0.050 g de 4 fournissent, après 70 h à 20°, un mélange dont le spectre de RMN montre qu'il s'agit principalement du produit de départ et de l'imine α -éthoxylée 9.¹ Une trace de cétone éthylénique 8 est décelée par CCM.

Action du méthanol sur l'imino-carbinol 4. Méthoxy-18 α et méthoxy-18 β N-déméthyl (5 α) conanine-20(N) 10a et 10b

Une solution de 0.100 g d'imino-carbinol 4 dans 10 ml de méthanol est portée à reflux pendant 3 h. Le méthanol évaporé sous pression réduite laisse 0.099 g d'une laque homogène en CCM qui correspond au produit décrit précédemment lors de l'hydrolyse en présence de méthanol de l'oxaziranne 3.¹ Le spectre de RMN (100 MHz) montre qu'il s'agit d'un mélange des deux épimères en 18: 0.80 s (CH, 19); 2.00 d J = 1.6 Hz, 3.60 s; 4.55 m (CH, 21 couplé avec H 18 β , OMe 18 α , H 18 β de l'épimère majoritaire 10a); 2.05 d J = 0.8 Hz, 3.50 s; 4.70 m (CH, 21 couplé avec H 18 β , OMe 18 β , H 18 α de l'épimère minoritaire 10b). La proportion des deux épimères (87/13) est déterminée par intégration des signaux correspondant aux deux méthoxyles.

Action de l'éthanol à 95° sur l'imino-carbinol 4

Une solution de 0.100 g de l'imino-carbinol 4 dans 10 ml d'éthanol à 95° est chauffée à reflux. Après 20 h la solution est évaporée à sec. Le résidu (0.107 g), mélange d'éthoxy-imine 9 et de cét-alkdéhyde 6 (CCM) est purifié par CCE. On isole 0.040 g d'éthoxy-imine 9 homogène en CCM et identifiée par RMN à l'échantillon obtenu à partir de l'oxaziranne 3 par action de la potasse dans l'alcool à 95°.¹

Action du méthanol sur l'imine α -éthoxylée 9

Une solution de 0.080 g d'imine α -éthoxylée 9 dans 10 ml de méthanol est chauffée à reflux; après 48 h la solution est évaporée à sec et le résidu, homogène en CCM, est identifié par RMN à l'imine α -méthoxylée 10.

Épimérisation de l'imine α -méthoxylée 10 dans le méthanol (voir Tableau 1)

En milieu neutre: L'épimérisation en 18 est réalisée au reflux du méthanol (0.100 g de 4, 10 ml de méthanol). L'imino-carbinol a complètement réagi au bout d'une heure (CCM). Aux intervalles de temps donnés dans le Tableau, le méthanol est évaporé sous pression réduite et le rapport des épimères 10a et 10b est déterminé en RMN par intégration des signaux correspondant aux méthoxyles.

En milieu alcalin: Une solution de 0.100 g d'imino-carbinol 4 dans 10 ml de méthanol est additionnée de 0.56 g de potasse (solution N). Après 1 h, la solution est diluée

par de l'eau et extraite à l'éther. Le résidu, identifié par RMN et CCM, est remis en réaction dans les mêmes conditions et les pourcentages d'épimères en 18 sont déterminés au cours du temps comme précédemment.

En milieu acide: Une solution de 0.100 g de 4 (0.32 mmole) dans 10 ml de méthanol est additionnée de 0.100 g (0.52 mmole) du monohydrate de l'acide tosylique. La solution est chauffée à reflux 5 min, diluée par de l'eau et extraite à l'éther. Le résidu (0.098 g) est identifié à l'imine α -méthoxylée 10 puis remis en réaction dans les mêmes conditions et analysé au cours du temps comme précédemment. Il ressort du Tableau 1 que dans les limites de temps étudiées, l'équilibre n'a été atteint qu'en milieu acide.

Oxydation de l'imine α -méthoxylée 10. Méthoxy-18 α et méthoxy-18 β , oxydo-20a(N), N-déméthyl (5 α) conanine 12 et 13

Un mélange des imines 10a et 10b contenant 87% de l'épimère OMe 18 α (obtenu à partir de 0.300 g d'imino-carbinol 4) en solution dans 15 ml de chlorure de méthylène est additionné progressivement de 0.175 g d'acide *p*-nitroperbenzoïque (à 98%) en présence de 0.600 g de carbonate de sodium anhydre. Après 15 min d'agitation la solution diluée à l'eau et extraite à l'éther fournit un mélange de deux produits qui sont séparés par CCE (éluion C_6H_6 — CH_2Cl_2), 3/1. Sont ainsi obtenus 0.214 g (65%) d'oxaziranne 12 lequel peut être rattaché sans ambiguïté à l'imine α -méthoxylée 10a, et 0.031 g (9%) d'un autre oxaziranne 13 dont la configuration en 18 reste incertaine.

Un mélange des imines 10a et 10b contenant 60% d'épimère 18 α (obtenu à partir de 1 g d'imino-carbinol 4) oxydée de la même façon fournit 1.063 g d'un mélange de deux oxazirannes (analyse par CCM) qui sont séparés par CCE (éluion: CH_2Cl_2). Sont obtenus 0.272 g (25%) d'un oxaziranne qui est identifié à l'oxaziranne 13 de l'essai précédent et 0.558 g (51%) d'une fraction correspondant à l'oxaziranne 12 qui s'est partiellement isomérisé en imino-éther 14 au cours de l'extraction. Une chromatographie sur alumine standard permet de séparer 0.376 g d'oxaziranne identifié à l'oxaziranne 12 de l'essai précédent (éluion au benzène) et 0.044 g d'imino-éther 14 identifié au produit obtenu par isomérisation de l'oxaziranne 12.¹ Cet essai, joint au premier, permet de rattacher sans ambiguïté l'oxaziranne 13 à l'imine β -méthoxylée 10b.

L'oxaziranne 12 est purifié par cristallisation dans l'éther: F 145°. $[\alpha]_D^{25}$ -46° (c = 0.97). Calculé pour $C_{12}H_{18}NO$, (345.51): C, 76.47; H, 10.21; N, 4.05; O, 9.26. Trouvé: C, 76.29; H, 10.04; N, 4.02; O, 9.10%. Masse: *m/e* 345 (M $^+$), 330, 329 (M-16), 328, 315 (pic de base). IR: 1210, 1130, 1010, 885, 865 cm^{-1} . RMN (C_6D_6): 0.80 s (CH, 19); 1.33 s (CH, 21); 3.51 s (OMe); 4.08 s (H 18 β).

L'oxaziranne 13 est purifié par cristallisation dans l'éther: F 122°. $[\alpha]_D^{25}$ +83° (c = 1.10). Calculé pour $C_{12}H_{18}NO$, (345.51): C, 76.47; H, 10.21; O, 9.26; N, 4.05. Trouvé: C, 76.56; H, 10.03; O, 9.26; N, 4.07%. Masse: spectre identique à celui de l'isomère 12. IR: 1210, 1185, 1120, 985, 920 cm^{-1} . RMN (C_6D_6): 0.76 s (CH, 19); 1.42 s (CH, 21); 3.42 s (OMe); 4.20 s (H 18 α).

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

BIBLIOGRAPHIE

- ¹CLXIV: P. Milliet et X. Lusinchi, précédente
- ²E. H. Cordes et W. P. Jencks, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 2843 (1963); ³W. P. Jencks, *Catalysis in Chemistry and Enzymology*, McGraw-Hill, New York, N.Y. (1969)
- ⁴G. F. Hennion et F. X. Quinn, *J. Org. Chem.* **35**, 3054 (1970); ⁵J. A. Zdéric, P. Carpio, D. C. Limon et A. Ruiz, *Ibid.* **26**, 2842 (1961)
- ⁶J. Parello, R. Beugelmans, P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 5087 (1968)
- ⁷X. Lusinchi, *Ibid.* 177 (1967); ⁸P. Milliet, A. Picot et X. Lusinchi, *Ibid.* 1195 (1971)
- ⁹J. P. Alazard et X. Lusinchi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1814 (1973)
- ¹⁰G. Lukacs, G. Roblot, P. Milliet et X. Lusinchi, *C. R. Acad. Sci. Paris (Série C)* **275**, 291 (1972)
- ¹¹J. P. Alazard et X. Lusinchi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3267 (1972)
- ¹²J. P. Jeanniot, X. Lusinchi, P. Milliet et J. Parello, *Tetrahedron* **27**, 401 (1971)
- ¹³G. Roblot, G. Lukacs et X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 508 (1972); ¹⁴H. Henbest, *Proc. Chem. Soc.* 159 (1963)
- ¹⁵M. Gaudry et A. Marquet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4169 (1969)
- ¹⁶J. Schmidlin et A. Wettstein, *Helv. Chim. Acta* **45**, 331 (1962); A. Cavé, *Thèse de Doctorat d'Etat*, Paris (1968); E. Gossinger, W. Graf, R. Imhof et H. Wehrli, *Helv. Chim. Acta* **54**, 2785 (1971)