Carbohydrate Research, 46 (1976) 19–31
© Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam – Printed in Belgium

DÉRIVÉS D'ACIDES 3-(β-D-ÉRYTHROFURANOSYL)-PYRAZOLECARBOXYLIQUES*

JEAN M. J. TRONCHET†, FRANÇOISE PERRET, FRANÇOISE BARBALAT-REY ET THO NGUYEN-XUAN

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, Quai E. Ansermet, CH-1211 Genève 4 (Suisse)

(Reçu le 4 avril 1975; accepté sous forme revisée le 24 juin 1975)

ABSTRACT

Treatment of 2,5-anhydro-1-bromo-1-deoxy-2,3-*O*-isopropylidene-1-*p*-nitrophenylhydrazono-D-ribose with methyl acetylenecarboxylate gave methyl 3-(2,3-*O*-isopropylidene-β-D-erythrofuranosyl)-1-*p*-nitrophenylpyrazole-4- (**8**) and 5-carboxylate (**9**). Amidification at C-5 of **8** was easier than at C-4 of **9**. Similarly, dimethyl 3-(2,3-*O*-isopropylidene-β-D-erythrofuranosyl)-1-*p*-nitrophenylpyrazole-4,5-dicarboxylate gave specifically a 5-carbamoyl derivative, the structure of which was established by comparison of the ^{13}C-n.m.r. spectrum with those of a series of glycosylpyrazoles. The correlation between the experimental values of the chemical shifts of the carbon atoms of the pyrazole ring and the values calculated by addition of the contributions of the various groups linked to the ring was better (R 0.98) than the correlations obtained by calculation by the CNDO/2 method of the total electron population (R 0.92) or of the π-electron population of each carbon atom (R 0.85).

SOMMAIRE

Le traitement du 2,5-anhydro-1-bromo-1-désoxy-2,3-*O*-isopropylidène-1-*p*-nitrophénylhydrazono-D-ribose par de l'acétylènecarboxylate de méthyle fournit les 3-(2,3-*O*-isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl-1-*p*-nitrophénylpyrazole-4- (**8**) et 5-carboxylates de méthyle (**9**). L'amidification du groupement ester en C-5 de **8** est plus facile que celle du groupement ester fixé sur le carbone C-4 de **9**. D'une manière analogue, le 3-(2,3-*O*-isopropylydène-β-D-érythrofuranosyl)-1-*p*-nitrophénylpyrazole-4,5-dicarboxylate de méthyle peut subir une monoamidification régiospécifique. La structure du dérivé 5-carbamoyle ainsi obtenu a été établie principalement par comparaison de son spectre de r.m.n. du ^{13}C avec ceux d'une série de glycosylpyrazoles.

*Dérivés *C*-glycosyliques. Partie XXV. La référence 1 constitue la 24e communication de cette série. Recherche subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (subside No 2-845-73). Une fraction importante de la matière de cette communication constitue une partie de la thèse[2] de Doctorat ès Sciences de F.P.

†Auteur auquel doit être adressée la correspondance relative à cet article.

La corrélation entre les valeurs expérimentales des déplacements chimiques des atomes de carbone du cycle pyrazolique et les valeurs estimées par l'addition des contributions des différents groupements fixés sur ce cycle est meilleure (R 0,98) que celles faisant intervenir le calcul par la méthode CNDO/2 de la population électronique totale (R 0,92) ou de la population électronique π (R 0,85) de chacun des atomes de carbone.

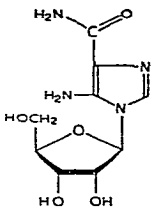
INTRODUCTION

On sait[3] que la biosynthèse *de novo* des nucléosides puriques fait intervenir comme intermédiaire le β-D-ribosylimidazole (**1**) et qu'un analogue synthétique[4] de ce composé, le virazole® **2**, possède des propriétés antivirales intéressantes[5], de même qu'un *C*-nucléoside naturel structuralement apparenté, la pyrazomycine[6] (**3**). Nous rapportons ci-dessous la synthèse de dérivés *O*-isopropylidénés de *C*-nucléosides pyrazoliques présentant une certaine analogie de structure avec les composés **1–3**.

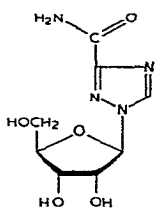
RÉSULTATS ET DISCUSSION

Nous avons précédemment rapporté[7–9] la synthèse du bromure d'hydrazonoyle **4** et montré que, traité par de la triéthylamine, il fournit[9,10] la nitrilimine **5**, non isolable, qui, opposée à des dipolarophiles, conduit[9–11] à des 3-(2,3-*O*-isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl)pyrazoles. Ainsi, le *C*-glycoside[9] **6** est obtenu par une réaction de cycloaddition[12] 1,3-dipolaire entre **5** et l'acétylènedicarboxylate de diméthyle. Un produit mineur de la réaction est la dihydrotétrazine **7**, dimère de la nitrilimine **5**.

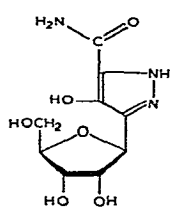
Lorsqu'on utilise comme dipolarophile l'acétylènecarboxylate de méthyle, trois composés sont formés, les deux pyrazoles isomères **8** et **9** et la dihydrotétrazine **7**. Les structures de **8** et de **9** sont prouvées, en particulier, par leur spectre de r.m.n., un proton fixé en C-5 sur le cycle pyrazolique étant considérablement plus déblindé qu'un proton fixé en C-4. Comme prévu par les calculs effectués[13] par la méthode des perturbations, c'est, dans la règle, le composé pyrazole **8** dont la vitesse de formation est la plus élevée, les rapports **8** à **9** obtenus variant de 5:1 à 1:1. Les conditions de la réaction (température, solvant, nombre d'équivalents de triéthylamine, dilution) jouent un rôle important dans le contrôle des proportions relatives des produits formés, comme il apparaît à l'examen du Tableau I. La reproductibilité des résultats est acceptable, particulièrement en ce qui concerne le rapport de **8** à **9**. Les légères divergences observées peuvent sans doute, pour une grande part, être rapportées à des variations dans la vitesse d'addition des réactifs, paramètre difficile à contrôler parfaitement qui influe surtout sur la quantité de dihydrotétrazine formée. L'effet de la température sur le rapport de **8** à **9** n'est pas simple. Dans le benzène, en présence de 1,1 équivalent de triéthylamine, par exemple, ce rapport qui est d'environ 0,5 à 20° passe par un minimum d'environ 0,25 pour une température comprise entre 35 et 50° et atteint 1 à 80°. On peut également noter que la quantité de dihydrotétrazine obtenue diminue lorsque la dilution du milieu réactionnel augmente et, à un moindre



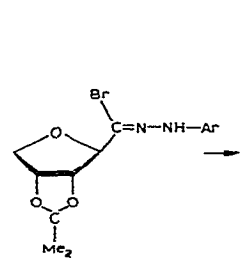
1



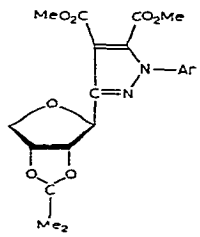
2



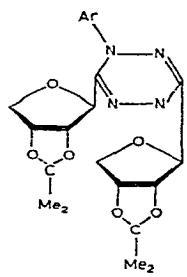
3



4 5

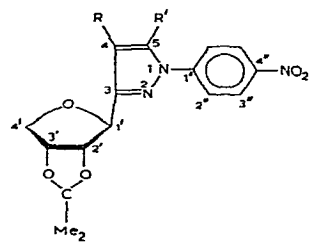


6

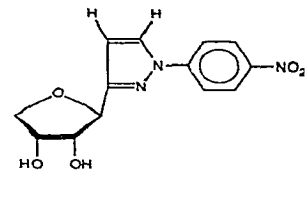


7

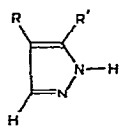
Ar = *p*-nitrophényl



8 R = H, R' = CO_2Me
9 R = CO_2Me, R' = H
10 R = H, R' = $CONH_2$
11 R = $CONH_2$, R' = H
12 R = CO_2Me, R' = $CONH_2$
13 R = CO_2Me, R' = CO_2H
14 R = $CONH_2$, R' = $CONH_2$
15 R = CO_2Me, R' = $NHCO_2Me$



16



17

TABLEAU I

INFLUENCE DES CONDITIONS DE LA RÉACTION SUR L'ORIENTATION DE LA RÉACTION DE 4 SUR L'ACÉTYLÈNECARBOXYLATE DE MÉTHYLE

Exp. No.	*Temp.* (°)	*Solvant*	*Et_3N (équiv.)*	*Produits formés* (%)			*Rapport* 9 *à* 8	*Solvant (ml)*
				9	8	7		
1	0	Éther	1,1	12	43	45	0,28	3
2			0,85	13	40	47	0,32	3
3			0,5	12	56,5	31,5	0,22	3
4			0,5	12	61	27	0,19	3
5	20	Benzène	1,1	20	38	42	0,53	5
6			1,1	19	35	46	0,54	3
7			1,1	20	47,5	32,5	0,47	8
8			0,5	23,5	49,5	27	0,47	5
9			0,5	16	35,5	48,5	0,45	3
10			0,2	8	54	38	0,15	10
11			0,2	8	54	38	0,15	3
12		Benzène–éther, 1:4	1,1	19	59,5	21,5	0,31	10

Suite du tableau p. 22.

TABLEAU I (*suite*)

Exp. No.	*Temp.* (°)	*Solvant*	Et_3N (*équiv.*)	*Produits formés* (%)			*Rapport* **9** *à* **8**	*Solvant* (*ml*)
				9	**8**	**7**		
13		Éther	1,1	13	44	43	0,29	3
14		Acétone	1,1	7,5	10,5	82	≃ 0,69	3
15			1,1	7	11	82	≃ 0,64	3
16	35	Benzène	1,1	13	51	36	0,25	3
17	50	Benzène	1,1	10	34	56	0,28	3
18			1,1	10,5	41,5	48	0,25	3
19			1,1	11,5	47	41,5	0,25	7
20			1,1	16,5	57	26,5	0,29	10
21			0,5	12,5	52	35,5	0,24	3
22			0,5	20,5	74	5,5	0,27	6
23		Acétone	1,1	3	19,5	77,5	≃ 0,16	6
24			0,5	6,5	32,5	61	≃ 0,20	6
25	65	Benzène	1,1	16,5	52	31,5	0,32	3
26	72	Benzène	1,1	36,5	48	15,5	0,75	3
27			0,5	35,5	59,5	5	0,59	3
28			0,2	34,5	56	9,5	0,61	3
29	80	Benzène	1,1	41	41	18	1,0	3
30			0,85	39,5	44,5	16	0,89	3

degré, lorsque la polarité du solvant diminue. Il ressort de l'examen du Tableau I que dans certaines conditions (expérience 29), le produit formé selon une orientation « anormale » (**9**) est aussi abondant que le produit « normalement » attendu (**8**) de la réaction.

Traité par une solution méthanolique saturée de gaz ammoniac, le *C*-nucléoside **9** ne réagit pas alors que **8** est rapidement amidifié en **10**. Une telle différence de réactivité entre des groupements alkoxycarbonyles ainsi fixés en C-4 ou en C-5 (C-3) de composés pyrazoles non substitués en N-1 avait été préalablement notée[14]. Le glycosylpyrazolecarboxamide **11** a néanmoins pu être préparé en traitant **9** par de l'ammoniac liquide.

Soumis à une amidification par une solution méthanolique saturée d'ammoniac, **6** fournit un 5-carbamoyl-3-glycosylpyrazole-4-carboxylate de méthyle auquel nous attribuons la structure **12** sur la base, d'une part de la plus grande réactivité du groupement méthoxycarbonyle en C-5 et d'autre part de données spectroscopiques (*vide infra*). Par analogie, nous attribuons la structure **13** à l'acide (méthoxycarbonyl)-pyrazolecarboxylique obtenu par saponification partielle de **6**. Le traitement prolongé de **6** par de l'ammoniac liquide conduit au diamide vicinal **14**.

La vérification, par spectroscopie u.v. ou de r.m.n. du proton, de la structure attribuée au composé **12** étant difficile, nous avons fait appel pour résoudre ce problème à la r.m.n. du ^{13}C. Néanmoins, comme les effets de déblindage provoqués par un groupement méthoxycarbonyle ne sont pas très différents de ceux amenés par un groupement carbamoyle, nous avons, pour augmenter la fiabilité de la détermination, soumis **12** à une dégradation d'Hofmann en milieu méthanolique, ce qui a conduit

au carbamate **15**. La structure globale de ce corps est établie par son analyse élémentaire, son s.m. et son spectre de r.m.n.; son spectre i.r. [λ 5,78 μm (C=O)] indique qu'il ne s'agit pas de l'hydroxamate de méthyle isomère.

Les données de r.m.n. du ^{13}C de quelques uns des composés décrits ci-dessus auxquels nous avons adjoint le nucléoside[7] **16** comme modèle de la série sont rassemblées dans le Tableau II. Les attributions ont été faites en utilisant, outre les spectres dans lesquels les protons étaient totalement découplés (« noise decoupling »),

TABLEAU II

DÉPLACEMENTS CHIMIQUES (δ_{Me_4Si}) DU ^{13}C DE GLYCOSYLPYRAZOLES

Atome	**16**	**8**	**9**	**10**	**6**	**12**	**15**
C-3	143,8	144,05	142,70	144,4	142,25	142,9	139,6
C-4	107,5	111,9	114,0	108,7	113,85	111,25	107,3
C-5	129,45	133,85	133,45	138,25	136,75	142,4	142,1
C-1′	77,85	83,95	83,9	84,0	83,7	83,85	83,65
C-2′	76,2	80,55	80,8	80,5	80,6	80,75	80,7
C-3′	70,4	79,45	78,5	79,7	78,3	78,45	78,8
C-4′	72,7	71,80	72,45	71,8	72,3	72,3	72,35
Me_2C ·		111,5	111,25	111,45	111,25	111,25	111,2
C-*Me*		26,25	26,3	26,25	26,2	26,3	26,3
		24,65	24,7	24,65	24,55	24,65	24,65
C=O		158,4	161,95	160,9	161,15	161,5	161,5
					159,7	160,8	153,95
OMe		52,20	51,4		53,65	52,65	52,5
					52,15		51,35
C-1″	155,55	151,35	152,70	151,0	151,2	151,15	151,25
C-2″	118,1	123,75	119,4	123,8	124,3	123,85	124,2
C-3″	125,2	126,4	125,0	125,1	124,85	124,7	124,6
C-4″	144,45	146,55	145,70	145,9	146,85	146,5	146,3

des spectres dans lesquels les protons avaient été irradiés à une fréquence différente de leur fréquence de résonance (« off-resonance decoupling »). En ce qui concerne le reste glycosyle, il est impossible d'attribuer sélectivement les transitions de C-2′ et C-3′. Pour les composés portant un groupement *O*-isopropylidène, les déplacements chimiques des atomes de carbone de ce groupement sont très voisins dans toute la série, de même que ceux des carbones C-1′, C-2′, C-3′ et C-4′ qui, sauf celui de C-4′, sont très différents de ceux relevés dans le spectre de **16**. Les atomes de carbone des groupements carbonyles des substituants du cycle pyrazolique résonnent à des valeurs de δ comprises entre 158,5 et 162 p.p.m., sauf le groupe carbonyle du groupement carbamate de **15** qui, comme prévu[15], absorbe à un champ plus élevé. Les atomes de carbone du groupement *p*-nitrophényle situés en ortho du groupement nitro (C-3″) possèdent des déplacements chimiques très voisins dans toute la série. Il n'en va pas de même pour les carbones méta (C-2″) et para (C-1″) qui constituent deux populations distinctes: l'une, homogène, correspondant aux composés substitués en C-5 et l'autre, inhomogène, comportant les atomes de carbone des composés pyrazoles non

substitués à ce niveau. Ce phénomène peut être rapporté à une inhibition stérique de résonance affectant les composés pyrazoles du premier type, ce qui est confirmé par la différence entre les spectres u.v. des composés pyrazoles trisubstitués portant un atome d'hydrogène en C-4 ou en C-5 [$\lambda_{max}^{CHCl_3}$ (ε): **8**, 291 (13100); **9**, 310 (18000); **10**, 300 (12500); **11**, 311 (16550)].

Nous avons tenté de prévoir les déplacements chimiques des atomes de carbone C-3, C-4 et C-5 du noyau pyrazole de quelques composés glycosylpyrazoles en utilisant d'une part des techniques semi-empiriques faisant intervenir le calcul de la densité électronique au niveau des différents atomes de carbone du cycle, d'autre part des techniques empiriques consistant dans l'addition algébrique d'incréments de déplacements chimiques correspondant aux contributions des différentes sous-structures de la molécule. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le Tableau III.

On sait[16] qu'il existe une corrélation entre le déplacement chimique d'un atome de ^{13}C et la densité électronique (population électronique totale, Pt, ou population électronique π, Pπ) à ce niveau. Nous avons déterminé ces populations électroniques par la méthode CNDO/2. Pour maintenir le temps de calcul dans des limites raisonnables, nous avons utilisé un modèle simple, le composé pyrazole **17** dont nous avons fait varier les substituants R et R'. La géométrie adoptée pour le cycle pyrazole a été celle déterminée par diffraction neutronique par Larsen *et al.*[17]. Pour les substituants, nous avons utilisé les longueurs de liaison et angles standard[18]. Les paramètes employés[19] sont ceux de Pople et Santry. Nous avons déterminé la conformation la plus stable et calculé, pour cette conformation, les populations Pt et Pπ qui sont en corrélation avec les valeurs expérimentales des déplacements chimiques (δ_{exp}) par les équations suivantes:

$$\delta_{exp} = (-173 \pm 18)\cdot(Pt-4)+127{,}57 \qquad R = 0{,}92 \qquad (1)$$

$$\delta_{exp} = (-176 \pm 25)\cdot(P\pi-1)+138 \qquad R = 0{,}85 \qquad (2)$$

Nous avons porté dans le Tableau III les valeurs de δ estimées en utilisant les équations (*1*) (δ_{est}^{Pt}) et (*2*) ($\delta_{est}^{P\pi}$). Ces résultats présentent un certain intérêt. Par exemple δ_{est}^{Pt} permet de distinguer C-4 de C-3 et C-5 pour l'ensemble des composés et les déplacements chimiques estimés pour **12** et **15** et leurs régio-isomères semblent confirmer l'attribution de structure faite sur la base d'arguments chimiques. Néanmoins, la fiabilité de cette dernière détermination est insuffisante et nous avons dû recourir au deuxième type de méthode.

Nous avons considéré **16** comme molécule de base de la série et avons modifié les déplacements chimiques de ses atomes de carbone C-3, C-4 et C-5 des contributions des différents substituants portés par ses analogues. Les valeurs utilisées pour les contributions des différents groupements ont été celles déterminées[21] sur des dérivés benzéniques. Nous avons employé directement les données de la littérature pour les carbones ipso et « ortho » (α), tandis que pour les carbones β (« meta »), nous avons utilisé la moyenne entre les valeurs mesurées[21] pour les contributions meta et para. La contribution du groupement (méthoxycarbonyl)amino a été prise égale à celle

TABLEAU III

VALEURS EXPÉRIMENTALES ET ESTIMÉES DES DÉPLACEMENTS CHIMIQUES DES ATOMES DE CARBONE DU CYCLE PYRAZOLIQUE DE GLYCOSYLPYRAZOLES

Composé	*Substituants*		*C-3*				*C-4*				*C-5*			
	R	*R'*	δ_{exp}	δ_{est}^{Inc}	δ_{est}^{Pt}	$\delta_{est}^{P\pi}$	δ_{exp}	δ_{est}^{Inc}	δ_{est}^{Pt}	$\delta_{est}^{P\pi}$	δ_{exp}	δ_{est}^{Inc}	δ_{est}^{Pt}	$\delta_{est}^{P\pi}$
16	H	H	143,8	143,8	139,9	135,8	107,5	107,5	112,7	117	129,45	129,45	139,4	132,6
9	CO_2Me	H	142,7	145,06	143,0	138,1	114	109,75	108,6	113,5	133,45	130,7	143	138,8
8	H	CO_2Me	144,05	141,8	138,1	143	111,9	108,23	118,2	125	133,85	131,70	132,9	125,9
10	H	$CONH_2$	144,4	146,3	138,3	133,8	108,7	107,77	117,8	125,2	138,25	143,5	132,2	127
	$CONH_2$	H		144,1	142,15	137,6		116,7	108,4	114,6		129,95	141,1	136,85
6	CO_2Me	CO_2Me	142,25	142,53	141,1	136,8	113,85	111	113,5	120,4	136,75	133	136,3	131,7
12	CO_2Me	$CONH_2$	142,9	147,56	142,1	138,9	111,25	110	106,1	110,5	142,4	139,9	133,2	142,7
	$CONH_2$	CO_2Me		142,07	135,7	129,3		118	119,8	140,42		132	129,9	115,2
15	CO_2Me	NHAc	139,6	140,33	144	142,8	107,3	97	98	100,2	142,1	150,53	170	149,4
	H	NHAc		139,6	139	136,2		94,75	106,7	114,3		148,75	161,2	134,7
	NHAc	CO_2Me		129,1	128,25	123,8		127,96	144,9	135,24		118,8	121,6	111,4

proposée pour le groupement amino; pour le groupement carbamoyle nous avons utilisé la valeur mesurée pour le groupement acétyle. La corrélation entre les valeurs expérimentales et les valeurs ainsi estimées (δ_{est}^{inc}) est donnée par l'équation:

$$\delta_{est}^{inc} = (1{,}16 \pm 0{,}0025) \cdot \delta_{exp} - 21{,}7 \qquad R = 0{,}98 \qquad (3)$$

L'accord est ici excellent et ceci justifie le traitement utilisé. L'examen du Tableau III indique que les attributions de structure faites pour **12** et **15** sont confirmées. Les écarts existant entre valeurs expérimentales et valeurs estimées semblent provenir surtout d'une estimation inadéquate de certains incréments. Ainsi, il apparaît que la contribution du groupement (méthoxycarbonyl)amino est très différente de celle attendue pour un groupement amino et ceci non seulement au niveau de l'atome de carbone α, ce qui était prévisible, mais aussi au niveau du carbone ipso. Une autre cause de difficultés réside dans le fait que le cycle pyrazole ne possède pas la symétrie du cycle benzénique et que l'effet d'un substituant fixé en C-4 n'est pas le même sur les carbones C-3 et C-5. Par exemple, la présence d'un groupement méthoxycarbonyle en C-4 blinde C-3 de 1,1 p.p.m. et déblinde C-5 de 4 p.p.m.

Ceci explique que les corrélations puissent être considérablement améliorées dès lors que l'on choisit des composés modèles de structure aussi proche que possible de celle du composé dont on veut établir la structure. La meilleure approximation possible pour le déplacement chimique estimé du n^{ieme} atome de carbone de **12** (δ_{est} C−n, **12**) est donnée par l'expression:

$$\delta_{est}\,\text{C}-\text{n}\,(\mathbf{12}) = \delta_{exp}\,\text{C}-\text{n}\,(\mathbf{10}) + \delta_{exp}\,\text{C}-\text{n}\,(\mathbf{6}) - \delta_{exp}\,\text{C}-\text{n}\,(\mathbf{8}) \qquad (4)$$

L'accord entre les valeurs ainsi estimées (δ_{est} C-3, 142,6; δ_{est} C-4, 110,65; δ_{est} C-5, 141,15) et les valeurs expérimentales (δ_{exp} C-3, 142,9; δ_{exp} C-4, 111,25; δ_{exp} C-5, 142,4) est excellent. Ces considérations établissent la structure de **12** et confirment l'intérêt de la spectroscopie de r.m.n. du ^{13}C pour l'analyse structurale d'hétérocycles totalement substitués.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales[8]. — Les spectres de r.m.n. du ^{13}C,effectués sur des solutions dans le diméthyl sulfoxyde, ont été mesurés sur appareil Varian XL100 muni de l'accessoire pour transformation de Fourier. Les déplacements chimiques sont exprimés en p.p.m. relativement au tétraméthylsilane (δ 0) utilisé comme étalon interne. Les solvants de chromatographie utilisés ont été les mélanges (v/v) hexane–éther 1:2 (Solv. I) et cyclohexane–acétate d'éthyle 1:4 (Solv. II).

3-(2,3-O-Isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl)-1-p-nitrophénylpyrazole-5-carboxylate de méthyle (**8**). — Dans une solution de propynoate (propargylate) de méthyle (0,315 ml, 3,75 mmol) dans 38 ml de benzène anhydre, on dissout **4** (965 mg, 2,5 mmol) préparé extemporanément à partir de la *p*-nitrophénylhydrazone du 2,5-anhydro-3,4-*O*-isopropylidène-D-ribose[22] (800 mg, 2,61 mmol). À la solution, portée à 50°, on ajoute goutte à goutte (en 5 min) une solution de triéthylamine

(0,378 ml, 275 mmol) dans 2,7 ml de benzène. Après 4 h, le milieu réactionnel est évaporé à sec et le résidu extrait par du dichlorométhane (3 × 40 ml). La solution organique obtenue, lavée à l'eau (3 × 50 ml), séchée (sulfate de magnésium) est soumise à une c.c.p. (Solv. I) qui fournit avec les rendements suivants, calculés à partir de l'hydrazone: 238 mg (30%) de **7**, 86 mg (8,5%) de **9** et 229 mg (29,5%) de **8**, sirop; $[\alpha]_D^{21}$ −37° (*c* 0,8, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,45 (Solv. I); spectre u.v.: $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 245 (7000), 291 (13100); spectre i.r.: λ_{max}^{film} 5,75 (CO), 6,20, 6,25, 6,65 et 6,88 (Ph et pyrazole), 6,55 et 7,45 (NO_2), 7,23 et 7,28 μm (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz): τ 1,72 et 2,40 (2 m, 4 p, *p*-nitroPh), 2,96 (s, 1 p, H-4), 4,82 (d, 1 p, $J_{2',3'}$ 5,8 Hz, H-2'), 4,85 (s, 1 p, H-1'), 5,14 (m, 1 p, $J_{3',4'a}$ 1,0 Hz, $J_{3',4'b}$ 4,1 Hz, H-3'), 5,94 (dd, 1 p, $J_{4'a,4'b}$ 10,6 Hz, Ha-4'), 6,16 (s, 3 p, OMe), 6,18 (dd, 1 p, Hb-4'), 8,43 et 8,63 (2 s, 2 × 3 p, CMe_2); s.m.: 374 (100) ($M^{\ddagger}-Me\cdot$), 83 (81), 276 (55), 85 (48), 275 (47), 389 (31) ($M^{\ddagger}$), 314 (26), 188 (21), 375 (20), 330 (18).

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{19}N_3O_7$ (389,37): C, 55,53; H, 4,92; N, 10,72. Trouvé: C, 55,54; H, 5,04; N, 10,67.

3-(2,3-O-Isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl)-1-p-nitrophénylpyrazole-4-carboxylate de méthyle (**9**). — Obtenu comme décrit ci-dessus, p.f. 149,6–150,2°; $[\alpha]_D^{22}$ −56° (*c* 0,8, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,35 (Solv. I); spectre u.v.: $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 310 (18000); spectre i.r.: λ_{max}^{KBr} 5,77 (CO), 6,18, 6,36 et 6,59 (Ph et pyrazole), 6,48 et 7,38 (NO_2), 7,21 et 7,25 μm (CMe_2); données de r.m.n. (100 MHz): τ 1,44 (s, 1 p, H-5), 1,60 et 2,08 (2 m, 4 p, *p*-nitroPh), 4,26 (s él., $J_{1',2'} \simeq 0$,5 Hz, H-1'), 4,82 (dd, 1 p, $J_{2',3'}$ 6,1 Hz, H-2'), 4,89 (m, 1 p, H-3'), 5,88 (m, 2 p, H_2-4'), 6,06 (s, 3 p, OMe), 8,39 et 8,59 (2 s, 2 × 3 p, CMe_2); s.m.: 43 (100), 374 (70) ($M^{\ddagger}-Me\cdot$), 282 (48), 59 (47), 57 (39), 244 (37), 215 (33), 247 (31), 55 (30), 389 (29) ($M^{\ddagger}$).

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{19}N_3O_7$ (389,37): C, 55,53; H, 4,92; N, 10,72. Trouvé: C, 55,62; H, 4,91; N, 10,51.

3-(2,3-O-Isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl)-1-p-nitrophénylpyrazole-5-carboxamide (**10**). — Une solution de **8** (358 mg, 0,92 mmol) dans 20 ml d'éthanol anhydre, placée dans un autoclave de verre, est saturée d'ammoniac à 20°, puis laissée pendant 48 h à cette température. Après évaporation du solvant, le résidu est dissous dans 20 ml de dichlorométhane et l'extrait lavé à l'eau (2 × 10 ml), séché (sulfate de magnésium) et évaporé à sec. Le résidu recristallisé (éther–éthanol) fournit **10** (308 mg, 89,5%), p.f. 159,6–161°; $[\alpha]_D^{27}$ −31° (*c* 0,6, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,5 (Solv. II); spectre u.v.: $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 300 (12500); spectre i.r.: λ_{max}^{KBr} 2,96 (NH), 5,98 (CO), 6,19, 6,26 et 6,67 (Ph et pyrazole), 6,50 et 7,49 (NO_2), 6,57 (CONH), 7,24 et 7,30 μm (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz): τ 1,77 et 2,39 (2 m, 4 p, *p*-nitroPh), 3,22 (s, 1 p, H-4), 3,82 (s él., 2 p, NH_2), 4,78 (dd, 1 p, $J_{1',2'}$ 0,9 Hz, $J_{2',3'}$ 6,2 Hz, H-2'), 4,87 (d, 1 p, H-1'), 5,16 (m, 1 p, $J_{3',4'a}$ 0,7 Hz, $J_{3',4'b}$ 3,6 Hz, H-3'), 5,96 (dd, 1 p, $J_{4'a,4'b}$ 10,6 Hz, Ha-4'), 6,23 (dd, 1 p, Hb-4'), 8,45 et 8,64 (2 s, 2 × 3 p, CMe_2); s.m.: 359 (100) ($M^{\ddagger}-Me\cdot$), 261 (44), 260 (29), 360 (24), 299 (23), 259 (18), 315 (15), 374 (13) ($M^{\ddagger}$), 138 (11), 188 (11).

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{18}N_4O_6$ (374,36): C, 54,55; H, 4,85; N, 14,97. Trouvé: C, 54,66; H, 4,91; N, 15,07.

3-(2,3-O-Isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl)-1-p-nitrophénylpyrazole-4-carboxamide (**11**). — Dans un autoclave de verre contenant une solution de **9** (130 mg, 0,33 mmol) dans 20 ml de méthanol anhydre, on condense à −80° 40 ml d'ammoniac liquide sec. Après fermeture, on agite pendant 72 h à 20°. L'évaporation de l'ammoniac et du méthanol fournit un résidu qui extrait, lavé, séché et évaporé à sec. comme décrit pour la préparation de **10**, fournit après recristallisation (chloroforme–hexane) **11** (109 mg, 87%), p.f. 221,3–223,7°; $[\alpha]_D^{30}$ −17.8° (*c* 0,2, pyridine); c.c.m., R_F 0,40 (Solv. II); spectre u.v.: $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 311 (16500); spectre i.r.: λ_{max}^{KBr} 2,91 (NH), 5,97 (CO), 6,21, 6,27 et 6,67 (Ph et pyrazole), 6,47 et 7,47 (NO_2), 6,60 (CONH), 7,20 et 7,29 (CMe_2); données de r.m.n. (100 MHz, pyridine-d_5): τ 0,72 (s, 1 p, H-5), 1,64 et 1,94 (2 m, 4 p, *p*-nitroPh), 1,82 (s él., 2 p, NH_2), 3,91 (s, 1 p, H-1'), 4,32 (d, 1 p, $J_{2',3'}$ 6,0 Hz, H-2'), 4,88 (dd, 1 p, $J_{3',4'b}$ 3,8 Hz, H-3'), 5,78 (d, 1 p, $J_{4'a,4'b}$ 11,0 Hz, Ha-4'), 5,96 (dd, 1 p, Hb-4'), 8,38 et 8,60 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 299 (100), 215 (98), 244 (84), 359 (78) ($M^{\ddagger}-Me\cdot$), 282 (75), 374 (45) ($M^{\ddagger}$), 232 (35), 356 (30), 257 (25).

Anal. Calc. pour $C_{17}H_{18}N_4O_6$ (374,36): C, 54,55; H, 4,85; N, 14,97. Trouvé: C, 54,57; H, 4,83; N, 14,85.

5-Carbamoyl-3-(2,3-O-isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl)-1-p-nitrophénylpyrazole-4-carboxylate de méthyle (**12**). — Une solution de **6** (600 mg, 1,34 mmol), dans 15 ml de méthanol sec saturé d'ammoniac à 20° est disposée dans un autoclave et laissée pendant 96 h à 20°. Après ce temps, le solvant est distillé et le résidu repris par 50 ml de dichlorométhane. L'extrait organique lavé à l'eau (2×50 ml), séché (sulfate de magnésium) fournit par distillation du solvant un résidu qui après recristallisation (éthanol) conduit à **12** (406 mg, 70%), p.f. 235,0–237,0°; $[\alpha]_D^{21}$ −67,2° (*c* 0,4, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,60 (Solv. I); spectre u.v.: $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 245 (6450), 291 (13200); spectre i.r.: λ_{max}^{KBr} 2,98 (NH), 5,81 (CO ester), 5,97 (CO amide), 6,21, 6,26 et 6,67 (Ph et pyrazole), 6,55 (CONH), 6,55 et 7,41 (NO_2), 7,23 et 7,29 μm (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz, pyridine-d_5): τ 0,44 et 0,68 (2 s él., 2×1 p, NH_2), 1,74 et 1,98 (2 m, 4 p, *p*-nitroPh), 4,04 (s, 1 p, H-1'), 4,78 (d, 1 p, $J_{2',3'}$ 6,2 Hz, H-2'), 4,99 (m, 1 p, $J_{3',4'a} \simeq 1$ Hz, $J_{3',4'b}$ 3,3 Hz, H-3'), 5,79 (dd, 1 p, $J_{4'a,4'b}$ 10,2 Hz, Ha-4'), 5,95 (dd, 1 p, Hb-4'), 6,25 (s, 3 p, OMe), 8,36 et 8,60 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 417 (100) ($M^{\ddagger}-Me\cdot$), 43 (77), 432 (52) ($M^{\ddagger}$), 325 (49), 100 (46), 103 (36), 59 (36), 287 (34), 85 (31), 101 (31).

Anal. Calc. pour $C_{19}H_{20}N_4O_8$ (432,39): C, 52,78; H, 4,66; N, 12,96. Trouvé: C, 52,82; H, 4,69; N, 12,89.

Acide 3-(2,3-O-isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl)-4-méthoxycarbonyl-1-p-nitrophénylpyrazole-5-carboxylique (**13**). — Une solution de **6** (200 mg, 0,447 mmol), de méthylate de sodium (54 mg, 1 mmol) et de formamide (0,035 ml, 89 mmol) dans 10 ml de méthanol anhydre est maintenue pendant 12 jours à 150° dans un autoclave. Après ce temps, les cristaux formés sont séparés par filtration, dissous dans 20 ml de chloroforme et la solution chloroformique obtenue lavée (10 ml d'acide chlorhydrique M, puis 3×20 ml d'eau). Les eaux de lavage sont extraites au chloroforme (20 ml) et l'extrait obtenu lavé à l'eau (3×10 ml). Les solutions organiques réunies,

séchées (sulfate de magnésium) abandonnent par évaporation du solvant un résidu qui après recristallisation (éther–hexane) fournit **13** (165 mg, 85%), p.f. 149,7–151,1°; $[\alpha]_D^{22}$ −49° (*c* 0,6, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,25 (Solv. I); spectre u.v.: $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 310 (18500); spectre i.r.: λ_{max}^{KBr} 2,95 (OH), 5,87 (CO), 6,19, 6,26 et 6,66 (Ph et pyrazole), 6,45 et 7,47 (NO_2), 7,27 et 7,31 μm (CMe_2); données de r.m.n. (100 MHz): τ 1,48 (s, 1 p, OH), 1,64 et 2,12 (2 m, 4 p, *p*-nitroPh), 4,27 (d, 1 p, $J_{1',2'}$ 1,0 Hz, H-1'), 4,83 (dd, 1 p, $J_{2',3'}$ 6,2 Hz, H-2'), 5,02 (m, 1 p, $J_{3',4'a} \simeq 2$Hz, $J_{3',4'b} \simeq 3$ Hz, H-3'), 5,89 (m, 2 p, H_2-4'), 6,08 (s, 3 p, OMe), 8,40 et 8,60 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 374 (100) ($M^{\ddagger} - CO_2 - Me\cdot$), 282 (85), 244 (53), 215 (46), 314 (41), 247 (40), 389 (29) ($M^{\ddagger} - CO_2$), 43 (29), 331 (28), 375 (21).

Anal. Calc. pour $C_{19}H_{19}N_3O_9$ (433,38): C, 52,65; H, 4,43; N, 9,69. Trouvé: C, 52,91; H, 4,74; N, 9,78.

3-(2,3-O-Isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl)-1-p-nitrophénylpyrazole-4,5-dicarboxamide (**14**). — Dans un autoclave contenant une solution de **6** (1 g, 2,24 mmol) dans 40 ml de méthanol anhydre, on condense à −80° 50 ml d'ammoniac liquide sec. Après 15 jours d'agitation à 20°, on sépare par filtration, puis lave (méthanol) les cristaux (778 mg, 83,5%) de **14** obtenus, p.f. 309–312°; $[\alpha]_D^{22}$ −87,6° (*c* 0,5, diméthyl sulfoxyde); c.c.m.: R_F 0,80 (Solv. II); spectre u.v.: $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 326 (16400); spectre i.r.: λ_{max}^{KBr} 3,04 (NH), 6,07 (CO), 6,23, 6,29 et 6,80 (Ph et pyrazole), 6,63 (CONH), 7,25 et 7,29 (CMe_2), 7,50 μm (NO_2); données de r.m.n. (100 MHz, diméthyl sulfoxyde-d_6): τ 1,71 et 2,01 (2 m, 4 p, *p*-nitroPh), 4,50 (s, 1 p, H-1'), 4,85 (d, 1 p, $J_{2',3'}$ 6,2 Hz, H-2'), 5,11 (dd, 1 p, $J_{3',4'b}$ 3,7 Hz, H-3'), 6,00 (d, 1 p, $J_{4'a,4'b}$ 10,8 Hz, Ha-4'), 6,21 (dd) 1 p, Hb-4'), 8,52 et 8,68 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 287 (100), 166 (85), 402 (74, ($M^{\ddagger} - Me\cdot$), 304 (70), 138 (64), 43 (54), 321 (51), 400 (39), 333 (39), 85 (38), 417 (36) ($M^{\ddagger}$).

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{19}N_5O_7$ (417,38): C, 51,80; H, 4,59; N, 16,77. Trouvé: C, 51,83; H, 4,62; N, 16,67.

3-(2,3-O-Isopropylidène-β-D-érythrofuranosyl)-5-(méthoxycarbonyl)amino-1-p-nitrophénylpyrazole-4-carboxylate de méthyle (**15**). — À une solution, maintenue à 0°, d'hydroxyde de sodium (52,6 mg, 1,31 mmol) dans 10 ml d'eau, on ajoute 0,22 ml (0,43 mmol) d'une solution à 10% de brome dans le méthanol, puis une suspension de 150 mg (0,346 mmol) de **12** dans 10 ml de méthanol. Le mélange est maintenu à 70° pendant 5 h, puis évaporé à sec. Le résidu est dissous dans 15 ml de chloroforme et la solution organique lavée à l'eau (2×10 ml), séchée (sulfate de magnésium) donne par distillation des solvants 108 mg (67%) de **15**. L'échantillon analytique est obtenu par c.c.p. (cyclohexane–acétate d'éthyle, 1:4), puis recristallisation (éthanol), p.f. 161,8–162,8°; $[\alpha]_D^{21}$ −59° (*c* 0,6, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,80 (Solv.: cyclohexane–acétate d'éthyle, 1:4); spectre u.v.: $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 243 (5950), 297 (13850); spectre i.r.: λ_{max}^{KBr} 2,98 (NH), 5,78 (CO), 6,18, 6,26 et 6,73 (Ph et pyrazole), 6,54 et 7,40 (NO_2), 6,60 (CONH), 7,23 et 7,27 μm (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz): τ 1,72 et 2,28 (2 m, 4 p, *p*-nitroPh), 1,83 (s él., 1 p échangeable, NH), 4,41 (d, 1 p, $J_{1',2'} \simeq 0,5$ Hz, H-1'), 4,85 (dd, 1 p, $J_{2',3'}$ 6,2 Hz, H-2'), 5,06 (m, 1 p, $J_{2',4'a}$ 1,8 Hz, $J_{3,'4'b}$ 3,0 Hz, H-3'), 3,89–4,11 (m, 2 p, H_2-4'), 6,08 et 6,39 (2 s, 2×3 p, OMe), 8,42 et 8,62 (2 s, 2×3 p,

CMe_2); s.m.: 447 (100) ($M^{\ddagger}-Me\cdot$), 403 (96) ($M^{\ddagger}-MeO\dot{C}O$), 462 (69) ($M^{\ddagger}$), 317 (68), 245 (61), 97 (60), 69 (57), 83 (52), 71 (52).

Anal. Calc. pour $C_{20}H_{22}N_4O_9$: C, 51,95; H, 4,80; N, 12,12. Trouvé: C, 52,00; H, 4,80; N, 12,07.

Étude des facteurs conditionnant l'orientation de la cycloaddition de **5** *sur le propynoate (propargylate) de méthyle.* — On dissout du propargylate de méthyle (0,063 ml, 0,75 mmol) et **4** (0,193 g, 0,5 mmol) dans un volume du solvant choisi tel que le volume final du milieu réactionnel soit de 3, 5, 8 ou 10 ml. La préparation, maintenue à la température spécifiée, est additionnée, en 3 min environ, de 0,756 ml (0,55 mmol), 0,395 ml (0,25 mmol) ou 0,138 ml (0,1 mmol) d'une solution à 10% de triéthylamine dans le solvant utilisé pour la réaction. Après 6 h, le milieu réactionnel est évaporé à sec et le résidu extrait au dichlorométhane (3 × 20 ml). La solution organique lavée à l'eau (3 × 30 ml), séchée (sulfate de magnésium), concentrée, est soumise à une c.c.p. (Solv. I). Les rendements en **7**, **8** et **9** sont déterminés par pesée des fractions correspondantes dont la pureté est vérifiée par r.m.n. et c.c.m. Les résultats sont rassemblés dans le Tableau I.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Professeur A. Buchs et M. A. Glangetas pour les s.m., le Dr. U. Bürger pour les spectres de r.m.n. du ^{13}C et le Dr. K. Eder pour les analyses élémentaires.

RÉFÉRENCES

1 J. M. J. Tronchet et H. Eder, *Helv. Chim. Acta*, 58 (1975) 1507–1512.
2 F. Perret, *Utilisation de Dipoles-1,3 pour la Synthèse de C-Nucléosides*, Thèse de Doctorat ès Sciences No. 1668, Université de Genève (Suisse), 1974.
3 P. Roy-Burman, *Analogues of Nucleic Acid Components*, Springer, Berlin, 1970, p. 10.
4 J. T. Witkowski, R. K. Robins, R. W. Sidwell et L. N. Simon, *J. Med. Chem.*, 15 (1972) 1150–1154.
5 R. W. Sidwell, J. H. Huffman, G. P. Khare, L. B. Allen, J. T. Witkowski et R. K. Robins, *Science*, 177 (1972) 705–706.
6 K. Gerzon, R. H. Williams, M. Hoehn, M. Gorman et D. C. Delong, *Abstr. 2nd Int. Congr. Heterocyclic Chem.*, Montpellier, France, 1969, 30-C; *Chem. Eng. News*, (1969) 15 Sept., 43.
7 J. M. J. Tronchet et F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970) 648–649.
8 J. M. J. Tronchet, B. Baehler, F. Perret et J. Poncet, *Carbohydr. Res.*, 34 (1974) 331–342.
9 J. M. J. Tronchet et F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, 55 (1972) 2121–2133.
10 J. M. J. Tronchet et F. Perret, *Helv. Chim. Acta*, 54 (1971) 683–687.
11 J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le Hong, F. Perret, S. Thorndahl-Jaccard, J. Tronchet, J. M. Chalet, L. Faivre, C. Hausser et C. Sébastian, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970) 1484–1489.
12 R. Huisgen, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1965) 3431–3440.
13 R. F. Hudson et G. Klopman, *Tetrahedron Lett.*, (1967) 1103–1108; R. Sustmann, *ibid.*, (1971) 2717–2720; J. Bastide, N. El Ghandour et O. Henri-Rousseau, *ibid.*, (1972) 4225–4228; R. Gree, F. Tonnard et R. Carrie, *ibid.*, (1974) 135–138; K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, 94 (1972) 8953–8955; J. Sims et K. N. Houk, *ibid.*, 95 (1973) 5798–5800; J. Bastide, N. El Ghandour et O. Henri-Rousseau, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, (1973) 2290–2293.
14 R. G. Jones et C. W. Whitehead, *J. Org. Chem.*, 20 (1955) 1342–1347; E. M. Acton, K. J. Ryan et L. Goodman, *Chem. Commun.*, (1970) 313–314; M. Bobek, J. Farkaš et F. Šorm, *Tetrahedron Lett.*, (1970) 4611–4614.

15 W. VOELTER, G. JUNG, E. BREITMEIER ET E. BEYER, *Z. Naturforsch., Teil B*, 26 (1971) 213–222; L. R. F. JOHNSON ET W. C. JANKOWSKI, *Carbon-13 NMR Spectra*, Wiley-Interscience, New-York, 1972, Spectrum II 86.
16 B. M. LYNCH, *Chem. Commun.*, (1968) 1337; R. G. JONES ET P. PARTINGTON, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. 2*, (1972) 2087–2096; G. C. LEVY ET G. L. NELSON, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*, Wiley-Interscience, New-York, 1972, p. 92; E. BREITMAIER ET W. VOELTER, *^{13}C NMR Spectroscopy*, Verlag Chemie, Weinheim, 1974, p. 174 et réf. citées.
17 F. K. LARSEN, M. S. LEHMANN, I. SOTOFTE ET S. E. RASMUSSEN, *Acta Chem. Scand.*, 24 (1970) 3248–3258.
18 J. A. POPLE ET D. L. BEVERIDGE, *Approximate Molecular Orbital Theory*, McGraw-Hill, New-York, 1970, pp. 111–112.
19 P. A. DOBOSH, *Quantum Chemistry Program Exchange, CNINDO*, program 141, Indiana University (U. S. A.).
20 P. C. LAUTERBUR, *J. Am. Chem. Soc.*, 83 (1961) 1838–1846; 83 (1961) 1846–1852.
21 G. MIYAJIMA, Y. SASAKI ET M. SUZUKI, *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), 19 (1971) 2301–2307.
22 J. M. J. TRONCHET, B. BAEHLER, A. JOTTERAND ET F. PERRET, *Helv. Chim. Acta*, 54 (1971) 1660–1676.