

Opposition stehende ($sp_N^{2-3} \rightarrow \pi^*$)-Delokalisation hier von geringerem Gewicht sein. Im Unterschied zur Fragmentierung der N-Nitroso-aziridine ist beim Hydrazonzerfall die Frage nach der Zerfalls-Konformation konstitutionell relevant, so z.B. für das Problem des Mechanismus der $\alpha\beta$ -Epoxyketon \rightarrow Alkinon-Fragmentierung.

Diese Arbeit wurde von den Firmen *Firmenich & Co.*, Genf, sowie *CIBA AG* Basel, unterstützt. Ferner anerkennen wir hier die ausgezeichnete experimentelle Mitarbeit von Herrn *Stefan Baumberger*.

LITERATURVERZEICHNIS

- [1] *R.K. Müller*, Diss. ETH Zürich (noch nicht erschienen).
 [2] *D. Felix, J. Schreiber, K. Piers, U. Horn & A. Eschenmoser*, *Helv.* 51, 1461 (1968); *U. Horn*, Diss. ETH Zürich, 1969; *R. Joos*, Diss. ETH Zürich (noch nicht erschienen).
 [3] *H. König, H. Metzger & K. Seelert*, *Chem. Ber.* 98, 3724 (1965); *R. Huisgen, R. Sustmann & K. Bunge*, *Tetrahedron Letters* 1966, 3603.
 [4] *G.E. Hartzell & J.N. Paige*, *J. org. Chemistry* 32, 459 (1967).
 [5] *D.J. Anderson, T.L. Gilchrist, D.C. Horwen & C.W. Rees*, *J. chem. Soc. [C]* 1970, 576.
 [6] *L.A. Carpino & R.K. Kirkley*, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 1784 (1970).
 [7] *R.E. Buckles & N.G. Wheeler*, *Org. Synth., Coll. Vol.* 4, 857.
 [8] *Ch.E. Wilson & H.J. Lucas*, *J. Amer. chem. Soc.* 58, 2396 (1936).
 [9] *H. Paulsen & D. Stoye*, *Angew. Chem.* 80, 120 (1968).
 [10] *R.D. Clark & G.K. Helmkamp*, *J. org. Chemistry* 29, 1316 (1964); *E. Bertele, H. Boos, J.D. Dunitz, F. Elsinger, A. Eschenmoser, I. Felner, H. P. Gribi, H. Gschwend, E. F. Meyer, M. Pesaro & R. Scheffold*, *Angew. Chem.* 76, 393 (1964); *Angew. Chem. Int. Ed.* 3, 490 (1964) (vgl. Anmerkung 12) daselbst).
 [11] *J.P. Freemant & W.H. Graham*, *J. Amer. chem. Soc.* 89, 1761 (1967).
 [12] *R.B. Woodward & R. Hoffmann*, «Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie», S.159, Verlag Chemie Weinheim 1970.
 [13] *J.D. Roberts & R.H. Mazur*, *J. Amer. chem. Soc.* 73, 2509 (1951); *H. Hart & J.M. Sandri*, *ibid.* 81, 320 (1959); *G. Olah*, *Science* 168, 1298 (1970).

175. C-glycosides III¹⁾. Cyclo-additions dipolaires - 1,3 d'oxydes de nitriles et de nitrilimines.

Communication préliminaire²⁾

par **J. M. J. Tronchet, A. Jotterand, N. Le Hong, Melle F. Perret, Mme S. Thorndahl-Jaccard, Mme J. Tronchet, J. M. Chalet et Melles L. Faivre³⁾, C. Hausser³⁾ et C. Sébastian³⁾**

Institut de chimie pharmaceutique de l'Université, 10 boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(24 VII 70)

Summary. 1.3-dipolar cycloaddition of alkenes (or alkynes) on sugars-nitriloxides and -nitrilimines led respectively to 3-glycosyl-isoxazolines (or isoxazoles) and 3-glycosyl-pyrazolines (or pyrazoles). 5-glycosyl-isoxazolines were similarly prepared from aryl-nitriloxides and α - or ω -unsaturated sugars. These new C-glycosides are potential antiviral and anti-tumor agents.

1) La référence [2] constitue la 2me communication de cette série.

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

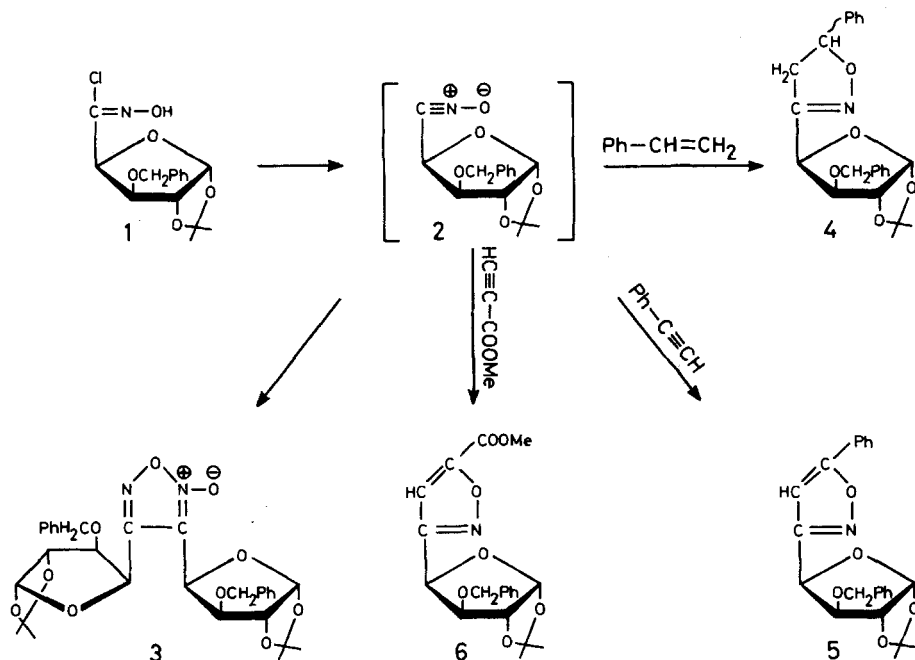
3) Etudiants en Pharmacie dont les travaux de diplôme ont été utilisés pour une partie de cette note.

Dans des communications antérieures [1] [2], nous avons décrit de nouveaux types d'intermédiaires utiles en chimie des sucres, les halogénures d'hydroximoyle et d'hydrazonoyle. Nous avons utilisé ces composés à l'élaboration de cycles isoxazoliniques et pyrazoliniques par des réactions de cyclisation nucléophile non concertées.

Nous décrivons ci-dessous une autre application en synthèse de ces composés, leur transformation en oxydes de nitriles ou en nitrilimines puis leur cyclo-addition dipolaire-1,3⁴⁾ sur divers dipolarophiles. On obtient ainsi, avec de bons rendements dès lors que l'on utilise un excès de dipolarophile, des C-glycosides à aglycone Δ_2 -isoxazolinique, isoxazolinique, Δ_2 -pyrazolinique ou pyrazolinique dans lesquels la copule glucidique est fixée sur le carbone 3 de l'hétérocycle.

Pour préparer des glycosyl-5- Δ_2 -isoxazolines, nous avons fait réagir sur des sucres à insaturation terminale, jouant alors le rôle de dipolarophiles, des oxydes de nitriles aromatiques de différentes stabilités. Dans tous les cas, les rendements ont été bons le sucre étant totalement consommé si l'on utilise un excès de dipôle. Ces nouveaux C-glycosides sont potentiellement intéressants comme agents chimiothérapeutiques par suite de leur analogie avec des nucléosides naturels.

Glycosyl-3-isoxazolines et -isoxazoles. Le chlorure d'hydroximoyle **1** [1] conduit en milieu alcalin à l'oxyde de nitrile **2** qui n'a pas été isolé mais dont la formation est prouvée par l'isolement de son dimère, le furoxanne **3** dont la structure est établie sur la base des observations suivantes⁵⁾: le SM. est en accord avec la formule proposée bien que nous n'observions pas le pic $M - 60$ rencontré dans les furoxannes aromatiques [7]: 582 (M^+), 567 ($M^+ - CH_3$), 566 ($M^+ - O$), 552 ($M^+ - NO$), 536 ($M^+ - NO_2$);



4) Pour des revues sur ces réactions, voir les articles de Huisgen [3]-[6].

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

l'IR. semble présenter les bandes attendues [8]: 6,23, 6,80, 7,65, 8,61, 9,73 et 11,69 μ ; la RMN.⁶⁾ indique qu'il s'agit bien d'un dimère.

Lorsque **2** est formé en présence d'un excès de styrène, on obtient avec un rendement de 65% un mélange environ 1:1 (RMN., $[\alpha]_D$, IR.) des deux Δ_2 -isoxazolines isomères **4**, mélange qui est résolu par cristallisation fractionnée en **4a** et **4b**:

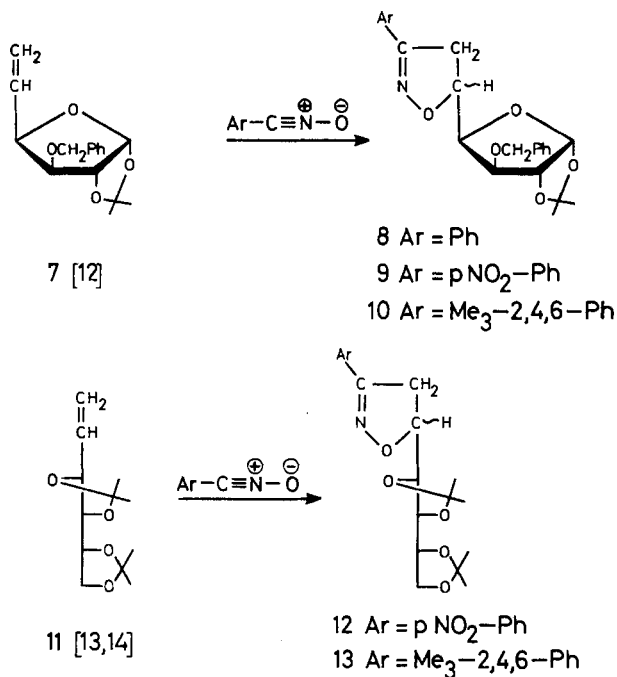
4a: aiguilles, F.: 135–137° $[\alpha]_D^{25} = -132^\circ$ ($c = 0,2$; CHCl_3) IR.: 6,21 μ ($\nu^{\text{C=N}}$); 6,71, 6,90 μ (Ph); 7,22, 7,28 μ (isopropylidène). RMN. (100 MHz): τ 2,70–3,00, m , 10 p. (Ph); $\tau = 4,00$, d , 1 p., $J_{1',2'} = 3,8$ Hz (H–C1'); $\tau = 4,45$, dd , 1 p., $J_{4a,5} = 10,8$ Hz, $J_{4b,5} = 8,9$ Hz (H–C5); $\tau = 4,79$, d , 1 p., $J_{3',4'} = 3,4$ Hz (H–C4'); $\tau = 5,36$, d , 1 p. (H–C2'); $\tau = 5,53$, système AB , 2 p., $J = 11,7$ Hz (CH_2 benzyle); $\tau = 5,82$, d , 1 p. (H–C3'); $\tau = 6,46$, dd , 1 p., $J_{4a,4b} = 17,8$ Hz (H_a –C4); $\tau = 6,84$, dd , 1 p. (H_b –C4); $\tau = 8,52$ et 8,70, 2 s, 2×3 p. (isopropylidène).

4b: plaques, F.: 115–117° $[\alpha]_D^{25} = +140,7^\circ$ ($c = 0,25$, CHCl_3).

Que les composés **4** sont bien des phényl-5- Δ_2 -isoxazolines est démontré par le spectre de RMN. du mélange, le proton H–C5 étant plus déblindé de près de 2 ppm que les protons H_a –C4 et H_b –C4. La réaction est très régiospécifique, l'orientation semblant due principalement à l'influence des facteurs stériques comme *Huisgen* [5] l'a proposé.

La même régiospécificité est notée lors de la préparation de **5** et de **6** dont les propriétés sont les suivantes:

5: F.: 138–140° $[\alpha]_D^{25} = -58^\circ$ ($c = 0,5$; CHCl_3). IR.: 6,21 6,78 μ (isoxazole); 6,68, 6,91 μ (Ph), 7,24, 7,30 μ (isopropylidène). RMN.: τ : 2,10–3,00, m , 10 p. (Ph); $\tau = 3,31$, s , 1 p. (H–C4); $\tau = 3,92$,



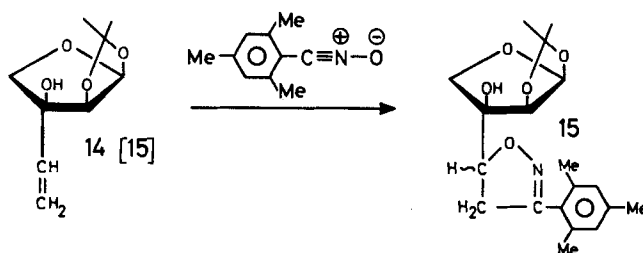
⁶⁾ Sauf indication contraire 60 MHz, solvant CDCl_3 , p . = proton, s = singulet, d = doublet ... Interprétations du premier ordre. Attributions généralement confirmées par double résonance.

d, 1 *p.*, $J_{1',2'} = 3,6$ Hz (H-C1'); $\tau = 4,56$, *d*, 1 *p.*, $J_{3',4'} = 3,1$ Hz (H-C4'); $\tau = 5,30$, *d*, 1 *p.* (H-C2'); $\tau = 5,59$, système *AB*, 2 *p.* (CH₂ benzyle); $\tau = 5,82$, *d*, 1 *p.* (H-C3'); $\tau = 8,45$ et 8,65, 2 *s*, 2 × 3 *p.* (isopropylidène).

6: F.: 75–76° [α]_D²⁵ = -17,5° (*c* = 0,5; CHCl₃). IR.: 5,76 μ ($\nu_{C=O}$); 6,29, 6,79 μ (isoxazole); 6,72, 6,92 μ (Ph); 7,23, 7,27 μ (isopropylidène). RMN.: $\tau = 2,60$ –3,00, *m*, 5 *p.* (Ph); $\tau = 2,90$, *s*, 1 *p.* (H-C4); $\tau = 3,92$, *d*, 1 *p.*, $J_{1',2'} = 3,6$ Hz (H-C1'); $\tau = 4,54$, *d*, 1 *p.*, $J_{3',4'} = 3,3$ Hz (H-C4'); $\tau = 5,29$, *d*, 1 *p.* (H-C2'); $\tau = 5,56$, système *AB*, 2 *p.* (CH₂ benzyle); $\tau = 5,83$, *d*, 1 *p.* (H-C3'); $\tau = 6,03$, *s*, 3 *p.* (OCH₃); $\tau = 8,47$ et 8,64, 2 *s*, 2 × 3 *p.* (isopropylidène).

Glycosyl-5-Δ₂-isoxazolines. Ces composés sont obtenus avec des rendements supérieurs à 50% lorsqu'on traite un sucre à insaturation terminale par un oxyde de nitrile aromatique (*p*-nitrobenzonnitrile N-oxyde [9], triméthyl-2,4,6-benzonnitrile N-oxyde [10], benzonitrile N-oxyde [11]) jusqu'à consommation presque totale du sucre (chromatographie sur couche mince).

Les protons de l'hétérocycle apparaissent en RMN. comme un système *ABX*, le proton *X* (H-C5) étant plus déblindé de près de 2 ppm que les protons *AB* (H₂-C4). Ceci prouve que le reste glycosyle est bien fixé en 5, fait qui est vérifié de plus par la multiplicité du signal de H-C4' dans le cas de 10 dont le spectre, approximativement de premier ordre, est le suivant.

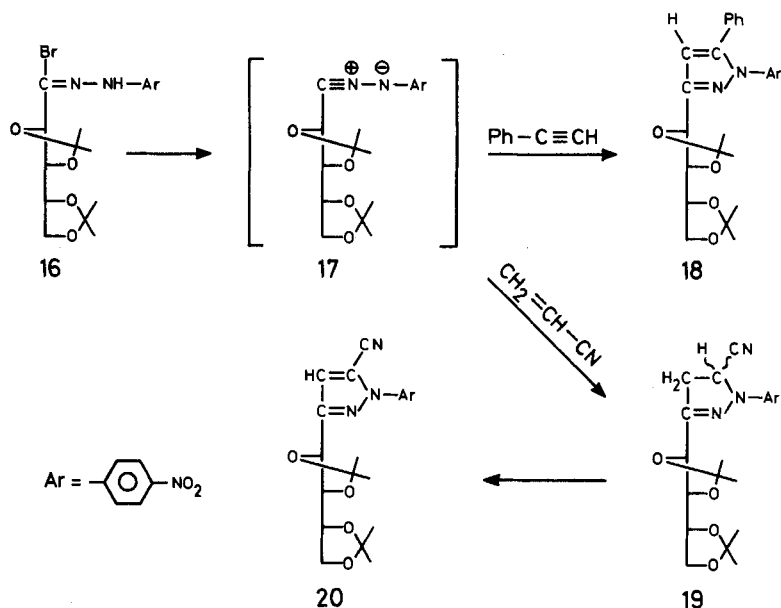


Spectre de RMN. de 10: $\tau = 2,66$, *s*, 5 *p.* (Ph); $\tau = 3,12$, *s*, 2 *p.* (mésityle); $\tau = 4,07$, *d*, 1 *p.*, $J_{1',2'} = 3,7$ Hz (H-C1'); $\tau = 4,91$, $\simeq q$, 1 *p.*, $J_{4',5} = 8$ Hz, $J_{4,5} = 8$ Hz (H-C5); $\tau = 5,28$, *s*, 2 *p.* (CH₂ benzyle); $\tau = 5,36$, *d*, 1 *p.* (H-C2'); $\tau = 5,65$, *dd*, 1 *p.*, $J_{3',4'} = 3$ Hz (H-C4'); $\tau = 5,83$, *d*, 1 *p.* (H-C3'); $\tau = 6,70$, $\simeq d$, 2 *p.* (H₂-C4); $\tau = 7,73$ et 7,75, 2 *s*, 3 et 6 *p.* (3 CH₃ mésityle); $\tau = 8,54$ et 8,70, 2 *s*, 2 × 3 *p.* (isopropylidène).

L'attaque du sucre insaturé pouvant avoir lieu sur l'une ou l'autre des deux faces diastéréotopiques de sa double liaison, on obtient un mélange de deux diastéréoisomères épimères en C5, dont les propriétés sont très voisines, et la séparation, difficile. En général, un seul des isomères a pu être obtenu pur. Voici les F. de ces composés: 8: 128,5–129,5°, 9: 181–182°, 10: 108,5–109,5°, 12: 142–142,5°, 13a: 105,5–107°, 13b: 115–116°, 15: 135–137°. Leur stéréochimie sera précisée ultérieurement.

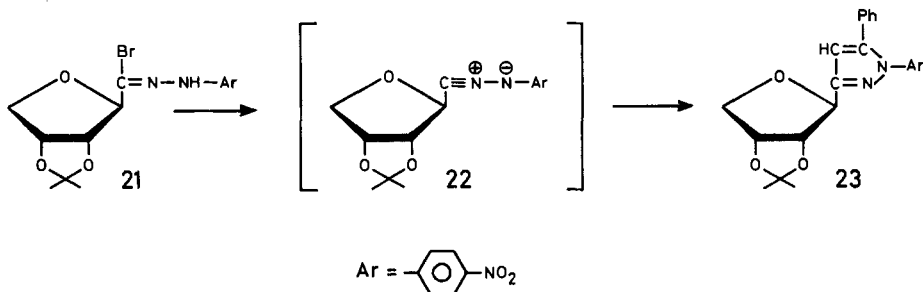
Glycosyl-3-pyrazolines et -pyrazoles. Le bromure d'hydrazonoyle 16 [1], traité en milieu alcalin par un excès de phénylacétylène, conduit avec un rendement de 50% à 18 dont voici les caractéristiques:

18: F.: 154–154,5° [α]_D²⁵ = +25,6° (*c* = 0,9; CHCl₃). IR.: 6,22, 6,58 μ (pyrazole); 6,67, 6,89 μ (Ph); 7,21, 7,29 μ (isopropylidène). RMN.: *m*, *AA'XX'* centré sur $\tau = 1,83$ et $\tau = 2,57$, 4 *p.* (*p*-nitrophényle); $\tau = 2,50$ –2,85, *m*, 5 *p.* (Ph); $\tau = 3,38$, *s*, 1 *p.* (H-C4); $\tau = 4,92$, *m*, 1 *p.* (H-C1'); $\tau = 5,49$ –6,10, *m*, 4 *p.* (H-C2', H-C3', H₂-C4'); $\tau = 8,50$ et 8,68, 2 *s*, 2 × 6 *p.* (isopropylidènes).



En substituant dans l'opération précédente de l'acrylonitrile au phénylacétylène, on obtient avec un rendement de 71% le mélange **19** de deux Δ_2 -pyrazolines isomères qui, deshydrogénées (chloranile), conduisent au pyrazole **20** dont voici les propriétés:

20: sirop. $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +11,8^\circ$ ($c = 1$; CHCl_3). IR.: 4,45 μ ($\nu^{\text{C}\equiv\text{N}}$); 6,21, 6,63 μ (pyrazole); 6,52, 7,41 μ (NO_2); 7,24, 7,29 μ (isopropylidènes). RMN.: *m*, *AA'BB'* centré sur $\tau = 1,56$ et 1,99, 4 *p*. (*p*-nitrophényle); $\tau = 2,80$, *s*, 1 *p*. (H-C4); $\tau = 4,88$, *m*, 1 *p*. (H-C1'); $\tau = 5,60$ –6,04, *m*, 4 *p*. (H-C2', H-C3', H₂-C4'); $\tau = 8,50$, 8,68 et 8,71, 3 *s*, 6, 3 et 3 *p*. (isopropylidènes).



Le bromure d'hydrazonoyle **21** [2] conduit au pyrazole **23** (F.: 116,5–117°, $[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -50,9^\circ$; $c = 0,5$, CHCl_3) dont la structure est prouvée par spectroscopie.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (N° 2123-69).

Nous exprimons notre reconnaissance au Dr *B. Willhalm* (*Firmenich & Cie*, Genève) et à M. *J. C. Landry* (Ecole de Chimie, Genève) pour les SM., au Professeur *W. Simon* et au Dr *E. Pretsch* (EPF Zurich) pour les RMN. à 100 MHz.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. M. J. Tronchet, A. Jotterand & N. le Hong, *Helv.* 52, 2569 (1969).
- [2] J. M. J. Tronchet & F. Perret, *Helv.* 53, 648 (1970).
- [3] R. Huisgen, M. Seidel, G. Wallbillich & H. Knupfer, *Tetrahedron* 17, 3 (1962).
- [4] R. Huisgen, *Bull. Soc. chim. France* 1965, 3431.
- [5] A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, G. Wallbillich, D. Crashey & E. Spindler, *Chem. Ber.* 100, 2192 (1967).
- [6] R. Huisgen, *J. org. Chemistry* 33, 2291 (1968).
- [7] C. Grundmann, H.-D. Frommelt, K. Flory & S. K. Datta, *J. org. Chemistry* 33, 1464 (1968).
- [8] N. E. Boyer, G. M. Czerniak, H. S. Gutowsky & H. R. Snyder, *J. Amer. chem. Soc.* 77, 4238 (1955).
- [9] F. Eloy & R. Lenaers, *Bull. Soc. chim. Belges* 74, 129 (1965).
- [10] C. Grundmann & J. M. Dean, *J. org. Chemistry* 30, 2809 (1965).
- [11] A. Quilico & G. Speroni, *Gazz. chim. ital.* 76, 148 (1946).
- [12] J. English & F. Levy, *J. Amer. chem. Soc.* 78, 2846 (1956).
- [13] P. Bladon & L. N. Owen, *J. chem. Soc.* 1950, 598.
- [14] J. M. J. Tronchet, E. Doelker & B. Baehler, *Helv.* 52, 308 (1969).
- [15] J. M. J. Tronchet & J. Tronchet, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci. [C]* 267, 626 (1968).

176. Oxydation allylique sélective en chimie des sucres au moyen du réactif de Fétizon

Note de laboratoire

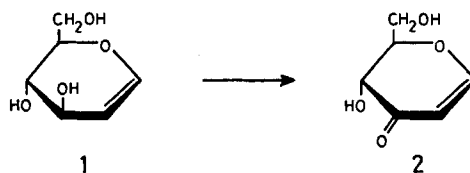
par J. M. J. Tronchet, Mme J. Tronchet et Mme A. Birkhäuser¹⁾

Institut de chimie pharmaceutique de l'Université, 10, boulevard d'Yvoy, 1205 Genève

(24 VII 70)

Summary. D-glucal is selectively oxidised to the corresponding enone with a 60-80% yield by Fétizon's reagent (Ag₂CO₃-celite).

Pendant ces dernières années, l'oxydation en cétones de sucres convenablement bloqués a fait des progrès considérables dus à l'introduction de nouveaux réactifs comme le tétroxyde de ruthénium [1] et les systèmes diméthylsulfoxyde-P₂O₅ [2], diméthylsulfoxyde-Ac₂O [3] et diméthylsulfoxyde-dicyclohexylcarbodiimide [4]. Aucun de ces réactifs ne permet néanmoins l'oxydation sélective des fonctions alcool allylique secondaire de composés polyhydroxylés. Le réactif de Fétizon [5] (Ag₂CO₃-célite) semble être le réactif de choix pour ce type d'opération, étant donné sa grande sélectivité et sa facilité d'emploi. Ainsi le D-glucal (1) [6] est facilement oxydé avec



¹⁾ Etudiante en pharmacie dont le travail de diplôme a été utilisé pour cette note.