

85. C-Nucleosides aminoisoxazoliques<sup>1)</sup>Communication préliminaire<sup>2)</sup>par Jean M.J. Tronchet, Olivier R. Martin, Annie Grouiller<sup>3)</sup> et Nicole Sarda<sup>3)</sup>

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

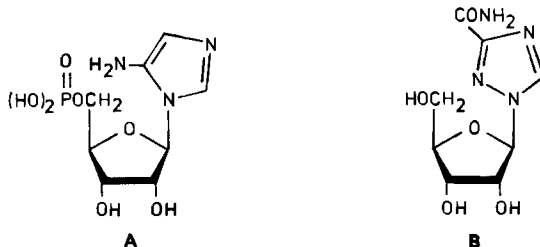
(7.III.79)

## 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-glycosylisoxazoles **4**, **11**, **12** and **17**, whereas using hydroxyurea as a binucleophile they gave the corresponding 3-amino-5-glycosylisoxazoles **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'énantiomères *L-ribo* (**D**) de composés du type **C**. Dans leur configuration  $\beta$ , ces produits de la série **L** sont

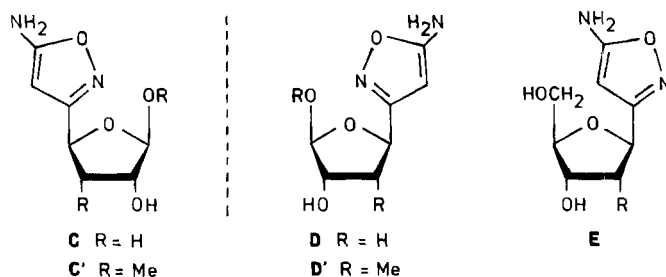


<sup>1)</sup> Dérivés C-glycosyliques XXXVI. La réf. [1] constitue la 35e communication de cette série.

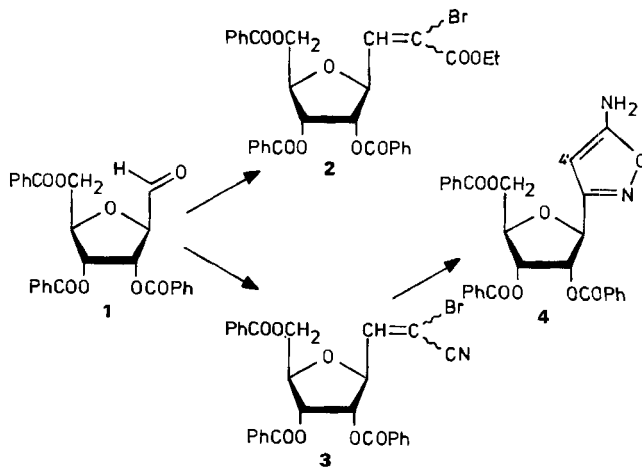
<sup>2)</sup> Une communication plus détaillée paraîtra ultérieurement.

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

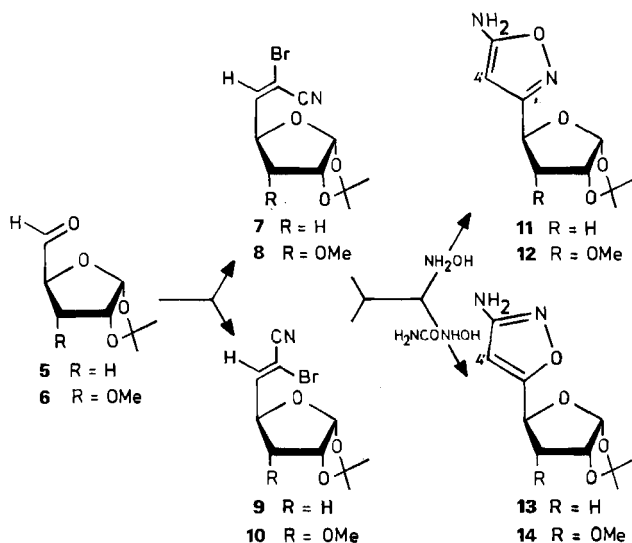
les homologues inférieurs des C-nucléosides classiques **E** correspondants tandis que les méthyl  $\beta$ -L-ribosides **D'** en sont les isostères. Le fait de réaliser ces opérations dans la série **L** présente l'avantage d'effectuer en C(3), position facilement accessible, des modifications qui finalement 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 bromocyanométhylènetriphénylphosphorane fournissent avec des rendements bons à excellents les *gem*-bromocyclohexénoses attendus<sup>4</sup>), 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 énosés 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 <sup>1</sup>H-RMN. (cf. Tabl. I), la constante de couplage  $J_{\alpha,\beta}$  étant légèrement plus élevée pour chaque composé *E* que pour son isomère *Z* et les protons H-C( $\alpha$ )



<sup>4</sup>) 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( $\beta$ ) étant plus déblindés dans le cas des énoles 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  $^1\text{H}$ -RMN. sont homogènes et dont la configuration des termes extrêmes est prouvée sans ambiguïté par le couplage  $^{19}\text{F}$ -H-C( $\alpha$ ) (dérivés *gem*-cyano-fluoro) ou le déplacement chimique de  $^{13}\text{C}$ ( $\alpha$ ) (dérivés *gem*-cyano-iodo). Contrairement à ce que nous avons fréquemment noté dans le cas d'énoles ramifiés [8], dans cette série, la configuration au niveau de la double liaison a une influence négligeable sur le pouvoir rotatoire de la molécule. L'énole *gem*-bromocarboéthoxy est obtenu de la même façon comme un mélange d'isomères géométriques avec un rendement de 61,5%.

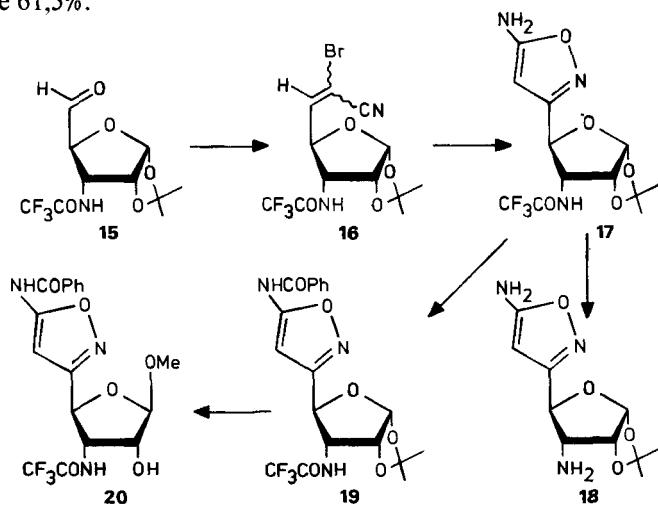


Tableau 1. *Quelques caractéristiques d' $\alpha$ -bromonitriles insaturés*

Composé	Rendement	Configuration	F.	$[\alpha]_D$ (temp., c) <sup>a)</sup>	$\delta(\text{H}-\text{C}(\alpha))$	$\delta(\text{H}-\text{C}(\beta))$	$J_{\alpha,\beta}$ <sup>b)</sup>
<b>3</b>	52,5	<i>E</i>			6,88	5,08	8,2
		<i>Z</i>			7,00	5,15	7,8
<b>7</b>	84	<i>E</i>	86,0–87,1	– 4,8 (25°, 1,3)	6,77	4,94	8,0
<b>9</b>		<i>Z</i>	122,5–122,9	– 1,2 (26°, 1,1)	6,95	4,97	6,7
<b>8</b>	80	<i>E</i>	126,0–126,6	+ 52,2 (26°, 1,0)	6,75	4,71	8,3
<b>10</b>		<i>Z</i>	119,4–121,1	+ 50,9 (24°, 1,1)	6,84	4,87	8,2
<b>16</b>	81	<i>E</i>			6,79	4,42	8,5
		<i>Z</i>			6,90		7,9

a) Dans  $\text{CHCl}_3$ .

b) En Hz.

Traités par de l'hydroxylamine, les *gem*-bromocyanoénoses 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  $\text{C}(4')-\text{C}(5')-\text{NH}_2$  des amino-5-isoxazoles, le proton  $\text{H}-\text{C}(4')$  est notablement 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 ammoniolyse, 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)	$\delta(\text{H}-\text{C}(4'))$
<b>4</b>	44	58,0–60,0	– 218,3 (27°, 0,6) <sup>a)</sup>	202,5 (20600), 229 (50700)	5,19
<b>11</b>	74	170,4–171,6	– 25,8 (23°, 1,3) <sup>a)</sup>	244 (8400)	5,19
<b>12</b>	71	230,9–233,1	+ 130,2 (24°, 1,1) <sup>a)</sup>	207 (1300), 241 (7200)	4,97
<b>13</b>	50	121,1–121,9	– 39,5 (25°, 1,2) <sup>a)</sup>	211 (3900), 229 (1700)	5,85
<b>14</b>	60	168,0–172,0	+ 59,7 (20°, 1,3) <sup>a)</sup>	211 (5300), 232 (2150)	5,92
<b>17</b>	72	61,4	+ 68,0 (23°, 1,2) <sup>a)</sup>	204 (6240), 244 (8500)	5,15
<b>18</b>	60	163–173	+ 63,6 (21°, 0,7) <sup>b)</sup>	204 (1160), 246 (6700)	5,13
<b>19</b>	61	207,0–209,5	+ 98,7 (25°, 1,0) <sup>b)</sup>	207 (6700), 228 (6400) 265 (13400)	6,59
<b>20</b>	42	238,0–241,0	+ 38,2 (24°, 0,9) <sup>b)</sup>	206 (7200), 230 (6200) 265 (14900)	6,43

a) Dans  $\text{CHCl}_3$ .

b) Dans MeOH.

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

Les énantiomères d'un certain nombre des C-glycosides aminoisoxazoliques 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).