

ALCALOIDES MONOTERPÉNIQUES III : SYNTHÈSE STÉRÉOSPÉCIFIQUE DE LA (±) ÉPI-7,7a TÉCOMANINE¹

Jean-Pierre ALAZARD, Anne LEBOFF et Claude THAL

Institut de Chimie des Substances Naturelles, C N R S , 91198 GIF-SUR-YVETTE Cedex, France

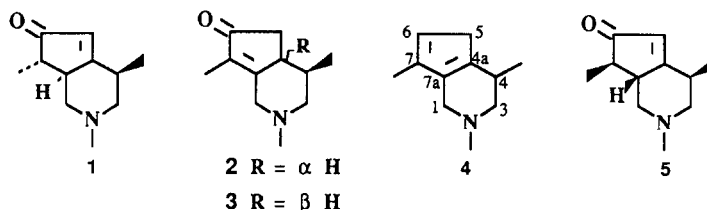
(Received in Belgium 6 September 1991)

Résumé La cycloaddition de 1O_2 sur l'aminodiène **4** devient régio et stéréospécifique si elle est effectuée, à basse température, sur le complexe *N*-borane **14** présentant le groupe BH_3 en position axiale. Cette sélectivité, jointe à celle obtenue lors de la réduction par le lithium dans l'ammoniac liquide de la 4a β -hydroxyénone **6** permet de réaliser une courte synthèse stéréospécifique d'un isomère non naturel non décrit de la técomanine **1**, la (±) épi-7,7a tecomanine **5**.

Summary The presence of a borane axial group in compound **14** induces a regio and stereospecific 1O_2 cycloaddition at low temperature. This selectivity together with that obtained during the lithium liquid ammonia reduction of the 4a β -hydroxyenone **6**, allows a short and stereospecific synthesis of the (±) epi-7,7a tecomanine **5**, an unnatural and undescribed isomer of the tecomanine **1**.

Dans le cadre de notre étude concernant la synthèse totale des alcaloïdes monoterpéniques² du groupe de la técomanine **1**³ nous avons récemment décrit une approche aux énones de la série Δ -7,7a, les isotécomanines 4a α H **2** et 4a β H **3**⁴ à partir de l'aminodiène **4**⁵

Nous décrivons ici une voie d'accès aux énones de la série Δ -4a,5 et en particulier à l'épi-7,7a técomanine **5** isomère non naturel non décrit de la técomanine **1** via la cycloaddition de 1O_2 sur l'aminodiène **4**. A nouveau le groupement *N*-borane est utilisé pour induire une intéressante régio et stéréospécificité.



1) Photoxydation de l'aminodiène 4

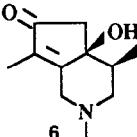
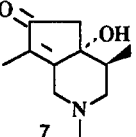
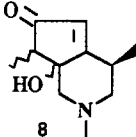
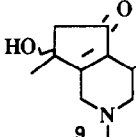
La cycloaddition de 1O_2 sur le système diénique endo de l'aminodiène 4 permet après fragmentation des endoperoxydes intermédiaires l'introduction simultanée de deux fonctions oxygénées sur les carbones 4a et 6

Les différents produits oxygénés obtenus sont rassemblés dans le tableau I

La proportion relative des différentes énones dépend de la température de photoxydation, les hydroxyénones épimères en 4a 6 et 7 devenant très majoritaires à basse température

L'amélioration du rendement global en hydroxyénones par photoxydation à basse température peut être attribuée à la diminution des réactions de décomposition des endoperoxydes intermédiaires. Un autre facteur pourrait être l'atténuation des réactions propres du site azoté tertiaire avec l'oxygène singulet⁷

Tableau I

				
0°C	31%	11%	10%	—
-65°C	61%	12%	—	3,5%

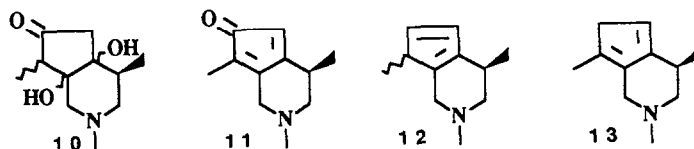
Les % correspondent aux rendements en produits isolés. Conditions réactionnelles 1) MeOH, sensibilisateur rose bengale, lampe de 250 W (irradiation externe) 2) Al_2O_3 basique ou NEt_3 une nuit

La structure des hydroxyénones 6 et 7 est établie après comparaison de leurs spectres RMN 1H 400 MHz avec ceux des isotécomanines 4aβH 3 et 4aαH 2. La bonne corrélation observée pour les déplacements chimiques du proton H-4 et les constantes de couplage J_{4-3} et $J_{4-3'}$ des couples de produits 6, 3 et 7, 2 permet d'attribuer sans ambiguïté les structures⁸

Si les hydroxyénones 6 et 7 constituent les produits normaux de la cycloaddition de 1O_2 sur l'aminodiène 4 il n'en est pas de même des hydroxyénones minoritaires 8 et 9

Une isomérisation des hydroxyénones majoritaires 6 et/ou 7 via le diol 10 (ou la diénone 11) pourrait rendre compte de la formation de l'hydroxyénone 8 mais conduirait à l'énone la moins substituée. Or, ce type d'isomérisation en série α-hydroxycyclopenténones conduit toujours à l'énone la plus substituée⁹. Pour cette raison nous préférons faire intervenir des formes aminodiéniques isomères de 4 en équilibre (en faible proportion) dans le milieu protique de la réaction de photoxydation¹⁰. Les hydroxyénones minoritaires 8 et 9 résulteraient alors de la fragmentation des endoperoxydes issus respectivement de la cycloaddition de 1O_2 sur les formes aminodiéniques 12 et 13

Malgré l'amélioration apportée par abaissement de la température, la réaction de photoxydation de l'aminodiène 4 reste non stéréospécifique. La complexation du site azoté par boronation va nous permettre d'atteindre cet objectif.



2) Photoxydation des aminodiènes *N*-boranes **14** et **15**

Le traitement de l'aminodiène **4** par le complexe $\text{BH}_3\text{-DMS}$ (BMS)⁴ fournit un mélange de deux aminodiènes *N*-boranes épimères à l'azote **14** (Rdt = 75%) et **15** (Rdt = 25%) stables et aisément séparables^{11,12}

Le tableau II rassemble les différents produits oxygénés isolés par photoxydation de l'aminodiène *N*-borane majoritaire **14** (présentant le groupe BH_3 en position pseudo axiale) dans les conditions réactionnelles utilisées précédemment

Tableau II

25°C	65%	15%	10%
-10°C	30%	40%	10%
-65°C	0%	90%	0%

Les % correspondent aux rendements en produits isolés Conditions réactionnelles cf Tableau I

La comparaison des tableaux I et II met bien en évidence le rôle capital de la température ainsi que l'influence de la complexation du site azoté tertiaire

- à -65°C le composé **14** conduit à la seule γ -hydroxyénone *N*-borane **17**
- à 25°C le bis-époxyde *N*-borane **16** est majoritaire. Sa formation résulte d'une fragmentation classique¹⁴ de l'endopéroxyde **19** intermédiairement formé (Schéma 1)

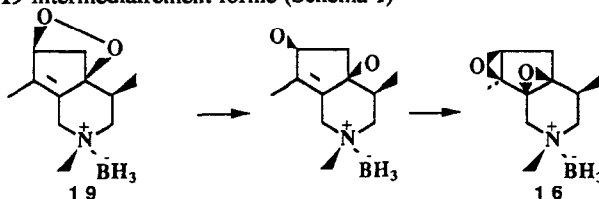
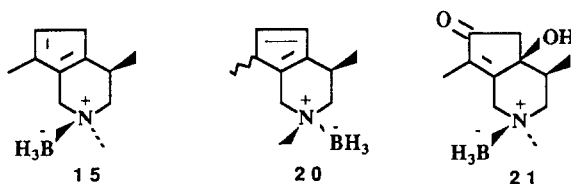


Schéma 1

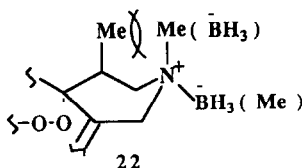
L'hydroxyénone *N*-borane minoritaire **18** (cf tableau II) pourrait résulter comme précédemment, d'une cycloaddition de $^1\text{O}_2$ sur le diène *N*-borane isomère **20** présent en faible proportion dans le milieu

Cette stéréospécificité est clairement liée à la structure de l'aminodiène *N*-borane **14** puisque l'épimère à l'azote **15** (présentant le groupe BH_3 en position pseudo équatoriale) ne conduit, à -65°C, qu'à un mélange complexe, dont on isole cependant une faible proportion de γ -hydroxyénone *N*-borane **21** (Rdt = 25%)

La déboranation dans l'éthanol à reflux de l'une et l'autre γ -hydroxyénone *N*-borane **17** et **21** conduit à la seule et unique γ -hydroxyénone **6**, prouvant ainsi leur structure d'épimères à l'azote



On peut donc conclure à la seule formation de l'endoperoxyde β . Ce résultat se conçoit en considérant que la cycloaddition de $^1\text{O}_2$ par la face α , conduirait à l'endoperoxyde α **22**, présentant une interaction 1,3 diaxiale très défavorable entre le méthyle en 4 et le substituant sur l'atome d'azote (Me ou BH_3)



La réaction complexe observée par photoxydation de l'aminodiène *N*-borane minoritaire **15**¹⁵ reste difficile à expliquer en l'absence de données expérimentales et théoriques complémentaires

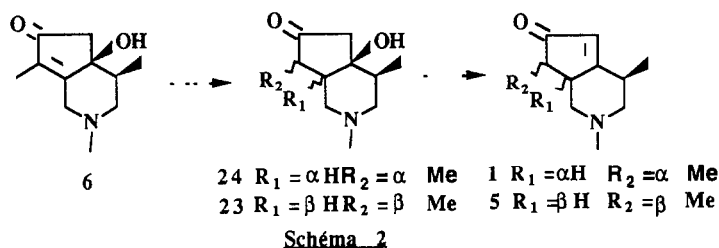
En résumé, le cours de la réaction de photoxydation d'un aminodiène *N*-borane dépend de la température et de la position spatiale du groupe BH_3 . La réaction est stéréospécifique si la cycloaddition de $^1\text{O}_2$ a lieu du côté opposé au groupe BH_3 , complexe dans le cas contraire.

Ces observations ont permis de réaliser la double fonctionnalisation régio et stéréospécifique de l'aminodiène **4** en 4 β -hydroxyisotécomanine **6** (séquence **4** \rightarrow **14** \rightarrow **17** \rightarrow **6**, Rdt global = 65%)

3) Réduction de la double liaison de la fonction énone

L'objectif à atteindre, à savoir la synthèse des énone de la série Δ -4a,5, la técomanine **1** et l'épi-7,7a técomanine **5** passe par un contrôle de la réduction en position 7a de la γ -hydroxyénone **6**, qui doit être respectivement 7 $\alpha\alpha$ et 7 $\alpha\beta$. L'étape de déshydratation des cétoles en énone ne devait pas poser de problème au regard des résultats décrits dans la littérature^{3b} (Schéma 2)

Parmi les méthodes de réduction des cétones α,β insaturées en cétones¹⁶ nous avons choisi celles utilisant les métaux dissous dans NH_3 liquide qui présentent généralement une bonne stéréosélectivité¹⁷



La réduction de l'hydroxyénone **6** par le lithium dans NH_3 liquide à -70°C (cosolvant THF) conduit exclusivement au cétole *cis* β **23** (Rdt = 94%) (Schéma 3)

La stéréochimie en 7a n'étant pas celle de la técomanine 1, il apparaissait tentant de l'obtenir après protection de l'hydroxyle sous forme d'un groupe non nucléofuge

Traité par un cocktail silylant (cf partie expérimentale)¹⁸ la γ -hydroxyénone 6 conduit à la γ -silyloxyénone 25

La réduction de cette dernière par le lithium dans NH_3 liquide, dans les conditions réactionnelles précédentes, conduit exclusivement au cétole silylé *trans* 26 (Rdt = 90%)

La comparaison des données spectrales de RMN ^1H 400 MHz laissant persister quelques ambiguïtés, le cétole *cis* 23 a été soumis à la réaction de silylation par le cocktail silylant. La non identité des deux cétoles silylés 26 et 27 montre que la réduction de la silyloxyénone 25 s'est effectuée en 7a α conduisant à une jonction de cycle *trans* (Schéma 3)

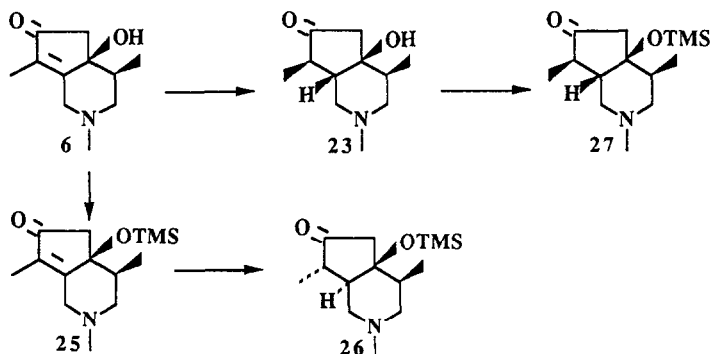


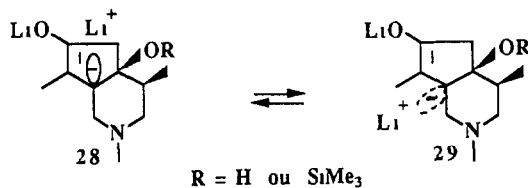
Schéma 3

Ces résultats peuvent se rationaliser en considérant la stabilité relative des carbanions 7a β 28 et 7a α 29 formés intermédiairement après échange de $2e^-$. La présence de la fonction hydroxyle en position 4a β favoriserait la protonation par la face β

a - soit par transfert interne rapide du proton hydroxylique

b - soit en stabilisant le carbanion 7a β (par complexation avec l'atome de lithium de l'alcoolate voisin) qui serait normalement protoné par NH_3

Dans le cas où la position 4a β porte un groupe triméthylsilyloxy encombrant, la protonation par NH_3 serait gênée par la face β , le carbanion se protonerait alors par la face α plus rapidement



L'influence d'un groupe hydroxyle à proximité du site carbanionique sur le cours stérique de ce type de réduction a déjà été signalé par Knox et coll., en série hydroxy-19 testosterone¹⁹, et par De Clercq et coll., en série dialkyl-2,3 hydroxy-4 cyclopenténones²⁰

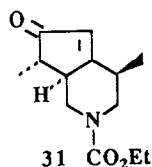
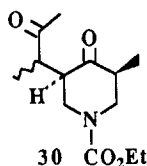
La stéréochimie de la réduction en position 7a est donc contrôlée par la nature du groupe présent en position 4a β , exclusivement 7a β avec un groupe hydroxyle, exclusivement 7a α avec un groupe silyloxy

On accède donc, stéréospécifiquement au cétole *cis* 23 (précurseur direct de l'épi-7,7a técomanine 5) et au cétole silylé *trans* 26 (précurseur potentiel de la técomanine 1)

4) Déshydratation des cétoles **26** et **23**

La déprotection du cétole silylé **26** ($n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-$ 2 eq, THF, 20°C)* ne conduit ni au cétole *trans* **24** ni à la técomanine **1** mais à un mélange complexe dont on isole une faible proportion de 4a β H-isotécomanine **3**⁴. Un résultat analogue est obtenu si l'on traite le produit brut de désilylation dans les conditions particulières utilisées par Hanaoka et coll.^{3b} (EtOH, K_2CO_3 traces, 2 h à 50°C) lors de l'aldolisation-crotonisation de la pipéridone **30** en énone **31**. Diverses autres conditions de désilylation ont été utilisées sans succès (absence de réaction ou formation de mélange complexe).

L'instabilité du cétole *trans* **24** jamais isolé pouvait être attribuée aux réactions de rétro-aldolisation. Les tentatives de protection de la cétone en **6**, sous forme d'un dioxolanne ou d'une énamine ont échoué. La réduction par NaBH_4 puis la désilylation ($n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{F}^-/\text{THF}$) fournissent à nouveau un mélange complexe.



En revanche, le traitement du cétole *cis* β **23** en milieu acide (H_2SO_4 2N/THF/60°C/4h), suivi d'une alcalinisation, conduit à l'épi-7,7a técomanine base **5** (Rdt = 52%), on constate par RMN que le sel est stable et le seul présent (cf partie expérimentale).

Ces résultats confirment la fragilité des composés basiques de cette série que l'on peut rendre stables par protonation²³ ou boronation⁴.

Le cétole *cis* β **23** conduit donc quantitativement à l'énone **5**, le cétole *trans* **24** issu de la désilylation de **26**, ne conduisant dans le meilleur des cas, qu'à une faible proportion de 4a β H-isotécomanine **3**. Le fait de n'isoler qu'une faible proportion d'énone **3** doit être attribué à l'instabilité de ces énonés dans les conditions réactionnelles utilisées (F^- est une base forte dans le THF).

Il n'est pas exclu enfin que des intermédiaires iminiums, issus de la fragmentation de type Grob²⁴ du cétole **24** participent également à la complexité de la réaction observée.

* pas de réaction à -20°C avec 2 eq ni à température ambiante (TA) avec 1 eq

CONCLUSION

- La double fonctionnalisation (cycloaddition de $^1\text{O}_2$ suivie de fragmentation) de l'aminodiène 4 qui conduit à un mélange d'énones à basse température peut être rendue stéréospécifique si elle est réalisée sur l'aminodiène *N*-borane 14 présentant le groupe BH_3 en position pseudo axiale. Dans le domaine étudié, ce résultat constitue un nouvel exemple de réaction stéréospécifique induite par le groupement protecteur *N*-borane, ce dernier constitue donc, quand il est stable un artifice utile en synthèse totale de composés azotés.

- La réduction par le lithium dans NH_3 liquide des énones 4a-substituées 6 et 25 est stéréospécifique en position 7a. La stéréochimie est contrôlée par la nature du groupe présent en 4a β 7a β avec un hydroxyle, 7a α avec un silyloxy.

- La mise en oeuvre de ces réactions a permis de réaliser une courte synthèse stéréospécifique de la (\pm) épi-7,7a técomanine 5.

Remerciements

Nous remercions P. Potier de l'intérêt manifesté au cours de ce travail et E. Toromanoff pour de fructueuses discussions.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

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 CHCl_3 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 ^1H ont été effectués en solution dans CDCl_3 sur des spectromètres Varian T 60 (60 MHz), Bruker WP 80 (80 MHz), WP 250 (200 MHz), WM 400 (400 MHz), le TMS est pris comme référence interne, les déplacements chimiques sont exprimés en δ et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de RMN ^{13}C sont enregistrés sur un spectromètre Bruker WM 200 (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 spectres de masse en ionisation chimique (IC) avec un spectromètre AEI MS-9. 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. Tous les solvants et réactifs sont purifiés par les procédés standards. Les expériences de photoxydation sont réalisées dans un photoxygénateur du type de celui décrit dans la réf. 25 avec irradiation externe par une lampe de 250W.

Photoxydation de l'aminodiène 4 (\pm)4 $\alpha\beta$ -hydroxy-2,4 β ,7-triméthyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6H-2-pyridine-6-one 6 (4a β -hydroxy-énone). (\pm)4a α -hydroxy-2,4 β ,7-triméthyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6H-2-pyridine-6-one 7 (4a α -hydroxy-énone). (\pm)7-hydroxy-2,4 β ,7-triméthyl-1,2,3,4,6,7-hexahydro-5H-2-pyridine-5-one 9 (7-hydroxy-énone). (\pm)7a-hydroxy-2,4 β ,7-triméthyl-1,2,3,4,7,7a-hexahydro-6H-2-pyridine-6-one 8 (7a-hydroxy-énone).

1) **Photoxydation à 0°C** Une solution d'aminodiène 4 (1 g, 6,1 mM) dans le méthanol (20 ml) en présence de rose bengale (20 mg) est irradiée sous courant de O_2 à 0°C. Après 2h30 d'irradiation, la masse réactionnelle est purgée par un courant d'argon, additionnée de 1 g d'alumine basique et agitée une nuit à température ambiante. Après filtration sur alumine neutre (éluant CH_2Cl_2), une chromatographie sur colonne de silice (éluant MeOH 5%, NH_4OH 1%, CH_2Cl_2 qsp 100 ml) fournit par ordre de polarité

croissante la **7 α -hydroxyénone 8** (120 mg, Rdt = 10%) Analyse pour $C_{11}H_{17}O_2N$ = 195,25 (Calc % C 67,66, H 8,78, N 7,17 Tr % C 67,60, H 8,75, N 7,28) SM (IE) 195 (M^+), 180, 162, 152 IR 3400 (ν OH), 1705 (ν C=O), 1625 (ν C=C) RMN (200 MHz) 1,15 (3H, d, J = 7,5, 4-Me), 1,44 (3H, d, J = 7,5, 7-Me), 1,78 (1H, AB J = 12, 1-Hax); 2,05 (1H, AB, J = 12, 3-Hax), 2,14 (1H, q, J = 7,5, 7-H); 2,39 (3H, s, N-Me), 2,78 (1H, AB, J = 12, 3-Heq), 2,93 (1H, m, 4-H), 3,02 (1H, AB, J = 12, 1-Heq), 5,88 (1H, s, 5-H); la **4 $\alpha\alpha$ -hydroxyénone 7** (131 mg, Rdt = 11%) Analyse pour $C_{11}H_{17}O_2N$ = 195,25 (Calc % C 67,66; H 8,78; N 7,17. Tr % C 67,57, H 8,81, N 7,11). SM (IE) 195 (M^+), 167, 162 IR 3400(ν OH), 1700(ν C=O), 1670(ν C=C) UV λ_{max} = 226,2 nm (3,96) RMN 1H (400 MHz) 0,9 (3H, d, J = 7, 4-Me), 1,74 (3H, s, 7-Me), 2,3 (1H, m, J 4H-3Hax = 6, J 4H-3Heq = 3, J 4H-4Me = 7, 4-H), 2,32 (1H, ABd, Jgem = 14, J 3Hax-4H = 6, 3-Hax), 2,34 (1H, AB, J = 14, 5-Hax); 2,39 (3H, s, N-Me), 2,66 (1H, AB, Jgem = 18, 5-Heq); 2,97 (1H, ABd, Jgem = 14, J 3Heq-4H = 3, 3-Heq), 3,25 (1H, AB, Jgem = 14, 1-Hax), 3,5 (1H, AB, Jgem = 14, 1-Heq), la **4 $\alpha\beta$ -hydroxyénone 6** (371 mg, Rdt = 31%). Analyse pour $C_{11}H_{17}O_2N$ = 195,25 (Calc % C 67,66, H 8,78, N 7,17 Tr % C 67,59, H 8,76; N 7,31) SM (IE) 195 (M^+), 167, 162, 152, 150 IR 3370 (ν OH), 1695 (ν C=O), 1660 (ν C=C) UV λ_{max} = 226,6 nm (4,06) RMN 1H (400 MHz) 1,03 (3H, d, J = 7, 4-Me), 1,73 (3H, s, 7-Me), 1,83 (1H, m, J 4H-Me = 7, J 4H-3Hax = 11, J 4H-3Heq = 4, 4-H), 2,35 (1H, ABd, Jgem = 12, J 3Hax-4H = 11, 3-Hax), 2,38 (1H, AB, J = 18, 5-Hax), 2,40 (3H, s, N-Me), 2,44 (1H, AB, J = 18, 5-Heq), 2,60 (1H, ABd, Jgem = 12, J 3Heq-4H = 4, 3-Heq), 3,05 (1H, AB, Jgem = 13, 1-Hax), 3,6 (1H, AB, J = 13, 1-Heq)

2) **Photoxydation à -65°C** Une solution d'aminodiène **4** (1,4 g, 8,6 mM) dans le MeOH (15 ml) en présence de rose bengale (30 mg) est irradiée sous courant de O_2 à -65°C Après 3 h, le milieu est purgé par un balayage d'argon puis additionné de NEt_3 (1,3 ml) Après une nuit d'agitation la masse réactionnelle est concentrée puis purifiée par chromatographie rapide sur colonne de silice (éluant MeOH 5%, NH_4OH 1%, CH_2Cl_2 qsp 100 ml) On isole par ordre de polarité croissante la **4 $\alpha\alpha$ -hydroxyénone 7** (0,20 g; Rdt = 12%); la **4 $\alpha\beta$ -hydroxyénone 6** (1,05g, Rdt = 61%), la **7-hydroxyénone 9** (0,06g, Rdt = 3,5%) pour $C_{11}H_{17}O_2N$ = 195,25, SM (IE) 195, 180, 177, 162 IR 3400 (ν OH), 1710 (ν C=O), 1670 (ν C=C). RMN 1H (400 MHz) 1,2 (3H, d, J = 7, 4-Me), 1,48 (3H, s, 7-Me); 2,4 (1H, ABd, Jgem = 11, J 3Hax-4H = 4, 3-Hax), 2,47 (3H, s, N-Me), 2,52 (1H, ABd, Jgem = 11, J 3Heq-4H = 4, 3-Heq), 2,56 (1H, AB, Jgem = 8, 6-H), 2,59 (1H, AB, Jgem = 8, 6-H), 2,62 (1H, m, 4-H), 3,08 (1H, AB, J = 18, 1-Hax), 3,51 (1H, AB, J = 18, 1-Heq)

Photoxydation de l'aminodiène N-borane 14 (\pm)**4 $\alpha\beta$ -hydroxy-2 β ,4 β ,7-triméthyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6H-2-pyridine-6-one-2 α -borane 17** (**4 $\alpha\beta$ -hydroxyénone N-borane**); (\pm)**4 $\alpha\beta$,7 $\alpha\beta$,6 β ,7 β -bis-époxy-2 β ,4 β ,7 α -triméthyl-1,2,3,4,4a,6,7,7a-octahydro-5H-2-pyridine-2 α -borane 16** (bis-époxy N-borane); (\pm)**7 α -hydroxy-2 β ,4 β ,7-triméthyl-1,2,3,4,7,7a-hexahydro-6H-2-pyridine-6-one-2 α borane 19** (**7 α -hydroxyénone N-borane**).

1) **Photoxydation à -65°C** 540 mg (3,05 mM) d'aminodiène N-borane **14** dans le MeOH (15 ml) en présence de rose bengale (10 mg) conduisent après traitement à la NEt_3 (0,65 ml) puis filtration sur alumine neutre (éluant AcOEt/hexane = 3/2) à la **4 $\alpha\beta$ -hydroxyénone N-borane 17** (574 mg, Rdt = 90%) Analyse pour $C_{11}H_{20}O_2NB$ = 209,10 (Calc % C 63,19, H 9,64, N 6,70 Tr % C 62,91, H 9,78, N 6,49) SM (IE) 209 (M^+), 195, 178 IR 3460 (ν OH), 2380 (ν B-H), 1715 (ν C=O), 1680 (ν C=C), 1460 (ν B-N) UV λ_{max} = 228 nm (3,87) RMN 1H (400 MHz) 1,03 (3H, d, J=7, 4-Me), 1,75 (3H, s, 7-Me), 2,42 (1H, AB, J = 19, 5-Hax), 2,53 (1H, m, J 4H-4Me = 7, J 4H-3Hax = 11, J 4H-3Heq = 3, 4-H), 2,55 (1H, AB, J = 19, 5-Heq), 2,8 (3H, s, N-Me), 2,83 (1H, AB, J = 12, 3-Hax), 2,9 (1H, AB, J = 12, 3-Heq), 3,5 (1H, AB, J = 12, 1-Hax), 3,82 (1H, AB, J = 12, 1-Heq)

2) **Photoxydation à 25°C.** 205 mg (1,16 mM) d'aminodiène *N*-borane **14** dans le MeOH (10 ml) en présence de rose bengale (10 mg) conduisent après traitement par l'alumine basique (205 mg) puis séparation par chromatographie sur alumine neutre (éluant AcOEt/hexane = 15/85 puis AcOEt pur) à 3 fractions : le bis-époxyde *N*-borane **16** (fraction la moins polaire) (157 mg ; Rdt = 65%) , pour $C_{11}H_{20}O_2$ NB = 209,10 SM (IE) 209 (M^+), 195 ($M-BH_2$), 166, 162, 152 IR 2380 (ν B-H), 1460 (ν B-N), 920 RMN 1H (400 MHz) 0,97 (3H, d, $J = 7$, 4-Me) , 1,64 (3H, s, 7-Me) , 1,78 (1H, ABd, $J = 16$, J 5Hax-6H = 2,6, 5-Hax) , 2,13 (1H, ABd, $J = 11,5$, J 3Hax-4H = 11,5, 3-Hax) , 2,23 (1H, AB, $J = 16$, 5-Heq) , 2,56 (1H, m, $J = 11,5$, J 3Heq-4H = 6, J 3Heq-1Heq = 2, 3-Heq) , 2,63 (3H, s, N-Me) , 2,78 (1H, m, J 4H-4Me = 7, J 4H-3Hax = 11,5, J 4H-3Heq = 6, 4-H) , 2,79 (1H, AB, $J = 14$, 1-Hax) , 3,58 (1H, ABd, $J = 14$, J 1Heq-3Heq = 2, 1-Heq) , 3,6 (1H, d, J 6H-5Hax = 2,6, 6-H) **7a-hydroxyénone N-borane 18** (24 mg , Rdt = 10%) pour $C_{11}H_{20}O_2$ NB = 209,10 SM (IE) 208 ($M-1$), 195 ($M-BH_2$), 178 IR 3460 (ν O-H), 2380 (ν B-H), 1715 (ν C=O), 1680 (ν C=C), 1460 (ν B-N) RMN 1H (80 MHz) 1,07 (3H, d, $J = 7$, 4-Me) , 1,3 (3H, d, $J = 7$, 7-Me) , 2,85 (3H, s, N-Me) , 6,0 (1H, s, 5-H) , la **4a^b-hydroxyénone N-borane 17** (36 mg , Rdt = 15%)

3) **Photoxydation à -10°C** Dans les conditions opératoires précédentes, un mélange d'aminodiène *N*-borane **14** (185 mg , 1,05 mM) dans le MeOH (10 ml) en présence de rose bengale (10 mg) fournit après traitement par l'alumine basique le bis-époxyde *N*-borane **16** (66 mg , Rdt = 30%) , la **7a-hydroxyénone N-borane 18** (22 mg , Rdt = 10%) , la **4a^b-hydroxyénone N-borane 17** (87 mg , Rdt = 40%)

Photoxydation de l'aminodiène N-borane 15 à -65°C : (\pm)**4a^b-hydroxy-2 α ,4^b,7-triméthyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6H-2-pyridine-6-one-2^b-borane 21** (**4a^b-hydroxyénone N-borane**).

La photoxydation de l'aminodiène *N*-borane **15** (180 mg , 1 mM) dans le MeOH (10 ml) en présence de rose bengale (10 mg) à -65°C fournit après traitement par l'alumine basique (180 mg) puis séparation par CCE (éluant AcOEt/hexane = 70/30) la **4a^b-hydroxyénone N-borane 21** (53 mg , Rdt = 25%) pour $C_{11}H_{20}O_2$ NB = 209,10 SM (IE) 209 (M^+), 195, 162, 152 IR 3450 (ν OH), 2380 (ν B-H), 1710 (ν C=O), 1670 (ν C=C), 1460 (ν B-N) RMN 1H 400 MHz 1,07 (3H, d, $J = 7$, 4-Me) , 1,8 (3H, s, 7-Me) , 1,98 (1H, m, J 4H-4Me = 7, J 4H-3Hax = 13, J 4H-3Heq = 4, 4-H) , 2,51 (1H, AB, $J = 18$, 5-Hax) , 2,55 (3H, s, N-Me) , 2,61 (1H, AB, $J = 18$, 5-Heq) , 2,85 (1H, ABd, $J = 13$ et J 3Heq-4H = 4, 3-Heq) , 3,40 (1H, ABd, $J = 13$, J 3Hax-4H = 13, 3-Hax) , 3,76 (1H, AB, $J = 14$, 1-Hax) , 3,91 (1H, AB, $J = 14$, 1-Heq)

Déboranation des 4a^b-hydroxyénones N-boranes 17 et 21 :

Une solution d'hydroxyénone *N*-borane brute de photoxydation **17** (380 mg , 18 mM) dans l'éthanol absolu (12 ml) est portée au reflux pendant 2 h. Après concentration, on obtient 333 mg (Rdt = 95%) de **4a^b-hydroxyénone 6** homogène à la ccm. Dans des conditions analogues, 95 mg (0,45 mM) d'hydroxyénone *N*-borane **21** fournissent 82 mg (Rdt = 93%) de **4a^b-hydroxyénone 6** homogène à la ccm.

Réduction de la 4 α β -hydroxyénone 6 : (\pm)4 α β -hydroxy-2,4 β ,7 β -triméthyl-1,2,3,4,4a,5,7,7a-octahydro-6H-2-pyridine-6-one 23 (cétole *cis* β)

Une solution d'hydroxyénone 6 (320 mg, 1,64 mM) dans le THF anhydre (10 ml) est coulée dans NH₃ liquide distillé sur Li (40 ml). De petites portions de Li sont ajoutées à -65°C jusqu'à apparition d'une coloration bleu nuit persistante. Après 5 mn, de petites portions de NH₄Cl solide sont ajoutées jusqu'à décoloration, puis l'évaporation de NH₃ réalisée à travers une colonne Vigreux. (-65°C → TA). Après concentration, extraction par un mélange éther/CH₂Cl₂ (95/5) on isole 303 mg (Rdt = 94%) de cétole *cis* β 23. Analyse pour C₁₁H₁₉O₂N = 197,27. (Calc. % C 66,97, H 9,71, N 7,10. Tr% C 67,12, H 9,53, N, 6,92) SM (IE) 197 (M⁺), 178, 167, 152 IR 3400 (ν OH), 1730 (ν C=O) RMN ¹H 400 MHz 0,95 (3H, d, J = 7, 4-Me), 1,14 (3H, d, J = 7, 7-Me), 1,80 (1H, m, J 4H-4Me = 7, J 4H-3Hax = 12, J 4H-3Heq = 4, 4-H), 1,90 (1H, m, J 7a-H = 14, J 7aH-1Hax = 4, 7a-H), 1,94 (1H, ABd, J = 12, J 3Hax-4H = 12, 3-Hax), 2,28 (3H, s, N-Me), 2,30 (1H, AB, J = 18, 5-Hax), 2,40 (1H, ABd, J = 12, J 1Hax-7aH = 4, 1-Hax), 2,55 (1H, ABd, J = 12, J 3Heq-4H = 4, 3-Heq), 2,67 (1H, AB, J = 18, 5-Heq), 2,68 (1H, m, J 7H-7Me = 7, J 7H-7aH = 14, 7-H), 2,74 (1H, ABd, J = 12, J 1Heq-7aH = 2, 1-Heq)

Silylation de la 4 α β -hydroxyénone 6 : (\pm)4 α β -triméthylsilyloxy-2,4 β ,7-triméthyl-1,2,3,4,4a,5-hexahydro-6H-2-pyridine-6-one 25 (4 α β -silyloxyénone).

A une solution d'hydroxyénone 6 (573 mg, 2,93 mM) dans le CH₂Cl₂ anhydre (15 ml) est ajouté à température ambiante 1,47 ml de cocktail silylant (mélange comprenant 1,5 ml de *N*-triméthylsilylimidazole, 1,5 ml de *N*-O bis-triméthylsilyle acétamide, 1 ml de chlorure de triméthylsilyle). Après 3 h d'agitation, la masse réactionnelle est diluée au CH₂Cl₂ puis additionnée de 5 ml d'eau à 0°C. Après extraction, séchage, concentration et purification par CCE (éluant MeOH 5%, NH₄OH 1%, CH₂Cl₂ qsp 100 ml) on isole 666 mg (Rdt = 85%) de 4 α β -silyloxyénone 25 pour C₁₄H₂₅O₂NSi = 267,43 SM (IE) 267 (M⁺), 252, 177, 162 IR 1710 (ν C=O), 1665 (ν C=C), 1050, 860, 840 RMN ¹H 400 MHz 0,0 (9H, s, SiMe₃), 0,9 (3H, d, J = 7, 4-Me), 1,65 (1H, m, J = 7, J 4H-3Hax = 11, J 4H-3Heq = 4, 4-H), 1,69 (3H, s, 7-Me), 2,26 (1H, ABd, J = 11, J 3Hax-4H = 11, 3-Hax), 2,32 (1H, AB, J = 19, 5-Hax), 2,35 (3H, s, N-Me), 2,46 (1H, AB, J = 19, 5-Heq), 2,48 (1H, ABd, J = 11, J 3Heq-4H = 4, 3-Heq), 2,88 (1H, AB, J = 12, 1-Hax), 3,55 (1H, AB, J = 12, 1-Heq)

Réduction de la 4 α β -silyloxyénone 25 : (\pm)4 α β -triméthylsilyloxy-2,4 β ,7 α -triméthyl-1,2,3,4,4a,5,7,7a-octahydro-6H-2-pyridine-6-one 26 (cétole silylé).

Une solution de silyloxyénone 25 (250 mg, 0,93 mM) dans le THF anhydre (7 ml) est coulée dans 30 ml de NH₃ (distillé sur lithium). De petites portions de lithium sont ajoutées à -65°C jusqu'à apparition d'une coloration bleu nuit persistante. Après 10 mn, addition de NH₄Cl, évaporation de NH₃, et traitement comme pour la réduction de 6, on isole, après chromatographie sur Al₂O₃ neutre (éluant AcOEt), 220 mg (Rdt = 88%) de cétole silylé 26. Analyse pour C₁₄H₂₇O₂NSi = 269,46 (Calc % C 62,40, H 10,10, N 5,20 Tr% C 62,18, H 9,93, N 5,07) SM (IE) 269 (M⁺), 254, 196, 178 IR 1730 (ν C=O), 1100, 860, 840 RMN ¹H 400 MHz 0,15 (9H, s, SiMe₃), 1,00 (3H, d, J = 7, 4-Me), 1,16 (3H, d, J = 7, 7-Me), 2,31 (1H, m, J = 7, J 4H-3Hax = 11, J 4H-3Heq = 3, 4-H), 2,51 (1H, AB, J = 19, 5-Hax), 2,76 (1H, AB, J = 19, 5-Heq), 2,88 (1H, ABd, J = 12, J 3Hax-4H = 11, 3-Hax), 2,92 (1H, d, J 7aH-1Hax = 10, 7a-H), 2,94 (1H, q, J = 4,5, 7-H), 2,94 (3H, s, N-Me), 3,21 (1H, ABd, J = 14, J 1Hax-7aH = 10, 1Hax), 3,39 (1H, AB, J = 12, 3-Heq), 3,78 (1H, AB, J = 14, 1-Heq)

Silylation du cétole *cis* 23 (\pm)4 α ,7 β -triméthylsilyloxy-2,4 β -7 β -triméthyl-1,2,3,4,4 α ,5,7,7 α β -octahydro-6H-2-pyridine-6-one 27 (cétole silylé *cis*)

A une solution de cétole *cis* 23 (40 mg, 0,2 mM) dans le CH₂Cl₂ anhydre (3 ml) est ajouté à température ambiante 0,15 ml de cocktail silylant (cf *vide supra* 6 \rightarrow 25). Après 4 h d'agitation à température ambiante, dilution avec CH₂Cl₂, addition de H₂O (2 ml) à 0°C, extraction, séchage, concentration, chromatographie sur colonne d'alumine neutre (éluant AcOEt-hexane 1/1), on isole 40 mg (Rdt = 74%) de cétole silylé *cis* 27 pour C₁₄H₂₇O₂ NS₁ = 269,46 SM (IE) 269 (M⁺), 254, 196, 178 IR 1725 (ν C=O), 110, 870 RMN ¹H 400 MHz 0,1 (9H, s, SiMe₃), 0,79 (3H, d, J = 7, 4-Me), 1,08 (3H, d, J 7H-7Me = 7, 7-Me), 1,62 (1H, m, J 4H-4Me = 7, J 4H-3Hax = 10, J 4H-3Heq = 4, 4-H), 1,83 (1H, d, J 7aH-7H = 13, 7a-H), 1,96 (1H, ABd, J = 14, J 3Hax-4H = 10, 3-Hax), 2,26 (3H, s, N-Me), 2,33 (1H, AB, J = 18, 5-Hax), 2,40 (1H, AB, J = 12, 1-Hax), 2,42 (1H, AB, J = 14, 3-Heq), 2,58 (1H, AB, J = 18, 5-Heq), 2,62 (1H, m, 7-H), 2,69 (1H, AB, J = 12, 1-Heq)

Désilylation du cétole silylé 26 (\pm)2,4,7-triméthyl-1,2,3,4,4 α ,5-hexahydro-6H-2-pyridine-6-one 3 (4 α ,7H-isotécomanine).

A une solution de cétole silylé 26 (60 mg, 0,22 mM) dans le THF anhydre (5 ml) est additionné à température ambiante 0,44 ml (0,44 mM) de nBu₄N⁺F⁻ (solution 1 M dans le THF). Après 1h30 d'agitation, la masse réactionnelle est diluée par une solution aqueuse saturée de NaCl, puis extraite par un mélange éther/CH₂Cl₂ (95/5). Une séparation par CCE (éluant MeOH 6%, NH₄OH 1%, CH₂Cl₂ qsp 100 ml) fournit 15 mg de 4 α ,7H-isotécomanine 3 (Rdt = 20%) (spectres de RMN ¹H et IR superposables à ceux d'un échantillon de référence)⁴

Déshydratation du cétole *cis* β 23 (\pm)2,4 β ,7 β -triméthyl-1,2,3,4,7,7 α β -hexahydro-6H-2-pyridine-6-one 5 (épi-7,7 α técomanine).

A une solution de cétole 23 (40 mg, 0,2 mM) dans le THF (3ml) est ajouté 1 ml de H₂SO₄ 2N. Le milieu réactionnel est maintenu à 60°C pendant 4h. Après refroidissement à 0°C, addition de NaOH 15% en excès, extraction avec un mélange éther/CH₂Cl₂ (95/5), on obtient un produit brut homogène à la ccm (le spectre de RMN ¹H indique un seul produit). Une purification par CCE (éluant MeOH 2%, NH₄OH 1%, CH₂Cl₂ qsp 100 ml) fournit 18 mg (Rdt = 52%) d'épi-técomanine 5. Analyse pour C₁₁H₁₇ON = 179,25 (Calc % C 73,70, H 9,56, N 7,81 Tr % 73,51, H 9,74, N 7,94 SM (IE) 179 (M⁺), 164, 150, 136, 121, 111 IR 1695 (ν C=O), 1620 (ν C=C), 865 UV λ_{\max} = 223,5 (3,95) RMN ¹H 400 MHz 1,17 (3H, d, J = 7, 4-Me), 1,33 (3H, d, J = 7, 7-Me), 1,69 (1H, ABd, Jgem = 11, J 1Hax-7aH = 11, 1-Hax), 1,95 (1H, m, J = 7, J 7H-7aH = 3, 7-H), 2,18 (1H, ABd, Jgem = 12, J 3Hax-4H = 3, 3-Hax), 2,31 (3H, s, N-Me), 2,78 (1H, m, J 7aH-7H = 3, J 7aH-1Hax = 11, J 7aH-1Heq = 6, 7a-H), 2,8 (1H, ABd, Jgem = 12, J 3Heq-4H = 1,5, 3-Heq), 2,97 (1H, m, J 4H-4Me = 7, J 4H-3Hax = 3, J 4H-3Heq = 1,5, 4-Hax), 3,23 (1H, ABd, Jgem = 11, J 1Heq-7aH = 6, 1-Heq), 5,9 (1H, s, 5-H). Si la réaction est effectuée directement dans le tube de RMN (CDCl₃ en présence de CF₃COOH), la seule épi-7,7 α técomanine 5 est observée après 3 jours à température ambiante.

RÉFÉRENCES

- 1 Communication préliminaire Alazard, J P , Leboff, A , Thal, C *Tetrahedron Lett* **1989**, *30*, 5267
- 2 a) Cordell, G A *The alkaloids* , Ed Manske, R H. F Academic Press, New York, Vol XVI, **1977**, p 432 b) Wildman, W C , Le Men, J , Wiesner, K *Cyclopentanoid Terpen Derivatives* , Ed Taylor, W I , Battersby, A R , Dekker, M Inc New York, **1969**, p 239 c) Hegnauer, R *Pharm Acta Helv.* **1966**, *41*, 577.
- 3 a) Synthèse de la (+)técomanine · Kametani, T , Susuki, Y , Ban, C , Honda, T *Heterocycles* **1987**, *26*, 1491 b) Synthèse de la (±)técomanine · Imanichi, T , Yagi, N , Hanaoka, M *Chem Pharm Bull* , **1983**, *31*, 1243
- 4 Brayer, J L , Alazard, J P , Thal, C *Tetrahedron* **1990**, *46*, 5187
- 5 Alazard, J P , Brayer, J L , Thal, C *Tetrahedron* **1990**, *46*, 1587
- 6 a) *Recent aspects of singlet oxygen chemistry of photooxidation* , *Tetrahedron Symposia-in-print* N° 20 Ed Saito, I , Matsuura, T *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2037
b) Wasserman, H H , Ives, J L *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1825 , c) Krinsky, N I *Singlet oxygen a series of Monographs*, Academic Press, New York, **1979**, p 597 , d) Ohloff, G *Pure Appl Chem* **1975**, *43*, 481 e) Denny, R W , Nickon, A *Organic Reactions* **1973**, *20*, 133 f) Kearns, D R *Chem Rev* **1971**, *71*, 395
- 7 Gollnick, K , Lindner, J H E *Tetrahedron Lett* **1973**, 1903
- 8 Alazard, J P , Thal, C *Tetrahedron Lett* **1986**, *27*, 1319
- 9 a) Seebach, D , Hoekstra, M S , Protschuk, G *Angew Chem Int Ed Engl* **1977**, *16*, 321 b) Piancatelli, G ; Scettri, A *Synthesis* **1977**, 116 c) Stork, G , Kowalski, C , Garcia, G *J Am Chem Soc* **1975**, *97*, 3258 d) Shono, T , Matsumura, Y , Hamaguchi, H , Nakamura, K *Chem Lett* **1976**, 1249
- 10 Pour des équilibres concernant les trialkylcyclopentadiènes, voir Mironov, V A , Sobolev, E V , Elizarova, A N *Tetrahedron* **1963**, *19*, 1939
- 11 Lane, C F *Aldrichimica Acta* **1973**, *6*, 51
- 12 Contreras, R , Santiesteban, F , Paz-Sandoval, M A , Wrackmeyer, B *Tetrahedron* **1984**, *40*, 3829
- 13 a) Stotter, P L , Friedman, M D , Dorsey, G O , Shiely, R W , Williams, R F , Minter, D E *Heterocycles* **1987**, *25*, 251 b) Picot, A , Lusinchi, X *Bull Soc Chim Fr* **1977**, 1227 c) Schwartz, M A , Rose, B F , Vishnujajala, B *J Am Chem Soc* **1973**, *95*, 612
- 14 Balci, M *Chem Rev* **1981**, *81*, 91
- 15 Le mélange complexe observé pourrait résulter d'interaction $\text{BH}_3\text{-}^1\text{O}_2$ ou BH_3 -endoperoxyde β
- 16 a) Rylander, P N *Hydrogenation Methods*, Academic Press, New York, **1985** b) Brown, H C , Krishnamurthy, S *Tetrahedron* **1979**, *35*, 567
- 17 Caine, D *Organic Reactions* **1976**, *23*, 1
- 18 Crich, D Thèse de Doctorat d'État, Université de Paris-Sud, Orsay (8 Novembre 1984)
- 19 Knox, L H , Blosssey, E , Carpio, H , Cervantes, L , Crabbé, P , Velarde, E , Edwards, J A *J Org Chem* **1965**, *30*, 2198
- 20 De Clercq, P , Van Haver, D , Tavernier, D , Vandewalle, M *Tetrahedron* **1974**, *30*, 55
- 21 Le déblindage du proton situé sur le carbone en β du site quaternaire en *cis* par rapport au borane, a été utilisé en série oxazolidine *N*-boranes par Contreras et coll (cf réf 12) et par nous-mêmes (cf réf 4) pour déterminer la configuration relative du site azoté complexé
- 22 Brooks, D J , Dowell, D S , Minter, D E , Villarreal, M C *J Org Chem.* **1984**, *49*, 130
- 23 Dickinson, E M , Jones, G *Tetrahedron* **1969**, *25*, 1523
- 24 Becker, K B , Grob, C A dans "The Chemistry of double-bonded functional groups" Supplément A Part 2 Ed S Patai , John Wiley & Sons, London, New York, Sydney, Toronto, **1977**, p 653
- 25 Adam, W , Klug, G *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2045