

PREMIÈRE SYNTHÈSE TOTALE DE LA GIROLLINE¹

Manuel BEDOYA ZURITA, Alain AHOND*, Christiane POUPAT* et Pierre POTIER

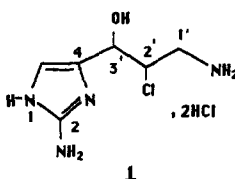
Institut de Chimie des Substances Naturelles du CNRS,
91198 Gif-sur-Yvette Cedex (FRANCE)

(Received in Belgium 31 July 1989)

Résumé. Isolée d'une Éponge, aminochlorhydrine dérivée de l' amino-2 imidazole, la girolline est douée de propriétés antitumorales intéressantes. Nous présentons ici sa première synthèse totale.

Abstract. Isolated from a Sponge, girolline is an 2-amino imidazole derivative with significant antitumoral activity. Its total synthesis is described for the first time in this communication.

Parmi les différents composés isolés de l'Éponge néo-calédonienne, Pseudaxinyssa cantharella (1,2), seule la girolline 1 s'est révélée douée de l'activité antitumorale décelée sur l'extrait brut d'Éponge. Sa structure (3) a été établie, à la stéréochimie près des deux carbones asymétriques, à l'aide de ses caractéristiques spectrales et par préparation de dérivés sélectivement substitués : il s'agit d'un amino-2 imidazole substitué en position 4 (5), par une chaîne amino-1' chloro-2' hydroxy-3' propyle.



La synthèse totale a été entreprise avec un triple objectif : confirmer la structure proposée et préciser la stéréochimie en 2' et 3' et trouver une source de produit moins aléatoire que la source naturelle.

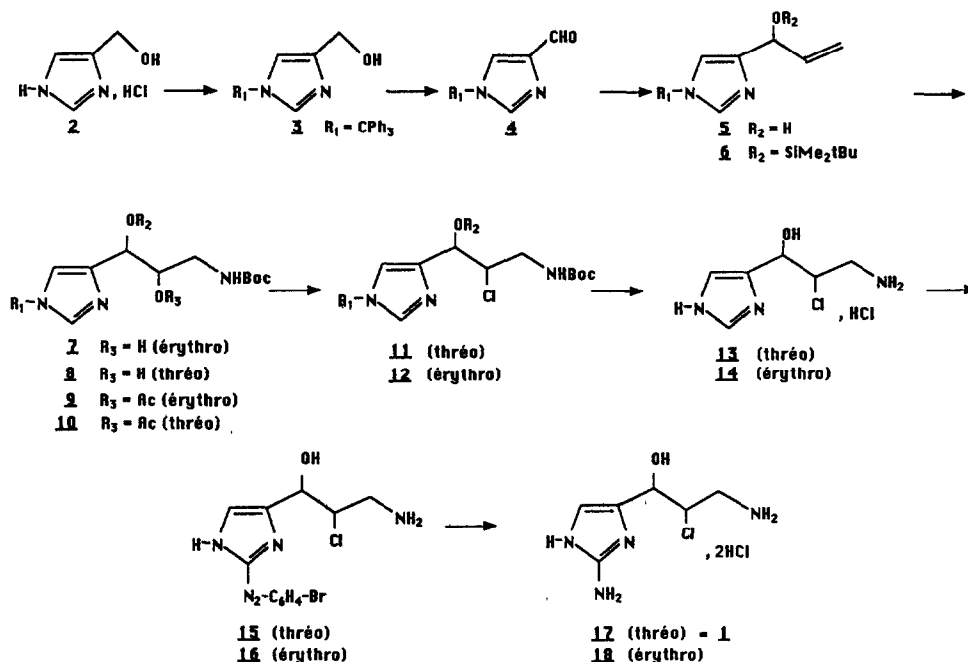
Plusieurs voies ont été envisagées, quelques-unes explorées. Celle qui sera décrite ici est la première qui ait abouti : elle a permis de préparer les deux paires de stéréoisomères possibles de la girolline (érythro 2'RS,3'SR et thréo 2'RS,3'RS).

Elle consiste à fonctionnaliser la position-4(5) de l'imidazole avant d'aminer en position 2.

¹ Ce travail fait partie de la thèse de Docteur en Science de M. Bedoya Zurita (Université Paris VI, 23 octobre 1987).

Comme lors des premières synthèses de l'oroïdine (4), métabolite associé à la girolline dans l'Eponge, la matière première est le chlorhydrate d'hydroxyméthyl-4(5) imidazole 2, préparé selon la méthode de Griffith et Pietro (5).

Les différentes étapes sont schématisées ci-dessous : on voit que les phases les plus importantes sont la préparation de l'alcool allylique 5, son oxyamination en 7 et 8, la chloration stéréosélective qui conduit aux desaminogirollines 11 et 12 et l'amination par diazotation-réduction aboutissant aux girollines 17 et 18.



. L'hydroxyméthyl-4(5) imidazole 2 est d'abord protégé par tritylation, 3, (6,7) puis oxydé par MnO_2 activé (8) : l'aldéhyde obtenu 4 est alors condensé avec le bromure de vinylmagnésium pour obtenir l'alcool allylique 5 (rendement 94%).

. L'hydroxyle de l'alcool 5 est protégé sous forme d'éther silylé 6 (9). La fonctionnalisation de la double liaison se fait par une réaction d'oxyamination à l'aide du sel sodique du N-chlorotertiobutyl carbamate en présence d'une quantité catalytique de OsO_4 , selon la méthode décrite par Sharpless et coll. (10). Les amino-alcools 7 et 8, séparables par chromatographie sur colonne, sont obtenus dans un rapport 4/1 avec un rendement global de 74%. L'analyse des spectres de RMN^1H des dérivés acétylés correspondants 9 et 10 a permis d'exclure une relation de régioisomérisie entre les deux composés : il s'agit donc de diastéréoisomères érythro/thréo. Ces résultats sont à rapprocher des expériences de Kishi et coll. (11) sur l'osmylation d'alcools allyliques aboutissant à des dérivés érythro majoritaires. Les amino-alcools 7 et 8 auraient donc

respectivement une stéréochimie relative érythro et thréo.

L'introduction du chlore en 2' a été réalisée par action de la triphénylphosphine dans le CCl_4 sur chacun des deux alcools 7 et 8 ; la réaction, qui s'effectue avec inversion de la configuration du carbone porteur de l'hydroxyle, est très stéréosélective : elle a conduit à l'aminochlorhydrine 11 (supposée thréo) à partir de 7 et à l'aminochlorhydrine 12 (supposée érythro) à partir de 8.

La déprotection des fonctions amine et alcool de 11 et 12, par action de HCl 2N à reflux conduit aux chlorhydrates de désaminogirollines 13 et 14 de façon quantitative. Les deux composés sont dépourvus d'activité cytotoxique.

La dernière phase consiste à aminier en 2 le noyau imidazole : une diazotation suivie d'une hydrogénolyse a permis d'aboutir. L'hydrosolubilité des désaminogirollines 13 et 14 a permis de les condenser avec le chlorure de p.bromophényldiazonium en modifiant la méthode directe (4), notamment en utilisant une solution aqueuse de Na_2CO_3 comme base et surtout en acidifiant le milieu en fin de réaction pour séparer les dérivés diazotés. Les faibles rendements obtenus (12% pour 15 à partir de 13 et 11% pour 16 à partir de 14) sont vraisemblablement imputables à la présence d'une fonction amine libre sur la chaîne. L'hydrogénolyse de 15 et 16 dans le méthanol acide en présence de PtO_2 conduit aux deux girollines racémiques 17 (supposée thréo) et 18 (supposée érythro) (12). Non seulement le composé 17 présente les mêmes caractéristiques (R_f , S.M., RMN^1H) que la girolline naturelle mais encore il est le seul à manifester une activité antitumorale de même nature sinon de même intensité que celle-ci.

Cette première synthèse totale "des girollines" confirme la structure proposée (3) et permet de préciser la configuration relative du produit naturel. Une synthèse sélective des deux isomères thréo est en cours.

REMERCIEMENTS. Nous adressons nos vifs remerciements au Dr. F. Lavelle (Rhône Poulenc Santé, Département de Biologie) qui a réalisé les tests d'activité dont les résultats ont été déterminants. Nous remercions également le Dr. R. Bucourt pour les fructueuses discussions que nous avons eues avec lui.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées par la technique de "Flash chromatography" (13) ; l'adsorbant utilisé est la silice chromagel SDS 60 Å (CC 60-250 μ). Les points de fusion (F), corrigés, ont été mesurés sur un banc Kofler ou au microscope chauffant Reichert Thermovar. Les spectres IR ont été enregistrés (sauf indication particulière) en solution dans le CHCl_3 . Les spectres de RMN du ^1H ont été

enregistrés sur appareil Bruker WP 80 à 80 MHz, ou WP 400 à 400 MHz et ceux de RMN du ^{13}C à 50,32 MHz sur appareil Bruker WP 200. Les spectres de masse ont été réalisés sur appareil Kratos MS50 pour l'impact électronique (i.e.) à 70 eV sous une tension de 8 kV, sur appareil AEI MS9 pour l'ionisation chimique (i.c.) avec l'isobutane comme gaz vecteur, et sur appareil Kratos MS80 en mode positif pour le Bombardement Atomique Rapide (FAB) en suspension dans le glycérol.

Préparation de l'alcool allylique 5. - A 12 ml (12 mmoles) d'une solution 1 M de bromure de vinylmagnésium dans le THF est ajoutée, goutte à goutte, à 0°C, une solution de 3,38 g de 4 (10 mmoles) dans 50 ml de THF anhydre, sous atmosphère d'argon. Après 12 h à température ambiante, on ajoute une solution aqueuse concentrée de 805 mg (15 mmoles) de NH_4Cl et on agite 1 h. Le précipité formé est filtré, lavé avec 3 x 30 ml THF, et le solvant est distillé. Après chromatographie sur colonne (hexane-AcOEt 2/8), on récupère 3,42 g de 5 (Rdt 94%). F : 153-155°C (CH_2Cl_2 -hexane). IR : 3590-3160, 3060, 3000, 1600, 1495, 1445, 1305, 1135, 910, 700 cm^{-1} . SMi.e. (m/z, %): 366(M^+ , < 1), 309(< 1), 243(100), 165(98). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) : 7,35 [s, 1H, H(2)], 7,33 (m, 9H, trityle), 7,13 (m, 6H, trityle), 6,74 [s, 1H, H(5)], 6,12 [ddd, J = 17, 10 et 6 Hz, 1H, H(2')], 5,40 [d, 1H, J = 17 Hz, H(1')], 5,20 [m, 2H, H(3') et H(1')].

Silylation de 5 ---> 6. - A une solution de 1,02 g (15 mmoles) d'imidazole dans 8 ml de DMF on ajoute, sous atmosphère d'argon, 0,905 g (6 mmoles) de chlorure de diméthyl t.butylsilyle. Après 15 min. on ajoute, à 0°C, 1,83 g (5 mmoles) de 5. Après 1 h à température ambiante, la suspension initiale devient une solution limpide : elle est versée sur 300 g de glace. Le précipité obtenu est filtré, lavé avec 3 x 50 ml de H_2O puis repris par 100 ml de CH_2Cl_2 . La solution est séchée sur MgSO_4 et, après distillation du solvant, on obtient 2,39 g de 6 (Rdt 100%). Amorphe. IR : 3150, 3050, 2950, 1590, 1485, 1440, 1250, 905, 840, 700 cm^{-1} . SMi.c. (m/z, %): 481(MH^+ , 100), 243(100), 239(47), 133(17), 107(28). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) : 7,45 (s, 1H, H(2)], 7,41 (m, 9H, trityle), 7,23 (m, 6H, trityle), 6,83 [s, 1H, H(5)], 6,18 [ddd, J = 17, 10 et 5 Hz, 1H, H(2')], 5,44 [d, J = 17 Hz, 1H, H(1')], 5,32 [d, J = 5 Hz, 1H, H(3')], 5,23 [d, J = 10 Hz, 1H, H(1')], 0,93 (s, 9H, tBu), 0,14 (s, 3H, Me), 0,06 (s, 3H, Me).

Oxyamination de 6 ---> 7 + 8. - A un mélange de 40 ml de CH_3CN et 1,04 g (6 mmoles) de sel sodique du N-chloro t.butylcarbamate (10) on ajoute, sous atmosphère d'argon, 2,04 g (12 mmoles) de AgNO_3 . On agite pendant 5 min. et à la suspension jaune pâle obtenue on ajoute 0,32 ml d' H_2O distillée, 1,92 g (4 mmoles) de 6 et 0,4 ml (0,04 mmole) d'une solution de OsO_4 à 2,5% dans le t.butanol. Après 20 h à température ambiante, 1 ml (6 mmoles) de solution aqueuse saturée de NaCl est ajouté et le précipité obtenu filtré sur célite. Après distillation du solvant et chromatographie sur colonne (hexane-AcOEt 6/4), on obtient 1,45 g de 7 (Rdt 59%) et 0,34 g de 8 (Rdt 15%).

7 : F : 51-53°C (AcOEt-hexane). IR : 3400, 2950-2850, 1700, 1675, 1600, 1490, 1440, 1365, 1250, 840, 700 cm^{-1} . SMi.e. (m/z, %) : 613(M^{+} , 11), 556(6), 453(17), 243(100), 228(64), 212(97), 165(100), 153(99), 75(76), 73(68), 57(68), 41(36). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) : 7,40 [s, 1H, H(2)], 7,34 (m, 9H, trityle), 7,12 (m, 6H, trityle), 6,72 [s, 1H, H(5)], 5,13 (s ép., 1H, N-H), 4,60 [d, J = 5 Hz, 1H, H(3')], 3,77 [m, 1H, H(2')], 3,32 [m, 1H, H(1')], 3,10 [m, 1H, H(1')], 1,98 (s ép., 1H, O-H), 1,34 (s, 9H, tBu-O), 0,68 (s, 9H, tBu-Si), - 0,07 (s, 3H, Me-Si), - 0,28 (s, 3H, Me-Si).

8 : F : 48-50°C (CH_2Cl_2 -hexane). IR : 3550-3425, 3000-2850, 1700, 1680, 1600, 1500, 1260-1210, 1170, 1140, 840, 700 cm^{-1} . SMi.e. (m/z, %) : 613(M^{+} , < 1), 556(< 1), 453(6), 243(100), 228(22), 211(44), 165(100). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) : 7,38 [s, 1H, H(2)], 7,32 (m, 9H, trityle), 7,17 (m, 6H, trityle), 6,72 [s, 1H, H(5)], 5,07 (s ép., 1H, N-H), 4,72 [d, J = 4 Hz, 1H, H(3')], 3,83 [m, 1H, H(2')], 3,35 [m, 1H, H(1')], 3,00 [m, 1H, H(1')], 2,02 (s ép., 1H, O-H), 1,43 (s, 9H, tBu-O), 0,77 (s, 9H, tBu-Si), 0,02 (s, 3H, Me-Si), - 0,14 (s, 3H, Me-Si).

Acétylation de 7 ---> 9.- A 10 mg de 7 on ajoute 0,3 ml d'anhydride acétique et 0,1 ml de pyridine. Après 30 min. on ajoute 1 ml de solution de NaHCO_3 à 5% puis on extrait avec 3 x 5 ml de CH_2Cl_2 . Les phases organiques sont lavées avec 5 ml d'une solution saturée de NaCl puis séchées sur MgSO_4 . Après chromatographie sur plaque de gel de silice (Merck Art. 5715, hexane-AcOEt 3/2), on obtient 9,9 mg de 9 (Rdt 84%). F : 119-120°C (AcOEt-hexane). IR : 3450, 2950-2850, 1725, 1705, 1490, 1360, 1250-1205, 1160, 1130, 905, 840, 700 cm^{-1} . SMi.e. (m/z, %) : 655(M^{+} , < 1), 598(1), 453(3), 352(9), 296(8), 243(100), 165(74). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) : 7,40 [s, 1H, H(2)], 7,34 (m, 9H, trityle), 7,13 (m, 6H, trityle), 6,73 [s, 1H, H(5)], 5,17 [m, 2H, NH et H(2')], 4,95 (s ép., 1H, H(3')), 3,55 [m, 1H, H(1')], 3,30 [m, 1H, H(1')], 2,03 (s, 3H, MeCO_2), 1,42 (s, 9H, tBu-O), 0,80 (s, 9H, tBu-Si), 0,04 (s, 3H, Me-Si), - 0,14 (s, 3H, Me-Si).

Acétylation de 8 ---> 10.- 5 mg de 8 sont acétylés comme précédemment. On obtient 5 mg de 10 (Rdt 94%). Amorphe. RMN^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) : 7,45 [s, 1H, H(2)], 7,40 (m, 9H, trityle), 7,20 (m, 6H, trityle), 6,82 [s, 1H, H(5)], 5,27 (s ép., 1H, N-H), 4,97 [m, 1H, H(2')], 4,87 [d, J = 6 Hz, 1H, H(3')], 3,56 [m, 1H, H(1')], 3,07 [m, 1H, H(1')], 2,05 (s, 3H, MeCO_2), 1,43 (s, 9H, tBu-O), 0,78 (s, 9H, tBu-Si), 0,00 (s, 3H, Me-Si), - 0,15 (s, 3H, Me-Si).

Chloration de 7 ---> 11.- A une solution de 1,0 g (1,63 mmole) de 7 dans 15 ml de CCl_4 anhydre, on ajoute, sous atmosphère d'argon, 1,28 g (4,9 mmole) de PPh_3 recristallisé de l'hexane et chauffée à 65°C sous une pression de 1 mm Hg en présence de P_2O_5 . Le mélange réactionnel est porté lentement à reflux et on l'y maintient pendant 24 h. Après distillation du solvant et chromatographie sur colonne (hexane-AcOEt 7/3) on obtient

1,02 g de 11 (Rdt 100%). F : 73-75°C (AcOEt-hexane). IR : 3430, 3140, 2950-2850, 1700, 1485, 1445, 1115, 840, 700 cm^{-1} . SMi.c. (m/z, %) : 632(MH^+ , 98), 390(100), 243(100). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) : 7,38 [s, 1H, H(2)], 7,32 (m, 9H, trityle), 7,14 (m, 6H, trityle), 6,77 [s, 1H, H(5)], 5,16 (s ép., 1H, N-H), 4,85 [d, J = 5 Hz, 1H, H(3')], 4,12 [m, 1H, H(2')], 3,64 [m, 1H, H(1')], 3,27 [m, 1H, H(1')], 1,45 (s, 9H, tBu-O), 0,79 (s, 9H, tBu-Si), 0,05 (s, 3H, Me-Si), - 0,16 (s, 3H, Me-Si).

Chloration de 8 ---> 12.- 30 mg de 8 sont traités avec 40 mg de PPh_3 comme précédemment. Après purification sur plaques de gel de silice (Merck Art. 5715, hexane-AcOEt 7/3) on obtient 30 mg de 12 (Rdt 97%). F : 120-123°C (CH_2Cl_2 -hexane). IR : 3650-3400, 2950-2850, 1700, 1670, 1600, 1490, 1440, 1370, 1250, 1130, 1085, 840 et 700 cm^{-1} . SMi.c. (m/z, %) : 632(MH^+ , 97), 390(85), 243(100). RMN^1H (400 MHz, CDCl_3 , TMS) : 7,38 [s, 1H, H(2)], 7,33 (m, 9H, trityle), 7,14 (m, 6H, trityle), 6,77 [s, 1H, H(5)], 5,42 (s ép., 1H, N-H), 4,84 [d, J = 7 Hz, 1H, H(3')], 4,12 [m, 1H, H(2')], 3,77 [m, 1H, H(1')], 3,57 [m, 1H, H(1')], 1,42 (s, 9H, tBu-O), 0,80 (s, 9H, tBu-Si), 0,05 (s, 3H, Me-Si), - 0,16 (s, 3H, Me-Si).

Déprotection de 11 ---> 13.- 800 mg de 11 sont hydrolysés dans 20 ml de HCl 2N. Après 3h à reflux, l'abondant précipité blanc formé est éliminé par filtration et lavé avec 3 x 10 ml de H_2O . La solution aqueuse est lavée avec 3 x 10 ml Et_2O et évaporée à siccité. On récupère 312 mg de 13 (Rdt 100%). Amorphe. SMFAB : 176-178(MH^+). RMN^1H (400 MHz, D_2O à 4,83 ppm) : 8,73 [s, 1H, H(2)], 7,54 [s, 1H, H(5)], 5,41 [s ép., W1/2 = 8 Hz, 1H, H(3')], 4,65 [d ép., J = 10 Hz, 1H, H(2')], 3,65 [dd, J = 14 et 3 Hz, 1H, H(1')], 3,47 [dd, J = 14 et 10 Hz, 1H, H(1')]. RMN^{13}C (D_2O , dioxanne à 67,8 ppm) : 135,3(C_2), 133(C_4), 118,1(C_5), 67,4(C_3), 61,3(C_2), 44,2(C_1).

Déprotection de 12 ---> 14.- Cette réaction est effectuée dans les mêmes conditions que pour 11, à partir de 150 mg de 12 dans 5 ml de HCl 2N. 50 mg de 14 sont ainsi obtenus (Rdt 100%). Amorphe. SMFAB (glycérol + MeOH) : 176-178 (MH^+). RMN^1H (400 MHz, D_2O à 4,83 ppm) : 8,76 [s, 1H, H(2)], 7,58 [s, 1H, H(5)], 5,19 [d, J = 6 Hz, 1H, H(3')], 4,57 [m, 1H, H(2')], 3,65 [dd, J = 14 et 3 Hz, 1H, H(1')], 3,32 [dd, J = 14 et 10 Hz, 1H, H(1')].

Diazotation de 13 ---> 15.- Cette réaction est effectuée sur 300 mg (1,41 mmole) de 13 dans 30 ml de Na_2CO_3 10%, avec 264 mg (1,1 éq.) p.bromoaniline, 6 ml de HCl 2N, 107 mg (1,1 éq.) de NaNO_2 et 1 ml de H_2O . Le précipité obtenu est filtré, lavé, avec 3 x 10 ml de H_2O puis repris par 100 ml du mélange CH_2Cl_2 -MeOH 9/1. La solution est évaporée à siccité. Les phases aqueuses sont extraites avec 3 x 20 ml de nBuOH saturé d'eau. Les phases butanoliques sont évaporées à siccité et le brut, réuni avec celui obtenu précédemment, est chromatographié sur colonne (CH_2Cl_2 -MeOH 4/1). On obtient 61 mg de 15 (Rdt 12%). Amorphe. IR (Nujol) : 1565, 1060, 1020, 830 cm^{-1} . SMFAB : 358-360-362.

RMN¹H(400 MHz, CD₄O à 3,33 ppm) : 7,14 [d, J = 8 Hz, 2H, H(3'') et H(5'')], 7,03 [d, J = 8 Hz, 2H, H(2'') et H(6'')], 6,70 [s, 1H, H(5)], 4,80 [d, J = 4 Hz, 1H, H(3')], 4,22 [m, 1H, H(2')], 3,32 [m, 1H, H(1')], 3,16 [m, 1H, H(1')].

Diazotation de 14 ---> 16.- Le composé 14 est diazoté comme précédemment. Le composé 16 est obtenu avec 11% de rendement. Amorphe. SMFAB : 358-360-362. RMN¹H(400 MHz, CD₄O à 3,33 ppm) : 7,84 [d, J = 8 Hz, 2H, H(3'') et H(5'')], 7,72 [d, J = 8 Hz, 2H, H(2'') et H(6'')], 7,38 [s, 1H, H(5)], 4,99 [d, J = 6 Hz, 1H, H(3')], 4,48 [m, 1H, H(2')], 3,30 [m, 1H, H(1')], 3,17 [m, 1H, H(1')].

Hydrogénolyse de 15 ---> 17.- 60 mg du dérivé diazoté 15 (0,17 mmole) sont dissous dans 10 ml de méthanol et hydrogénés à pression ordinaire en présence d'une quantité catalytique de PtO₂. Après absorption de 8 ml de H₂ (1,1 équivalent) le mélange est agité pendant 24 h, filtré sur célite et le solvant évaporé à siccité. Le brut obtenu est trituré avec 20 ml d'éther pour éliminer la p-bromoaniline soluble. La phase étherée est décantée et éliminée ; le résidu est traité par 1 ml d'HCl 2N. La partie insoluble du résidu est séparée par filtration, lavée avec 2 x 1 ml d'eau, puis le filtrat et les eaux de lavage réunis sont évaporés à sec. On obtient ainsi 29 mg de brut qui sont chromatographiés à l'aide du système acétate d'éthyle/butanone/eau/acide formique : 5/3/1/1. On récupère 4,5 mg de 17. L'ensemble des fractions autres que le composé 17, ainsi que l'insoluble séparé plus haut, sont soumis une nouvelle fois au même processus d'hydrogénation et de purification. La totalité du dérivé 17 obtenu est dissoute dans 0,5 ml de méthanol et purifiée par un passage sur une colonne de Sephadex LH20 avec le méthanol comme éluant. On récupère 8 mg du composé 17 (rendement 18%) dont les caractéristiques, à l'α_D près, sont identiques à celles de la girolline naturelle.

Hydrogénolyse de 16 ---> 18.- 28 mg du dérivé 16 sont hydrogénés dans un mélange de 5 ml de méthanol et de 0,5 ml d'HCl 1N, en présence d'une quantité catalytique de PtO₂, pendant 24 h. Après filtration sur célite, la solution est évaporée à siccité et le brut est chromatographié comme précédemment. 7 mg du composé 18 sont récupérés avec un rendement de 36%. SMFAB : 191-193. RMN¹H(400 MHz, D₂O à 4,83 ppm) : 6,88 [s, 1H, H(5)], 4,98 [d, J = 6 Hz, 1H, H(3')], 4,43 [m, 1H, H(2')], 3,52 [dd, J = 14 et 3 Hz, 1H, H(1')], 3,20 [dd, J = 14 et 10 Hz, 1H, H(1')].

RÉFÉRENCES ET NOTES

1. de Nanteuil, G.; Ahond, A.; Poupat, C.; Potier, P.; Pusset, M.; Pusset, J.; Laboute, P. Tetrahedron 1985, 41, 6035-6039.

2. de Nanteuil, G.; Ahond, A.; Guilhem, J.; Poupat, C.; Tran Huu Dau, E.; Potier, P.; Pusset, M.; Pusset, J.; Laboute, P. Tetrahedron **1985**, 41, 6019-6033.
3. Ahond, A.; Bedoya Zurita, M.; Colin, M.; Fizames, C.; Laboute, P.; Lavelle, F.; Laurent, D.; Poupat, C.; Pusset, J.; Pusset, M.; Thoison, O.; Potier, P. C. R. Séances Acad. Sci. Paris **1988**, 307, série 2, 145-148.
4. de Nanteuil, G.; Ahond, A.; Poupat, C.; Thoison, O.; Potier, P. Bull. Soc. Chim. France **1986**, II, 813-816.
5. Griffith, R.K.; Pietro, D.A. Synthesis **1983**, 576.
6. Kelley, J.L.; Miller, C.A.; Mac Lean, E.W.J. J. Med. Chem. **1977**, 20, 721-723.
7. Bernabé, M.; Burger, A. J. Med. Chem. **1971**, 14, 883-885.
8. Attenburrow, J.; Cameron, A.F.B.; Chapman, J.H.; Evans, R.M.; Hems, B.A.; Jansen, A.B.A.; Walker, T. J. Chem. Soc. **1952**, 1094-1111.
9. Corey, E.J.; Venkateswarlu, A. J. Am. Chem. Soc. **1972**, 94, 6190-6191.
10. Herranz, E.; Biller, S.A.; Sharpless, K.B. J. Am. Chem. Soc. **1978**, 100, 3596-3598.
11. Cha, J.K.; Christ, W.J.; Kishi, Y. Tetrahedron Lett. **1983**, 24, 3943-3946.
12. Un échantillon de desaminogirolline érythro fourni par A. Commerçon et coll. (Rhône Poulenc Santé) s'est avéré, comme prévu, identique à 14 : son amination a fourni un composé identique à 18.
13. Still, W.C.; Kahn, M.; Mitra, A. J. Org. Chem. **1978**, 43, 2923-2925.