

NOUVEAU PRECURSEUR DE PROSTAGLANDINES

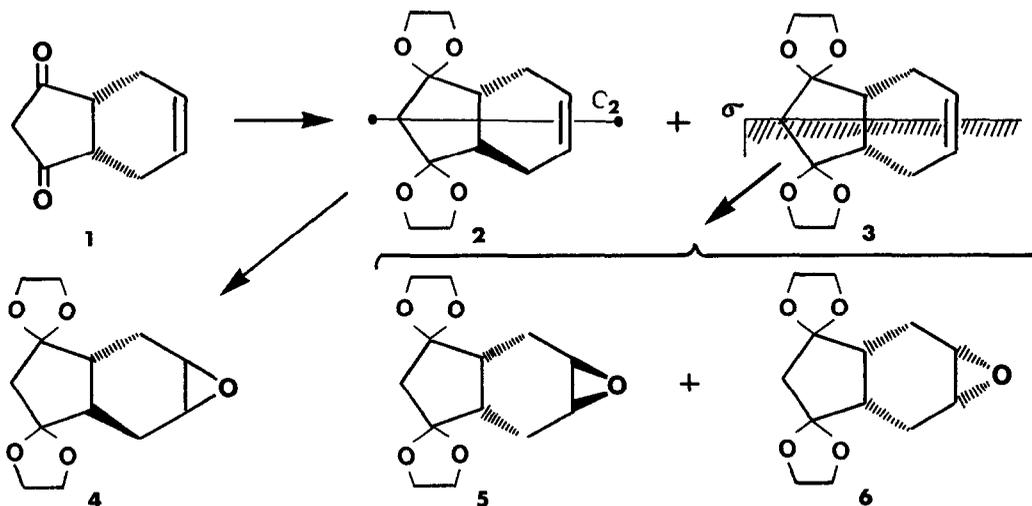
J. BRUGIDOU*, CHICHE-TRINH Bich Huong, H. CHRISTOL et J. PONCET

FRA CNRS N° 610. Laboratoire Chimie Organique, ENS CHIMIE,
8, rue de l'Ecole Normale, 34075 MONTPELLIER

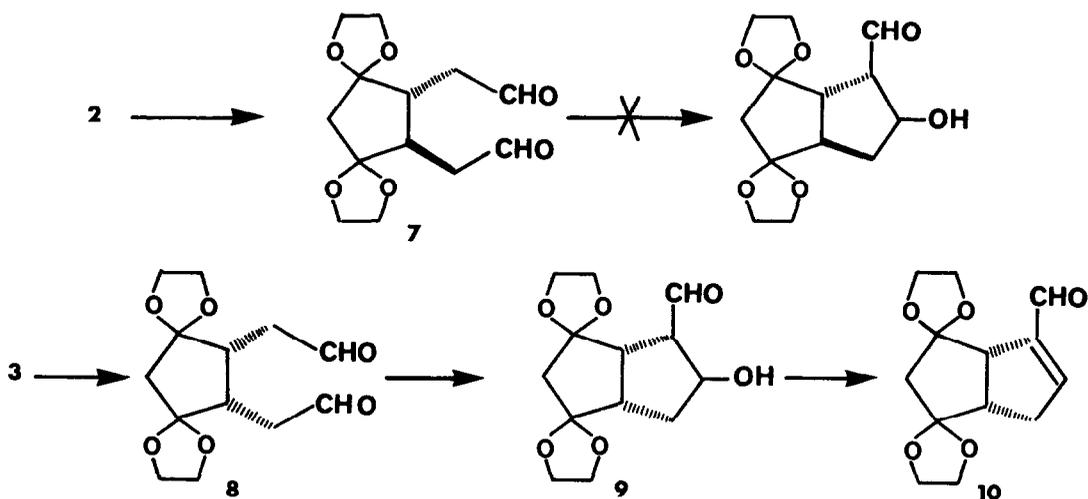
Summary We describe the stereospecific synthesis of a potential precursor of prostaglandins, starting from bicyclo(4.3.0)nonene-7,9-dione.

Dans le but de synthétiser des composés précurseurs de prostaglandines, nous avons choisi comme substrat initial, la *cis* bicyclo [4.3.0] nonène-3 dione-7,9 **1**, obtenue par condensation diénique entre la cyclopentènedione-3,5 et le butadiène (R^t 80 %) (1). Ce composé présente en effet dans sa structure, d'une part un noyau cyclopentanique porteur de deux fonctions carbonyles en position 1,3 qui doivent permettre l'introduction des fonctions caractéristiques du cycle des P.G., et d'autre part, un noyau cyclohexénique dont l'ouverture doit engendrer les ébauches des chaînes latérales des P.G.

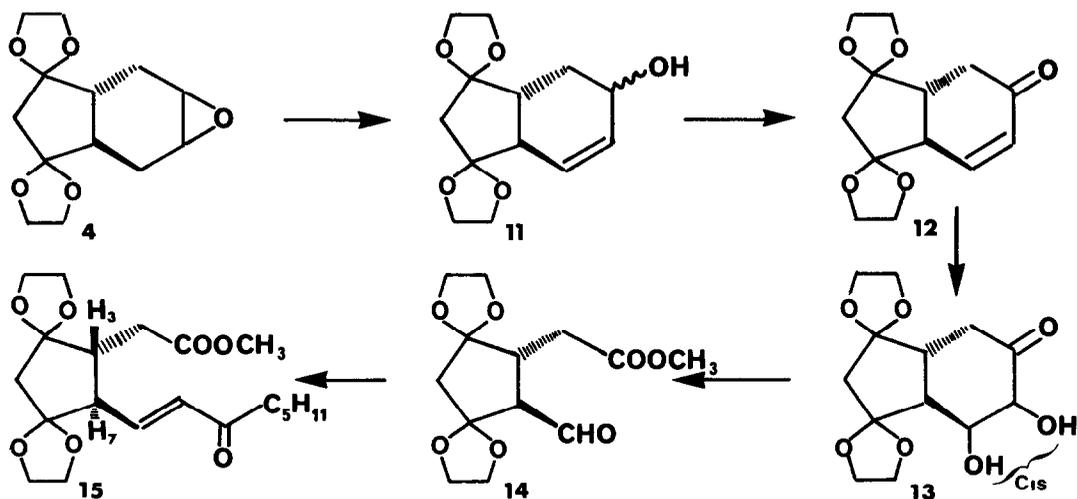
Préalablement à l'ouverture du cycle nous avons protégé les groupements carbonyles. La diacétalisation de la dione **1** avec l'éthylène glycol en présence d'acide *p*-toluène sulfonique dans le benzène à ébullition conduit à un mélange 90/10 des diacétals *trans* **2** (F 96°) et *cis* **3** (F 78°) (R^t 96 %). En opérant dans le dichlorométhane les proportions des deux diastéréoisomères sont alors de 50/50.



L'attribution des structures des diacétals a été réalisée comme suit. Dans le diacétal **2** de symétrie C_2 , les faces de la double liaison sont équivalentes il conduit par action de l'acide peracétique 35 %, à un seul époxyde **4** (94 % F 95°), tandis que le diacétal cis **3** de symétrie C_s , dont les faces de la double liaison sont diastéréotopes, donne dans les mêmes conditions les deux époxydes diastéréoisomères **5** et **6** respectivement exo et endo. Cette attribution de structure est par ailleurs confirmée par la réactivité différente des dialdéhydes cis **8** et trans **7** obtenus respectivement à partir des diacétals cis et trans, successivement par cis-hydroxylation au moyen de $H_2O_2-O_3$ puis ouverture par $Pb(OAc)_4$. Le dialdéhyde cis **8** chauffé en présence d'acétate de pyridine conduit par cyclisation au composé **9** qui se déshydrate en aldéhyde conjugué **10**. IR (CCl_4) $\nu_{C=O}$ 1690, $\nu_{C=C}$ 1625 cm^{-1} . UV (EtOH) λ_{max} 232,5 nm ϵ : 7312. RMN ($CDCl_3$) δ ppm 9,75 (s, 1 H, CHO) ; 6,8 (m, 1 H, C=C-H). Par contre le dialdéhyde trans **7** dans les mêmes conditions ne se cyclise pas, en raison de la trop forte tension de cycle qu'imposerait une jonction trans dans un bicyclo [3.3.0] octane.

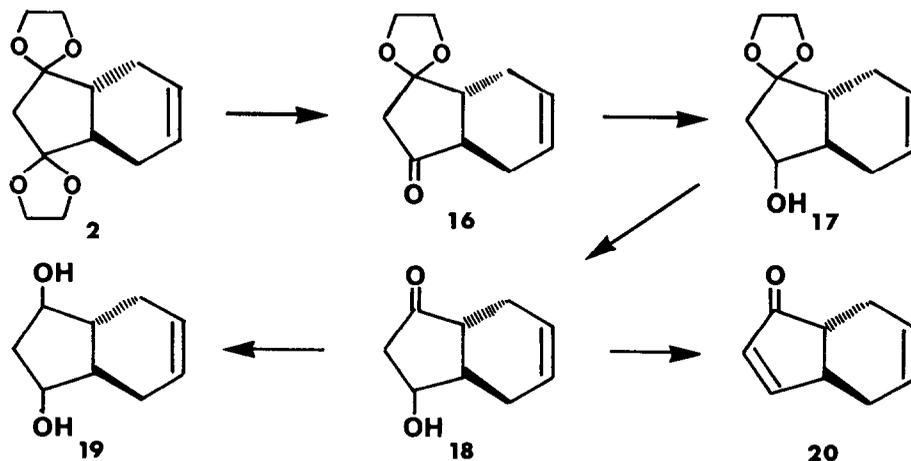


L'époxyde **4** successivement traité par le phényl Se Na et le peroxyde d'hydrogène (2) donne l'alcool allylique **11** (97 %, F 81°) ; IR ($CHCl_3$) 3598, 3480 cm^{-1} ; RMN ($DMSO-d_6$) δ ppm 5,75 (m, 2 H, HC=CH), 4,69 (d, 1 H, J = 6 Hz, HO), 4,13 (m, 1 H, CH-OH). L'oxydation de ce dernier par le bioxyde de manganèse (3) permet d'atteindre quantitativement la cétone α,β -éthylénique **12**, (F 103°-104°) ; UV (EtOH) λ_{max} 222 nm ϵ : 9700 ; IR (CCl_4) 1680 cm^{-1} ; RMN (C_6D_6) δ ppm 6,7 (dd, 1 H, J = 10, J' = 1,5, HC=C), 5,98 (dd, 1 H, J = 10, J'' = 2,5, C=CH). Par cis-hydroxylation au moyen du tétraoxyde d'osmium utilisé en quantité catalytique en présence de chlorate de baryum (4), la cétone **12** conduit au cétdiol **13** (80 %), IR ($CHCl_3$ C=O, 15 M) 3500 cm^{-1} OH ; RMN ($DMSO-d_6$) δ ppm 4,65 (d, 1 H, J = 6,5 Hz OH), 4,17 cm, 3 H, OH, HCOH-CH OH) (5). Le diol **13** oxydé par le tétracétate de plomb dans le mélange $CH_3OH-C_6H_6$ donne l'aldéhyde ester trans **14** (90 %) (F temp. amb.), IR (CCl_4) 1725 cm^{-1} , RMN ($CDCl_3$) δ ppm 9,5 (d, 1 H, J = 4 Hz CHO), 3,55 (s, 3 H, CO_2CH_3).



Le composé **14** présente, dans la stéréochimie trans requise, les groupements CHO et COOCH₃ qui constituent les ébauches des chaînes des prostaglandines dans beaucoup de synthons. Ainsi par réaction de Horner (6) avec (CH₃O)₂P-CH₂-CO-C₅H₁₁ en présence de NaH, nous avons obtenu la cétone éthylénique **15** (F 71°), IR (CCl₄) 1742 ν C = O ester, 1680 ν C = O cétone conjuguée, 1630 cm⁻¹ ν C = C conjuguée. RMN (CCl₄) δ ppm 5,96 (AB, 1 H, J = 16 Hz C = CH-C) 6,62 (AB découplé par H₇ et H₃, HC = CH-C). La deuxième chaîne des PG peut être greffée par réaction de Wittig avec Ph₃P(Or)CH₂-C(=O)(CH₂)₂-CH₂COOH, après avoir au préalable réduit le groupement ester en fonction carboxaldéhyde au moyen du dibal (8).

Le synthon **14** présente également deux groupements carbonyles latents en position 1,3. Nous avons dans un travail préliminaire vérifié sur le diacétal **2**, choisi comme modèle, que ces groupements permettaient d'accéder aux fonctions caractéristiques des différentes prostaglandines.



Par chauffage à ébullition dans l'acétone en présence de P.T.S. le diacétal **2** conduit au monoacétal **16** (F 49-50°), qui réduit par NaBH₄ donne l'alcool **17** (F 69°). Ce dernier chauffé

à nouveau dans l'acétone/P.T.S fournit le céto-alcool **18**. On peut à partir de ce dernier par réduction avec Na BH_4 obtenir le diol **19** (F 164-166), ou bien par déshydratation acidocatalysée passer à la cyclopentenone **20**. Les fonctions portées par le cycle dans les composés **19**, **18**, et **20**, correspondent respectivement à celles des PG E, F et A.

Nous poursuivons cette étude dans les axes suivants : application des réactions ci-dessus à la fonctionnalisation du cycle sur les composés comportant les deux chaînes. Etude d'autres procédés d'ouverture du noyau cyclohexénique et de nouvelles réactions de greffage des chaînes.

Références et Notes

- 1) a) - F. KUCHEROV et L.I. IVANOVA, Doklady Akad. Nauk. SSSR, 131, 1077, (1960).
b) - H.O. HOUSE et G.H. RASMUSSEN, J. Org. Chem., 28, 27, (1963).
- 2) - K.B. SHARPLESS et R.E. LAVER, J. Amer. Chem. Soc., 95, 2697, (1973)
- 3) - D. TAUB, R.D. HOFFSOMMER, C.H. KUO, H.L. SLATES, Z.S. ZELANSKI et N.L. WENDLER, Tetrahedron, 29, 1447, (1973).
- 4) - S. DANISHEFSKY, P. SCHUDA et K. KATO, J. Org. Chem., 41, 1081, (1976).
- 5) - Par addition de $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$, on obtient pour ce signal un système AB $\delta_A = 4,23$, $\delta_B = 4,12$ ppm (2 H, J = 3 Hz, HD-CH-CH-OH).
- 6) a) - L. HORNER, H. HOFFMAN et H.G. WIPPEL, Chem. Ber., 91, 61, (1958).
b) - W.S. WADSWORTH J.R et W.D. EMMONS, J. Amer. Chem. Soc., 83, 1733, 1961.
- 7) - R. GREENWALD, M. CHAYKOSKY et E.J. COREY, J. Org. Chem., 28, 1128, (1963).
- 8) - E. WINTERFELD, Synthesis, p. 617, (1975).

(Received in France 30 January 1979)