

Contribution à la synthèse totale de la vancomycine et de la teicoplanine

Michèle Bois-Choussy¹ chargée de recherche, Caroline Vergne² docteur, Luc Neuville³ docteur, Jieping Zhu⁴ chargé de recherche

La vancomycine **1** est un antibiotique glycopeptidique isolé en 1955 de l'*Amycolatopsis orientalis* et utilisé depuis lors contre les bactéries Gram-positives résistantes aux antibiotiques β -lactamiques. Elle fut pendant un temps la seule arme de lutte contre les staphylocoques dorés ou les entérocoques multirésistants, redoutables en milieu hospitalier. A l'heure actuelle, plus de 200 glycopeptides, isolés de 45 organismes différents, sont connus. Mais parmi eux, seule la teicoplanine **2** est venue s'ajouter à la vancomycine **1** (figure 1) en thérapeutique humaine [1].

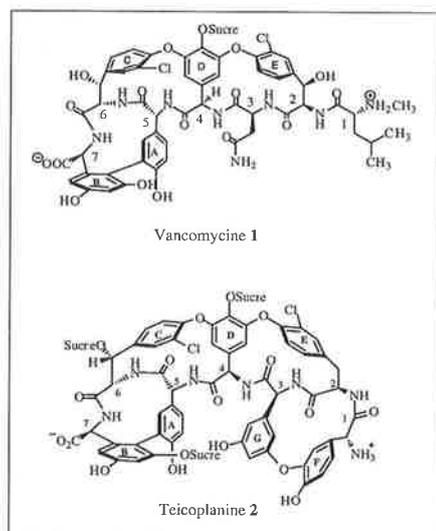


Figure 1.

Jieping Zhu est le lauréat 1999 du Prix ACROS-SFC.

Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex.

¹ Tél. : 01.69.82.31.07. Fax : 01.69.07.72.47.
E-mail : choussy@icsn.cnrs-gif.fr

² Tél. : 01.69.82.31.07. Fax : 01.69.07.72.47.
E-mail : vergne@icsn.cnrs-gif.fr

³ E-mail : neuville@scs.uiuc.edu

⁴ Tél. : 01.69.82.31.31. Fax : 01.69.07.72.47.
E-mail : zhu@icsn.cnrs-gif.fr

Leur activité biologique se traduit par l'inhibition de la biosynthèse de la paroi des bactéries Gram-positives. Les glycopeptides agissent en se fixant sur le D-alanyl-D-alanine, empêchant ainsi la consolidation de la charpente de la paroi bactérienne qui ne peut acquiescer une structure stable et rigide.

L'architecture moléculaire complexe associée à une activité antibiotique très importante ont suscité un intérêt pluridisciplinaire. La récente apparition de bactéries résistantes à la vancomycine a provoqué un nouvel engouement pour la recherche dans ce domaine [2].

En ce qui concerne la synthèse totale, l'équipe d'Evans a rapporté la synthèse d'un bicyclic **3** en 1989 [3], et d'un cycle à 12-chaînon **4** en 1993 (figure 2) [4]. Il était donc fort raisonnable de prédire que la synthèse totale aboutirait rapidement. Cela ne fut pourtant pas le cas. L'incompatibilité des méthodes pour accéder à ces deux sous-unités et le manque de contrôle de la chiralité planaire et de la chiralité axiale expliquent peut-être, pour une part, cette réalité. Cette constatation a clairement indiqué la nécessité de développer

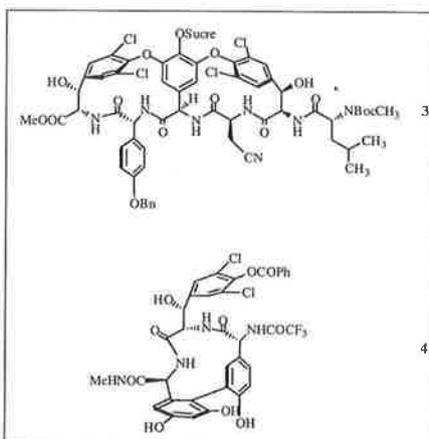


Figure 2.

une nouvelle réaction de cyclisation afin d'envisager la synthèse totale.

La synthèse de la vancomycine a été abordée au laboratoire au début de l'année 1993 et nous avons focalisé nos efforts sur la synthèse de macrocycle C-O-D et D-O-E contenant une liaison éther biaryle endocyclique, en espérant résoudre les principales difficultés rencontrées par nos prédécesseurs [5] et pouvoir :

1) augmenter le rendement de cyclisation ;

2) éviter les conditions dures, défavorables pour la synthèse de produits fragiles ;

3) introduire un seul substituant en *ortho* de la liaison éther biaryle ;

4) étudier l'atropodiasélectivité, problème fondamental peu connu.

En effet, dans la structure de la vancomycine, la rotation de la liaison éther biarylique est empêchée, rendant les deux positions *ortho* de la liaison éther diastéréotopiques. Ainsi, l'introduction d'un substituant dans l'une de ces deux positions créera une chiralité planaire.

Il nous est apparu que la réaction de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) intramoléculaire satisfaisait bien aux critères cités ci-dessus (schéma 1). Les groupements nitro et fluoro furent judicieusement choisis pour leur rôle à divers stades de la séquence synthétique. Le fluor est connu pour être, dans le mécanisme de S_NAr , le meilleur groupement partant surtout vis-à-vis d'un nucléophile dur comme l'aryloxyde ; le groupement nitro, quant à lui, joue un rôle activateur très fort pour la réaction de cyclisation, et il permettra ultérieurement d'accéder de manière régiospécifique au substituant (Cl, OH ou H) porté par les produits naturels. Effectivement, le traitement du substrat

5 avec une base faible dans le DMF conduit au composé cyclique **6** avec un excellent rendement (*schéma 1*) [6]. Les conditions douces pour effectuer cette cycloéthérisation sont idéales pour son application à la synthèse totale de la vancomycine, qui contient des acides aminés très sensibles à la racémisation. La généralité de cette méthode a ensuite été démontrée en synthétisant les macrocycles de tailles diverses (13, 14, 15, 16, 17, 22 et 28 chaînons) avec différents enchaînements.

Nous limiterons ici notre discussion sur l'approche synthétique de la famille de la vancomycine développée au laboratoire. Notre stratégie consiste en une macrolactamisation transannulaire et trois réactions S_NAr dont une intermoléculaire pour la formation de la liaison biaryle et deux intramoléculaires pour les liaisons éthers biaryliques (*figure 3*).

Synthèse du bis-macrocycle C-O-D-O-E (16+14) de la vancomycine et tri-macrocycle C-O-D-O-E-F-O-G (16+16+14) de la teicoplanine

Une double cyclisation, par deux réactions S_NAr intramoléculaires effectuées de façon « one-pot », a tout d'abord été étudiée. Mis à part la difficulté de la cyclisation, il faut noter que deux chiralités planaires seront créées lors de la cyclisation conduisant ainsi à 4 atropoisomères possibles.

Les meilleures conditions opératoires (CsF, DMF, -5 °C) ont été déterminées pour promouvoir la cyclisation d'une façon atropodiasélective qui conduit au seul atropoisomère **8** avec un rendement de 55-60 % [7]. La détermination de la stéréochimie repose sur une étude approfondie des spectres RMN (COSY, NOESY, NOEDIFF). La présence des effets NOE entre H28/H25 et H14/H20 est caractéristique de l'atropostéréochimie du composé **8**. Il n'y a pas d'épimérisation dans ces conditions comme le prouve la récupération intégrale de **7b** traité dans les conditions de macrocyclisation.

Un autre schéma (*schéma 2*) de synthèse, caractérisé par les deux cycloéthérisations séquentielles, a permis d'obtenir les 4 atropoisomères du

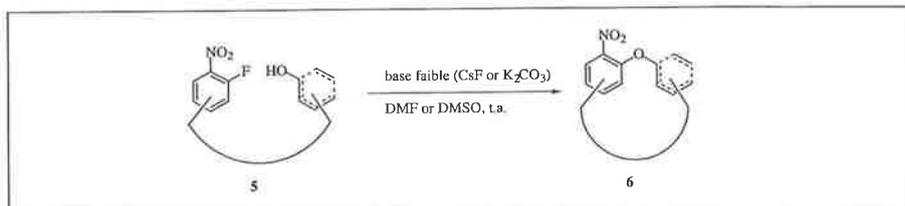


Schéma 1.

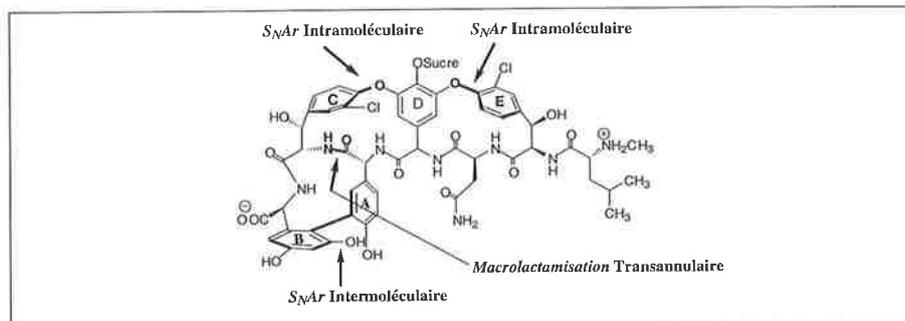


Figure 3.

bicycle C-O-D-O-E de la vancomycine. Seule la synthèse conduisant à l'atropoisomère naturel est décrite dans le schéma 3 [8]. L'introduction du chlore a été réalisée sur le bicycle grâce à une réaction de Sandmeyer modifiée mise au point au cours de ce travail [9].

Un tricycle C-O-D-O-E-F-O-G (16+16+14, **13**) de la teicoplanine (*schéma 4*) a également été synthétisé impliquant trois réactions de S_NAr intramoléculaire [10]. Le produit tricyclique **13** est l'intermédiaire synthétique le plus avancé vers la synthèse totale de la teicoplanine.

Macrocycle contenant des liaisons aryle-aryle et éther biarylique de la vancomycine

Nous nous sommes ensuite intéressés à la construction du macrocycle à 12-chaînons contenant une liaison biaryle de la vancomycine. Notre stratégie, totalement différente de celles décrites dans la littérature, consiste en la formation d'un macrocycle à 22-chaînons AB-C-O-D, suivie d'une macrolactamisation transannulaire conduisant au

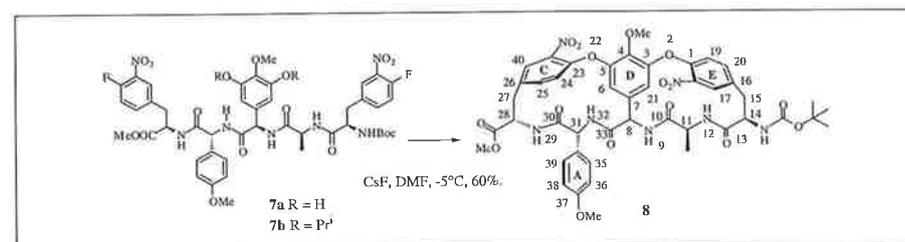


Schéma 2.

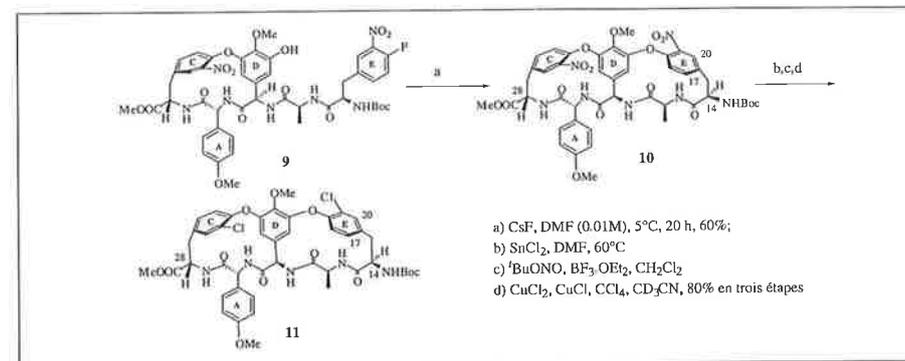


Schéma 3.

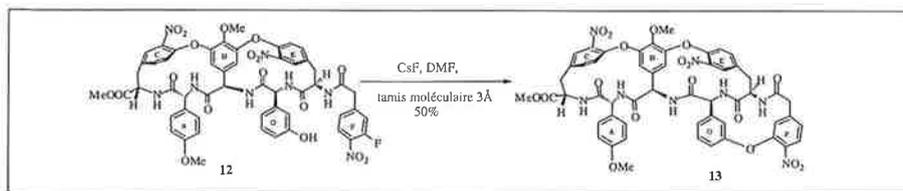


Schéma 4.

bicycle désiré en une seule opération (schéma 5) [11].

L'étape clé de la synthèse du composé **16** était la formation d'une liaison biaryle encombrée. Une voie de synthèse convergente basée sur une réaction de S_NAr intermoléculaire (méthode de Meyers) a été mise au point. Ainsi, la transformation du bromure d'aryle **17** en Grignard suivi du couplage avec l'oxazoline **18** donne le biaryle **19** avec un excellent rendement (schéma 6). La déprotection sélective des deux oxazolines suivie des transformations classiques conduit au composé **16**.

Les macrocycles à 22-chaînon sont obtenus sous forme de deux atropoisomères avec un rendement de 74 % (seul l'atropoisomère de configuration naturelle **20** est montré dans le schéma 7). L'oxydation suivie d'une *N*-déprotection donnent le composé **15** précurseur de la cycloamidation transannulaire.

Des essais de cycloamidation réalisés sur le composé **15** n'ont pas donné les résultats escomptés à ce stade. Néanmoins, dans une réaction témoin, le couplage du composé **21** avec *L*-Ala-OMe donne le produit **22** avec un excellent rendement montrant ainsi la faisabilité de cette stratégie.

Conclusion

La vancomycine est considérée comme l'un des « molecular summits » pour les chimistes de synthèse [12]. Les résultats obtenus dans notre laboratoire ont beaucoup contribué à l'avancement de ce domaine : pour la construction de macrocycle contenant une liaison éther arylique, notre méthode de cycloéthérification a en effet supplanté les autres. A la suite de développement de cette cycloéthérification, trois synthèses totales de l'aglycone de la vancomycine (Evans

[13], Nicolaou [14] et Boger [15]) et une synthèse totale de la vancomycine [16] ont récemment été réalisées. Evans et Boger l'ont utilisée pour la construction du bicycle C-O-D-O-E (**16+16**), alors que Nicolaou l'a modifiée en remplaçant le nitro par le triazène

comme groupement activateur. La dernière étape clé de la synthèse d'Evans utilisant cette méthode de cyclisation est décrite dans le schéma 8.

Mis à part l'application dans la synthèse de la vancomycine, cette cycloéthérification nous a permis d'accéder à plusieurs familles de produits naturels, difficilement accessibles auparavant (figure 4) [17].

La synthèse à haut débit utilisant cette méthode de cyclisation a également été mise au point sur support solide [18].

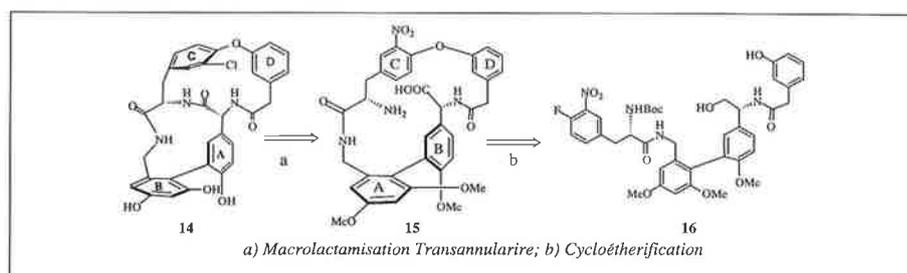


Schéma 5.

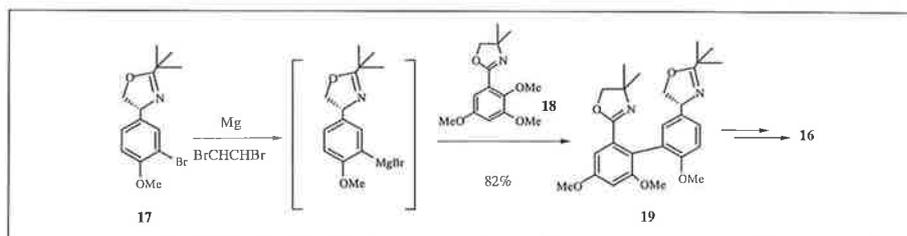


Schéma 6.

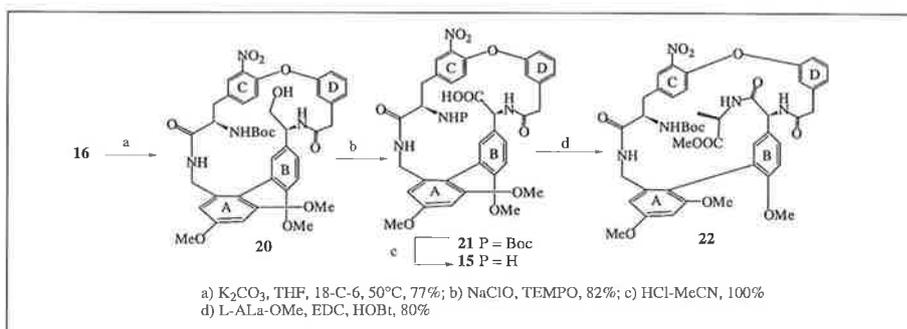


Schéma 7.

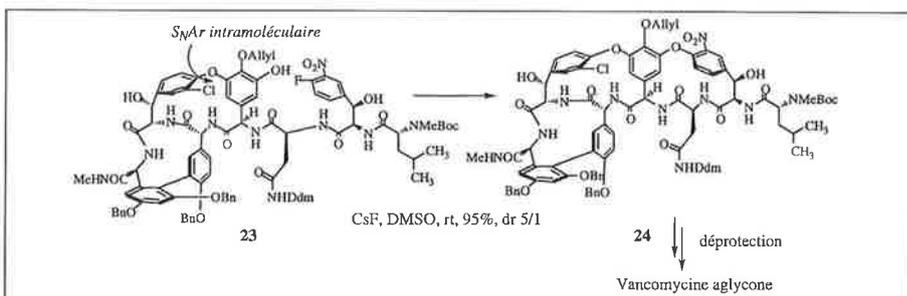


Schéma 8.

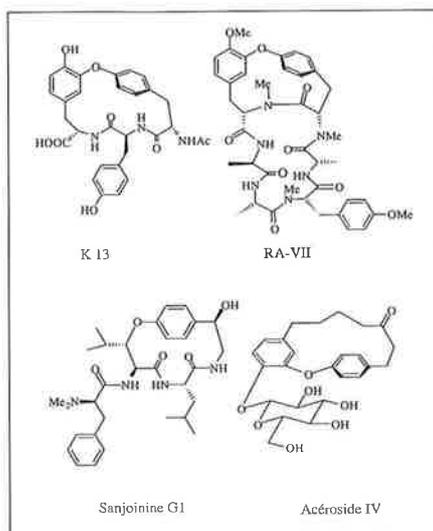


Figure 4.

Références et note

- [1] (a) Williams D.H., Bardsley B., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 1173-1193 ; (b) Nicolaou K.C., Boddy C.N.C., Bräse S., Winssinger N., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 2097-2152.
- [2] Zhu J., *Exp. Opin. Ther. Patents*, **1999**, *9*, p. 1005-1019.
- [3] Evans D.A., Ellman J.A., DeVries K.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, p. 8912-8914.
- [4] Evans D.A., Dinsmore C.J., Evrard D.A., DeVries K.M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, p. 6426-6427.
- [5] Rama Rao A.V., Gurjar M.K., Reddy L. Rao A.S., *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, p. 2135-2167.
- [6] Zhu J., *Synlett*, **1997**, p. 133-144.
- [7] Beugelmans R., Bois-Choussy M., Vergne C., Bouillon J.P., Zhu J., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1996**, p. 1029-1030.
- [8] Vergne C., Bois-Choussy M., Beugelmans R., Zhu J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 1403-1406.
- [9] Vergne C., Bois-Choussy M., Zhu J., *Synlett*, **1998**, p. 1159-1161.
- [10] Bois-Choussy M., Vergne C., Neuville L., Beugelmans R., Zhu J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 5795-5798.
- [11] Neuville L., Bois-Choussy M., Zhu J., *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, sous presse.
- [12] Service R.F., *Science*, **1999**, *285*, p. 784-187.
- [13] Evans D.A., Wood M.R., Trotter B.W., Richardson T.I., Barrow J.C., Katz J.L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, p. 2700-2704, 2704-2708.
- [14] Nicolaou K.C., Natarajan S., Li H., Jain N.F., Hughes R., Solomon M.E., Ramanjulu J.M., Boddy C.N.C., Takayanagi M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1998**, *37*, p. 2708-2714, 2714-2716, 2717-2719.
- [15] Boger D.L., Miyazaki S., Kim S.H., Wu J.H., Loiseleur O., Castle S.L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, p. 3226-3227.
- [16] Nicolaou K.C., Mitchell H.J., Jain N.F., Winssinger N., Hughes R., Bando T., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, *38*, p. 240-244.
- [17] Beugelmans R., Bigot A., Zhu J., *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, p. 7391-7394 ; (b) Bigot A., Tran Huu Dau M.E., Zhu J., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, p. 6283-6296 ; (c) Laïb T., Zhu J., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 83-86 ; (d) Islas-Gonzalez G., Zhu J., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, p. 914-924.
- [18] (a) Burgess K., Lim D., Bois-Choussy M., Zhu J., *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, p. 3345-3348 ; (b) Fotsch C., Kumaravel G., Sharma S.K., Wu A.D., Gounarides J.S., Nirmala N.R., Petter R.C., *Bioorg. & Med. Chem. Lett.*, **1999**, *9*, p. 2125-2130 ; (c) Goldberg M., Smith III., Yamayo N., Kiselyov A.S., *Tetrahedron*, **1999**, *55*, p. 13887-13898 ; (d) Jefferson E.A., Swayze E.E., *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, p. 7757-7760.