

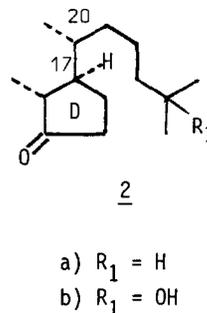
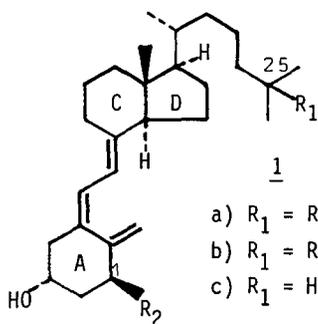
INFLUENCE DE LA SUBSTITUTION EN 1 SUR LA STEREOSELECTIVITE DE L'HYDROLYSE DE
 N,N DIETHYLAMINO-7 DIALKYL-1,6 BICYCLO (3,2,0) HEPTENE-6 ONES-2 ; UNE NOUVELLE
 VOIE D'ACCES AU CONTROLE DES CENTRES C₁₇ ET C₂₀ DE STEROIDES

D. Desmaële, J. Ficini, A. Guingant, Ph. Kahn

Laboratoire de Chimie Organique de Synthèse - E.R.A. n° 475
 Université Pierre et Marie Curie - 8, rue Cuvier - 75005. Paris

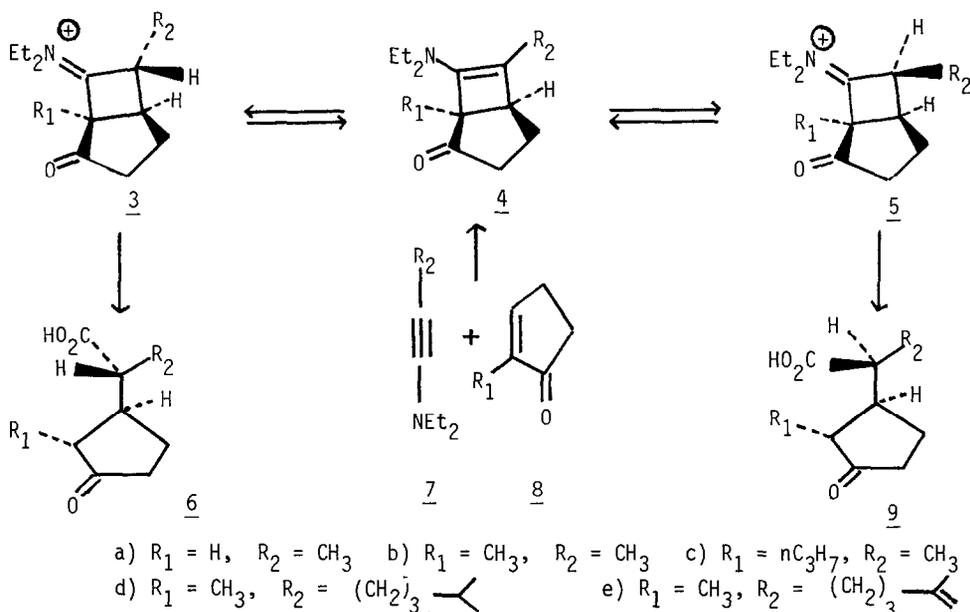
Summary : We report on the stereocontrolled hydrolysis (5 % HCO₂H) of enamines 4 (R₁ ≠ H) leading to keto-acids 6 and describe the synthesis of cyclopentanones 2 which can be envisioned as intermediates in the total synthesis of vitamine D₃ and its metabolites.

L'importance de la vitamine D₃ (cholécalférol) 1a dans le transport physiologique du calcium et sa mobilisation au niveau des os est connue depuis longtemps. Un vif regain d'intérêt pour cette molécule s'est manifesté récemment avec la mise en évidence de son rôle prohormonal et de sa transformation en divers métabolites hydroxylés. Parmi ceux-ci, l'hormone physiologiquement active a été identifiée au dihydroxy-1(S) 25-cholécalférol 1b¹.



La vitamine D₃ et ses métabolites ont en commun une unité CD portant quatre centres asymétriques adjacents dont l'un, le centre C₂₀, est situé sur la chaîne latérale. Le contrôle de la configuration des centres C₁₇ et C₂₀ est un problème crucial en synthèse totale de stéroïdes². Il y a quelques années nous avons développé une méthode capable de résoudre ce type de problème puisqu'elle permet de contrôler la stéréochimie de deux centres asymétriques voisins dont l'un fait partie d'un cycle et l'autre d'une chaîne flexible. Cette méthode repose sur le contrôle du cours stérique de l'hydrolyse d'énamines bicycliques préparées par cycloaddition d'ynamines avec divers électrophiles³ et permet par exemple, dans le cas de l'énamine 4a (R₁ = H, R₂ = CH₃) d'obtenir à volonté l'un ou l'autre des céto-acides diastéréoisomères 6 (hydrolyse thermodynamique - HCO₂H 5 %) ou 9 (hydrolyse cinétique - HCl 10 %) ⁴.

Pour appliquer cette méthode à la synthèse des cyclopentanones 2, précurseurs du futur cycle D de la vitamine D₃ et de ses métabolites, il fallait pouvoir contrôler la stéréochimie de l'hydrolyse d'énamines 4 substituées à la jonction des cycles par un méthyle (R₁ = CH₃), et donc plus encombrées que les énamines étudiées jusqu'ici (R₁ = H). Serait-il possible d'obtenir un tel contrôle ? Nous montrons dans cet article que c'est le cas de l'hydrolyse thermodynamique des énamines 4 (R₁ = Alkyl), préparées par cycloaddition des ynamines 7 avec les alkyl-2 cyclopenténones 8⁵, mais pas le cas de leur hydrolyse cinétique.



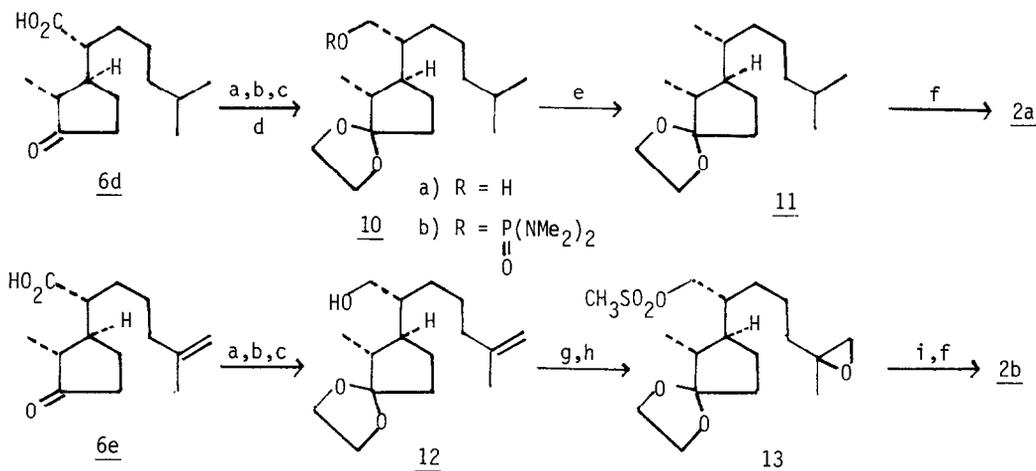
L'hydrolyse cinétique (HCl 10 %) ⁶ des énamines 4b et 4c met en relief l'influence de l'encombrement de la face exo sur le cours stérique de la réaction. Alors que dans ces conditions l'énamine 4a (R₁ = H) était hydrolysée régio et stéréosélectivement en céto-acide 9a⁴, via l'immonium 5a, les énamines 4b et 4c (R₁ = Alkyl), par contre, ont conduit à un mélange des céto-acides 6b, 9b et 6c, 9c. Toutefois, l'hydrolyse thermodynamique (HCO₂H 5 %) ⁶ qui laisse aux immoniums 5b et 5c la possibilité de s'équilibrer avec les immoniums 3b et 3c a conduit aux seuls céto-acides 6b et 6c⁷. Un résultat tout à fait comparable a été enregistré avec les énamines 4d et 4e devant conduire aux vitamines D dont l'hydrolyse formique⁶ a conduit aux céto-acides 6d et 6e libres de tout isomère⁷.

Pour passer des céto-acides 6d et 6e aux cyclopentanones 2a et 2b, il fallait réaliser un aménagement fonctionnel simple consistant à réduire un carboxyle en méthyle, en présence d'un carbonyle. Cette transformation a été effectuée avec des rendements globaux de 65 et 75 %.

La réduction⁸ du phosphonate 10b de l'alcool 10a, obtenu en trois étapes à partir de 6d, a conduit à 2a^{2a} après déprotection du carbonyle initialement masqué. La cyclopentanone 2a optiquement active⁹ a été préparée selon la même séquence de réactions après résolution du racémique 6d⁷.

La réduction simultanée du mésylate et de l'époxyde de 13 obtenu en deux étapes à partir de l'alcool 12 a conduit par ailleurs, après déprotection du carbonyle masqué, à la cyclopentanone 2b¹⁰.

A partir de la cyclopentanone 2a optiquement active, nous décrivons dans l'article suivant une synthèse du p.tolylsulfonylméthyl-8 Des-AB-cholestène-8, précurseur¹¹ de l'hydroxy-1(S)-cholécalfiférol 1c.



a) CH₂N₂, éther, 0°C - b) (CH₂OH)₂, Ac.paratoluènesulfonique, benzène, reflux - c) LiAlH₄, éther 0°C - d) nBuLi 1 équ., THF, 20°C puis ClPO (NMe₂)₂ - e) I₂, Et₂NH, tBuOH - f) HCl 5 % Acétone - g) Ac.Métachloroperbenzoïque, CH₂Cl₂ - h) CH₃SO₂Cl, NEt₃, CH₂Cl₂ - i) Et₃BHLi, THF, 20°C.

Notes et Bibliographie

- Pour des revues récentes sur la vitamine D₃ et ses métabolites, voir : a) P.E. GEORGHIOU, Chem. Soc. Review 6, 83 (1977) - b) H.F. De LUCA, H.E. PAAREN, H.K. SCHNOES ; Top. Curr. Chem. 83, 1-65 (1979) - c) R.I. YAKHIMOVICH, Russian Chemical Reviews, 49, 371 (1980) - d) M. JONES, G.U. RASMUSSEN ; Fortschritte der. chem. org. Naturst, 39, 64 (1980) - e) B. LYTHGOE, Chem. Soc. Review, 9, 449 (1980).
- Plusieurs solutions à ce problème ont été récemment proposées : a) B.M. TROST, D.F. TABER, J.B. ALPER, Tetrahedron Letters 3857 (1976) - b) B.M. TROST, T.R. VERHOEVEN ; J. Amer. Chem. Soc., 98, 630 (1978) - c) J. WICHA, K. BAL ; J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1282 (1978) d) B.M. TROST, P.R. BERNSTEIN, P.C. FUNFSCHILLING, J. Amer. Chem. Soc. 101, 4378 (1979) - e) P.A. GRIECO, T. TAKIGAWA, D.R. MOORE, ibid, 101, 4380 (1979) - f) M. TANABE, K. HAYASHI, ibid. 102, 862 (1980) - g) J.S. TEMPLE, J. SCHWARTZ, ibid. 102, 7381 (1980) - h) M. KOREEDA, Y. TANAKA, A. SCHWARTZ ; J. Org. Chem. 45, 1174 (1980) - i) M.M. MIDLAND, Y.C. KWON ; ibid. 46, 229 (1981) - j) W. DAUBEN, T. BROOKHART ; J. Amer. Chem. Soc., 103, 237 (1981) - k) A.D. BATCHO, D.E. BERGER, M.R. USKOKOVIC, B.B. SNIDER, ibid. 103, 1293 (1981) - l) J.P. MARINO, H. ABE, ibid., 103, 2907 (1981) - m) T. TAKAHASHI, H. YAMADA ; J. TSUJI, ibid, 103, 5259 (1981) - n) K.A. PARKER, T. IQBAL ; J. Org. Chem., 47, 337 (1982).

3. J. FICINI ; Tetrahedron, 32, 1449 (1976).
4. J. FICINI, A. KRIEF ; Tetrahedron Letters, 1397 (1970) - J. FICINI, A. GUINGANT ; Nouveau J. Chimie, 4, 421 (1980).
5. Le N,N diethylamino-propyne est commercial (Ets Fluka). Les ynamines 7d : $E_{15} = 85^{\circ}\text{C}$, IR (film) 2220 cm^{-1} , RMN^1H (60 MHz, CCl_4), 10^{-6} : 0,89 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 6 H) 1,12 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 6H) 1,30 (m, 5H) 2,15 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 2H) 2,75 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 4 H) et 7e : $E_{15} = 95^{\circ}\text{C}$, IR (film) 3070 ; 2240 ; 1645 ; 890 cm^{-1} , RMN^1H (60 MHz, CCl_4), 10^{-6} : 1,12 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 6H), 1,55 (m, 5H), 2,13 (m, 4H), 2,78 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 4H), 4,65 (s, 2H), ont été préparées par condensation du N,N diéthylaminoacétylure de lithium sur les dérivés bromés ou tosylés correspondants selon J. FICINI, C. BARBARA ; Bull. Soc. Chim. Fr., 871 (1964) et *ibid.*, 2787 (1965). L'alcoylation est conduite pendant 2 heures à 60°C en présence d'un équivalent de HMPT. La cycloaddition 7 + 8 est effectuée dans le THF à 20°C pendant 1 heure en présence d'un équivalent de bromure de magnésium selon J. FICINI, A. KRIEF, A. GUINGANT, D. DESMAELE ; Tetrahedron Letters, 725 (1981). Les adduits 4 sont hydrolysés sans purification préalable.
6. L'hydrolyse des énamines 4b et 4c est conduite 1 heure à 20°C dans une solution aqueuse à 10 % d'acide chlorhydrique ou à 5 % d'acide formique. L'hydrolyse des énamines 4d et 4e est conduite 1 heure à 60°C dans un mélange 2/1 d'acétone et d'une solution aqueuse à 5 % d'acide formique.
7. 6b : IR (film) 3500-2500, 1740, 1710 cm^{-1} ; RMN^1H (60 MHz, CCl_4), 10^{-6} : 1,05 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H) 1,15 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H) ; RMN^{13}C (20,15 MHz, CDCl_3), 10^{-6} : 219,1 181,0 47,8 46,4 41,9 36,8 23,6 13,1 12,9.
6c : IR (film) 3500-2500, 1740, 1710 cm^{-1} ; RMN^1H (60 MHz, CCl_4), 10^{-6} : 1,25 (d, $J = 7\text{ Hz}$, 3H) ; RMN^{13}C (20,15 MHz, CDCl_3), 10^{-6} : 219,5 180,8 52,0 42,8 41,6 37,4 30,4 23,0 19,6 14,3 12,5.
6d : $[\alpha]_D^{25} = -51^{\circ}$ ($c = 0,5\text{ CHCl}_3$), résolution avec la (-) éphédrine ; IR (film) 3400 - 2500, 1735, 1700 cm^{-1} ; RMN^1H (80 MHz, CCl_4), 10^{-6} : 0,90 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 6H), 1,06 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3H) ; RMN^{13}C (20,15 MHz, CDCl_3), 10^{-6} : 219,9 181,1 49,7 48,2 46,4 38,7 36,7 29,1 27,8 25,3 24,9 22,3 13,4.
6e : IR (film) 3500-2300, 3060, 1730, 1700, 1640, 885 cm^{-1} ; RMN^1H (80 MHz, CDCl_3) 10^{-6} : 1,1 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3H) 4,73 (m, 2 H) ; RMN^{13}C (20,15 MHz, CDCl_3), 10^{-6} : 220,1 181,0 145,0 110,4 49,3 48,2 46,4 37,4 36,7 28,3 25,2 22,2 13,4?
8. R.E. IRELAND, D.C. MUCHMORE, U. HENGARTNER ; J. Amer. Chem. Soc., 94, 5098 (1972) ; R.E. IRELAND, G. PFISTER, Tetrahedron Letters, 2145 (1969).
9. 2a : $[\alpha]_D^{20} = -43,6^{\circ}$ ($c = 0,5\text{ CHCl}_3$), Semicarbazone : Finst = 157°C ($\text{EtOH} - \text{H}_2\text{O}$) ; IR (film) 1735 cm^{-1} RMN^{13}C (20,15 MHz, CDCl_3), 10^{-6} : 221,4 50,3 46,9 39,3 37,3 34,8 32,7 27,9 25,3 23,4 22,7 22,5 17,8 14,1.
10. 2b : IR (film) 3600-3100, 1730 cm^{-1} ; RMN^1H (60 MHz, CCl_4), 10^{-6} : 1,00 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3 H) 1,05 (d, $J = 6\text{ Hz}$, 3 H) ; RMN^{13}C (20,15 MHz, CDCl_3), 10^{-6} : 221,5 70,6 50,2 46,8 44,1 37,2 34,8 33,1 29,3 29,2 23,4 22,1 17,7 14,1.
11. P.J. KOCIENSKI, B. LYTHGOE, I. WATERHOUSE ; Tetrahedron Letters, 4419 (1979).

(Received in France 7 April 1983)