

REFERENCES

- [1] S. Teitel, W. Klötzer, J. Borgese & A. Bossi, *Canad. J. Chemistry* 50, 2022 (1972).  
 [2] P. B. Russell, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 3115 (1956).  
 [3] F. L. Pyman, *J. chem. Soc.* 103, 817 (1913).  
 [4] R. M. Sotelo & D. Giacomello, *Austral. J. Chemistry* 25, 385 (1972).  
 [5] D. Giacomello & V. Deulofeu, *Tetrahedron* 23, 3265 (1967).  
 [6] R. D. Haworth & W. H. Perkin, *J. chem. Soc.* 445 (1926).

55. Méthylène-10, 11- et méthyl-11-prostaglandine<sup>1)</sup>

par Pierre Vogel<sup>2)</sup> et Pierre Crabbé

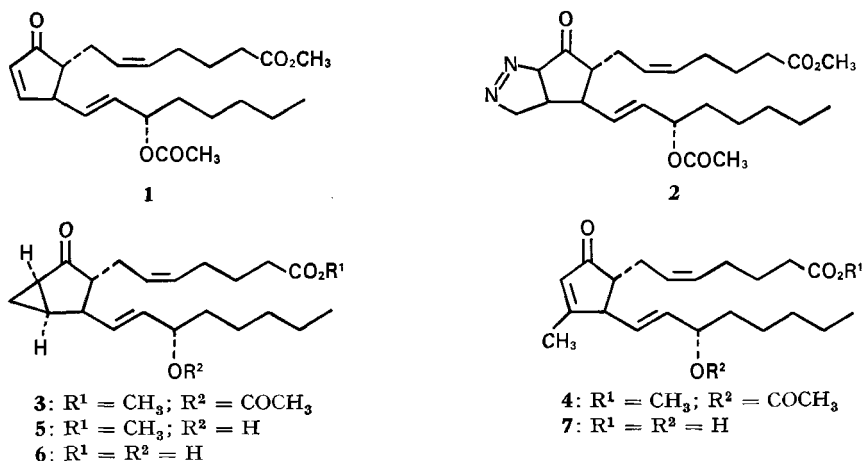
Laboratoires de Recherche, Syntex S.A.,  
 Apartado Postal 10-820, Mexico 10, D.F., Mexique

(10 I 73)

*Summary.* The title compounds **6** and **7** have been prepared from a natural occurring PG-A<sub>2</sub> derivative. The structure and configuration of these novel prostaglandins are deduced from their mode of preparation and from their spectroscopic properties.

Plusieurs dérivés des prostaglandines ont été préparés par synthèse totale [1], en faisant appel à la méthode développée à *Harvard* [2]. Une autre voie d'accès consiste à utiliser les dérivés de la PG-A<sub>2</sub>, désormais disponibles en grandes quantités par extraction des gorgones de la famille *Plexaura homomalla*, originaires de la mer des Caraïbes [3]. Ces composés ont été utilisés comme produits de départ pour la préparation des prostaglandines naturelles PG-E<sub>2</sub> et PG-F<sub>2α</sub> [4]. Le système cétonique

Schéma 1



1) Contribution No. 420 du Syntex Institute of Organic Chemistry. Study in Prostaglandins No. 22.

2) Chercheur Post-Docteur des Laboratoires Syntex, 1971–1972. Nouvelle adresse: Institut de Chimie Organique, Université de Lausanne.

$\alpha,\beta$ -insaturé caractérisant la série PG-A<sub>2</sub> en fait une matière première de choix pour la synthèse partielle de prostaglandines substituées ou modifiées, optiquement actives<sup>3)</sup>.

Ce travail décrit la préparation des acides céto-9-méthylène-10 $\beta$ ,11 $\beta$ -hydroxy-15 $\alpha$ -prostadiène-5,13-oïque (**6**) et céto-9-méthyl-11-hydroxy-15 $\alpha$ -prostatriène-5,10,13-oïque (**7**) à partir de l'ester-acétate de PG-A<sub>2</sub> (**1**).

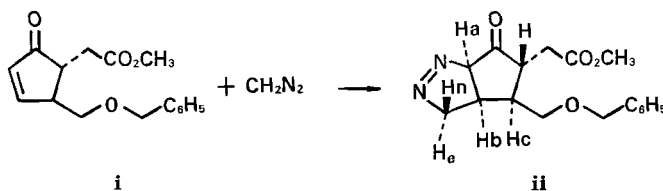
En présence d'un excès de diazométhane dans l'éther, l'ester-acétate de PG-A<sub>2</sub> (**1**) livre après 14–16 h. à 20° la pyrazoline **2** (75%) sous forme d'une huile jaune, instable à température ambiante. Les protons oléfiniques H-C(10) et H-C(11), qui présentent des signaux caractéristiques dans le spectre RMN. de **1**, ont disparu dans celui de **2**. Les spectres d'absorption UV. et IR. montrent les bandes caractéristiques du cycle pyrazolinique [6] (*cf.* Tab. 1). La configuration de la pyrazoline **2** ne peut être établie directement, par suite de son instabilité. Toutefois, les résultats obtenus avec un composé modèle<sup>4)</sup>, ainsi que les observations faites avec les dérivés cyclopropaniques **3**, **5** et **6**, conduisent à lui attribuer la configuration  $\beta$ , si l'on exclut une isomérisation au cours de la photolyse [7] (*cf.* ci-dessous).

L'irradiation ( $\lambda_{\text{irr}} > 290$  nm) de solutions diluées de **2** (0,1 à 0,2%) dans l'éther ou le tétrahydrofurane absolu privés d'air par un barbotement d'azote ou d'argon, dans un appareil en pyrex à basse température (–50 à –70°) conduit à un mélange. Après séparation par chromatographie sur couche mince, on isole les nouveaux prostanoïdes **3** (22–37%) et **4** (25–33%), et du produit de départ (**2**). Si les rendements en **3** et **4** augmentent avec la dilution, en revanche aucune amélioration n'est observée par l'utilisation de filtres<sup>5)</sup> ou de sensibilisateurs triplet. En outre, le rapport des produits **3** et **4** reste pratiquement constant en variant la longueur d'onde. Le composé **3** est transestérifié dans le méthanol absolu contenant du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> après 90 min. à 22° et fournit l'alcool **5** sous forme d'une huile<sup>6)</sup> (62%), de  $[\alpha]_{\text{D}} = +78^\circ$  ( $c = 0,002$ ; CHCl<sub>3</sub>). Après 16 h. dans un mélange CH<sub>3</sub>OH/H<sub>2</sub>O/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, maintenu à 40°, les prostaglandines bicycliques **3** et **5** sont saponifiées en l'hydroxy-acide **6**:  $[\alpha]_{\text{D}} = +89^\circ$  ( $c = 0,002$ ; CHCl<sub>3</sub>), huile non cristallisable. Ce procédé en deux étapes conduit au

<sup>3)</sup> Des photocycloadditions sélectives sur la double-liaison C(10)–C(11) des PG-A<sub>2</sub> ont permis de préparer différentes prostaglandines bicycliques [5].

<sup>4)</sup> La configuration  $\beta$  est attribuée au composé modèle **ii**, obtenu par addition de diazométhane sur la double liaison de **i**. Le spectre RMN. de **ii** montre, d'une part, un couplage à longue distance ( $J \cong 2,2$  Hz) du type W entre les protons H<sub>a</sub>–H<sub>e</sub>, H<sub>a</sub>–H<sub>c</sub> et H<sub>e</sub>–H<sub>c</sub> ( $\delta$ : H<sub>a</sub> = 5,10; H<sub>e</sub> = 4,87; H<sub>n</sub> = 4,37; H<sub>b</sub> et H<sub>c</sub> = 2,9–2,5 ppm). D'autre part, on observe une différenciation ( $\Delta\delta = 0,5$  ppm) due à l'effet anisotrope du groupe benzoyloxyméthyl (en  $\beta$ ) sur les protons H<sub>e</sub> et H<sub>n</sub>.

Schéma 2



<sup>5)</sup> Par exemple: biphtalate de K/méthanol:  $\lambda_{\text{irr}} > 300$  nm; Ni(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>/méthanol:  $\lambda_{\text{irr}} > 315$  nm.

<sup>6)</sup> L'hydroxy-ester **5** présente une activité biologique.

Tableau 1. *Propriétés spectroscopiques des composés 2, 3, 4, 5, 6 et 7*

	UV. $\lambda_{\max}$ , nm ( $\epsilon$ ) (CH <sub>3</sub> OH)	IR. [cm <sup>-1</sup> ]	RMN. [ $\delta$ , ppm] <sup>a)</sup> (nombre de protons, multiplicité, constantes de couplage)	Spectre de masse <sup>7)</sup> <i>m/e</i> (intensité relative)
2	325 (620)	1725 <sup>b)</sup> 1605, 1570 1550	5,7–4,5 (8; <i>m</i> ) 3,65 (3; <i>s</i> ) 2,05 (3; <i>s</i> ) 0,9 (3; <i>t(m)</i> ; 5,5)	
3	276–284 (125) épaupe	1730 <sup>e)</sup> 1670, 1595, 935 <sup>d)</sup>	6,0–5,0 (5; <i>m</i> ) 3,65 (3; <i>s</i> ) 2,03 (3; <i>s</i> ) 1,2–1,0 (2; <i>m</i> ) <sup>d)</sup> 0,86 (3; <i>t(m)</i> ; 5,5)	404 (<1) 373 (1) 344 (5) 243 (7) 43 (100)
4	310–322 (40) 226 (2750)	1740, 1712 <sup>e)</sup> , 1675, 1630, 1585	5,9 (1; <i>q</i> ; 1,5) 5,5–5,0 (5; <i>m</i> ) 3,65 (3; <i>s</i> ) 2,95 (1; <i>m</i> ) 2,02 (3; <i>s</i> ) 1,97 (3; <i>d</i> ; 1,5) 0,87 (3; <i>t(m)</i> ; 5,5)	404 (<1) 344 (14) 313 (1) 243 (2) 204 (60) 147 (24) 91 (20) 43 (100)
5	276–284 (130)	3450 <sup>b)</sup> , 1725, 935, 910 <sup>d)</sup>	5,65 (2; <i>m</i> ) 5,35 (2; <i>m</i> ) 4,10 (1, <i>m</i> ; 6,0) 3,67 (3; <i>s</i> ) 1,73 (1, <i>s</i> ) OH, D 1,2–1,0 (2; <i>m</i> ) <sup>d)</sup> 0,86 (3; <i>t(m)</i> ; 5,5)	362 (2) 344 (23) 331 (7) 313 (6) 291 (18) 273 (7) 259 (20) 121 (100)
6	276–284 (140)	3450–2500 <sup>b)</sup> , 1725, 1710, 1620, 1575, 1010, 935, 910 <sup>d)</sup>	5,65 (2; <i>m</i> ) 5,35 (2; <i>m</i> ) 5,15 (2; <i>s</i> ) OH, D 4,10 (1, <i>m</i> ) 1,2–1,0 (2; <i>m</i> ) 0,9 (3; <i>t(m)</i> ; 5,5)	348 (2) 330 (15) 312 (4) 277 (7) 259 (26) 55 (100)
7	310–322 (600) 226 (9700)	3600–2400, 1710, 1625	6,4 (2; <i>s</i> ) OH, D 5,98 (1; <i>q</i> ; 1,5) 5,7–5,0 (4; <i>m</i> ) 4,15 (1; <i>m</i> ) 3,05 (1; <i>m</i> ; 8,0; 2,0) 2,05 (3; <i>d</i> ; 1,5) 0,9 (3; <i>t(m)</i> ; 5,5)	348 (2) 330 (5) 259 (2) 241 (2) 204 (20) 147 (10) 55 (65) 43 (100)

a) Les spectres ont été enregistrés avec un spectromètre *Varian* HA-100 ou *Varian* T-60, en solution dans le CDCl<sub>3</sub> en utilisant le TMS comme référence:  $\delta = 0,00$ . Les pics caractéristiques des protons des deux chaînes latérales ne sont pas reportés ( $\delta = 0,8$  à  $2,9$  ppm) puisqu'ils ne subissent que des modifications négligeables dans les transformations décrites.

b) Dans le chloroforme; e) film; d) valeurs caractéristiques pour le système cyclopropanique [6] [7].

7) Nous tenons à remercier le Dr L. Tököcs et ses collaborateurs, Département Analytique, Syntex Research, Palo Alto, Californie, E.U., pour ces mesures.

produit **6** purifié par chromatographie sur plaque de silice [rdt. 95% à partir de **5**]. Les propriétés spectrales (cf. Tab. 1) des composés **3**, **5** et **6** sont en accord avec les structures proposées. En outre, la configuration du système cyclopropanique est probablement  $\beta$ , car on observe un effet *Cotton* faiblement positif [8], pour les produits **5** ( $[\Theta]_{311} = +264$  (CH<sub>3</sub>OH)) et **6** ( $[\Theta]_{300} = +500$ ;  $[\Theta]_{304} = +460$  (CH<sub>3</sub>OH))<sup>8</sup>).

La présence d'un méthyle vinylique en C(11) dans le produit **4** est décelée par RMN. (cf. Tab. 1): quadruplet à  $\delta = 5,9$  ppm ( $J = 1,5$  Hz) pour le proton oléfinique H-C(10) et doublet à  $\delta = 1,97$  ppm ( $J = 1,5$  Hz) pour le groupe méthyle en C(11). Les autres valeurs spectroscopiques rassemblées dans le Tab. 1 confirment la structure **4**. L'hydrogénation du composé **4** en présence de Pd/C (5%) dans l'éthanol conduit à l'absorption de deux moles d'hydrogène. Les doubles liaisons C(5)–C(6) et C(13)–C(14) sont réduites successivement. Par contraste avec la réduction catalytique du dérivé de la PG-A<sub>1</sub> [9], la double liaison C(10)–C(11) de **4** n'est pas réduite dans ces conditions. De surcroît, comme pour les PG-A qui s'isomérisent en PG-B, le produit **4** est sensible aux bases et ne peut pas être hydrolysé sans isomérisation et décomposition ultérieure, dans les conditions de saponification utilisées pour **3** et **5**. Néanmoins, l'hydrolyse des deux fonctions esters de **4** peut être effectuée en dispersant cette substance dans une solution de lipase maintenue à un pH entre 7,2 et 7,4 [4]. L'hydrolyse est achevée après 20–25 h. à 25° et permet d'isoler la PG-A<sub>2</sub> méthylée en C(11) (**7**) sous forme d'une huile non cristallisable (72%);  $[\alpha]_D = +91^\circ$  ( $c = 0,003$ ; CHCl<sub>3</sub>). De manière analogue, le diester **3** peut être hydrolysé en l'hydroxy-acide **6**.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] *P. Crabbé*, Arch. Inv. Med. (Mexico) **3**, 151 (1972); *P. Crabbé, H. Carpio & A. Guzmán*, Proceedings of the Symposium on the Chemistry and Pharmacology of Prostaglandins, Intra-Science, Research Foundation, Santa Monica, Californie, sous presse; *P. Crabbé & A. Guzmán*, Tetrahedron Letters **115** (1972); *P. Crabbé, A. Cervantes & A. Guzmán*, *ibid.*, **1123** (1972); *P. Crabbé & H. Carpio*, Chem. Commun. **1972**, 904; *P. Crabbé, A. Guzmán & E. Velarde*, *ibid.* **1972**, 1126.
- [2] *E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber, U. Koelliker & N. M. Weinshenker*, J. Amer. chem. Soc. **92**, 397 (1970); *E. J. Corey, R. Noyori & T. K. Schaaf*, *ibid.* **92**, 2586 (1970).
- [3] *A. J. Weinheimer & R. L. Spraggins*, Tetrahedron Letters **5185** (1969); *W. P. Schneider, R. D. Hamilton & L. E. Rhulaná*, J. Amer. chem. Soc. **94**, 2122 (1972).
- [4] *G. L. Bundy, W. P. Schneider, F. H. Lincoln & J. E. Pike*, J. Amer. chem. Soc. **94**, 2123 (1972).
- [5] *P. Crabbé, G. A. García & C. Rtus*, Tetrahedron Letters **1972**, 2951; *G. A. García*, Thèse de doctorat, Universidad Nacional Autónoma de México, 1972.
- [6] *T. V. Van Auken & K. L. Rinehart, Jr.*, J. Amer. chem. Soc. **84**, 3736 (1962); *J. Perreten*, Thèse de doctorat, Université de Lausanne, 1970.
- [7] *K. L. Rinehart, Jr. & T. V. Van Auken*, J. Amer. chem. Soc. **82**, 5251 (1960); *R. Moore, A. Mishra & R. J. Crawford*, Canad. J. Chemistry **46**, 3305 (1968).
- [8] *C. Djerassi, W. Klyne, T. Norin, G. Ohloff & E. Klein*, Tetrahedron **21**, 163 (1965).
- [9] *P. F. Beal III & J. E. Pike*, South African Patent **66/3600**, 1967.

<sup>8</sup>) Nous exprimons nos remerciements au Professeur *W. Klyne* et au Dr. *P. M. Scopes*, Westfield College, Université de Londres, pour les mesures de DC.