

## La synthèse de molécules hélicoïdales primaires \*

par Philip Magnus

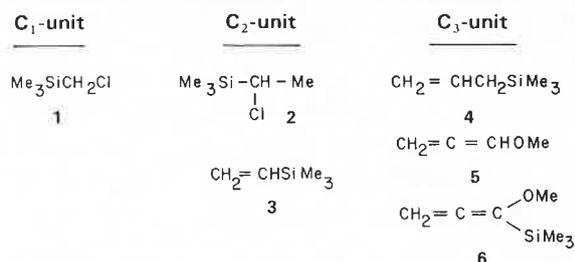
(Evans Chemistry Laboratory, Ohio State University, 140 West 18th Avenue Columbus, Ohio 43210.)



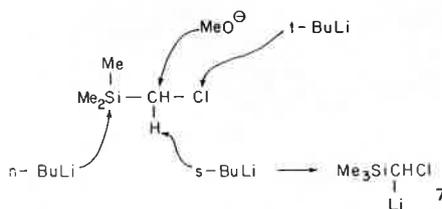
Le développement de nouvelles méthodes de synthèse organique est l'un des domaines de la chimie organique qui a connu une renaissance particulière ces quinze dernières années. Bien que le développement de nouvelles méthodes soit un travail tout à fait digne de considération, il ne constitue pas une fin en soi. Les méthodes doivent être utilisées et testées dans le but de résoudre des problèmes réels de synthèse et, peut-être exceptionnellement, une méthode particulière pourra-t-elle conduire à un progrès conceptuel en synthèse organique.

Ces deux dernières années, nous nous sommes engagés dans un programme de recherche ayant comme base, l'utilisation de réactifs organosiliciés simples pour la synthèse. En particulier, nous nous sommes intéressés à leur utilisation pour la fabrication de la liaison la plus importante en synthèse organique, la liaison carbone-carbone.

Les réactifs **1** à **6** ci-dessous sont commerciaux à l'exception de **5** et **6**. Dans cet article nous décrivons la chimie réactionnelle de ces composés et, en particulier, comment elle nous a permis la première synthèse d'une molécule hélicoïdale primaire. J'ai classé les réactifs **1** à **5** comme unités C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> ou C<sub>3</sub>, simplement pour indiquer que c'est le nombre d'atomes de carbone qu'ils introduisent dans un substrat donné.



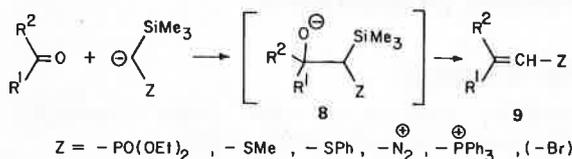
Le chlorométhyltriméthylsilane **1** a été exploité, pour la première fois, en synthèse par Sommer, puis utilisé par Peterson dans la version siliciée de la réaction de Wittig. Notre intention était d'essayer de déprotoner **1** pour former l'espèce lithiée **7**. La seule base capable de faire cette transformation sélective a été le *sec*-butyllithium (1M dans le cyclohexane) dans le tétrahydrofurane. D'autres bases, *n*-BuLi, *t*-BuLi, MeO<sup>-</sup>, et des bases amides furent essayées sans succès.



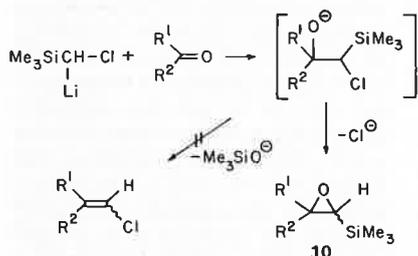
A partir des données de la littérature, on pouvait prévoir que l' $\alpha$ -lithio- $\alpha$ -chlorométhyltriméthylsilane **7** réagirait comme un nucléo-

\* Conférence présentée aux Journées de chimie organique 1979, à Palaiseau.

phile avec les cétones pour donner le produit d'addition **8**, lequel conformément aux dogmes actuellement admis, subirait la *syn*-élimination du triméthylsilyloxyde pour donner un dérivé vinylique **9**. Si tel était le cas nous aurions dû pouvoir obtenir une réaction de Peterson hétérosubstituée donnant **9** avec  $Z = \text{Cl}$ .

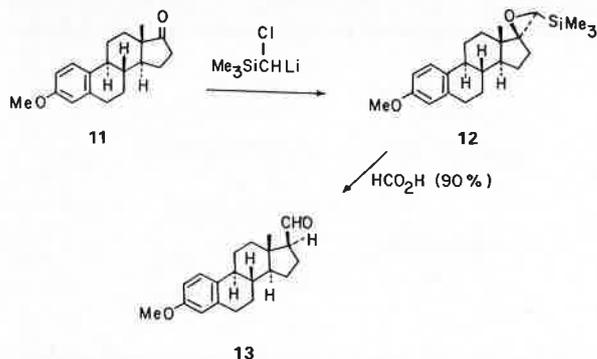


Bien que cette voie ne soit pas dénuée d'intérêt, une autre, bien préférable, est que le produit d'addition **8** perde l'ion chlorure pour donner l' $\alpha,\beta$ -époxyasilane **10**.

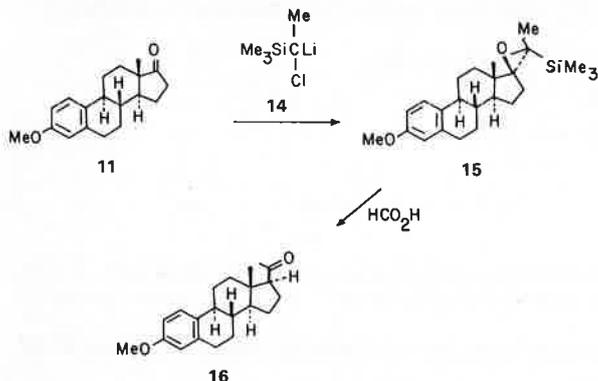


Par expérience, nous avons observé que **7** réagit avec un grand nombre de cétones et d'aldéhydes variées pour donner les  $\alpha,\beta$ -époxyasilanes **10** et non les vinylochlores **9** avec  $Z = \text{Cl}$ . Plutôt que de décrire un grand nombre d'exemples de cette réaction, nous avons préféré n'en présenter qu'un seul.

La méthoxycéstrone **11**, traitée avec l' $\alpha$ -lithio- $\alpha$  chlorométhyltriméthylsilane **7** dans le tétrahydrofurane à  $-30^\circ\text{C}$ , donne le produit d'addition **12**. Le traitement de ce produit par l'acide formique à 90% donne, par réaction douce, l'aldéhyde cristallisé **13**.



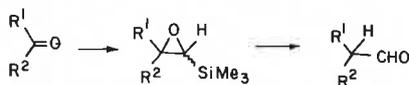
On peut étendre ce type de chimie à l'unité  $\text{C}_2$ , **2**. La déprotonation de **2** par le *sec*-butyllithium, en suivant le même protocole que pour **7**, a donné **14**, qui, fixé par la méthoxycéstrone, a donné **15**. Le traitement de **15** par l'acide formique à 90%, à température



ambiante, a donné le dérivé **16** possédant la chaîne latérale de la progestérone.

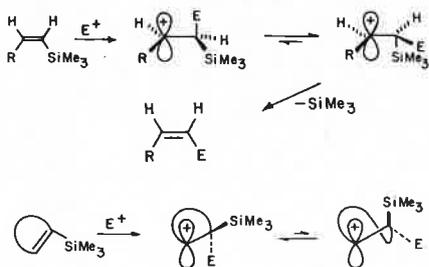
Les réactifs **1** et **2** fournissent un accès direct aux  $\alpha,\beta$ -époxyasilanes qui ne pouvaient être obtenus auparavant que par l'époxydation des vinylsilanes : un processus qui n'implique pas la formation d'une nouvelle liaison carbone-carbone.

L'ensemble du procédé, qui transforme un composé carbonyle en  $\alpha,\beta$ -époxyasilane, puis par hydrolyse, en l'homologue aldéhyde ou méthylcétone, s'appelle acylation nucléophile réductrice. Le groupe carbonyle électrophile d'origine est réduit dans le produit final.

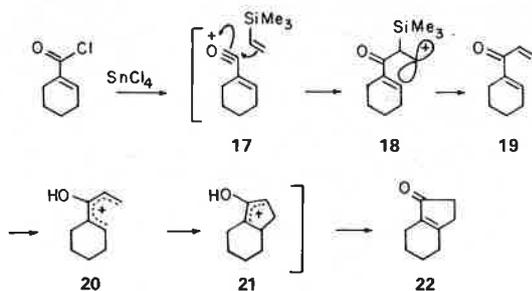


#### Acylation nucléophile réductrice

Le vinyltriméthylsilane **3** que l'on trouve dans le commerce, est une unité  $\text{C}_2$ , équivalente en fait à l'éthylène dans lequel l'énergie de l'état de transition dans l'addition électrophile a été abaissée par effet  $-\beta$  du groupe triméthylsilyle. La stabilisation du caractère cationique en  $\beta$  du silicium a lieu sous certaines contraintes géométriques : la liaison  $\text{Si}-\text{C}$  doit être dans le même plan que l'orbitale  $2p_z$  vacante. Ainsi, quand un électrophile s'approche de la liaison  $\pi$  d'un vinylsilane dans une situation acyclique, la simple liaison qui se forme amène, par rotation, le groupe triméthylsilyle dans le même plan que l'orbitale  $2p_z$  vacante. Le résultat est une rétention de configuration de géométrie dans le produit. De même, quand un électrophile s'approche de la liaison  $\pi$  d'un vinylsilane dans un cycle, le silicium ne peut que venir dans le plan du  $\beta$ -cation en formation s'il y a inversion conformationnelle. Si ce changement de conformation est de haute énergie ou totalement interdit par la rigidité du système cyclique, le silicium n'apporte alors aucun effet stabilisant sur l'orbitale  $2p_z$  vacante et ne joue aucun rôle utile dans le contrôle de l'addition d'un électrophile. Le diagramme ci-dessous illustre ces arguments :



Avec ce raisonnement, et l'idée que la chimie organosiliciée est plus efficace dans le sens réactif que dans le sens substrat, nous avons utilisée le vinyltriméthylsilane comme unité  $\text{C}_2$  dans des réactions de cyclisation conduisant à des cyclopenténones. Le projet est décrit ci-dessous :

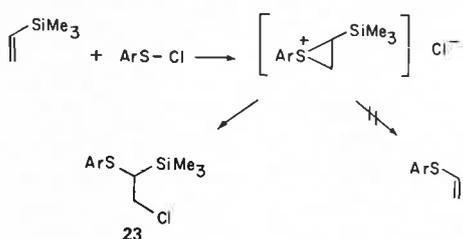


L'ion acylium **17** peut réagir avec le vinyltriméthylsilane **3** pour donner l'intermédiaire **18**, qui peut soit perdre le groupe triméthylsilyle pour donner la diénone **19**, soit conduire directement au cation pentadiényl **20**. Cette espèce peut donner, par cyclisation conrota-

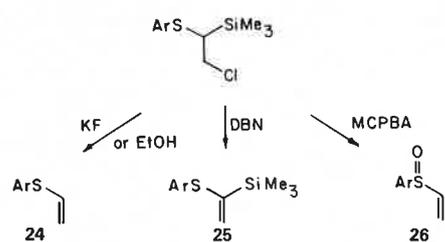
toire thermiquement permise le cation allylique **21** qui conduit à la cyclopenténone **22**. Dans la pratique, nous avons trouvé que le traitement des chlorures d'acide (dont la liste est ci-dessous) par le tétrachlorure d'étain et le vinyltriméthylsilane à 0 °C, puis chauffage à 25 °C, donnait les cyclopenténones avec des rendements moyens. On pouvait obtenir ces cyclopenténones auparavant (quoique pas dans tous les cas) par des réactions en plusieurs étapes et à faible rendement. Il faut noter que si l'éthylène est utilisé à la place du vinyltriméthylsilane, on n'obtient que des polymères.

| Substrat | Produit | Rendement |
|----------|---------|-----------|
|          |         | 52.5 %    |
|          |         | 46 %      |
|          |         | 32 %      |
|          |         | 63.5 %    |
|          |         | 56 %      |

Étant donné que les vinylsulfures et les vinylsulfoxydes ont été récemment utilisés comme réactifs en synthèse organique, nous avons essayé de les synthétiser à l'aide du vinyltriméthylsilane. Le vinyltriméthylsilane, traité avec un certain nombre de chlorures d'arylsulfényle dans le dichlorométhane à -70 °C, donne les composés d'addition **23** avec d'excellents rendements (≥ 90 %).

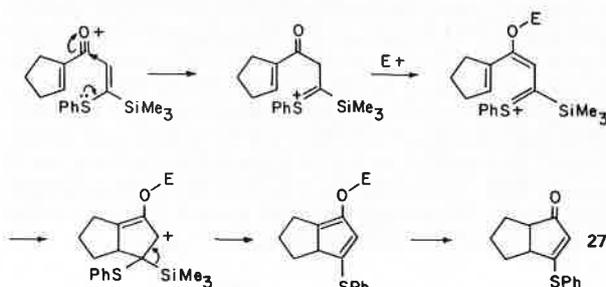


Le traitement des composés **23**, dans le tétrahydrofurane, avec le fluorure de potassium dihydraté, donne les sulfures arylvinyles correspondants **24**. Quand le composé **23** avec Ar = Phényle est traité par le DBN dans l'éther ou le dichlorométhane, l'éthylène 1,1-disubstitué **25** est obtenu avec un excellent rendement. L'oxydation des composés **23** par l'acide *m*-chloroperbenzoïque donne directement les vinylsulfoxydes **26**.



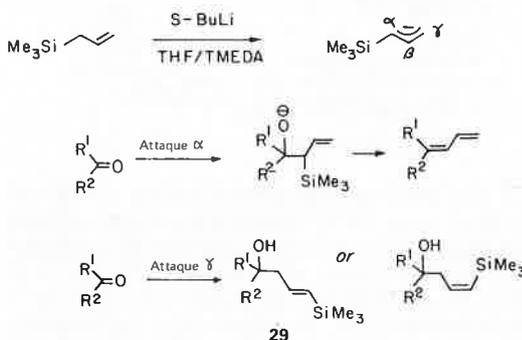
La préparation du réactif **25**, Ar = Phényle, peut se faire sur une échelle de 10 g. Nous avons pensé que **25** pouvait réagir avec un chlorure d'acide α,β insaturé en présence d'un acide de Lewis de la

manière décrite ci-dessous pour donner la β-dicéto marquée **27**. Cette prévision s'est révélée juste.



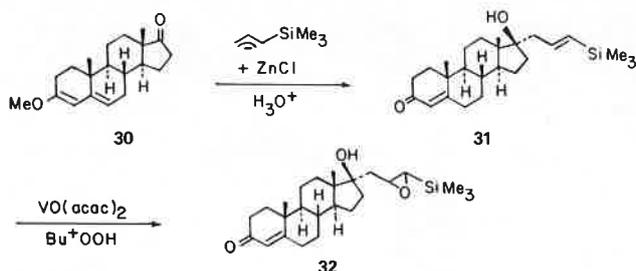
Le chlorure de l'acide cyclopentène carboxylique, traité par le tétrafluoroborate d'argent dans le nitrométhane, est soumis au réactif **25**, à 0° puis à 25 °C, pour donner, par une réaction propre, la cyclopenténone bicyclo-β thiophényl **27** désirée. Nous étudions maintenant ce nouveau procédé de cyclisation avec l'idée de synthétiser des produits naturels.

Passons à la description de l'utilisation des unités C<sub>3</sub>, **4**, **5** et **6** pour la formation de liaisons C - C en synthèse organique. Contrairement à l'allyltriméthylsilane et aux allylsilanes en général qui ont reçu beaucoup d'attention ces dernières années grâce à leurs réactions utiles avec les électrophiles, peu de travaux se rapportent aux anions triméthylsilylallyles qui en dérivent. Nous avons trouvé que l'allyltriméthylsilane est facilement déprotoné par le *sec*-butyllithium dans le tétrahydrofurane à -78°, puis passage à -40 °C en présence de tétraméthyléthylène diamine, pour donner l'allylanion ambédant **28**. L'anion triméthylsilylallyl **28**, peut en principe réagir de 2 façons.



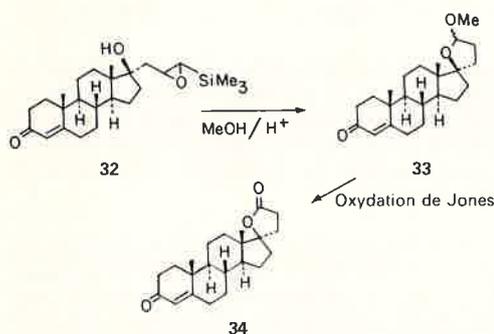
L'attaque α d'un carbonyle conduit à un β-alkoxysilane qui élimine les éléments de l'oxyde triméthylsilyle pour donner un diène-1,3; tandis que l'attaque γ conduit à un hydroxy-4 vinylsilane **29**, soit l'isomère Z, soit l'isomère E.

Nous voulions que ce dernier mode de réactivité soit prépondérant et même mieux exclusif car le produit addition **29** peut être converti en γ-lactone par une séquence oxydative. Nous avons observé que pour une grande variété de réactions de l'anion triméthylsilylallyl avec des cétones et des aldéhydes, l'attaque γ conduisant aux hydroxy-4 vinylsilanes était prépondérante (≥ 95 %) et dans la plupart des cas, exclusive. Ceci est mieux illustré dans l'exemple de la série stéroïde ci-dessous :

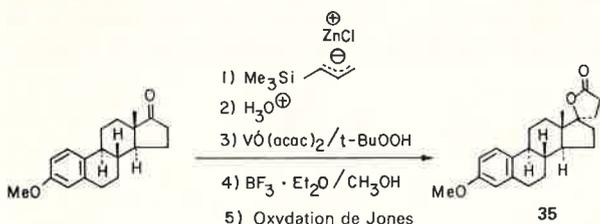


La méthoxy-3 androstadiène-3,5 one-17 **30**, traitée par l'anion triméthylsilylallyl **28** avec le chlorure de zinc comme contre-ion, donne le

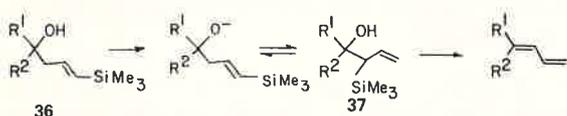
produit d'addition **31** avec un rendement de 95 % après une hydrolyse légèrement acide. L'utilisation du contre-ion lithium a donné des quantités substantielles d'énolisation en C-17 (35 %) et des quantités faibles ( $\geq 5\%$ ) de diène en 17 ont été formées. L'oxydation de la partie vinylsilane **31** se fait très bien par le  $\text{VO}(\text{acac})_2/\text{ButOOH}$  dans le benzène, à reflux, et donne l' $\alpha,\beta$ -époxyasilane **32** qui est un mélange d'épimères au C-21, 22. Quand **32** est traité par l'éthérate trifluorure de bore-méthanol anhydre, il est doucement converti en O-méthylactol **33** (épimères au C-22). L'oxydation de Jones de **33** conduit au but final, c'est-à-dire à la  $\gamma$ -lactone **34**. L'utilité de cette séquence est mise en lumière par le fait que les spiro-lactones-17 des stéroïdes sont d'importants précurseurs de diurétiques.



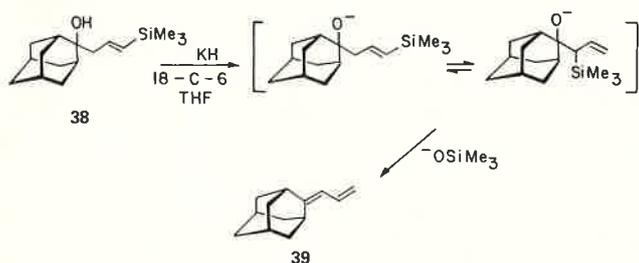
Une séquence semblable de réactions, réalisée sur la méthoxycéstrone, donne la spiro-lactone-17 **35**.



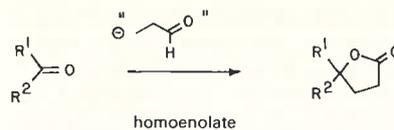
Comme dans l'addition des triméthylsilyllalyle lithium sur les stéroïdes cétoniques en 17, nous avons observé une certaine quantité de diènes résultant d'une attaque  $\alpha$ , nous avons cherché à exploiter cette observation en utilisant l'anion allylique **28** comme réactif de synthèse des diènes 1,3. La rationalisation de cette conjecture est la suivante : les composés d'addition  $\gamma$  **36** doivent donner par réarrangement sigmatropique [1, 3] réversible, les composés d'addition  $\alpha$  **37** qui éliminent de façon irréversible le triméthylsilyloxyde pour donner un diène-1,3.



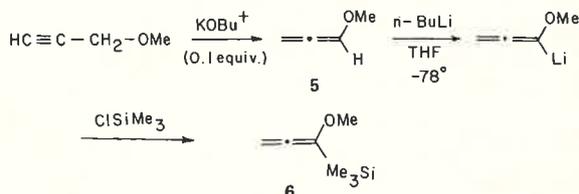
Pour tester cette hypothèse nous avons traité le composé **38** avec de l'hydruide de potassium dans le tétrahydrofurane contenant une quantité catalytique de dicyclohexyl-18-couronne-6 au reflux, et nous avons observé une transformation lente mais propre en diène **39**.



En résumé, l'anion triméthylsilyllalyle se comporte comme un équivalent homoénolate et peut être utilisé pour synthétiser des  $\gamma$ -lactones.

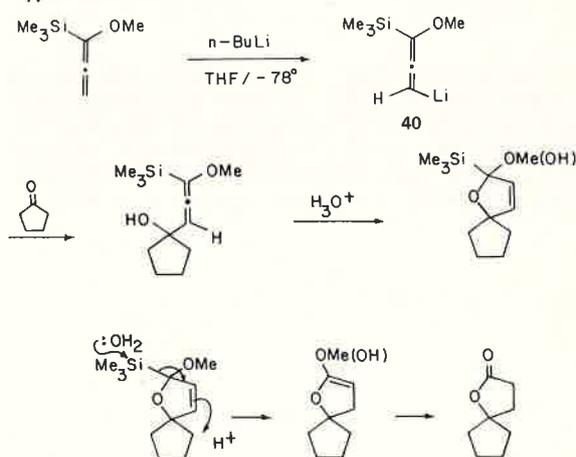


Nos objectifs étant réalisés, spécialement en ce qui concerne la sélectivité et la nucléophilicité de l'anion triméthylsilyllalyle, restait le problème de la séquence oxydative nécessaire pour dégager le groupe carboxyle latent des composés d'addition  $\gamma$ . Le réactif idéal que nous voulions était celui qui, par addition sur un groupe carbonyle, donnerait un composé d'addition 1 : 1 susceptible, par hydrolyse en milieu légèrement acide, de se transformer directement en  $\gamma$ -lactone. Une unité C-3 convenable pour satisfaire ces exigences est l' $\alpha$ -méthoxy- $\alpha$ -triméthylsilyllalène **6**. Le réactif **6** est préparé sans difficulté de la façon suivante :



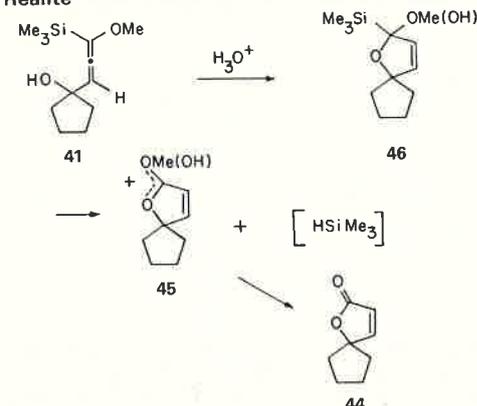
Nous fîmes l'hypothèse que **6** pouvait être métallé par traitement au  $n\text{-BuLi}$  et que l'espèce lithiée obtenue **40** pouvait, par addition sur une cétone, donner des composés du type **41**. Il est raisonnable de supposer que ces composés d'addition, traités en milieu acide aqueux, conduisent à l'acétal cyclique **42** par hydrolyse de l'éther d'énol. Comme **42** est aussi un allylsilane il peut par protodésilylation conduire à la  $\gamma$ -lactone **43**.

#### Hypothèse



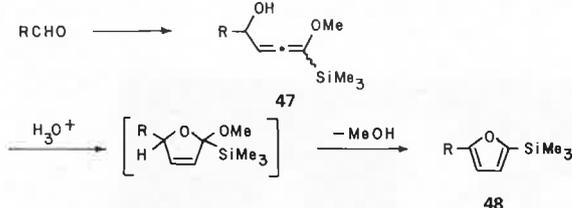
En réalité, nous avons trouvé que **6** pouvait être métallé pour donner **40**, qui par addition sur la cyclopentanone, donne le composé cristallisé **41**. Par hydrolyse dans l'acide sulfurique aqueux à 5 % dans le tétrahydrofurane, il y a une réaction propre qui donne une lactone mais par **43**. C'est le spirobuténolide **44** qui est formé. Nous présumons que l'effet  $\beta$  du silicium est complètement écrasé par les

#### Réalité



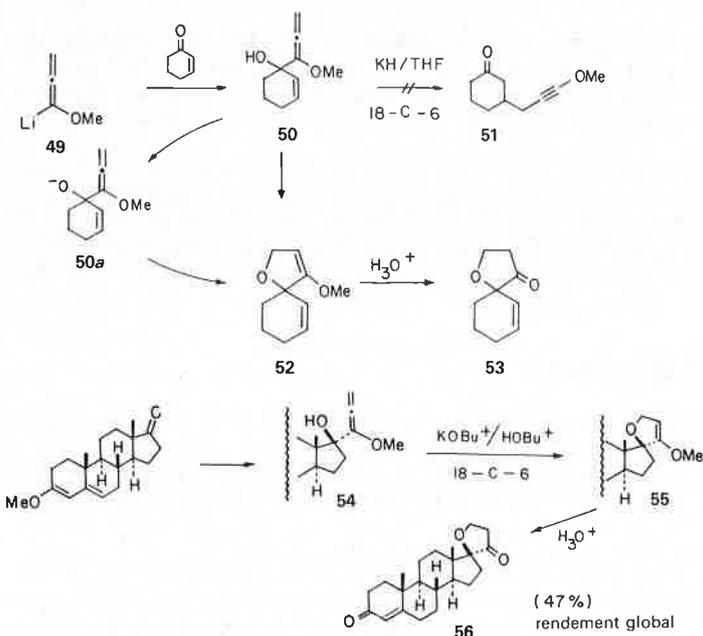
deux atomes d'oxygène et que l'ion stabilisé **45** se forme plutôt que la réaction de protodésilylation. La formation de **44** implique la perte du triméthylsilane, ce qui est sans précédent dans la chimie organosiliciée. Incidemment, nous avons eu des preuves de ce schéma réactionnel, car **41** abandonné plusieurs semaines à 0 °C ou quelques jours dans le dichlorométhane à température ordinaire, se cyclise lentement en **46**.

Le réactif **40** conduit par une voie inhabituelle aux furannes. Le réactif **40** réagit avec les aldéhydes pour donner les composés diastéréoisomères **47** qui, par traitement légèrement acide, donnent les dérivés du triméthylsilylfuranne **48**.



Finalement, dans la dernière partie de cet exposé, je voudrais décrire les réactions inattendues du réactif méthoxyallène **5**, et la façon dont nous avons utilisé cette unité C-3 en synthèse pour réaliser la première synthèse de molécules hélicoïdales primaires.

L' $\alpha$ -lithio- $\alpha$ -méthoxyallène **49** réagit avec la cyclohexénone pour donner exclusivement le composé d'addition **50**. En réalité, nous voulions le composé d'addition 1,4 et nous avons essayé toutes les méthodes courantes, telle la chimie des cuprates, mais sans succès. Il semblait possible d'introduire le composé d'addition-1,2 **50** dans un réarrangement sigmatopique [3.3] en faisant l'alkoxyde avec l'hydru de potassium et en le chauffant dans du tétrahydrofurane contenant une quantité catalytique de dicyclohexyl-8-couronne-6. Cette expérience n'a pas donné l'acétylène attendu **51**, mais l'éther d'énol **52**. L'hydrolyse en milieu légèrement acide de **52**, a donné la dihydrofuranone **53**. Il n'y a pas d'équivalent à cette suite de réactions dans la littérature. L'anion alkoxyde dans **50a** est à une distance considérable de l'extrémité de l'allène et on ne peut s'attendre à ce qu'il recouvre les orbitales  $\pi$  du carbone terminal. Nous avons obtenu récemment quelques preuves que cette cyclisation pourrait se faire par un processus de transfert électronique, cependant je ne tiens pas à faire ici de spéculations sur le mécanisme, mais à présenter plutôt les aspects synthétiques. Heureusement, l' $\alpha$ -lithio- $\alpha$ -méthoxyallène **49** est très nucléophile ; il s'additionne facilement aux céto-17 stéroïdes et donne les composés décrits ci-dessous sans problèmes d'énolisation.

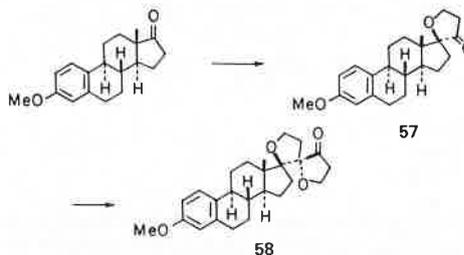


Le composé d'addition allénique **54** a été transformé en éther d'énol

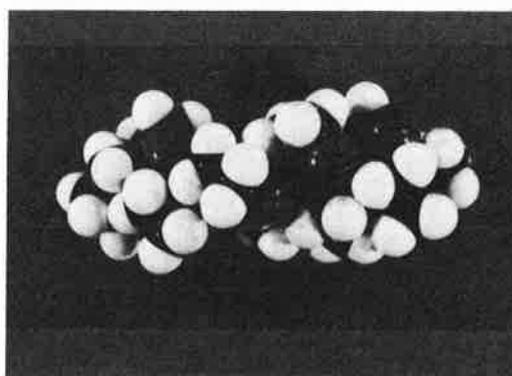
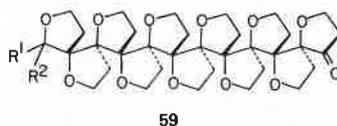
cyclique **55** par traitement au *t*-butoxyde de potassium (1,0 équivalent) dans le *t*-butanol contenant une quantité catalytique (0,01 équiv.) de dicyclohexyl-18-couronne-6 et chauffage à reflux. L'hydrolyse acide de **55** a donné la spirodihydrofuranone-17 **56**, avec un rendement global de 47 %.

Cette séquence appliquée à la méthoxyœstrone a donné **57**.

Étant donné que dans la conversion d'une cétone en dihydrofuranone, nous sommes partis d'un groupe carbonyle pour aboutir à un groupe carbonyle, il est raisonnable de s'attendre à ce que nous ayons répété cette séquence pour construire un nouveau cycle dihydrofuranone de mode spiro sur celui déjà existant. Notre premier test fut de soumettre **57** à cette même séquence, c'est-à-dire addition sur **49**, traitement avec KO-But/HO-But/18-C-6, et hydrolyse acide. De cette façon, on a isolé **58** avec un rendement de 60 %.



En principe on peut continuer *ad nauseam* la répétition de cette séquence de réactions pour créer un polyoxapolyspiroéther. La question clé est de savoir si chaque addition au groupe carbonyle de la dihydrofuranone se passe d'un seul côté pour donner un seul composé ou non ; et si tel est le cas quelle est la topologie de la molécule ainsi créée. L'étude des modèles moléculaires indique que chaque addition doit se faire d'un seul côté et, qui plus est, que la structure résultante est *hélicoïdale* : un résultat tout à fait inattendu. Une façon schématique de dessiner une telle molécule est montrée en **59** à côté d'une photographie représentant un modèle compact **60** qui montre plus clairement que ce type de molécule est hélicoïdale.

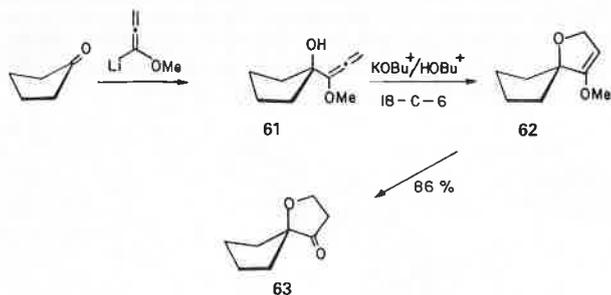


La molécule **59** possède plusieurs caractéristiques vraiment uniques en dehors de son hélicité. Chaque carbone du squelette est substitué par un atome d'oxygène et, qui plus est, chaque atome de carbone est quaternaire et adjoint à un autre atome de carbone.

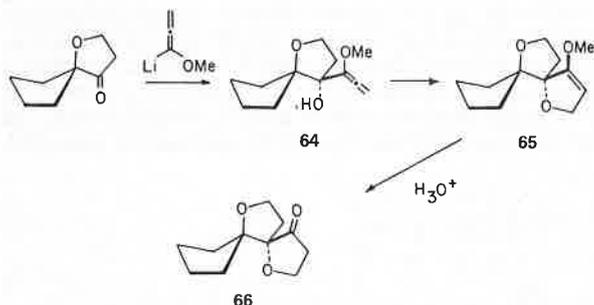
J'ai indiqué précédemment qu'en utilisant le type de chimie que je viens de décrire, nous avons pu synthétiser des *molécules hélicoïdales primaires*. Avant d'aller plus loin, il est important de définir, même en termes simples, le mot primaire. La structure primaire d'une molécule, c'est la structure et la configuration résultant des angles des liaisons et des longueurs des liaisons. Pour comparer, il faut noter que les molécules hélicoïdales connues jusqu'à présent : les polypeptides, ARN, ADN, hélicènes, paracyclophanes hélicoïdaux, doivent leur hélicité à des interactions ne faisant pas intervenir de liaisons, c'est-à-dire à la structure secondaire.

Après toutes ces spéculations, il ne nous reste plus qu'un seul problème, pouvons-nous faire ces molécules ? La séquence des réactions suivantes a été réalisée avec le but de faire éventuellement **59** !

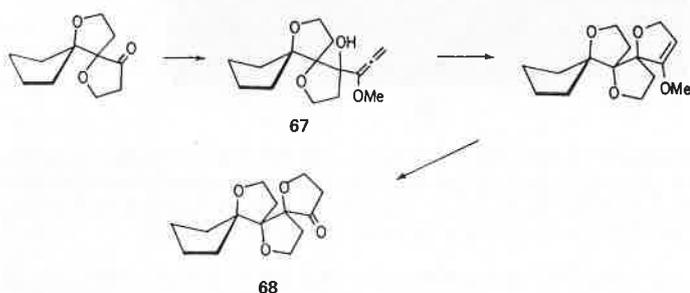
Le cyclopentanone traité par **49** a donné le composé d'addition **61**, qui par traitement avec le *t*-butyloxyde de potassium (0,2 équivalent) dans le *t*-butanol contenant 0,05 équiv. de dicyclohexyl 18-couronne-6 et chauffage à reflux pendant 15 h a donné **62**. L'hydrolyse acide ( $H_2SO_4$  6N) de **62** a donné la dihydrofuranone **63** avec un rendement global de 86 %.



Le groupe carbonyle de **63** est relativement caché mais il réagit avec l' $\alpha$ -lithio- $\alpha$ -méthoxyallène pour donner le composé d'addition **64** ( $\geq 95\%$ ). Ce dernier traité par le *t*-butoxyde de potassium (0,1 équiv.) dans le *t*-butanol contenant une quantité catalytique de dicyclohexyl-18-couronne-6, et chauffé à reflux, a été transformé doucement en **65** qui par hydrolyse acide a donné **66** avec un rendement global de 70 %.



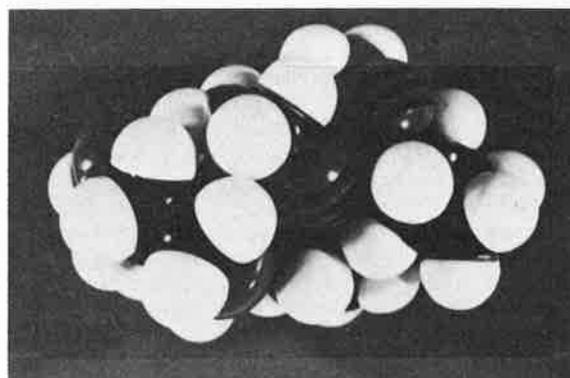
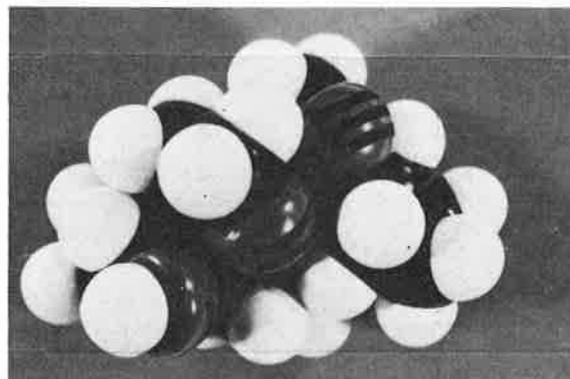
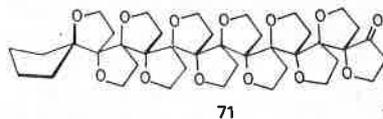
Nous avons atteint ici une étape cruciale. Le premier et le seul problème de stéréochimie se manifeste. Le groupe carbonyle en **66** présente deux faces possibles pour l'addition d'une sphère nucléophile. Les modèles moléculaires indiquent qu'une face de **66** est cachée par les deux cycles à 5 chaînons déjà présents, en particulier le cycle cyclopentane repose sur une face du groupe carbonyle de **66**. L'expérience montre que le  $\gamma$ -lithio- $\gamma$ -méthoxy-allène s'additionne à **66** pour donner un seul composé d'addition cristallisé **67** qui, cyclisé comme précédemment, et hydrolysé, donne le composé tétracyclique magnifiquement cristallisé **68**.



En soumettant **68** à une autre séquence de spiroannulation on obtient **69** puis en renouvelant cette séquence on obtient **70**.



Il faut noter que **70** possède cinq chaînons éther tertiaire adjacent l'un à l'autre le long du squelette carboné. Les photographies des modèles compacts de **69** et **70** montrent que la structure primaire (angles de liaisons et longueurs de liaisons) donne naissance à des structures hélicoïdales. Naturellement on peut concevoir l'extension de **70**, et la structure **71** est le résultat de douze spiroannulations. Nous sommes en train de poursuivre la synthèse de cette molécule et la mise au point du concept général de synthèse des molécules hélicoïdales primaires.



Cet exposé nous a permis d'illustrer l'utilisation de réactifs basés sur la chimie organosiliciée en chimie de synthèse. De plus, l'extension de certains de ces réactifs, en particulier la méthoxyallène, a conduit à la première synthèse d'une molécule hélicoïdale primaire.

Je remercie mes collaborateurs, Dr. Ed. Ehlinger, David Gange, Glenn Roy et James Schwindeman pour leur compétence et leur persévérance dans la conduite des expériences décrites ici; je remercie enfin la National Science Foundation, le National Institute of Health et la UpJohn Company pour le financement de ce travail.

## Bibliographie

- (1) C. Burford, F. Cooke, E. Ehlinger and P. D. Magnus, *J. Amer Chem. Soc.*, 1977, **99**, 4536.
- (2) F. Cooke and P. D. Magnus, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1977, p. 513.
- (3) D. Ayalon-Chass, E. Ehlinger and P. D. Magnus, *Ibid.*, 1977, p. 772.
- (4) P. D. Magnus and G. Roy. *Ibid.*, 1978, p. 297.
- (5) G. L. Bundy, F. Cooke and P. D. Magnus, *Ibid.*, 1978, p. 714.
- (6) D. Gange and P. D. Magnus, *J. Amer Chem. Soc.*, **100**.
- (7) F. Cooke, J. Schwindeman and P. D. Magnus, *Tetrahedron Letters*, 1979, p. 1995.
- (8) E. Ehlinger and P. D. Magnus, *J. C. S. Chem. Comm.*, 1979, p. 421.