

SYNTHESE D'UN DISACCHARIDE, CONSTITUANT NATUREL D'ANTHRACYCLINES ANTIBIOTIQUES ET ANTITUMORALES

Jean Boivin, Claude Monneret et Mary Païs

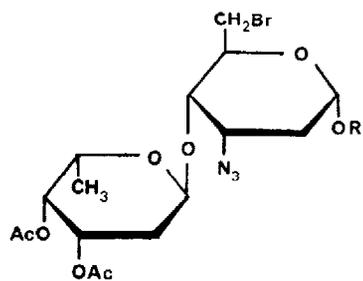
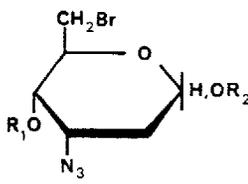
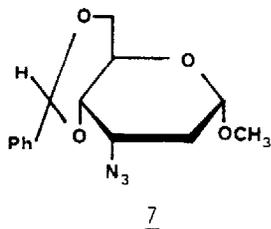
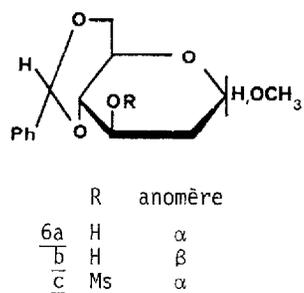
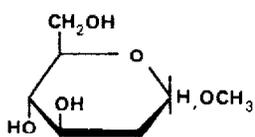
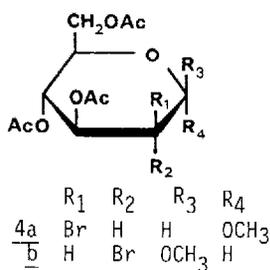
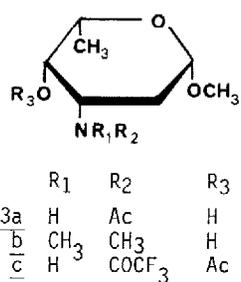
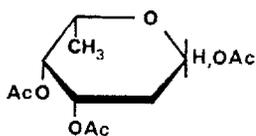
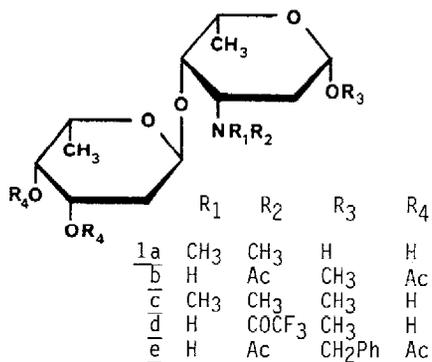
Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91190 - Gif s/Yvette (France)

Summary : The methyl glycoside of 2,3,6-trideoxy-3-dimethylamino-4-O-(2,6-dideoxy- α -L-lyxo-hexopyranosyl)-L-lyxo-hexopyranose, a disaccharide naturally occurring in anti-tumor anthracycline antibiotics, was prepared as well as the methyl and benzyl glycosides of the corresponding di-O-acetyl N-acetyl derivative.

Dans le cadre général d'un programme ayant pour objet l'hémisynthèse de glycosides antitumoraux du groupe des anthracyclines, nous avons entrepris la préparation de dérivés possédant dans leur molécule un di- ou un trisaccharide, tels les produits naturels de type aclacinomycine récemment découverts, dont l'activité antitumorale est maintenant établie¹. Pour tous ces composés, le disaccharide constitué par les deux premiers sucres (1a) est toujours le même : il comporte une unité de désoxy-2 fucose (didésoxy-2,6 L-lyxo-hexose) lié par une liaison $\alpha(1\rightarrow4)$ à la N,N-diméthyl-L-daunosamine (diméthylamino-3 tridésoxy-2,3,6 L-lyxo-hexose) ou L-rhodossamine, celle-ci étant rattachée à la génine par une liaison glycosidique α -L.

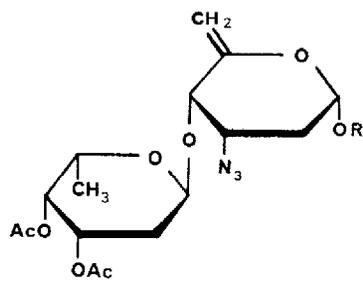
Nous rapportons, dans la présente note, nos résultats concernant la préparation de ce disaccharide. La voie de synthèse la plus simple consistait évidemment à coupler le désoxy-2 fucose avec la L-daunosamine (ou son dérivé N,N-diméthylé), sucres aisément accessibles^{2,3}. Nous avons donc tenté d'effectuer la glycosidation de l'acétyl-di-O-acétyl-3,4 didésoxy-2,6 L-lyxo-hexopyranose 2⁴ avec le β -méthyl glycoside de la N-acétyl-L-daunosamine 3a³ ou de la N,N-diméthyl-L-daunosamine 3b ($[\alpha]_D + 11^\circ$, CH₃OH)⁵ selon la méthode précédemment décrite⁶; en réalité, le traitement de 2 par l'acide p-toluène sulfonique dans le benzène en présence de 3a ou 3b conduit à de nombreux produits, qui n'ont pas été étudiés plus avant.

Un tel résultat pouvait être rapproché des échecs⁷ ou des faibles rendements⁸ rapportés pour le couplage de sucres avec la N-trifluoroacétyl-daunorubicine et devait probablement être attribué à des facteurs stériques liés à la configuration lyxo de la daunosamine⁹. Pour contourner ces difficultés, nous avons alors envisagé de coupler le dérivé du désoxy-2 fucose 2 avec un



a R = CH₃
b R = CH₂Ph

10



désoxy-2 hexose de configuration identique à celle de la daunosamine pour C-3 et C-4, mais de configuration opposée pour C-5 (donc de série D), et d'inverser ensuite la configuration de ce dernier carbone après obtention du disaccharide, selon la séquence désormais classique : création d'une double liaison en C-5-C-6, puis hydrogénation catalytique en hexose de configuration L.

Le sucre de série D choisi est le dérivé 8b, bromé en C-6 et portant une fonction azide en C-3, qui a été préparé à partir du glucose de la façon suivante : le mélange des méthyl glycosides bromés en C-2 4a et 4b (rapport $\frac{4a}{4b} = 4/1$) obtenu par action du N-bromo-succinimide sur le tri-O-acétyl-glucal en présence de méthanol¹⁰ est traité par le méthanolate de sodium, puis hydrogénéolysé (H_2 , NiRaney) sans isolement des bromosucres intermédiaires, pour conduire au mélange des α et β -méthyl glycosides du désoxy-2 glucose 5. Ceux-ci sont transformés (α, α' -diméthoxy-toluène, TSOH) en acétals benzylidéniques 6a et 6b (rapport $\frac{6a}{6b} = 4/1$), l'anomère α -6a¹¹ étant isolé par cristallisation (Rdt 58% à partir du tri-O-acétyl-glucal). Ce dernier, estérifié par le chlorure de l'acide méthanesulfonique dans la pyridine, donne le dérivé 6c¹² (Rdt quant.), dont l'azidolyse (NaN_3 , HMPT, 4h, 150°) fournit majoritairement l'azidosucre 7¹² (Rdt 79%). L'ouverture du cycle acétalique (NBS, CCl_4 , reflux)¹³ conduit ensuite au dérivé 8a ($[\alpha]_D + 39^\circ$, $CHCl_3$; Rdt quant.), qui, traité par le méthanolate de sodium, donne 8b (F 105°; $[\alpha]_D + 149^\circ$, CH_3OH ; Rdt quant.).

Le couplage de 8b avec l'acétyl-di-O-acétyl-3,4 didésoxy-2,6 L-lyxo-hexopyrannose 2 (TSOH, benzène, 2h., température ambiante) fournit de façon très stéréosélective le disaccharide bromé 9a (F 121-2°; $[\alpha]_D + 43^\circ$, $CHCl_3$; Rdt 60%). L'énose 10a (F 126°; $[\alpha]_D - 8^\circ$, $CHCl_3$) est ensuite obtenu par action du fluorure d'argent dans la pyridine sur 9a (Rdt 60%). Enfin, l'hydrogénation de la double liaison, effectuée en présence d'anhydride acétique (Pd/C 10%, éthanol) ou de formaldéhyde (NiRaney, éthanol) conduit respectivement au disaccharide N-acétylé 1b ($[\alpha]_D - 97^\circ$, $CHCl_3$. RMN 400 MHz $CDCl_3$: H-1, dd à 4,42ppm, J = 9, J' = 2; H'-1, s élargi à 5,02ppm, Rdt 68%) et, après action d'une solution saturée d'ammoniac dans le méthanol, au disaccharide N,N-diméthylé 1c ($[\alpha]_D - 77^\circ$, CH_3OH . RMN 400 MHz $CDCl_3$: H-1, dd à 4,33ppm, J = 10, J' = 1,5; H'-1, dd à 4,96ppm, J = 3,5, J' < 1. Rdt 50%). Selon la suite de réactions habituelle (1. $Ba(OH)_2 \cdot 2$. $(CF_3CO)_2O$, 3. CH_3OH), 1b donne le dérivé N-trifluoroacétylé 1d (F 167°; $[\alpha]_D - 111^\circ$, CH_3OH . Rdt 60%).

Les dérivés 1b, c, d, se sont révélés impropres à la réalisation du couplage projeté avec des génines du type anthracyclinone. En effet, l'hydrolyse spécifique du méthyl glycoside est impossible; ainsi, traité par l'acide acétique aqueux (v/v, 48h à la température ambiante), 1d fournit, après acétylation pyridinée, le mélange des deux sucres constitutifs, c'est-à-dire le dérivé 2 et le β -méthyl glycoside de la O-acétyl-N-trifluoroacétyl-L-daunosamine 3c (F 170°; $[\alpha]_D - 22^\circ$, $CHCl_3$), ce résultat confirmant par ailleurs la structure du disaccharide. C'est pourquoi nous avons été conduits à remplacer la fonction méthoxyle anomérique par une fonction benzyl glycoside facile à couper par hydrogénéolyse. Celle-ci ne pouvait être introduite au début de la synthèse en raison de la réactivité du groupe benzyle dans les conditions d'ouverture du cycle benzylidénique^{13b}. Une transglycosidation ($PhCH_2OH$, TSOH, hexane, reflux Dean-Stark, 2h) au niveau de 8a permet d'obtenir le mélange thermodynamique des seuls benzyl glycosides 8c et

et 8d (rapport 8c/8d : 55/45). L'anomère α -D 8c (F 120-5° ; $[\alpha]_D + 82^\circ$, CHCl₃) est isolé par cristallisation (CH₂Cl₂ - hexane), tandis que les eaux-mères enrichies en anomère β -D, traitées dans les conditions de la réaction fournissent à nouveau le dérivé 8c (Rdt 80% après trois opérations). Après action du méthanolate de sodium sur 8c donnant 8e, ce dernier est couplé avec le dérivé 2 et conduit au disaccharide 9b ($[\alpha]_D + 71^\circ$, CHCl₃ ; Rdt 50%). Celui-ci, traité par le fluorure d'argent, fournit le disaccharide insaturé 10b (F 160-1° ; $[\alpha]_D + 9^\circ$, CHCl₃ ; Rdt 30%), dont l'hydrogénation (H₂, Pd/C 10%, Ac₂O, NEt₃, AcOEt) donne le disaccharide 1e désiré ($[\alpha]_D - 38^\circ$, CHCl₃ ; Rdt 50%).

La synthèse des disaccharides 1b, c, d, e représente la première approche réalisée jusqu'ici de la préparation par hémisynthèse de toute une classe d'anthracyclines naturelles douées de propriétés antibiotiques et antitumorales. Le couplage avec des anthracyclines, qui, à l'état naturel, ne sont liées qu'à un seul sucre, telle la daunomycine, devrait également permettre d'accéder à des analogues susceptibles de présenter un index thérapeutique plus favorable que les anthracyclines actuellement utilisées dans le traitement des tumeurs humaines.

Références et Notes

1. T. Oki, *J. Antibiotics*, 30 (suppl.), S.70 (1977).
2. J. Boivin, M. Païs et C. Monneret, *C. R. Acad. Sci. (Paris), Série C*, 256, 51 (1978) ; T.M. Cheung, D. Horton et W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, 58, 139 (1977).
3. D. Horton et W. Weckerle, *Carbohydr. Res.*, 44, 227 (1975).
4. E.F. Fuchs, D. Horton, W. Weckerle et E. Winter-Mihaly, *J. Med. Chem.*, 22, 406 (1979).
5. Tous les dérivés décrits avec des caractéristiques physiques précises présentent une analyse correcte.
6. J. Boivin, C. Monneret et M. Païs, *Tetrahedron Letters*, 1111 (1978).
7. H.S. El Khadem et A. Liav, *Carbohydr. Res.*, 74, 199 (1979).
8. S. Penco, G. Franchi et F. Acamone, *Ger. Offen.* 2751395 [Chem. Abstr., 89, 110283q (1978)].
9. L'intervention de facteurs électroniques dus à la présence d'une fonction aminée en C-3 cis par rapport à l'hydroxyle en C-4 est très probablement à exclure, car il n'a pas été non plus possible de coupler le dérivé 2 et le 0-benzyl-3 didésoxy-2,6- -L-lyxo-hexopyranoside de méthyle. Cependant, les résultats observés ne permettent pas de choisir entre un manque de réactivité de l'hydroxyle en C-4 de la daunosamine (il a été montré récemment que des couplages mettant en jeu l'hydroxyle axial en C-4 de sucres peuvent être réalisés avec un bon rendement) et une forte labilité en milieu acide de la liaison glycosidique formée.
10. K. Tasuta, F. Fujimoto, M. Kinoshita et S. Umezawa, *Carbohydr. Res.*, 54, 85 (1977).
11. B. Flaherty, W.G. Overend et N.R. Williams, *J. Chem. Soc. (C)*, 398 (1966).
12. J. Kovar, V. Dienstbierova et J. Jary, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, 32, 2498 (1967)
13. a) S. Hanessian, *Carbohydr. Res.*, 2, 86 (1966) ;
b) S. Hanessian et N.R. Plessas, *J. Org. Chem.*, 34, 1035 (1969).
14. D.D. Cox, E. Kurt Metzner et E.J. Reist, *Carbohydr. Res.*, 62, 245 (1978).
P. Sinaÿ, *Pure and Appl. Chem.*, 50, 1445 (1978)

(Received in France 10 March 1980)