

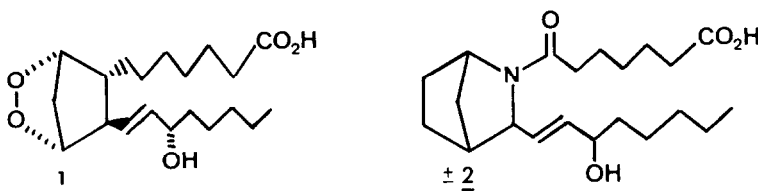
SYNTHÈSE TOTALE D'UN ANALOGUE AZOTE D'ENDOPEROXYDE DE PROSTAGLANDINE

Dominique BLONDET, Christophe MORIN ⁺

Unité de Chimie Organique, ERA 927, Institut Pasteur,
 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex, France.

ABSTRACT : The total synthesis of a prostaglandin endoperoxyde analogue in which the upper side chain is attached to a nitrogen atom, is presented.

La préparation de dérivés stables des intermédiaires de la cascade arachidonique^I a fait l'objet d'un certain nombre de travaux, en particulier en ce qui concerne les endoperoxydes de prostaglandines (PGH)², ainsi plusieurs synthèses d'analogues de la PGH_I 1 ont déjà été annoncées³. Mention particulière doit être ici faite de l'aza-8 éthéno-9,II PGH_I, premier membre de la famille des aza-8 PGH, dont la synthèse vient d'être publiée⁴. Ceci nous incite à présenter nos premiers résultats en ce domaine concernant la synthèse de l'analogue 2.



La synthèse de 2 repose sur la construction d'un aza-2 bicyclo(2,2,1)heptane⁵ porteur d'une fonction aldéhyde latente en -3, le branchement des chaînes latérales étant envisagé de manière classique. Le système hétérocyclique 4 a été obtenu par réaction de DIELS-ALDER entre le cyclopentadiène et l'imine activée 3⁶ comme l'ont montré FLEURY et coll.⁷ L'hydrogénation de la double liaison de 4⁸ suivie de la réduction (Al-Hg) en amine conduisent au dérivé 5⁹ (F=33°C, δ_{H_1} =3,7ppm, δ_{H_4} =2,9ppm). Il a alors été nécessaire de protéger la fonction amine sous forme de trifluoroacétamide (ν =1690^{cm-1}) pour pouvoir effectuer la réaction de décarbéthoxylation. Celle-ci est conduite par chauffage avec CaCl₂¹⁰ pour donner 6, mélange endo et exo (F=42°C; δ_{H_1} =4,55ppm, δ_{H_3} =4,45 et 4,2ppm, δ_{H_4} =3,0ppm). Le passage de la fonction nitrile à une fonction aldéhyde s'est révélé délicat¹¹, la seule transformation synthétiquement acceptable ayant été l'action du couple Ni(Raney)-NaH₂PO₂¹², ce qui conduit directement à un aldéhyde instable (δ_{CHO} =9,6ppm). Celui-ci doit être immédiatement condensé avec l'anion de l'oxo-2 heptyl phosphonate de diméthyle¹³ pour obtenir l'énone trans 7 (ν_{CO} =1700^{cm-1}, λ =211nm, $\delta_{H_{13}}$ =6,3 à 6,7ppm, 2 dd J=5 et 17Hz; $\delta_{H_{14}}$ =5,8 à 6,1ppm, 2 d J=17Hz). 7 est alors sélectivement réduit (NaBH₄-CeCl₃)¹⁴ en alcool allylique (mélange d'épimères en -15) qui est ensuite protégé sous forme d'éther de silyl 8 ($\delta_{H_{13+14}}$ =5,5ppm; $\delta_{C(CH_3)_3}$ =0,98ppm, $\delta_{Si(CH_3)_2}$ =0,1ppm). Après déprotection de la fonction amine, la chaîne latérale supérieure est introduite par acylation avec un ester activé¹⁵.

REMERCIEMENTS Nous tenons à remercier Madame L. LACOMBE (Collège de France) pour des enregistrements spectraux (^1H à 90 MHz et ^{13}C)

- 1 C. MORIN, L'Actual. Chim. Fév. 79, p. 20.
- 2 M. HAMBERG, B. SAMUELSSON, Proc. Nat. Acad. Sci. USA 70 899 (1973), D. H. NUTGEREN, E. HAZEL-HOF, Biochim. Biophys. Acta 326 448 (1973).
- 3 P. WLODAWER, B. SAMUELSSON, S. M. ALBONICO, E. J. COREY, J. Amer. Chem. Soc. 93 2815 (1971), A. G. ABATJOGLOU, P. S. PORTOGHESE, Tet. Letters 1457 (1976), T. A. EGGETTE, H. de KONING, H. O. HUISMAN, J. Chem. Soc. Perkin I 980 (1978), S. T. KAM, P. S. PORTOGHESE, J. M. GERRARD, E. M. DUNHAM, J. Med. Chem. 22 1402 (1979), N. HAMANAKA, S. OHUCHIDA, S. HASHIMOTO, S. KOSUGE, S. OKUYAMA, M. HAYASHI, Tennen Yuki Kagobutsu Toronkai 22nd 649 (1979) - Chem. Abstr. 93 8100 (1980), K. SAKAI, K. INOUE, S. AMEMIYA, A. MORITA, K. KOSIMA, Chem. Pharm. Bull. 28 1814 (1980), M. F. ANSELL, M. P. L. CATON, P. C. NORTH, Tet. Letters 22 1723 et 1727 (1981).
- 4 A. BARCO, S. BENETTI, P. G. BARALDI, F. MODORER, G. P. POLLINI, D. SIMONI, Annalen 960 (1982).
- 5 Une revue sur les préparations et propriétés de ce système doit être publiée - D. BLONDET, C. MORTIN, Heterocycles, accepté pour publication.
- 6 J. M. BIEHLER, J. PERCHAIS, J. P. FLEURY, Bull. Soc. Chim. France 2711 (1971).
- 7 J. M. BIEHLER, J. P. FLEURY, J. Hetero. Chem. 8 431 (1971).
- 8 J. M. BIEHLER, J. P. FLEURY, Tetrahedron 27 3171 (1971).
- 9 Les composés nouveaux présentent des analyses centésimales et/ou des caractéristiques spectrales en accord avec les structures proposées.
- 10 Y. TSUDA, Y. SAKAI, Synthesis 119 (1981).
- 11 Ce type de difficultés a déjà été rencontré chez un α -amino nitrile, voir par exemple . R. D. GLESS, H. RAPOPORT, J. Org. Chem. 44 1324 (1978).
- 12 O. G. BACKEBERG, B. STASKUN, J. Chem. Soc. 3961 (1962).
- 13 J. S. BINDRA, R. BINDRA, Prostaglandin Synthesis, Academic Press, New-York 1977, p. 201.
- 14 A. L. GEMAL, J. L. LUCHE, J. Amer. Chem. Soc. 103 5454 (1981).
- 15 T. TANAKA, S. KUROZUMI, T. TORU, M. KOBAYASHI, S. MIURA, S. ISHIMOTO, Tetrahedron 33 1105 (1977).

(Received in France 15 June 1982)