

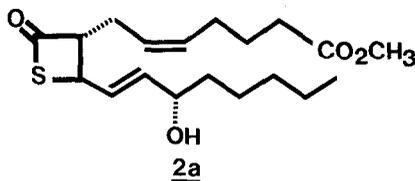
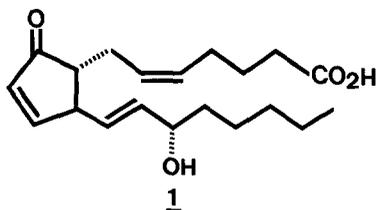
SYNTHÈSE D'UN ISOSTÈRE SOUFRE DE LA PROSTAGLANDINE A₂

M. Klich⁽¹⁾, L. Taliani, J. Buendia*

Centre de Recherches ROUSSEL-UCLAF
102, route de Noisy 93230 ROMAINVILLE - FRANCE

Summary : The synthesis of the title compound 2a, a prostaglandin with a β -thiolactone ring is described, which involves the use of 2-tetrahydropyranthiol, an efficient reagent for introducing the sulfur atom.

L'isostérie entre l'atome de soufre et une double liaison est un concept souvent utilisé en chimie pharmaceutique, cependant, ce type de variation a été jusqu'ici peu utilisé dans la chimie des prostaglandines. Dans le cas de la PGA₂ 1 dont les propriétés hypotensives sont bien connues (2) le remplacement de la double liaison Δ^{10} par un atome de soufre conduit à un dérivé β -thiolactonique 2a dont nous décrivons la synthèse.



Des prostaglandines comportant un cycle à quatre chaînons ont déjà été synthétisées, ce sont une cyclobutanone analogue de PGE (3), un cyclobutanol analogue de PGF (4) et un hétérocycle β -lactamique (5).

Dans la synthèse décrite dans le schéma 1, le tétrahydropyrannethiol-2 18 (6, 7) se révèle être un réactif de choix pour engendrer une fonction thiol, tant par sa réactivité lors de l'addition de Michael sur l'ester α -éthylénique, que par les conditions douces utilisées lors de la libération de la fonction thiol.

L'anion du β -cétioester 3 (8) est alkylé dans le méthanol au reflux par le dérivé bromé 4 (9) pour conduire au diester 5 (Rdt = 89 %). La réduction de la cétone 5 par le borohydrure de potassium en alcool 6 (Rdt = 57 %; IR (CHCl₃) : ν_{\max} 3580, 1725 cm⁻¹) suivie par l'hydrogénation sur catalyseur de Lindlar de la triple liaison fournit l'oléfine Z 7 (Rdt = 100 %; IR (CHCl₃) : ν_{\max} 3550, 1725 cm⁻¹; RMN : δ (CDCl₃) 1,3 (t, OCH₂CH₃), 4,2 (q, OCH₂CH₃), 3,5 (s, 2 OCH₃), 3,75 (s, -CO₂CH₃), 4,4 (d, -OCHO-), 5,5 (m, CH=CH), 3,2 ppm (m, H en α de OH).

Le mésylate 8 obtenu à partir de l'alcool 7 avec un rendement de 98 % ($\text{CH}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, DABCO, éther ; IR (CHCl_3) : ν_{max} 1733, 1362, 1173, 960 cm^{-1}) est chauffé dans le toluène au reflux en présence de diaza-1,4 bicyclo [2.2.2] octane (DABCO) pour conduire par β -élimination à l'ester conjugué 9 (Rdt = 73 % ; IR (CHCl_3) : ν_{max} 1718, 1654 cm^{-1} ; RMN : δ (CDCl_3) 1,26 (t, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{O}$), 4,1 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 3,3 (s, OCH_3), 3,7 (s, CO_2CH_3), 5,1 (d, $J = 6$, OCHO), 5,3 (m, CH=CH), 6,6 ppm (m, $-\text{CO-C=CH}$) ; SM : m/e 314⁺).

L'addition du tétrahydropyrannethiolate de potassium sur cet ester conjugué 9 dans le méthanol à 20°C conduit avec un rendement de 66 % au mélange des deux isomères thréo et érythro du thioéther 10 (10). Celui-ci est traité par le nitrate d'argent dans le mélange méthanol-eau à pH = 3 et le sel d'argent intermédiaire 11a est déplacé par le sulfure d'hydrogène pour libérer le mercaptan 11b avec un rendement de 91 % pour les deux stades (11) (IR (CHCl_3) : ν_{max} 2580, 1736, 1731 cm^{-1}). Le diester 11b est ensuite saponifié en diacide 12 que l'on cyclise par action du chlorure de (p) toluènesulfonyle dans le chloroforme en présence de DABCO en un mélange des deux isomères cis et trans de la β -thiolactone 13 (Rdt = 52 % ; IR (CHCl_3) : ν_{max} 1750, 1708 cm^{-1} ; RMN : δ (CDCl_3) 3,4 (s, OCH_3), 3,9 (m, H_a et H_b), 4,6 (t, OCHO), 5,5 (m, CH=CH), 10,2 ppm (CO_2H), $J_{\text{H}_a \text{H}_b \text{ cis}} = 8\text{Hz}$, $J_{\text{H}_a \text{H}_b \text{ trans}} = 4\text{Hz}$; SM : m/e 288⁺).

Le mélange des deux cétals isomères 13 est hydrolysé en milieu acide (eau, dioxanne, 1/1, 50°C, 18h) en l'acide-aldéhyde 14 de stéréochimie trans avec un rendement de 90 % (IR (CHCl_3) : ν_{max} 1763, 1725, 1710 cm^{-1} ; RMN : δ (CDCl_3) 4,4 (m, H_a), 3,7 (t, H_b , $J_{\text{H}_a \text{H}_b} = 4\text{Hz}$), 9,75 (d, CHO), $J_{\text{H}_b \text{CHO}} = 4\text{Hz}$, 5,6 ppm (m, $-\text{CH=CH-}$).

L'acide-aldéhyde 14 est transformé en ester méthylique correspondant 15 (Rdt = 34 % ; IR (CHCl_3) : ν_{max} 2740, 1759, 1730 cm^{-1} ; RMN δ (CDCl_3) 9,75 (d, CHO), 4,4 (m, H_a), 3,7 (t, H_b , $J_{\text{H}_a \text{H}_b} = 4\text{Hz}$), 3,7 ppm (s, OCH_3)), avant de poursuivre la synthèse selon une méthodologie maintenant classique (12). Pour cela le sel de sodium de l'oxo-2 heptylphosphonate de diéthyle 16 est condensé sur l'aldéhyde 15 en énone 17 avec un rendement de 27 % puis celle-ci est immédiatement réduite par le borohydrure de potassium dans un mélange hydroalcoolique à pH = 4 avec un rendement de 59 % en un mélange des deux alcools épimères 2a et 2b ($2a/2b \sim 1$). L'isomère le plus polaire (OH_α) 2a est isolé par chromatographie sur gel de silice (13). (2a ; IR : ν_{max} 3598, 1745, 1735, 970 cm^{-1} ; RMN δ (CDCl_3) 0,9 (t, CH_3), 3,7 (s, COOCH_3), 5,9 (m, CH=CH E), 4,2 ppm (m, H en α de OH) ; SM m/e 354⁺).

Dans une étude préliminaire (14) le composé 2a a montré une activité hypotensive inférieure à celle de la PGA_2 et tout aussi fugace.

REFERENCES

1. Ce travail fait partie de la Thèse d'ingénieur CNAM de M. Klich qui sera soutenue prochainement.
2. J. Lee, *Med. Clin. North Amer.* 59, 713, (1975).
3. A.F. Greene, J.P. Deprès, M.C. Meana et P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.*, 3755, (1976).
4. D. Reuschling, K. Kühlein et A. Linkies, *Tetrahedron Lett.*, 17, (1977).
5. J.P. Deprès, A.E. Greene et P. Crabbé, *Tetrahedron Lett.*, 2191, (1978).
- 6a) M. Martin, L. Bassery et C. Leroy, *Bull. Soc. Chim. France*, 4763, (1972).
- b) M.G. Missakian, R. Ketcham et A.R. Martin, *J. Org. Chem.* 39, 2010, (1974).
7. Dans les mêmes conditions le thioacétate de potassium ne s'additionne pas, le benzyl-mercaptan conduit bien au produit d'addition selon Michael mais l'élimination du groupement benzyle s'avère impossible dans des conditions compatibles avec la stabilité de la molécule.
8. E.E. Royals et A.G. Robinson, *J. Amer. Chem. Soc.* 78, 4161, (1956).
9. J. Buendia, J. Nierat, M. Vivat, J. Martel, R. Deraedt et J. Jouquey, *Europ. J. Med. Chem.* (à paraître).
10. Dans nos conditions l'ester éthylique est transesterifié.
11. La réaction est terminée en 5 mn à 20°C dans un mélange eau-éther (1/4).
12. E.J. Corey, H.M. Weinshenker, T.K. Schaff et N. Huber, *J. Amer. Chem. Soc.* 91, 5675, (1969).
13. N.H. Andersen, *J. Lipid Res.* 10, 316, (1969).
14. Communication personnelle du Dr. Deraedt. L'activité hypotensive a été recherchée chez le lapin anesthésié à l'uréthane par administration de la prostaglandine dans la veine saphène.

(Received in France 30 July 1979)