

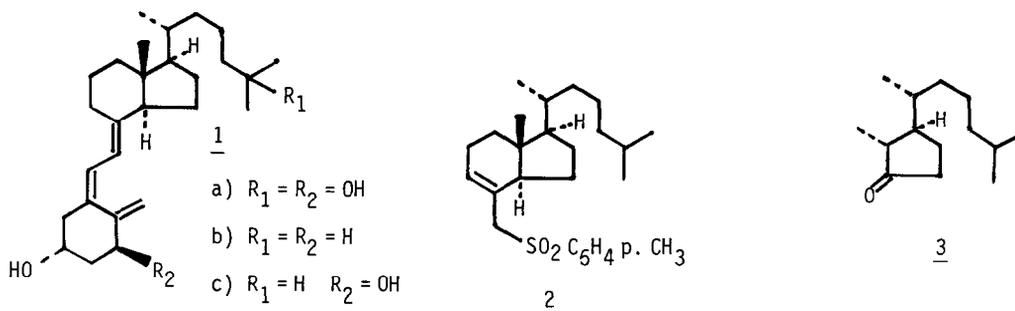
SYNTHÈSE TOTALE ET STERÉOSELECTIVE DU P.TOLYLSULFONYLMETHYL-8  
 DES-AB-CHOLESTÈNE-8

D. Desmaële, J. Ficini, A. Guingant, A.M. Touzin

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

*Summary* : A stereocontrolled synthesis of the title compound 2, a known precursor of the 1(S) hydroxycholecalciferol 1c, is reported from the optically active cyclopentanone 3.

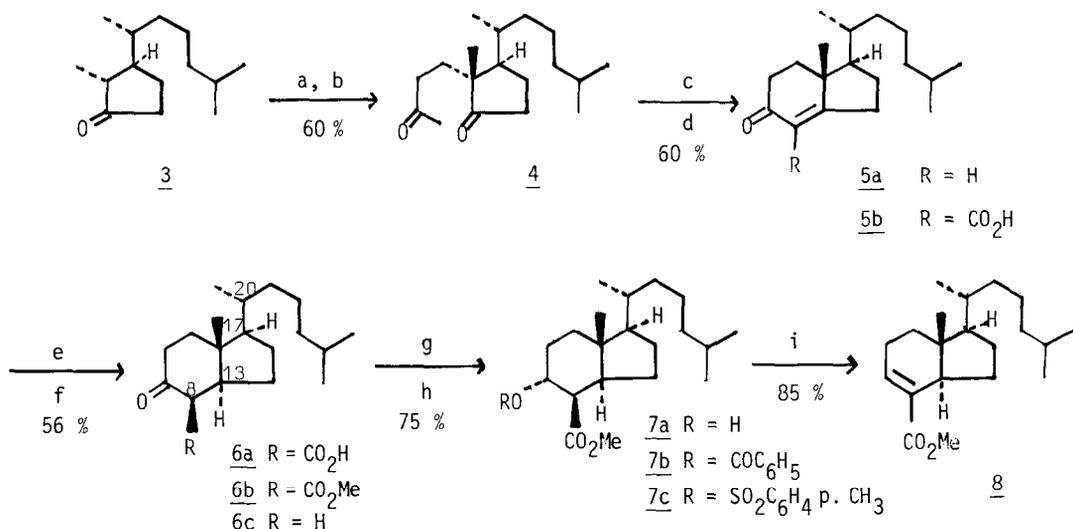
Il a été montré récemment que le dihydroxy-1(S), 25 cholécalfiférol<sup>1</sup> 1a est l'hormone responsable de la régulation des métabolismes du calcium et du phosphore. Cette hormone dérive de la vitamine D<sub>3</sub> 1b par hydroxylations successives dans le foie (OH 25) et le rein (OH 1)<sup>2</sup>. L'hydroxy-1(S) cholécalfiférol 1c bien que moins actif possède sensiblement les mêmes propriétés que le dihydroxy-1(S),25 cholécalfiférol en ayant sur lui l'avantage d'une moindre toxicité. C'est donc un composé d'un grand intérêt tant du point de vue chimique que biologique et qui est utilisé en médecine curative comme substitut de 1a.



Dans l'article précédent<sup>3</sup>, nous avons décrit une synthèse de la cyclopentanone 3, optiquement active<sup>4</sup>, en indiquant qu'elle pouvait être une molécule de choix pour une entrée en série de la vitamine D<sub>3</sub>. Nous illustrons cette stratégie en décrivant à partir de 3 une synthèse totale hautement stéréosélective du p.tolylsulfonylméthyl-8-Des-AB-cholestène-8 2 dont la transformation en hydroxy-1(S) cholécalfiférol 1c a déjà été décrite<sup>5</sup>.

Notre premier objectif synthétique a été la construction du cycle C par annelation de Robinson (3 → 5a). L'hydrindénone 5a était un intermédiaire riche de possibilités qui pouvait être fonctionnalisé en C<sub>8</sub> et permettre de plus la création du centre asymétrique en C<sub>14</sub> par réduction catalytique. Au cours de la transformation 3 → 5a la configuration du centre C<sub>13</sub> devait être par ailleurs correctement établie. Cet objectif a été atteint en une séquence de

trois étapes dont la réaction clé est l'alkylation de l'énolate thermodynamique<sup>6</sup> de 3 par la triméthylsilyl-2 buténone selon<sup>7</sup> qui fixe la configuration du centre C<sub>13</sub>. La dicétone 4<sup>8</sup> a pu être ainsi isolée stéréochimiquement pure et transformée en hydrindénone 5a<sup>9</sup>.



- a) LiN (isoPr)<sub>2</sub> 0,8 éq. - 78°C → 20°C, 1h puis CH<sub>3</sub>COC(SiMe<sub>3</sub>) = CH<sub>2</sub> - 50°C → - 20°C, 1 h.  
 b) HCl dilué - c) KOH 2 % dans MeOH, reflux 2 h sous argon - d) Carbonate de Méthoxymagnésium, DMF, 120°C, sous argon - e) H<sub>2</sub>, Pd/C 10 %, MeOH, 0°C - f) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>, éther, 0°C - g) L. Sélectride, 1 éq. - 78°C - h) C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>COCl, Pyridine, DMAP, 0°C - i) LiN (isoPr)<sub>2</sub>, 1 éq., THF, - 78°C → 20°C, 1 h.

La stéréochimie de l'hydrogénation catalytique d'une hydrindénone telle que 5a est complexe et varie avec la nature des substituants en C<sub>8</sub> et C<sub>17</sub>. De précédents travaux dans ce domaine<sup>10</sup> suggéraient que la présence d'un carboxyle en C<sub>8</sub> pourrait favoriser sa réduction en hydrindanone *trans* la moins stable. Un carboxyle avait de plus l'avantage de pouvoir être transformé dans le p.tolylsulfonyleméthyle de 2. La réduction catalytique du céto-acide 5b, obtenu en une étape à partir de 5a, a conduit avec une bonne sélectivité au céto-acide 6a (jonction C/D *trans*)<sup>11</sup> qui a été estérifié en 6b<sup>12</sup>. La décarboxylation de 6a en Des-AB-cholestane-9 6c, identique à un échantillon authentique<sup>13</sup>, montre que, à ce stade de la synthèse, la configuration des quatre centres asymétriques de l'unité CD de 1c a été parfaitement contrôlée.

La principale difficulté liée à la transformation 6b → 2 résidait alors dans l'introduction de la double liaison 8,9 thermodynamiquement moins favorable que la double liaison 9,11<sup>14</sup>. Nous apportons une solution à ce problème<sup>15</sup> en montrant qu'une double liaison peut être introduite régiosélectivement en 8,9 par une réaction de β élimination et que la configuration axiale du groupe partant, cruciale pour le succès de cette réaction, peut être fixée par la réduction de 6b par le L Sélectride qui conduit au seul alcool axial 7a. Pour que cette β élimination soit la plus régiosélective possible, nous avons utilisé un groupe partant moyennement nucléofuge, benzoate plutôt que tosylate, et une base forte à basse température. Après addition d'un équivalent de diisopropylamide de lithium à - 78°C sur l'ester 7b puis remon-

tée de la température à 20°C, le seul ester  $\alpha$   $\beta$  insaturé 8<sup>15,16</sup> a été obtenu. La  $\beta$  élimination du tosylate 7c a conduit par contre, dans les mêmes conditions opératoires, à l'ester 8 accompagné de son isomère  $\beta$   $\gamma$  insaturé<sup>17</sup>.

Finalement l'ester 8 a été transformé selon<sup>5</sup> en p.tolylsulfonyleméthyl-8 Des-AB-cholestène-8 2 déjà utilisé pour une synthèse de l'hydroxy-1(S) cholécalciférol 1c<sup>5,18</sup>.

### Notes et bibliographie

1. Une synthèse totale de 1a est récemment apparue : E.G. BAGGIOLINI, J.A. IACOBELLI, B.M. HENNESSY, M.R. USKOKOVIC ; J. Amer. Chem. Soc. 104, 2945 et 6887 (1982).
2. Revues récentes sur ce sujet : a) P.E. GEORGHIOU ; Chem. Soc. Review, 6, 83 (1977). - b) H.F. De LUCA, H.E. PAAREN, H.L. SCHNOES ; Top. Curr. Chem. 83, 1-65 (1977) - c) R.I. YAKHIMOVICH, Russian Chemical Reviews, 49, 371 (1980) - d) M. JONES, G.U. RASMUSSEN ; Fortschritte der Chem. Org. Nat., 39, 64 (1980) - e) B. LYTHGOE, Chem. Soc. Review, 9, 449 (1980).
3. D. DESMAELE, J. FICINI, A. GUINGANT, Ph. KAHN ; Tetrahedron Letters, article précédent.
4. Dans cet article les formules représentent les configurations absolues.
5. P.J. KOZIENSKI, B. LYTHGOE, I. WATERHOUSE ; Tetrahedron Letters, 4419 (1979) - P.J. KOZIENSKI, B. LYTHGOE ; J. Chem. Soc. Perkin, Trans I, 1400 (1979) - B. LYTHGOE, I. WATERHOUSE, ibid. 1405 (1979).
6. Cet énolate a été préparé selon H.O. HOUSE, B.M. TROST ; J. Org. Chem., 30, 1341 (1965).
7. G. STORK, B. GANEM ; J. Amer. Chem. Soc., 95, 6153 (1973) - B. GANEM, A.K. BOEKMAN Jr, D.M. BLUM, N. HALVEY ; Org. Syn. Collection, 58, 152 (1978).  
La transformation 3  $\rightarrow$  4 n'a pas lieu quand on utilise la méthylvinylcétone en milieu protique dans les conditions décrites par W. OPPOLZER, K. BÄTTIG, T. HUDLICKY ; Helv. Chim. Acta, 62, 1493 (1979).
8. 4  $[\alpha]_D^{20} = -18,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (film) 1730, 1715  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  (80 MHz,  $\text{CCl}_4$ ),  $10^{-6}$  : 2,05 (s, 3 H) ;  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  (20,15 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $10^{-6}$  : 209,4 205,8 50,8 48,6 39,7 38,8 37,0 34,5 34,2 31,9 29,3 28,3 24,6 23,2 22,9 22,7 18,7 17,6.
9. 5a  $[\alpha]_D^{20} = +32^\circ$  ( $C = 0,6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) ; IR (film) 1660, 1640  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\text{RMN}^1\text{H}$  (80 MHz,  $\text{CCl}_4$ ),  $10^{-6}$  : 1,1 (s, 3 H) 5,65 (s, 1 H).

10. Z.G. HAJOS, D.R. PARRISH ; J. Org. Chem, 38, 3239 (1973) ; R.A. MICHELI, Z.G. HAJOS, N. COHEN, D.R. PARRISH, L.A. PORTLAND, W. SCIAMANNA, M.A. SCOTT, P.A. WEHRLI ; J. Org. Chem., 40, 675 (1975).
11. 6a est accompagné de 15 % de son isomère à jonction CD *cis*. En pratique, la séparation a été effectuée au niveau de 6b par chromatographie sur colonne de silice.
12.  $\underline{6b} [\alpha]_D^{20} = + 17,2^\circ$  (C = 0,9 CHCl<sub>3</sub>) ; IR (film) 1740, 1710 cm<sup>-1</sup> ; RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>), 10<sup>-6</sup> : 3,25 (d, J = 14 Hz, 1 H), 3,65 (s, 3 H).
13. P.A. GRIECO, T. TAKIGAWA, D.R. MOORE ; J. Amer. Chem. Soc., 101, 4380 (1979), P.S. LITTLEWOOD, B. LYTHGOE, A.K. SAKSENA ; J. Chem. Soc., C, 2955 (1971)  
Nous remercions bien vivement le Professeur P.A. GRIECO pour un don de l'échantillon authentique de 6c.
14. R.S. DAVIDSON, W.H.H. GUNTHER, S.M. WADDINGTON-FEATHER, B. LYTHGOE ; J. Chem. Soc, 4907 (1964).
15. Pour une autre solution : P.J. KOZIENSKI, B. LYTHGOE, D.A. ROBERTS ; J. Chem. Soc. Perkin Trans I, 897 (1980).
16.  $\underline{8} [\alpha]_D^{20} = - 3,5^\circ$  (C = 0,4 CHCl<sub>3</sub>) ; IR (film), 1705 cm<sup>-1</sup>, RMN<sup>1</sup>H (60 MHz, CCl<sub>4</sub>), 10<sup>-6</sup> : 0,65 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 6,70 (m, 1 H).
17. La β élimination du tosylate équatorial isomère de 7c, préparé en deux étapes à partir de 6b (Zn(BH<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, éther, 0°C puis TsCl, Pyridine), n'a pas lieu dans ces mêmes conditions opératoires. (18 h à 20°C).
18. 2 est rigoureusement identique (F inst.,  $[\alpha]_D^{20}$ , RMN<sup>1</sup>H, IR) au produit décrit <sup>5</sup>.

(Received in France 7 April 1983)