

SYNTHESE DE NOUVELLES DESOXY-11 PROSTAGLANDINES  $F_2\alpha$

J. BUENDIA et J. SCHALBAR

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

(Received in France 14 February 1977; received in UK for publication 31 October 1977)

De nombreuses approches à la synthèse de prostaglandines ont été décrites. Cet important effort, qui est justifié si l'on considère l'intérêt pharmacologique de ces substances, traduit aussi la difficulté d'avoir une plaque tournante donnant un accès court et simple à des produits à visée physiologique (1).

C'est pourquoi, dans le cadre de recherches sur des prostaglandines à activité lutéolytique chez le bétail (2), nous nous sommes intéressés à une synthèse qui permette de faire varier aisément les deux chaînes portées par le cyclopentane à partir d'un intermédiaire convenablement choisi.

Dans ce qui suit on décrit la synthèse, en quatre stades, avec de bons rendements, de l'intermédiaire cyclique 6 et à titre d'exemple la préparation de quelques analogues en série ( $\pm$ ) désoxy-11 tétranor-17, 18, 19, 20 (thiényleoxy-3)-16 PGF $_2\alpha$  (Tableau 1). La voie chimique utilisée est illustrée par la préparation de 1a.

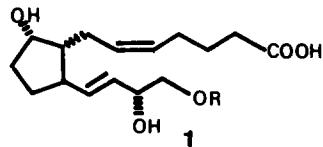


Tableau 1

1	1a	1b	1c
R			

Le dianion de l'acétoacétate de méthyle 2 (3) (NaH, Buli, THF, 0°) refroidi à -70° est ajouté à une solution d'éther tétrahydropyrannyle du glycitol (4) dans le THF à 0°. Après purification sur colonne de silice l'alcool issu de la condensation est obtenu sous forme d'huile avec un rendement de 80 %. D'après les caractéristiques spectrales cet alcool est constitué par un mélange en équilibre entre le  $\gamma$ -cétol 3a et l'hémicétal cyclique 3b [ $(3a : 3b = 1 : 3)$  (RMN :  $\delta$ (CDCl<sub>3</sub>) (3a COCH<sub>2</sub>COOMe 3,47, 3b CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>, 2,78 ppm)].

L'oxydation du mélange (3a + 3b) par le complexe anhydride chromique-pyridine dans le chlorure de méthylène (5) conduit à la dicétone 4 (huile, IR :  $\nu_{\text{max}}$  1717, 1725, 1748  $\text{cm}^{-1}$ ). La cyclisation de cette dicétone 4 en cyclopenténone 5 a été réalisée dans des conditions très douces par une solution diluée de bicarbonate de sodium (0,04 M ; 3,5 éq) en double phase ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (6). Après acidification (pH 3) et extraction la cyclopenténone 5 est isolée sous forme cristallisée [ $F = 48^\circ$  ; UV  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 234 nm ( $\epsilon$  6700); IR :  $\nu_{\text{max}}$  1713, 1744  $\text{cm}^{-1}$  ; RMN :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,66 ppm ( $\text{CH}_2\text{O-THP}$ )].

L'hydrogénéation de 5 sur catalyseur de palladium conduit à la cyclopentanone 6 comportant les éléments nécessaires à la fixation des deux chaînes. Elle est purifiée par chromatographie sur colonne de silice ; le rendement atteint 40 % depuis 3 [huile ; IR :  $\nu_{\text{max}}$  1727, 1755  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 3,75 ( $\text{COOCH}_3$ ) ; 3,07 ppm ( $\text{CH}_2\text{COOCH}_3$ )].

La suite de la synthèse utilise une méthodologie classique en chimie des prostaglandines (7,8,1b). L'alkylation du  $\beta$ -céto-ester 6 par le bromo-7 heptyne-5 oate d'éthyle (8b) dans l'acétone en présence de carbonate de potassium conduit au diester 7 [Rdt = 86 % ; IR :  $\nu_{\text{max}}$  1757, 1734  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,23 (t,  $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ) ; 2,81 (t,  $\text{CH}_2\text{-C=C-}$ ) ; 4,55 ppm ( $\text{CH}$  acétal)].

Ce diester est décarboxylé par le cyanure de sodium dans l'hexaméthyl phosphorotriamide (HMPT) (9, 1b) en cétoester avec un rendement de 81 % et la triple liaison hydrogénée sur catalyseur de Lindlar en oléfine "Z" 8 [IR :  $\nu_{\text{max}}$ , 1733  $\text{cm}^{-1}$  ; RMN :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 1,23 (t,  $J = 7$  Hz,  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ) ; 4,56 ( $\text{CH}$  acétal) ; 5,37 ppm (éthyléniques)]. La relation trans entre les deux substituants a été vérifiée par comparaison avec des analogues préparés au laboratoire (8b). La fonction cétone est réduite stéréosélectivement en alcool de configuration  $\alpha$  9a par le L-sélectride (10) dans le THF à  $-78^\circ$ , avec un rendement de 80 % [IR :  $\nu_{\text{max}}$  1728  $\text{cm}^{-1}$  ; RMN :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 4,16 ( $\text{m, CHOH}$ ) ; 4,58 ( $\text{CH}$  acétal) ; 5,5 ppm (2H, éthyléniques)].

Après acétylation de l'alcool 9a (Rdt = 95 %), l'éther tétrahydro-pyrannique 9b est hydrolysé en milieu acide chlorhydrique (pH 2, éthanol-eau, 10-1) (Rdt = 84 %) et l'alcool obtenu oxydé par le complexe anhydride chromique-pyridine ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 15°) (5) en aldéhyde 10 avec un rendement en produit brut de 97 %. (IR :  $\nu_{\text{max}}$  2740, 1724, 1245  $\text{cm}^{-1}$ ).

L'aldéhyde brut traité selon une réaction de Emmons-Horner par le sel de sodium de l'oxo-2 (thiényloxy-3)-3 propylphosphonate de méthyle 13 fournit l'énone 11 avec un rendement de 54 %. [UV :  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 230 nm ( $\epsilon$  13500) ; IR:  $\nu_{\text{max}}$  1699, 1625, 982  $\text{cm}^{-1}$  ; RMN :  $\delta$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 2,01 ( $\text{CH}_3\text{CO}$ ) ; 4,65 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O-}$ );

5,36 ppm (m, éthyléniques)]. Celle-ci est réduite par le borohydrure de zinc dans le diméthoxy-1,2 éthane (monoglyme), en un mélange des deux alcools épimères en C-15 en proportions sensiblement équivalentes (Rdt = 80%). Après séparation par chromatographie sur colonne de silice l'isomère 15 $\alpha$  12 est isolé avec un rendement de 34% [IR :  $\nu_{\text{max}}$  1240, 1724, 3590  $\text{cm}^{-1}$ ; RMN :  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 2,01 (CH<sub>3</sub>COO); 5,33, 5,66 ppm (éthyléniques)].

La saponification du groupement ester de 12 par une solution de soude dans le méthanol aqueux fournit la ( $\pm$ )-désoxy-11 tétranol-17,18,19,20(thiényloxy-3)-16 PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  1a avec un rendement de 86% / huile; IR:  $\nu_{\text{max}}$  1743, 1709, 1543, 1500, 972  $\text{cm}^{-1}$ ; UV:  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 219nm ( $\epsilon$  4500), 251nm ( $\epsilon$  3900); RMN  $\delta$  (CDCl<sub>3</sub>) 4,5 (m 1H); 5,41 (m, éthyléniques); 6,3, 6,75, 7,18 ppm (thiophène)].

La synthèse des prostaglandines 1b et 1c emprunte une voie identique à partir des phosphonates 13 correspondants.

Dans une étude préliminaire ces trois prostaglandines ont montré, chez le hamster, une activité lutéolytique supérieure à celle de la PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  racémique (11) (tableau 2).

Tableau 2

doses mg/kg/jour	PGF <sub>2<math>\alpha</math></sub>	1a	1b	1c
	0,5	0,02	0,02	0,05

Les résultats biologiques complets ainsi que les détails de la synthèse feront l'objet d'une prochaine publication.

#### R E F E R E N C E S

- (1) Pour d'autres synthèses de désoxy-11 prostaglandines, voir :  
 (a) E.J.Corey et T.Ravindranathan, Tetrahedron letters, 4753 (1971).  
 (b) A.Greene et P.Crabbé, Tetrahedron letters, 2215 (1975).
- (2) E.K.Inskeep, J.Anim.Sci., 36 1149 (1973).  
 R.Rajamahendran, K.N.Bedirian, P.C.Lague et R.D.Baker, Prostaglandins, 11, 143 (1976).
- (3) J.F.Wolfe, T.M.Harris et C.R.Hauser, J.org.chem., 29, 3249 (1964).
- (4) L'éther pyrannylé du glycidol est obtenu par action du dihydropyranne en excès sur l'alcool en présence d'acide p-toluenesulfonique et est utilisé brut pour la suite des opérations.
- (5) R.Ratcliffe et R.Rodehorst, J.org.chem., 25, 4000 (1970).
- (6) M.Miyano, C.R.Dorn et R.A.Mueller, J.org.chem., 37, 1810 (1972).
- (7) E.J.Corey, N.M.Weinshenker, T.K.Schaaf et W.Huber, J.Amer.Chem.Soc., 91, 5675 (1969).
- (8a) J.Martel, E.Toromanoff, J.Mathieu et G.Nominé, Tetrahedron letters, 1491 (1972).
- (8b) J.Martel, A.Blade-Font, C.Marie, M.Vivat, E.Toromanoff et J.Buendia, Bull.Soc.Chim.France. En cours d'impression.
- (9) P.Müller et B.Siegfried, Tetrahedron letters, 3565 (1973).
- (10) H.C.Brown et S.Krishnamurthy, J.Am.Chem.Soc., 94, 7159 (1972).
- (11) Communication personnelle du Dr.Deraedt. La technique utilisée est celle de A.P.Labhsetwar, Nature, 230, 528 (1971). La dose exprimée en mg par Kg et par jour est celle qui provoque 100% d'avortements.

