

APPLICATION DE LA RMN DU ^{13}C A LA DETERMINATION DE LA CONFIGURATION DE CENTRES QUATERNAIRES EN SERIE ALICYCLIQUE ET HYDRATE DE CARBONE A CHAINE RAMIFIEE^a

A. M. SEPULCHRE, B. SEPTE, G. LUKACS et S. D. GERO*
Institut de Chimie des Substances Naturelles, C.N.R.S., 91190, Gif sur Yvette, France

et

W. VOELTER et E. BREITMAIER
Chemisches Institut der Universität, Wilhelmstrasse 33, 74, Tübingen, Germany

(Received in France 11 October 1973; Received in the UK for publication 12 November 1973)

Résumé—La configuration des carbones quaternaires de certains dérivés hydrate de carbone substitués par un groupement dithiane-1,3 yle-2, importants intermédiaires de la synthèse d'hydrates de carbone à chaîne ramifiée, fragments d'antibiotiques, a été déterminée par spectroscopie de RMN du ^{13}C en abondance naturelle. La configuration des carbones quaternaires des dérivés 21, 24 et 26 a été assignée par comparaison avec des composés alicycliques modèles 1-16.

Abstract—Configurational assignments to quaternary centres of 2-(1,3-dithianyl) branched-chain carbohydrates, important intermediates for the synthesis of carbohydrate-containing antibiotics, have been made through natural abundance ^{13}C NMR spectroscopy. Configurations of quaternary carbons in 21, 24 and 26 were assigned by comparison with ^{13}C spectra of structurally-related alicyclic derivatives 1-16.

Pour la plupart des hydrates de carbone à chaîne ramifiée isolés d'antibiotiques¹ ou de plantes supérieures,² la site de ramification est un carbone quaternaire et la détermination de la configuration de ce centre est un problème difficile.

Pour établir la structure de ces composés on faisait appel jusqu'à présent à des propriétés comme la formation possible de cycle³ (en particulier acétalique⁴ ou hémiacétalique;^{5,7} la mobilité chromatographique en présence de tampon de borate^{5,6} ou d'acide phényl boronique;⁸ la cinétique de l'oxydation périodique⁵ ou la fréquence d'absorption en IR du groupement hydroxy tertiaire.⁸ En ce qui concerne la RMN du ^1H , son application directe, à cause de l'absence de proton sur le site de ramification, n'est pas possible. Il faut toutefois citer deux études, l'une faite en présence de complexes de terre rare⁹ et l'autre basée sur le déplacement chimique du méthyle du groupement acétoxy tertiaire.¹⁰

Par contre l'emploi de la RMN du ^{13}C semble particulièrement bien indiquée dans ce cas. Il a été montré récemment que la RMN du ^{13}C en abondance naturelle est une méthode très utile pour l'in-

vestigation des problèmes stéréochimiques dans le domaine des hydrates de carbone.¹¹ L'étude entreprise en RMN du ^{13}C par différents groupes^{12,13} en série cyclohexanique montre que cette méthode est susceptible d'apporter des indications précieuses quant à l'orientation d'un substituant sur un cycle.



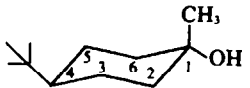
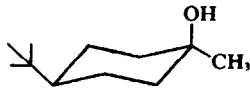
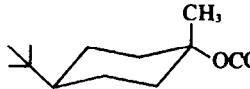
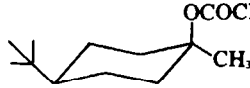
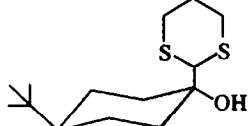

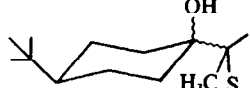
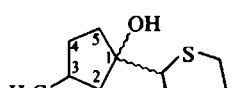
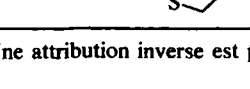
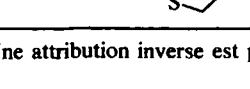
Des travaux de Dalling et Grant¹² sur les dérivés méthyle cyclohexanes, il ressort que le carbone d'un groupe méthyle axial "isolé" résonne à champs plus forts (4 ppm) que celui d'un substituant méthyle équatorial "isolé" et que les effets α , β et γ d'un substituant méthyle sur les différents carbones du cycle dépendent de son orientation. On retrouve également une différence de 5 ppm pour le déplacement chimique du carbone du groupe hydroxyméthyle des isomères *cis* et *trans* du t-butyl-4 cyclohexylméthanol et cette différence est encore accrue (≈ 7 ppm) dans le cas des dérivés *cis* et *trans* t-butyl-4 méthyl-1 cyclohexylméthanol.¹³

Cette différence de déplacement chimique en fonction de l'orientation des substituants est significative et semble pouvoir être utilisée pour la détermination de la configuration d'un centre quaternaire.

Nous avons récemment mis au point une nouvelle voie d'accès aux hydrates de carbone à chaîne ramifiée.¹⁴ Les diverses ramifications rencontrées dans les composés naturels peuvent être élaborées

*Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat ès Sciences Physiques de A. M. Sepulchre enregistrée au CNRS sous le Numéro A.O. 9083.

Tableau 1. Déplacements chimiques du ¹³C des composés 1 à 10 (exprimés en ppm par rapport au TMS)

Composés	C ₁	C ₂ C ₆	C ₃ C ₅	C ₄			C ₂	C ₄ C ₆	C ₃	CH ₃
1 	70-56	40-72	24-92	47-58	32-11	27-58	CH ₃ -1 25-25			
2 	68-42	39-16	22-53	47-51	32-24	27-45	CH ₃ -1 31-27			
3 	82-27	37-03	24-08	47-38	32-04	27-38	CH ₃ -1 21-30 CO—CH ₃ 169-14/22-33			
4 	80-27	36-64	22-33	46-87	32-04	27-32	CH ₃ -1 25-89 CO—CH ₃ 169-33/22-01			
5 	73-80	35-95	23-65	46-60	31-85	27-20		53-75	29-90	25-15
6 	73-15	35-05	22-25	47-37	32-15	27-40		60-95	30-55	25-70
7 	77-08	32-23	22-62	47-57	32-23	27-56		61-09	26-78	24-83 24-31
8 	77-73	30-93	21-32	47-57	33-44	27-43		61-87	26-52	25-09 24-05
9 	C ₁ 83-83	C ₂ 46-15	C ₃ 32-49*	C ₄ 33-85*	C ₅ 38-97		CH ₃ -3 20-91	59-23	30-23	25-63
10 			C ₁ 84-08	C ₂ 46-99	C ₃ 32-75*	C ₄ 33-47*	C ₅ 37-54		20-20	58-90 30-23 25-63

* Une attribution inverse est possible à l'intérieur d'une colonne horizontale.

à partir soit d'un groupement dithiane-1,3 yle-2 soit d'un méthyl-2 dithiane-1,3 yle-2 introduit par acylation nucléophile sur un substrat hydrate de carbone.

Nous décrivons dans cet article, l'application de la RMN du ^{13}C à la détermination de la configuration du centre quaternaire formé lors de l'addition stéréospécifique des dérivés du dithiane-1,3 yle-2 lithium sur les céto-sucres.^{14d,e,f}

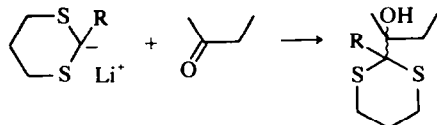


Fig 1

Etude en série cyclohexanique et cyclopentanique

Dans ce but nous avons d'abord étudié des composés modèles de conformation rigide. Pour les composés étudiés au cours de ce travail, l'attribution des différents signaux a été faite en s'appuyant d'une part sur les connaissances acquises dans ce domaine¹⁵ et d'autre part sur les indications données par la méthode de découplage partiel des protons.

Les spectres des deux isomères¹⁶ 1 et 2 présentent des différences significatives (Tableau 1). Le carbone du groupe méthyle axial du dérivé *trans* 1 résonne à 25.25 ppm alors que celui du dérivé *cis* 2 (méthyle équatorial) résonne à 31.27 ppm soit 6 ppm à champs plus faibles. Ces deux valeurs 25.25 et 31.27 ppm sont à rapprocher de la valeur obtenue (29.8 ppm)¹⁷ pour le dérivé méthyl-1 cyclohexane dont la conformation préférentielle (60 à 65%) est celle où le groupe méthyle est équatorial.¹⁸

Outre la différence observée pour le déplacement chimique du groupe méthyle, on remarque un déplacement de 2.4 ppm vers les champs forts pour les carbones C-3 et C-5 dans le composé 2. Ceci indique que la double interaction 1,3 diaxiale H-3/OH et H-5/OH dans 2 est supérieure aux interactions diaxiales H-3/CH₃ et H-5/CH₃ dans 1.

Les deux dérivés acétylés 3 et 4 ont également été préparés.¹⁹ Les effets résultants du remplacement d'un groupement hydroxy tertiaire par un groupe acétoxy, sur le déplacement chimique des divers carbones sont indiqués dans le Tableau 2. Le carbone C-1 en α du groupe acétoxy, pour les isomères 3 et 4 est déplacé de \approx 12 ppm vers les champs faibles. Ce résultat mentionné par Buchanan *et al.*²⁰ est en accord avec celui observé lors de l'acétylation du méthyl-2 propanol-2 et des cyclopentanol tertiaires.²¹ L'effet sur le carbone C-1 est beaucoup plus important que dans le cas des dérivés cyclohexanols secondaires alors que les effets observés sur les carbones du cycle en β du groupe acétoxy sont identiques.²² L'acétylation de l'hydroxyl tertiaire affecte également le

déplacement chimique du groupe méthyle. Ce dernier est déplacé vers les champs forts de 4 ppm et 5.4 ppm pour les dérivés 3 et 4 respectivement.

Tableau 2. Effets dus à l'acétylation du OH tertiaire

$\Delta\delta\text{C}$	1→3	2→4
$\Delta\delta\text{C}_1$	+ 11.71	+ 11.85
$\Delta\delta\text{C}_2-\text{C}_n$	- 3.69	- 2.52
$\Delta\delta\text{C}_3-\text{C}_5$	- 0.8	- 0.2
$\Delta\delta\text{C}_4$	- 0.2	- 0.64
$\Delta\delta\text{CH}_3$	- 3.95	- 5.38

Par analogie avec ces résultats, la configuration du carbone quaternaire C-1 des deux épimères 5 et 6 obtenus par action du dithiane-1,3 yle-2 lithium sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone, a pu être déterminée sans ambiguïté. Pour le composé 5 où le carbone C-2' résonne à 53.75 ppm soit 7.2 ppm à champs plus forts que son épimère 6 (60.95 ppm), le groupement dithiannyle est axial. Il est intéressant de noter que c'est l'inverse pour le déplacement chimique du H-2' (4.42 et 4.1 ppm pour 5 et 6 respectivement).

La différence de déplacement chimique des carbones C-3 et C-5 entre les deux composés 5 et 6 est relativement faible (1.4 ppm contre 2.4 ppm pour les isomères 1 et 2) indiquant que les effets stériques du groupement dithiannyle et de l'hydroxy sont sensiblement voisins.

Par contre les deux épimères 7 et 8 résultants de l'action du méthyl-2 dithiane-1,3 yle-2 lithium sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone ne sont pas différenciables par RMN du ^{13}C . La différence de déplacement chimique du carbone C-2' pour ces deux composés est inférieure à 1 ppm. Dans ce cas l'effet stérique dû aux protons axiaux H-3 et H-5 n'est pas visible sur le déplacement chimique du carbone C-2', ce dernier ne portant pas de proton.²³

En série cyclopentanique, nous nous sommes heurtés aux mêmes difficultés que Christl *et al.*²¹ Les deux épimères 9 et 10 obtenus par action du dithiane-1,3 yle-2 lithium sur la méthyl-3 cyclopentanone n'ont pas pu être séparés et le spectre du mélange montre que le carbone C-2' résonne à des fréquences très voisines (59.23 et 58.90 ppm) dans les deux composés. Il en est de même pour les autres carbones du cycle.

Ces premiers résultats montrent qu'il est possible de déterminer la configuration d'un carbone quaternaire sur un cycle à 6 chaînons en particulier dans le cas d'un substituant dithiannyle. Toutefois il faut que le carbone du substituant ne soit pas lui-même quaternaire.

Etude des interactions du type gauche

D'après les résultats de Dalling et Grant,¹² les carbones impliqués dans une interaction du type γ gauche subissent un déplacement vers les champs

forts dont la valeur est fonction de l'encombrement stérique. Aussi avant d'étendre cette étude aux hydrates de carbone qui sont des composés polysubstitués où les interactions du type gauche sont importantes, avons nous examiné des dérivés *t*-butyl-4 (dithiane-1',3' yle-2')-1 cyclohexanols ayant un substituant hydroxy ou acétoxy en α du carbone quaternaire.

L'action du dithiane-1,3 yle-2 lithium sur un mélange de *cis* et *trans* acétoxy-2 *t*-butyl-4 cyclohexanone²⁴ conduit aux trois produits 11, 13 et 15. Les données de RMN ont permis d'établir la structure de ces trois isomères ainsi que celle des alcools correspondants 12, 14 et 16 (Tableau 3). Pour les épimères 11 et 13 le groupement acétoxy en 2 est équatorial et l'orientation du groupement dithiannyle se déduit des valeurs du déplacement chimique du carbone C-2'. La valeur à champs forts correspond à une orientation axiale (11). Par contre en RMN protonique le proton H-2' résonne à champs plus faibles pour 11 que pour 13 (4.4 et 4.25 ppm respectivement).

Dans le composé 15, les carbones C-4 et C-6 résonnent à champs sensiblement plus forts que dans les composés 11 et 13, indiquant une orientation axiale pour le groupe acétoxy. Le carbone C-2' résonne à 52.97 ppm, cette valeur comparée à celle observée dans le cas du dérivé 5 (53.75 ppm) permet d'attribuer au groupement dithiannyle une orientation axiale.

Ces résultats sont en accord avec ceux observés

pour l'action des réactifs de Grignard sur les isomères *cis* et *trans* *t*-butyl-4 méthyl-2 cyclohexanone, où l'attaque préférentielle est équatoriale pour l'isomère *cis* et axiale pour l'isomère *trans*.²⁵

Les effets stériques dus à l'introduction d'un substituant hydroxy en position 2 ont pu être évalués en comparant le spectre du dérivé 14 à celui de 6 d'une part, et ceux des dérivés 12 et 16 à celui de 5 d'autre part (Fig 2).

Lorsque le groupement dithiannyle est équatorial (14) l'introduction d'un substituant équatorial en 2, déplace le carbone C-2' de ≈ 4 ppm vers les champs forts. Ce résultat est comparable à celui décrit pour le méthyle du *trans* méthyl-2 cyclohexanol.¹⁷ Les interactions gauches affectent également les autres carbones du cycle cyclohexanique. Les carbones C-1 et C-2 dans 14 résonnent à champs plus forts (≈ 6 ppm) que les valeurs calculées à partir des déplacements chimiques de ces mêmes carbones dans 6 en tenant compte des effets α et β du groupe hydroxy équatorial en 2. Pour le composé 13, les effets stériques sont similaires à ceux observés pour le dérivé 14.

Si l'on compare les spectres des dérivés 11 et 12 à celui du dérivé 5, on remarque certains phénomènes inattendus. Le déplacement chimique du carbone C-2' du groupement dithiannyle axial est assez peu affecté par l'introduction d'un substituant hydroxy ou acétoxy en 2 (1.4 ppm) alors que les interactions gauches axial/équatorial sont généralement importantes. De même l'effet dû aux

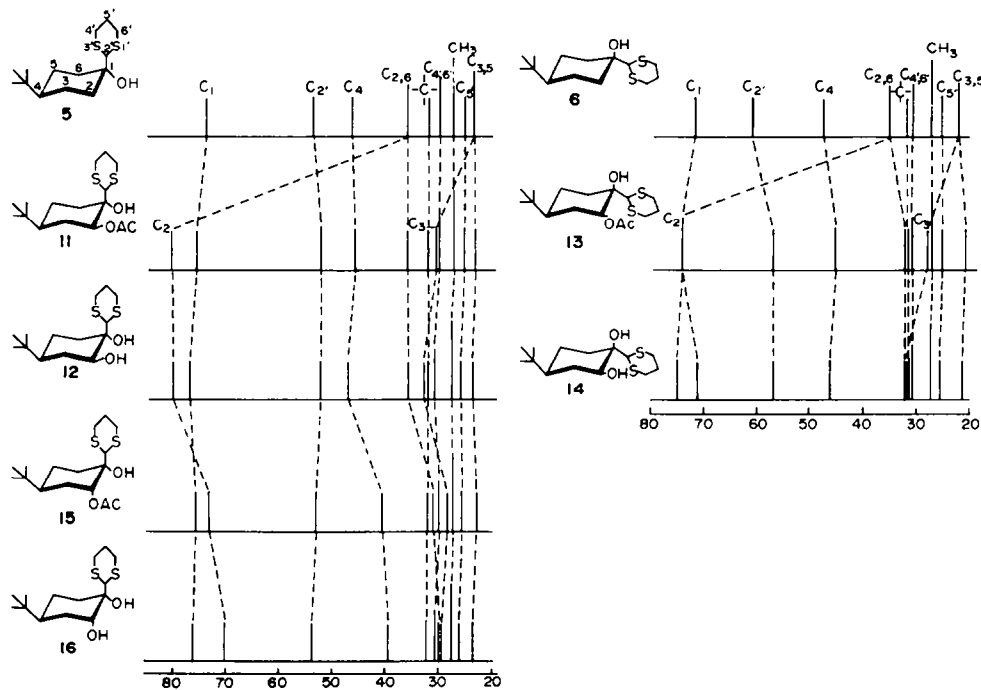
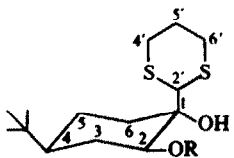
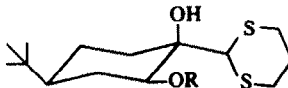
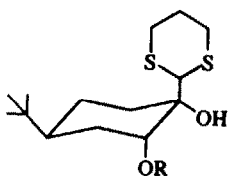


Fig 2

Tableau 3. Déplacements chimiques du ^{13}C des composés 11 à 16 exprimés par ppm par rapport au TMS

Composés	C_1	C_2	C_3	C_4	C_5	C_6	$\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{C} \begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	$\text{C} \begin{matrix} \text{CO}-\text{CH}_3 \\ \text{CO}-\text{CH}_3 \end{matrix}$	C_7	C_8	C_9	C_{10}		
	11 R = Ac	75.97	80.46	30.35	45.88	23.53	36.13	32.30	27.49	171.51	21.51	52.58	30.35	25.54	30.35
	12 R = H	76.82	80.07	33.14	46.79	23.79	35.74	32.36	27.69			52.38	30.81	25.87	30.81
	13 R = Ac	74.41	74.41	28.14	45.62	21.32	32.69	32.23	27.43	169.62	21.32	57.26	31.00*	26.00	31.39*
	14 R = H	75.26	71.23	31.59	46.14	21.45	32.11	32.11	27.43			56.80	31.07*	26.13	30.81*
	15 R = Ac	75.52	73.37	28.40	40.36	23.14	30.87	31.91	27.43	170.87	21.32	52.97	30.09*	25.74	30.22*
	16 R = H	75.65	70.06	29.90	39.51	23.53	30.29	31.98	27.56			53.42	30.29	25.87	30.29

*Une attribution inverse est aussi possible à l'intérieur d'une colonne horizontale.

interactions gauches est faible sur le C-1 (2 ppm pour 12 au lieu de 6 ppm pour 14) et nul sur le C-2. Ces résultats semblent indiquer une déformation de la molécule.

Par contre les effets résultants de l'introduction d'un substituant axial dans 15 et 16 sont parfaitement prévisibles. Le déplacement chimique du carbone C-2' comme attendu, n'est pratiquement pas modifié et les interactions gauches sur les carbones C-1 et C-2 sont du même ordre de grandeur que pour le composé 14.

Le principal point à retenir pour la suite de cette étude est l'effet γ gauche sur le carbone C-2' du groupe dithiannyle crée par un substituant équatorial en α du carbone quaternaire. Quelle que soit l'orientation du groupe dithiannyle cet effet se traduit par un déplacement vers les champs forts.

Détermination de la configuration du carbone quaternaire des dérivés hydrates de carbone

L'action des carbanions formés à partir du dithianne-1,3 ou du méthyl-2 dithianne-1,3 a été étudiée sur les céto-sucres 17, 18, 19 et 20 (Fig 3). Dans tous les cas l'addition est stéréospécifique. Afin de déterminer la configuration du nouveau centre asymétrique formé au cours de cette addition, les spectres de ^{13}C des dérivés dithiannylés obtenus ont été enregistrés et les déplacements chimiques sont regroupés dans le Tableau 4.

Comme nous l'avons vu précédemment, l'orientation du groupement dithiannyle peut être déduite de la valeur du déplacement chimique de son carbone C-2'. Pour les composés 21 et 24, les valeurs obtenues sont en accord avec une orientation équatoriale du groupement dithiannyle contrairement à ce qui a été décrit précédemment.²⁶ En effet pour ces deux composés le groupement dithiannyle est soumis à deux interactions du type γ gauche ($\text{OCH}_3/\text{C}-2'$ et $\text{C}_1-\text{O}/\text{C}-2'$ pour 21 et $\text{CH}_3/\text{C}-2'$ et $\text{C}_1-\text{O}/\text{C}-2'$ pour 24) qui déplacent le signal du carbone C-2' vers les champs forts par rapport à sa position dans le composé 6.

Le composé 21, après modifications chimiques conduit au composé 23 identique au *D*-hamameloside de méthyle^{14f} dont la configuration a été établie comme étant *D*-ribo²⁷ (trois hydroxy adjacents *cis*). Des deux conformations chaises possibles Cl (D) et IC (D) pour le composé 21, la RMN du ^1H est en faveur de la conformation IC (D) ($|J_{4,5e} + J_{4,5a}| < 4 \text{ Hz}$); il en est de même pour le composé 23.²⁸

Dans cette conformation, le groupement dithiannyle a bien une orientation équatoriale.

Pour le composé 24, le résultat obtenu par RMN du ^{13}C est en accord avec les considérations d'ordre stérique et conformationnel. Collins et Overend²⁹ préconise pour le cétose 18 la conformation indiquée dans la Fig 3. On s'attend donc pour des raisons d'encombrement stérique à une attaque préférentielle du carbanion exo par rapport au cy-

cle acétalique, conduisant à des composés (24 et 25) de configuration *L*-talo (hydroxy tertiaire axial) pour lesquels la conformation IC(L) peut être considérée comme la plus favorable.³⁰

Pour le cétose 19, une attaque axiale du carbanion semble peu probable à cause de l'interaction stérique considérable qui existerait entre le réactif et le groupe méthoxy axial en 1.³¹ Cependant la valeur du déplacement chimique du carbone C-2' pour le dérivé 26 est de 53-10 ppm soit à champs légèrement plus fort que ce que l'on pourrait prévoir pour une orientation équatoriale du groupe dithiannyle puisque dans ce composé il n'existe qu'une interaction du type γ gauche. Pour préciser la structure du composé 26, ce dernier a été transformé en composé 28.³² Le spectre du composé 28 est en de nombreux points semblable à celui du α -Mycaroside de méthyle 29.³³ Les déplacements chimiques des carbones C-1, C-2 et C-3 sont identiques ainsi que celui du méthyle en C-3. Les configurations du carbone C-3 dans 28 et dans 20 sont donc les mêmes. Cette corrélation permet d'attribuer une orientation équatoriale au groupe méthyle en C-3 dans 28 et par voie de conséquence au groupement dithiannyle dans 26.

Pour les raisons que nous avons mentionnées précédemment la configuration du carbone quaternaire des composés furanosides 30 et 31 ne peut être déduite des données de la RMN du ^{13}C ainsi que celle des composés 22, 25 et 27 où le carbone C-2' est un carbone quaternaire. Toutefois il est possible de déterminer par la RMN du ^{13}C , l'orientation respective par rapport au cycle dithiannyle des substituants sur le carbone C-2'. Pour les composés 22, 25 et 27, le groupe méthyle en C-2' résonne vers 25 ppm soit à champ plus fort que la valeur moyenne observée (30-11 ppm) dans le diméthyl-2,2 dithianne-1,3 (Tableau 5). Ceci indique une orientation axiale du méthyle par rapport au cycle dithiannyle.

Effets d'un substituant méthyle ou gem-diméthyle sur le dithianne-1,3

Lorsque l'on introduit un groupement méthyle supplémentaire sur le carbone C-2' du cycle dithiannyle (22, 25, 27 et 31) les carbones C-4' et C-6' subissent un déplacement vers les champs forts de 4 ppm. Ceci nous a incités à étudier les effets résultants de l'introduction d'un groupe méthyle et gem-diméthyle sur le dithianne-1,3 (Tableau 5) et à les comparer au cas du cyclohexane¹² et du dioxanne-1,3³⁴ (Tableau 6).

L'effet α d'un méthyle équatorial sur le cyclohexane et sur le dioxanne-1,3 est assez similaire (6 ppm et 5 ppm respectivement) alors que dans le cas du dithianne-1,3 il est beaucoup plus important (10 ppm).

L'effet α d'un gem-diméthyle est beaucoup plus faible que l'effet α d'un seul méthyle aussi bien

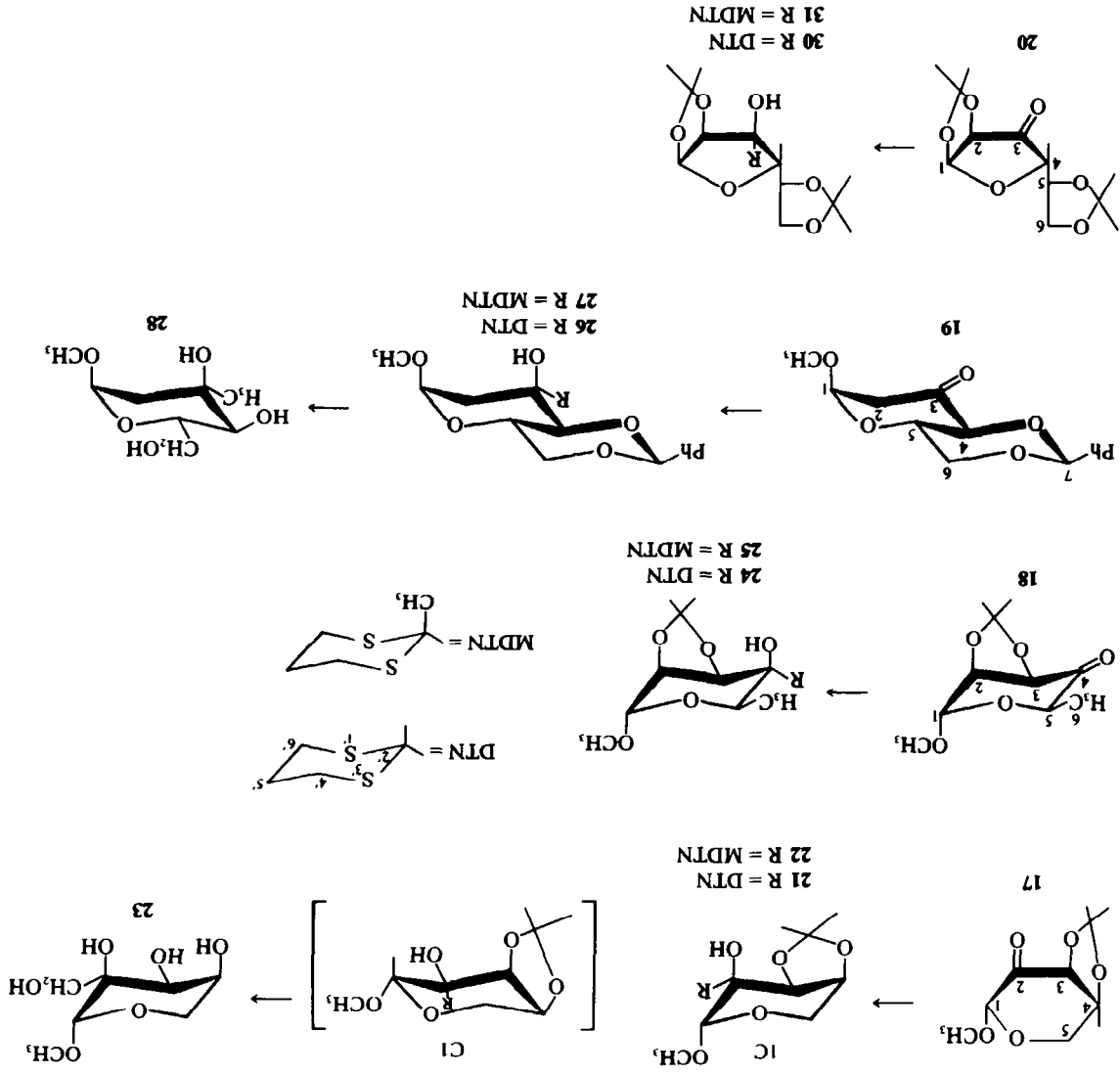


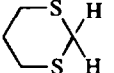
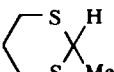
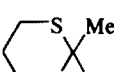
Fig. 3.

Tableau 4. Déplacements chimiques du ^{13}C des composés 21 à 31 exprimés par ppm par rapport au TMS

Composés	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	OCH ₃			C ₂	C ₄	C ₅	C ₆	CH ₃
								108-20	25-45					
21	99-80	72-05	70-80 ^a	72-95	57-30		55-45	108-20	25-45	54-70	29-80 ^b	24-80	30-30 ^b	
22	101-40	75-40	71-10 ^a	71-55 ^a	57-85 ^a		55-05	108-20	25-55	55-80	26-55 ^b	24-05	26-95 ^b	25-15
24	97-55	73-90 ^a	72-20 ^a	71-45	64-40	13-15	54-50	108-85	25-55	55-90	30-75 ^b	24-80	31-05 ^b	
25	97-97	74-88 ^a	73-37 ^a	75-53	66-36	17-27	54-71	108-33	24-60	57-40	26-33 ^b	24-60	26-01	24-06
26	98-50	35-80	72-85	78-00	59-25	69-05	55-27	101-65		53-10	30-10 ^b	25-80	30-65 ^b	
27	98-40	36-35	75-65	79-85	59-15	68-85	54-70	100-90		58-50	26-00	24-15	26-00	24-90
28	98-20	40-46	69-39 ^a	71-20	69-71 ^a	62-92	54-96			CH ₃ ,en ³ 25-57				
30	104-45	83-20	80-50	80-50	73-05	67-95		109-60 112-20	25-35 26-35	50-50	29-10	26-75	29-10	
31	103-37	85-02	85-02	81-36	72-40	68-08		108-98 111-57	26-33	54-38	25-25 ^b	24-50	25-57 ^b	23-85

^{a,b} Une attribution inverse est aussi possible à l'intérieur d'une colonne horizontale.

Tableau 5

Composés	C ₂	C ₄	C ₅	C ₆	CH ₃
	31.19	29.03	25.79	29.03	
	41.22	29.89	24.60	29.89	20.61
	44.46	26.33	24.50	26.33	30.11

formation de la molécule chirale considérée est connue, cette méthode permet de déterminer la configuration absolue de carbones quaternaires, problème difficile à aborder par d'autres méthodes.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont mesurés au microscope à platine chauffante Reichert et ne sont pas corrigés.

Les pouvoirs rotatoires sont déterminés à l'aide d'un appareil "Quick" de Roussel et Jouan. Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du ^1H sont effectués sur un spectromètre Varian T-60. Les déplacements chimiques sont mesurés en δ par rapport au TMS et les constantes de couplage en Hz. Les spectres de ^{13}C ont été mesurés en solution dans CDCl_3 à 22.63 MHz sur un

Tableau 6. Effets d'un substituant méthyle et gem-diméthyle

Composés	α	β	γ	δ
Méthyl-2 dithiane-1,3	+ 10		+ 0.9	- 1.2
Méthyl-1 cyclohexane ^a	+ 6	+ 8.7	- 0.6	- 0.7
Méthyl-2 dioxanne-1,3 ^b	+ 5.09		- 0.33	- 1.0
Diméthyl-2,2 dithiane-1,3	+ 13.3		- 2.7	- 1.3
Diméthyl-1,1 cyclohexane ^a	+ 2.9	+ 12.7	- 4.5	- 0.4
Diméthyl-1,2 dioxanne-1,3 ^b	+ 3.21		- 7.51	- 0.99

^a Voir Réf 12.

^b Voir Réf 34.

pour le cyclohexane que pour le dioxanne-1,3 (2.9 ppm et 3.2 ppm respectivement).

Dans le cas du dithiane-1,3 on observe un déplacement vers les champs faibles (13.3 ppm) supérieur à l'effet α d'un seul méthyle (10 ppm).

Pour les dérivés gem-diméthyle, les carbones C-3 et C-5 du cyclohexane et C-4, C-6 du dioxanne sont déplacés vers les champs forts. Ce déplacement est attribué à l'interaction 1,3 diaxiale entre les protons axiaux H-3, H-5 ou H-4, H-6 et le groupe méthyle axial. Cet effet est supérieur pour le dioxanne (7.5 ppm) par rapport au cyclohexane (4.5 ppm). Eliel *et al.*^{33,34} expliquent ce fait par des considérations géométriques. Pour le dioxanne-1,3 la distance interatomique C-O est inférieure à la distance C-C dans le cyclohexane. Il en résulte une diminution de la distance entre les protons axiaux H-4, H-6 et un méthyl axial en 2.

Pour le dithiane-1,3, bien que la distance interatomique C-S soit supérieure à la distance C-C et que l'angle C-S-C soit inférieur à l'angle C-C-C, la distance entre les protons axiaux H-4, H-6 et un méthyle axial en 2 est pratiquement équivalente à celle qui existe dans le cyclohexane.³⁵ On devrait donc s'attendre à des effets γ semblables or l'effet observé est inférieur (2.7 ppm au lieu de 4.5 ppm).

En conclusion de cette étude, il s'avère que grâce à la RMN du ^{13}C il est souvent possible d'assigner l'orientation des substituants de carbones quaternaires cyclohexaniques. Si, de plus, la con-

spectromètre Bruker HX 90 E ou MFX 90 munis d'une transformée de Fourier; les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au TMS $\delta^{\text{TMS}} = \delta^{\text{CDCl}_3} + 76.9$ ppm. Les variations de déplacements chimiques sont précédées d'un signe négatif dans le cas d'un déplacement vers les champs forts et d'un signe positif dans le cas d'un déplacement vers les champs faibles.

Les spectres de masse ont été déterminés sur un spectrographe de masse MS 9. Les microanalyses ont été effectuées au Laboratoire Centrale du CNRS.

Les chromatographies analytiques sur couches minces sont effectuées sur des feuilles de plastiques de Gel de Silice F 1500 LS 254 (Carl Scheicher et Schüll) et révélées à l'acide sulfurique à 50% et les chromatographies préparatives sur couche épaisse de Gel de Silice PF 254 (Merck). L'élution est faite à l'acétate d'éthyle.

L'extraction du milieu réactionnel est généralement effectuée à l'aide d'un solvant organique. La phase organique séparée par décantation, est lavée à l'eau jusqu'à neutralité, séchée sur sulfate de sodium et évaporée sous pression réduite. Lorsque l'extraction est effectuée selon cette technique il n'est fait mention que du solvant utilisé.

t-Butyl-4 C-(dithiane-1',3' yle-2)-1 cyclohexanol (trans et cis) 5 et 6

A une solution de 1.2 g de dithiane-1,3 yle-2 lithium³⁵ dans 12 ml de THF, maintenue sous courant d'azote à l'abri de l'humidité et refroidie à -60° , on injecte goutte à goutte à l'aide d'une seringue, une solution de 1.53 g de *t*-butyl-4 cyclohexanone dans le THF. La solution est agitée quelques heures à -20° puis conservée 18 h à 0° . Le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et extrait au chloroforme (Rdt. 80%). Les isomères 5 (45%) et 6

(55%) sont séparés par chromatographie sur plaques préparatives (éluant: acétate d'éthyle-éther de pétrole 2:8).

Dérivé trans 5: $F = 104-105^\circ$ (éther-éther de pétrole); CCM (acétate d'éthyle-éther de pétrole 2:8) $R_f = 0.45$. (C, 61.19; H, 9.26; S, 23.53. Calc pour $C_{14}H_{26}OS_2$: C, 61.29; H, 9.55; S, 23.33%). RMN ($CDCl_3$): 0.87 (s, t-butyl); 4.42 (s, H-2'); (DMSO- D_6): 0.83 (s, t-butyl); 4.27 (s, H-2'); 4.43 (s, OH).

Dérivé cis 6: $F = 112-113^\circ$ (chloroforme-éther de pétrole). CCM (acétate d'éthyle-éther de pétrole 2:8) $R_f = 0.48$. (C, 61.00; H, 9.35; S, 23.06. Calc pour $C_{14}H_{26}OS_2$: C, 61.29; H, 9.55; S, 23.33%). RMN ($CDCl_3$): 0.87 (s, t-butyl); 4.1 (s, H-2'); (DMSO- D_6): 0.83 (s, t-butyl); 4.1 (s, H-2'); 4.3 (s, OH).

t-Butyl-4 C-(méthyl-2' dithiane-1',3' yle-2')-1 cyclohexanol (trans et cis) 7 et 8

L'action de 1 équivalent de méthyl-2 dithiane-1,3 yle-2 lithium sur la *t*-butyl-4 cyclohexanone, effectuée dans les mêmes conditions que pour la préparation des composés 5 et 6, conduit au mélange des 2 isomères 7 et 8. Les R_f très voisins de ces 2 isomères (0.33 et 0.28 en CCM acétate d'éthyle-éther de pétrole 1:9) rendent leur séparation difficile. Seul le composé de R_f inférieur (35%) a pu être isolé pur par chromatographie sur plaques préparatives (éluant: acétate d'éthyle-éther de pétrole 3:17). Il cristallise dans l'éther de pétrole $F = 57-58^\circ$ (C, 62.20; H, 9.99; S, 22.24. Calc pour $C_{15}H_{28}OS_2$: C, 62.47; H, 9.79; S, 22.19%). RMN ($CDCl_3$): 0.87 (s, t-butyl); 1.8 (s, CH_3 en 2').

C-(Dithiane-1',3' yle-2')-1 méthyl-3 cyclopentanol (cis et trans) 9 et 10

L'action de 1 équivalent de dithiane-1,3 yle-2 lithium sur 910 mg de méthyl-3 cyclopentanone effectuée dans les mêmes conditions que pour la *t*-butyl-4 cyclohexanone (cf 5 et 6) conduit après chromatographie sur plaques préparatives (éluant: acétate d'éthyle-chloroforme 8:92) à 1.4 g du mélange de 9 et 10. Les isomères *cis* et *trans* n'ont pu être séparés. RMN du mélange ($CDCl_3$): 1.1 (q, CH_3 en 3), 4.3 (s, H-2').

Action du dithiane-1',3' yle-2' lithium sur un mélange de *cis* et *trans* acétoxy-2 *t*-butyl-4 cyclohexanone

L'action de 2 équivalents de dithiane-1',3' yle-2' lithium sur un mélange de *cis* et *trans* acétoxy-2 *t*-butyl-4 cyclohexanone²⁴ (cf 5 et 6) conduit après purification sur plaques préparatives (éluant: acétate d'éthyle-éther de pétrole 4:6) à deux fractions A et B (65% de A et 35% de B).

La fraction B correspond à un produit pur identifié comme étant le composé 16. RMN ($CDCl_3$): 0.8 (s, t-butyl); 2.3 (s, OH disparaît après deutériation); 4.15 (m, H-2, largeur du signal à mi-hauteur ≈ 8 Hz); 4.3 (s, H-2').

Le composé 16 après acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine conduit à l'acétoxy-2 *cis* C-(dithiane-1',3' yle-2')-1 *t*-butyl-4 *trans* cyclohexanol 15. Spectre de Masse: 332 (M^+); 213 ($M^+ - 119$); 119 ($C_6H_5S_2^+$). RMN ($CDCl_3$): 0.78 (s, t-butyl); 2.03 (s, CO- CH_3); 2.28 (s, élargi, OH disparaît après deutériation); 4.18 (s, H-2'); 5.38 (m, H-2, largeur à mi-hauteur du signal ≈ 7 Hz).

La fraction A est un mélange. Après acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine les isomères 11 (35%) et 13 (63%) ont été séparés par chromatographie sur plaques préparatives (éluant: chloroforme-éther 85:5).

Acétoxy-2 *trans* C-(dithiane-1',3' yle-2')-1 *t*-butyl-4 *trans* cyclohexanol 11

CCM (chloroforme-éther 8:2) $R_f = 0.47$. Spectre de Masse: 332 (M^+); 213 ($M^+ - 119$); 119 ($C_6H_5S_2^+$). RMN ($CDCl_3$): 0.9 (s, t-butyl); 2.1 (s, CO- CH_3); 3.3 (s, OH disparaît après deutériation); 4.4 (s, H-2'); 4.9 (m, H-2, largeur du signal à mi-hauteur ≈ 20 Hz).

Acétoxy-2 *cis* C-(dithiane-1',3' yle-2')-1 *t*-butyl-4 *cis* cyclohexanol 13

CCM (chloroforme-éther 8:2) $R_f = 0.58$. Spectre de Masse: 332 (M^+); 213 ($M^+ - 119$); 119 ($C_6H_5S_2^+$). RMN ($CDCl_3$): 0.87 (s, t-butyl); 2.1 (s, CO- CH_3); 2.4 (s, OH disparaît après deutériation); 4.25 (s, H-2'); 5.05 (m, H-2, largeur du signal à mi-hauteur ≈ 20 Hz).

Les composés 12 et 14 ont été préparés par déacétylation des composés 11 et 13 respectivement. Le composé 14 cristallise dans l'hexane, $F = 119-122^\circ$. (C, 57.61; H, 9.04; S, 21.92. Calc pour $C_{14}H_{26}O_2S_2$: C, 57.91; H, 9.03; S, 22.04%).

O-Benzylidène-4,6 désoxy-2 C-(dithiane-1',3' yle-2')-3 α -D-ribohexopyranoside de méthyle 26

1.4 g de cétone 19 sont traités par 1 équivalent de dithiane-1,3 yle-2 lithium (cf 5 et 6). Après extraction au chloroforme, le produit est purifié sur plaques préparatives (éluant: acétate d'éthyle-éther de pétrole 4:6). On isole 1.3 g du composé 26 (Rdt 66%) qui cristallise dans un mélange chloroforme-éther de pétrole, $F = 177.5-178.5$. $[\alpha]_D^{20} + 67^\circ$ ($c = 0.91$, $CHCl_3$). (C, 56.01; H, 6.20; S, 16.61. Calc. pour $C_{18}H_{24}O_2S_2$: C, 56.24; H, 6.29; S, 16.65%). Spectre de Masse: 386 (M^+); 265 ($M^+ - 119$); 119 ($C_6H_5S_2^+$). RMN ($CDCl_3$): 2.2 (d, H-2); 3.4 (s, O- CH_3); 3.6 (s, OH disparaît après deutériation); 4.5 (s, H-2'); 4.8 (t, H-1); 5.5 (s, H-7).

O-Benzylidène-4,6 désoxy-2 C-(méthyl-2' dithiane-1',3' yle-2')-3 α -D-ribo-hexopyranoside de méthyle 27

L'action de 1 équivalent de méthyl-2 dithiane-1,3 yle-2 lithium sur la cétone 19 conduit au composé 27 (Rdt 47%) qui n'a pu être cristallisé. $[\alpha]_D^{20} + 38^\circ$ ($c = 1.49$, $CHCl_3$). Spectre de Masse: 398 (M^+); 265 ($M^+ - 133$); 133 ($C_6H_5S_2^+$). RMN ($CDCl_3$): 1.97 (s, CH_3 en 2'); 2.4 (q, H-2); 3.33 (s, O- CH_3); 3.83 (s, OH disparaît après deutériation); 4.8 (q, H-1); 5.5 (s, H-7).

Désoxy-2 méthyl-3 α -D-ribo-hexopyranoside de méthyle 28

Une solution de 240 mg de dérivé 26 dans l'éthanol à 95° en présence de nickel de Raney, est chauffée à reflux pendant 18 h. Après filtration sur célite pour éliminer le catalyseur, le filtrat est concentré sous pression réduite puis distillé sous 0.03 mm de Hg (température du four $90-100^\circ$). $[\alpha]_D^{25} + 153^\circ$ ($c = 0.75$, EtOH absolu); litt.²² $[\alpha]_D + 156^\circ$ ($c = 0.7$, EtOH). RMN (C_6D_6): 1.27 (s, CH_3 en 3); 3.1 (s, O- CH_3).

Remerciements—Nous remercions M. Le Professeur E. Lederer pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail ainsi que la Délégation Générale de la Recherche Scientifique et Technique pour l'aide financière.

BIBLIOGRAPHIE

¹H. Grisebach et R. Schmid, *Angew. Chem. Internat. Edit.* 11, 159 (1972); S. H. Hanessian et T. Haskell, *The Carbohydrates*, Vol. IIA, 2nd Edition, Academic Press, New York, p. 139 (1970); W. G. Overend, *Chem. Ind.*,

- 342 (1963); J. S. Brimacombe, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **10**, 236 (1971).
- ²R. B. Duff, *Biochem. J.* **94**, 768 (1965)
- ³J. Yoshimura, K. Kobayashi, K. Sato et M. Funabashi, *Bull. Soc. Chim. Japan* **45**, 1806 (1972)
- ⁴R. F. Nutt, M. J. Dickinson, F. W. Holly et E. Walton, *J. Org. Chem.* **33**, 1789 (1968)
- ⁵W. Hofheinz, H. Grisebach et H. Friebolin, *Tetrahedron* **18**, 1265 (1962)
- ⁶J. S. Burton, W. G. Overend et N. R. Williams, *J. Chem. Soc.* **3433** (1965)
- ⁷G. Roncari et K. Schierlein, *Helv. Chim. Acta* **49**, 705 (1966)
- ⁸R. J. Ferrier, W. G. Overend, G. A. Rafferty, H. M. Wall et N. R. Williams, *Proc. Chem. Soc.* **133** (1963)
- ⁹D. Horton et J. K. Thomson, *Chem. Comm.* **1389** (1971); S. D. Gero, D. Horton, A. M. Sepulchre et J. D. Wander, *Tetrahedron* **29**, 2963 (1973)
- ¹⁰F. W. Lichtenthaler et P. Emig, *Tetrahedron Letters* **577** (1967); F. W. Lichtenthaler et H. Zinke, *J. Org. Chem.* **37**, 1612 (1972)
- ¹¹L. D. Hall et L. F. Johnson, *Chem. Comm.* **509** (1969); A. S. Perlin et al., *Tetrahedron Letters* **2921** (1969); *Canad. J. Chem.* **48**, 2596 et 2639 (1970); *Carbohyd. Res.* **15**, 403 (1970); D. E. Dorman et J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1355 (1970); W. Voelter, E. Breitmaier et G. Jung, *Angew. Chem. Internat. Edit.* **10**, 935 (1971); *Chimia* **25**, 168 et 362 (1971); *Ibid.* **26**, 136 (1972); *Chem. Ber.* **104**, 1147 (1971); D. Doddrell et A. Allerhand, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 2777 (1971); E. Conway, R. D. Guthrie, S. D. Gero, G. Lukacs, A. M. Sepulchre, E. W. Hagaman et E. Wenkert, *Tetrahedron Letters* **4879** (1972)
- ¹²D. K. Dalling et D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6612 (1967); *Ibid.* **94**, 5318 (1972)
- ¹³G. W. Buchanan, J. B. Stothers et S. T. Wu, *Canad. J. Chem.* **47**, 3113, 3605 (1969)
- ¹⁴A. M. Sepulchre, G. Lukacs, G. Vass et S. D. Gero, *C.R. Acad. Sci. Ser. C* **273**, 1180 (1971); ^a*Angew. Chem. Internat. Edit.* **11**, 148 (1972); ^b*Bull. Soc. Chim. France* **4000** (1972); ^cA. M. Sepulchre, G. Vass et S. D. Géro, *C.R. Acad. Sci. Ser. C* **274**, 1077 (1972); ^dA. M. Sepulchre, A. Gateau-Olesker, G. Lukacs, G. Vass, S. D. Géro et W. Voelter, *Tetrahedron Letters* **3945** (1972); ^eA. M. Sepulchre, A. Gateau-Olesker, G. Vass et S. D. Géro, *Biochem. J.* **55**, 613 (1973)
- ¹⁵a G. C. Levy et G. L. Nelson, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*, Wiley-Interscience, New York (1972); ^bJ. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy Organic Chemistry*, Vol. 24. Academic Press, New York (1972)
- ¹⁶W. J. Houlihan, *J. Org. Chem.* **27**, 3860 (1962)
- ¹⁷J. D. Roberts, F. J. Weigert, J. I. Kroschwitz et H. J. Reich, *J. Am. Chem. Soc.* **92**, 1338 (1970)
- ¹⁸J. J. Veibel et H. W. Goodwin, *J. Org. Chem.* **33**, 3317 (1968); N. L. Allinger et C. D. Liang, *J. Org. Chem.* **33**, 3319 (1968)
- ¹⁹C. H. De Puy et R. W. King, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 2743 (1961)
- ²⁰G. W. Buchanan et M. Gordon, observations non publiées (Voir Réf 15^b)
- ²¹M. Christl, H. J. Reich et J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 3463 (1971)
- ²²H. J. Reich, M. Jautelat, M. T. Messe, F. J. Weigert et J. D. Roberts, *Ibid.* **91**, 7445 (1969)
- ²³D. M. Grant et B. V. Cheney, *Ibid.* **89**, 5315 (1967)
- ²⁴G. W. K. Cavill et D. H. Solomon, *J. Chem. Soc.* **4426** (1955); M. E. Kuehne et T. J. Giacobbe, *J. Org. Chem.* **33**, 3359 (1968)
- ²⁵J. Ficini et A. Maujean, *Bull. Soc. Chim. France* **219** (1971)
- ²⁶G. Lukacs, A. M. Sepulchre, A. Gateau-Olesker, G. Vass, S. D. Géro, R. D. Guthrie, W. Voelter et E. Breitmaier, *Tetrahedron Letters* **5153** (1972)
- ²⁷W. Hofheinz, H. Grisebach et H. Friebolin, *Tetrahedron* **18**, 1265 (1962)
- ²⁸S. J. Angyal, *Carbohyd. Res.* **26**, 271 (1973)
- ²⁹P. M. Collins et W. G. Overend, *J. Chem. Soc.* **1912** (1965)
- ³⁰B. M. Gouch, S. W. Gunner, W. G. Overend et N. R. Williams, *Carbohyd. Res.* **14**, 173 (1970)
- ³¹E. H. Williams, W. A. Szarek et J. K. N. Jones, *Canad. J. Chem.* **47**, 4467 (1969); G. B. Howarth, W. A. Szarek et J. K. N. Jones, *Carbohyd. Res.* **7**, 284 (1968)
- ³²B. Flaherty, W. G. Overend et N. R. Williams, *J. Chem. Soc. (C)* **398** (1966)
- ³³G. Lukacs, résultats non publiés
- ³⁴A. J. Jones, E. L. Eliel, D. M. Grant, M. C. Knoeber et W. F. Bailey, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 4772 (1971); F. G. Riddell *J. Chem. Soc. (B)* **331**, (1970); G. M. Kellie et F. G. Riddell, *Ibid.* **1030** (1971)
- ³⁵E. L. Eliel, *Bull. Soc. Chim. France* **517** (1970)