

283. Dérivés C-glycosyliques X¹⁾. C-Nucléosides oxadiazoliques inversés

Communication préliminaire²⁾

par J. M. J. Tronchet et R. E. Moskalyk³⁾

Institut de Chimie pharmaceutique de l'Université, 10 Boulevard d'Yvoy, 1025 Genève

(23 IX 72)

Summary. The synthesis of «reversed» 1,3,4-oxadiazolyl C-nucleosides by treatment of aldronic chlorides with N-benzoylamino-triphenylphosphinimine or by oxidation of *aldehydo*-dialdose benzoylphenylhydrazones is described. One of these compounds is the first example of an «reversed» C-amino-nucleoside having a β -heteroaryl-ethylamino grouping, a structural unit whose introduction into a sugar molecule is interesting from a pharmacological standpoint.

Parmi les motifs structuraux fréquemment rencontrés dans les molécules médicamenteuses, l'un des plus riches en activités biologiques est le groupement aminoéthyle substitué en β par un aryle ou un hétéroaryle. L'introduction de pharmacophores de ce type dans des molécules de sucres dont la flexibilité est réduite par cyclisation en furannose ou pyrannose et dont la conformation en solution est facile à établir, présente donc un grand intérêt pharmacologique [2]. Nous décrivons ci-dessous ce qui constitue, à notre connaissance, la première synthèse d'un C-aminonucléoside, celle du C-aminonucléoside oxadiazolique inversé **15**, composé qui porte un groupement β -oxadiazolyl- α -amino-éthyle substitué sur l'azote et est ainsi un analogue synthétique d'amines biogènes dont l'importance physiologique est considérable. Un intérêt potentiel supplémentaire du cycle oxadiazole réside dans le fait que cet hétérocycle, susceptible d'être ouvert par les nucléophiles, pourrait éventuellement bloquer, par ce mécanisme, certains sites actifs de récepteurs.

Formellement, l'élaboration d'un cycle oxadiazole-1,2,4 à partir d'un groupement formyle implique une oxydation et une acylhydrazonation, l'ordre dans lequel sont effectuées ces deux opérations fondamentales dépendant de la méthode choisie. On peut oxyder préalablement un aldéhyde en acide, qui est ensuite converti en chlorure d'acyle qu'on traite alors par une acylaminophosphinimine [3], ou au contraire former d'abord une acylhydrazone qui est ensuite soumise à une oxydation. Une des modalités de cette dernière méthode a été récemment utilisée par *El Khadem et al.* [4] pour la synthèse de C-glycosides oxadiazoliques linéaires.

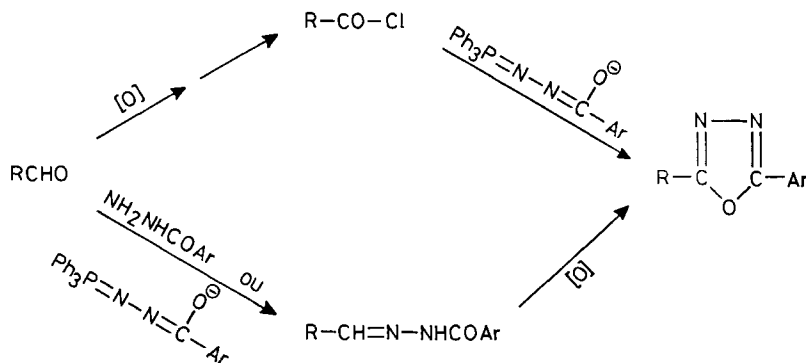
Nous décrivons ci-dessous l'application de ces principes à l'élaboration de cycles oxadiazoliques à partir de l'*aldéhydo*-pentodialdose **1** et de l'*aldéhydo*-aminopentodialdose **13**.

¹⁾ IXème communication, v. [1].

²⁾ Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

³⁾ Professeur invité (1971–1972). Adresse permanente: Faculty of Pharmacy and Pharmaceutica Sciences, University of Alberta, Edmonton, Canada.

Schéma 1



L'acide xyluronique substitué **2**⁴⁾ (F. 141,5–142°, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -48,7^\circ$ ($c = 1$, CHCl_3)) est préparé par oxydation (Br_2) de **1** [5]. Traité selon la méthode de Lee [6] ($\text{Ph}_3\text{P} + \text{CCl}_4$), **2** ne conduit pas au chlorure d'acyle attendu mais à l'anhydride **3**, dont la structure est prouvée en particulier par son IR. (5,66 et 5,78 μ ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 7,24 et 7,29 μ (CMe_2)) et son SM. (293 (RCOO^+), 321 (RCOOCO^+), 249 (R^+)). Le chlorure d'acide **4** (IR. 5,48 μ , $\nu_{\text{C}=\text{O}}$), formé par traitement de **2** par du chlorure de thionyle en présence d'éthylamine, n'est pas isolé mais soumis directement à l'action de l'énolate de phosphinimine **5** [3]. On obtient ainsi, avec un rendement de 50% à partir de **3** après isolement chromatographique, l'oxadiazole **6** dont les propriétés sont les suivantes: Sirop, $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +20,4^\circ$ ($c = 1,3$, CHCl_3). UV. (EtOH): 252 nm ($\log \epsilon = 4,30$) (cf. [7]). IR. ($\lambda_{\text{film}}^{\text{max}}$): pas de ν_{NH} , 6,43 μ (oxadiazole, cf. [8]). RMN.⁵⁾ (60 MHz): τ 1,66–2,00, *m*, 2 p. (aryle); τ 2,25–2,95, *m*, 8 p. (aryle); $\tau = 3,74$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,5$ Hz (H-C(1)); $\tau = 4,31$, *d*, 1 p., $J_{3,4} = 3,5$ Hz (H-C(4)); $\tau = 5,20$, *d*, 1 p., (H-C(2)); système *AB* centré sur $\tau = 5,49$, 2 p., $J = 12,0$ Hz (CH_2 benzyle); $\tau = 5,60$, *d*, 1 p. (H-C(3)); $\tau = 8,42$ et 8,61, 2 s, 2 \times 3 p. (CMe_2). SM.: 394 (M^+), 379 ($M^+ - \text{CH}_3$), 365 ($M^+ - \text{N}_2\text{H}$), 105 (PhCO^+); cf. [9].

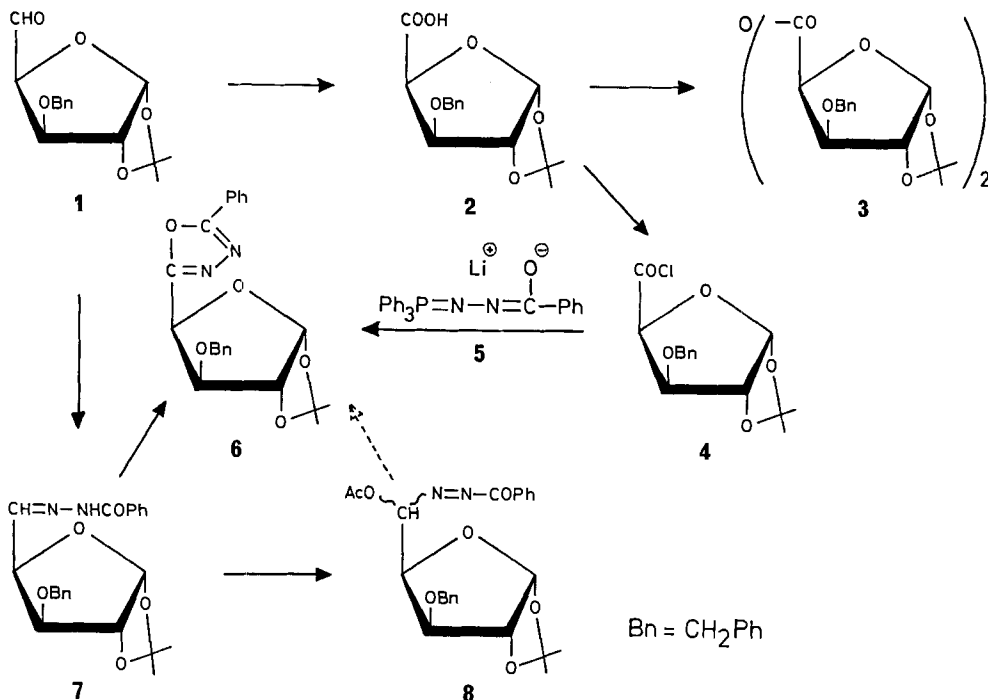
Nous avons préparé ce même oxadiazole **6** (IR., RMN., SM.) selon la technique d'El Khadem *et al.* [4] par oxydation (I_2 , HgO , MgO) de la benzoylhydrazone **7** (F. 173,5–174°; $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -79,2^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl_3); IR.: 3,10 μ (ν_{NH}), 6,02 et 6,51 μ (CONH); RMN.: présence de H-C(5) à $\tau \simeq 2,25$ démontrée par double résonance).

Dans une autre technique, récemment étudiée [10], de synthèse d'oxadiazole-1,3,4 par oxydation d'acylhydrazones, on utilise le tétracétate de plomb, et la réaction fait intervenir la formation intermédiaire d'une nitrilimine. Appliquée à **7**, cette technique ne conduit pas à l'oxadiazole attendu. Il se forme de façon presque exclusive un composé trop instable pour être isolé à l'état de pureté, mais dont la structure est établie par spectroscopie comme étant celle de l'«azo-acétate» **8**: IR.: pas de ν_{NH} , 5,70 et 5,83 μ ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$, OAc et $\text{CO}-\text{N}=\text{N}-$), pas de CONH . RMN. (60 MHz): τ 1,90–2,70, *m*, 10 p.

⁴⁾ Les analyses élémentaires, les SM. et les RMN. de tous les nouveaux produits isolés décrits sont en accord avec les structures proposées.

⁵⁾ Solvant CDCl_3 ; p. = proton, s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet; interprétation du premier ordre, attributions, si nécessaire, confirmées par double résonance.

Schéma 2



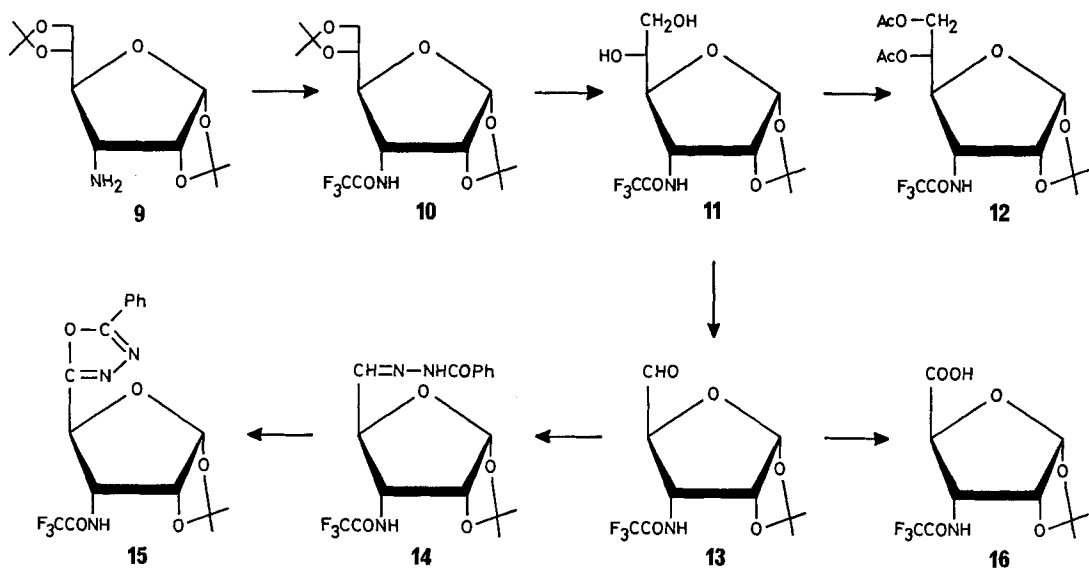
(aryle); $\tau = 3,23$, *d*, 1 p., $J_{4,5} = 9,0$ Hz (H-C(5)); $\tau = 3,82$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,5$ Hz (H-C(1)); $\tau = 5,22$, *d*, 1 p. (H-C(2)); système *AB* centré sur $\tau = 5,32$, 2 p., $J = 12,0$ Hz (CH₂ benzyle); $\tau = 5,41$, *d* × *d*, 1 p., $J_{3,4} = 3,5$ Hz (H-C(4)); $\tau = 5,75$, *d*, 1 p. (H-C(3)); $\tau = 8,0$, *s*, 3 p. (OAc); $\tau = 8,50$ et $8,63$, 2 *s*, 2 × 3 p. (CMe₂).

L'azo-acétate **8**, abandonné à lui-même, subit une dégradation complexe au cours de laquelle de faibles quantités de l'oxadiazole **6** sont formées. Les modalités de cette dégradation, le mécanisme des réactions d'oxydation d'acylhydrazones dérivées de sucres, en particulier la nature de l'intermédiaire formé et les facteurs qui régissent la cyclisation, sont à l'étude.

La trifluoroacétylation ((CF₃CO)₂O, pyridine) de **9** [11] conduit à **10** (F. 123–124°; $[\alpha]_D^{23} = +34^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃)) dont l'hydrolyse acide ménagée fournit **11**, sirop qui est converti en son dérivé di-O-acétylé cristallin **12**: F. 94,5–95,5°, $[\alpha]_D^{23} = +35,7^\circ$ (*c* = 1, CHCl₃).

Par oxydation (Pb(OAc)₄) de **11** on obtient l'aldéhyde **13**, caractérisé par sa benzoylhydrazone cristalline **14** (F. 202,5–203°) dont l'oxydation (I₂/HgO/MgO) conduit à l'oxadiazole **15** ayant les propriétés suivantes: F. 143–146°; $[\alpha]_D^{23} = +82^\circ$ (*c* = 5,7, CHCl₃). IR. ($\lambda_{\text{KBr}}^{\text{max}}$): 5,79 μ $\nu_{\text{C=O}}$ trifluoroacétamido, pas de $\nu_{\text{C=O}}$ benzamido, 7,23 et 7,27 μ (CMe₂). RMN. (60 MHz): τ 1,75–2,05, *m*, 2 p., et τ 2,31–2,50, *m*, 3 p. (phényle); $\tau = 3,10$, *m*, 1 p. (NH); $\tau = 3,87$, *d*, 1 p., $J_{1,2} = 3,5$ Hz (H-C(1)); $\tau = 4,78$, \simeq *d*, 1 p., $J_{3,4} = 9$ Hz (H-C(4)); τ 4,97–5,35, *m*, 2 p. (H-C(2), H-C(3)); $\tau = 8,33$ et

Schéma 3



8,55, 2 s, 2 × 3 p. (CMe₂). SM.: 399 (M^+), 384 ($M^+ - \text{CH}_3$), 370 ($M^+ - \text{CH}_3 - \text{N}_2\text{H}$), 105 (PhCO⁺).

L'acide désoxy-3-O-isopropylidène-1,2-trifluoroacétamido-3-α-D-ribofurannurique **16**, obtenu par oxydation (Br₂) du dialdose **13**, n'a pu jusqu'à présent être converti en chlorure d'acide avec un rendement acceptable.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (n° 2479-71), le Prof. A. Buchs et le Dr U. Burger (Ecole de Chimie, Genève) de l'enregistrement des spectres de masse et de RMN, à 100 MHz respectivement.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois & Y. Suard, *Helv. 55*, 2811 (1972).
- [2] J. M. J. Tronchet & B. Baehler, *Pharmac. Acta Helveticae* **46**, 269 (1971).
- [3] C. C. Walker & H. Shechter, *J. Amer. chem. Soc.* **90**, 5626 (1968).
- [4] H. El Khadem, M. A. E. Shaban & M. A. M. Nassr, *Carbohydrate Research* **13**, 470 (1970); **23**, 103 (1972).
- [5] M. L. Wolfrom & S. Hanessian, *J. org. Chemistry* **27**, 1800 (1962).
- [6] J. B. Lee, *J. Amer. chem. Soc.* **88**, 3440 (1966).
- [7] R. Huisgen, H. J. Sturm, J. Sauer & J. H. Markgraf, *Chem. Ber.* **93**, 2106 (1960); W. L. F. Armarigo in A. R. Katritzky «Physical Methods in heterocyclic Chemistry», Academic Press, New York 1971, Vol. III, 67.
- [8] E. Müller & D. Ludsteck, *Chem. Ber.* **88**, 921 (1955); C. Ainsworth, *J. Amer. chem. Soc.* **87**, 5800 (1965).
- [9] J. L. Cotter, *J. chem. Soc.* **1964**, 5491; **1965**, 6842.
- [10] W. A. F. Gladstone, J. B. Aylward & R. O. C. Norman, *J. chem. Soc. (C)* **1969**, 2587.
- [11] K. Freudenberg, O. Burkhart & E. Braum, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **59**, 714 (1926); R. U. Lemieux & P. Chu, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 4745 (1958); B. Coxon & L. Hough, *Chemistry & Ind.* **1959**, 1249.