

#### LA GIROLLINE: STRUCTURE ET SYNTHESE

### Ali ALMOURABIT, A. AHOND, M.BEDOYA ZURITA, R. HENG, R. MARQUES BRAGA, C. POUPAT et P. POTIER

#### I.C.S.N./C.N.R.S., F 91198 Gif sur Yvette Cédex

La girolle est une Éponge nouvelle, découverte dans le lagon sur les récifs sud, sud-est et ouest de la Nouvelle-Calédonie, et "baptisée" par les plongeurs, "girolle", en raison de sa ressemblance avec le champignon, *Cantharellus cibarius* Fr. Elle a été décrite par C. Lévi (1) sous le nom de *Pseudaxinyssa cantharella*.

L'activité antitumorale décelée sur l'extrait brut a justifié son étude chimique exhaustive.

Parmi les métabolites isolés et caractérisés (2), on peut citer trois nouveaux dérivés 2-aminoimidazoliques : la dibromocantharelline, l'odiline et la girolline. Nous nous sommes particulièrement intéressés à cette dernière en raison de son activité antitumorale originale qui fera l'objet de l'exposé de M. le Dr. F. Lavelle.

Avant d'aborder la partie chimique qui a abouti à la synthèse totale du composé racémique puis à celle de l'énantiomère naturel, il est nécessaire de revenir sur la stabilité de cette molécule. Beaucoup de problèmes ont été rencontrés lors de son extraction. En milieu neutre ou alcalin, la molécule se décompose et se transforme en un mélange complexe. Ceci n'est pas étrange quand on analyse l'enchaînement \(\beta\)-chloro-\(\gamma\)-hydroxy-propanamine et la partie guanidinique de la molécule (Schéma 1). Le choix des groupements protecteurs lors de sa synthèse a été également conditionné par cette instabilité en milieu alcalin.



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  $N_1$ , préparé en deux étapes à partir du 4-hydroxyméthyl imidazole (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 imidoosmique (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.

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



Sur <u>chacun</u> 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).

$$\begin{array}{c} CCl_3 \\ OH \\ DBU \\ CCl_3CN \\ 20^{\circ}C \end{array} \begin{array}{c} CCl_3 \\ Ph_3CN \\ N \end{array} \begin{array}{c} NH \\ NH_2 \\ NH_2 \end{array} \begin{array}{c} CCl_3 \\ NH_2 \\ NH_2 \end{array} \begin{array}{c} NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \end{array} \begin{array}{c} NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \end{array} \begin{array}{c} NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \end{array} \begin{array}{c} NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \end{array} \begin{array}{c} NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \end{array} \begin{array}{c} NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \\ NH_2 \end{array} \begin{array}{c} NH_2 \\ N$$

Schéma 5

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 <u>dédoubler les racémiques</u> (5), l'azote N<sub>1</sub> 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).



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 diphénylterbutylsilyle 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.



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 <u>cristallisation</u> 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 <u>synthèse</u> <u>stéréosélective</u>, 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.



#### mutants de Neurospora crassa

métabolisation du D (-)-arabinose et accumulation de

Nous disposions 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  $C_2$ .
- 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  $C_3$ , et de libérer les hydroxyles en  $C_1$ , et  $C_2$ . La chloration simultanée des deux hydroxyles fournit le composé dichloré avec la bonne configuration thréo.



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  $C_3$ , 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.

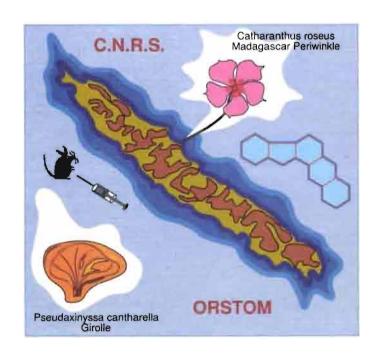
#### Bibliographie

- 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