

Synthèse Stéréosélective de la Girolline

Alain AHOND*, Ali AL MOURABIT, Manuel BEDOYA-ZURITA, Richard HENG, Raquel MARQUES BRAGA, Christiane POUPAT* et Pierre POTIER

Institut de Chimie des Substances Naturelles du C.N.R.S., 91198 GIF-SUR-YVETTE Cedex, FRANCE

(Received in Belgium 30 March 1992)

Key Words: girolline synthesis ; 2-aminoimidazole ; D(-)-arabinose ; 4(5)-[1',2',3'-trihydroxypropyl]imidazole ; rhodium reduction.

Résumé : Les désaminogirollines *syn* 2'S,3'S et 2'R,3'R ont été préparées par dédoublement de leurs dérivés diastéréoisomères. La synthèse stéréosélective de l'énantiomère naturel de la girolline a été réalisée à partir du D(-)-arabinose : la condensation de cet ose avec l'acétate de formamidine fournit le 4(5)-[1',2',3'-trihydroxypropyl]-imidazole ; la chaîne latérale est chlorée puis aminée *via* l'azide terminal ; le noyau imidazole est aminé ensuite en 2 par diazotation suivie de réduction en présence de rhodium.

Abstract: Desaminogirollines *syn* 2'S,3'S and 2'R,3'R have been prepared from N₁-camphosulfonamide 4-carboxaldehyde imidazole and their diastereoisomeric derivatives have been separated. The stereoselective synthesis of chiral natural girolline has been achieved from D(-)-arabinose : this ose is condensed with formamidine acetate to obtain a 4(5)-[1',2',3'-trihydroxypropyl]-imidazole ; the side-chain is chlorinated before being aminated *via* an azido compound and the 2-amino group of girolline is obtained by rhodium catalytic reduction of the 2-diazo derivative.

Depuis la première synthèse totale¹ des racémiques *thréo* (2'RS,3'RS)² et *érythro* (2'RS,3'SR) de la girolline **1a**, une deuxième synthèse diastéréosélective du racémique *thréo* a été décrite². Devant l'intérêt biologique présenté par la girolline³, la préparation de l'énantiomère naturel actif a été entreprise :

- par dédoublement des intermédiaires de synthèse obtenus en partant du 4(5)-carboxaldéhyde imidazole,
- par synthèse stéréosélective en partant d'un pentose tel que le D(-)-arabinose comme source de chiralité.

La première voie a abouti à la synthèse des deux énantiomères *thréo* (2'S,3'S et 2'R,3'R) de la 2-désaminogirolline. Entre-temps, l'analyse par diffraction des R.X. du camphosulfonate de girolline **1b** a permis d'établir sa configuration absolue comme étant (2'S,3'S)⁴.

La deuxième voie a abouti à la première synthèse stéréosélective de la girolline **1a**⁵ qui sera décrite ci-après.

Peu après, paraissait une autre synthèse, énantiosélective, à partir du 4-carboxaldéhyde imidazole N₁-tritylé⁶.

. Le 4(S)-carboxaldéhyde imidazole **2** est obtenu par hydrolyse acide du N₁-trityl-4-carboxaldéhyde imidazole⁸ (Schéma 1).

. L'action du chlorure de l'acide (+)camphosulfonique sur **2** fournit, avec un bon rendement (70-88%), le composé **3**. Une expérience de NOE-différence montrant une interaction entre les protons du méthylène C-10" du substituant et les deux protons C-2 et C-5 du noyau imidazole permet de placer la fonction aldéhyde en C-4 et confirme la position du camphosulfonamide.

. La réaction du bromure de vinylmagnésium avec le composé aldéhydique **3** permet l'obtention (95%) de l'alcool allylique **4** dont les diastéréoisomères n'ont pu être séparés par chromatographie. Toutefois, la cristallisation répétée dans l'éthanol a permis un enrichissement de 75% en l'un des deux diastéréoisomères.

. En continuant sur le mélange de diastéréoisomères, la double liaison **a**, alors, été fonctionnalisée par réaction d'oxyamination selon Sharpless⁹, après protection de l'hydroxyle sous forme d'éther silylé. Pour améliorer la stéréosélectivité¹ et les rendements de cette réaction, différents groupements ont été utilisés (voir tableau 1). Dans tous les cas, **10**, **11**, **12** et **13**, les formes *érythro* ont été séparées des formes *thréo* pour des mesures analytiques par C.C.E. mais, pas plus pour les composés *érythro* que *thréo*, la chromatographie ou la cristallisation n'ont permis de séparer les diastéréoisomères.

Oxyamination de l'alcool allylique diversement protégé

Produits de départ			Produits d'arrivée (%)		
	R ₁	R ₂	Rdt%		érythro/thréo
6	Camph-SO ₂	tBuMe ₂ Si	10	48	62/38
7	Camph-SO ₂	tBuPh ₂ Si	11	35	80/20
8	Ph ₃ C	tBuMe ₂ Si	12	57	62/38
9	Ph ₃ C	tBuPh ₂ Si	13	66	79/21

Tableau 1

. L'étape suivante a été la chloration du mélange *érythro/thréo* **10** par action de la triphénylphosphine dans le tétrachlorure de carbone ; elle se fait avec inversion de configuration en C-2' (Schéma 2). Les dérivés *thréo* **14A** et *érythro* **14B** ont été séparés par chromatographie. Le dédoublement des diastéréoisomères ayant échoué, un deuxième auxiliaire chiral a été introduit sur la chaîne après O-désilylation.

. Pour ce faire, la fonction alcool des dérivés *thréo* **14** a été déprotégée au moyen du fluorure de N-tétrabutylammonium : on obtient **15** (*thréo*) avec un rendement de 59% sans doute à optimiser. Le mélange d'énantiomères **15** (*thréo*) est ensuite estérifié par le chlorure de l'acide (-)camphanoïque : les esters **16A** et **16B** (*thréo*) obtenus sont alors séparés par chromatographie sur colonne.

Chacun de ces énantiomères a été déprotégé, par action de l'acide chlorhydrique 6N, en 2-désaminogirolline *thréo* **17A** et **17B**. Celles-ci sont probablement des sels mixtes d'acides chlorhydrique

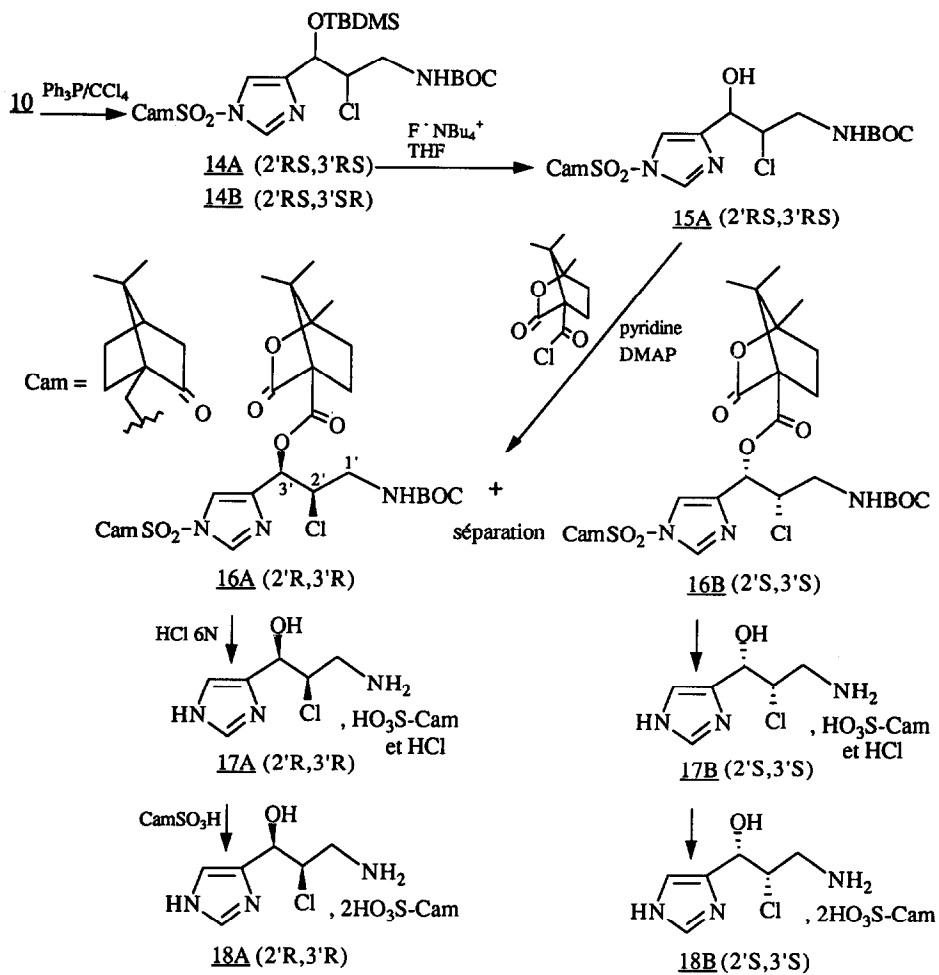


Schéma 2

et camphosulfonique ; ils ont été transformés en dicamphosulfonates **18A** et **18B**. Leurs configurations absolues ont été déterminées après comparaison du pouvoir rotatoire de **18B** avec celui du composé synthétisé à partir du D(-)arabinose (v. ci-dessous) : **18B** est 2'S,3'S ; on en déduit que **18A** est 2'R,3'R.

. L'amination des 2-désaminogirollines en position 2 aurait permis l'obtention de la girolline (2'S,3'S) et de son énantiomère (2'R,3'R). Pourtant, cette voie a été abandonnée en raison du faible rendement global de l'ensemble des réactions, d'autant que l'analyse par diffraction des R.X. du camphosulfonate de girolline naturelle permettait alors d'orienter la synthèse stéréosélective, conduite en parallèle, vers la synthèse du seul énantiomère (2'S,3'S).

Deuxième voie : synthèse stéréosélective à partir du D(-)arabinose.

La condensation des pentoses sur la formamidine^{10,11} fait partie des méthodes connues, bien que peu utilisées, pour préparer les imidazoles à chaînes polyfonctionnalisées en 4(5). L'utilisation de tels "précurseurs" permet la mise en place de la chiralité dès la première étape de la synthèse. Nous disposons d'un certain nombre de pentoses tels que arabinose, ribose, xylose, tous susceptibles d'être des "précurseurs", plus ou moins proches, de la girolline **1**. Notre choix s'est porté sur le D(-)arabinose pour plusieurs raisons :

- son prix de revient est peu élevé ;
- l'existence de mutants du Champignon *Neurospora crassa*, connus^{10,11} pour métaboliser cet ose et accumuler de l'imidazoleglycérolphosphate ; cela pourrait constituer une source très rentable de cet intermédiaire. D'autres souches, bactériennes, sont également connues pour produire ce même intermédiaire¹².
- enfin, cet imidazoleglycérolphosphate possède deux alcools secondaires ; la stéréochimie de l'un est celle de l'hydroxyle en 3' de la girolline, celle de l'autre pourrait être inversée lors de la chloration et devenir celle du chlore en 2' de la girolline.

. La condensation du D(-)arabinose avec l'acétate de formamidine dans l'ammoniac, à 46°C et sous pression, fournit, après évaporation de l'ammoniac résiduel et tritylation, trois composés qui sont séparés par chromatographie, **19A**, **19B** et **19C** ; les rendements sont respectivement de 10, 1 et 5%.

Le produit majoritaire est le triol attendu **19A** : même si le rendement est encore modeste (10%), cette voie d'accès est actuellement la plus rentable connue. Le 4-hydroxyméthylimidazole et l'imidazole se seraient formés intermédiairement par rétroaldolisation de l'arabinose en milieu alcalin (Schéma 3).

. L'action du diméthoxypropane sur le triol obtenu **19A** conduit majoritairement à l'acétonide-1',2' **20** (77%) ; il se forme également 12% de l'acétonide -1',3' **21** (Schéma 4). L'examen des spectres de RMN du ¹H des dérivés acétylés **22** et **23** des deux composés a confirmé l'identité de chacun (le H-3' du premier est déblindé de 1,15 ppm tandis que le H-2' du second n'est déblindé que de 0,35 ppm).

. L'hydroxyle libre du triol partiellement protégé **20** est, à son tour, protégé sous forme d'éther silylé **24**.

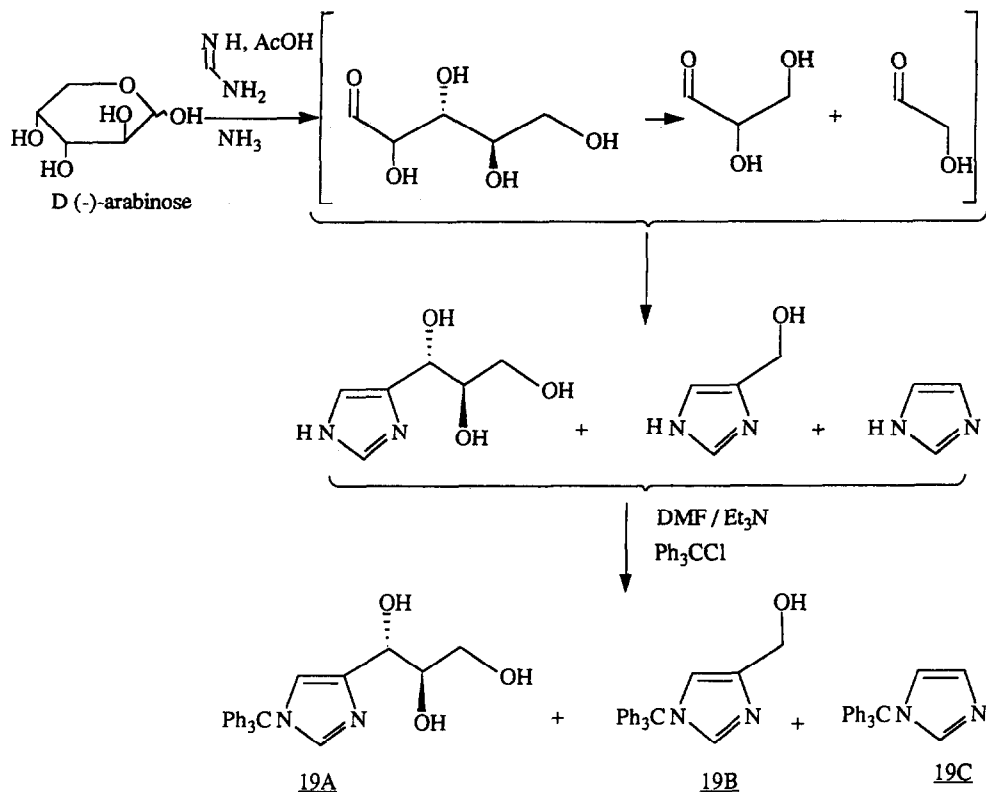


Schéma 3

. L'hydrolyse sélective du groupement acétone-1',2' fournit le composé **25** : les réactivités différentes des carbones porteurs des hydroxyles libres en 1' et 2' ont été mises à profit pour élaborer la chaîne polyfonctionnelle souhaitée.

. L'action de la triphénylphosphine et du tétrachlorure de carbone conduit au composé dichloré *syn* **26**.

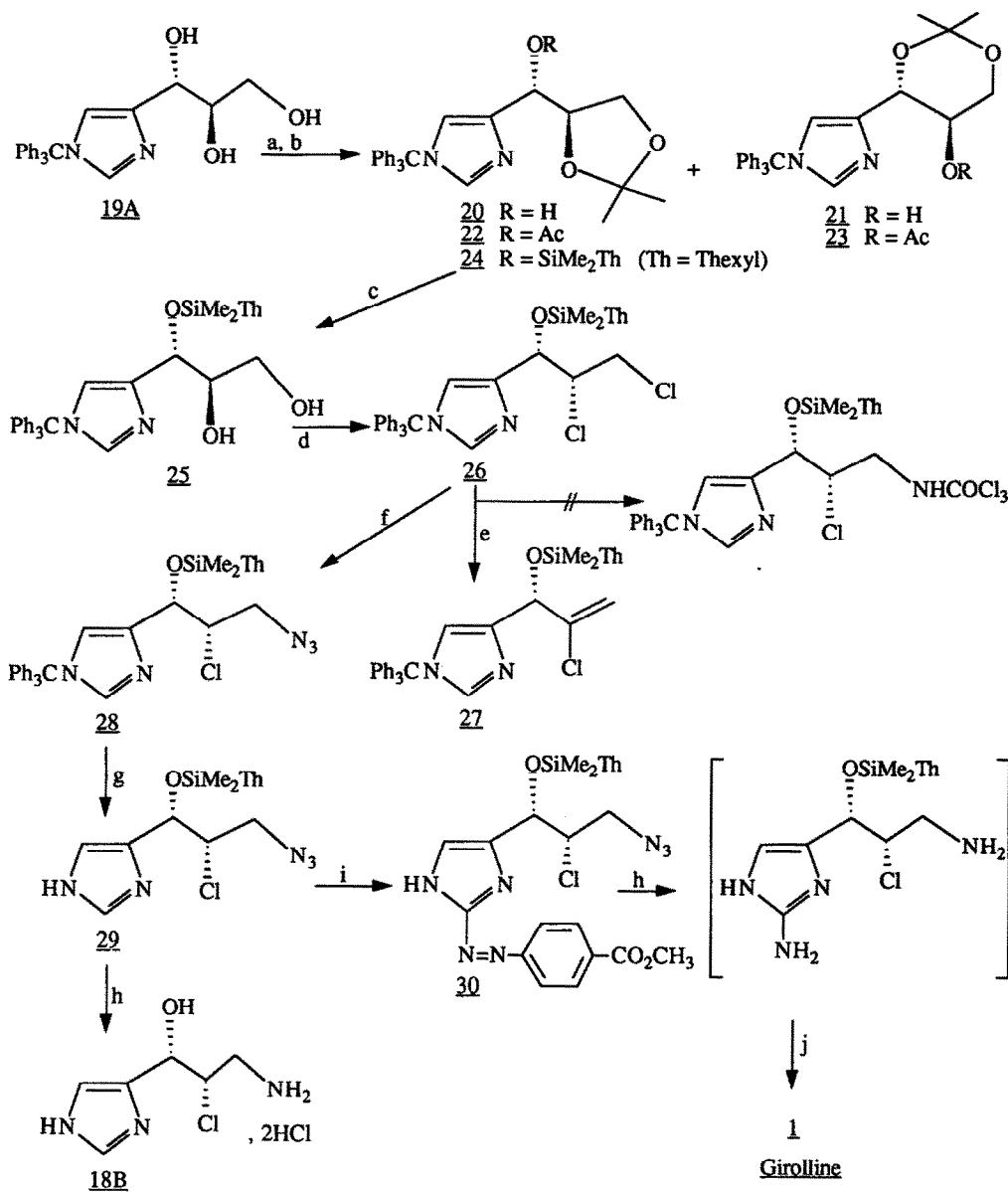
. Un essai d'amination en 1', réalisé à l'aide du sel sodique du trichloracétamide comme nucléophile a été infructueux : seul était isolé le produit d'élimination du chlore terminal **27**.

Par contre, l'azoture de lithium, dans le DMF, fournit exclusivement l'azide primaire **28**, avec un rendement de 67%. Avec l'azoture de sodium, le rendement est moindre (20%).

. La déprotection et la réduction de l'azide **28** ont conduit à la désaminogriolline (2'S,3'S) **18B** identique à l'un des produits obtenus par dédoublement (v. ci-dessus).

. Pour aminier en 2 l'azide **28**, le procédé est celui déjà décrit¹ : diazotation du produit détritylé **29** et réduction.

Dans le cas du composé **30**, les conditions de réduction doivent être telles que les fonctions diazo (en 2) et azide (en 1') soient réduites simultanément en amines sans éliminer le chlore ni réduire le noyau imidazolique : ce résultat a été obtenu, après de multiples essais, par hydrogénation catalytique en présence de rhodium.



a: $(MeO)_2CMe_2$, APTS; b: $ClSi(Me)_2Th$, imidazole, DMF; c: MeOH, APTS; d: Ph_3P , CCl_4 , CH_2Cl_2 ; e: NaH, Cl_3CCONH_2 , THF; f: NaN_3 , DMF; g: AcOH, THF; h: H_2 , Rh/C, EtOH; i: diazotation; j: HCl 4N, 60°C.

Schéma 4

La girolline *thréo* (2'S,3'S) 1 est finalement obtenue après hydrolyse acide de l'éther silylé. Son activité pharmacologique est comparable à celle du produit naturel isolé de l'Éponge, *Pseudaxinyssa cantharella*.

CONCLUSION

Deux voies d'accès à l'énantiomère naturel de la girolline ont été suivies parallèlement : la première utilise le 4(5)-carboxaldéhydeimidazole comme matière première et consiste à obtenir le dédoublement d'intermédiaires, la deuxième utilise le D(-)-arabinose comme matière première et consiste à synthétiser stéréosélectivement la girolline. La première voie a donné des résultats assez médiocres, la seconde a permis d'aboutir à la girolline naturelle (2'S,3'S).

REMERCIEMENTS

Nous remercions le C.N.P.q. (Brasilia, Brésil) d'avoir attribué une bourse à l'un de nous (R.M.B.) et le Dr. F. Lavelle (Rhône-Poulenc Rorer) d'avoir bien voulu évaluer l'activité de la "girolline de synthèse".

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Généralités

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées selon la technique de la "chromatographie-éclair"¹³ sur silice Chromagel SDS 60 Å (40-60 µm). Les chromatographies préparatives sur couche épaisse (cce) ont été réalisées sur gel de silice Merck 60 PF 254 (Art. 7747) et les chromatographies analytiques, sur couche mince (ccm), sur gel de silice Merck 60 F 254 (Art. 5715). Les points de fusion (F) ont été mesurés sur banc Kofler ou au microscope chauffant Reichert-Thermovar.

Sauf indication contraire, les spectres infra-rouge (IR) ont été enregistrés dans le CHCl₃. Les spectres de masse (SM) ont été réalisés : sur appareil Kratos MS 50 à 70 eV, sous 8 kV de tension, pour l'impact électronique (SMIE), sur appareil AEI MS 9, avec l'isobutane comme gaz vecteur, pour l'ionisation chimique (SMIC), et, sur appareil Kratos MS 80 en mode positif pour le bombardement atomique rapide (FAB), en présence de NaCl. Sauf indication contraire, les spectres de RMN du ¹H ont été enregistrés dans CDCl₃ sur appareil Bruker WP 200, AC 200 (à 200, 13 MHz), Bruker AC 250 (250,13 MHz), WP 400 ou AC 400 (à 400,13 MHz) et ceux de RMN du ¹³C (à 50,32 MHz) sur appareil Bruker WP 200 ou AC 200, avec découplage à large bande des protons, puis J-modulation de l'écho de spin.

Première voie :

Déprotection du 4(5)-carboxaldéhyde imidazole tritylé ---> 2

On dissout 3 g (8,9 mmoles) de 4(5)-carboxaldéhyde imidazole tritylé dans 100 ml de méthanol acétique à 5%. La solution est chauffée à reflux pendant 13 heures puis concentrée à moitié. Après

addition de 50 ml d'eau distillée, le triphénylcarbinol, insoluble, est séparé par filtration. Le filtrat est concentré à siccité : la chromatographie sur silice du résidu, dans le mélange CH_2Cl_2 -MeOH 85/15, fournit 703 mg de l'aldéhyde déprotégé **2** (rendement 82%).

4(5)-carboxaldéhyde imidazole **2 :**

$\text{C}_4\text{H}_4\text{N}_2\text{O}$. Solide beige. F : 172 °C (CH_2Cl_2 -MeOH) [litt¹⁴ 172,5-173 °C]. IR(KBr) : 3200-2500, 1660, 1510, 1440. SMIE (m/z, %) : 97 (MH^+ , 93), 96 (M^+ , 100), 68 (M^+ -28, 13), 67 (M^+ -29, 13). RMN ^1H (60 MHz, CD_3OD + CDCl_3) : 9,60 [s, 1H, H(1')], 7,67 [m, 2H, H(2) et H(5)].

Préparation du camphosulfonamide **3 :**

Dans un ballon tricol, on introduit 4 g (41,6 mmoles) du 4(5)-carboxaldéhyde imidazole **2** et 200 ml de THF anhydre : pour solubiliser complètement l'aldéhyde, on chauffe progressivement jusqu'à 50 °. Après retour de la température à 25 °, on ajoute 7 g (~ 1,5 éq.) de tertibutylate de potassium par petites portions : on observe la formation d'un précipité blanc. Au milieu réactionnel on ajoute, goutte à goutte, sous forte agitation, une solution de 15,37 g (1,5 éq.) de chlorure d'acide camphosulfonique dans 50 ml de THF. Après 1 heure d'agitation, on filtre et on évapore le solvant à siccité. Le résidu brut est chromatographié sur silice, dans le mélange hexane-acétate d'éthyle 70/30 : 9,5 g du produit **3** sont obtenus (rendement 81%).

Camphosulfonamide **3 :**

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Produit cristallisé. F : 126 °C (hexane - acétate d'éthyle). Analyse (%) : C : 54,38, H : 5,9, N : 9,09, O : 20,8 [Calc (%) : C : 54,19, H : 5,8, N : 9,08, O : 20,64]. UV : 244 nm (4120). IR : 3150, 3050-2900, 2750, 1760, 1695, 1535, 1475, 1390. SMIE (m/z, %) : 310 (M^+ , 2), 215 (100), 151 (100), 95 (84). RMN ^1H (400 MHz) : 10,0 [s, 1H, H(1)], 8,15 [s, 1H, H(2)], 8,10 [s, 1H, H(5)], 3,82 [d, J = 15 Hz, 1H, H(10'')], 3,32 [d, J = 15 Hz, 1H, H(10'')], 1,10 [s, 3H, H_3 (8'') ou H_3 (9'')], 0,88 [s, 3H, H_3 (9'') ou H_3 (8'')]. RMN ^{13}C (50,32 MHz) : 212,9 (C-2''), 184,6 (C-1'), 142,4 (C-2), 138,4 (C-5), 122,8 (C-4), 58,8 (C-1''), 54,6 (C-10''), 48,4 (C-7''), 42,6 (C-4''), 42,1 (C-3''), 26,8 et 25,1 (C-5'' et C-6''), 19,34 (C-8'' et C-9'').

Préparation de l'alcool allylique **4 :**

A 100 ml de THF anhydre refroidi à - 72 °C, on ajoute 30 ml d'une solution 1M de bromure de vinylmagnésium (1,5 éq. par rapport à l'aldéhyde) puis, goutte à goutte, 6,2 g de l'aldéhyde **3** solubilisés dans 100 ml de THF anhydre. Après 15 minutes d'agitation, on ajoute 1,1 g de NH_4Cl en solution dans 30 ml d'eau. Le mélange réactionnel est encore agité pendant 30 minutes avant d'être filtré. Le THF est éliminé sous pression réduite : après dilution avec de l'eau, le milieu est extrait par AcOEt. Après évaporation du solvant, le résidu est chromatographié sur silice dans le mélange hexane-acétate d'éthyle 20/80. On obtient 6,4 g du mélange de diastéréoisomères **4** (rendement 95%).

Alcools allyliques **4 :**

$\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$. Solide blanc. F : 110 °C (éthanol). IR : 3650-3050, 3050-2900, 1750, 1390, 1185, 1090, 910. SMIE (m/z, %) : 338 (M^+ , 2), 321 (M^+ - OH, 5), 215 (40), 180 (15), 156 (10), 150 (40), 123 (60), 64 (100). SMIC (m/z, %) : 339 (MH^+ , 100), 321 (MH^+ - H_2O , 16), 132 (33), 215 (3), 153 (34), 127

(98), 123 (62). RMN ^1H (400 MHz) : 7,97 [s, 1H, H(2)], 7,31 [s, 1H, H(5)], 6,12 [m, 1H, H(2')], 5,47 [2d, J = 17 Hz, 1H, H(1')], 5,26 et 5,25 [2d, J = 10 Hz, 1H, H(1')], 5,23 [d, J = 6 Hz, 1H, H(3')], 3,75 et 3,74 [2d, J = 12 Hz, 1H, H(10'')], 3,23 et 3,22 [2d, J = 12 Hz, 1H, H(10'')], 1,12 [s, 3H, H₃(9'') ou H₃(8'')], 0,87 [s, 3H, H₃(8'') ou H₃(9'')]. RMN ^{13}C (50,32 MHz) : 213,2 (C-2''), 146,4 (C-4), 137,9 (C-2), 136,7 (C-5), 116,1 et 113,8 (C-1' et C-2'), 68,9 (C-3'), 58,7 (C-1''), 53,9 (C-10''), 48,3 (C-7''), 42,7 (C-4''), 42,2 (C-3''), 26,8 et 25,1 (C-5'' et C-6''), 19,5 (C-8'' et C-9'').

O-silylations des alcools allyliques 4 :

. avec le chlorure de diméthyltertiobutylsilyle 4 ---> 6a + 6b :

A une solution de 4 g (11,8 mmoles) d'alcools 4 dans 5 ml de THF on ajoute, à température ambiante, 2,4 g (3 éq.) d'imidazole et 2,21 g (1,2 éq.) de chlorure de diméthyltertiobutylsilyle. Après 1 heure d'agitation, le milieu réactionnel est versé sur 100 g de glace : il se forme un précipité qui est filtré et lavé par de l'eau. Ce précipité est redissous dans CH_2Cl_2 ; la solution est séchée sur MgSO_4 puis évaporée à siccité. Le résidu brut est chromatographié sur silice, dans le mélange hexane-AcOEt 70/30 : 3,47 g des diastéréoisomères 6 sont d'abord obtenus ; un retraitement, dans les mêmes conditions, des fractions impures conduit à isoler 0,9 g supplémentaire (rendement global : 82%).

La C.L.H.P. a permis de séparer, pour analyse, les deux diastéréoisomères 6a et 6b (colonne de silice "Nucléoside" - heptane + 0,75% isopropanol + 0,1% Et_3N).

Alcool O-diméthyltertiobutylsilylé 6a :

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$. Huile. $[\alpha]_{\text{D}} + 4^\circ$ (CHCl_3 , c = 0,21). RMN ^1H (400 MHz) : 7,85 [s, 1H, H(2)], 7,13 [s, 1H, H(5)], 5,92 [ddd, J = 16,10 et 1 Hz, 1H, H(2')], 5,32 [dt, J = 16 Hz, 1H, H(1')], 5,13 [d, J = 5 Hz, 1H, H(3')], 5,11 [d, J = 10 Hz, 1H, H(1')], 3,64 [d, J = 14,5 Hz, 1H, H(10'')], 3,06 [d, J = 14,5 Hz, 1H, H(10'')], 1,03 [s, 3H, H₃(8'') ou H₃(9'')], 0,85 (s, 9H, t-Bu Si), 0,77 [s, 3H, H₃(9'') ou H₃(8'')], 0,10 (s, 3H, SiMe), - 0,25 (s, 3H, SiMe).

Alcool O-diméthyltertiobutylsilylé 6b :

$\text{C}_{22}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_4\text{SSi}$. Huile. $[\alpha]_{\text{D}} + 20^\circ$ (CHCl_3 , c = 0,21). RMN ^1H (400 MHz) : 7,93 [d, J = 1 Hz, 1H, H(2)], 7,20 [d, J = 1 Hz, 1H, H(5)], 6,0 [ddd, J = 16,5, 10 et 1 Hz, 1H, H(2')], 5,37 [dt, J = 16,5 et 1 Hz, 1H, H(1')], 5,18 [d, J = 5,5 Hz, 1H, H(3')], 5,16 [dt, J = 10 et 1 Hz, 1H, H(1')], 3,65 [d, J = 14,5 Hz, 1H, H(10'')], 3,32 [d, J = 14,5 Hz, 1H, H(10'')], 1,06 [s, 3H, H₃(8'') ou H₃(9'')], 0,93 (s, 9H, t-Bu Si), 0,80 [s, 3H, H₃(9'') ou H₃(8'')], 0,03 (s, 3H, SiMe), - 0,10 (s, 3H, SiMe).

. avec le chlorure de tertibutylidiphénylsilyle 4 ---> 7 :

A un mélange de 20 mg (2,9 mmoles) d'imidazole et de 30 mg (30 μl) de chlorure de t-butylidiphénylsilyle, on ajoute, à température ambiante, 34 mg du mélange d'alcools 4. Après une nuit, sous agitation, le seul produit formé est précipité par addition d'eau glacée. Ce précipité est filtré, lavé par de l'eau puis redissous dans CH_2Cl_2 . La solution est séchée sur MgSO_4 avant d'être évaporée à siccité : 45 mg du mélange des alcools silylés 7 sont obtenus (rendement 79%).

Alcools O-t-butyl-diphénylsilylés 7 :

$C_{32}H_{40}N_2O_4SSi$. Huile. IR : 3000-2850, 1740, 1460, 1385, 1185, 1105, 1075, 900, 700. SMIE (m/z, %) : 519 [(M⁺ - 57), 4], 455 (< 1), 395 (< 1), 305 (69), 220 (9), 214 (8), 199 (100). SMIC (m/z, %) : 577 (MH⁺, 100), 363 (53), 321 [(MH⁺ - HOSiPh₂t-Bu), 28], 257 (HOSiPh₂t-Bu, 53), 199 (10), 107 (27). RMN ¹H (200 MHz) : 7,93 [s, 1H, H(2)], 7,77 et 7,7 [2d, J = 8 Hz, 4H, Ph₂Si], 7,43 [m, 6H, Ph₂Si], 7,07 [s, 1H, H(5)], 6,07 [ddd, J = 16, 10 et 6 Hz, 1H, H(2')], 5,33 [d, J = 16 Hz, 1H, H(1')], 5,21 [d, J = 16 Hz, 1H, H(3')], 5,11 [d, J = 10 Hz, 1H, H(1')], 3,87 et 3,86 [d, J = 15 Hz, 1H, H(10'')], 3,10 et 3,07 [d, J = 15 Hz, 1H, H(10'')], 1,17 [s, 3H, H₃(8'') ou H₃(9'')], 1,15 (s, 9H, t-Bu Si), 0,92 [s, 3H, H₃(8'') ou H₃(9'')].

O-silylation de l'alcool allylique tritylé 5 ---> 9 :

Après avoir mélangé 90 mg d'imidazole, 1 ml de DMF et 0,134 ml de chlorure de t-butyl-diphénylsilyle, on ajoute 160 mg (0,43 mmole) d'alcool allylique tritylé 5. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, on verse le mélange réactionnel sur de la glace fondante : le précipité formé est séparé par filtration, lavé par de l'eau puis redissous dans CH₂Cl₂. La solution, séchée sur MgSO₄, est évaporée à siccité : les 323 mg de résidu sont purifiés sur colonne de silice dans le mélange hexane-acétate d'éthyle 80/20. On obtient finalement 236 mg d'alcool silylé 9 (rendement : 89%).

1-trityl 4-[3'-O-t-butyl-diphénylsilyl 1'-propényl]imidazole 9 :

$C_{41}H_{40}N_2O_2Si$. Solide amorphe. IR : 3025, 2950, 2910, 2850, 1480, 1465, 1440, 1420, 1120, 1100. SMIC (m/z, %) : 605 (MH⁺, 44), 435 (7), 419 (11), 363 (MH⁺ - 242), 301 (9), 257 [(Ph₂t-BuSi + 1), 71], 243 (Ph₃C, 100), 109 (36), 107 (100). RMN ¹H (200 MHz) : 7,58 et 7,50 [2d, J = 7 Hz, 4H] et 6,28 et 7,03 [2m, 22H, protons des restes trityle et phényle et H(2)], 6,57 [s, 1H, H(5)], 6,06 [ddd, J = 6,10 et 16 Hz, 1H, H(2')], 5,15 [m, 2H, H(1') et H(3')], 5,08 [d, J = 10 Hz, 1H, H(1')], 0,98 (s, 9H, t-Bu Si).

Oxyamination du mélange de camphosulfonamides O-terbutyldiméthylsilylés 6 ---> 10 :

On mélange, à l'abri de la lumière et à température ambiante, 852 mg (4,9 mmoles) de sel sodique du N-chlorotertiobutylcarbamate, 30 ml de toluène et 1,9 g (11,2 mmoles) de AgNO₃. On agite la suspension pendant 5 à 10 minutes puis on ajoute 0,25 ml d'eau, 1,2 g (2,65 mmoles) des alcools silylés 6 en solution dans 3 ml de toluène et 0,3 ml d'une solution de OsO₄ à 2,5% dans le tertiobutanol. Après 4 jours d'agitation, on ajoute au mélange réactionnel 1 ml d'une solution saturée de NaCl tout en maintenant l'agitation pendant 15 minutes. Après filtration sur célite et lavage de celle-ci par AcOEt, les phases organiques sont réunies puis concentrées à sec. Les 2 g de mélange brut sont purifiés sur colonne de silice dans le mélange hexane-AcOEt 30/70 : on obtient 750 mg du mélange érythro/thréo des produits oxyaminés 10 (rendement 48%). Une séparation par CCE (4 migrations dans hexane-AcOEt 1/1) a permis d'obtenir des échantillons d'érythro et de thréo (rapport 62/38).

Mélange de produits oxyaminés 10 érythro :

$C_{27}H_{47}N_3O_7SSi$. Solide amorphe. IR : 3600-3300, 3450, 3050-2850, 1750, 1700, 1500, 1390, 1175, 1080. SMIE (m/z, %) : 586 [(M⁺ + 1), 1], 570 [(M⁺ - 15), < 1], 512 [(M⁺ - Ot-Bu), 2], 472 (18), 455 [(M⁺ + 1 - O-Si Me₂ tBu), 4], 454 [(M⁺ - O-Si Me₂ tBu), 2], 425 (18), 370 (17), 258 (50), 252 (6), 215

(50), 211 (100), 151 (50). RMN ^1H (400 MHz) : 7,94 [s, 1H, H(2)], 7,28 [s, 1H, H(5)], 5,10 (m, 1H, NH), 4,72 [m, 1H, H(3')], 3,96 [m, 1H, H(2')], 3,73 et 3,72 [d, $J = 15$ Hz, 1H, H(10'')], 3,37 [m, 1H, H(1')], 3,20 [m et d, $J = 15$ Hz, 2H, H(1') et H(10'')], 1,45 (s, 9H, CO_2 t-Bu), 1,10 [s, 3H, $\text{H}_3(8'')$ ou $\text{H}_3(9'')$], 0,96 (s, 9H, t-Bu Si), 0,93 [s, 3H, $\text{H}_3(9'')$ ou $\text{H}_3(8'')$], 0,13 (s, 3H, SiMe), 0,02 (s, 3H, SiMe).

Une seule constante de couplage est indiquée quand celle-ci est identique pour les 2 diastéréoisomères.

Mélange de produits oxyaminés 10 *thréo* :

$\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_7\text{SSi}$. Solide amorphe. IR : 3450, 3000-2850, 1750, 1700, 1650, 1500, 1380, 1180, 1080. SMIE (m/z, %) : 586 [($\text{M}^+ + 1$), 3], 570 [($\text{M}^+ - 15$), 4], 528 [($\text{M}^+ - 57$), 4], 512 [($\text{M}^+ - \text{Ot-Bu}$), 2], 472 (13), 455 [($\text{M}^+ + 1 - \text{O-Si Me}_2$ tBu), 7], 454 [($\text{M}^+ - \text{O-Si Me}_2$ tBu), 2], 425 (17), 399 (17), 362 (6), 314 (3), 298 (6), 258 (65), 240 (33), 215 (35), 211 (100), 185 (44), 151 (38). RMN ^1H (400 MHz) : 7,95 et 7,93 [s, 1H, H(2)], 7,27 et 7,26 [s, 1H, H(5)], 5,30 (m, 1H, NH), 4,73 et 4,72 [d, $J = 4$ Hz, 1H, H(3')], 3,83 [m, 1H, H(2')], 3,74 et 3,73 [d, $J = 14,5$ Hz, 1H, H(10'')], 3,36 [m, 1H, H(1')], 3,22 [d, $J = 14,5$ Hz, 1H, H(10'')], 3,03 [m, 1H, H(1')], 1,43 (s, 9H, O-t-Bu), 1,13 et 1,12 [s, 3H, $\text{H}_3(8'')$ ou $\text{H}_3(9'')$], 0,92 (s, 9H, t-Bu Si), 0,89 et 0,88 [s, 3H, $\text{C}_3(9'')$ ou $\text{C}_3(8'')$], 0,12 (s, 3H, SiMe), 0,00 (s, 3H, SiMe).

Oxyamination du mélange de camphosulfonamides O-terbutyldiphénylesilylés 7 \rightarrow 11 :

On mélange, à l'abri de la lumière et à température ambiante, 10 ml de toluène, 41 mg de sel sodique du N-chlorotertiobutylcarbamate (0,23 mmole) et 80 mg de AgNO_3 . Après 10 minutes d'agitation, on ajoute 0,002 ml d'eau, 90 mg (0,156 mmole) de mélange des camphosulfonamides silylés 7 en solution dans 2 ml de toluène puis 16 μl (0,0015 mmole) d'une solution OsO_4 à 2,5% dans le tertibutanol. Après 2 jours d'agitation à température ambiante, on filtre le mélange réactionnel sur célite que l'on lave avec environ 100 ml d'AcOEt. Le solvant est distillé jusqu'à siccité. Les 159 mg de résidu sont purifiés par c.c.e. (1 migration dans l'éther) : on obtient 39,2 mg de mélange à chaîne *thréo* et *érythro* avec un rendement de 35%. Le rapport *érythro*/*thréo*, calculé grâce à l'intégration en RMN ^1H est de 8/2. Malgré l'essai de nombreux systèmes de solvants, les quatre diastéréoisomères n'ont pu être séparés, même 2 à 2. Cependant, les données spectrales obtenues en spectrométrie de masse et en RMN ^1H ont confirmé l'oxyamination : SMIC (m/z, %) : 710 (MH^+ , 27), 632 [($\text{MH}^+ - \text{Ph}$), 11], 552 (21), 496 [($\text{MH}^+ - \text{camphosulfonyl}$), 100], 478 [(496 - H_2O), 25], 418 (30), 349 (52), 257 (91). RMN ^1H (400 MHz) : 6,83 et 6,78 [s, 1H, H(5)], 4,90 (m, 1H, NH), 4,72 [m, 1H, H(3')], 4,12 [m, 1H, H(2')], 3,52 et 3,47 [d, $J = 14$ Hz, 1H, H(10'')], 3,44 (m, 1H, H(1')), 3,18 [m, 1H, H(1')], 2,97 [m, 1H, H(10'')], 1,56 (s, 9H, CO_2 t-Bu), 1,12 et 1,11 [s, 3H, $\text{H}_3(8'')$], 1,10 (s, 9H, Si t-Bu), 0,89 et 0,87 [s, 3H, $\text{H}_3(9'')$].

L'oxyamination des alcools t-butyldiméthylesilylés - N-tritylés 8 a été faite selon la référence (1) \rightarrow 12.

Oxyamination des alcools t-butyldiphénylesilylés N-tritylés 9 \rightarrow 13 :

On mélange, à l'abri de la lumière, 20 ml de toluène, 85 mg de sel sodique du N-chlorocarbamate nouvellement préparé et 150 mg de AgNO_3 ; après 10 minutes d'agitation, on ajoute 0,04 ml H_2O ,

182 mg (0,3 mmole) d'alcools silylés **9** et 32 μ l d'une solution de OsO₄ à 2,5% dans le tertibutanol. Après 23 heures d'agitation à température ambiante et à l'abri de la lumière, on ajoute 1 ml d'une solution saturée de NaCl. L'agitation est maintenue 30 minutes avant filtration du mélange réactionnel sur célite ; celle-ci est abondamment lavée par AcOEt : la solution jaunâtre obtenue est concentrée ; le résidu (302 mg) est purifié par c.c.e. (1 migration dans le mélange hexane-éther 2/8). On obtient 115,4 mg du composé *érythro*, 31 mg du composé *thréo* et 13 mg d'un produit non identifié : rapport *érythro*/*thréo* 79/21 (rendement global 66%). Le rapport calculé grâce à l'intégration en RMN était de 78/22.

Mélange des produits oxyaminés 13 *érythro* :

C₄₆H₅₁N₃O₄Si. Solide amorphe. IR : 3450-3200, 3100-2850, 1720, 1500, 1370, 1250, 1170, 1120, 910. SMIC (m/z, %) : 738 (MH⁺, 58), 660 [(MH⁺ - Ph), 9], 496 [(MH⁺ - 242), 87], 418 (25), 257 [Ph₂ t-Bu SiOH + 1), 98], 243 (Ph₃C, 98), 240 (100), 167 (100). RMN ¹H (400 MHz) : 6,37 [s ép., w1/2 = 4 Hz, 1H, H(5)], 5,02 (m, 1H, NH), 4,58 [d, J = 5 Hz, 1H, H(3')], 4,11 [m, 1H, H(2')], 3,40 [m, 1H, H(1')], 3,03 [m, 1H, H(1')], 1,42 (s, 9H, CO₂ t-Bu), 1,0 (s, 9H, t-Bu Si).

Mélange des produits oxyaminés 13 *thréo* :

C₄₆H₅₁N₃O₄Si. Solide amorphe. IR : 3400-3200, 3050-2850, 1700, 1490, 1365, 1240, 1165, 1110, 910, 700. SMIC (m/z, %) : 738 (MH⁺, 45), 660 (4), 496 [(MH⁺ - 242), 100], 418 (22), 257 [t-BuSiPh₂OH + 1), 100], 243 (Ph₃C, 100), 240 (100), 167 (98). RMN ¹H (400 MHz) : 6,33 [s, 1H, H(5)], 5,04 (m, 1H, NH), 4,65 [d, J = 4 Hz, 1H, H(3')], 3,93 [m, 1H, H(2')], 3,40 [m, 1H, H(1')], 3,08 [m, 1H, H(1')], 1,42 (s, 9H, -CO₂ t-Bu), 1,0 (s, 9H, t-Bu Si).

Chloration des hydroxy-amines 10 ---> 14 :

A une solution de 588 mg (1 mmole) du mélange d'hydroxyamines **10** dans 15 ml de CCl₄ anhydre, on ajoute 786 mg (3 éq.) de triphénylphosphine cristallisée dans l'hexane et bien sèche. Le milieu réactionnel est lentement amené à la température du reflux et la réaction suivie par c.c.m.. Le reflux est maintenu pendant 18 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est évaporé à siccité. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice dans le mélange hexane-éther 3/7 : on sépare 125 mg des deux diastéréoisomères *thréo*, 75 mg des deux diastéréoisomères *érythro* et 154 mg de mélange ; celui-ci est retraité dans les mêmes conditions : il fournit 68 mg du mélange *thréo* et 34 mg de mélange *érythro*. En retraitant les fractions impures par c.c.e., on obtient finalement 210 mg du mélange *thréo* (rendement 35%) et 119 mg du mélange *érythro* (rendement 20%) (rapport *thréo*/*érythro* 64/36).

Mélange des hydroxy-amines chlorées 14 *thréo* :

C₂₇H₄₆ClN₃O₆SSi. Solide amorphe. IR : 3400, 3000-2800, 1730, 1695, 1475, 1435, 1360, 1240, 1140. SMIC (m/z, %) : 606-604 (MH⁺, 69), 448-446 (11), 392-390 [(MH⁺ - 214), 100], 354 [(390 - HCl), 8]. RMN ¹H (400 MHz) : 7,88 [s, 1H, H(2)], 7,25 [s, 1H, H(5)], 5,03 (m, 1H, NH), 4,85 [d, J = 4 Hz, 1H, H(3')], 4,15 [m, 1H, H(2')], 3,68 [d, J = 15 Hz, 1H, H(10'')], 3,53 [m, 1H, H(1')], 3,22 [m, 1H, H(1')], 3,12 [d, J = 15 Hz, 1H, H(10'')], 1,33 (s, 9H, CO₂ t-Bu), 1,04 et 1,03 [s, 3H, H₃(9'') ou H₃(8'')], 0,83 (s, 9H, t-Bu Si), 0,77 [s, 3H, H₃(8'') ou H₃(9'')], 0,03 (s, 3H, SiMe), -0,13 (s, 3H, SiMe).

Mélange des hydroxy-amines chlorées 14 érythro :

$C_{27}H_{46}ClN_3O_6Si$. Solide amorphe. IR : 3400, 3000-2800, 1735, 1700, 1490, 1360, 1240, 1200, 1160. SMIC (m/z, %) : 606-604 (MH^+ , 100), 568 [$(MH^+ - HCl)$, 13], 448-446 (8), 392-390 [$(MH^+ - 214)$, 75], 354 [(390 - HCl), 10]. RMN 1H (400 MHz) : 7,82 [s, 1H, H(2)], 7,27 [s, 1H, H(5)], 5,02 (m, 1H, NH), 4,92 [d, J = 3 Hz, 1H, H(3')], 4,25 [m, 1H, H(2')], 3,62 et 3,60 [d, J = 15 Hz, 1H, H(10'')], 3,42 [m, 1H, H(1')], 3,23 [m, 1H, H(1')], 3,08 [d, J = 15 Hz, 1H, H(10'')], 1,3 (s, 9H, CO_2 t-Bu), 1,0 [s, 3H, $H_3(8'')$ ou $H_3(9'')$], 0,82 (s, 9H, Si t-Bu), 0,73 [s, 3H, $H_3(9'')$ ou $H_3(8'')$], 0,03 (s, 3H, SiMe), - 0,12 (s, 3H, SiMe).

Désilylation du mélange d'hydroxyamines chlorées thréo 14 ---> 15 :

On dissout 200 mg (0,33 mmole) du mélange d'hydroxy-amines chlorées 14 thréo dans 5 ml de THF puis on ajoute 156,6 mg de fluorure de tétrabutylammonium. Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré à siccité et le résidu repris par 20 ml AcOEt. La phase organique est lavée 3 fois par 20 ml d'eau, séchée sur $MgSO_4$ puis filtrée. Après distillation du solvant, le résidu est chromatographié sur silice dans l'éther : 95 mg de produit désilylé 15 sont obtenus (rendement 59%).

Mélange d'hydroxyamines chlorées désilylées 15 :

$C_{21}H_{32}ClN_3O_6S$. Pâteux. IR : 3300-3000, 3000-2800, 1735, 1700, 1495, 1360, 1060. SMIC (m/z, %) : 492-490 (MH^+), 392-390 ($MH^+ - CO_2$ t-Bu), 334-332, 326-324, 278-276, 260-258, 242-240. RMN 1H (200 MHz) : 8,03 [s, 1H, H(2)], 7,50 [s, 1H, H(5)], 5,03 [s ép., 1H, H(3')], 4,40 [m, 1H, H(2')], 3,75 [m, 1H, H(10'')], 3,40 [m, 2H, $H_2(1')$], 3,23 [m, 1H, H(10'')].

Estérification du mélange d'alcools 15 ---> 16A + 16B :

On mélange, sous argon, 90 mg (0,184 mmole) d'alcools 15, 60 mg (1,5 éq.) de chlorure d'acide camphanique, 2 ml de pyridine et quelques cristaux de DMAP. La réaction est maintenue sous agitation, à température ambiante, pendant 1 nuit. Après filtration, le milieu réactionnel est concentré à siccité. Le résidu brut (160 mg) est chromatographié sur silice dans le mélange éther-hexane 8/2 : on obtient 28 mg de l'un des diastéréoisomères qui sera appelé 16A, 43 mg de l'autre dit 16B, et 30 mg du mélange. Le rendement global de la réaction est de 82%.

1er diastéréoisomère 16A :

$C_{31}H_{44}ClN_3O_9S$. Pâteux. $[\alpha_D] - 2,4^\circ$ (c = 1,44, $CHCl_3$). IR : 3425, 3000-2800, 1780, 1740, 1700, 1495, 1375, 1250, 1160, 1075. S.M.F.A.B. (m/z, %) : 672-670 (MH^+ , 58), 614 (20), 505 (36), 456 (16), 400 (24), 382 (8), 219 (42), 90 (100). RMN 1H (200 MHz) : 8,0 [s ép., 1H, H(2)], 7,42 [s ép., 1H, H(5)], 6,10 [d, J = 6 Hz, 1H, H(3')], 5,03 (m, 1H, NH), 4,45 [m, 1H, H(2')], 3,37 [d, J = 14 Hz, 1H, H(10'')], 3,32 [m, 2H, $H_2(1')$], 3,17 [d, J = 14 Hz, 1H, H(10'')], 1,30 (s, 9H, CO_2 t-Bu), 0,98 (s, 3H, Me), 0,97 (s, 3H, Me), 0,93 (s, 3H, Me), 0,78 (s, 3H, Me), 0,73 (s, 3H, Me).

2e diastéréoisomère 16B :

$C_{31}H_{44}ClN_3O_9S$. Pâteux. $[\alpha_D] + 11,4^\circ$ (c = 1,75, $CHCl_3$). IR : 3420, 3000-2800, 1780, 1700, 1495, 1380, 1360, 1260, 1160, 1050. S.M.F.A.B. (m/z, %) : 672-670 (MH^+ , 44), 614 (41), 570 (4), 505 (10), 456

(11), 400 (40), 215 (73), 123 (100). RMN ^1H (200 MHz) : 8,0 [s ép., 1H, H(2)], 7,42 [s, 1H, H(5)], 6,15 [d, $J = 6$ Hz, 1H, H(3')], 5,07 (m, 1H, NH), 4,53 [m, 1H, H(2')], 3,75 [d, $J = 14$ Hz, 1H, H(10'')], 3,40 [m, 2H, $\text{H}_2(1')$], 3,20 [d, $J = 14$ Hz, 1H, H(10'')], 1,38 (s, 9H, CO_2 t-Bu), 1,20 (s, 3H, Me), 1,10 (s, 6H, 2 Me), 0,95 (s, 3H, Me), 0,85 (s, 3H, Me).

Déprotection des camphanates 16 ---> camphosulfonates de désaminogirollines 17 :

. On porte à reflux 28 mg du 1er diastéréoisomère 16A dans HCl 6N pendant 24 heures. Après filtration du milieu réactionnel, lavage, à plusieurs reprises, par de l'éther et concentration à siccité, on obtient 15 mg de la désaminogirolline correspondante 17A.

. Après un traitement identique de 36 mg du 2e diastéréoisomère 16B, on obtient 25 mg de l'autre désaminogirolline 17B. Les deux composés 17 possèdent des pouvoirs rotatoires différents :

$[\alpha]_{\text{D}} + 9,8^\circ$ ($c = 7$, méthanol) pour la 1ère (17A)

$[\alpha]_{\text{D}} + 15^\circ$ ($c = 10$, méthanol) pour la 2e (17B).

Par contre, leurs spectres de RMN ^1H (400 MHz, D_2O à 4,85 ppm) sont identiques : 8,73 [s, 1H, H(2)], 7,55 [s, 1H, H(5)], 5,41 [s, 1H, H(3')], 4,67 [d, $J = 10$ Hz, 1H, H(2')], 3,63 [dd, $J = 14$ et 3 Hz, 1H, H(1')], 3,47 [dd, $J = 14$ et 10 Hz, 1H, H(1')], 3,30 [d, $J = 15$ Hz, 1H, H(10'')], 2,88 [d, $J = 15$ Hz, 1H, H(10'')].

Dicamphosulfonates des désaminogirollines 17 :

. A une solution de 7 mg du 1er camphosulfonate de désaminogirolline 17A dans 1 ml d'eau on ajoute 4 mg d'acide camphosulfonique. La solution est abondamment lavée par de l'éther et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 4 mg de dicamphosulfonate de désaminogirolline pur 18A.

. Le traitement identique de 13 mg de 17B avec 7,5 mg d'acide camphosulfonique permet d'isoler 17 mg du dicamphosulfonate de désaminogirolline 18B.

Les spectres de RMN ^1H de ces deux sels sont superposables ; ils présentent les mêmes déplacements chimiques que ceux observés pour 17A et 17B. Leurs pouvoirs rotatoires sont respectivement de :

$[\alpha]_{\text{D}} + 25^\circ$ ($c = 0,4$, MeOH) pour 18A

$[\alpha]_{\text{D}} + 9^\circ$ ($c = 0,42$, MeOH) pour 18B

L'identité de 18B avec le produit (2S,3S) synthétisé à partir du D(-)arabinose (v. 2e voie ci-dessous) a permis de déduire la stéréochimie 2R,3R pour 18A.

Deuxième voie :

Condensation du D(-)arabinose et de l'acétate de formamidine et tritylation ---> triol N-tritylé 19A :

Dans un réacteur en acier de 250 ml, refroidi à -72°C , sont introduits, en mélange, 22,5 g (0,15 mole) de D(-)arabinose et 23,4 g (0,225 mole) d'acétate de formamidine. On ajoute 150 ml d'ammoniac liquide préalablement condensé. Après 48 heures d'agitation à 46°C , le réacteur est refroidi, ouvert et laissé une nuit à température ambiante. Le mélange est repris par du DMF puis évaporé à siccité : le résidu brut de la réaction est solubilisé dans 300 ml de DMF, additionné de 41,7 ml (0,3 mole) de triéthylamine puis, goutte à goutte, d'une solution de 41,7 g (0,15 mole) de chlorure de trityle dans 200 ml de DMF. Après 22 heures de réaction à température ambiante, le mélange est filtré, concentré

jusqu'à environ 100 ml puis versé sur 4 l d'un mélange eau + glace. Le précipité formé est séparé par filtration puis lavé par 2 x 100 ml d'éther. Le produit de la réaction est chromatographié sur colonne de silice dans le mélange CH_2Cl_2 -MeOH 9/1 : l'alcool tritylé **19A** est obtenu avec un rendement de 10% (6 g). Le retraitement des fractions moins polaires par chromatographie sur colonne de silice dans l'éther fournit 2,3 g d'imidazole tritylé **19C** (5%) et 0,43 g de 4-hydroxyméthylimidazole N-tritylé **19B** (1%).

Triol N-tritylé 19A :

$\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$. Solide. F = 167° (MeOH). $[\alpha]_{\text{D}} - 0,6^\circ$ (c = 3,3, MeOH). IR: 3630, 3425, 2875, 2825, 1430, 1360. SMIC (m/z, %) : 401 (MH^+ , 96), 259 (21), 243 (100), 215 (56), 167 (51), 159 (95), 97 (93). RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) : 7,46 [d, J = 1,5 Hz, 1H, H(2)], 7,36 et 7,16 (2m, 9 et 6H, Ph_3C -), 6,96 [s ép., $w_{1/2}$ = 4 Hz, 1H, H(5)], 4,6 [d, J = 6 Hz, 1H, H(3')], 3,87 [ddd, J = 10,6 et 4 Hz, 1H, H(2')], 3,6 [m, 2H, $\text{H}_2(1')$].

Acétonidation du triol N-tritylé 19A ---> 20 + 21 :

A 4,32 g (10,8 mmoles) du triol N-tritylé **19A** solubilisés dans 100 ml de THF anhydre on ajoute, à 0°C, 2,04 g (1,1 éq.) d'acide p-toluène sulfonique et 30 ml de 2,2-diméthoxypropane. Après 84 heures d'agitation à température ambiante, on neutralise le mélange réactionnel par une solution d'ammoniaque à 33% et on le concentre. Après addition d'eau, on extrait par 3 x 100 ml de CH_2Cl_2 ; la phase organique est séchée sur MgSO_4 , filtrée puis concentrée à siccité. Les 5,2 g de résidu obtenus sont chromatographiés sur colonne de silice dans l'éther : on sépare ainsi 3,68 g de l'acétonide-1',2' attendu **20** (rendement 77,5%) et 0,58 g de l'acétonide-1',3' **21** (rendement 12%).

Acétonide-1',2' 20 :

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$. Solide. F = 184-186°C (éther). $[\alpha]_{\text{D}} + 5^\circ$ (c = 4, CHCl_3). IR : 3590-3125, 3200-2825, 1500, 1455, 1380, 1220, 1155. SMIC (m/z, %) : 441 (MH^+ , 12), 301 (9), 243 (98), 199 (100), 171 (26). RMN ^1H (200 MHz) : 7,42 [d, J = 1,5 Hz, 1H, H(2)], 7,33 et 7,13 (2m, 9 et 6H, Ph_3C), 6,83 [s, $w_{1/2}$ = 3 Hz, 1H, H(5)], 4,82 [d, J = 5 Hz, 1H, H(3')], 4,45 [dd, J = 12 et 6 Hz, 1H, H(2')], 3,97 [m, 2H, $\text{H}_2(1')$], 3,70 (m, 1H, OH), 1,38 (s, 3H, Me), 1,35 (s, 3H, Me).

Acétonide-1',3' 21 :

$\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$. Solide. F = 168°C (éther). $[\alpha]_{\text{D}} - 8^\circ$ (c = 1,3, CHCl_3). IR : 3600-3200, 3050, 1600, 1510, 1460, 1400, 1075. SMIC (m/z, %) : 441 (MH^+ , 57), 423, 383, 365, 301, 243 (100), 199 (58). RMN ^1H (200 MHz) : 7,4 [s, 1H, H(2)], 7,37 et 7,13 (2m, 9 et 6H, Ph_3C), 6,83 [s, 1H, H(5)], 5,50 (s, 1H, OH), 4,7 [d, J = 7 Hz, 1H, H(3')], 4,0 [m, 1H, H(2')], 3,73 [m, 2H, $\text{H}_2(1')$], 1,53 (s, 3H, Me), 1,4 (s, 3H, Me).

Acétylation des acétonides 20 et 21 ---> 22 et 23 :

L'acétylation de 20 mg de chacun des acétonides par 0,3 ml d'anhydride acétique dans 1 ml de pyridine pendant 1 nuit fournit, après traitement habituel : 13 mg de **22** (rendement 59%) et 18 mg de **23** (rendement 83%).

***O*-silylation de l'acétonide-1',2' 20 ---> 24 :**

A une solution de 1,47 g (21,6 mmoles) d'imidazole et 1,7 ml (1,09 éq.) de chlorure de hexyldiméthylsilane dans 40 ml de DMF absolu on ajoute, à 0 °C, 3,4 g (7,72 mmoles) d'acétonide-1',2' 20. Après 24 heures d'agitation à température ambiante on ajoute 0,6 ml (0,38 éq.) de chlorosilane et on laisse sous agitation 24 heures supplémentaires. On verse alors le mélange réactionnel sur 500 g de glace + eau : le précipité blanc formé est filtré, lavé par de l'eau avant d'être redissous dans CH₂Cl₂. La solution organique est séchée sur MgSO₄ et concentré à siccité : le résidu est chromatographié sur colonne de silice dans le mélange heptane-éther 1/1. Le composé 24 purifié est obtenu avec un rendement de 88% (3,97 g).

Acétonide-1',2' O-silylé 24 :

C₃₆H₄₆N₂O₃Si. Solide. F = 104 °C (éther-heptane). [α]_D + 15° (c = 3,2, CHCl₃). IR : 3100-2900, 1600, 1490, 1440, 1375, 1075, 1040. SMIC (m/z, %) : 583 (MH⁺, 69), 341 (90), 259 (19), 243 (100), 167 (23). RMN ¹H (200 MHz) : 7,42 [d, J = 1 Hz, 1H, H(2)], 7,33 et 7,13 (2m, 9 et 6H, Ph₃C), 6,7 [s, w_{1/2} = 3 Hz, 1H, H(5)], 4,92 [d, J = 4 Hz, 1H, H(3')], 4,43 [ddd, J = 7,7 et 4 Hz, 1H, H(2')], 3,97 [t, J = 7 Hz, 1H, H(1')], 3,85 [t, J = 7 Hz, 1H, H(1')], 1,58 [sept., J = 7 Hz, 1H, HC(CH₃)₂], 1,4 et 1,33 (2s, 2 x 3H, 2Me), 0,8 (d, J = 7 Hz, 6H, 2Me), 0,77 et 0,73 (2s, 2 x 3H, 2Me), 0,10 (s, 3H, Me), - 0,10 (s, 3H, Me).

Desacétonidation du triol protégé 24 ---> 25 :

A une solution maintenue à 0 °C de 3,8 g (6,53 mmoles) du triol complètement protégé 24 dans 50 ml de MeOH absolu on ajoute 1,57 g (1,4 éq.) d'acide p-toluènesulfonique. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 heures à 4 °C. Il est ensuite neutralisé à l'aide d'ammoniaque à 33% jusqu'à pH 8-9. Après addition d'eau, il est extrait par 3 x 100 puis 6 x 50 ml CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis filtrées. Le résidu obtenu après distillation du solvant est chromatographié sur colonne de silice dans le mélange éther-méthanol 95/5 : on sépare 2,26 g du triol monoprotégé 25 (rendement 64%) et 0,227 g de l'acétonide-1',2' désilylé 20.

Triol monoprotégé 25 :

C₃₃H₄₂N₂O₃Si. Solide. F = 119-120 °C (éther). [α]_D + 18° (c = 4,2, CHCl₃). IR : 3400, 3010-2900, 1650, 1450, 1250, 1075. SMIC (m/z, %) : 543 (MH⁺, 100), 301 (14), 243 (64). RMN ¹H (250 MHz) : 7,42 [s, 1H, H(2)], 7,33 et 7,14 (2m, 9 et 6H, Ph₃C), 6,62 [s, 1H, H(5)], 4,80 [d, J = 6 Hz, 1H, H(3')], 3,85 [m, 1H, H(2')], 3,71 [m, 2H, H₂(1')], 1,58 (sept., J = 7 Hz, 1H, HCMe₂), 0,79 (d, J = 7 Hz, 6H, 2Me), 0,75 (s, 3H, Me), 0,72 (s, 3H, Me), 0,12 (s, 3H, Me), - 0,12 (s, 3H, Me).

Chloration du triol monoprotégé 25 ---> 26 :

A une solution de 2,2 g (4,06 mmoles) du triol monoprotégé 25 dans un mélange de 25 ml CH₂Cl₂ et 30 ml CCl₄ absolu sont ajoutés 10,63 g (10 éq.) de PPh₃. Le milieu réactionnel est agité pendant 16 heures à 40 ° et pendant 7 heures à 60 °C. Après addition de 100 ml d'eau, il est extrait par 3 x 100 ml CH₂Cl₂. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis filtrées avant d'être concentrées à siccité. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice dans le mélange heptane-AcOEt 7/3 : on obtient 1,89 g du produit dichloré 26 (rendement 81%).

Produit dichloré 26 :

$C_{33}H_{40}Cl_2N_2OSi$. Huileux. $[\alpha]_D + 2^\circ$ ($c = 5,97$, $CHCl_3$). IR : 3000-2825, 1600, 1490, 1460, 1450, 1260, 1140. SMIC (m/z , %) : 581-579 (MH^+), 545-543, 339-337, 303-301, 243 (100), 167 (22). RMN 1H (200 MHz) : 7,47 [s, 1H, H(2)], 7,37 et 7,20 (2m, 9 et 6H, Ph_3C), 6,82 [s, 1H, H(5)], 5,18 [d, $J = 3,5$ Hz, 1H, H(3')], 4,33 [m, 1H, H(2')], 3,92 [dd, $J = 7,5$ et 11 Hz, 1H, H(1')], 3,77 [dd, $J = 5,5$ et 11 Hz, 1H, H(1')], 1,6 (sept., $J = 7$ Hz, 1H, HCM_e_2), 0,85 (d, $J = 7$ Hz, 6H, 2Me), 0,83 (s, 3H, Me), 0,77 (s, 3H, Me), 0,18 (s, 3H, Me), -0,17 (s, 3H, Me).

Essai d'amination du produit dichloré 26 par le trichloroacétamide ---> 27 :

A 21 mg (0,12 mmole) de trichloroacétamide solubilisés dans 5 ml de THF anhydre on ajoute 5,5 mg de NaH (à 60-65%) et on agite 30 minutes à température ambiante. A cette solution on ajoute 50 mg (0,086 mmole) de **26** dissous dans le THF. L'agitation est maintenue pendant 1 nuit. Après filtration, le milieu réactionnel est concentré à siccité : le résidu obtenu est purifié par c.c.e. (migration dans heptane-AcOEt 7/3). Le seul produit isolé (30 mg) est le produit d'élimination **27** (rendement 64%).

Produit d'élimination 27 :

$C_{33}H_{39}ClN_2OSi$. Pâteux. $[\alpha]_D - 9^\circ$ ($c = 1,95$, $CHCl_3$). IR : 3057, 2950, 2800, 1662, 1503, 1443, 1137, 1071, 852, 839. SMIC (m/z , %) : 545-543 (MH^+), 285 (10), 243 (100). RMN 1H (200 MHz) : 7,42 [d, $J = 2$ Hz, 1H, H(2)], 7,37 et 7,16 [2m, 9 et 6H, Ph_3C], 6,83 [d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H(5)], 5,62, 5,50 et 5,30 [3s, 3H, $H_2(1')$ et H(3')], 1,58 (sept., $J = 7$ Hz, 1H, HCM_e_2), 0,88 (d, $J = 7$ Hz, 6H, 2Me), 0,87 (s, 3H, Me), 0,83 (s, 3H, Me), 0,10 (s, 3H, Me), 0,0 (s, 3H, Me).

Action de l'azoture de lithium sur le produit dichloré 26 ---> 28 :

A 1,28 g (2,2 mmoles) de **26** dissous dans 10 ml de DMF sont ajoutés 2,8 g (57 mmoles) d'azoture de lithium. Le milieu réactionnel est vigoureusement agité à 60°C pendant 72 heures, puis filtré et concentré à siccité. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice dans le mélange heptane-AcOEt 7/3 : on sépare 0,86 g de l'azide **28** (rendement 67%).

Azide 28 :

$C_{33}H_{40}ClN_5OSi$. Huileux. $[\alpha]_D - 19^\circ$ ($c = 13,1$, $CHCl_3$). IR : 3060-2830, 2107, 1600, 1435, 1130, 833. SMIC (m/z , %) : 588-586 (MH^+), 545-543, 346-344, 303-301, 243 (100). RMN 1H (250 MHz) : 7,43 [s ép. $w_{1/2} = 4$ Hz, 1H, H(2)], 7,33 et 7,13 (2m, 9 et 6H, Ph_3C), 6,77 [d, $J = 1,5$ Hz, 1H, H(5)], 4,93 [d, $J = 4,5$ Hz, 1H, H(3')], 4,20 [m, 1H, H(2')], 3,70 [dd, $J = 4,5$ et 13 Hz, 1H, H(1')], 3,53 [dd, $J = 7,5$ et 13 Hz, 1H, H(1')], 1,53 (sept., $J = 7$ Hz, 1H, HCM_e_2), 0,97 (d, $J = 7$ Hz, 6H, 2Me), 0,92 (s, 3H, Me), 0,88 (s, 3H, Me), 0,10 (s, 3H, Me), -0,17 (s, 3H, Me).

Détritylation de l'azide 28 ---> 29 :

A 0,8 g (1,36 mmole) de l'azide **28** dissous dans 15 ml de THF on ajoute 10 ml d'eau et 10 ml AcOH. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures, puis à 60°C pendant 20 heures ; il est ensuite concentré à moitié. Le précipité formé est séparé par filtration et lavé par de

l'eau. Les phases aqueuses sont réunies, alcalinisées par NaOH à 10% puis extraites successivement par 2 x 50 ml d'éther et 2 x 50 ml de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées à siccité. Le résidu obtenu est chromatographié sur colonne de silice dans l'éther : 383 mg de produit détritylé **29** sont séparés (rendement 82%).

Azide détritylé **29** :

C₁₄H₂₆ClN₅OSi. Huileux. [α]_D + 15° (c = 5,3, CHCl₃). IR : 3340, 3025-2875, 2110, 1425, 1210, SMIC (m/z, %) : 346-344 (MH⁺), 303-301. RMN ¹H (250 MHz) : 8,57 (s, 1H, NH), 7,62 [s, 1H, H(2)], 7,02 [s, 1H, H(5)], 5,0 [d, J = 5 Hz, 1H, H(3')], 4,18 [m, 1H, H(2')], 3,61 [dd, J = 5 et 13 Hz, 1H, H(1')], 3,4 [dd, J = 7,5 et 13 Hz, 1H, H(1')], 1,63 (sept., J = 7 Hz, 1H, HCMe₂), 0,88 (d, J = 7 Hz, 6H, 2Me), 0,86 (s, 3H, Me), 0,84 (s, 3H, Me), 0,15 (s, 3H, Me), - 0,10 (s, 3H, Me).

Réduction de l'azide **29** ---> désaminogirolline **18B** :

A 40 mg de l'azide **29** dissous dans 2 ml d'EtOH on ajoute 2 ml d'une solution 2N de HCl et 20 mg de rhodium à 5% sur charbon. On agite, sous atmosphère de H₂, à température ambiante, pendant 6 heures. Après filtration, on ajoute 4 ml de HCl 4N et on maintient de nouveau l'agitation, à température ambiante, pendant 15 heures. Le milieu réactionnel est concentré à siccité : le résidu est chromatographié sur colonne de silice dans le mélange AcOEt-butanone-eau-HCO₂H 4,5/2,7/1,8/1,8 ; on obtient 20 mg de dichlorhydrate de désaminogirolline (2'S,3'S) **18B** (rendement 29%). Pour identifier le composé obtenu dans la 1ère voie ce dichlorhydrate a été transformé en dicamphosulfonate par traitement par 18,5 mg d'acide camphosulfonique dissous dans 2 ml d'eau : la solution aqueuse est lavée par l'éther puis concentrée à siccité ; on obtient 20 mg de produit pur **18B** dont le pouvoir rotatoire est de [α]_D + 7,4° (c = 2, MeOH).

Diazotation de l'azide **29** ---> **30** :

Solution A : à 350 mg d'azide **29** solubilisés dans 40 ml de MeOH on ajoute, goutte à goutte, à 0°C, une solution 0,1 M de Na₂B₄O₇ jusqu'à pH 9.

Solution B : à 166 mg de 4-aminobenzoate de méthyle dissous dans 30 ml d'une solution 2N de HCl on ajoute, à 0°C, 76 mg de NaNO₂ solubilisés dans 4 ml d'eau.

A 0°C on ajoute simultanément la solution A et une solution de NaOH à 10% à la solution B (le pH doit être maintenu à 9). On maintient l'agitation pendant 3 heures et on filtre le précipité formé. Celui-ci est redissous dans CH₂Cl₂ tandis que le filtrat est extrait par CH₂Cl₂. Les solutions chlorométhyléniques sont réunies, séchées sur MgSO₄ puis, après filtration, concentrées à siccité. Le résidu est chromatographié sur colonne de silice dans le mélange heptane-AcOEt 7/3 : on sépare 107 mg de produit diazoté **30** (rendement 21%) et 50 mg du produit de départ **29**.

Produit diazoté **30** :

C₂₂H₃₂ClN₇O₃Si. Produit pâteux. [α]_D + 12,5° (c = 0,32, CHCl₃). IR : 3426, 2963, 2112, 1724, 1642, 1283, 1119. SMIC (m/z, %) : 508-506 (MH⁺, 37), 478 (6), 463 (4), 282 (8), 251 (30), 243 (100). RMN ¹H (250 MHz) : 9,83 (s, 1H, NH), 8,03 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar-H), 7,83 (d, J = 8 Hz, 2H, Ar-H), 7,08

[s, 1H, H(5)], 5,0 [d, J = 4 Hz, 1H, H(3')], 4,17 [m, 1H, H(2')], 3,83 (s, 3H, OMe), 3,55 [m, 2H, H₂(1')], 1,5 (m, 1H, HCMe₂), 0,75 (s ép., 12H, 4Me), 0,05 (s, 3H, Me), - 1,83 (s, 3H, Me).

Réduction et désilylation de 30 —> girolline 1 :

A 80 mg (0,158 mmole) de 30 dissous dans 6 ml d'éthanol et 3 ml de HCl 2N on ajoute 50 mg de rhodium à 5% sur charbon. La solution est fortement agitée, sous atmosphère d'hydrogène, à température ambiante, pendant 24 heures. Le milieu réactionnel est concentré à siccité : le résidu est repris par 10 ml de HCl 4N puis chauffé 1 heure à 70°C. La solution est filtrée puis de nouveau concentrée à sec : le résidu est chromatographié sur colonne de silice dans le mélange à parties égales de AcOEt-butanone-eau-HCOOH 4,5/2,7/1,8/1,8 et AcOEt-butanone-eau-HCOOH 5/3/0,5/0,5 ; les fractions contenant la girolline 1 sont réunies, concentrées et filtrées sur Sephadex LH20 dans le méthanol : on obtient ainsi 18 mg de girolline 1 identique au produit naturel (rendement 48%).

RÉFÉRENCES

1. Bedoya Zurita, M.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 6713-6730.
2. Commerçon, A.; Guérémy, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1419-1422.
3. Lavelle, F.; Fizames, C.; Ahond, A.; Poupat, C.; Curaudeau, A. *Symposium on New Drugs in Cancer Therapy*, Amsterdam, **1989**.
4. Chiaroni, A.; Riche, C.; Ahond, A.; Poupat, C.; Pusset, M.; Potier, P. *Compt. Rendus Acad. Sci. Paris* **1991**, *312*, série II, 49-53.
5. Al Mourabit, A.; Ahond, A.; Bedoya Zurita, M.; Heng, R.; Marques Braga, R.; Poupat, C.; Potier, P. *3e Symposium sur les Substances Naturelles d'Intérêt Biologique de la Région Pacifique-Asie*, Nouméa, 26-30 août **1991**.
6. Commerçon, A.; Paris, J. M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4905-4906.
7. Al Mourabit, A. Doctorat en Sciences, Université Paris-Sud, Centre d'Orsay, 1er février **1989**.
8. Kirk, K. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, *22*, 57-59.
9. Sharpless, K. B.; Patrick, D. W.; Truesdale, L. K.; Biller, S. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2305-2307.
10. Ames, B. N.; Mitchell, H. K. *J. Biol. Chem.* **1955**, *212*, 687-696 et références citées.
11. Ames, B. N. *J. Biol. Chem.* **1957**, *228*, 131-143 et références citées.
12. Kurihara, S.; Araki, K.; Ueda, K.; Ikumo, M. Ger. Offen. 1,915,854 (cl. C12d) 6 nov. 1969, Japon. Appl. 29 mars 1968 (*Chem. Abstr.* **1970**, *72*, 30308k).
13. Still, W. C.; Kahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923-2925.
14. Turner, R. A.; Huebner, C. F.; Scholz, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2801-2803.