

formation of the anion remains essentially unchanged in the antibiotic. Of the three hydroxyls present in the anion only O(27) can be esterified by D-valine in such a way that the $-\text{NH}_3^+$ can be accommodated within the oxygen-lined cleft, which is thereby blocked by the lipophilic part of the amino acid.

The result of the X-ray analysis requires that the previous empirical formula of I, $\text{C}_{39}\text{H}_{64}\text{BO}_{15}\text{X}$ [2] has to be amended to $\text{C}_{40}\text{H}_{64}\text{BO}_{14}\text{X}$. The empirical formula of boromycin itself is $\text{C}_{45}\text{H}_{74}\text{BNO}_{15}$ (instead of $\text{C}_{44}\text{H}_{72}\text{BNO}_{15}$ [2]) and that of the B- and N-free hydrolysis product $\text{C}_{40}\text{H}_{68}\text{O}_{14}$ (instead of $\text{C}_{39}\text{H}_{66}\text{O}_{14}$ [2]).

Structures III and IV can now be assigned to the degradation products $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_4$ and $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_5$, which have evidently originated from different halves of the molecule. The IR., NMR., and MS. are in full agreement with these structures. Acetaldehyde, also formed in the degradation, is derived from the side chain C(16)–C(17) but could also be formed by hydrolysis of malonic dialdehyde, a likely primary degradation product of the fragment C(13)–C(14)–C(15).

Two of us (*D. M. H.* and *D. N. J. W.*) are indebted to the Royal Society of London for the award of European Fellowships. This work was carried out with the financial support of the 'Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung'.

We thank *CIBA-GEIGY Ltd.*, Basle, for the boromycin.

BIBLIOGRAPHY

- [1] *S. Alexanian, H. Diekmann & H. Zähner*, Arch. Mikrobiologie (in print, 1971).
 [2] *R. Hütter, W. Keller-Schierlein, F. Knüsel, V. Prelog, G. C. Rodgers Jr., P. Suter, G. Vogel, W. Voser & H. Zähner*, Helv. 50, 1533 (1967).
 [3] *D. Dale, D. C. Hodgkin & H. Venkatesan*, 'Crystallography and Crystal Perfection', pp. 237–242, Ed. *G. N. Ramachandran*, Academic Press, London 1963; *S. R. Hall & G. N. Maslen*, Acta crystallogr. 18, 265 (1965).

184. Synthèse du méthanesulfonate de (pyrimidyl-2)-1-(méthylène)- (dioxy-3,4-benzyl)-4-pipérazinium (Piribedil)¹⁾ marqué au ¹⁴C

par **J. Lintermans**^{a)}, **A. Benakis**^{a)}, **M. Herbert**^{b)} et **L. Pichat**^{b)}

a) Laboratoire du Métabolisme des Médicaments (Dir. Prof. *B. Glasson*) Ecole de Médecine, Université de Genève, Suisse

b) Service des Molécules Marquées du CEN-Saclay, France

(30 VI 71)

Summary. The synthesis of crystalline 1-(2-pyrimidyl)-4-(3,4-methylenedioxybenzyl)-piperazin methanesulfonate (ET 495) labelled with ¹⁴C fixed on the piperazine nitrogen N(4) has been realized in five steps from barium carbonate ¹⁴C; Specific activity of the final product: 32,8 mCi/mmol (110 μ Ci/mg); radiochemical purity: around 99%. The mass spectrum of the labelled compound is in agreement with the chemical structure and the labelling position expected.

De nombreuses aralkyl-1-pipérazines substituées en 4 sont connues pour leur activité hypotensive et vasodilatatrice. Une nouvelle série, les pipéronylpipérazines, a été synthétisée par *Regnier, Canevari, Laubie & Le Douarec* [1]. Dans cette série, la

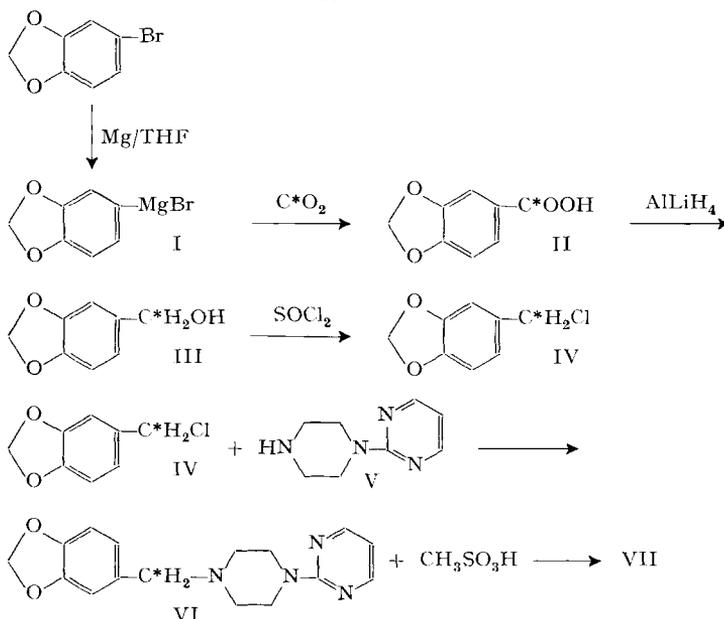
¹⁾ Trivastal, ET 495. Laboratoire Euthérapie, 92-Neuilly-sur-Seine, France.

(pyrimidyl-2)-1-(méthylènedioxy-3,3-benzyl)-4-pipérazine a montré une action vasodilatatrice intense et prolongée au niveau du système circulatoire périphérique (*Laubie & Schmitt* [2]).

Pour étudier le métabolisme de cette substance, nous l'avons marquée au ^{14}C sur le groupe méthylène porté par l'azote N(4) du cycle pipérazinique. Le présent travail décrit cette synthèse (v. schéma).

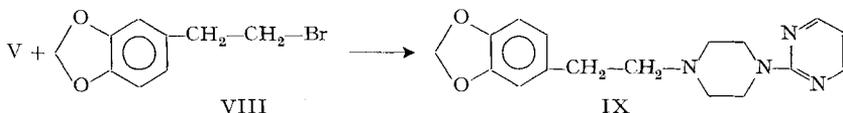
Pour pouvoir carbonater I avec un bon rendement, l'halogénure servant à la préparation du magnésien doit être très pur. Le bromo-4-méthylènedioxy-1,2-benzène a donc été distillé sur une colonne à bande tournante aussitôt avant l'emploi. Sa pureté a été vérifiée par chromatographie en phase gazeuse. L'obtention du magnésien I dans le tétrahydrofurane (THF) a demandé 3 h de chauffage à reflux, soit beaucoup plus que ce qu'à indiqué *Feugeas* [3]. Pour une concentration du magnésien dans le THF de l'ordre de 0,5M, nous avons obtenu le rendement maximum de 80% en acide pipéronylique-[carboxyle- $^{14}\text{C}^-$] avec une proportion de 3 mmoles comme il a été décrit par *Baret et al.* [4]. L'acide II contient des impuretés phénoliques fortement colorées, qui ne peuvent être entièrement éliminées par lavage à l'éther de la solution de cet acide dans NaHCO_3 aqueux. Toutefois, ces impuretés ne gênent pas la réduction de l'acide en alcool pipéronylique-[$^{14}\text{CH}_2\text{OH}$] (III), effectuée suivant la méthode de *Pichat et al.* [5]. Elles sont facilement éliminées à ce stade par extraction à la soude caustique. Le chlorure de pipéronyle-[$^{14}\text{CH}_2\text{Cl}$] (IV) a été synthétisé selon *Benakis* [6].

Schéma



La condensation de la (pyrimidyl-2)-1-pipérazine (V) que nous avons préparée selon *Howard et al.* [7], sur le chlorure de pipéronyle (IV) n'a pas encore été décrite, alors que la méthode de synthèse de VI non radioactif utilisait la condensation de la

chloro-2-pyrimidine sur la pipéronyl-1-pipérazine, suivant *Regnier et al.* [1]. Nous avons préparé la (pyrimidyl-2)-1-(méthylènedioxy-3,4-benzyl- ^{14}C)-4-pipérazine (VI) dans les conditions décrites par *Regnier et al.* [1] pour la synthèse de la (pyrimidyl-2)-1-(méthylènedioxy-3,4-phényl-2-éthyl)-4-pipérazine (IX) au départ de V et de bromo-1-(méthylènedioxy-3,4-phényl)-1-éthane (VIII).



Les conditions de la réaction étant identiques, le rendement en IX à partir de V et VIII, qui est de 31%, est à comparer au rendement en VI à partir de II et V, qui est de 80%. Il est important, pour la pureté de VI, d'utiliser de la (pyrimidyl-2)-1-pipérazine (V) exempte de son isomère pyrimidyl-5. Ce dernier résulterait de l'action de la pipérazine sur la chloro-5-pyrimidine, produit secondaire de la synthèse de la chloro-2-pyrimidine. L'absence de chloro-5-pyrimidine dans notre chloro-2-pyrimidine a été vérifiée par chromatographie en phase gazeuse. Le méthanesulfonate de VI a été préparé à partir de la base suivant une technique décrite par *Lintermans et al.* [8].

On obtient le méthanesulfonate VII avec une activité spécifique de 32,8 mCi/mmol (rendement global de radioactivité 32%) calculée sur le $^{14}\text{CO}_2$.

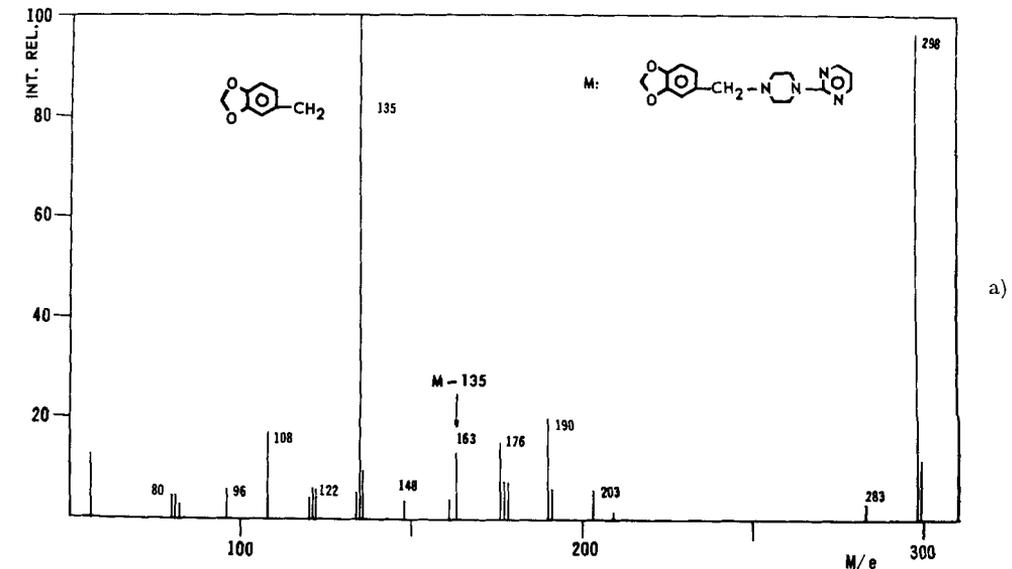
Partie expérimentale. - *Bromure de (méthylènedioxy-3,4-phényl)-magnésium (I)*. Le bromo-1-méthylènedioxy-3,4-benzène²⁾ est distillé aussitôt avant l'emploi sur une colonne à bande tournante de 30 cm (Eb. 68°/0,1 Torr). Pureté vérifiée par chromatographie en phase vapeur, colonne de Carbowax 20 M à 10% sur Chromosorb W, $t^\circ = 190^\circ$. Sous atmosphère d'azote, on recouvre 1,2 g de Mg avec un peu de THF anhydre, puis on ajoute quelques gouttes du réactif halogéné. A la solution maintenue à 60-65° on ajoute, goutte à goutte, la solution de 10 g de l'halogénure dans 100 ml de THF anhydre, sous agitation, en 1 h environ. On maintient 3 h à la même température. La solution jaune-vert du réactif magnésien obtenue est environ 0,5 M.

Acide pipéronylique-[carboxyle- ^{14}C] (II). Le ^{14}C O₂ obtenu par l'action de H₂SO₄ conc. sur 3 mmole de Ba ^{14}C O₃ (activité totale 100 mCi) sur une rampe à vide est condensé à -20° en 20 min sur 10 mmoles de magnésien I en solution 0,5 M dans le THF. Après avoir ajouté 15 ml d'eau et 15 ml d'éther, on porte à sec, sous vide, et on reprend le résidu fortement coloré par 10 ml de H₂SO₄ 4 N. Après traitement habituel, le rendement en radioactivité de l'acide II est de 80 mCi (80% de Ba ^{14}C O₃ mis en jeu).

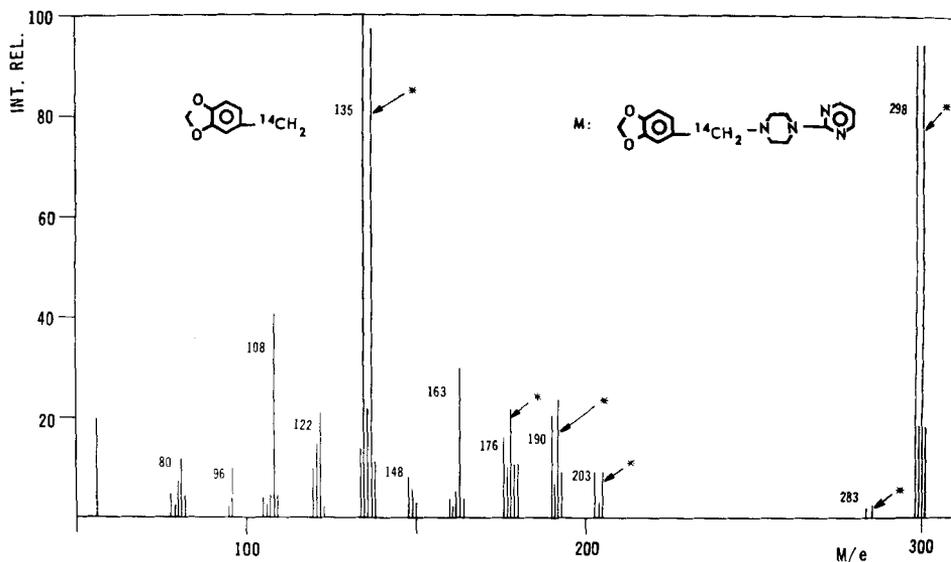
Alcool pipéronylique [^{14}C]H₂OH (III). A une solution d'environ 2,5 mmoles de II dans 100 ml d'éther sec, on ajoute assez rapidement, sous agitation magnétique et courant d'azote, 50 ml d'une solution étherée 0,15 M de LiAlH₄. Après 3 h de chauffe à reflux, on refroidit à 0° et ajoute 5 ml d'eau, puis 20 ml de soude caustique concentrée, sous bonne agitation. Le mélange est extrait à l'éther durant 12 h dans un extracteur liquide-liquide. L'extrait étheré incolore est séché sur sulfate de sodium anhydre et concentré sous vide à environ 10 ml. Rendement radioactif en alcool III: environ 64 mCi.

Chlorure de pipéronyle-[^{14}C]H₂Cl (IV). A la solution étherée de II (environ 2 mmoles) obtenue, on ajoute 0,16 ml (2 mmoles) de pyridine anhydre puis goutte à goutte, une solution de 0,16 ml (2,2 mmoles) de SOCl₂ incolore dans 2 ml d'éther sec. Il y a un début de précipitation et d'échauffement. On munit le ballon d'un réfrigérant à reflux équipé d'un tube à chlorure de calcium et on chauffe à ébullition durant 1 h 1/2. On ajoute 5 ml d'éther anhydre, refroidit par un mélange acétone/carboglace et sépare la solution du chlorhydrate de pyridine précipité. On lave le précipité par 2 ml d'éther sec, et évapore sous vide les phases étherées réunies. Le résidu (halogénure IV) présente une radioactivité de 57 mCi, soit 89% de la radioactivité mise en œuvre.

²⁾ Fourni par: *Frinton Laboratories*, Vireland, USA.



a)



b)

Spectres de masse

a) produit de référence b) produit marqué

(Pyrimidyl-2)-1-(méthylènedioxy-3,4-benzyl-[¹⁴C])-4-pipérazine (VI). La (pyrimidyl-2)-1-pipérazine (V) est préparée par action de la pipérazine sur la chloro-2-pyrimidine³⁾.

A une solution de V dans 10 ml de diméthylformamide (DMF) fraîchement distillé, on ajoute 0,33 g de V et 0,6 g de K₂CO₃ anhydre. Après 5 h d'agitation à 130°, on refroidit à température ambiante et essore le résidu. Le filtrat est évaporé à sec sous vide. Le résidu est dissous dans HCl 1 N

³⁾ La chloro-2-pyrimidine chromatographiquement pure a été mise à notre disposition par les Laboratoires «Science Union et Cie» 92-Suresnes, France.

et cette solution est extraite 3 h à l'éther dans un extracteur liquide-liquide. La couche aqueuse est alcalinisée avec NaOH 1 N puis extraite à l'éther dans le même extracteur. La solution étherée est évaporée à sec sous vide et le résidu est repris par 10 ml d'HCl 1 N. Cette solution est portée dans un tube à centrifuger où elle est alcalinisée par NaOH 1 N. Le précipité formé est centrifugé à 6000 t/min durant 15 min, redissous dans HCl 1 N puis reprecipité par NaOH 1 N et centrifugé. Cette opération est répétée encore une fois. Finalement, le résidu est dissous dans HCl 1 N, et cette solution, traitée par du charbon actif durant 3 min puis filtrée sur «Millipore». Par alcalinisation et extraction à l'éther on obtient, après évaporation sous vide du solvant, VI sous forme d'un résidu blanc, d'une activité totale de 46 mCi (80% par rapport à IV). La pureté radiochimique est de l'ordre de 99,7%, contrôlée par chromatographie sur couche mince de silicagel (système benzène/acétone 8/2 v/v, Rf 0,28). Le spectre UV. de la substance marquée en solution dans HCl 0,1 N est identique à celui du témoin (λ_{\max} : 236, 386 nm; λ_{\min} : 215, 262 nm).

Méthanésulfonate de (pyrimidyl-2)-1-(méthylènedioxy-3,4-benzyl-¹⁴C)-4-pipérazine (VII). Un tube à essai rodé de 10 cm de long et 9 mm de large, à fond en verre fritté, est muni d'un réfrigérant à reflux et fermé à sa base par un bouchon appliqué sur la surface externe du fritté. On introduit dans le tube 0,43 g (1,45 mmole) de VI et 1 ml d'éthanol anhydre. On porte à ébullition dans un bain-marie, jusqu'à dissolution complète. On ajoute, à chaud, 0,14 g (1,46 mmole) d'acide méthanesulfonique, laisse refroidir et conserve 24 h à -20°. On enlève alors le bouchon du fritté et on essore le précipité. On lave 2 fois avec 0,1 ml d'éthanol anhydre et 1 fois avec 0,2 ml d'éther sec et on sèche sous vide. Le rendement en radioactivité est de 70% par rapport à VI. L'activité spécifique est de 32,8 mCi/mole (110 μ Ci/mg).

Chromatographies (v. tableau). VII a été chromatographié sur papier et sur couche mince. (Systèmes chromatographiques et Rf, v. tableau.)

Chromatographie sur papier *Whatman* N° 1 (350 × 37 mm) en chromatographie descendante. Les secteurs radioactifs ont été mis en évidence par enregistrement de la radioactivité à l'aide d'un compteur sans fenêtre à courant gazeux.

La chromatographie sur couche mince: couche de 0,25 mm de silice, sur plaque d'Al (10 × 20 cm), en chromatographie ascendante. Les secteurs radioactifs ont été mis en évidence par autoradiographie.

Chromatographies

	Système chromatographique (indications en vol.)	Rf	
		papier	plaque
1	Alcool amylique/NH ₂ OH/éthylèneglycol 17/3/1	0,93	0,92
2	<i>n</i> -Butanol/NaOH 1,5 N 1/1	0,91	0,48
3	Benzène/Acétone 8/2	0,91	0,28
4	<i>n</i> -Butanol/Méthanol/Eau 9/1/10	0,90	0,65
5	<i>n</i> -Butanol/Acide citrique/Eau 87 ml/0,48 g/13 ml	0,87	0,55
6	<i>n</i> -Butanol/Pyridine/NaCl sol. sat./Eau 4/8/6/1	0,82	0,20
7	<i>n</i> -Butanol/Toluène/Acide acétique/Eau 2/2/1/1	0,72	0,43

Spectres de masse. Nous avons confirmé la structure de la molécule synthétisée en comparant les spectres de masse (voir figure) du produit de référence (spectre a) avec celui obtenu par le produit marqué (spectre b).

La substance non marquée présente une dizaine d'ions caractéristiques: *m/e* = 298 (*M*), 283, 203, 190, 176, 163, 135, 122, 108, 96, 80. Dans la substance marquée, tous les ions contenant encore le ¹⁴C sont dédoublés: doublets à *m/e* = 298–300, 283–285, 203–205, 190–192, 176–178, 135–137.

Le spectre de masse de la molécule marquée non seulement confirme l'identité de la molécule marquée avec le produit de référence, mais localise le ¹⁴C dans le fragment 135 dédoublé dans le spectre de la molécule marquée en 135–137: dans ce fragment comprenant le carbone fixé sur la partie pipéronyle, ce dédoublement est particulièrement net.

Nous adressons nos remerciements au Professeur *A. Buchs* (Centre de Spectrométrie de Masse, Université de Genève) pour l'enregistrement des spectres et l'aide qu'il nous a apportés dans leur interprétation, ainsi qu'à Mme le Docteur *M. Thomasset* (Laboratoire du Métabolisme des Médicaments) pour la mise au point des techniques analytiques.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *G. Regnier, R. Canevari, M. Laubie & J. Le Douarec*, J. medic. Chemistry, *11*, 1151 (1968).
- [2] *M. Laubie & H. Schmitt*, *Thérapie* *24*, 543 (1969).
- [3] *C. Feugeas*, Bull. Soc. chim. France *1964*, 1892.
- [4] *C. Baret & L. Pichat*, Bull. Soc. chim. France, *18*, 580 (1951).
- [5] *L. Pichat & P. Carbonnier*, Rapport CEA (France) N° 1148, Ed. CEA., Paris 1959.
- [6] *A. Benakis*, Euratom Bruxelles, EUR 1625 e 629 (1964).
- [7] *K. L. Howard*, J. org. Chemistry *18*, 1484 (1953).
- [8] *J. Lintermans, A. Benakis & R. Ratouis*, J. labelled Compounds *6*, 289 (1970).

**185. Action de nucléophiles sur des sucres ramifiés
cyanovinyldéniques: addition conjuguée, stéréomutation,
migration de doubles liaisons**

Communication préliminaire¹⁾

par **J. M. J. Tronchet & J. M. Bourgeois**

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10, Bd d'Yvoy, 1205 Genève

(23 VII 71)

Summary. When treated with a series of nucleophiles *cis*-3-cyanomethylene-3-deoxy-1,2:5,6-di-O-isopropylidene- α -D-ribo-hexofurannose (**1**) may yield its *trans* isomer, a product of allylic isomerization or a product of conjugate addition, depending on the nature of the nucleophile. The configuration of the starting material is also important as shown by the differences in reactivity between **1** and its *trans*-xylo isomer **8**.

Les additions nucléophiles conjuguées sur des doubles liaisons carbone-carbone activées par des groupements cyano, carbonyle ou sulfonyle ont fait l'objet de nombreux travaux [1] et il existe des revues récentes de la question [2].

La plupart des substrats utilisés jusqu'à présent dans l'étude de ce type de réaction étant achiraux, il nous a semblé intéressant de soumettre à des attaques nucléophiles des sucres cyanovinyldéniques ramifiés hautement asymétriques, de façon à préciser le cours stéréochimique de la réaction. Nous disposons d'un certain nombre de composés modèles et avons retenu les quatre sucres furanniques suivants: *cis*-cyanométhylène-3-désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6- α -D-ribo-hexofurannose (**1**) et son isomère *trans*, **1'**, *trans*-cyanométhylène-3-désoxy-3-di-O-isopropylidène-1,2:5,6- α -D-xylo-hexofurannose (**8**) et son isomère *cis*, **8'** [3]. Nous décrirons quelques résultats préliminaires relatifs à **1** et **8**, résultats qui mettent en évidence la grande sensibilité du cours de la réaction à un certain nombre de facteurs tels que, par exemple, la nature du nucléophile utilisé ou la configuration de l'alcène de départ.

¹⁾ Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.