

LA CYCLOPROPANATION DES ÉTHERS D'ENOL TRIMÉTHYLSILYLIQUES,  
 MODE DE PRÉPARATION DES CYCLOPROPANOLS ET MÉTHODE  
 D'  $\alpha$ -MONOMÉTHYLATION DES ALDÉHYDES ET DES CÉTONES.

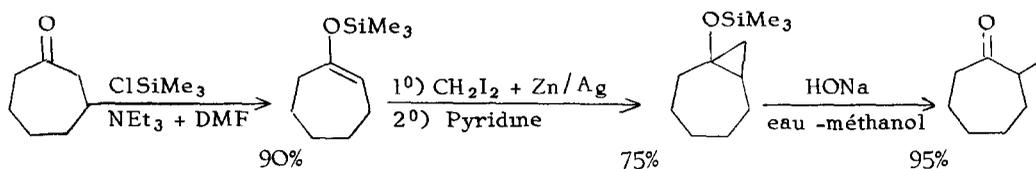
J.M. Conia et C. Girard

Laboratoire des Carbocycles\*, Université de Paris-Sud, Bâtiment 490  
 91405 - ORSAY, France

(Received in France 6 June 1973; received in UK for publication 12 June 1973)

La méthylation des aldéhydes et des cétones, mettant en jeu la préparation puis l'ouverture de cyclopropyléthers ou de cyclopropylamines dérivés, a fait l'objet de quelques travaux récents : ceux de Wenkert et coll. (1) d'abord, qui procèdent à la diméthylcétalisation du composé carbonylé, au passage à l'éther d'énol, à la cyclopropanation de celui-ci par une réaction de Simmons et Smith classique et finalement à une hydrolyse acide (HCl concentré) de l'éther cyclopropylique ; ceux de Kuehne et King (2) qui préparent une énamine dérivée du composé carbonylé, passent ensuite par action de  $\text{CH}_2\text{N}_2 + \text{CuCl}$  à la cyclopropylamine correspondante, qu'ils peuvent ouvrir en la cétone ou l'aldéhyde méthylé, par action de méthanol aqueux à  $170^\circ$  ; on évite ainsi le traitement acide brutal que nécessite l'ouverture des éthers cyclopropyliques. A été également signalée la méthylation angulaire directe de cétones du type décalone-1 par réaction de Simmons et Smith sur l'énolate de lithium (3).

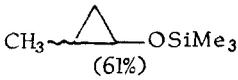
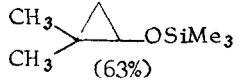
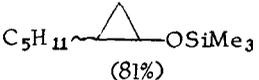
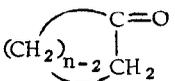
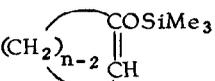
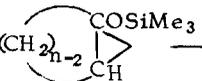
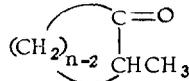
Connaissant la facile préparation directe des éthers d'énol triméthylsilyliques à partir des aldéhydes et des cétones (4), leur cyclopropanation aisée (voir par exemple (5)) par la réaction de Simmons et Smith récemment améliorée (6), et ayant constaté que l'hydrolyse alcaline des siloxycyclopropanes ainsi obtenus est orientée vers la seule formation du dérivé carbonylé méthylé, nous rapportons ici une méthode plus simple d'  $\alpha$ -monométhylation des aldéhydes et des cétones. Elle est illustrée dans l'exemple ci-après :



Le tableau ci-après rassemble quelques exemples de monométhylation d'aldéhydes aliphatiques et de cyclanones simples.

\* Equipe de Recherche Associée au C.N.R.S.

Tableau. -  $\alpha$ -Monométhylation d'aldéhydes et de cétones

Composés carbonylés	Ethers d'énol silyliques* (Rdt)	Siloxycyclopropanes** (Rdt)	Produits*** (Rdt $\geq$ 90%)
$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CHO}$	$\text{CH}_3-\text{CH}=\text{CHOSiMe}_3$ trans-cis : 5/95 (51%)	 (61%)	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CHO}$
$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CHO}$	$(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{CHOSiMe}_3$ (54%)	 (63%)	$(\text{CH}_3)_3\text{C}-\text{CHO}$
$\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CHO}$	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CH}=\text{CHOSiMe}_3$ trans-cis : 27/73 (65%)	 (81%)	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{CH}-\text{CHO}$ $\text{CH}_3$
			
n = 5	60%	65%	} **** Rdt $\geq$ 90%
6	70	67	
7	90	76	
8	87	84	

\* Préparés selon (4) par action de  $\text{ClSiMe}_3$  (0,30 mole) sur le composé carbonylé (0,25 mole) en présence de  $\text{NEt}_3$  (0,60 mole) dans la DMF. Les rendements et les proportions en isomères cis et trans sont sensiblement ceux de (4).

\*\* Préparés par la réaction de Simmons et Smith améliorée (6), avec 1,5 équivalent de réactif ; les proportions en isomères cis et trans des éthers d'énol sont retrouvées chez les siloxycyclopropanes correspondants.

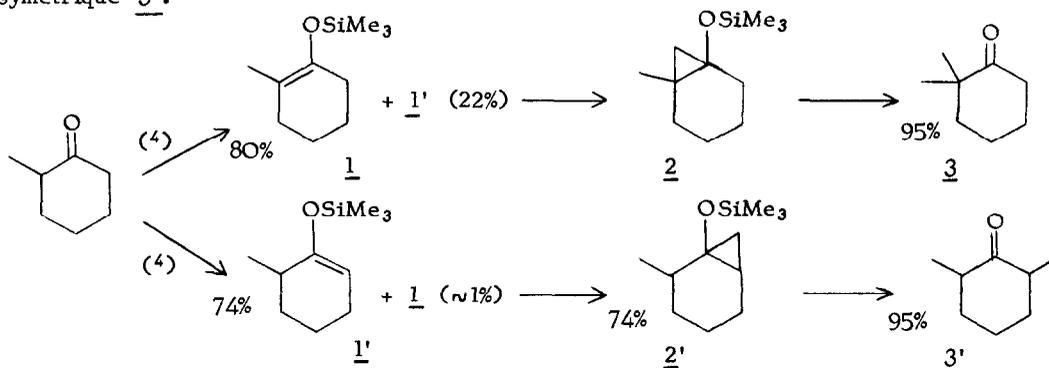
\*\*\* Le siloxycyclopropane est traité pendant 8 à 9 hrs par une solution hydroalcoolique bouillante de soude (c : 1 g/l pour les aldéhydes et la cyclopentanone, 10 g/l pour les autres cétones) ; on extrait à l'éther et rectifie. Tous les rendements de ce tableau sont donnés en produit distillé.

\*\*\*\* La méthyl-2 cyclopentanone est accompagnée de cyclohexanone ( $\sim$  10%) ; c'est le seul cas où l'on observe aussi la formation du produit d'agrandissement de cycle ; la même anomalie a été signalée avec la méthode de Kuehne (2).

A partir de cétones dissymétriques telles que la méthyl-2 cyclohexanone, on peut orienter la méthylation en  $\alpha$  ou en  $\alpha'$  du carbonyle. En effet, on peut conduire la cyclopropanation – soit sur le mélange à l'équilibre des deux siloxycyclohexènes 1 + 1' obtenu dans la méthode ci-dessus et où prédomine le plus substitué 1 (<sup>4,8</sup>);

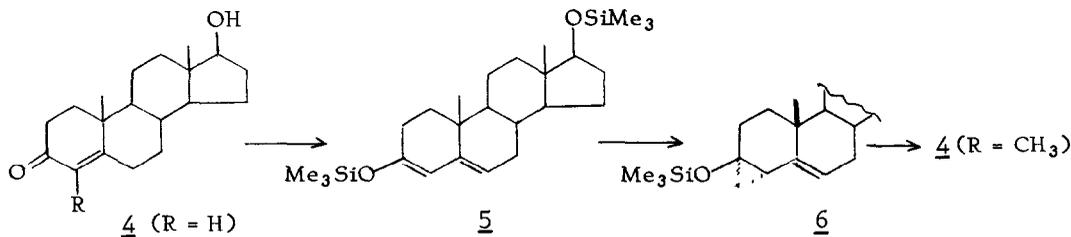
– soit sur l'isomère le moins substitué 1', aisément accessible quasiment seul par action du diisopropylamide de lithium dans le DME puis de  $\text{ClSiMe}_3$  et  $\text{NEt}_3$ , selon (<sup>4</sup>).

La 1ère méthode donne le mélange 1 + 1' (78/22, en accord avec (<sup>4</sup>)), dont la cyclopropanation avec un équivalent de  $\text{CH}_2\text{I}_2 + \text{Zn}/\text{Ag}$  s'effectue presque uniquement aux dépens de 1 pour donner le siloxycyclopropane 2, séparable de 1' par distillation; l'hydrolyse basique conduit à la cétone gem-diméthylée 3 qui ne contient pas plus de 4% de l'isomère symétrique 3'.

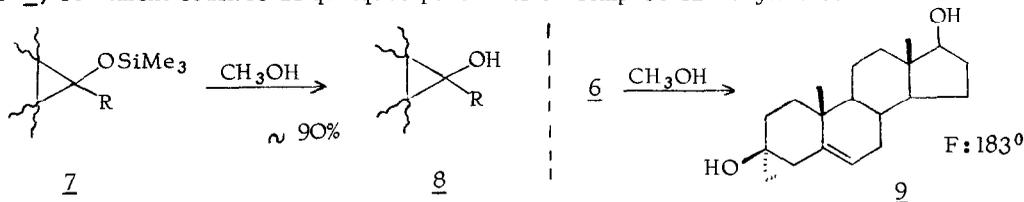


La 2ème méthode donne pratiquement le seul siloxycyclohexène 1', dont la cyclopropanation suivie de l'hydrolyse basique conduit à la diméthyl-2,6 cyclohexanone 3' quasiment pure.

La séquence est applicable aux cétones éthyléniques, par exemple à la monométhylation de  $\Delta^4$ -cétos-3 stéroïdes (voir aussi (<sup>2,7</sup>)). Ainsi, de la testostérone 4 ( $\text{R} = \text{H}$ ), on passe à l'éther d'énol silylique 5 F :  $102^\circ$  (Rdt : 85%); celui-ci, avec 1,5 équivalent de  $\text{CH}_2\text{I}_2 + \text{Zn}/\text{Ag}$ , subit surtout la cyclopropanation en 3,4, pour donner notamment un stéréoisomère, vraisemblablement  $\alpha$ , 6 F :  $126^\circ$  (RMN : dans  $\text{CDCl}_3$  les signaux des méthyles apparaissent à 0,60 et 0,85 ppm (singulets) et le proton oléfinique à 5,20 ppm). L'hydrolyse alcaline de 6 conduit presque exclusivement à la méthyl-4 testostérone 4 ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) (F :  $166^\circ$ , en accord avec (<sup>10</sup>)).



La cyclopropanation des éthers d'énol silyliques constitue aussi une méthode de préparation simple et rapide des cyclopropanols. En effet, on sait que l'hydrolyse ou l'alcoolyse des alcooxycyclopropanes (1,9) et des aminocyclopropanes (2) conduit aux seuls produits d'ouverture et qu'aucun cyclopropanol ne semble avoir été préparé par cyclopropanation d'un énol (voir cependant (7) ; mais tous les siloxycyclopropanes ici obtenus, d'origine aldéhydique ( $\underline{7}$  R = H) ou cétonique ( $\underline{7}$  R  $\neq$  H), ont donné, par traitement par CH<sub>3</sub>OH bouillant (7 à 8 hrs) suivi d'une rectification sous vide, les cyclopropanols attendus  $\underline{8}$ , seulement souillés de quelques pourcents de composé carbonylé d'ouverture.



Le siloxycyclopropane  $\underline{6}$ , par cristallisation dans le méthanol après une ébullition de 8 hrs suivie d'une concentration, a donné le cyclopropanol  $\underline{9}$  quasiment pur F : 183° ; dans son spectre de RMN dans la pyridine, dressé sitôt dissolution, on trouve les singulets de méthyles à  $\delta$  0,71 et 0,90 ppm, le proton oléfinique à 5,30 ppm et les H des deux OH à 4,65 ppm.

#### REFERENCES

- 1) E. Wenkert, R.A. Mueller, E.J. Reardon, Jr, S.S. Sathe, D.J. Scharf et G. Tosi, J. amer. chem. Soc., **92**, 7428 (1970).
- 2) M.E. Kuehne et J.C. King, J. org. Chem., **38**, 304 (1973).
- 3) H.W. Whitlock et L.E. Overman, J. org. Chem., **34**, 1962 (1969).
- 4) H.O. House, L.J. Czuba, M. Gall et H.D. Olmstead, J. org. Chem., **34**, 2324 (1969).
- 5) J.M. Denis et J.M. Conia, Tetrahedron Letters, **45**, 4593 (1972).
- 6) J.M. Denis, C. Girard et J.M. Conia, Synthesis, 549 (1972). Une première modification de la réaction consiste à remplacer le couple Zn/Cu par Zn/Ag ; une deuxième, essentielle ici parce qu'elle permet d'éviter l'hydrolyse acide du mélange réactionnel, utilise après réaction la complexation des sels de zinc par adjonction de pyridine et la distillation directe (la cristallisation dans le cas de  $\underline{6}$ ) du siloxycyclopropane.
- 7) I.T. Harrison, R.J. Rawson, P. Turnbull et J.H. Fried, J. org. Chem., **36**, 3515 (1971).
- 8) G. Stork et P.F. Hudrlik, J. amer. chem. Soc., **90**, 4462, 4464 (1968).
- 9) M.A. Mc Kinney et E.C. So, J. org. Chem., **37**, 2818 (1972).
- 10) N. Atwater, J. amer. chem. Soc., **82**, 2847 (1960).

Nota - Tous les composés mentionnés dans cette communication ont donné des spectres IR, de RMN et de masse en accord avec leur structure.