

DÉRIVÉS DU 2,5-ANHYDRO-D-RIBONONITRILE N-OXYDE*

JEAN M. J. TRONCHET *ET FRANÇOISE PERRET

Institut de Chimie Pharmaceutique, 30, Quai Ernest Ansermet, 1211 Genève 4 (Suisse)

(Reçu le 4 mars 1974; accepté après modification le 17 juin 1974)

ABSTRACT

When the mixture of *syn* and *anti* isomers of 2,5-anhydro-3,4-*O*-isopropylidene-aldehydo-D-ribose oxime was treated with chlorine, two *gem*-chloronitroso derivatives, epimers at C-1, were formed; they were in equilibrium with three dimers and were transformed by prototropic into the corresponding hydroxymoyl chloride. Treatment of the latter compound with a base gave a nitrile oxide which forms a dimer, or undergoes transformation into a furazan, or reacts with phenylacetylene to give a mixture of an acetylenic oxime and of the corresponding 3-glycosyl-5-phenylisoxazole.

SOMMAIRE

Le mélange des isomères *syn* et *anti* de l'oxime du 2,5-anhydro-3,4-*O*-isopropylidène-aldéhydo-D-ribose, traité par le chlore, fournit deux dérivés *gem*-chloronitroso, épimères en C-1, en équilibre avec trois dimères et conduisant par prototropie au chlorure d'hydroxymoyle correspondant. Ce dernier composé, traité par une base, fournit un oxyde de nitrile susceptible de se dimériser en furazanne ou de réagir avec le phénylacétylène pour donner un mélange d'une oxime acétylénique et du 3-glycosyl-5-phénylisoxazole correspondant.

INTRODUCTION

Dans des communications antérieures²⁻⁴, nous avons montré que le traitement d'oximes d'aldéhydo-sucres par le chlore fournissait quantitativement un dérivé *gem*-chloronitroso, en équilibre avec son dimère, qui conduisait par une réaction de prototropic au chlorure d'hydroxymoyle correspondant. Traités par une base, les chlorures d'hydroxymoyle obtenus sont transformés en oxydes de nitrile non isolés, qui réagissent avec les agents nucléophiles et dipolarophiles et constituent, de ce fait, des intermédiaires de synthèse intéressants.

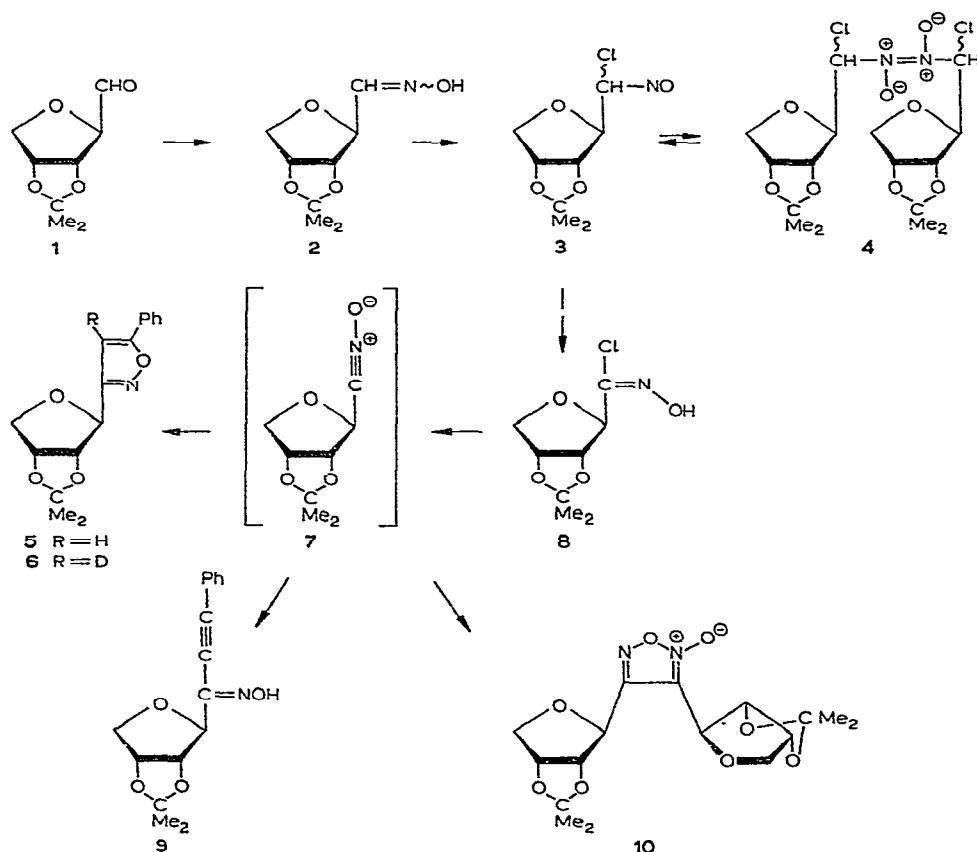
*Dérivés C-glycosyliques. Partie XXI. Pour la 20ème communication de cette série, voir Réf. 1. Cette recherche a été subventionnée par le Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique (Subsides n° 2479-71 et 2845-73).

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

Lors de ces réactions de chloration d'oximes d'aldéhydo-sucres, deux dérivés *gem*-chloronitroso diastéréoisomères peuvent se former, mais jusqu'à présent nous n'avons pu mettre en évidence la formation que d'un seul de ces isomères. Dans cette communication nous décrivons l'application de ces réactions à une nouvelle oxime, celle du 2,5-anhydro-3,4-*O*-isopropylidène-*aldéhydo-D*-ribose, et l'obtention de deux dérivés *gem*-chloronitroso diastéréoisomères et d'une oxime acéténique.

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Le traitement du 2,5-anhydro-3,4-*O*-isopropylidène-*aldéhydo-D*-ribose⁵ (1) par de l'hydroxylamine conduit à un mélange des isomères *syn* (*E*) et *anti* (*Z*) de l'oxime 2, séparables par c.c.m. La vitesse d'interconversion des deux formes est suffisamment faible pour que les composés puissent être isolés à l'état pur. Les attributions de configuration ont été faites par r.m.n.⁶ et il est intéressant de noter que les pouvoirs rotatoires des deux isomères sont notablement différents. En solution dans le deutério-



chloroforme, une lente interconversion des deux formes a lieu qui conduit, à l'équilibre, à un mélange environ 7:3 des isomères *E* et *Z*.

Le traitement par le chlore d'une solution de l'oxime **2** (*E* + *Z*) fournit une solution bleue qui abandonne par évaporation du solvant un solide blanc dont l'analyse par r.m.n. indique qu'il s'agit surtout du chlorure d'hydroxymoyle **8** en mélange avec de faibles quantités des dérivés *gem*-chloronitroso **3** et de leurs dimères **4**. Ces derniers composés sont donc moins stables dans ce cas que dans ceux précédemment étudiés⁴. Pour obtenir une solution des composés **3** et **4**, à peu près exempte de **8**, et analysable par r.m.n., nous avons effectué la chloration de **2** en solution dans le deutériochloroformé et soumis directement cette solution à l'analyse par r.m.n. (Fig. 1). À basse

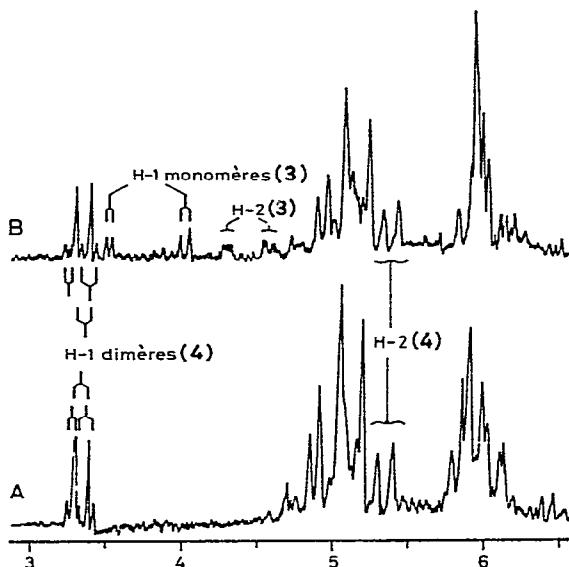


Fig. 1. Spectre de r.m.n. (90 MHz, *chloroform-d*) du mélange obtenu par chloration de **2**. A : Spectre enregistré à -20° . B : Spectre enregistré à $+30^{\circ}$.

température, on note la présence de trois signaux H-1, apparaissant chacun comme un doublet, que l'on peut attribuer⁴ à trois dimères (**4**). Lorsque la température est augmentée deux nouveaux doublets, plus blindés que les précédents, apparaissent : ils correspondent chacun au proton H-1 d'un monomère (**3**). La concentration de ces trois dimères et de ces deux monomères diminue avec le temps et finalement le seul composé présent en solution est le chlorure d'hydroxymoyle **8** formé par prototropie à partir de **3**. Ceci confirme que les composés **3**, **4** et **8** ont tous conservé la configuration *D-ribo* au niveau des carbones C-2, C-3 et C-4 et que, par conséquent, les deux dérivés *gem*-chloronitroso monomères **3** sont des épimères en C-1. Si l'on appelle *D* la configuration, commune à tous ces composés, au niveau des carbones C-2, C-3 et C-4, les deux monomères seront désignés respectivement par *DR* et *DS*. Leur diméri-

sation conduit à deux dimères homogènes **D_{RRD}** et **D_{SSD}** et à un dimère mixte **D_{RSD}** (identique à **D_{SRD}**). Pour des raisons de symétrie, chaque dimère homogène ne doit donner qu'un doublet pour ses protons H-1. Quant aux protons H-1 du dimère mixte, ils ne sont théoriquement pas équivalents. Le fait que l'on observe trois doublets d'intensité différente au lieu des quatre attendus implique que deux de ces doublets sont confondus.

L'application de la réaction à l'un des isomères géométriques purs (*2 syn*) ne fait pas apparaître de différence significative dans le rapport des isomères de **3** et **4**. Ceci est sans doute dû au fait, observé par r.m.n., que l'interconversion des oximes est très rapide dans le milieu réactionnel acide. Dans tous les cas, la formation de **8** est presque quantitative et ce composé, obtenu par simple évaporation du solvant après réaction, fournit une analyse élémentaire correcte.

Traité par une base comme la triéthylamine, le chlorure d'hydroxymoyle **8** est transformé en oxyde de nitrile **7**, instable, non isolé, et qui, en l'absence d'agents nucléophiles ou dipolarophiles, se dimérisé en furazanne **10**. En présence de phényl-acétylène on obtient un mélange de phénylisoxazole **5** et de l'oxime acétylénique **9** dont la formation a été mise en évidence par c.c.m. du mélange réactionnel qui donne deux taches (R_F 0,50 correspondant à **5** et R_F 0,35, révélé par permanganate de potassium, attribuée à **9**). Le spectre i.r. d'une fraction enrichie en **9** présente des transitions à 3,01 μm (OH) et 4,55 μm (C≡C). Si d'autre part, on traite le mélange de **5** et **9** par de l'hydroxyde de sodium, **9** se cyclise en **5** et lorsque l'opération est effectuée en milieu deutérié on obtient outre l'isoxazole **5**, environ 40% (r.m.n., s.m.) de son analogue deutérié **6**. Comme dans ces conditions³, ces isoxazoles ne donnent pas lieu à des échanges de proton, cela prouve la présence de **9** dans le milieu réactionnel et le taux d'incorporation de deutérium mesuré représente la valeur minimale du pourcentage de formation de **9** au cours de la réaction. La formation d'oximes acétyléniques a été notée par d'autres auteurs⁷ et des observations analogues, indiquant que les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire ne sont pas toujours plus favorables que les additions nucléophiles concurrentes, ont été rapportées dans le cas des nitrilimines⁸.

L'intérêt pharmacologique de certains dérivés de **5**, en particulier comme agents antiviraux et antigoutteux, est à l'étude.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthodes générales*⁹. — Le solvant de chromatographie utilisé a été le mélange éther-hexane 1:1 (v/v). Une solution aqueuse de permanganate de potassium à 0,05 % (p/v) a été utilisée pour mettre en évidence les composés insaturés.

Oxime syn (E) du 2,5-anhydro-3,4-O-isopropylidène-aldéhydo-D-ribose (syn-2). — À une solution de **1** (1,0 g, 5,81 mmoles) dans 70 ml de méthanol, on ajoute 0,15 ml d'eau, 2,02 g (29,05 mmoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine, puis lentement 2,905 g (29,05 mmoles) d'hydrogénocarbonate de potassium, et on chauffe pendant 30 min à ébullition sous reflux. Le mélange réactionnel est refroidi, filtré et le filtrat, concentré, repris par 20 ml d'éther et filtré abandonne par évaporation du solvant 1,047 g (97%)

d'un sirop constitué des deux isomères *syn* et *anti* de 2 dans un rapport 57:43 (r.m.n.). Si l'ébullition dure 45 min, le rapport *syn:anti* est de 69:31 et à l'équilibre il s'établit à 72:28. Les deux isomères sont séparés par c.c.p. L'isomère *syn* possède les propriétés suivantes : p.f. 63-67,4° (suintement à 60°); $[\alpha]_D^{24} -45,7^\circ$ (*c* 0,8, chloroforme); c.c.m.: R_F 0,35; spectre i.r. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{film}}$ 3,0 (OH), 7,26 et 7,29 μm (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz) : τ 1,06 (s, 1 p, OH), 2,67 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,0 Hz, H-1), 5,03 (dd, 1 p, $J_{2,3}$ 0,8 Hz, $J_{3,4}$ 6,3 Hz, H-3), 5,23 (m, 1 p, $J_{4,5a}$ 0,8 Hz, $J_{4,5b}$ 3,7 Hz, H-4), 5,36 (dd, 1 p, H-2), 5,99 (dd, 1 p, $J_{5a,5b}$ 10,5 Hz, H_a-5), 6,30 (dd, 1 p, H_b-5), 8,50 et 8,65 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂); s.m. : 172 (100) (M⁺ - Me[·]), 154 (100), 94 (98), 100 (98), 43 (97), 59 (96), 58 (92), 55 (92), 57 (87), 85 (60) ... 187 (27) (M⁺).

Anal. Calc. pour C₈H₁₃NO₄ (187,20) : C, 51,33; H, 7,00; N, 7,48. Trouvé : C, 51,22; H, 6,97; N, 7,44.

Oxime anti (Z) du 2,5-anhydro-3,4-O-isopropylidène-aldéhydo-D-ribose (anti-2). — Obtenu comme décrit ci-dessus, p.f. 72,2-75,4°; $[\alpha]_D^{24} +25,4^\circ$ (*c* 0,45, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,2; spectre i.r. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,05 (OH), 7,26 et 7,30 μm (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz) : τ 0,88 (s, 1 p, OH), 3,28 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 4,5 Hz, H-1), 4,92 (d, 1 p, H-2), 5,10-5,35 (m, 2 p, $J_{4,5b}$ 3,2 Hz, H-3, H-4), 5,88 (d, 1 p, $J_{5a,5b}$ 11,0 Hz, H_a-5), 6,23 (dd, 1 p, H_b-5), 8,50 et 8,65 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂); s.m. : 154 (100), 43 (91), 94 (76), 59 (67), 58 (29), 172 (23) (M⁺ - Me[·]), 44 (21), 100 (18), 55 (17), 57 (16) ... 187 (3) (M⁺).

Anal. Calc. pour C₈H₁₃NO₄ (187,20) : C, 51,33; H, 7,00; N, 7,48. Trouvé : C, 51,44; H, 7,03; N, 7,30.

Chloration de l'oxime 2. — A. Dans une solution de 55 mg (0,294 mmole) d'oxime 2 (*syn+anti*) dans 0,5 ml de chloroforme-*d*, maintenue à -40°, on fait passer un lent courant de chlore (séché sur acide sulfurique). Après 5 min une coloration bleue se développe. Le courant de chlore est maintenu pendant un total de 6 min, puis l'excès de chlore est chassé par un courant d'azote. Après addition d'une goutte de tétraméthylsilane, la solution est rapidement introduite dans la sonde, refroidie à -20°, d'un spectromètre de r.m.n. Le spectre effectué à cette température (Fig. 1) indique la présence prépondérante des dimères 4. La sonde est alors portée à des températures plus élevées et on note l'apparition des signaux correspondants aux dérivés *gem*-chloronitroso monomères 3. Après environ 20 min à 30°, les composés 3 et 4 sont totalement transformés en oxime du chlorure de 2,5-anhydro-3,4-O-isopropylidène-D-ribonoyle (8).

B. On fait passer pendant 10 min un courant de chlore séché (acide sulfurique) dans une solution maintenue à -20° de 430 mg (2,30 mmoles) de l'oxime 2 (*syn* et *anti*) dans 40 ml de dichlorométhane. L'excès de chlore est chassé par un courant d'azote. L'évaporation du solvant fournit 446 mg (88%) de 8, p.f. 84,2-89,2°; $[\alpha]_D^{24} -41,3^\circ$ (*c* 0,6, éthanol); c.c.m. : R_F 0,45; spectre i.r. : $\lambda_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3,06 (OH), 6,13 (C=N), 7,26 et 7,30 μm (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz) : τ 1,01 (s él., 1 p, OH), 4,94 (dd, 1 p, $J_{2,3}$ 1,0 Hz, $J_{3,4}$ 6,0 Hz, H-3), 5,15 (m, 1 p, $J_{4,5a}$ 1,1 Hz, $J_{4,5b}$ 3,4 Hz, H-4), 5,24 (d, 1 p, H-2), 5,91 (dd, 1 p, $J_{5a,5b}$ 11,0 Hz, H_a-5), 6,08 (dd, 1 p, H_b-5), 8,48 et 8,64 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂); s.m. : 43 (100), 59 (81), 206 (58) (M⁺ - Me[·]), 170 (51), 127 (29),

97 (23), 208 (20) ($M^+ - Me\cdot$), 110 (19), 80 (18), 146 (16) ... 221 (1,5) et 223 (0,5) (M^+).

Anal. Calc. pour $C_8H_{12}ClNO_4$ (221,64) : C, 43,35; H, 5,46; Cl, 15,99; N, 6,32.

Trouvé : C, 43,60; H, 5,44; Cl, 15,83; N, 6,10.

3,4-Bis(2,3-O-isopropylidène- β -D-érythrofuranosyl)-furazanne-2-N-oxyde (10). —

À une solution de **8** (150 mg, 0,677 mmole) dans 5 ml d'éther on ajoute lentement à 20° 0,5 ml d'une solution de triéthylamine à 10% dans l'éther (0,677 mmole). Après 15 min le mélange réactionnel est filtré et le précipité de chlorure de triéthylammonium rincé à l'éther. Les phases éthérrées réunies abandonnent par évaporation du solvant un précipité blanc dont la recristallisation (éther-hexane) fournit 200 mg (80%) de **10**, p.f. 118,0–119,4°; $[\alpha]_D^{21} -91,9^\circ$ (*c* 0,8, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,55; spectre u.v. : $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 265 (ϵ 5560); spectre i.r. : λ_{max}^{KBr} 6,24, 6,28, 6,70, 6,83, 8,61 et 11,66 (furazanne-2-N-oxyde), 7,25 et 7,29 μm (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz), reste 3-glycosyle : τ 4,71 (dd, 1 p, $J_{2',3'} 5,6$ Hz, $J_{2',4'a} 1,2$ Hz, H-2'), 4,84 (s, 1 p, H-1'), 5,00 (dd, 1 p, $J_{3',4'b} 3,6$ Hz, H-3'), 5,90 (m, 1 p, $J_{4'a,4'b} 10,8$ Hz, H_a-4'), 6,10 (dd, 1 p, H_b-4'), 8,47 et 8,64 (2s, 2 × 3 p, CMe₂); reste 4-glycosyle : τ 4,64 (dd, 1 p, $J_{2',3'} 6,2$ Hz, $J_{2',4'a} 0,8$ Hz, H-2'), 4,84 (s, 1 p, H-1'), 5,10 (dd, 1 p, $J_{3',4'b} 3,6$ Hz, H-3'), 5,90 (m, 1 p, $J_{4'a,4'b} 10,8$ Hz, H_a-4'), 6,33 (dd, 1 p, H_b-4'), 8,47 et 8,64 (2s, 2 × 3 p, CMe₂); s.m. : 143 (100), 355 (28) ($M^+ - Me\cdot$), 57 (27), 59 (22), 43 (12, 5), 85 (12), 241 (10), 115 (8), 144 (7,5), 101 (7,5) ... 370 (0,5) (M^+).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{22}N_2O_8$ (370,36) : C, 51,89; H, 5,99; N, 7,57. Trouvé : C, 51,85; H, 6,03; N, 7,54.

3-(2,3-O-Isopropylidène- β -D-érythrofuranosyl)-5-phénylisoxazole (5) et analogue deutérié (6). — À une solution de **8** (150 mg, 0,677 mmole) et de 1,12 ml (10,14 mmoles) de phénylacétylène dans 5 ml d'éther anhydre, on ajoute très lentement une solution de 49,6 μl (0,677 mmole) de triéthylamine dans 10 ml d'éther. Après 1,5 h, le précipité est séparé par filtration, lavé à l'éther et les phases éthérrées réunies. Après évaporation du solvant et séchage (30°/10⁻³ Torr, 3 h), on obtient 177 mg (91%) d'un mélange de l'oxime acéténique **9** (R_F 0,35, tache révéable au permanganate de potassium) et de l'isoxazole **5** (R_F 0,50) qui est dissous dans 12 ml de chloroforme et agité pendant 2 h avec 0,6 ml d'une solution aqueuse à 10% d'hydroxyde de sodium. La solution chloroformique de **5** ainsi obtenue est lavée (2 × 10 ml d'eau), séchée (sulfate de magnésium) et évaporée à sec. La recristallisation (éther-hexane) du solide obtenu fournit **5** (154 mg, 79%), p.f. 96,0–98,2°; $[\alpha]_D^{23} -99,6^\circ$ (*c* 0,8, chloroforme); c.c.m. : R_F 0,50; spectre u.v. : $\lambda_{max}^{CHCl_3}$ 265 (ϵ 18000); spectre i.r. : λ_{max}^{KBr} 6,20, 6,26, 6,35, 6,69 (phénylisoxazole), 7,24 et 7,29 μm (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz) : τ 2,30 et 2,60 (2m, total 5p, Ph), 3,49 (s, 1 p, H-4), 4,72 (d, 1 p, $J_{2',3'} 6,0$ Hz, H-2'), 4,82 (s, 1 p, H-1'), 5,13 (dd, 1 p, $J_{3',4'b} 4,0$ Hz, H-3'), 5,93 (d, 1 p, $J_{4'a,4'b} 10,7$ Hz, H_a-4'), 6,30 (dd, 1 p, H_b-4'), 8,44 et 8,62 (2s, 2 × 3 p, CMe₂); s.m. : 272 (100) ($M^+ - Me\cdot$), 200 (56), 287 (37) (M^+), 172 (27), 174 (25), 105 (25), 212 (17,5), 201 (17,5), 273 (17), 228 (17).

Anal. Calc. pour $C_{16}H_{17}NO_4$ (287,32) : C, 66,89; H, 5,97; N, 4,88. Trouvé : C, 67,07; H, 6,19; N, 4,91.

En effectuant la cyclisation décrite ci-dessus en milieu deutérié, on obtient un

mélange 61:39 de **5** et **6**. Le s.m. de **6** a été obtenu en calculant le s.m. de chaque composant du mélange au moyen d'un programme¹⁰ : 105 (100), 273 (68,5) ($M^+ - Me\cdot$), 43 (50,4), 77 (45,4), 201 (37), 59 (30,9), 175 (29,6), 213 (29,4), 86 (27,6), 173 (22,6), 44 (22), 288 (20,7) (M^+).

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient M^{eille} Claudia Waser pour son excellente assistance technique. Ils expriment leur reconnaissance au Professeur A. Buchs et à M. A. Gланетас pour la détermination des spectres de masse et au Docteur K. Eder pour les analyses élémentaires.

RÉFÉRENCES

- 1 J. M. J. TRONCHET, T. NGUYEN-XUAN ET M. ROUILLER, *Carbohyd. Res.*, 36 (1974) 404-407.
- 2 J. M. J. TRONCHET, A. JOTTERAND ET N. LE-HONG, *Helv. Chim. Acta*, 52 (1969) 2569-2573; J. M. J. TRONCHET, B. BAELER, N. LE-HONG ET P. F. LIVIO, *ibid.*, 54 (1971) 921-926; J. M. J. TRONCHET, A. JOTTERAND, N. LE-HONG, F. PERRET, S. JACCARD-THORNDHAL, J. TRONCHET, J. M. CHALET, L. FAIVRE, C. HAUSSER ET C. SEBASTIAN, *ibid.*, 53 (1970) 1484-1489.
- 3 J. M. J. TRONCHET ET N. LE-HONG, *Carbohyd. Res.*, 29 (1973) 311-323.
- 4 J. M. J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY, N. LE-HONG ET U. BURGER, *Carbohyd. Res.*, 29 (1973) 297-310.
- 5 J. DEFAYE ET T. REYNERS, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 50 (1968) 1625-1635.
- 6 J. M. J. TRONCHET, F. BARBALAT-REY ET N. LE-HONG, *Helv. Chim. Acta*, 54 (1971) 2615-2627.
- 7 S. MOROCCHI, A. RICCA, A. ZANAROTTI, G. BIANCHI, R. GANDOLFI ET P. GRÜNANGER, *Tetrahedron Lett.*, (1969) 3329-3332; A. BATTAGLIA, A. DONDONI ET A. MANGINI, *J. Chem. Soc., B*, (1971) 554-557.
- 8 J. M. J. TRONCHET ET F. PERRET, *Helv. Chim. Acta*, 54 (1971) 683-687; 55 (1972) 2121-2133.
- 9 J. M. J. TRONCHET, B. BAELER, F. PERRET ET J. PONCET, *Carbohyd. Res.*, 34 (1974) 331-342.
- 10 A. Gланетас, résultats non publiés.