

SYNTHESE DE L'HOMOSARKOMYCINE RACEMIQUE

Krzysztof Jankowski

Département de Chimie, Université de Moncton, Moncton, N.-B. Canada

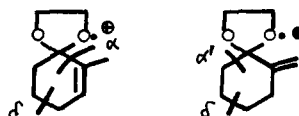
(Received in France 23 March 1971 ; received in UK for publication 7 April 1971)
La Sarkomycine, - l'acide méthylène -2-cyclopentanone-3-oïque (1) - est un antibiotique utilisable dans la thérapeutique du cancer. La présence de méthylène exocyclique, de la cétone et de la fonction carboxylique conjuguée sur le cycle cyclopentanique rend la synthèse de cette molécule très difficile. La synthèse de la sarkomycine a été quelquefois tentée sans succès p.ex. par Toki et coll. (1). Notre méthode s'applique bien pour toute la série des Sarkomycines substitués.

En partant des cétones-esters (3) substitués (p.ex. avec des substituants aromatiques) on peut former diverses Sarkomycines dont l'activité biologique semble être plus importante. La synthèse pilote a été réalisée sur un cycle à 6 en vue d'avoir l'Homosarkomycine: l'acide méthylène-2-cyclohexanone -3-oïque (2) (voir schéma 1). La cétone-ester 3 (2) a été quantitativement cétalisée en cétal-ester 4. Ce produit a été réduit (3) avec LiAlH_4 (3h, ether) en cétal-alcool 5 (rendement de 90%). Le produit 5 donne avec le chlorure de thionyle (pyridine, ether, 3h) le cétal-chlorométhylène 6 (46%). L'élimination en milieu basique, effectuée sur le produit 5 ou son acétate, n'a pas donné les résultats voulus (7). La deshydrochlorination effectuée sur le produit 6 (DBU, DMSO) donne le mélange des olefines 7 endo et 7 exo (total 55%). La migration endocyclique de la double liaison dans un produit cyclohexanique se présente dans les quatre étapes décrites plus loin. Nous avons donc appliqué différentes méthodes pour l'isomerisation de la liaison double. En particulier le traitement du mélange brut avec l'isopropanol en présence des traces de l'isopropanolate de sodium donne l'exomigration de la liaison double (80-90%-contrôle CPV, RMN). Récemment on a démontré, qu'en utilisant ce réactif, les méthyl-1-cycloalcènes s'isomerisent quantitativement en méthylène-cycloalcènes

(4-7).

Le produit 7 exo a ensuite été traité avec le NBS (CCl_4 , reflux, 12h). On a obtenu le mélange des 4 produits: le produit majeur, le bromo-3-méthylène-cétal (8) a été obtenu par CPVP (rendement 33%, colonne polyester PG-77) et n'a pas été purifié d'avantage (deshydrobromination durant la distillation). Le produit brut 8 a été agité avec le $\text{Cu}_2(\text{CN})_2$ (25° , 24h; à reflux 2h). Le cyano-3-méthylène-cétal (9) - mélange exo et endo 2:3 - a été isomérisé dans l'isopropanol (2h., hydrure de sodium-traces, à reflux) pour obtenir 70% du produit 9 exo. L'hydrolyse acide de ce dernier (2h à reflux, HCl à 5%) donne le mélange des homosarkomycines 2 exo et 2 endo (rendement de 40%) séparées par CCMP. Le produit 2 exo, p.f. 174° , λ max 231 μ (EtOH) fut testé pour son activité physiologique.

Spectrométrie de masse. Les produits 7-9 ont été examinés par la spectrométrie de masse. On a observé que la fragmentation des endocétals (8) donne P^\oplus correspondant à la rupture des liaisons α et δ . Le même clivage des exocétals donne le pic d'intensité $\sim 30\%$. Pour cette dernière série le pic parent correspond à la rupture des liaisons α' et δ .



Nous remercions le Conseil National de Recherche du Canada pour l'aide apporté sous forme d'octroi de recherche ainsi que Monsieur R. Coulombe pour sa collaboration.

Bibliographie

1. K. Toki. Bull. Chem. Soc. Japan, 30, 450 (1957); 31, 333 (1958).
2. Organic Synthesis. Coll. Vol. II. J. Wiley and Sons Inc., N.Y., 1959, p. 116.
3. T. Takahashi, A. Kato et S. Matsouka. Yakugaku Zasshi, 79, 1087 (1959).
4. R. Kostra, S. Arora et P. Binger. Angew. Chem. Ed. Int., 205 (1969).
5. A.W. Herriot et W.M. Jones. Tet. Lett. 2387 (1967).
6. T.C. Shields et P.D. Gardner. J. Am. Chem. Soc., 89, 5425 (1967).
7. K. Jankowski et J.Y. Daigle, Can. J. Chem., (1971) soumis à la publication.
8. H. Budzikiewicz. J. Am. Chem. Soc., 86, 3722 (1964). P. Toft et A.J. Liston, Steroids, 12, 447 (1968).

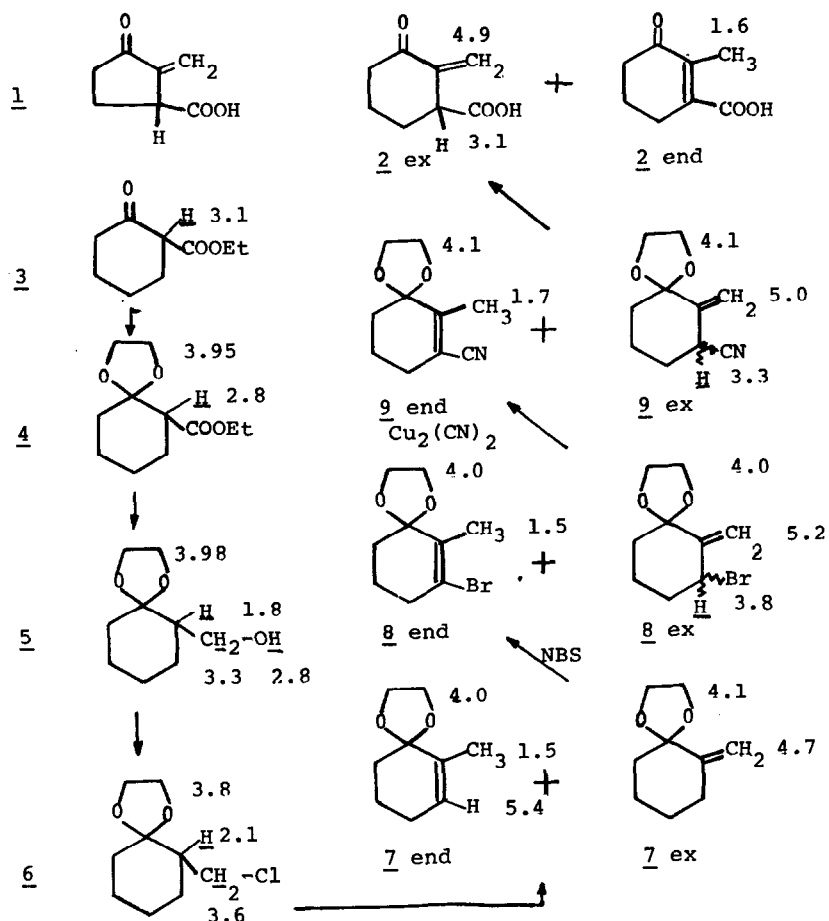


Schéma 1

Données de PMN δ p.p.m. (Varian T-60, CDCl_3 , TMS)