

Note

Amino-C-nucléosides isoxazoliques*

JEAN M. J. TRONCHET† ET JOELLE PONCET

*Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai E. Ansermet,
CH-1211 Genève 4 (Suisse)*

(Reçu le 12 mai 1975; accepté le 17 juin 1975)

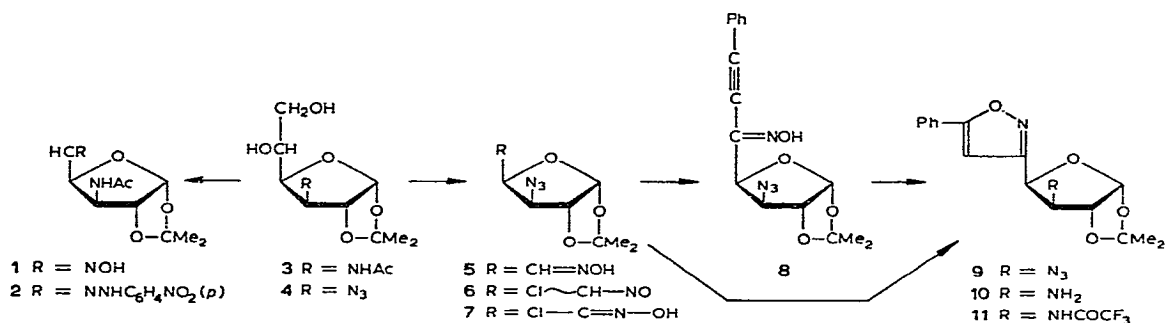
Les amines biogènes qui jouent un rôle majeur en pharmacologie sont constituées d'un groupement amino et d'un système aromatique, carbocyclique ou hétérocyclique, séparés par un chaînon à deux carbones. Nous décrivons ci-dessous quelques dérivés des premiers analogues glucidiques de ces composés. Les deux sous-structures potentiellement porteuses de l'activité biologique, un groupement amino et un cycle isoxazole, sont fixées respectivement sur C-3 et -4 d'un cycle tétrahydrofurannique, soit en position relative *cis* (série *D-xylo*), soit en position relative *trans* (série *D-ribo*). L'élaboration du cycle isoxazole a été réalisée selon une technique antérieurement décrite², mettant en jeu la cycloaddition 1,3-dipolaire d'un alcyne, ici le phénylacétylène, sur un oxyde de nitrile dérivé de sucre. Nous avons, à cette occasion, noté que la présence d'un groupement acétamido voisin du 1,3-dipôle peut modifier le cours normal de la réaction.

Le 3-acétamido-3-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose³ (**3**), soumis à une oxydation périodique, fournit le pentodialdose correspondant qui n'a pas été isolé à l'état pur mais converti en son oxime **1** et sa *p*-nitrophénylhydrazone **2**. Le spectre i.r. de l'oxime **1** met en évidence l'existence de liaisons hydrogène intervenant entre les groupements hydroxyimino et acétamido. Lorsque ce composé est traité par le chlore dans les conditions habituelles², puis par du phénylacétylène en milieu alcalin, il ne conduit pas au phénylisoxazole attendu. Nous attribuons ce comportement particulier de **1** à la participation de son groupement acétamido et nous proposons de préciser dans une communication ultérieure le mécanisme des réactions complexes qui ont lieu.

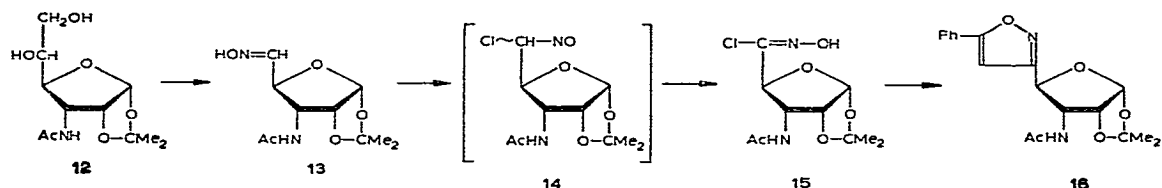
Pour préparer le phénylisoxazole désiré, nous avons dû recourir à une autre voie synthétique. L'oxime **5** — préparée à partir de l'azide⁴ **4** — lui-même obtenu par une version améliorée de la technique de Meyer zu Reckendorf⁴ — soumise à une chloration se comporte de façon classique et conduit quantitativement au dérivé

*Dérivés C-glycosyliques. Partie XXVIII. Pour la 27^e communication, voir Réf. 1. Recherche subventionnée par le Fond National Suisse de la Recherche Scientifique (Subsides No. 2-8450-73 et 2-8451-73).

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



gem-chloro-nitroso **6** en équilibre avec son dimère. En solution chloroformique à 35°, l'équilibre s'établit tout à fait en faveur du dimère. Par prototropie, **6** fournit le chlorure d'hydroxymoyle **7** qui, traité par un excès de phénylacétylène en présence de triéthylamine, conduit, avec de bons rendements, au phénylisoxazole **9** et à des quantités variables de l'oxime acétylénique **8**, convertible en **9** par traitement à l'hydroxyde de sodium. L'oxyde de nitrile, intermédiaire instable formé au cours de la réaction, possède deux sites doués d'activité 1,3-dipolaire, les groupements cyano-*N*-oxyde et azido. Dans les conditions utilisées, et ceci malgré l'excès de dipolarophile, seul le groupement cyano-*N*-oxyde réagit et l'on ne peut mettre en évidence la formation d'un cycle triazole. Le cycle isoxazole de **9** rend difficile la réduction du groupement azido et l'amine **10** est obtenue avec un rendement médiocre (33 %), très inférieur à celui⁵ ($\geq 86\%$) de la réduction du 3-azido-3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose. L'acétylation de **10** n'ayant pas non plus lieu avec des rendements acceptables, nous avons eu recours à la trifluoroacétylation pour obtenir un dérivé *N*-acylé (**11**) de **10**.



L'oxime **13**, préparée à partir de **12** (Réf. 6) selon une technique classique, possède une liaison hydrogène entre ses groupements acétamido et hydroxymino. Traitée par le chlore, **13** conduit avec un bon rendement au chlorure d'hydroxymoyle **15** sans qu'il soit possible de mettre en évidence la formation de l'intermédiaire habituel **14**. Ceci semble indiquer que, dans ce cas, le groupement acétamido accélère la réaction de prototropie **14** \rightarrow **15**. L'amino-*C*-nucléoside isoxazolique **16** est obtenu avec un bon rendement par traitement de **15** par du phénylacétylène en milieu alcalin. L'étude pharmacologique de dérivés de **10** et de son épimère en C-3' est en cours.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Voir Réf. 7.

Oxime du 3-acétamido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylo-pentodialdofuranose (1). — À une solution de 3-acétamido-3-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose³ (3, 1,77 g, 8,69 mmol) dans 45 ml d'eau on ajoute du periodate de sodium (1,86 g, 8,7 mmol). Le milieu réactionnel est maintenu à pH 6,5 par addition d'une solution 0,1M d'hydroxyde de sodium. Après 20 min, le mélange réactionnel est évaporé à sec et les dernières traces d'eau éliminées par codistillation avec du benzène. Le résidu est repris par du chloroforme (150 ml en trois fois) et la solution obtenue, séchée (sulfate de magnésium) fournit, par évaporation des solvants, un sirop (1,59 g, 80 %) constitué principalement (r.m.n.) d'un mélange de 3-acétamido-3-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-pentodialdofuranose et de son hydrate. Une solution de ce mélange (1,2 g, 5,24 mmol), de chlorure d'hydroxylammonium (2,38 g, 33,6 mmol) et d'hydrogénocarbonate de potassium (3,36 g, 33,6 mmol) dans un mélange de méthanol (40 ml) et d'eau (4 ml) est maintenue à ébullition sous reflux pendant 1 h, puis refroidie, additionnée de 20 ml d'éther et filtrée. Le filtrat fournit, par évaporation des solvants, un solide qui est repris par de l'acétone (3 \times 50 ml). La solution acétonique, filtrée, est évaporée à sec, le résidu repris par de l'acétone (3 \times 50 ml). La solution est filtrée puis évaporée à sec et le résidu solide obtenu fournit par recristallisation (acétate d'éthyle-hexane) **1** (886 mg, 55 % à partir de **3**), p.f. 212,9–213,7°, $[\alpha]_D^{20} - 116,7^\circ$ (*c* 1,2, acétone); c.c.m. (chloroforme-méthanol 4:1, v/v): R_F 0,45 et 0,55 (isomères *E* et *Z*); spectre i.r.: ν_{\max}^{KBr} 3340–3000 (NH et OH), 1665 (CO), 1549 (CONH), 1389 et 1381 cm^{-1} (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz, acétone-*d*₆): isomère *E* (65 %): τ 2,40–2,80 (m él., 2 p échangeables, NH et OH), 2,66 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 7,1 Hz, H-5), 4,12 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,9 Hz, H-1), 5,29 (dd, $J_{3,4}$ 3,8 Hz, H-4), 5,43 (d, 1 p, H-2), 5,51 (dd, $J_{3,NH}$ 5,8 Hz, H-3), 2,07 (s, 3 p, Ac), 8,53 et 8,71 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂); isomère *Z* (35 %): 2,40–2,80 (m él., 2 p, NH et OH), 3,25 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 4,6 Hz, H-5), 4,12 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,9 Hz, H-1), 4,70 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 4,0 Hz, H-4), 5,24 (dd, $J_{3,NH} \approx 6$ Hz, H-3), 5,47 (d, 1 p, H-2), 8,11 (s, 3 p, Ac), 8,53 et 8,71 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂); s.m.: 43 (100), 71 (90), 113 (90), 86 (80), 84 (80), 128(80), 170 (50), 186 (50), 229 (50) (M⁺ – Me·), 85 (50).

Anal. Calc. pour C₁₀H₁₆N₂O₅ (244,25): C, 49,19; H, 6,60; N, 11,47. Trouvé: C, 49,25; H, 6,69; N, 11,55.

p-Nitrophénylhydrazone du 3-acétamido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylo-pentodialdofuranose (2). — À une solution, préparée à chaud, de *p*-nitrophénylhydrazine (153 mg, 1 mmol) dans 5 ml de méthanol, on ajoute une solution d'un échantillon non purifié de 3-acétamido-3-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- α -D-xylo-pentodialdofuranose préparé comme décrit ci-dessus (229 mg, 1 mmol). Après chauffage de 45 min à 75°, on ajoute de l'eau jusqu'à turbidité. Les cristaux obtenus fournissent par recristallisation (méthanol) **2** (243 mg, 67 %), p.f. 225,2–225,8° (déc.), $[\alpha]_D^{20} - 74^\circ$ (*c* 1,2, éthanol); c.c.m. (chloroforme-méthanol 4:1, v/v): R_F 0,60 et 0,70 (isomères *E* et *Z*); spectre u.v.: λ_{\max}^{EtOH} 207 (12300), 248 (9500), 378 (24400); spectre

i.r.: ν_{\max}^{KBr} 3297 (NH), 1663 (CO), 1598 et 1485 (Ph), 1535 (CONH), 1504 et 1329 (NO_2), 1387 et 1377 cm^{-1} (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz, acétone- d_6): τ 1,92 et 2,89 (2 m, 2×2 p, *p*-nitroPh), 2,48 (d él., 1 p échangeable, $J_{3,\text{NH}}$ 8,7 Hz, NHAc), 2,73 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 6,3 Hz, H-5), 4,08 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,9 Hz, H-1), 5,18 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 3,9 Hz, H-4), 5,40 (d, 1 p, H-2), 5,45 (dd, 1 p, H-3), 7,04 (s, 1 p échangeable, =N-NH-), 8,08 (s, 3 p, Ac), 8,49 et 8,61 (2 s, 2×3 p, CMe_2); le second isomère n'existe qu'à l'état de traces; s.m.: 306 (100), 43 (86), 205 (38), 84 (34), 138 (30), 247 (28), 71 (28), 72 (28), 128 (24), 364 (24) (M^+).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6$ (364,36): C, 52,74; H, 5,53; N, 15,38. Trouvé: C, 52,68; H, 5,48; N, 15,61.

3-Azido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-glucofuranose (4). — Une solution de 3-azido-3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-glucofuranose^{3,8} (1,1 g, 3,8 mmol) dans un mélange d'acide acétique (3,6 ml) et d'eau (9 ml) est maintenue pendant 7 h à une température comprise entre 55 et 60°. Après refroidissement, le milieu réactionnel est neutralisé (solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium), lavé par 10 ml d'éther de pétrole puis extrait au chloroforme (5×50 ml). Les extraits chloroformiques réunis, lavés (100 ml d'une solution aqueuse saturée d'hydrogénocarbonate de sodium), séchés (sulfate de magnésium) donnent par évaporation du solvant 428 mg de 4. La phase aqueuse est alors concentrée et extraite à nouveau au chloroforme comme décrit ci-dessus. On obtient ainsi 405 mg (rendement total 90 %) de 4, p.f. 83,2–83,9°, $[\alpha]_D^{23} -29,4^\circ$ (*c* 1,9, chloroforme) (litt⁴: p.f. 83–84°, $[\alpha]_D^{20} -30^\circ$, *c* 1,0, chloroforme); c.c.m. (chloroforme-méthanol 4:1, v/v): R_F 0,70; spectre i.r.: $\lambda_{\max}^{\text{KBr}}$ 3440 (OH), 2110 (N_3), 1389 et 1379 cm^{-1} (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz): τ 4,12 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1), 5,36 (d, 1 p, H-2), 5,70–6,40 (m, 5 p, H-3, H-4, H-5, H-6), 6,85 (s él., 2 p échangeables, OH), 8,48 et 8,67 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 59 (100), 43 (96), 85 (93), 100 (52), 70 (33), 113 (33), 230 (30) ($\text{M}^+ - \text{Me}^-$), 149 (26), 98 (15), 184 (15).

Anal. Calc. pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$ (245,24): C, 44,08; H, 6,17; N, 17,13. Trouvé: C, 44,18; H, 6,33; N, 17,21.

Oxime du 3-azido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylo-pentodialdofuranose (5). — Le composé 4 (285 mg, 1 mmol) traité comme décrit pour la préparation de 1 fournit après c.c.p. (acétate d'éthyle-hexane 1:1, v/v) 5 (130 mg, 57 %), sirop; $[\alpha]_D^{21} -152^\circ$ (*c* 0,5, chloroforme); c.c.m. (acétate d'éthyle-hexane 1:3, v/v): R_F 0,20 et 0,25 (isomères *E* et *Z*); spectre i.r.: ν_{\max}^{film} 3450–3100 (OH), 2105 (N_3), 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz) pour l'isomère *Z* (60 %): τ 0,86 (s, 1 p échangeable, OH), 3,07 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 3,3 Hz, H-5), 4,09 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,8 Hz, H-1), 4,80 (t, 1 p, $J_{3,4}$ 3,3 Hz, H-4), 5,38 (d, 1 p, H-2), 5,52 (d, 1 p, H-3), 8,49 et 8,67 (2 s, 2×3 p, CMe_2); pour l'isomère *E* (40 %): τ 1,30 (s, 1 p échangeable, OH), 2,55 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 6,7 Hz, H-5), 4,05 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1), 5,19 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 3,3 Hz, H-4), 5,32 (d, 1 p, H-2), 5,93 (d, 1 p, H-3), 8,49 et 8,67 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 59 (100), 43 (89), 85 (47), 213 (39) ($\text{M}^+ - \text{Me}^-$), 100 (31), 69 (16), 128 (14), 70 (14), 60 (12), 132 (11).

Anal. Calc. pour $C_8H_{12}N_4O_4$ (228,22): C, 42,14; H, 5,31; N, 24,57. Trouvé: C, 42,30; H, 5,50; N, 24,59.

Dimère du 3-azido-5-(R) (ou S)-chloro-3,5-didésoxy-1,2-O-isopropylidène-5-(R) (ou S)-nitroso- α -D-glucose (ou β -L-ido)-pento-1,4-furanose (6) et chlorure de 3-azido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylofuranuronohydroxymoyl (7). — On fait passer un lent courant de chlore sec (acide sulfurique) dans une solution maintenue à -30° de **5** (228 mg, 1 mmol) dans du dichlorométhane (3 ml). Après 30 sec la solution devient bleue. Lorsqu'elle devient verte (après 6 min), le courant de chlore est arrêté et on fait barboter dans la solution, pendant 4 min, un vif courant d'azote. Le milieu réactionnel concentré sous vide à température inférieure à 20° fournit quantitativement le dimère de **6**, p.f. $39,4-42,5^\circ$; c.c.m. (acétate d'éthyle-hexane 1:1, v/v): R_F 0,60; spectre u.v.: $\lambda_{\max}^{CHCl_3}$ 3322 (la densité optique diminue très rapidement); spectre i.r.: ν_{\max}^{KBr} 2120 (N_3), 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz) du dimère: τ 3,40 (d, 1 p, $J_{4,5}$ 9,2 Hz, H-5), 4,11 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,1 Hz, H-1), 5,03 (dd, 1 p, $J_{3,4}$ 3,3 Hz, H-4), 5,32 (d, 1 p, H-2), 5,70 (d, 1 p, H-3), 8,46 et 8,67 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 43 (100), 59 (67), 85 (40), 211 (22) (monomère $^+$ — HCl — Me \cdot), 100 (20), 83 (15), 69 (11), 55 (10), 168 (8), 247 (7) (monomère $^+$ — Me \cdot) ... 249 (2,5) (monomère $^+$ — Me \cdot).

Le composé **6** obtenu comme décrit ci-dessus est dissous dans 5 ml d'acétate d'éthyle et la solution bleue ainsi obtenue maintenue à 40° se décolore en 45 min. On ajoute alors de l'hexane jusqu'à turbidité et porte à -20° . On obtient ainsi **7** (210 mg, 80 % à partir de **5**), p.f. $66,1-78,8^\circ$, $[\alpha]_D^{20} -35,5^\circ$ (c 0,9, chloroforme); c.c.m. (acétate d'éthyle-hexane 1:1, v/v): R_F 0,60; spectre u.v.: λ_{\max}^{EtOH} 207 (2300); spectre i.r.: ν_{\max}^{KBr} 3360 (OH), 2120 (N_3), 1642 ($C=N$), 1390 et 1380 cm^{-1} (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz): τ 0,75 (s, 1 p, échangeable, OH), 3,98 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,3 Hz, H-1), 5,03 (d, 1 p, $J_{3,4}$ 3,4 Hz, H-4), 5,33 (d, 1 p, H-2), 5,76 (d, 1 p, H-3), 8,49 et 8,67 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 59 (100), 43 (77), 85 (50), 36 (32), 100 (32), 69 (23), 211 (23) (M^+ — HCl — Me \cdot), 247 (14) (M^+ — Me \cdot), 60 (9), 71 (9) ... 249 (4,5) (M^+ — Me \cdot).

Anal. Calc. pour $C_8H_{11}ClN_4O_4$ (262,66): C, 36,58; H, 4,22; Cl, 13,50; N, 21,33. Trouvé: C, 36,78; H, 4,25; Cl, 13,70; N, 21,19.

3-(3-Azido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylo-tétrofuranos-4-yl)-5-phényl-isoxazole (9). — À une solution de **7** (262 mg, 1 mmol) dans du phénylacétylène (2 ml, 8 mmol), on ajoute goutte à goutte en 30 min une solution de triéthylamine anhydre (0,12 ml, 1,2 mmol) dans 20 ml d'éther. Après 45 min, **7** a disparu du milieu réactionnel (c.c.m., hexane-acétate d'éthyle 1:1, v/v) et deux nouveaux produits (R_F 0,6 et 0,7) se sont formés. On ajoute alors 10 ml d'éther, filtre, concentre le filtrat et élimine l'excès de phénylacétylène par distillation (50° , 10^{-3} torr). Le résidu, qui est un mélange (r.m.n.) de **8** (10–30 % selon les expériences) et de **9** (70–90 %), est repris par 10 ml d'une solution éthanolique à 10 % d'hydroxyde de sodium, ce qui provoque la cyclisation de **8** en **9** (c.c.m.). Le mélange réactionnel est alors neutralisé (Dowex 50, H^+), évaporé à sec et soumis à une c.c.p. (hexane-acétate d'éthyle 1:1, v/v) qui fournit **9** (267 mg, 77,5 %), p.f. $124,0-124,4^\circ$, $[\alpha]_D^{20} +23,3^\circ$ (c 1,1, chloroforme); c.c.m. (hexane-acétate d'éthyle 1:1 v/v): R_F 0,70; spectre u.v.: λ_{\max}^{EtOH} 209 (4690), 262 (8200); spectre i.r.: ν_{\max}^{KBr} 2110 (N_3), 1615, 1594, 1576, 1504, 1473 et 1454

(Ph et isoxazole), 1389 et 1380 cm^{-1} (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz): τ 2,15–2,27 et 2,48–2,70 (2 m, 2 et 3 p, Ph), 3,31 (s, 1 p, H-4), 3,95 (d, 1 p, $J_{1',2'}$ 3,8 Hz, H-1'), 4,50 (d, 1 p, $J_{3',4'}$ 3,6 Hz, H-4'), 5,26 (d, 1 p, H-2'), 5,73 (d, 1 p, H-3'), 8,42 et 8,62 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 173 (100), 100 (73), 85 (67), 105 (40), 174 (33), 228 (27), 328 (27) (M^+), 186 (20), 77 (20), 313 (13) ($\text{M}^+ - \text{Me} \cdot$).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$ (328,33): C, 58,53; H, 4,91; N, 17,06. Trouvé: C, 58,60; H, 5,10; N, 16,94.

L'oxime acétylénique **8** n'a pu être isolée pure par c.c.p. (hexane-acétate d'éthyle 1:1, v/v, R_F 0,60); elle est toujours contaminée par **9**. Sa structure est prouvée par le fait qu'elle possède un groupe hydroxyle (i.r., r.m.n.) et qu'elle se transforme en **9** (r.m.n.) lorsque, en solution dans le chloroforme-*d*, elle est traitée par de l'hydroxyde de sodium.

3-(3-Amino-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-xylo-tétrofuranos-4-yl)-5-phényl-isoxazole (10). — À une solution de **9** (656 mg, 2 mmol) dans 20 ml d'éther, on ajoute de l'aluminohydru de lithium (152 mg, 4 mmol). Après 30 min on ajoute 0,5 ml d'eau, filtre le milieu réactionnel et rince le précipité par 20 ml d'éther. Les solutions étherées réunies, séchées (sulfate de magnésium), filtrées, donnent par évaporation du solvant un précipité qui, recristallisé dans l'éther-hexane, fournit **10** (199 mg, 33%) p.f. 116,2–116,7°, $[\alpha]_D^{22} - 53,1^\circ$ (c 1,1, chloroforme); c.c.m. (chloroforme-méthanol 4:1, v/v): R_F 0,60; spectre u.v.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 208 (5490), 263 (10400); spectre i.r.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3384 et 3320 (NH), 1615, 1595, 1575, 1504, 1473 et 1454 (Ph et isoxazole), 1387 et 1379 cm^{-1} (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz): τ 2,17–2,30 et 2,49–2,62 (2 m, 2 et 3 p, Ph), 3,33 (s, 1 p, H-4), 3,93 (d, 1 p, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'), 4,60 (d, 1 p, $J_{3',4'}$ 3,5 Hz, H-4'), 5,44 (d, 1 p, H-2'), 6,17 (d, 1 p, H-3'), 8,42 et 8,63 (2 s, 2×3 p, CMe_2), 8,50 (s él., 2 p, NH_2); s.m.: 71 (100), 100 (83), 105 (29), 85 (27), 202 (27), 186 (20), 302 (17) (M^+), 77 (17), 70 (17), 287 (15) ($\text{M}^+ - \text{Me} \cdot$).

Anal. Calc. pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$ (302,33): C, 63,57; H, 6,00; N, 9,27. Trouvé: C, 63,66; H, 5,94; N, 9,19.

3-(3-Désoxy-1,2-O-isopropylidène-3-trifluoracétamido- α -D-xylo-tétrofuranos-4-yl)-5-phényl-isoxazole (11). — À une solution maintenue à 0° de **10** (98 mg, 0,32 mmol) dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute de la pyridine (0,1 ml) et de l'anhydride trifluoroacétique (0,28 ml, 2 mmol). Après 6 h à 20°, on ajoute du dichlorométhane (30 ml), lave par 20 ml d'eau glacée, sèche (sulfate de magnésium) et filtre la solution dichlorométhanique qui, par évaporation du solvant, donne un solide (115 mg, 90 %) dont la recristallisation (éther-hexane) fournit **11** (84 mg, 64%), p.f. 164,0–165,6°, $[\alpha]_D^{23} + 23^\circ$ (c 0,9, chloroforme); c.c.m. (chloroforme-méthanol 4:1, v/v): R_F 0,85; spectre u.v.: $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}}$ 207 (8760), 262 (19500); spectre i.r.: $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}}$ 3360 et 3290 (NH), 1738 et 1714 (CO), 1613, 1592, 1573, 1504 et 1460 (Ph et isoxazole), 1551 (CONH), 1389 et 1384 cm^{-1} (CMe_2); données de r.m.n. (90 MHz): τ 2,15–2,30 et 2,40–2,60 (2 m, 2 et 3 p, Ph), 2,97 (m, 1 p échangeable, NH), 3,42 (s, 1 p, H-4), 3,92 (d, 1 p, $J_{1',2'}$ 3,8 Hz, H-1'), 4,47 (d, 1 p, $J_{3',4'}$ 3,7 Hz, H-4'), 5,17 (d, 1 p, H-2'), 5,36 (dd, 1 p, $J_{3',\text{NH}}$ 7,0 Hz, H-3'), 8,38 et 8,62 (2 s, 2×3 p, CMe_2); s.m.: 173 (100), 174 (76),

105 (65), 228 (41), 213 (21), 59 (21), 77 (18), 43 (18), 383 (18) ($M^+ - Me\cdot$), 139 (15), 398 (15) (M^+).

Anal. Calc. pour $C_{18}H_{17}F_3N_2O_5$ (398,34): C, 54,28; H, 4,30; F, 14,31; N, 7,03. Trouvé: C, 54,51; H, 4,48; F, 14,45; N, 7,22.

Oxime du 3-acétamido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribo-pentodialdofuranose (13). — Le 3-acétamido-3-désoxy-1,2:5,6-di-*O*-isopropylidène- α -D-allofuranose⁶ (**12**, 3,2 g, 12,2 mmol), traité comme décrit pour la préparation de **1** fournit **13** (1,76 g, 59 %), p.f. 186–188°, $[\alpha]_D^{22} + 39,1^\circ$ (c 1,5 chloroforme); c.c.m. (acétate d'éthyle-hexane 5:1, v/v): R_F 0,35; spectre i.r.: ν_{\max}^{KBr} 3350–2900 (NH et OH), 1644 (CO), 1538 (CONH), 1389 et 1377 cm^{-1} (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz): τ 2,78 (m, 1 p, H-5), 4,15 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,7 Hz, H-1), 5,33 (m, 1 p, H-2), 5,59–5,83 (m, 2 p, H-3, H-4), 6,30 (m él., 2 p, NH et OH), 2,09 (s, 3 p, Ac), 2,52 et 2,69 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂); s.m.: 43 (100), 71 (53), 113 (27), 213 (27), 215 (27), 214 (20), 128 (20), 60 (20), 169 (13), 186 (13) ... 229 (7) ($M^+ - Me\cdot$) ... 244 (3) (M^+).

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{16}N_2O_5$ (244,25): C, 49,23; H, 6,61; N, 11,48. Trouvé: C, 49,30; H, 6,77; N, 11,42.

Chlorure de 3-acétamido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribofuranuronohydroxymoye (15). — On fait passer un lent courant de chlore sec (acide sulfurique) dans une solution maintenue à -30° de **13** (200 mg, 0,82 mmol) dans 20 ml de dichlorométhane. La solution ne se colore pas en bleu. Après 15 min, le courant de chlore est arrêté et on fait barboter dans la solution, pendant 10 min, un vif courant d'azote. Après évaporation à sec, on obtient un précipité qui fournit par recristallisation (acétone-hexane) **15** (186 mg, 82 %), p.f. 172,6–174,2° (déc.), $[\alpha]_D^{21} + 101,5^\circ$ (c 0,8, acétone); c.c.m. (acétate d'éthyle-méthanol 2:1, v/v): R_F 0,85; spectre i.r.: ν_{\max}^{KBr} 3345 et 3200–2800 (NH et OH), 1650 (CO), 1620 (C=N), 1554 (CONH), 1393 et 1381 cm^{-1} (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz, acétone- d_6): τ 2,66 (m, 1 p, échangeable, NH), 4,09 (d, 1 p, $J_{1,2}$ 3,4 Hz, H-1), 5,18–5,52 (m, 3 p, H-2, H-3, H-4), 6,50 (s él., 1 p échangeable, OH), 8,08 (s, 3 p, Ac), 8,52 et 8,69 (2 s, 2 \times 3 p, CMe₂); s.m.: 43 (100), 71 (90), 139 (53), 113 (45), 84 (45), 85 (28), 128 (25), 170 (18), 220 (17), 184 (15) ... 263 (12) ($M^+ - Me\cdot$) ... 265 (3).

Anal. Calc. pour $C_{10}H_{15}ClN_2O_5$ (278,69): C, 43,10; H, 5,43; Cl, 12,72; N, 10,05. Trouvé: C, 43,06; H, 5,57; Cl, 12,76; N, 10,02.

3-(3-Acétamido-3-désoxy-1,2-O-isopropylidène- α -D-ribo-tétrofuranos-4-yl)-5-phénylisoxazole (16). — À une solution de **15** (350 mg, 1,25 mmol) dans du phénylacétylène (7 ml, 28 mmol), on ajoute goutte à goutte, en 30 min, une solution de triéthylamine (0,2 ml, 2 mmol) dans l'éther (5 ml). Après 48 h à 20° , on ajoute 10 ml d'éther, filtre, concentre le filtrat et élimine l'excès de phénylacétylène par distillation (50° , 10^{-3} torr). Le résidu, soumis à une c.c.p. (chloroforme-méthanol 4:1, v/v) fournit **16** (294 mg, 68 %), p.f. 174,3–181,7°, $[\alpha]_D^{23} + 133^\circ$ (c 0,7, chloroforme); c.c.m. (acétate d'éthyle-méthanol 2:1, v/v): R_F 0,75; spectre u.v.: λ_{\max}^{EtOH} 208 (12000), 261 (20400); spectre i.r.: ν_{\max}^{film} 3300 (NH), 1663 (CO), 1618, 1593, 1526, 1473 et 1455 (Ph et isoxazole), 1590 (CONH), 1388 et 1379 cm^{-1} (CMe₂); données de r.m.n. (90 MHz): τ 2,20–2,35 et 2,53–2,60 (2 m, 2 et 3 p, Ph), 3,36 (s, 1 p, H-4), 3,83 (d él.,

1 p, NH), 4,01 (d, 1 p, $J_{1',2'}$ 3,6 Hz, H-1'), 5,02 (d, 1 p, $J_{3',4'}$ 9,6 Hz, H-4'), 5,26 (dd, 1 p, $J_{2',3'}$ 4,1 Hz, H-2'), 5,40 (ddd, 1 p, $J_{3',NH}$ 8,7 Hz, H-3'), 2,02 (s, 3 p, Ac), 2,38 et 2,62 (2 s, 2×3 p, CMe₂); s.m.: 43 (100), 71 (88), 256 (75), 113 (63), 105 (62), 344 (62) (M⁺), 85 (50), 174 (50), 84 (37), 329 (37) (M⁺ - Me⁻).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₀N₂O₅ (344,37): C, 62,78; H, 5,85; N, 8,13. Trouvé: C, 62,58; H, 5,80; N, 8,14.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Dr. N. Le Hong et Melles R. Somers et M. T. Ducommun pour des travaux préliminaires dans cette série, le Prof. A. Buchs et M. A. Glangetas pour les s.m. et le Dr. K. Eder pour les analyses élémentaires.

RÉFÉRENCES

- 1 J. M. J. TRONCHET, B. GENTILE ET J. TRONCHET, *Helv. Chim. Acta*, 58 (1975) 1817-1821.
- 2 J. M. J. TRONCHET ET F. PERRET, *Carbohydr. Res.*, 38 (1974) 169-175.
- 3 J. S. BRIMACOMBE, J. G. H. BRYAN, A. HUSAIN, M. STACEY ET M. S. TOLLEY, *Carbohydr. Res.*, 3 (1967) 318-324.
- 4 W. MEYER ZU RECKENDORF, *Chem. Ber.*, 101 (1968) 3802-3807.
- 5 A. C. RICHARDSON, *Methods Carbohydr. Chem.*, 6 (1972) 222.
- 6 R. U. LEMIEUX ET P. CHP, *J. Amer. Chem. Soc.*, 80 (1958) 4745.
- 7 J. M. J. TRONCHET, B. BAEHLER, F. PERRET ET J. PONCET, *Carbohydr. Res.*, 34 (1974) 331-342.
- 8 D. T. WILLIAMS ET J. K. N. JONES, *Can. J. Chem.*, 45 (1967) 7-9.