

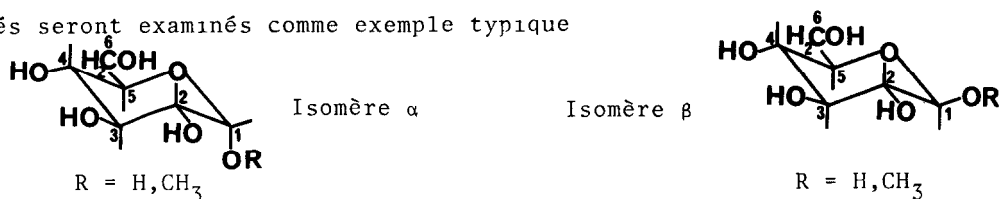
PARAMETRES RMN DES PROTONS HYDROXYLIQUES DE GLUCIDES ET VITESSE DE PROTONATION DANS LE DIMETHYLSULFOXYDE

B. GILLET, D. NICOLE et J.-J. DELPUECH

Laboratoire de Chimie Physique Organique, ERA CNRS 222, Université de Nancy I,
Case Officielle 140, 54037 Nancy Cedex, France

Abstract The mobility k of hydroxylic protons of carbohydrates is shown to depend upon structure, especially for the anomeric protons OH_1 in the α and β -D-glucose $\cdot k(\beta)/k(\alpha) = 1.6$.

Le but initial de ce travail est une évaluation de la réactivité comparée des fonctions hydroxyliques des glucides par une méthode non destructrice de la molécule. L'indice de réactivité proposé est la vitesse de protonation des fonctions alcooliques, mesurée par RMN dynamique dans le diméthylsulfoxyde anhydre, selon une procédure déjà décrite dans le cas des cyclohexanols^{1,2}. L'emploi de très hauts champs, i.e. de fréquences élevées (250 MHz), s'est révélé indispensable dans une telle étude pour éviter des recouvrements des multiplets hydroxyliques. Ceci nous a conduit à compléter et préciser des données antérieures concernant les déplacements chimiques (δ) et constantes de couplage (J) déterminés à 60 et 100 MHz³⁻⁵. Les α - et β -D-glucoses et leurs dérivés 1-O-méthylés seront examinés comme exemple typique



Ces composés sont conformationnellement homogènes (conformation C1 de Reeves⁶) et les protons hydroxyliques se présentent sous forme de doublets (à l'exception de OH(6) couplé aux deux hydrogènes méthyléniques H(6), H(6') diastéréotopiques), légèrement déformés par des effets du second ordre. Leur attribution se fait sans ambiguïté par doubles irradiations successives débutant par celle de l'hydrogène tertiaire anomère H(1) aisément reconnaissable en raison d'un fort déblindage dû à la proximité de l'oxygène cyclique. Les valeurs obtenues (cf. Tableau) sont en bon accord avec celles qui étaient antérieurement connues³⁻⁵. Les déplacements chimiques inconnus des protons hydroxyliques OH(2), OH(3) et OH(4) et les constantes de couplage $^3J_{\text{OH}(6)-\text{H}(6)}$ et $^3J_{\text{OH}(6)-\text{H}(6')}$ ont pu être déterminés à 250 MHz.

De manière générale, les déplacements chimiques sont indépendants de la concentration, indiquant l'absence d'associations dimères dans un tel milieu^{5,7}. Un déblindage classique de la position axiale à équatoriale est observé pour les protons tertiaires H(1) (0,63 ppm contre 0,70 ppm dans le cyclohexane) et hydroxyliques OH(1) (0,36 ppm contre 0,30-0,40 dans les cyclohexanols). Plus significatif, l'ensemble des protons hydroxyliques dans les isomères β apparaissent à champ plus faible que dans l'isomère α , l'écart étant plus accentué pour les positions proches de l'oxygène hétérocyclique

$$\delta_{\text{OH}(2)}^{(\beta)} - \delta_{\text{OH}(2)}^{(\alpha)} > \delta_{\text{OH}(3)}^{(\beta)} - \delta_{\text{OH}(3)}^{(\alpha)} > \delta_{\text{OH}(6)}^{(\beta)} - \delta_{\text{OH}(6)}^{(\alpha)} > \delta_{\text{OH}(4)}^{(\beta)} - \delta_{\text{OH}(4)}^{(\alpha)}$$

Cette différence est généralement attribuée à "l'effet anomère"⁸, c'est-à-dire à un recouvrement des orbitales de l'oxygène hétérocyclique de l'isomère α avec celles de l'oxygène hydroxylique axial OH(1) (Une étude théorique est actuellement en cours pour tenter de démontrer son existence par calcul des charges des différents atomes). Les protons hydroxyliques seraient alors plus acides dans l'isomère β , et donc relativement déblindés. Dans le cas du proton OH(2), à cet effet se superposerait une gêne stérique à la solvatation (d'où une liaison hydrogène moins forte OH(2)...DMSO et un effet de blindage), plus élevée lorsque les deux groupes OH(1) et OH(2) sont en position (gauche) cis dans l'isomère α qu'en position (gauche) trans dans l'isomère β ⁹. L'amplitude de l'écart observé (0,34 et 0,39 ppm pour les glucoses 1-O-méthylés ou non, respectivement) est responsable de l'inversion observée entre les deux séquences de déplacements chimiques relatifs à chaque type d'isomères

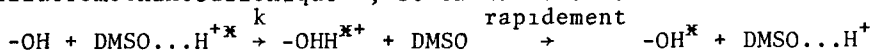
Isomères α : $\delta_{\text{OH}(1)} > \delta_{\text{OH}(4)} > \delta_{\text{OH}(3)} > \delta_{\text{OH}(2)} > \delta_{\text{OH}(6)}$

Isomères β : $\delta_{\text{OH}(1)} > \delta_{\text{OH}(2)} > \delta_{\text{OH}(3)} > \delta_{\text{OH}(4)} > \delta_{\text{OH}(6)}$

Enfin, la substitution d'un hydroxyle anomère par un groupement méthoxy entraîne un léger déplacement chimique à champ faible des autres protons hydroxyliques 0,24 ; 0,13 et 0,10 ppm respectivement pour les positions 2, 3 et 4 (α ou β), effet attribuable à la différence d'effet inductif entre les groupes OH et OMe.

Il faut en outre mentionner la mise en évidence d'un couplage à longue distance $^4J_{\text{OH}(1)-\text{H}(2)} = 0,9$ Hz, révélateur d'une géométrie en W du motif H(2)-C-C-O-H(1), observé uniquement avec l' α -D-glucose. Sa présence est attribuée à une orientation préférentielle cis des liaisons OH(1) et CH(1) en raison de fortes interactions 1-3 et surtout 1-5 de l'hydroxyle anomère dans l'isomère α . Cette conformation privilégiée avait déjà été invoquée pour expliquer une valeur de la constante de couplage vicinal $^3J_{\text{OH}(1)-\text{H}(1)}$ plus élevée dans le β -D-glucose que dans l' α -D-glucose. On remarque d'ailleurs que cette dernière constatation vaut également pour le proton OH(2) $^3J_{\text{OH}(2)-\text{H}(2)} = 5,0$ et 4,7 Hz dans les isomères β (1-O-méthylés ou non), et 6,5 et 6,8 dans les isomères α .

En ce qui concerne la protonation des fonctions hydroxyliques de ces substrats, elle est provoquée par l'addition de faibles quantités d'acide fort trifluorométhanesulfonique¹⁰, selon la réaction



Chaque fonction alcool est ainsi attaquée par le même proton solvaté DMSO...H⁺ fournissant donc des vitesses pouvant être comparées entre les diverses fonctions, qu'elles soient portées sur le même isomère ou par des isomères différents (à l'exception des protons OH(2), OH(3) et OH(4) du β-D-glucose non mesurés en raison de superposition de raies).

Si nous comparons la facilité de protonation en fonction de la position des groupes hydroxyles, nous constatons que la constante *k* est 3 à 4 fois plus faible en position 1 qu'en positions 2 à 6 ($1,81-2,88 \times 10^6$ contre $5,13-7,74 \times 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), conformément à ce qui peut être attendu de l'effet inducteur de l'oxygène hétérocyclique voisin sur la base d'observations antérieures analogues dans le cas d'alcools aliphatiques¹⁰. Une autre propriété remarquable de l'hydroxyle anomère est la valeur du rapport des vitesses de protonation en position équatoriale (isomère β) et axiale (isomère α) (pour une même configuration du reste de la molécule) $k_{\text{OH}(1)}^{(\beta)}/k_{\text{OH}(1)}^{(\alpha)} = 1,6$, valeur plus élevée que celle du rapport analogue $k(\text{équatorial})/k(\text{axial}) = 1,43$ des cyclohexanols. Cette propriété est attribuable à un encombrement stérique, déjà invoqué plus haut, entre OH(1) et H(3)-H(5) plus importante dans l'α-D-glucose que dans les cyclohexanols à OH axial.

Tableau. Déplacements chimiques δ, constantes de couplage J, et constantes de vitesse de protonation *k* à 25°C des divers hydroxyles des α- et β-D-glucoses (1ère ligne) et de leurs dérivés O-méthylés (2ème ligne)

δ (ppm)		J (Hz)		k (10 ⁶ M ⁻¹ s ⁻¹)				
α	β	α	β	α	β	α	β	
6,18	OH(1)	6,54	4,5	OH(1)-H(1)	6,5	1,81	OH(1)	2,88
3,26	OMe(1)	3,39	-	-----	-	-	-	-
4,42	OH(2)	4,81	6,8	OH(2)-H(2)	4,7	7,74	OH(2)	-
4,68	OH(2)	5,02	6,5	OH(2)-H(2)	5,0	7,04	OH(2)	5,03
4,61	OH(3)	4,81	4,8	OH(3)-H(3)	4,5-6	6,87	OH(3)	-
4,74	OH(3)	4,92	4,8	OH(3)-H(3)	4,7	6,28	OH(3)	6,14
4,74	OH(4)	4,81	5,5	OH(4)-H(4)	4,5-6	5,13	OH(4)	-
4,84	OH(4)	4,89	5,5	OH(4)-H(4)	5,0	5,31	OH(4)	5,40
4,34	OH(6)	4,45	5,5	OH(6)-H(6)	5,5	7,17	OH(6)	7,51
4,45	OH(6)	4,50	5,8	OH(6)-H(6)	5,8	7,31	OH(6)	7,58
			6,2	OH(6)-H(6')	6,2			
			6,1	OH(6)-H(6')	6,1			

Une autre remarque importante concerne la réactivité de l'hydroxyle équatorial OH(2) très différente selon que le substituant voisin en position 1 anomère est lui-même en position équatoriale. Le rapport des vitesses de protonation

respectives est relativement élevé puisque égal à 1,40. Cette anomalie de réactivité est certainement une autre manifestation de "l'effet anomère" précédemment invoqué pour expliquer des anomalies de déplacements chimiques.

Concernant les autres hydroxyles, l'écart entre les isomères α et β est imperceptible aux erreurs expérimentales près. Ceux des dérivés 1-O-méthylés sont systématiquement plus faibles - encore que la différence soit surtout significative pour les constantes les plus élevées $k_{OH(2)}$ et $k_{OH(3)}$ - en raison des effets inducteurs des substituants OH(1) et OMe(1). La vitesse en position 4 est minimale, probablement en raison de la gêne stérique due au groupe hydroxyméthylénique voisin. La vitesse observée sur ce groupe lui-même est sensiblement égale à celle obtenue sur l'alcool éthylique non substitué ($7,17-7,56 \times 10^6$ contre $6,26 \times 10^6 M^{-1} s^{-1}$)¹⁰.

Ces résultats montrent tout d'abord une réactivité plus grande vis-à-vis du proton des hydroxyles glucidiques par rapport aux hydroxyles cyclohexaniques. Ils montrent en outre une différenciation assez nette de cette réactivité selon la position de la fonction alcoolique dans la molécule selon la séquence $k_{OH(6)} \sim k_{OH(2)} > k_{OH(3)} > k_{OH(4)} \gg k_{OH(1)}$. D'autres glucides sont en cours d'examen afin d'étendre et préciser la validité de ces remarques.

REFERENCES

- (1) M.M. CLAUDON, J.-J. DELPUECH, A. LAPICQUE et D. NICOLE, *Tetrahedron Letters*, 22, 1893 (1977)
- (2) M.M. CLAUDON, J.-J. DELPUECH, A. LAPICQUE et D. NICOLE, *Tetrahedron*, 34, 95 (1978)
- (3) A. de BRUYN, M. ANTEUNIS et G. VERHEGGE, *Acta Ciencia. Indica* 1, 2, 83 (1975)
- (4) A.S. PERLIN, *Can. J. Chem.*, 44, 539 (1966)
- (5) B. CASU, M. REGGIANI, G.G. GALLO et A. VIGEVANI, *Tetrahedron*, 22, 3061 (1966)
- (6) R.E. REEVES, (a) *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 215 (1949) , (b) 72, 1499 (1950), *Advan. Carbohydrate Chem.*, 6, 107 (1951)
- (7) P. LASZLO, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.*, 3, 333 (1967)
- (8) R.U. LEMIEUX et S. KOTO, *Tetrahedron*, 30, 1933 (1974)
- (9) J. SICHER et M. TICHY, *Collection. Czech. Chem. Commun.*, 32, 3687 (1967)
- (10) J.-J. DELPUECH et D. NICOLE, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, 570 (1977)

(Received in France 13 January 1979)