

REDUCTION ELECTROCHIMIQUE DE LA FONCTION AMIDE D'UN COMPOSE ANTITUMORAL, L'ECHINOSPORINE

Dominique Deprez, Rodolphe Margraff, Jean Bizot et Jean-Pierre Pulicani

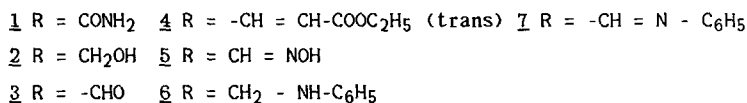
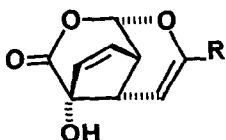
RHONE-POULENC SANTE, Centre de Recherches de Vitry

13 Quai Jules Guesde - 94403 VITRY SUR SEINE Cedex

Summary : The electrochemical reduction of the amide group of echinosporine on mercury leads to the corresponding alcohol or aldehyde according to the operative conditions, with no hydrolysis of the lactone function.

L'échinosporine 1 est un produit naturel, d'origine microbienne (Streptomyces echinosporus MK-213) qui possède, à côté d'une très faible activité antibiotique, une activité antitumorale intéressante (1). Nous avons montré qu'il était possible de réduire électrochimiquement la fonction amide primaire (2) sans hydrolyser la fonction lactone.

Du point de vue électroanalytique, une solution $10^{-3}M$ de 1 dans un mélange acétonitrile/tampon phosphate pH = 2,15 (50/50) (3) ne provoque qu'une avancée de 150 mV du front de réduction du milieu sur goutte de mercure : le front de réduction passe de - 2,1 V à - 1,95 V/ECS. Toutefois, l'électrolyse d'une solution $10^{-2}M$ de 1, effectuée à - 1,95 V sur nappe de mercure, conduit à la réduction de la fonction amide en alcool primaire 2 avec un rendement de 27 % en produit isolé, purifié (4, 5) et caractérisé par RMN, IR et SM (6).



L'obtention préférentielle de l'aldéhyde 3 à partir de 1 peut être réalisée par une électrolyse en milieu aqueux (tampon phosphate pH = 2,15) à un potentiel de - 1,95 V. Une extraction discontinue au chlorure de méthylène permet d'obtenir cet aldéhyde avec un rendement de 31 %. Ce composé est caractérisé par ses spectres (7) et par sa réaction dans le toluène à 80°C avec (C₆H₅)₃P = CH-COOC₂H₅, qui fournit 4 quantitativement (8).

L'électrolyse de 1 à la concentration de $10^{-2}M$, menée dans les mêmes conditions en présence d'hydroxylamine ($2 \cdot 10^{-2}M$), fournit avec un rendement de 33 % l'oxime 5 qui est caractérisée par SM et RMN (9).

De même, une réduction en présence d'aniline $2 \cdot 10^{-2}M$ permet d'isoler avec un rendement de 15 % l'amine 6 (10), elle-même vraisemblablement issue de l'imine 7 non isolée.

Le produit 4 s'est révélé totalement dénué de cytotoxicité alors que le produit 3 n'a conservé qu'une partie de la cytotoxicité et des propriétés antitumorales du produit de départ 1.

Références et notes

- ① - T. Sato, I. Kawamoto, T. Oka et R. Okachi, J. Antibiotics, 1982, **35**, 266.
- ② - Réduction électrochimique des amides : cf. L. Ebersson et J.H.P. Utley, "Carboxylic acids and derivatives", in "Organic Electrochemistry", M.M. Baizer et H. Lund ; éd. M. Dekker, New-York, 1983, p. 384.
- ③ - H₃PO₄ 0,1 M/NaH₂PO₄ 0,1 M : 1 volume + acétonitrile : 1 volume
- ④ - Analyse CCM sur silicagel Merck F 254, système éluant dichloro-1,2 éthane - méthanol 80/20 (v/v)

Produit	1	2	3	4
Rf	0,37	0,50	0,39	0,62
Coloration à la vanilline	Violet	Bleu	Rouge	Bleu

- ⑤ - Produits séparés sur colonnes de Silicagel Merck F 254, éluant acétate d'éthyle, et purifiés sans optimisation des rendements.

⑥ - 2 : C₁₀H₁₀O₅

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) : δ = 2,90 (m, H_{4a} et H_{7a}), δ = 3,90 (d, J = 6 Hz, CH₂OH), δ = 5,20 (s, H₄), δ = 5,25 (d, J = 6 Hz, CH₂OH), δ = 5,95 (s. large, H₁) δ = 6,20 (d, J = 5 Hz, H₆), δ = 6,40 (d.d, J = 5 Hz et J = 6,5 Hz, H₇), δ = 6,60 (s., C-OH).

IR (FMIR, CH₂Cl₂) : 3360, 1750, 1680, 1600 cm⁻¹.

SM : m/z = 210.

⑦ - 3 : C₁₀H₈O₅

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) : δ = 3,05 (m, H_{7a}), δ = 3,26 (m, H_{4a}), δ = 6,12 (s., H₁), δ = 6,28 (d., J = 5 Hz, H₆), δ = 6,44 (d.d, J = 5 et J = 6,5 Hz, H₇), δ = 6,53 (d., J = 6,5 Hz, H₄), δ = 9,39 (s., CHO).

IR (KBr) : 3480, 1770, 1690, 1640, 1600 cm⁻¹.

SM : m/z : 208.

⑧ - 4 : C₁₄H₁₄O₆ (recristallisation/eau-acétone, aiguilles jaunes)

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) : δ = 1,32 (t., J = 7,5 Hz, CH₃), δ = 3,00 (m. H_{7a}), δ = 3,20 à 4,00 (massif, OH), δ = 3,25 (t. large, J = 5 Hz, H_{4a}), δ = 4,22 (q. J = 7,5 Hz, CH₂), δ = 5,55 (d. J = 6,5 Hz, H₄), δ = 5,92 (s. large, H₁), δ = 6,22 (d. J = 6,5 Hz, H₆), δ = 6,38 (d.d., J = 5 Hz et J = 6,5 Hz, H₇), δ = 6,26 et δ = 7,00 (d., J = 15,5 Hz, CH = CH trans).

IR (KBr) : 3430, 1760, 1750, 1710, 1690, 1645, 1615 et 970 cm⁻¹.

⑨ - 5 : C₁₀H₉O₅N

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) : δ = 2,98 (m., H_{4a} et H_{7a}), δ = 5,65 (d., J = 5 Hz, H₄), δ = 6,00 (s. large, H₁), δ = 6,18 (d., J = 6,5 Hz, H₆), δ = 6,38 (d.d., J = 5 Hz et J = 6,5 Hz, H₇), δ = 6,58 (s., C-OH), δ = 7,62 (s., CH = N), δ = 11,30 (s., = N-OH).

SM : m/z : 223.

⑩ - 6 : C₁₆H₁₅O₄N

RMN ¹H (250 MHz, DMSO) : δ = 2,83 (massif, H_{4a} et H_{7a}), δ = 3,66 (d., J = 5 Hz, CH₂ NH), δ = 5,12 (d., J = 6 Hz, H₄), δ = 5,93 (s. large, H₁), δ = 6,15 (d. J = 5 Hz, H₆), δ = 6,35 (d.d., J = 5 Hz et J = 6,5 Hz, H₇), δ = 6,40 (s. C-OH), δ = 6,45 (m., aromatique ortho et para), δ = 7,10 (t., J = 7 Hz, aromatique méta).

SM : m/z : 285.

Remerciements : Nous remercions vivement Monsieur le Professeur CAUQUIS pour les précieux conseils et l'aide qu'il a apportés lors de la rédaction de ce mémoire.

(Received in France 2 July 1987)