

SYNTHÈSE CYCLOPROPENIQUE TOTALE D'UN TRIQUINANE NATUREL ANGULAIRE, LE (±)-SILPHINÈNE

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

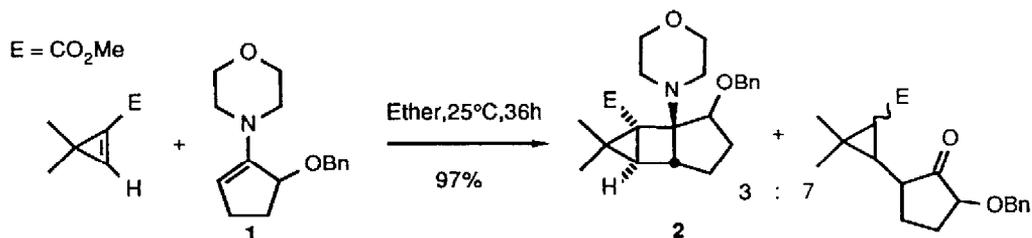
Laboratoire de Chimie Organique Synthétique, associé au CNRS (URA DO466), Institut de Chimie,
Université Louis Pasteur, 1, rue Blaise Pascal 67008 - STRASBOURG (France)

SUMMARY : (±)-Silphinene, a natural angular triquinane has been synthesized, starting from 3,3-dimethylmethoxycarbonylcyclopropene. The ring A of the skeleton results from the cycloaddition of the cyclopropene with the enamine **1**, followed by solvolytic ring cleavage, whereas the ring C is constructed using a Nazarov type cyclization.

La suite de réactions-clés utilisée dans l'article précédent pour élaborer un squelette gem-diméthyltriquinanique linéaire consistait à effectuer la cycloaddition d'une énamine de bicyclo [3.3.0] octanone-2 sur un gem-diméthylcyclopropène électrophile puis de solvoliser en milieu acide le dérivé amino-2 bicyclo [2.1.0] pentanique obtenu (**1**). Dans le présent article nous nous servons du même type de réaction, mais en utilisant toutes les particularités structurales du dérivés cyclopenténique intermédiaire pour réaliser la synthèse totale d'un triquinane angulaire, le (±)-Silphinène **13**, substance naturelle extraite des racines de *Silphium perfoliatum* L (**2**).

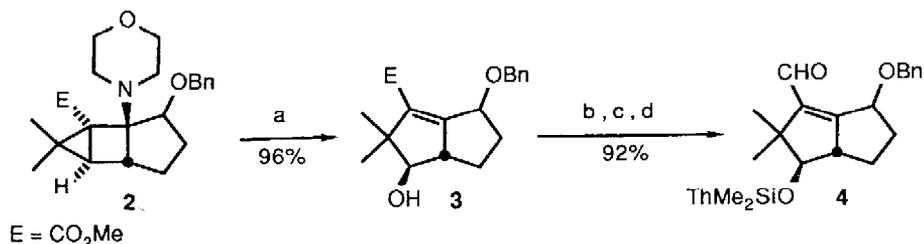
En effet, la fonction alcool ainsi que le motif acrylique résultant de la solvolyse, vont nous permettre d'introduire les éléments structuraux du silphinène qui manquent encore. Il s'agit essentiellement du troisième cycle à 5 chaînons qui reste à construire, puisque l'on part d'une énamine de simple cyclopentanone ici.

L'addition du diméthyl-3,3 méthoxycarbonyl-1 cyclopropène (**3**) sur l'énamine **1** (**4**) conduit au produit de cycloaddition **2** accompagné de cyclopentanones α -cyclopropylées diastéréoisomères desquelles il est séparable par chromatographie sur silice.



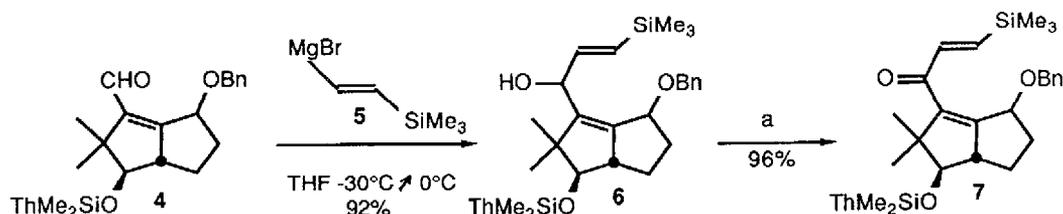
Le dérivé aminotricyclique **2** soumis à des conditions de solvolyse acide conduit stéréospécifiquement et presque quantitativement à l'alcool diquinanique **3** (**5**). Après protection de la fonction alcool sous forme

d'éther silylé encombré (6), le groupement ester est réduit par le DIBAL en alcool primaire allylique dont l'oxydation par le PDC (7) conduit à l'aldéhyde diquinanique 4.



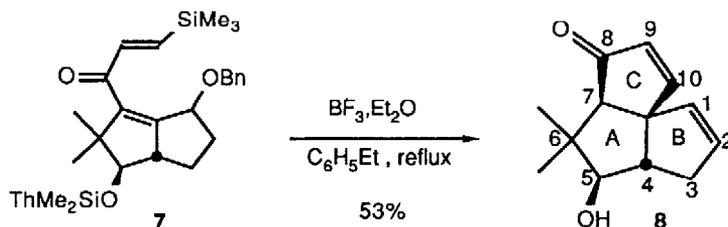
a : H₂SO₄ (10 %) ; C₆H₆, reflux ; 12 h b : CF₃SO₃SiMe₂ Thexyl / NEt₃ ; CH₂Cl₂, reflux ; 30 min
c : DIBAL ; C₆H₆, 25° C ; 30 min d : PDC ; CH₂Cl₂, 25° C ; 7 h

L'addition du réactif de Grignard 5 (8) sur l'aldéhyde 4 permet ensuite d'obtenir l'alcool bisallylique 6 qui est oxydé à l'aide du dioxyde de manganèse en la cétone correspondante, 7.



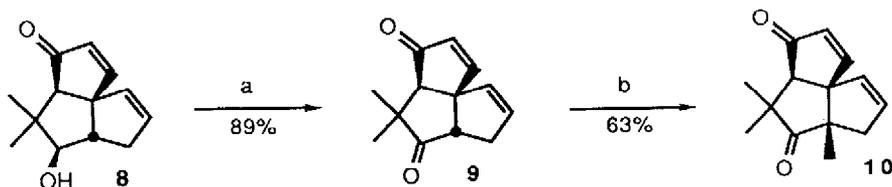
a : MnO₂ ; CH₂Cl₂, reflux ; 4 h

Une réaction de cyclization de Nazarov assistée par le silicium (9), au départ de la diénone bisallylique 7 conduit alors à la formation du troisième cycle à 5 chaînons carbonés, C, du silphinène. Traité par l'éthérate de trifluorure de bore dans l'éthylbenzène à reflux selon (10), le diquinane 7 est transformé en triquinane 8, isolé avec 53 % de rendement. Il faut remarquer que ces conditions opératoires permettent ici non seulement d'effectuer la cyclisation mais également la déprotection de l'alcool silylé et l'introduction de la double liaison dans le cycle B.



Pour accéder au squelette carboné complet du (±)-Silphinène, il nous reste à introduire les 2 groupements méthyles aux positions 4 et 10. Dans ce but, nous avons tout d'abord oxydé l'alcool 8 en dicétone 9 par la méthode de Swern (11). L'examen d'un modèle moléculaire montrant que la position 4 en α du carbonyle de cétone saturée de cette dicétone 9 est beaucoup plus accessible que la position 7, en α d'un carbonyle insaturé, nous pensons pouvoir introduire régiosélectivement le groupement méthyle en position 4. En effet, traité

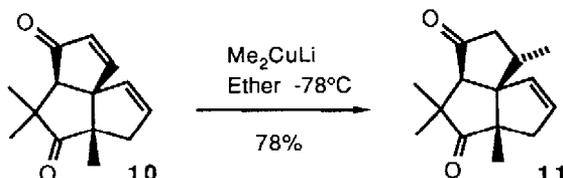
successivement par une base forte puis de l'iodure de méthyle, la dicétone **9** conduit exclusivement au triquinane **10**.



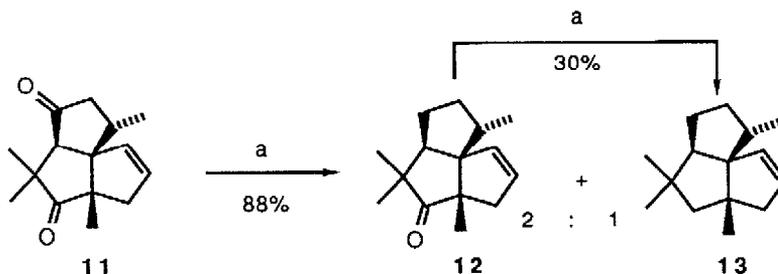
a : $(\text{COCl})_2 / \text{DMSO} / \text{Et}_3\text{N} ; \text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ \text{C} \rightarrow 20^\circ \text{C}$

b : $\text{LDA/HMPT} ; \text{THF}, -40^\circ \text{C}$ puis $\text{CH}_3\text{I} ; \text{THF}, -78^\circ \text{C} ; 30 \text{ min}$

L'introduction du groupement méthyle en position 4 présente également l'avantage d'encombrer suffisamment la face β de la molécule pour permettre d'introduire stéréosélectivement le deuxième groupement méthyle en position 10. On observe en fait une addition stéréospécifique du diméthyllithiocuprate sur le triquinane **10** qui conduit exclusivement au triquinane **11** ($F = 33-34^\circ \text{C}$).



Le squelette carboné complet du silphinène est maintenant élaboré. Une double réaction de Wolff-Kishner modifiée selon Barton et coll. (**12**) permet d'accéder à l'hydrocarbure **13** encore accompagné de la monocétone triquinanique **12**, qui peut à son tour être transformée de la même manière après isolement (46 % de rendement en Silphinène pour 2 Wolff-Kishner successives).



a : N_2H_4 anhydre / $\text{KOH} ; \text{triéthylène glycol}, 230^\circ \text{C} ; 5 \text{ h}$

L'identification de notre composé **13** avec le (\pm)-Silphinène a été faite par comparaison directe du spectre de ^1H -RMN avec celui d'un échantillon authentique (**13**).

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

Références

- 1) M. FRANCK-NEUMANN, M. MIESCH, E. LACROIX
Tetrahedron Letters (article précédent),
- 2) F. BOHLMANN, J. JAKUPOVIC
Phytochemistry, **19**, 259 (1980).
Synthèses totales : cf. L.A. PAQUETTE, A.M. DOHERTY
"Polyquinane Chemistry", Springer 1987, pg 194-195.
- 3) C. DIETRICH-BUCHECKER, M. FRANCK-NEUMANN
Tetrahedron, **33**, 751 (1977).
- 4) A.B. SMITH III, N.J. LIVERTON, N.J. HIRB, H. SIVARAMAKRISNAN, K. WITZENBERG
J. Am. Chem. Soc., **108**, 3040 (1986).
- 5) La solvolysse acide qui est un processus stéréospécifique conduit en fait à un mélange de deux éthers benzyliques épimères facilement séparables par chromatographie sur colonne de silice (rapport 9:1 ; F = 88° C et 61° C). La suite des réactions a de ce fait été effectuée avec l'épimère majeur. Les cycloadduits épimères correspondants, **2**, ne sont, eux, pas séparables dans les mêmes conditions.
- 6) H. WETTER, K. OERTLE
Tetrahedron Letters, **26**, 5515 (1985).
- 7) PDC : dichromate de pyridinium,
E.J. COREY, G. SCHMIDT
Tetrahedron Letters, 399 (1979).
- 8) T.K. JONES, S.E. DENMARK
Helv. Chim. Acta, **66**, 2377 (1983).
- 9) Cf. K. KROHN
Nachr. Chem. Tech. Lab., **35**, 606 (1987).
- 10) G.T. CRISP, W.J. SCOTT, J.K. STILLE
J. Am. Chem. Soc., **106**, 7500 (1984).
- 11) A.J. MANCUSO, D. SWERN
Synthesis, 165 (1981).
- 12) D.H.R. BARTON, D.A.J. IVES, B.R. THOMAS
J. Chem. Soc., 2056 (1955).
- 13) Nous remercions le Professeur F. BOHLMANN de nous avoir fourni le spectre ¹H-RMN (250 MHz) du silphinène naturel.

(Received in France 12 May 1989)