

## 257. Synthèse de C-glycosides dérivés du pyrazole et de l'isoxazole

Communication préliminaire<sup>1)</sup>

par J. M. J. Tronchet, A. Jotterand et N. Le-Hong

Institut de chimie pharmaceutique de l'Université, 10 Boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(12 XI 69)

*Summary.* Bromination of 2,3:4,5-di-O-isopropylidene-*alddehydo-D*-arabinose *p*-nitrophenylhydrazone affords the corresponding hydrazidic bromide. Similarly, chlorination of 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène  $\alpha$ -D-*xylo*-pentodialdo-1,4-furanose oxime leads to the corresponding hydroxamoyl chloride. These two compounds constitute useful new synthetic intermediates in carbohydrate chemistry. For example, they may be ethynylated, then cyclised respectively to pyrazolyl- and isoxazolyl-C-glycosides.

Les C-glycosides constituent une famille chimique pharmacologiquement importante dont l'intérêt a reçu une nouvelle confirmation avec la découverte de la showdomycine [1], antibiotique antitumeur dont l'activité est sans doute due à son analogie structurale avec les nucléosides.

Nous décrivons ci-dessous, une voie d'accès à de nouveaux types de C-glycosides comportant un noyau pyrazolique ou isoxazolique.

Les réactions décrites font intervenir des intermédiaires de synthèse intéressants non encore utilisés en chimie des sucres, les halogénures d'hydrazone-yles [2] et d'hydroxamoyles [3].

Les hétérocycles sont élaborés depuis le carbonyle d'un *aldéhydo*-sucré par passage à l'hydrazone ou à l'oxime, halogénéation, éthynylation par le bromure d'éthynylmagnésium et cyclisation.

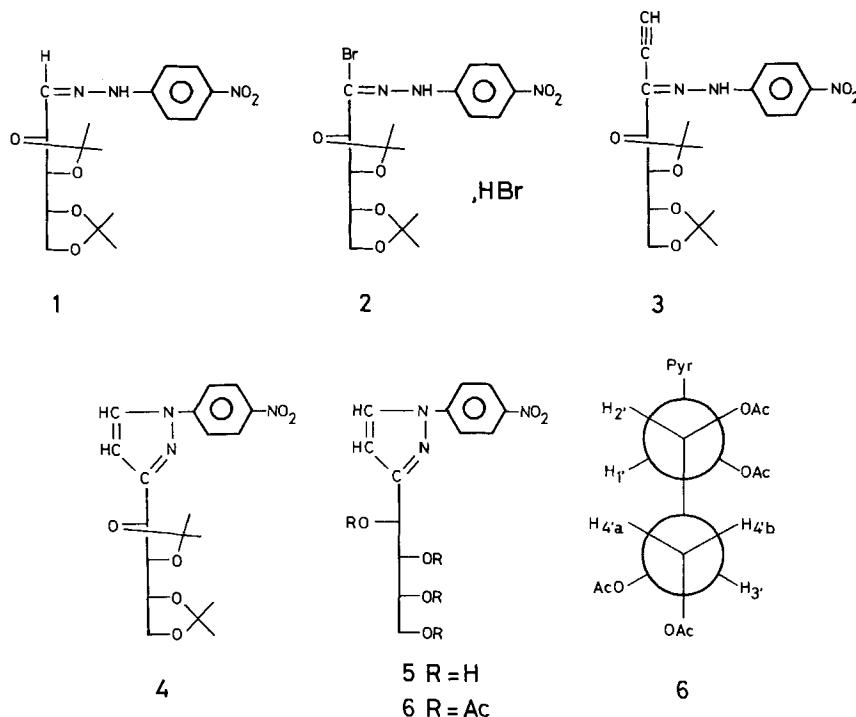
Nous avons préparé un certain nombre d'hydrazones du di-O-isopropylidène-2,3:4,5-*aldéhydo-D*-arabinose: diméthylhydrazone (F. 37,2–38,4°)<sup>2)</sup> phénylhydrazone (F. 85,2–86,2°) méthylphénylhydrazone (F. 80,2–80,8°), dinitro-2,4-phénylhydrazone (F. 121–122°) et *p*-nitrophénylhydrazone (F. 136–137°; Litt.: F. 132–133° [4], 133–134° [5]).

Nous avons choisi comme substrat modèle pour cette suite de réactions la *p*-nitrophénylhydrazone **1**, d'une part parce qu'au stade de l'halogénéation, le caractère électro-attracteur du groupement nitro rendait peu probable une substitution électrophile aromatique parasite, d'autre part, parce que la faible nucléophilicité de l'azote juxtacyclique devait nous permettre d'isoler le sucre acétylénique **3**.

La bromation de l'hydrazone **1** s'effectue sans difficulté et l'on isole du milieu réactionnel un composé bromé cristallin **2** (F. 97–98°) dont la formule brute correspond à celle d'un bromhydrate et dont les données spectroscopiques sont en accord avec la structure proposée. En particulier, la comparaison des spectres de RMN. de **1** et de **2** met en évidence, lorsqu'on passe de **1** à **2**, la disparition du proton en **1** (doublet

<sup>1)</sup> Une publication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

<sup>2)</sup> Les analyses élémentaires des produits nouveaux décrits sont satisfaisantes.



$\tau$  2,85,  $J_{1,2} = 5,6$  Hz) et le remplacement du triplet à  $\tau$  5,38 par 1 doublet ( $\tau$  5,00,  $J = 4$  Hz).

Dans la règle, le bromhydrate **2** n'est pas isolé, et le résidu de bromation traité directement par du bromure d'éthynylmagnésium conduit à **3** contaminé par 10 à 20% du pyrazole **4** (RMN.).

Le rendement en **3 + 4** depuis **1** est, dans ces conditions, de l'ordre de 50% après isolement chromatographique. La structure de **3** est établie par son spectre IR. ( $\nu_{C\equiv C}$ , 4,79  $\mu$ ), son spectre UV. (*vide infra*) et son spectre de RMN. qui présente tous les pics attendus dont un singulet à  $\tau$  5,99 attribuable au proton acétylénique considérablement déblindé par le groupement *p*-nitrophénylhydrazone.

Il semble donc que malgré la présence du groupement nitro, il soit difficile d'éviter totalement que la cyclisation se produise au cours de la réaction. Cette cyclisation est énergétiquement favorable, mais n'a lieu avec une vitesse appréciable qu'en présence d'un catalyseur (le sucre acétylénique **3** est stable par exemple à la température ambiante en solution éthanolique neutre).

Nous avons vérifié que les catalyseurs alcalins, augmentant la nucléophilicité de l'azote juxtacyclique, et les catalyseurs acides, augmentant l'électrophilicité de la triple liaison, favorisaient la cyclisation.

Ainsi, lorsqu'on alcalinise une solution éthanolique de **3** dans la cuve d'un spectrophotomètre, on voit apparaître en plus de la bande caractéristique à 372 nm, une bande à 524 nm due à la base conjuguée de **3**. Ces deux bandes disparaissent

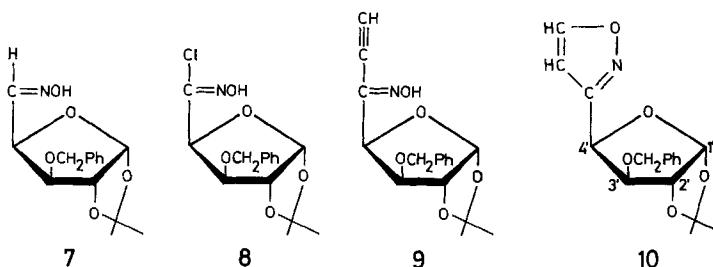
progressivement tandis que se développe une nouvelle absorption à 315 nm correspondant au pyrazole **4**<sup>3)</sup>.

Les catalyseurs acides provoquent également la cyclisation. Ainsi, traité successivement par du chlorure mercurique puis par du borohydrure de sodium selon les conditions d'une oxyméthylation-déméthylation [6], **3** conduit à **4**. RMN.<sup>4)</sup>:  $\tau$  1,63–1,81 et 2,08–2,28, *m*,  $A_2'B_2'$  4p. (*p*-nitrophényle),  $\tau$  1,98, *d*, 1p.,  $J_{4,5}$  = 2,5 Hz (H–C5),  $\tau$  3,43, *d*, 1p. (H–C4),  $\tau$  4,96, *d*, 1p.,  $J_{1,2}$  = 7 Hz (H–C1),  $\tau$  5,6–6,2, *m*, 4p. (H–C4', H–C3', H<sub>a+b</sub>–C4'),  $\tau$  8,52 et  $\tau$  8,72, 2s, 2×6p. (isopropylidènes). De même, **3** soumis à une hydrolyse acide (Dowex 50 H<sup>+</sup>) conduit à **5**, F. 218–219°,  $[\alpha]_D^{22}$  = –68,6° (*c* = 0,48 dans (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO). Le spectre de RMN. [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO] comporte tous les signaux attendus, en particulier le système *AX* des protons H–C5 ( $\tau$  1,38) et H–C4 ( $\tau$  3,33).

Pour obtenir une meilleure résolution en RMN. des protons de la chaîne glucidique, **5** est acétylé. Le composé **6** obtenu ( $[\alpha]_D^{22}$  = –32,3°; *c* = 0,75 dans CHCl<sub>3</sub>) présente le spectre de RMN. suivant:  $\tau$  1,55–1,78 et 2,01–2,23, *m*,  $A_2'B_2'$ , 4p. (*p*-nitrophényle);  $\tau$  1,97, *d*, 1p.,  $J_{4,5}$  = 2,65 Hz (H–C5);  $\tau$  3,46, *d*, 1p. (H–C4);  $\tau$  3,72, *d*, 1p.,  $J_{1,2}$  = 4,4 Hz (H–C1');  $\tau$  4,26, *dd*, 1p.,  $J_{2,3}$  = 7,2 Hz (H–C2');  $\tau$  4,51–4,84, *m*, 1p., partie *X* d'un système *ABX* (H–C3');  $\tau$  5,48–6,00, *m*, 2p., partie *AB* d'un système *ABX* (H<sub>a+b</sub>–C4'),  $J_{3'4'a}$  = 5,3 Hz,  $J_{3'4'b}$  = 3,5 Hz,  $J_{4'a4'b}$  = 12,3 Hz (attribution confirmées par double résonance).

HORTON et coll. [7] ont montré dans d'autres séries que les sucres en chaîne linéaire adoptent principalement une conformation en zig-zag. Il semble bien qu'il en soit de même ici pour le composé **6** pour lequel la conformation représentée ci-dessus doit être prépondérante comme indiqué par les valeurs respectivement faibles et élevées de  $J_{1,2}$  (relation gauche) et  $J_{2,3}$  (antiparallèle). Les protons diastéréotropiques *a* et *b* sur C4' sont magnétiquement non équivalents et les valeurs différentes des constantes de couplage  $J_{3'4'a}$  et  $J_{3'4'b}$  indiquent qu'une des conformations possibles au niveau du carbone 4' est privilégiée. C'est sans doute celle dans laquelle le groupement O-acétyle terminal et la liaison C2'–C3' sont antiparallèles.

Le même type de réaction d'allongement de chaîne suivi de cyclisation est applicable aux oximes d'*aldéhydo*-sucres. Nous en décrivons ci-dessous un exemple.



Nous avons préparé l'oxime **7** de l'O-benzyl-3-O-isopropylidène-1,2- $\alpha$ -D-xylo-pentodialdofuranoose-1,4 [8]. Ce composé est constitué principalement d'un des deux

<sup>3)</sup> Les paramètres cinétiques de la réaction seront publiés ultérieurement.

<sup>4)</sup> 60 MHz. Sauf indication contraire, solvant CDCl<sub>3</sub>; *p* = proton, *s* = singule, *d* = doublet . . ., interprétation de premier ordre.

isomères géométriques, mais sans doute contaminé par l'autre car sa zone de fusion est relativement large (156–163°). Sa structure est établie par l'analyse élémentaire, le spectre IR. et le spectre de RMN.:  $\tau$  0,42, s, 1p. (OH);  $\tau$  2,7, s, 5p. (phényle);  $\tau$  3,21, d, 1p.,  $J_{4,5} = 4,5$  Hz (H–C5);  $\tau$  4,07, d, 1p.,  $J_{1,2} = 3,8$  Hz (H–C1);  $\tau$  4,79, dd, 1p.,  $J_{3,4} = 3,5$  Hz (H–C4);  $\tau$  5,28, d, 1p.,  $J_{2,3} = 0$  (H–C2);  $\tau$  5,40, s, 2p. (O–CH<sub>2</sub>);  $\tau$  5,69, d, 1p. (H–C3);  $\tau$  8,57 et 8,71, 2s, 2×3p. (isopropylidène) (attributions confirmées par double résonance).

Traité par le chlore, **7** conduit avec d'excellents rendements à un solide blanc (F. 92–98°) auquel est attribué la structure **8** sur la base de l'analyse élémentaire, du spectre IR. ( $\nu_{\text{OH}}$  3,02  $\mu$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  6,1  $\mu$ ) et du spectre de RMN.:  $\tau$  0,94, s, 1p. (OH);  $\tau$  2,71, s, 5p. (phényle);  $\tau$  4,01, d, 1p.,  $J_{1,2} \approx 4$  Hz (H–C1);  $\tau$  5,04, d, 1p.,  $J_{3,4} \approx 4$  Hz (H–C4);  $\tau$  5,24, d, 1p.,  $J_{2,3} = 0$  (H–C2);  $\tau$  5,38, système *AB*, 2p. (OCH<sub>2</sub>);  $\tau$  5,79, d, 1p. (H–C3);  $\tau$  8,56 et 8,69, 2s, 2×3p. (isopropylidène) (attributions confirmées par double résonance).

Par action d'un excès de bromure d'éthynylmagnésium sur **8**, on obtient un mélange de **9** et **10** séparables par chromatographie sur couche mince de gel de silice.

L' $\alpha$ -éthynyl-oxime **9** (F. 89,5–93°,  $[\alpha]_D^{23} = -30^\circ$  ( $c = 0,9$  dans CHCl<sub>3</sub>)) présente en IR. les bandes caractéristiques suivantes:  $\nu_{\text{OH}}$  2,97  $\mu$ ,  $\nu_{\equiv\text{C}-\text{H}}$  3,07  $\mu$ ,  $\nu_{\text{C}=\text{C}}$  4,75  $\mu$  et  $\nu_{\text{C}=\text{N}}$  6,2  $\mu$ . RMN.:  $\tau$  0,00 (OH);  $\tau$  2,75, s, 5p. (phényle);  $\tau$  3,99, d, 1p.,  $J_{1,2} = 3,8$  Hz (H–C1);  $\tau$  5,13, d, 1p.,  $J_{3,4} = 3,5$  Hz (H–C4);  $\tau$  5,34, d, 1p.,  $J_{2,3} = 0$  (H–C2);  $\tau$  5,43, s, 2p. (OCH<sub>2</sub>);  $\tau$  5,86, d, 1p. (H–C3);  $\tau$  6,40, s, 1p. ( $\equiv\text{CH}$ );  $\tau$  8,52 et 8,78, 2s, 2×3p. (isopropylidène).

Cette voie d'accès aux éthynyl-oximes d'*aldéhydo*-sucres devrait pouvoir constituer un stade important dans la synthèse totale des antibiotiques du groupe de la lincomycine.

L'isoxazole **10** se présente comme un sirop ( $[\alpha]_D^{23} = -49^\circ$  ( $c = 0,9$  dans CHCl<sub>3</sub>)). En IR., les bandes correspondant aux groupements éthynyle et hydroxyle sont absentes alors qu'apparaît une bande à 6,38  $\mu$ . RMN.:  $\tau$  1,65, d, 1p.,  $J_{4,5} = 1,55$  Hz (H–C5);  $\tau$  2,63–3,03, *m*, 5p. (phényle);  $\tau$  3,50, d, 1p. (H–C4);  $\tau$  3,95, d, 1p.,  $J_{1,2} = 3,3$  Hz (H–C1');  $\tau$  4,54, d, 1p.,  $J_{3,4} = 3,0$  Hz (H–C4');  $\tau$  5,32, d, 1p.,  $J_{2,3} = 0$  (H–C2');  $\tau$  5,61, système *AB*, 2p. (OCH<sub>2</sub>);  $\tau$  5,85, d, 1p. (H–C3);  $\tau$  8,46 et 8,65, 2s, 2×3p. (isopropylidène) (attributions confirmées par double résonance).

Les spectres de masse des composés **9** et **10** comportent un pic moléculaire ( $M^+ = 317$ ), un pic  $M^+-15$  et en général les pics correspondant aux mécanismes habituels de dégradation des acétonides de glycofuranooses. La très grande similitude des deux spectres donne à penser que les ions moléculaires de **9** et **10** pourraient se réarranger pour donner un intermédiaire commun dont la structure pourrait être analogue à celle proposée par OHASHI et coll. [9] pour expliquer les modalités de dégradation d'alcoyl-isoxazoles.

En solution, **9** est susceptible de se cycliser en donnant **10**. Les modalités de cette réaction seront décrites ultérieurement.

Nous remercions le FONDS NATIONAL SUISSE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE, d'un subside (Nº 4582). Nous exprimons notre reconnaissance au Dr B. WILLHALM (FIRMENICH & CIE, Genève) pour l'enregistrement des spectres de masse.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Y. NAKAGAWA, H. KANO, Y. TSUKUDA & H. KOYAMA, Tetrahedron Letters 1967, 4105.
- [2] P. GRUNANGER & M. R. LANGELLA, Gazz. chim. ital. 90, 229 (1960); T. BACCHETTI, *ibid.* 91, 866 (1961); A. F. HEGARTY & F. L. SCOTT, J. chem. Soc. [B] 1966, 1031.
- [3] O. PILOTY & H. STEINBOCK, Ber. deutscher chem. Ges. 35, 3112, (1902).
- [4] H. ZINNER, E. WITTENBURG & G. REMBARZ, Chem. Ber. 92, 1614 (1959).
- [5] N. K. KOCHETKOV & B. A. DMITRIEV, Izvestiya Akademii Nauk SSSR, Otdelenie khimicheskikh Nauk 1962, 1262.
- [6] H. C. BROWN & P. GEOGHEGAN JR., J. Amer. chem. Soc. 89, 1522 (1967).
- [7] D. HORTON & M. J. MILLER, J. org. Chemistry 30, 2457 (1965); H. S. EL KHADEM, D. HORTON & T. F. PAGE JR., *ibid.* 33, 734 (1968); D. HORTON & J. D. WANDER, Carbohydrate Research 10, 279 (1969).
- [8] M. L. WOLFROM & J. HANESSIAN, J. org. Chemistry 27, 1800 (1962).
- [9] M. OHASHI, H. KAMACHI, H. KAKISAWA, A. TATEMATSU, H. YOSHIZUMI, H. KANO & H. NAKATA, Organic Mass Spectrometry 2, 195 (1969).

## 258. Die Struktur des KNCS-Komplexes von Nonactin

von M. Dobler, J. D. Dunitz und B. T. Kilbourn

Organisch-chemisches Laboratorium der Eidg. Technischen Hochschule Zürich

(1. X. 69)

*Summary.* The macrocyclic antibiotic nonactin forms a crystalline complex with KNCS. The crystals are orthorhombic,  $a = 20.17$ ,  $b = 15.55$ ,  $c = 15.33$  Å, space group  $Pnna$  ( $D_{2h}^6$ ) with four molecules per unit cell. The crystal structure has been determined with the help of direct methods and refined by full-matrix least-squares analysis of three-dimensional diffractometer data. The  $K^+$  ion is surrounded by four O-atoms from tetrahydrofuran rings ( $K^+ \dots O$ , 2.81–2.88 Å) and by four carbonyl O-atoms ( $K^+ \dots O$ , 2.73–2.81 Å) in approximately cubic 8-coordination. The observed conformation of the 32-membered ring of the macrocyclic antibiotic has approximate  $S_4(\bar{4})$ -symmetry and can be described as resembling the seam of a tennis ball with  $K^+$  at the centre of the ball and with methyl substituents and methylene groups of the tetrahydrofuran rings on the outside. The constitution and configuration of nonactin, as reported on the basis of chemical studies [10], is confirmed by the present analysis. Some implications of the structure are discussed.

Die Makrocyclische Antibiotika Nonactin (**1**) und seine Homologen [1] [2] bilden eine Gruppe von Antibiotika, deren biologische Wirkung eine ausgeprägte Kationenspezifität aufweist [3]. Modellversuche an Mitochondrien zeigten, dass beim Fehlen von Alkalikationen nur eine sehr kleine Aktivität vorhanden ist, die bei deren Anwesenheit stark in der Reihenfolge  $Li^+ \ll Na^+, Cs^+ < Rb^+, K^+$  ansteigt. PRESSMAN und Mitarbeiter [4] schlugen vor, dass diese und andere makrocyclische Antibiotika mit ähnlichen Eigenschaften, wie z.B. Valinomycin und die Enniatine, als Ionenträger (Ionophore) funktionieren könnten. Eine analoge Ionenabhängigkeit zeigen die elektrischen Eigenschaften von mit solchen Antibiotika imprägnierten künstlichen Membranen aus Phospholipiden [5] oder sogar aus inerten Trägermaterialien [6]. SIMON und Mitarbeiter [7] haben gezeigt, dass diese Antibiotika mit den Alkalikationen Komplexe bilden, deren Stabilitätskonstanten in der gleichen Reihenfolge der Kationen fallen, die in den biologischen und elektrochemischen Experimenten festgestellt wurde.