

DÉRIVÉS C-GLYCOSYLIQUES

PARTIE XI. ÉTUDE DE LA CHLORATION D'OXIMES D'ALDÉHYDO-SUCRES*

JEAN M. J. TRONCHET†, FRANÇOISE BARBALAT-REY, NGHIEP LE-HONG

Institut de Chimie Pharmaceutique, 10, Boulevard d'Yvoy, 1211-Genève 4 (Suisse)

ET ULRICH BURGER

Institut de Chimie Organique, 30, Quai de l'École-de-Médecine, 1211-Genève 4 (Suisse)

(Reçu le 27 novembre 1972; accepté le 22 janvier 1973)

ABSTRACT

The chlorination of oximes of aldehydo sugars takes place *via* an S_E2' mechanism and gives the corresponding *gem*-chloronitroso derivatives which are in equilibrium with their dimers. The study of the monomer formation from the dimer by n.m.r. spectroscopy at various temperatures indicates a positive difference of standard entropy. The *gem*-chloronitroso derivatives obtained isomerize into hydroximoyl chlorides.

SOMMAIRE

La chloration d'oximes d'aldéhydo-sucres a lieu selon un mécanisme S_E2' . Elle conduit aux dérivés *gem*-chloronitroso correspondants en équilibre avec leur dimère. L'étude, par r.m.n. à différentes températures, de la formation du monomère à partir du dimère indique une différence d'entropie standard positive. Les dérivés *gem*-chloronitroso obtenus s'isomérisent en chlorures d'hydroxymoyles.

INTRODUCTION

Dans des communications antérieures^{3,4}, nous avons succinctement montré l'intérêt synthétique de la chloration des oximes d'aldéhydo-sucres, opération qui conduit en général quantitativement aux chlorures d'hydroxymoyles correspondants à partir desquels on accède facilement à des C-glycosides isoxazoliques ou Δ^2 -isoxazoliniques.

Dans cette note, nous nous proposons d'étudier avec plus de détails la suite de réactions intervenant dans la transformation d'une aldoxime en chlorure d'hydroxymoyle. Ce travail est justifié par le fait que, bien que la chloration de l'acétaldoxime

*La Réf. 1 constitue la 10ème communication de cette série. Cette recherche a été subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Subsides n° 2123-69 et 2479-71) et a fait l'objet d'une communication préliminaire².

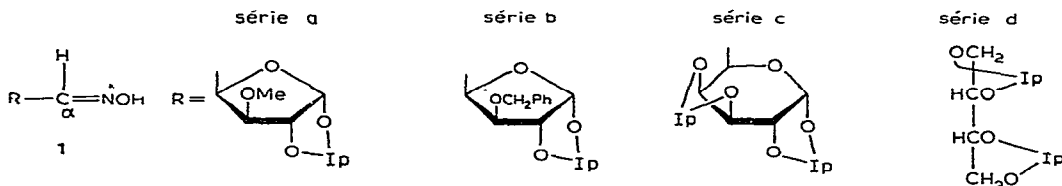
†Auteur auquel doit être adressée la correspondance relative à cet article.

ait été décrite par Piloty⁵ dès le début du siècle et que de nombreuses chlorations d'oximes aient été effectuées depuis lors dans un but synthétique, aucun travail récent, si l'on excepte celui de Casnati et Ricca⁶, n'a été dévolu à l'étude des intermédiaires de cette réaction. Comme en témoignent les revues de la question⁷, on sait que le produit initialement formé est un dérivé *gem*-chloronitroso, ou son dimère, qui s'isomérise ensuite en chlorure d'hydroxymoyle. L'existence même du dimère en solution est controversée et les paramètres thermodynamiques et cinétiques de ces réactions n'ont jamais été, à notre connaissance, systématiquement étudiés.

L'application de cette réaction à des substrats possédant, comme les oximes d'aldéhydo-sucres utilisées, de nombreux centres de chiralité, présente l'intérêt supplémentaire qu'une même oxime devrait *a priori* conduire à deux dérivés *gem*-chloronitroso diastéréoisomères.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

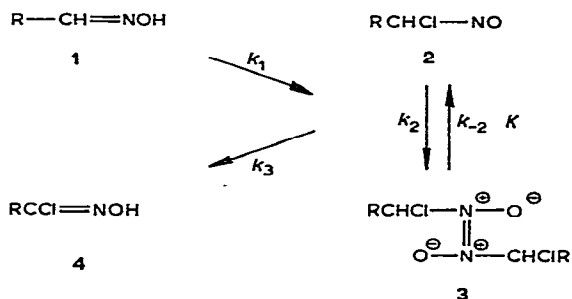
Une solution dans le dichlorométhane de l'une des oximes **1a-d** dont les configurations et conformations ont été établies antérieurement⁸, traitée par le chlore à environ -15° prend une coloration bleue qui disparaît en quelques jours à 20° . Si l'on évapore alors le solvant on obtient le chlorure d'hydroxymoyle correspondant (**4**) dont la structure est prouvée par ses spectres i.r. (absorption des groupements hydroxyle et azométhine*) et de r.m.n. (absence de proton sur le carbone α , groupe hydroxyle).



L'évaporation à sec, à basse température, de la solution bleue, immédiatement après la fin de l'addition du chlore, fournit un solide blanc, raisonnablement stable dans les séries **a**, **b** et **c**, instable dans la série **d**. Ces composés sont dimères (**3**) de dérivés *gem*-chloronitroso comme indiqué par leur couleur et leur spectre i.r. (bromure de potassium, absence de vibration de valence $N=O$). Redissous, ces composés fournissent des solutions qui contiennent du monomère [coloration bleue, vibration de valence de $N=O$, doublet dans la zone $6,30-6,40\ \mu\text{m}^9$ en i.r. ($\text{CCl}_2=\text{CCl}_2$)] et du dimère; une détermination de masse moléculaire effectuée à 34° sur une solution de **3a** à 1,66 g/kg dans le chloroforme conduit à une valeur de 343, supérieure à la valeur attendue pour le monomère (251). Ces simples observations limi-

*Le coefficient d'extinction correspondant à la vibration de valence de la liaison $C=N$ est beaucoup plus élevé pour les chlorures d'hydroxymoyle que pour les oximes.

aires indiquent que l'on est sans doute en présence du système de réactions suivant dont nous allons étudier certaines caractéristiques (K , k_2 , k_3).



Le spectre de r.m.n. (100 MHz, chloroforme- d , 45°) d'une solution extemporanée de 3a indique la présence de deux composés majeurs portant l'un et l'autre un atome d'hydrogène sur l'atome de carbone α (C-5) (Fig. 1). La concentration de

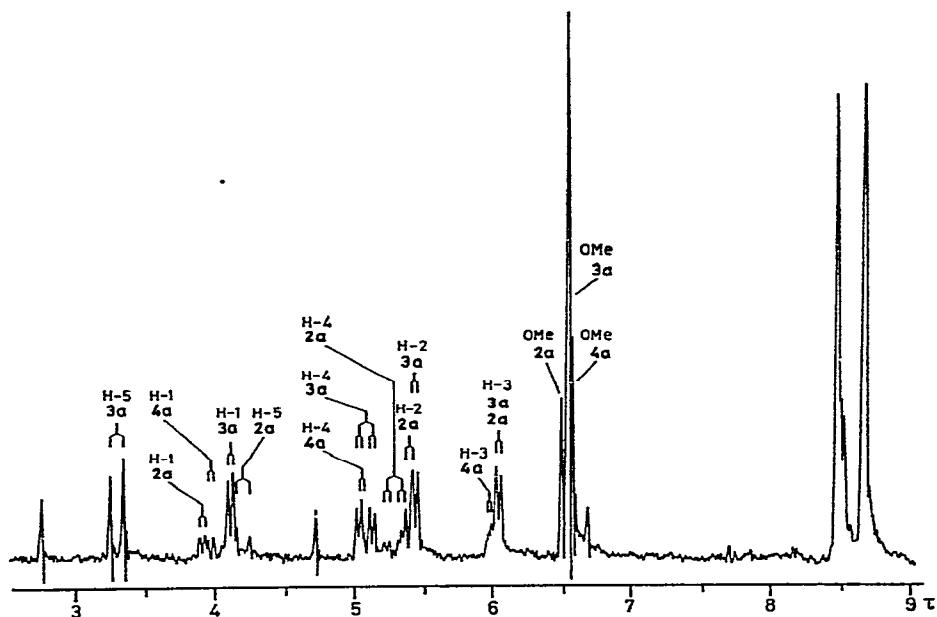


Fig. 1. Spectre de r.m.n. (100 MHz, chloroforme- d , 45°), enregistré 15 min après la mise en solution d'un échantillon de 3a.

ces deux composés diminue au cours du temps tandis qu'apparaissent puis s'intensifient les signaux correspondant à 4a qui finalement constitue l'unique corps en solution. En utilisant, si nécessaire, des expériences de double résonance, il est possible d'attribuer chacun des signaux du spectre à l'un des trois composés présents et de déterminer la concentration de ces derniers par intégration de certains de leurs

signaux, ceux correspondant aux groupements méthoxy étant à cet égard les plus favorables (Fig. 2). Les variations en fonction du temps des concentrations des

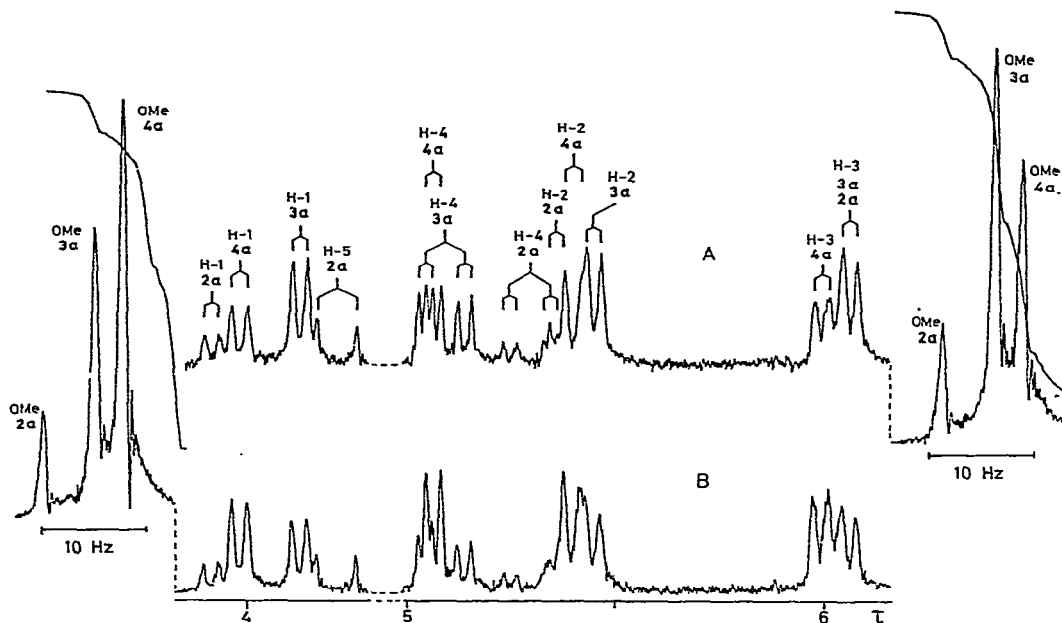


Fig. 2. Spectres de r.m.n. (100 MHz, chloroforme-*d*, 45°) montrant l'évolution en fonction du temps des concentrations relatives de 2a, 3a, et 4a. La trace B correspond à un spectre enregistré 2 h après celui correspondant à la trace A.

trois corps en solution sont représentées dans la Fig. 3. On voit que l'on est en présence de cinétiques de premier ordre mais que les constantes de vitesse de disparition des deux produits initiaux sont dans un rapport de 2, ce qui est un accord avec un équilibre rapide d'un dimère avec son monomère et permet d'attribuer la structure dimérique 3a au composé dont H-5 est le plus déblindé. Cette attribution, faite sur des bases thermodynamiques et cinétiques est du reste confirmée par l'ensemble des résultats obtenus. Il existe donc une différence notable (0,92 p.p.m.) entre les déplacements chimiques des protons H-5 du monomère et du dimère, ce qui contraste avec une observation⁶ selon laquelle les H-1 du monomère et du dimère du 1-chloro-1-nitrosoéthane absorberaient sensiblement à la même fréquence.

La constante d'équilibre K est très sensible à la température (r.m.n.), la concentration du monomère étant négligeable à -40° et augmentant avec la température. La représentation $\log K = \log [2a]^2/[3a] = f(1/T)$ entre 8 et 50° est linéaire, ce qui permet d'en extraire les paramètres thermodynamiques de la réaction qui sont portés dans le Tableau I. La réaction de dimérisation est réversible mais lente aux plus basses températures comme indiqué par l'expérience suivante : lorsque 3a est dissous dans du chloroforme à -65° on obtient une solution incolore qui bleuit

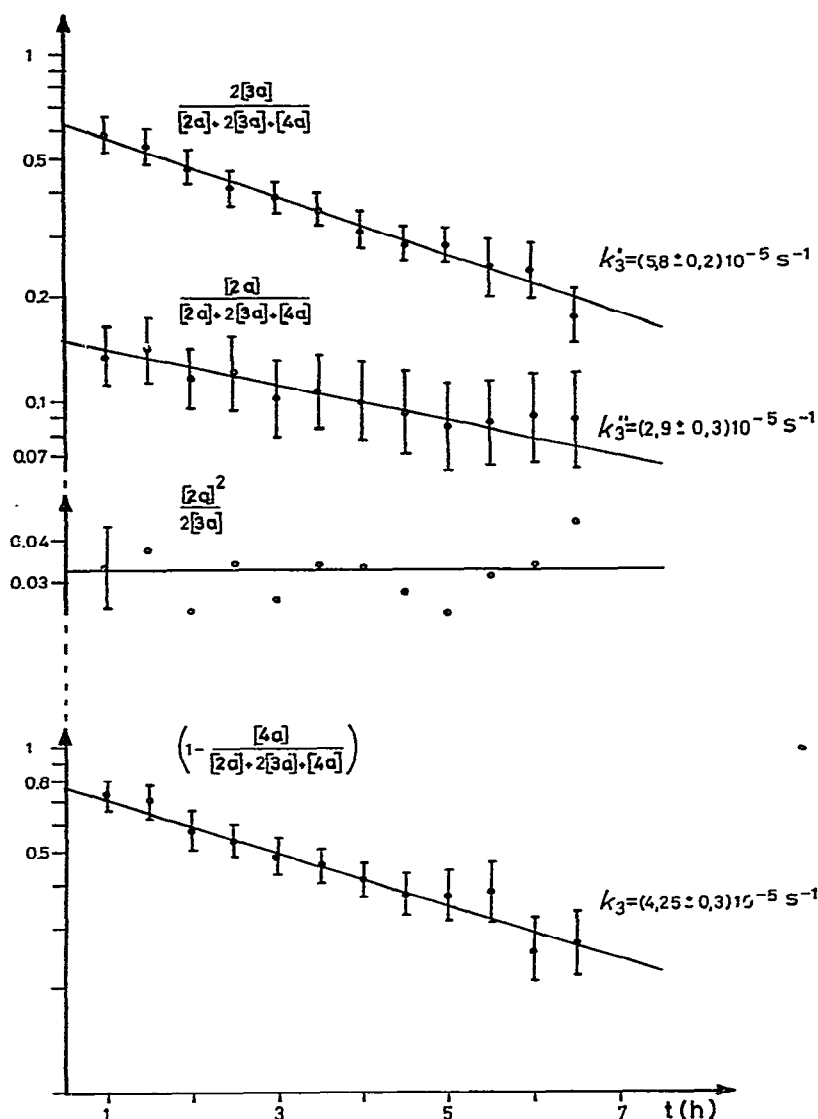


Fig. 3. Représentation semi-logarithmique de l'évolution en fonction du temps des concentrations de 2a, 3a et 4a (r.m.n. 100 MHz, chloroforme- d_3 , 45°). La concentration de 4a est donnée par la formule $[4a] = 2 \cdot [3ao] - [2aoe] \cdot e^{-k_3^1 t} - 2 \cdot [3aoe] \cdot e^{-2k_3^2 t}$ (2aoe, 3aoe, concentration au temps zéro de ces produits, l'équilibre de dédimérisation étant supposé atteint; 3ao, concentration initiale du dimère avant dédimérisation).

par élévation de la température, mais la solution bleue ainsi obtenue ne se décolore pas totalement lorsqu'elle est portée à nouveau à -65° . Ces changements réversibles de coloration sont parallèles aux variations des concentrations relatives du monomère et du dimère déterminées par r.m.n. La valeur de K est également sensible à la polarité du solvant, étant plus élevée, comme attendu, dans le tétrachloroéthylène,

TABLEAU I

PARAMÈTRES THERMODYNAMIQUES DE L'ÉQUILIBRE $3a \rightleftharpoons 2.2a$ (R.M.N.)

Solvant	Temp. (°)	$10^3 K$ (mole.l ⁻¹)	ΔG_0 (kcal·mole ⁻¹)	ΔH_0 (kcal·mole ⁻¹)	ΔS_0 (cal·mole ⁻¹ ·deg ⁻¹)
CDCl ₃	8	1,82 ± 0,6	3,62 ± 1,5	15 ± 1,5	40 ± 2
	16	2,6 ± 0,3	3,27 ± 0,2		
	24	9,3 ± 3	2,87 ± 0,15		
	35	25 ± 10	2,48 ± 0,2		
	50	34,6 ± 10	1,93 ± 0,2		
C ₂ Cl ₄	40	234 ± 20	0,91 ± 0,02	10,8 ± 1	32 ± 3
	50	343 ± 30	0,67 ± 0,02		
	60	693 ± 70	0,25 ± 0,02		

moins polaire que dans le chloroforme (cf. Tableau I). La vitesse de la réaction $2a \rightleftharpoons 3a$ ne pouvant être déterminée par r.m.n. du fait que la température de coalescence est supérieure à 50° et qu'à haute température, d'une part la proportion de dimère diminue et, d'autre part, la vitesse de formation de **4a** est très élevée, nous l'avons mesurée par spectroscopie u.v. Le spectre u.v.-visible des solutions de $2 \rightleftharpoons 3$ présente deux maximums, l'un important à environ 320 nm et l'autre d' ϵ très faible à environ 660 nm. Les données de la littérature^{7,9} relatives aux nitrosoalcanes et aux dérivés *vic*-chloronitroso indiquent pour le monomère des maximums à environ 320 nm ($\epsilon \approx 80$) et 660 nm (ϵ 1–50) et pour le dimère un maximum à environ 320 nm ($\epsilon \approx 10\,000$). L'analyse de la décroissance en fonction du temps de la densité optique à 320 nm d'une solution extemporanée de **3** met en évidence deux réactions, l'une très rapide l'autre beaucoup plus lente, suivant l'une et l'autre une cinétique de premier ordre. La première réaction, rapide, correspond à l'établissement de l'équilibre dimère $\rightleftharpoons$ monomère à partir du dimère solide pur. Ceci est prouvé par le fait que si, lorsque l'équilibre est atteint, on refroidit la solution puis la dispose à nouveau dans le spectromètre, on constate que la densité optique retrouve une valeur voisine de sa valeur initiale puis décroît à nouveau selon la même loi cinétique. Les données cinétiques relatives à cette réaction dans le chloroforme sont rassemblées dans le Tableau II.

Pour ce qui est de la réaction de prototropie conduisant à la formation de **4**, son étude par r.m.n., dans la série **a**, fournit les données suivantes : dans le chloroforme-*d*, les constantes de vitesse k'_3 , k''_3 et k_3 définies sur la Figure 3 ont pour valeurs respectives $(5,8 \pm 0,2)10^{-5}s^{-1}$, $(2,9 \pm 0,3)10^{-5}s^{-1}$ et $(4,25 \pm 0,3)10^{-5}s^{-1}$ à 45°, et à 20° k'_3 et k_3 ont approximativement la même valeur, $(0,4 \pm 0,05)10^{-5}s^{-1}$, la concentration de **2a** étant très faible à cette température. La courbe permettant de déterminer k_3 , constante apparente de vitesse d'apparition de **4a**, (cf. Fig. 3) est la somme des droites correspondant à k'_3 et k''_3 . Le calcul montre que cette fonction s'incurve au niveau de l'intersection des deux droites située hors du domaine d'investigation. Dans le domaine de notre expérience nous pouvons avec une bonne approximation confondre la courbe et sa tangente et définir sa pente k_3 . Nous tentons actuellement

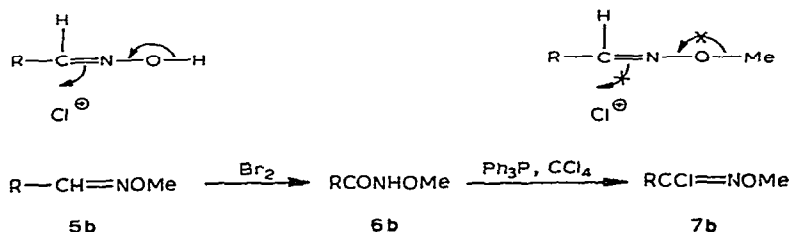
TABLEAU II

PARAMÈTRES CINÉTIQUES DE LA RÉACTION DE DÉDIMÉRIISATION (3→2) DANS LE CHLOROFORME (U.V.)

Série	Temp. (°)	$10^3 \cdot k_2$ (sec^{-1})	$\Delta G^\ddagger$ ($\text{kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$)	$\Delta H^\ddagger$ ($\text{kcal} \cdot \text{mole}^{-1}$)	$\Delta S^\ddagger$ ($\text{cal} \cdot \text{mole}^{-1} \cdot \text{deg}^{-1}$)
a	39,5	$29,5 \pm 1$	$20,56 \pm 0,6$	19 ± 2	$-5 \pm 3,5$
	31	13 ± 1	$20,43 \pm 0,6$		
	14	$1,85 \pm 0,15$	$20,08 \pm 0,6$		
b	41,5	77 ± 8	$20,12 \pm 1$	23 ± 4	6 ± 16
	31	$11,1 \pm 1$	$20,6 \pm 1$		
	14	$2 \pm 0,2$	$21,1 \pm 1$		
c	41	$57,5 \pm 1$	$20,35 \pm 0,6$	26 ± 2	18 ± 9
	31	11 ± 1	$20,52 \pm 0,6$		
	14	$1,20 \pm 0,1$	$20,65 \pm 0,6$		

de mettu au point un traitement mathématique plus rigoureux de les phénomènes. Dans le tétrachloroéthylène à 35°, k'_3 a une valeur de $(3,5 \pm 0,2)10^{-5}\text{s}^{-1}$. Cette réaction peut également être étudiée en mesurant la décroissance en fonction du temps de l'absorption dans le visible (658 nm) de 2a [$k'_3 = (3,2 \pm 0,5)10^{-5}\text{s}^{-1}$, 13°, chloroforme]. En spectroscopie u.v. la variation de l'absorption optique à 320 nm représente principalement la diminution de concentration du dimère. Les constantes de vitesse ainsi déterminées sont plus élevées [par exemple, à 41° $k'_3 = (1,0 \pm 0,3)10^{-3}\text{s}^{-1}$ (série a), $(1,8 \pm 0,4)10^{-3}\text{s}^{-1}$ (série b), $(2,5 \pm 0,3)10^{-3}\text{s}^{-1}$ (série c)] que celles mesurées en solution plus concentrée par r.m.n. ou absorption dans le visible. Cette réaction prototropique est assez sensible à la polarité du solvant; ainsi, dans la série c à 7° $k'_3 = 1,1 \cdot 10^{-4}\text{s}^{-1}$ (chloroforme), $1,8 \cdot 10^{-4}\text{s}^{-1}$ (tétrahydrofurane), $4 \cdot 10^{-4}\text{s}^{-1}$ (acétonitrile).

L'ensemble de ces résultats montre que ces phénomènes sont globalement les mêmes dans les quatre séries, la différence majeure étant la plus ou moins grande stabilité des composés 2, 3 et 4 qui évoluent plus ou moins rapidement vers des furoxanes² : les composés de la série d sont les plus instables, ceux des séries a et b les plus stables, la série c présentant des propriétés intermédiaires (3c stable, 4c instable). La transformation d'une oxime d'aldéhyde-sucré en chlorure d'hydroxy-moyle met donc en jeu les phénomènes successifs suivants :



Le premier stade est une chloration électrophile de l'oxime selon un mécanisme très probablement S_E2' comme indiqué par le fait que les *O*-méthylloximes **5** sont totalement réfractaires à la chloration électrophile, alors même que leurs dérivés α -chloro peuvent être obtenus par chloration nucléophile selon le schéma suivant que nous avons mis en œuvre dans la série b : l'*O*-méthylloxime **5b** traitée par le brome fournit l'*O*-méthylhydroxamate **6b** qui, soumis à une chloration selon Lee¹⁰ (triphenylphosphine, tétrachlorométhane), conduit au chlorure d'*O*-méthylhydroxymoye **7b**. C'est également par un mécanisme S_E2' qu'a lieu la bromation des hydrazones, comme nous l'avons montré² en isolant les premiers exemples de dérivés *gem*-bromoazo intermédiaires.

Les dérivés *gem*-chloronitroso formés par chloration des oximes sont en équilibre avec leur dimère et les constantes d'équilibre et de vitesse d'intertransformation sont très sensibles à la température, du fait de l'importance, attendue, des facteurs entropiques. Le fait que nous ne puissions mettre en évidence par r.m.n. qu'un seul isomère du monomère et du dimère pourrait être expliqué soit par une équivalence inattendue des protons de chacune des paires de protons diastéréotopiques des éventuels diastéréoisomères soit par le fait qu'un seul des deux diastéréoisomères possibles soit formé. Une éventuelle équivalence inattendue pourrait provenir d'une annulation conformationnelle des effets de la différence de configuration. Un seul des deux isomères géométriques possibles du dimère, sans doute le *trans*, normalement le plus stable⁷, peut être mis en évidence.

Par une isomérisation prototropique dont la constante de vitesse est assez sensible à la polarité du solvant et à la dilution, les dérivés *gem*-chloronitroso conduisent aux chlorures d'hydroxymoyes correspondants qui existent sous la forme d'un seul des deux isomères géométriques possibles, sans doute l'isomère *anti* (E)^{8,11}. Ces composés sont, dans les quatre séries, convertibles avec de bons rendements en furoxanes et glycosylisoxazoles cristallins^{2-4,12}.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les évaporations ont été effectuées sous vide à une température inférieure à 40°. Les points de fusion (p.f.) ont été mesurés sous microscope sur platine Leitz et ne sont pas corrigés. Les chromatographies sur couche mince (c.c.m.) ont été effectuées sur plaques de 7,5 × 2,5 cm recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de « Silicagel HF 254 Merck » activé à 110° : distance de migration 6 cm, solvant de migration : acétate d'éthyle-hexane 1:1 (v/v). Les taches ont été mises en évidence par le réactif phosphomolybdique-sulfurique¹³ obtenu en mélangeant 50 g de molybdate d'ammonium, 50 ml d'acide phosphorique et 50 ml d'acide sulfurique et en complétant à un litre avec de l'eau. Les chromatographies sur couches préparatives (c.c.p.) ont été réalisées sur plaques de 40 × 20 cm recouvertes d'une couche de 2 mm d'épaisseur de « Silicagel HF 254 Merck ». Les spectres i.r. ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 157, les spectres de r.m.n. à 60 MHz sur appareil 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 des solutions (10–20%) dans le chloroforme-*d* (sauf indication contraire) contenant du tétraméthylsilane (τ 10,00) comme étalon interne. Dans la règle, les constantes de couplage sont déterminées sur des expansions du spectre (1 Hz = 0,45 cm). L'interprétation des spectres est du premier ordre. Nous utilisons les abréviations suivantes : s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; m, multiplet; p, proton; el, élargi. Les attributions ont été dans la règle vérifiées par double résonance. Les spectres à 100 MHz ont été réalisés à 34° (sauf indication contraire) sur appareil Varian XL 100. Les spectres u.v. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Unicam SP 800 muni d'un porte-cuve thermostaté par circulation de liquide assurée par un thermostat Lauda K 2 R D. Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés à l'aide d'un polarimètre Perkin-Elmer 141, les spectres de masse (s.m.) enregistrés sur un spectrographe Varian SM 1 B. Les mesures de masse moléculaires ont été réalisées à l'aide de l'appareil Hitachi-Perkin-Elmer 115. Les analyses élémentaires ont été effectuées par le Dr. K. Eder (Genève).

Préparation des oximes (1a-d) et des O-méthylloximes (5a-d). — À une solution de 104 mmoles de l'aldéhydo-sucre (1,2-*O*-isopropylidène-3-*O*-méthyl- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose¹⁴, 3-*O*-benzyl-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylo-pentodialdo-1,4-furanose¹⁵, 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-pyranose¹⁶ ou 2,3:4,5-di-*O*-isopropylidène-aldéhydo-D-arabinose¹⁷) dans un mélange de 1000 ml d'eau et de 116 ml de méthanol, on ajoute 58 g (835 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine [ou 69,72 g (835 mmoles) de chlorhydrate d'*O*-méthylhydroxylamine pour la préparation de 5a-d], puis lentement 77,2 g (770 mmoles) d'hydrogénéocarbonate de potassium.

La solution est portée à reflux sous agitation pendant 1 h, refroidie et filtrée. Après évaporation des solvants, on reprend par 100 ml d'éther et filtre à nouveau. L'évaporation de l'éther fournit l'oxime, qui est purifiée par cristallisation (solides) ou c.c.p. (sirop). Les rendements et quelques propriétés des produits obtenus sont rapportés dans le Tableau III. Leurs spectres de r.m.n. ont été décrits antérieurement⁸. Ces oximes sont des sirops, à l'exception de 1b (p.f. 150–162°) et de 1c¹⁶ (p.f. 108–110s; lit.¹⁶ : p.f. 107–108°).

Dérivés chlorés (3a-d) par chloration des oximes (1a-d). — Dans une solution refroidie à –12° de 2 g d'une des oximes (1a-d) dans 50 ml de dichlorométhane anhydre on fait passer un lent courant de chlore. La solution, initialement incolore, devient bleu très pâle puis bleu plus foncé. La réaction est arrêtée lorsqu'une coloration verdâtre commence à se développer. L'excès de chlore est alors éliminé par un courant d'azote. Après évaporation du solvant sous vide (température du bain environ 15°) on obtient un solide blanc comportant quelques taches bleues. Il s'agit du dimère (3a-d) qui en solution conduit à un mélange de dimère et de monomère et qui distille (s.m.) sous forme de monomère.

*Dimère du 5-chloro-5-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-3-*O*-méthyl-5-nitroso- α -D-glucou (ou β -L-ido)-pento-1,4-furanose (3a).* — Il peut être conservé à l'état solide pendant environ 1 mois à –15° à l'abri de l'humidité, p.f. 50–55°; c.c.m. : R_F 0,65; spectre

TABLEAU III

PROPRIÉTÉS DES OXIMES (1a-d) ET O-MÉTHYLOXIMES (5a-d)

Composé	Formule brute	[α] _D ²⁰ (°) ^a	Masse mol.	Analyse élémentaire		S.m.	I.r. ($\lambda_{\max}$, μ m)	Rendit. (%)
				Calc.	Trouvé			
1a	C ₉ H ₁₅ NO ₅	-114,3	217,22	C 49,82 H 6,97 N 6,45	C 49,80 H 6,80 N 6,52	217 (M ⁺) 202 (M ⁺ - CH ₃)	3,10 (OH) 6,10 (C=N) 7,24 et 7,29 (CMe ₂)	88
1b	C ₁₃ H ₁₉ NO ₅	-121,2	293,32	C 61,43 H 6,48 N 4,77	C 61,88 H 6,83 N 5,16	293 (M ⁺) 278 (M ⁺ - CH ₃)	3,15 (OH) 6,02 (C=N) 7,23 et 7,29 (CMe ₂)	46
1c	C ₁₂ H ₁₉ NO ₆	-127,8	273,28	C 52,74 H 7,22 N 5,25	C 52,83 H 7,01 N 5,13	273 (M ⁺) 258 (M ⁺ - CH ₃)	2,95 (OH) 6,00 (C=N) 7,23 et 7,29 (CMe ₂)	74
1d	C ₁₁ H ₁₉ NO ₅	-2	245,27	C 53,90 H 7,80 N 5,72	C 54,08 H 7,88 N 5,62	230 (M ⁺ - CH ₃)	3,0 (OH) 7,23 et 7,30 (CMe ₂)	77,5
5a	C ₁₀ H ₁₇ NO ₅	-103,3	231,25	C 52,00 H 7,42 N 6,06	C 52,22 H 7,40 N 6,06	231 (M ⁺) 216 (M ⁺ - CH ₃)	6,15 (C=N) 7,23 et 7,29 (CMe ₂)	70
5b	C ₁₆ H ₂₁ NO ₅	-109,6	307,34	C 62,60 H 6,89 N 4,59	C 62,77 H 6,77 N 4,56	307 (M ⁺) 292 (M ⁺ - CH ₃)	6,10 (C=N) 7,24 et 7,29 (CMe ₂)	82
5c	C ₁₃ H ₂₁ NO ₆	-140,8	287,31	C 54,41 H 7,38 N 4,88	C 54,45 H 7,48 N 4,86	287 (M ⁺) 272 (M ⁺ - CH ₃)	6,10 (C=N) 7,23 et 7,29 (CMe ₂)	48
5d	C ₁₂ H ₂₁ NO ₅	-0,87	259,30	C 55,75 H 8,17 N 5,41	C 55,65 H 8,30 N 5,30	259 (M ⁺) 244 (M ⁺ - CH ₃)	6,15 (C=N) 7,23 et 7,29 (CMe ₂)	63

^aConc. (c) 1,0 dans chloroforme.

u.v.-visible : $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 316, 648 nm; spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 7,23 et 7,29 μm (CMe_2), pas de NO; $\lambda_{\max}^{\text{C}_2\text{Cl}_4}$: 6,32 et 6,40 (NO), 7,23 et 7,29 (CMe_2); données de r.m.n. (100 MHz) : (2a) τ 3,90 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1), 4,19 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 9,7 Hz, H-5), 5,28 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 3,0 Hz, H-4), 5,48 (d, 1 p, H-2), 6,04 (d, 1 p, H-3), 6,48 (s, 3 p, OMe), 8,51 et 8,66 (2 s, 2×3 p, CMe_2); (3a) τ 3,17 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 9,25 Hz, H-5), 4,08 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,5 Hz, H-1), 5,06 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 3,25 Hz, H-4), 5,44 (d, 1 p, H-2), 6,04, (d, 1 p, H-3), 6,53 (s, 3 p, OMe), τ 8,46 et 8,66 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m. : 238 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 236 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 200 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{HCl}$); 43 (100), 85 (85), 59 (68), 157 (36), 115 (31), 71 (28), 58 (26), 86 (25), 74 (23), 58 (20).

Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ClNO}_5$ (251,66) : C, 43,07; H, 5,62; Cl, 14,33; N, 5,58. Trouvé : C, 43,01; H, 5,54; Cl, 14,12; N, 5,62.

Dimère du 3-O-benzyl-5-chloro-5-désoxy-1,2-O-isopropylidène-5-nitroso- α -D-glucou (ou β -L-ido)-pento-1,4-furanose (3b). — Il peut être conservé à l'état solide pendant environ 1 mois à -15° , p.f. $52-60^\circ$; c.c.m. : R_F 0,70; spectre u.v.-visible : $\lambda_{\max}^{\text{CH}_2\text{Cl}_2}$ 320, 658 nm; spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 6,70 et 6,90 (Ph), 7,23 et 7,29 μm (CMe_2); $\lambda_{\max}^{\text{C}_2\text{Cl}_4}$ 6,35 et 6,40 (NO), 6,75 et 6,90 (Ph), 7,23 et 7,29 μm (CMe_2); données de r.m.n. (100 MHz) : (2b) τ 2,73 (s, 5 p, Ph), 4,02 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,3 Hz, H-1), 4,41 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 9,5 Hz, H-5), 5,29 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 3,4 Hz, H-4), 5,38-5,60 (m, 3 p, H-2, O- CH_2 -), 5,80 (d, 1 p, H-3), 8,57 et 8,78 (2 s, 2×3 p, CMe_2); (3b) (100 MHz, C_2Cl_4) τ 2,73 (s, 5 p, Ph), 3,27 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 9,5 Hz, H-5), 4,21 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,3 Hz, H-1), 5,10 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 3,4 Hz, H-4), 5,38-5,60 (m, 3 p, H-2, O- CH_2 -), 5,88 (d, 1 p, H-3), 8,57 et 8,78 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m. : 312 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 310 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$); 91 (100), 43 (89), 129 (36), 55 (36), 60 (28), 58 (28), 30 (28), 92 (18), 43 (16,5).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClNO}_5$ (327,76) : C, 54,93; H, 5,96; Cl, 10,84; N, 4,27. Trouvé : C, 55,12; H, 5,78; Cl, 10,98; N, 4,46.

Dimère du 6-chloro-6-désoxy-1,2,3,4-di-O-isopropylidène-6-nitroso- α -D-galactopyranose (3c). — Il est stable plusieurs mois à -15° à l'état solide, p.f. $136-139^\circ$; c.c.m. : R_F 0,60; spectre u.v.-visible : $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3}$ 318, 654 nm; spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 7,23 et 7,29 μm (CMe_2), $\lambda_{\max}^{\text{C}_2\text{Cl}_4}$ 6,31 et 6,39 (NO), 7,23 et 7,29 μm (CMe_2); données de r.m.n. (100 MHz, CD_2Cl_2) : τ 3,42 (d, 1 p, $J_{5,6}$ 10,0 Hz, H-6), 4,42 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,4 Hz, H-1), 5,14-5,24 (m, 3 p, H-3, H-4, H-5), 5,58 (dd, 1 p, $J_{2,3}$ 2,4 Hz, H-2), 8,35, 8,48 et 8,62 (3 s, 3, 3 et 6 p, CMe_2); s.m. : 309 (M^+), 307 (M^+), 294 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 292 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 256 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3 - \text{HCl}$); 43 (100), 113 (90), 141 (75), 59 (55), 129 (50), 100 (26), 86 (21), 192 (18), 146 (15), 85 (12).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6$ (307,73) : C, 47,02; H, 5,91; Cl, 11,55; N, 4,67. Trouvé : C, 46,95; H, 5,94; Cl, 11,73; N, 4,56.

Dimère du 1-chloro-2,3,4,5-di-O-isopropylidène-1-nitroso-D-arabino-pentane-2,3,4,5-tétrol (3d). — Ce composé n'a pas été isolé mais a fourni un isoxazole cristallin par cyclo-addition sur du phénylacétylène (cf. Réf. 2, 3, 12).

Chlorure d'1,2-O-isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylofuranuronohydroxymoyale (4a). — Obtenu quantitativement en conservant pendant une semaine à 20° une solution étherée (2 g dans 35 ml) du mélange 2a + 3a, sirop; c.c.m. : R_F 0,68; spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 224 nm (ϵ 570); spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{film}}$ 2,95 (OH), 6,05 (C=N), 7,24 et 7,30 μm (CMe_2);

données de r.m.n. (100 MHz) : τ 0,48 (s, 1 p, OH), 3,93 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 5,04 (d, 1 p, $J_{3,4}$ 3,5 Hz, H-4), 5,38 (d, 1 p, H-2), 5,94 (d, 1 p, H-3), 6,55 (s, 3 p, OMe), 8,48 et 8,66 (2 s, 2×3 p, CMe₂); s.m. : 238 et 236 (M⁺ - CH₃), 200 (M⁺ - HCl - CH₃); 59 (100), 58 (64), 115 (32), 57 (28), 157 (15), 43 (15), 86 (14), 144 (13), 100 (12), 135 (6,5).

Anal. Calc. pour C₉H₁₄ClNO₅ (251,66) : C, 43,07; H, 5,62; Cl, 14,33; N, 5,58. Trouvé : C, 42,93; H, 5,50; Cl, 14,15; N, 5,70.

Chlorure de 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranuronohydroxymoyl (4b). — À une solution de 2 g de **3b** dans 10 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute 100 ml d'hexane puis on porte pendant 2 h à reflux (la coloration bleue due à **2b** disparaît en 1 h environ). Par refroidissement, il cristallise 1,9 g (95%) de **4b**, stable pendant environ 2 mois à -15°. Le composé **4b** peut également être obtenu en conservant une solution étherée de **2b** + **3b** à 20° jusqu'à disparition de la coloration bleue et en recristallisant le résidu (hexane-acétate d'éthyle 10:1), p.f. 102-103°; $[\alpha]_D^{22}$ -40,6° (c 1,0, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,72; spectre u.v. : $\lambda_{\max}^{\text{EtOH}}$ 212 nm (ϵ 1 400); spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 3,10 (OH), 6,12 (C=N), 6,75 et 6,90 (Ph), 7,23 et 7,30 μm (CMe₂); données de r.m.n. (60 MHz) : τ 1,1 (s, 1 p, OH), 2,7 (s, 5 p, Ph), 3,9 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,6, H-1), 5,02 (d, 1 p, $J_{3,4}$ 3,6 Hz, H-4), 5,35 (d, 1 p, H-2), 5,40, (s, 2 p, O-CH₂-Ph), 5,78 (d, 1 p, H-3), 8,50 et 8,67 (2 s, 2×3 p, CMe₂); s.m. : 329 (M⁺), 327 (M⁺), 314 (M⁺ - CH₃), 312 (M⁺ - CH₃), 312 (M⁺ - OH), 310 (M⁺ - OH); 91 (100), 129 (10), 92 (10), 43 (10), 55 (9), 35 (8,8), 59 (6,4), 130 (5,4), 175 (5).

Anal. Calc. pour C₁₅H₁₇Cl₂NO₅ (327,76) : C, 54,93; H, 5,96; Cl, 10,84; N, 4,27. Trouvé : C, 54,81; H, 5,76; Cl, 10,55; N, 4,55.

Chlorure d'1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galactopyranuronohydroxymoyl (4c). Ce composé ne peut être isolé à l'état pur du fait qu'il se dimérise rapidement en furoxane; spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{film}}$ 2,95 (OH), 6,02 (C=N), 7,21 et 7,29 μm (CMe₂); données de r.m.n. (100 MHz, CD₂Cl₂) : τ 0,40 (s el, 1 p, OH), 4,38 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,8 Hz, H-1), 5,24-5,44 (m, 3 p, H-3, H-4, H-5), 5,60 (dd, 1 p, $J_{2,3}$ 2,0 Hz, H-2), 8,45, 8,54 et 8,64 (3 s, 3, 3 et 6 p, CMe₂).

1,2-O-Isopropylidène-3-O-méthyl- α -D-xylofuranuronohydroxamate de méthyle — (6a). — À une solution maintenue à 0° de 2,6 g (11,25 mmoles) de **5a** et 3,85 g (47 mmoles) d'acétate de sodium dans 70 ml d'acide acétique à 70% (v/v), on ajoute goutte à goutte 2,88 ml (56,3 mmoles) de brome. On agite pendant 1 h, puis élimine l'excès de brome par un courant d'azote puis par addition d'une solution aqueuse saturée de thiosulfate de sodium. Le milieu réactionnel est extrait par trois fois 50 ml d'éther et les phases organiques rassemblées, lavées trois fois par 50 ml d'eau, sont séchées puis évaporées à sec. La recristallisation dans l'éther du solide obtenu fournit 0,916 g (35%) de **6a**, p.f. 102-104°; $[\alpha]_D^{20}$ -103,9° (c 1,0, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,25; spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 3,02 (NH), 5,95 (CO), 6,58 (CONH), 7,20 et 7,26 μm (CMe₂); données de r.m.n. (60 MHz, CDCl₃) : τ 0,95 (s, 1 p, NH), 4,05 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,75 Hz, H-1), 5,26 (d, 1 p, $J_{3,4}$ 3,0 Hz, H-4), 5,45 (d, 1 p, H-2), 5,89 (d, 1 p, H-3), 6,20 (s, 3 p, NOMe), 6,55 (s, 3 p, C-OMe), 8,55 et 8,65 (2 s, 2×3 p, CMe₂); s.m. : 247 (M⁺), 232 (M⁺ - CH₃); 77 (100), 75 (63), 173 (57), 43 (32), 59 (26), 115

(23), 189 (17), 158 (14), 58 (0,85), 143 (0,57).

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{17}NO_6$ (247,24) : C, 48,63; H, 6,94; N, 5,67. Trouvé : C, 48,68; H, 7,16; N, 5,75.

3-O-Benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranuronohydroxamate de méthyle (6b). — Le traitement de 6,14 g (20 mmoles) de **5b** selon la technique décrite pour la préparation de **6a** et recristallisation dans l'hexane fournit 3,5 g (51 %) de **6b**, p.f. 133–134°; $[\alpha]_D^{20} - 51^\circ$ (c 1,0 chloroforme); c.c.m. R_F 0,2; spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{KBr}$ 3,05 (NH), 6,0 (CO), 6,70 (CONH), 7,21 et 7,30 μm (CMe₂); données de r.m.n. (60 MHz, CDCl₃) : τ 0,78 (s, 1 p, NH), 2,57 (s, 1 p, Ph), 3,93 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,6 Hz, H-1), 5,12 (d, 1 p, $J_{3,4}$ 3,2 Hz, H-4), 5,30 (s, 2 p, O-CH₂-Ph), 5,38 (d, 1 p, H-2), 5,57 (d, 1 p, H-3), 6,20 (s, 3 p, OMe), 8,50 et 8,67 (2 s, 2 $\times$ 3 p, CMe₂); s.m. : 323 (M⁺), 308 (M⁺ - CH₃); 91 (100), 182 (34), 113 (18), 86 (15), 92 (11), 59 (7,5), 85 (6), 247 (6), 108 (4,3), 142 (3).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{21}NO_6$ (323,35) : C, 59,50; H, 6,55; N, 4,34. Trouvé : C, 59,06; H, 6,65; N, 4,40.

Chlorure de 3-O-benzyl-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranuronométhoxymoyl (7b). — Une solution de 919 mg (2,85 mmoles) de **6b** et de 3,93 g (15 mmoles) de triphénylphosphine dans 50 ml de tétrachlorométhane anhydre est portée à reflux pendant 18 h. Par filtration et évaporation des solvants on obtient un sirop qui, traité par 5 ml de 2-isopropoxypropane fournit un abondant précipité d'oxyde de triphénylphosphine. On filtre, lave le précipité par 2 ml d'éther isopropylique, porte les solutions éthérées réunies à -15° pendant 1 h, filtre et évapore le solvant. Le sirop obtenu, soumis à une c.c.p. (hexane-acétate d'éthyle 1:1) donne 523 mg (64 %) de **7b**, sirop; $[\alpha]_D^{22} - 56,2^\circ$ (chloroforme); c.c.m. : R_F 0,80; spectre i.r. : $\lambda_{\max}^{film}$ 6,2 (C=N), 7,24 et 7,29 μm (CMe₂); données de r.m.n. (60 MHz, CDCl₃) : τ 2,69 (s, 5 p, Ph), 3,92 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1), 5,05 (d, 1 p, $J_{3,4}$ 3,5 Hz, H-4), 5,38 (d, 1 p, H-2), 5,40 (s, 2 p, O-CH₂-Ph), 5,80 (d, 1 p, H-3), 6,00 (s, 3 p, OMe), 8,50 et 8,68 (2 s, 2 $\times$ 3 p, CMe₂); s.m. 343 (M⁺), 341 (M⁺), 328 (M⁺ - CH₃), 326 (M⁺ - CH₃); 91 (100), 129 (73), 92 (47), 43 (32), 55 (20), 85 (12), 73 (8,4), 59 (7,1), 65 (7,1), 130 (5).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{23}ClNO_5$ (341,76) : C, 56,36; H, 5,91; Cl, 10,40; N, 4,11. Trouvé : C, 56,51; H, 5,98; Cl, 10,48; N, 4,06.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient vivement le Professeur A. Buchs et le Dr K. Eder (Université de Genève) respectivement pour les spectres de masse et les analyses élémentaires.

RÉFÉRENCES

- 1 J. M. J. TRONCHET ET R. E. MOSKALYK, *Helv. Chim. Acta*, 55 (1972) 2816.
- 2 J. M. J. TRONCHET, B. BAEHLER, N. LE-HONG ET F. LIVIO, *Helv. Chim. Acta*, 54 (1971) 921.
- 3 J. M. J. TRONCHET, A. JOTTERAND ET N. LE-HONG, *Helv. Chim. Acta*, 52 (1969) 2569.
- 4 J. M. J. TRONCHET, A. JOTTERAND, N. LE-HONG, F. PERRET, S. JACCARD-THORNDALH, J. TRONCHET, J. M. CHALET, L. FAIVRE, C. HAUSSER ET C. SEBASTIAN, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970) 1489.

- 5 O. PILOTY ET H. STEINBOCK, *Ber.*, 35 (1902) 3101.
- 6 G. CASNATI ET A. RICCA, *Tetrahedron Lett.*, (1967) 327.
- 7 P. A. S. SMITH, *The Chemistry of Open-Chain Organic Nitrogen Compounds*, Vol. 2, Benjamin, New-York, 1966, p. 1.; C. GRUNDMANN ET P. GRUNANGER, *The Nitrile Oxides*, Springer, Berlin, 1971, p. 47; N. V. SIDGWICK, *The Organic Chemistry of Nitrogen*, 3ème édition par I. T. MILLAR ET M. D. SPRINGALL, Clarendon, Oxford, 1966, p. 335; R. J. MORATH ET G. W. STACEY dans S. PATAI (Ed.), *The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond*, Interscience, London, 1970 p. 327; R. BONNETT, *ibid.* p. 597; B. G. GOWENLOCK ET W. LUTTKE, *Quart. Rev.*, (London), 12 (1958) 321; M. KOSINSKI, *Lodz. Towarz. Nauk. Wydzial III*, *Acta Chim.*, 9 (1964) 93.
- 8 J. M. J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY ET N. LE-HONG, *Helv. Chim. Acta*, 54 (1971) 2615.
- 9 P. TARTE, *Bull. Soc. chim. Belges*, 63 (1954) 525.
- 10 J. B. LEE ET J. M. DOWNIE, *Tetrahedron*, 23 (1967) 359.
- 11 O. EXNER, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 30 (1965) 652.
- 12 J. M. J. TRONCHET ET N. LE-HONG, *Carbohydr. Res.*, 29 (1973) 311.
- 13 W. MEYER ZU RECKENDORF, *Chem. Ber.*, 96 (1963) 2019.
- 14 J. M. J. TRONCHET, N. LE-HONG ET F. PERRET, *Helv. Chim. Acta*, 53 (1970) 154.
- 15 M. L. WOLFROM ET S. HANESEAN, *J. Org. Chem.*, 27 (1962) 1800.
- 16 D. HORTON, M. NAKADATE ET J. M. J. TRONCHET, *Carbohydr. Res.*, 7 (1968) 56.
- 17 H. ZINNER, E. WITTENBERG ET G. REMBARZ, *Chem. Ber.*, 92 (1959) 1614.