

## SYNTHÈSE DES NÉOTHRAMYCINES

Ratremaniaina Z. Andriamialisoa et Nicole Langlois\*

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S.  
91190 Gif-sur-Yvette, France

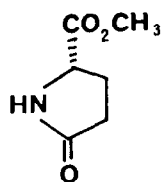
**Summary :** The antibiotic antitumour neothramycins 1 and their analogues 3 were synthesized through regioselective partial reduction of the acyclic imides 15 and 7 leading to the carbinolamides 16 and 10. Simultaneous reduction and deprotection of the intermediates 18 afforded the title compounds.

Les néothramycines A et B (1) découvertes par H. Umezawa et coll<sup>1</sup> se distinguent des autres antibiotiques antitumoraux appartenant au groupe des pyrrolo-benzodiazépines-[1,4] par leur faible toxicité<sup>2</sup>. La présence d'une fonction imine et d'une fonction carbinolamide dans ces molécules rend leur synthèse difficile : jusqu'à présent, un seul exemple a été décrit dans lequel la dernière étape, formation du cycle pyrrolidine, ne s'effectue qu'avec un faible rendement<sup>3</sup>. Dans la synthèse présentée ici, l'utilisation du L-pyroglutamate de méthyle 2, comme synthon chiral facilement accessible, évite cette cyclisation difficile.

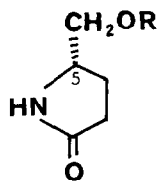
Lors de la préparation, à partir de N-acyl imidates, des analogues racémiques 3<sup>4</sup> (accessibles également par une autre voie décrite très récemment<sup>5</sup>), nous avons montré que les N-o-nitrobenzoyl hydroxyméthyl-5 méthoxy-2 pyrrolidines 4 peuvent constituer des intermédiaires-clés. Une synthèse de ces intermédiaires 4a et 4b de configuration 5S a donc été réalisée de la manière suivante :

Le L-pyroglutamate de méthyle 2 est réduit en hydroxyméthyl-5S pyrrolidone-2 5, pour éviter la possibilité d'une racémisation au cours de l'étape de N-benzoylation et la fonction alcool primaire ainsi obtenue est protégée par formation de l'éthoxy-éthyl éther 6<sup>6</sup> (Rdt global : 70%). Le traitement de l'anion dérivé du composé 6 (NaH, THF, KI) par le chlorure d'o-nitrobenzoyl fournit les N-o-nitrobenzoyl (éthoxy-éthoxyméthyl)-5S pyrrolidones-2 7 (Rdt : 98%).

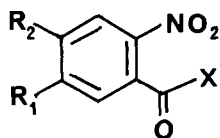
Contrairement au cas des imides cycliques, la réduction partielle d'imides de ce type a été peu étudiée<sup>4,5,7</sup>. La méthode développée par W.N. Speckamp pour la préparation de précurseurs d'ions N-acylimmonium<sup>7</sup>, appliquée à l'alcool 8 obtenu par déprotection du composé 7, ne conduit pas aux N-o-nitrobenzoyl hydroxyméthyl-5S méthoxy-2 pyrrolidines 4 attendues.



2     5 R = H



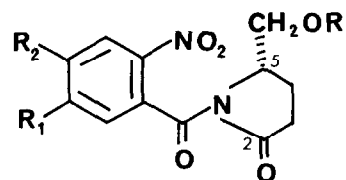
6 R = CH(CH<sub>3</sub>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



12 R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, X = H,  
R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

13 R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, X = OH,  
R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

14 R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, X = Cl,  
R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

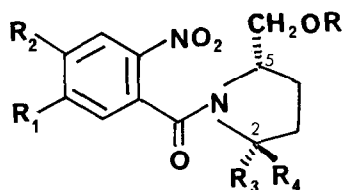


7 R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H, R = CH(CH<sub>3</sub>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

8 R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R = H

15 R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

R = CH(CH<sub>3</sub>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>



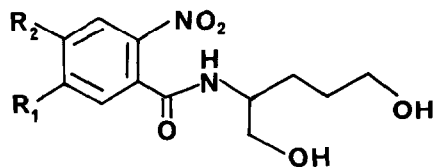
4a R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H; R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>

4b R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>

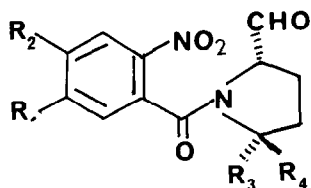
10 R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, OH;  
R = CH(CH<sub>3</sub>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

16 R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>;  
R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, OH; R = CH(CH<sub>3</sub>)OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

17 R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, OH; R = H



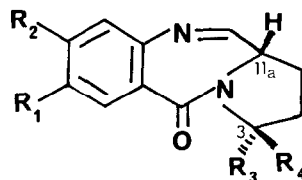
9 R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = H



11a R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H; R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>

11b R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>

18 R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>; R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> = H, OH



3a R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = H; R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>

3b R<sub>1</sub> = R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = H; R<sub>4</sub> = OCH<sub>3</sub>

1a R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>3</sub> = OH; R<sub>4</sub> = H  
néothramycine A

1b R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>; R<sub>2</sub> = R<sub>4</sub> = OH; R<sub>3</sub> = H  
néothramycine B

Les conditions de la réaction ( $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ ,  $\text{H}^+$ ) provoquent l'ouverture du cycle pyrrolidine et la formation du composé 9. L'hydrure de diisobutyl-aluminium (DIBAH), déjà utilisé par E. Winterfeldt pour la réduction d'imides cycliques<sup>8</sup> donne de meilleurs résultats : la réduction contrôlée des imides 7, par un excès de réactif à basse température ( $-70^\circ\text{C}$ ) fournit les diastéréoisomères 10 avec une bonne régiosélectivité (80%). La déprotection ( $\text{TsOH}$ ,  $\text{THF-H}_2\text{O}$ ,  $20^\circ\text{C}$ ) des groupes hydroxyméthyles de ces composés conduit directement, en présence de méthanol, aux éthers de carbinolamides 4 (Rdt : 87%). La proportion relative des épimères 4a/4b varie de 9/1 à 6/4 selon les conditions expérimentales.

Bien que les néothramycines 1a et 1b, épimères en  $\text{C}_3$ , ne soient pas séparables<sup>9</sup>, le composé 4a et le composé 4b sont isolés avant les deux dernières étapes menant aux analogues des néothramycines moins fonctionnalisées, 3a et 3b, ceci pour vérifier l'absence d'épimérisation au niveau de leur carbone 5. Chacun de ces composés est donc oxydé ( $\text{DMSO}$ ,  $\text{SO}_3$ -pyridine,  $20^\circ\text{C}$ ), spécifiquement en aldéhyde correspondant 11a (Rdt 90%) et 11b (96%). La réduction du groupe nitro de 11a et 11b ( $\text{Ni Raney}$ ) et la cyclisation in situ en imines fournissent respectivement les pyrrolo-benzodiazépines (11aS) 3a (Rdt : 67%) et (11aS) 3b (78%).

La synthèse des néothramycines 1 par cette voie nécessite la préparation d'un acide aromatique convenablement substitué 13 (où  $\text{R}_2$  est une fonction phénol protégée). La méthode classique de nitration de l'acide benzyloxy-4 méthoxy-3 benzoïque<sup>3</sup> ne nous paraît pas satisfaisante en raison de la régiosélectivité médiocre de la nitration simultanée du groupe benzyle. Une voie plus efficace consiste à préparer le dérivé O-benzylé de la nitro-6 vanilline 12 (Rdt : 100%), obtenue par action du méthanolate de sodium sur le nitro-6 pipéronal<sup>10</sup>. L'oxydation de la O-benzyl nitro-6 vanilline 12 en acide 13 par le permanganate de potassium est quantitative. L'action du chlorure d'acide correspondant 14 (Rdt : 100%) sur l'anion de l'(éthoxy-éthoxyméthyl)-5S pyrrolidone-2 6, conduit aux imides 15 (65%), réduites par un excès de DIBAH en carbinolamides 16 (Rdt : 80%).

La déprotection du groupe hydroxyméthyle de 16 en milieu  $\text{THF-H}_2\text{O}$  fournit les diols 17 (Rdt : 85%) qui, peu stables, sont oxydés sans purification en aldéhydes 18 (Rdt : 60%). Les néothramycines 1a et 1b, obtenues directement à partir de 18 (40%), par réduction du groupe nitro, débenzylation et cyclisation spontanée de l'amine intermédiaire, ont été identifiées aux composés naturels.

L'utilisation du synthon chiral 2 dans ce schéma général, devrait également permettre d'accéder à des analogues structuraux des néothramycines présentant une plus grande stabilité chimique et les recherches s'orientent dans cette direction.

Remerciements :

Les auteurs remercient le Professeur H. Umezawa pour la fourniture de spectres et d'un échantillon de néothramycines.

Références et Notes :

1. T. Takeuchi, M. Miyamoto, M. Ishizuka, H. Naganawa, S. Kondo, M. Hamada et H. Umezawa, J. Antibiotics, 29, 93 (1976).
2. H. Fujita, K. Ogawa, A. Okada, T. Kusama, K. Kajii, S. Suga et K. Kimura, J. Antibiotics, 35, 1093 (1982).
3. M. Miyamoto, S. Kondo, H. Naganawa, K. Maeda, M. Ohno et H. Umezawa, J. Antibiotics, 30, 340 (1977).
4. a. R.Z. Andriamialisoa et N. Langlois, "Synthetic approaches to neothramycins", ESOC IV, Aix-en-Provence, 2 - 6 septembre 1985.  
b. N. Langlois et R.Z. Andriamialisoa, Étude de nouvelles voies d'accès aux néothramycines, antibiotiques antitumoraux du groupe des pyrrolobenzodiazépines- [1,4] , XXIèmes Rencontres Internationales de Chimie Thérapeutique, Reims, 11 - 13 septembre 1985.
5. M. Mori, M. Kimura, Y. Uozumi et Y. Ban, Tetrahedron Letters, 26, 5947 (1985).
6. S. Saijo, M. Wada, J. Himizu et A. Ishida, Chem. Pharm. Bull., 28, 1449 (1980).
7. a. J.C. Hubert, J.B.P.A. Wijnberg et W.N. Speckamp, Tetrahedron, 31, 1437 (1975). b. W.N. Speckamp et H. Hiemstra, Tetrahedron, 41, 4367 (1985).
8. E. Winterfeldt, Synthesis, 617 (1975).
9. H. Umezawa, communication personnelle.
10. S. Kobayashi, M. Kihara and Y. Yamahara, Chem. Pharm. Bull. 25, 3113 (1978).

(Received in France 13 January 1986)