

PROPRIETES CHIMIQUES DES α -HYDROXYNITRONES CYCLIQUES

ISOMERISATION EN PRESENCE D'UN ACIDE D'UNE α -HYDROXYNITRONE STEROIDIQUE

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

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

(Received in France 12 July 1977; Received in the UK for publication 21 July 1977)

Résumé—La différence de stabilité entre deux α -hydroxynitrones hétérocycliques isomères permet de mettre en évidence l'électrophilie en milieu acide de cette fonction qui réagit avec l'eau, le méthanol ou la base conjuguée de l'acide. Cette électrophilie n'est plus observée en milieu alcalin dans lequel un équilibre avec la forme ouverte oxime-carbonyl et la forme anhydrobase peut être décelé par deutériation.

Abstract—The differing stabilities in an acid medium of two isomeric heterocyclic α -hydroxynitrones enables the electrophilic character of the α -hydroxynitrone functional group to be shown towards nucleophiles like water, methanol or the conjugate base of an acid. The electrophilic character is not observed in an alkaline medium where deuteration experiments have shown the existence of an equilibrium in which an oximo-ketone structure or an anhydrobase is present.

Les α -hydroxynitrones cycliques, dont deux modèles stéroïdiques sont représentés en 1 et 2, n'ont été, jusqu'à présent, que peu étudiées et un nombre restreint de composés présentant cette structure ont été décrits.*

Associant une fonction nitrone et une pseudobase ayant l'atome d'azote en commun, l'enchaînement α -hydroxynitrone peut additionner un réactif nucléophile pour conduire à une nitrone (Schéma 1). Cette particularité a été observée lors de l'action de réducteurs nucléophiles² ou d'organomagnésiens³ sur les dérivés 1 et 2.

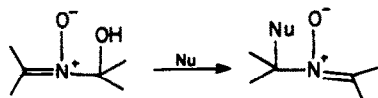


Schéma 1.

L'addition d'un hydroxyle selon le Schéma 1 peut donc se traduire éventuellement par une isomérisation. Celle-ci est effectivement observée avec le dérivé 1 et dans des conditions qui permettent certaines conclusions quant au caractère électrophile de la fonction nitrone.

Dans un essai préliminaire, il a été montré² que, chauffée dans du benzène en présence de deux équivalents d'acide *p*-toluène sulfonique hydraté l' α -hydroxynitrone 1 conduit à l' α -hydroxynitrone 2. L'isomérisation est pratiquement quantitative et le produit peut être isolé avec un bon rendement, 83% (Schéma 2).

Le même résultat est obtenu à la température ambiante

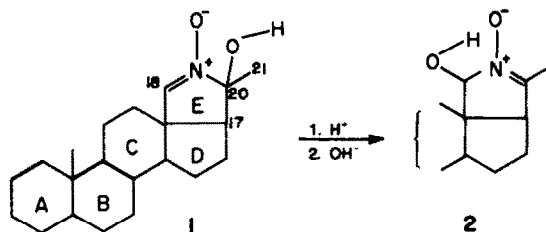


Schéma 2.

dans le benzène, dans le chlorure de méthylène ou en phase hétérogène par agitation d'une solution chlorométhylénique du dérivé 1 au contact d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique. L'isomérisation est également obtenue, à la température ambiante, en présence de quantités catalytiques d'acide (0.1 équivalent) dans le benzène comme dans le chlorure de méthylène, l'acide utilisé étant soit l'acide *p*-toluène sulfonique hydraté, soit l'acide sulfurique pur.

La structure du dérivé 2 est établie par ses propriétés chimiques^b et ses caractéristiques physicochimiques. Les spectres UV, IR et de RMN ¹H sont en accord avec une structure d' α -hydroxynitrone: $\lambda_{\max}$ 231 nm, ϵ 10200; bande forte à 1640 cm⁻¹; signaux à 2.03 et 5.18 ppm correspondant à un méthyle 21 rattaché à un carbone insaturé et à un hydrogène 18 rattaché à un carbone portant deux hétéroatomes. Les spectres ne contiennent pas de signaux pouvant être attribués à une forme ouverte en équilibre: absence de bande carbonyle en IR, absence de signal correspondant à un H aldéhydique en RMN. Un spectre de RMN ¹H effectué à 250 MHz établit que le composé 2 correspond à un mélange de deux dérivés épimères en 18 dont les configurations ne peuvent cependant être attribuées. Ce spectre met en évidence la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre la fonction hydroxyle et la fonction nitrone: présence de deux signaux correspondant à l'hydrogène mobile de chaque épimère, couplage entre

*Ils ont été obtenus par condensation d'un dérivé dicarbonyl avec l'hydroxylamine,^{1a} par cyclisation d'une oxime-cétone,^{1b} par cyclisation d'un δ -nitrosoaldéhyde^{1c} et par oxydation d'un oxazirane cyclique.²

^bEn particulier, la réduction par le borohydride de sodium conduit dans un premier stade à une nitrone puis ensuite à une hydroxylamine.²

l'hydrogène mobile et l'hydrogène en 18. Le spectre IR dans le nujol avec une bande large à 2730 cm^{-1} confirme cette association de l'hydroxyle.

Afin d'obtenir des données supplémentaires concernant l'isomérisation 1→2, celle-ci a été effectuée dans l'acide trifluoroacétique et suivie par RMN. A côté des signaux du produit de départ et du produit d'arrivée, la formation transitoire d'un troisième dérivé e est observée (Tableau 1) (se rapporter au Schéma 6 pour les formules).

Tableau 1. Pourcentage évalué approximativement par mesure des hauteurs des pics correspondants au méthyles 19 sur les spectres de RMN ^1H des dérivés a, e et c (Schéma 6)

	Temps	a	e	c
CF_3COOH	20 min	64	32	4
	1 h	31	49	20
	24 h	0	0	100
$\text{CF}_3\text{COOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$	15 min	78	0	22
	30 min	57	0	43
	3 h	0	0	100

Les déplacements chimiques du spectre de RMN de ce dernier (Tableau 2) sont en accord avec une structure analogue à celle du dérivé c: méthyle 21 rattaché à un carbone insaturé, hydrogène en 18 rattaché à un carbone portant deux hétéroatomes. On peut considérer que ce dérivé correspond à l'intermédiaire e du Schéma 6 ($\text{A}^- = \text{CF}_3\text{COO}^-$). Dans un mélange d'acide trifluoroacétique et d'eau, la formation d'un dérivé transitoire n'est plus observée (Tableau 1).

Tableau 2. Déplacements chimiques (δ en ppm par rapport au TMS) dans CF_3COOH après une heure ($\text{A}^- = \text{CF}_3\text{COO}^-$)

	a	e	c
CH_3 19	0.46	0.30	0.37
CH_3 21	1.42	2.13	2.02
H 18	7.85	6.38	5.28

Il est à noter que l'isomérisation 1→2 ne peut être effectuée quantitativement, en présence d'une quantité catalytique d'acide, qu'à la température ambiante. Dans le benzène au reflux il se forme du cétronitrile 9 connu (53%),² accompagné d'un mélange de produits (5 taches à la CCM). Parallèlement, l' α -hydroxynitron 2 réagit en présence de 0.1 équivalent d'acide pour conduire à un mélange analogue à celui obtenu à partir du dérivé 1, mais qui ne contient cependant pas le céto-nitrile 9. L'isomérisation du dérivé 1 a donc bien lieu pour une

part conduisant à l' α -hydroxynitron 2 instable dans les conditions utilisées. Le dérivé 2 est stable au reflux du benzène en l'absence ou en présence de deux équivalents d'acide.

Dans le méthanol, en présence de 2.3 équivalents d'un acide, les deux α -hydroxynitrons 1 et 2 conduisent à un même produit brut, non cristallisé, dont l'analyse par CCM et le spectre de RMN montrent qu'il est constitué d'un produit principal dont la structure plane correspond à une nitron-18(N) méthoxylée en 18 (Schéma 3).^c

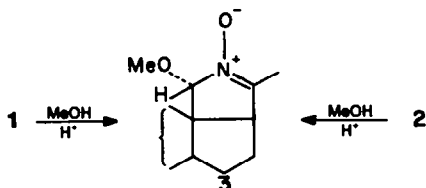


Schéma 3.

Ce produit n'a pu être obtenu pur ni par CCE ni par cristallisation. Il s'altère au cours des manipulations et les cristaux isolés avec un faible rendement ne correspondent pas au produit initial.

Une nitron de même structure plane, ayant une configuration méthoxy-18 β 6 a été précédemment obtenue selon le Schéma 4.^{4a}

Son spectre de RMN est très proche de celui du dérivé 3 (Tableau 3). On peut cependant considérer que le produit brut obtenu selon le Schéma 3 correspond principalement au dérivé méthoxy-18 α 3. Traitée par le chlorure de p-toluène sulfonyle en milieu alcalin^d ce dérivé s'isomérisé en oxaziranne 8 connu, la formation

de l'oxaziranne 5 n'étant pas observée^{4b} (Schéma 5, et Tableau 3).^e

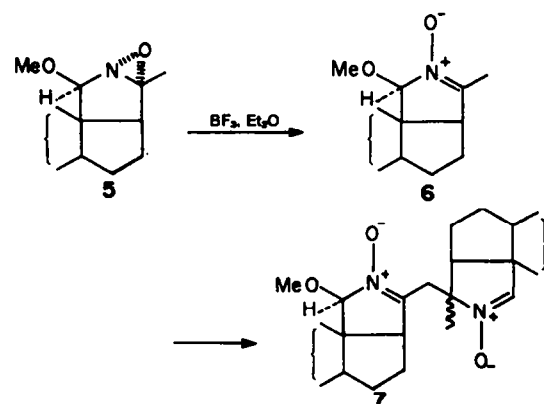
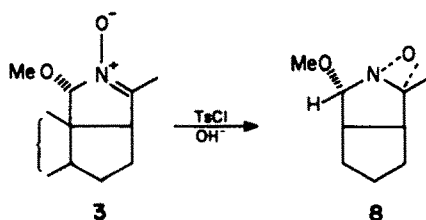


Schéma 4.

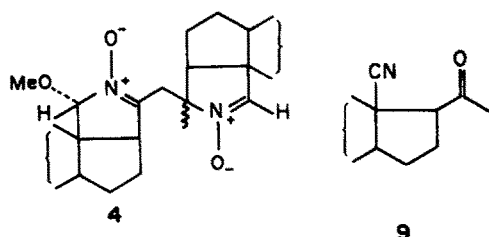
^cDes nitrons stéroïdiques de structure analogue présentant un pont éther entre le carbone 11 et le carbone 18 ont été décrites par Barton *et al.*²

^dCette réaction sera reprise dans un étude de l'action des chlorure d'acide sur les α -hydroxynitrons 1 et 2. Une isomérisation analogue a été antérieurement obtenue à partir de la nitron-20(N) non méthoxylée en 18.⁵

^eCet oxaziranne, dont le pont oxygène et l'hydrogène en 18 sont en position *cis*, est particulièrement stable.^{4b}



Schema 5.

Tableau 3. Déplacements chimiques des signaux correspondants en RMN ^1H (δ en ppm par rapport au TMS)

	CH_3 , 19	CH_3 , 21	OCH_3 , 18	H 18
3	0.81	2.0	3.90	4.57
6 (4a)	0.80	2.03	3.83	4.58
5 (4b)	0.77	1.42	3.42	4.20
8 (4b)	0.80	1.33	3.50	4.08

L'instabilité des nitrones α -méthoxylées n'a pas permis de les comparer en détail directement. Le dérivé doublé 7 de masse 658 a été précédemment obtenu à partir du dérivé 4.^{4a} Les cristaux obtenus à partir du dérivé 3 correspondent également à un composé de masse 658 dont le spectre de RMN, voisin de celui du dérivé 7 est en accord avec la structure 4. Les deux

¹L'incorporation en deutérium est évaluée par spectrométrie de masse après agitation en présence d'eau qui élimine le deutérium fixé sur l'oxygène.

dérivés ont des spectres IR différents et le système AB correspondant au pond méthylénique est nettement différent dans les deux spectres de RMN. L'ensemble de ces données est en faveur de deux structures épimères en 18 pour les dérivés 3 et 4.

Au contraire de ce qui est observé en présence d'un acide, dans un milieu neutre tel que le méthanol ou dans un milieu hydro-méthanolique alcalin (0.1N) aucune isomérisation de l' α -hydroxynitron 1 n'a lieu ni aucune incorporation de méthanol à partir de l'une ou de l'autre des α -hydroxynitrones. En particulier, en milieu alcalin, l'examen des spectres de RMN permet de conclure que ces dérivés se présentent toujours sous une forme cyclisée (Tableau 4).

En milieu neutre, dans le méthanol deutérié (CD_3OD) les deux α -hydroxynitrones n'incorporent du deutérium que sur l'hydroxyle. En milieu alcalin deutériant, quatre deutériums sont fixés sur l' α -hydroxynitron 1 et trois deutériums sur l' α -hydroxynitron 2.⁷ Dans ce dernier cas, les trois deutériums sont fixés sur le méthyle 21 (disparition sur le spectre de RMN du signal correspondant au méthyle 21 à 2.0 ppm, conservation du massif correspondant à l'hydrogène en 17 entre 2.4 et 2.8 ppm (Tableau 4). Les quatre deutériums fixés sur l' α -hydroxynitron 1 sont sur le méthyle 21 (déterminé par RMN, Tableau 4) et sur le carbone 17. Le signal correspondant à l'hydrogène en 17 n'est pas individualisé sur le spectre de RMN du dérivé 1, mais l'isomérisation de 1 en milieu acide conduit à une α -hydroxynitron 2 tétradeutériée dont le signal correspondant à l'hydrogène en 17 a disparu et qui, après dédeutériation en milieu alcalin protique, reste monodeutériée en 17 (78%). En milieu acide (SO_3D_2 dans un mélange de THF/ D_2O), l' α -hydroxynitron 2 n'incorpore que trois deutériums sur le méthyle 21.

DISCUSSION

Le fait que l'isomérisation 1 $\rightarrow$ 2 soit observée dans l'acide trifluoroacétique pur, avec la formation dans ces conditions d'un composé transitoire, peut s'interpréter selon le Schéma 6 ($\text{A} = \text{CF}_3\text{COO}$). L' α -hydroxynitron

Tableau 4. Déplacements chimiques (δ en ppm par rapport au TMS) des signaux caractéristiques du spectre de RMN ^1H des α hydroxynitrones 1 et 2

	Milieu	CH_3 , 19	CH_3 , 21	H 18
	CDCl_3	0.77	1.70	6.83
	CD_3OD	0.83	1.63	7.03
	CD_3OD , D_2O , NaOD	0.80	1.60 ^a	6.91 ^b
	CDCl_3	0.83	2.05	5.18
	CD_3OD	0.80	2.0	4.83
	CD_3OD , D_2O , NaOD	0.83	1.97 ^a	5.03 ^c

^aDisparaît après deux heures. ^bLe spectre ne contient pas d'autre signal à champ plus faible attribuable à une structure ouverte oximecétone. ^cLe spectre ne contient pas de signal attribuable à une structure ouverte oxime-aldéhyde, le massif correspondant à l'H-17 entre 2.4 et 2.8 ppm est conservé.

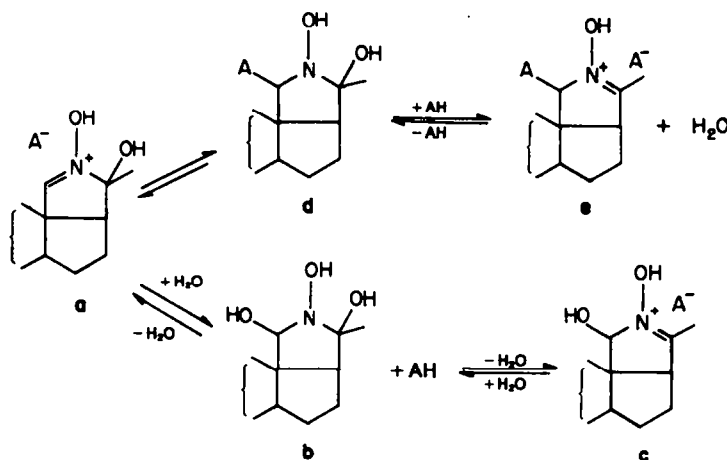


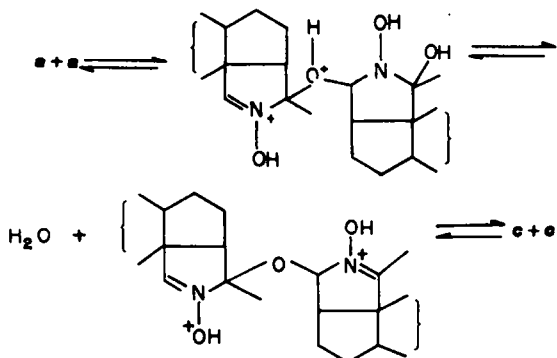
Schéma 6.

activée par protonation, **a**, additionne la base conjuguée de l'acide pour conduire au dérivé **e** transitoire, observable en cours de réaction. L'eau libérée réagit selon les voies $a \rightarrow b \rightarrow c$. Les réactions sont équilibrées. Seul le dérivé **c** reste observable en fin de réaction et l' α -hydroxynitrone **2** est effectivement isolée après alcalinisation. L'isomérisation traduit donc la plus grande stabilité relative du dérivé **c** dans lequel l'insaturation est la plus substituée.⁶ En présence d'eau, ajoutée préalablement au milieu,

⁶Il est possible que la formation d'une double liaison en **20** corresponde aussi à une décompression du système formé par les trois cycles accolés C, D et E (Schéma 2). Les éliminations faisant intervenir un groupe partant sur l'azote du cycle pyrrolidinique de la conanine restent préférentiellement orientées en **20** si un méthyle est fixé en **18**³ ou si le méthyle **21** est supprimé (résultats non publiés).

⁷Les seuls dérivés observables du Schéma 6 sont donc ceux qui portent une insaturation. On peut envisager que les additions et les éliminations sont synchrones et que les structures trisubstituées **d** et **b** n'existent pas.

⁸Selon la remarque d'un des rapporteurs l'isomérisation observée en présence d'acide sulfurique dont la base conjuguée correspond à un nucléophile particulièrement faible, pourrait être provoquée par la présence de traces d'eau ou par le dérivé **a** lui-même agissant comme nucléophile:



¹La possibilité d'un équilibre, en milieu alcalin, entre une nitrone simple et sa forme hydratée, dont l'hypothèse a été avancée⁶ doit donc être examinée attentivement.

²L'anhydrobase ne peut se faire que du côté du méthyle **21**, une double liaison ne pouvant se placer en **17-20** à jonction de deux cycles à cinq éléments. La non incorporation de deutérium en **17** par l'intermédiaire de la forme ouverte aldéhyde-cétoxime est en accord avec le fait que la mobilisation d'un hydrogène en α d'une oxime n'est généralement obtenue qu'en présence d'une base très forte.^{7a-c}

l'isomérisation s'effectue selon la voie $a \rightarrow b \rightarrow c$ et la formation du dérivé **e** n'est plus observée.⁸

Le Schéma 6 fait ressortir le rôle joué par le nucléophile le plus faible A^- , base conjuguée de l'acide qui par le jeu des équilibres permet à un nucléophile plus fort, l'eau, de sortir de la structure pour entrer sur un autre point. Dans un solvant nucléophile tel que le méthanol, la nitrone α -méthoxylée la plus stable est obtenue au départ de l'une ou de l'autre des α -hydroxynitrones (Schéma 5) ce qui confirme que les réactions sont équilibrées.¹

Si les α -hydroxynitrones **1** et **2**, activées par protonation, peuvent additionner un nucléophile faible tel que l'anion trifluoroacétate, elles ne sont plus électrophiles, à la température ambiante, en milieu neutre comme en milieu alcalin. Aucune isomérisation n'est en effet observée dans ces conditions ni aucune addition de méthanol.¹

Bien qu'elles ne soient pas décelables par RMN, on peut considérer que les formes ouvertes cétone-aldoxime pour le dérivé **1** et aldéhyde-cétoxime pour le dérivé **2** sont en équilibre avec les structures cycliques α -hydroxynitrones. Cet équilibre est confirmé pour le dérivé **1** par l'incorporation de deutérium sur les carbones **21** et **17** en milieu alcalin. L' α -hydroxynitrone **2** n'incorpore dans ces conditions du deutérium que sur le carbone **21**. Cette incorporation s'effectue donc par l'intermédiaire de l'anhydrobase **f** (Schéma 7).⁸

Il faut enfin noter que si les α -hydroxynitrones **1** et **2** sont stables à la température ambiante, en présence de réactifs nucléophiles en milieu neutre ou alcalin (cette stabilité a été vérifiée pour des périodes allant jusqu'à dix huit jours) elles réagissent au reflux des solvants. Les réactions observées dans ces conditions ne sont pas simples et les mélanges obtenus n'ont pas été analysés. Cette instabilité se retrouve dans des solvants non nucléophiles si la nitrone est incomplètement protonée. Il est remarquable que l' α -hydroxynitrone **2** soit stable, au

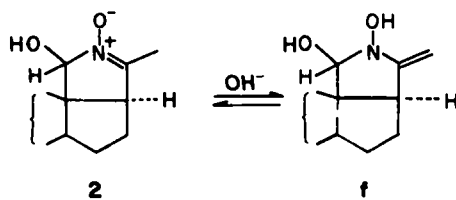


Schéma 7.

reflux du benzène, en l'absence d'acide ou en présence de plus d'un équivalent d'acide alors qu'elle réagit pour conduire à un mélange en présence de 0.1 équivalent d'acide. Cette particularité est à rattacher à la présence dans le milieu d'un acide et d'une base suffisamment forte, la nitrone non protonée. Ces conditions peuvent également expliquer la formation partielle du cétonitrile 9 à partir de l' α -hydroxynitronne 1 alors que l'isomérisation 1 $\rightarrow$ 2 est quantitative à la température ambiante.

En conclusion il a été établi que les α -hydroxynitrones 1 et 2 sont activées par acidification. Elles additionnent alors les nucléophiles du milieu selon des équilibres conduisant à la structure nitrone α -substituée la plus stable. En milieu alcalin, ces additions nucléophiles n'ont plus lieu, mais des équilibres entre les structures ouvertes et cyclisées, pseudobasiques ou anhydrobasiques, peuvent être mis en évidence.

Ces résultats seront utilisés ultérieurement pour l'interprétation de l'action de réactifs nucléophiles peroxydiques tels que l'eau oxygénée et les peracides sur les mêmes substrats.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres IR sont exprimés en nombre d'onde (cm^{-1}). Les spectres de RMN sont effectués dans CDCl_3 avec le TMS comme référence interne, les déplacements chimiques étant exprimés en δ et les constantes de couplage en Hertz. L'analyse élémentaire, effectuée dans le laboratoire de microanalyse du CNRS, a donné, pour les éléments désignés, des résultats dans les limites de ± 0.30 par rapport aux valeurs calculées. Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées sur plaques de gel de silice neutre et révélées par pulvérisation de réactif de Dragendorff puis de H_2SO_4 à 60% suivie 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, élution par un mélange chloroforme-méthanol, 9/1.

Isomérisation en milieu acide de la N-déméthyl N-oxy hydroxy-20 ξ conénine-18(N) 1 N-déméthyl N-oxy hydroxy-18(α + β) conénine-20(N) 2

Une suspension de 2.3 g d'hydrate de l'acide tosylique (26q) dans 300 ml de benzène est distillée jusqu'à élimination de 100 ml de benzène (entraînement d'eau). Le dérivé 1² est ajouté et la solution est portée à reflux pendant 4 h. Le milieu refroidi est extrait à l'éther qui, lavé avec une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%, puis à l'eau, séché et évaporé sous vide conduit à un produit brut (2.0 g) homogène en CCM et dont le spectre de RMN correspond au dérivé 2. Une cristallisation dans l'acétone fournit en deux jets 1.57 g de 2 (78%). Echantillon analytique F: le produit s'altère vers 210° puis charbonne, $[\alpha]_D^{20} + 97^\circ$ ($c = 1.4$; CHCl_3). Analyse: $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{ON} = 331.48$ (C, H, N, O). SM: 331 (M^+), 314 ($\text{M}-17$), 303, 286. UV (CHCl_3): λ_{max} 231 nm, ϵ 10200. IR (Nujol): 2730 bande large (OH chélaté), 1640 forte ($\text{C}=\text{N}^+-\text{O}^-$), bandes fortes autour de 1200 cm^{-1} (nitrone); dans CHCl_3 bande très large autour de 3000 se superposant aux bandes C-H (OH chélaté), 1640 bande forte ($\text{C}=\text{N}^+-\text{O}^-$), absence de bande $\text{C}=\text{O}$. RMN (60 MHz): 0.85 s (Me 19); 2.03 s élargi (Me 21); 2.4 à 2.8 massif (H 17); 5.18 massif (H 18); 9.2 à 10 signal étalé disparaissant par deutériation, H mobile, pas de signal au delà de 9 après deutériation. (250 MHz): mise en évidence de deux épimères, a: 0.83 s (Me 19); 2.02 s (Me 21); 5.16 s élargi (H 18); 8.65 s élargi (OH); l'irradiation du signal à 5.16 affine le signal à 8.65 et réciproquement.—b: 0.86 s (Me 19); 2.05 s (Me 21); 5.27 d (H 18); 9.02 d (OH). L'irradiation du signal à 5.27 se traduit par un singulet pour le signal à 9.02 et réciproquement.

La même isomérisation est observée dans le benzène ou le chlorure de méthylène, à la température ambiante, en présence d'un excès ou d'une quantité catalytique (0.1 éq) d'acide paratoluène sulfonique hydraté ou SO_4H_2 pur. Elle peut également être effectuée en phase hétérogène: agitation d'une solution chlorométhylénique du dérivé 1 au contact d'une solution aqueuse d'acide. Le dérivé 1 (0.2 g) chauffé pendant 24 h à reflux

dans 20 ml de benzène en présence de 0.012 g d'acide tosylique hydraté (0.1 éq) conduit à un mélange. Une chromatographie sur silice permet d'isoler une fraction au benzène (0.101 g) identifiée au céto-nitrile 9 connu.² Les autres fractions éluées au CH_2Cl_2 et avec un mélange $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, correspondant à des mélanges complexes. Des mélanges analogues sont obtenus en chauffant l' α -hydroxynitronne 2 dans le benzène au reflux en présence de 0.1 éq. d'acide. Le dérivé 2 est récupéré inchangé après chauffage pendant 24 h dans le même solvant mais en présence de 2 éq d'acide.

N-déméthyl N-oxy méthoxy-18a conénine-20(N) 3 (produit brut non cristallisé)

Une solution de 0.395 g d' α -hydroxynitronne 2 dans 40 ml de MeOH est additionnée de 2 ml d'acide sulfurique concentré (18 éq). Après 22 h à la température ambiante, une partie du méthanol est distillée et le milieu, dilué à l'eau, est extrait par un mélange $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (9/1). Le produit brut non cristallisé est pratiquement homogène à la CCM. SM: 345 (M^+) 315 ($\text{M}-\text{CH}_2\text{O}$).

RMN: 0.82 s (Me 19); 2.0 s élargi (Me 21); 3.9 s (OMe); 4.56 signal à allure de singulet (H 18). L'instabilité du produit à la conservation et à la cristallisation ne permet pas de le décrire entièrement. Sa structure et en particulier la configuration en 18 est confirmée par transformation en oxaziranne méthoxylé 8 de structure connue.^{4b} Une solution de 0.229 g du dérivé 3 dans 30 ml de chlorure de méthylène est agitée au contact d'une solution aqueuse de soude (1N) et additionnée de 0.126 g (1.1 éq) de chlorure de tosylo. Après 35 min le milieu est dilué à l'éther et décanté. La phase organique conduit à 0.286 g d'un mélange dont l'analyse par CCM (élution AcOEt/hexane, 15/85) montre qu'il ne contient pas l'oxaziranne méthoxylé 5, ni de produit de départ. Une séparation par CCE (AcOEt/hexane, 2/8) permet d'isoler 0.063 g (30%) d'oxaziranne méthoxylé 8 identifié à un échantillon de référence (Tableau 1). Les autres fractions de la CCE correspondent à des mélanges.

Méthoxy-18a (N'-oxy N'-déméthyl conénine-18'(N') yl-20 ξ)-21 N-oxy N-déméthyl conénine-20(N) 4

La nitrone α -méthoxylée 3 n'a pu être cristallisée et le produit brut s'altère par chauffage dans les solvants. Dans l'éther ou dans l'acétone, des cristaux ont pu être obtenus avec un faible rendement (9%); ils correspondent au dérivé 4: F 240-242° d. SM: m/e 658 (M^+). IR: 1605, 1590 cm^{-1} (nitrones). RMN: 0.78 s élargi (Me 19 et Me 19' confondus); 1.46 s (Me 21'); 2.59 et 3.22 système AB J = 14 (CH_2 21); 3.91 s (OMe 18); 4.57 s élargi (H 18); 6.97 s (H sur un carbone insaturé en 18'). Ce produit est différent du dérivé 7 précédemment décrit.^{4a} F 248-250° d. IR: 1590, 1565 cm^{-1} (nitrones). RMN: 0.77 et 0.80 2s (Me 19 et 19'); 1.46 s (Me 21'); 2.47 et 3.50 système AB, J = 14 (CH_2 21), 3.88 s (OMe); 4.59 s (H 18); 6.90 s (H 18').

Les zones d'identification des spectres IR des deux dérivés 4 et 7 sont nettement différentes.

Deutériation des α -hydroxynitrones 1 et 2

Milieu alcalin. La nitrone (0.055 g) est dissoute dans 3 ml de CD_3OD et additionnée de 0.3 ml de NaOD dans D_2O (1N). Après agitation à la température ambiante le milieu est dilué à l'éther et agité avec de l'eau. L'éther est décanté, séché et évaporé. Le résidu est cristallisé dans l'acétone. Le spectre de RMN du résidu montre que les dérivés 1 et 2 sont stables dans ces conditions. Incorporation en deutérium mesurée sur le pic moléculaire (pic M-1 négligeable), pour le dérivé 1 après 4 jours: 0 D 0%, 1D 0%, 2D 0%, 3D 19%, 4D 60%, pour le dérivé 2 après 6 h: OD 0%, 1D 0%, 2D 16%, 3D 77%. Les deutériations poursuivies pendant 18 jours conduisent aux mêmes résultats montrant qu'aucune isomérisation appréciable n'est observée avec le dérivé 1 et que le dérivé 2 n'incorpore pas de deutérium en 17 après un temps de réaction prolongé. Le dérivé 1 tétra-deutérioré est isomérisé dans le chlorure de méthylène en présence de deux équivalents d'acide tosylique mono-hydraté. Incorporation sur le dérivé 2 après isomérisation: OD 0%, 1D 6%, 2D 10%, 3D 28%, 4D 55%. Ce dérivé est agité pendant 48 h dans un mélange KOH, H_2O , MeOH (0.1N), incorporation: OD 20%, 1D 78%, 2D 0%.

Milieu acide. L' α -hydroxynitron 2 (0.050 g), dissoute dans 7 ml d'un mélange THF/D₂O (5/2), est additionnée de 0.3 ml de SO₃D₂ (solution 1.5 N). Le produit est isolé par dilution à l'éther, lavage avec une solution de carbonate de sodium à 10%, puis à l'eau. Le résidu d'évaporation de l'éther est cristallisé dans l'acétone. Incorporation mesurée par SM: après 24 h: 0D 15%, 1D 39%, 2D 32%, 3D 14%; après 4 jours: 0D 0%, 1D 4%, 2D 24%, 3D 64%; après 18 jours: 0D 0%, 1D 0%, 2D 11%, 3D 82%.

Remerciements.—Nous remercions Monsieur C. Merienne, Ingénieur au C.N.R.S., pour l'exécution des spectres de RMN ¹H à 250 MHz sur l'appareil CAMECA de l'Institut d'Electronique d'Orsay.

BIBLIOGRAPHIE

- ^{1a}A. H. Blatt, *J. Org. Chem.* **15**, 869 (1950) et références citées;
- ^bR. Ramasseul et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 4330 (1970);
- ^cH. Sugimoto, N. Sato et T. Masamune, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* 376 (1972); et références citées.
- ²X. Lusinchi, *Tetrahedron Letters* 172 (1967).
- ³J. P. Alazard et X. Lusinchi, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3267 (1972); 1814 (1973).
- ⁴P. Milliet et X. Lusinchi, *Tetrahedron* **30**, *2825, ^b2832 (1974).
- ⁵J. P. Alazard, B. Khemis et X. Lusinchi, *Ibid.* **31**, 1427 (1975).
- ⁶A. K. Qureshi et B. Sklarz, *J. Chem. Soc. (C)*, 412 (1966); et références citées.
- ^{7a}M. E. Jung, P. Blair et J. Lowe, *Tetrahedron Letters* 1439 (1976); ^bT. A. Spencer et C. W. Leong, *Ibid.* 3889 (1975); ^cF. Henoch, G. Hampton et C. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 671 (1969).
- ^{8a}M. Akhtar, D. H. R. Barton, J. M. Beaton et A. G. Hortmann, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1512 (1963); ^bD. H. R. Barton et J. M. Beaton, *Ibid.* **83**, 4083 (1961).