

ANALYSE CONFORMATIONNELLE EN SERIE TETRAHYDROFURANNIQUE. ROLE DE L'EFFET
ANOMERE D'UN BROME OU D'UN METHOXY DANS DES MOLECULES ENCOMBRES,
A L'ETAT SOLIDE ET EN SOLUTION.

GILBERT DANA¹*, ESTERA TOUBOUL¹, MICHELE PHILOCHE-LEVISALLES², CLAUDETTE BOIS²

¹Laboratoire de Stéréochimie Réactionnelle, Bât. F.

²Laboratoire Chimie des Métaux de Transition, UA-CNRS 419

Université Pierre et Marie Curie, 4 Place Jussieu, 75252 Paris Cedex 05 France

(Received in Belgium 1 February 1988)

Résumé - Les spectres RMN des dérivés dibromés du méthyl-3 diphenyl-2,2 dihydro-2,3 furanne montre qu'au moins l'un d'entre eux comporte un brome en position anomère équatorial. Les dérivés bromo-méthoxylés correspondants sont préparés et leurs spectres de RMN montrent une accentuation de cette anomalie en solution. L'étude structurale aux rayons X des quatres isomères montre qu'à l'état solide, l'un a bien son groupe anomère MeO équatorial, mais il n'est franchement axial que dans deux des trois autres isomères.

Le cas des dérivés du diphenyl-2,2 dihydro-2,3 furanne est également examiné. Dans tous les cas les dérivés dibromés apparaissent dans une conformation plus pure en solution que les dérivés bromo-méthoxylés et l'effet anomère d'un brome semble plus déterminant que celui d'un MeO.

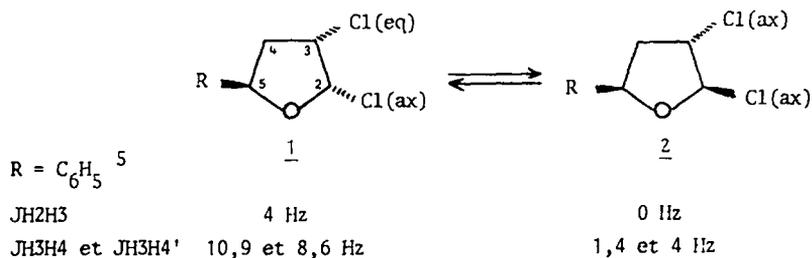
Abstract - Proton NMR spectra of addition products of bromine to 3-methyl, 2,2-diphenyl 2,3-dihydrofuran 6 show that one of them, at least, has an equatorial anomeric bromine. With the corresponding bromo-methoxylated derivatives, this anomaly is emphasized. In the crystalline structure of the four isomers, we observe that the anomeric MeO group is equatorial in one case and clearly axial in only two of the other cases.

The derivatives of the 2,2-diphenyl 2,3-dihydrofuran have also been prepared. In all the cases, the dibromide derivatives appear to be in a more homogeneous conformation in solution than the bromo-methoxylated analogs. The anomeric effect appears more effective with a bromine than with a methoxy-group.

Le cycle tétrahydrofuranne (THF) peut exister, selon la nature de ses substituants, sous forme d'un équilibre de deux conformations stables (qualifiées forme Nord et forme Sud : c'est le cas fréquent des nucléosides^{1,2}) ou se comporter comme une entité flexible ne présentant pas de conformations vraiment privilégiées (cas notamment des substituants non polaires, plus ou moins encombrants³). En général, l'introduction d'un substituant polaire en position anomère impose au cycle une conformation rigide caractérisée par des couplages (notamment les couplages vicinaux trans) de valeur faible (0 à 1 Hz pour les protons biéquatoriaux) ou élevée (10 à 12 Hz pour les protons biaxiaux). C'est le cas avec un atome de chlore^{4,5} (schéma 1) ou un atome d'oxygène^{4,6}. L'atome d'azote apparaît moins favorable⁶. Ces valeurs peuvent être interprétées à l'aide d'une conformation unique, par exemple du type proposé plus loin, dans le schéma 4. En fait, l'effet anomère est toujours très étudié dans le cas de molécules avec un cycle hexagonal, notamment pour divers groupes anomères oxygénés^{7,8} ou halogènes⁹. Quelques exemples en série heptagonal¹⁰ ont été examinés. En série tétrahydrofurannique, des études sur les furanoses (cas des formes α et β du thréose et de l'érythrose¹¹), utilisant le concept de la pseudorotation¹ pour la description du cycle, ont montré l'analogie des résultats observés en solution aqueuse et calculés en phase vapeur.

En ce qui nous concerne, nous désirons examiner dans quelle mesure des tensions existant entre les substituants du THF vont entraîner une inversion conformationnelle du cycle (comme en série hexagonale) ou une simple déformation de ce dernier, en raison de sa flexibilité³.

Schéma 1 : Variation des couplages caractéristiques des dérivés cis ou trans-dichlorés du tétrahydrofuranne au cours de l'équilibre d'anomérisation.



N.B. Les couplages sont analogues ⁴ pour R = H avec Cl, OH ou OCH₃ comme groupe anomère en 2.

Les valeurs indiquées des couplages se retrouvent dans plusieurs cas analogues à 1 ou 2, (schéma 1) diversement substitués en C4 ⁵ ou en C4 et C5 ¹², dichlorés ou dibromés.

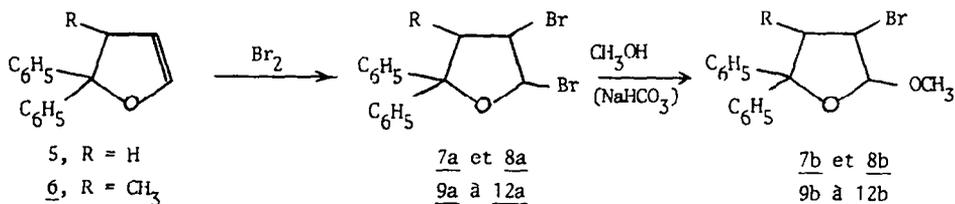
Toutefois, C. Orange-Perrin a montré ¹² que certains dérivés trans dihalogénés encombrés (schéma 2) peuvent exister, notamment à basse température, dans une conformation contre-anomère ¹³ (halogène en C2 non axial) discernables par la valeur non nulle de leur couplage JH2H3 trans. Malheureusement, tous ces composés sont fragiles et ne peuvent être isolés à l'état pur, en vue d'une étude directe de structure. Nous avons donc entrepris de préparer des dérivés stables et cristallisables de molécules analogues afin de préciser leurs propriétés structurales et leurs conformations stables en solution.

Schéma 2 : Exemples cités de molécules à effet contre-anomère ¹².



Dans le présent mémoire, nous exposerons les résultats obtenus avec les dérivés dibromés et méthoxy-bromés des dihydrofuranne 5 et 6 (schéma 3).

Schéma 3

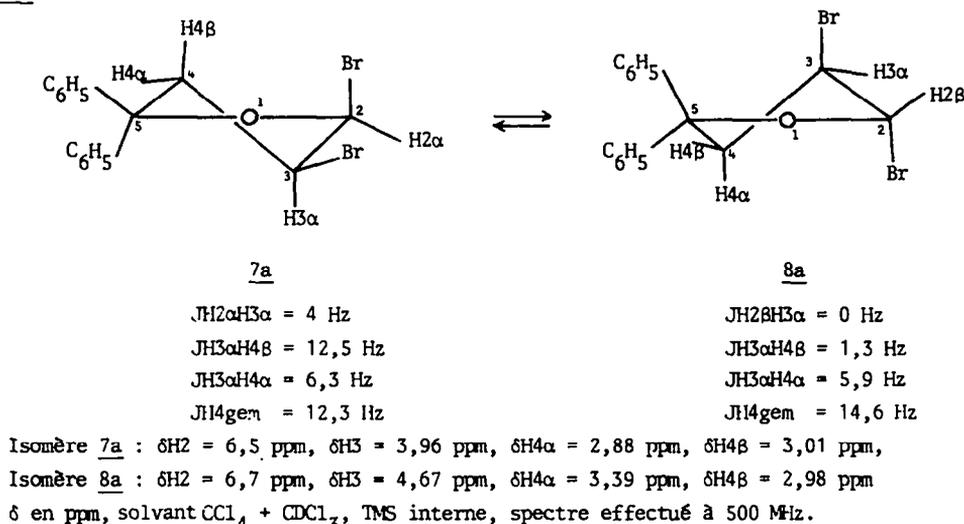


Résultats expérimentaux

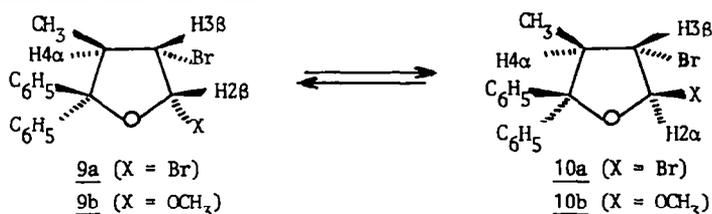
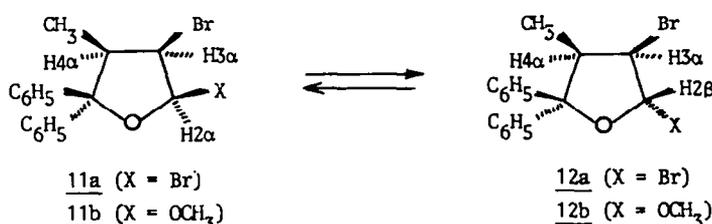
Préparation des dérivés dibromés.

L'addition du brome au dihydrofuranne 5 est effectuée en solution dans CCl₄, à -20°C, à l'abri de la lumière et sous atmosphère d'azote. Il se forme un mélange de deux isomères, cis dibromé 7a et trans dibromé 8a, aisément discernables et dosables par RMN à 80 MHz, mais l'analyse des couplages est effectuée à 500 MHz (obtention de spectres du 1^{er} ordre) (schéma 4). Dans le mélange initial, on trouve environ 30% d'isomère cis 7a, mais l'équilibre d'anomérisation s'établit spontanément dès la température ambiante, conduisant rapidement à l'isomère trans 8a, presque pur.

Schéma 4



L'addition du brome au dihydrofuranne 6 a été effectuée de la même façon. Les spectres de RMN sont enregistrés après addition d'un solvant deutérié (environ 50%). Nous avons choisi C_6D_6 qui, contrairement à $CDCl_3$, ne semble pas accélérer l'équilibre d'anomérisation. Le brome en 3, dont la stéréochimie n'est pas altérée au cours de cette isomérisation, indique la stéréochimie de l'approche du brome par la face α ou par la face β (face du méthyle) du dihydrofuranne. Il se forme un mélange de 4 isomères tétrahydrofuranniques dibromés, s'équilibrant deux à deux à température ambiante. (schéma 5 et tableau 1). On note que l'entrée du brome se fait en quantités à peu près égales par les deux faces du dihydrofuranne, malgré la dissymétrie due au méthyle. Les structures ont été établies d'une part, grâce aux couplages $J_{H3H4} = 11,6 \text{ Hz}$ de l'isomère 9a (JHtr. bi-ax.) et $J_{H2H3} = 0 \text{ Hz}$ de l'isomère 12a (JHtr. bi-équat.) et par analogie avec les dérivés méthoxylés étudiés par rayons X. Il convient alors de remarquer que les deux isomères 9a et 10a, en équilibre, présentent des couplages J_{H2H3} non-nuls et que l'isomère trans-dibromé 10a doit donc avoir son brome anomère équatorial. Cette orientation contre-anomère contribue probablement à la déstabilisation de 10a par rapport à 9a, comparé aux cas de 12a/11a ou 8a/7a (voir aussi ⁵) pour lesquels, lorsque l'isomère trans présente un couplage J_{H2H3} nul, il est majoritaire à l'équilibre. (schéma 5 et tableau 1).

Schéma 5 : Equilibres d'anomérisation entre les dérivés du dihydrofuranne 6.a) Approche du brome par la face α b) Approche du brome par la face β 

N.B. Tous les produits sont racémiques. Les faces α et β sont définies par le proton H4 (face α) et le méthyle (face β).

Tableau 1 : Bromation du dihydrofuranne **6**. Composition des mélanges et caractérisation par RMN des isomères formés.

	<u>9a</u>	<u>10a</u>	<u>11a</u>	<u>12a</u>
% initial dans CS ₂ ^a	8%	46%	20%	27%
% initial dans CCl ₄ ^b	18%	32%	4%	46%
% après 1h ^b	20%	31%	0%	49%
% après 5h ^b	26%	24%	0%	50%
% à l'équilibre	32%	18%	0%	50%
δH ₂ ^{b, c}	6,70 ppm	6,30 ppm	6,50 ppm	6,95 ppm
δH ₃ ^{b, c}	3,90 -	4,25 -	(d)	4,89 -
δH ₄ ^a	3,40 -	3,14 -	(d)	3,70 -
δCH ₃ ^a	0,77 -	0,95 -	0,55 -	0,94 -
JH _{2H3}	4 Hz	6 Hz	4,5 Hz	0 Hz
JH _{3H4}	11,5 Hz	9,5 Hz	---	5,75 Hz

a) spectre à 250 MHz à -40°C

b) spectre à 80 MHz à température ambiante

c) signal identifiable également dans CS₂

d) signal non identifié

N.B. Les spectres sont enregistrés après addition d'un volume moitié de C₆D₆ au mélange réactionnel.

Préparation des dérivés méthoxy-bromés.

La solution dans CCl₄ des 4 dérivés dibromés **9a** à **12a** fraîchement préparée est diluée à -20°C dans le méthanol froid contenant NaHCO₃ en suspension. La réaction est terminée en quelques heures. Après traitement, le mélange brut des dérivés méthoxylés **9b** à **12b** (schéma 5) est pesé. Son spectre RMN montre alors que la réaction est quantitative par rapport au dihydrofuranne **6** de départ. Les produits formés sont très stables. Les quatre isomères sont purifiés par une combinaison de cristallisations fractionnées dans l'hexane et de chromatographies en couche mince (CCM) sur silice (élution éther de pétrole plus éther, voir partie expérimentale). Les purifications sont suivies par RMN. (tableau 2).

L'étude des équilibres est effectuée dans le méthanol anhydre, en présence d'acide para-toluène sulfonique ¹⁴ (tableau 2). Pour l'isomère **12b** qui reste pur à l'équilibre, la matérialité de la réaction a pu être établie par échange avec le méthanol deutérié CD₃OD (disparition du signal du méthoxy en quelques heures à 70°C). Les monocristaux pour l'étude de structure par rayons X ont été obtenus à partir des solutions dans l'éther de pétrole ou le méthanol (cristallisation à froid pour **12b**). Les données cristallographiques sont indiquées dans le tableau 3. Les coordonnées atomiques sont déposées au Cambridge Crystallographic Data Center. Les quatre molécules étudiées sont représentées dans la figure 1 (tracées à l'aide du programme ORTEP). Dans la figure 2, nous avons indiqué les valeurs des dièdres endocycliques et entre substituants ainsi que les paramètres de pseudorotation P et τ_m qui en résultent ¹⁵ décrivant la conformation du cycle THF des quatre molécules étudiées. Nous avons choisi arbitrairement de représenter, dans nos mélanges racémiques, l'énantiomère dont le carbone 4 a la conformation absolue R. Dans l'autre énantiomère, le signe de tous les dièdres est inversé et la valeur de P augmentée de 180°. Le caractère axial ¹⁶ des substituants est indiqué entre parenthèses près des substituants axiaux. Dans le tableau 4, nous avons reporté un certain nombre d'angles de valence ainsi que les valeurs des dièdres entre les autres atomes lourds. La figure 3 contient les longueurs des liaisons ainsi que certaines distances entre atomes non liés, intervenant dans la discussion. La somme des rayons de Van der Waals des atomes ¹⁷ correspondants est également indiquée, pour la commodité de la discussion.

Tableau 2 : Dérivés méthoxy-bromés. Composition des mélanges et spectres de RMN des isomères formés.

	<u>7b</u>	<u>8b</u>	<u>9b</u>	<u>10b</u>	<u>11b</u>	<u>12b</u>	
% initial	60%	40%	47%	2%	12%	39%	
% à l'équil.	(25%) ^a	(75%) ^a	50% ^b	50% ^b	0% ^c	100% ^c	
RMN Solvant	C ₆ D ₆	C ₆ D ₆	CDCl ₃	C ₆ D ₆	C ₆ D ₆	C ₆ D ₆	
δH ₂	4,73	5,30	5,06	4,68	4,91	4,44	5,21
δH ₃	3,77	4,06	3,81	3,54	3,68	3,98	4,19
δH _{4α}	3,00	2,99	3,19	3,20	2,99	≈2,90	3,06
δCH ₂ (ou H _{4β})	2,73	2,67	0,84	0,68	0,69	1,0	0,79
δOCH ₃	3,08	3,08	3,12	2,84	3,16	3,21	2,91
JH _{2H3}	4,2 Hz	2,8 Hz	3,75 Hz	- g	6 Hz	5,35 Hz	2,25 Hz
JH _{3H4}	7,0 ^d	6,2 Hz	11,25 Hz	-	11 Hz	6,25 Hz	5,75 Hz
	12,6 ^e	6,4 Hz					

a) rapport observé dans le mélange en cours de décomposition

b) équilibre 9b ⇌ 10b

c) équilibre 11b ⇌ 12b

d) JH_{3H4α} (Cl₂)

e) JH_{3H4α} (trans diaxial)

f) attribution H_{4α}, H_{4β} indéterminée

g) les couplages ont été déterminés dans CDCl₃

(spectre du 1er ordre à 80 MHz).

N.B. : JH₄ gem = 12,3 Hz pour 7b et 14,1 Hz pour 8b.

N.B. : Spectres RMN à 500 MHz pour 7b et 8b et à 80 MHz pour 9b à 12b (δ ppm, TMS interne).

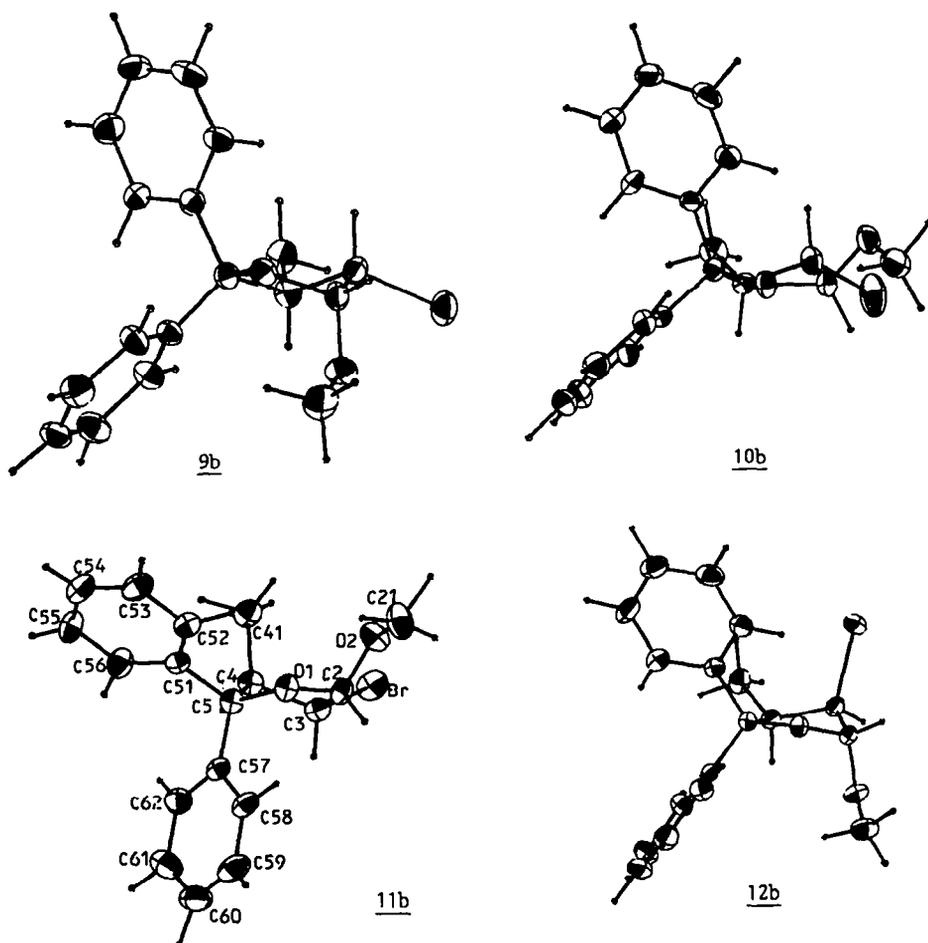
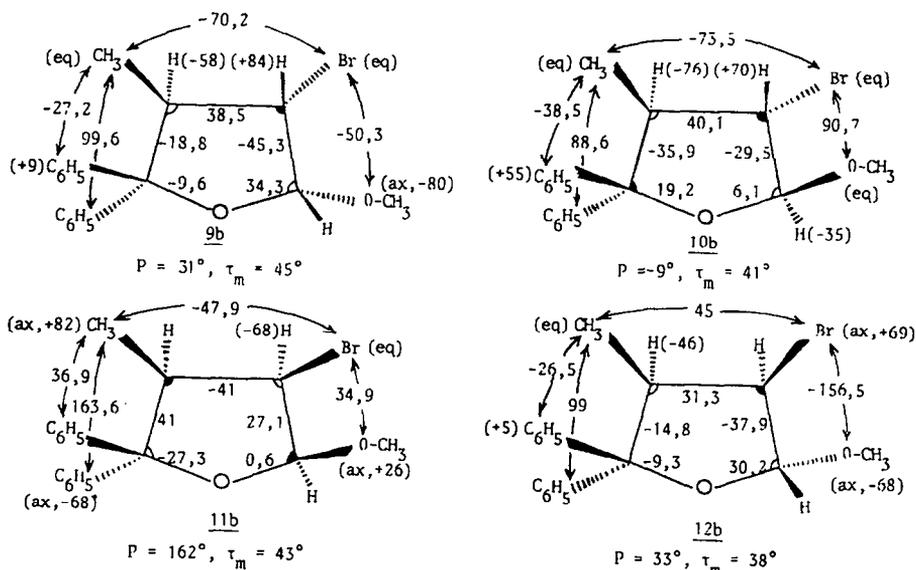


Fig. 1 : Représentation ORTEP des quatre dérivés méthoxy-bromés du dihydrofuranne 6.

Discussion

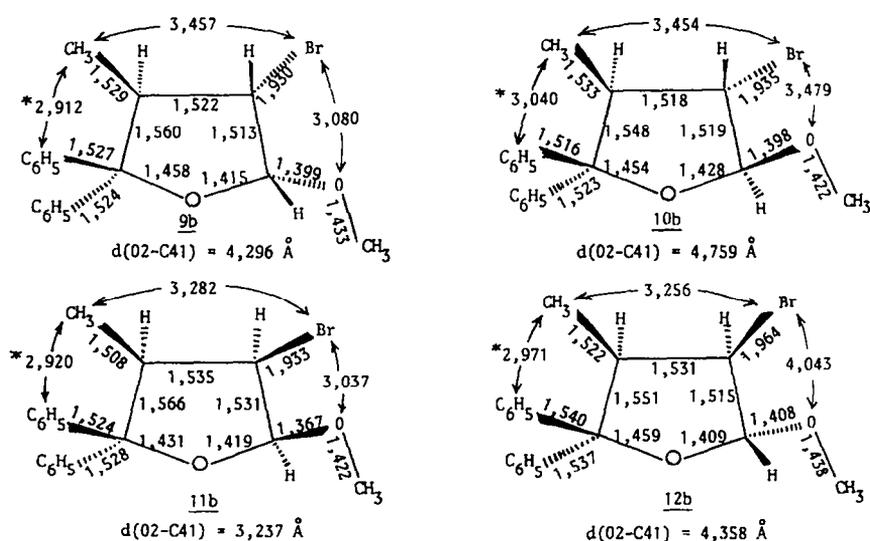
Deux des molécules, **9b** et **12b**, ont un cycle THF (tétrahydrofuranne) dans une conformation quasi-croisée avec $P = 31^\circ$ et 33° (la forme croisée $\frac{3}{2}T$ correspond à $P = 36^\circ$) (fig. 2). Aucun des groupes phényles ne présente un caractère axial notable et les groupes anomères OCH_3 sont bien axiaux. Le cycle THF de **9b** présente un gauchissement $\tau_m = 45^\circ$ exceptionnellement élevé. Dans le cas très étudié des nucléosides et nucléotides^{1,2} cette valeur dépasse rarement 42° . Dans les THF encombrés du type **13**, les τ_m calculés³ ne dépassent pas $42,5^\circ$. Avec l'isomère **12b**, on retrouve une valeur de gauchissement $\tau_m = 38^\circ$ plus habituelle, égale à celle précédemment trouvée¹⁸ sur les éthers analogues **14**, moins encombrés. On peut noter que dans la molécule **9b**, la distance interatomique Br-O2,

Fig. 2 : Conformation des cycles THF à l'état solide. Valeurs des dièdres endo et exo, caractère axial des substituants (en degrés).



N.B. Pour les substituants axiaux, leur caractère axial¹⁶ (différence des deux dièdres endocycliques qui encadrent le sommet correspondant) est indiqué entre parenthèses. (Ce caractère est considéré comme négligeable lorsque l'écart devient inférieur à 30 ou 40°).

Fig. 3 : Longueurs des liaisons et principales distances entre les substituants (en Å).

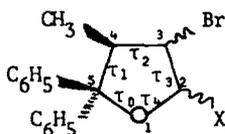


L'écart-type est de l'ordre de 5 \AA à $8 \cdot 10^{-3} \text{ \AA}$ sauf pour **12b** (4 \AA à $6 \cdot 10^{-3} \text{ \AA}$).

* distance C41-C51.

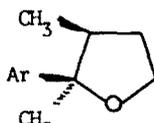
→ les rayons de Van der Waals des atomes étant $r(\text{Br}) = 1,95 \text{ \AA}$, $r(\text{CH}_3) = 2 \text{ \AA}$ et $r(\text{O}) = 1,40 \text{ \AA}$ ¹⁷, les distances de Van der Waals des atomes non liés sont $\text{CH}_3/\text{Br} = 3,95 \text{ \AA}$, $\text{Br}/\text{O} = 3,35 \text{ \AA}$ et CH_3/O (ou O2-C41) = $3,40 \text{ \AA}$.

Schéma 6

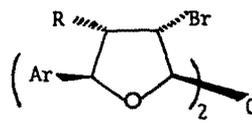


Numérotation des atomes et des dièdres du cycle correspondant aux formules :

$$\tau_j = \tau_m \cos[P + 144(j-2)]$$



13
(Ar = C₆H₅ ou
mésityle)



14
Ar = C₆H₅, R = H ou CH₃
Ar = mésityle, R = H

de 3,08 Å (fig. 3) est plus courte que la somme des rayons de Van der Waals des deux atomes (1,95 + 1,40 = 3,35 Å)¹⁷. Les répulsions stériques aussi bien que dipolaires font alors croître le dièdre endocyclique C2-C3 (τ₃) jusqu'à la valeur exceptionnelle de 45°. Il y a d'ailleurs un compromis avec les interactions Br ↔ CH₃ (d = 3,46 Å < 1,95 + 2 = 3,95 Å) qui entraîne de grandes déformations d'angles de valence des liaisons C-Br et C-Me avec les liaisons C-C voisines (114 à 117°, tableau 4). Dans la molécule 12b au contraire, la disposition trans diaxiale de Br et OMe soulage au maximum leur interaction (dièdre C2-C3 grand, τ₃ = -38°). Mais il apparaît alors une interaction Br ↔ Me bien plus importante (d = 3,26 Å) qui entraîne de nouveau des déformations d'angles de valence de C-Br et C-Me avec C3-C4 (114,5° et 115,4°). Dans les deux cas, il est également certain que l'éclipse assez importante entre le CH₃ et le C₆H₅ (β) (≈ 26°) contribue à l'agrandissement observé de l'angle de valence de C4C5 avec C41 et avec C51, jusqu'à 118°. En ce qui concerne l'importance de l'effet anomère dans ces deux molécules, on peut noter qu'avec des valeurs de 81° et 85° pour les angles dièdres O2-C2-O1-C5, l'effet anomère *endo* est important, pour le cas d'un cycle pentagonal avec un carbone central C2 tertiaire¹⁹. De même, l'effet anomère *exo* est voisin de son maximum (dièdres C21-O2-C2-O1 = 64,4° et 61,8° respectivement, tableau 4)¹⁹.

Tableau 3 : Données cristallographiques

	9b	10b	11b	12b
Formule	C ₁₈ H ₁₉ BrO ₂			
PM	347,3	347,3	347,3	347,3
Syst. cristallin	Orthorhombique	Monoclinique	Monoclinique	Monoclinique
a (Å)	9,253(2)	28,637(5)	23,359(5)	8,299(2)
b (Å)	15,888(2)	8,365(2)	6,726(2)	27,645(1)
c (Å)	43,799(5)	16,092(5)	10,522(2)	7,116(2)
β (°)	--	123,57(2)	95,90(2)	99,33(2)
V (Å ³)	6439(3)	3212(2)	1644(1)	1611(1)
Groupe spatial	Fdd2	C2/c	P2 ₁ /n	P2 ₁ /c
Z	16	8	4	4
D _c (g cm ⁻³)	1,43	1,44	1,40	1,43
ν (cm ⁻¹)	27	27	27	27
Dimensions crist. (mm)	0,35 x 0,25 x 0,20	0,35 x 0,30 x 0,30	0,45 x 0,35 x 0,30	0,25 x 0,30 x 0,30
θ limites	1-25°	1-23°	1-25°	1-25°
Largeur de balayage	0,8 + 0,34 tgθ	1 + 0,34 tgθ	1,2 + 0,34 tgθ	0,8 + 0,34 tgθ
Reflexions mesurées	1503	1963	2882	2869
Reflexions conservées	1021	1016	1742	1729
Critère de choix	F > 3σ (F)			
R	2,64	3,34	4,96	3,48
R _w	3,08	3,45	5,61	3,58

Les deux autres molécules 10b et 11b présentent en commun le fait d'avoir l'un des phényles axial. Dans 11b, les trois substituants CH₃, Br et OMe sont sur la même face (face β) : le phényle β adopte alors l'orientation équatoriale et l'autre phényle, le seul substituant sur la face α, est axial (τ₀-τ₁ = -68°, fig. 2 et schéma 6). Le cycle THF adopte une forme enveloppe parfaite (P + 162° ou -18° pour l'inverse optique) dans laquelle le méthoxy a un caractère axial presque négligeable (τ₃-τ₄ = + 26°) (fig. 2). D'après le critère des angles dièdres¹⁹, l'effet anomère *endo* est presque inexistant (dièdres O2-C2-O1-C5 de 121,5°) et l'effet anomère *exo* moins important que pour les deux molécules précédentes (dièdre C21-O2-C2-O1 de 67,5°, tableau 4). On note une forte compression entre tous les substituants de la face β, en particulier une interaction 1-3 diaxiale entre le CH₃ et OCH₃ (fig. 3). La distance C41 - O2 (3,24 Å) est en effet légèrement inférieure à la somme des rayons de Van der Waals correspondants (3,40 Å), ce qui contribue certainement à empêcher l'effet anomère de s'exercer pleinement. Les compressions stériques les plus importantes sont trouvées entre le brome et O2 (d = 3,04 Å pour 3,35 Å) et entre le brome et le méthyle (d = 3,28 Å pour 3,95 Å) et imposent au cycle THF un très fort gauchissement τ_m = 43°. On comprend dans ces conditions que

l'équilibre d'anomérisation entre 11b et 12b soit complètement déplacé vers 12b.

Avec une phase de pseudorotation $P = 9^\circ$, la molécule 10b a une conformation de THF juste intermédiaire entre la forme croisée 3_4T ($P = 0^\circ$) et la forme enveloppe 4_4E ($P = -18^\circ$). On observe que le groupe OMe est légèrement équatorial. On peut en effet admettre 16 , que le caractère équatorial ou axial du groupe méthoxy n'est notable que si $|\tau_3 - \tau_4| > 40^\circ$ (la différence est -35° dans le cas présent, fig. 2). En fait, le dièdre O2-C2-O1-C5 légèrement supérieur à celui de 11b ($122,8^\circ$, tableau 4), semble dépasser les valeurs habituellement trouvées pour ce type de structure 19 . Notons d'ailleurs que l'effet anomère *exo* est également très faible pour cette molécule ($C21-O2-C2-O1 = 78,6^\circ$). La molécule a perdu la stabilisation qu'apporte l'orientation trans-diaxiale des groupes OMe et Br (effet anomère et effet dipolaire) mais les trois substituants OMe, Br et CH_3 se trouvent équatoriaux, évitant les interactions 1-3 diaxiales entre Me et OMe et entre Br et phényle (α). Le phényle (β) peut alors se dresser en position légèrement axiale. Dans la comparaison 9b et 10b, on trouve principalement que l'isomère cis 9b est stabilisé par l'effet anomère mais présente une plus forte compression stérique Br \leftrightarrow OMe. Le fait est que l'équilibre d'anomérisation montre que ces deux isomères présentent des stabilités voisines.

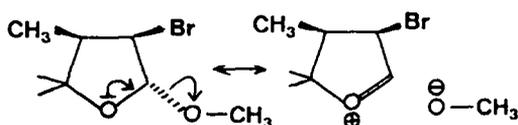
Notons que dans chacune des deux paires de stéréoisomères en équilibre (9b et 10b d'une part, 11b et 12b d'autre part), l'effet anomère *endo* et l'effet anomère *exo* contribuent simultanément à stabiliser le même isomère (9b ou 12b).

Tableau 4 : Angles de valence et angles dièdres.

			<u>9b</u>	<u>10b</u>	<u>11b</u>	<u>12b</u>	
C(5)	O(1)	C(2)	109.9(4)	112.1(4)	112.0(3)	110.2(3)	
C(21)	O(2)	C(2)	114.3(5)	113.3(5)	113.0(4)	112.7(4)	
O(2)	C(2)	O(1)	112.6(4)	110.7(5)	111.0(4)	113.2(3)	
C(3)	C(2)	O(1)	102.0(4)	104.2(4)	103.7(4)	105.4(3)	
C(3)	C(2)	O(2)	107.8(4)	108.7(5)	112.4(4)	105.5(4)	
C(2)	C(3)	Br(1)	115.2(4)	110.5(4)	114.7(3)	109.3(3)	
C(4)	C(3)	Br(1)	113.9(4)	113.2(4)	115.8(3)	114.5(3)	
C(4)	C(3)	C(2)	101.8(4)	103.8(5)	104.5(4)	101.4(3)	
C(5)	C(4)	C(3)	101.1(4)	100.4(4)	97.0(3)	104.1(4)	
C(41)	C(4)	C(3)	113.9(5)	112.3(5)	114.9(4)	115.4(4)	
C(41)	C(4)	C(5)	117.3(4)	118.2(5)	113.7(4)	118.2(4)	
C(4)	C(5)	O(1)	104.7(4)	102.8(4)	103.2(3)	104.8(3)	
C(51)	C(5)	O(1)	107.3(4)	110.4(4)	108.3(3)	107.8(3)	
C(51)	C(5)	C(4)	112.2(4)	114.6(5)	113.7(4)	114.2(3)	
C(57)	C(5)	O(1)	107.2(4)	105.2(4)	108.6(4)	107.4(3)	
C(57)	C(5)	C(4)	114.6(4)	113.5(5)	111.3(4)	113.8(4)	
C(57)	C(5)	C(51)	110.3(4)	109.7(5)	111.3(4)	108.4(3)	
Br	C(3)	C(2)	O(1)	-169.1	-151.2	154.9	83.4
Br	C(3)	C(2)	O(2)	-50.3	90.7	34.9	-156.5
Br	C(3)	C(4)	C(41)	-70.2	-73.5	-47.9	44.9
Br	C(3)	C(4)	C(5)	163.1	160.0	-168.2	-86.3
O(2)	C(2)	O(1)	C(5)	-81.0	122.8	121.5	-84.6
O(2)	C(2)	C(3)	C(4)	73.5	-147.6	-92.9	82.2
C(21)	O(2)	C(2)	O(1)	-64.4	78.6	67.4	-61.8
C(21)	O(2)	C(2)	C(3)	-176.2	-167.6	-177.0	-176.5
C(41)	C(4)	C(3)	C(2)	165.2	166.6	79.2	162.5
C(41)	C(4)	C(5)	O(1)	-143.2	-158.4	-80.1	-144.3
C(41)	C(4)	C(5)	C(51)	-27.2	-38.5	36.9	-26.5
C(41)	C(4)	C(5)	C(57)	99.6	88.6	163.6	98.7
C(3)	C(4)	C(5)	C(51)	97.3	83.9	158.1	103.0
C(3)	C(4)	C(5)	C(57)	-136.0	-149.0	-75.3	-131.8
C(51)	C(5)	O(1)	C(2)	-129.1	-103.5	-148.1	-131.4
C(57)	C(5)	O(1)	C(2)	112.5	138.2	90.9	112.0

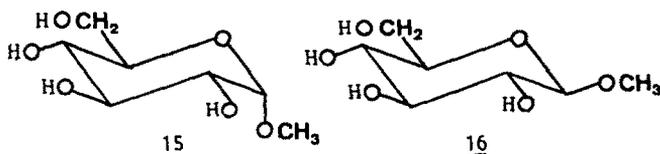
N.B. : Les autres dièdres des atomes lourds sont mentionnés dans la figure 2.

Il est par ailleurs intéressant de comparer la longueur des liaisons C2-O1 et C2-O2 entre les isomères 9b et 12b (présentant un effet anomère) et les isomères 10b et 11b (ne présentant pas ou présentant peu d'effet anomère). L'effet anomère correspond à un transfert d'électrons d'une orbitale non liante de O1 à l'orbitale σ^* de C2-O2, conformément au schéma mésomère 7,8 suivant :



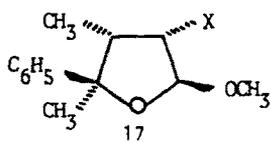
On note en effet dans l'isomère trans biaxial 12b un raccourcissement de O1C2 et un allongement de O2C2 aussi bien par rapport à son épimère cis 11b faiblement anomère que par rapport à l'isomère trans biéquatorial 10b : 1,409 Å pour 1,419

et 1,428 respectivement pour 01C2 et 1,408 Å pour 1,367 et 1,398 Å pour 02-C2. Le même effet peut être observé entre 9b d'une part et 10b ou 11b d'autre part. Ces valeurs peuvent être comparées à celles mesurées dans les méthyl-glycopyranosides 15 (1,414 Å et 1,411 Å) et 16 (1,433 Å et 1,379 Å) ^{7b}. En fait, en raison de l'antagonisme des deux effets anomères *endo* et *exo* sur les longueurs de ces liaisons, ce type de variations n'a pas reçu ¹⁹ de confirmation statistique notable.

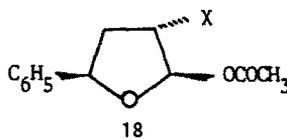


Conformations en solution.

En ce qui concerne le problème de la conformation de ces molécules en solution, on peut d'abord observer que l'isomère méthoxy-bromé trans 12b (biaxial à l'état solide) présente un couplage JH2H3 non nul (2,25 Hz) et n'est donc pas dans la conformation biaxiale pure, en solution. En effet, des dérivés chloro-méthoxylés ⁴ ou bromo-méthoxylés trans du THF sont connus et présentent effectivement un couplage JH2H3 nul. C'est le cas des molécules du type 17 analogues à 12b ainsi que des éthers du type 14 ou des esters 18, moins encombrés (travaux en cours) :



(X = Cl ou Br)
JH2H3 = 0Hz



X = Cl, JH2H3 = 0,2 Hz
X = Br, JH2H3 = 0 Hz

On peut donc admettre en première approximation une valeur de quelques dixièmes de Hz ($\approx 0,5$ Hz) pour JH2H3 lorsque la conformation biaxiale est pure. On pourrait appliquer l'équation de Karplus généralisée ²⁰ :

$$J = (7,8 - \cos\phi + 5,6 \cos 2\phi) (1 - 0,1 \Sigma \Delta X) = f(\phi) \cdot g(\Delta X)$$

au calcul de ce couplage. En prenant les électronégativités de Pauling des atomes ($X_O = 3,44$; $X_C = 2,55$; $X_{Br} = 2,96$ et $X_H = 2,20$), on aurait $g(\Delta X) = 0,64$ pour un couplage trans sur ce dièdre ²¹. Avec $\phi = 80^\circ$ pour le dièdre H2H3 (valeur déduite de l'état solide ²²), on trouve alors $J_{\text{calc.}} = 1,5$ Hz. Apparemment, il y a une forte exaltation de l'effet de l'électronégativité des substituants, peut-être à cause de la disposition antiparallèle des substituants polaires. Une telle modification de la fonction d'électronégativité a déjà été observée pour deux groupes polarisables brome et carbonyle presque coplanaires ^{21b}. La valeur calculée serait même encore plus grande, de l'ordre de 1,65 Hz, si on adoptait les électronégativités des groupes dans l'équation, comme il nous semble plus raisonnable ²³. D'où la nécessité de prendre une valeur empirique, de l'ordre de 0,5 Hz.

Dans le cas de la molécule 10b, les deux groupes polaires Br et OCH₃ sont perpendiculaires et le couplage calculé pour $\phi = 149^\circ$ (valeur du dièdre H2H3 déduite de l'état solide ²²) est $JH2H3_{\text{calc.}} = 11,3 \times 0,64 = 7,2$ Hz, supérieur à la valeur expérimentale 6 Hz (tableau 2). Cette valeur calculée encore une fois supérieure à la valeur expérimentale résulte peut-être de nouveau d'une modification des valeurs des électronégativités, les liaisons C3 - Br et C2 - O1 étant cette fois-ci presque antiparallèles (dièdre de 151° , tableau 4).

En fait, pour le dièdre H3 - H4, on trouve $\phi = 164^\circ$ à l'état solide, d'où la valeur du couplage calculé $JH3H4 = 13,5 \times 0,82 = 11,1$ Hz. Cette valeur obtenue en utilisant les électronégativités de groupes ^{22,20} est très voisine de la valeur expérimentale (11 Hz), et semble indiquer que la molécule 10b adopte en solution une conformation biéquatoriale contre-anomère presque pure, très voisine de celle observée à l'état solide. Il devient alors possible de proposer pour 12b, une valeur approximative des fractions molaires de la conformation biaxiale (α avec JH2H3 $\approx 0,5$ Hz) et de la conformation biéquatoriale ($1-\alpha$ avec JH2H3 ≈ 6 Hz) :

$$0,5\alpha + 6(1-\alpha) = 2,25$$

c'est-à-dire

$$\alpha = 0,68$$

On aurait donc en solution, environ un tiers des molécules 12b dans la conformation contre-anomère.

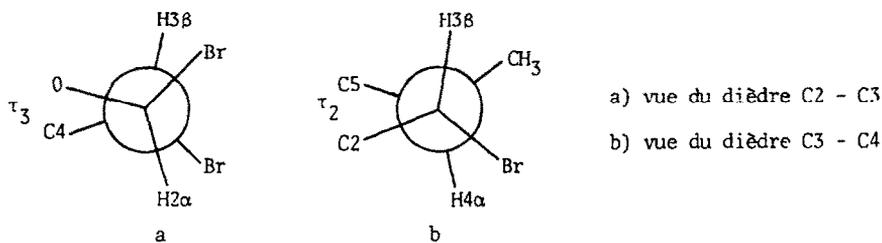
Pour ce qui est des isomères bromo-méthoxylés cis, seul 9b comporte un couplage trans aisément exploitable, $J_{H3H4} = 11,25$ Hz. Pour un dièdre $\phi = 167^\circ$ et avec la même fonction d'électronégativité que précédemment, on calcule alors $J_{H3H4}^{calc.} = 13,81 \times 0,82 = 11,3$ Hz. Cette valeur indique clairement que la molécule 9b en solution est dans une conformation pure analogue à celle trouvée pour l'état solide, conforme à l'effet anomère.

Le dérivé non méthylé trans 8b ($J_{H2H3} = 2,8$ Hz) semble dans une situation assez voisine de 12b (conformation prédominante biaxiale). De même, on peut comparer l'isomère cis 7b à la molécule 9b. Les valeurs plus grandes des deux couplages J_{H2H3} (cis) et J_{H3H4} (trans, biax.) semblent en fait indiquer que le dièdre endocyclique C2 - C3 a diminué (entraînant une diminution de l'électronégativité du brome) et que le dièdre C3 - C4 a augmenté (molécule dans une conformation probablement voisine de l'enveloppe 3E).

Etude des dérivés dibromés.

Les spectres RMN des dérivés dibromés semblent indiquer des conformations relativement pures en solution. Deux des isomères trans dibromés 8a et 12a présentent un couplage J_{H2H3} nul et ont leurs bromes biaxiaux. Dans la molécule 8a, on trouve de plus un couplage $J_{H3\alpha H4\beta} = 1,3$ Hz de deux protons équatoriaux. La fonction d'électronégativité du dièdre est de l'ordre de 0,84. La valeur minimum de

Fig. 4 : Dérivé dibromé 10a



$J_{calc.}$, pour $\phi = 85$ à 90° , est alors 1,8 Hz. Encore une fois, la valeur expérimentale est inférieure au minimum calculé, confirmant ainsi l'exaltation de l'électronégativité des groupes polaires anti-parallèles.

Dans l'isomère trans biéquatorial 10a, un dièdre de 90° entre les bromes (analogue à Br C3 - C202 dans 10b, fig. 2) introduirait une interaction de Van der Waals importante. Cette interaction doit tendre à refermer légèrement le dièdre endocyclique C2 - C3. Par ailleurs, le couplage trans $J_{H3H4} = 9,5$ Hz est plus petit que pour le dérivé méthoxylé et correspond à une valeur calculée de ϕ telle que :

$$7,8 - \cos\phi + 5,6 \cos 2\phi = 9,5/0,82 = 11,6$$

soit $\phi = 151^\circ$ (au lieu de 164° dans 10b, fig. 2)

Ceci va également réduire la valeur du dièdre C3 - C4, tendant ainsi (fig. 4) à réduire l'interaction Br-3 α , Me-4 β . Le compromis est probablement que le cycle THF adopte une conformation voisine de l'enveloppe 4E ($P = -18^\circ$).

Les deux isomères cis dibromés 7a et 9a présentent des couplages $J_{H3\alpha H4\beta}$ grands (12,5 Hz pour 7a et 11,5 Hz pour 9a) voisins de ceux observés pour 7b et 9b, et montrant que le brome en 3 est bien équatorial.

En conclusion, l'étude par diffraction des rayons X de 4 isomères méthoxy-bromés a montré que le groupe anomère OC_1H_3 est axial dans deux cas, (isomères méthoxy-bromés cis 9b et trans 12b). Il est faiblement axial ou même équatorial (contre-anomère) dans les deux autres isomères 11b et 10b respectivement. Le cycle THF garde donc une certaine flexibilité, les différents dièdres pouvant prendre des valeurs assez variables. Conformément aux observations antérieures ¹⁹, le dièdre caractéristique de l'effet anomère *endo* peut subir des fluctuations plus importantes (81 à 123°) que celles du dièdre de l'effet anomère *exo* (62 à 79°).

En solution, l'isomère 12b semble présenter un équilibre conformationnel avec environ un tiers de méthoxy équatoriaux. On retrouve donc en solution le phénomène de l'inversion conformationnelle, comme en série hexagonale, correspondant, pour un isomère donné, à l'existence de deux minima

d'énergie sur le parcours du cercle de pseudorotation. En l'absence de méthyle, la situation pour 8b semble à peu près équivalente à 12b. La conformation des autres isomères analysables en solution est analogue à celle de l'état solide.

Dans les dérivés dibromés, la tendance du brome en 2 à être axial est nettement plus forte que celle du méthoxy puisqu'on trouve le brome anomère équatorial dans un seul cas, 10a et axial dans les 5 autres cas, apparemment sous forme de conformations pures.

Signalons enfin que pour l'analyse conformationnelle en solution l'application de l'équation de Karplus au dièdre C2C3 comportant trois substituants électro-attracteurs dont un au moins est fortement polarisable, présente une difficulté. Selon l'orientation relative des groupes polaires, l'électronégativité des substituants doit être plus ou moins majorée (cas des isomères trans, présentant un couplage quasi-nul pour une valeur calculée de l'ordre de 1,6 Hz lorsqu'ils sont biaxiaux et un couplage de 6 Hz pour une valeur calculée de 6,8 Hz lorsqu'ils sont biéquatoriaux).

Partie expérimentale

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur les spectrographes Bruker WM 80 et WM 500 du Centre de Spectrochimie de l'Université Pierre et Marie Curie.

Pour la diffraction des rayons X, les enregistrements ont été faits à température ambiante sur un diffractomètre Nonius CAD4 pour les isomères 9b, 10b et 11b et sur un Phillips PW 1100 pour l'isomère 12b ; on a utilisé la radiation MoK α avec un monochromateur de graphite, et un balayage ω -2 θ . Des corrections empiriques d'absorption ont été réalisées en utilisant le psi-scan de 2 réflexions (CRYSTALS 24).

Les structures ont été résolues par interprétation de la fonction de Patterson et séries de Fourier successives. Les atomes d'hydrogène ont été localisés sur des séries de Fourier "différence", et leurs coordonnées affinées pour les isomères 11b et 12b, non affinées pour le 10b ; ils ont été placés en position théoriques dans l'isomère 9b. Dans tous les cas un facteur d'agitation thermique isotrope global leur a été attribué. La correction de diffusion anormale a été prise en compte. Tous les calculs ont été faits avec le programme CRYSTALS. Les paramètres atomiques calculés (coordonnées des atomes, y compris les hydrogènes ainsi que les paramètres d'agitation thermique) pour les quatre composés ont été déposés au Centre de Données Cristallographiques de l'Université de Cambridge (tableaux 5, 6, 7 et 8).

Les dérivés dihydrofuranniques 5 et 6 sont préparés selon le procédé précédemment décrit ²⁵. Les rendements sont respectivement 53% et 57%.

Diphényl-2,2 dihydro-2,3 furanne 5. RMN (CCl₄, δ ppm, TMS interne, 60 MHz) : 7,3 (10 H) ; 6,35 (1 H, quadruplet fin = 3 Hz) ; 4,8 (1 H, id) ; 3,15 (2 H, triplet fin).

Diphényl-2,2 méthyl-3 dihydro-2,3 furanne 6. RMN (idem) 7,25 (10 H, massif) ; 6,32 (1 H, massif fin) ; 4,85 (1 H, tr. 3 Hz) 3,35 ppm (1 H, quadr. large) ; 0,65 (3 H, d, 7 Hz).

Préparation des éthers-bromés 9b, 10b, 11b et 12b.

Une solution froide à -20°C, de 0,0029 mole de dérivés dibromés est préparée à partir de 685 mg de diphényl-2,2 méthyl-3 dihydro-2,3 furanne 6 dans 6 ml de CCl₄. On l'introduit rapidement dans une suspension de 2 g NaHCO₃ anhydre dans 5 ml de méthanol anhydre, à 0°C. Le mélange, agité 2 heures à cette température puis une nuit à température ambiante, est dilué dans l'éther anhydre. Après filtration et évaporation des solvants sous vide, on obtient 1,006 g d'une huile qui cristallise partiellement dans l'éther de pétrole. La fraction cristallisée (720 mg, 72%) est constituée de deux isomères séparables par C.C.M. sur silice : 9b (418 mg, F = 108°C) et 12b (300 mg, F = 96°C). Le filtrat (285 mg) est séparé par C.C.M. sur silice en trois fractions dans l'ordre d'éluion : 20 mg de 10b (F = 113°C), 210 mg de mélange d'isomères 11b (58%) et 12b (42%) 50 mg de 9b (isomère le plus retenu).

Isomérisation des éthers-bromés.

A 100 mg d'un éther α -bromé on ajoute 1 ml de CH₃OH anhydre ou CD₃OD et 50 mg d'acide paratoluène sulfonique anhydre. Le mélange est chauffé la nuit à 70°C, puis dilué à l'éther anhydre et neutralisé avec NaHCO₃ anhydre. On évapore les solvants sous vide et analyse le résidu par RMN et C.C.M.

Préparation des éthers α -bromés 7b et 8b.

Les éthers α -bromés 7b et 8b ont été préparés dans les mêmes conditions que ci-dessus mais se révèlent beaucoup plus fragiles que les précédents. Les isomères sont séparés par C.C.M. sur silice. A partir de 0,00236 mole du dihydrofuranne 5, on isole dans l'ordre d'éluion : 8b, 290 mg (37%, F = 63°C) et 7b, 440 mg (56%, F = 81°C).

Données numériques déposées : Les tableaux 5,6,7 et 8, donnant les coordonnées des atomes lourds et des hydrogènes dans la maille cristalline, ainsi que les paramètres d'agitation thermique anisotrope sont disponibles sur demande au Cambridge Crystallographic Data Center of the University, Lensfields Road, Cambridge, CB2 1EW, (GB).

REFERENCES

- a) C. ALTONA et M. SUNDARALINGAM, *J. Amer. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 8205.
- b) C. ALTONA, *Recueil, J. Roy. Netherl. Chem. Soc.*, **1982**, *101*, 413.

2. S.C. HARVEY et M. PRABHAKARAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1986, *108*, 6128.
3. G. DANA, E. TOUBOUL, O. CONVERT, Y.L. PASCAL, *Tetrahedron*, 1988...
4. J.P. DECOR et G. DESCOTES, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1970, 2370.
5. G. DANA et C. ROOS, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1973, 371.
6. F. RENAUD, S. MOREAU et A. LABLACHE-COMBIER, *Tetrahedron*, 1985, *41*, 962.
7. a) DESLONGCHAMPS, D.D. ROWAN, N. POTHIER, T. SAUVE et J.K. SAUNDERS, *Canad. J. Chem.*, 1981, *59*, 1105 et 1122.
b) A.J. BRIGGS, R. GLENN, P.G. JONES, A.J. KIRBY et P. RAMASWAMY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1984, *106*, 6200.
8. a) B. FUCHS, A. ELLENWEIG et U. BURKERT, *Tetrahedron*, 1984, *40*, 2011.
b) P. APED, Y. APELGOLD, A. ELLENWEIG, B. FUCHS, I. GOLDBERG, M. KARNI et E. TARTAKOVSKY, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1987, *109*, 1486.
9. D. HORTON, W. PRIEBE et O. VARELA, *J. Org. Chem.*, 1986, *51*, 3479.
10. S. DESILETS et M. ST-JACQUES, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1987, *109*, 1641.
11. A.S. SERIANNI et D.M. CHIPMAN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1987, *109*, 5297.
12. C. ORANGE-PERRIN, *Thèse de Docteur-Ingénieur*, Paris 1976.
13. W.F. BAILEY et A.D. RIVERA, *J. Org. Chem.*, 1987, *52*, 1559.
14. a) B. CAPON et D. THACKER, *J. Chem. Soc. B*, 1967, 1010.
b) J.L. JENSEN, S. TSUANG et A.H. USLAN, *J. Org. Chem.*, 1986, *51*, 816.
15. Les cinq dièdres endocycliques étant déterminés par diffraction des rayons X, on utilise les formule $\text{tg}P = (\tau_1 + \tau_4 - \tau_0 - \tau_3)/3,08$ et $\tau_m = \tau_2/\cos P$. Les différents dièdres sont désignés dans le schéma 6.
16. R. BUCOURT, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1964, 2080.
17. L.N. FERGUSSON, *The Modern Structural Theory of organic chemistry*, Prentice-Hall chemistry Series, Englewood Cliffs (New Jersey), 2nd Ed., p. 214.
18. G. DANA, E. TOUBOUL, M. MORALES-RIOS, M. PHILOCHE-LEVISALLES et C. BOIS, *Canad. J. Chem.*, 1984, *62*, 911.
19. A. COSSE-BARBI et J.E. DUBOIS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1987, *109*, 1503.
20. P.L. DURETTE et D. HORTON, *Org. Magn. Reson.*, 1971, *3*, 417.
L'utilisation de l'équation proposée par C.A.G. HAASNOOT, F.A.A.M. de LEEUW et C. ALTONA (*Tetrahedron*, 1980, *36*, 2783). pour les dérivés du ribose, sera discutée dans un prochain mémoire. Il est par ailleurs probable que les perturbations d'angles de valence et de longueurs de liaisons, liées à l'effet anomère empêchent l'application précises des équations classiques.
21. La fonction d'électronégativité $g(\Delta x)$ n'a pas la même expression pour un couplage cis et pour un couplage trans; voir par ex :
a) L.G. VORONSTSOVA et A.F. BOCHKOV, *Org. Magn. Reson.*, 1974, *6*, 654.
b) J. GHARBI-BENAROUS, G. DANA, M. PHILOCHE-LEVISALLES et C. BOIS, *Magn. Reson. Chem.* 1988...
22. La direction des liaisons C - H est prise selon la bissectrice des dièdres des atomes lourds correspondants (cf. réf. 1a).
23. S.G. BRATSCH, *J. Chem. Educ.*, 1985, *62*, 101.
24. J.R. CARRUTHERS et D.J. WATKIN, CRYSTALS, an Advanced Crystallography Computer Program, 1985, (chemical Crystallography Laboratory, Univ. of Oxford).
25. G. DANA, B. FIGADERE et E. TOUBOUL, *Tetrahedron Letters*, 1985, *26*, 5683.