

SYNTHÈSE D'ANALOGUES DE DÉRIVÉS DIOXAPROSTANOÏQUES À PARTIR DU D ET DU L-XYLOSE

L. CASTELLANOS, A. GATEAU-OLESKER, F. PANNE-JACOLOT, J. CLEOPHAX et S. D. GERO*
 Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91190 Gif sur Yvette, France

(Received in France 10 September 1979)

Abstract—Epoxides **7**, **8** and **9** have been prepared from D and L-xylose, and used for the synthesis of a precursor of *ent*-(11-oxa) PG **19** and of 9,13- and 7,11-dioxaprostanic acids **28** and **31**. The site of the opening of the epoxides **7** and **9** with the carbanion derived from bis-(phenylthio)methane and with LiAlH₄ is shown by establishing structures of the products **11**, **12**, **20** et **21** by ¹³CNMR spectroscopy.

Résumé—Les époxydes **7**, **8** et **9** ont été préparés à partir du D- et du L-xylose, puis utilisés pour la synthèse d'un précurseur d'*ent* (11-oxa PG) **19** et des acides **9**, **13** et **7**, **11** dioxaprostaniques **28** et **31**. En particulier le site d'ouverture des époxydes **7** et **9** par le carbanion dérivé du bis(phénylthio)méthane et par LiAlH₄ a été établi par assignation des structures des produits **11**, **12**, **20** et **21** obtenus par RMN du ¹³C.

La synthèse d'analogues de prostaglandines a fait l'objet de nombreuses recherches au cours de cette dernière décade. Plusieurs oxa-analogues ont été décrits mais peu d'informations concernant leurs propriétés biologiques ont été publiées. Néanmoins les résultats mentionnés concernant les dérivés 7-oxa sont encourageants.¹

La plupart des synthèses totales de prostaglandines et d'hétéro-analogues nécessitent une résolution à un stade plus ou moins avancé de la synthèse. Par contre, si les hydrates de carbone sont utilisés comme produit de départ, cette étape difficile peut être évitée.² Nous avons porté notre intérêt vers les analogues dioxaprostanoïques qui, d'une part, peuvent être une curiosité du point de vue de l'activité biologique et d'autre part ont été peu étudiés. Nous décrivons dans ce mémoire nos travaux concernant l'utilisation du D-xylose pour la synthèse de **19**, précurseur d'une *ent*-[11-oxa-PG], et celle du D et du L-xylose pour la synthèse des deux énantiomères des séries 9, 13 et 7, 11-dioxaprostaniques, **28** et **31**.

Le L-xylose doit conduire à des dérivés oxa-PG de même configuration que les produits naturels, alors que le D-xylose fournit les énantiomères de

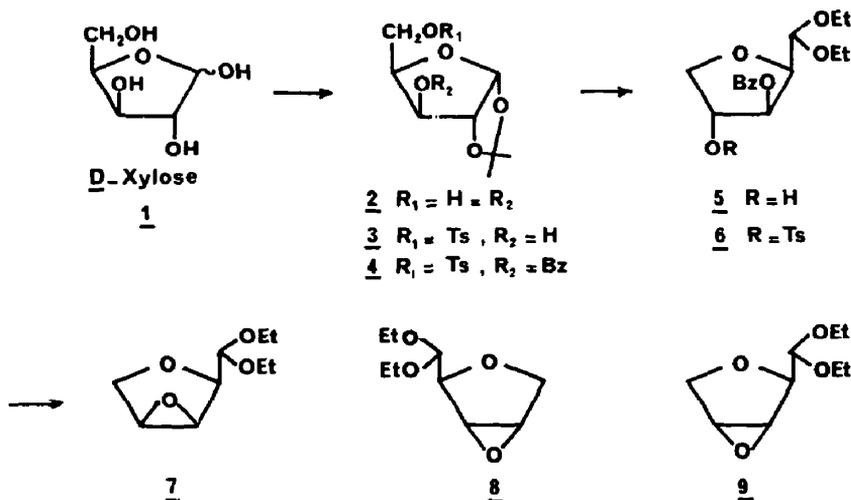
prostaglandines dont certains présentent une activité biologique intéressante.^{3,4}

Pour la préparation de ces deux types de composés **19**, **28** et **31**, nous avons besoin des 2,5;3,4-dianhydro-L-arabinose, L et D-ribose diéthylacétal **7**, **8** et **9**. Dans l'article précédent,⁵ nous avons décrit une synthèse spécifique des oxiranes **8** et **9**, nous décrivons ici la préparation de l'époxyde **7** à partir du 5-O-tosyl-3-O-benzoyl-1,2-O-isopropylidène-D-xylofuranose **4**:⁶ la solvolyse de ce dernier en milieu éthanol chlorhydrique conduit au dérivé **5** qui a été transformé en tosylate **6**. Le traitement de **6** par le méthanolate de sodium fournit l'époxyde **7** (Rdt 40% à partir du xylose).

Les époxydes **7**, **8** et **9** sont les produits-clé de notre suite de réactions.

Synthèse d'un précurseur d'une *ent*-[11-oxaPG]

Pour l'élaboration d'une *ent*-[11-oxaPG], la voie la plus appropriée semblait être l'ouverture de l'oxirane **7** par le carbanion du bis-(phénylthio)-méthane **10**.⁷ Le produit attendu de la réaction doit présenter deux fonctions aldéhyde potentielles qui peuvent être débloquées sélectivement et couplées successivement



avec les réactifs de Wittig utilisés dans les synthèses de prostaglandines.

Quand 7 a été traité par le carbanion 10 en solution dans le HMPT, les deux produits d'ouverture 11 et 12 ont été obtenus dans la proportion 6/4 (Rdt 70%). Par contre lorsque la réaction est effectuée dans le THF, le rendement global diminue (45%) et la proportion relative des deux isomères est de 1/1.

Les structures D-xylo de 11 et L-lyxo de 12 ont été déterminées par comparaison des données de RMN du ^{13}C de ceux-ci et de leurs acétates 13 et 14 (Tableau 1).

Dans le cas du dérivé minoritaire 12, on constate que, dans le spectre de l'acétate 14, C-5 est déplacé à champ fort de 2,5 ppm (effet γ); il est donc voisin du carbone porteur de l'acétate, C-4. Pour le produit majoritaire 11, C-2 est déplacé à champ fort de 0,8 ppm dans le spectre de l'acétate 13, alors que C-5 reste inchangé. C-2 est donc voisin du carbone portant l'acétate, C-3.

A partir du dérivé 14, l'hydrolyse sélective de la fonction dithioacétal a été effectuée par HgO en présence d'éthérate de trifluorure de bore dans le THF aqueux avec 80% de rendement. L'aldéhyde 15 a été immédiatement traité par le carboéthoxy-méthylène-triphénylphosphorane et a donné 16 sous forme d'une huile peu stable (Rdt: 83%).

Cette expérience montre que la régénération de la fonction aldéhyde en C-3 peut s'effectuer sans problème et permettre le couplage ultérieur de la chaîne latérale présente en C-8 des prostaglandines.

D'autre part l'hydrolyse du groupe diéthylacétal du dérivé 14 a été réalisée par traitement avec HCl dans le 1,2-diméthoxyéthane (DME) à 50°. L'aldéhyde 17 (Rdt 55%) est instable et a été immédiatement couplé avec trois équivalents du carbanion dérivé du diméthyl (2-oxo-heptyl)phosphonate 18 dans le DME et le dérivé 19 est isolé avec 15% de rendement à partir de 14. Le synthon 19 représente un précurseur pour l'obtention d'une *ent*-[11-oxa-PG] par les méthodes décrites.

Synthèses d'analogues dioxaprostanoïques*

Pour obtenir les analogues dioxaprostanoïques de l'acide prostanoïque l'époxyde 8 a été réduit par AlLiH_4 dans le THF pour conduire quantitativement au mélange

des 2 alcools isomères 20 (80%) et 21 (20%). La structure 4-désoxy de 20 et 3-désoxy de 21 a été déterminée par l'étude en RMN du ^{13}C des alcools et de leurs benzoates 22 et 23 (Tableau 1).

Le benzoate 22 préparé à partir du produit majoritaire 20 présente, sur son spectre de ^{13}C , un effet γ caractéristique pour C-2 et C-4 dû à la benzylation de l'hydroxyle en C-3. Dans le cas du benzoate correspondant au produit minoritaire 21, l'effet γ attendu est observé pour les carbones C-3 et C-5.

L'alcoylation de l'alcool 20 par l'iodoheptane dans le DMF en présence de NaH fournit l'éther 24 (Rdt 92%). L'aldéhyde 25, obtenu par échange fonctionnel dans l'acétone en présence d'HCl, est condensé avec l'ylure préparé à partir du bromure de (5-carboxypentyl)-triphénylphosphonium 26. L'acide dioxaprostanoïque 27 (Rdt 30%) est hydrogéné quantitativement en acide 9,13-dioxaprostanoïque 28. Ce dérivé 28 inhibe l'agrégation à ADP des plaquettes humaines.⁸

Pour la préparation des analogues 7,11-dioxaprostanoïques l'alcoylation de 20 par l'ester t-butyle de l'acide 6-iodo hexanoïque a été effectuée avec 30% de rendement. La déprotection de l'aldéhyde du dérivé 29 est réalisée comme dans le cas précédent et la condensation de 30 avec le carbanion dérivé du diméthyl-(2-oxoheptyl)phosphonate 18 dans le DME permet d'obtenir l'ester t-butyle de l'acide 7,11-dioxaprostanoïque 31, précurseur immédiat de l'acide 7,11-dioxaprostanoïque.

PARTIE EXPERIMENTALE⁹

2,5-Anhydro-3-Q-benzoyl D-xylose diéthylacétal 5

10 g du tosyl benzoate 4⁶ sont dissous dans 100 ml d'éthanol chlorhydrique 5%. La solution est portée à reflux 10 h puis neutralisée avec du bicarbonate de sodium. Après filtration et concentration on obtient 4,9 g (Rdt 70%) de 5 [α]_D²⁵ + 55,5° (c 1,4; CHCl_3); calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_6$, M 310, C, 61,93; H, 7,09. Trouvé: C, 61,80; H, 7,02.

2,5-Anhydro-3-Q-benzoyl 4-Q-tosyl D-xylose diéthylacétal 6

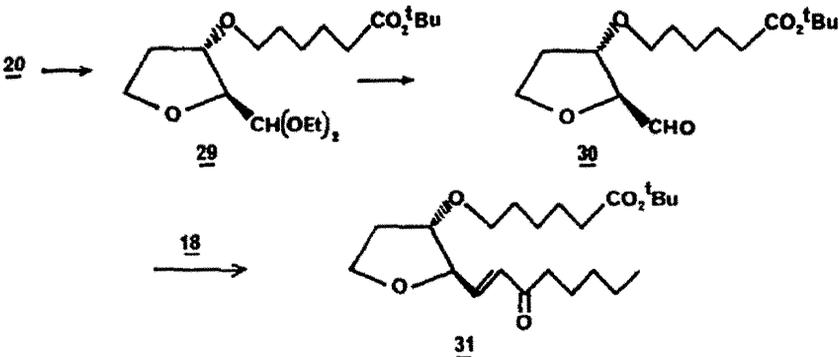
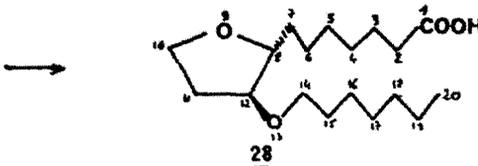
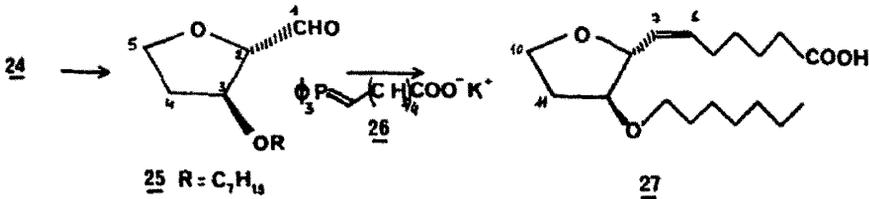
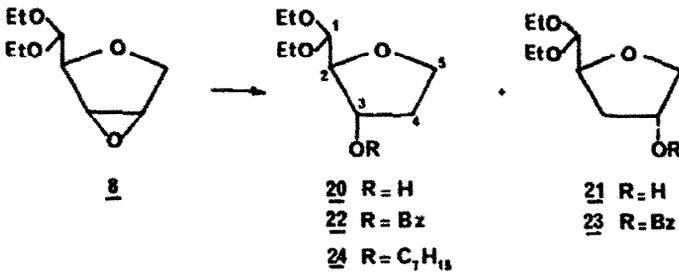
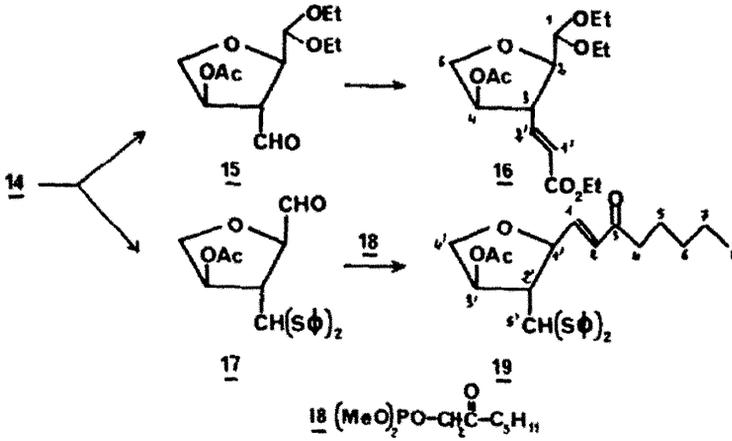
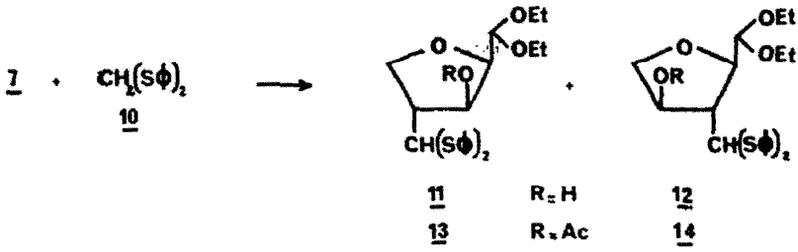
A une solution de 4 g de 5 dans 25 ml de pyridine on ajoute 3,7 g (1,5 éq.) de chlorure de tosylate à 0°. Après 6 h d'agitation le mélange réactionnel est versé sur une solution glacée de bicarbonate de sodium et extrait au dichlorométhane. On obtient 4,7 g (Rdt 82%) du tosyl benzoate 6. F = 143-144°

Tableau 1. Données de RMN du ^{13}C des dérivés 11, 12, 13, 14, 20, 21, 22, 23 (CDCl_3), les signaux dus à la partie aromatique ont été supprimés.

| Dérivés | 11 | 13 | 12 | 14 | 20 | 22 | 21 | 23 |
|----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Carbones | | | | | | | | |
| 1 | 101,6 | 100,0 | 103,7 | 103,3 | 103,0 | 102,3 | 103,2 | 103,6 |
| 2 | 81,4 | 80,6 | 81,6 | 80,8 | 86,6 | 84,2 | 78,2 | 78,3 |
| 3 | 76,2 | 78,0 | 61,1 | 59,3 | 72,7 | 76,4 | 36,4 | 34,0 |
| 4 | 60,6 | 59,5 | 75,3 | 77,6 | 35,2 | 33,4 | 72,2 | 75,7 |
| 5 | 70,0 | 69,5 | 76,4 | 73,9 | 67,5 | 67,9 | 75,8 | 73,0 |
| 6 | 53,4 | 52,3 | 54,1 | 52,0 | — | — | — | — |
| 7 | 63,2* | 62,6* | 64,9* | 63,7* | 62,5* | 63,0* | 62,6* | 63,0* |
| 7' | 62,7* | 61,8* | 63,9* | 62,4* | 62,4* | 64,1* | 63,6* | 64,1* |
| 8,8' | 15,3 | 15,3 | 15,3 | 15,3 | 15,3 | 15,2 | 15,3 | 15,2 |

*Valeurs interchangeables.

*Ces synthèses ont été effectuées à partir de D et du L-xylose, nous les décrivons dans la série L.



(méthanol), $[\alpha]_D^{25} + 117^\circ$ (c 1,05; CHCl₃); calculé pour C₂₃H₂₈O₈S, M 464, C, 59,48; H, 6,03; S, 6,89. Trouvé: C, 59,61; H, 6,01; S, 6,74.

2,5;3,4-Dianhydro-L-arabinose diéthylacétal 7. A une solution de 13 g de 6 dans 25 ml de méthanol anhydre, on ajoute, à 0°, avec une ampoule à brome, 1 éq de méthanolate de sodium (780 mg de sodium dans 25 ml de méthanol anhydre). Après 2 h d'agitation à température ambiante, on neutralise avec l'Amberlite IRC 50 (H⁺). Après filtration et évaporation du solvant on obtient 9 g d'une huile qui est purifiée par distillation sous pression réduite. Rdt 3,1 g, 60% d'époxyde 7 identique à celui préparé précédemment; $Eb_{3,mmHg} = 79^\circ$ $[\alpha]_D^{25} + 65,5^\circ$ (c 1,39; CHCl₃). RMN ¹H (60 MHz; CDCl₃) 4,5 d (HCl J_{1,2} = 8 Hz).

Ouverture de 7 par CH₂ (SØ)₂ dans le HMPT

2,5-Anhydro-4-C-[bis(phénylthio)méthyl]D-xylose diéthylacétal 11. 2,5-Anhydro-3-C-[bis(phénylthio)méthyl]L-lyxose diéthylacétal 12. Une solution de 1,4 g de 7 pur, distillé, dans 3 ml de HMPT est injectée dans une solution, à 0°, de 3,6 g du carbanion de 10⁷ dans 12 ml de THF. Après une nuit à 0° et extraction au chloroforme, on isole 9,4 g de produit brut. On purifie sur plaques préparatives (AcOEt/hexane = 2,5/7,5) et on obtient 1,4 g du produit 11 de R, supérieur (63%) et 0,82 g du produit de R, inférieur 12 (37%) (Rdt global 69%).

Dérivé 11: $[\alpha]_D^{25} + 4^\circ$ (c 0,7; CHCl₃); calculé pour C₂₂H₂₈O₄S₂, M 420, C, 62,84; H, 6,71; O, 15,22. Trouvé: C, 62,41; H, 6,77; O, 15,64; m/e 420 (M⁺), 405 (M-CH₃); RMN du ¹H (60 MHz; CDCl₃): 2,78 qd (H₄); 3,3 s élargi (OH disparaît avec addition de D₂O); 4,57 (H₁ J_{1,2} = 7,5 Hz); 4,8 d (H₆ J_{6,4} = 5,5 Hz).

Dérivé 12: $[\alpha]_D^{25} + 18^\circ$ (c 0,78; CHCl₃); m/e 420 (M⁺), 405 (M-CH₃); RMN du ¹H (60 MHz; CDCl₃): 2,8 td (H₃, J_{3,6} = 6,5 Hz, H_{3,4} = 2 Hz, J_{3,2} = 5 Hz); 4,57 d (H₆ J_{6,3} = 6,5 Hz); 4,6 d (H₁ J_{1,2} = 8 Hz).

Ouverture de 8 par 10 dans le THF

120 mg d'époxyde 8, dissous dans 2 ml de THF, sont injectés à une solution à 0°C de 310 mg du carbanion de 10 dans 1,5 ml de THF. Après une nuit à 0° et extraction au CHCl₃, on obtient, après purification sur plaques préparatives (AcOEt/hexane = 3/7), 46 mg de 11 et 48 mg de 12 (Rdt global 45%).

2,5-Anhydro-3-Q-acétyl-4-désoxy-4-C-[bis(phénylthio)méthyl]D-xylose diéthylacétal 13. A une solution de 1,34 g de 11 dans 5 ml de pyridine, on ajoute, à 0°, 0,5 ml d'anhydride acétique. Après 12 h de réaction à 0°, et extraction au chloroforme, on isole 1,4 g de produit non cristallin qui, après purification sur plaques préparatives (AcOEt/Hexane, 2,5/7,5), donne 1,1 g (74%) d'acétate 13. $[\alpha]_D^{25} + 61^\circ$ (c 1,07; CHCl₃); calculé pour C₂₄H₃₀O₅S₂, M 462, C, 62,31; H, 6,53; O, 17,29. Trouvé: C, 62,47; H, 6,42; O, 17,27; m/e 462 (M⁺), 417 (M-OEt), 353 (M-SØ); RMN du ¹H (60 MHz; CDCl₃): 3,77 m (H₄); 4,7 d (H₁ J_{1,2} = 7 Hz); 4,94 d (H₆ J_{6,4} = 4,5 Hz); 5,57 dd (H₃ J_{3,4} = 2,5 Hz, J_{3,2} = 5 Hz).

2,5-Anhydro-4-Q-acétyl-3-désoxy-3-C-[bis(phénylthio)méthyl]L-lyxose diéthylacétal 14. A une solution de 775 mg de 12 dans 3 ml de pyridine est ajouté 0,26 ml d'anhydride acétique à 0°. Après 12 h à 0° et extraction au chloroforme, on isole 800 mg de produit brut non cristallin qui, après purification sur plaques préparatives (AcOEt/hexane = 2,5/7,5), donne 630 mg (Rdt 74%) d'acétate 14. $[\alpha]_D^{25} 0 \pm 3^\circ$ (c 1,09; CHCl₃); calculé pour C₂₄H₃₀O₅S₂, M 462, C, 62,31; H, 6,53; O, 17,29. Trouvé: C, 62,19; H, 6,48; O, 17,16; m/e 462 (M⁺), 417 (M-OEt), 353 (M-SØ); RMN du ¹H (60 MHz; CDCl₃) 2,9 q (H₃); 4,52 d (H₁ J_{1,2} = 5,5 Hz); 4,85 d (H₆ J_{6,3} = 3,5 Hz); 5,5 m (H₄).

2,5-Anhydro-4-Q-acétyl-3-désoxy-3-C-[bis(phénylthio)méthyl]L-lyxose 17. 180 mg de 14 sont dissous dans 5 ml de DME. On ajoute 1 ml de HCl concentré, et, après ½ h à 50°, il n'existe plus de produit de départ sur CCM. Après neutralisation au bicarbonate de sodium, filtration et évaporation du

solvant, on obtient 165 mg de produit brut contenant 50% d'aldéhyde 17 (RMN du ¹H: CØO 9,9 ppm).

1-C-[3'-Q-acétyl-2'-désoxy-2'-C-bis(phénylthio)méthyl α-L-thréofuranosyl]-3-oxo-oct-1-ène, trans 19

On fait une suspension de NaH (3 mM) dans 5 ml de DME sous N₂. On ajoute 3 mM de phosphonate 18 goutte à goutte. On laisse agiter 1 h à température ambiante. Puis, on injecte l'aldéhyde 17 (165 mg) (1 mM) dissous dans le DME. Il se forme un précipité de (CH₃O)₂PO₂-Na⁺. Après 5 jours de réaction on extrait à l'éther et on isole 280 mg de produit brut qu'on purifie sur plaque préparative (benzène/méthanol 4%) avec deux migrations successives. On isole ainsi 23 mg de produit 19 sous forme d'huile (Rdt: 15% à partir de 14). $[\alpha]_D^{25} + 23,5^\circ$ (c 1,05; CHCl₃); calculé pour C₂₇H₃₂O₄S₂, M 484, C, 66,94; H, 6,66; O, 13,21. Trouvé: C, 66,71; H, 6,81; O, 13,02; m/e 484 (M⁺), 424 (M-CH₃CO₂H), 375 (M-SØ), 315 (M-SØ-CH₃CO₂H); RMN du ¹H (60 MHz; CDCl₃): 2,05 s (3 HCH₃CO); 2,2-2,8 (H₂ + 2 H₄); 4-4,4 (2 H₄); 4,6-4,9 (H₁ et H₃); 5,45 m (H₃); 6,3 d (H₂ J_{2,1} = 16 Hz); 6,95 dd (H₁ J_{1,2} = 16 Hz, J_{1,1'} = 5 Hz).

2,5-Anhydro-4-Q-acétyl-3-désoxy-3-C-formyl-L-lyxose diéthylacétal 15. A une suspension de 226 mg d'oxyde de mercure dans 5 ml de THF aqueux à 15% on ajoute 0,19 ml d'éthérate de trifluorure de bore. Puis, goutte à goutte, on ajoute 200 mg de 14 dissous dans 4 ml de THF. Après 4 à 5 h de réaction, on ajoute du chloroforme, on filtre, puis on lave la phase CHCl₃ à l'eau. On obtient ainsi 230 mg de produit brut contenant 67% d'aldéhyde (RMN du ¹H: CØO 9,82 fin doublet).

2,5-Anhydro-4-O-acétyl-3-désoxy-3-C-(1'-carboéthoxyprop-2'-benyl)L-lyxose diéthylacétal 16. A une solution de l'aldéhyde 15 obtenu ci-dessus dans 4 ml de dichlorométhane on ajoute 2 éq. de carboéthoxy méthylene triphénylphosphorane (300 mg) dissous dans 5 ml de CH₂Cl₂. Après 6 h de réaction à température ambiante on obtient un produit qu'on purifie sur plaques préparatives. On obtient ainsi 62% du dérivé 16 huileux. m/e 330 (M⁺), 285 (M-OEt), 225 (M-OEt-CH₃CO₂H); RMN du ¹H (60 MHz; CDCl₃): 1,35 3t (3 CH₃CH₂O); 2,1 s (CH₃CO); 3,1 (H₃); 3,45-4,1 (7 H); 4,25 q (CH₂OCO); 4,6 d (H₁ J_{1,2} = 5,5 Hz); 5,1 q (H₄); 5,92 dd (H₁, J_{1,2} = 15,5 Hz, J_{1,3} = 1 Hz); 6,8 dd (H₂ J_{2,1} = 15,5 Hz, J_{2,3} = 7,5 Hz).

(2S)-Formyl-(3S)-hydroxy tétrahydrofuranne diéthylacétal 20 et (2S)-formyl-(4R)-hydroxy tétrahydrofuranne diéthylacétal 21

A une solution de 2 g de 8 dans 100 ml de tétrahydrofuranne on ajoute à 0°, 1 g d'hydrure d'aluminium et lithium. Après une heure et demie à reflux le mélange est refroidi à 0° et l'excès d'hydrure est détruit par addition d'acétate d'éthyle, puis de méthanol et d'eau. On filtre et le filtrat est concentré et repris au dichlorométhane. Après lavage à l'eau saturée de chlorure de sodium, jusqu'à pH neutre, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée. On obtient 2 g du mélange des alcools 20 et 21. Après séparation sur plaques préparatives (chloroforme/isopropanol, 40/2), on isole les deux alcools: 20 (1,2 g, Rdt 60%) et 21 (0,3 g, Rdt 15%). Alcool 20: $[\alpha]_D^{25} - 12,3^\circ$ (c 1,9; CHCl₃); calculé pour C₉H₁₈O₄, M 190, C, 56,82; H, 9,54. Trouvé: C, 56,63; H, 9,61; m/e 190 (M⁺); 145 (M⁺-OC₂H₅); RMN du ¹H (90 MHz; CDCl₃) 2,1 (2 H, m, méthylène cyclique); 2,5 (OH disparaît par addition de D₂O); 4,5 d (H₁; J = 3 Hz). Alcool 21: $[\alpha]_D^{25} - 6,3^\circ$ (c 1,9; CHCl₃); calculé pour C₉H₁₈O₄, M 190, C, 56,82; H, 9,54. Trouvé: C, 56,96; H, 9,55; m/e 190 (M⁺); 145 (M⁺-OC₂H₅); RMN du ¹H (90 MHz; CDCl₃) 1,85 à 2,3 m (3 H, OH et méthylène cyclique); 3,5 à 4,3 m (9 H, 8 CH-O- et H₁).

Préparation des benzoates 22 et 23

(a) A 1,5 g de l'alcool 20 dissous dans 10 ml de pyridine anhydre on ajoute à 0° 3 g de chlorure de benzoyle. Après 30 min de réaction on verse sur une solution glacée de

bicarbonate de sodium. L'extraction au dichlorométhane, fournit 3,7 g d'huile qui sont purifiés par filtration sur colonne de Florisil (200 g) et élution avec hexane/acétate d'éthyle (4/1). On obtient ainsi 2,3 g du benzoate **22** (Rdt 93 %), *m/e* 294 (M^+); 249 ($M^+ - OC_2H_5$); RMN du 1H (60 MHz; $CDCl_3$) 2,2 (2 H, m, H_4); 4,58 (d, H_1); 5,7 (H_3).

(b) Par la même méthode que celle décrite ci-dessus, on obtient le benzoate **23** de l'alcool **21** avec un rendement de 91 %; *m/e* 294 (M^+); 249 ($M^+ - OC_2H_5$); RMN du 1H (2 H, m, H_4 , H_4); 4,58 (d, H_1); 5,7 (H_3).

(2S)-Formyl (3S)-n-heptyloxy-tétrahydrofuranne diéthyl acétal 24

Une solution de 1 g de l'alcool **20** dans 25 ml de DMF est ajoutée sous azote à une suspension de 500 mg de NaH dans 8 ml de DMF. Une fois l'évolution d'hydrogène terminée, on ajoute 1,8 g de n-iodoheptane. Après 20 min, le mélange réactionnel est refroidi à 0° et dilué avec 30 ml de dichlorométhane. L'excès d'hydrure est détruit par addition de méthanol. La solution est versée dans l'eau glacée saturée de chlorure de sodium et extraite au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée. L'huile obtenue est distillée sous pression réduite (10^{-2} mmHg). On recueille d'abord le n-iodoheptane, puis l'alcool **20**, et l'éther **24** entre 90 et 115° (Rdt 92%) $Eb_{0,01} = 110^\circ$; $[\alpha]_D^{25} + 12,8^\circ$ (c 0,92; $CHCl_3$); calculé pour $C_{16}H_{32}O_4$, C, 66,66; H, 11,11. Trouvé: C, 66,46; H, 11,22; RMN du ^{13}C ($CDCl_3$) partie cyclique: 102,7 (C_1), 84,7 (C-2); 80,5 (C-3); 67,9 (C-5); 33,1 (C-4); RMN du 1H (60 MHz; $CDCl_3$) 1,0 (3 H, CH_3 terminal); 1,3 (6 H, t, méthyles acétaliqes); 1,2 à 2,3 (12 H, CH_2 aliphatiques, H_4 ; H_4); 3,2 à 4,0 (10 H, $-CH-O-$); 4,2 (H_1).

(2S)-Formyl (3S)-n-heptyloxytétrahydrofuranne 25.

A une solution de **24** dans 40 ml d'acétone on ajoute 1 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après 20 min on neutralise avec le carbonate de sodium; après filtration et évaporation du solvant le résidu est repris dans le dichlorométhane et lavé à l'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à 30° (Rdt. quantitatif). L'aldéhyde ainsi obtenu est très volatil: il est immédiatement utilisé pour la suite de la synthèse. RMN du 1H (60 MHz; $CDCl_3$) 1,2 à 2,3 (12 H, méthylènes aliphatiques, H_4 , H_4 , du cycle); 9,7 (CHO); IR: 1725 cm^{-1} .

Bromure de (5-carboxy pentyl) triphényl phosphonium

A 2 g d'acide 6-bromo hexanoïque dissous dans 30 ml de benzène on ajoute 4 g de triphényl phosphine. Après 12 h à reflux on décante le solvant. L'huile résiduelle est lavée quatre fois par 20 ml de benzène à 60°. Après séchage sous vide l'huile cristallise. L'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans un mélange méthanol/éther éthylique (Rdt 68 %). $F = 202-203^\circ$; calculé pour $C_{24}H_{36}O_2BrP$, M 457, C, 63,02; H, 5,69; Br, 17,50; P, 6,78. Trouvé: C, 62,90; H, 5,74; Br, 18,17; P, 6,84.

Acide 9,13 dioxaprost-6-énoïque 27

Formation de l'ylure de (5-carboxy pentyl) triphényl phosphonium 26 et condensation avec l'aldéhyde 25. A une solution de 1,65 g de bromure de 5-carboxypentyl triphénylphosphonium dans 4,5 ml de DMSO on ajoute, sous azote et avec agitation, goutte à goutte 7,2 ml de diméthylpotassium 2 M. Après une demi-heure on refroidit à -15° et on ajoute 258 mg de l'aldéhyde **25** dans 1 ml de DMSO. Après 8 h à température ambiante on dilue le milieu réactionnel avec 20 ml d'un mélange d'éther éthylique et d'hexane (1/1) et on verse sur l'eau glacée saturée de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite quatre fois avec le même volume d'éther éthylique/hexane (1/1), puis est acidifiée à pH 2 avec l'acide oxalique. On extrait quatre fois avec le même volume d'éther éthylique/hexane (1/1). Les dernières phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées. Par purification sur plaques préparatives (hexane/acétate d'éthyle/éthanol, 12/28/2), on obtient 112 mg

de l'acide insaturé **27**. $[\alpha]_D^{25} + 16,6$ (c 0,96; $CHCl_3$); calculé pour $C_{18}H_{32}O_4$, M 312, C, 69,23; H, 10,26. Trouvé: C, 69,29; H, 10,09; *m/e* 312 (M^+); RMN du 1H (60 MHz; $CDCl_3$); 0,88 (3 H, $-CH_3$ en C_{20}); 1,1-2,0 (20 H, méthylènes aliphatiques et H_{11} ; H_{11}); 3,3-4,0 (6 H, $CH-O-$); 5,4-5,6 (6 H, dont H_6 et H_7).

Acide 9,13-dioxaprostanoïque 28. 100 mg de l'acide insaturé **27** sont hydrogénés dans 5 ml d'acétate d'éthyle en présence de 10 mg d'oxyde de platine à pression et température ordinaires. Après 5 h on filtre le catalyseur. Après concentration à sec, on obtient 100 mg de l'acide 9,13-dioxaprostanoïque **28** (Rdt 100 %). $[\alpha]_D^{25} + 22,7^\circ$ (c 0,9; $CHCl_3$); *m/e* 314 (M^+); calculé pour $C_{18}H_{34}O_4$, M 314, C, 68,79; H, 10,83. Trouvé: C, 68,70; H, 10,91; *m/e* 314 (M^+); RMN du 1H (60 MHz; $CDCl_3$) 0,88 (3 H, $-CH_3$ en C-20); 1,1-2,0 (24 H, méthylènes aliphatiques et H_{11} ; H_{11}); 3,3-4,0 (6 H, $CH-O-$).

Ester t-butylque de l'acide 6-bromo hexanoïque

A un mélange d'acide 6-bromo hexanoïque dans 10 ml de pyridine anhydre et 50 ml d'alcool t-butylque on ajoute, à -10° , 1,8 ml d'oxychlorure de phosphore. Après 2 h à 0°C on laisse à température ambiante pendant la nuit. Le mélange est versé sur une solution glacée de bicarbonate de sodium, puis extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée à l'eau, jusqu'à pH neutre, séchée et concentrée. Le résidu est purifié par distillation (2,4 g, Rdt 47 %). $Eb_{0,01} = 78-82^\circ$; calculé pour $C_{10}H_{19}O_2Br$, M 251, C, 47,80; H, 7,57; Br, 31,87. Trouvé: C, 47,50; H, 7,52; Br, 31,91.

Ester t-butylque de l'acide 6-iodo hexanoïque

A 1 g de l'ester t-butylque de l'acide 6-bromo hexanoïque dans 10 ml d'acétone on ajoute 1,8 g (3 eq.) d'iodure de sodium. Après 2 h on évapore le solvant et le résidu est extrait par 40 ml d'heptane à 70°. Cette solution est agitée pendant 10 mn avec du thiosulfate de sodium, filtrée et concentrée. Le résidu est distillé sous 0,01 mm de Hg. La fraction obtenue entre 70 et 80° fournit 1 g (98 %) de l'iodo ester.

(2S)-Formyl-(3S)-(5'-t-butoxycarbonyl-n-pentyl)oxy)tétrahydrofurannediéthyl acétal 29

A une suspension de 250 mg de NaH dans 4 ml de THF on ajoute, sous azote, 500 mg de **20**. Lorsque l'évolution d'hydrogène est terminée on ajoute 1,5 ml de l'ester t-butylque de l'acide 6-iodo hexanoïque dans 6 ml de DMSO. L'excès d'hydrure est détruit et le mélange est traité comme décrit dans la synthèse de **27**. 280 mg de **29** sont isolés par chromatographie sur plaque (Rdt 30 %) et 330 mg de **20** sont récupérés.

Plusieurs modifications des conditions opératoires ont été essayées en vue d'améliorer le rendement: utilisation d'hydrure de potassium, chauffage à 50° pendant 18 h, addition d'un éther couronne (18 crown-6). Nous n'avons pas pu obtenir de meilleurs résultats. En utilisant le DMF au lieu du DMSO, on obtient le même rendement en éther **29**. Par contre, avec le THF seul on récupère intégralement le produit de départ. $[\alpha]_D^{25} + 11,8$ (c 0,9; $CHCl_3$); calculé pour $C_{19}H_{36}O$, M 360, C, 63,33; H, 10,00. Trouvé: C, 62,89; H, 9,91; *m/e* 360 (IM); 314 ($-OC_2H_5$); 303 ($-C(CH_3)_3$); 57 ($-C(CH_3)_3^+$); RMN du 1H (60 MHz; $CDCl_3$); 1,4-1,7 (15 H, m, t-butyle + 3 CH_2); 3,3-4,0 (10 H, m, $CH-O$), 4,3 (H_1).

(2S)-Formyl (3S)-(5'-t-butoxycarbonyl-n-pentyl)oxy)tétrahydrofuranne 30.

230 mg de l'acétal **29** sont dissous dans 30 ml d'acétone contenant 0,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. Après 30 min on procède comme décrit pour la préparation de **25**. On obtient 158 mg (Rdt 100 %) de l'aldéhyde **30** utilisé immédiatement pour la réaction suivante. RMN du 1H : 1,4-1,7 (15 H, t-butyle + 3 CH_2); 9,6 (s, CHO); IR 1725 cm^{-1} .

Ester t-butylque de l'acide 7,11-dioxaprost-15-oxo prost-13-(E) énoïque 31

A une suspension de NaH (31 mg, 0,7 mM) dans 10 ml de

DME on ajoute, sous azote, 155 mg (0,7 mM) de diméthyl (2-oxo heptyl) phosphonate. On agite vigoureusement pendant 1 h. La suspension est refroidie à -78° et on ajoute 158 mg de l'aldéhyde **30** (0,55 mM) dans 2 ml de DMF. Le mélange réactionnel est agité pendant 10 h à -10° ; ensuite, pendant 1 h 30 à 5° et pendant 30 min à température ambiante. La réaction est neutralisée par addition d'acide acétique glacial, concentrée et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice, éluee au dichlorométhane. On obtient 63 mg d'huile **31** (Rdt 30%). $[\alpha]_D^{25} + 52,8^{\circ}$ (c 0,94; CHCl_3); RMN du ^1H (60 MHz; CDCl_3): 0,88 (3 H, t, méthyle en C-20); 1,1-2,4 (27 H, m, $-\text{CH}_2-$ des chaînes et du cycle); 3,1-4,0 (6 H, $\text{CH}-\text{O}-$); 6,3 (d, H_{14} ; J = 14,5 Hz); 6,8 (d dédoublé, H_{13} ; J = 4 Hz; J = 14,5 Hz).

Remerciements—Nous remercions les Drs Crabbé et Greene pour les conseils précieux qu'ils nous ont donnés au cours de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹J. Fried, C. Lin, M. Mehra, W. Kao et P. Dalven, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **180**, 64 (1971).
- ²S. Hanessian, P. Dextraze, A. Fougereuse et Y. Guindon, *Tetrahedron* **L3983** (1974); G. J. Lourens et J. M. Koekemoer, *Ibid.* **3715** et **3719** (1975); G. Stork, S. Raucher, *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1583 (1976).
- ³E. Anggard, B. Samuelson, *Ark. Kemi.*, **25**, 293 (1966); B. Samuelson, E. Granström, K. Green et M. Hamberg, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **180**, 138 (1971); B. Samuelson, *Adv. Biosci.* **9**, 7 (1973).
- ⁴E. J. Corey, I. Vlattas et K. Harding, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 535 (1973); E. L. Cooper et E. W. Yankee, *Ibid.* **96**, 5876 (1974).
- ⁵A. Gateau-Olesker, L. Castellanos, F. Panne-Jacolot, J. Cleophax et S. D. Gero, *Tetrahedron* article précédent.
- ⁶P. A. Levene, A. L. Raymond, *J. Biol. Chem.* **102**, 317 (1933).
- ⁷E. J. Corey et D. Seebach, *J. Org. Chem.* **31**, 4037 (1966).
- ⁸B. Jacotot, S. D. Géro et J. Cléophax, résultats non publiés.
- ⁹Les spectres de RMN du ^1H ont été enregistrés sur un appareil Cameca 250 MHz et sur un Varian T60. Les spectres de RMN du ^{13}C l'ont été sur un Bruker HX90E ou MFX90 muni d'une transformée de Fourier. Les déplacements chimiques sont mesurés en ppm par rapport au TMS. Les spectres IR (cm^{-1}) ont été enregistrés sur un appareil Perkin-Elmer 257. Les spectres de masse ont été enregistrés sur MS50 ou MS9. Les séparations par chromatographie sur couche mince ont été réalisées sur gel de silice Merck PF254.