

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] a) *I. Kompiš, M. Hesse, H. Schmid, S. Johné & D. Gröger*, *Chimia* **24**, 450 (1970); b) *M. M. Badawi, K. Bernauer, P. van den Broek, D. Gröger, A. Guggisberg, S. Johné, I. Kompiš, F. Schneider, H.-J. Veith, M. Hesse & H. Schmid*, *Pure & Appl. Chem.* **33**, 81 (1973).
 [2] *M. Pinar, U. Renner, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* **55**, 2972 (1972).
 [3] *W. Brügel*, «Kernresonanz-Spektrum und chemische Konstitution», Steinkopff-Verlag, Darmstadt, 1967, S. 97.
 [4] *A. Hollerbach & G. Spiteller*, *Mh. Chem.* **101**, 141 (1970).
 [5] *J. P. Ferris*, *J. org. Chemistry* **27**, 2958 (1962); *D. E. Zacharias, G. A. Jeffrey, B. Douglas, J. A. Weisbach, J. L. Kirkpatrick, J. P. Ferris, C. B. Boyce & R. C. Briner*, *Experientia* **31**, 247 (1965).
 [6] *H.-J. Veith, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv.* **54**, 653 (1971).
 [7] *R. W. Gray, A. Guggisberg & M. Hesse*, *Helv.*, in Vorbereitung.
 [8] *E. Späth & J. Pühl*, *Chem. Ber.* **62**, 2257 (1929).
 [9] *C. G. Baumann, W. Dietsche & C. H. Eugster*, *Chimia* **14**, 85 (1960).
 [10] *W. H. Dudley, M. C. Rosenheim & O. Rosenheim*, *Biochem. J.* **18**, 1268 (1924).
 [11] *E. Schöpp*, Diplomarbeit Universität Zürich, 1973.
 [12] *E. Schöpp & M. Hesse*, *Helv.* **56**, 124 (1973).
 [13] *M. Kulka* in *R. H. F. Manske*, «The Alkaloids» Vol. IV, Academic Press, Inc., New York, 1954.
 [14] *D. H. Williams, J. M. Wilson, H. Budzikiewicz & C. Djerassi*, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 2091 (1963).
 [15] *F. Ullmann & A. Stein*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **39**, 623 (1906).
 [16] *H. Bosshardt, H.-J. Veith & M. Hesse*, *Org. Mass Spectrometry* **6**, 325 (1972).
 [17] *E. Lerch & M. Hesse*, *Helv.* **55**, 1883 (1972).
 [18] *J. J. Bloomfield & R. Fuchs*, *J. org. Chemistry* **26**, 2991 (1961).
 [19] *W. Leithe*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **64**, 2827 (1931).
 [20] *G. G. Lyle*, *J. org. Chemistry* **25**, 1179 (1960).
 [21] *S. Savaskan, I. Kompiš, M. Hesse & H. Schmid*, *Helv.* **55**, 2861 (1972).
 [22] *E. Schlittler & J. Hohl*, *Helv.* **35**, 29 (1952).
 [23] *H. Schmid & P. Karver*, *Helv.* **29**, 1853 (1946); **33**, 512 (1950).
 [24] *E. Fischer & O. Nouri*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **50**, 611 (1917).
 [25] *F. Tiemann & N. Nagai*, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **11**, 656 (1878).
 [26] *A. W. Ingersoll*, *Org. Synth. Coll.* Vol. 2, 503, Wiley & Sons, Inc., London, 1969.

129. Dérivés C-Glycosyliques XIV¹⁾. Synthèse de Glycosyl-5- Δ_2 -Isoxazolines

par **Jean M. J. Tronchet, Sonia Jaccard-Thorndahl, Liliane Faivre²⁾**
et **Robert Massard²⁾**

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 10 Boulevard d'Yvoy, 1211 Genève 4

(26 II 73)

Summary. Treatment of terminal-unsaturated sugars with stable aromatic nitrile oxides led to the expected Δ_2 -isoxazolines, obtained as a mixture of two diastereoisomers epimeric at the new asymmetric carbon. One isomer (and in some cases both) has been isolated in a pure state. These compounds are potentially useful in the drug-design of therapeutically active molecules.

¹⁾ XIII^e communication, v. [1].

²⁾ Etudiants en pharmacie dont les travaux de diplôme (relatifs aux composés **3** et **10**) ont été utilisés pour une partie de cette note.

Le nombre de médicaments dérivés de sucres est étonnamment faible si l'on tient compte de l'importance biologique considérable de ces composés et de la flexibilité synthétique qu'ils présentent pour l'élaboration de structures adaptées à telle ou telle activité thérapeutique [2]. Un bon nombre de N- et de C-nucléosides à activité anticancéreuse, antivirale ou antibactérienne ont été préparés, mais l'intérêt de ces substances dans d'autres secteurs pharmacologiques n'a été que très peu étudié. Les C-glycosides et en particulier certains amino-C-nucléosides [3] de structure convenable devraient être des analogues intéressants d'amines biogènes. Dans le cadre de recherches dans ce but, engagées il y a quelques années [4], nous avons réalisé la synthèse de nouveaux types de C-glycosides, en particulier de glycosyl-isoxazoles [4]–[7] et de glycosyl-isoxazolines [5] [7] [8]. La voie d'accès faisant appel à des réactions de cyclo-additions dipolaires-1,3 [9] s'est révélée particulièrement intéressante, et nous décrivons dans cette communication un certain nombre de ces réactions intervenant entre sucres à insaturation terminale et oxydes de nitrile aromatiques. Ces travaux ont fait l'objet d'une communication préliminaire [5].

Le traitement de l'un des sucres insaturés **1**, **4**, **6** et **9** par un oxyde de nitrile aromatique stable fournit deux Δ_2 -isoxazolines, épimères au niveau du nouveau carbone asymétrique. La séparation des deux diastéréo-isomères obtenus lors de chacune de ces réactions est toujours très difficile et parfois impossible du fait de la similitude de leurs propriétés et de la fréquente disproportion qui existe entre les quantités formées de chacun d'entre eux. Au moyen de séparations chromatographiques délicates ou de recristallisations répétées, nous avons toujours pu néanmoins

Schéma 1

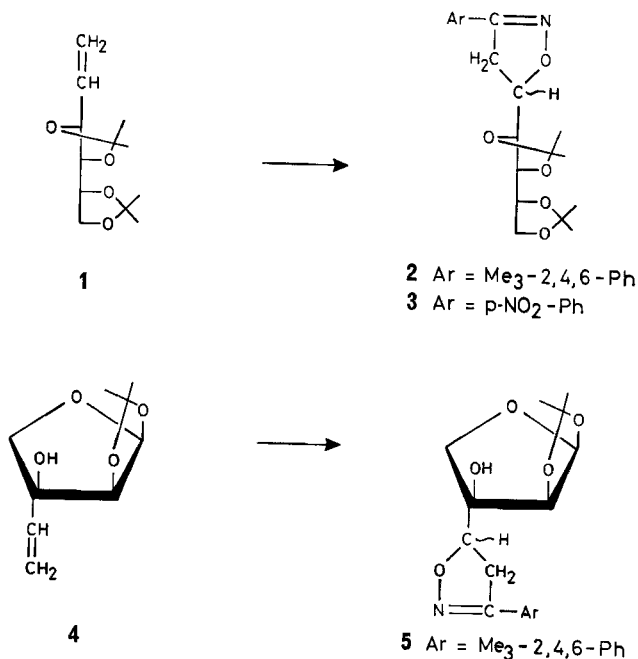
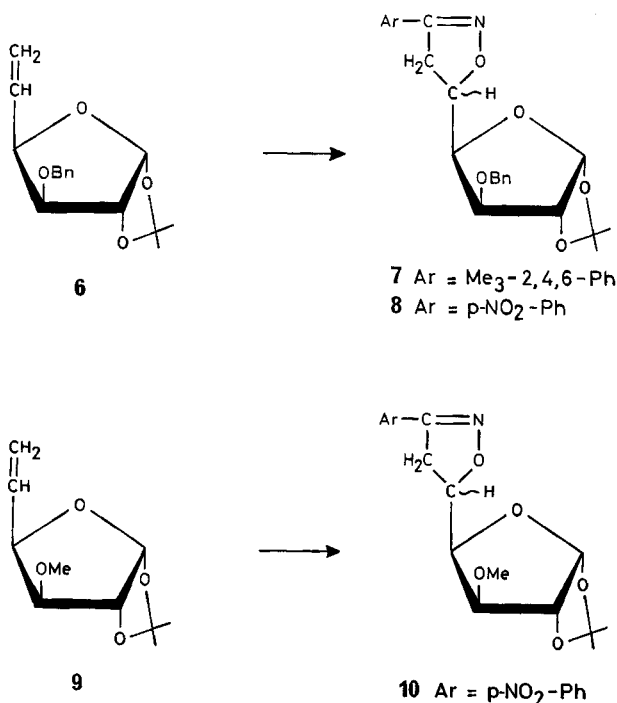
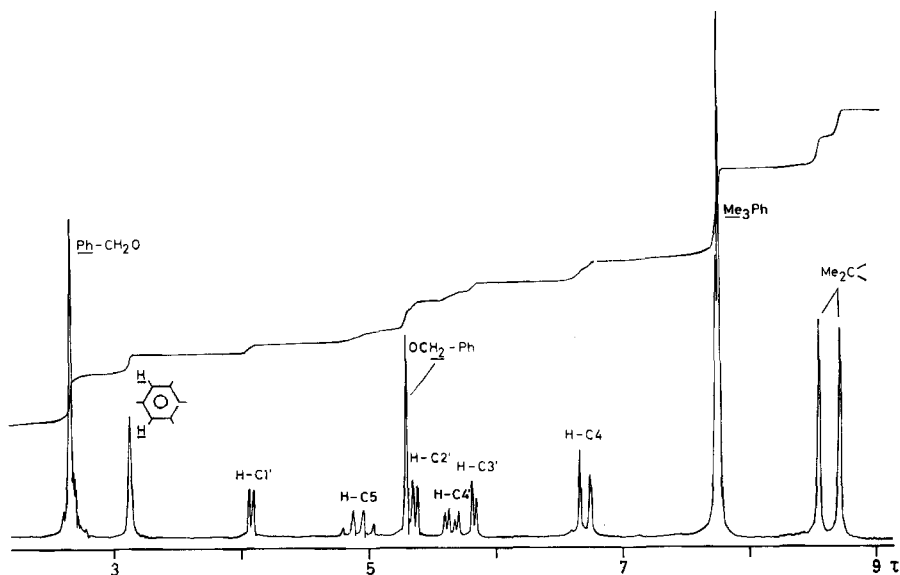


Schéma 2



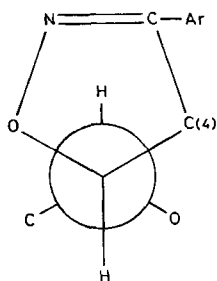
isoler à l'état de pureté l'un des isomères, et le second a également pu être obtenu dans quelques cas privilégiés (2, 10). Quoiqu'il en soit, l'étude par RMN. des composés purs isolés et celle des mélanges réactionnels indique que la réaction est régio-spécifique, l'oxygène du dipôle se fixant toujours et exclusivement au carbone non terminal de la double liaison. Les protons du cycle isoxazoline apparaissent en effet comme deux massifs de signaux, l'un comportant deux protons blindés (τ 6,60 $\pm$ 0,15, H₂C(4)), et l'autre un proton plus déblindé (τ 5,05 $\pm$ 0,25, H-C(5)) (cf. figure). Ce système de trois spins constitue un système *ABX* toujours fortement dégénéré et tendant vers un système *A₂X* dont il s'écarte parfois par le dédoublement de la raie centrale du triplet et de la raie extérieure du doublet. L'aspect de ces signaux n'étant pas sensiblement affecté par la fréquence du spectromètre, il s'agit sans doute de systèmes approximativement *AA'X* [10] que nous avons en fait traités comme des systèmes *A₂X*. Quant aux copules glucidiques des glycosyl-isoxazolines obtenues, elles ont conservé leur configuration originelle et existent dans leur conformation habituelle. La structure globale des composés préparés est vérifiée par leur analyse élémentaire et leur SM. (en particulier *M*⁺ – Me) et la position de la double liaison prouvée par l'absence de vibration de valence ν_{N-H} (ce qui exclut des structures de Δ_3 - et Δ_4 -isoxazolines). Ces glycosyl-isoxazolines présentent d'autre part des transitions en spectre IR. dans la zone 6,15–6,30 μ m, particulièrement nettes pour celles d'entre elles dont le groupement aryle n'est pas substitué en *ortho* (bandes à environ 6,2 μ m (doublet) et 6,3 μ m). Cette structure fine, qui n'est pas apparente dans les

Spectre de RMN. (100 MHz, CDCl_3) du composé **7**

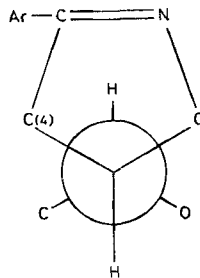
composés portant un groupement mésityle, pourrait être due à la conjugaison entre les deux cycles (*cf.* [11]) stériquement empêchée dans ce dernier cas.

Lorsqu'ils ont pu être séparés, les épimères en C(5) se sont avérés différer de façon significative par la valeur de leur pouvoir rotatoire. Quant à leurs spectres de RMN., ils sont très semblables du fait d'une *annulation conformationnelle partielle des effets de la différence de configuration* [7]. Les paramètres *a priori* les plus indicatifs de la configuration au niveau d'un carbone asymétrique sont, en effet, les constantes de couplage vicinal intervenant entre le proton porté par ce carbone et ceux portés par les carbones voisins, pour **7**, **8**, **10** $J_{4',5'}$, $J_{4a,5}$ et $J_{4b,5}$. Pour ce qui est de $J_{4',5}$, quelle que soit la configuration de C(5), les deux gros substituants de ce carbone, C(4) et O, ont tendance à se disposer à l'extérieur du cycle furannique dans la conformation décalée telle que H-C(5) et H-C(4') soient antiparallèles (schémas A et B). La valeur, toujours élevée, de $J_{4',5}$ n'est donc pas indicative de la configuration. Quant aux

Schéma 3



A (5R)



B (5S)

valeurs de $J_{4a,5}$ et $J_{4b,5}$, elles ne peuvent être obtenues avec précision (*vide supra*), mais on peut estimer qu'elles sont l'une et l'autre élevées. Il est donc probable que quelle que soit la configuration, le cycle isoxazoline adopte une conformation enveloppe dans laquelle C(5) est déplacé depuis le plan du cycle dans une direction telle que le groupement glycosyle soit équatorial.

Partie Expérimentale

Généralités. Les évaporations ont été effectuées sous pression réduite en dessous de 40°. Les F. ont été déterminés sous microscope sur platine chauffante *Leitz* ou *Mettler* FP 52.

Les chromatographies sur couche mince (CCM.) analytiques ont été effectuées sur plaques de $7,5 \times 2,5$ cm, recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de «Silicagel HF *Merck*», longueur de migration 5 cm; révélation par lumière UV. puis reactif phosphomolybdique sulfurique. Les chromatographies sur couche préparatives (CCP.) ont été réalisées sur plaques de 40×20 cm recouvertes d'une couche de 2 mm d'épaisseur de «Silicagel HF *Merck*». Nous avons utilisé les solvants de migration suivants: hexane/AcOEt 1:1 et 2:1 (solvants 1 et 2 respectivement).

Les spectres IR. ont été enregistrés sur *Perkin-Elmer* 157, les spectres de RMN. à 60 MHz sur *Perkin-Elmer* R 12 muni de l'accessoire de double résonance. Les déplacements chimiques sont donnés dans l'échelle τ et les spectres mesurés à 35° sur les solutions (10–20%) dans $CDCl_3$ (sauf indication contraire) contenant du Me_4Si ($\tau = 10,00$) comme étalon interne. Dans la règle, les constantes de couplage sont déterminées sur des expansions du spectre (1 Hz $\geq$ 0,45 cm). Les spectres à 100 MHz ont été réalisés sur *Varian* XL 100. L'interprétation des spectres est du premier ordre. Les attributions sont, si nécessaire, vérifiées par double résonance. Nous utilisons les abréviations suivantes: s = singulet, d = doublet, t = triplet ... m = multiplet, p. = proton. Pour enregistrer les spectres UV. (λ_{max} en nm (log ϵ) nous avons employé un appareil *Unicam* SP 800, pour mesurer les pouvoirs rotatoires un appareil *Perkin-Elmer* 141; les SM. [m/e (abondance relative en %)] ont été effectués sur *Varian* SM 1B.

(5R et 5S)-(Di-O-isopropylidène-1',2':3',4'-D-arabino-tétrahydroxy-1',2',3',4'-butyl)-5-(triméthyl-2'',4'',6''-phényl)-3- Δ_2 -isoxazoline (2). Une solution de 960 mg (4,4 mmol) de **1** [13], préparée selon [12], et de 710 mg (5,4 mmol) de triméthyl-2,4,6-benzonitrile N-oxyde [14] dans 8 ml de benzène est maintenue 16 h à 20° puis 2 h à reflux. L'évaporation du milieu réactionnel fournit une huile qui, reprise par 20 ml de pentane, abandonne 600 mg de cristaux de **2**. Les liqeurs-mères soumises à une CCP. (solvant 2) fournissent encore 600 mg (total 70%) de **2** (320 mg d'une fraction très enrichie en isomère a et 280 mg d'une fraction très enrichie en isomère b). De nombreuses recristallisations (MeOH) de chacune de ces deux fractions enrichies fournissent les isomères a et b purs.

Isomère a: Rf = 0,60 (solvant 2). F. 106,9–107,8°. $[\alpha]_D^{23} = -55^\circ$ ($c = 0,5$, $CHCl_3$). UV. (EtOH): 214 (4,31). IR. (λ_{max}^{KBr}): 6,22 μm (aryl-isoxazoline), 7,28 et 7,33 μm (CMc_2). RMN. (100 MHz): $\tau = 3,09$, s, 2 p., aryle; $\tau = 5,00$, m, 1 p., $J_{1,5} = 4,0$ Hz; H—C(5); $\tau = 5,68$, d $\times$ d, 1 p., $J_{1,2} = 7,4$ Hz, H—C(1'); $\tau = 5,76$ –6,10, m, 3 p., H—C(3'), $H_2C(4')$; $\tau = 6,33$, t, 1 p., $J_{2',3'} = 6,6$ Hz, H—C(2'); $\tau = 7,72$ et 7,74, 2s, 3 et 6 p., Me mésityle; $\tau = 8,59$ et 8,64, 2s, 9 et 3 p., CMc_2 . SM.: 389 (M^+), 374 ($M^+ - Me$); 143 (100), 159 (65), 188 (65), 389 (59), 374 (47), 101 (29), 100 (23,5), 85 (20), 43 (18), 288 (3).

$C_{22}H_{31}NO_5$ (389,51) Calc. C 67,85 H 8,02 N 3,60% Tr. C 67,77 H 8,14 N 3,67%

Isomère b: Rf = 0,65 (solvant 2). F. 130–133°. $[\alpha]_D^{23} = 121^\circ$ ($c = 0,5$, $CHCl_3$). UV. (EtOH): 217 (4,38). IR. (λ_{max}^{KBr}): 6,22 μm (aryl-isoxazoline), 7,29 et 7,34 μm (CMc_2). RMN. (60 MHz): $\tau = 3,10$, s, 2 p., aryle; $\tau = 5,10$, t él., 1 p., $J_{4,5} = 9,0$ Hz, H—C(5); $\tau = 5,70$ –6,10, m, 5 p., H—C(1'), H—C(2'), H—C(3'), $H_2C(4')$; $\tau = 6,76$, d, 2 p., $H_2C(4)$; $\tau = 7,73$, s, 9 p. (Me mésityle); $\tau = 8,58$, s, 12 p. (CMc_2). SM.: 389 (M^+), 374 ($M^+ - Me$); 389 (100), 143 (80), 374 (59), 188 (54), 159 (43), 390 (26), 375 (15), 160 (11), 158 (8,5), 144 (8,5).

$C_{22}H_{31}NO_5$ (389,51) Calc. C 67,85 H 8,02 N 3,60% Tr. C 67,87 H 8,08 N 3,47%

(5R ou 5S)-(Di-O-isopropylidène-1',2':3',4'-D-arabino-tétrahydroxy-1',2',3',4'-butyl)-5-p-nitro-phényl-3- Δ_2 -isoxazoline (3). Une solution de 1 g (4,35 mmol) de **1** et de 834 mg (5,2 mmol) de

p-nitrobenzonitrile N-oxyde [15] dans 10 ml de benzène est maintenue 24 h à 20° puis portée à reflux pendant 2 h. Après évaporation du solvant on reprend par 20 ml d'éther chaud et ajoute de l'éther de pétrole jusqu'à début de précipitation. On obtient après refroidissement 1,4 g (78%) de **3** qui, recristallisé (MeOH), fournit l'échantillon analytique qui ne comporte qu'un seul des deux isomères possibles. Rf = 0,83 (solvant 2). F. 142-142,5°. $[\alpha]_D^{25} = 19,6^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl₃). UV. (EtOH): 227 (4,19), 305 (4,34). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 6,21, 6,24 et 6,32 μm (aryl-isoxazoline), 6,58 et 7,41 μm (ν_{NO_2}), 7,23 et 7,29 μm (CMe₃). RMN. (60 MHz): $\tau = 1,63, 1,78, 2,05$ et $2,20$, les signaux les plus intenses d'un système AA'BB', 4 p., *p*-nitrophényle; $\tau = 4,82-5,14$, *m*, 1 p. H-C(5); $\tau = 5,62-6,18$, *m*, 5 p., H-C(1'), H-C(2'), H-C(3'), H₂C(4'); $\tau = 6,55$, *m*, 2 p., H₂C(4); $\tau = 8,53$ et $8,64$, 2s, 3 et 9 p., (CMe₃). SM.: 392 (*M*⁺), 377 (*M*⁺ - Me); 143 (100), 377 (77), 101 (48), 378 (17), 187 (15), 144 (12,5), 191 (12,5), 43 (8,5), 85 (7), 202 (6).

C₁₉H₂₂N₂O₇ (392,41) Calc. C 58,13 H 6,17 N 7,14% Tr. C 58,34 H 6,25 N 7,23%

(*O*-Isopropylidène-1',2'- α -D-érythrofurannosyl-3')-5-(triméthyl-2'',4'',6''-phényl)-3- Δ_2 -isoxazoline (**5**). Une solution de 1,2 g (7 mmol) de **4** [16] et de 1,13 g (7 mmol) de triméthyl-2,4,6-benzonitrile-N-oxyde dans 15 ml de benzène est maintenue 16 h à 20° puis portée à reflux pendant 1 h. Après évaporation à sec, on reprend à chaud par 25 ml d'éther et ajoute du pentane jusqu'à début de précipitation. On obtient par refroidissement de la solution 1,54 g (66%) de **5** qui, recristallisé plusieurs fois dans MeOH, fournit l'échantillon analytique. Rf = 0,55 (solvant 2). F. 135-137°. $[\alpha]_D^{25} = +83,5^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl₃). UV. (EtOH): 216 (4,08). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 2,93 μm (ν_{OH}), 6,20 μm (aryl-isoxazoline), 7,23 et 7,29 μm (CMe₃). RMN. (60 MHz): $\tau = 3,11$, *s*, 2 p., aryle; $\tau = 4,08$, *d*, 1 p., $J_{1,2'} = 4,1$ Hz, H-C(1'); $\tau = 5,25$, *d*, 1 p., H-C(2'); $\tau = 5,30$, $\simeq t$, 1 p., $J_{4,5} \simeq 10$ Hz, H-C(5); $\tau = 6,22$, système AB, 2 p., $J = 10,0$ Hz, H₂C(4'); $\tau = 6,70$, *d*, 2 p., H₂C(4); $\tau = 7,73$, *s*, 9 p., Me mésityle; $\tau = 8,39$ et $8,70$, 2s, 2 $\times$ 3 p., (CMe₃). SM.: 347 (*M*⁺), 322 (*M*⁺ - Me); 188 (100), 347 (93), 71 (53), 57 (53), 85 (40), 322 (33), 43 (27), 159 (23), 146 (20), 348 (20).

C₁₈H₂₅NO₅ (347,42) Calc. C 65,69 H 7,25 N 4,03% Tr. C 65,57 H 7,20 N 4,15%

(5R ou 5S)-*O*-Benzyl-3'-*O*-isopropylidène-1',2'- α -D-xylo-tétrofurannos-1',4'-yl-4')-5-(triméthyl-2'',4'',6''-phényl)-3- Δ_2 -isoxazoline (**7**). 522 mg (2 mmol) de **6** [17] et 322 mg (2 mmol) de triméthyl-2,4,6-benzonitrile sont dissous dans 3 ml de benzène et maintenus 16 h à 20° puis 30 min à reflux. Après évaporation du solvant, on reprend par 10 ml de *n*-pentane et quelques gouttes d'éther. Il cristallise 420 mg (48%) de **7** dont l'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans le méthanol. Rf = 0,70 (solvant 2). F. 108,5-109,5°. $[\alpha]_D^{20} = -107,6^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl₃). UV. (EtOH): 214 (4,16). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 6,20 μm (aryl-isoxazoline). RMN. (100 MHz): cf [5] et fig. SM.: 437 (*M*⁺), 422 (*M*⁺ - Me); 91 (100), 188 (45), 437 (36,5), 159 (13), 92 (8,5), 422 (7,5), 187 (6,5), 189 (6,5), 278 (5,5), 216 (5,5).

C₂₈H₃₁NO₅ (437,55) Calc. C 71,38 H 7,14 N 3,21% Tr. C 71,40 H 6,99 N 3,27%

(5R ou 5S)-(*O*-Benzyl-3'-*O*-isopropylidène-1',2'- α -D-xylo-tétrofurannos-1',4'-yl-4')-5-*p*-nitrophényl-3- Δ_2 -isoxazoline (**8**). Une solution de 2,17 g (7,86 mmol) de **6** et de 1,50 g (9,1 mmol) de *p*-nitrobenzonitrile N-oxyde dans 50 ml de benzène est maintenue à 20° pendant 24 h. Après ce temps, on ajoute 300 mg (1,82 mmol) de *p*-nitrobenzonitrile N-oxyde et porte à reflux pendant 1 h. Par addition d'éther de pétrole jusqu'à début de précipitation on obtient après refroidissement à 4° 2,25 g (65%) de **8**, dont l'échantillon analytique est obtenu par recristallisation dans l'acétone. Rf = 0,70 (solvant 1). F. 181-182°. $[\alpha]_D^{25} = -124^\circ$ ($c = 0,5$, CHCl₃). UV. (EtOH): 226 (4,08), 305 (4,26). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 6,20, 6,24 et 6,34 μm (aryl-isoxazoline), 6,58 et 7,41 μm (ν_{NO_2}). RMN. (60 MHz): $\tau = 1,66, 1,81, 2,09$ et $2,24$, signaux les plus intenses d'un système AA'BB', 4 p., *p*-nitrophényle; $\tau = 3,61$, *s*, 5 p., Ph.; $\tau = 4,06$, *d*, 1 p., $J_{1,2'} = 3,7$ Hz, H-C(1'); $\tau = 4,85$, *m*, 1 p., $J_{4,5} \simeq 9$ Hz, $J_{4,5} = 7,0$ Hz, H-C(5); $\tau = 5,30$, *s*, 2 p., CH₂ benzyle; $\tau = 5,36$, *d*, 1 p., H-C(2'); $\tau = 5,71$, $d \times d$, 1 p., $J_{3,4'} = 3,2$ Hz, H-C(4'); $\tau = 4,98$, *d*, 1 p., H-C(3'); $\tau = 6,50$, $\simeq d$, 2 p., H₂C(4); $\tau = 8,55$ et $8,70$, 2s, 2 $\times$ 3 p., CMe₃. SM.: 440 (*M*⁺), 425 (*M*⁺ - Me); 91 (100), 113 (23), 92 (20), 191 (15), 164 (9), 100 (8), 142 (6), 425 (6), 281 (6), 129 (5), 440 (1).

C₂₃H₂₄N₂O₇ (440,46) Calc. C 62,71 H 5,50 N 6,36% Tr. C 62,77 H 5,56 N 6,39%

(5R et 5S)-(*O*-Isopropylidène-1',2'-*O*-méthyl-3'- α -D-xylo-tétrofurannos-1',4'-yl-4')-5-*p*-nitrophényl-3- Δ_2 -isoxazoline (**10**). A une solution de 2 g (100 mmol) de **9** [18] dans 10 ml de benzène on

ajoute une solution de 1,64 g (10 mmol) de *p*-nitrobenzonitrile N-oxyde dans 120 ml de benzène. Après 3 h à 20° on ajoute une solution de 0,82 (5 mmol) de *p*-nitrobenzonitrile N-oxyde dans 60 ml de benzène et maintient 16 h à 4° plus 4 h à 20°. Après ce temps on ajoute à nouveau une solution de 0,66 g (4 mmol) d'oxyde de nitrile dans 50 ml de benzène et maintient 5 h à 20°. On évapore alors le benzène, reprend par 20 ml d'EtOH chaud, abandonne à +4° et filtre 3,45 g de cristaux qui, recristallisés (EtOH), fournissent un premier jet de 1,15 g puis un second de 1,65 g (total 77%) de (5*R*+5*S*)-**10** dont 140 mg, soumis à une CCP. (solvant **1**), sont résolus en 106 mg de l'isomère a et 21 mg de l'isomère b.

Isomère a: Rf = 0,50 (solvant **1**). F. 132–133,5°. $[\alpha]_D = -18,1^\circ$ ($c = 0,1$, CHCl₃). UV. (CHCl₃): 312 (4,14). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 6,22, 6,26 et 6,32 μm (aryl-isoxazoline), 6,52 et 7,42 μm (ν_{NO_2}), 7,22 et 7,28 μm (CMe₂). RMN. (60 MHz): $\tau = 1,54, 1,69, 1,97$ et $2,12$, 4 signaux les plus intenses d'un système AA'BB', 4 p., *p*-nitrophényle; $\tau = 4,00$, *d*, 1 p., $J_{1',2'} = 3,7$ Hz, H–C(1'); $\tau = 4,82$, *m*, 1 p., $J_{4,5} \approx 9$ Hz, $J_{4,s} = 7,5$ Hz, H–C(5); $\tau = 5,30$, *d*, 1 p., H–C(2'); $\tau = 5,67$, $d \times d$, 1 p., $J_{3',4'} = 3,7$ Hz, H–C(4'); $\tau = 6,07$, *d*, 1 p., H–C(3'); $\tau = 6,45$, *s*, 3 p., OMe; $\tau = 6,47$, *d*, 2 p., H₂C(4); $\tau = 8,50$ et $8,65$, 2*s*, 2×3 p., CMe₂; SM.: 349 (*M*⁺–Me); 113 (100), 87 (91), 173 (71), 191 (36), 142 (36), 115 (25).

C₁₇H₂₀N₂O₇ (364,35) Calc. C 56,04 H 5,53 N 7,69% Tr. C 56,08 H 5,54 N 7,61%

Isomère b: Rf = 0,40 (solvant **1**). F. 212,5–213,3°. $[\alpha]_D^{20} = +57,1^\circ$ ($c = 0,6$, CHCl₃). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 6,21, 6,24 et 6,32 μm (aryl-isoxazoline) 6,60 et 7,48 μm (ν_{NO_2}), 7,23 et 7,30 μm (CMe₂). RMN. (60 MHz): $\tau = 1,59, 1,76, 2,04$ et $2,21$, les signaux les plus intenses d'un système AA'BB', 4 p., *p*-nitrophényle; $\tau = 3,96$, *d*, 1 p., $J_{1',2'} = 3,9$ Hz, H–C(1'); $\tau = 4,87$, *m*, 1 p., H–C(5); $\tau = 5,33$, *d*, 1 p., H–C(2'); $\tau = 5,57$, $d \times d$, $J_{3',4'} = 3,9$ Hz, $J_{4,s} = 7,3$ Hz, H–C(4'); $\tau = 6,12$, *d*, 1 p., H–C(3'); $\tau = 6,49$ – $6,70$, *m*, 2 p., H₂C(4); $\tau = 6,60$, *s*, 3 p., OMe; $\tau = 8,49$ et $8,65$, 2*s*, 2×3 p., CMe₂. SM.: 249 (*M*⁺–Me); 113 (100), 87 (96), 173 (81), 191 (42), 115 (34), 142 (29), 85 (20), 43 (22), 59 (20), 84 (18).

C₁₇H₂₀N₂O₇ (364,35) Calc. C 56,10 H 5,54 N 7,70% Tr. C 56,09 H 5,64 N 7,74%

Nous remercions bien vivement le Dr K. Eder (Ecole de Chimie, Genève) et M. R. Morel (Firmenich & Cie, Genève) pour les analyses élémentaires, le Prof. A. Buchs et M. A. Glangetas pour les SM. et les Drs U. Burger et Françoise Barbalat-Rey pour les spectres de RMN à 100 MHz.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & E. Mihaly, Carbohydrate Res., sous presse.
- [2] J. M. J. Tronchet & B. Baehler, Pharmac. Acta Helv. 46, 269 (1971).
- [3] J. M. J. Tronchet & R. E. Moskalyk, Helv. 55, 2816 (1972).
- [4] J. M. J. Tronchet, A. Jotterand & N. Le-Hong, Helv. 52, 2569 (1969).
- [5] J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le-Hong, F. Perret, S. Jaccard-Thorndahl, J. Tronchet, J. M. Chalet, L. Faivre C. Hausser & C. Sébastien, Helv. 53, 1484 (1970).
- [6] J. M. J. Tronchet, B. Baehler, N. Le-Hong & P. F. Livio, Helv. 54, 1131 (1971).
- [7] J. M. J. Tronchet & N. Le-Hong, Carbohydrate Res., sous presse.
- [8] J. M. J. Tronchet & E. Mihaly, Helv. 55, 1266 (1972); J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois & Y. Suard, Helv. 55, 2813 (1972).
- [9] R. Huisgen, Bull. Soc. chim. France 1965, 3431; J. org. Chemistry 33, 2291 (1968).
- [10] R. J. Abraham & H. J. Bernstein, Canad. J. Chemistry 39, 216 (1961); T. Schaefer, *ibid.* 40, 1678 (1962).
- [11] G. W. Perold, A. P. Steyn & F. V. K. von Reiche, J. Amer. chem. Soc. 79, 462 (1957); N. Barbulescu & A. Quilico, Gazz. chim. ital. 91, 326 (1961).
- [12] J. M. J. Tronchet, E. Doelker & B. Baehler, Helv. 52, 308 (1969).
- [13] P. Bladon & L. N. Owen, J. chem. Soc. 1950, 598.
- [14] C. Grundmann & J. M. Dean, J. org. Chemistry 30, 2809 (1965).
- [15] F. Eloy & R. Lenaers, Bull. Soc. chim. belges 74, 129 (1965).
- [16] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, C.r. hebd. Séances Acad. Sci. [C] 267, 626 (1968); Helv. 54, 1466 (1971).
- [17] J. English & F. Levy, J. Amer. chem. Soc. 78, 2846 (1956).
- [18] J. S. Josan & F. W. Eastwood, Carbohydrate Res. 7, 161 (1968).