

# Le tris(tétraphénylimidodiphosphinate) de gadolinium, $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ , nouveau réactif de relaxation pour l'étude structurale des acides carboxyliques linéaires et polycycliques et des phénols

Latifa Barkaoui<sup>1</sup>, M'hamed Charrouf<sup>2</sup>, Marie-Noëlle Rager<sup>1</sup>,  
Bernard Denise<sup>3</sup>, Nicole Platzer<sup>4\*</sup>, Henri Rudler<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup> Université Hassan-II, Faculté des sciences et techniques Mohammedia, BP 146, 20650 Mohammedia;

<sup>2</sup> Université Hassan-II, Faculté des sciences Ben-M'sik, BP 7795, 20650 Casablanca, Maroc;

<sup>3</sup> Laboratoire de chimie organique et organométallique, Ura 408, Université Pierre-et-Marie-Curie;

<sup>4</sup> Laboratoire de chimie structurale organique et biologique, EP 103, Université Pierre-et-Marie-Curie,

4, place Jussieu, 75252 Paris cedex 05, France

(Reçu le 7 mai 1996; accepté le 6 janvier 1997)

**Summary** — Tris(tetraphenylimidodiphosphinato)gadolinium,  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ , a new relaxation reagent for structural studies of acyclic and polycyclic carboxylic acids and phenols. Tris(tetraphenylimidodiphosphinato)gadolinium,  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ , is a relaxation reagent that gives labile complexes in solution with carboxylic acids and phenols. A study of the longitudinal relaxation of the carbons in a substrate in the presence of this reagent allows a simple analysis of the spectrum. Information on relative configurations and conformation can be obtained.

**gadolinium chelate / NMR / relaxation / carboxylic acid / phenol**

**Résumé** — Le tris(tétraphénylimidodiphosphinate) de gadolinium  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ , réactif de relaxation formé en solution des complexes labiles avec les acides carboxyliques et avec les phénols. L'étude de la relaxation longitudinale des carbones du substrat en présence de ce réactif permet une analyse simple du spectre RMN  $^{13}\text{C}$ . Elle donne accès à des informations sur les configurations relatives et sur la conformation.

**gadolinium chélate / RMN / relaxation / acide carboxylique / phénol**

## Introduction

Un ligand à polyèdre de coordination inorganique, le tétraphénylimidodiphosphinate noté ttip,  $\text{N}[(\text{P}=\text{O})\text{Ph}_2]_2^-$  a permis l'obtention de chélates de lanthanide de formule générale  $\text{Ln}(\text{tpip})_3$  [1]. Le chélate  $\text{Pr}(\text{tpip})_3$  est un remarquable réactif de déplacement chimique pour l'étude en RMN  $^1\text{H}$  des acides carboxyliques et carboxylates [2-4]. En RMN  $^{13}\text{C}$ , les déplacements chimiques induits sont toujours plus faibles et plus difficiles à interpréter. Il est préférable d'utiliser un réactif de relaxation [5]. Associé au cation gadolinium, le ligand ttip donne le complexe  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ . Nous proposons l'utilisation en RMN  $^{13}\text{C}$  de ce nouveau réactif pour l'étude des acides carboxyliques et des phénols, qui décomposent les chélates à ligands  $\beta$ -dicétoniques.

Deux acides et deux phénols relativement simples, l'acide citronellique et l'acide laurique, le 4-chloro-2-isopropyl-5-méthylphénol et le 2,3-diméthyl-5-hydroxybenzofuranne (schéma 1) ont permis de tester le réactif. Trois acides polycycliques ont ensuite été examinés : les acides oléanolique et glycyrrhétinique dans lesquels le groupe carboxylique est lié directement au

système cyclique, puis l'acide chénodéoxycholique dans lequel le groupe carboxylique est situé à l'extrémité d'une chaîne latérale.

## Résultats et discussion

En RMN  $^{13}\text{C}$  il est difficile d'obtenir des résultats significatifs en utilisant un réactif de déplacement chimique compte tenu des concentrations élevées à mettre en œuvre en substrat et, par conséquent, en réactif.

L'efficacité des réactifs de relaxation est habituellement si grande que les concentrations nécessaires pour obtenir des modifications des temps de relaxation sont faibles [6, 7]. L'utilisation de ces réactifs de relaxation en RMN  $^{13}\text{C}$  offre la possibilité d'étudier directement le squelette carboné d'une molécule en examinant les variations des vitesses de relaxation longitudinale  $R_1$  et transversale  $R_2$ .

Globalement le phénomène de relaxation peut être caractérisé en présence du chélate  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$  par la vitesse de relaxation  $R_1^{\text{obs}} = 1/T_1^{\text{obs}}$ . Un échange rapide existe en solution entre substrat associé au chélate et

\* Correspondance et tirés à part

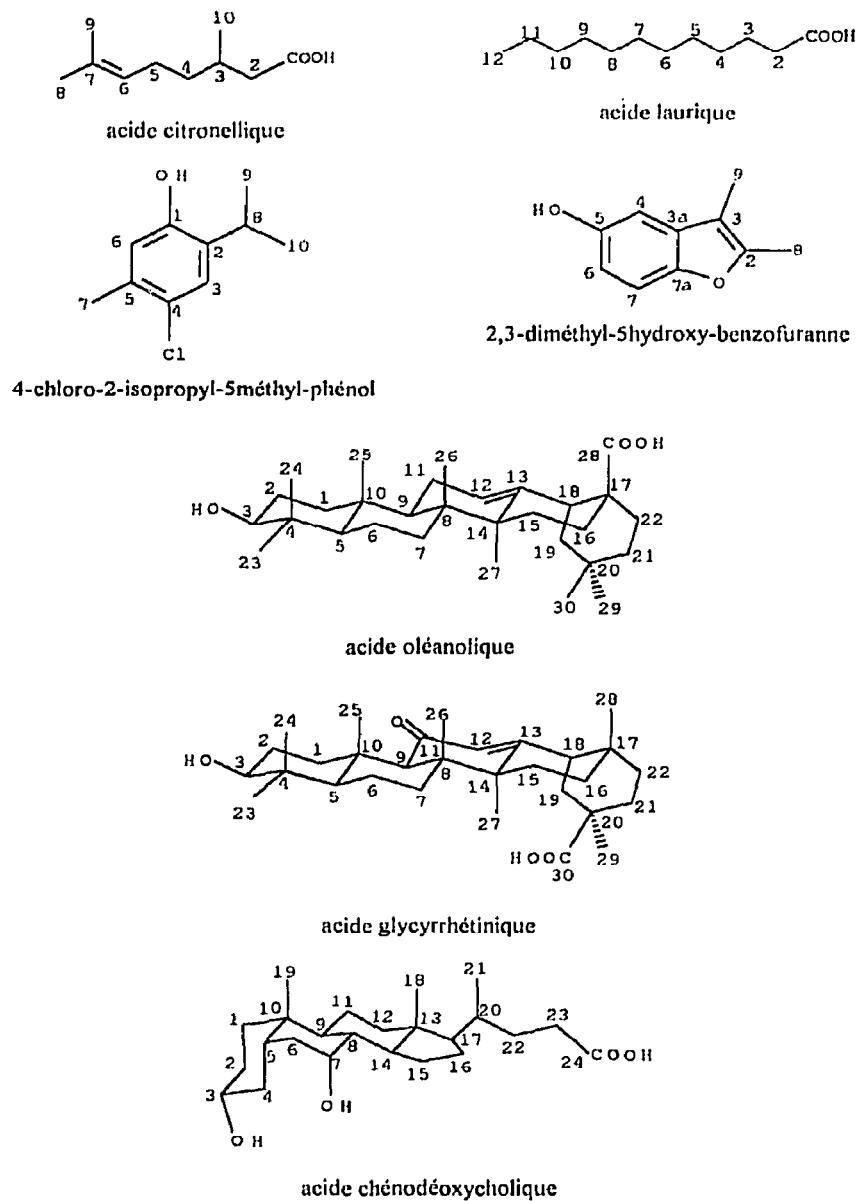


Schéma 1

substrat libre. Pour les noyaux d'une molécule de substrat associée au chélate, la relaxation est assurée par l'interaction spécifique avec le gadolinium, tout autre mécanisme de relaxation devenant négligeable. La vitesse de relaxation,  $R_1^M = 1/T_1^M$ , dépend d'un seul facteur géométrique  $r^{-6}$ ,  $r$  étant la distance entre le cation  $Gd^{3+}$  et le noyau examiné. La vitesse de relaxation d'un noyau dans les molécules de substrat non associées au réactif de relaxation est  $R_1^L = 1/T_1^L$ . En pondérant les deux contributions en fonction des concentrations des espèces associée et libre, respectivement très peu différentes de  $[L_0]$  et  $[S_0]$ , concentrations globales en chélate et en substrat, (eu égard aux très faibles concentrations en chélate mises en jeu), on obtient donc  $R_1^{obs} = R_1^L + R_1^M \times [L_0]/[S_0]$ . En fait il existe deux contributions à la relaxation des noyaux dans les molécules non associées au chélate : la relaxation qui

existe en l'absence du chélate,  $R_1^0$ , et qui dépend des caractéristiques du noyau dans la molécule puis la relaxation non spécifique,  $R_1^g$ , induite par la présence du gadolinium dans la solution et qui varie peu d'un atome à l'autre, sauf effets stériques majeurs. Pour comparer les différents noyaux entre eux, il est possible de s'affranchir du terme variable  $R_1^0$  en examinant les différences  $R_1^{obs} - R_1^0$  ou bien les différences  $\Delta R_1^{obs}$  entre les valeurs de  $R_1^{obs}$  correspondant à deux rapports de concentration  $[L_0]/[S_0]$ .

Il est également possible d'exploiter l'influence du chélate  $Gd(\text{tpip})_3$  sur les temps de relaxation transversale en déterminant les largeurs des raies à mi-hauteur ( $\Delta v_{1/2} = 1/\pi T_2$ ) des signaux du substrat à différentes concentrations en chélate. L'élargissement des raies des carbones proches du site de complexation est remarquable dès les premières additions du chélate. Cette

méthode est toutefois très imprécise pour les carbones éloignés du site de complexation et l'étude des vitesses de relaxation longitudinale lui a été préférée.

### Acides acycliques

#### • Acide citronellique

L'étude de la relaxation en présence du chélate a tout d'abord été effectuée pour l'acide citronellique. Les vitesses de relaxation des différents carbones de l'acide seul (0,5 M dans  $\text{CDCl}_3$ ) et les vitesses de relaxation déterminées pour deux concentrations différentes en chélate sont reportées dans le tableau I.

Les variations très importantes des vitesses de relaxation pour de faibles additions de chélate montre l'efficacité de ce dernier. La vitesse de relaxation  $R_1^{\text{obs}}$  diminue avec l'éloignement du carbone par rapport au site de complexation de C2-C7, C10 s'intercalant entre C3 et C4. Il n'en est plus de même pour les sites les plus éloignés, C8 et C9, qui ont des vitesses de relaxation supérieures à celle de C7. La contribution de la relaxation propre à la molécule,  $R_1^0$ , doit être prise en considération. En ce qui concerne les groupes méthyles 8 et 9, la vitesse de relaxation  $R_1^0$  du carbone du méthyle 8 est plus grande que celle du carbone du méthyle 9. Il a en effet été montré que la barrière de rotation pour un groupe méthyle porté par un carbone éthylénique est plus élevée s'il est en position *cis* par rapport à un hydrogène que s'il est en position *cis* par rapport à un groupe alkyle. En conséquence, le temps de corrélation effectif pour le mouvement de réorientation du groupe méthyle est plus long et la vitesse de relaxation est donc plus grande dans le premier cas que dans le second [8, 9]. Il est donc normal que la vitesse de relaxation  $R_1^0$  soit plus grande pour C8 que pour C9. Après addition du réactif, l'ordre reste le même pour  $R_1^{\text{obs}}$ , bien que le méthyle 8 soit plus éloigné que le méthyle 9 du cation  $\text{Gd}^{3+}$ . Dans le groupe terminal, le carbone quaternaire C7, qui a la plus faible vitesse de relaxation en absence de chélate, garde également la plus faible vitesse de relaxation après addition de chélate, bien qu'il soit plus proche du cation  $\text{Gd}^{3+}$  que C8 et C9. Il apparaît donc impératif d'éliminer, surtout pour les carbones éloignés du site de complexation, l'effet du mécanisme de relaxation dipolaire propre à la molécule en calculant les

variations des vitesses de relaxation,  $R_1^{\text{obs}} - R_1^0$ . Elles diminuent effectivement en fonction de l'éloignement des carbones par rapport au groupe carboxylique de C2 à C7 puis C9 et finalement C8 et tendent vers une limite qui représentera l'interaction non spécifique avec le gadolinium présent dans la solution. L'effet intrinsèque de la relaxation électronique est le paramètre dominant uniquement pour les carbones les plus proches du site d'association C2-C5 et C10.

#### • Acide laurique

L'attribution des signaux du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  de l'acide laurique est, dans un premier temps, faite sur la base des effets de déplacement chimique [10]. Cette attribution reste toutefois délicate en ce qui concerne les atomes C6-C9 pour lesquels les déplacements chimiques se situent entre 29,42 et 29,68 ppm.

Compte tenu de l'association des molécules d'acide par liaison hydrogène, la mobilité séquentielle s'accroît le long de la chaîne du C2 au C12. Les valeurs de  $R_1^0 = 1/T_1^0$  pour les méthylènes doivent donc diminuer du C2 au C11. Les mesures obtenues pour les carbones de déplacement chimique  $\delta = 29,52$  et 29,42 ppm se situent correctement sur la courbe tracée pour  $R_1^0$  en fonction de la position des carbones dans la chaîne, s'ils sont attribués respectivement aux carbones C6 et C8. Les deux signaux superposés à 29,68 ppm correspondraient alors aux carbones C7 et C9. Ces carbones n'ont pas été pris en considération dans l'étude ultérieure.

Les temps de relaxation ont été mesurés pour différentes concentrations en chélate de gadolinium. Les valeurs de  $R_1^{\text{obs}}$  sont reportées dans le tableau II.

Les graphes obtenus en portant  $R_1^{\text{obs}} - R_1^0$  ou  $\Delta R_1^{\text{obs}}$  en fonction de la position du carbone dans la chaîne illustrent chacune des deux possibilités d'exploitation des résultats (fig 1 et 2). Pour les noyaux proches du site de complexation, C2-C4, le mécanisme de relaxation dominant résulte de l'interaction électronique spécifique. Pour les carbones C5 et C6, ce mécanisme n'est plus prépondérant. Enfin l'interaction spécifique entre le gadolinium et les noyaux devient très faible pour les carbones les plus éloignés du site de complexation. La différence  $R_1^{\text{obs}} - R_1^0$  tend alors vers une limite qui représente donc l'interaction non spécifique

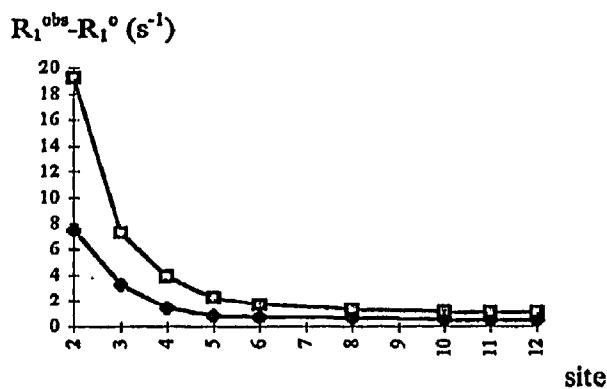
Tableau I. Acide citronellique. Vitesse de relaxation longitudinale (en  $\text{s}^{-1}$ ),  $R_1^0$ ,  $R_1^{\text{obs}}$  et variation de la vitesse de relaxation des carbones ( $R_1^{\text{obs}} - R_1^0$ ) en présence du chélate  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ .

[ $\text{L}_0$ ]/[ $\text{S}_0$ ]		Site $\delta$ (ppm)								
		C2	C3	C4	C5	C6	C7	C9	C8	C10
0	$R_1^0$	41,5	29,9	36,8	25,5	124,2	131,7	17,7	25,7	19,6
	$R_1^{\text{obs}}$	0,74	0,44	0,62	0,49	0,26	0,05	0,10	0,24	0,55
$0,85 \cdot 10^{-2}$	$R_1^{\text{obs}}$	5,9	3,0	1,8	1,2	0,75	0,49	0,52	0,64	2,3
	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	5,2	2,6	1,2	0,7	0,49	0,44	0,42	0,40	1,7
$1,61 \cdot 10^{-2}$	$R_1^{\text{obs}}$	11	5,3	2,9	1,9	1,23	0,88	0,90	0,97	3,8
	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	10	4,9	2,3	1,4	0,97	0,83	0,80	0,73	3,3

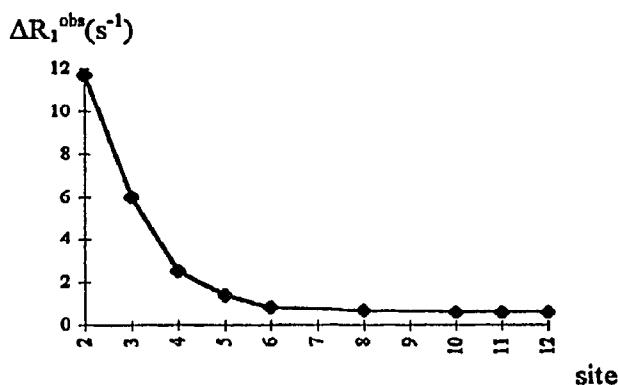
**Tableau II.** Acide laurique. Temps et vitesse de relaxation longitudinale des carbones,  $T_1^0$  (en s) et  $R_1^0$  (en  $s^{-1}$ ), vitesse de relaxation  $R_1^{\text{obs}}$  (en  $s^{-1}$ ) et variation de la vitesse de relaxation  $\Delta R_1^{\text{obs}}$  en présence du chélate  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ .

$[L_0]/[S_0]$	Site $\delta$ (ppm)											
	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	
0	34,20	24,77	29,17	29,33	29,52	29,68	29,42	29,68	32,00	22,76	14,13	
$T_1^0$	1,21	1,44	1,59	1,70	2,10	*	2,96	*	3,81	4,83	5,74	
$R_1^0$	0,82	0,69	0,63	0,59	0,54		0,34		0,26	0,21	0,17	
$8 \cdot 10^{-3}$	$R_1^{\text{obs}}$	8,3	4,0	2,0	1,4	1,26		1,19		0,75	0,67	0,61
$2,1 \cdot 10^{-3}$	$R_1^{\text{obs}}$	20	10	4,5	2,8	2,1		1,85		1,35	1,26	1,22
	$\Delta R_1^{\text{obs}}$	12	6,0	2,5	1,4	0,84		0,66		0,60	0,59	0,61

\* Signaux confondus : la mesure des temps de relaxation ne peut être effectuée.



**Fig 1.** Différence ( $R_1^{\text{obs}} - R_1^0$ ) entre les vitesses de relaxation mesurées en présence et en absence du chélate ( $[L_0]/[S_0] = 8 \cdot 10^{-3}$  -◆- ;  $2,1 \cdot 10^{-3}$  -□-).



**Fig 2.** Différence  $\Delta R_1^{\text{obs}}$  entre les vitesses de relaxation mesurées pour deux rapports de concentrations ( $[L_0]/[S_0] = 2,1 \cdot 10^{-3}$  et  $8 \cdot 10^{-3}$ ).

cation/noyau. De même,  $\Delta R_1^{\text{obs}}$  tend vers une limite qui représente la variation de l'interaction non spécifique cation/noyau en fonction du rapport  $[L_0]/[S_0]$ . La contribution de la relaxation de la molécule isolée étant

éliminée par l'une ou l'autre des méthodes proposées, l'effet spécifique du gadolinium est interprété sans ambiguïté.

La seule mesure des temps de relaxation en présence du chélate à deux concentrations différentes semble donc être suffisante pour permettre l'attribution de tous les carbones d'un acide de taille moyenne.

#### Phénols

L'étude des phénols en présence du réactif de déplacement chimique  $\text{Pr}(\text{tpip})_3$  a montré que l'association avec ce groupe fonctionnel est beaucoup moins forte qu'avec un acide carboxylique. Il était donc intéressant de vérifier si le réactif  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$  restait efficace pour l'étude de ce type de substrat.

Les résultats obtenus sont présentés pour deux phénols d'acidité nettement différente.

#### • 4-Chloro-2-isopropyl-5-méthylphénol

Les vitesses de relaxation sont reportées dans le tableau III. L'effet du chélate est très significatif, à condition d'utiliser un rapport molaire  $[L_0]/[S_0]$  un peu plus élevé que pour les acides. Les vitesses de relaxation ne sont pas significativement différentes pour chacun des carbones des couples C1/C6, C2/C5 et C3/C4. Le cation gadolinium est donc en moyenne situé sur la droite qui passe par le milieu des liaisons C1-C6 et C3-C4. Les interactions stériques entre le chélate et le groupe isopropyle sont alors minimisées.

#### • 5-Hydroxy-2,3-diméthylbenzofurane

L'effet du réactif est plus modeste pour ce phénol très peu acide que pour le 4-chloro-2-isopropyl-5-méthylphénol, mais des variations très significatives des vitesses  $R_1^{\text{obs}}$  subsistent en fonction de la position des carbones (tableau IV). La différence systématique relevée entre les carbones symétriquement disposés par rapport à l'axe C5/O, c'est-à-dire entre C4 et C6, C3a et C7, montre de nouveau une orientation légèrement privilégiée du substrat dans le complexe. L'importance des interactions stériques lors de l'association chélate/substrat est encore manifeste.

**Tableau III.** 4-Chloro-2-isopropyl-5-méthylphénol. Vitesse de relaxation longitudinale des carbones  $R_1^{\text{obs}}$  (en  $\text{s}^{-1}$ ) et variation de la vitesse de relaxation  $\Delta R_1^{\text{obs}}$  en présence du chélate  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ .

$[L_0]/[S_0]$	Site $\delta$ (ppm)								
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9, C10
	151,2	133,8	126,9	125,9	134,0	117,8	19,5	26,9	22,5
$2 \cdot 10^{-2}$									
$R_1^{\text{obs}}$	12,5	3,8	2,3	2,1	4,2	12,5	3,3	2,8	2,2
$7 \cdot 10^{-2}$									
$R_1^{\text{obs}}$	50	14	7,1	7,1	14	50	11	10	7
$\Delta R_1^{\text{obs}}$	38	10	4,8	5,0	10	38	7,7	7,2	4,8

**Tableau IV.** 5-Hydroxy-2,3-diméthylbenzofurane. Vitesse de relaxation longitudinale des carbones  $R_1^{\text{obs}}$  (en  $\text{s}^{-1}$ ) et variation de la vitesse de relaxation  $\Delta R_1^{\text{obs}}$  en présence du chélate  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ .

$[L_0]/[S_0]$	Site $\delta$ (ppm)									
	C2	C3	C3a	C4	C5	C6	C7	C7a	C8	C9
	151,8	109,7	131,5	104,2	151,2	111,4	110,8	149,0	11,9	7,9
$0,9 \cdot 10^{-2}$										
$R_1^{\text{obs}}$	0,25	0,23	0,36	0,83	1,04	0,95	0,50	0,25	0,29	0,42
$4,6 \cdot 10^{-2}$										
$R_1^{\text{obs}}$	0,90	1,14	1,7	3,6	5,6	4	1,9	1,3	1,0	1,4
$\Delta R_1^{\text{obs}}$	0,65	0,9	1,3	2,8	4,6	3,0	1,4	1,0	0,7	1,0

Le chélate de gadolinium, réactif de relaxation utilisé en RMN  $^{13}\text{C}$ , peut donc être un outil intéressant d'analyse structurale, aussi bien pour les phénols que pour les acides.

#### Acides polycycliques

##### • Acide oléanolique

L'acide oléanolique de formule  $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_3$  a été précédemment étudié en présence du chélate  $\text{Pr}(\text{tpip})_3$  comme réactif de déplacement chimique [11]. L'étude du squelette carboné est complétée par l'utilisation du réactif de relaxation  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ . Les résultats sont relevés dans le tableau V.

La complexation avec le chélate de gadolinium se fait d'une manière privilégiée au niveau du groupe carboxylique. Le carbone de ce groupe étant alors très fortement relaxé, le signal est très élargi dès la première addition de chélate et à peine décelé à partir de la deuxième addition. Les mesures de temps de relaxation ne peuvent être effectuées pour ce carbone.

Une complexation secondaire est observée au niveau du groupe hydroxyle porté par le C3 ainsi que le montre la valeur élevée de la vitesse de relaxation de ce carbone en présence du chélate.

Les résultats concernant les cycles B-E appellent les remarques ci-après. Pour les carbones quaternaires, les effets de relaxation diminuent dans l'ordre C17, C13, C14, C8, C20 et C10. Il apparaît que, lors de l'association, il y a une orientation privilégiée du chélate au dessus des cycles D et C. Pour les carbones tertiaires, l'effet du gadolinium s'atténue dans l'ordre C18, C12,

C9 et C5. Pour les groupes méthyles, les effets importants sont observés pour C16 et C22 puis C15, C19 et à un degré moindre C21, carbones des cycles D et E à la jonction desquels se trouve le groupe carboxylique.

En ce qui concerne les groupes méthyles, le carbone le plus affecté est C26 situé sur la face  $\beta$  comme le groupe carboxylique. Pour les groupes méthyles liés au cycle E, l'effet spécifique du chélate de gadolinium est faible pour C30, *cis* par rapport au groupe carboxylique, et quasi inexistant pour C29 qui est en position *trans*. Dans le cycle E, le groupe carboxylique est en position équatoriale et par conséquent se trouve très éloigné des deux groupes méthyles liés au carbone C20.

En ce qui concerne le cycle A, les effets observés résultent essentiellement de l'association du chélate avec le groupe hydroxyle. La relaxation de C2 est plus rapide que celle de C4, bien que ces deux atomes soient symétriquement situés par rapport à C3 qui porte l'hydroxyle, site de complexation. L'encombrement stérique résultant de la présence de deux groupes méthyles sur C4 entraîne une orientation privilégiée du chélate de gadolinium vers le site 2. Le groupe hydroxyle étant en position équatoriale, les distances entre le cation gadolinium fixé sur ce site et chacun des groupes méthyles 23 et 24 diffèrent peu. Les effets de relaxation sont similaires sur les carbones C23 et C24.

En conclusion, les attributions antérieures des carbones de l'acide oléanolique sont totalement confortées et il apparaît que l'exploitation des effets de relaxation constitue un outil très utile dans l'analyse des problèmes de stéréochimie, configuration relative et conformation.

Tableau V. Acide oléanolique [ $C_{30}H_{48}O_3$ ]. Temps et vitesse de relaxation longitudinale des carbones,  $T_1^0$  (en s) et  $R_1^0$  (en  $s^{-1}$ ), vitesse de relaxation  $R_1^{\text{obs}}$  (en  $s^{-1}$ ) et variation de la vitesse de relaxation ( $R_1^{\text{obs}} - R_1^0$ ) en présence du chélate  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ .

$[L_0]/[S_0]$	Site $\delta$ (ppm)									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
0	38,58	27,34	79,16	38,87	55,41	18,44	32,80	39,45	47,79	37,24
	$T_1^0$	0,33	0,31	0,59	4,73	0,59	0,31	0,32	5,0	0,58
	$R_1^0$	3,03	3,22	1,69	0,21	1,69	3,22	3,12	0,20	1,72
	$R_1^{\text{obs}}$	3,45	4,16	4,16	0,86	1,85	3,33	3,7	0,81	2,13
$3,08 \cdot 10^{-2}$	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	0,42	0,94	2,5	0,65	0,16	0,11	0,58	0,61	0,24
	$R_1^{\text{obs}}$	4,16	7,14	11,1	2,32	2,50	3,85	4,35	1,96	2,63
	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	1,1	3,9	9,4	2,1	0,81	0,63	1,2	1,8	0,91
0	23,54	122,75	143,70	41,76	27,83	23,09	46,67	41,17	46,05	30,77
	$T_1^0$	0,31	0,52	1,73	5,8	0,29	0,29	4,5	0,60	0,34
	$R_1^0$	3,22	1,92	0,58	0,17	3,45	3,45	0,20	1,66	2,94
	$R_1^{\text{obs}}$	3,45	2,44	1,28	0,90	5,0	0,55	5,00	3,33	5,00
$3,08 \cdot 10^{-2}$	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	0,23	0,52	0,70	0,73	1,55	2,1	4,8	1,67	2,1
	$R_1^{\text{obs}}$	4,16	3,22	2,86	2,17	9,1	10,0	**	4,16	7,7
	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	0,94	1,3	2,3	2,0	5,6	6,5	3,5	4,7	0,73
0	33,96	32,59	28,23	15,63	15,43	17,27	26,04	183,5	33,15	23,69
	$T_1^0$	0,30	0,35	0,63	1,18	1,68	2,06	1,47	1,72	0,40
	$R_1^0$	3,33	2,86	1,59	0,85	0,59	0,48	0,68	0,58	2,5
	$R_1^{\text{obs}}$	4,16	5,26	2,22	1,37	0,92	2,27	1,10	**	2,78
$3,08 \cdot 10^{-2}$	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	0,83	2,4	0,63	0,52	0,33	1,79	0,42	0,28	0,25
	$R_1^{\text{obs}}$	5,0	9,1	3,22	1,92	1,47	5,00	1,26	**	2,94
	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	1,7	6,2	1,6	1,1	0,88	4,5	0,58	0,44	0,75

\*\* Temps de relaxation trop faible pour être mesurable.

#### • Acide glycyrrhétinique

La structure de l'acide glycyrrhétinique est relativement proche de celle de l'acide oléanolique. Une première différence concerne la position 11 occupée par un groupe carbonyle dans le cycle C. La modification la plus importante résulte de la permutation des positions du groupe méthyle 30 et du groupe carboxylique sur le cycle D. Le groupe carboxylique est alors en position axiale à l'extrémité du squelette polycyclique et se trouve soumis à des effets stériques bien moindres que dans l'acide oléanolique. Il en résulte que l'association avec le chélate de gadolinium est plus aisée. Le groupe carboxylique et le groupe hydroxyle étant très éloignés, l'association avec le chélate se fera indépendamment sur les deux sites.

Une première attribution du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  a été effectuée par comparaison avec l'acide oléanolique. Les valeurs des vitesses de relaxation observées à deux concentrations de  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$  sont présentées sur le tableau VI. Les carbones C1 et C14 dont les signaux sont superposés ne sont pas pris en considération.

Comme attendu, le phénomène de relaxation électronique joue un rôle prépondérant pour les carbones du cycle E puis du cycle D. L'efficacité du mécanisme de relaxation électronique est précisée ci-dessous. Pour chaque catégorie de carbone (en dehors de ceux qui font exclusivement partie du cycle A) elle décroît dans l'ordre C22, C21, C19, C16 puis C15 pour les carbones secondaires; C18, C12, C9, C5 pour les carbones tertiaires; C20, C17, C13, C8, C11, C10 pour les carbones quaternaires; C29, C28, C27, C26, C25 pour les groupes

Tableau VI. Acide glycyrrhétinique [C<sub>30</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>]. Temps et vitesse de relaxation longitudinale des carbones,  $T_1^0$  (en s) et  $R_1^0$  (en s<sup>-1</sup>), vitesse de relaxation  $R_1^{\text{obs}}$  (en s<sup>-1</sup>) et variation de la vitesse de relaxation  $\Delta R_1^{\text{obs}}$  en présence du chélate Gd(tpip)<sub>3</sub>.

$[L_0]/[S_0]$	Site $\delta$ (ppm)									
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10
0	39,23	26,55	78,96	37,21	55,09	17,60	26,62	43,34	61,92	45,57
$T_1^0$		0,28	0,59	4,53	0,57	0,27	0,27	5,42	0,58	4,70
$R_1^0$		3,57	1,69	0,22	1,75	3,70	3,70	0,18	1,72	0,21
$1,84 \cdot 10^{-2}$										
$R_1^{\text{obs}}$		5,26	9,1	0,79	2,5	4,35	*	1,35	2,56	0,90
$3,18 \cdot 10^{-2}$										
$R_1^{\text{obs}}$		5,88	14,3	1,16	2,78	4,76	*	1,8	2,94	1,2
$\Delta R_1^{\text{obs}}$		0,62	5,2	0,47	0,28	0,41	*	0,45	0,38	0,30
	C11	C12	C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20
0	200,55	128,60	169,49	39,23	32,90	27,37	31,97	48,37	41,04	43,89
$T_1^0$	1,86	0,35	1,02	*	0,28	0,28	3,47	0,44	0,26	3,85
$R_1^0$	0,54	2,86	0,98		3,53	3,57	0,29	2,27	3,85	0,26
$1,84 \cdot 10^{-2}$										
$R_1^{\text{obs}}$	2,04	6,25	4,35		4,17	6,7	5,0	11	16,7	**
$3,18 \cdot 10^{-2}$										
$R_1^{\text{obs}}$	2,44	7,69	5,0		4,55	8,3	7,6	14,3	20	**
$\Delta R_1^{\text{obs}}$	0,40	1,4	0,65		0,38	1,6	2,6	3,3	3,3	**
	C21	C22	C23	C24	C25	C26	C27	C28	C29	C30
0	37,83	31,03	28,54	15,68	16,46	18,81	23,50	28,28	28,64	181,63
$T_1^0$	0,26	0,22	0,45	1,03	1,64	2,00	1,42	0,60	0,66	3,07
$R_1^0$	3,85	4,54	2,22	0,97	0,61	0,50	0,70	1,66	1,51	0,32
$1,84 \cdot 10^{-2}$										
$R_1^{\text{obs}}$	16	20	*	2,22	1,18	1,19	1,75	3,45	5,9	**
$3,18 \cdot 10^{-2}$										
$R_1^{\text{obs}}$	20	25	*	2,77	1,45	1,49	2,13	4,76	7,7	**
$\Delta R_1^{\text{obs}}$	4	5	*	0,55	0,27	0,30	0,38	1,3	1,8	

\* Signaux confondus ou trop proches d'un autre signal pour que la mesure des temps de relaxation puisse être effectuée;  
\*\* temps de relaxation trop faible pour être mesurable.

méthyles. Les effets de relaxation dans le cycle A résultent de la complexation secondaire de nouveau observée au niveau du groupe hydroxyle en position 3.

#### • Acide chénodéoxycholique

Le groupe carboxylique n'est plus lié au squelette polycyclique mais situé à l'extrémité de la chaîne latérale. Le spectre de ce composé, en solution dans le méthanol, a été analysé précédemment [12].

La complexation est similaire à celle observée pour un acide gras. À de faibles concentrations en chélate, les effets de relaxation importants concernent essentiellement les carbones de la chaîne latérale, ces effets s'atténuant à partir du groupe carboxylique. Des concentrations en chélate plus élevées que pour l'acide laurique ont été utilisées pour étudier le comportement des carbones des cycles éloignés du groupe carboxylique. Les résultats sont reportés dans le tableau VII.

Compte tenu du choix des rapports  $[L_0]/[S_0]$  les deux groupes méthylènes de la chaîne latérale et le carbone C20 sont alors très fortement relaxés, ainsi que le montre l'élargissement des signaux correspondants. Les temps de relaxation, très faibles, n'ont pas été mesurés pour ces carbones. Des complexations secondaires du chélate Gd(tpip)<sub>3</sub> sont observées avec les deux groupes hydroxyles situés en positions 3 et 7, la complexation au niveau du site 3, moins encombré, étant nettement plus significative qu'au niveau du site 7.

Comme dans les cas des deux acides précédents, l'efficacité du réactif de relaxation décroît pour chaque type de carbone en fonction de l'éloignement par rapport au site de complexation si l'on examine séparément les carbones des cycles D et C d'une part, ceux des cycles A puis B d'autre part. Par exemple, les valeurs de  $R_1^{\text{obs}} - R_1^0$  décroissent dans l'ordre C16, C15, C12, C11 pour les groupes méthylènes, C17, C13, C14, C8, C9 pour les carbones tertiaires des cycles C et D.

**Tableau VII.** Acide ( $3\alpha$ -,  $5\beta$ -,  $7\alpha$ -) chénodéoxycholique [ $C_{24}H_{40}O_4$ ]. Temps et vitesse de relaxation longitudinale des carbones,  $T_1^0$  (en s) et  $R_1^0$  (en  $s^{-1}$ ), vitesse de relaxation  $R_1^{\text{obs}}$  (en  $s^{-1}$ ) et variation de la vitesse de relaxation ( $R_1^{\text{obs}} - R_1^0$ ) en présence du chélate  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$ .

$[L_0]/[S_0]$		Site $\delta$ (ppm)											
		C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12
0		35,45	30,78	72,16	40,05	41,65	34,78	68,69	39,61	33,01	35,18	20,72	39,78
$T_1^0$		0,62	0,34	0,82	0,58	0,80	0,61	1,25	1,15	1,11	7,28	0,49	0,51
$R_1^0$		1,61	2,94	1,22	1,72	1,25	1,64	0,80	0,87	0,90	0,14	2,04	1,96
$4,86 \cdot 10^{-2}$	$R_1^{\text{obs}}$	*	5,88	12,5	6,25	2,50	3,12	3,33	2,32	1,59	0,86	2,77	2,94
	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$		2,9	11	4,5	1,25	1,48	2,5	1,45	0,69	0,72	0,73	0,98
$7,29 \cdot 10^{-2}$	$R_1^{\text{obs}}$	*	6,66	20,0	8,33	2,78	3,57	4,54	2,70	1,96	1,17	3,03	3,30
	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$		3,7	19	6,6	1,5	1,9	3,7	1,8	1,1	1,0	0,99	1,3
		C13	C14	C15	C16	C17	C18	C19	C20	C21	C22	C23	C24
0		42,86	50,61	23,82	28,24	55,97	11,90	22,87	35,46	18,36	30,94	30,81	178,1
$T_1^0$		5,21	1,17	0,56	0,55	1,03	1,83	1,16	0,62	1,46	0,59	0,45	
$R_1^0$		0,19	0,85	1,78	1,82	0,97	0,55	0,86	1,61	0,68	1,69	2,22	
$4,86 \cdot 10^{-2}$	$R_1^{\text{obs}}$	2,00	2,44	4,35	7,14	5,5	2,32	1,69	*	5,5	**	**	**
	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	1,8	1,6	2,6	5,3	4,5	1,8	0,83		4,8			
$7,29 \cdot 10^{-2}$	$R_1^{\text{obs}}$	2,32	2,86	4,76	11,1	7,7	2,70		*	7,69	**	**	**
	$R_1^{\text{obs}} - R_1^0$	2,1	2,0	3,0	9,3	6,7	2,3			7,0			

\* Signaux confondus ou trop proches pour que la mesure des temps de relaxation puisse être effectuée; \*\* temps de relaxation trop faible pour être mesurable.

Sur l'ensemble de la molécule, l'effet du réactif décroît comme attendu de C21 à C18, puis C19 pour les groupes méthyles et de C13 à C10 pour les carbones quaternaires.

## Conclusion

L'examen des divers cas étudiés montre que le réactif  $\text{Gd}(\text{tpip})_3$  s'associe fortement aux acides et induit une relaxation très significative même à longue distance du site de complexation. Il peut donc être un auxiliaire très utile pour l'analyse du spectre RMN  $^{13}\text{C}$  des acides carboxyliques. La méthode simple qui consiste à mesurer les temps de relaxation pour deux concentrations différentes en chélate puis à comparer les variations des vitesses de relaxation est à la fois rapide et sûre. L'exploitation des effets de relaxation permet, en outre, l'analyse des problèmes de stéréochimie, configuration relative et conformation. Enfin, dans la mesure où les phénols relativement acides forment facilement des complexes avec les chélates utilisant le ligand t pip, il sera également possible d'examiner ces composés dans les mêmes conditions.

## Partie expérimentale

Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur un appareil AM500 Bruker à 125,76 MHz. Le solvant est  $\text{CDCl}_3$ . Les

déplacements chimiques sont rapportés en ppm par rapport au tétraméthylsilane.

Les temps de relaxation longitudinale ont été mesurés par la méthode d'inversion retour ( $D_1$ ,  $180^\circ \tau 90^\circ$ ), en utilisant 12 à 15 valeurs pour le délai  $\tau$ . Le délai  $D_1$  qui doit être égal à  $5 T_1$  est choisi pour chaque expérience en fonction du temps de relaxation le plus long. Les temps de relaxation ont été calculés en utilisant le logiciel Bruker. En l'absence de chélate, l'incertitude sur la mesure de  $T_1$  peut être évaluée à 5 %. Compte tenu de l'élargissement des raies, elle doit être un peu supérieure,  $\approx 10\%$ , en présence du chélate (cette évaluation est faite en examinant la reproductibilité des mesures). En conséquence, les valeurs  $R_1^{\text{obs}} - R_1^0$  et  $\Delta R_1^{\text{obs}}$  qui sont finalement interprétées sont indiquées avec deux chiffres significatifs seulement.

## Références

- 1 Rodriguez I, Alvarez C, Gomez-Lara J, Soriano-Garcia R, Toscano RA, *Lanthanide-Actinide Res* (1986) 1, 253
- 2 Alvarez C, Goasdoue N, Platzer N, Rodriguez I, Rudler H, *J Chem Soc, Chem Commun* (1988) 1002
- 3 Alvarez C, Barkaoui L, Goasdoue N, Daran JC, Platzer N, Rudler H, Vaissermann J, *J Chem Soc, Chem Commun* (1989) 1507
- 4 Platzer N, Rudler H, Alvarez C, Barkaoui L, Denise B, Goasdoue N, Rager MN, Vaissermann J, Daran JC, *Bull Soc Chim Fr* (1995) 132, 95-113

- 5 Morallée KG, Neiboer E, Rossotti FJC, Williams RJP, Xavier AV, Dwek RA, *J Chem Soc, Chem Commun* (1970) 1132
- 6 La Mar GN, Faller JW, *J Am Chem Soc* (1973) 95, 3817
- 7 Faller JW, Adams MA, La Mar GN, *Tetrahedron Lett* (1974) 9, 699
- 8 Collins SW, Alger TD, Grant M, Kuhlmann KF, Smith JC, *J Phys Chem* (1975) 79, 2031
- 9 Lambert JB, Nienhuis RJ, *J Am Chem Soc* (1980) 102, 6659
- 10 Breitmaier E, Voelter W, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, VCH ed, New York, 1987, p 225
- 11 Barkaoui L, thèse, université Paris-VI, 1992
- 12 Leibfrietz D, Roberts JD, *J Am Chem Soc* (1973) 95, 4996