

SYNTHESES DES ORGANOBORANES ASYMETRIQUES -HYDROBORANATION ENANTIOSELECTIVE DES PHENCYCLIDINES INSATUREES

Issiaka Boukari^{1*}, Amadou Tidjani Ilagouma², Jean-Marc Kamenka³.

¹Département de Chimie, Ecole Normale Supérieure BP 10963, Université Abdou Moumouni Niamey

²Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Abdou Moumouni Niamey

³Laboratoire de Chimie Thérapeutique, ENSC, 8, rue de l'école normale Montpellier

(Reçu le 26/03/2004 – accepté après révision le 16/11/2006)

Summary: The racemic 1-[1-(2-benzo[b]thiophenyl)cyclohexyl]piperidin-3-ol has been identified as a BTCP (1-[1-(2-benzo[b]thiophenyl)cyclohexyl]piperidin active primary metabolite. Asymmetric organoborane reactants will be synthesized by 2-myrtanyl-1,3-dithianylborane (MDBH₂) (2) modification to be applied to insaturate of arylcyclohexylamine derivated from PCP in order to obtain new molecules containing chiral 3-piperidinols of best therapeutic view.

Key words: PCP, TCP, BTCP, 3-piperidinol, monoalkylboranes, asymmetric hydroboration.

Résumé: Le 1-[1-(2-benzo[b]thiophényl)cyclohexyl]pipéridin-3-ol racémique a été identifié comme un métabolite primaire actif de la BTCP (1-[1-(2-benzo[b]thiophényl)cyclohexyl]pipéridine). Des réactifs organoboranes asymétriques seront synthétisés par modification du 2-myrtanyl-1,3-dithianylborane (MDBH₂) pour être appliqué aux arylcyclohexylamines insaturés dérivés de la PCP en vue d'obtenir de nouvelles molécules qui contiennent des 3-pipéridinols chirales avec de meilleures visées thérapeutiques.

Mots clés : PCP, TCP, BTCP, 3-piperidinol, boranes monoalkyle, hydroboration asymétrique.

I -INTRODUCTION

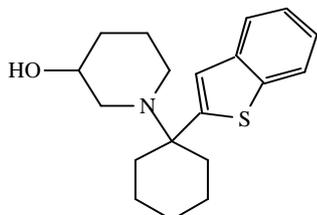


Figure 1 : 1-[1-(2-benzo[b]thiophényl)cyclohexyl]pipéridin-3-ol

Le 1-[1-(2-benzo[b]thiophényl)cyclohexyl]pipéridin-3-ol (figure 1) a été identifié comme étant un métabolite primaire actif de la BTCP (1-[1-(2-benzo[b]thiophényl)cyclohexyl]pipéridine) in vivo (souris SWISS mâles) et in vitro (microsomes de foie de rat) au cours de l'étude du métabolisme de celle-ci^[1]. Ces β-aminoalcools, plus particulièrement les chiraux, sont bien connus pour être des agents thérapeutiques effectifs^[2] à cause de

leurs activités hypnotiques, anesthésiques ou antidépressives ; exemples du propranolol, de la dénopamine et du thalidomide^[3,4].

La préparation des 3-pipéridinols chiraux incorporés aux structures de PCP, TCP et BTCP^[5] est donc intéressante puisque ces alcools sont des métabolites identifiés qui pourraient être de nature chirale mais dont seuls les racémiques ont été synthétisés jusqu'à présent. Leur obtention, à partir des PCP insaturées^[6], serait possible par hydroboranation énantiosélective.

Peu nombreux sont les écrits sur les réactions d'hydroboranation des cycles azotés insaturés, qui conduisent plutôt à la formation de complexes amine-bore^[7], à moins de diminuer le pouvoir complexant par une substitution à l'azote^[8,9].

Beaucoup d'organoboranes^[10a-b,11a-b,12a, 8a-b], dont ceux obtenus à partir de l'α-pinène^[13], permettent de réaliser de nombreuses synthèses asymétriques. Parmi eux les (+)

et (-)-2-myrtanyl-1,3-dithianylborane [ou (+) et (-)-MDBH₂] [14] dont les propriétés chimiques sont très voisines de celles du monoisopinocamphéylborane (IpcBH₂) développé par H.C.Brown [15] (figure 2).

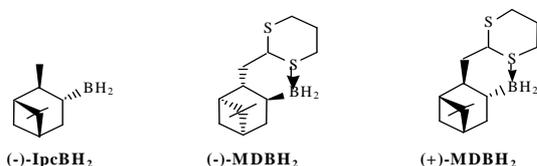


Figure 2 : Organoboranes dérivant de l'α-pinène : IpcBH₂ et MDBH₂

Leur principal intérêt en synthèse organique est la préparation d'alcools chiraux par hydroboranation-oxydation d'alcènes prochiraux (trisubstitués et trans-disubstitués). Le MDBH₂, contrairement à l'IpcBH₂, est solide, stable, peu sensible à l'humidité (facile à manipuler). Il est également accessible sous ses deux formes énantiomériques.

Mais, comme tous ses homologues [16,17,18], le MDBH₂ présente aussi entre autres inconvénients celui d'une possibilité de complexation intramoléculaire (S-B) du réactif en solution engendrant ainsi deux isomères de conformation en équilibre (figure 3) avec éventuellement une conséquence sur son pouvoir inductif.

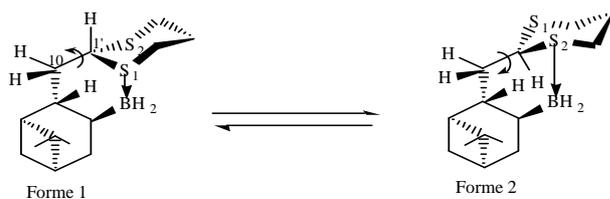


Figure 3 : équilibre entre les deux formes complexes du MDBH₂ en solution

Il nous a donc paru intéressant de synthétiser des dérivés modifiés du MDBH₂ en remplaçant l'un des protons de l'axe C₁₀-C₁ par différents substituants tels que le méthyle et le benzyle susceptibles de bloquer la rotation par interaction stérique. Nous espérons, ainsi, obtenir une meilleure induction asymétrique et peut-être aussi une meilleure régiosélectivité.

II - SYNTHESES

A - Synthèse du (-)-2-méthyl-2-myrtanyl-1,3-dithiane borane (1)

Elle se fait en deux étapes : synthèse du (-)-2-méthyl-2-myrtanyl-1,3-dithiane suivie de l'hydroboranation de ce dernier par le BH₃:THF.

1° Synthèse du (-)-2-méthyl-2-myrtényl-1,3-dithiane [(-)-CH₃MD]

Des cas similaires sont décrits dans la littérature [19, 20, 21b-d], mais nous n'avons pas rencontré de cas où le méthyle est greffé sur des cycles dithianyles déjà substitués. En faisant réagir de l'iodure de méthyle (CH₃I) sur le (-)-MD à -50°C au lieu d'une température comprise entre -78 et -60°C comme indiqué par Seebach et Corey [19], on obtient le (-)-CH₃MD (huile incolore) avec un rendement de 65%.

Ces résultats nous amènent à penser que le lithien du (-)-MD ne serait pas réactif à très basses températures peut être par gêne stérique empêchant l'approche du CH₃I.

2° Synthèse de (-)-CH₃MDBH₂

Le (-)-CH₃MDBH₂ est obtenu à partir du (-)-CH₃MD par hydroboranation classique en présence de BH₃:THF (figure 4).

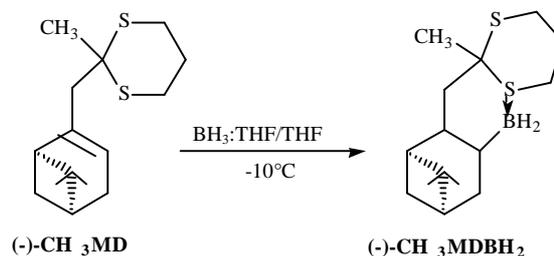


Figure 4 : Obtention du (-)-CH₃MDBH₂

L'addition de l'alcène sur le BH₃:THF (ou inversement) a lieu à -10°C puis on laisse en contact au moins pendant 12 heures à température ambiante. Après évaporation du solvant c'est une huile claire compacte qui est obtenue. L'analyse par RMN ¹¹B du

produit pur donne un pic à -11 ppm, alors que le déplacement chimique du bore dans le (-)-MDBH₂ est à -8,5 ppm.

B - Synthèse du (-)-2-myrtanyl-2-benzyl-1,3-dithianylborane (2)

1°) Synthèse du (-)-2-myrtényl-2-benzyl-1,3-dithiane [(-)-BzMD]

Le produit peut être obtenu de deux façons toutes deux basées sur la méthode de Seebach et Corey [19]. Le schéma suivant résume les voies de synthèse envisageables (figure 5).

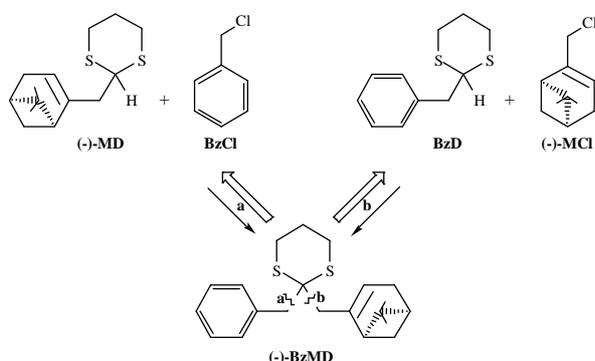


Figure 5 : Voies de synthèse du (-)-myrtényl-2-benzyl-2-dithiane-1,3 [ou (-)-BzMD]

La synthèse du (-)-BzMD a été effectuée à partir du (-)-2-myrtényl-1,3-dithiane ou (-)-MD (voie a) dans les mêmes conditions que celles de la synthèse du (-)-CH₃MD, toutefois un temps d'agitation plus long et une température plus élevée (0°C) étaient nécessaires. Le (-)-BzMD purifié est une poudre blanche. Il faut noter que la synthèse du produit à partir du BzD (voie b) se fait aussi avec un bon rendement.

2°) Synthèse de (-)-BzMDBH₂

L'hydroboranation du (-)-BzMD est effectuée dans le THF à -10°C (figure 6) et elle a conduit à l'obtention du (-)-BzMDBH₂ sous forme d'une poudre blanche (Rdt = 90%).

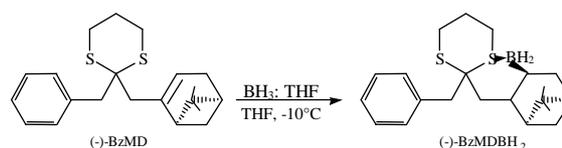


Figure 6 : Obtention du (-)-BzMDBH₂

III - ESSAIS DES REACTIFS SYNTHETISES SUR DES PCP INSATUREES

1°) Essais préliminaires

Ils ont été effectués sur la N-benzyl-1,2,3,6-tétrahydropyridine (N-BzTHPy) (figure 7), modèle de structure proche de celle des PCP insaturées,

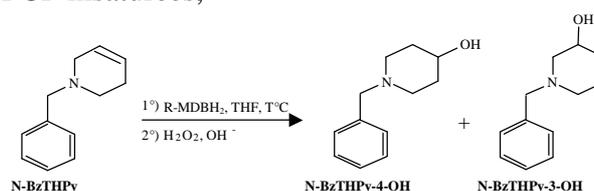


Figure 7 : Hydroboranation de la N-BzTHPy par les R-MDBH₂ (R = CH₃ et C₆H₅-CH₂)

Tableau 1: comparaison des résultats issus de l'action des réactifs préparés à celui issu de l'action du (-)-MDBH₂

Réactifs	Tempéra °C	Rendem %	Régiosélectivité en %		Rapport d'Enantiomèr %
			3-OH	4-OH	
(-)-CH ₃ MDBH ₂	-20	46,8	64	36	70,4/29,6
(-)-BzMDBH ₂	0	30	86	14	69,5/30,5
(-)-MDBH ₂	-20	68	62	38	65/35
		86	59	41	

Le tableau montre d'une part que le (-)-CH₃MDBH₂ et le (-)-BzMDBH₂ offrent une meilleure induction que le (-)-MDBH₂ (22) et d'autre part que le (-)-BzMDBH₂ se distingue par une bien meilleure régiosélectivité.

2°) Hydroboranation des dérivés insaturés de la PCP par le (-)-BzMDBH₂

Les résultats précédents ainsi que l'état solide du (-)-BzMDBH₂ ont conduit au choix de ce réactif pour l'appliquer aux trois dérivés insaturés de la PCP (figure 8).

Les réactions avec les trois dérivés insaturés de la PCP sont effectuées dans les mêmes conditions (0°C, THF) et les

résultats sont répertoriés dans le tableau suivant (tableau 3).

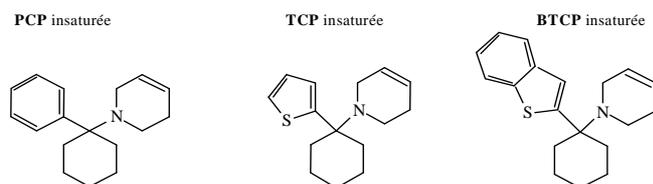


Figure 8 : Dérivés insaturés de la PCP.

Tableau 3 : Résultats de l'hydroboranation des PCP insaturées par le (-)-BzMDBH₂

Substrat	Régiosélectivité %		Rapport des énantiomères %
	3-OH	4-OH	
PCP	80	20	13/87
TCP	47	53	29/71
BTCP	66	34	65,5/34,5

En série PCP et TCP on observe une inversion du rapport énantiomérique. L'induction est tout de même meilleure en série PCP. On note une absence de régiosélectivité avec la TCP qu'il s'agisse du (-)-BzMDBH₂ ou du (-)-MDBH₂ (22) comme le montre le tableau suivant:

Tableau 4 : Résultats de l'hydroboranation de la TCP insaturée par le (-)-MDBH₂ et le (-)-BzMDBH₂

Réactif	Substrat	Régiosélectivité %		Rapport des énantiomères %
		3-OH	4-OH	
(-)-MDBH ₂	TCP	59	41	66/34
(-)-BzMDBH ₂	TCP	47	53	29/71

La disparition de la régiosélectivité peut être la conséquence d'une probable complexation entre l'atome du soufre du thiophène et l'atome de bore du réactif. Dans le cas de la BTCP on constate une régiosélectivité meilleure à celle de la TCP en raison d'une diminution du pouvoir complexant de l'atome de soufre par le phénomène de résonance.

IV – CONCLUSION

Les réactifs synthétisés nous permis d'atteindre les 3-pipéridinols dérivés des phencyclidines (PCP, TCP et BTCP). Les

rapports énantiomériques obtenus sont satisfaisants.

Ces résultats semblent confirmer l'hypothèse selon laquelle le blocage de la rotation autour de l'axe C₁₀-C_{1'} par un gros substituant peut améliorer l'efficacité du réactif. Nous envisageons de poursuivre le développement de ces réactifs par l'introduction de substituants plus volumineux dans l'espoir d'obtenir une meilleure induction asymétrique.

V - PARTIE EXPERIMENTALE

1°) Appareillage d'analyse et de caractérisation

-Spectres GC/MS

Les spectres ont été réalisés sur un appareil Hewlett Packard (Les Ulis France) équipé d'un chromatographe Gazeux HP 5890 (Colonne CHERY-NAGEL ; OPTIMA 5MS : 25 m x 0,2 mm x 0,2µm) couplé à un spectrophotomètre de masse HP 5971.

-Spectres RMN

Les spectres ¹H, ¹³C et ¹¹B ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 200 (200 MHz) travaillant en transformée de Fourier à la fréquence (référence TMS) :

- de 200,132 MHz pour le proton
- de 50,327 MHz pour le carbone
- de 64,210 MHz pour le bore

-Microanalyse

Les analyses élémentaires (C, H, S) ont été effectuées par le laboratoire de microanalyse du CNRS de Montpellier (Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier). Les résultats analytiques correspondant à la formule attendue sont fournis à ± 0,4 %.

-Point de fusion

Les points de fusion non corrigés ont été déterminés en capillaire à l'aide d'un appareil Electrothermal IA9300 (BIOBLOCK, Illkirch, France).

-Spectres CLHP

Les spectres ont été enregistrés sur un système muni d'une pompe LC-10AD Shimadzu (Touzart et Matignon, Les Ulis, France), d'une colonne chiralcel OD (5 μ m, 250 x 4 mm, 4°C) (J.T.Baker, Noisy le Sec, France) et d'un détecteur UV SPD-6A Shimadzu (à 230 nm).

-Dosage par méthanolyse

Le dosage du taux d'hydrure des boranes a été effectué par méthanolyse : opération qui consiste à injecter un volume connu de l'organoborane dans du THF anhydre (de concentration connue), dans du méthanol et d'en mesurer le volume de gaz dégagé (H₂).

2°) Mode opératoire

Synthèse du (-)-2- méthyl-2-myrtényl-1,3-dithiane [(-)-CH₃MD]

Une solution de 5 g (19 mmoles) du (-)-MD dans 40 ml de THF anhydre sous argon est refroidie à -50°C et 24 ml (38 mmoles) de n-Butyl-lithium (n-BuLi) (1,6M) dans l'hexane sont additionnés en 25 minutes environ. Le mélange réactionnel est abandonné sous agitation à -10°C pendant une nuit. Il est ensuite refroidi à -50°C et 2,5 ml (40 mmoles) d'iodure de méthyle sont ajoutés goutte à goutte en 15 minutes. Après 4 heures d'agitation à -10°C, le milieu réactionnel est introduit dans 3 fois son volume d'eau distillée, bien agité puis laissé décanter. La phase aqueuse est extraite une fois avec 5 ml d'éther éthylique. Les phases organiques réunies sont lavées successivement avec une solution de NH₄Cl (10%) et une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchées sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide. Une huile rouge de 4,47 g est obtenue qui, après distillation sous pression réduite (115-120°C sous 0,04-0,02 mmHg), a donné 3 g (56,86%) d'une huile claire caractérisée comme étant le

(-)-2-méthyl-2-myrtényldithiane-1,3.

Microanalyse (C₁₅H₂₄S₂) ; C, H : trouvé : 67,098 (%C) ; 9,061 (%H) [**théorique :** 67,164 (%C) ; 8,955 (%H)]

GC/MS : m/e = 268 ; RT = 16,63 min.

RMN ¹H (CDCl₃) : δ (ppm) 0,79 (s, 3H) ; 1,11-1,60 (d, 1H) ; 1,17 (s, 3H) ; 1,53 (s, 3H) ; 1,80-2,10 (m, 3H) ; 2,12-2,17 (m, 3H) ; 2,20-2,40 (m, 1H) ; 2,42-2,70 (m, 2H) ; 2,73-2,79 (m, 4H) ; 5,29 (s, 1H).

Synthèse du (-)-2- méthyl-2-myrtényl-1,3-dithianylborane [(-)-CH₃MDBH₂]

Dans un tricol de 100 ml sous argon, on charge 28 ml de BH₃:THF (1M) que l'on refroidit à -10°C. 6,7 g (25 mmoles) du (-)-CH₃MD dans 25 ml de THF anhydre sont additionnés goutte à goutte en 30 minutes environ. Le milieu réactionnel est agité une nuit à température ambiante puis il est concentré sous vide à l'aide d'une pompe à vide protégée par deux gardes montées en série et plongées dans l'azote liquide, piégeant ainsi le THF et l'excès de BH₃:THF (le BH₃ est ensuite détruit par le méthanol). Une huile claire et compacte est obtenue.

RMN ¹¹B (CDCl₃) : δ = -11 ppm.

Synthèse du (-)-2- benzyl-2-myrtényl-1,3-dithiane [(-)-BzMD] par (-)-MD

Une solution de 6,35 g (25 mmoles) du (-)-MD dans 50 ml de THF anhydre sous argon est refroidie à -50°C et 18,75 ml (30 mmoles) d'une solution de n-BuLi (1,6M) dans l'hexane sont additionnés en 25 minutes environ. Le mélange réactionnel est abandonné une nuit sous agitation entre -30 et -40°C. Il est ensuite refroidi à -50°C et 3,8 g de chlorure de benzyle pur sont additionnés goutte à goutte. Après environ 40 heures d'agitation à 0°C, le milieu réactionnel est introduit dans 3 fois son volume d'eau distillée. La phase organique est séparée et lavée avec une solution aqueuse saturée de NaCl puis séchée sur MgSO₄ et le solvant évaporé sous vide. Du méthanol par petites quantités est ajouté au brut avec agitation jusqu'à obtention d'un

trouble. La solution est ensuite chauffée jusqu'à ce qu'elle devienne limpide. On la laisse revenir à température ambiante avant de la refroidir dans un bain de glace. Il se forme un précipité blanc qui est filtré, séché et recristallisé dans le méthanol à raison de 20 ml par gramme de produit. 8,15 g de cristaux blancs brillants en paillette sont obtenus (Rdt = 78,74%).

Pf = 63-65°C

Microanalyse (C₂₁H₂₈S₂) ; C, H, S :
trouvé : 73,426(%C) ; 7,986(%H) ; 18,560(%S) [**théorique**: 73,255 (%C); 8,139 (%H) ; 18,604 (%S)]

GC/MS : m/e = 344 ; **RT** = 23,25 min.

RMN ¹³C (CDCl₃) : **δ** (ppm) 21,42; 24,59 ; 26,37; 26,53 ; 26,62 ; 31,63 ; 31,97 ; 37,84 ; 40,23 ; 45,81 ; 46,88 ; 47,68 ; 53,78 ; 123,20 ; 126,68 ; 127,53 ; 131,13 ; 136,59 ; 143,34.

Synthèse du (-)-2- benzyl-2-myrtanyl-1,3-dithianylborane [(-)-BzMDBH₂]

On opère de la même manière que la préparation du (-)-CH₃MDBH₂ avec 8,6 g (25 mmoles) de (-)-BzMD dans 25 ml de THF anhydre et 54 ml de BH₃:THF. On a obtenu 8 g (Rdt = 90%) de produit solide blanc de 98% de pureté (par méthanolyse).

Pf = 83 +/- 1°C

RMN ¹¹B (CDCl₃): **δ** = -10,58 ppm.

HYDROBORANATION-OXYDATION DE LA N-BzTHPy

Toutes les réactions ont été effectuées en milieu anhydre, sous atmosphère d'argon et dans du matériel séché à 120°C pendant 24 heures.

Par le (-)-CH₃MDBH₂

On prépare d'abord, dans un ballon de 50 ml, le (-)-CH₃MDBH₂ comme indiqué plus haut avec 0,5 g (1,75.10⁻³ mole) de (-)-CH₃MD dans 5ml de THF et 3,6 ml de BH₃:THF (0,5M). On dilue ensuite le (-)-CH₃MDBH₂ avec 2 ml de THF et la solution est portée à -20°C. A l'aide d'une seringue, on additionne goutte à goutte 0,3 g de N-BzTHPy (1,7.10⁻³ mole) dilué dans 1ml de THF. Le mélange

réactionnel est agité pendant 16 heures à la même température puis on porte la température à 0°C. 2 ml d'eau distillée et 0,6 ml d'une solution de NaOH (3N) sont ajoutés puis on additionne goutte à goutte 0,3 ml de H₂O₂ (30%) au moyen d'une seringue (réaction exothermique). La solution ainsi obtenue est ensuite décantée et les phases séparées. La phase aqueuse est extraite une fois à l'éther et les phases étherées sont réunies puis concentrées au rota-vapor. Le brut obtenu est purifié par extraction acido-basique avec des solutions aqueuses (10%) de NaOH et de HCl. 0,15 g (Rdt = 46,8%) d'alcools (huile claire) sont isolés et passés en HPLC chirale : 3/4-OH = 64/36% et 3-OH = 70,4/29,6%.

Par le (-)-BzMDBH₂

Dans un ballon de 50 ml placé sous argon, on pèse rapidement 0,54 g (1,5.10⁻³ mole) de (-)-BzMDBH₂ que l'on dilue ensuite dans 3 ml de THF anhydre. La solution obtenue est portée à 0°C et on additionne goutte à goutte 0,26 g de N-BzTHPy (1,5.10⁻³ mole) dilué dans 2ml de THF anhydre. Le mélange réactionnel est maintenu sous agitation continue pendant une nuit à la même température puis soumis au même traitement que dans le cas précédant. Le résultat est le suivant : Rdt = 30% ; HPLC chirale : 3/4-OH = 86/14% et 3-OH = 69,5/30,5%.

HYDROBORANATION-OXYDATION DE PCP, TCP ET BTCP INSATUREES PAR LE (-)-BZMDBH₂

Les réactions ont été effectuées à 0°C pendant 16 heures, selon le même mode opératoire décrit dans le cas de la N-BzTHPy. Les quantités de matières utilisées sont les suivantes : - PCP : 70 mg (0,29 mmole) dans 1ml de THF

- TCP : 30 mg (0,12 mmole) dans 1 ml de THF

- BTCP : 100 mg (0,3 mmole) dans 1 ml de THF

Un équivalent de (-)-BzMDBH₂ a été utilisé dans chaque cas et les rendements sont respectivement 33%, 36% et 31%.

L'analyse par HPLC chirale donne les résultats qui figurent dans le tableau 3 ci-dessus.

Remerciements

Nous remercions très sincèrement Mme Martine MICHAUD-DUTREILH, Assistant-Ingénieur au CNRS à Montpellier, pour sa franche disponibilité et ses analyses HPLC chirale. Nos remerciements vont également au personnel du Service de La microanalyse (ENSC, 8, rue de l'école normale Montpellier).

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. a) E.F. Domino, J-M. Kamenka, " Sigma and Phencyclidine-Like compounds as Molecular Probes in Biology " Eds., 1988, Ann. Arbor, MI 48106-1491, International Standard Book Number 0-916182-05-3, Library of Congress Catalog Card Number 87-62521;
- b) J-M. Kamenka, E.F. Domino, " Multiple Sigma and PCP Receptor Ligands ", Eds 1992, Ann. Arbor, MI 48106-1491, International Standard Book Number 0-916182-09-06, Library of Congress Catalog Card Number 91-68518;
- [2]. a) R. Kiesgen de Richter, M. Bonato, M. Follet et J-M. Kamenka, *J. Org. Chem.*, (1990), 55, pp.2855-2860;
- b) Brevet Expansia, Eur. Pat. Appli. EP 61408, 1982;
- [3]. a) H. C. Brown, J. R. Schwier, B. Singaram; *J. Org. Chem.* (1978), 43, pp.4395-4397;
- b) A. k. Mandal, P. K. Jadhav and H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, (1980), 45, pp.3543-3544;
- [4]. Amadou Tidjani ILAGOUMA, J-M. KAMENKA; *J. Soc. Ouest Afr. Chim.*, (2002), 013, pp. 75-87;
- 5R. A. Veloo and G. J. Koomen, *Tetrahedron asymmetry*, (1993), 4, pp.2401-2404;
- [6]. S. Kotha ; *Tetrahedron*, (1994), 50, pp.3639-3662
- [7]. D. A. Beardsley, G. B. Fisher, C. T. Goralski, L. W. Nickolson and B. Singaram, *Tetrahedron letters*, (1994), 35 , pp.1511-1514;
- [8]. C. Deleuze-Masquefa, M. Michaud, J. Vignon, J-M. Kamenka ; *J. Med. Chem.*, Université de Budapest, 1993;
- [9]. a) H.C. Brown, J.V.N. Prasad; *J. Am. Chem. Soc.*, (1986), 108, pp.2049-2054;
- b) H.C. Brown, J.V.N. Prasad, Ashok K. Gupta; *J. Org. Chem.*, (1986), 51, pp.4296-4298;
- [10]. H.C. Brown, J.V.N. Prasad, S. H. Zee; *J. Org. Chem.*, (1985), 50, pp.1582-1589;
- [11]. R. E. Lyle, C. K. Spicer; *Tetrahedron letters*, (1970), 14, pp.1133-1135;
- [12]. U. P. Dhokte, R. Soundarajan, P. V. Ramachandran, H.C. Brown; *Tetrahedron letters*, (1996), 37, pp.8345-8348;
- [13]. a) P. K. Jadhav and H. C. Brown, *J. Org. Chem.*, (1981), 46, pp.2988-2990;
- b) H.C. Brown, J.V.N. Prasad, M. Zaidlewicz; *J. Org. Chem.*, (1988), 53, pp.2911-2916;
- [14]. a) S. Masamune, B. Kim, J. S. Petersen, T. Sato, S. J. Veenstra ; *J. Am. Chem. Soc.*, (1985), 107, pp.4549-4551;
- b) T. Imai, T. Tamura, A. Yamamuro ; *J. Am. Chem. Soc.*, (1986), 108, pp.7402-7405;
- [15]. a) A. Pelter, K. Smith, H.C. Brown; "Borane Reagents", Academic Press, 1988;
- b) X.Shi, B. Miller ; *Tetrahedron letters*, (1994), 35, pp.223-226;
- [16]. B. Singaram, J. R. Schwier; *J. Organometal. Chem.* (1978), 156, C1;
- [17]. a) E.I. Negishi, J.J. Katz et H.C. Brown; *J. Am. Chem. Soc.*, (1972), 94, pp.4025-4027;
- b) E. I. Negishi, J. J. Katz et H. C. Brown; *J. Am. Chem. Soc.*, (1972), 94, pp.5893-5894;
- c) H. C. Brown et E. I. Negishi, J. J. Katz; *J. Am. Chem. Soc.*, (1975), 97, pp.2791-2798;
- d) H. C. Brown, N. M. Yoon, A. K. Mandal; *J. Organometal. Chem.*, 1977, 135, C10;
- [18]. a) H. C. Brown, B. Singaram, J. R. Schwier; *J. Org. Chem.* 1979, 44, pp.465-468;
- b) T. E. Cole, R.K. Bakshi, M.Serbnik, B. Singaram, H. C. Brown, *Organometallics*, 1986, 5, pp.2303-2307;
- c) H.C. Brown, R. K. Bakshi, B. Singaram; *J. Am. Chem. Soc.*, 1988, 110, pp.1529-15;
- [19]. D. Seebach, E. J. Corey ; *J. Org. Chem.*, 1975, 40, pp.231-237 ;
- [20]. E. J. Corey, B. W. Erickson; *J. Org. Chem.*, 1977, 99, pp.5526-5528;
- [21]. a) C.R. Hauser, W. J. Humphlett, M. J. Weiss; *J. Am. Chem. Soc.*, 1948, 70, pp.426-427 ;
- b) A. A. Scala, E. I. Becker; *J. Org. Chem.*, 1965, 30, pp.3491-3498 ;
- [22]. A. Nyeki, Stage Tempus N 2139/92/2 et Mémoire de stage de fin de maîtrise de chimie, Université de Budapest, 1993.