



## Synthèse de Métabolites Marins 2-Aminoimidazoliques : Hyménidine, Oroïdine et Kéramadine<sup>1</sup>

Sophie Daninos-Zeghal, Ali Al Mourabit, Alain Ahond\*, Christiane Poupat\* et Pierre Potier

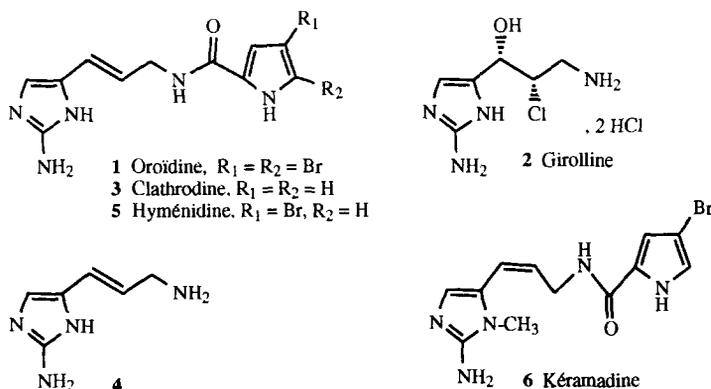
Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex, France

**Abstract :** Through a general synthetic scheme, hymenidin, oroidin and keramadine, all marine 2-aminoimidazole metabolites were prepared. Seven steps from imidazolemethanol provided an improved synthesis of oroidin and the first synthesis of hymenidin and keramadine. © 1997 Elsevier Science Ltd.

**Key words :** marine 2-aminoimidazole, hymenidin, oroidin, keramadine

Divers métabolites marins "pyrroloimidazoliques" linéaires ont été isolés d'organismes marins,<sup>2</sup> en particulier d'Éponges ; plusieurs d'entre-eux sont réputés biologiquement actifs, seuls quelques-uns ont été synthétisés.

Les résultats acquis lors de nos synthèses de l'oroïdine **1**,<sup>3</sup> de la girolline **2**,<sup>4</sup> de la clathrodine **3** et du 3'-amino-1'[2-aminoimidazol-4(5)yl]-prop-2'-ène **4**<sup>2a</sup> nous ont incités à rechercher une méthode de synthèse, aussi générale que possible, de ce type de composés. L'objectif a donc été de synthétiser l'oroïdine **1** (avec un rendement plus satisfaisant que celui obtenu lors de la première synthèse<sup>3</sup>), l'hyménidine **5** (= débromooroïdine) et la kéramadine **6** : les deux premiers se distinguent de la clathrodine par la bromation de la partie pyrroloïque ; la kéramadine est non seulement bromopyrroloïque mais encore N<sub>1</sub>-méthylée et porteuse d'une double liaison Z.



De nos travaux antérieurs<sup>2a,3,4</sup> utilisant l'imidazole-4(5)méthanol comme matière première, il résultait que l'amination de la position 2 de l'imidazole devait être faite tardivement, par azidation plutôt que par diazénylation.

Dans une nouvelle synthèse de l'oroïdine, Little et Webber<sup>5</sup> ont adopté une voie originale en "créant" l'aminoimidazole par action de la N-acétylguanidine sur une cétone  $\alpha$ -bromée ; ces auteurs ont ainsi préparé le

3'-amino-1-[2-aminoimidazol-4(5)yl]-prop-2'-ène **4** et l'oroidine **1** avec respectivement 17,6 et 2,3% de rendement (calculé à partir du phtalimidoacétaldéhyde).

Cependant, cette voie semblait moins adaptée à une généralisation que celle que nous développons, notamment vers un composé tel que la kéramadine **6**.

Selon le schéma utilisé lors de la préparation de la clathrodine,<sup>2a</sup> la 1-trichloroacétamino-3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)-prop-2-énamine **8** a été préparée par une réaction de Wittig-Schweizer à partir de l'imidazole carbaldéhyde **7** (schéma 1). Après déprotection par NaOH 1N, l'amine **Z** **9** a été acylée, soit par le chlorure de l'acide 4-bromopyrrole-2-carboxylique ( $\rightarrow$ **10**), soit par celui de l'acide 4,5-dibromopyrrole-2-carboxylique ( $\rightarrow$ **11**) (rendements respectifs de 80 et 61%). La présence de brome sur les allylamides **10** et **11** excluait l'emploi du *n*-butyllithium comme réactif de métallation.<sup>2a,7</sup> L'amidure de diisopropyllithium (LDA) lui a été substituée<sup>8</sup> : son addition à  $-70^\circ$ , suivie de celle de tosylazide ( $\text{TsN}_3$ ) a permis d'obtenir les dérivés azidés **12** et **13** (rendements : 72 et 65%) ; ceux-ci ont été réduits en amines **14** et **15** par le propanedithiol,<sup>9</sup> en présence de triéthylamine (rendements 51 et 43%). Un traitement en milieu acide fort a conduit à détrituler l'imidazole et à isomériser la double liaison de la chaîne simultanément : traitée par HCl 6N à  $60^\circ$ , l'amine **14** a fourni l'hyménidine **5** (rendement 74%) tandis que l'amine **15** fournissait l'oroidine **1** (rendement 61%).

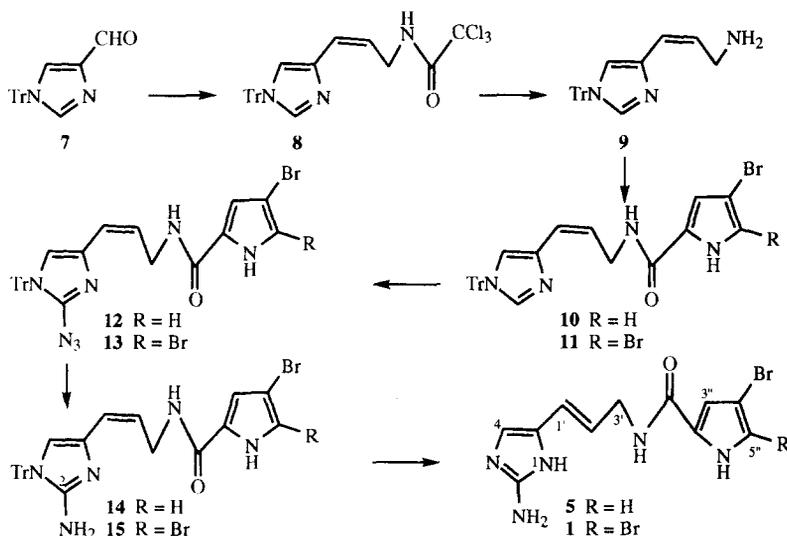


Schéma 1

À noter que l'emploi du méthanol acétique à 5% permet de détrituler mais pas d'isomériser la double liaison de la chaîne.<sup>2a</sup> En utilisant le méthanol acétique ou HCl 6N sur les analogues non bromés des composés intermédiaires **10**, **12** et **14**, il a été observé que tous étaient détritylés mais que seul le composé aminé en 2 voyait sa double liaison isomérisée par HCl. À la suite de Braun et coll.,<sup>10</sup> on peut imaginer l'existence, en milieu acide fort, d'équilibres (schéma 2) qui tendraient vers la forme *E* thermodynamiquement plus stable.

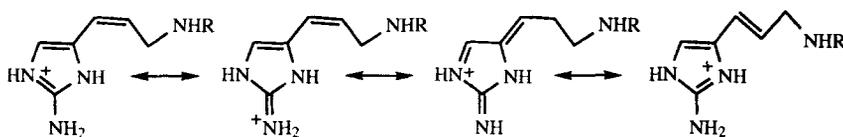


Schéma 2

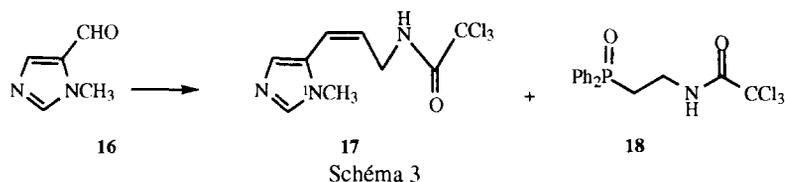
Ainsi, le schéma qui avait permis de synthétiser la clathrodine,<sup>2a</sup> est donc applicable à la synthèse des autres métabolites "pyrrolo-imidazoliques" linéaires marins bromés possédant une double liaison *E* : l'hyménidine **5** et l'orodine **1** ont été obtenus en sept étapes à partir du 1-tritylimidazole-4-carbaldéhyde **7**, avec des rendements globaux de 11,2 et 5,4%.

La kéramadine **6**, en possédant une double liaison *Z*, et un noyau imidazole *N*-méthylé, constitue un cas particulier.

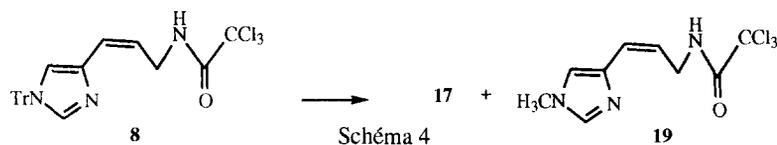
Le schéma précédent permettant d'introduire une double liaison *Z*, la difficulté était de réussir la méthylation sélective de l'azote  $N_1$  de l'imidazole.

De nombreux essais de méthylation ont été faits, à différents stades de la synthèse, avec divers agents méthylants :

- la réaction de Wittig-Schweizer, réalisée sur le *N*-méthylimidazole carbaldéhyde **16**<sup>11</sup> n'a conduit qu'à des traces du trichloroacétamide attendu **17** (schéma 3), le produit majoritairement formé **18** résultant de l'attaque du trichloroacétamide sur le bromure de triphénylvinylphosphonium suivie d'hydrolyse.

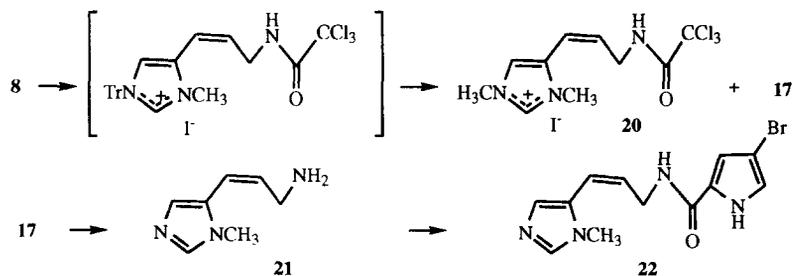


- la méthylation du trichloroacétamide allylique *N*-tritylé **8** par le tétrafluoroborate de triméthylxonium ( $\text{Me}_3\text{OBF}_4$ ) a conduit aux deux composés monométhylés **17** et **19** (schéma 4) : le rendement global est de 62% mais le composé recherché est minoritaire (rapport 1/4).



Le groupement trityle s'est avéré trop labile dans ces conditions pour orienter la méthylation dans le sens voulu.

- au tétrafluoroborate de triméthylxonium a été préféré l'iode de méthyle dans l'acétone<sup>12</sup> ; après évaporation à sec, une hydrolyse acide ( $\text{HCl}$  2N) a fourni majoritairement le trichloroacétamide allylique  $N_1$ -méthylé **17** (rendement 72%) ainsi qu'un peu du composé diméthylé **20** (rendement 3%) (schéma 5).



L'amine allylique **21**, très polaire et fragile, a été obtenue par traitement de **17** par NaOH 1N, puis acylée par le chlorure de l'acide 4-bromopyrrole-2-carboxylique : le rendement en 2-désaminokéramadine **22** est modeste (15%).

- de meilleurs résultats ont, enfin, été obtenus en méthylant plus tardivement l'azote N<sub>1</sub> de l'imidazole : le produit condensé **10**, préparé lors de la synthèse de l'hyménidine (*vide supra*), traité comme ci-dessus (CH<sub>3</sub>I/acétone puis HCl), a conduit à la 2-désaminokéramadine **22** avec 46% de rendement (12% du sel diméthylé **23** l'accompagnent)<sup>13</sup> (schéma 6).

Comme dans la synthèse des métabolites bromés décrite ci-dessus, mais moins aisément, l'amination en 2 de l'imidazole est effectuée par azidation (**22** → **24**) suivie de réduction : la kéramadine **6** est obtenue avec 51% de rendement<sup>14</sup> (rendement global à partir du 1-tritylimidazole carbaldéhyde : 5,3%).

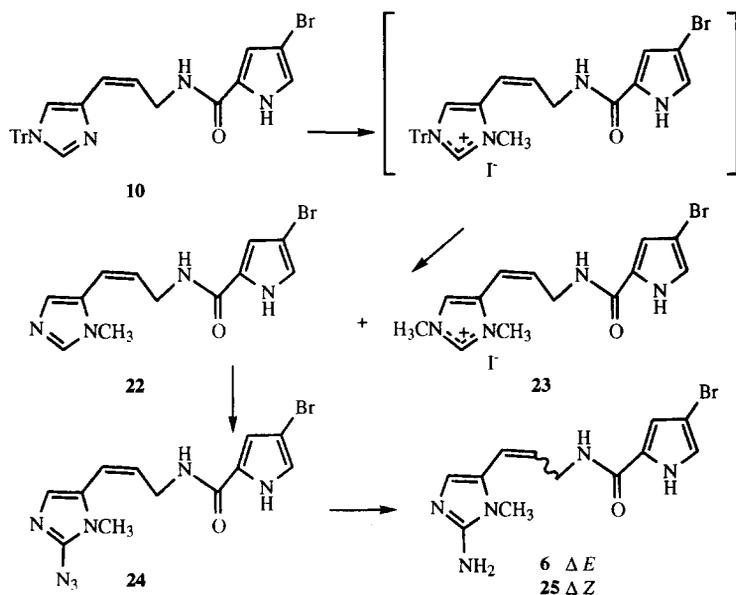


Schéma 6

Ainsi, le même schéma de synthèse est applicable aux divers métabolites "pyrroloimidazoliques" linéaires marins connus, qu'ils soient bromés ou non, porteurs d'une double liaison *E* ou *Z* sur la chaîne propénamide et d'un noyau imidazole, méthylé ou non.

En 7 étapes, à partir de l'imidazole méthanol (rendements compris entre 5 et 11%), 4 étapes à partir de l'amine allylique **9** (rendements compris entre 10 et 21%), oroïdine, hyménidine et kéramadine ont été préparées : l'oroïdine a été obtenue avec de meilleurs rendements que lors des synthèses déjà décrites,<sup>3,5</sup> l'hyménidine et la kéramadine ont été synthétisées ici pour la première fois.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Généralités.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées selon la technique de la chromatographie "éclair" selon les conditions définies par Still et coll.,<sup>15</sup> sous pression (0,3 bar), avec le gel de silice SDS Å (40-60 µm). Les chromatographies préparatives sur couche épaisse (CCE) ont été réalisées sur gel de silice Merck 60F254 (Art 7747) et les chromatographies sur couche mince (CCM) sur gel de silice Merck 60F254 (Art 5715). Les

points de fusion ont été mesurés sur banc Kofler ou au microscope chauffant Reichert-Thermovar. Les spectres ultra-violet (UV) ont été enregistrés, sauf indication contraire, dans l'éthanol à 95% et les spectres infra-rouge (IR) dans le  $\text{CHCl}_3$ . Les spectres de masse (SM) ont été réalisés : sur appareil Kratos MS50 à 70 eV, sous 8 kV de tension pour l'impact électronique (SMIE), sur appareil AEI MS9, avec l'isobutane comme gaz vecteur, pour l'ionisation chimique (SMIC) et sur appareil Kratos MS80 en mode positif en présence de NaCl et d'une matrice thioglycérol pour le bombardement atomique rapide (FAB) et la "Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry" (LSIMS). Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ont été, sauf indication contraire, enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  sur appareils Bruker AC200, AC250 ou AM300.

### Préparation de l'hyménidine **5** et de l'oroïdine **1**.

La 3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-énamine **9** a été préparée selon la méthode déjà décrite.<sup>2a</sup>

#### Acylation de **9** $\rightarrow$ **10**.

À une solution de 1,23 g (3,36 mmol) d'amine allylique **9** dans 20 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhydre sont ajoutés, sous argon, 0,7 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$  et 893,1 mg de chlorure de l'acide 4-bromopyrrole-2-carboxylique en solution dans 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Après 1 heure d'agitation à température ambiante, 10 ml d'eau y sont ajoutés : la phase aqueuse est extraite par 3 fois 15 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$  avant d'être concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie-éclair sur colonne de silice (éluant : heptane - acétate d'éthyle 6/4) : on obtient 1,2 g de **10** (rendement 80%).

**Composé 10** : N-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-ényl]-4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxamide Z.  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{BrN}_4\text{O}$  (M = 536, 538). Amorphe. IR : 3442, 3225, 3008, 1637  $\text{cm}^{-1}$ . SM (IC) : 537, 539  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 461, 463  $[\text{MH-Ph}]^+$ , 295, 297  $[\text{MH-Tr}]^+$ . UV : 204 (70400), 264 (31500) ; EtOH + HCl : 204 (68900), 269 (24000). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) : 9,87 (m, 1H,  $\text{N}_1\text{-H}$ ) ; 8,74 (m, 1H,  $\text{N}_1\text{-H}$ ) ; 7,58 (s, 1H, H-2) ; 7,38 (m, 9H, trityle) ; 7,19 (m, 6H, trityle) ; 6,87 (m, 1H, H-3") ; 6,83 (s, 1H, H-5) ; 6,51 (m, 1H, H-5") ; 6,29 (d, 1H, J = 12 Hz, H-1') ; 5,79 (dt, 1H, J = 12 et 7 Hz, H-2') ; 4,32 (t, 2H, J = 7 Hz, 2 x H-3'). RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz) : 160,4 (CO), 142,1 (3 x C *ipso*, trityle), 139,0 (C-2), 137,8 (C-4), 129,8 (6 x C *mé*ta, trityle), 128,3 (6 x C *ortho*, 3 x C *para*, trityle), 128,1 (C-2"), 125,5 (C-2'), 123,2 (C-1'), 121,9 (C-5"), 121,3 (C-5), 111,6 (C-3"), 96,6 (C-4"), 75,7 (C-Ph<sub>3</sub>), 37,1 (C-3').

#### Acylation de **9** $\rightarrow$ **11**.

L'amine allylique **9** (1,44 g, 3,9 mmol) traitée de la même façon que ci-dessus donne après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5), 1,45 g de produit **11** (rendement : 61%).

**Composé 11**. N-[3-(1-trityl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-ényl]-4,5-dibromo-1H-pyrrole-2-carboxamide Z.  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{Br}_2\text{N}_4\text{O}$ . IR : 3428, 3017, 1635  $\text{cm}^{-1}$ . SM (IC) : 615, 617, 619  $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 539, 541, 543  $[\text{MH-Ph}+2\text{H}]^+$ , 373, 375, 377  $[\text{MH-Tr}+\text{H}]^+$ , 243  $[\text{Tr}]^+$ . UV : 204 (48800), 265 (21000) ; EtOH + HCl : 205 (48100), 277 (16800) ; EtOH + NaOH : 295 (22800). RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz) : 10,25 (m, 1H,  $\text{N}_1\text{-H}$ ) ; 8,94 (m, 1H,  $\text{N}_1\text{-H}$ ) ; 7,56 (s, 1H, H-2) ; 7,37 (m, 9H, trityle) ; 7,17 (m, 6H, trityle) ; 6,84 (s, 1H, H-5) ; 6,54 (s, 1H, H-3") ; 6,32 (d, 1H, J = 12 Hz, H-1') ; 5,80 (dt, 1H, J = 12 et 6 Hz, H-2') ; 4,33 (t, 2H, J = 6 Hz, 2 x H-3'). RMN  $^{13}\text{C}$  (50,32 MHz) : 159,8 (CO), 142,1 (3 x C *ipso*, trityle), 139,0 (C-2), 137,7 (C-4), 129,8 (6 x C *mé*ta, trityle), 128,4 (6 x C *ortho*, 3 x C *para*, trityle), 127,6 (C-2"), 125,7 (C-2'), 123,2 (C-1'), 121,9 (C-5), 112,0 (C-3"), 105,0 (C-5"), 99,3 (C-4"), 75,8 (C-Ph<sub>3</sub>), 37,3 (C-3').

#### Azidation de **10** $\rightarrow$ **12**.

**Préparation du LDA**. À 1,5 ml de THF anhydre refroidi à  $-70^\circ\text{C}$  sont ajoutés successivement 0,066 ml de diisopropylamine et 0,33 ml de nBuLi (1,4 M). On laisse l'agitation à  $-70^\circ\text{C}$  pendant 30 min avant utilisation.

La solution de LDA ainsi préparée est ajoutée goutte à goutte aux 63,1 mg (0,12 mmol) de **10** dissous dans 3 ml de THF anhydre à  $-70^\circ\text{C}$ . L'agitation est poursuivie à température ambiante pendant 30 min ; le milieu réactionnel est de nouveau refroidi à  $-70^\circ\text{C}$  avant d'ajouter une solution de 73,1 mg de  $\text{TsN}_3$  dans 1 ml de THF. L'hydrolyse du milieu réactionnel à l'aide de 3 ml de tampon phosphate pH = 7 se fait 5 min après. La

phase organique est décantée puis séparée. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrées à sec. Le résidu est purifié par CCE (heptane/acétate d'éthyle 1/1). On obtient 48,5 mg de produit **12** (rendement 72%).

**Composé 12.** N-[3-(2-azido-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-ényl]4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxamide Z.  $\text{C}_{30}\text{H}_{24}\text{BrN}_7\text{O}$ . IR : 3442, 3020, 2135, 1648  $\text{cm}^{-1}$ . SM (LSIMS)<sup>+</sup> : 550, 552 [MH-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. UV : 268 (29000), 204 (68000); EtOH + HCl : 269 (27800), 204 (69500); EtOH + NaOH : 267 (42500). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 10,65 (m, 1H, N<sub>1''</sub>-H) ; 7,64 (m, N<sub>1'</sub>-H) ; 7,36 (m, 9H, trityle) ; 7,17 (m, 6H, trityle) ; 6,87 (m, 1H, H-5'') ; 6,64 (s, 1H, H-5) ; 6,48 (s, 1H, H-3'') ; 6,19 (d, 1H, J = 11,5 Hz, H-1') ; 5,76 (dt, 1H, J = 11,5 et 7 Hz, H-2') ; 4,36 (t, 2H, J = 7 Hz, 2 x H-3'). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 159,3 (CO), 141,7 (3 x C *ipso*, trityle), 140,75 C-2), 134,4 C-4, 128,9 (6 x C *mé*ta, trityle), 127,3 (6 x C *ortho*, 3 x C *para*, trityle), 126,0 (C-2''), 124,4 (C-2'), 122,3 (C-1'), 120,6 (C-5''), 120,0 (C-5), 110,0 (C-3''), 95,8 (C-4''), 74,7 (C-Ph<sub>3</sub>), 36,0 (C-3').

#### Azidation de **11** → **13**.

Le composé **11** (300,6 mg, 0,48 mmol) traité de la même façon que ci-dessus donne après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 6/4), 203,9 mg de produit **13** (rendement : 65%).

**Composé 13.** N-[3-(2-azido-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-ényl]4,5-dibromo-1H-pyrrole-2-carboxamide Z.  $\text{C}_{30}\text{H}_{23}\text{Br}_2\text{N}_7\text{O}$ . IR : 3430, 3003, 2135, 1648  $\text{cm}^{-1}$ . SM (LSIMS)<sup>+</sup> : 628, 630, 632 [MH-N<sub>2</sub>]<sup>+</sup>. UV : 204 (80700), 271 (29700), 203 (79170); EtOH + HCl : 272 (29600); EtOH + NaOH : 292 (58500). RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 7,75 (m, 1H, N<sub>1''</sub>-H) ; 7,33 (m, 9H, trityle) ; 7,18 (m, 6H, trityle) ; 6,65 (s, 1H, H-5) ; 6,48 (s, 1H, H-5''); 6,20 (d, 1H, J = 11,5 Hz, H-1') ; 5,80 (dt, 1H, J = 11,5 et 7 Hz, H-2') ; 4,37 (t, 2H, J = 7 Hz, 2 x H-3'). RMN <sup>13</sup>C (75 MHz) : 159,2 (CO), 142,4 (C-2), 141,5 (3 x C *ipso*, trityle), 135,0 (C-4), 129,6 (6 x C *mé*ta, trityle), 128,0 (6 x C *ortho*, 3 x C *para*, trityle), 127,6 (C-2''), 125,0 (C-2'), 123,2 (C-1'), 120,8 (C-5), 111,6 (C-3''), 105,2 (C-5''), 99,2 (C-4''), 75,4 (C-Ph<sub>3</sub>), 36,7 (C-3').

#### Réduction de l'azide de **12** → **14**.

On dissout 558 mg (0,9 mmol) de **12** dans 6 ml de méthanol anhydre ; sont ajoutés successivement, à température ambiante, 0,68 ml de Et<sub>3</sub>N et 0,5 ml de 1,3-dithio propane. Après 3 heures d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5) : 271,2 mg de produit **14** sont obtenus (rendement 51%).

**Composé 14.** N-[3-(2-amino-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-ényl]4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxamide Z.  $\text{C}_{30}\text{H}_{26}\text{BrN}_5\text{O}$ . IR : 3442, 3010, 1609  $\text{cm}^{-1}$ . SM (IE) : 551, 553 [M]<sup>+</sup>. UV : 210 (19400), 269 (12200); EtOH + HCl : 210 (18600), 273 (13100); EtOH + NaOH : 277 (12200). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 10,31 (m, 1H, N<sub>1''</sub>-H) ; 9,19 (m, 1H, N<sub>1'</sub>-H) ; 7,40 (m, 9H, trityle) ; 7,22 (m, 6H, trityle) ; 6,84 (m, 1H, H-3'') ; 6,50 (s, 1H, H-5'') ; 6,40 (s, 1H, H-5) ; 6,10 (d, 1H, J = 12 Hz, H-1') ; 5,60 (dt, 1H, J = 12 et 6 Hz, H-2') ; 4,22 (t, 2H, J = 6 Hz, 2 x H-3') ; 3,70 (m, 2H, NH<sub>2</sub>).

#### Réduction de l'azide de **13** → **15**.

Le composé **13** (428,6 mg, 0,65 mmol) traité comme ci-dessus, donne après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : heptane/acétate d'éthyle 1/1), 178,4 mg de produit **15** sont obtenus (rendement 43%).

**Composé 15.** N-[3-(2-amino-1-trityl-1H-imidazol-4-yl)prop-2-ényl]4,5-dibromo-1H-pyrrole-2-carboxamide Z.  $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{Br}_2\text{N}_5\text{O}$ . IR : 3631, 3400, 3012, 2943, 2837, 1625  $\text{cm}^{-1}$ . SM (LSIMS)<sup>+</sup> : 630, 632, 634 [M+H]<sup>+</sup>. UV : 213 (23100), 276 (18000); EtOH + HCl : 217 (22400), 277 (18000); EtOH + NaOH : 293 (19400). RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 3 gouttes de CD<sub>3</sub>OD, 250 MHz) : 7,36 (m, 9H, trityle) ; 7,20 (m, 6H, trityle) ; 6,63 (s, 1H, H-5'') ; 6,38 (s, 1H, H-5) ; 6,10 (d, 1H, J = 12 Hz, H-1') ; 5,56 (dt, 1H, J = 12 et 7 Hz, H-2') ; 4,20 (d, 2H, J = 7 Hz, 2 x H-3').

*Détritylation de 14* → *5* (*hyménidine*).

À 25,2 mg (0,04 mmol) de **14** dissous dans 4 ml d'un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1, on ajoute 4 ml de HCl 6N. Le milieu réactionnel est chauffé à 45°C pendant 4 jours. La solution est évaporée à sec avant d'être traitée par CCE (acétate d'éthyle/butanone/eau/HCOOH : 50/30/5/5) pour donner 10,8 mg de **5** (rendement 74%).

**Composé 5.** N-[3-(2-aminoimidazol-4(5)-yl)prop-2-ényl]4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxamide *E* = *hyménidine*. Les caractéristiques spectrales sont conformes à celles publiées.<sup>2d</sup>

*Détritylation de 15* → *1* (*oroïdine*).

À 28,9 mg (0,04 mmol) de **15** dissous dans 6 ml d'un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 2/4, on ajoute 4 ml de HCl 6N. Le milieu réactionnel est chauffé à 40°C pendant 36h, puis filtré : le filtrat est évaporé à sec avant d'être traité par CCE pour donner 10,8 mg de **1** (rendement 61%).

**Composé 1.** N-[3-(2-aminoimidazol-4(5)-yl)prop-2-ényl]4,5-dibromo-1H-pyrrole-2-carboxamide *E*. = *oroïdine*. Les données spectrales enregistrées sont en accord avec celles publiées.<sup>2a</sup>

**Préparation de la kéramadine 6.***Préparation du 1-méthyl-1H-imidazole-5-carbaldéhyde 16.*

Sous argon, le composé **7** (4,3 g 12,7 mmol) est solubilisé dans 27 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhydre. Le mélange est refroidi à -70°C avant d'ajouter, goutte à goutte, une solution de 3 ml de triflate de méthyle dans 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. L'agitation se poursuit jusqu'à ce que la température remonte à 20°C. La solution est hydrolysée à l'aide d'un tampon phosphate pH = 7. La phase organique est décantée puis séparée. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 25 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées à sec. Le résidu est purifié sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9/1). On obtient 917,3 mg de produit **16** (rendement 75%).

**Composé 16.** 1-méthyl-1H-imidazole-5-carbaldéhyde. C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O. IR : 1669 cm<sup>-1</sup>. SM (IE) : 110 [M]<sup>+</sup>, 109[M-H]<sup>+</sup>, 95 [M-Me]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (200 MHz) : 9,78 (s, 1H, H-1') ; 7,70 (s, 1H, H-2) ; 7,63 (s, 1H, H-4) ; 3,93 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

*Réaction de Wittig-Schweizer sur 16* → *17* et *18*.

À 40 ml de tétrahydrofurane (THF) anhydre mis sous argon sont ajoutés, à température ambiante, 171,9 mg d'hydruure de sodium à 55% dans l'huile de vaseline et 1,03 g (6,3 mmol) de trichloroacétamide. L'agitation est maintenue pendant 10 min puis on ajoute successivement 1,76 g (4,77 mmol) de bromure de triphénylvinylphosphonium et 343,7 mg (3,12 mmol) de 1-méthyl-5-carbaldéhyde-imidazole **16**. Le mélange réactionnel est agité pendant 18 heures à température ambiante puis 8 heures à reflux. On hydrolyse avec 10 ml d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium. La phase organique est décantée et séparée. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 30 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, puis concentrées à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (heptane/acétate d'éthyle 3/7). On obtient 6,7 mg de **17** (*Z*) (rendement 1,2%) et 860,6 mg de **18** (rendement 37%).

**Composé 17.** N[3(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)-trichloroacétamide *Z*. C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O. Microanalyse : (%) trouvé (calculé) : C 38,3 (38,2) ; Cl 37,8 (37,6) ; H 3,5 (3,3) ; O 5,8 (5,6) ; N 14,8 (14,8). PF : 175°C (MeOH). IR : 3435, 3269, 2997, 1715 cm<sup>-1</sup>. SM (IE) : 280, 282, 284, 286 [M]<sup>+</sup>, 136 [M-Cl<sub>3</sub>CCO]<sup>+</sup>, 121 [136-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 3 gouttes de CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) : 7,52 (s, 1H, H-2) ; 7,06 (s, 1H, H-4) ; 6,35 (d, 1H, J = 12 Hz, H-1') ; 5,81 (dt, 1H, J = 12 et 7 Hz, H-2') ; 4,24 (dd, 2H, J = 7 et 2 Hz, 2 x H-3') ; 3,65 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 75MHz) : 164,0 (CO), 139,6 (C-2), 132,2 (C-5), 130,0 (C-2'), 117,0 (C-1'), 93,6 (C-Cl<sub>3</sub>), 39,9 (C-3'), 32,4 (N-CH<sub>3</sub>).

**Composé 18.** 2,2,2-trichloro-N-(diphénylphosphoryl)acétamide. C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>Cl<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>P. Microanalyse : (%) trouvé (calculé) : C 50,8 (49,1) ; Cl 25,9 (27,2) ; H 4,0 (3,8) ; N 3,2 (3,5) ; O 7,3 (8,1) ; P 8,0 (7,9). IR : 3429, 3289, 2990, 1709 cm<sup>-1</sup>. SM (IE) : 390, 392, 394 [M]<sup>+</sup>, 201 [POPh<sub>2</sub>]. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz) : 8,69 (m, 1H, NH) ; 7,77 (m, 4H, 4H-*mé*ta, phényle) ; 7,51 (m, 6H, 4H-*ortho*, et 2H-*para*, phényle), 3,69 (m, 2H, 2 x H-2) ; 2,61 (m, 2H, 2 x H-1).

*Méthylation de 8 —>17 et 19.*

À 120,4 mg (0,23 mmol) de **8** en solution dans 4 ml de nitrométhane (CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) est ajoutée, à température ambiante, une solution de 139,7 mg de Me<sub>3</sub>OBf<sub>4</sub> dans 1 ml de CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>. Après une heure d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est chromatographié sur couche épaisse à l'aide de l'acétate d'éthyle pur. On obtient 32,6 mg de **19** (rendement 50%) et 7,8 mg de **17** (rendement 12%).

**Composé 19.** N[3-(1-méthyl-1H-imidazol-4-yl)]-trichloroacétamide Z. C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O. IR : 1702 cm<sup>-1</sup>. SM (IE) : 267, 269, 271, 273 [M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 3 gouttes de CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) : 9,41 (m, 1H, NH) ; 7,72 (s, 1H, H-2) ; 7,09 (s, 1H, H-4) ; 6,46 (d, 1H, J = 12 Hz, H-1') ; 5,71 (dt, 1H, J = 12 et 7 Hz, H-2') ; 4,27 (d, 2H, J = 7 Hz, 2 x H-3') ; 4,16 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>).

*Méthylation par l'iodure de méthyle de 8 —>17 et 20.*

À une solution sous argon de 1,33 g (2,6 mmol) de **8** dans 35 ml d'acétone anhydre, est ajouté 1,7 ml d'iodure de méthyle. Après 10 jours d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré. Le précipité est séché puis repris par 10 ml d'une solution de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 et 10 ml d'une solution de HCl 2N. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, la phase organique est décantée et séparée. La phase aqueuse est réalcalinisée puis extraite jusqu'à épuisement par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO<sub>4</sub>, filtrées puis concentrées à sec. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5). On obtient 534,3 mg de **17** et 34,4 mg de produit diméthylé **20** avec respectivement 72% et 3% de rendement.

**Composé 20.** Iodure de 1,3-diméthyl-4[3-(2,2,2-trichloroacétamide)prop-1-ényl]1H-imidazolium. C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O. I. IR : 3634, 3428, 3010, 1702 cm<sup>-1</sup>. SM (LSIMS)<sup>+</sup> : 296, 298, 300, 302 [M]<sup>+</sup>, 261, 263 [M-Cl]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 3 gouttes de CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz) : 9,30 (s, 1H, H-2) ; 7,77 (s, 1H, H-4) ; 6,30 (d, 1H, J = 12 Hz, H-1') ; 6,19 (dt, 1H, J = 12 et 7 Hz, H-2') ; 4,20 (d, 2H, J = 7 Hz, 2 x H-3') ; 4,06 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 3,95 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>). RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz) : 164 (CO), 147,4 (C-2), 135,8 (C-1'), 131,3 (C-4), 123,2 (C-5), 114,8 (C-2'), 93,3 (CCl<sub>3</sub>), 40,6 (C-3'), 39,7 (N-CH<sub>3</sub>), 34,4 (N-CH<sub>3</sub>).

*Hydrolyse du trichloroacétamide de 17 —>21.*

L'amine protégée **17** (75 mg ; 0,26 mmol) est dissoute dans 3 ml de dioxane, puis on y ajoute 3 ml d'une solution de NaOH 1N. Après 18 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est séparé par CCE (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 + NH<sub>3</sub> vap). On obtient 14,8 mg de **21** (rendement 41%).

**Composé 21.** 3-[1-méthyl-1H-imidazol-5-yl]-prop-2-énamine Z. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>. IR : 3395, 3269, 2957 cm<sup>-1</sup>. SM (IC) : 138 [M+H]<sup>+</sup>, 121 [138-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD, 200 MHz) : 7,65 (s, 1H, H-2) ; 6,96 (s, 1H, H-4) ; 6,39 (d, 1H, J = 11 Hz, H-1') ; 5,84 (dt, 1H, J = 11 et 6 Hz, H-2') ; 3,70 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 3,59 (dd, 2H, J = 6 et 1 Hz, 2 x H-3'). RMN <sup>13</sup>C (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz) : 140,0 (C-2), 132,4 (C-2'), 130,5 (C-4), 129,6 (C-5), 117,1 (C-1'), 41,1 (C-3'), 32,4 (N-CH<sub>3</sub>).

*Acylation de l'allylamine 21 —>22.*

L'allylamine **21** (85 mg ; 0,62 mmol) est dissoute dans 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ; on y ajoute successivement 0,2 ml de Et<sub>3</sub>N et 258 mg du chlorure de l'acide 4-bromopyrrole-2-carboxylique, fraîchement préparé, en solution dans 3 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ainsi que quelques cristaux de DMAP. La réaction est maintenue sous agitation, à température ambiante pendant 1 heure ; après addition d'eau, le milieu réactionnel est extrait par CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> avant d'être purifié par CCE (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 + NH<sub>3</sub> vap) ; 29,2 mg de la 2-désaminokéramadine **22** sont séparés (rendement 15,2%). Le produit **22** sera décrit plus loin.

*Méthylation par MeI de 10 —>22 et 23.*

À une solution de 208,2 mg (0,38 mmol) de **10** dans 5 ml d'acétone anhydre, 0,1 ml d'iodure de méthyle est ajouté. Après 65 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est repris par 6 ml d'un mélange CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 95/5 et on ajoute 2 ml d'une solution de HCl 2N. La phase

organique est décantée et séparée. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrées, puis concentrées à sec. Le résidu est séparé sur CCE ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5 +  $\text{NH}_3$  vap). On obtient 55,6 mg de produit monométhylé **22** (rendement 46%) et 20,3 mg de produit diméthylé **23** (rendement 12%).

**Composé 22.** N[3-(1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)prop-2-ényl]-4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxamide Z.  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}$ . PF : 237°C (MeOH). IR (KBr) : 1649  $\text{cm}^{-1}$ . SM (IE) : 308, 310  $[\text{M}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  + 3 gouttes de  $\text{CD}_3\text{OD}$ , 250 MHz) : 7,65 (s, 1H, H-2) ; 7,06 (s, 1H, H-4) ; 6,73 (d, 1H, J = 1,5 Hz, H-3" ou H-5") ; 6,70 (s, 1H, H-5" ou H-3") ; 6,23 (d, 1H, J = 11,5 Hz, H-1') ; 5,60 (dt, 1H, J = 11,5 et 6 Hz, H-2') ; 4,22 (dd, 2H, J = 6 et 2 Hz, 2 x H-3') ; 3,60 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz) : 141,5 (C-2), 133,2 (C-2'), 132,2 (C-5), 131,1 (C-1'), 129,5 (C-2"), 124,9 (C-4), 118,5 (C-5"), 115,4 (C-3"), 99,5 (C-4"), 41,6 (C-3'), 34,1 (N- $\text{CH}_3$ ).

**Composé 23.** Iodure de 1,3-diméthyl-4(3-[pyrrole-2-carbonylamino-4-bromo]prop-1-ényl)-1H-imidazolium Z.  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}$ . I. Microanalyse : (%) trouvé (calculé) : C 34,4 (34,5) ; H 3,5 (3,5) ; N 12,3 (12,4) ; O 3,5 (3,5). SM (LSIMS) $^+$  : 323, 325  $[\text{M}]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 200 MHz) : 8,94 (s, 1H, H-2) ; 7,77 (s, 1H, H-5) ; 6,94 (d, 1H, J = 2 Hz, H-3" ou H-5") ; 6,82 (d, 1H, J = 2 Hz, H-5" ou H-3") ; 6,43 (d, 1H, J = 11,5 Hz, H-1') ; 6,18 (dt, 1H, J = 11,5 et 6 Hz, H-2') ; 4,18 (dd, 2H, J = 6 et 2 Hz, 2 x H-3') ; 3,97 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ) ; 3,86 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ).

#### Azidation de **22** $\rightarrow$ **24**.

Aux 66,3 mg (0,21 mmol) de **22** dissous dans 4 ml de THF anhydre à -70°C est ajoutée goutte à goutte une solution de LDA (4 éq.) fraîchement préparée. L'agitation se poursuit à température ambiante pendant 15 min ; une solution de 76,1 mg de  $\text{TsN}_3$  dans 1 ml de THF est ajoutée. L'hydrolyse du milieu réactionnel à l'aide de 3 ml de tampon phosphate pH = 7 se fait 5 min après. La phase organique est décantée puis séparée. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 5 ml de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Les phases organiques sont réunies, séchées sur  $\text{MgSO}_4$ , puis concentrées à sec. Le résidu est purifié par CCE ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5 +  $\text{NH}_3$  vap). On obtient 40,3 mg de produit **24** (rendement 54%).

**Composé 24.** N[3-(2-azido-1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)prop-2-ényl]-4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxamide Z.  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BrN}_7\text{O}$ . IR : 2150, 1650  $\text{cm}^{-1}$ . SM (IC) : 309, 311  $[\text{MH-N}_3]^+$ . RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$  + 3 gouttes de  $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz) : 6,93 (m, 1H, H-4) ; 6,90 (d, 1H, J = 2 Hz, H-5" ou H-3") ; 6,76 (d, 1H, J = 2 Hz, H-3" ou H-5") ; 6,27 (d, 1H, J = 11 Hz, H-1') ; 5,81 (dt, 1H, J = 11 et 6 Hz, H-2') ; 4,15 (dd, 2H, J = 6 et 2 Hz, 2 x H-3') ; 3,40 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ).

#### Réduction de **24** $\rightarrow$ **6** (kéramadine).

À 100,3 mg de produit **24** (0,28 mmol) dissous dans 2 ml de méthanol anhydre, sont ajoutés successivement à température ambiante, 0,14 ml de 1,3-dithiopropane et 0,20 ml de  $\text{Et}_3\text{N}$ . Après une heure d'agitation, le milieu réactionnel est évaporé à sec. Le résidu est séparé par CCE ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  95/5 +  $\text{NH}_3$  vap). On obtient 46,7 mg de kéramadine **6** avec un rendement de 51% et 11,5 mg d'un mélange Z/E $^{13}$ .

**Composé 6.** N[3-(2-amino-1-méthyl-1H-imidazol-5-yl)prop-2-ényl]-4-bromo-1H-pyrrole-2-carboxamide Z = kéramadine. Les données spectrales enregistrées sont en accord avec celles publiées.<sup>2a</sup> Seules sont ajoutées ici les valeurs des spectres de RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  enregistrés dans le  $\text{CD}_3\text{OD}$ . RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz) : 6,87 (d, 1H, J = 2 Hz, H-3") ; 6,76 (d, 1H, J = 2 Hz, H-5") ; 6,58 (s, 1H, H-4) ; 6,16 (d, 1H, J = 12 Hz, H-1') ; 5,60 (dt, 1H, J = 12 et 5 Hz, H-2') ; 4,13 (dd, 2H, J = 6 et 2 Hz, 2 x H-3') ; 3,33 (s, 3H, N- $\text{CH}_3$ ). RMN  $^{13}\text{C}$  (62,5 MHz) : 162,4 (CO) ; 151,3 (C-2) ; 127,7 (C-2') ; 127,5 (C-2") ; 125,5 (C-5) ; 124,7 (C-4) ; 122,8 (C-5") ; 117,2 (C-1') ; 113,3 (C-3") ; 97,4 (C-4") ; 39,8 (C-3') ; 29,2 (N- $\text{CH}_3$ ).

## RÉFÉRENCES ET NOTES

1. Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat en Sciences de S. Daninos, soutenue le 27 mars 1996 (Université Paris-Sud, Centre d'Orsay).

2. a) Daninos, S.; Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Bedoya Zurita, M.; Poupat, C.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1994**, *131*, 590-599 et références citées.  
b) Tsukamoto, S.; Kato, H.; Hirota, H.; Fusetani, N. *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 501-503.  
c) Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Tagliatalata-Scafati, O. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3587-3590.  
d) Cafieri, F.; Fattorusso, E.; Mangoni, A.; Tagliatalata-Scafati, O. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 13713-13720.
3. de Nanteuil, G.; Ahond, A.; Poupat, C.; Thoison, O.; Potier, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 813-816.
4. a) Bedoya Zurita, M.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6713-6720.  
b) Ahond, A.; Al Mourabit, A.; Bedoya Zurita, M.; Heng, R.; Marques Braga, R.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4327-4346.
5. Little, T.L.; Webber, S.E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7299-7305.
6. a) La propénamine *E* (provenant du propènazide *E* correspondant), peut être obtenue majoritairement par la méthode décrite par Murahashi S.-I.; Tanigawa, Y.; Imada, Y.; Taniguchi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 227-230.  
b) Le propènazide peut aussi être réduit en propénamine selon la méthode de Vaultier, M.; Knouzi, N.; Carrier, R. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 763-764.
7. Iddon, B.; Ngochindo, R.I. *Heterocycles* **1994**, *38*, 2487-2568.
8. Katritzky, A.R.; Slawinski, J.J.; Brunner, F.; Gorun, S. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1989**, 1139-1145.
9. Bayley, H.; Staudring, D.N.; Knowles, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 3633-3634.
10. a) Braun, M.; Büchi, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 3049-3050.  
b) Braun, M.; Büchi, G.; Bushey, D.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 4208-4213.
11. Le N-méthylimidazole carbaldéhyde **16** a été préparé à partir du 1-tritylimidazole-4(5)-carbaldéhyde **7** par action du tétrafluoroborate de triméthylxonium (rendement 35%) ou du triflate de méthyle (rendement 75%).
12. D'autres essais de méthylation par CH<sub>3</sub>I ont été tentés dans d'autres solvants tels que nitrométhane et acétonitrile : ils ont abouti à de moindres rendements.
13. Des essais de méthylation du composé azidé **12** par CH<sub>3</sub>I n'ont donné aucun résultat.
14. À côté de la kéramadine isolée pure (51%), 12% d'un mélange de kéramadine **6** et de son isomère *E* **25** ont été également séparés (rapport 3/2 évalué d'après le spectre de RMN <sup>1</sup>H du mélange).
15. Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.

(Received in Belgium 6 March 1997; accepted 16 April 1997)