

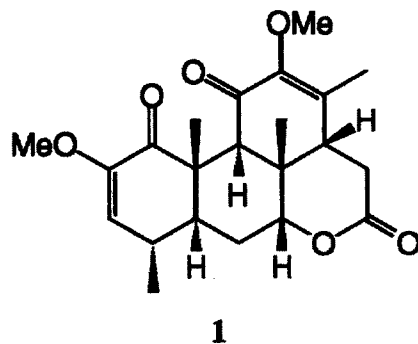
Les Quassinoïdes: Élixirs du Passé — Agents Thérapeutiques du Futur?

La toxicité aiguë de ces produits naturels freine leur utilisation comme agents thérapeutiques — les chimistes de synthèse pourront-ils les tempérer?

Claude Spino, MCIC

Les quassinoïdes (prononcer «kwassinoïdes») sont des triterpènes biosynthétiquement dérivés, pour la plupart, de stéroïdes [1]. On les retrouve dans les racines, l'écorce et les fruits de petits arbres et arbustes de la famille Simaroubaceae. Cette famille compte plus de 32 genres et plus de 170 espèces, distribués sur toute la sphère tropicale notamment en Asie Centrale, en Afrique, en Amérique Latine et au Mexique [2]. Les fruits séchés, connus sous plusieurs noms dont «ya tan tzu» ou «ya dan zi» en Chine, sont utilisés en médecine traditionnelle depuis des générations pour leurs effets thérapeutiques contre la malaria, la dysenterie, et le cancer entre autres.

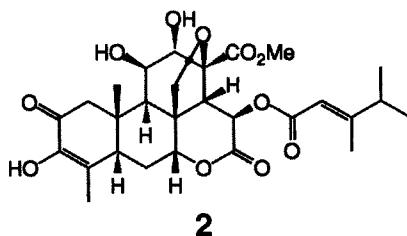
La cause des effets bénéfiques de ces élixirs, qui sont d'un goût infecte, a été attribuée récemment à leur teneur en quassinoïdes que l'on appelle aussi «principes amers». Le nom de quassinoïdes a été tiré du composé quassin (1)



qui a été détecté, avec son homologue néoquassin, pour la première fois par F.L. Winckler en 1835 parmi les principes amers de la plante *Quassia amara* [3]. Bien que ces principes soient connus depuis bien des années, ce n'est qu'en 1961 que ces deux premières structures de cette vaste famille de produits naturels ont été élucidées, ici même au Canada par le Professeur

Valenta [4]. On compte maintenant quelques centaines de quassinoïdes dont la structure est connue.

En 1975, Kupchan et son groupe isolaient et élucidaient la structure de la brucéantine (2), composante d'un extrait alcoolique de l'écorce d'une plante éthiopienne, *Brucea anti-*



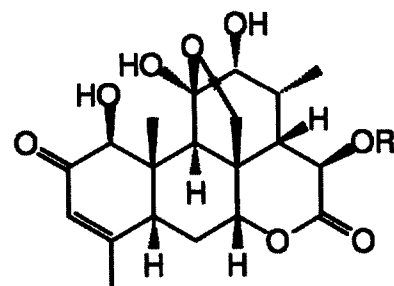
dysentérique, appartenant à cette famille [5]. Cet extrait démontrait une inhibition *in vitro* prononcée de plusieurs types de cancer (nasopharynx chez l'humain, carcinosarcome intramusculaire chez le rat et leucémie chez la souris). Ce composé a éventuellement atteint la phase II d'essais cliniques aux États-Unis pour le traitement du cancer pulmonaire et de la leucémie.

La découverte de la brucéantine provoqua une activité intense au sein des chimistes organiciens de synthèse. La course vers la première synthèse était lancée et c'est le groupe de Grieco qui y arrivera le premier en 1993 [6]. Malheureusement, la brucéantine avait déjà été abandonnée comme agent antileucémique depuis longtemps, due à des effets toxiques marqués. Ce n'est pas vraiment surprenant d'ailleurs. Les quassinoïdes sont en général très toxiques, du moins, celles qui montrent une activité biologique intéressante, et si elles possèdent un spectre d'activités biologiques très large, dont des propriétés antivirales, antimalaria, antinéoplastiques, antibiotiques, amébiocidales, insecticides et plusieurs autres, c'est qu'elles sont justement indiscriminantes dans leur toxicité. Bien que cette caractéristique diminue quelque peu leurs chances d'être utilisés dans la médecine humaine, ces composés sont néanmoins

très prometteurs comme agents contre la malaria [7], puisqu'il semble que leur activité contre cette maladie ne parallèle pas leur cytotoxicité chez les mammifères (essais *in vitro*) [8]. L'émergence de lignés de parasites de la malaria résistante à la chloroquine accentue le besoin de trouver des agents thérapeutiques ayant des modes d'action différents.

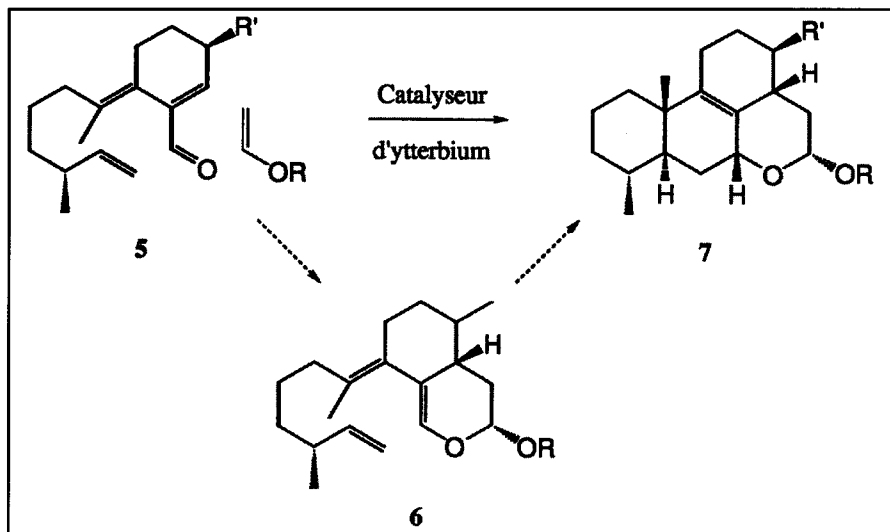
C'est le cas de certains quassinoïdes qui démontrent une inhibition prononcée de la synthèse de protéines chez les eucaryotes. Leur mode d'action n'est connu que partiellement, mais il semblerait que l'association compétitive sur des sous-unités ribosomales précises soient à l'origine de l'inhibition. Cette association peut mener soit à l'obstruction des fonctions de la peptidyle transférase, enzyme nécessaire à la propagation de la chaîne peptidique, soit à prévenir l'association de nouvelles unités d'acides aminées. Cependant, il existe des évidences suggérant que plusieurs quassinoïdes affectent de façon létale bon nombre de processus cellulaires incluant le métabolisme des acides nucléiques, la synthèse des purines, la phosphorylation oxydative, et la respiration cellulaire [9].

Obtenir des quantités suffisantes de certains quassinoïdes à des fins d'études physiologiques n'est pas toujours facile. C'est le cas, par exemple, de la glaucarubolone (3) et de l'holacanthone (4) [10] qui sont de sérieux candidats



3 R=OH
4 R=OOCH₃

Claude Spino, MCIC, est un professeur agrégé au Département de chimie de l'Université de Sherbrooke, Sherbrooke, QC.



comme agent antileucémique [11,12]. Les quassinoides sont des molécules cibles extrêmement difficiles à synthétiser et les efforts de plusieurs groupes de recherche dans ce domaine en témoignent [13]. Leurs structures sont pourtant similaires aux stéroïdes pour lesquelles on ne compte plus les synthèses totales. Mais celles-ci ont une haute teneur en groupements fonctionnels oxygénés et un plus grand nombre de centres chiraux ce qui complique considérablement leur synthèse en laboratoire.

Nous avons donc lancé, récemment, un projet visant la synthèse totale de quassinoides, ainsi que la fabrication d'analogues synthétiques. Au moment où débuta nos travaux, environ six quassinoides naturelles avaient été construites en laboratoire. Il y en a maintenant près d'une vingtaine, ce qui est tout de même un très petit nombre. Ce projet d'envergure repose sur une stratégie de synthèse bien définie qui consiste à transformer en une opération des triénals cycliques comme **5** en composés tétracycliques (**7**) [14]. Les pivots de notre stratégie sont deux réactions de cycloadditions-[4+2] en symbiose, où la première transmet l'unité réactive permettant ainsi à l'autre de s'effectuer (**5**→**6**→**7**). En plus de créer trois nouveaux carbocycles, cette opération établie à elle seule la stéréochimie de la moitié des principaux centres chiraux des molécules cibles. Le schéma ci-haut en représente une version simplifiée et généralisée.

Une telle stratégie a certains avantages sur celles déjà existantes; d'abord, la préparation des précurseurs polyéniques (comme **5**) est d'autant plus facile que le répertoire synthétique pour fabriquer des alcènes est aujourd'hui très évolué; puis la tolérance des réactions clés face aux différents groupements fonctionnels qui peuvent être présents dans la molécule contribuera à la minimisation d'étapes inutiles, comme l'oxydation / réduction répétitive de carbones ou la protection de certains groupements sensibles. Finalement, une flexibilité accrue permettra à un même intermédiaire synthétique d'être acheminé vers plusieurs quassinoides cibles et d'autres dérivés non-naturels qui pourront être testés pour leurs activités biologiques. D'ailleurs, Cassidy et Suffness

ont déjà suggéré, en se basant sur des études déjà existantes, une multitude de dérivés qui seraient intéressants d'obtenir à des fins d'études de structure-activité en ce qui attrait à l'activité antitumorale des quassinoides [12].

L'utilisation future des quassinoides en médecine humaine dépendra beaucoup de la découverte de dérivés (probablement synthétiques) dont les effets secondaires toxiques sont éliminés ou du moins grandement atténués. Malgré un certain progrès dans ce domaine, il reste beaucoup à faire pour améliorer les méthodes de synthèse puisque les quassinoides s'avèrent être des composés difficiles à construire et à transformer en laboratoire.

Bibliographie

- Polonsky, J., *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, **47**: 221, 1985; Polonsky, J., *Fortschr. Chem. Org. Naturstoffe*, **30**:101, 1973.
- Polonsky, J., *Chemistry and Chemical Taxonomy of the Rutales*, Waterman, P.G. et Grunden, M.F., eds., Academic Press, London, 1983.
- Wrinkler, F.L., *Rep. Pharm.* **4**:85, 1835.
- Valenta, Z., Papadopoulos, S. and Podesva, C., *Tetrahedron* **15**:100, 1961; Valenta, Z., Gray, A.H., Orr, D.E., Papadopoulos, S. and Podesva, C., *Tetrahedron*, **18**:1433, 1962.
- Kupchan, S.M., Britton, R.W., Lacadie, J.A., Ziegler, M.F. and Sigel, C.W., *J. Org. Chem.* **40**:648, 1975.
- VanderRoest, J.M. and Grieco, P.A., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**:5841, 1993. Une synthèse à relais (i.e. via un intermédiaire avancé obtenu de source naturelle) avait déjà été reporté par le groupe de Murai: Sasaki, M., Murai, T. and Takahashi, T., *J. Org. Chem.*, **55**:528, 1990.
- O'Neill, M.J., Bray, D.H., Boardman, P., Chan, K.L. and Phillipson, J.D., *J. Nat. Prod.* **50**:41, 1987.
- O'Neill, M.J., Bray, D.H., Boardman, P., Phillipson, J.D., Warhurst, D.C., Peters, W. and Suffness, M., *Antimicrob. Agents and Chemother.* **30**:101, 1986.
- Kirby, G.C., O'Neill, M.J., Phillipson, J.D. and Warhurst, D.C., *Biochemical Pharmacology*, **38**:4367 et références citées, 1989.

- Handa, S.S., Kinghorn, A.D., Cordell, G.A. and Farnsworth, N.R., *J. Nat. Prod.* **46**:359, 1983.
- Kupchan, S.M., Lacadie, J.A., Howie, G.A. and Sickles, B.R., *J. Med. Chem.* **19**:1130, 1976.
- Polonsky, J., *Chemistry and Biological Activity of the Quassinoids in The Chemistry and Chemical Taxonomy of the Rutales*, Waterman, P.G. et Grandon, M.F., eds., Academic Press, New York, NY, 1983, p.247.
- Cassidy, J.M. and Suffness, M. in *Anticancer Agents Based on Natural Product Models*; Cassidy, J.M. et Douros, J.D., Eds, Academic Press, New York, NY, 1980, pp.254-269.
- Pour un sommaire des efforts de synthèse voir: Kawada, K., Kim, W. et Watt, D.S., *Org. Prep. Proc. Int.* **21**:521, 1989.
- Spino, C., Liu, G., Tu, N. and Girard, S., *J. Org. Chem.*, **59**:5596, 1994.

Let's celebrate!
Canada's 8th
National Chemistry Week
October 20-26, 1996
La 8^e
Semaine nationale de la
chimie au Canada
Soyons de la partie!

**IN A WORLD OF
CHANGE**

RELY ON CALEDON

- Proudly Canadian for 24 years
- 25,000 fine chemicals
- Consistent quality and service you've come to trust
- Expert technical support We're known for it!

Call now for our catalogue!

Georgetown ON
1-800-668-3230
Edmonton AB
1-800-661-9896
Or Fax us at 905-877-6666

CALEDON

Reader Reply Card No. 3