

ALCALOÏDES MONOTERPÉNIQUES II : SYNTHÈSE STÉRÉOSPÉCIFIQUE  
DE LA ( $\pm$ )  $\Delta$ -7,7a 4a $\beta$ H ISOTÉCOMANINE<sup>1</sup>

J.L. BRAYER<sup>a</sup>, J.P. ALAZARD<sup>b</sup> et C. THAL<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Centre de Recherche Roussel-Uclaf, 102, route de Noisy,  
93230 Romainville

<sup>b</sup>Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S.,  
91190 Gif-sur-Yvette Cedex

(Received in France 17 April 1990)

**Résumé** : L'hydroboration oxydative suivie d'oxydation de l'aminodiène 3 fournit les cétones N-boranes 15 permettant un accès stéréosélectif ou stéréospécifique à deux isomères non naturels non décrits de la técomanine, respectivement la  $\Delta$ -7,7a 4a $\alpha$ H isotécomanine 8 et la  $\Delta$ -7,7a 4a $\beta$ H isotécomanine 7. Le groupe aminoborane joue un double rôle, en protégeant l'azote tertiaire lors de l'oxydation chromique de la fonction alcool, et en induisant la protonation stéréospécifique en position  $\gamma$  de l'intermédiaire diénolique 20.

**Summary** : The hydroboration-oxidation followed by oxidation of the aminodiene 3 gave ketone N-borane intermediates 15 opening a stereoselective or stereospecific access to two unnatural isomers of the tecomanine :  $\Delta$ -7,7a 4a $\alpha$ H isotecomanine 8 and  $\Delta$ -7,7a 4a $\beta$ H isotecomanine 7 respectively. The N-borane complex served as protecting group of the nitrogen during the chromic oxidation of the secondary alcohol and induced the stereospecific protonation in the  $\gamma$  position of the dienol intermediate 20.

L'amine diénique 3 à squelette 2-pyrindine, aisément accessible par fonctionnalisations régiosélectives de la cyclopentadiényl-2-propylamine 1, via le formyl-aminofulvène 2, présente la structure de base des alcaloïdes monoterpéniques<sup>3</sup> tels que les skytanthines 4, l'hydroxyskytanthine 5 et la técomanine 6. Parmi ces alcaloïdes, la técomanine 6, isolée de *Tecoma stans* Juss.<sup>5</sup>, offre un intérêt particulier par ses propriétés hypoglycémiantes<sup>6</sup>. Il nous est donc apparu intéressant d'étudier une nouvelle approche à cet alcaloïde et à ses isomères non naturels non décrits 7 et 8 à partir de l'aminodiène 3.

Nous montrons dans la présente publication que, par l'intermédiaire d'une séquence "hydroboration-oxydation", et grâce à la complexation transitoire du site azoté tertiaire par boranation, il est possible d'obtenir régio et stéréospécifiquement la ( $\pm$ ) $\Delta$ -7,7a 4a $\beta$ H isotécomanine 7 à partir de l'aminodiène 3.



Le rôle protecteur joué par le groupe aminoborane pour la séquence précédente se révèle essentiel pour les réactions suivantes.

## 2°. Préparation des cétones déconjuguées :

### 2°-1 Oxydation du mélange d'alcools 11

Parmi les diverses méthodes d'oxydation essayées [PCC, AcONa,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ <sup>4b</sup> ; DCC, DMSO,  $\text{PO}_4\text{H}_3$  cristallisé<sup>11</sup> ; DCC, DMSO, pyridine,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ <sup>12</sup>], seule celle effectuée en présence du complexe  $\text{SO}_3$ -pyridine<sup>13</sup> conduit aux deux énones non conjugués 14a et 14b (Rdt en produit brut = 73%). Ces dernières se révèlent instables et se dégradent partiellement au cours des purifications (Schéma 1).

On constate en outre que les essais d'isomérisation du mélange brut d'oxydation dans le méthanol anhydre en présence de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ <sup>4b</sup> ou de TMTBG\* ne conduisent qu'à des mélanges complexes.

Devant ces difficultés, il nous est apparu intéressant d'étudier l'oxydation directe des alcools N-boranes 10.

### 2°-2 Oxydation des alcools N-boranes 10

Les meilleurs résultats sont obtenus avec le PCC en milieu tamponné *vide supra* conduisant à un mélange d'énones N-boranes 15 stables et purifiables (Rdt = 80%) (Schéma 1).

Ce résultat appelle deux commentaires :

- L'oxydation par le PCC d'un alcool secondaire peut être réalisée en présence d'un groupe N-borane sans préjudice pour la fonction amine tertiaire. Il semble que cette utilisation du groupe protecteur aminoborane<sup>15</sup> n'ait pas été exploitée ni décrite.

- La complexation de l'azote tertiaire confère la stabilité aux énones 14.

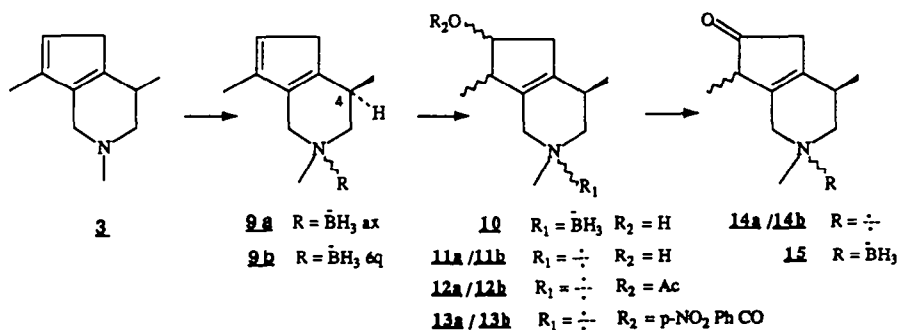


Schéma 1

\* N,N,N',N'-tetraméthyl n''-tertiobutylguanidine<sup>14</sup>

A partir des cétones 15, peut-on résoudre le problème posé de la régio et stéréospécificité d'accès aux cétones conjuguées ?

### 3°. Déboranation des énones N-boranes 15

Dans l'éthanol anhydre (Schéma 2), à reflux sous argon, les énones N-boranes 15 conduisent à deux fractions révélables en UV :

- une fraction pure de  $\Delta$ -7,7a 4aH isotécmanine 8 (Rdt = 24%).
- une fraction plus polaire, homogène à la ccm, dont le spectre RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) indique qu'elle est constituée de trois énones isomères 6<sup>4b</sup>, 18 et 7 (1/1/3 par intégration) (Rdt = 61%).

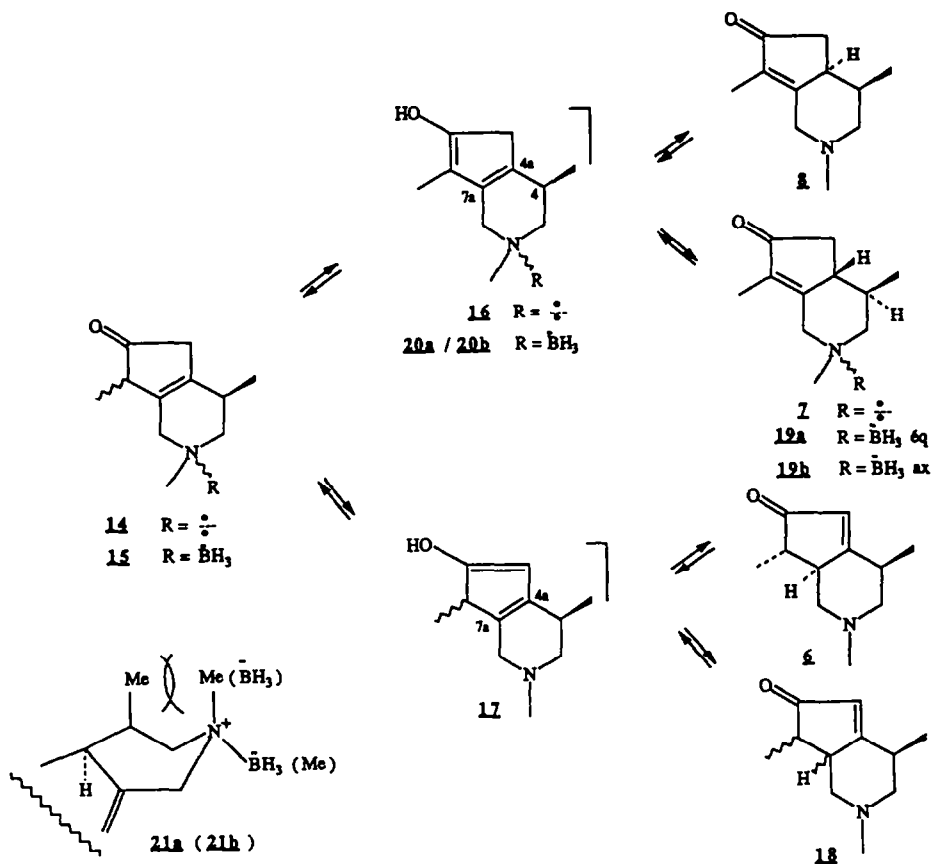


Schéma 2

La déboranation des énones N-boranes 15 conduit en premier aux énones 14<sup>16</sup> qui, s'isomérisent dans le milieu protique pour conduire majoritairement aux énones 7 et 8 thermodynamiquement les plus stables, et minoritairement aux énones 6 et 18. Les résultats observés peuvent s'interpréter (Schéma 2) à partir de protonations non stéréosélectives en 4a et 7a respectivement des énonols thermodynamique 16 et cinétique 17 intermédiairement formés.

Il est remarquable de constater que les énones 14, dont l'isomérisation baso catalysée ne peut être contrôlée *vide supra* s'isomérisent sans dégradation en milieu protique seul (Rdt global = 85%). Cependant, l'absence de régio et stéréosélectivité observée, rend ce résultat inexploitable d'un point de vue préparatif. La réaction permet néanmoins d'isoler une petite quantité de  $\Delta$ -7,7a 4 $\alpha$ H isotécomanine 8, isomère non naturel, non décrit de la técomanine 6.

#### 4° Isomérisation des énones N-boranes 15 sans décomplexation du site azoté :

Traitées par 0,5 eq de TMTBG dans le méthanol anhydre à - 20°C, les énones N-boranes 15 conduisent à deux énones conjuguées N-boranes stables (Schéma 2). Après séparation par CCE, on isole la fraction la moins polaire 19a (Rdt = 60%) et la fraction la plus polaire 19b (Rdt = 29%). L'analyse comparée des spectres RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) de chacun de ces composés fait apparaître un déblindage de 0,62 ppm pour le proton 4-Hax de l'énone N-borane minoritaire 19b. Pour les mêmes raisons que celles discutées précédemment, nous proposons la configuration BH<sub>3</sub> pseudo axial pour l'énone N-borane 19b et la configuration BH<sub>3</sub> pseudo équatorial pour l'énone N-borane 19a<sup>17</sup>.

La déboranation dans l'éthanol anhydre à reflux de chacune des énones N-boranes 19a et 19b, conduit à la seule et même énone dont les données spectrales sont en accord avec une structure  $\Delta$ -7,7a 4 $\alpha$ H isotécomanine 7 (Rdt moyen 90%) (Schéma 2).

L'isomérisation en milieu basique des énones N-boranes 15 conduit donc exclusivement à l'énonol thermodynamique 20 (sous forme de deux N-boranes épimères 20a et 20b) qui, par reprotonation stéréospécifique par la face  $\beta$  en position 4a, fournit l'isotécomanine 4 $\alpha$ H sous forme de deux N-boranes épimères à l'azote 19a et 19b.

La protonation en position 4a des énonols N-boranes 20 par la face  $\alpha$  conduirait aux énones N-boranes 4 $\alpha$ H 21a et 21b présentant, dans la conformation la plus stable du cycle pipéridinique une interaction 1,3 diaxiale énergétiquement défavorable entre le méthyle en 4 et le substituant sur l'azote (Me ou BH<sub>3</sub>).

La quaternarisation du centre azoté par le groupe BH<sub>3</sub> est donc à l'origine de la stéréospécificité observée. Si la littérature offre quelques exemples concernant l'influence d'une complexation d'un site azoté tertiaire par boranation sur la régiosélectivité d'une réaction d'hydroboratation<sup>18</sup>, il ne semble pas en revanche exister d'exemple concernant la modification du cours stérique d'une réaction d'isomérisation et de protonation induite par un groupe aminoborane.

Les énones de type técomanine 6, non accessibles par cette voie, le sont en revanche par cycloaddition de  $^1O_2$  sur le système diénique endo de l'aminodiène 3 (prochaine publication).

#### Conclusion :

Grâce à des intermédiaires N-boranes, nous avons pu stabiliser des énones non conjuguées instables, réaliser l'oxydation chromique d'un alcool secondaire en présence d'une amine tertiaire et obtenir une protonation stéréospécifique d'un énoil intermédiairement formé au cours d'une réaction d'isomérisation en milieu basique. Ces résultats illustrent quelques nouvelles applications du groupe protecteur amine borane.

L'approche étudiée, en donnant accès à deux isomères non naturels non décrits de la técomanine 6 (les isotécomanines 7 et 8) montre l'intérêt synthétique de l'amine diénique 3 dans le domaine des alcaloïdes monoterpéniques à squelette 2-pyrindine.

#### PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion (F) sont déterminés à l'aide d'un appareil de Tottoli et sont corrigés. Les analyses élémentaires ont été effectuées dans le Laboratoire de Microanalyse du C.N.R.S. Les spectres infra-rouge (IR) sont enregistrés sur un spectromètre Model 297 Perkin Elmer dans le chloroforme et exprimés en nombre d'onde ( $cm^{-1}$ ). Les spectres ultra-violet (UV) sont enregistrés à l'aide d'un spectromètre Lambda 5 Perkin Elmer dans l'éthanol absolu. Les spectres de RMN<sup>1</sup>H ont été effectués en solution dans le  $CDCl_3$  sur des spectromètres Varian T60 (60 MHz), Bruker WP80 (80 MHz), WP200 (200 MHz), WM400<sup>3</sup> (400 MHz) ; le TMS est pris comme référence interne, les déplacements chimiques sont exprimés en  $\delta$  et les constantes de couplage en Hz ; les abréviations suivantes sont utilisées : s (singulet) ; (\*) signal élargi ; d (doublet) ; dd (doublet dédoublé) ; t (triplet) ; q (quadruplet) ; m (multiplet) ; AB (système AB) ; ABd (système AB dédoublé). Les spectres de RMN<sup>13</sup>C sont enregistrés sur un spectromètre Bruker WM200 (50,2 MHz), les déplacements chimiques exprimés en ppm par rapport au  $CDCl_3$ . Les spectres de masse (SM) en impact électronique (IE : pics à m/z) sont obtenus avec un spectromètre AEI MS-50.

Les chromatographies sur couche mince (ccm) sont effectuées sur plaque de Kieselgel 60 F<sub>254</sub> neutre type E (Merck) et observées en lumière UV (254 et 366 nm). Les produits sont révélés par pulvérisation soit de réactif de Dragendorff puis d'acide sulfurique à 60% suivie de calcination, soit de réactif molybdique  $[MoO_4(NH_4)_2 = 100 \text{ g} ; H_2O/H_2SO_4 \text{ conc.} = 9/1 \text{ pour } 1 \text{ litre}]$  suivie d'un chauffage (coloration bleue). Les chromatographies sur colonne sont réalisées à pression normale avec la silice Kieselgel 60 H (Merck) ou avec l'alumine neutre "Aluminium oxyd 90" (70-230 Mesh) (Merck).

Les solvants sont purifiés et séchés par distillation en présence de sodium et benzophénone (THF-DME), ou  $LiAlH_4$  (éther) ou  $P_2O_5$  ( $CH_2Cl_2$ ) puis conservés sous argon.

Toutes les manipulations sont effectuées à l'aide d'une rampe à vide, sous argon, les transferts de solution s'effectuant par jonc ou par seringue. Les phases organiques sont séchées sur  $Na_2SO_4$  avant concentration. Acétate d'éthyle = AcOEt ; méthanol = MeOH ; éthanol = EtOH ; température ambiante = TA ; chlorochromate de pyridinium = PCC.

Boruration de l'aminodiène 3 : rel(2R,4S)-2,4,7-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2-pyrindine-2-borane (aminodiène N-borane 9a). rel(2S,4S)-2,4,7-triméthyl-1,2,3,4-tétrahydro-5H-2-pyrindine-2-borane (aminodiène N-borane 9b) :

A une solution d'aminodiène 3 (1,9 g ; 12 mmoles) dans le THF anhydre (20 ml) à 0°C sous argon sont ajoutés 6,1 ml (12 mmoles) de BMS (borane-diméthylsulfure) (solution 2M dans le THF). Après 5 mn d'agitation, le milieu est additionné de MeOH (10 ml) puis concentré sous vide à TA. Une chromatographie-flash sur silice 60 H (éluant = ACOEt-hexane 1/9) fournit :

- 0,49 g d'aminodiène N-borane 9b le moins polaire (Rdt = 23%). Analyse : calculé pour  $C_{11}H_{20}NB$  = 177,10 ; C 74,60 ; H 11,38 ; N 7,91. Trouvé : C 74,42 ; H 11,19 ; N 7,82. SM : 176 (M-1) ; 163 (M-BH<sub>2</sub>) ; 148 (163-Me) ; 120 ; 105. IR : 2850, 2950 (ν CH) ; 2350 (ν B-H) ; 1440 (ν B-N). RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) : 1,1 (d ; J = 7 ; 3H ; 4-Me) ; 1,92 (s ; 3H ; 7-Me) ; 2,60 (s ; 3H ; N-Me) ; 2,66 (ABd ; Jgem = 13 ; J 3-Hax, 4-Hax = 13 ; 3-Hax) ; 2,73 (m ; J 4-Hax, 4-Me = 7 ; J 4-Hax, 3-Hax = 13 ; J 4-Hax, 3-Heq = 4 ; 1H ; 4-Hax) ; 2,82 (AB ; J = 24 ; 1H ; 5-Hax) ; 3,00 (AB ; J = 24 ; 1H ; 5-Heq) ; 3,13 (ABd ; Jgem = 13 ; J 3-Heq, 4-Hax = 4 ; 1H ; 3-Heq) ; 3,50 (AB ; J = 16 ; 1H ; 1-Hax) ; 3,87 (AB ; J = 16 ; 1H ; 1-Heq) ; 5,95 (s ; 1H ; 6-H).

- 1,48 g d'aminodiène N-borane 9a le plus polaire (Rdt = 70%). Analyse : calculé pour  $C_{11}H_{20}NB$  = 177,10 ; C 74,60 ; H 11,38 ; N 7,91. Trouvé : C 74,66 ; H 11,22 ; N 7,77. IR : 2890, 2930, 2950, 2980 (ν C-H) ; 2380 (ν B-H) ; 1460 (ν B-N). SM : 177 M<sup>+</sup> ; 163 (M-BH<sub>2</sub>) ; 148 (163-Me) ; 120 ; 105 (120-Me). RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) : 1,11 (d ; J = 7 ; 3H ; 4-Me) ; 1,88 (s ; 3H ; 7-Me) ; 2,3 (ABd ; Jgem = 11 ; J 3-Hax, 4-Hax = 11 ; 1H ; 3-Hax) ; 2,74 (s ; 3H ; N-Me) ; 2,83 (AB ; J = 24 ; 1H ; 5-Hax) ; 2,93 (AB ; J = 24 ; 1H ; 5-Heq) ; 3,04 (ABd, Jgem = 11 ; J 3-Heq ; 4-Hax = 5 ; 1H ; 3-Heq) ; 3,12 (m ; J 4-Hax ; Me = 7 ; J 4-Hax, 3-Hax = 11 ; J 4-Hax, 3-Heq = 5 ; 1H ; 4-Hax) ; 3,37 (AB ; J = 16 ; 1H ; 1-Hax) ; 3,75 (AB ; J = 16 ; 1H ; 1-Heq) ; 5,95 (s ; 1H ; 6-H).

Hydroboration oxydative de l'aminodiène 3 : mélange d'alcools N-boranes diastéréoisomères 10 :

A une solution d'aminodiène 3 (0,88 g ; 5,4 mmoles) dans le THF anhydre (4,4 ml) à 0°C sous argon sont ajoutés 5,4 ml (10,8 mmoles) de BMS (solution 2M dans le THF). Après 1h 30 mn d'agitation à 0°C, puis 1 h à TA, la masse réactionnelle est refroidie à 0°C et l'excès de diborane est hydrolysé par de l'eau (jusqu'à fin d'effervescence). Après addition de NaOH 6N (8,8 ml ; 53 mmoles) et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à 130 vol (1,5 ml ; 17 mmoles), la masse réactionnelle est agitée 2 h à 65°C. Après refroidissement, extraction à l'éther, lavage par une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl, puis par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchage et concentration, on obtient 1,09 g d'alcools N-boranes 10 (Rdt brut 100%) (deux tâches principales en ccm ; éluant : ACOEt-hexane 1/1). SM(IE) : 195 M<sup>+</sup> ; 181 (M-BH<sub>2</sub>) ; 166 ; 72 (pic de base) ; 58 ; 56 ; 44. IR : 3380 (ν OH) ; 2950, 2920, 2860 (ν CH saturé) ; 2350, 2300, 2270 (ν B-H) ; 1450 ; 1177 ; 1166 (ν B-N). RMN<sup>1</sup>H (80 MHz) : 1,00 (d ; J = 6,5) et 1,00 (d ; J = 6,5) (6H ; 4-Me et 7-Me) ; 1,66 à 3,52 (massif ; 8H) ; 2,49 (s\* ; 3H ; N-Me) ; 4,03 (m ; 1H ; 6-H).

Déboruration du mélange brut d'hydroboration oxydative : alcools 11a et 11b :

Une solution du mélange d'alcools N-boranes 10 (1,09 g) dans EtOH absolu (20 ml) est portée à reflux sous argon pendant 12 h. Après refroidissement, concentration sous vide et chromatographie sur silice 60 H (éluant : MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 1/9) on obtient 0,947 g d'alcools 11a et 11b homogènes en ccm (Rdt = 97% à partir de l'aminodiène 3). SM(IE) : 181 M<sup>+</sup> (pic

de base) ; 166 (M-Me) ; 138 (M-CH<sub>2</sub>-N-Me) ; 123 (138-Me) ; 122 ; 110 ; 105 ; 95 ; 81 ; 58 (Me<sub>2</sub>N<sup>+</sup> = CH<sub>2</sub>) ; 44 (MeN<sup>+</sup>H=CH<sub>2</sub>). RMN<sup>1</sup>H (80 MHz) : 0,95 (d ; J = 7 ; 3H ; 4-Me ou 7-Me) ; 1,03 (d ; J<sup>2</sup> = 7 ; 3H ; 4-Me ou 7-Me) ; 1,65 à 3,07 (massif ; 8H) ; 2,36 (s ; 3H ; N-Me) ; 3,97 (m ; 1H ; 6-H).

**Acétylation du mélange brut d'hydroboration oxydative : acétates 12a et 12b :**

A une solution du mélange d'alcools N-boranes 10 (0,2 g) dans 4 ml de pyridine anhydre est additionné lentement 1 ml d'anhydride acétique. Après 24 h d'agitation à TA, concentration sous vide et séparation par CCE (silice 60 H ; éluant : ACOEt saturé de NH<sub>3</sub>), on obtient 0,19 g des acétates 12a et 12b homogènes en ccm (Rdt = 86% à partir de l'aminodiène 3). SM haute résolution pour C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>N = 223,1572, trouvé : 223,1568. SM(IE): 223 M<sup>+</sup> (23%) ; 163 (M-AcOH) (57%) ; 120 (95%)<sup>2</sup> ; 105 (100%). RMN<sup>1</sup>H (80 MHz) : 0,99 (d ; J = 6 ; 3H ; 4-Me ou 7-Me) ; 1,08 (d ; J = 6 ; 3H ; 4-Me ou 7-Me) ; 1,97 (s ; MeCOO) et 2,02 (s ; MeCOO) (3H ; rapport 1/1 par intégration) ; 2,00 à 3,26 (massif ; 8H) ; 2,53 (s ; 3H ; N-Me) ; 4,88 (m ; 1H ; 6-H).

**Paranitrobenzoylation du mélange brut d'hydroboration oxydative : paranitrobenzoates 13a et 13b :**

A une solution d'alcools N-boranes 10 (0,1 g) dans la pyridine anhydre (5 ml) est additionné du chlorure de paranitrobenzoyle (0,5 g ; 2,7 mmoles). Après 12 h d'agitation à TA et 4 h à 50°C, la masse réactionnelle est concentrée, reprise par une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 10%, puis extraite à l'éther. Après lavage par une solution aqueuse saturée de NaCl, séchage et concentration, une CCE (silice 60 H ; éluant : ACOEt saturé de NH<sub>3</sub>) fournit :

- 0,055 g de paranitrobenzoate 13a (fraction la moins polaire) (Rdt = 33% par rapport à l'aminodiène 3). SM haute résolution pour C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> = 330,1579, trouvé : 330,1580. SM(IE): 330 M<sup>+</sup> (21%) ; 163 (82%) ; 120 (100%)<sup>18</sup> ; 105 (90%)<sup>20</sup>. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) : 0,99 (d, J = 7, 3H, 4-Me) ; 1,14 (d, J = 7, 3H, 7-Me) ; 1,96 (AMX ; Jgem = 10, J 3-Hax,4-Hax = 8, 1H, 3-Hax) ; 2,29 (AB, Jgem = 16, J 5-H,6-H = 3, J 5-H,1-H = 1,5, 1H, 6-Hax) ; 2,38 (s, 3H, N-Me) ; 2,46 (m, J 4-Me 4-H = 7, J 4-Hax,3-Hax = 8, J 4-Hax,3-Heq = 5, 1H, 4-Hax) ; 2,72 (AB\*, Jgem = 16, J 1-Heq, 5-Hax = 1,5, 1H, 1-Heq) ; 2,79 (AMX ; Jgem = 10, J 3-Heq 4-Hax = 5 ; 1H, 3-Heq) ; 2,8 (m, J 7-Me, 7-H = 7, J 7-H,6-H = 3, 1H, 7-H) ; 2,97 (m, Jgem = 16, J 5-Heq,6-H = 8, J 5-Heq,7-H = c, 1H, 5-Heq) ; 3,00 (AB\*, Jgem = 16, J 1-Hax 5-Heq = 1,5, 1H, 1-Hax) ; 5,14 (ddd, J 6-H,5-Heq = 8, J 6-H,7-H = 3, J 6-H,5-Hax = 3, 1H, 6-H) ; 8,12 (AB) et 8,28 (AB) (4H aromatiques).

- 0,053 g de paranitrobenzoate 13b (fraction la plus polaire) (Rdt = 32% par rapport à l'aminodiène 3). SM haute résolution pour C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> = 330,1579, trouvé : 330,1580. SM(IE): 330, 163, 120, 105. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) : 1,04 (d, J = 7, 3H, 4-Me) ; 1,20 (d, J = 7, 3H, 7-Me) ; 2,12 (AMX, Jgem = 11 J 3-Hax,4-Hax = 7,8, 1H, 3-Hax) ; 2,46 (s, 3H, N-Me) ; 2,5 (m, J 4-Me 4-Hax = 7, J 3-Hax,4-Hax = 7,8, J 3-Heq 4-Hax = 5, 1H, 4-Hax) ; 2,53 (ABX, Jgem = 17, J 5-Hax,6-H = 3,5, J 6-Hax,1-Hax = 1,5, 1H, 5-Hax) ; 2,81 (AMX, Jgem = 11, J 3-Heq,4-Hax = 5, 1H, 3-Heq) ; 2,81 (AB\*, Jgem = 15, J 1-Hax,5-Hax = 1,5, 1H, 1-Hax) ; 2,90 (m, Jgem = 17, J 5-Heq,6-H = 7, J 5-Heq,1-Heq = 1,5, 1H, 5-Heq) ; 2,93 (m, J 7-Me,7-H = 7, J 7-H,6-H = 3,5, J 7-H 5-Hax = c, 1H, 7-H) ; 3,11 (AB\*, Jgem = 15, J 1-Heq,5-Heq = 1,5, 1H, 1-Heq) ; 5,19 (ddd, J 6-H,5-Hax = 7, J 6-H,5-Heq = 3,5, J 6-H,7-H = 3,5, 1H, 6-H) ; 8,20 (AB) et 8,28 (AB) (4H aromatiques).



**Oxydation des alcools 11a et 11b : cétones 14a et 14b**

A une solution d'alcools 11a et 11b (0,21 g, 1,16 mmole) dans le DMSO anhydre (5 ml) sont ajoutés 6,55 ml de NRT<sub>3</sub> anhydre puis goutte à goutte une solution du complexe SO<sub>3</sub>-pyridine (0,555 g, 3,48 mmoles) dans 2,5 ml de DMSO anhydre. Après 2 h d'agitation à TA sous argon, la masse réactionnelle est diluée par du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, et la phase organique lavée 5 fois à l'eau. Après séchage et concentration, on obtient 153 mg (Rdt brut = 73%) du mélange de cétones 14 (deux taches principales en ccm, non révélables sous UV, éluant : MeOH = 10, NH<sub>4</sub>OH conc = 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> qsp 100 ml). SM(IE) : 179 (M<sup>+</sup>), 164, 136(pic de base) ; IR : 3400, 2960, 2920, 2880, 1750(νC=O), 1460 ; RMN<sup>1</sup>H (80 MHz) : 1,00 (d, J = 7, 4-Me) ; 1,10 (d, J = 7, 7-Me) ; 2,40 (s\*, N-Me) ; 2,00 à 3,2 (massif). La chromatographie sur silice 60 H fournit 60 mg de cétones 14a et 14b (Rdt = 28,5%) de pureté inférieure à celle du produit brut (ccm, RMN<sup>1</sup>H).

**Tentative d'isomérisation du mélange de cétones 14a et 14b**

1) dans le MeOH en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> :

Une solution des cétones 14a et 14b (mélange brut d'oxydation : 60 mg) dans le MeOH anhydre (5 ml) est additionnée de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> pur sec (46 mg ; 1 eq) puis agitée à TA sous argon. Un contrôle ccm après 1 h indique la formation de nombreux produits.

2) dans le MeOH en présence de TMTBG :

Une solution des cétones 14a et 14b (mélange brut d'oxydation : 70 mg) dans le MeOH anhydre (3 ml) est additionnée de TMTBG (dté = 1,196 ; 56 µl, 1 eq) puis agitée à TA sous argon. Un contrôle par ccm, après 30 mn indique la formation de nombreux produits.

**Oxydation du mélange brut d'hydroboration oxydative : cétones N-boranes 15**

A une suspension de PCC (624 mg, 2,9 mmoles) et d'acétate de sodium pur sec (240 mg, 2,92 mmoles) dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (8 ml), sous argon à TA est ajoutée une solution d'alcools N-boranes 10 (240 mg) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre (10 ml). Après 3 h d'agitation à TA, la masse réactionnelle est filtrée sur une colonne de silice 60 H (éluant : ACOEt/hexane 1/1). On obtient 184 mg de cétones N-boranes 15 sous forme d'une huile incolore (2 taches en ccm, non révélables en UV) (Rdt = 80% à partir de l'aminodiène 3). SM(IE) : 193 (M<sup>+</sup>), 179(M-BH<sub>2</sub>), 164, 151, 136, 93, 56(pic de base), 44. IR : 3450(2νC=O), 2950, 2930, 2870(νC-H saturé), 2360, 2300, 2260(νB-H), 1750(νC=O), 1450(δCH<sub>2</sub>), 1280, 1170(νB-N). RMN<sup>1</sup>H (80 MHz) : 1,05 (d, J = 6,5, 3H, 4-Me) ; 1,15 (d, J = 6,5, 3H, 7-Me) ; 2,61 (s, 3H, N-Me) ; 2,5 à 3,75 (massif).

**Déboranation des cétones N-boranes 15 : (±) rel (4R,4aS)-2,4,7-triméthyl-6-oxo-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6H-2-pyridine 8 (Δ-7,7a 4aaH isotécomanine 8)**

Une solution de cétones N-boranes 15 (0,2 g, 1,04 mmole) dans EtOH absolu (5 ml) est portée à reflux sous argon. Après 12 h, la masse réactionnelle est concentrée sous vide, puis purifiée par CCE (silice neutre, éluant : MeOH : 8, NH<sub>4</sub>OH : 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> qsp 100 ml). On obtient :

- une première fraction (la moins polaire) 0,045 g (Rdt = 24%) de Δ-7,7a 4aaH isotécomanine 8 homogène à la ccm. SM haute résolution pour C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO = 179,1310 ; trouvé : 179,1310. SM(IE) : 179 (M<sup>+</sup>), 136 (M-43), 44 ; IR : 3000, 1129, 2780 (νC-H saturé) ; 1690(νC=O), 1660(νC=C), 1450(δCH<sub>2</sub>). UV : λ<sub>max</sub> = 235 (4,015) ; RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) : 0,85 (d, J = 7, 3H, 4-Me) ; 1,71 (s\*, 3H, 7-Me) ; 2,14 (m, 1H, 4-Hax) ; 2,17 (ABX, Jgem = 18, J

5-Hax,4a-H = 2, 1H, 5-Heq) ; 2,36 (s, 3H, N-Me) ; 2,37 (AMX, Jgem = 12, J 3-Hax,4-Hax = 8, 1H, 3-Hax) ; 2,37 (ABX, Jgem = 18, J 5-Heq,4a-H = 6, 1H, 5-Heq) ; 2,62 (AB\*, Jgem = 13, 1H, 1-Hax) ; 2,76 (AMX, Jgem = 12, J 3-Heq,4-Hax, 1H, 3-Heq) ; 2,78 (m, 1H, 4a-H) ; 3,8 (AB\*, Jgem = 13, 1H, 1-H). RMN<sup>13</sup>C : 7,8(Me en 7), 12,24(Me en 4), 32,0(5-CH<sub>2</sub>), 37,01-(C4-H), 41,6(C4a-H), 46,8(N-Me), 55,5(1-CH<sub>2</sub>), 62,3(3-CH<sub>2</sub>), 134,7(C7), 157,5(C7a), 209,7(C6)<sup>19</sup>.

- une seconde fraction (la plus polaire) 0,11 g (Rdt = 61%) homogène en ccm. L'analyse fine (10Hz/cm) du spectre RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) permet de repérer les signaux correspondants aux énonés conjugués suivantes :

. Δ-7,7a 4aβH isotécomanine 7 : 0,98 (d, J = 6,4, 4-Me) ; 1,70 (s\* ; 7-Me) ; 2,40 (s, N-Me).

. tétocanine 6 : 1,16 (d, J = 6,5, 4-Me) ; 1,19 (d, J = 7,5, 7-Me) ; 2,35 (s, N-Me) ; 5,86 (s, 5-H) .

. une énone de type D 16 : 1,09 (d, J = 7, 4-Me) ; 1,16 (d, J = 6,5, 7-Me) ; 2,37 (s, N-Me) ; 5,88 (s, 5-H).

**Isomérisation des cétones N-boranes 15 : Δ-7,7a 4aβH isotécomanine N-boranes 19a et 19b :**

A une solution de cétones N-boranes 15 (0,17 g, 88 μmoles) dans le MeOH anhydre (20 ml) sous argon à -20°C est additionnée de la TMTBG (dté = 1,196, 0,05 ml, 35 μmoles). Après 2 h d'agitation à -20°C, la masse réactionnelle est concentrée puis filtrée sur colonne de silice 60 H (éluant = AcOEt hexane 30/70). Après concentration de la fraction peu polaire, une CCE de silice neutre (même éluant) fournit :

- la Δ-7,7a 4aβ isotécomanine N-borane 19a (fraction la moins polaire) (0,102 g, Rdt = 60%) sous forme de cristaux blancs. RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) 1,05 (d, J = 7, 3H, 4-Me) ; 1,7 (m, J 4-Hax 4-Me = 7, J 4-Hax,3-Hax = 14, J 4-Hax,3-Heq = 4, 1H, 4-Hax) ; 1,75 (s, 7-Me) ; 2,11 (ABd, Jgem = 18, J 5-Hax,4-Hax = 7, 1H, 5-Hax) ; 2,33 (m, J 4a-H,5-Hax = 7, J 4a-H,5-Heq = 3 ; J 4a-H,4-Hax = 11, 1H, 4a-H) ; 2,51 (s, N-Me) ; 2,68 (ABd, Jgem = 18, J 5-Heq 4a-H = 3, 1H, 5-Heq) ; 2,95 (ABd, Jgem = 14, J 3-Hax,4-Hax = 14, 1H, 3-Hax) ; 3,07 (ABd, Jgem = 14, J 3-Heq,4-Hax = 4, J 3-Heq,1-Heq = 2, 1H, 3-Heq) ; 3,65 (AB, Jgem = 14, 1H, 1-Hax) ; 3,9 (ABd, Jgem = 14, J 1-Heq,3-Heq = 2, 1H, 1-Heq).

- la Δ-7,7a 4aβH isotécomanine N-borane 19b (fraction la plus polaire) (0,50 g, Rdt = 29,5%). RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) : 1,02 (d, J = 6, 3H, 4-Me) ; 1,76 (s, 7-Me) ; 2,15 (ABd, Jgem = 19, J 5-Hax,4a-H = 5, 1H, 5-Hax) ; 2,25 (m, J 4a-H,4-Hax = 10, J 4a-H,5-Hax = 5, J 4a-H,5-Heq = 3, 1H, 4a-H) ; 2,32 (m, J 4-Hax,4-Me = 6, J 4-Hax,4a-H = 10, J 4-Hax,3-Hax = 11, J 4-Hax,3-Heq = 3, 1H, 4-Hax) ; 2,45 (ABd, Jgem = 13, J 3-Hax,4-Hax = 11, 1H, 3-Hax) ; 2,65 (ABd, Jgem = 19, J 5-Heq,4a-H = 3, 1H, 5-Heq) ; 2,83 (s, N-Me) ; 3,09 (ABd, Jgem = 13, J 3-Heq 4-Hax = 3, J 3-Heq,1-Heq = c, 1H, 3-Heq) ; 3,15 (AB, Jgem = 13, 1H, 1-Hax) ; 4,05 (AB\*, Jgem = 13, J 1-Heq,3-Heq = c, 1H, 1-Heq).

**Déboranation des Δ-7,7a 4aβH isotécomanines N-boranes 19a et 19b : (±) rel (4R,4aR)-2,4,7-triméthyl-6-oxo-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6H-2-pyridine 7 (Δ-7,7a 4aβH isotécomanine 7) :**

Une solution d'isotécomanine N-borane 19a (131 mg, 0,68 μmole) dans EtOH absolu (15 ml) sous argon est portée à reflux. Après 2h 30, la masse réactionnelle est concentrée sous vide puis reprise à l'éther. Après lavage au NaCl aqueux saturé, séchage et

concentration, on obtient 111 mg (Rdt = 91%) de  $\Delta$ -7,7a 4aBH isotécomanine 7 unitache à la ccm (silice neutre ; éluant : MeOH = 6, NH<sub>4</sub>OH conc = 7, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> qsp 100 ml).

Dans les mêmes conditions, l'isotécomanine N-borane 19b (80 mg, 0,41 mmole) dans EtOH absolu (10 ml) conduit après 2h 15 de reflux, à 66 mg (Rdt = 90%) de  $\Delta$ -7,7a 4aBH isotécomanine 7 unitache à la ccm. SM haute résolution pour C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO : 179,1310, trouvé : 179,1305. SM(IE) : 179 (M<sup>+</sup>) (71%) ; 178 (42%) ; 151 (39%) ; 136 (100%) ; 108 ; 44. IR : 2920, 2850, 2780 (vC-H saturé) ; 1700, 1660 (vC=O conjugué avec C=C) ; 1450 ( $\delta$  CH<sub>3</sub>) ; UV  $\lambda$ max = 235(4,096) ; RMN<sup>1</sup>H (400 MHz) : 0,98 (d, J = 6,4, 3H, 4-Me) ; 1,48 (m, J 4-Hax,3-Hax = 11, J 4-Hax,4a-H = 11, J 4-Hax,4-Me = 6,4, J 4-Hax,3-Heq = 3,5, 1H, 4-Hax) ; 1,70 (s\*, 3H, 7-Me) ; 1,92 (AMX, Jgem = 11, J 3-Hax 4-Hax = 11, 1H, 3-Hax) ; 2,0 (ABX, Jgem = 18, J 5-Hax,4a-H = 2,4, 1H, 5-Hax) ; 2,17 (m, J 4a-H,4-Hax = 11, J 4a-H,5-Heq = 6, J 4a-H,5-Heq = 2,4, J 4a-H,7-Me  $\sim$  c, 1H, 4a-H) ; 2,40 (s, 3H, N-Me) ; 2,55 (ABX, Jgem = 18, J 4a-H,5-Heq = 6, 1H, 5-Heq) ; 2,64 (AB\*, Jgem = 12, 1H, 1-Hax) ; 2,85 (AMX, Jgem = 11, J 3-Heq,4-Hax = 3,5, 1H, 3-Heq) ; 3,78 (AB\*, Jgem = 12, 1H, 1-Heq). RMN<sup>13</sup>C : 8,0 (Me en 7) ; 18,0 (Me en 4) ; 38,6 (4-C) ; 39,5 (5-CH<sub>3</sub>) ; 45,3 (4a-CH<sub>3</sub>) ; 46,2 (N-Me) ; 54,7 (1-CH<sub>2</sub>) ; 62,8 (3-CH<sub>2</sub>) ; 133,9 (7-C) ; 168,1 (7a-C) ; 208,5 (C=O)<sup>9</sup>. Picrate (EtOH, F = 163°C) ; microanalyse pour C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO, C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> calculé : C 50,00 H 4,90 N 13,70 O 31,37 ; trouvé : C 49,94 H 4,89 N 13,95 O 31,28.

## BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

1. Une partie de ce travail a fait l'objet d'une publication préliminaire : Brayer, J.L. ; Alazard, J.P. ; Thal, C. *Tetrahedron Letters*, 1988, 29, 643.
2. a) Alazard, J.P. ; Brayer, J.L. ; Thal, C. accepté pour publication dans *Tetrahedron* ; b) publication préliminaire : Brayer, J.L. ; Alazard, J.P. ; Thal, C. *Tetrahedron Letters*, 1983, 24, 4193.
3. a) Cordell, G.A. ; *The Alkaloids*, 1977, Ed. Manske, R.H.F. Academic Press, New York, Vol. XVI, p. 432. b) Wildman, W.C. ; Le Men, J. ; Wiesner, K. *Cyclopentanoid terpen derivatives*. 1969, Ed. Taylor, W.I. ; Battersby, A.R. ; Dekker, M. Inc. New York, p. 239. c) Hegnauer, R. ; *Pharm. Acta Helv.* 1966, 41, 577.
4. a) Synthèse de la (+)técomanine : Kametani, T. ; Suzuki, Y. ; Ban, C. ; Honda, T. *Heterocycles*, 1987, 26, 1491. b) Synthèse de la (±)técomanine : Imanishi, T. ; Yagi, N. ; Hanaoka, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1983, 31, 1243.
5. Hammouda, Y. ; Motawi, M.M. *Egypt. Bull. Pharm.* 1959, 41, 73.
6. Hammouda, Y. ; Amer, M.S. *J. Pharm. Sci.* 1966, 55, 1452.
7. Pour des publications concernant la stabilisation configurationnelle de l'atome d'azote par boronation, voir : a) Fiaud, J.C. ; Kagan, H.B. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1969, 2742. b) Lyle, R.E. ; Southwick, E.W. ; Kaminski, J.J. *J. Amer. Chem. Soc.* 1972, 94, 1413. c) Picot, A. ; Lusinchi, X. *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1977, 1227. d) Grundon, M.F. ; McCleery, D.G. ; Wilson, J.M. *J. Chem. Soc. Perkin I.* 1981, 231. e) Santiesteban, F. ; Mancilla, T. ; Klæbe, A. ; Contreras, R. *Tetrahedron Letters*, 1983, 24, 759. f) Wenkert, E. ; Guo, M. ; Pestchanker, M.J. ; Shi, Y.J. ; Vankar, Y.D. *J. Org. Chem.* 1989, 54, 1166.
8. Pour une étude similaire en série oxazolidine N-borane, voir Contreras, R. ; Santiesteban, F. ; Paz-Sandoval, M.A. ; Wrackmeyer, B. *Tetrahedron*, 1984, 40, 3829.
9. Pour d'autres conditions de déboronation, voir Lane, C.F. *The borane-amine complexes*. *Aldrichimica Acta*, 1973, 6, 51.
10. Ce rôle protecteur est signalé lors de l'hydroboration oxydative de dérivés de la quinuclidine. Stotter, P.L. ; Friedman, M.D. ; Dorsey, G.O. ; Shiely, R.W. ; Williams, R.F. ; Minter, D.E. *Heterocycles*, 1987, 25, 251.

11. Albright, J.D. ; Goldman, L. J. *Org. Chem.* 1965, 30, 1107.
12. Pfitzner, K.E. ; Moffatt, J.G. *J. Amer. Chem. Soc.* 1965, 87, 5661.
13. Langlois, Y. ; Pouilhès, A. ; Génin, D. ; Andriamialisoa, R.Z. et Langlois, N. *Tetrahedron*, 1983, 39, 3755.
14. Barton, D.H.R. ; Elliott, J.D. ; Gero, S.D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1981, 1136.
15. a) au cours d'une hydroboration oxydative voir Réf. 10. b) au cours d'une oxydation par un peracide voir Réf. 7c. c) au cours d'un couplage oxydatif en présence de trifluoroacétate de thallium : Schwartz, M.A. ; Rose, B.F. ; Vishnuvajjala, B. J. *Amer. Chem. Soc.* 1973, 95, 612.
16. La reprotonation stéréospécifique en 4a des énols N-boranes 20 décrite au paragraphe suivant prouve, qu'en partie au moins, la reprotonation non stéréosélective observée a lieu sur des énols non boranés issus des énonés 14 et que, par conséquent, la déboranation précède l'énolisation.
17. La différence des pourcentages relatifs  $BH_3ax/BH_3eq$  pour les couples de N-boranes épimères 9 et 19 est remarquable (respectivement 75/25 et 17/83). En l'absence d'épimérisation constatée, on peut penser que l'épimère thermodynamiquement le plus stable prédomine dans chaque cas. L'encombrement des groupes méthyle et  $BH_3$  étant voisin (cf. Réf. 8), le facteur stérique ne rend pas compte de la plus grande stabilité d'un épimère par rapport à l'autre ; celle-ci pourrait être alors de nature électrostatique.
18. Pour des informations concernant l'influence de la complexation d'un site azoté tertiaire sur la régiosélectivité d'une réaction d'hydroboration, voir : a) en série quinuclidine N-borane la Réf. 10. b) en série 9-méthylène benzomorphone : Kugita, H. ; Takeda, M. *Chem. Pharm. Bull.* 1964, 12, 1166.
19. Les attributions des déplacements chimiques tiennent compte des données : a) sur les amines et les alcaloïdes : Shamma, M. ; Hindenlang, D.M. *Carbon-13 NMR Shift Assignments of Amines and Alkaloids*. 1979. Plenum Press, New York, London. b) sur les dérivés de la ténuline (cyclopenténones) : Herz, W. ; Sharma, R.P. *J. Org. Chem.* 1975, 40, 2557.