

Schéma 1

La structure établie d'abord à la stéréochimie près (3), le premier objectif de la synthèse fut de préparer les différents stéréoisomères pour préciser la structure proposée et pour tester leurs activités respectives.

- La première synthèse totale (4) des couples d'énantiomères *thréo* et *érythro* a été entreprise : le synthon de départ est le 4-carboxaldéhyde imidazole tritylé en N<sub>1</sub>, préparé en deux étapes à partir du 4-hydroxyméthyl imidazole (Schéma 2).

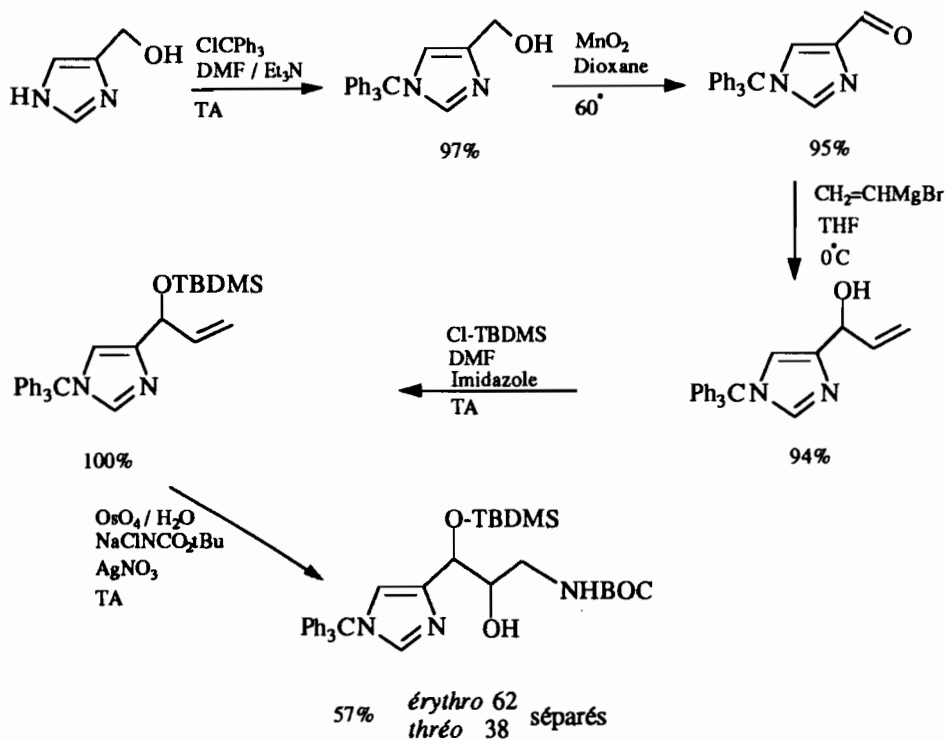
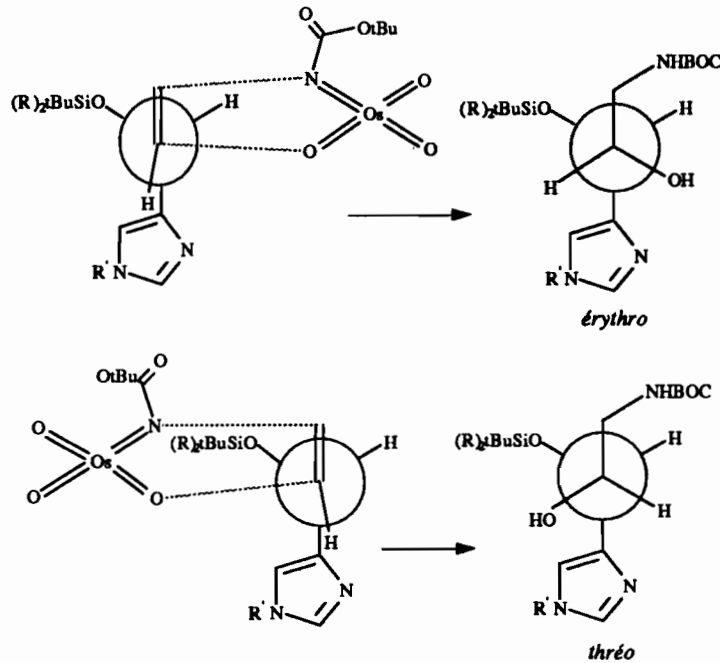


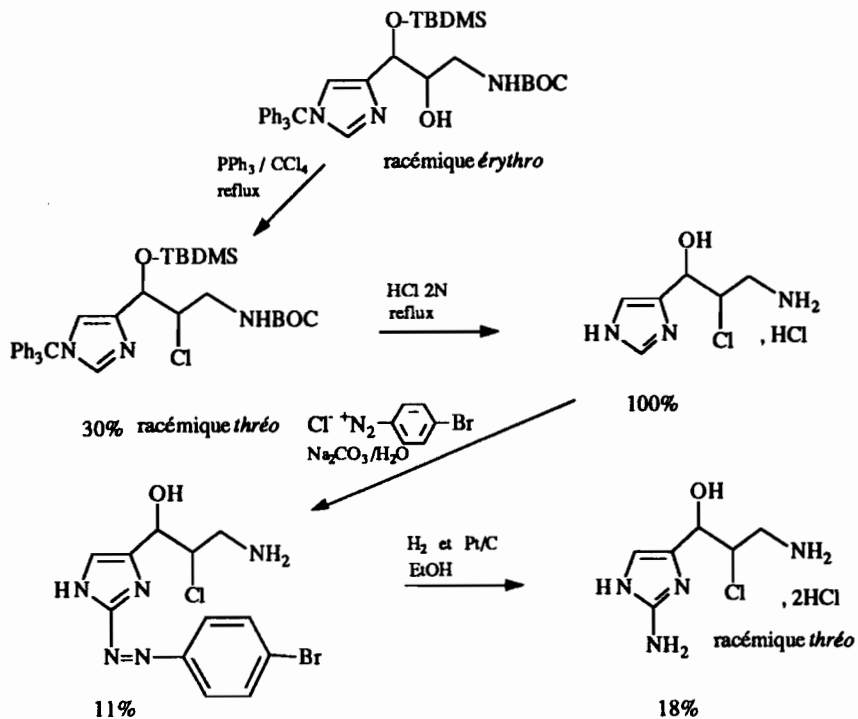
Schéma 2



L'action du bromure de vinylmagnésium sur cet aldéhyde fournit l'alcool allylique dont la double liaison est hydroxyaminée après silylation de l'hydroxyle. Lors de cette réaction de Sharpless, le diastéréoisomère *érythro* se forme majoritairement. Les formes *thréo* et *érythro* ont été séparées par chromatographie sur silice.



L'approche du complexe imido-osmium (Schéma 3) du côté le plus dégagé fournit l'isomère majoritaire *érythro* (5). L'attaque du côté de l'hydroxyle silylé fournit le minoritaire *thréo*. La régiosélectivité de cette réaction est remarquable puisqu'elle ne fournit que l'amine terminale.

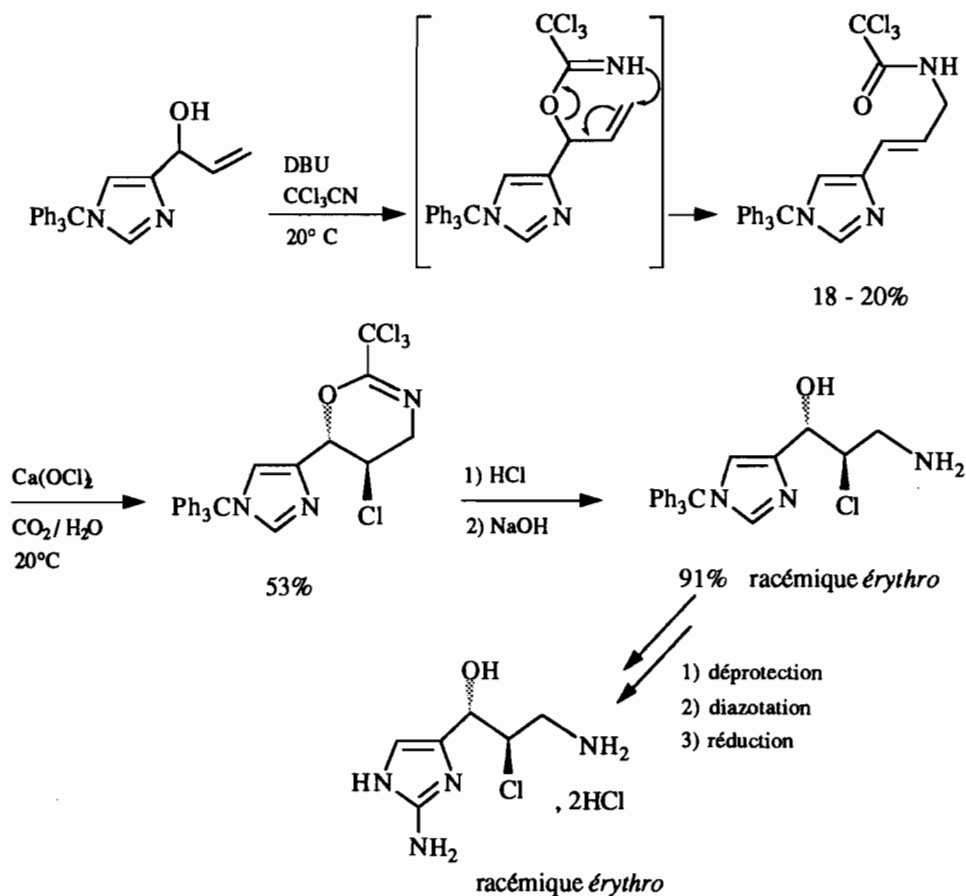




Sur chacun des racémiques *érythro* et *thréo*, la chloration avec inversion de configuration fournit respectivement le *thréo* et l'*érythro* (Schéma 4). Afin d'introduire la fonction amine en position 2 de l'imidazole, la molécule a été déprotégée puis mise en réaction avec le sel de diazonium de la p-bromoaniline. Enfin, l'azo obtenu est réduit en présence d'oxyde de platine sur charbon en milieu éthanolique.

Les couples d'énantiomères *thréo* et *érythro* ont été préparés et testés. Seul le couple *thréo* présente une activité comparable à celle de la girolline, l'*érythro* étant inactif.

A partir du même alcool allylique intermédiaire, Commerçon et coll. ont réalisé une synthèse alternative. L'action du trichloroacétonitrile sur cet alcool, en présence d'une base, permet d'obtenir l'amine allylique qui, mise en réaction avec l'hypochlorite de calcium, fournit, après hydrolyse, la désaminogirolline tritylée *érythro* (6).



L'amination dans les conditions précédemment décrites fournit l'isomère *érythro* (4).

Après protection de l'amine terminale, la "désaminogirolline" *érythro* a été transformée en son stéréoisomère *thréo*, par oxydation de la fonction alcool en cétone puis réduction diastéréosélective de celle-ci à l'aide du L-Sélectride. L'amination permet d'obtenir le racémique *thréo* (Schéma 6) (7) d'activité comparable à celle du composé naturel.

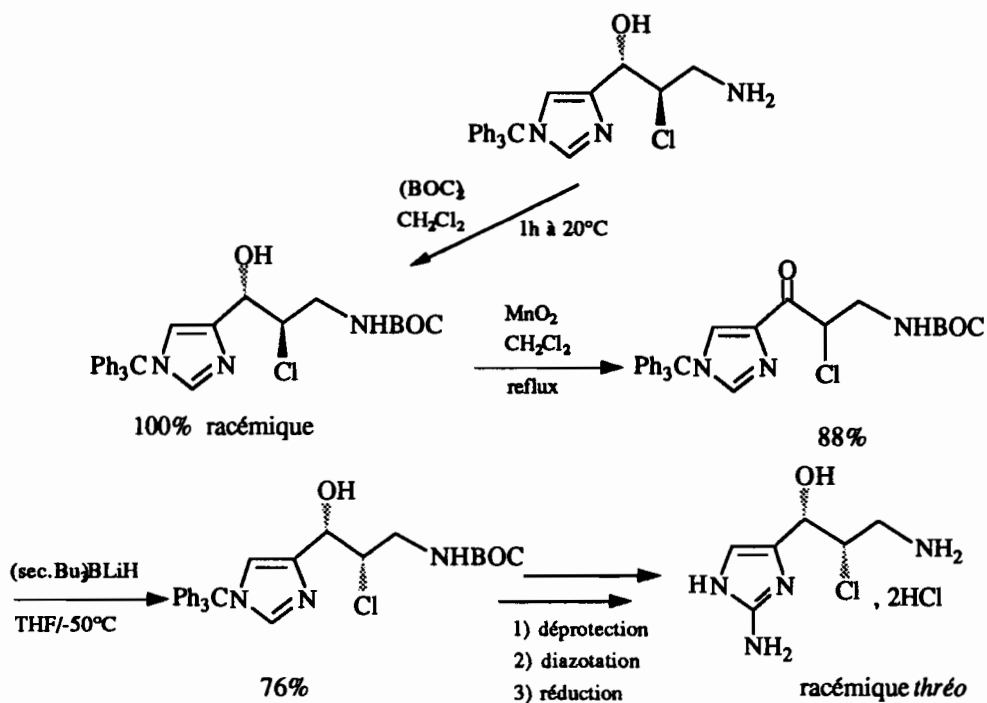


Schéma 6

Connaissant la configuration relative du produit naturel, l'étape suivante était évidemment la préparation et la détermination de la configuration absolue de l'énantiomère actif. Des efforts ont été menés en parallèle :

- pour dédoubler les racémiques
  - pour obtenir un sel cristallisé de girolline, susceptible d'être analysé par diffraction des R.X.
- et
- pour réaliser une synthèse énantiosélective.

Pour tenter de dédoubler les racémiques (5), l'azote  $\text{N}_1$  a été, non plus tritylé mais protégé sous forme de camphosulfonamide, ce groupement étant considéré à la fois comme protecteur et auxiliaire chiral lié au substrat (schéma 7).

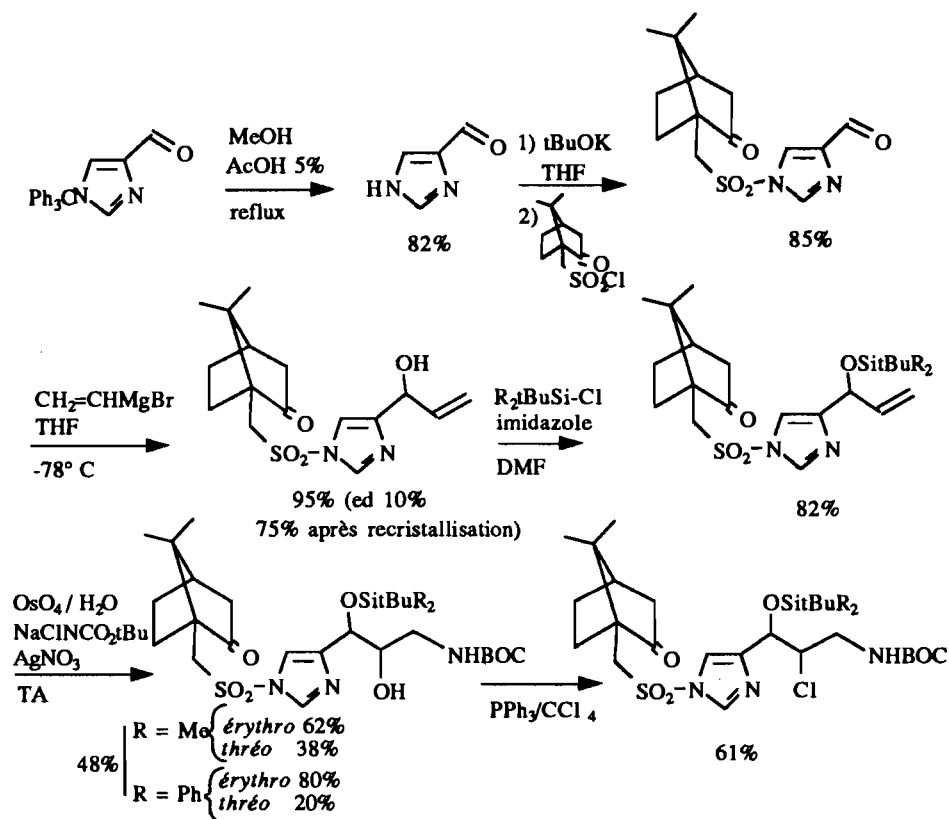


Schéma 7

L'action du bromure de vinylmagnésium sur l'aldéhyde fournit l'alcool allylique avec un excès diastéréoisomérique de 10%. Les cristallisations successives dans l'éthanol ont amélioré cet excès jusqu'à 75% mais avec un très faible rendement. La stéréosélectivité de l'oxyamination a été améliorée de 18% à l'aide du diphenylterbutylsilyle comme protection de l'hydroxyle.

La chloration des diastéréoisomères *érythro* fournit, comme précédemment, les diastéréoisomères *thréo*. Des tentatives de séparation des différents intermédiaires ont échoué.

La fonction hydroxyle est alors sélectivement déprotégée puis estérifiée par un deuxième groupement chiral, le chlorure d'acide camphanoïque (Schéma 8). Les dérivés obtenus sont difficilement séparables par chromatographie classique sur silice.

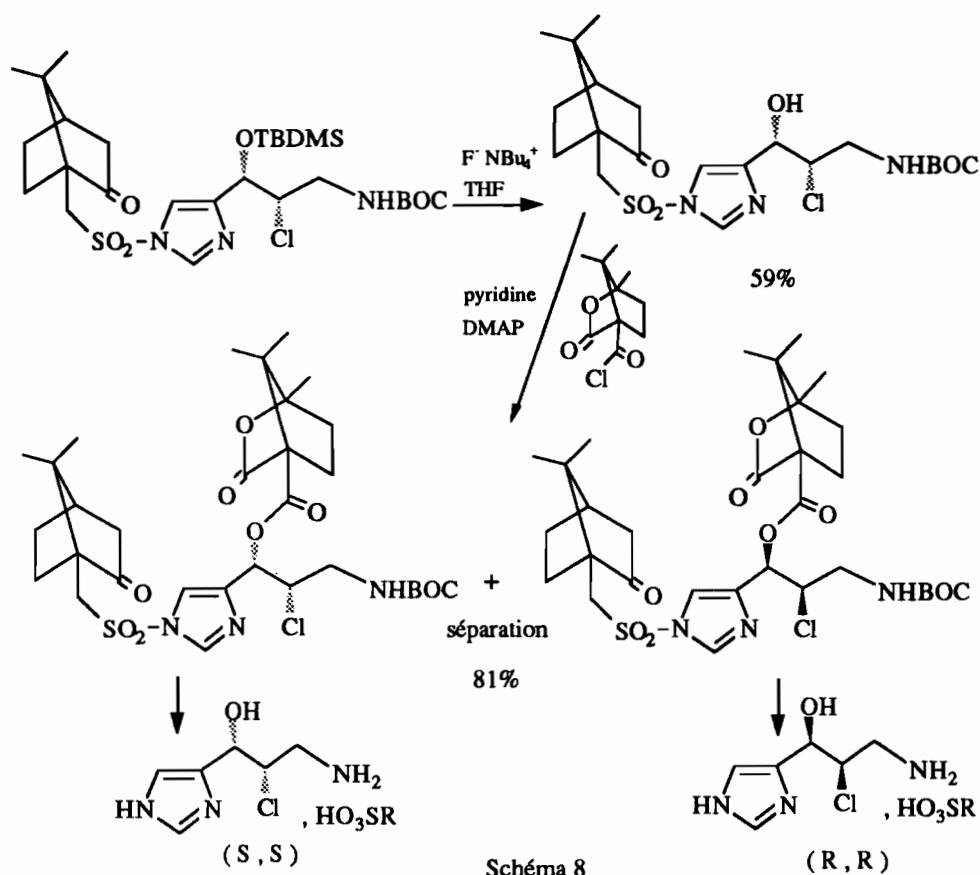
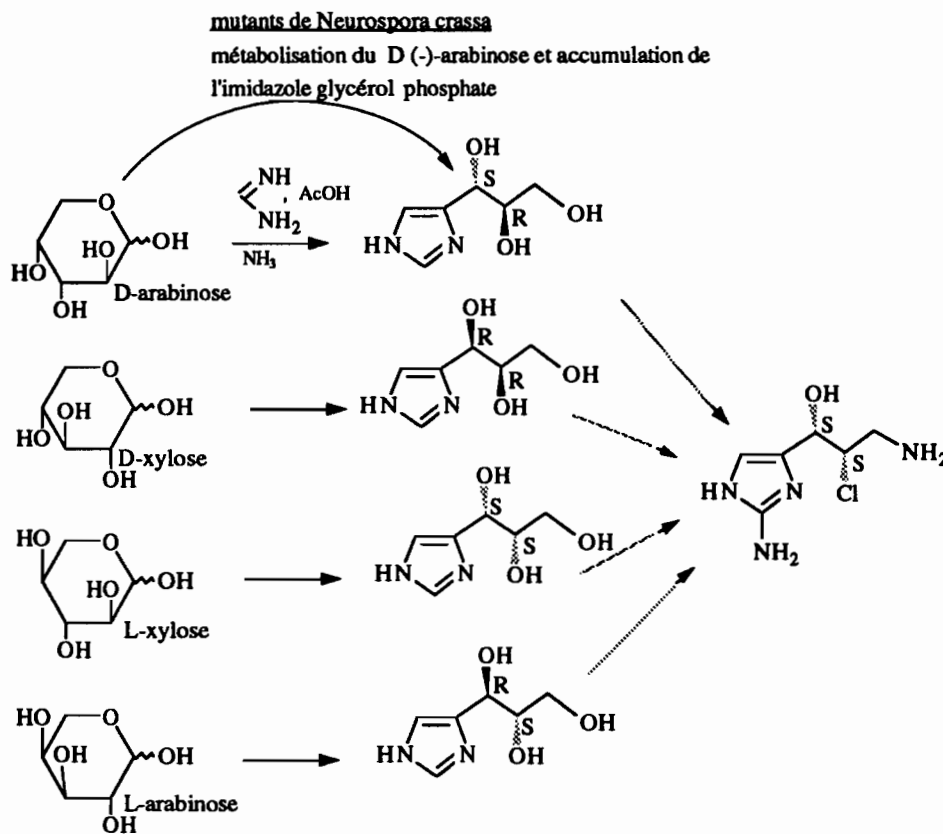


Schéma 8

Cependant, la déprotection de chacun des deux énantiomères a fourni les désaminogirollines (R,R) et (S,S) avec un rendement global malheureusement très modeste.

Après de nombreux essais, la crystallisation du camphosulfonate de girolline naturelle était réussie et permettait l'analyse par diffraction des R.X. : la girolline est de configuration S,S (8).

Connaissant désormais la configuration absolue de la molécule, la synthèse stéréosélective, déjà entreprise en raison des difficultés rencontrées pour dédoubler les racémiques, pouvait être affinée : l'objectif devenait limité à la préparation d'un seul énantiomère (9). Il est connu que la condensation de divers sucres avec la formamidine permet d'obtenir des noyaux imidazoliques substitués en 4 par des chaînes polyols variées (Schéma 9). L'utilisation de tels précurseurs permet la mise en place de la chiralité lors de la première étape de synthèse.



Nous disposons donc initialement, au moins en théorie, d'un certain nombre de pentoses tous susceptibles d'être précurseurs de la girolline après des aménagements fonctionnels. Notre choix s'est porté sur le D(-)-arabinose pour deux raisons :

- 1) L'obtention directe possible de la chaîne de la girolline par simple amination de l'alcool primaire et chloration avec inversion de configuration du carbone C<sub>2</sub>.
- 2) Des mutants de *Neurospora crassa* sont connus pour métaboliser le D(-)-arabinose et accumuler l'imidazole glycérol phosphate : l'un des premiers intermédiaires de synthèse pourrait être obtenu par voie microbiologique.

La condensation du D(-)-arabinose avec la formamidine conduit, après tritylation du mélange réactionnel, à l'imidazole tritylé avec la chaîne latérale de configuration *érythro* (Schéma 10). L'expérience a montré que l'action du diméthoxypropane permet l'obtention majoritaire de l'acétonide 1',2'. Ceci nous a permis de protéger la fonction hydroxyle en C<sub>3</sub> et de libérer les hydroxyles en C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>. La chloration simultanée des deux hydroxyles fournit le composé dichloré avec la bonne configuration *thréo*.



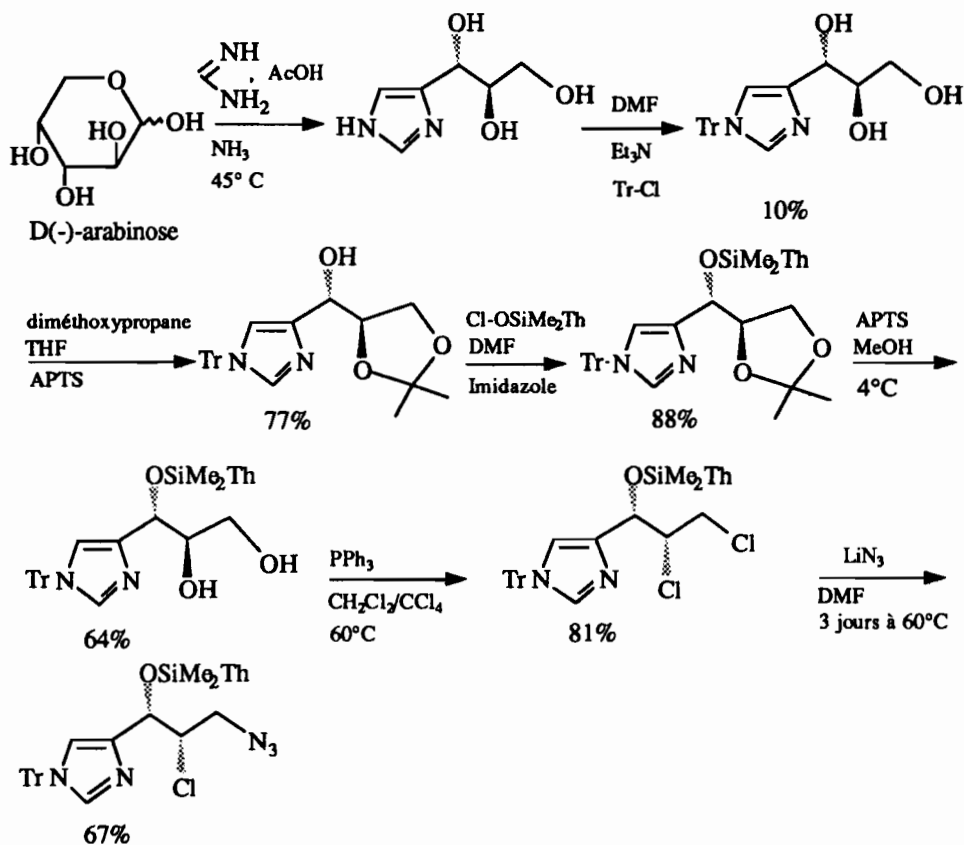


Schéma 10

Le traitement du composé dichloré par l'azoture de lithium permet la substitution du chlore terminal avec un rendement de 67%.

La diazotation, après déprotection du noyau imidazolique, fournit le composé diazoté. Il suffit de réduire à l'aide d'hydrogène en présence du Rhodium sur charbon 5% et de déprotéger l'alcool en C<sub>3</sub>' pour obtenir un composé identique à la girolline naturelle.

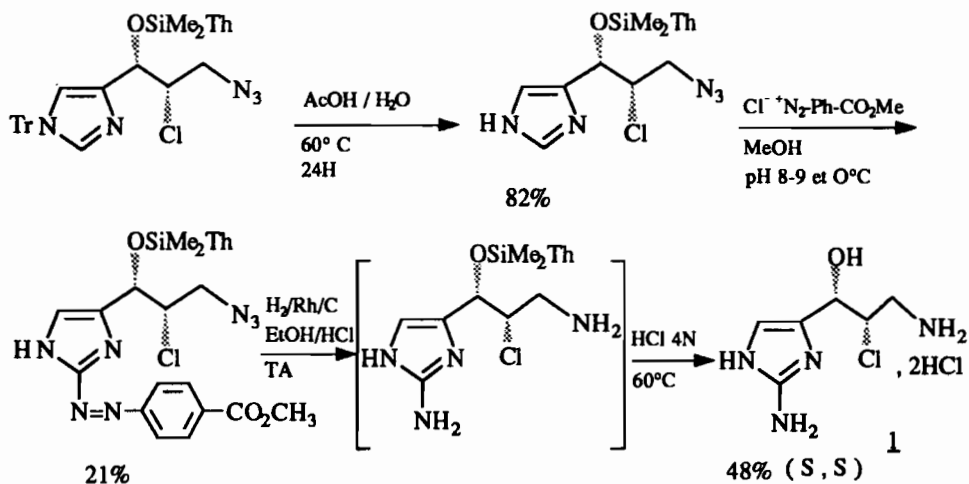


Schéma 11



L'énantiomère naturel de la girolline a donc été préparé à partir d'une matière première bon marché, avec un rendement global modeste : l'étape réellement limitante demeure la première ; le recours à la voie microbiologique pourrait peut-être remédier à cet inconvénient. Si l'espoir de voir la girolline devenir un nouveau médicament antitumoral original a été déçu pour des raisons qui vont être évoquées par le Dr. F. Lavelle, il a néanmoins eu le mérite de mieux faire connaître la chimie des 2-aminoimidazoles.

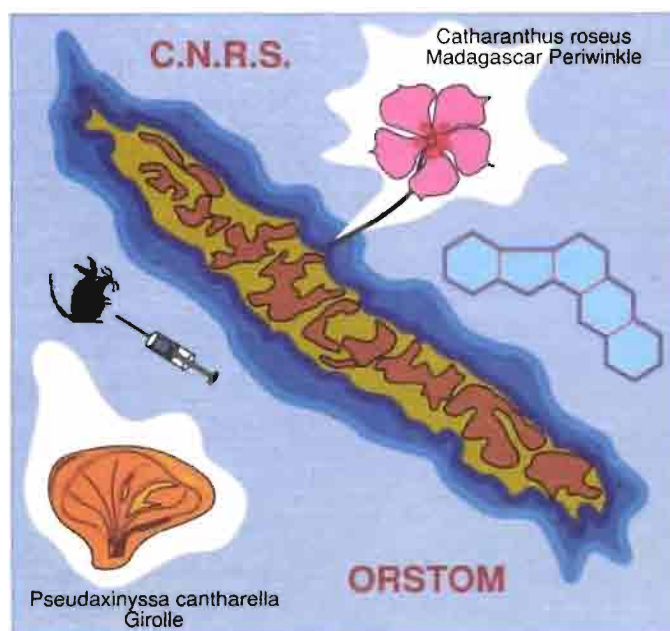
#### Bibliographie

1. Lévi C., *Bull. Mus. natn. Hist. nat., Paris, 4ème série*, **5**, A, n° 3, 719-722 (1983)
2. de Nanteuil G., *Thèse de Docteur Ingénieur, Université de Pierre et Marie Curie, Paris VI* (1985)
3. Ahond A., Bedoya Zurita M., Colin M., Fizames C., Laboute P., Lavelle F., Laurent D., Poupat C., Pusset J., Pusset M., Thoison O. et Potier P., *C. R. Acad. Sci. Paris* **307**, série II, 145-148 (1988)
4. Bedoya Zurita M., Ahond A., Poupat C. et Potier P., *Tetrahedron* **45**, 6713-6720 (1989)
5. Almourabit A., *Thèse de Doctorat en Sciences, Université de Paris-Sud, Centre d'Orsay*, (1989)
6. Commercon A. et Ponsinet G., *Tetrahedron Lett.* **31**, 3871-3974 (1990)
7. Commercon A. et Guérémy C., *Tetrahedron Lett.* **32**, 1419-1422 (1991)
8. A. Chiaroni, C. Riche, Ahond A., Poupat C., Pusset M. et Potier P., *C. R. Acad. Sci. Paris*, **312**, série II, 49-53 (1991)
9. Almourabit A., Ahond A., Bedoya Zurita M., Heng R., Marques Braga R., Poupat C. et Potier P., résultats non publiés.

# Troisième Symposium sur les substances naturelles d'intérêt biologique de la région Pacifique-Asie

Nouméa, Nouvelle-Calédonie, 26-30 Août 1991

## ACTES



Editeurs : Cécile DEBITUS, Philippe AMADE,  
Dominique LAURENT, Jean-Pierre COSSON