

282. Dérivés C-glycosyliques. IX¹⁾. Synthèse de *spiro*- Δ_2 -isoxazolines et de *spiro*- Δ_1 -pyrazolines à partir du désoxy-3-di-0-isopropylidène 1,2:5,6-méthylène-3- α -D-ribo-hexofuranose

Communication préliminaire²⁾

par J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois³⁾ et Mlle Y. Suard⁴⁾

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

(14 IX 72)

Summary. Treatment of 3-deoxy-1,2:5,6-di-0-isopropylidène-3C-méthylène- α -D-ribo-hexofuranose with aromatic nitrile oxides led to *spiro*- Δ_2 -isoxazolines, whereas a Δ_1 -pyrazoline was obtained by reacting the same C-methylenic sugar with diazomethane. Properties of these compounds, a new class of carbohydrates, and 5,6-di-0-acetyl derivatives thereof are described.

Dans une communication antérieure [2], nous avons décrit la synthèse d'une *spiro*- Δ_4 -isoxazoline par action d'un dipôle-1,3 dérivé de sucre (une cétonitrone) sur une alcyne. Nous décrivons ci-dessous une autre voie d'accès à des *spiro*-hétérocycles glucidiques, faisant intervenir l'action de dipôles-1,3 sur un sucre insaturé ramifié. Les dérivés «*spiro*-C-glycosylidéniques» obtenus constituent une nouvelle classe de sucres dont l'activité pharmacodynamique pourrait être intéressante.

Traité par de l'oxyde de triméthyl-2,4-6-benzonitrile, le sucre méthylénique **1** [3] conduit, avec un rendement presque quantitatif, au *spiro*-sucre **2**⁵⁾ dont les propriétés sont les suivantes:

F. 84–86,5°. $[\alpha]_D^{23} = +36,5^\circ$ ($c = 1,9$, CHCl_3). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 6,23 μ ($\nu_{\text{C=N}}$). RMN.⁶⁾ (100 MHz): $\tau = 3,10$, s, 2p. (aryle); $\tau = 4,05$, d, 1p., $J_{1,2} = 3,8$ Hz (H–C(1)); $\tau = 5,44$, $d \times t$, 1p., $J_{4,5} = 8,2$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 6,0$ Hz (H–C(5)); $\tau = 8,48$, d, 1p. (H–C(2)); $\tau = 5,79$, $d \times d$, 1p., $J_{6a,6b} = 8,5$ Hz (Ha–C(6)); $\tau = 6,92$, d, 1p. (H–C(4)); $\tau = 5,98$, $d \times d$, 1p. (Hb–C(6)); $\tau = 6,52$, s, 2p. ($\text{H}_2\text{C}(4')$); $\tau = 7,70$, s, 9p. (CH_3 mésityle); $\tau = 8,48$, 8,59, 8,64 et 8,66, 4s, 4×3 p. (CMe_2). SM.: 417 (M^+), 402 ($M^+ - \text{CH}_3$).

De la même façon, le traitement de **1** par de l'oxyde de *p*-nitrobenzonitrile fournit **3**:

sirop. $[\alpha]_D^{23} = +78,8^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$): 6,29 μ ($\nu_{\text{C=N}}$), 6,62 et 7,50 (ν_{NO_2}). RMN. (100 MHz): système AA'BB' centré sur $\tau = 1,70$ et 2,14, 4p. (aryle); $\tau = 4,04$, d, 1p., $J_{1,2} = 3,7$ Hz (H–C(1)); $\tau = 5,45$, d, 1p. (H–C(2)); $\tau = 5,58$, $d \times t$, 1p., $J_{4,5} = 8,3$ Hz, $J_{5,6a} = J_{5,6b} = 5,1$ Hz (H–C(5)); $\tau = 5,82$, $d \times d$, 1p., $J_{6a,6b} = 8,7$ Hz (Ha–C(6)); $\tau = 5,91$, d, 1p. (H–C(4)); $\tau = 5,96$, $d \times d$, 1p. Hb–C(6)); système AB centré sur $\tau = 6,36$, $J = 17,5$ Hz ($\text{H}_2\text{C}(4')$); $\tau = 8,41$, 8,63, et 8,77, 3s, 3, 6 et 3p. (CMe_2). SM.: 420 (M^+), 405 ($M^+ - \text{CH}_3$).

¹⁾ VIII^e Communication, v. [1].

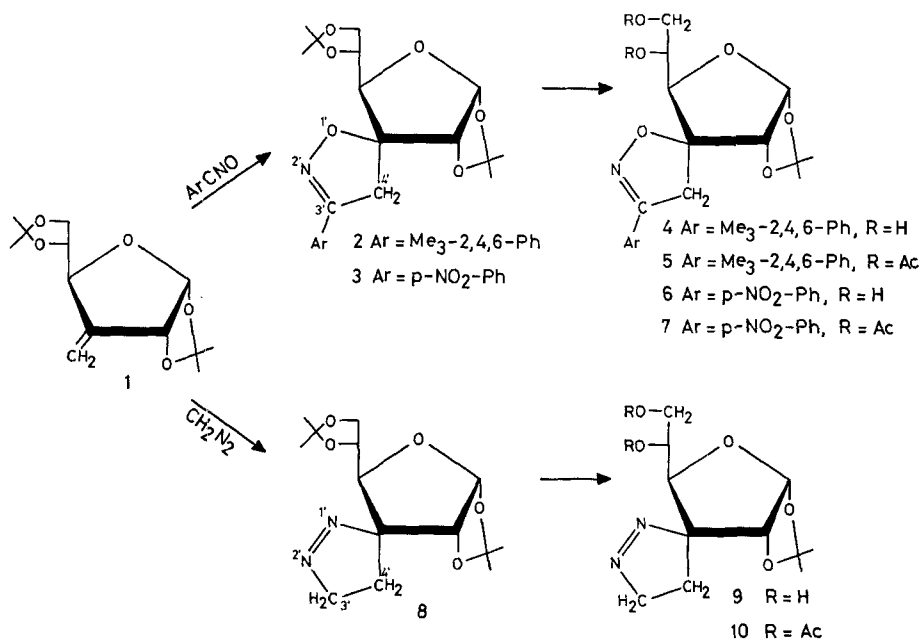
²⁾ Une communication plus détaillée est destinée à paraître dans cette revue.

³⁾ Adresse actuelle: Institut de Chimie, Université de Neuchâtel.

⁴⁾ Etudiante en Pharmacie dont le travail de diplôme a été utilisé pour cette note.

⁵⁾ Les analyses élémentaires de tous les nouveaux produits décrits sont satisfaisantes.

⁶⁾ Solvant CDCl_3 : p = proton, s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet; interprétation du premier ordre sauf indication contraire; attributions si nécessaire confirmées par double résonance.



La valeur élevée du déplacement chimique des protons du groupement méthylène isoxazolinique de **2** et **3** indique (*cf.* [4]) que la cycloaddition a bien lieu par fixation de l'oxygène de l'oxyde de nitrile sur le C(3) du sucre. Quant à la configuration au niveau de C(3), bien qu'elle ne puisse pas être établie sur la base des caractéristiques spectroscopiques de **2** et **3**, il est hautement probable qu'elle soit telle que représentée sur les schémas du fait que toutes les réactions décrites de sucres du type de **1**, à C(3) hybridés sp^3 , font intervenir une attaque préférentielle, voire exclusive, par la face *exo* du cycle furannique.

L'hydrolyse acide ménagée des spiro- Δ_2 -isoxazolines **2** et **3** fournit respectivement les α -glycols **4** et **6** dont l'acétylation conduit à **5** et **7** qui possèdent les propriétés suivantes:

5: F. 114–116°. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +48,7^\circ$ ($c = 0,9$, CHCl_3). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 5,72 et 5,78 μ (OAc), 7,23 et 7,29 μ (CMe₂). RMN. (60 MHz): $\tau = 2,96$, *s* élargi, 2p. (aryle) $\tau = 3,90$, *d*, 1p., $J_{1,2} = 3,6$ Hz (H–C(1)); $\tau = 4,53$, $d \times d \times d$, 1p., $J_{4,5} = 4,2$ Hz, $J_{5,6a} = 2,9$ Hz, $J_{5,6b} = 7,0$ Hz (H–C(5)); $\tau = 5,27$, $d \times d$, 1p., $J_{5a,6b} = 13,3$ Hz (Ha–C(6)); $\tau = 5,43$, *d*, 1p. (H–C(2)); $\tau = 5,54$, *d*, 1p. (H–C(4)); $\tau = 5,55$, $d \times d$, 1p. (Hb–C(6)); $\tau = 6,47$, *s*, 2p. (H₃C(4')), $\tau = 7,70$, *s*, 9p. (CH₃ mésityle); $\tau = 7,90$, *s*, 6p. (OAc); $\tau = 8,47$ et 8,60, 2*s*, 2 $\times$ 3p. (CMe₂). SM.: 461 (M^+), 446 ($M^+ - \text{CH}_3$).

7: F. 163–163,5°. $[\alpha]_{\text{D}}^{23} = +98^\circ$ ($c = 1,0$, CHCl_3). IR. ($\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$): 5,76 μ (OAc), 6,65 et 7,45 μ (NO₂), 7,30 et 7,33 μ (CMe₂). RMN. (60 MHz): système AA'BB' centré sur $\tau = 1,53$ et 1,97, 4p. (aryle); $\tau = 3,84$, *d*, 1p. $J_{1,2} = 4,0$ Hz (H–C(1)); $\tau = 4,61$, *m*, 1p. $J_{4,5} = 7,0$ Hz, $J_{5,6a} = 3,0$ Hz, $J_{5,6b} = 5,8$ Hz (H–C(5)); $\tau = 5,30$, $d \times d$, 1p., $J_{6a,6b} = 12,7$ Hz (Ha–C(6)); $\tau = 5,39$, *d*, 1p. (H–C(2)) $\tau = 5,51$, *d*, 1p. (H–C(4)); $\tau = 5,68$, $d \times d$, 1p. (Hb–C(6)); système AB centré sur $\tau = 6,23$, 2p., $J = 19,0$ Hz (H₂C(4')); $\tau = 7,91$ et 8,24, 2*s*, 2 $\times$ 3p. (OAc); $\tau = 8,40$ et 8,61, 2*s*, 2 $\times$ 3p. (CMe₂). SM.: 464 (M^+), 449 ($M^+ - \text{CH}_3$).

Le traitement de **1** par une solution étherée de diazométhane fournit avec un rendement d'environ 75% la spiro-pyrazoline **8** qui est partiellement hydrolysée en **9**

lui-même acétylé en **10** selon les techniques habituelles. La structure globale de **8** et **10** est prouvée en particulier par leur SM (pics $M^+ - CH_3$ et $M^+ - CH_3 - N_2$ par exemple). Que ces composés sont bien des *spiro- Δ_1* -pyrazolines, et non leur produit habituel de réarrangement [5], l'isomère Δ_2 , est indiqué par les spectres IR. ($\nu_{N=N}$ voisin de $6,4\ \mu$ [6], absence de ν_{NH} dans **8** et de $\nu_{C=O}$ amide dans **10**) et confirmé par les spectres de RMN. qui établissent d'autre part que la réaction est régiosélective, l'azote terminal du diazométhane se fixant sur C(3) (présence d'un groupement éthylène). Il est hautement probable que dans ce cas également l'attaque ait lieu par la face *exo* de la molécule. Les propriétés de **8** et **10** sont décrites ci-dessous.

8: sirop. $[\alpha]_D^{23} = +54^\circ$ ($c = 0,7$, $CHCl_3$). IR. (λ_{max}^{film}): $6,42\ \mu$ ($\nu_{N=N}$), $7,24$ et $7,30\ \mu$ (CMe_2). RMN. (100 MHz): $\tau = 3,76$, d , $1p.$, $J_{1,2} = 3,8$ Hz ($H-C(1)$); $\tau = 5,43$, m , $2p.$, partie AB d'un système ABXY se simplifiant par irradiation de la partie XY à $\tau = 8,18$ ($H_2C(3')$); $\tau = 5,76$, d , $1p.$ ($H-C(2)$); $\tau = 5,80-6,20$, m , $4p.$ ($H-C(4)$, $H-C(5)$, $H_2C(6)$); $\tau = 8,18$, m , $2p.$, partie XY d'un système ABXY se simplifiant en système AB J = $13,5$ Hz par irradiation à $\tau = 5,43$ ($H_2C(4')$); $\tau = 8,43$, $8,63$ et $8,76$, $3s$, 3 , 6 et $3p.$ (CMe_2). SM.: $2,83$ ($M^+ - CH_3$), 255 ($M^+ - CH_3 - N_2$). **10**: F. $136-137^\circ$. $[\alpha]_D^{23} = +43,5^\circ$ ($c = 0,7$, $CHCl_3$). IR. (λ_{max}^{KBr}): $5,73\ \mu$ ($\nu_{C=O}$), $6,42\ \mu$ ($\nu_{N=N}$). RMN. (100 MHz): $\tau = 3,76$, d , $1p.$, $J_{1,2} = 4,0$ Hz ($H-C(1)$); $\tau = 5,08$, $\simeq d \times t$, $1p.$, $J_{4,5} = 6,5$ Hz, $J_{5,6a} = 4,25$ Hz, $J_{5,6b} = 6,0$ Hz ($H-C(5)$); $\tau \simeq 5,35$, $d \times d \times d$, $1p.$, $J_{3'a,3'b} = 18,5$ Hz, $J_{3'a,4'a} = 6,0$ Hz, $J_{3'a,4'b} = 10,0$ Hz ($Ha-C(3')$); $\tau = 5,40$, $d \times d$, $1p.$, $J_{6a,6b} = 12,5$ Hz ($Ha-C(6)$); $\tau = 5,53$, d , $1p.$ ($H-C(4)$); $\tau = 5,62$, $d \times d \times d$, $1p.$ ($Hb-C(3')$); $\tau = 5,73$, $d \times d$, $1p.$ ($Hb-C(6)$); $\tau = 5,90$, d , $1p.$ ($H-C(2)$); $\tau = 7,92$, $d \times d \times d$, $1p.$, $J_{4'a,4'b} = 13,7$ Hz ($Ha-C(4')$); $\tau = 7,98$ et $8,05$, $2s$, $2 \times 3p.$ (OAc); $\tau = 8,33$, $d \times d \times d$, $1p.$ ($Hb-C(4')$); $\tau = 8,44$ et $8,64$, $2s$, $2 \times 3p.$ (CMe_2). SM.: 327 ($M^+ - CH_3$), 299 ($M^+ - CH_3 - N_2$).

Du fait de la tendance des Δ_1 -pyrazolines à subir des réactions d'isomérisation et d'extrusion, le *spiro*-sacre **8** et certains de ses analogues actuellement en préparation dans notre laboratoire constituent des intermédiaires potentiellement intéressants pour l'accession à d'autres nouveaux types de sucres ramifiés.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (n° 2479-71), le Prof. A. Buchs, de l'enregistrement des SM., le Dr U. Bürger de l'enregistrement des spectres de RMN. à 100 MHz et le Dr Françoise Barbalat-Rey du calcul de certains d'entre eux.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet & F. Perret, *Helv.* **55**, 2121 (1972).
- [2] J. M. J. Tronchet & E. Mihaly, *Helv.* **55**, 1266 (1972).
- [3] A. Rosenthal & M. Sprinzl, *Canad. J. Chemistry* **47**, 3941 (1969).
- [4] J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le-Hong, F. Perret, S. Thorndahl-Jaccard, J. Tronchet, J. M. Chalet, L. Faivre, C. Hausser & C. Sébastien, *Helv.* **53**, 1484 (1970).
- [5] L. I. Smith & W. Pings, *J. org. Chemistry* **2**, 23 (1937); L. I. Smith & K. L. Howard, *J. Amer. chem. Soc.* **65**, 159 (1943); *ibid.* **65**, 165 (1943); D. T. Witiah & B. K. Sinha, *J. org. Chemistry* **35**, 501 (1970).
- [6] G. P. Müller & B. Riegel, *J. Amer. chem. Soc.* **76**, 3686 (1954); J. A. Moore, *J. org. Chemistry* **20**, 1607 (1955); R. Wiechert & E. Kaspar, *Chem. Ber.* **93**, 1710 (1960); D. E. McGreer, W. Wai & G. Carmichael, *Canad. J. Chemistry* **38**, 2410 (1960); J. A. Moore, W. F. Holton & E. L. Wittle, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 390 (1962); T. V. Van Auken & K. L. Rinehart Jr, *ibid.* **84**, 3736 (1962).