

CONSEQUENCES STEREOCHIMIQUES DE LA FIXATION DE BH_3 SUR LA PAIRE LIBRE DE L'AZOTE
DES EPHEDRINES: ECHANGE ISOTOPIQUE NH/ND STEREOSPECIFIQUE.

Fernando Santiesteban¹, Teresa Mancilla¹, Alain Klæbé^{2*} et Rosalinda Contreras^{1*}

1. Centro de Investigacion y de Estudios Avanzados del I.P.N., A.P. 14-740, 07000-Mexico, D.F.

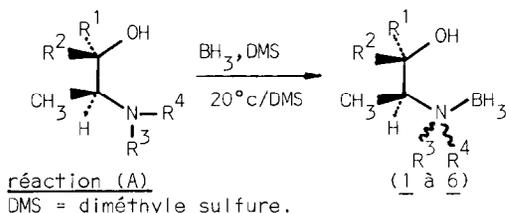
2. ERA du CNRS du CNRS, Université P. Sabatier, 31062 Toulouse cedex, France.

Abstract. Six ephedrine borane derivatives were prepared. The fixation of nitrogen configuration in these compounds was demonstrated by observation of diastereotopic relationship for N-substituents or by formation of stable and isolated diastereoisomers. A stereospecific NH/ND exchange was observed for the N-H.

La stabilisation configurationnelle de l'atome d'azote par hydroboration a été décrite^{1,2}. Nous avons récemment publié la synthèse d'aminoalcools boranes³; nous présentons ici les conséquences stéréochimiques de la fixation de la chiralité de l'atome d'azote par addition de BH_3 sur l'éphédrine la pseudoéphédrine et leurs dérivés nor et N-méthyle (tableau I). La synthèse des composés a été effectuée suivant la réaction (A)³. Le tableau II indique les constantes spectroscopiques de nmn^1H et ^{11}B et le tableau III les absorptions IR et les masses des produits obtenus.

Résultats. La nmn^1H permet de mettre en évidence la stabilité configurationnelle de l'atome d'azote tétracoordiné par BH_3 . Dans le cas de 2 et 5, les groupes N-méthyles ont chacun un déplacement chimique bien différencié (tableau II) qui démontre leur diastéréotopie. Dans le cas de 3 et de 6, l'observation de la nonéquivalence des protons fixés à l'azote démontre leur diastéréotopie comme précédemment. Ces deux dernières observations démontrent de façon claire la stabilité configurationnelle de l'azote. Dans les dérivés (N-B) boranes de l'éphédrine et de la pseudoéphédrine l'atome d'azote devient centre de chiralité stable; ils se présentent sous forme de paires de diastéréoisomères 1a-1b et 4a-4b respectivement. La séparation de ces diastéréoisomères a été effectuée par chromatographie. 4a et 4b sont des solides cristallins stables en solution dans $CDCl_3$. 1a et 1b sont des liquides visqueux qui s'interconvertissent lentement dans les mêmes conditions. Echange isotopique H/D: Lorsque 4a ou 4b, isolé, est mis en contact avec D_2O dans $CDCl_3$, on peut observer, en nmn^1H , un échange instantané de l'hydrogène de l'hydroxyle alors que l'échange d'hydrogène lié à l'atome d'azote n'est décelable qu'à partir de $55^\circ C$: on observe la diminution lente du signal large NH (δ 4,93) qui disparaît au bout de trois heures ainsi que le couplage $^3J_{HNCH}$. Lors de cet échange on constate aucune autre modification du spectre comme par exemple l'apparition de l'autre diastéréoisomère. La même expérience effectuée avec l'autre diastéréoisomère conduit à un phénomène similaire, ce qui indique que l'échange isotopique NH/ND est stéréospécifique, il s'effectue sans changement de configuration de l'atome d'azote. Le même phénomène est observé avec les deux diastéréoisomères de l'éphédrine borane 1a et 1b: la réaction est plus rapide et également stéréospécifique.

Cet échange isotopique étudié sur les mêmes composés, dans les mêmes conditions, mais en présence d'une quantité catalytique de NaOD, montre la perte de stéréospécificité de la réaction. Par exemple pour 4a dans $\text{CDCl}_3, \text{D}_2\text{O}, \text{NaOD}$, on observe évidemment la disparition du couplage $^3\text{J}_{\text{H-H}}$ au niveau de N-CH_3 , la disparition du signal N-H , mais aussi l'apparition des signaux de l'autre diastéréoisomère. Le phénomène d'échange isotopique ainsi que l'épimérisation sont fortement accélérés par la présence de la base.



composé	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
<u>1(a,b)</u>	H	C ₆ H ₅	CH ₃	H
<u>2</u>	H	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃
<u>3</u>	H	C ₆ H ₅	H	H
<u>4(a,b)</u>	C ₆ H ₅	H	H	H
<u>5</u>	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH ₃
<u>6</u>	C ₆ H ₅	H	H	H

TABLEAU II

Composé	RMN ¹ H ^δ						RMN ¹¹ B ^δ	
	C ₆ H ₅ -CH	CH ₃ -CH	CH ₃ -N	CH ₃ CH	C ₆ H ₅	NH		
<u>1a</u>	5,37.d 3,2 Hz	2,83.m	2,41.d 6,0 Hz	0,91.d 6,75 Hz	7,15.s	4,0	-15,2.2q§ (CH ₂ Cl ₂) 90 Hz	
<u>1b</u>	5,04.d 5,2 Hz	2,9.m	2,48.d 6,0 Hz	1,1.d 6,0 Hz	7,19.s	4,16	-14,7.q§ (CH ₂ Cl ₂) 90 Hz	
<u>2</u>	5,63.s	2,9.q! (ca.)	2,63.s 2,76.s	1,16.d 6,6 Hz	7,30.s		-9,0.q§ (THF) 97 Hz	
<u>3</u>	5,15.d 3,0 Hz	3,06.m		1,01.d 6,6 Hz	7,33.s	3,45.m 4,24.m	-20,2.q§ (THF) 90 Hz	
<u>4a</u>	4,90.d 9,6 Hz	2,85.m	2,60.d 6,0 Hz	0,92.d 6,6 Hz	7,37.s	4,93.m	-19,6.q§ (CH ₂ Cl ₂) 91 Hz	
<u>4b</u>	4,41.d 10 Hz	3,28.m	2,49.d 6,0 Hz	0,93.d 6,6 Hz	7,36.s	5,0.m large	-14,9.q§ (CH ₂ Cl ₂) 90 Hz	
<u>5</u>	5,05.d 6,6 Hz	3,16.q!	2,80.s 2,6.s	0,73.d 7,2 Hz	7,40.s		-10,6q§ (CH ₂ Cl ₂) 93 Hz	
<u>6</u>	4,45.d 8 Hz	3,03.m (ca.)		1,06.d 6,3 Hz	7,34.s	3,53.m (ca.) 4,5.m	-20.q§ (CH ₂ Cl ₂) 90 Hz	

^δ (ppm). Multiplicité : J Hz.rmn H : référence TMS, solvant CDCl_3 .rnm ¹¹B : référence $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. q! quintuplet.q§ quartet.m multiplet.s singulet.

TABLEAU III

Composé	I R				MASSES		P f °c
	OH	NH	BH	BN	calc.	exp.	
<u>1</u> ^{a,c}	3510(m)	3230(m)	2400(f)	2355(f)	2290(m)	1175(f)	179 178 liq.visc.
<u>2</u> ^b	3497(tf)		2392(f)	2378(f)	2266(m)	1162(f)	193 192 96-7(dec.)
<u>3</u> ^b	3470(m)	3250(f)	3168(m)	2400-2278(f)		1162(f)	165 164 75-6(dec.)
<u>4</u> ^{a,b}	3476(f)	3227(m)	2369(f)	2280(f)		1192(m)	179 178 95-6(dec.)
<u>5</u> ^b	3456(f)		2362(f)	2342(f)	2274(d)	1167(m)	193 192 55-8(dec.)
<u>6</u> ^d	3611(f)	3311(f)	3267(d)	2356(f)	2332(f)	2276(d)	1186(m) 165 164 76-8(dec.)

^a mélange de deux diastéréoisomères. ^b KBr. ^c CCl_4 . ^d KBr (2700-400), CCl_4 (4000-2700) dilué.

Bibliographie: 1-J.C.Fiaud, H.B.Kagan, Bull.Soc.Chim.Fr., 2742 (1969).

2-M.F.Grundon, D.G.McCleery, J.W.Wilson, J.Chem.Soc.Perkin I, 231 (1981).

3-T.Mancilla, F.Santiesteban, R.Contreras, A.Klaébé, Tetrahedron Lett. 29 1561(1982).

Remerciements: T.M., F.S et A.K. remercient le CONACYT(Mexique) pour leurs bourses et aide

financière. Nous remercions Pr P.Joseph-Nathan, J.Espeñeira, L.Velasco, A.Bojórquez (spectroscopie)

(Received in France 28 October 1982)