

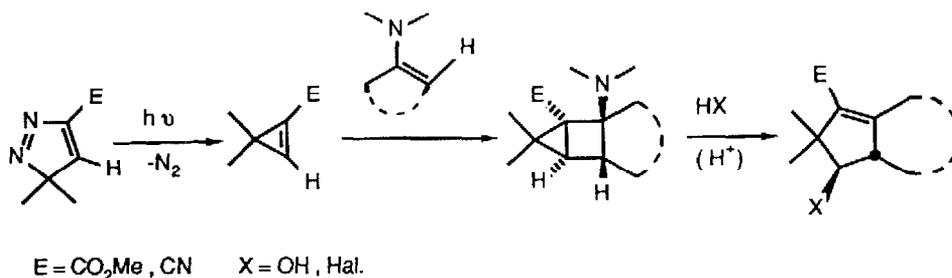
**SYNTHESE CYCLOPROPENIQUE TOTALE D'UN TRIQUINANE
 NATUREL LINEAIRE, LE (±)-HIRSUTENE**

M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, E. LACROIX

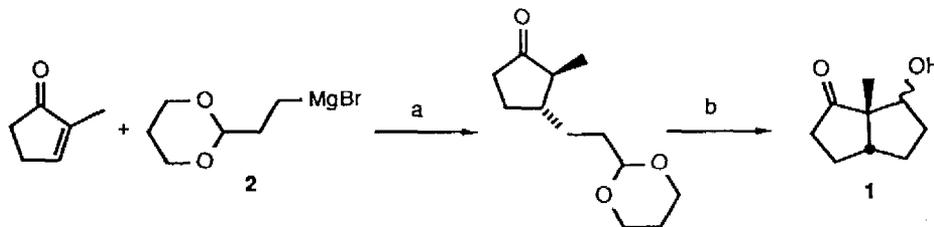
Laboratoire de Chimie Organique Synthétique, associé au CNRS (URA DO466), Institut de Chimie,
 Université Louis Pasteur, 1, rue Blaise Pascal 67008 - STRASBOURG (France)

SUMMARY: *The cycloaddition of enamines with electrophilic gem-dimethylcyclopropenes followed by solvolytic ring cleavage of the 2-amino bicyclo [2.1.0] pentane adducts, leads to gem-dimethylcyclopentene derivatives. This novel reaction sequence is illustrated by the synthesis of (±)-Hirsutene, a natural linear triquinane, starting from 3,3-dimethylcyano-cyclopropene and the diquinane enamine 3.*

Nous avons réalisé la synthèse du (±)-Hirsutène 9, triquinane linéaire extrait d'un champignon, le *Coriolus consors* (1), en utilisant comme étape-clé une nouvelle réaction, à savoir la solvolysé acide d'un dérivé amino-2 bicyclo [2.1.0] pentanique résultant de l'addition d'une énamine sur un gem-diméthylcyclopropène électrophile (2).



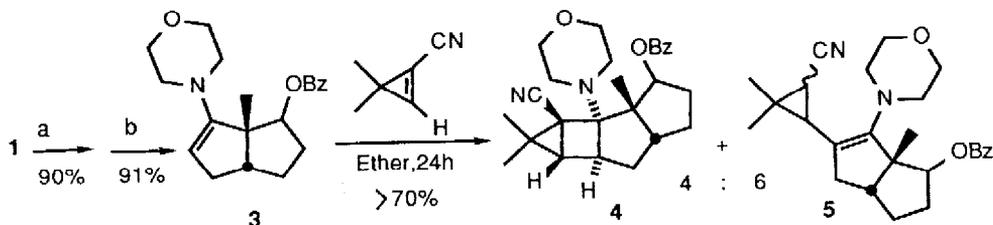
La cétone diquinanique 1 nécessaire à cette synthèse est obtenue par addition 1,4 du réactif de Grignard 2 en présence de CuBr, Me₂S (3) sur la méthyl-2 cyclopentène-2-one (4), suivie de déprotection et cyclisation en milieu acide selon une suite de réactions déjà utilisée pour des produits voisins (5). Elle est obtenue avec un rendement global de 84 % sous forme d'un mélange de diastéréoisomères (rapport 1/1,3) séparables par chromatographie sur colonne de silice. Les deux diastéréoisomères ayant montré des réactivités chimiques semblables, nous ne précisons pas la stéréochimie du groupement hydroxyle dans les étapes suivantes.



a : CuBr / Me₂S ; THF, -78° C ; 15 h

b : HCl (20 %) ; THF, 40° C ; 24 h

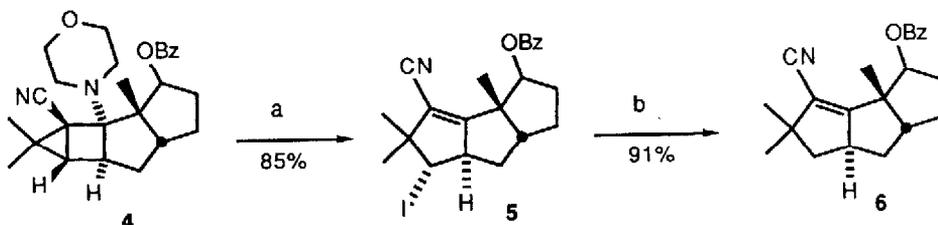
Après protection de la fonction alcool sous forme de benzoate et formation exclusive de l'énamine **3** par réaction avec la morpholine, l'addition du diméthyl-3,3 cyano-1 cyclopropène (**6**, **7**) conduit au produit de cycloaddition **4** ($F = 193^\circ\text{C}$ et 222°C pour les 2 séries) accompagné des dérivés énaminiques **5** desquels il est facilement séparé par chromatographie sur silice (**7**). La structure du produit de cycloaddition a été confirmée pour l'épimère $F = 222^\circ\text{C}$ par détermination cristallographique (**8**).



a : $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl} / \text{Py}$; 25°C ; 4 h

b : morpholine / pTsOH ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{Et}$, reflux ; 24 h

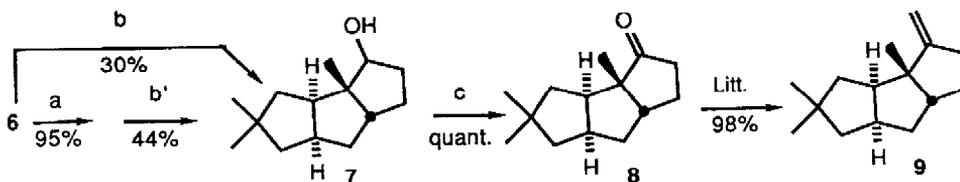
La solvolysse du produit de cycloaddition **4** effectuée à l'aide d'acide iodhydrique conduit à l'iodure triquinanique **5** ($F = 106^\circ\text{C}$ et 160°C) qui est hydrogéné (9) pour donner le nitrile insaturé **6**.



a : HI (57 %) ; $\text{C}_6\text{H}_5\text{Me}$, 25°C ; 4 h

b : $\text{H}_2 / \text{Pd-C}$ (5 %) ; $\text{NEt}_3\text{-MeOH}$, 25°C ; 12 h

Après déprotection de la fonction alcool, une décyanation réductrice accompagnée d'une hydrogénation (**10**) permet d'accéder directement à l'alcool triquinanique saturé **7** ($F = 63^\circ\text{C}$, 1 seul épimère obtenu), précurseur direct du (\pm)-Hirsutène. L'oxydation de la fonction alcool à l'aide du PCC (**11**) conduit, en effet, à la cétone **8**, $F = 40^\circ\text{C}$, identique au produit déjà décrit dans la littérature pour la synthèse de l'Hirsutène **9** (**1**, **12**). Une réaction de Wittig (**1**), ou mieux une oléfination par le bromure de méthylène et le zinc en présence de tétrachlorure de titane (**11**), permet ensuite d'accéder au (\pm)-Hirsutène.



a : NaOH ; MeOH-THF, 50°C ; 2 h

b : Li / NH_3 liq. ou b' : électrochimie réductrice

c : PCC ; CH_2Cl_2 , 20°C ; 0.5 h

Nous avons pu vérifier au cours de cette synthèse-modèle que l'utilisation de la réaction de cycloaddition-solvolyse d'un gem-diméthylcyclopropène électrophile avec une énamine de cyclopentanone permettait d'accéder à un triquinane linéaire naturel. La potentialité de cette suite réactionnelle sera plus complètement exploitée pour d'autres synthèses de polyquinanes ou de molécules apparentées (publications suivantes).

Nous remercions la Société ATOCHEM pour son aide matérielle ainsi que pour l'intérêt témoigné pour ce travail

Références

- 1) S. NOZOE, J. FURUKAWA, U. SANKAWA, S. SHIBATA
Tetrahedron Letters, 195 (1976),
Synthèses totales : cf. L.A. PAQUETTE, A.M. DOHERTY
"Polyquinane Chemistry", Springer 1987, pg 169-174.
- 2) M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, H. KEMPF
Tetrahedron, **44**, 2933 (1988),
M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, H. KEMPF
Synthesis, ... (1989).
- 3) R.N. KELLER, H.D. WYCOFF
Inorg. Synthesis, **2**, 1 (1946),
H.O. HOUSE, C.Y. CHU, J.M. WILKINS, M.J. UMEN
J. Org. Chem., **40**, 1460 (1975).
- 4) R.L. FUNK, K.P.C. VOLLHARDT
Synthesis, 118 (1980).
- 5) S.A. BAL, A. MARFAT, P. HELQUIST
J. Org. Chem., **47**, 5045 (1982),
L.A. PAQUETTE, R.A. ROBERTS, C.J. DRTINA
J. Am. Chem. Soc., **106**, 6690 (1984).
- 6) Ce nitrile cyclopropénique est obtenu en deux étapes à partir du cyanoacétylène avec plus de 90 % de rendement :
C. DIETRICH-BUCHECKER, M. FRANCK-NEUMANN
Tetrahedron, **33**, 745, 751 (1977).
- 7) La réaction entre le cyanocyclopropène, qui n'a pas besoin d'être isolé mais est utilisé sous forme de solution de photolyse de la pyrazolénine correspondante (6), et l'énamine **3**, n'est pas totale dans ces conditions. On récupère environ 30 % de cétone **1** sous forme de benzoate, le cycloadduit **4** étant obtenu avec 40 % de rendement par rapport au poids d'énamine **3** consommée.
- 8) L'étude générale de la réaction de cycloaddition-solvolyse a, en fait, été conduite avec le diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-1-cyclopropène et non le nitrile (2). Dans le cas présent, la réaction avec l'ester ne conduit cependant qu'à la formation de dérivés énaminocyclopropaniques, probablement par suite de la

contrainte stérique qu'entraînerait la proximité des groupes méthoxycarbonyle et méthyle angulaire de l'énamine **3** dans l'état de transition de cycloaddition. Ceci est en tout cas confirmé par l'examen de la structure cristallographique du cycloadduit **4** qui montre que les 4 cycles adjacents de la molécule possèdent un arrangement cis, anti, cis qui rapproche beaucoup le substituant cyano de ce méthyle :

M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, E. LACROIX, B. METZ, J.M. KERN

Tetrahedron (à paraître).

- 9) E.L. ALBANO, D. HORTON
J. Org. Chem., **34**, 3519 (1969).
- 10) P.J. ARAPAKOS, M.K. SCOTT, F.E. HUBER Jr.
J. Am. Chem. Soc., **91**, 2059 (1969),
A.J. BIRCH, E.G. HUTCHINSON
J. Chem. Soc., Perkin Trans I, 1546 (1972),
Cette décyanation réductrice peut également être effectuée par voie électrochimique selon
P.J. ARAPAKOS et M.K. SCOTT, *Tetrahedron Letters* 1975 (1968).
Elle s'accompagne dans notre cas d'une hydrogénation de la double liaison, les rendements étant plus reproductibles que par voie purement chimique :
M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, E. LACROIX, B. METZ, J.M. KERN
Tetrahedron (à paraître).
- 11) E.J. COREY, J.W. SUGGS
Tetrahedron Letters, 2647 (1975).
- 12) S.V. LEY, P.J. MURRAY, B.D. PALMER
Tetrahedron, **41**, 4765 (1985),
R.L. FUNK, G.L. BOLTON, J.U. DAGGETT, M.M. HANSEN, L.H.M. HORCHER
Tetrahedron, **41**, 3479 (1985).

(Received in France 12 May 1989)