

ROTATION RESTREINTE DE BIS DICETONES

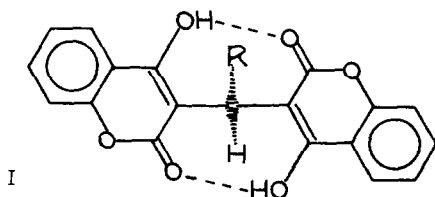
I. ETUDE STEREODYNAMIQUE PAR R. M. N. DANS LA SERIE DES DICOUMAROLS

C. LARUELLE

Laboratoire de Chimie Organique Structurale, Faculté des Sciences,  
8, rue Cuvier, Paris V, France.

(Received in France 16 March 1970; received in UK for publication 6 May 1970)

Certains composés du type I (1) dérivés du DICOUMAROL (R = H, 1) présentant une activité anti-vitamine K ont été récemment étudiés en résonance magnétique nucléaire à température ordinaire (2). Toutefois, l'existence d'une double rotation empêchée autour du pont -CHR- n'a pas été mise en évidence.



R = H	<u>1</u>
CH <sub>3</sub>	<u>2</u>
CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	<u>3</u>
CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	<u>4</u>
CH <sub>2</sub> -Ph	<u>5</u>
CO <sub>2</sub> -C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	<u>6</u>

Alors que le spectre du Dicoumarol, lui-même (1), ne présente qu'un signal fin pour les 2 protons OH à -60°, les spectres des analogues diversement substitués (2, 3, 4, 5, 6,) en solution dans le deutériochloroforme rigoureusement anhydre révèlent l'existence à cette même température de 2 signaux affinés ( $\Delta\nu_{1/2} \approx 1 \text{ Hz}$ ) qui présentent les caractéristiques suivantes :

- 1 - ils sont fortement déplacés vers les champs faibles ( $\delta = 650 \text{ à } 800 \text{ Hz}$ ).
- 2 - leurs positions sont indépendantes de la concentration.
- 3 - ils peuvent être effacés par l'addition d'une goutte de D<sub>2</sub>O.
- 4 - leurs déplacements chimiques croissent quand la température diminue (FIG. 1).
- 5 - ils coalescent par augmentation de température.

TABLEAU I

Dénomination commune utilisée en Thérapeutique	R	T <sub>c</sub>	dY <sub>∞</sub>	ΔG*
Dicoumarol	<u>1</u> H <sup>(*)</sup>	-	-	-
Éthylènedicoumarol	<u>2</u> CH <sub>3</sub>	319	50,4	15,3
Dicoumoxyl	<u>3</u> CH <sub>2</sub> -O-CH <sub>3</sub>	338 <sup>(**)</sup>	47,0	16,3
Thiocoumar	<u>4</u> CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -S-CH <sub>3</sub>	227,5	45,9	10,8
-	<u>5</u> CH <sub>2</sub> -Ph	346 <sup>(**)</sup>	63,6	16,5
Tromexane	<u>6</u> COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub> <sup>(***)</sup>	243,5	12,8	12,2

T<sub>c</sub> : température de coalescence en °K (<sup>±</sup> 2)  
 dY<sub>∞</sub> : écart limite des 2 signaux des OH à T ≪ T<sub>c</sub> en Hz (<sup>±</sup> 0,2)  
 ΔG\* : enthalpie libre d'activation à T<sub>c</sub> en Kcal/mol (<sup>±</sup> 0,2)

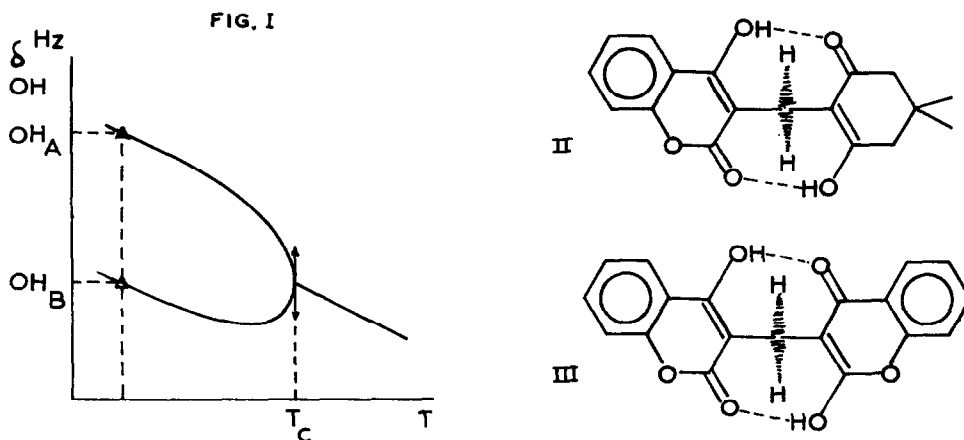
Les mesures R. M. N. ont été effectuées sur les solutions diluées dans CDCl<sub>3</sub> (C = 15 % m/v), avec le T. M. S. comme référence interne, au moyen d'un appareil VARIAN A-60 A. Les variations de température ont été réalisées à l'aide du dispositif V-6040 et les mesures de température au moyen des échantillons VARIAN de méthanol et d'éthylène glycol.

(\*) Dans le cas du Dicoumarol, la barrière de potentiel ne peut évidemment être obtenue par cette méthode puisqu'à -60°, l'on n'observe qu'un seul signal pour les 2 OH.

(\*\*) Cette mesure a été effectuée en tube scellé.

(\*\*\*) forme "haute" (F = 178°C).

Ces résultats confirment la présence de 2 liaisons hydrogène intramoléculaires (1, 2, 3), (FIG. I et TAB. I) et suggèrent la structure I.



Cependant, l'interprétation des résultats n'est pas univoque. Le processus dynamique intervenant ici peut être représenté par 4 phénomènes d'échange :

- 1 - une double rotation restreinte autour du pont CHR.
- 2 - un échange intramoléculaire des protons des 2 OH.
- 3 - un échange intermoléculaire des protons des 2 OH.
- 4 - une tautomérie hydroxycoumarine-hydroxychromone.

Le phénomène 3 doit être éliminé, car la variation de concentration ne modifie pas les vitesses d'échange.

Le phénomène 4 doit être également éliminé d'après le spectre R. M. N. de 1 (un seul signal pour les 2 OH à  $-60^\circ$ ).

Il n'est pas possible dans cette première étude de dissocier les phénomènes 1 et 2, c'est à dire de dissocier une rotation interne qui est déjà un échange intramoléculaire avec changement de géométrie de la molécule et un échange intramoléculaire pur sans changement de géométrie. L'image obtenue par le spectre de R. M. N. étant indépendante du processus engagé.

Une étude de l'effet OVERHAUSER nucléaire appliqué aux OH (4) met en évidence de manière tout à fait remarquable l'existence d'un échange, mais ne permet pas de trancher.

Toutefois un tel modèle de rotation interne pouvant être rapproché du stéréotype "biphenyle-like rotation" de T. H. SIDDALL et de W. E. STEWART (5), nous en ferons la représentation de ce processus d'échange.

Cette hypothèse implique l'existence de 4 sites magnétiques préférentiels pour les protons des 2 groupes hydroxyles, correspondant à une stabilisation par liaison hydrogène (4). Cependant, 2 sites seulement sont distinguables par raison de symétrie. Une confirmation est apportée par le spectre de II (6), qui révèle 2 signaux à basse température (673 Hz et 740 Hz à  $-60^\circ$ ), attribuables aux 2 sites magnétiques différenciés des OH. Ceci exclut la possibilité pour les Dicoumarols d'une forme tautomère mixte (donc non symétrique), hydroxycoumarine-hydroxychromone III, suggérée par CHMIELEWSKA (7), et fournit une méthode rapide de détection des formes mixtes tautomères ou non des bis  $\beta$  dicétones énolisées, à rapprocher de celle de D. ANKER et coll. (8).

A partir des modifications spectrales observées en fonction de la température (FIG. I), on peut accéder aux paramètres d'activation du processus dynamique qui est à l'origine de ces modifications (9). Si la constante de vitesse du processus cité est K, l'équation d'EYRING conduit à la relation 1.

$$1 \quad K = \frac{1}{\tau} = k_B \cdot f \cdot T \cdot (\exp -\Delta G^*/RT) / h \quad k_B : \text{constante de Boltzmann}$$

$$2 \quad \Delta G_T^* = 4.57 T_c (10.02 + \log \frac{T_c}{k_c}) \quad h : \text{constante de Planck}$$

$$k_c = \frac{\pi}{\sqrt{2}} d \psi_{\infty} \quad f : \text{coefficient de transmission}$$

$$R : \text{constante des gaz parfaits}$$

Considérant qu'il s'agit ici d'un échange entre 2 sites A et B non couplés, ayant des populations et des durées de vie égales  $\tau_A = \tau_B = \tau^{(*)}$ , et qu'à partir de l'état de transition, la molécule a la même probabilité de retourner à l'état fondamental que de poursuivre sa rotation d'une même valeur angulaire ( $f = 1/2$ )<sup>(\*\*)</sup> (10), l'enthalpie libre d'activation est donnée par la relation 2. Il en est nécessairement ainsi, car la rotation intervertit des formes énantiomères,

(\*) en première approximation seulement.

(\*\*) la contribution relative à l'inversion du cycle coumarinique peut en tout état de cause être négligée.

qui par définition sont d'égale énergie.

Le large domaine de variation des 3 paramètres retenus ( $T_c$ ,  $dV$ ,  $\Delta G^*$ ), ainsi que l'effet de solvant associé à la nature de l'état de transition seront examinés et discutés ultérieurement dans le sens d'une corrélation avec l'activité biologique.

#### REFERENCES

- (1) - W. R. SULLIVAN, C. F. HUEBNER, M. A. STAHMAN et K. P. LINK,  
J. Amer. Chem. Soc., 65, 2285 (1943).
- (2) - D. W. HUTCHINSON et J. A. TOMLINSON, TETRAHEDRON, 25, 2531 (1969).
- (3) - G. BRAVIC, J. GAULTIER, C. HAUW, C. R. Acad. Sci., PARIS, 267, 1790 (1968).
- (4) - C. LARUELLE, Travaux en Cours.
- (5) - T. H. SIDDALL et W. E. STEWART dans "Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, Vol 5", J. W. EMSLEY, J. FEENEY, L. H. SUTCLIFFE, Ed., p. 63,  
PERGAMON PRESS (1969).
- (6) - LABORATOIRES LAROCHE NAVARRON, PATENT. BRIT., 1.122.135 (1968).
- (7) - I. CHMIELEWSKA et J. CIESLAK, TETRAHEDRON, 4, 135 (1969).
- (8) - D. ANKER, C. MERCIER, M. BARAN - MARSZAK et J. MASSICOT,  
TETRAHEDRON, 5027 (1969).
- (9) - J. M. LEHN, P. LINSCHIED et F. G. RIDDELL, Bull. Soc. Chim. Fr., 1173 (1968).
- (10) - F. A. BOVEY, E. W. ANDERSON, F. P. HOOD et R. L. KORNEGAY,  
J. Chem. Phys., 40, 3099 (1964).