

SYNTHESE STEREOCONTROLEE DES PRECURSEURS

CHIRAUX DES 11-OXAPROSTAGLANDINES * †

Stephen Hanessian, Pierre Dextraze, André Fougerousse **

et Yvan Guindon

Département de Chimie, Université de Montréal, Montréal,

Québec, Canada.

(Received in France 30 August 1974; received in UK for publication 7 October 1974)

Nous décrivons dans la présente communication une voie d'accès aux 11-oxaprostaglandines qui représentent une nouvelle classe de prostaglandines contenant un atome d'oxygène dans le cycle. L'approche synthétique¹ consiste en l'introduction stéréocontrôlée d'une chaîne carbonée sur le C-3 du 1,4-anhydro-D-glucitol, et l'élaboration subséquente de cette chaîne et de la chaîne latérale en C-4, pour arriver aux précurseurs désirés dans leurs formes optiquement actives. Des communications récentes^{2,3} ont décrit la synthèse des oxaprostaglandines sous forme de mélanges racémiques.

Une monométylation (0°, 24h) du dérivé isopropylidénique (1) du 1,4-anhydro-D-glucitol a conduit au monométylate (2), f.112° (26%) et au dimétylate correspondant, f.163-163.5° (4.7%)⁴. Le traitement de (2) dans le chloroforme par une solution de méthylate de sodium dans le méthanol (0°, 24h) a donné l'époxyde (3) sous forme d'un sirop chromatographique-ment homogène (98%). Ce dernier, traité par le sodio-malonate d'éthyle

* Article dans la série "Preparative and exploratory carbohydrate chemistry".

Présenté lors du "Merck, Sharp and Dohme Award Lecture", Congrès de l'Institut de Chimie du Canada, 3 juin 1974, Regina Saskatchewan.

† Cette publication constitue une partie de la thèse de doctorat de Pierre Dextraze, Université de Montréal, 1973.

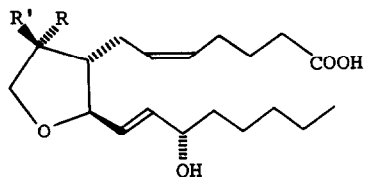
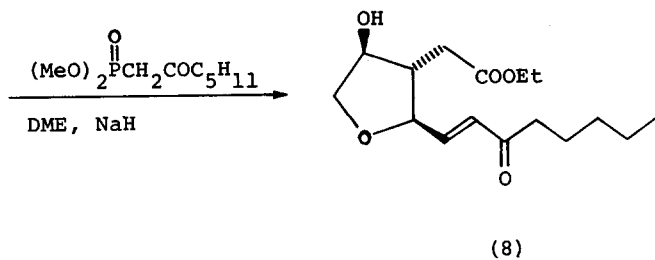
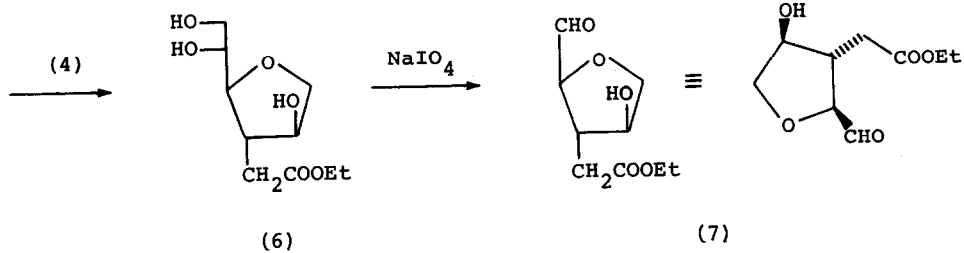
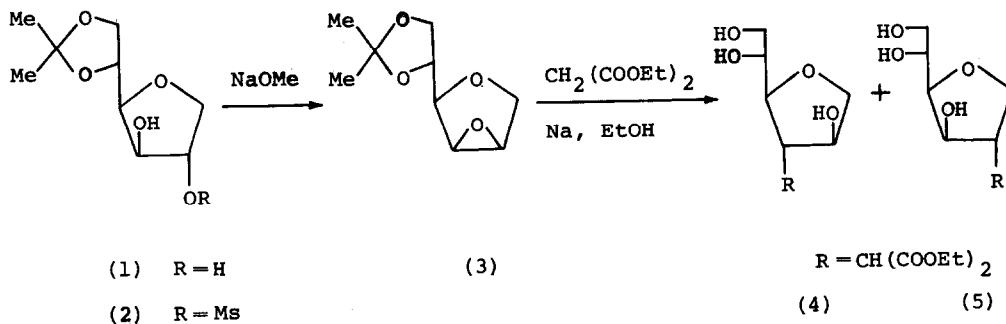
**Boursier post-doctoral, 1973-1974.

dans l'éthanol à reflux pendant 18h, a donné un mélange (46%) des deux isomères (4) et (5), contenant respectivement une chaîne ramifiée en C-3 et C-2. Le composé (5) a été isolé par cristallisation directe (18%), f. 76-77°; $[\alpha]_D^{25} - 1.5^\circ$ (c 2.09, EtOAc). Le mélange de (4) et (5) contenu dans les eaux mères a été résolu par chromatographie sur gel de silice contenant 2% d'acide borique (éluant, CHCl_3 - MeOH, 7.5:1). On a obtenu ainsi 8% de l'isomère (5) (rendement total, 26%) et l'isomère (4), isolé sous forme de sirop (20%); M^+ 306; M-OH (m/e 289) etc... Le composé (4) a été transformé en composé (6) par hydrolyse alcaline (0.1N NaOH, 25°, 18h), neutralisation avec Rexyn 101-H⁺, décarboxylation par chauffage dans la pyridine (reflux, 5h), et estérification (EtOH, H_2SO_4 , 25°, 18h). On obtient ainsi le composé (6) (85% à partir de 4), f. 62-64°; $[\alpha]_D^{25} - 6.0^\circ$ (c 3.56, EtOH); M^+ (trouvé 235.1180; calculé 235.0919); 1.28 p.p.m (t, J 7.2 Hz, CH_3); 2.49 p.p.m (s, H-3 et CH_2 -COOEt); 4.16 p.p.m (q, J 7.2 Hz, CH_2CH_3) etc... La même séquence réactionnelle appliquée au composé (5) a donné l'analogue décarbéthoxylé correspondant (77%), f. 72-73°; $[\alpha]_D^{25} + 10.8^\circ$ (c 1.21, EtOH). L'action du périodate de sodium sur le composé (6) a conduit à l'aldéhyde (7), isolé sous forme de sirop chromatographiquement homogène (87%); 9.07 p.p.m (CHO). D'après ses caractéristiques spectrales, il semblerait que cet aldéhyde existe en majeure partie (~75%) sous la forme hémiacétalique. Le traitement de l'aldéhyde (7) par l'oxo-2 heptyl-phosphonate de diméthyle dans le diméthoxy -1,2 éthane (DME) en présence d'hydrure de sodium (25°, 3h) a donné, après traitement habituel le composé (8) sous forme d'un sirop chromatographiquement homogène (80%); $[\alpha]_D^{25} - 5.9^\circ$ (c 2.68, CHCl_3); M^+ (trouvé 298.1778; calculé 298.1780); 1725 cm^{-1} (COOEt); 1675 cm^{-1} (C=O); 1635 cm^{-1} (CH=CH); 6.25 p.p.m (J 15.8 et 1.3 Hz, proton oléfinique), 6.83 p.p.m (dd, J 15.8 et 6.0Hz, proton oléfinique en α du cycle). Les réactions menant au composé (8), précurseur important des 11-oxaprostaglandines optiquement actives, représentent donc une voie d'accès directe à la série $F_2 \beta$, à la série $F_2 \alpha$ après inversion de configuration en C-9, et enfin la série E_2 , après oxydation.

Remerciements: Nous remercions l'aide financière et bourses d'études fournies par le Conseil National des Recherches du Canada, l'organisation France-Québec et la compagnie Eli Lilly, Indianapolis, Indiana, U.S.A. Nous remercions également la compagnie ICI America Inc. pour une quantité généreuse de 1,4-anhydro-D-glucitol.

Références

1. S. Hanessian, P. Dextraze et R. Massé, *Carbohyd. Res.*, 26 264 (1973).
2. F.M. Hauser et R.C. Huffman, *Tetrahedron Lett.*, 905 (1974)
3. I.T. Harrison et V.R. Fletcher, *Tetrahedron Lett.*, 2729 (1974); I.T. Harrison, V.R. Fletcher et J.H. Fried, *Tetrahedron Lett.*, 2733 (1974).
4. Les produits cristallisés ont donné des analyses centésimales correctes. Les points de fusion ne sont pas corrigés.



R = OH, R' = H; serie F_{2α}

R = H, R' = OH; serie F_{2β}

R, R' = O, serie E₂

11-oxaprostaglandines