

## INEQUIVALENCE MAGNETIQUE EN SERIE IMIDAZOLIDINE

### APPLICATION A LA DETERMINATION DE LA CONFIGURATION RELATIVE DE DIASTEREOISOMERES

C. CHAPUIS, A. GAUVREAU, A. KLAEBE, A. LATTES\* et J. J. PERIE

Laboratoire des Composés Azotés Polyfonctionnels, E.R.A. au C.N.R.S. No. 264, 31077 Toulouse  
Cedex, France

et

J. ROUSSEL

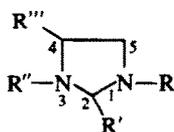
Laboratoire de Chimie Physique II, Université Paul Sabatier, 31077 Toulouse Cedex, France

(Received in France 15 October 1973; Received in the UK for publication 19 December 1973)

**Résumé**—L'étude de l'inéquivalence magnétique des protons méthyléniques des groupes benzyles d'une série de N,N'-dibenzyl imidazolidines monosubstituées en 2 ou 4, ou disubstituées en 2,4, a été réalisée. Dans le cas de ces dérivés disubstitués, il a été possible d'utiliser les résultats obtenus pour l'attribution de la géométrie cis à la configuration relative des deux groupes en 2 et 4.

**Abstract**—The magnetic inequivalence of benzylic protons in N,N'-dibenzyl 2- or 4-monosubstituted and 2,4-disubstituted imidazolidines has been used to assign cis configuration to substituents at position 2 and 4.

Dans deux précédents mémoires<sup>1a, 1b</sup> nous avons décrit les facteurs qui régissent la formation préférentielle d'un cycle imidazolidine ou d'une base de Schiff, ainsi que ceux déterminant la stéréosélectivité observée lors de la formation de cet hétérocycle:



Au cours de la synthèse des imidazolidines du type ci-dessus on observe, en effet, une induction asymétrique. Dans la plupart des cas étudiés l'isomère prédominant est celui dans lequel les substituants R' et R'' sont en cis.

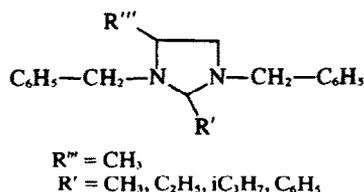
Nous nous proposons dans cet article de confirmer ce résultat sur des modèles dans lesquels R = R'' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>- en mettant à profit les particularités de l'inéquivalence magnétique observée en RMN au niveau des protons benzyliques, dans ce cas en α d'un centre d'asymétrie.

On sait en effet depuis les travaux de Gutowski<sup>2</sup> que l'inéquivalence magnétique (au sens "déplacement chimique" selon la définition de Martin<sup>3</sup> de deux protons méthyléniques situés en α d'un centre d'asymétrie, traduit à la fois l'existence d'une asymétrie moléculaire et des populations confor-

mationnelles différentes sans qu'il soit possible de préjuger de l'importance relative de ces deux facteurs.<sup>2-5</sup>

De tels exemples d'inéquivalence benzylique ont été donnés dans le cas d'hétérocycles comme: oxopipérazines<sup>6</sup> pyrrolidines et pipéridines,<sup>7</sup> mais jamais imidazolidines. En outre, Hill et Chan<sup>7</sup> ont utilisé ce phénomène pour déterminer la configuration de pipéridines N-benzylées α, α'-disubstituées. De telles déterminations sur des systèmes dibenzyliques devraient permettre l'attribution des configurations relatives des deux centres d'asymétrie.

A cet effet nous avons préparé la série suivante:



et nous l'avons étudiée par RMN en nous intéressant plus particulièrement aux protons benzyliques.

#### Analyse des spectres de RMN

Ces molécules possèdent deux centres carbonés chiraux, ce qui se traduit par le fait que les protons benzyliques sont diastéréotopes. De plus, étant

données leurs distances relatives différentes aux centres chiraux, les spectres de RMN montrent deux systèmes AB distincts pour les deux systèmes benzyliques. On désignera arbitrairement par  $\alpha$  le système AB dont l'inéquivalence des protons sera la moins marquée et  $\beta$  celui où cette inéquivalence sera la plus marquée.

Ces deux systèmes AB ( $\alpha$ ) et AB ( $\beta$ ) ont été caractérisés par le déplacement chimique de leur barycentre  $\nu_0$ , par la différence de déplacement chimique  $\Delta\nu = \nu_A - \nu_B$  et la constante de couplage  $J_{AB}$ .

L'examen du Tableau 1 nous conduit à faire les remarques suivantes: (a) *Pour des substituants R' différents*, les deux systèmes AB sont bien différenciés, et si l'on calcule:  $\delta(\Delta\nu) = \Delta\nu_\beta - \Delta\nu_\alpha$ , on obtient des valeurs sensiblement constantes (Tableau 2). Ce fait permet de penser que la configuration relative des carbones portant les substituants en 2 et 4 reste la même dans cette série. L'analyse détaillée de l'inéquivalence des protons benzyliques va étayer ce point de vue. (b) *L'effet de distance des substituants en 2 et 4 sur les systèmes benzyliques*, peut être déduit de la comparaison du dernier exemple du Tableau 1 et du système monosubstitué en 2 (pour lequel on n'observe qu'un seul système AB pour des raisons de symétrie).

Les résultats sont les suivants (Tableau 3).

L'effet du substituant sur l'inéquivalence

Tableau 1. N,N'-Dibenzyl imidazolidines disubstituées en 2 et 4 (où R''' = CH<sub>3</sub>)

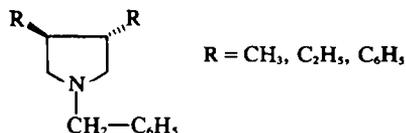
R''' = CH <sub>3</sub>	Système AB ( $\alpha$ )			Système AB ( $\beta$ )		
R'	J <sub>AB</sub> Hz	$\Delta\nu_\alpha$ Hz	$\nu_0$ Hz	J <sub>AB</sub> Hz	$\Delta\nu_\beta$ Hz	$\nu_0$ Hz
CH <sub>3</sub>	14	11.3	217	13.5	39.2	208
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	13.5	13.7	219	13.5	41.4	209
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	12	7.1	222	13.5	30.2	217
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	13.5	20	214	13	42.1	201
H	1 seul système AB J <sub>AB</sub> = 13 Hz, $\Delta\nu = 22.8$ Hz, $\nu_0 = 218$ Hz 1 système A <sub>2</sub> $\nu_0 = 214$ Hz					

Tableau 2.

R'	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
$\Delta\nu_\beta - \Delta\nu_\alpha$ en Hz	27.9	27.7	23.1	22.1

magnétique est plus intense lorsque celui-ci est en position 2. Il lui correspond en effet un  $\Delta\nu = 39.4$  Hz, c'est-à-dire presque deux fois plus important que dans le cas où ce même substituant est situé en 4 sur le cycle imidazolidine.

De plus, le second modèle du Tableau 3 montre que l'effet du substituant en 4 n'introduit pas d'inéquivalence magnétique sur le système benzylique en 1: un résultat analogue a déjà été observé par Hill et Chan<sup>7</sup> pour les pyrrolidines N-benzyléesdisubstituées-3,4:



*Cas des molécules disubstituées. Attribution respective des deux systèmes AB observés aux deux systèmes benzyliques*

Pour réaliser cette attribution, nous avons comparé les résultats du Tableau 1 à ceux des composés homologues monosubstitués (R''' = H) dont les caractéristiques sont les suivantes (Tableau 4).

Tableau 4. N,N'-Dibenzyl imidazolidines monosubstituées (R''' = H)

R'	J <sub>AB</sub> Hz	$\Delta\nu_{AB}$ Hz	$\nu_0$ Hz
CH <sub>3</sub>	13.2	39.4	217
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	13.5	34.6	216
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	13.5	23.6	221
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	13	34.4	207
H	un singulet		218

Grâce aux données des Tableaux 1 et 4, nous avons calculé les différences:

$$\delta(\Delta\nu_\alpha) = \Delta\nu_\alpha - \Delta\nu_{AB}$$

$$\delta(\Delta\nu_\beta) = \Delta\nu_\beta - \Delta\nu_{AB}$$

Puisque dans chacun des produits des Tableaux 1 et 4, le substituant R''' est constant et correspond soit au groupe CH<sub>3</sub> (Tableau 1) soit à un hydrogène (Tableau 4), les valeurs  $\delta(\Delta\nu_\alpha)$  et  $\delta(\Delta\nu_\beta)$  nous permettent d'atteindre l'effet du substituant R' sur

Tableau 3.

	1 seul système AB	1 système AB    1 système A <sub>2</sub>
$\Delta\nu$ Hz	39.4	22.8    0
$\nu_0$ Hz	217	218    214

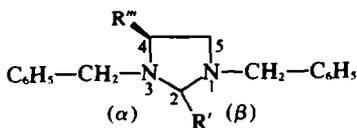
Tableau 5. Effet du substituant R' sur l'inéquivalence des protons benzyliques

R'	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
$\delta(\Delta\nu_s)$ Hz	-28.1	-20.9	-16.5	-14.4
$\delta(\Delta\nu_b)$ Hz	-0.2	+6.8	+6.6	+7.7

l'inéquivalence des protons benzyliques (Tableau 5).

Pour chaque substituant R', on remarque que l'un des systèmes benzyliques est beaucoup plus affecté que l'autre. L'inéquivalence d'un des systèmes AB diminue de façon importante (système  $\alpha$ ) tandis que l'inéquivalence de l'autre augmente avec l'encombrement stérique du substituant R' (système  $\beta$ ).

La distance des centres d'asymétrie étant un facteur important d'inéquivalence<sup>3,7</sup> nous pouvons raisonnablement penser que le système benzylique situé en  $\alpha$  des substituants R' et R'' est le plus affecté par les différents substituants en 2. Ceci permet d'attribuer le système benzylique  $\alpha$  à la position 3 et le système benzylique  $\beta$  à la position 1 du cycle diazolidine-1,3 soit mono-substitué en 2 ou 4, soit disubstitué en 2 et 4:



Cette attribution est vérifiée par complexation de ces molécules avec des sels d'euporium, (DPM)<sub>3</sub>Eu ou (FOD)<sub>3</sub>Eu,<sup>8-11</sup> et étude de l'influence de cette complexation par RMN.<sup>1b</sup> Une confirmation supplémentaire peut être également apportée par le modèle suivant: on a pu identifier le système A<sub>2</sub> que présente la molécule monosubstituée en 4 par la même technique. Les résultats expérimentaux sont résumés dans le Tableau 6 où  $\rho$  exprime le rapport molaire du tris (pivalométhamate) d'euporium sur la méthyl-4 diazolidine-1,3.

On remarque, à travers ces résultats, que des deux systèmes benzyliques sont affectés

Tableau 6. Effet du (DPM)<sub>3</sub>Eu sur les protons benzyliques de l'imidazolidine monosubstituée en 4

$\rho$	>N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , en 1			>N-CH <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> , en 3		
	J <sub>AB</sub> (Hz)	$\Delta\nu$ Hz	$\nu$ Hz	J <sub>AB</sub> (Hz)	$\Delta\nu$ Hz	$\nu$ Hz
0			351	13	45	358
0.10			351	13	44.6	359
0.18			371	13	43.8	369
0.228	13	5.2	390	13	43.2	377
0.30	13	19.2	495	13	42.2	419

différemment par la complexation. Celle-ci doit être dissymétrique et l'approche du complexe de l'euporium doit se faire préférentiellement vers le doublet libre de l'atome d'azote en 1, à cause de la gêne stérique due au méthyle en 4.<sup>12</sup> En effet, le système AB situé en position 3 est relativement peu affecté par la complexation, alors que le système benzylique pour A<sub>2</sub>, en position 1, se transforme en système AB pour une concentration convenable en complexant. Ces résultats sont bien en accord avec l'attribution des systèmes AB que l'on a proposée plus haut. Une dernière remarque peut être faite à propos de cette attribution: le Tableau 1 montre que le système benzylique AB en 3 est toujours centré à un champ plus faible que celui du système situé en 1 et cela quel que soit le substituant en 2.

*Determination de la configuration relative des deux centres d'asymétrie*

Si l'on revient au Tableau 5, on constate que l'introduction d'un substituant en position 2 diminue l'inéquivalence des protons benzyliques en 3. Cette diminution de l'inéquivalence par introduction d'un CH<sub>3</sub> en 2,  $\delta(\Delta\nu_s) = -28.1$  Hz, est du même ordre de grandeur que celle observée par Hill et Chan<sup>7</sup> dans le passage d'une forme trans ( $\Delta\nu = 31$  Hz) à une forme cis ( $\Delta\nu = 0$ ) pour les N-benzyl diméthyl-2,5 pyrrolidines. Cette observation est tout à fait cohérente avec une position relative cis des méthyles, donc des substituants en 2 et 4 des cycles imidazolidines étudiés, résultat confirmant la détermination précédente.<sup>1b</sup>

La diminution d'inéquivalence est d'autant moins grande que les substituants R' et R'' sont plus différents: l'asymétrie intrinsèque de la molécule étant proportionnellement moins diminuée.

Pour le système benzylique en 1, on observe une légère augmentation de l'inéquivalence des protons AB: ceci peut s'expliquer par le fait que lorsqu'on remplace le proton en 2 par la séquence CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -iC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, on augmente l'asymétrie de l'environnement magnétique des protons benzyliques en 1.

Un argument complémentaire à cette attribution de configuration peut être apporté par l'étude du déplacement chimique du barycentre des deux systèmes benzyliques AB en fonction des substituants en 2.

Tableau 7. Comparaison des déplacements chimiques relatifs aux systèmes benzyliques des imidazolidines des tableaux 1 et 2.

R''	R'	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
	H	$\nu_0$ Hz	218	217	216	221
CH <sub>3</sub>	$\nu_0'$ Hz	209	208	209	217	201
	$\nu_0''$ Hz	218	217	219	222	214
	$\Delta\nu_0^{\nu_0'-1}$ Hz	9	9	10	5	13

Nous remarquons que pour ces composés, le barycentre d'un seul système AB (protons benzyliques en 1) se déplace relativement vers les champs forts lorsqu'on remplace un atome d'hydrogène en 4, par un groupement méthyle: l'autre système AB n'étant pas affecté par cette substitution. Le système AB des protons benzyliques en 3 se trouve donc placé dans un environnement magnétique constant, quel que soit R<sup>m</sup>. Ce fait permet d'envisager une position trans du N-benzyle en 3 par rapport au substituant en 4 (la barrière d'inversion de l'azote étant dans ce cas élevée comme l'a montré Gagnaire<sup>13</sup>) et est également en accord avec une position relative cis des substituants en 2 et 4.

#### PARTIE EXPÉRIMENTALE

Les spectres de RMN ont été enregistrés, pour des concentrations identiques M/20, sur des appareils VARIAN T 60 (HA 100 pour la complexation avec le (DPM)<sub>3</sub>Eu) avec le TMS comme référence interne et CCl<sub>4</sub> comme solvant.

#### BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1a</sup>C. Chapuis, A. Gauvreau, A. Klæbe, A. Lattes et J. J. Perie, *Bull. Soc. Chim.* **977** (1973); <sup>a</sup>C. Chapuis, A. Gauvreau, A. Klæbe, A. Lattes, J. J. Perie et J. Roussel *Ibid.* **2676** (1973)  
<sup>2</sup>H. S. Gutowski, *J. Chem. Phys.* **37**, 2196 (1962)  
<sup>3</sup>M. L. Martin, G. J. Martin, *Bull. Soc. Chim.* **2117** (1966)  
<sup>4</sup>G. M. Whitesides, D. Holtz, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **86** 2628 (1964) et références incluses  
<sup>5</sup>M. Van Gorkon, *Quart. Rev.* **22**, 14 (1968)  
<sup>6</sup>A. Sut, A. Lattes, *C.R. Acad. Sci.* **271**, 196 (1970)  
<sup>7</sup>R. K. Hill, T. H. Chan, *Tetrahedron* **21**, 2015 (1965)  
<sup>8</sup>C. C. Hinckley, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5160 (1969)  
<sup>9</sup>F. Lefevre, M. L. Martin, *Organic Magnetic Resonance* **4**, 737 (1972)  
<sup>10</sup>J. P. Begue, *Bull. Soc. Chim.* **2073** (1972)  
<sup>11</sup>J. Reuben, *Progress in NMR Spectroscopy*, Vol. 9, Part 1, p. 1, Pergamon, Oxford (1973)  
<sup>12</sup>L. Ernst, A. Mannschrek, *Tetrahedron Letters* **3023** (1971) et références incluses  
<sup>13</sup>J. P. Albrand, A. Cogne, D. Gagnaire, J. B. Robert, *Tetrahedron* **27** 2453 (1971)