

SYNTHESE TOTALE STEREOSPECIFIQUE DE LA d1-PROSTAGLANDINE A₂

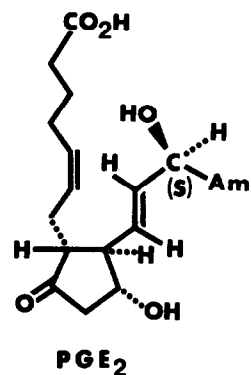
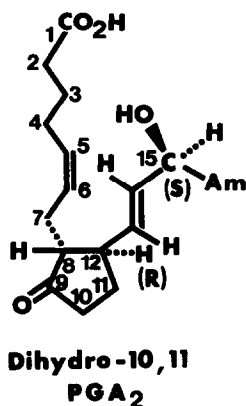
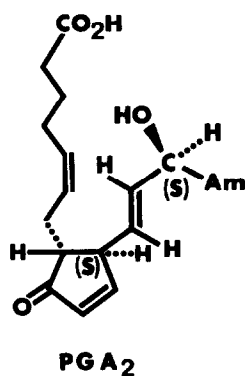
J. MARTEL, E. TOROMANOFF, J. MATHIEU et G. NOMINE

Centre de Recherches Roussel-Uclaf 93-Romainville, France

(Received in France 1 March 1972; received in UK for publication 3 March 1972)

La médulline ou PGA₂ dont on connaît l'intérêt biologique (1) ne semble pas avoir été obtenue directement par synthèse totale, jusqu'à présent elle a été préparée par déshydratation de la PGE₂ (2) (3).

L'examen de la structure de la PGA₂ montre que le principal problème stéréochimique d'une synthèse totale concerne la mise en place stéréospécifique des centres d'asymétrie 12 et 15, présentant les configurations absolues souhaitées 12 (S), 15 (S) dans la PGA₂, ce qui correspond à 12 (R), 15 (S) dans la dihydro-10,11 PGA₂.



Les autres impératifs stéréochimiques de la molécule, notamment la disposition trans des chaînes alkyles en 8 et 12 sont plus aisément réalisables. En effet, si le substituant en 12 possède déjà l'orientation β désirée sur la cyclopentanone, une équilibration éventuelle de la chaîne introduite en 8, via l'énolate de la cétone, conduira à la structure trans, thermodynamiquement stable (4).

Après examen de la synthèse de Just et Simonovitch (5) et des travaux remarquables de Corey (6), visant l'obtention de prostaglandines avec les centres 12 et 15 possédant les configurations relatives souhaitées, il nous a paru utile de rechercher une solution stéréospécifique de ce même problème.

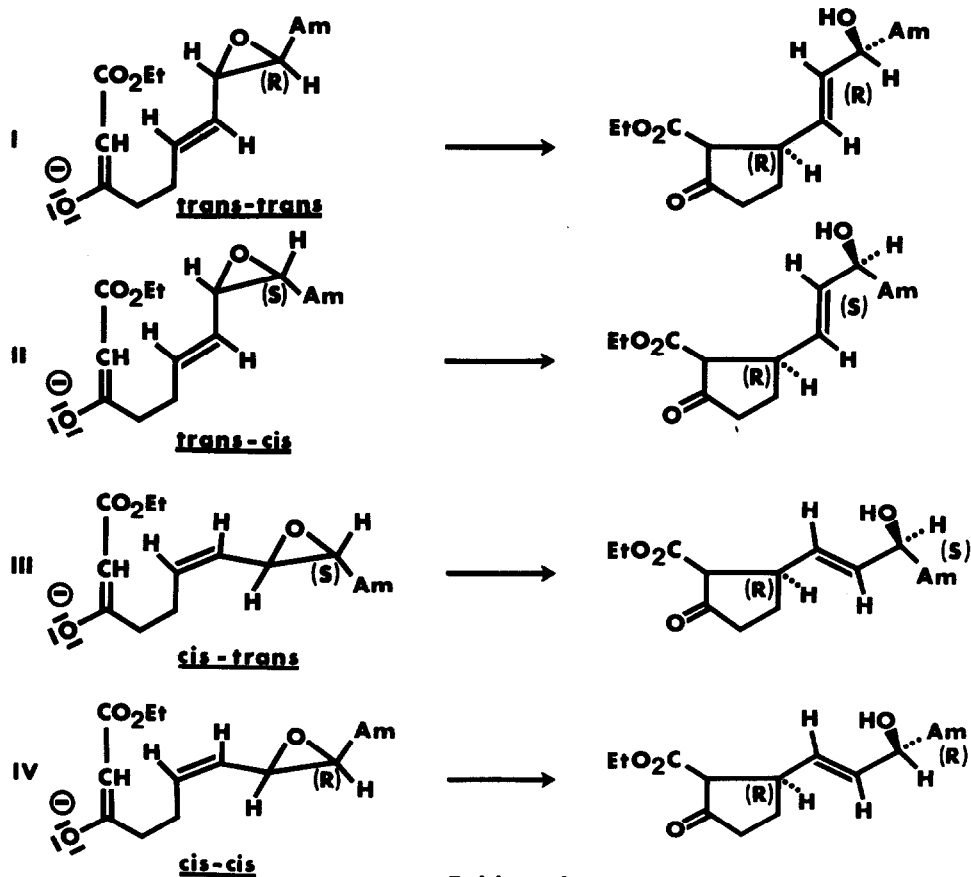


Tableau I

Nous avons envisagé la synthèse d'une alkylcyclopentanone dans laquelle :

- les centres d'asymétrie en 12 et 15 seraient fixés en un seul temps et par une voie stéréo-dépendante ,
- la chaîne ω -carboxylique serait placée sur la position 8, par alkylation de l'énolate de la cétone,
- l'introduction de la double liaison Δ 10 emprunterait les méthodes classiques de bromuration, débromhydratation.

Pour la création stéréo-dépendante des carbones asymétriques 12 et 15 nous avons fait appel à un déplacement intramoléculaire de type SN2' d'une γ, δ -époxy-oléfine par l'anion correspondant à un β -céto ester.

A la suite de considérations d'ordres thermodynamique et surtout stérique on a supposé que le déplacement 1-4 d'une 3,4-époxy-oléfine par un anion devait avoir lieu sélectivement sur la conformation s-trans plutôt que sur la conformation s-cis de l'époxyde correspondant au diène. Compte tenu de cette hypothèse et de la relation syn des substitutions SN2' (7, 8), le tableau I représente les diverses configurations attendues par cyclisation selon les différentes géométries de la molécule de départ.

Sachant que la configuration absolue de l'alcool allylique est imposée par celle du carbone époxydique qui en est le précurseur (R \rightarrow R et S \rightarrow S), on notera que, seules les structures époxy-oléfiniques trans-cis, II, et cis-trans, III, devraient conduire à l'orientation relative voulue des centres d'asymétrie 12 (R) et 15 (S) de la dihydro-10, 11 PGA₂.

Pour des raisons de commodité nous avons choisi d'étudier la cyclisation intramoléculaire du composé III, préparé selon le schéma 1 dans lequel la condensation du dérivé lithien du 3-éthoxy 2-heptén 6-ynoate d'éthyle sur l' α -chloro heptanal donne stéréosélectivement la chlorhydrine érythro (9).

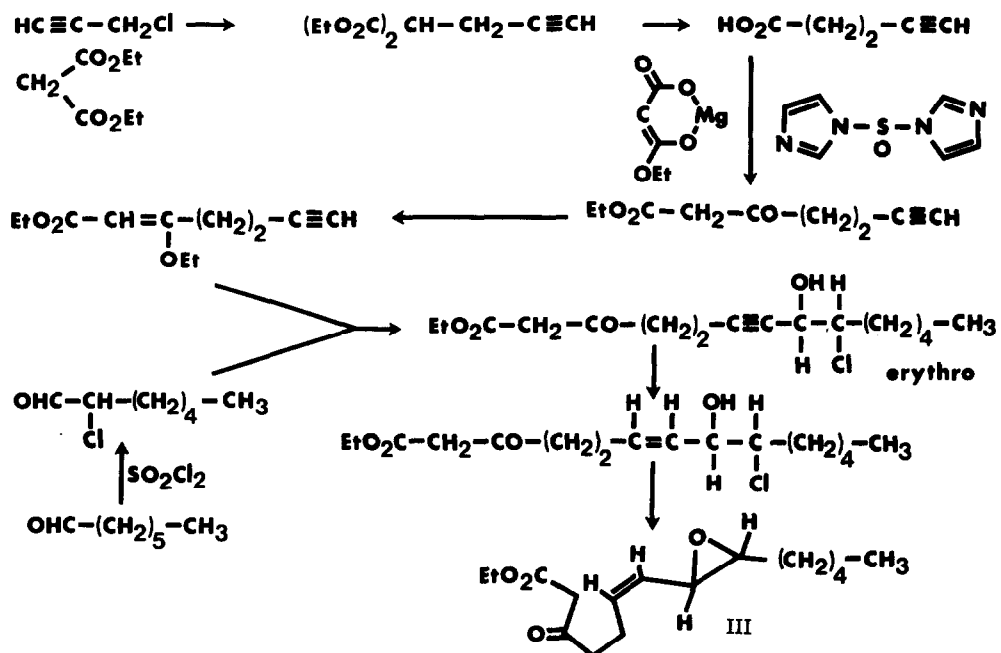
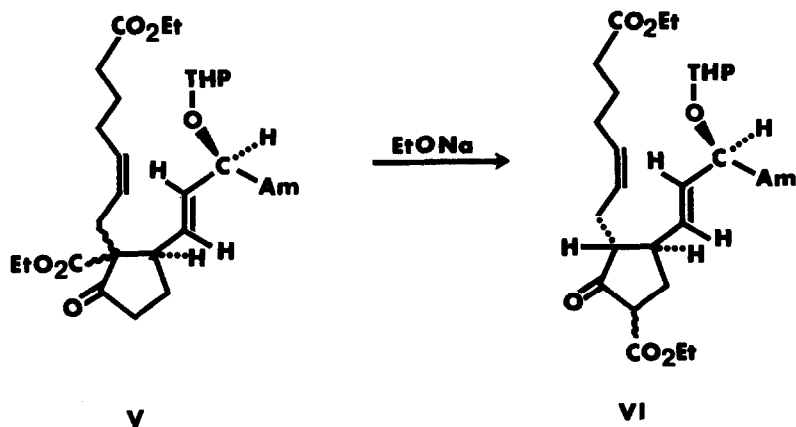


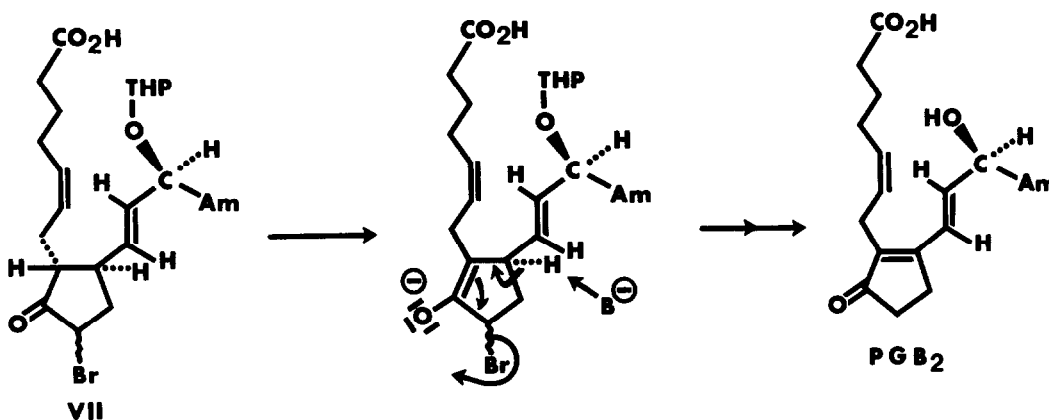
Schéma 1

Après divers essais infructueux de cyclisation sur le céto ester III, il a été trouvé que l'action de l'amidure de sodium en tétrahydrofuran, à température ordinaire, sur la pyrrolidine énamine du β -céto ester provoquait la cyclisation attendue, et conduisait à un seul isomère racémique de configuration relative 12 (RS), 15 (SR). Après protection de l'hy-

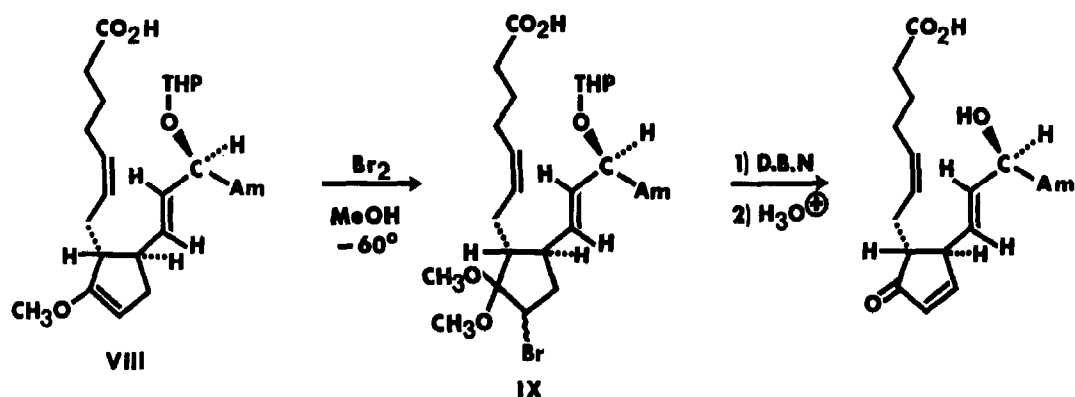


droxyle allylique par pyranylation et alkylation du méthyne activé par le 7-bromo 5-hepténoate d'éthyle de configuration cis, la cyclopentanone V a été soumise à un traitement par l'éthylate de sodium provoquant l'ouverture puis la refermeture du cycle avec isomérisation en β -céto ester VI (10) qui conduit facilement à la dl-dihydro-10,11 PGA₂.

Partant d'une structure telle que la dihydro-10,11 PGA₂ ou mieux encore, du diacide correspondant à VI on pouvait espérer accéder simplement à la PGA₂ par débromhydratation d'un dérivé 10-bromé tel que VII. En fait toutes les conditions de débromhydratation de VII ont conduit, après dépyranylation, à la PGB₂, vraisemblablement par un réarrangement (11) du type figuré ci-dessous :



Il est donc apparu nécessaire de bloquer l'énolisation de la cétone tout en introduisant régiosélectivement un brome en 10. Pour réaliser cet objectif on a fait appel à l'éther d'énol VIII, obtenu à partir du céto-ester VI, par action du diazométhane, suivie d'une saponification et d'une élimination thermique du carboxyle en 10. A partir de l'éther d'énol VIII on obtient successivement le bromo-cétal IX par bromométhoxylation, puis le cétal éthylénique correspondant en effectuant la débromhydratation par le diazabicyclononène (DBN) (12) et enfin la dl-PGA₂ en libérant la fonction cétonique par hydrolyse douce en milieu légèrement acide.



La dl-PGA₂ ainsi obtenue a été caractérisée par ses constantes physiques et ses activités biologiques.

REFERENCES

- (1) J. B. LEE, in "Prostaglandins", Proc. of the 2nd Nobel Symposium Stockholm 1966, Interscience, p. 197.
- (2) J. E. PIKE, F. P. KUPIECKI et J. R. WEEKS, in "Prostaglandins", Proc. of the 2nd Nobel Symposium Stockholm 1966, Interscience, p. 163.
- (3) E. J. COREY, T. K. SCHAAF, W. HUBER, V. KOELLIKER et N. M. WEINSHENKER, J. Amer. Chem. Soc., 92, 397 (1970).
- (4) D. VARECH, C. OUANNES et J. JACQUES, Bull. Soc. Chim. Fr., 1965, 1662.
- (5) G. JUST et C. SIMONOVITCH, Tetrahedron Letters, 1967, 2093.
- (6) E. J. COREY, S. M. ALBONICO, U. KOELLIKER, T. K. SCHAAF et R. K. VARMA, J. Amer. Chem. Soc., 93, 1941 (1971).
- (7) G. STORK et W. N. WHITE, J. Amer. Chem. Soc., 78, 4609 (1956).
- (8) W. DRENTH, Rec. Trav. Chim., 86, 318 (1967).
- (9) J. W. CORNFORTH, R. H. CORNFORTH et K. K. MATHEW, J. Chem. Soc., 1959, 112.
- (10) C. S. MARVEL et W. W. MOYER Jr, J. Amer. Chem. Soc., 79, 4991 (1952).
- (11) Exemple de ce type, voir R. T. GRAY et C. DJERASSI, J. Org. Chem., 35, 753 (1970)
- (12) K. EITER, Lieb. Ann., 682, 62 (1965).