

CONTRIBUTION A LA SYNTHÈSE DE PROSTAGLANDINES

J. BRUGIDOU*

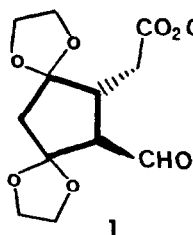
E.R.A. N°555-Laboratoire Chimie Organique - USTL - Place E. Bataillon - 34060-Montpellier

J. PONCET, CHICHE-TRINH BICH HUONG et H. CHRISTOL

E.R.A. N°610 - ENSCM 8, rue de l' Ecole Normale 34075 Montpellier

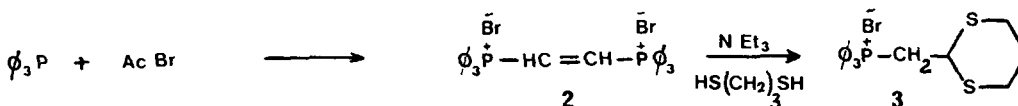
Résumé : A new general method for grafting the β chain of natural Prostaglandins and homologs is proposed.

Dans un travail antérieur (1) nous avons décrit la synthèse d'un précurseur de prostaglandines 1. Nous avons poursuivi ces recherches dans le but de fixer sur ce composé les chaînes α et β des prostaglandines naturelles et homologues.



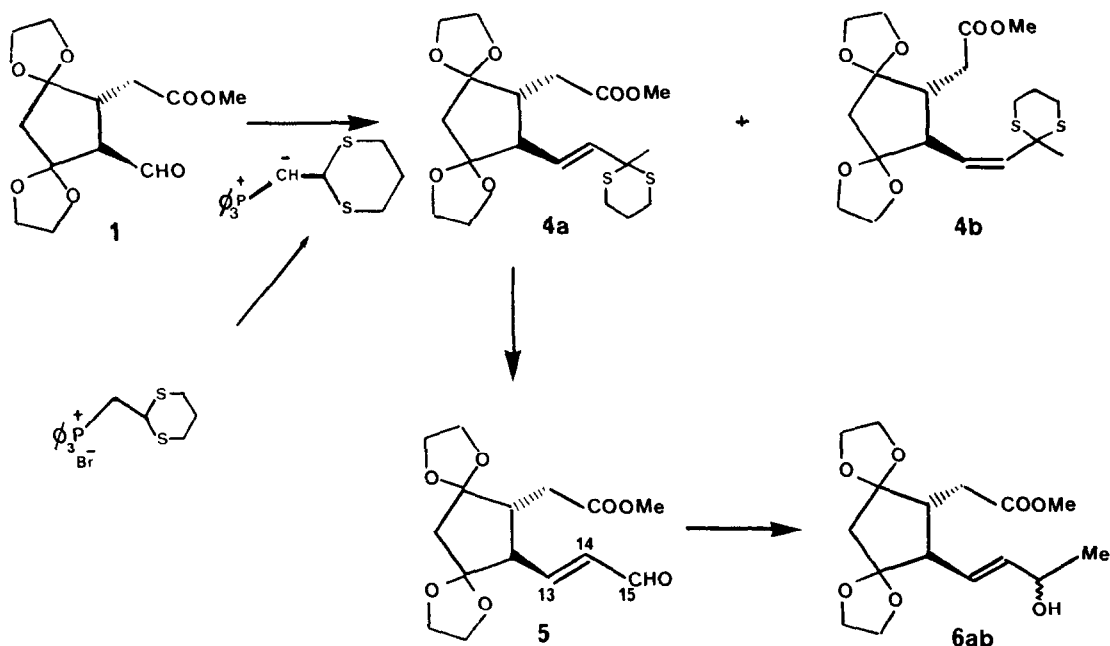
Les méthodes classiques de greffage de la chaîne β des prostaglandines font intervenir sur un groupement carboxaldéhyde, soit la réaction de Wittig utilisant des sels de phosphonium du type $\phi_3\overset{+}{P}CH_2COR$ (2a,b,c) ou $(Bu)_3\overset{+}{P}CH_2COR$ (3a,b), soit la réaction de Emmons-Horner moyennant des phosphonates tels que $(CH_3O)_2POCH_2COR$ (4a,b,c). Ces méthodes ont largement fait leurs preuves. On peut cependant leur reprocher un manque de souplesse. Il faut en effet synthétiser un nouveau réactif chaque fois que l'on veut modifier le groupement R. Or précisément la préparation de ces réactifs est délicate. Nous proposons une méthode à la fois générale et simple permettant d'introduire le groupement formylvinyle en conservant la possibilité de modifier aisément la nature de R.

Pour cela nous avons fait appel au sel de phosphonium 3, obtenu facilement en deux étapes à partir de triphénylphosphine et de bromure d'acétyle(5). L'ylure dérivé de ce



sel est légèrement stabilisé et doit conduire préférentiellement à l'alcène E. Nous l'avons fait réagir dans différentes conditions avec le synthon 1. En opérant dans le tétrahydrofurane en présence de t-butylate de potassium, et en utilisant deux équivalents d'ylure pour un d'aldéhyde, nous avons obtenu avec un rendement de 70% les deux thioacétals isomères E 4a et Z 4b dans les proportions respectives de 75/25, que l'on peut séparer par chromatographie sur colonne de silice (éluant: éther) (6).

Comme prévu, on observe que l'alcène E est majoritaire. En effet, en déthioacétalisant par action de l'iode de méthyle selon la méthode de FETIZON et coll.(7) l'isomère



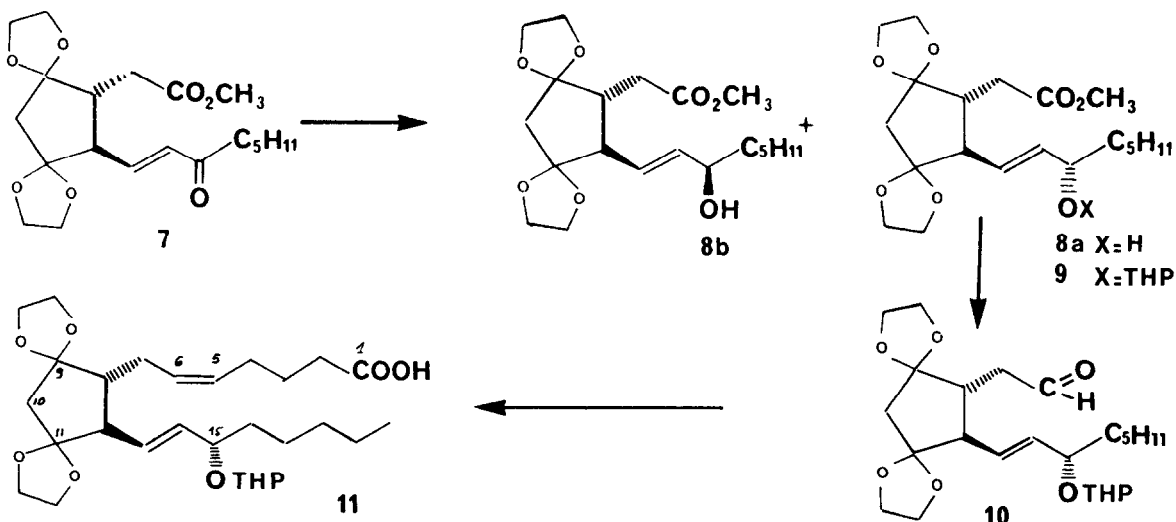
prépondérant, on obtient l'aldéhyde α,β -éthylénique 5 (racémique) dont la double liaison est E; RMN (CDCl_3) δ ppm: 9,60 (d, $J=8\text{ Hz}$, CHO), 6,91 (d élargi, $J=16\text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CHCHO}$), 6,18 (dd, $J_{13-14}=16\text{ Hz}$, $J_{14-15}=8\text{ Hz}$, $\text{CH}=\text{CHCHO}$). Par irradiation de H_{15} on supprime le couplage $\text{H}_{14}-\text{H}_{15}$, et le proton H_{14} résonne sous la forme d'un doublet ($J_{13-14}=16\text{ Hz}$). IR (CHCl_3) $\nu_{\text{C=O}}$: 1690 cm^{-1} .

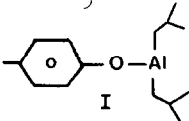
A partir du composé 5, on peut envisager deux voies pour introduire le groupement alkyle de la chaîne β . La première consiste à faire réagir soit un organomagnésien, soit un organolithien pour simultanément introduire les groupements alkyle et hydroxyle en position 15. Nous avons vérifié cette méthode dans le cas le plus simple, en faisant réagir l'iodure de méthylmagnésium sur l'aldéhyde 5. La réaction conduit avec un rendement quantitatif au mélange des alcools diastéréoisomères 6a et 6b dans les proport 50/50; RMN (CDCl_3) δ ppm: 5,85-5,48 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}$), 3,90 (s large, 9H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$ et CHOH), 3,65 (s, 3H, COOCH_3), 3,70-1,90 (m, 7H dont l'un est mobile par dilution), 1,27 (d, $J=2\text{ Hz}$, 3/2H, CH_3), 1,23 (d, $J=2\text{ Hz}$, 3/2H, CH_3).

La deuxième possibilité consiste à métalliser puis à alkyler le dithiane, réaction largement étudiée par SEEBACH (8), puis à déthioacétaliser pour obtenir la cétone α,β -éthylénique correspondante; cette méthode est en cours d'étude.

Parallèlement, nous avons étudié l'introduction des chaînes latérales des PG naturelles sur le synthon 1.

Dans un premier temps nous avons examiné la réduction de la fonction carbonyle conjuguée du composé 7 obtenu à partir du précurseur 1 (1). Cette étape est importante car elle correspond à la création de l'un des centres d'asymétrie des PG. Les résultats


 TABLEAU 1 : Réduction du groupement carbonyle du composé 7

agent réducteur	solvant	temp. °C	Rdt%	<u>8a</u> %	<u>8b</u> %
NaBH ₄	EtOH	0	60	45	55
	MeOH	-5	91	44	56
Zn(BH ₄) ₂	Et ₂ O	20	75	40	60
*NaBH ₃ CN	MeOH	20	-	-	-
 I	CH ₃	-40	90	50	50

*réaction très lente non poursuivie.

sont regroupés dans le tableau 1. On observe que dans tous les cas la stéréosélectivité est très faible, même lorsqu'on utilise l'hydruure complexe I qui, généralement, conduit à des stéréosélectivités supérieures à 80% (9). Les spectres de RMN et IR (10) des alcools épimères 8a et 8b, séparés par chromatographie (11), ne permettent pas d'attribuer leur structure respective. En accord avec la littérature (12), nous avons admis que le composé présentant le plus fort Rf en CCM (Silice) était l'isomère α .

Nous avons ensuite abordé l'étude du greffage de la chaîne α . Préalablement, le groupement hydroxyle est protégé par transformation en dérivé tétrahydropyrannyle 9 (Rdt:96%) en présence de p-toluènesulfonate de pyridinium agissant comme catalyseur (13). L'ester 9, par action de l'hydruure de diisobutylaluminium (14) dans le toluène à -70°C, conduit à l'aldéhyde 10 (Rdt:99%); RMN (CDCl₃) δ ppm: 9,77 (t, 1H, CHO); IR (CCl₄) $\nu_{C=O}$: 1730 cm⁻¹. Par réaction avec l'ylure dérivé du bromure de (carboxy-4 butyl)tri-phénylphosphonium (15a,b), l'aldéhyde donne le composé 11 (Rdt:56%); RMN (CDCl₃) δ ppm: 9 (s, 1H, COOH), 5,40 (m, 4H, éthyléniques); IR (CHCl₃): $\nu_{C=O}$: 1710 cm⁻¹.

La structure du composé 11 est intéressante; elle comporte, en effet, dans la

stéréochimie requise, les chaînes α et β des prostaglandines naturelles. Par ailleurs le noyau cyclopentanique présente en position 9 et 11 deux groupements carbonyles protégés sous forme d'acétals.

Nous étudions actuellement la déprotection de ces derniers dans le but d'atteindre les différentes classes de prostaglandines.

REFERENCES ET NOTES

- 1)-J.BRUGIDOU, CHICHE-TRINH BICH Huong, H.CHRISTOL et J.PONCET, *Tetrahedron Lett.*, 1023, (1979).
- 2)-a)-M.MIYANO et C.R.DORN, *Tetrahedron Lett.*, 1615 (1969).
b)-M.MIYANO, C.R.DORN et R.A.MUELLER, *J. Org. Chem.*, 37, 1810 (1972).
c)-M.MIYANO et C.R.DORN, *J. Org. Chem.*, 37, 1818 (1972).
- 3)-a)-N.FINCH et J.J.FITT, *Tetrahedron Lett.*, 4639 (1969).
b)-N.FINCH, L.DELLAVECCHIA, J.J.FITT et I.VLATTAS, *J. Org. Chem.*, 38, 4412 (1973)
- 4)-a)-W.S.WADSWORTH et W.D.EMMONS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 83, 1733 (1961).
b)-L.HORNBER, H.HOFFMANN, W.KLINK, H.ERTEL et V.C.TOSCANO, *Chem. Ber.*, 95, 581 (1962)
c)-E.J.COREY, I.VLATTAS, H.H.ANDERSEN et K.HARDING, *J. Amer. Chem. Soc.*, 90, 3247 (1968).
- 5)-H.CRISTAU, D.BOTTARO et H.CHRISTOL, *Synthesis*, 826 (1978).
- 6) - 4a RMN, 90 MHz, (CCl₄) ppm : 5,90 à 5,30 (m, 2H, éthyléniques), 5,10 à 4,50 (m, 1H, S-CH-S), 3,84 (pic, 8H, dioxolannes), 3,58 (s, 3H, CH₃), 3,20 à 1,60 (m, 12H)
4b RMN 90 MHz, (CCl₄) ppm : 5,67 à 5,35 (m, 2H, éthyléniques), 4,95 à 4,45 (m, 1H, S-CH-S) 3,83 (pic, 8H, dioxalanne), 3,59 (s, 3H, CH₃), 3,10 à 1,70 (m, 12H).
- 7)-M.FETIZON et M.JURION, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.*, 382 (1972).
- 8)-B.T.GROBEL et D.SEEBACH, *Synthesis*, 357 (1977).
- 9)-I.SADAHIKO, N.HISAI, H.MASAKI et Y.HIYASHI, *J. Org. Chem.*, 44, 1363 (1979).
- 10)- 8a α RMN (CDCl₃) δ ppm: 5,50 (m, 2H), 3,80 (m, 9H), 3,54 (s, 3H)
IR (CHCl₃): 3620f, 1740FF cm⁻¹.
8b β RMN (CDCl₃) δ ppm: 5,46 (m, 2H), 3,80 (m, 9H), 3,65 (s, 3H)
IR (CHCl₃): 3620f, 1740FF cm⁻¹.
- 11)- ccm: silice (éter); 8a Rf: 0,43; 8b Rf: 0,53 - séparation chromatographique sur colonne de silice lohar (Merck).
- 12)-J.S.BINDRA et R.BINDRA, *Prostaglandin Synthesis*, Academic Press, New-York (1977).
- 13)-M.MIYASHITA, A.YOSHIKOBHI et P.A.GRIECO, *J. Org. Chem.*, 42, 3772 (1977).
- 14)-E.WINTERFELDT, *Synthesis*, 617 (1975).
- 15)-a)-R.GREENWALD, M.CHAYKOWSKY et E.J.COREY, *J. Org. Chem.*, 28, 1128 (1963)
b)-E.J.COREY, N.M.WEINSHENKER, T.K.SCHAFF et W.HUBBER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 91, 5675 (1969).

(Received in France 3 August 1981)