

Using ^1H NMR parameters for the configurational and conformational study of the 3,4-dihydro-2H-pyrrol-2-alkyl carboxylates and that of their acyclic and cyclic precursors diesters

(Utilisation des paramètres de RMN ^1H pour l'étude configurationnelle et conformationnelle des 3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate d'alkyles et de celle de leurs précurseurs diesters acycliques et cycliques)

T. Lakhlifi ¹, M. Bouachrine ², M. Larif ³, M. Hnach ¹, A. El Midaoui ³, B. Laude ⁴

¹Département de Chimie, Université Moulay Ismail, Faculté des Sciences, Meknès, Maroc

²UMIM, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah, Faculté Polydisciplinaire de Taza, B. P. 1223, Taza Gare, Maroc

³Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Ibn Tofail, Kénitra, Maroc

⁴Laboratoire de Chimie Organique, UFR Sciences et Techniques, Université de Franche-comté, 16 Route de Gray, 25030 Besançon, France.

Received in 08 Dec 2010, Revised 23 Dec 2010, Accepted 24 Dec 2010.

* Corresponding Author : Email : tahar.lakhlifi@yahoo.fr

Abstract

In this article, we will present a stereochemical study of 3 types of compounds: The acyclic diesters derived from the diethyl acetamidomalonate **1**, the cyclic diesters derived from the diethyl of 3,4-dihydro-5-phényl-2H-pyrrole-2,2-dicarboxylate **2**, the methyl esters derived from 3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate **3**. These compounds were prepared during our work and engaged in dipolar-1,3 cycloaddition on different symmetric dipolarophiles [1, 2]. In order to characterize and confirm the stereochemistry of these molecules, we used the ^1H NMR parameters and DREIDING models.

Keywords : Stereochemistry ; Diastereoisomer ; Diastereotopic ; ^1H NMR ; Conformation ; configuration.

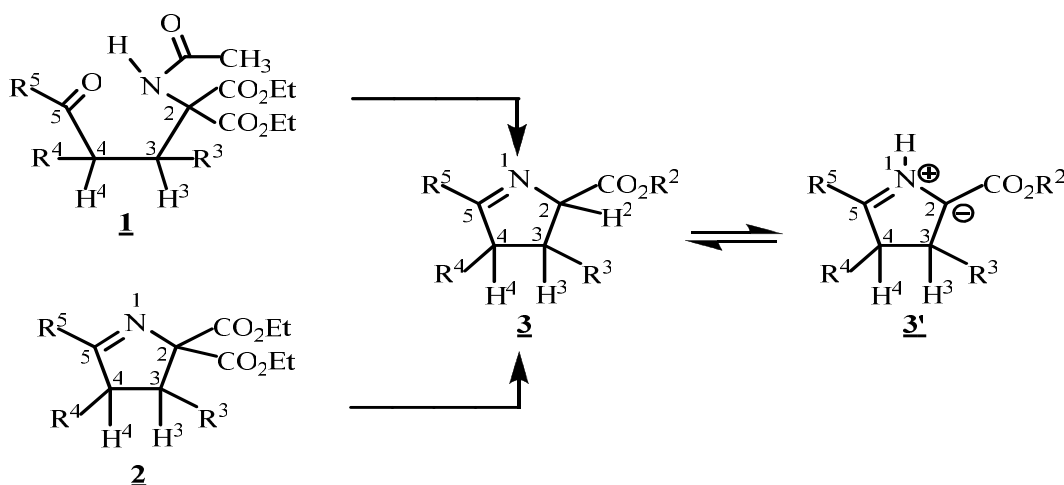
Résumé

Dans le présent article, nous allons faire une étude stéréochimique poussée de 3 types de composés : les diesters acycliques dérivés de l'acétamidomalonate de diéthyle **1**, les diesters cycliques dérivés du 3,4-dihydro-5-phényl-2H-pyrrole-2,2-dicarboxylate de diéthyle **2** et les esters alkyliques dérivés du 3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate d'alkyle **3**. Ces composés ont été synthétisés lors de nos travaux antérieurs et engagés dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 sur différents dipolarophiles symétriques [1, 2]. Pour caractériser et confirmer la stéréochimie de ces molécules, nous avons utilisé les paramètres de la RMN ^1H et les modèles moléculaires de DREIDING.

Mots clés : Stéréochimie ; Diastéréoisomère ; Diastéréotopique ; RMN ^1H ; Conformation ; Configuration.

1. Introduction

Nos travaux antérieurs [1, 2] ont été consacrés aux différentes voies d'accès aux imines cycliques **3**, formes tautomères de dipôles-1,3 du type ylures d'azométhine cycliques **3'**. A notre connaissance, très peu de travaux ont été consacrés à l'étude stéréochimique de molécules similaires. Les références citées dans la littérature concernant l'étude par RMN ^1H , sont très peu ou quasi-inexistantes [3-8]. Pour cette raison, et comme suite à ces travaux, nous avons choisi d'utiliser cette méthode spectroscopique pour compléter la caractérisation et confirmer la stéréochimie des molécules **1**, **2** et **3** et leurs dérivés (Schéma).



Schéma

Nous avons donc rassemblé dans le présent travail l'ensemble des paramètres de RMN ^1H permettant d'appréhender la stéréochimie exacte de ces imines **3** et celle des intermédiaires **1** (diesters acycliques) et **2** (diesters cycliques). Nous avons également utilisé les modèles moléculaires de DREIDING pour mettre en évidence les libres rotations, les encombrements stériques. La mesure des angles de valence et angles dièdres de ces composés nous a permis de confirmer les valeurs des constantes de couplages obtenues par la RMN ^1H .

2. Matériels et méthodes

Les produits synthétisés sont ceux obtenus lors de nos travaux antérieurs [1, 2] et caractérisés par leurs constantes physiques (F° , Eb, Indice de réfraction, Chromatographie...).

RMN ^1H : Appareil Bruker spectroscopie AC 200 (200 MHz) ; Les produits étant généralement dissous (sauf indication particulière) dans le deutérochloroforme (CDCl_3) et en présence du TMS comme référence.

IR : Appareil Beckman IR 33 ; Les produits sont dispersés en phase solide dans KBr à 5% ou examinés entre deux fenêtres de NaCl dans le cas des liquides.

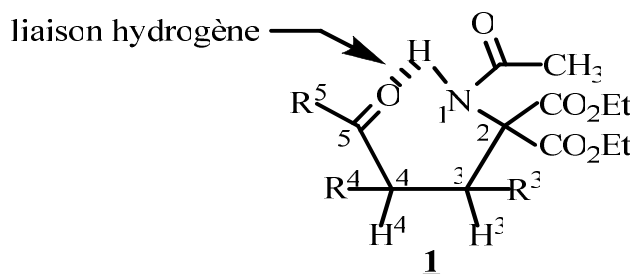
Modèles moléculaires de DREIDING.

3. Résultats et discussion

Nous avons soumis nos produits synthétisés [1, 2] à une étude stéréochimique de RMN ^1H pour élucider la structure spatiale de ceux-ci.

Diesters acycliques dérivés de l'acétamidomalonate de diéthyle **1*

Le tableau 1 rassemble les paramètres de RMN protonique de ces composés ayant pour formule générale :



La figure 1 représente les signaux des groupes CH_2 des restes éthyles des fonctions esters (centrés à 4,25 ppm) et les signaux (entre 2,70 et 3,05 ppm) d'un système AA'BB' des protons H^3 , $\text{H}^{3'}$, H^4 , $\text{H}^{4'}$ du composé **1a**. On peut y observer que les protons méthyléniques de la fonction ester se manifestent sous forme de la partie AB d'un système ABX_3 : Ils sont diastéréotopiques sans qu'il y ait de carbone asymétrique dans la molécule. On peut néanmoins envisager l'existence d'un atome d'azote chiral si l'hydrogène du groupe NH est engagé dans une liaison hydrogène (L.H.) notamment avec le groupe carbonyle du reste $\text{R}^5\text{-C=O}$.

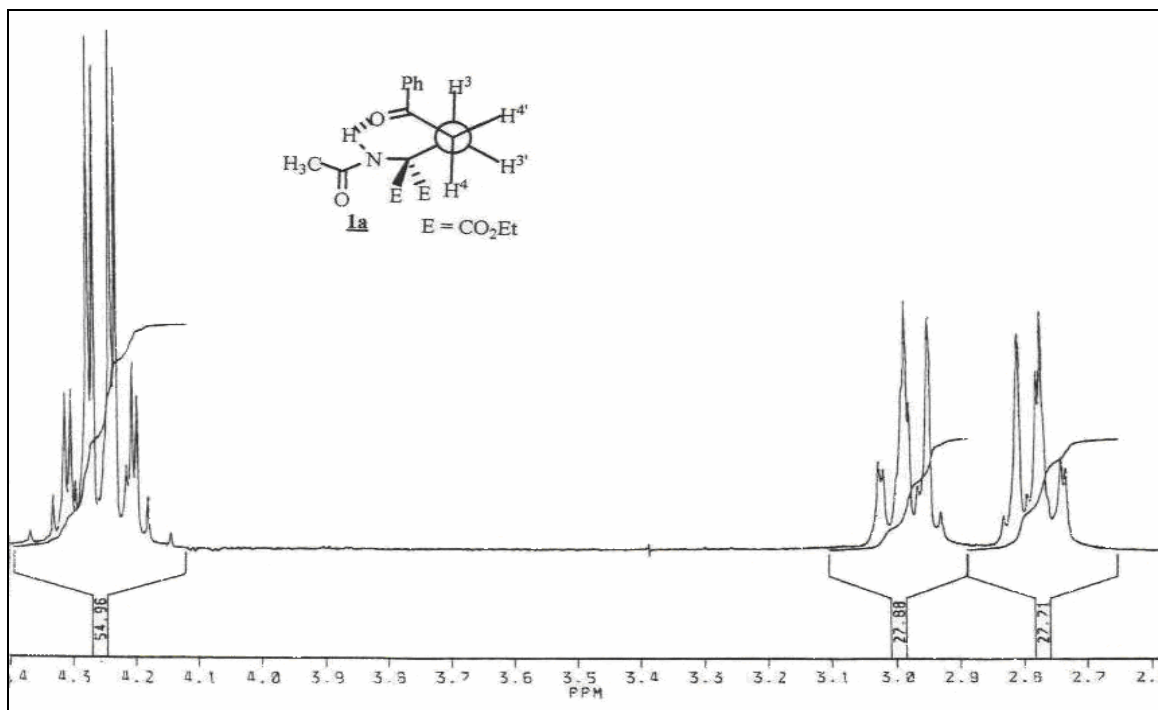
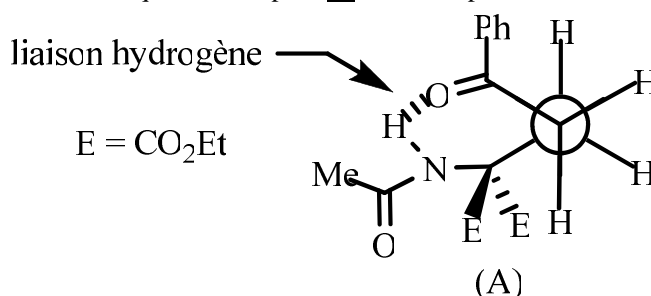


Figure 1 : Représentation (RMN ¹H) des signaux des CH₂ des groupes CO₂Et et d'un système AA'BB' des protons H³, H^{3'}, H⁴, H^{4'} de **1a**.

C'est une hypothèse vraisemblable puisque les spectres d'absorption infrarouge (IR) des composés **1** en solution dans le tétrachlorure de carbone (CCl₄) présentent tous une bande ν_{N-H} (3360 cm⁻¹) dont la position ne varie pas avec la dilution de la solution.

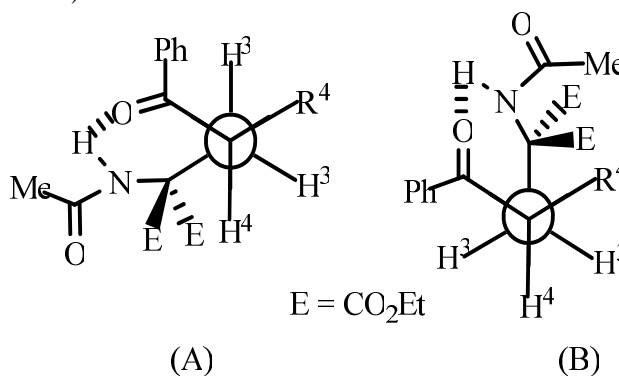
Dans ces conditions, la conformation bloquée du composé **1a** sera celle présentée ci-dessous :



L'hypothèse de l'existence d'une telle liaison hydrogène intramoléculaire peut être étendue au cas des autres composés **1** qui se répartissent en deux catégories selon que R³ = H et R⁴ ≠ H (**1b** et **1c**) ou R³ ≠ H et R⁴ = H (**1d**, **1e** et **1f**).

Pour chacune de ces catégories on peut choisir la conformation (A) qui assure à la fois l'existence de la liaison hydrogène et la disposition la moins contrainte stériquement : elle correspond d'ailleurs à des valeurs de constantes de couplage différentes pour le proton méthinique avec chaque proton du groupe méthylène voisin comme on peut le noter dans le tableau 1.

Cas de **1b** (R⁴ = CH₃) et **1c** (R⁴ = Ph)



Cas de **1d** ($R^3 = R^5 = Ph$) ; **1e** ($R^3 = CH_3, R^5 = Ph$) et **1f** ($R^3 = Ph, R^5 = CH_3$)

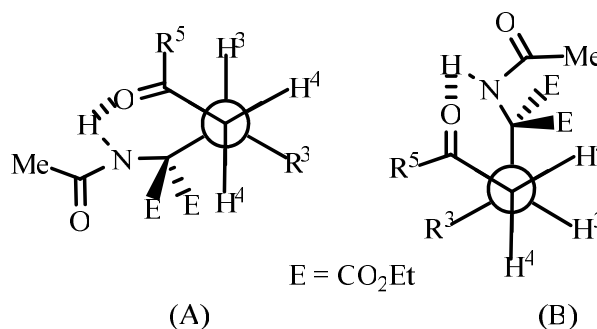


Tableau 1 : Paramètres de RMN ¹H des composés **1** (CDCl₃, δ ppm/TMS, J en Hz)

Composés	CH ₃ C H ₂ O	CH ₂ CH ₂ O	H ³	R ³	H ⁴	R ⁴	NH	CH ₃	R ⁵	H Arom
1a R ³ =R ⁴ =H R ⁵ =Ph	1,27 (t,6H) J=7	4,25 AB d'un ABX ₃ 4H	2,70 à 3,05 Multiplet d'un syst. AA'BB', 4H				6,90 (sl,1H)	2,00 (s,3 H)	7,50-7,95 (m,5H)	
1b R ⁵ =Ph R ⁴ =CH ₃ R ³ =H	1,20 (t,3H) 1,25 (t,3H) J=7	4,20 (m,4H)	3,00 (dd,1H) J _{H³-H^{3'}} =14,7 J _{H³-H⁴} =9,7	2,60 (dd,1H) J _{H^{3'}-H³} =14,7 J _{H^{3'}-H⁴} =3,2	3,62 (ddq,1H) J _{H⁴-H³} =9,7 J _{H⁴-H^{3'}} =3,2 J _{H⁴-CH₃} =7,1	1,15 (d,3H) J=7,1	6,70 (sl,1H)	1,80 (s,3 H)	7,20-7,45 (m,5H)	
1c R ⁴ =R ⁵ =Ph R ³ =H	1,10 (t,3H) 1,25 (t,3H) J=7	4,05 AB d'un ABX ₃ J=10,5 4,25 AB d'un ABX ₃ (q,2H) J=7	3,27 (dd,1H) J _{H³-H^{3'}} =14,7 J _{H³-H⁴} =8,2	2,94 (dd,1H) J _{H^{3'}-H³} =14,7 J _{H^{3'}-H⁴} =5	4,78 (dd,1H) J _{H⁴-H³} =8,2 J _{H⁴-H^{3'}} =5	-	6,70 (sl,1H)	1,90 (s,3 H)	7,15-7,95 (m,10H)	
1d R ³ =R ⁵ =Ph R ⁴ =H	1,20 (t,3H) 1,25 (t,3H) J=7	4,05 AB d'un ABX ₃ J=10,5 J=7,0 4,25 AB d'un ABX ₃ J=10,7 J=7,0	4,53 (dd,1J) J _{H³-H⁴} =11,5 J _{H³-H^{4'}} =2,4	-	3,4 (dd,1H) J _{H⁴-H^{4'}} =17,4 J _{H⁴-H³} =11,5	4,25 (dd,1H) J _{H^{4'}-H⁴} =17,4 J _{H^{4'}-H³} =2,4	6,70 (sl,1H)	2,10 (s,3 H)	7,20-7,95 (m,10H)	
1e R ⁵ =Ph R ³ =CH ₃ R ⁴ =H	1,24 (t,3H) 1,28 (t,3H) J=7,10	2 parties AB de deux systèmes ABX ₃	3,3 (ddq,1H) J _{CH-CH₃} =6,7 J _{H³-H⁴} =10,7 J _{H³-H^{4'}} =2,2	0,9 (d,3H) J=6,7	2,55 (dd,1H) J _{H⁴-H^{4'}} =16,7 J _{H⁴-H³} =10,7	3,94 (dd,1H) J _{H^{4'}-H⁴} =16,7 J _{H^{4'}-H³} =2,2	6,75 (sl,1H)	2,10 (s,3 H)	7,40-8,10 (m,5H)	
1f R ⁴ =H R ³ =Ph R ⁵ =CH ₃	1,20 (t,3H) 1,23 (t,3H) J=7	4,05 AB d'un ABX ₃ J=11 J=7 4,25 AB d'un ABX ₃ J=10,5 J=7	4,35 (dd,1H) J _{H³-H⁴} =11,5 J _{H³-H^{4'}} =2,5	-	2,92 (dd,1H) J _{H⁴-H^{4'}} =17,5 J _{H⁴-H³} =11,5	3,63 (dd,1H) J _{H^{4'}-H⁴} =17,2 J _{H^{4'}-H³} =2,5	6,60 (sl,1H)	2,00 (s,3 H)	2,10 (s,3H)	7,15- 7,35 (m,5H)

La figure 2 illustre bien ces observations en présentant le système AMX de H³, H⁴ et H^{4'} dans le cas du composé **1e**, après irradiation de R³=CH₃.

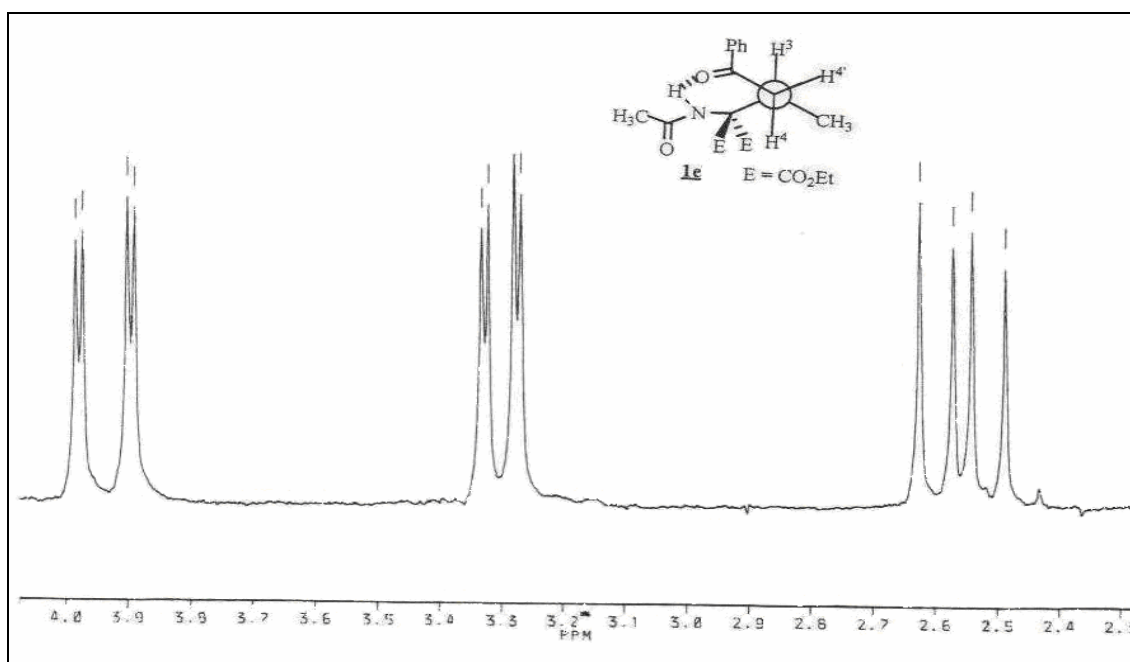
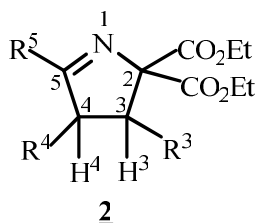
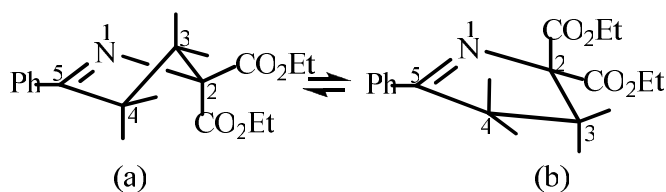


Figure 2 : Représentation (RMN ¹H) du système AMX de H³, H⁴ et H^{4'} du composé **1e**, après irradiation de R³=CH₃.

*Diesters cycliques dérivés du 3,4-dihydro-5-phényl-2H-pyrrole-2,2-dicarboxylate de diéthyle **2**



Les paramètres de ces spectres sont rassemblés dans le tableau 2. Le cycle pyrrolinique peut adopter deux conformations de type enveloppe dans laquelle les quatre atomes 1, 2, 4 et 5 sont coplanaires et le sommet 3 au dessus (a) ou légèrement en dessous (b) de ce plan.



Dans le cas de **2a** (R³=R⁴=H) il n'y a aucun centre de chiralité et les deux groupes OCH₂CH₃ des fonctions esters ont des déplacements chimiques identiques pour chaque groupe CH₂ et CH₃. Ceci indique que non seulement il n'y a pas de diastéréotopie pour les deux H de chaque méthylène mais que la molécule en solution oscille entre ces deux conformations (a) et (b) qui rend les deux groupes éthoxycarbonyles équivalents.

Il n'en est plus de même dans le cas du composé **2d** dont le spectre de RMN ¹H a été étudié par Birouk et al. [9-11] et pour lequel une structure spatiale a été établie par radiocristallographie X. Cette structure montre bien que la conformation à l'état solide est celle où le groupe phényle en -3 est en position pseudo équatoriale et l'atome H³ en position pseudo-axiale.

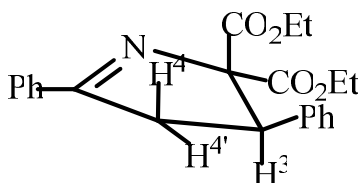


Tableau 2 : Paramètres de RMN ^1H des composés **2** (CDCl_3 , δ ppm/TMS, J en Hz)

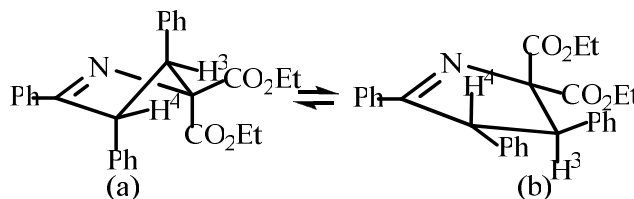
Composés	CH_3CH_2 O	CH_3CH_2 O	H^3	R^3	H^4	R^4	H Arom.
2a $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{H}$ $\text{R}^5=\text{Ph}$	1,3 (t,6H) J=7,0	4,3 (q,4H) J=7,0 4,32	2,5 (m,2H)		3,15 (m,2H)		7,30-8,05 (m,5H)
2d $\text{R}^3=\text{Ph}$ $\text{R}^4=\text{H}$ $\text{R}^5=\text{Ph}$	0,85 (t,3H) J=7,0 1,30 (t,3H) J=7,0	3,75 AB d'un ABX ₃ 2H J=11 J=7,0 4,32 AB d'un ABX ₃ 2H J=10,7 J=7,0	4,54 (dd,1H) $J_{\text{H}^3-\text{H}^4}=9,0$ $J_{\text{H}^3-\text{H}^4}=5,5$	-	3,69 (dd,1H) $J_{\text{H}^4-\text{H}^3}=9,0$ $J_{\text{H}^4-\text{H}^4}=17,5$	3,43 (dd,1H) $J_{\text{H}^3-\text{H}^4}=5,5$ $J_{\text{H}^4-\text{H}^4}=17,5$	7,25 (s,5H) 7,40-8,10 (m,5H)
2h $\text{R}^3=\text{R}^4=\text{Ph}$ $\text{R}^5=\text{Ph}$	0,80 (t,3H) 1,35 (t,3H) J=7	7,70 AB d'un ABX ₃ 2H J=10,6 J=7 4,40 AB d'un ABX ₃ 2H J=11,0 J=7	4,47 (d,1H) $J_{\text{H}^3-\text{H}^4}=8,2$	-	5,0 (d,1H) $J_{\text{H}^4-\text{H}^3}=8,2$	-	7,00-7,80 (m,15H)
2i $\text{R}^3=\text{Ph}$ $\text{R}^4=\text{CH}_3$ $\text{R}^5=\text{Ph}$	0,80 (t,3H) 1,25 (t,3H) J=7	3,65 AB d'un ABX ₃ 2H J=10,6 J=7,0 4,32 AB d'un ABX ₃ 2H J=11,0 J=7,0	4,10 (d,1H) $J_{\text{H}^3-\text{H}^4}=5,6$	-	3,80 (dq,1H) $J_{\text{H}^4-\text{H}^3}=5,6$ $J_{\text{H}^4-\text{CH}_3}=7,0$	1,30 (d,3H) J=7,0	7,20-7,90 (m,10H)

Cette stéréochimie a été longuement étudiée par Birouk et al. [9-11] et c'est le proton H^4 (cis du groupe phényle en -3) qui est plus déblindé ($\delta = 3,69$ ppm) que H^4 ($\delta = 3,43$ ppm) contrairement à ce qui est habituellement décrit. Il se trouve que dans cette conformation le proton H^4 se trouve pratiquement dans le plan des groupes phényles en -3 et -5. Un produit similaire renfermant des groupes CH_3 à la place des groupes CO_2Et a été étudié par Cheruku et al. [3] mais ces derniers n'ont pas précisé la stéréochimie de celui-ci.

En ce qui concerne les deux autres composés **2h** et **2i**, un problème supplémentaire se pose et réside dans la disposition relative (Cis ou Trans) des groupes R^3 et R^4 . Nous traiterons séparément le cas de chacun d'eux.

3,4,5-triphényl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2,2-dicarboxylate de diéthyle **2h**

L'examen des modèles de DREIDING et la représentation des conformations (a) et (b) du stéréoisomère Trans permet d'observer que l'angle dièdre $\text{H}^3-\text{C}^3-\text{C}^4-\text{H}^4$ peut osciller entre les valeurs de 90° (a) avec une constante $^3J_{\text{H}^3-\text{H}^4}$ proche de 0 Hz et 150° (b) avec une constante de couplage proche de 10 Hz.



Dans le cas du dérivé Cis, l'angle dièdre $\text{H}^3-\text{C}^3-\text{C}^4-\text{H}^4$ de chaque conformère (a) et (b) est égal à 30° et il devait donc lui correspondre une constante de couplage élevée (de l'ordre de 10 Hz). La valeur expérimentale observée ($J_{\text{H}^3-\text{H}^4} = 8,2$ Hz) ne permet pas de choisir. Mais heureusement, le produit **3h** est issu du composé **2h** et nous verrons ultérieurement que nous avons pu préciser la stéréochimie Trans des deux groupes phényles en positions -3 et -4 dans **3h**. Comme le passage **2h** \rightarrow **3h** ne doit pas affecter la configuration des sommets 3 et 4, il est clair que la

stéréochimie Trans des deux groupes phényles est conservée lors de ce passage et par conséquent c'est aussi cette disposition qui existe pour le composé **2h**. La valeur de $J_{H^3-H^4} = 8,2$ Hz milite alors en faveur de la conformation (b) où le groupe phényle en -4 est en position pseudo-équatoriale. La figure 3 ci-dessous représente les signaux de RMN 1H des protons H^3 , H^4 et CH_2 des groupes CO_2Et . Les deux groupes CO_2Et étant diastéréotopiques, ils sortent respectivement à 3,70 et 4,40 ppm. Tous deux représentent la partie AB d'un système ABX_3 (2H) chacun.

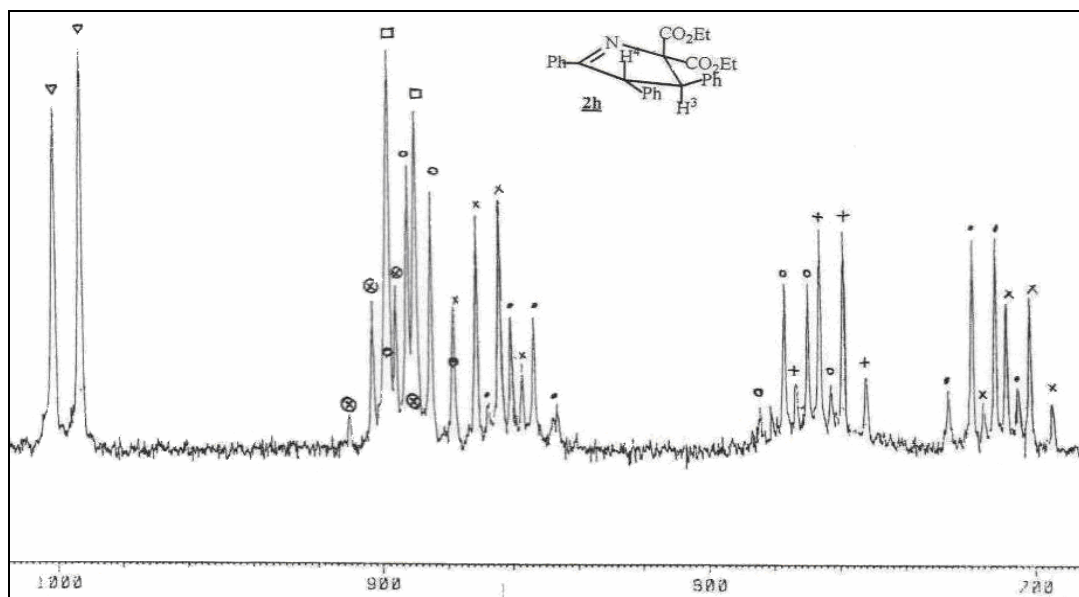
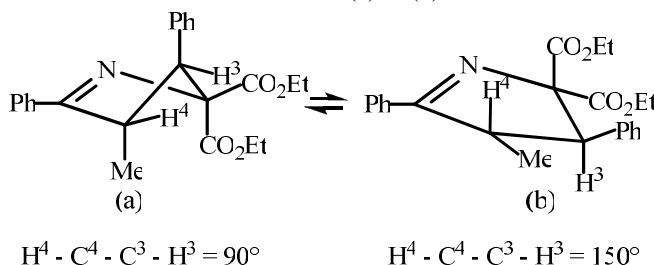


Figure 3 : Représentation des signaux (RMN 1H) des protons H^3 , H^4 et CH_2 des groupes CO_2Et .
Partie AB d'un système ABX_3 (2H).

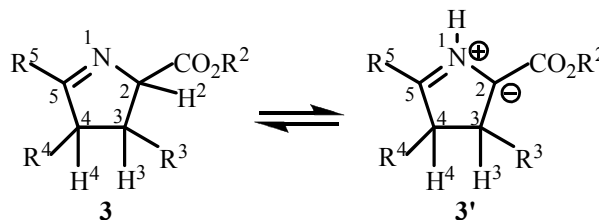
4-méthyl-3,5-diphényl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2,2-dicarboxylate de diéthyle 2i

Ici les paramètres de RMN 1H permettent de choisir plus aisément. En effet la valeur de $^3J_{H^3-H^4} = 5,6$ Hz est une valeur moyenne correspondant à un angle dièdre intermédiaire entre 90° et 150° , c'est-à-dire qu'il s'agit alors de la configuration Trans qui oscille entre les deux conformations (a) et (b).



En effet dans le cas de la configuration Cis, l'angle dièdre $H^3-C^3-C^4-H^4$ resterait égal à 30° ce qui se traduirait par une constante de couplage $^3J_{H^3-H^4}$ plus élevée. L'encombrement apporté par le groupe CH_3 étant moindre que celui dû à un reste phényle, l'interaction diaxiale-1,3 est moins importante que dans le cas de **2h**.

**Imines cycliques dérivées du 3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate d'alkyle 3 précurseurs de dipôles -1,3 ylures d'azométhines 3'*



Nous avons déjà indiqué que sur les neuf composés **3** préparés [1, 2], seuls cinq d'entre eux avaient pu être obtenus sous une forme diastéréochimique pure ou largement majoritaire (après épimérisation) pour pouvoir être analysée du point de vue stéréochimique. Les quatre autres (**3b** : $R^3=H$; $R^4=R^5=Ph$; $R^2=CH_3$), (**3c** : $R^3=H$; $R^4=CH_3$; $R^5=Ph$; $R^2=CH_3$), (**3e** : $R^3=CH_3$; $R^4=H$; $R^5=Ph$; $R^2=CH_3$) et (**3g** : $R^3=CH_3$; $R^4=R^5=Ph$; $R^2=CH_3$) existent à l'état de mélange de deux diastéréoisomères dont l'analyse en RMN s'est révélée trop complexe pour pouvoir être menée à bien.

Pour ne pas alourdir la présentation, nous n'avons donc retenu dans le tableau 3 que les paramètres des composés isolés à l'état pur ou caractérisés comme largement majoritaires ($> 90\%$) **3a**, **3d**, **3f**, **3h** et **3i**.

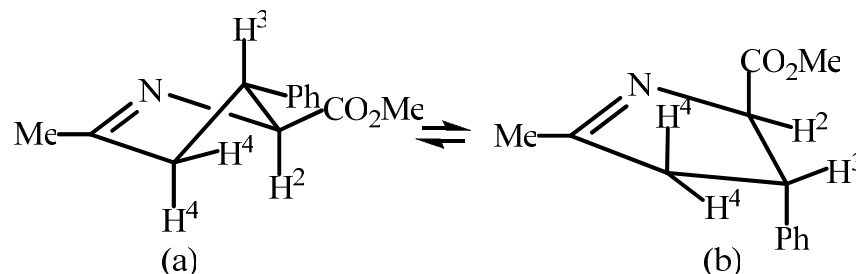
Tableau 3 : Paramètres de RMN ^1H des composés **3** (CDCl_3 sauf **3h** dissous dans $\text{DMSO } d_6$) (δ ppm/TMS, J en Hz)

Composés	R ²	H ³	R ³	H ⁴	R ⁴	H ²	R ⁵	H Arom.
3a R ⁵ =Ph R ³ =R ⁴ =H R ² =CH ₃	3,80 (s,3H)	Système de 2 x 16 transitions centré à 2,3 ppm		Système de 2 x 16 transitions centré à 3,1 ppm		4,95 (dddd) ³ J _{H2-H3} =8,0 ³ J _{H2-H3} =6,4 J _{H2-H4} =1,9 J _{H2-H4} =1,9	7,35-7,95 (m,5H)	
3d R ² =CH ₃ R ⁵ =R ³ =Ph R ⁴ =H	3,75 (s,3H)	3,87 (ddd,1H) J _{H3-H2} =7,9 J _{H3-H4} =9,5 J _{H3-H4} =6,5	-	3,61 (ddd,1H) J _{H4-H4} =17,5 J _{H4-H3} =9,5 J _{H4-H2} =1,8	3,12 (ddd,1H) J _{H4-H4} =17,5 J _{H4-H3} =6,5 J _{H4-H2} =1,7	4,93 (ddd,1H) J _{H2-H3} =7,9 J _{H2-H4} =1,87 J _{H2-H4} =1,7	7,15-8,00 (m,10H)	
3f R ² =R ⁵ =CH ₃ R ³ =Ph R ⁴ =H	3,75 (s,3H)	3,7 ppm Système non analy- sable masqué par OCH ₃		3,15 (dddq,1H) J _{H4-H4} =17,7 J _{H4-H3} =9,7 J _{H4-H2} =1,9 J _{H4-CH3} =0,5	2,71 (dddq,1H) J _{H4-H4} =17,7 J _{H4-H3} =7,1 J _{H4-H2} =1,6 J _{H4-CH3} =0,65	4,70 (dddq,1H) J _{H2-H3} =6,4 J _{H2-H4} =1,9 J _{H2-H4} =1,6 J _{H2-CH3} =1,3	2,14 doublet élargi	7,00-7,40 (m,5H)
3h R ³ =R ⁵ =R ⁴ =Ph R ² =CH ₃	3,67 (s,3H)	4,19 (d,1H) J _{H3-H2} =10,3	-	3,38 (s,1H) J _{H4-H3} =9,7	-	4,95 (d,1H) J _{H2-H3} =10,3	6,85-7,95 (m,15H)	
3i R ² =CH ₂ CH ₃ R ³ =R ⁵ =Ph R ⁴ =CH ₃	1,28 (t,3H) 4,24 (q,2H) J=7,15	3,38 (dd,1H) J _{H3-H2} =5,5 J _{H3-H4} =5,5	-	3,54 (ddq,1H) J _{CH-CH3} =7,1 J _{H4-H3} =5,5 J _{H4-H2} =12,0	1,35 (d,3H) J _{CH3-H4} =7,1	4,92 (dd,1H) J _{H2-H3} =5,5 J _{H2-H4} =1,2	7,15-7,90 (m,10H)	

L'analyse de ces paramètres de RMN ^1H combinée à l'examen des modèles moléculaires de DREIDING nous a permis de proposer une stéréochimie configurationnelle et conformationnelle pour chacun des composés **3**. Nous ne traiterons pas le cas de **3a** qui ne peut présenter qu'un seul diastéréoisomère puisqu'il n'existe qu'un seul centre de chiralité, dont les valeurs des déplacements chimiques des protons H³, H^{3'}, H⁴ et H^{4'} concordent avec celles de la littérature pour des produits analogues sans pour autant déterminer les différents couplages entre eux. [5-8].

5-Méthyl-3-phényl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle **3f**

Après épimérisation par chauffage de **3f** dans le toluène, le diastéréoisomère le plus stable représente 90% du mélange comme le montre la figure 4. La figure 5 représente un étalement de la partie du spectre entre 4,60 et 5,10 ppm des protons H² des deux diastéréoisomères Cis et Trans. C'est l'isomère Cis qui est minoritaire comme l'indique la valeur du déplacement chimique de H² ($\delta = 4,99$ ppm) plus élevée que celle du même proton H² ($\delta = 4,70$ ppm) dans l'isomère Trans dont le groupe phényle en -3 blinde le proton H². De plus, les valeurs des constantes de couplage entre le proton H³ et les protons H², H⁴ et H^{4'} sont respectivement égales à J_{H3-H2} = 6,4 Hz, J_{H3-H4} = 9,7 Hz et J_{H3-H4'} = 7,1 Hz correspondant à des valeurs relativement fortes et en tout cas très différentes de 0. C'est donc la conformation (a) qui est privilégiée plutôt que la conformation (b) où les angles dièdres H²-C²-C³-H³ et H³-C³-C⁴-H^{4'} sont proches de 90°.



Grâce à des expériences de double-irradiation, nous avons également pu avoir accès aux constantes de couplage longue distance :

- du type ^4J entre le groupe méthyle en -5 et les deux protons H⁴ et H^{4'} d'une part et entre H² et H⁴, H^{4'} d'autre part. Ces constantes ont des valeurs conformes à ce qui a été signalé dans la littérature [12, 13] pour une disposition analogue.

- du type ^5J entre H² et CH₃ en -5. Ce couplage longue distance de type homoallylique via la double-liaison C=N est décrit par Albrecht et al. [14, 15].

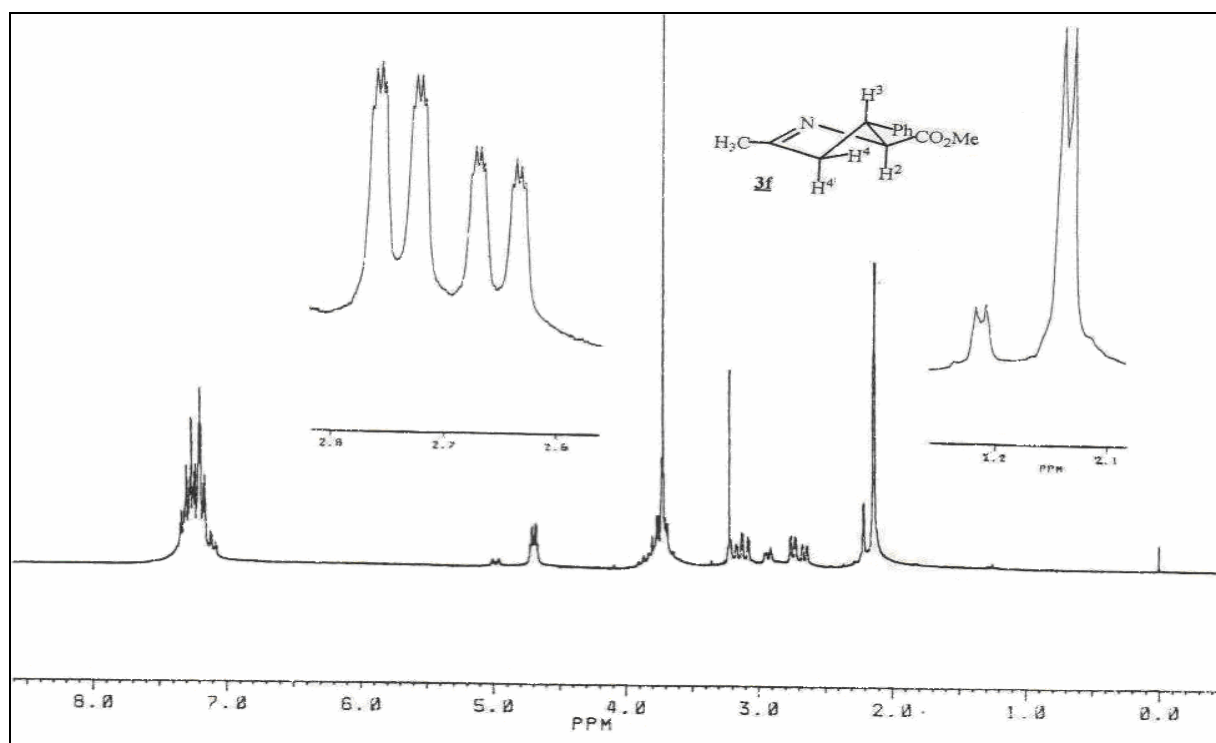


Figure 4 : Spectre de RMN ^1H des deux diastéréoisomères Cis et Trans de **3f** avec étalements de signaux.

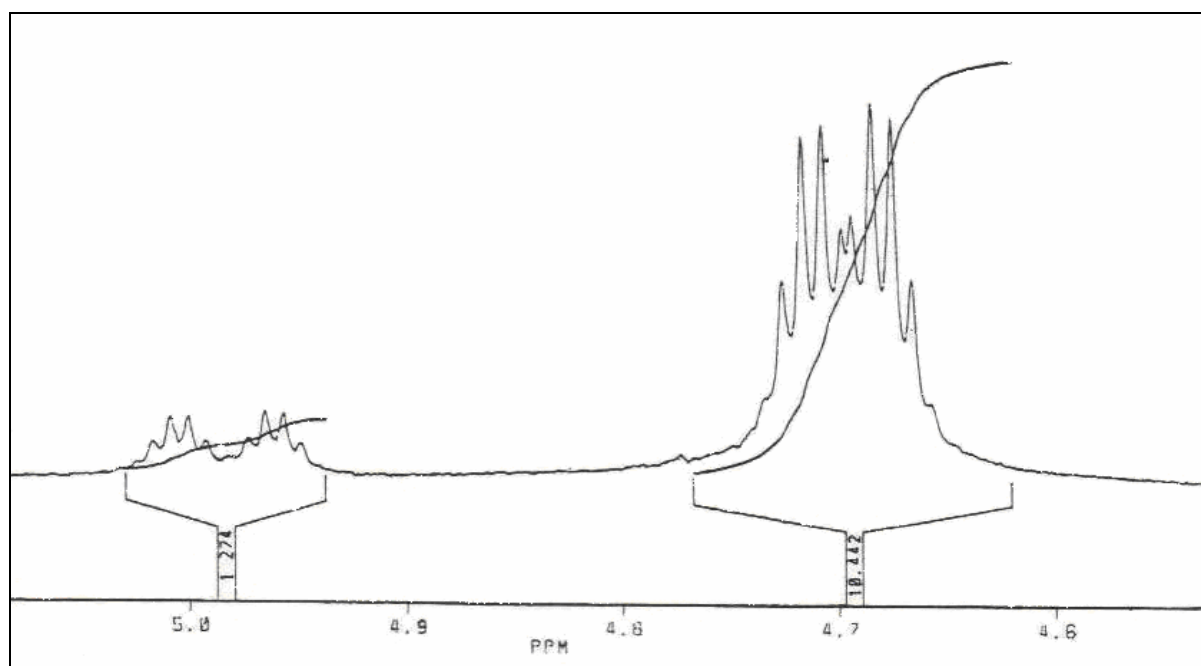
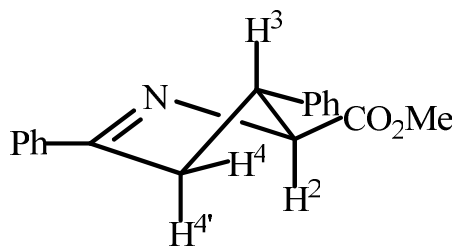


Figure 5 : Représentation de l'étalement de la partie du spectre de RMN ^1H entre 4,60 et 5,10 ppm des protons H^2 des deux diastéréoisomères Cis et Trans de **3f**.

3,5-Diphényl-3,4-dihydro-2H pyrrole-2-carboxylate de méthyle 3d

Le spectre de RMN ^1H est tracé à partir du produit brut résultant de l'épimérisation où l'isomère majoritaire représente 90% du mélange. L'isomère minoritaire présente une valeur du déplacement chimique de H^2 ($\delta = 5,25$ ppm) plus élevé que celle du même proton H^2 ($\delta = 4,53$ ppm) alors que Choong et al. [4] ont trouvé 4,89 ppm pour le même proton de l'isomère majoritaire : pour celui-ci le groupe phényle en -3 exerçant un effet blindant est donc en position Trans du groupe méthoxycarboxyle. Ce n'est pas étonnant puisqu'il s'agit d'un composé très analogue au précédent (**3f**) où le groupe $\text{R}^5 = \text{CH}_3$ a été ici remplacé par un groupe $\text{R}^5 = \text{Ph}$.

De plus on retrouve des constantes de couplages $J_{\text{H}^2-\text{H}^3}$, $J_{\text{H}^3-\text{H}^4}$ et $J_{\text{H}^3-\text{H}^4'}$ dont les valeurs sont très proches de celles relevées pour **3f**. On peut donc retenir la même stéréochimie pour **3d**.



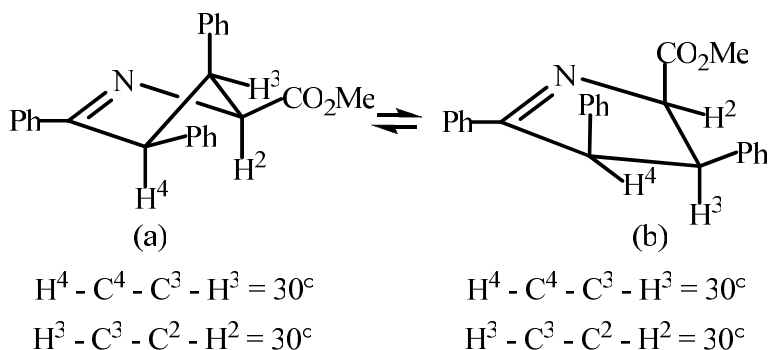
La seule différence réside dans la disparition de la multiplicité introduite par les couplages avec le groupe $R^5 = CH_3$ dans le composé **3f**.

3,4,5-Triphényl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate de méthyle 3h

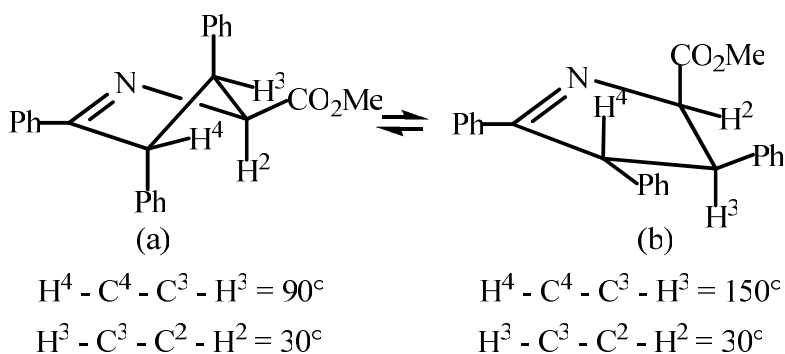
Ici on isole un seul composé à l'état pur dont le point de fusion est élevé ($F = 220^\circ C$). De plus il est peu soluble dans $CDCl_3$ et le spectre de RMN 1H a été tracé à partir d'une solution dans $DMSO D_6$. L'absence d'autres diastéréoisomères ne permet pas de comparer les déplacements chimiques du proton H^2 de chacun d'eux.

Il faut alors examiner les modèles de DREIDING des quatre diastéréoisomères possibles par suite de l'existence de trois centres de chiralité. Ces structures sont représentées ci-après sous la forme de deux conformères (a) et (b) :

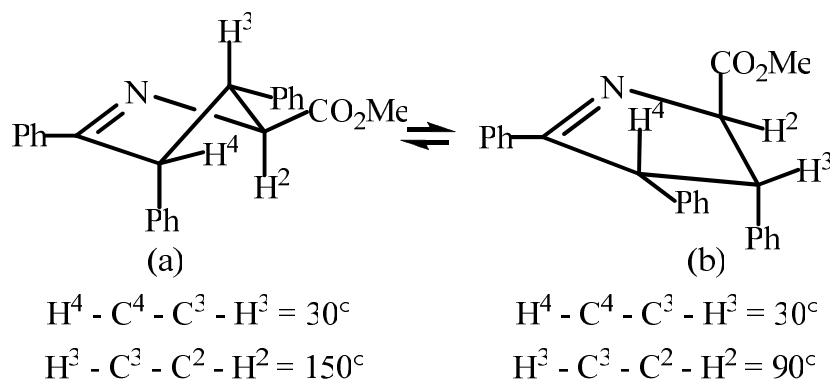
Cis-Cis : I



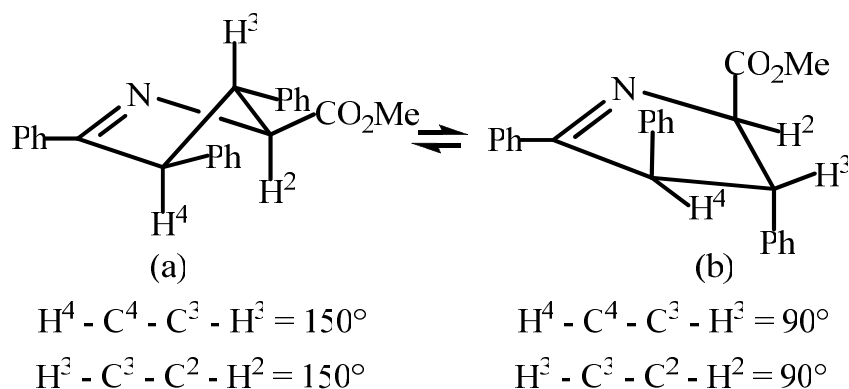
Cis-Trans : II



Trans-Cis : III



Trans-Trans : IV

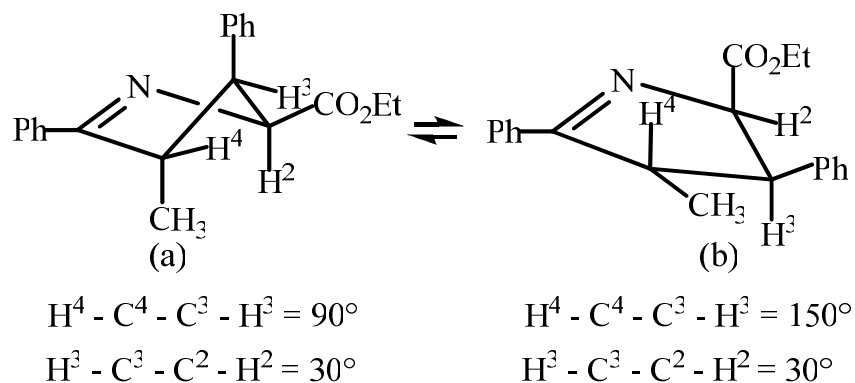


Les valeurs des constantes de couplage observées $^3J_{H_2-H_3}=10,3$ Hz et $^3J_{H_3-H_4}=0$ Hz ne sont compatibles qu'avec la stéréochimie représentée par IIa. Le stéréoisomère isolé pour **3h** présente donc une disposition Cis pour les groupes CO₂Me en -2 et Ph en -3 et une disposition Trans pour les deux groupes phényles en -3 et -4. Ces deux derniers se trouvent en position de type Trans-diaxiale.

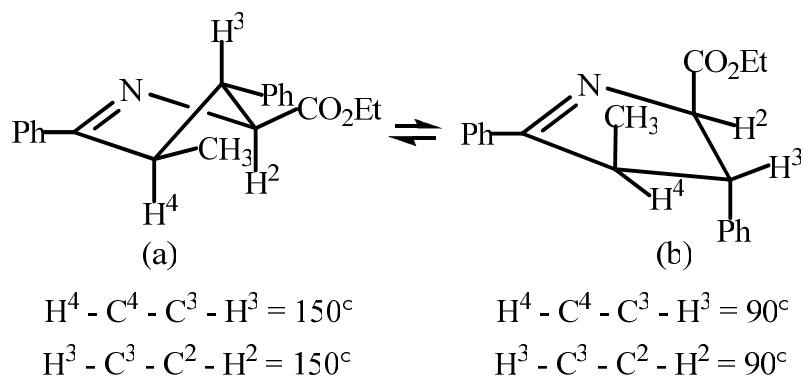
3,5-Diphényl-4-méthyl-3,4-dihydro-2H-pyrrole-2-carboxylate d'éthyle 3i

Ici aussi on n'isole qu'un seul diastéréoisomère par transformation du diester cyclique **2i** dont la configuration Trans des groupes phényle en -3 et méthyle en -4 n'est pas modifiée par cette transformation. La structure du composé **3i** doit donc être l'une ou l'autre des deux configurations Cis-Trans ou Trans-Trans représentées ci-dessous :

Cis-Trans : II



Trans-Trans : IV



Les valeurs des constantes de couplage $^3J_{H_2-H_3}=^3J_{H_3-H_4}=5,5$ Hz représentent une valeur moyenne entre 0 et 10 Hz. On peut donc valablement retenir la disposition IV (Trans-Trans) où l'oscillation entre les conformations (a) et (b) aura pour effet de « moyenner » les deux constantes de couplage alors que pour la disposition II (Cis-Trans) la constante $^3J_{H_2-H_3}$ resterait proche de 10 Hz.

4. Conclusion

L'analyse des paramètres de la spectrométrie RMN ^1H combinée à l'examen des modèles de DREIDING nous a permis de proposer une structure configurationnelle et conformationnelle pour chacun des composés étudiés.

En effet, nous avons montré, pour le composé **1a**, que les groupes CO_2Et sont diastéréotopiques du fait de la présence d'un atome d'azote chiral lié par liaison hydrogène intramoléculaire notamment avec le groupe carbonyle du reste $\text{R}^5-\text{C}=\text{O}$. Pour le reste des composés **1**, on peut valablement retenir la conformation (A) qui assure à la fois l'existence de cette liaison hydrogène et la disposition la moins encombrée.

En ce qui concerne les diesters cycliques **2**, les composés **2a** et **2i** qui se présentent sous une configuration Trans, en solution oscillent entre les deux conformations (a) et (b) qui rendent les deux groupes éthoxycarbonyles équivalents alors que pour le composé **2d**, la conformation à l'état solide est celle où le groupe phényle en position -3 est en position pseudo-équatoriale et l'atome H^3 en position pseudo-axiale ce qui privilégie la conformation (b). L'utilisation des modèles de DREIDING pour le composé **2h** de configuration Trans et la valeur de $^3\text{J}_{\text{H}^3-\text{H}^4} = 8,2$ Hz militent en faveur de la conformation (b) où le groupe phényle en position -4 est en position pseudo-équatoriale.

Pour les monoesters **3**, le composé **3f** majoritaire de configuration Trans et dont le groupe phényle en -3 blinde le proton H^2 présente la conformation (a) qui est privilégiée plutôt que la conformation (b) où les angles dièdres $\text{H}^2-\text{C}^2-\text{C}^3-\text{H}^3$ et $\text{H}^3-\text{C}^3-\text{C}^4-\text{H}^4$ sont proches de 90° . Le composé **3d** est, de même, de configuration Trans mais avec la conformation (a) privilégiée.

Grâce à des expériences de double-irradiation, nous avons pu accéder aux constantes de couplage longue distance de type ^4J entre le groupe méthyle en -5 et les protons H^4 et $\text{H}^{4'}$ et entre H^2 et ces mêmes protons H^4 et $\text{H}^{4'}$ et de type ^5J entre H^2 et CH_3 en -5, couplage de type homo allylique via la double liaison $\text{C}=\text{N}$.

L'examen des modèles de DREIDING des quatre diastéréoisomères possibles de **3h** par suite de l'existence de trois centres de chiralité et les valeurs des constantes de couplage observées $^3\text{J}_{\text{H}^2-\text{H}^3} = 10,3$ Hz et $^3\text{J}_{\text{H}^3-\text{H}^4} = 0$ Hz ne sont compatibles qu'avec la stéréochimie Cis-Trans avec la conformation (a) privilégiée et qui adopte une disposition Cis pour le groupe CO_2Me en -2 et phényle en -3 et une disposition Trans pour les deux groupes phényles en -3 et -4. Ces deux derniers se trouvent en position de type Trans-diaxiale.

En fin, les valeurs des constantes de couplage $^3\text{J}_{\text{H}^2-\text{H}^3} = ^3\text{J}_{\text{H}^3-\text{H}^4} = 5,5$ Hz nous permettent de retenir valablement la configuration Trans-Trans pour le seul diastéréoisomère **3i** où on note une oscillation entre les conformations (a) et (b).

Références

1. Lakhlifi T., Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, Besançon, France (1989)
2. Lakhlifi T., Sedqui A., Fathi T., Laude B., Robert J. F., *Can. J. Chem.*, (1994) 1417
3. Cheruku S. R., Padmanilayam M. P., Vennerstrom J. L., *Tetrahedron Letters*, 44 (2003) 3701-3703
4. Choong L. Y., Olmstead M. M., Tantillo D. J., Kurth M. J., *Tetrahedron Letters*, 47 (2006) 477-481
5. Faugoux V., Génisson Y., Salma Y., Constant P., Baltas M., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15 (2007) 5866.
6. Mikami T., Narasaka K., *C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie/Chemistry*, 4 (2001) 477.
7. Busqué F., De March P., Figueredo M., Font J., Gallagher T., Milan S., *Tetrahedron: Asymmetry*, 13 (2002) 437.
8. Verniest G., Claessens S., De Kimpe N., *Tetrahedron*, 61 (2005) 4631.
9. Birouk M., Thèse de Doctorat ès-Sciences Physiques, Besançon, France (1988)
10. Laarif A., Théobald F. F., Birouk M., Robert J. F., *Acta Cryst.*, C40 (1984) 1278.
11. Birouk M., Harraga S., Panouse J. P., Robert J. F., Damelin-court M., Théobald F., Mercier R., Panouse J. J., *Eur. J. Med. Chem.*, 26 (1991) 91.
12. Nakanishi K., Schooley D. A., Koreeda M., Muira I., *J. Amer. Chem. Soc.*, 94 (1972) 2865
13. Barfield M., *J. Chem. Phys.*, 41 (1964) 3825.
14. Ahlbrecht H., Blecher J., Hronke P., *Tetrahedron Lett.*, (1969) 439.
15. Ahlbrecht H., Fischer S., *Tetrahedron*, (1970) 4777.

(2010) www.jmaterenvironsci.com