

## NOUVELLE MÉTHODE D'ANNELATION PAR L'INTERMÉDIAIRE DE DICÉTONES-1,5

Pierre Duhamel\*, Jean-Marie Poirier et Gilbert Tavel

Laboratoire de Chimie Organique de la Faculté des Sciences et des Techniques de Rouen

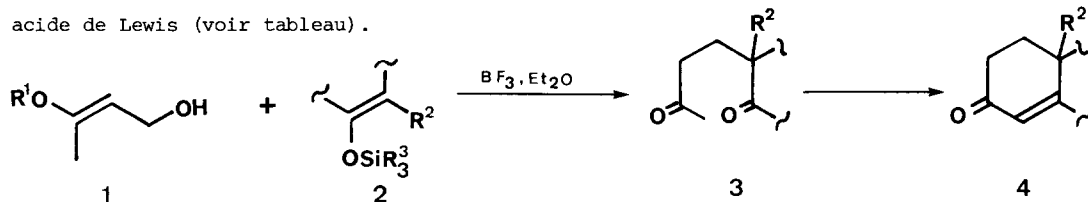
E.R.A. du C.N.R.S. n° 949

76130 Mont Saint Aignan, France

**ABSTRACT** : A new method for six-membered ring annelation is described which involved reaction of hemiacetal vinylogs 1 with silyl enol ethers 2 in the presence of a Lewis acid.

Les dicétones-1,5 sont des intermédiaires importants en synthèse car elles interviennent dans les méthodes d'annélation conduisant à des cyclohexénones (1). Les méthodes classiques de Robinson (2) et de Wichterlé (3) n'étant pas toujours satisfaisantes, de nombreuses modifications souvent longues ou difficiles à mettre en oeuvre ont été proposées (1, 4).

Nous décrivons une nouvelle méthode de préparation de dicétones-1,5 (5) utilisant la condensation de vinylogues d'hémiacétals 1 (6) et d'éthers d'énols silylés 2 (7) en présence d'un acide de Lewis (voir tableau).



1a R<sup>1</sup> = Me; 1b R<sup>1</sup> = Et.

La réaction est aisément réalisée (8) dans le chlorure de méthylène à - 70°C, en utilisant comme catalyseur l'éthérate de trifluorure de bore dilué dans un peu d'éther (BF<sub>3</sub>, Et<sub>2</sub>O/Et<sub>2</sub>O = 4/1 en volume). Les dicétones 3 sont facilement isolées par distillation ou par chromatographie sur silice. La nature des substituants du silicium du dérivé 2 a peu d'influence sur les rendements (voir tableau). L'utilisation d'éthérate de trifluorure de bore, sans excès d'éther, conduit à des rendements plus faibles (53 % au lieu de 68 % à partir de l'éther d'énol

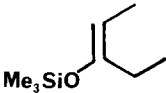
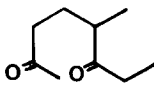
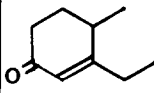
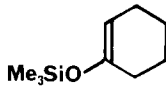
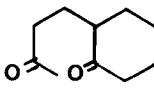
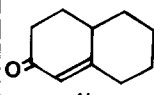
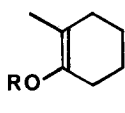
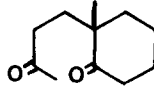
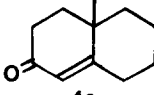
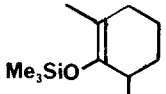
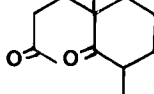
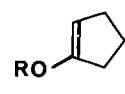
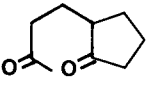
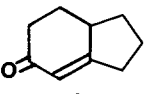
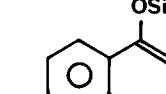
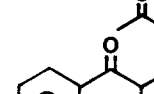
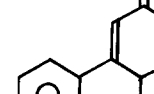
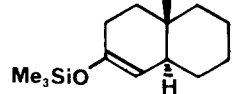
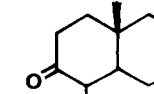
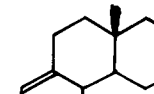
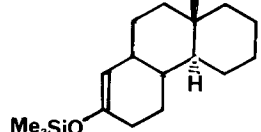
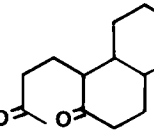
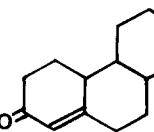
Ether d'énol silylé 2	Méthode <i>a</i>	Dicétone-1,5 3	Rdt %	Enone 4	Rdt % <i>b</i>	Litt.
 <b>2a</b>	A	 <b>3a</b>	57 <sup>c</sup>	 <b>4a</b>	65	
 <b>2b</b>	B <i>d</i> A	 <b>3b</b>	47 <sup>c</sup> 50 <sup>c,d</sup>	 <b>4b</b>	78	(12)
 <b>2c</b> R = SiMe <sub>3</sub> <b>2c'</b> R = SiMe <sub>2</sub> tBu	A B B	 <b>3c</b>	68 <sup>c</sup> 53 <sup>c</sup> 60 <sup>c</sup>	 <b>4c</b>	95	(13)
 <b>2d</b>	B	 <b>3d</b>	55 <sup>c</sup>			
 <b>2e</b> R = SiMe <sub>3</sub> <b>2e'</b> R = SiMe <sub>2</sub> tBu <b>2e''</b> R = SiPh <sub>2</sub> tBu	A B B B	 <b>3e</b>	40 <sup>c</sup> 22 <sup>e</sup> 25 <sup>e</sup> 25 <sup>e</sup>	 <b>4e</b>	83	(14)
 <b>2f</b>	B	 <b>3f</b>	45 <sup>e</sup>	 <b>4f</b>	85	(15)
 <b>2g</b>	A	 <b>3g</b>	36 <sup>e</sup>	 <b>4g</b>	76	(16)
 <b>2h</b>	A	 <b>3h</b>	6	 <b>4h</b>	25 <sup>g</sup>	

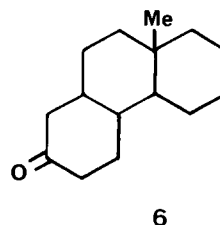
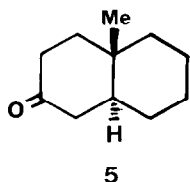
Tableau (suite) :

- a) Résultats à partir de l'alcool 1a A = 0,25 éq. de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  dilué dans l'éther (rapport volumique  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} / \text{Et}_2\text{O} = 4/1$ ); B = 0,25 éq. de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ .
- b) Rendement en énone 4 purifiée par rapport à la dicétone 3, sauf indication contraire.
- c) Rendement non optimisé en dicétone 3 purifiée par distillation.
- d) Réaction avec l'alcool 1b.
- e) Rendement non optimisé en dicétone 3 purifiée par flash chromatographie (17).
- f) Produit non purifié cyclisé directement en milieu basique.
- g) Rendement en énone 4h purifiée par rapport à l'éther d'énol silylé 2h.

silylé 2c). D'autres catalyseurs comme  $\text{ZnBr}_2$  (à  $-70^\circ\text{C}$ ) ou la montmorillonite K 10 (à  $+20^\circ\text{C}$ ) n'ont donné jusqu'alors que des rendements moins élevés.

Les dicétones 3 ont été transformées en milieu basique en énonnes 4 selon (9). La cyclisation a été également réalisée à partir de dicétones 3 non purifiées sans modification du rendement global (essais effectués à partir de 2c, 2e - 2g).

Nous avons appliqué cette méthode à la construction itérative d'un squelette tétracyclique le D-homo nor-19 stéroïde 4h. A partir de l'éther d'énol 2c de la méthyl-2 cyclohexanone, nous avons obtenu facilement l'énone 4c. Cette dernière est réduite dans l'ammoniac liquide en présence de lithium (10) et l'énolate est piégé par le chlorure de triméthylsilyle pour donner l'éther d'énol silylé 2g; l'hydrolyse de l'énolate conduit à la cétone 5, dont la configuration à la jonction des cycles est trans. Par action de l'alcool 1a sur l'éther d'énol silylé 2g, la dicétone 3g est obtenue puis cyclisée en énone 4g. En répétant ce processus à partir de l'énone 4g, l'éther d'énol silylé 2h et la cétone 6 sont synthétisés; la condensation de l'éther d'énol 2h avec l'alcool 1a, suivie du traitement basique, conduit au nor-19 D-homostéroïde 4h.



La méthode que nous décrivons présente de nombreux avantages : conditions douces, rapidité et facilité d'accès aux réactifs. Sa généralisation (11) et son application à des synthèses convergentes sont en cours.

BIBLIOGRAPHIE ET NOTES

- 1) M.E. Jung, *Tetrahedron* 1976, 32, 3; R.E. Gawley, *Synthesis* 1976, 777.
- 2) W.S. Rapson et R. Robinson, *J.Chem.Soc.* 1935, 1285.
- 3) D. Wichterlé, J. Prochanka et J. Hoffman, *Coll.Czech.Chem.Comm.* 1948, 13, 300.
- 4) N. Ono, N. Miyare et A. Kaji, *J.Chem.Soc.Chem.Comm.* 1983, 875.
- 5) G. Tavel, D.E.A. Rouen 1983.
- 6) Les vinylogues d'hémiacétals **1** sont préparés selon (18) et (19).
- 7) Les éthers d'énols silylés **2a** - **2f** sont préparés selon la méthode de Duboudin (20), légèrement modifiée (remplacement du lavage à l'eau par une filtration avant extraction au pentane). Les éthers d'énols silylés **2g** et **2h** sont préparés selon (10).
- 8) A 10 mmol d'alcool **1** et 10 mmol d'éther d'énol silylé **2** en solution dans 20 ml de chlorure de méthylène refroidi à - 70°C, on ajoute à la seringue un mélange de 0,32 ml de BF<sub>3</sub> étherate et 0,08 ml d'éther. L'agitation est poursuivie 2 à 3 h (contrôle par chromatographie en couche mince). On laisse remonter la température à - 30°C; 6 ml d'une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> sont alors ajoutés. Après retour à température ambiante, le mélange est extrait par 5 x 10 ml de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est séchée (MgSO<sub>4</sub>), évaporée et distillée (**3a** - **3e**) ou chromatographiée (16) (**3e** - **3g**). Les spectres IR et de RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, ainsi que les microanalyses ou spectres de masse des produits du tableau sont en accord avec les structures.
- 9) J.A. Marshall et D.J. Schaeffer, *J.Org.Chem.* 1965, 30, 3642.
- 10) G. Stork et J. Singh, *J.Am.Chem.Soc.* 1974, 96, 6181.
- 11) L. Hennequin, D.E.A. Rouen 1983.
- 12) G. Stork et B. Ganem, *J.Am.Chem.Soc.* 1973, 95, 6152.
- 13) J.A. Marshall et W.I. Fanta, *J.Org.Chem.* 1964, 29, 2501.
- 14) A. Rosan et M. Rosenblum, *J.Org.Chem.* 1975, 40, 3621.
- 15) C.O. De Bauer, *J.Org.Chem.* 1974, 39, 2426.
- 16) G. Stork, P. Rosen, N.L. Goldman, R.V. Coombs et J. Tsuji, *J.Am.Chem.Soc.* 1965, 87, 275.
- 17) W.C. Still, M. Kahn et A. Mitra, *J.Org.Chem.* 1978, 43, 2923.
- 18) E. Smismann et N. Voldeng, *J.Org.Chem.* 1964, 29, 3164.
- 19) R. Moller, N. Engel et W. Steglich, *Synthesis* 1978, 620.
- 20) P. Cazeau, F. Moulines, O. Laporte et F. Duboudin, *J.Organometal.Chem.* 1980, 201, C 9.

(Received in France 29 October 1983)