

DERIVES 14-HYDROXYLES DE LA VINCADIFFORMINE ET DE LA VINCAMINE

C. CARON-SIGAUT, L. LE MEN-OLIVIER, G. HUGEL, J. LÉVY et J. LE MEN*

Faculté de Pharmacie (E.R.A. au C.N.R.S. No. 319), 51, rue Cognacq-Jay, 51096 Reims Codex, France

(Received in France 7 June 1977; Received in the UK for publication 18 May 1978)

Abstract—Hydroboration-oxidation of tabersonine 1 yielded as major product 14 β -hydroxy vincadifformine 9b, which was correlated with 14 β -hydroxy N(1)-methyl 2 β -H, 16 β -H dihydro vincadifformine 6b (previously prepared and characterised), and 14 α -hydroxy vincadifformine 9a as minor product. The regio- and stereoselectivity of hydroboration-oxidation were interpreted. 9a and 9b were respectively oxidised and rearranged to the corresponding 14-hydroxy vincamines 13a and 13b. The coupling constants of H(14) on the NMR of the acetyl derivatives of 9a, 9b, 13a and 13b are consistent with an inversion of N(4) during the rearrangement leading from the vincadifformine to the vincamine skeleton.

Dans une publication précédente¹ a été reportée l'hydroboration-oxydation de la N(1)-méthyl dihydro-2 β -H, 16 β -H tabersonine 3, qui conduit au dérivé hydroxy-14 β 6b (dérivé acétylé 7b), dont la structure a été établie principalement sur la base des spectres de RMN du ¹³C.

La présente publication décrit l'hydroboration-oxydation de la tabersonine 1 elle-même, ainsi que le réarrangement oxydatif des hydroxy-14 vincadifformines 9a et 9b en résultant, qui conduit aux hydroxy-14 vincamines correspondantes 13a et 13b.

Dérivés hydroxylés en 14 de la vincadifformine

L'hydroboration-oxydation de la tabersonine 1 (M^+ , 336; ion "pipéridinique" p_1 , à m/e 122) conduit, avec un rendement global de 90%, à deux alcools: 9a (20%) (dérivé O-acétylé 10a) et 9b (80%) (dérivé O-acétylé 10b) dont la nature épimère est déduite de leurs spectres de masse pratiquement identiques (M^+ 354; ion "pipéridinique" p_2 , m/e 140), et de leur oxydation (diméthylsulfoxyde-anhydride acétique²) en une même cétone 12 (M^+ , 352). Un sous-produit de l'oxydation de l'alcool 9b est constitué par l'éther-oxyde soufré 11b (M^+ 414) qui régénère l'alcool 9b par réduction dans les conditions de Corey³ ou de Yamada.⁴

La réduction de la double liaison 2,16⁵ de l'alcool 9b conduit à l'alcool dihydrogéné 4b, dont le dérivé O-acétylé 5b est préparé. Pour des raisons d'encombrement stérique, l'atome d'azote N(1) ne s'acétyle pas dans les conditions utilisées. L'alcool dihydrogéné 4b conduit par N(1)-méthylation au composé 6b dont le dérivé O-acétylé 7b est préparé. Les dérivés 6b et 7b sont identiques en tous points aux composés antérieurement décrits.¹ Ces corrélations chimiques fixent la structure et la configuration des composés 4b, 5b, 9a, 10a, 9b, 10b, 11b et 12.

Dérivés hydroxylés en 14 de la vincamine et de l'épi-16 vincamine

Traité successivement par deux équivalents d'un peracide et par un équivalent de triphénylphosphine dans les conditions définies dans ce laboratoire,⁶ l'hydroxy-14 α vincadifformine 9a se réarrange pour fournir l'hydroxy-14 α vincamine 13a (dérivé o-acétylé 15a) accompagnée d'hydroxy-14 α épi-16 vincamine 14a. De la même façon, l'hydroxy-14 β vincadifformine 9b conduit

à l'hydroxy-14 β vincamine 13b (dérivé O-acétylé 15b) accompagnée d'hydroxy-14 β épi-16 vincamine 14b.

Les spectres IR, UV, de masse et de RMN de ces dérivés de la vincamine sont en parfait accord avec les structures proposées (voir Expérimentale).

Configuration de l'atome d'azote basique N(4) des dérivés de la vincadifformine et de la vincamine

Les spectres IR (CHCl₃) de la tabersonine 1, de la vincadifformine 8, et de tous leurs dérivés étudiés ci-avant présentent des "bandes de Bohlmann",⁷ ce qui indique une relation *trans* entre H(21) et le doublet libre de l'atome d'azote basique N(4), entraînant pour le cycle D une conformation "chaise" thermodynamiquement la plus probable (cf formule 16, tabersonine).

Une telle conformation du cycle D place le substituant 14 β R₁, hydroxy ou acétoxy, des dérivés 6b, 9b, 6b, 7b, 9b, 10b et 11b dans l'orientation axiale et le substituant 14 α R₂, hydroxy ou acétoxy de 9a et 10a dans l'orientation équatoriale. En accord avec cette conclusion, la constante de couplage apparente en RMN du H(14) dans le dérivé 14 α -acétoxy 10a (signal à 5,1 ppm) apparaît beaucoup plus grande que celle de H(14) dans le dérivé 14 β -acétoxy correspondant 10b (signal à 5,0 ppm) (Fig. 1).

A l'opposé, l'acétoxy-14 α vincamine 15a montre pour H(14) un signal étroit, indiquant une orientation axiale du substituant acétoxy, alors que l'acétoxy-14 β vincamine 15b montre pour le même proton un signal plus large, indiquant une orientation équatoriale du substituant acétoxy (Fig. 1).

Ces observations, jointes à l'absence de bandes de Bohlman sur les spectres IR de 15a et 15b, montrent que les dérivés hydroxylés 13a, 14a, 13b et 14b présentent la même conformation que celle de la vincamine représentée en 17.

Discussion: régio- et stéréosélectivité de l'hydroboration-oxydation

Etudiant l'hydroboration-oxydation de N-alkyl pipéridines-3, Lyle et coll.⁸ invoquent la formation primitive d'un dérivé quaternaire amineborane, dont la charge positive sur l'azote basique oriente la fixation d'un deuxième substituant BH₂, et rend compte de la régiosélectivité de l'oxydation (carbone 3)⁹ (Fig. 2).

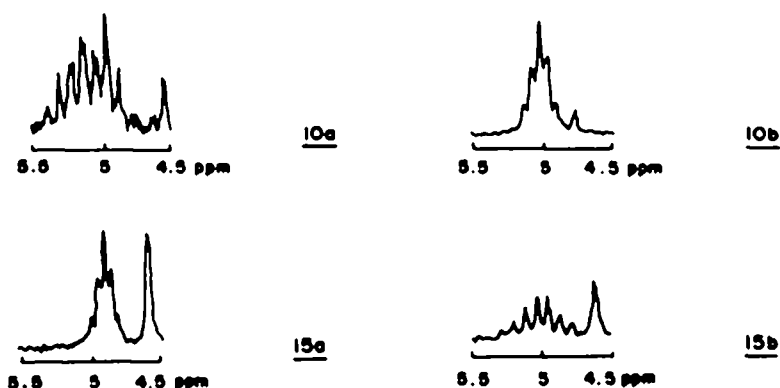


Fig. 1.

La tabersonine possédant un enchaînement de type pipéridine-3, l'hydroxylation régiospécifique du carbone 14 de l'alcaloïde pouvait être attendue. D'ailleurs, il a été possible de mettre en évidence par CCM la formation de deux dérivés borés polaires, l'un correspondant vraisemblablement à un composé mono-boré impliquant l'atome d'azote basique devenu quaternaire, l'autre à un composé di-boré.

Or, il a été montré lors de l'étude par les rayons X de l'aspidospermine¹⁰ (qui possède le même squelette que la tabersonine 1) et de son iodométhyle^{11,12} que la quaternarisation de l'atome d'azote basique s'accompagne d'une inversion.

Dès lors on peut penser qu'il en va de même lors de la formation primitive du dérivé mono-boré quaternaire de la tabersonine, qui pourrait être représenté par la formule 18. Il en résulterait un encombrement supplémentaire de la face α de la molécule, ce qui rendrait compte de l'approche préférentielle de la deuxième molécule de diborane par la face β , moins encombrée. L'intermédiaire boré-14 β ainsi formé subirait ensuite, avec réaction de configuration¹³ la coupure oxydative de la liaison carbone-bore.

PARTIE EXPERIMENTALE

Hydroboration-oxydation de la tabersonine 1 hydroxy-14 β et 14 α : sténodiformine 9b et 9a

A une solution de 336 mg de tabersonine (1) (1 mmole) dans 3 ml de THF anhydre et déperoxyté sont ajoutés à 0° 115 mg de NaBH₄ puis 0,4 ml de (C₂H₅)₂OBF₂. La réaction est poursuivie 2 heures sous N₂ à 0°, puis l'excès de diborane est détruit par quelques ml d'H₂O, 0,5 ml de NaOH 3N et 0,36 ml d'H₂O₂ à 60 volumes sont ajoutés à la solution qui est chauffée à 60° pendant 45 min. La solution est extraite par le CHCl₃, lavée, séchée et évaporée. 308 mg de produit brut sont obtenus. La séparation en CCM (solvant, CHCl₃: 9b, MeOH:4) du produit brut donne 160 mg de 9b et 30 mg de 9a.

Hydroxy-14 β sténodiformine 9b: non cristallisé; [α]_D -431° (c = 1; CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} : 218, 298, 328; IR (CHCl₃) 3450 (OH lib), 2808, 2700 cm⁻¹, 1680, 1620 cm⁻¹; SM C₂₁H₂₉O₃N₂ M⁺ 354, principaux pics à 338, 214, 140 (100%); RMN (CDCl₃) δ : 0,65 (t; 3H; CH₂-CH₃); 3,8 (s; 3H; COOCH₃); 2,3-2,5 ppm (m; 1H; C₁₄-H).

Hydroxy-14 α sténodiformine 9a: cristallisé (CHCl₃) P: 97°; [α]_D -230° (c = 1; CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} : 218, 298, 328; IR (CHCl₃) 3450, 2800, 2750, 1680, 1610 cm⁻¹; SM C₂₁H₂₉O₃N₂ M⁺ 354, principaux pics à 200, 140 (100%); RMN (CDCl₃) δ : 0,7 (t; 3H; CH₂-CH₃); 3,82 (s; 3H; COOCH₃); 2,7-2,9 (m; 1H; C₁₄-H). Ce composé est plus polaire que 9b.

Acétylation de 9b et 9a: 10b et 10a

100 mg de 9b sont dissous dans 1 ml de pyridine anhydre et 1,5 ml d'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est laissé

24 h à température du laboratoire. Après alcalinisation, extraction par le CHCl₃, lavage, séchage et évaporation 90 mg d'une laque blanche sont obtenus, soit un rendement brut en 10b de 90%. La même méthode est utilisée pour la préparation de 10a, à partir de 9a.

Acétoxy-14 β sténodiformine 10b: non cristallisé; [α]_D -160° (c = 0,5; CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} : 223, 297, 328; IR (CHCl₃) 2800, 2750, 1740, 1680, 1610, 1240 cm⁻¹; SM C₂₃H₂₉O₄N₂ M⁺ 396 principaux pics à 336, 182 (100%); RMN (CDCl₃) δ : 0,65 (t; 3H; CH₂-CH₃); 2,15 (s; 3H; O-CO-CH₃); 3,8 (s; 3H; COOCH₃); 4,9-5,1 (masail; 1H; C₁₄-H) (Fig. 1).

Acétoxy-14 α sténodiformine 10a: non cristallisé; [α]_D -260° (c = 0,5; CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} : 227, 297, 327; IR (CHCl₃) 2800, 2750, 1740, 1680, 1610, 1240 cm⁻¹; SM C₂₃H₂₉O₄N₂ M⁺ 396 principaux pics à 336, 182 (100%); RMN (CDCl₃) δ : 0,68 (t; 3H; CH₂-CH₃); 2,09 (s; 3H; O-CO-CH₃); 3,8 (s; 3H; COO-CH₃); 4,85-5,3 ppm (masail; 1H; C₁₄-H) (Fig. 1).

Oxydation des dérivés 9b et 9a: 12 et 11b

1 mmole de 9b (soit 354 mg) est dissoute dans 3 ml de DMSO et 2 ml (soit 20 mmoles) d'anhydride acétique. L'agitation est maintenue pendant 12 h à température ordinaire. Le mélange est ensuite noyé à l'eau, alcalinisé par NH₄OH, et une fois le flocculat rassemblé, la solution est filtrée. Le flocculat est lavé à 90%, puis redissous dans CHCl₃, lavé, séché et évaporé. 330 mg de produit brut sont obtenus. La CCM préparative fournit 120 mg de 12 et 100 mg de 11b.

Oxo-14 sténodiformine 12: non cristallisé; [α]_D -70° (c = 0,5; CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} : 227, 298, 328; IR (CHCl₃) 2800, 2750, 1730, 1680, 1610 cm⁻¹; SM C₂₁H₂₉O₃N₂ M⁺ 352 principaux pics à 214, 130 (100%); RMN (CDCl₃) δ : 0,66 (t; 3H; CH₂-CH₃); 3,75 (s; 3H; COOCH₃).

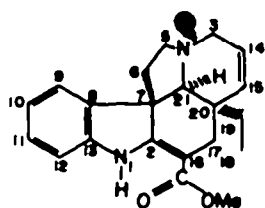
Méthyl thiométhyle oxy-14 β sténodiformine 11b: non cristallisé; [α]_D -408° (c = 0,6; CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} : 227, 297, 328; IR (CHCl₃) 2800, 2760, 1680, 1610 cm⁻¹; SM C₂₂H₂₉O₃N₂S M⁺ 414 principaux pics à 294, 200 (100%); RMN (CDCl₃) δ : 0,65 (t; 3H; CH₂-CH₃); 2,2 (s; 3H; S-CH₃); 3,78 (s; 3H; COOCH₃); 4,72 (s; 2H; O-CH₂-S).

Hydrolyse de la chaîne méthyl thiométhyl éther de 11b: 9b

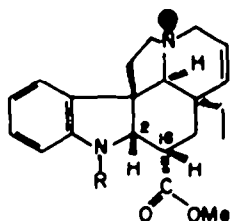
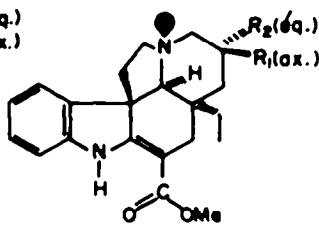
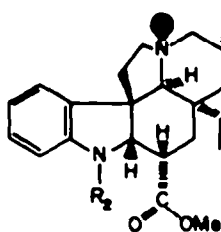
1 mmole (soit 414 mg) de 11b est dissoute dans une solution acétronitrile/H₂O (4/1) et 1,5 mmole de HgCl₂ (soit 407 mg) sont ajoutés. L'agitation est poursuivie pendant 4 heures à température ordinaire. La solution est filtrée, étalée par l'éther, lavée par une solution d'acétate d'ammonium. La phase aqueuse est extraite par l'éther puis les extraits organiques rassemblés sont lavés, séchés et évaporés. 350 mg de produit identique en tous points à 9b sont obtenus.

Réduction de la double liaison-2,16 de l'hydroxy-14 β sténodiformine 9b: 6b

2 mmoles de NaBH₄CN (soit 126 mg) sont ajoutés à une solution de 1 mmole de 9b (soit 354 mg), dans 1 ml d'acide acétique. Après 1 h 30 de réaction à température ordinaire, la solution est alcalinisée et extraite par le CHCl₃. Les 335 mg de



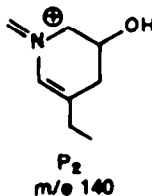
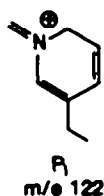
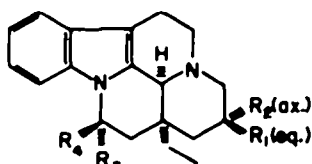
1: tabersonine



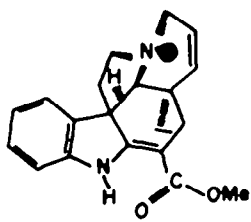
2: R = H
3: R = Me

	R ₁	R ₂
4b:	OH	H
5b:	OAc	H
6b:	OH	Me
7b:	OAc	Me

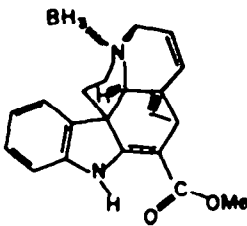
	R ₁	R ₂
8:	H	H
9a:	H	OH
10a:	H	OAc
9b:	OH	H
10b:	OAc	H
11b:	OCH ₂ SMe	H
12:		



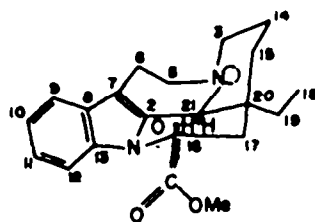
	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
13a:	H	OH	COOMe	OH
14a:	H	OH	OH	COOMe
15a:	H	OAc	COOMe	OH
13b:	OH	H	COOMe	OH
14b:	OH	H	OH	COOMe
15b:	OAc	H	COOMe	OH



16: tabersonine



18



17: vincamine

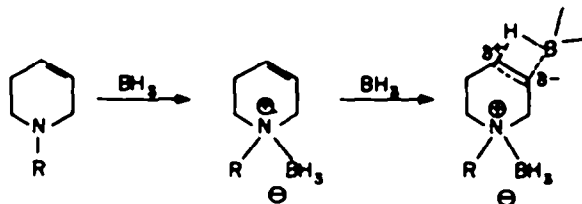


Fig. 2.

produit brut (rendement de 99%) obtenu fournissant par chromatographie la dihydro-2*R*, 16*β* hydroxy-14 *β* vincadifformine 4b: non cristallisé; $[\alpha]_D^{25} -35^\circ$ (c = 1; CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} : 214, 248, 383; IR (CHCl₃) 3458, 2900, 2768, 1730, 1610 cm⁻¹; SM C₂₇H₃₂O₂N₂ M⁺ 356; principaux pics à 278, 252, 140 (100%); RMN (CDCl₃) δ 0,65 (t; 3H; CH₂CH₃); 3,65 (d; 1H; C-1; J = 2,5 Hz); 3,75 (s; 3H; COOCH₃).

Acétylation de 4b: dihydro-2*R*, 16*β* acétoxy-14*β* vincadifformine 5b

100 mg de 4b traité comme précédemment ont fourni 87 mg de 5b: non cristallisé; $[\alpha]_D^{25} -24^\circ$ (c = 1; CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max} : 216, 248, 383; IR (CHCl₃) 1880, 2768, 1730, 1610 cm⁻¹; SM C₂₇H₃₂O₄N₂ M⁺ 398; principaux pics à 312, 252, 182 (100%); RMN (CDCl₃) δ 0,65 (t; 3H; CH₂CH₃); 2,15 (s; 3H; O-CO-CH₃); 3,65

(d; 1H; C₇-H; J = 2,5 Hz); 3,75 (s; 3H; COOCH₃); 4,9-5,1 (massif; 1H; C₁₇-H; J = 12 Hz).

Méthylation de l'azote N₁₀ de 6b: N-méthyl dihydro-2β, 16β hydroxy-14β vincadiforimine 6b: 60 mg de 6b dissous dans 0,5 ml d'acide acétique et 3 ml de formol sont additionnés de 20 mg de NaBH₄CN. L'agitation est poursuivie 1 h à température de laboratoire. Après alcalinisation et extraction 52 mg de produit brut sont obtenus. 6b: non cristallisé; [α]_D + 60° (c = 2; CHCl₃); UV (MeOH) λ_{max}: 215, 254, 306; IR (CHCl₃) 2800, 2700, 1730, 1610 cm⁻¹; SM C₂₃H₃₂O₅N₂ M⁺ 370 principaux pics à 339, 384, 226, 140 (100%); RMN (CDCl₃) δ 0,65 (t; 3H; CH₂CH₃); 2,6 (s; 3H; N-CH₃); 3,65 (d; 1H; C₇-H; J = 2 Hz); 3,75 (s; 3H; COO-CH₃). 6b est identique au produit antérieurement décrit.¹

Acétylation de 6b: N-méthyl dihydro-2β, 16β acétoxy-14β vincadiforimine 7b

50 mg de 6b traités comme précédemment fournissent 40 mg de 7b; non cristallisé; [α]_D + 18° (c = 2; CHCl₃); UV (MeOH) 215, 254, 306; IR (CHCl₃) 2800, 2700, 1730, 1610 cm⁻¹; SM C₂₅H₃₂O₆N₂ M⁺ 412 principaux pics à 326, 284, 268, 182(100%) RMN (CDCl₃) δ 0,65 (t; 3H; CH₂-CH₃); 2,0 (s; 3H; O-CO-CH₃); 2,62 (s; 3H; N-CH₃); 3,65 (d; 1H; C₇-H); 3,75 (s; 3H; COOCH₃). 7b est identique au produit antérieurement décrit.¹

Réduction de la cétone 12: 9b, 9a

650 mg de 12 sont dissous dans 10 ml de MeOH. Après refroidissement de la solution à 0°, 400 mg de KBH₄ sont ajoutés progressivement et la réaction est poursuivie 2 h à 0°. Après extraction par le CHCl₃, lavage, séchage et évaporation, 633 mg d'un mélange de 60% de 9b et 40% de 9a sont séparés par CCM.

Transposition oxydative des hydroxy vincadiforimines 9b et 9a: hydroxy vincamines 13b et 13a

Une solution de 200 mg de 9b (ou 9a) dans 50 ml de benzène est traitée par 250 mg d'acide p-nitroperbenzoïque pendant 12 h sous agitation, à température de laboratoire. Après évaporation du benzène à température ordinaire, le résidu est dissous dans 30 ml d'un mélange acide acétique-eau (90-10) et 244 mg de triphénylphosphine sont ajoutés. Après 48 h de réaction la solution est additionnée d'eau, et le triphénylphosphine oxyde est extrait par le benzène en six fois. La solution restante est alcalinisée par le bicarbonate de sodium et extraite par CH₂Cl₂. La séparation en CCM du produit brut fournit pour 9b 50 mg de 13b et des traces de 14b. Par la même méthode 9a fournit 40 mg de 13a et des traces de 14a.

Hydroxy-14 β vincamine 13b. Cristallisé (méthanol, acétone) F = 250°; [α]_D + 18° (c = 1; pyridine); UV (MeOH) λ_{max}: 228, 275, 282, 291; IR (CHCl₃) 3450, 1735, 1450 cm⁻¹; SM C₂₁H₂₈O₄N₂ M⁺ 370 principaux pics à 352, 323, 311, 293; (RMN (CDCl₃) δ 0,92 (t; 3H; CH₂-CH₃); 2,2 (s; 2H; C₁₇-H₂); 3,82 (s; 3H; COOCH₃).

Hydroxy-14 α vincamine 13a. Cristallisé (CHCl₃); F = 135-140°; [α]_D + 45° (c = 1; pyridine); UV (MeOH) λ_{max}: 227, 273, 281, 290; IR (CHCl₃) 3400-3300 (large bande), 1735, 1450 cm⁻¹; SM C₂₁H₂₈O₄N₂ M⁺ 370 principaux pics à 352, 323, 311, 310, 284; RMN (CDCl₃) δ 0,98 (t; 3H; CH₂-CH₃); 2,15 (s; 2H; C₁₇-H₂); 3,81 (s; 3H; COOCH₃).

Hydroxy-14 β 4p-16 vincamine 14b. UV (MeOH) λ_{max}: 228,

275, 283, 291; IR (CHCl₃) 3450, 1735, 1450 cm⁻¹; SM C₂₁H₂₈O₄N₂ M⁺ 370 principaux pics à 352, 322, 311, 310, 293, 284, 268, 224.

Hydroxy-14 α 4p-16 vincamine 14a. UV (MeOH) λ_{max}: 228, 275, 282, 292; IR (CHCl₃) 3450, 1735, 1450 cm⁻¹; SM C₂₁H₂₈O₄N₂ M⁺ 370 principaux pics à 352, 322, 311, 310, 284, 268, 224.

Acétylation de 13b et 13a: 15b et 15a

100 mg de 13b (ou de 13a) traités comme ci-dessus² ont fourni 90 mg de 15b (ou de 15a).

Acétoxy-14 β vincamine 15b. Non cristallisé; [α]_D + 6° (c = 1; pyridine); UV (MeOH) λ_{max}: 228, 263, 280, 290; IR (CHCl₃) 3450, 1730, 1450; SM C₂₃H₃₂O₅N₂ M⁺ 412 principaux pics à 394, 353, 310, 305, 266, 224; RMN (CDCl₃) δ 0,98 (t; 3H; CH₂-CH₃); 1,95 (s; 3H; O-CO-CH₃); 3,8 (s; 3H; COOCH₃); 4,75-5,20 (m; 1H; C₁₇-H) (Fig. 1).

Acétoxy-14 α vincamine 15a. Non cristallisé; [α]_D - 8° (c = 1; pyridine); UV (MeOH) λ_{max}: 227, 272, 281, 290; IR (CHCl₃) 3400, 1740, 1450, 1240 cm⁻¹; SM C₂₃H₃₂O₅N₂ M⁺ 412 principaux pics à 394, 365, 353, 310, 305, 266; RMN (CDCl₃) δ 0,85 (t; 3H; CH₂-CH₃); 2,10 (s; 3H; O-CO-CH₃); 3,85 (s; 3H; COO-CH₃); 4,90-5,05 (m; 1H; C₁₇-H) (Fig. 1).

Note: Caractérisation des dérivés borés intermédiaires

Lors de la réaction d'hydroboration (réaction 1) deux intermédiaires sont successivement isolés par évaporation à température ordinaire et CCM sur silice. (a) 1er dérivé: CCM: R_f = 0,5 (solvant CHCl₃:95; MeOH:5); IR(CHCl₃) 3408, 2990, 2390, 2270, 1670, 1620 cm⁻¹. (b) 2ème dérivé: CCM: R_f = 0,3 (solvant CHCl₃:95; MeOH:5).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹G. Lukacs, M. de Bellefon, L. Le Men-Olivier, J. Lévy et J. Le Men, *Tetrahedron Letters* 487 (1974).
- ²J. D. Albright et J. Goldmann, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 2416 (1967).
- ³E. J. Corey et M. G. Bock, *Tetrahedron Letters* 3269 (1975).
- ⁴K. Yamada, K. Kato, H. Nagae et Y. Hirata, *Tetrahedron Letters* 69 (1976).
- ⁵M. Doë de Maimreville, J. Lévy et J. Le Men, *Séance de Communications à la Société Chimique de France*, section de Reims (mai 1971); ⁶M. Doë de Maimreville, Thèse Doctorat d'Etat de Sciences, Reims (7 juillet 1976).
- ⁷G. Hugel, J. Lévy et J. Le Men, *C. R. Acad. Sc. Paris* 274, 1350 (1972); ⁸G. Hugel, B. Gourdiar, J. Lévy et J. Le Men, *Tetrahedron Letters* 1597 (1974).
- ⁹L. A. Crabb, R. F. Newton et D. Jackson, *Chem. Rev.* 71, 121 (1971).
- ¹⁰R. E. Lyle, K. R. Carle, C. R. Edelson et C. K. Spicer, *J. Org. Chem.* 38, 802 (1970).
- ¹¹Selon Z. Polivka et M. Feries, *Coll. Czech. Chem. Comm.* 38, 2392 (1970) la régiosélectivité de l'oxydation des N-alkyl-pipéridines-3 peut dépendre des conditions opératoires.
- ¹²N. Sakabé, Y. Sendo, I. Iijima et Y. Ban, *Tetrahedron Letters* 2527 (1969).
- ¹³J. F. Mills et S. C. Nyberg, *J. Chem. Soc.* 1458 (1960).
- ¹⁴O. Kennard, K. A. Kerr, D. G. Watson, J. K. Fawcett et L. Riva di Sansaverino, *Chem. Comm.* 1286 (1967).
- ¹⁵G. M. L. Cragg, *Organoboranes in Organic Synthesis*, Vol. 1 Chap. 4, p. 128. M. Dekker, New York, (1973).