

INFLUENCE EN R.M.N DE LA CONFORMATION DES HETEROCYCLES  
SUR LES COUPLAGES DE PROTONS A TRAVERS DES LIAISONS CARBONE-AZOTE.

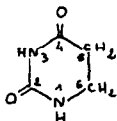
Patrick Rouillier,<sup>\*</sup>Jean Delmau,<sup>\*\*</sup>Jean Duplan,<sup>\*\*</sup>Claude Nofre<sup>\*</sup>

<sup>\*</sup> Division de Chimie et Pharmacologie du Centre de Recherches du  
Service de Santé des Armées. 108 Bd Pinel LYON 3ème

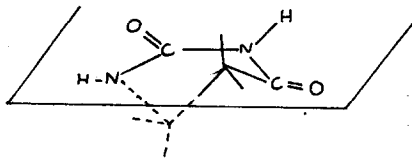
<sup>\*\*</sup> Laboratoire de Spectroscopie Hertzienne Faculté des Sciences  
de Lyon.

(Received 20 June 1966)

Nous étudierons des dérivés du dihydrouracile (DHU)



L'analyse conformationnelle de ces produits a déjà été faite  
par spectrométrie IR (1) et RMN (2,3). Il a été montré (3) que ces  
dérivés ont un cycle en conformation demi-chaise (l'enchaînement  
- N - CO - N - CO - étant approximativement coplanaire), demi chaise  
qui peut être "typique" ou déformée suivant le cas (par aplatissement  
du cycle)



Nous étudierons, dans ces deux cas, les constantes de couplages à travers l'azote :

- constantes vicinales  ${}^3J_{1-6a}$  et  ${}^3J_{1-6e}$
- constantes d'interaction à distance  ${}^4J_{1-5e}$  et  ${}^4J_{2-5e}$

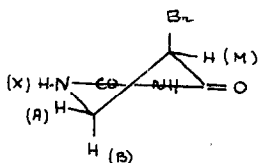
Les couplages vicinaux à travers l'azote initialement observés sur des glucosamides (4,5,6) et sur des dérivés de l'uracile avaient déjà été mesurés sur des dérivés du DHU (2)

Les couplages à distance à travers l'azote avaient été observés sur des amides cycliques (7) et sur des lactames (8)

#### I MOLECULES DANS UNE CONFORMATION DE TYPE DEMI-CHAISE

Il a été montré par RMN (3) que les dérivés envisagés présentent une conformation de type demi-chaise "vraie". Ce résultat était à prévoir pour les dérivés bromés : le brome a tendance à occuper une position axiale - minimum de l'énergie d'interaction dipole-dipole des liaisons C-Br et C=O - qui fixe la conformation.

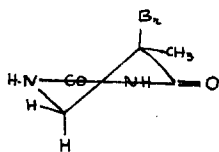
#### 1 - Couplage entre protons vicinaux portés par N<sub>1</sub> et C<sub>6</sub>



Le bromo-5 DHU présente un spectre de type ABMX. On en tire

$$|J_{1-6a}| = 1 \text{ cps}$$

$$|J_{1-6e}| = 4,2 \text{ cps}$$

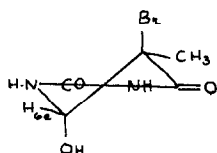


Le bromo-5 méthyl-5 DHU conduit à

$$|J_{1-6a}| = 1 \text{ cps}$$

$$|J_{1-6e}| = 4,2 \text{ cps}$$

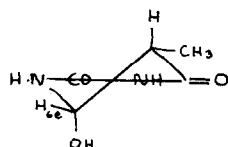
Il convient de noter que dans ces deux dérivés la résonance du proton axial en 6 est déplacée vers les champs faibles par rapport à celle du proton équatorial (3)



Le Bromo-5 méthyl-5 hydroxy-6 DHU

Il a été montré que l'hydroxyle en 6 est en position axiale. La constante de couplage vicinal ayant pour valeur

$$|J_{1-6e}| = 4,8 \text{ cps}$$



Le méthyl-5 hydroxy-6 DHU

Le méthyle en 5 est équatorial tandis que l'hydroxyle en 6 est axial et l'on a

$$|J_{1-6e}| = 4,2 \text{ cps}$$

2 - Couplages à distance à travers l'azote

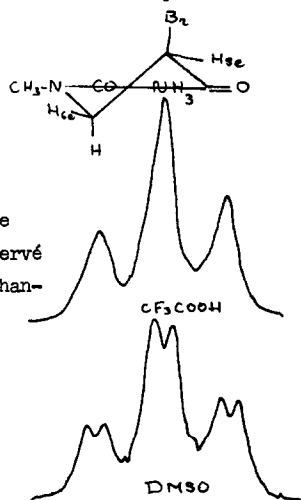
Ces couplages se manifestent de façon particulièrement simple dans le méthyl-1 bromo-5 DHU

$H_{5e}$  est également couplé avec  $H_{6a}$  et  $H_{6e}$  :

$$J_{6e-5e} = J_{6a-5e} = 3,3 \text{ cps}$$

- En l'absence de couplage avec  $H_3$  la résonance est simplement un triplet : c'est ce qui est observé dans l'acide trifluoroacétique, par suite de l'échange du proton  $H_3$ .

- Par contre, le spectre étant effectué dans le DMSO, chacune des raies du triplet est décomposée en doublet par le proton  $H_3$  avec une constante de couplage à distance  $|J_{3-5e}| = 1 \text{ cps}$

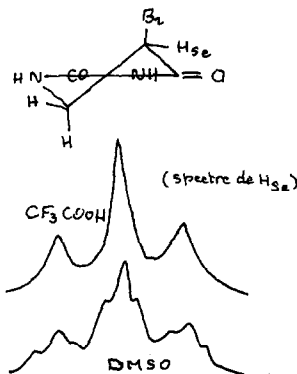
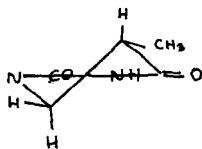


Bromo-5 DHU

Ce composé donne un triplet dans l'acide trifluoroacétique, tandis que dans le DMSO chacune des raies du triplet est elle même décomposée en un triplet :

$H_{5e}$  présente donc deux couplages à distance - sensiblement égaux à 1 cps - avec les deux protons portés par les azotes  $N_1$  et  $N_3$ .

La géométrie de la molécule montre que les couplages à distance à travers 4 liaisons sont du type "disposition en M". Les valeurs observées sont d'ailleurs sensiblement celles obtenues pour les dérivés carbonés (9)

II-MOLECULES DANS UNE CONFORMATION DE TYPE "DEMI-CHAISE DEFORMEE"Méthyl-5 DHU

On trouve

$$|J_{1-6e}| = 3,7 \text{ cps}$$

$$|J_{1-6a}| = 1,5 \text{ cps}$$

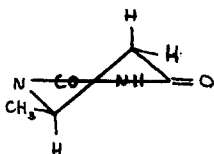
Valeurs voisines de celles trouvées par Chabre et al. (2) dans l'hydroxy-5DHU:

$$|J_{1-6e}| = 3,8 \text{ cps}$$

$$|J_{1-6a}| = 1,4 \text{ cps}$$

A remarquer que la constante  $|J_{1-6e}|$  qui valait 4,2 cps dans une forme "demi-chaise vraie" est passée à 3,7 cps, tandis que  $|J_{1-6a}|$  est passée de 1cps à 1,5cps. Cette modification des constantes de couplage, conforme à une loi de variation en  $\cos^2 \phi$  (de type Karplus), a d'ailleurs été utilisée pour

justifier un aplatissement de la demi-chaise.



#### Méthyl-6 DHU

Le spectre de  $H_{6a}$  n'a pas permis de tirer la constante  $J_{1-6a}$ .

Néanmoins on peut assurer que cette constante est faible (entendons par là de l'ordre de 1,4cps et non des 4 cps qui caractérisaient un proton  $H_6$  équatorial). En effet l'addition d'acide trifluoroacétique qui supprime ce couplage laisse le spectre pratiquement inchangé.

#### Couplages à distance

Les raies de résonance du proton  $H_{5e}$  sont élargies par couplage à distance avec  $H_1$  et  $H_3$ , couplage qui disparaît par addition d'acide.

Dans ce cas la résolution n'a pas permis d'évaluer les constantes de couplage à distance avec  $H_1$  et  $H_3$ , néanmoins nous pouvons affirmer qu'elles sont inférieures à la valeur de 1 cps trouvée pour une conformation "demi-chaise vraie".

#### III- MOLECULES EN INTERCONVERSION

C'est le cas du DHU étudié par Chabre et al. (2).

Par suite de l'interconversion la constante de couplage apparente est une moyenne

$$J_{\text{observé}} = \frac{J_{1-6e} + J_{1-6a}}{2} = 2,5 \text{ cps}$$

De cette moyenne il n'est pas possible de déduire si l'interconversion se fait entre formes demi-chaises vraies ou aplaties.

#### CONCLUSION

Les couplages vicinaux à travers l'azote semblent obéir à une loi de type Karplus, loi qui avait été établie pour des liaisons carbone-carbone.

De la même façon les couplages à distance à travers l'azote sont, comme les couplages à travers le carbone, caractéristiques d'une conformation

de "type M".

Réciproquement, c'est à partir de ces 2 types de couplages qu'il a été possible de mettre en évidence la conformation de molécules telles que les dérivés du DHU :

Des constantes de couplages vicinales  $|J_{1-6e}| = 4,2$  cps et  $|J_{1-6a}| = 1$  cps traduisent l'existence d'une forme demi-chaise typique;  $H_{5e}$  est alors couplé au proton de l'azote avec une constante de 1 cps (le couplage du proton de l'azote et de  $H_{5a}$  n'apparaissant pas).

A des constantes de couplage vicinales  $|J_{1-6e}| = 3,7$  à  $3,8$  cps et  $|J_{1-6a}| = 1,4$  à  $1,5$  cps, il a été possible de faire correspondre des conformations s'écartant de la forme demi-chaise typique par aplatissement du cycle.

#### BIBLIOGRAPHIE

- 1- C.Nofre, M.Murat et A.Cier, Bull.soc.Chim., 1965, p.1749
- 2- M.Chabre, D.Gagnaire et C.Nofre, Bull.soc.Chim., 1966, p.108
- 3- P.Rouillier, J.Delmau, et C.Nofre à paraître Bull.soc.Chim.
- 4- D.Horton, W.N.Turner, J.Org.Chem., 1965, 30, 3387.
- 5- D.Horton, J.Org.Chem., 29, 1776, 1964
- 6- H.Baer, L.D.Hall, F.Kienzle, J.Org.Chem. 1964, 29, 2014.
- 7- G.Casani, H.L.Salvi NMR in chemistry Biago.Pesce ed.Academic Press  
New York, 1965, p260
- 8- K.D.Barrows, T.M.Spotswood, Tetrahedron Letters 1965, 37, 3325.
- 9- J.Delmau, J.Duplan, Tetrahedron Letters, 1966, 6, 559.