

## Note

### Mise en évidence par étude r.m.n.-<sup>1</sup>H de conformations anormales de méthyl-3-désoxy-3-diallylamino- $\alpha$ -D-altropyranosides\*

DOMINIQUE PICO, GENEVIÈVE CARRET ET DANIEL ANKER

Laboratoire de Chimie Biologique, Bât. 406, Institut National des Sciences Appliquées, F-69621 Villeurbanne (France)

(Reçu le 26 juillet 1985; accepté le 22 août 1985)

Nous avons récemment décrit<sup>1</sup> la synthèse du méthyl-4,6-*O*-benzylidène-3-désoxy-3-diallylamino- $\alpha$ -D-altropyranoside (**1**). Le spectre r.m.n.-<sup>1</sup>H de ce composé présente des anomalies notables lorsqu'il est enregistré pour des solutions dans le (<sup>2</sup>H)chloroforme. Ces anomalies reflétant, à l'évidence, une conformation inhabituelle, nous avons été amené à réaliser une étude r.m.n.-<sup>1</sup>H à 350 MHz afin de déterminer les facteurs responsables de cette conformation anormale. Coxon a étudié, entre autres, les diverses conformations possibles des méthyl-4,6-*O*-benzylidène- $\alpha$ -D-altropyranosides<sup>2</sup> et des méthyl- $\alpha$ -D-altropyranosides<sup>3</sup>. Des méthodes d'évaluation et des calculs d'énergie conformationnelle anciens<sup>4</sup> indiquaient la possibilité pour les  $\alpha$ -D-altrosides d'exister sous la conformation inhabituelle <sup>1</sup>C<sub>4</sub>(D), mais aucun exemple n'avait été signalé, à notre connaissance, concernant la mise en évidence par r.m.n. d'une telle conformation prépondérante. Ceci est en accord avec des calculs d'énergie conformationnelle plus récents<sup>5,6</sup> qui concluent à la prépondérance de la conformation <sup>4</sup>C<sub>1</sub>(D) pour les D-hexopyranosides. Cependant, les exemples que nous décrivons ici montrent que des conformations inhabituelles peuvent être rencontrées dans certains cas (Tableau I).

Les valeurs des constantes de couplage de **1** (CDCl<sub>3</sub>;  $J_{1,2}$  5,6 Hz,  $J_{2,3} = J_{3,4}$  8,6 Hz) permettent de conclure à la prépondérance d'une forme croisée **1b** équivalente à celle envisagée par Coxon<sup>2</sup>, contrairement à ce qu'on observe pour une solution dans le diméthyl sulfoxyde pour laquelle les valeurs trouvées sont compatibles avec la forme chaise <sup>4</sup>C<sub>1</sub>(D) (**1a**). On sait que le diméthyl sulfoxyde solvate les molécules en s'associant aux groupements hydroxyles ce qui empêche toute liaison hydrogène intramoléculaire — possible pour **1b** ( $d_{N,H-O} < 0,3$  nm) et impossible pour **1a** ( $d_{N,H-O} > 0,5$  nm). Il existe donc une telle liaison en solution dans le (<sup>2</sup>H)chloroforme et

\*Ce travail a été présenté au 3ème Symposium Européen sur les Glucides, Grenoble, septembre 16-20, 1985.

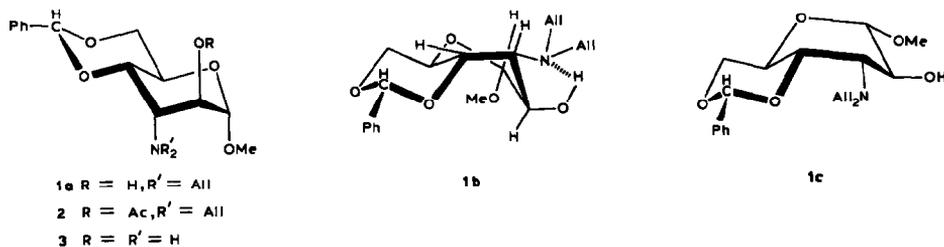
TABLEAU I

ANGLES DIÈDRES<sup>a</sup> POUR LES CONFORMATIONS **1a-1c**

Conformation	Angle ( $\phi$ , degrés)			
	1,2	2,3	3,4	4,5
<b>a</b>	60	60	60	180
<b>b</b>	169	153	33	169
<b>c</b>	180	180	0	180

<sup>a</sup>Selon Coxon<sup>2</sup>.

elle est responsable de l'anomalie conformationnelle observée, ce qui est confirmé par le spectre r.m.n.-<sup>1</sup>H de **2** où l'on retrouve la forme normale <sup>4</sup>C<sub>1</sub>(D). Afin de déterminer si l'interaction 1,3-diaxiale (forte dans la conformation **a**) joue un rôle, nous avons synthétisé le produit **3** où cette interaction est plus faible, mais où la liaison hydrogène est toujours possible dans une conformation croisée **b**. Le spectre r.m.n.-<sup>1</sup>H montre que l'on est en présence de la forme <sup>4</sup>C<sub>1</sub>(D); on peut donc en déduire que deux facteurs sont nécessaires pour obtenir la conformation anormale **b**: une déstabilisation de la conformation normale **1a** due à l'interaction 1,3-diaxiale entre les groupements diallylamino et méthoxyle et une stabilisation de la forme croisée **1b** par liaison hydrogène. On ne peut exclure pour la solution dans le (<sup>2</sup>H)chloroforme la participation à l'équilibre du bateau **1c**, car une liaison hydrogène est possible ( $d_{N,H-O} \sim 0,25$  nm), mais la correspondance entre les valeurs des angles dièdres et les constantes de couplage est meilleure pour la forme **1b** qui, de plus, semble avoir une énergie conformationnelle plus faible<sup>4</sup>. Le rôle des liaisons hydrogènes dans la stabilisation des différentes conformations des méthyl-4,6-O-benzylidène- $\alpha$ -D-aldohexopyranosides a précédemment été étudié par Spedding<sup>7</sup> par absorption infra-rouge; il a remarqué que si le méthyl-4,6-O-benzylidène- $\alpha$ -D-altropyranoside est bien sous la conformation attendue <sup>4</sup>C<sub>1</sub>(D) dans l'eau, plusieurs conformations non précisées sont détectées en solution dans le chloroforme.



Le groupement 4,6-O-benzylidène empêche l'interconversion chaise-chaise; la suppression d'un tel groupement de blocage doit donc permettre la contribution plus ou moins importante de la chaise <sup>1</sup>C<sub>4</sub>(D) à l'équilibre conformationnel. Nous avons donc synthétisé les produits **4-6** pour lesquels de nombreuses conformations

TABLEAU II

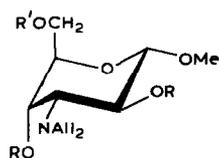
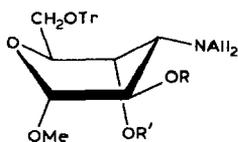
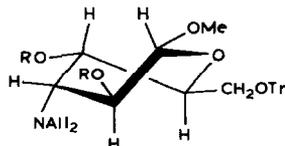
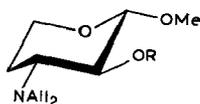
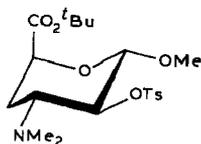
ANGLES DIÈDRES<sup>a</sup> POUR LES CONFORMATIONS 4-6

Conformation	Angle ( $\phi$ , degrés)			
	1,2	2,3	3,4	4,5
<b>d</b>	180	180	60	60
<b>e</b>	110	180	60	110
<b>f</b>	169	153	33	169

<sup>a</sup>Selon Coxon<sup>3</sup>.

sont possibles<sup>3</sup> (deux chaises, six bateaux et de nombreuses formes croisées plus flexibles; Tableau II).

Les valeurs des constantes de couplage observées pour des solutions dans le (<sup>2</sup>H)chloroforme ou le diméthyl sulfoxyde (*cf.* Tableau III) ne sont pas significativement différentes, ce qui indique que la liaison hydrogène ne joue plus de rôle déterminant. Par contre, les valeurs élevées des constantes de couplage  $J_{1,2}$  et  $J_{2,3}$  permettent, là encore, d'exclure la conformation chaise normale <sup>4</sup>C<sub>1</sub>(D) ( $\phi_{1,2} = \phi_{2,3} = 60^\circ$  ce qui entraînerait de faibles constantes de couplage) mais correspondent mieux à la conformation chaise <sup>1</sup>C<sub>4</sub>(D). La constante de couplage  $J_{1,2}$  un peu faible (5,2-5,6 Hz) par rapport<sup>8</sup> au modèle **7** pour lequel  $J_{1,2}$  6,3 Hz (CDCl<sub>3</sub>) ne permet cependant pas d'exclure la participation d'une forme bateau **e** (où les encombrements stériques sont faibles) ou d'une forme croisée moins rigide **f**.

**4** R = R' = H**5d** R = H, R' = Tr**6d** R = Ac, R' = Tr**5e****6e****5f****6f****7****8**

Ces données sont à rapprocher des valeurs des constantes de couplage indiquées par Mieczkowski et Zamojski<sup>9</sup> pour le produit **8**, ( $J_{1,2}$  5,8,  $J_{2,3}$  9,3,  $J_{3,4a}$  12 Hz; C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>) qui montrent bien que la conformation privilégiée est la chaise <sup>1</sup>C<sub>4</sub>(D) (liaison C-5-C-6 axiale). Bien que la littérature n'indique pas de valeur de l'énergie

TABLEAU III

DONNÉES SPECTRALES DE R.M.N.-<sup>1</sup>H A 350 MHz DES COMPOSÉS 1-3, 5 ET 6

Composé	Solvant	Déplacements chimiques ( $\delta$ ) <sup>a</sup>										Constantes de couplage (Hz)					
		H-1	H-2	H-3	H-4	H-5	H-6	H-6'	OCH <sub>3</sub>	J <sub>1,2</sub>	J <sub>2,3</sub>	J <sub>3,4</sub>	J <sub>4,5</sub>	J <sub>5,6</sub>	J <sub>5,6'</sub>		
1	CDCl <sub>3</sub>	4,58	4,08	3,30	4,03	4,03	4,32	3,66	3,47	5,6	8,6	8,6		9,5		4	
1	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	4,46	3,99	3,19	4,16	4,16	4,16	3,62	3,29	<0,5	3	3					
2	CDCl <sub>3</sub>	4,52	5,26	3,33	4,05	4,34	4,34	3,70	3,40	<0,5	2,8	5	9,5	10		5,2	
2	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	4,55	5,17	3,22	4,06	4,26	4,16	3,68	3,32	<1	2,3	4,7	10	10		5,2	
3	CDCl <sub>3</sub>	4,64	3,94	3,28	4,03	4,03	4,32	3,87	3,39	<0,5	3,5	3,5				2,8	
3	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	4,51	3,68	3,10	3,94	3,94	4,21	3,75	3,29	<0,5	1,7	2				3,5	
5	CDCl <sub>3</sub>	4,53	3,85	3,52	4	4	3,3	3,19	3,5	5,2	10,5	5,2		5,6		5,6	
5	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	4,36	3,75	2,65	3,71 ↔	3,77	3,05	3,05	3,4	5,5	11,2	4,3					
6	CDCl <sub>3</sub>	4,69	5,3	3,28	5,24	3,96	3,28	3,28	3,43	5,5	11,4	2,1	2,1			$\Sigma = 10,5$	
6	(CD <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> SO	4,67	5,11	3,2	5,22	3,89	3,2	3,2	3,31	5,6	11,4	2,8	2,8			$\Sigma = 7,2$	

<sup>a</sup> $\delta = 0$  pour le signal de Me<sub>4</sub>Si.

libre conformationnelle d'un groupement diallylamino, il est vraisemblable qu'elle est très élevée puisque la conformation chaise  ${}^1C_4(D)$  normale ne contribue plus à l'équilibre conformationnel dans les méthyl-3-désoxy-3-diallylamino- $\alpha$ -D-altropyranosides, alors que cette conformation chaise est privilégiée dans le méthyl-3-acétamido<sup>10</sup> (ou 3-méthyluréido<sup>11</sup>)-2,4,6-tri-*O*-acétyl-3-désoxy- $\alpha$ -D-altropyranoside. Nous avons également pu mettre en évidence l'importance de la stabilisation d'une conformation croisée par liaison hydrogène quand l'interconversion chaise-chaise est rendue impossible.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

*Méthyl-2-O-acétyl-4,6-O-benzylidène-3-désoxy-3-diallylamino- $\alpha$ -D-altropyranoside (2)*. — On dissout **1** (ref. 1; 0,5 g, 1,4 mmol) dans l'anhydride acétique (0,5 g, 5,1 mmol) et la pyridine (2 mL). La réaction, suivie par c.c.m. (hexane-acétate d'éthyle 1:1, v/v), est terminée en 6 h. On ajoute ensuite du méthanol (5 mL) et on laisse pendant 12 h. La solution est reprise avec de l'éther (150 mL), lavée avec HCl 0,5M (10 mL) puis à l'eau (20 mL) et avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub> (20 mL); la phase étherée est ensuite séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) puis évaporée et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (hexane-acétate d'éthyle 3:1, v/v). On récupère 490 mg (88%).

*Anal.* Calc. pour C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub>: C, 65,51; H, 7,20; N, 3,47. Trouvé: C, 65,89; H, 7,37; N, 3,50.

*Méthyl-3-amino-4,6-O-benzylidène-3-désoxy- $\alpha$ -D-altropyranoside (3)*. — On mélange **1** (1 g, 2,8 mmol), du xylène (6 mL), de l'eau (4 mL), du NaHCO<sub>3</sub> (0,64 g, 7,6 mmol) et du Pd-C à 10% (0,2 g). La suspension est chauffée à reflux sous courant de N<sub>2</sub> avec un réfrigérant d'eau à 55° (pour éliminer le propanal formé). Après 4 h, on filtre, lave le catalyseur à l'eau et extrait le filtrat avec l'éther (5 × 50 mL). On sèche la phase organique (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), évapore et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (chloroforme-méthanol 12:1, v/v) puis cristallisé dans un mélange acétate d'éthyle-hexane; p.f. 187° (litt.<sup>12</sup> 190°),  $[\alpha]_D^{22} +91,5^\circ$  (c 1,68, chloroforme) {litt.<sup>12</sup>  $[\alpha]_D +93,8^\circ$  (c 1,44, chloroforme)}. On obtient 545 mg (70%).

*Méthyl-3-désoxy-3-diallylamino- $\alpha$ -D-altropyranoside (4)*. — On mélange **1** (3 g, 8,3 mmol), HCl 6M (20 mL) et du dichlorométhane (10 mL). La solution est agitée pendant 15 min puis on extrait le benzaldéhyde par du dichlorométhane; la phase aqueuse est amenée à pH basique par Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, saturée de NaCl et extraite par de l'éther. La phase étherée est ensuite séchée (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), puis le solvant est évaporé sous vide. On obtient 2,15 g (95%) de **4** que l'on utilise brut pour la réaction suivante.

*Méthyl-3-désoxy-3-diallylamino-6-O-trityl- $\alpha$ -D-altropyranoside (5)*. — On dissout **4** brut (0,5 g, 1,83 mmol) dans la pyridine (5 mL) puis on ajoute du chlorure de chlorotriphénylméthane (0,561 g, 2 mmol) et on agite pendant 24 h. La pyridine est ensuite évaporée sous vide, on ajoute de l'eau et Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> jusqu'à pH basique.

On extrait par du chloroforme puis la phase chloroformique est lavée à l'eau, séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) puis évaporée sous vide. Le résidu est purifié sur colonne de gel de silice (chloroforme-méthanol 15:1, v/v). On obtient une huile épaisse (710 mg, 76%),  $[\alpha]_D^{22} +5,3^\circ$  ( $c$  0,226, chloroforme).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{NO}_5$ : C, 74,56; H, 7,18; N, 2,72. Trouvé: C, 74,29; H, 7,29; N, 2,73.

*Méthyl-2,4-di-O-acétyl-3-désoxy-3-diallylamino-6-O-trityl- $\alpha$ -D-altropyranoside (6).* — On dissout **5** (0,2 g, 0,39 mmol) dans l'éther (2 mL) et la triéthylamine (1 mL); la solution est refroidie à  $-10^\circ$  puis on ajoute l'anhydride acétique (0,15 mL, 1,6 mmol). On laisse remonter la température et la réaction, suivie par c.c.m. (chloroforme-méthanol 20:1, v/v), dure 27 h. On ajoute une solution aqueuse saturée de  $\text{NaHCO}_3$ , évapore sous vide et le résidu est purifié sur colonne de gel de silice. On récupère 230 mg (99%) d'une huile jaune clair,  $[\alpha]_D^{22} +32,6^\circ$  ( $c$  1, chloroforme).

*Anal.* Calc. pour  $\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{NO}_7$ : C, 72,12; H, 6,84; N, 2,34. Trouvé: C, 72,30; H, 7,00; N, 2,12.

#### REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient le Centre National de la Recherche Scientifique (UA0495) et l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (U 205) pour leur aide financière.

#### RÉFÉRENCES

- 1 D. PICO ET D. ANKER, *J. Carbohydr. Chem.*, 4 (1985) 113-123.
- 2 B. COXON, *Tetrahedron*, 21 (1965) 3481-3503.
- 3 B. COXON, *Carbohydr. Res.*, 1 (1966) 357-364.
- 4 E. L. ELIEL, N. L. ALLINGER, S. J. ANGYAL ET G. A. MORRISON, *Conformational Analysis*, Wiley, New York, 1965, pp. 368-371.
- 5 E. L. ELIEL, K. D. HARGRAVE, K. M. PIETRUSIEWICZ ET M. MANOHARAN, *J. Am. Chem. Soc.*, 104 (1982) 3635-3642.
- 6 J. AUGÉ ET S. DAVID, *Tetrahedron*, 40 (1984) 2101-2106.
- 7 H. SPEDDING, *J. Chem. Soc.*, (1961) 3617-3621.
- 8 D. PICO, I. DRIVAS, G. CARRET, D. ANKER ET M. ABOU-ASSALI, *Tetrahedron*, 41 (1985) 2681-2690.
- 9 J. MIECZKOWSKI ET A. ZAMOJSKI, *Rocz. Chem.*, 50 (1976) 2205-2207.
- 10 H. H. BAER, C. B. MADUMELU, Z. S. HANNA ET P. G. POTVIN, *Carbohydr. Res.*, 76 (1979) 141-164.
- 11 A. N. FUJIWARA, E. M. ACTON ET D. W. HENRY, *J. Med. Chem.*, 17 (1974) 392-396.
- 12 L. F. WIGGINS, *J. Chem. Soc., C.*, (1947) 18-21.