

85. C-Nucleosides aminoisoxazoliques¹⁾

Communication préliminaire²⁾

par Jean M.J. Tronchet, Olivier R. Martin, Annie Grouiller³⁾ et Nicole Sarda³⁾

Institut de Chimie Pharmaceutique de l'Université, 30, quai Ernest-Ansermet, CH-1211 Genève 4

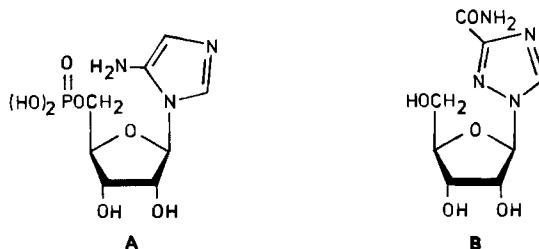
(7.III.79)

Aminoisoxazoles C-nucleosides

Summary

Upon treatment with bromocyanomethylenetriphenylphosphorane, a series of aldehydosugar derivatives gave in good to excellent yields the corresponding terminal *gem*-bromocyanoenoses **3**, **7-10** and **16**. Reacted with hydroxylamine, these unsaturated sugars led to the expected [3] 5-amino-3-glycosyloxazoles **4**, **11**, **12** and **17**, whereas using hydroxyurea as a binucleophile they gave the corresponding 3-amino-5-glycosyloxazoles **13** and **14** as previously described in other series [3]. The major interest of these compounds rests in their being close analogs (or enantiomers of analogs) of important biological compounds as f.e. AICAR.

Nous décrivons ci-dessous la synthèse de C-glycosides aminoisoxazoliques présentant une certaine parenté structurale avec un intermédiaire de la biosynthèse des nucléotides puriques, l'amino-5-imidazole ribonucléotide (**A**), ainsi qu'avec certains médicaments à activité antivirale tel le Virazole® (**B**) [2]. Les composés dont nous rapportons la synthèse sont des C-nucléosides classiques comme **E** ou des C-nucléosides inversés de configuration *D-ribo* dont **C** représente un exemple. Nous avons entrepris la préparation à partir du *L*-xylose d'énanthiomères *L-ribo* (**D**) de composés du type **C**. Dans leur configuration β , ces produits de la série **L** sont

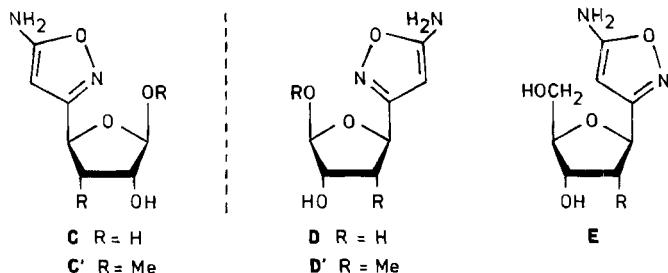


¹⁾ Dérivés C-glycosyliques XXXVI. La réf. [1] constitue la 35e communication de cette série.

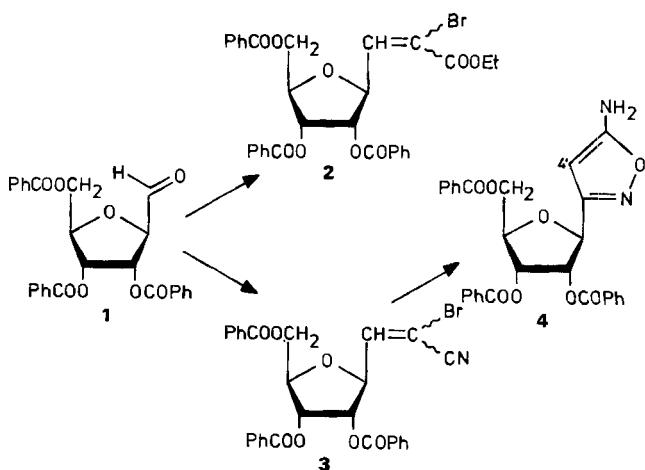
²⁾ Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

³⁾ Chercheurs invités 1977-1978. Adresse permanente: Laboratoire de Chimie biologique de l'Institut National des Sciences Appliquées de Lyon (Professeur H. Pacheco), 20, avenue Albert-Einstein, F-69621 Villeurbanne.

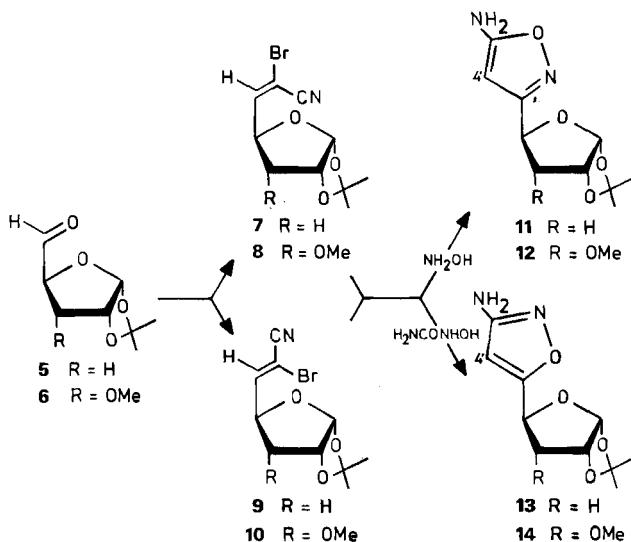
les homologues inférieurs des C-nucléosides classiques **E** correspondants tandis que les méthyl β -L-ribosides **D'** en sont les isostères. Le fait de réaliser ces opérations dans la série L présente l'avantage d'effectuer en C(3), position facilement accessible, des modifications qui finalement se trouveront correspondre à la position C(2) d'un C-nucléoside classique. Nous décrivons ci-dessous ces synthèses dans la série modèle **D**. Dans chaque cas, l'intermédiaire de synthèse clef a été un dérivé de sucre porteur du synthon bromo-2-cyano-2-éthényle, synthon dont nous avons antérieurement montré l'intérêt en chimie des sucres [3].



Les aldéhydosucres **1** [4], **5** [5] [6], **6** [6] [7] et **15**, traités par le bromocyanométhylénetriphénylphosphorane fournissent avec des rendements bons à excellents les *gem*-bromocyanoénoses attendus⁴⁾, obtenus comme des mélanges d'isomères géométriques dans lesquels prédomine l'isomère **E**. Ces mélanges n'ont été résolus, par chromatographie liquide-liquide à haute pression, que dans le cas des énoses issus de **5** et **6**. Néanmoins, que les constituants des mélanges aient été ou non séparés, la configuration des isomères géométriques a été établie sur la base de leurs spectres de ^1H -RMN. (*cf.* *Tabl. 1*), la constante de couplage $J_{a,b}$ étant légèrement plus élevée pour chaque composé **E** que pour son isomère **Z** et les protons H-C(*a*)



⁴⁾ Les analyses élémentaires, les SM. et les données spectroscopiques (UV., IR., RMN.) de tous les composés décrits sont en accord avec les structures proposées.



et H-C(β) étant plus déblindés dans le cas des énoses de configuration Z que dans celui de leur isomère E. Ces légères différences ne sont pas à elles seules et *a priori* définitivement probantes mais les règles utilisées ci-dessus ont été établies par l'étude [3] de toute une série de dérivés à groupement cyano-2-halogéno-2-éthényle dont les paramètres de ^1H -RMN. sont homogènes et dont la configuration des termes extrêmes est prouvée sans ambiguïté par le couplage $^{19}\text{F}-\text{H}-\text{C}(\alpha)$ (dérivés *gem*-cyanofluoro) ou le déplacement chimique de $^{13}\text{C}(\alpha)$ (dérivés *gem*-cyanoiodo). Contrairement à ce que nous avons fréquemment noté dans le cas d'énoses ramifiées [8], dans cette série, la configuration au niveau de la double liaison a une influence négligeable sur le pouvoir rotatoire de la molécule. L'énoise *gem*-bromocarboéthoxy est obtenu de la même façon comme un mélange d'isomères géométriques avec un rendement de 61.5%.

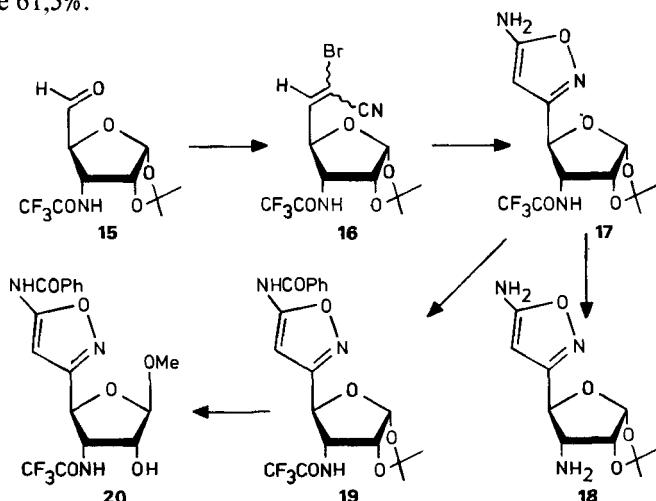


Tableau 1. Quelques caractéristiques d'*a*-bromonitriles insaturés

Composé	Rendement	Confi-guration	F.	$[\alpha]_D$ (temp., c) ^{a)}	$\delta(\text{H}-\text{C}(\alpha))$	$\delta(\text{H}-\text{C}(\beta))$	$J_{\alpha,\beta}^b$
3	52,5	<i>E</i>			6,88	5,08	8,2
		<i>Z</i>			7,00	5,15	7,8
7	84	<i>E</i>	86,0- 87,1	- 4,8 (25°, 1,3)	6,77	4,94	8,0
		<i>Z</i>	122,5-122,9	- 1,2 (26°, 1,1)	6,95	4,97	6,7
8	80	<i>E</i>	126,0-126,6	+ 52,2 (26°, 1,0)	6,75	4,71	8,3
		<i>Z</i>	119,4-121,1	+ 50,9 (24°, 1,1)	6,84	4,87	8,2
16	81	<i>E</i>			6,79	4,42	8,5
		<i>Z</i>			6,90		7,9

^{a)} Dans CHCl₃.^{b)} En Hz.

Traités par de l'hydroxylamine, les *gem*-bromocyanénoses fournissent les amino-5-glycosyl-3-isoxazoles correspondants (**4**, **11**, **12** et **17**) alors que l'utilisation comme binucléophile de l'hydroxyurée conduit à des amino-3-glycosyl-5-isoxazoles (**13** et **14**). Certaines propriétés de ces composés sont rassemblées dans le Tableau 2. Des différences très sensibles, indicatives de la structure, se manifestent entre ces deux séries d'aminoisoxazoles. Du fait du caractère «énamine» partiel du système C(4') C(5')-NH₂ des amino-5-isoxazoles, le proton H-C(4') est notamment plus blindé dans cette série que dans celle des amino-3-isoxazoles. Les spectres UV. sont également caractéristiques: présence d'une bande à 241-246 nm pour les amino-5-isoxazoles (occultée par l'intense absorption des restes benzoyles dans le cas de **4**) alors que pour les amino-3-isoxazoles, la bande de plus grande longueur d'onde apparaît à 229-232 nm.

La désacylation de **17** en **18** a dû être réalisée par ammoniolysé, cette opération portant sur un groupement bloquant pourtant particulièrement labile en milieu alcalin étant curieusement impossible par trans-estérification basocatalysée

Tableau 2. Quelques caractéristiques des aminoisoxazoles préparés

Composé	Rendement	F.	$[\alpha]_D$ (temp., c)	UV. (EtOH)	$\delta(\text{H}-\text{C}(4'))$
4	44	58,0- 60,0	- 218,3 (27°, 0,6) ^{a)}	202,5 (20600), 229 (50700)	5,19
11	74	170,4-171,6	- 25,8 (23°, 1,3) ^{a)}	244 (8400)	5,19
12	71	230,9-233,1	+ 130,2 (24°, 1,1) ^{a)}	207 (1300), 241 (7200)	4,97
13	50	121,1-121,9	- 39,5 (25°, 1,2) ^{a)}	211 (3900), 229 (1700)	5,85
14	60	168,0-172,0	+ 59,7 (20°, 1,3) ^{a)}	211 (5300), 232 (2150)	5,92
17	72	61,4	+ 68,0 (23°, 1,2) ^{a)}	204 (6240), 244 (8500)	5,15
18	60	163 -173	+ 63,6 (21°, 0,7) ^{b)}	204 (1160), 246 (6700)	5,13
19	61	207,0-209,5	+ 98,7 (25°, 1,0) ^{b)}	207 (6700), 228 (6400) 265 (13400)	6,59
20	42	238,0-241,0	+ 38,2 (24°, 0,9) ^{b)}	206 (7200), 230 (6200) 265 (14900)	6,43

^{a)} Dans CHCl₃.^{b)} Dans MeOH.

(MeONa/MeOH). L'aminooxazole **17** est facilement *N*-benzoylé en **19** dont la méthanolysé fournit **20**.

Les énantiomères d'un certain nombre des C-glycosides aminooxazoliques décrits ci-dessus seront synthétisés et leurs éventuelles propriétés biologiques rapportées ultérieurement.

Nous remercions le *Fonds National Suisse de la Recherche Scientifique* d'un subside (no 2.781.77), le Prof. *A. Buchs* et Madame *F. Kloeti* de l'enregistrement des SM. et le Dr. *K. Eder* de la réalisation des analyses élémentaires.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] *J. M. J. Tronchet, F. Habashi, O. R. Martin, A. P. Bonenfant, B. Baehler & J.-B. Zumwald*, Helv. 62, 894 (1979).
- [2] *R. W. Sidwell, J. H. Huffman, G. P. Khare, L. B. Allen, J. T. Witkowski & R. K. Robins*, Science 177, 705 (1972).
- [3] *J. M. J. Tronchet, O. R. Martin, J.-B. Zumwald, N. Le Hong & F. Perret*, Helv. 58, 1735 (1975); *J. M. J. Tronchet & O. R. Martin*, ibid. 60, 585 (1977).
- [4] *H. P. Albrecht, D. B. Repke & J. G. Moffatt*, J. org. Chemistry 38, 1836 (1973).
- [5] *D. M. Brown & G. H. Jones*, J. Chem. Soc. 1967, 249; *D. H. Murray & J. Prokop*, J. pharm. Sci. 54, 1468 (1965).
- [6] *J. M. J. Tronchet, B. Gentile, A. P. Bonenfant & O. R. Martin*, Helv. 62, 696 (1979).
- [7] *B. M. Kapur & H. Allgeier*, Helv. 51, 89 (1968).
- [8] *J. M. J. Tronchet & J. M. Bourgeois*, Helv. 53, 1463 (1970); *J. M. J. Tronchet, J. M. Bourgeois & D. Schwarzenbach*, Carbohydr. Res. 28, 129 (1973); *J. M. J. Tronchet & D. Schwarzenbach*, ibid. 38, 320 (1974); *J. M. J. Tronchet & B. Gentile*, ibid. 44, 23 (1975).