

REDUCTIONS PAR LES HYDRURES ET HYDROBORATION ETUDE DE LA STEREOSELECTIVITE DE NOUVELLES VOIES D'ACCES AUX 3-ARYLMETHYL-4-CHROMANOLS (HOMOISOFILAVANOLS)

Michel GOMIS et B. Serge KIRKIACHARIAN*

Laboratoire de Chimie Thérapeutique
Faculté de Pharmacie de PARIS-SUD
5, rue J. B. Clément
92296 CHATENAY - MALABRY Cedex (France)

(Received in Belgium 25 January 1990)

Abstract - The reduction of 3-arylmethyl-4-chromanones by sodium borohydride, lithium tri-tert-butoxyaluminum hydride and hydroboration followed by oxydation of 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines lead to mixtures of Cis and Trans diastereoisomers of 3-arylmethyl-4-chromanols (homoisoflavanols). The reduction of 3-arylmethyl-4-chromanones by diborane or bis-tert-butylthioethane diborane (BTED) is stereoselective and forms Cis and Trans diastereoisomers with excellent yields ; the use of 9-borabicyclo-[3.3.1]-nonane (9-BBN) decreases this stereoselectivity.

Résumé - La réduction des 3-arylméthyl-4-chromanones par le borohydrure de sodium et l'hydrure de tri-tert-butoxyaluminium lithium ainsi que l'hydroboration suivie de l'oxydation des 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines conduisent à des mélanges de 3-arylméthyl-4-chromanols (homoisoflavanols) diastéréoisomères Cis et Trans. La réduction des 3-arylméthyl-4-chromanones par le diborane ou le bis-tert-butylthioéthane diborane (BTED) forme les diastéréoisomères Cis avec d'excellents rendements ; l'emploi du 9-bora-bicyclo-[3.3.1]-nonane (9-BBN) diminue cette stéréosélectivité.

INTRODUCTION

Les homoisoflavanones constituent un groupe homogène d'hétérocycles oxygénés naturels présents principalement dans les cires recouvrant l'épiderme des écailles des bulbes et les tissus d'espèces d'Eucomis : *E. bicolor*, *E. autumnalis*, *E. punctata* (1-5) d'*Ophiopogon japonicus* (6-7) de *Scilla scilloïdes* (8) de la famille des Liliacées ainsi que d'une guttiférale *Garcinia dulcis* (9).

Ces composés se rapprochent des isoflavanoides tant par leur biosynthèse qui se déroule à partir d'un précurseur commun constitué d'un ensemble en $C_6C_3C_6$ (10) que par leur comportement en tant que phytoalexines. En effet, les homoisoflavanones (11) au même titre que les isoflavanones (12 - 13) et les isoflavanes (14) sont capables d'inhiber la croissance des micromycètes parasites et en particulier de *Phytophthora parasitica* datsur ainsi que de diverses enzymes participant aux processus parasitaires (13). Dans ces conditions, il a paru intéressant de connaître quelle pouvait être l'activité antiparasitaire de produits de réduction plus poussée de ces dérivés, les 3-arylméthyl-4-chromanols (homoisoflavanols). De plus, la possibilité de découvrir de tels produits dans la nature, au même titre que ceux des flavones et des isoflavones (15) ajoutait un intérêt complémentaire à leur préparation.

Sachant que la réduction de 3-arylidène-4-chromanones à l'aide de l'hydrure d'aluminium lithium permet d'accéder à des mélanges de deux homoisoflavanols diastéréoisomères Cis et Trans avec formation prépondérante de dérivés Trans (16), il était donc utile de disposer de méthodes de synthèse stéréosélectives en vue d'accéder à des quantités suffisantes de chaque type de diastéréoisomère.

Nous avons été ainsi conduits à explorer la stéréosélectivité de diverses voies d'accès aux homoisoflavanols ci-dessous:

- réduction de 3-aryl-4-chromanones (17-20), au moyen d'hydrures à caractère nucléophile: borohydrure de sodium, hydrure de tri-tert-butoxyaluminium lithium et d'hydrures à caractère électrophile: diborane, bis-tert-butylthioéthane diborane (BTED) et le 9-bora-bicyclo-[3.3.1]-nonane (9-BBN). L'hydrure de tri-tert-butoxyaluminium lithium et le 9-bora-bicyclo-[3.3.1]-nonane ont été choisis, afin d'étudier l'influence de l'encombrement stérique de ces agents réducteurs sur la stéréosélectivité de la réaction en vue d'orienter la formation prépondérante de l'un des diastéréoisomères.

- hydroboration suivie d'oxydation (21-22) de 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines (28), devant conduire aux homoisoflavanols correspondants, conformément aux résultats déjà connus dans le cas de diverses coumarines et 4-hydroxy-coumarines (23-27).

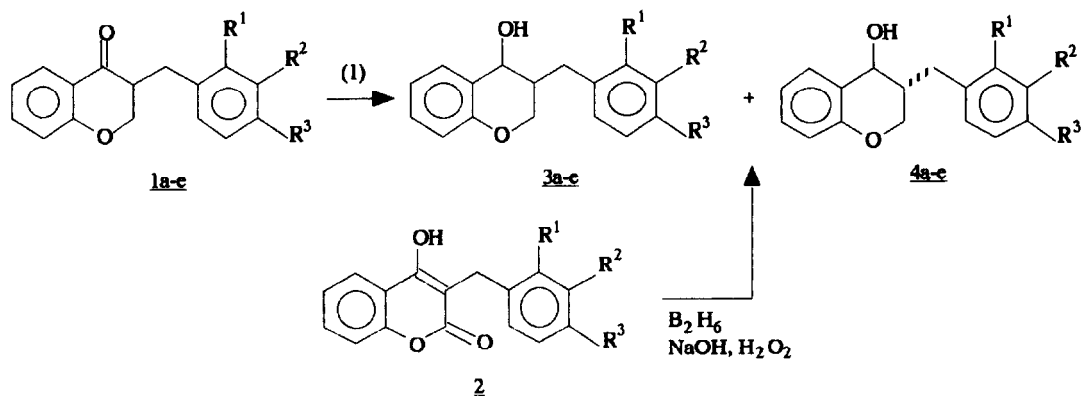
RESULTATS

1- Réduction des 3-arylméthyl-4-chromanones par les hydrures à caractère nucléophile

Dans le cas des réactions par les hydrures à caractère nucléophile, la réduction des 3-arylméthyl-4-chromanones 1 a-e a tout d'abord été réalisée à l'aide du borohydrure de sodium dans le méthanol sec, additionné de tétrahydrofur anhydre en vue de faciliter la solubilisation.

Elle conduit dans tous les cas à la formation de deux séries de 3-arylméthyl-4-chromanols diastéréoisomères. Une série A comprenant les dérivés Cis 3 a-e et une série B correspondant aux composés Trans 4 a-e, conformément aux Schéma 1 ci-après.

SCHEMA 1




(1) : NaBH_4 ; $\text{Li}(\text{t-BuO})_3\text{AlH}$; B_2H_6 ; BTED; 9-BBN

La structure de ces dérivés a été établie par l'analyse et l'identité de leurs spectres infrarouge, de ^1H et ^{13}C RMN, ainsi que par l'épreuve du point de fusion mélangé avec des échantillons de référence précédemment préparés par réduction des 3-arylidène-4-chromanones à l'aide de l'hydrure d'aluminium lithium (16). L'examen des résultats présentés dans le tableau 1 permet de noter que ces réductions ne sont pas stéréosélectives.

On peut cependant relever que l'encombrement stérique du groupe aralkyle favorise la formation des dérivés Cis. C'est ainsi que les groupes 3-(2-naphtylméthyl) et 3-(3,4-diméthoxybenzyl) conduisent aux composés Cis avec des proportions plus élevées, par comparaison au groupe 3-benzyl. En revanche, dans le cas du groupe 3-(4-méthoxybenzyl), les résultats sont inversés et c'est le dérivé Trans qui devient majoritaire. Ces variations dans les proportions des diastéréoisomères formés pourraient être en rapport avec les effets stérique et électronique exercés par l'ensemble du groupe aralkyl.

Dans le cas de l'hydrure de tri-tert-butoxy aluminium lithium, les résultats obtenus permettent de noter qu'il ne se produit pas de modification notable dans les proportions des deux diastéréoisomères formés par rapport au borohydrure de sodium (tableau 1). On peut donc conclure que l'encombrement stérique de l'hydrure nucléophile n'améliore pas la stéréosélectivité de la réduction des 3-arylméthyl-4-chromanones.

TABLEAU 1
Réduction des 3-aralkyl-4-chromanones par les hydrures à caractère nucléophile

Composés	R ¹	R ²	R ³	Agent Réducteur	Série A		Série B	
					Dérivés	% Cis	Dérivés	% Trans
3-benzyl-4-chromanone 1a	H	H	H	NaBH ₄	3a	45	4a	55
				Li(t-BuO) ₃ AlH	3a	55	4a	45
3-(2-méthoxybenzyl) - 4 - chromanone 1b	OCH ₃	H	H	NaBH ₄	3b	72	4b	28
				Li(t-BuO) ₃ AlH	3b	70	4b	30
3-(4-méthoxybenzyl) - 4 - chromanone 1c	H	H	OCH ₃	NaBH ₄	3c	22	4c	78
3-(3,4-diméthoxybenzyl) - 4 - chromanone 1d	H	OCH ₃	OCH ₃	NaBH ₄	3d	76	4d	24
3-(2-naphtylméthyl) - 4 - chromanone 1e	H			NaBH ₄	3e	60	4e	40

Signalons que ces résultats sont comparables à ceux obtenus dans le cas des 2-méthyl-1-tétralones et des 3-méthyl-4-chromanones à l'aide de divers hydrures à caractère nucléophile et qui forment également des mélanges d'isomères Cis et Trans (29).

2 - Réduction des 3-arylméthyl-4-chromanones par les hydrures à caractère électrophile

Ayant constaté l'absence de stéréosélectivité de la réduction des 3-arylméthyl-4-chromanones par les hydrures à

caractère nucléophile, nous avons cherché à connaître quelle pouvait être l'influence d'hydrures à caractère électrophile sur cette réaction.

Les hydrures retenus ont été le diborane, le bis-tert-buthylthioéthane diborane (BTED) et le 9-bora-bicyclo-[3.3.1]-nonane (9-BBN). Ce dernier, devait permettre de noter l'influence de l'encombrement stérique de l'agent réducteur.

Dans ces conditions, les réactions effectuées dans le THF anhydre permettent d'accéder aux diastéréoisomères Cis avec d'excellents rendements (Tableau 2).

Il est à remarquer que le BTED agit en libérant le BH_3 et conduit de ce fait à des résultats très proches de ceux obtenus avec la solution de borane-tétrahydrofurane. En revanche, les réactions effectuées avec le 9-BBN, hydrure stériquement encombré, se traduisent de façon inattendue par une baisse de sélectivité de la réduction du groupe carbonyle des 3-aralkyl-4-chromanones.

TABLEAU 2

Réduction des 3-aralkyl-4-chromanones par les hydrures à caractère électrophile

Composés	Agent de Réduction	Série A		Série B	
		Dérivés	% Cis	Dérivés	% Trans
3 - (2 - méthoxybenzyl) - 4 - chromanone 1b	BH_3 - THF	3b	88	4b	12
	9 - BBN	3b	76	4b	24
3 - (4 - méthoxybenzyl) - 4 - chromanone 1c	BH_3 - THF	3c	98	4c	2
	9 - BBN	3c	74	4c	26
	BTED	3c	97	4c	3

Ce résultat pourrait être en rapport avec le fait que le groupe aralkyle et le 9-BBN exercent simultanément leurs propres effets stériques.

DISCUSSION

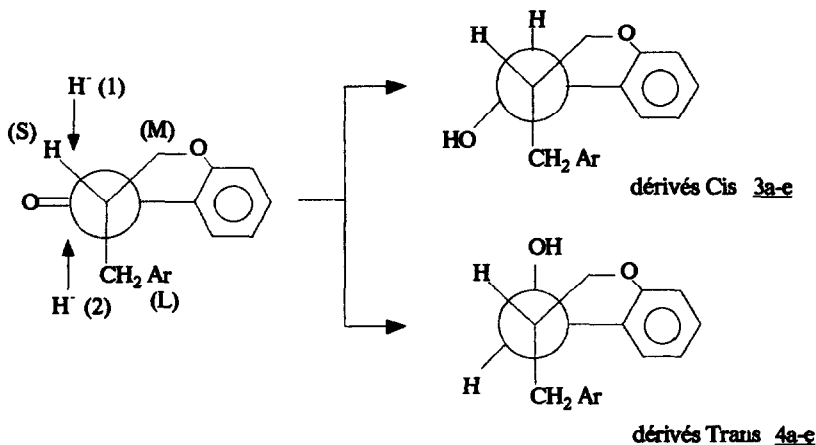
Divers modèles d'état de transition et des règles ont été proposés en vue de prédire la réduction des dérivés carbonyles chiraux au moyen de divers hydrures à caractère nucléophile et électrophile (30-36).

- Réductions par les hydrures à caractère nucléophile

Dans le cas des 3-aralkyl-4-chromanones, on peut relever une faible différence d'encombrement stérique entre les groupes moyen (M) et large (L), ce qui ne permet pas d'orienter l'attaque du groupe carbonyle par l'agent réducteur comme le laisse prévoir la règle de FELKIN - ANH (33-35). De plus l'encombrement stérique ne paraît pas constituer l'unique facteur intervenant dans la sélectivité de la réduction de ces molécules. Il convient de prendre en considération l'interaction du reste aryl (Ar) substitué par un ou deux groupes méthoxy donateurs d'électron, avec

le noyau phényl du chromane ainsi que les effets d'attraction et de répulsion de nature dipolaire. L'ensemble de ces effets aura tendance selon le cas, à peupler davantage l'un des deux conformères de (L) par rapport à l'autre. Dans ces conditions il est difficile de prévoir l'attaque par l'anion nucléophile H^- qui peut se dérouler par les deux voies (1) et (2) ci-dessous, conduisant à des proportions variables des deux diastéréoisomères Cis et Trans, d'où la faible sélectivité de la réduction, conformément au schéma 2 ci-dessous.

SCHEMA 2

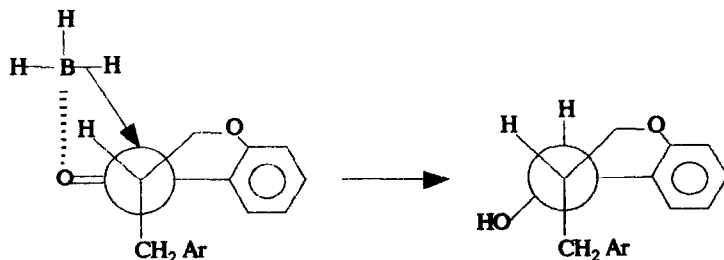


- Réductions par les hydrures à caractère électrophile

Dans le cas des réductions par les hydrures à caractère électrophile, un modèle applicable aux composés éthyléniques a été proposé (36). On peut noter que les réductions avec la solution de borane-tétrahydrofurane et le BTED qui agit en libérant le BH_3 , sont stéréosélectives, contrairement à celles obtenues avec le 9-BBN (tableau 2). Ces résultats permettent d'envisager que l'encombrement stérique de l'hydruire électrophile défavorise la stéréosélectivité de la réduction des 3-benzyl-4-chromanones (tableau II). Par ailleurs les dérivés Cis sont toujours majoritaires et dans le cas de la 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanone, le diastéréoisomère Cis se forme avec une stéréosélectivité de 98%. Ces résultats sont totalement inversés par rapport à ceux obtenus avec le borohydruide de sodium, où l'isomère Trans est prépondérant.

Le schéma 3 ci-dessous permet d'interpréter les résultats obtenus.

SCHEMA 3



Les réductions des 3-benzyl-4-chromanones par les hydrures électrophiles sont à rapprocher de celles précédemment rapportées ou un schéma de réaction anti-CRAM à été proposé (36).

2 - Hydroboration suivie d'oxydation des 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines

L'hydroboration suivie d'oxydation par l'eau oxygénée alcaline (21-22) des coumarines et des 4-hydroxy-coumarines substituées ou non en position 3 ou 4, constitue une voie d'accès générale aux 3- ou 4- chromanols correspondants (22-26).

Il était donc intéressant de connaître quelle pouvait être la stéréosélectivité de cette réaction dans le cas des 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines. De plus, la synthèse de ces molécules étant très aisée, elle pouvait de ce fait présenter un intérêt supplémentaire en tant que voie d'accès aux 3-arylméthyl-4-chromanols .

En effet, les 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines **2** peuvent être préparées en une étape par simple condensation thermique d'un benzylmalonate d'éthyle et d'un phénol convenablement substitués (28). En revanche, la préparation des 3-benzyl-4-chromanones **1** est plus laborieuse et conduit le plus souvent à des mélanges nécessitant une purification chromatographique sur colonne de gel de silice (17-20).

De fait, l'application de cette réaction aux 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines **2**, a effectivement conduit aux 3-benzyl-4-chromanols **3** et **4** attendus, conformément au schéma 1. Cependant, l'examen des résultats obtenus rapportés dans le tableau 3, permet de constater que la formation d'aucun diastéréoisomère n'est prépondérante. L'hydroboration suivie d'oxydation des 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines ne conduit donc pas de façon stéréosélective aux 3-benzyl-4-chromanols attendus.

TABLEAU 3
Hydroboration des 3-aralkyl-4-hydroxy-coumarines

Composés	Série A		Série B	
	Dérivés	% Cis	Dérivés	% Trans
3 - (2 - méthoxybenzyl) - 4 - hydroxy-coumarine 2a	3a	47	4a	53
3 - (3,4 - diméthoxybenzyl) - 4 - hydroxy-coumarine 2b	3b	46	4b	54

CONCLUSION

L'examen de ces résultats permet de souligner les points ci-dessous:

- la réduction des 3-aralkyl-4-chromanones diversement substituées par les hydrures à caractères nucléophile permet de noter que la stéréosélectivité de la réaction dépend non seulement de l'encombrement du groupe carbonyle, mais aussi des effets exercés par l'ensemble du groupe aralkyle et de ses substituants. Dans ces conditions, il est difficile de prévoir la formation préférentielle de l'un ou de l'autre des deux diastéréoisomères, ce qui conduit à des mélanges en proportions variables de 3-benzyl-4-chromanols Cis et Trans :

- la réduction des 3-arylméthyl-4-chromanones par le complexe borane-tétrahydrofuranne et le bis-tert-butylthio-

éthane diborane est stéréosélective et permet de former les dérivés *Cis* avec d'excellents rendements. La réduction de ces mêmes composés par le 9-BBN se traduit par une baisse de la sélectivité de la réaction,

- l'hydroboration suivie d'oxydation par l'eau oxygénée alcaline des 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines n'apporte aucune stéréosélectivité à la préparation des 3-benzyl-4-chromanols .

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres infrarouge, de RMN ^1H et ^{13}C , la séparation et la détermination des pourcentages des diastéréoisomères par chromatographie gaz-liquide sont faits selon des techniques décrites dans un précédent mémoire (16). La structure des diastéréoisomères séparés a été établie par l'analyse, (C : \pm 0,5 %, H : \pm 0,4 %) la superposition de leurs spectres infrarouge, de ^1H et ^{13}C RMN ainsi que par l'épreuve du point de fusion mélangé avec des échantillons de référence de stéréochimie connue (16). Le diborane en solution dans le THF et le 9-bora-bicyclo-[3.3.1]-nonane (9-BBN) sont des produits ALDRICH; le bis-tert-butylthioéthane diborane (BTED) est fourni par la Société EXPANSIA.

1 - Réduction des 3-arylméthyl-4-chromanones par les hydrures à caractère nucléophile

- borohydrure de sodium

* 3-benzyl-4-chromanols *Cis* 3a et *Trans* 4a

Méthode générale. Dans un dicol de 100 ml muni d'un agitateur magnétique, on dissout dans du méthanol additionné de quelques millilitres de T.H.F. 0,177 g (0,74 mmol) de 3-benzyl-4-chromanone . A cette solution on ajoute par petites fractions 0,056 g (1,43 mmol) de borohydrure de sodium en poudre, tout en poursuivant l'agitation à température ambiante pendant 3 heures, la réaction étant suivie par C.C.M. Après addition de quelques cristaux de glace et de 5 ml d'eau pour hydrolyser le borohydrure de sodium n'ayant pas réagi et évaporation du méthanol sous pression réduite, le résidu aqueux est extrait à l'éther éthylique (3 x 50 ml). Les extraits éthers réunis sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité, séchés sur du sulfate de sodium, filtrés et évaporés. On recueille 0,200 g de produit. Ce résidu est redissous dans l'acétonitrile (5 ml). On en prélève 100 microlitres qui sont silylés par le bis-(triméthylsilyl)-trifluoroacétamide. Les dérivés silylés sont analysés par chromatographie en phase gazeuse, ce qui permet de déterminer le pourcentage de chaque diastéréoisomère. Le reste de la solution d'acétonitrile évaporé, est chromatographié sur colonne de gel de silice et élué par un mélange de chloroforme - méthanol (9 - 1). Deux composés sont séparés: 3-benzyl-4-chromanol *Cis* 3a : F 114° C; (0,088 g) 45%
3-benzyl-4-chromanol *Trans* 4a : F 144° C; (0,109 g) 55%

* 3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanols *Cis* 3b et *Trans* 4b

L'application de la méthode générale de réduction précédente à 0,33 g (1,25 mmol) de 3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanone et 0,095 g (2,5 mmol) de borohydrure de sodium permet de récupérer 0,340 g de produit et d'accéder après séparation chromatographique à deux composés:

3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanol *Cis* 3b : F 158° C; (0,074 g) 22%
3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanol *Trans* 4b : F 168° C; (0,260 g) 78%

* 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanols *Cis* 3c et *Trans* 4c

La méthode générale appliquée à 0,33 g (1,25 mmol) de 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanone et 0,095 g (2,5 mmol) de borohydrure de sodium conduit à 0,340 g de produit qui après séparation par chromatographie permet d'accéder aux deux composés:

3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol *Cis* 3c : 124° C; (0,242 g) 72%
3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol *Trans* 4c : 153° C; (0,094 g) 28%

* 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-4-chromanols *Cis* 3d et *Trans* 4d

On utilise la méthode générale avec 0,458 g (1,5 mmol) de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-4-chromanone et 0,105 g (2,7 mmol) de borohydrure de sodium. On recueille 0,455 g de produit qui après séparation chromatographique conduit à deux stéréoisomères.

3-(3,4-diméthoxybenzyl)-4-chromanol *Cis* 3d : F 98° C; (0,343 g) 76%
3-(3,4-diméthoxybenzyl)-4-chromanol *Trans* 4d : F 119° C; (0,106 g) 24%

* 3-(2-naphtylméthyl)-4-chromanols *Cis* 3e et *Trans* 4e

L'emploi de la méthode générale avec 0,36 g (1,25 mmol) de 3-(2-naphtylméthyl)-4-chromanone et 0,095 g (2,6 mmol) de borohydrure de sodium conduit à 0,370 g de produit qui après séparation chromatographique permet d'accéder aux stéréoisomères ci-dessous.

3-(2-naphtylméthyl)-4-chromanol *Cis* 3e : F 113° C; (0,220 g) 60%
3-(2-naphtylméthyl)-4-chromanol *Trans* 4e : F 163° C; (0,147 g) 40%

- hydrures de tri-tert-butoxyaluminium lithium

* 3-benzyl-4-chromanols *Cis* 3a et *Trans* 4a

Méthode générale. Dans un ballon sec de 250 ml muni d'un agitateur magnétique et d'un tube à chlorure de calcium, on dissout 0,476 g (2,0 mmol) de 3-benzyl-4-chromanone dans 100 ml de THF anhydre. Le mélange réactionnel est refroidi vers 0°C dans un bain de glace et la réduction effectuée par l'addition de 5,085 g (20,0 mmol) en petites portions d'hydrure. Lorsque la réaction est achevée (contrôlée par CCM) on hydrolyse par 25 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 5% et sépare les deux phases par décantation. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 50 ml d'éther éthylique qui sont ajoutés à la solution tétrahydrofurannique. Les extraits organiques réunis sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité, séchés sur sulfate de sodium, filtrés et évaporés. Le résidu de 0,485 g traité de façon habituelle permet de séparer les deux diastéréoisomères et de déterminer leur pourcentage en 3-benzyl-4-chromanols Cis **3a** 0,267 g (55%) et Trans **4a** 0,218 g (45%)

*** 3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanols Cis **3b** et Trans **4b****

La même réaction effectuée avec 0,504 g (2,0 mmol) de 3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanone et 5,085 g (20 mmol) hydrure de tri-tert-butoxyaluminium lithium permet d'obtenir 0,545 g d'extrait brut, de séparer les deux diastéréoisomères et de déterminer leur pourcentage.

3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanols Cis **3b** 0,382 g (70%) et Trans **4b** 0,164 g (30%)

2 - Réduction des 3-aralkyl-4-chromanones par les hydrures à caractère électrophile

- borane-tetrahydrofurane

*** 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanols Cis **3c** et Trans **4c****

Méthode générale. Dans un tricol de 100 ml, muni d'un agitateur magnétique, d'une garde à chlorure de calcium et d'une entrée d'azote sec, on dissout la 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanone, 1,3 g (5 mmol) dans 20 ml de THF anhydre. Après refroidissement vers 0°C dans un bain de glace-sel, on ajoute sous azote goutte à goutte, 10 ml d'une solution de diborane 0,4 molaire (40 mmol). Après 1 heure d'agitation, il y a disparition de la chromanone - 4 de départ (contrôlée par CCM). On ajoute alors vers 0°C avec précaution quelques cristaux de glace pour décomposer l'excès de diborane, suivis de 10 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10%. Le mélange réactionnel est évaporé sous pression réduite, extrait par 3 x 50 ml d'éther éthylique. Les extraits étherés réunis sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité, séchés sur sulfate de sodium, filtrés et évaporés. On recueille 1,40 g de produit brut. Celui-ci est constitué en quasi totalité de 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol Cis **3c**. La chromatographie sur colonne de gel de silice permet d'isoler les deux produits suivants:

3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol Cis **3c** F 124°C; (1,36 g) 98%

3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol Trans **4c**: F 153°C; (0,031 g) 2%

*** 3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanols Cis **3b** et Trans **4b****

On applique la méthode générale précédente à 0,268 g (1,0 mmol) de 3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanone dans le THF anhydre, auxquels sont ajoutés 10 ml (6,5 mmol) d'une solution de diborane 0,65 molaire dans le THF. Un recueille 0,275 g de produit final qui après séparation chromatographique conduit à deux produits:

3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanol Cis **3b**: F° 158°C; (0,240 g) 88%

3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanol Trans **4b**: F° 168°C; (0,030 g) 12%

- 9-bora-bicyclo-[3.3.1]-nonane (9-BBN)

*** 3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanols Cis **3b** et Trans **4b****

Méthode générale. Cette réaction est réalisée sous azote dans des conditions anhydres selon une technique bien connue (37). A 0,134 g (0,5 mmol) de 3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanone en solution dans 50 ml de T.H.F. anhydre, on ajoute 0,067 g (0,55 mmol) de 9-B.B.N. solide. Après deux heures d'agitation magnétique le contrôle par chromatographie sur couche mince révèle la présence du produit de départ. On ajoute une nouvelle quantité de 0,067 g (0,55 mmol) de 9-B.B.N. suivie de quatre heures d'agitation magnétique. La disparition totale de la 3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanone de départ a nécessité l'utilisation de 0,201 g (1,64 mmol) de 9-BBN et une durée totale de réaction de huit heures. Après la fin de la réaction (contrôlée par C.C.M.), on ajoute successivement 0,1 ml de méthanol pour décomposer l'excès d'hydrure, 0,2 ml d'une solution aqueuse de soude 3N, 0,15 ml d'eau oxygénée à 30 volumes et on chauffe à 50°C pendant 1 heure, pour oxyder le dérivé d'acide boronique formé. La phase aqueuse est saturée par du carbonate de potassium et le T.H.F. séparé. Le résidu est extrait par 3 x 50 ml d'éther. Les extraits étherés et la solution de tétrahydrofuranne sont lavés à l'eau jusqu'à neutralité, séchés sur sulfate de sodium, filtrés et évaporés. Sur le résidu obtenu, (0,138 g) on pratique la chromatographie sur colonne de gel de silice et la chromatographie gaz-liquide des dérivés silylés ce qui permet de déterminer le pourcentage des deux isomères et de les séparer:

3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanol Cis **3b**: F 158°C; (0,102 g) 76%

3-(2-méthoxybenzyl)-4-chromanol Trans **4b**: F 168°C; (0,032 g) 24%

*** 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanols Cis **3c** et Trans **4c****

La méthode générale précédente est appliquée à 0,134 g (0,5 mmol) de 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanone. Elle a permis d'obtenir 0,136 g de produit qui après séparation par chromatographie aboutit dans les mêmes conditions à deux diastéréoisomères et de déterminer leur pourcentage.

3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol Cis **3c** : F 124°C; (0,099 g) 74%
 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol Trans **4c** : F 153°C; (0,034 g) 26%

- bis-tert-butylthioéthane diborane (BTED)

* 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanols Cis **3c** et Trans **4c**

Méthode générale. Dans un tricol de 100 ml, muni d'une garde à chlorure de calcium, d'un agitateur magnétique et d'une entrée d'azote, on dissout 0,134 g (0,5 mmol) de 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanone dans 50 ml de THF anhydre. On y ajoute sous azote et agitation magnétique 0,077 g (0,329 mmol) de bis-tert-butylthio-éthane diborane. Après la disparition totale du produit de départ (contrôlée par CCM) on ajoute lentement 5 ml d'un mélange de méthanol-THF à 50%. Après évaporation du mélange réactionnel, le résidu est extrait à l'éther. La solution étherée traitée de manière habituelle permet d'isoler (0,140 g) de produit dont la séparation chromatographique donne le pourcentage des deux isomères formés:

3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol Cis **3c** : F° 124°C; (0,134 g) 97%
 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol Trans **4c** : F° 153°C; (0,004 g) 3%

3 - hydroboration des 3-benzyl-4-hydroxy-coumarines **2**

* 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanols Cis **3c** et Trans **4c**

Méthode générale. Dans un dicol de 500 ml, muni d'un agitateur magnétique, d'une entrée d'azote et d'une garde à chlorure de calcium on introduit 3 g de 3-(4-méthoxybenzyl)-4-hydroxy-coumarine **2c** (10,6 mmol) que l'on dissout dans du THF anhydre. A cette solution refroidie vers 0°C, on additionne goutte à goutte sous azote, 80 ml d'une solution 0,8 molaire (64 mmol) de diborane, dans le THF anhydre. A la fin de l'addition du diborane, et retour à la température ambiante, le mélange réactionnel est chauffé durant une nuit à 35°C. Le lendemain, on refroidit le mélange réactionnel à 0°C et on y ajoute avec précaution 30 ml de lessive de soude à 10% suivis de 30 ml d'eau oxygénée à 30 volumes. L'agitation est maintenue à la température ambiante durant 24 heures. La solution est ensuite saturée par du carbonate de potassium, le THF décanté et le résidu extrait par 4 x 50 ml d'éther éthylique. Les extraits étherés sont réunis au THF et évaporés. On obtient après dessiccation (2,85 g) de résidu. Le traitement habituel de cet extrait brut permet de séparer les deux diastéréoisomères et de déterminer leur pourcentage.

3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol Cis **3c** F° C : 124°; (1,30 g) 46%
 3-(4-méthoxybenzyl)-4-chromanol Trans **4c** F° C : 153°; (1,52 g) 54%

* 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-4-chromanols Cis **3d** et Trans **4d**

On applique la méthode générale à 3,12 g (10 mmol) de 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-4-hydroxy-coumarine **2d** que l'on traite par 60 ml (60 mmol) d'une solution molaire de diborane. Le traitement habituel conduit après dessiccation à (2,96 g) de résidu et permet de séparer les deux diastéréoisomères suivants:

3-(3,4-diméthoxybenzyl)-4-chromanol Cis **3d**: F° 98°C; (1,35 g) 46%
 3-(3,4-diméthoxybenzyl)-4-chromanol Trans **4d**: F° 118° - 119°C; (1,58 g) 54%

REFERENCES

- 1 - BOEHLER P. et TAMM Ch., Tetrahedron Lett. 1967, 3479
- 2 - FINCKH R.E. et TAMM Ch., Experientia 1970, 20, 472
- 3 - HELLER W. et TAMM Ch., Helv. Chim. Acta 1978, 61, 1257
- 4 - HELLER W., ANDERMATT P., SCHAAD W.A. et TAMM Ch., Helv. Chim. Acta 1976, 59, 2048
- 5 - HELLER W. et TAMM Ch. in Progress in the Chemistry of Organic Natural Products, Ed. Springer Verlag, VIENNE, NEW-YORK, 1980, 40, 106
- 6 - TADA A., KASAI R., SAITOH T. et SHOJI J., Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 1477
- 7 - TADA A., KASAI R., SAITOH T. et SHOJI J., Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 2039
- 8 - KOUNO I., KOMORI T. et KAWASAKI T., Tetrahedron Lett. 1973, 46, 45790
- 9 - WAJID H.A., WASIUR R., BARRACLOUGH D., MAYNARD R. et SCHEINMANN F., J. Chem.Soc. Perkin.I 1976, 13, 1458
- 10 - DEWICK P.M., Phytochemistry 1975, 14, 983
- 11 - RAVISE A. et KIRKIACHARIAN B.S., Phytopath. Z. 1978, 92, 36
- 12 - HARBORNE J.B., INGHAM J.L., KING L. et PAYNE M., Phytochemistry 1976, 15, 1485
- 13 - RAVISE A. et KIRKIACHARIAN B.S., Phytopath. Z. 1976, 35, 74
- 14 - KIRKIACHARIAN B.S. et RAVISE A., Phytochemistry 1976, 15, 907
- 15 - KARRER W., in Konstitution und Vorkommen der Organischen Pflanzenstoffe. Ed. Birkhäuser Verlag; BASEL, STUTTGART, 1958
- 16 - GOMIS M., KIRKIACHARIAN B.S., LIKFORMAN J. et MAHUTEAU J., Bull. Soc.Chim. Fr 1988, p. 585
- 17 - KIRKIACHARIAN B.S., J. Chem. Soc. Chem. Comm. 1975, p. 162
- 18 - KIRKIACHARIAN B.S. et ALOULOU M., Comptes Rendus Acad. Sci. (II), 1984, 299, 187

- 19- KIRKIACHARIAN B.S. et GOMIS M., *Comptes Rendus Acad. Sci. (II)*, 1982, 295, 27
- 20- FARKAS L., GOTTESEEN A. et NOGRADI M., *Tetrahedron Lett.* 1970, 26, 2787
- 21- BROWN H.C., *J. Am. Chem. Soc.* 1956, 78, 2582
- 22- BROWN H.C., in *Hydroboration*; Ed. W.A. BENJAMIN NEW-YORK 1962
- 23- KIRKIACHARIAN B.S. et RAULAIS D., *Comptes Rendus Acad. Sci. (C)*, 1969, 269, 464 et *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1970, p. 1139
- 24- KIRKIACHARIAN B.S., *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1973, p. 999
- 25- KIRKIACHARIAN B.S. et CHIDIAC H., *Comptes Rendus Acad. Sci. (C)*, 1973, 276, 795
- 26- KIRKIACHARIAN B.S., BRION J.D. et REYNAUD P., *Comptes Rendus Acad. Sci. (C)* 1979, 289, 227
- 27- KIRKIACHARIAN B.S., REYNAUD P. et WEHRLI F.W., *Comptes Rendus Acad. Sci. (C)* 1976, 282, 907
- 28- DESCHAMPS-VALLET C., in, *Thèse Doctorat ès-Sciences; n° 319, LYON 1963*
- 29- HANAYA K., *Bull. Chem. Soc. Japan* 1970, 43, 442
- 30- CRAM D.J. et ABD ELHAFAZ F.A., *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74, 5828
- 31- CRAM D.J. et WILSON D.R., *J. Am. Chem. Soc.* 1963, 85, 1245
- 32- KARABATSOS G.J., *J. Am. Chem. Soc.* 1967, 84, 1367
- 33- CHEREST M., FELKIN H. et PRUDENT N., *Tetrahedron Lett.* 1968, p. 2199
- 34- ANH N.T., EISENSTEIN O., LEFOUR J. et TRAN HUU DAU M.E., *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 6146
- 35- PADDON-ROW M.N., RONDAN N.G. et HOUK K.N., *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 7162
- 36- MIDLAND M.M. et KWON Y.C., *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 3725
- 37- BROWN H.C., KRISHNAMURTHY S. et NUNG MIN YOON, *J. Org. Chem.* 1976, 41, 1778