

Note

Dérivés isoxazoliniques

ARGIMIRO LLAMAS, ALBERTO GONZALEZ* ET ERNESTO MARTINEZ†

Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia, Universidad de Navarra, Pamplona (Espagne)

(Reçu le 17 septembre 1977; accepté sous forme modifiée le 17 février 1978)

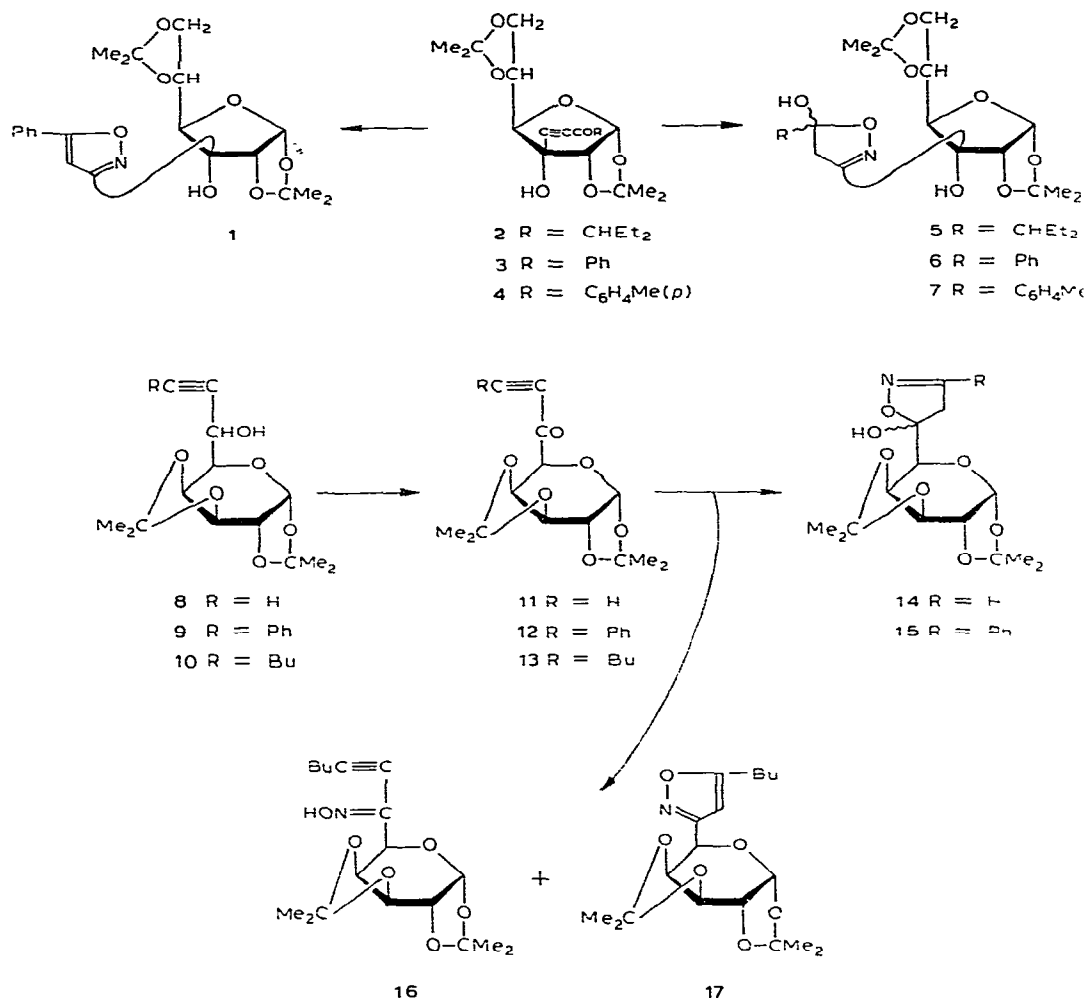
Poursuivant le développement de notre programme de synthèse d'analogues de C-nucléosides en utilisant la transformation facile du système α -cétoacétylénique en structures hétérocycliques, nous décrivons, dans la présente communication, les résultats obtenus par réaction de l'hydroxylamine avec quelques sucres porteurs de ce groupement.

Les cétones **2–4** et **11** ont été décrites^{1–3} antérieurement. Les cétones **12** et **13** ont été obtenues par oxydation des alcools correspondants **9** et **10** avec du bioxyde de manganèse activé, dans le dichlorométhane. Le composé **10** a été préparé par réaction du 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidène- α -D-galacto-hexodialdo-1,5-pyranose⁴ avec du bromure de hexynylmagnésium dans l'éther.

Les cétones **2–4** fournissent, par réaction avec un fort excès d'hydroxylamine (rapport molaire base:acétone 10:1) dans l'éthanol, en présence d'une quantité équimoléculaire d'hydrogénocarbonate de potassium à froid, les 3-C-glycosyl-5-hydroxy-4²-isoxazolines **5–7** correspondantes, comme seuls produits. Il est difficile de distinguer ces structures des isomères où le reste glycosidique serait fixé sur C-5. La structure que nous proposons est conforme au mécanisme attendu⁵: attaque de l'atome d'azote sur la triple liaison et action consécutive initiale sur le groupe carbonyle. La structure de ces corps a été établie à partir du spectre i.r. [transitions à 3490, 3200–3300 (OH), et 1620 (C=N) cm⁻¹] et du spectre r.m.n. Le groupement méthylénique du cycle isoxazolinique donne, pour **5**, un doublet à l'emplacement τ 6,85 (J 3,0 Hz). Le remplacement du groupement alcoyle en C-5 par un groupement aryle (**6** et **7**) déplace ce signal à des valeurs inférieures de τ tout en augmentant la différence entre les deux atomes d'hydrogène qui donnent deux doublets (J 7 Hz). Ce déblindage de $\sim 0,4$ p.p.m. montre qu'ils doivent occuper des positions relatives proches au plan du groupement phényle.

*Adresse actuelle: Departamento de Química Orgánica, Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Espagne.

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



L'élimination d'eau, pour obtenir les isoxazoles correspondants, n'a été réussie que pour **6**, par chauffage. L'isoxazole **1** montre en r.m.n. le signal du H-4 à τ 3,22, valeur très voisine de celle (3,30) donnée par Le Hong⁶ pour le même proton d'une 3-C-glycosyl-5-phényl- Δ^2 -isoxazoline analogue.

La réaction de l'hydroxylamine avec l'alcynilaldocétose **11** fournit, après une heure de réaction, la C-glycosyl-5-hydroxy-2-isoxazoline attendue **14**. On observe sur le spectre i.r. une transition à 3060 cm^{-1} ($=\text{C}-\text{H}$) et, sur le spectre de r.m.n., un signal d'intensité correspondant à un proton, à τ 2,9, valeur convenable pour H-C=N, mais qui serait trop basse pour un proton méthynique dans un groupement $-\text{CH}_2-\text{HCOH}-\text{O}-$. Ceci permet de rejeter la structure isomère de **14** où le reste glycosidique échangerait sa position avec l'atome d'hydrogène.

La réaction de **12** fournit une C-glycosylhydroxy-isoxazoline à laquelle on a attribué la structure **15** par analogie avec le cas précédent. On observe aussi que la

substitution de l'atome d'hydrogène en C-3 par un groupement phényle déblinde, comme pour les composés 5-7, la résonance du groupement méthylenique de 0,4 p.p.m.

La cétone 13 réagit différemment de 12 et 13, car sa transformation fournit deux produits isolables par c.c.m. Celui de R_F inférieur est l'oxime acétylénique 16, comme le montrent le spectre i.r. avec des transitions à 3300 (OH), 2240 ($C\equiv C$) et 1600 cm^{-1} ($C=N$, d'oxime α,β non saturée) et le spectre r.m.n. avec seulement les signaux du cycle pyranosique et du groupement butyle. Le produit de R_F supérieur est l'isoxazole 17, qui présente, dans son spectre r.m.n., un signal pour H-4 déblindé de 0,7 p.p.m. par rapport à celui de l'analogue⁵ où le groupement butyle est substitué par un groupement phényle en C-5. Ce blindage est dû à l'effet de ce dernier groupement sur l'atome d'hydrogène vicinal en *cis* à travers une double liaison.

On n'a observé de mélange d'isomères dans aucune des réactions antérieurement décrites et on peut donc admettre que la cyclisation a lieu par une seule voie. Pour les céto sucres 2-4 la priorité de l'attaque de l'hydroxylamine sur l'atome de carbone acétylénique serait indépendante de la polarisation du système $CO-C\equiv C$ due au groupement lié au groupement carbonyle. Pour les composés 11-13 la tendance de la base à attaquer l'atome de carbone *sp* serait plus influencée par la nature du substituant fixé à cet atome. Les modèles moléculaires montrent que pour 13 un empêchement stérique est possible entre le groupement butyle et la triple liaison qui rendrait plus favorable l'attaque sur le groupement carbonyle.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Méthodes générales. — Les évaporations ont été effectuées sous vide à une température inférieure à 40° . Les points de fusion ont été mesurés sous microscope sur platine Reichert et ne sont pas corrigés. Les chromatographies sur couche mince (c.c.m.) ont été effectuées sur plaques de $7,7 \times 2,5$ cm recouvertes d'une couche de 0,25 mm d'épaisseur de « Silicagel HF₂₅₄ Merck » activées à 110° . distance de migration 6 cm, solvant de migration éther de pétrole-acétate d'éthyle (1:1, v/v). Les taches ont été mises en évidence par le réactif phosphomolybdique sulfurique obtenu en mélangeant 50 g de molybdate d'ammonium, 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 HF₂₅₄ Merck ». Les spectres i.r. ont été enregistrés sur spectrophotomètre Perkin-Elmer 157 et les spectres de r.m.n. à 60 MHz sur spectromètre Perkin-Elmer R-10 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* contenant du tétraméthylsilane comme étalon interne. En règle générale, les constantes de couplage sont déterminées sur des agrandissements du spectre. L'interprétation des spectres est de premier ordre. Nous utilisons les abréviations suivantes: s, singulet; d, doublet; t, triplet; q, quadruplet; et m. multiplet. Les attributions ont été, si nécessaire, vérifiées par double résonance.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au moyen d'un analyseur « Carlo Erba » modèle 1104.

8-Butyl-7,8-didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-glycéro- α -D-galacto-oct-7-ynopyranose (10). — À une solution de bromure d'éthylmagnésium (7,98 g, 0,06 mmol) dans le tétrahydrofurane (60 ml) refroidie avec un bain d'eau-glace, on ajoute sous courant d'azote l'hexyne (4,92 g, 0,06 mol) dans le tétrahydrofurane (10 ml), pendant 15 min. Puis on abandonne le mélange pendant 2 h à température ambiante et on ajoute, en refroidissant à nouveau, le 1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galacto-hexodialdopyranose⁺ (5 g, 174 mmol) dans le tétrahydrofurane (20 ml). Après 2 h d'agitation à froid et 2 h à température ambiante on évapore le solvant et on ajoute de l'éther (250 ml). La solution étherée fournit après lavage avec une solution aqueuse à 10% de chlorure d'ammonium, séchage (sulfate de sodium) et évaporation à sec un sirop jaune pâle (5,0 g, 84%). L'échantillon analytique est obtenu par c.c.p.: c.c.m.: R_F 0,61; ν_{\max}^{film} 3480 (OH), 2220 (C \equiv C), 1385 et 1375 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 4,42 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, H-1), 5,3–5,5 (m, 3 H, H-3, H-4, H-5), 5,65 (d, 1 H, H-2), 6,6 (s, OH), 7,5–7,9 (m, 2 H, H₂-9), 8,40, 8,55, 8,60, 8,65 (4 s, 16 H, 2 CMe₂, H₂-10, H₂-11), 9 (m, 3 H, CH₃ de Bu).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₈O₆ (340,2): C, 63,51; H, 8,29. Trouvé: C, 63,79; H, 8,88.

7,8-Didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-oxo-8-phényl- α -D-galacto-oct-7-ynopyranose (12). — À une solution de **9** (4,0 g; 11 mmol) dans le dichlorométhane (250 ml) on ajoute avec agitation du bioxyde de manganèse récemment préparé (70 g; 1,03 mol) et le mélange est maintenu pendant 7 h à température ambiante. Après filtration sur Célite et évaporation du solvant, il fournit un résidu qui, soumis à une chromatographie sur colonne, donne un sirop jaune-orange (1,45 g, 38%). c.c.m.: R_F 0,84; ν_{\max}^{film} 2200 (C \equiv C), 1670 (C=O), 1600, 1570, 1490 et 1450 (Ph), 1390 et 1385 (CMe₂), 765–695 (Ph, monosubstitution) cm⁻¹; r.m.n.: 2,3–2,8 (m, 5 H, Ph), 4,3 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, H-1), 5,1–5,3 (m, 2 H, H-3, H-4), 5,5–5,65 (m, 2 H, H-2, H-5), 8,5, 8,58, 8,68 (3 s, 12 H, 2 CMe₂).

Anal. Calc. pour C₂₀H₂₂O₆ (358,2): C, 67,03; H, 6,19. Trouvé: C, 67,40; H, 6,00.

8-Butyl-7,8-didésoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène-6-oxo- α -D-galacto-oct-7-ynopyranose (13). — Appliquée à **10** (3 g, 8,8 mmol) la technique décrite pour la préparation de **12** fournit un sirop (1,63 g; 55%); c.c.m.: R_F 0,69; ν_{\max}^{film} 2205 (C \equiv C), 1680 (C=O), 1385 et 1375 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 4,30 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, H-1), 5,30 (s, 2 H, H-3, H-4), 5,50–5,70 (m, 2 H, H-2, H-5), 7,6 (t, 2 H, H₂-9), 8,46, 8,52, 8,62 (3 s, 16 H, 2 CMe₂, H₂-10, H₂-11), 8,95–9,20 (m, 3 H, CH₃ de Bu).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₆O₆ (338,2): C, 63,89; H, 7,74. Trouvé: C, 63,71; H, 7,81.

5-(1-Ethyl)propyl-3-C-[5-hydroxy-2-isoxazolin-3-yl]-1,2:5,6-di-O-isopropylidène- α -D-allofuranose (5). — À une solution de **2** (800 mg, 2,09 mmol) dans le méthanol (10 ml) et l'eau (6,5 ml) on ajoute du chlorhydrate d'hydroxylamine (1,13 g, 16,75 mmol) et de l'hydrogènocarbonate de potassium (1,6 g, 16 mmol) à 0°. Après

4 h on évapore le solvant, et le résidu est traité par l'éther (4×20 ml). La solution étherée séchée (sulfate de sodium) fournit après évaporation un solide blanc qui cristallisé dans l'éther-hexane fournit 150 mg (17 %) d'aiguilles blanches; p.f. 103–105°; c.c.m.: R_F 0,45; ν_{\max}^{KBr} 3490 (OH), 3300 (OH), 1620 (C=N), 1390 et 1380 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 4,10 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,5 Hz, H-1'), 5,30 (d, 1 H, H-2'), 5,70–6,30 (m, 4 H, H-4', H-5', H₂-6'), 6,32 (s, OH), 6,40–6,70 (m, 1 H, HCEt₂), 6,67 (s, OH), 6,85 (d, 2 H, $J_{a,b}$ 3,02 Hz, H-4a, H-4b), 8,40, 8,55, 8,70 (3 s, 16 H, 2 CMe₂, 2 CH₂CH₃, $J_{\text{CH}_2\text{CH}_3}$ 6 Hz), 9,00 (t, 6 H, 2 CH₂CH₃).

Anal. Calc. pour C₂₀H₃₃NO₈ (415,2): C, 57,82; H, 8,01; N, 3,37. Trouvé: C, 57,71; H, 8,10; N, 3,32.

3-C-(5-Hydroxy-5-phényl-2-isoxazolin-3-yl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-allofuranose (6). — Appliquée à 3 (961 mg, 2,48 mmol) la technique décrite pour la préparation de 5 fournit 750 mg (66 %) d'aiguilles blanches, p.f. 184–185°; c.c.m.: R_F 0,58; ν_{\max}^{KBr} 3490 (OH), 3215 (OH), 1630 (C=N), 1390 et 1380 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 2,40–2,75 (m, 5 H, Ph), 4,05 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 4,5 Hz, H-1'), 5,25 (d, 1 H, H-2'), 5,80–6,25 (m, 5 H, H-4', H-5', H₂-6', H-4a), 6,52 (s, OH), 6,53 (d, 1 H, $J_{a,b}$ 7,0 Hz, H-4b), 6,75 (s, OH), 8,40, 8,55, 8,62, 8,90 (4 s, 12 H, 2 CMe₂).

Anal. Calc. pour C₂₁H₂₇NO₈ (421,2): C, 59,85; H, 6,46; N, 3,32. Trouvé: C, 59,35; H, 6,52; N, 3,20.

3-C-(5-Hydroxy-5-p-tolyl-2-isoxazolin-3-yl)-1,2:5,6-di-O-isopropylidène-α-D-allofuranose (7). — Appliquée à 4 (550 mg, 1,37 mmol) la technique décrite pour la préparation de 5 fournit 409 mg (68 %) d'aiguilles blanches, p.f. 153–155° (c.c.m.: R_F 0,49); ν_{\max}^{KBr} 3490 (OH), 3250 (OH), 1630 (C=N), 1395–1370 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 2,55 (d, 2 H, $J_{o,m}$ 8,4 Hz, *m*-tolyl), 2,85 (d, 2 H, *o*-tolyl), 4,05 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,8 Hz, H-1'), 5,20 (d, 1 H, H-2'), 5,65–6,30 (m, 4 H, H-4', H-5', H₂-6'), 6,45 (d, 1 H, $J_{a,b}$ 7,3 Hz, H-4a), 6,55 (d, 1 H, H-4b), 6,65 (s, OH), 6,8 (s, OH), 7,65 (s, 3 H, CH₃-Ph), 8,40, 8,55, 8,65, 8,85 (4 s, 12 H, 2 CMe₂).

Anal. Calc. pour C₂₂H₂₉NO₈ (437,2): C, 60,68; H, 6,61; N, 3,22. Trouvé: C, 60,17; H, 6,69; N, 3,30.

Di-O-isopropylidène-3-C-(5-phénylisoxazol-3-yl)-1,2:5,6-α-D-allofuranose (1). — À une solution de 6 (307 mg, 0,79 mmol) dans l'éthanol (20 ml) et l'eau (5 ml) on ajoute du chlorhydrate d'hydroxylamine (427 mg, 6,23 mmol) et de l'hydrogénocarbonate de potassium (632 mg, 6,32 mmol) à température ambiante. Après 2 h de chauffage à 65° on évapore le solvant et le résidu est traité par l'éther (4×20 ml). La solution étherée séchée (sulfate de sodium) fournit après évaporation un solide blanc qui cristallisé dans l'éther-hexane donne des aiguilles blanches (123 mg; 41 %): p.f. 116–118°; c.c.m.: R_F 0,48; ν_{\max}^{KBr} 3480 (OH), 1615 (C=N), 1395 et 1370 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 2,3 (dd, 2 H, $J_{o,m}$ 7 Hz, $J_{o,p}$ 2,8 Hz, 2 *o*-Ph), 2,58 (d, 3 H, 2 *m*-Ph, *p*-Ph), 3,22 (s, 1 H, H-4), 3,95 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 3,6 Hz, H-1'), 5,2 (d, 1 H, H-2'), 5,88 (t, d, 1 H, $J_{4',5'}$ 6,4 Hz, $J_{5',6'}$ 2,4 Hz, H-5'), 6,15 (m, 3 H, H-4', H-6'a, H-6'b), 6,5 (s, OH), 8,45, 8,53, 8,58, 8,72 (4 s, 12 H, 2 CMe₂).

Anal. Calc. pour C₂₁H₂₅NO₆ (387,1): C, 62,52; H, 6,25; N, 3,47. Trouvé: C, 62,45; H, 6,31; N, 3,51.

5-(5-Hydroxy-2-isoxazolin-5-yl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- β -L-arabinopyranose (**14**). — Appliquée à **11** (150 mg, 0,53 mmol) la technique décrite pour la préparation de **5** fournit 90 mg (54%) de cristaux blancs, p.f. 182–185°, c.c.m.: R_F 0,44; ν_{\max}^{KBr} 3435 (OH), 3060 (C=H), 1600 (C=N), 1385 et 1375 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 2,89 (m, 1 H, H-3), 4,50 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 5,0 Hz, H-1'), 4,70 (s, OH), 5,40 (s, 2 H, H-3', H-4'), 5,70 (d, 1 H, H-2'), 6,30 (s, 1 H, H-5'), 7,00 (s, 2 H, H₂-4), 8,52, 8,57, 8,66, 8,80 (4 s, 12 H, 2 CMe₂).

Anal. Calc. pour C₁₄H₂₁NO₇ (315,1): C, 53,33; H, 6,71; N, 4,41. Trouvé: C, 52,88; H, 6,85; N, 3,84.

5-(5-Hydroxy-3-phényl-2-isoxazolin-5-yl)-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- β -L-arabinopyranose (**15**). — Appliquée à **12** (484 mg, 1,37 mmol) la technique décrite pour la préparation de **5** fournit après séparation par c.c.m. un sirop blanc (100 mg, 19%); c.c.m.: R_F 0,54; ν_{\max}^{film} 3410 (OH), 1600 (C=N), 1570 et 1500 (Ph), 1390 et 1375 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 2,20–2,80 (m, 5 H, Ph), 4,36 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 5 Hz, H-1'), 4,50 (s, OH), 5,30–5,40 (m, 2 H, H-3', H-4'), 5,65 (d, 1 H, H-2'), 6,13 (s, 1 H, H-5'), 6,67 (s, 2 H, -CH₂-, isox.), 8,46, 8,55, 8,60, 8,65 (4 s, 12 H, 2 CMe₂).

Anal. Calc. Pour C₂₀H₂₅NO₇ (391,2): C, 61,37; H, 6,44; N, 3,58. Trouvé: C, 61,05; H, 5,40; N, 3,63.

3-Butyl-7,8-didéoxy-1,2:3,4-di-O-isopropylidène- α -D-galacto-oct-7-ynopyranose-6-oxime (**16**) et 1,2:3,4-di-O-isopropylidène-5-(5-butyl-2-isoxazolin-5-yl)- β -L-arabinopyranose (**17**). — Appliquée à **13** (700 mg, 2,04 mmol) la technique décrite pour la préparation de **5** donne un sirop jaune pâle (728 mg) qui soumis à une c.c.p. fournit 60 mg (9%) de **16** et 150 mg (22%) de **17**.

Composé 16. C.c.m.: R_F 0,69; ν_{\max}^{film} 3200–3400 (OH), 2240 (C \equiv C), 1385 et 1375 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 4,35 (d, 1 H, $J_{1,2}$ 5,0 Hz, H-1), 4,82 (s, 1 H, H-5), 5,30 (s, 2 H, H-3, H-4), 5,60 (d, 1 H, H-2), 7,50–7,80 (m, 2 H, H₂-9), 8,42, 8,46, 8,64 (3 s, 16 H, 2 CMe₂, H₂-10, H₂-11), 9,0 (t, 3 H, CH₃ de Bu).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₇NO₆ (353,1): C, 61,17; H, 7,70; N, 3,96. Trouvé: C, 61,68; H, 8,24; N, 3,83.

Composé 17. C.c.m.: R_F 0,61; ν_{\max}^{film} 1600 (C=N), 1375 et 1380 (CMe₂) cm⁻¹; r.m.n.: τ 4,20 (s, 1 H, H-4), 4,50 (d, 1 H, $J_{1',2'}$ 5,0 Hz, H-1'), 5,10 (s, 1 H, H-3'), 5,3–5,5 (m, 1 H, H-4'), 5,6–5,8 (m, 2 H, H-2', H-5'), 7,25 (t, 2 H, J_{vec} 7,0 Hz, -CH₂ de Bu), 8,45, 8,60, 8,70, 8,72 (4 s, 16 H, 2 CMe₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃), 9,00 (t, 3 H, CH₃ de Bu).

Anal. Calc. pour C₁₈H₂₇NO₆ (353,1): C, 61,17; H, 7,70; N, 3,96. Trouvé: C, 61,02; H, 7,81; N, 3,78.

REMERCIEMENT

Les auteurs remercient vivement M^{lle} Carmen Elizalde pour son assistance technique.

REFERENCES

- 1 A. GONZALEZ, M. A. ORZAEZ, E. MARTINEZ, V. CUSTARDOY ET R. MESTRES, *Anal. Real Soc. Esp. Fis. Quim.*, 70 (1974) 1073–1076.
- 2 A. GONZALEZ, A. LLAMAS, M. A. PASCUAL ET R. MESTRES, *Carbohydr. Res.*, 59 (1977) 248–254.
- 3 A. GONZALEZ, A. LLAMAS ET R. MESTRES, *Carbohydr. Res.*, 59 (1977) 598–603.
- 4 R. E. ARRICK, D. C. BAKER ET D. HORTON, *Carbohydr. Res.*, 26 (1973) 441–447.
- 5 R. A. BARNES, dans R. C. ELDERFIELD (Ed.), *Heterocyclic Compounds*, Vol. 5, Wiley, New York, 1957, p. 457.
- 6 N. LE HONG, Thèse doctorale no. 8357, Université de Besançon (France), 1973, p. 141.