

NOUVELLE SYNTHÈSE DU CYCLE A DU 1S-HYDROXYCHOLECALCIFÉROL

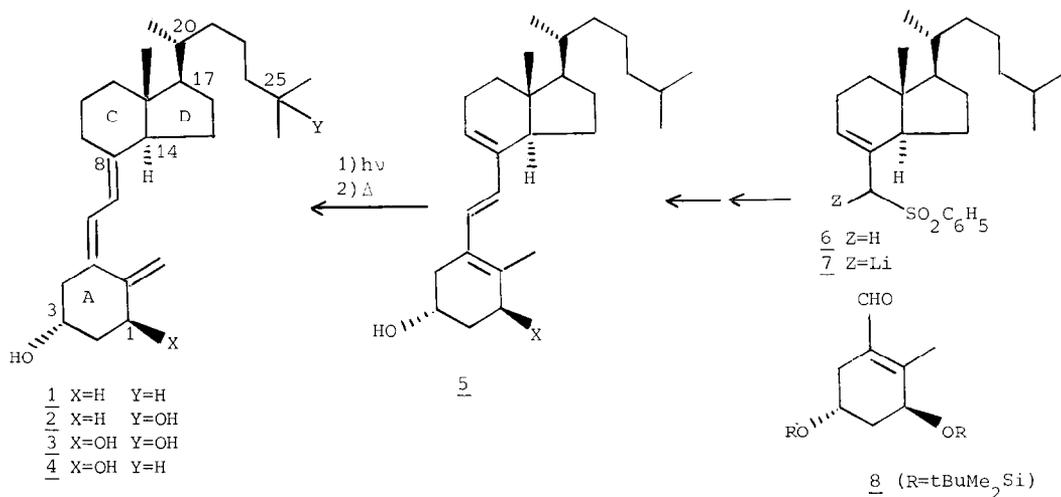
A PARTIR DE L'ACIDE QUINIQUE

D. DESMAELE* et S. TANIER

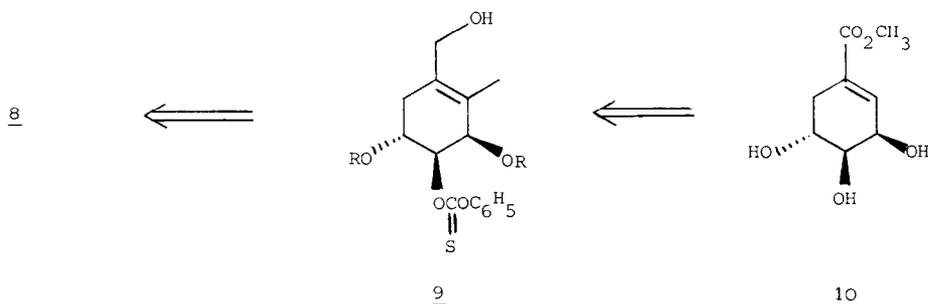
Laboratoire de Synthèse Organique et Organométallique, Laboratoire
 Associé au C.N.R.S., Université Pierre et Marie CURIE, 8 rue Cuvier 75005 PARIS

Summary : Methyl shikimate 10 has been functionalized to the protected triol 18, the crucial step being the radical deoxygenation of the thionocarbonate 9. 18 was converted into aldehyde 8, a useful building block in the synthesis of vitamine D derivatives.

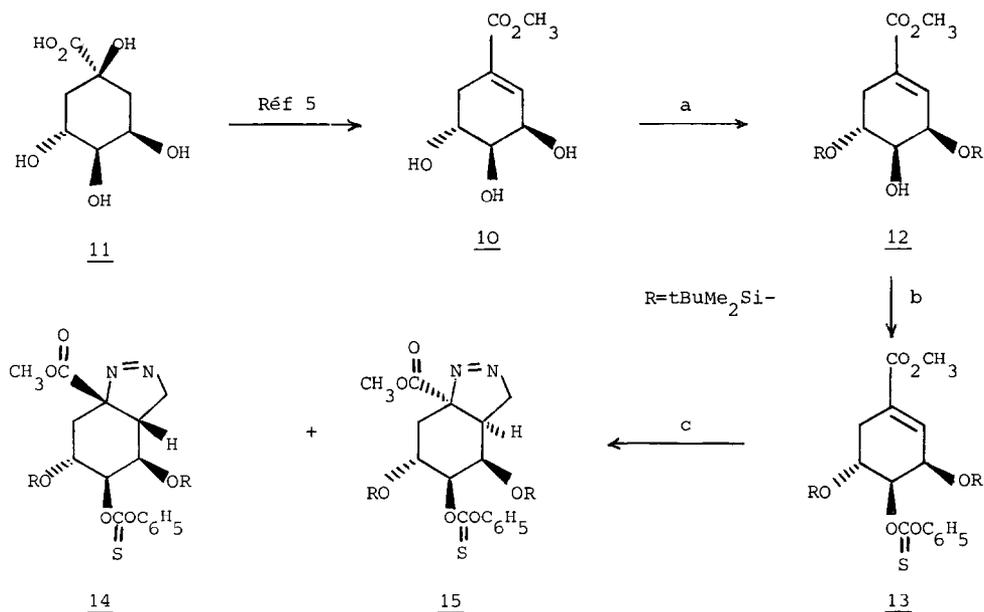
Il est maintenant bien établi que si la vitamine D₃ 1 et le 25-hydroxycholécalférol 2 présentent une activité antirachitique, la présence d'un groupement hydroxy-1S est par contre indispensable à la stimulation de l'absorption du calcium et à sa mobilisation sur les os (1). Ainsi le 1S-hydroxycholécalférol 4 est aujourd'hui largement utilisé en thérapeutique comme un substitut plus accessible au 1S,25-dihydroxycholécalférol 3 (2).



Au cours d'un programme de synthèse des métabolites hydroxylés de la vitamine D, il nous fallait préparer un cycle A porteur des hydroxyles 1 et 3, et fonctionnalisé de telle sorte qu'il permette d'atteindre de façon convergente le système séco B. L'aldéhyde 8 décrit par B. Lythgoe (3) remplit pleinement ce rôle.



En effet la condensation entre l'anion lithié de la sulfone 7 et l'aldéhyde 8 conduit après réduction de la β hydroxy sulfone intermédiaire au tachystérol 5 X=OH qui peut être isomérisé photochimiquement en calciférol. Notre Laboratoire a récemment proposé une synthèse totale de la sulfone 6 (4). L'objet de la présente note est de décrire une nouvelle voie d'accès à l'aldéhyde 8, l'étape clé étant la désoxygénation radicalaire du thioncarbonate 9.

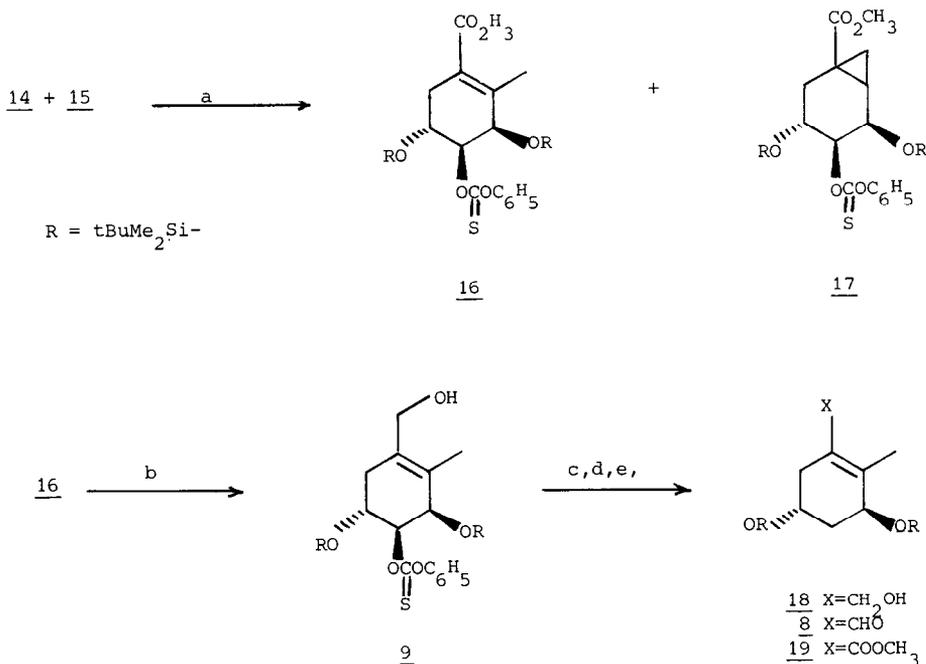


a : 2,1 eq $\text{tBuMe}_2\text{SiCl}$, Et_3N 2,5 eq, DMAP 0,5 eq, DMF 0°C 4h. b : $\text{C}_6\text{H}_5\text{OCS}_2\text{Cl}$ 1,1 eq, DMAP 1,5 eq, CH_3CN 20°C 6h. c : CH_2N_2 , Et_2O 20°C 12h.

Le (-) shikimate de méthyle 10 obtenu par la méthode de A.Gaudemer et coll. (5) à partir de l'acide (-) quinique commercial 11 a été sélectivement protégé en position 3 et 5 par le chlorure de tertbutyldiméthylsilyle (6) avec un rendement de 82%. L'hydroxyle libre restant dans 12 (7) a été transformé en groupe thioncarbonate par traitement au chlorure de phenoxythioncarbonate (8) pour conduire au dérivé 13 (9) (Rendement 75 %).

A ce stade nous avons testé la possibilité d'introduire le méthyle vinylique par pyrolyse des pyrazolines (10) 14 et 15 obtenues dans un rapport de 3:1 par action d'une solution étherée de diazométhane. Le mélange des pyrazolines isomères 14 et 15 (11) chauffé à 125°C conduit majoritairement à l'ester insaturé 16 (12), accompagné du dérivé cyclopropanique 17. La sélectivité (16 : 17 = 3 : 1 dans le xylène) est largement améliorée en opérant dans un solvant à forte constante diélectrique (13) comme le DMF ou le DMSO (16 : 17 = 6 : 1). Après chromatographie sur silice l'ester insaturé 16 est isolé avec un rendement de 60 % par rapport à 13.

Dans le but d'éviter la participation de la double liaison de l'ester $\alpha\beta$ insaturé 16 lors de l'étape de réduction radicalaire (14), il s'est avéré nécessaire de réduire celui-ci en alcool ; l'utilisation de l'hydruire de diisobutylaluminium à basse température permet de ne pas affecter le groupe thionocarbonate. L'alcool allylique 9 (15) ainsi obtenu (Rendement 90 %) traité par un excès d'hydruire de tributylétain (8) conduit au triol disilylé 18, celui-ci, isolé par partage entre l'hexane et l'acétonitrile est oxydé sans autre purification par le bioxyde de manganèse en aldéhyde 8 (Rendement 50 % par rapport à 9) (3,16). La structure de 8 a été confirmée par sa transformation selon E.J.Corey (17) en ester méthylique 19 (18) dont nous possédons un échantillon obtenu par la méthode de B.Lythgoe(3).



a : 125°C, DMSO 4h argon b : 2,1 eq DIBA-H, Toluène - 78° C puis retour - 30° C 2h.
 c : 7 eq nBu₃SnH, 0,1eq AIBN, Toluène dégazé 100 ml/mM de 17, 100°C 3 h. d : MnO₂, hexane 20°C 12 h. e : MnO₂, NaCN, MeOH, AcOH 20°C 12 h.

En conclusion, la synthèse de l'aldéhyde (-) 8 réalisée en 7 étapes à partir du shikimate de méthyle 10 avec un rendement global de 16 % offre une voie d'accès efficace au cycle A des métabolites de la vitamine D hydroxylés en position 1.

NOTES ET REFERENCES

- M.F.HOLICK, E.I.SEMMLER, H.K.SCHNOES et H.F.DeLUCA ; Science, 180, 190 (1973)
 M.F.HOLICK, P.KASTEN-SCHRAUFROGEL, T.TAVELA et H.F.DeLUCA ; Arch.Biochem.Biophys. 166 63 (1975)

- Reuves récentes sur ce sujet : a) R.IYAKHIMOVICH ; Russian Chemical Reviews, 49, 371 (1980) - b) M.JONES, G.U.RASMUSSEN ; Fortschritte der Chem.Org.Nat., 39, 64 (1980) - c) B.LYTHGOE ; Chem.Soc.Reviews, 9 449 (1980) - d) R.PARDO et M.SANTELLI ; Bull.Soc.Chim. France II 1 98 (1985).
2. P.BORDIER, M.M.PECHET, R.HESSE, P.MARIE et H.RASMUSSEN ; N.Engl.J.Med., 291, 866 (1974)
T.M.CHALMERS, M.W.DAVIE, J.O.HUNTER, K.F.SZAZ, B.PELC et E.KODICEK ; Lancet 2, 696 (1973)
 3. P.J.KOCIENSKI et B.LYTHGOE ; J.Chem.Soc. Perkin I, 1400 (1979).
 4. D.DESMAELE, J.FICINI, A.GUINGANT et A.M.TOUZIN ; Tetrahedron Letters, 24, 3083 (1983).
 5. J.CLEOPHAX, J.LEBOUL, D.MERCIER, A.GAUDEMER et S.DOV GERO ; Bull.Soc.Chim. France 2992 (1973).
 6. S.K.CHAUDHARY, O.HERNANDEZ, Tetrahedron Letters, 20, 99 (1979).
 7. 12 [α]_D²⁵ = -66,5° (c=1 MeOH) ; RMN ¹H (250 MHz CDCl₃) δ : 0,00 (s 3H) ; 0,02 (s 3H) ; 0,07 (s 3H) ; 0,09 (s 3H) ; 0,79 (s 9H) ; 0,86 (s 9H) ; 2,17 (d J=18Hz 1H) ; 2,56 (d épais J=18Hz 1H) ; 2,5 (OH) ; 3,62 (m 1H) ; 3,69 (s 3H) ; 4,13 (d de d J=10Hz, J=3Hz 1H) ; 4,46 (m 1H) ; 6,56 (m 1H). IR (film), 1650, 1720, 3500 cm⁻¹ (m/e) : 385, 359, 327, 227, 195.
 8. M.J.ROBINS et J.S.WILSON ; J.Amer. Chem. Soc. 103, 932 (1981)
 9. 13 [α]_D²⁵ = -73° (c=2,8 CHCl₃) ; RMN ¹H (80 MHz CCl₄) δ : 0,16 (s 12H) ; 0,93 (s 18H) ; 2,28 (d de d J:17Hz, J=7Hz 1H) ; 2,78 (m 1H) ; 3,75 (s 3H) ; 4,43 (m 1H) ; 4,78 (m 1H) ; 5,33 (d de d J=8Hz, J=4Hz 1H) ; 6,73 (m 1H) ; 7,0-7,5 (m 5H). IR (film), 1205, 1590, 1650, 1720 cm⁻¹.
 10. R.GREWE, A.BOKRANS ; Chem. Ber. 88, 49 (1955).
 11. 14 RMN ¹H (80 MHz CDCl₃) δ : 0,15 (s 12H) ; 0,95 (s 18 H) ; 2,8-3,3 (m 2H) ; 3,88 (s 3H) ; 4,2-5,05 (m 4H) ; 5,45 (t, -CHOCS-) ; 7,05-7,75 (m 5H). IR (film), 1205, 1590, 1735 cm⁻¹
15 RMN ¹H (80 MHz CDCl₃) : idem sauf 3,82 (s 3H) ; 5,17 (d de d J=8Hz, J=2Hz-CHOCS-).
 12. 16 [α]_D²⁵ = -78,5° (c=1 CHCl₃) ; RMN ¹H (80 MHz CDCl₃) δ : 0,16 (s 12H) ; 0,96 (s 18H) ; 2,08 (s épais 3H) ; 2,3-3,1 (m 2H) ; 3,71 (s 3H) ; 4,40 (m 2H) ; 5,11 (d de d J=10Hz, J=3Hz 1H) ; 7,10 (m 2H) ; 7,45 (m 3H). IR (film), 1200, 1590, 1640, 1720 cm⁻¹.
 13. Par exemple, D.E.McGREER, N.W.K.CHIU, M.G.VINJE et K.C.K.WONG ; Can.J.Chem., 43 1407(1965)
 14. La réduction directe de 15 par nBu₃SnH conduit principalement à un composé soufré non oléfinique dont la structure est en cours d'élucidation. RMN ¹H (250 MHz CDCl₃) δ : 0,09 (s 6H) ; 0,10 (s 3H) ; 0,11 (s 3H) ; 0,88 (s 9H) ; 0,93 (s 9H) ; 1,10 (s 3H) ; 1,67 (d J=12Hz 1H) ; 2,73 (m 2H) ; 3,56 (m 1H) ; 3,68 (s 3H) ; 4,30 (d J=4Hz 1H) ; 4,49 (s 1H).
 15. 9 RMN ¹H (80 MHz CDCl₃) δ : 0,12 (s 6H) ; 0,17 (s 6H) ; 0,92 (s 18H) ; 1,77 (s épais 3H) ; 2,10 (-OH) ; 2,50 (m 2H) ; 4,15 (s 2H) ; 4,50 (m 2H) ; 5,38 (d de d J=10Hz, J=4Hz 1H) ; 7,1 (m 2H) ; 7,5 (m 3H). IR (film), 1200, 1590, 3400 cm⁻¹.
 16. 8 [α]_D²⁵ = -86° (c=1 CHCl₃) RMN ¹H (80 MHz CCl₄) δ : 0,07 (s 6H) ; 0,14 (s 6H) ; 0,92 (s 9H) ; 0,95 (s 9H) ; 1,82 (t J=5Hz 2H) ; 2,22 (s épais 3H) ; 4,20 (m 1H) ; 4,43 (t J=5Hz 1H) ; 10,17 (s 1H). IR (film), 1255, 1460, 1640, 1680 cm⁻¹.
 17. E.J.COREY, N.W.GILMAN, B.E.GANEM ; J.Amer.Chem. Soc., 90 5617 (1968).
 18. 19 [α]_D²⁵ = -80° (c=0,14 CCl₄) ; RMN ¹H (80 MHz CCl₄) δ : 0,13 (s 6H) ; 0,17 (s 6H) ; 0,95 (s 18H) ; 1,8 (m 2H) ; 2,00 (s épais 3H) ; 2,0-3,0 (m 2H) ; 3,74 (m 3H) ; 4,10 (m 2H). IR (film), 1260, 1450, 1650, 1710 cm⁻¹.

(Received in France 25 July 1985)