

TRANSFERTS PROTONIQUES DE SELS D'AMMONIUM SUBSTITUÉS—III

SPECTROGRAPHIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE NUCLEAIRE DE SELS DE N-MÉTHYLPIPÉRIDINIUM

J.-J. DELPUECH*

Laboratoire de Chimie Physique Organique, Faculté des Sciences de Nancy, 1 rue Grandville,
54—Nancy, France

(Equipe de recherche associée au C.N.R.S., "Physico-chimie dynamique des solutions organiques")

et

M. N. DESCHAMPS

Laboratoire de Chimie Organique, Faculté des Sciences de Grenoble,
Cedex 53, 38-Grenoble-Gare, France

(Received in France 23 January 1970; Received in the UK for publication 11 February 1970)

Résumé—Un N-méthyle de sel de pipéridinium apparaît en RMN à champ plus élevé en position équatoriale, sauf s'il y a α -substitution. Un méthyle 4 équatorial est déblindé par un N-méthyle axial. Les proportions de sels isomères sont anormales dans le cas de dérivés 2 ou 6 méthylés.

Abstract—An N-methyl group of a series of piperidinium salts appears upfield in an NMR spectrum when equatorial, except if it is α -substituted. An equatorial 4-methyl is deshielded by the presence of an axial N-methyl group. The ratio of the isomeric salts is abnormal in the case of 2- or 6-substitution.

INTRODUCTION

DANS UN milieu acide de pH variable, deux processus moléculaires distincts^{1 2 3} sont observables sur des amines convenablement choisies: la déprotonation du sel et l'inversion I_N des liaisons de l'azote, se traduisant par des échanges de sites différents E_H et E_N (de constantes de vitesse respectives k_{HA} et k_{NA}) en résonance magnétique nucléaire. Une observation expérimentale distincte des 2 processus, dans des zones de pH ne se recouvrant pas, est possible lorsque: $k_{HA} \gg k_{NA}$,¹ condition vérifiée pour les sels de N-méthylpipéridinium que nous nous proposons d'étudier.

Pour les amines N-hétérocycliques, un deuxième phénomène d'inversion se superpose au premier: celui de l'inversion de cycle I_R , susceptible de se manifester par le même échange E_N . L'un des buts de ces études est de distinguer entre les deux processus I_N et I_R , en employant une méthode "de protonation compétitive", c'est-à-dire en provoquant l'échange E_N de manière contrôlable par variation continue de pH, méthode qui implique nécessairement comme acte primaire une inversion I_N .

Les sels de pipéridinium utilisés (Tableau 1) seront donc classés en deux catégories selon que l'inversion de cycle intervient (amines I, II, IV, V, VIII, IX) ou non (amines VI, III et VII), par suite de contraintes stériques déplaçant complètement l'équilibre conformationnel en ne laissant subsister, à l'observation RMN, qu'une configuration.

* A qui doit être adressée toute correspondance.

TABLEAU 1. DÉPLACEMENTS CHIMIQUES (ppm) ET CONSTANTES DE COUPLAGE (Hz) DE DIVERSES N-MÉTHYLPIPÉRIDINES EN SOLUTION 0.4 MOLLAIRE AQUEUSE CHLORHYDRIQUE DE pH = 0 (1^{er} CHIFFRE) ET 0.4 MOLLAIRE FORMIQUE (2^e CHIFFRE). RÉFÉRENCE: DSS INTERNE, A 33°.

Sel de N-méthylpipéridinium	N-méthyle		2 et 6-méthyle		3 et 4-alkyl			
	δ_1	δ_2	J_1	J_2	δ'_1	δ'_2		
non substitué (I)	2.79 2.96	5.06 5.20						
t-butyl-4 (VI)	2.82 2.96 _s	2.90 3.02 _s	5.10 5.15	5.60 5.62	0.91 0.86	0.87 0.89		
diméthyl-cis 2,6 (III)	2.82 3.00	2.57 2.74	5.10 5.23	5.61 5.74	1.36 1.45	1.27 1.36	6.69 6.65	
triméthyl-cis 2,4,6 (VII)	2.82 2.97	2.55 2.70	5.10 5.17	5.48 5.67	1.35 1.44	1.25 1.36	6.60 6.69	6.0 6.0
méthyl-4 (VIII)	2.79 2.95 _s	2.83 3.00	5.02 5.12	5.28 5.32			6.03 6.07	0.94 0.98
méthyl-2 (II)	2.80 2.96 _s	2.72 2.88	5.06 5.12	5.33 5.42	1.33 1.44	1.29 1.35	6.86 6.88	1.02 1.05 _s
diméthyl-trans 2,6 (IV)	2.77 2.91 _s	5.20 5.37	5.20 5.37	1.34 1.43	6.50 6.75	1.31 1.40	6.95 6.97	5.64 5.61
diméthyl-trans 3,4 (IX)	2.78 _s 2.96	5.02 5.16	5.02 5.16					0.95 _s 5.40
tétraméthyl-2,2,6,6 (V)	2.76 2.89 _s	5.57 5.55	5.57 5.55		1.41 1.48	1.37 1.46		0.93 5.88

Ils sont tous N-méthylés, de manière à avoir des propriétés acidobasiques (pK) voisines, une cinétique de déprotonation unique et aisément décelable par la coalescence du doublet N-méthylique, très net par rapport au spectre relativement confus des méthylènes cycliques

En milieu acide ($pH = 0$), certains de ces substrats sont susceptibles de fournir deux isomères géométriques distincts AH et BH, par arrêt de l'échange E_N , se manifestant en RMN par deux ensembles de raies, indicées 1 et 2 dans la suite, dont l'importance relative fournira le rapport R des concentrations AH et BH. En réalité, le passage d'un isomère à l'autre n'est lent qu'à l'échelle de temps RMN utilisé; il suffit d'augmenter le pH pour l'y rendre sensible (par coalescence des raies 1 et 2), l'échange :



se faisant par inversion I_N sur la faible quantité d'amines libres résiduelles :



suivie d'une reprotonation rapide de A et B en AH et BH.

Moyennant certaines précautions^{1,4,5} (R indépendant du pH jusqu'à début de coalescence), le rapport R représente bien la constante d'équilibre thermodynamique de la réaction (1). De plus, en solution aqueuse acide, nous avons établi indirectement¹ que le rapport R était aussi celui *des concentrations des amines libres isomères elles-mêmes*, dans le *même milieu* (i.e. éventuellement associées soit au solvant, soit au sel dont elles dérivent).

Dans cette partie, nous nous bornerons à la description des sels en milieu acide aqueux ou formique, en l'absence de tout échange (E_H ou E_N). Nous nous attacherons à identifier et expliquer les isomères observés, et rechercherons s'il est possible d'attribuer à un méthyle (en position 1, 2 ou 4) une position axiale ou équatoriale, et si l'assertion fréquemment admise d'un déblindage en position équatoriale est justifiée.

PRÉSENTATION DES RÉSULTATS

Nous ne décrivons en détail que les raies relatives aux substituants méthyliques. Les protons du noyau n'offrent que des massifs confus ne permettant pas de comparaisons précises; il en est de même pour le proton acide échangeable dont le spectre, localisé vers 7.6–7.8 ppm par double résonance (une irradiation dans la zone citée entraîne la transformation du doublet N-méthylique en un singlet) est trop étalé pour permettre un pointé.

Le Tableau 1 donne les déplacements chimiques δ et δ' , et les constantes de couplage J et J' des groupes N—CH₃ et C—CH₃ en solution 0.4 aqueuse chlorhydrique ou dans l'acide formique pur à 33° (pour des concentrations plus fortes, de légères variations se produisent). Les mesures sont faites à 60 MHz ou à 100 MHz selon les cas, de manière à éviter le chevauchement des raies à relever (référence : DSS interne). Lorsqu'il existe deux sites distincts, deux indices 1 et 2 sont indiqués, l'indice 1 se référant au site *le plus abondant* (s'il y a lieu). Les valeurs indiquées résultent de *moyennes*; la précision est de l'ordre de 0.01 ppm pour les déplacements et de 0.03 Hz pour les constantes de couplage.

Le Tableau 1 montre une grande variété de déplacements chimiques et de constantes

de couplage. Toutefois, on note la faible variation des caractéristiques (δ_1 et J_1) du N-méthyle lorsqu'il peut être présumé équatorial à 100% (I²¹, VI, III, VII, II, VIII et IX): $2.79 < \delta_1 < 2.86$ ppm et $J_1 = 5.15 \pm 0.05$ Hz (dans H₂O) et $2.96 < \delta_1 < 3.00$ ppm et $J_1 = 5.18 \pm 0.05$ Hz (dans HCOOH).

L'autre déplacement δ_2 est très variable, mais il est clair que, dans tous les cas, J_2 est systématiquement plus grand que J_1 (la différence étant plus accentuée dans l'acide formique) et qu'il a une valeur constante ($J_2 = 5.54 \pm 0.06$ et 5.68 ± 0.06 Hz dans H₂O et HCOOH) lorsque le N-méthyle peut être présumé axial à 100% (VI, III, VII).

Un effet de solvant considérable est à noter entre les deux séries de résultats, effet dont l'importance va en diminuant lorsqu'on s'éloigne de N[⊕]: pour les groupes méthyles en position 1: 0.13-0.16 ppm; en position 2 ou 6: 0.06 ppm; en position 3 ou 4: 0-0.01 ppm.

Sels où l'inversion de cycle est bloquée (soit par un groupe t-butyle, soit par deux méthyles équatoriaux en 2-6)

(1) La méthyl 1, tertibutyl 4-pipéridine (VI). Le spectre de cette amine, déjà connu^{6,7} dans d'autres conditions, révèle, dans l'acide formique pur, deux doublets N-méthyl-iques (Fig 1), beaucoup moins nets en solution aqueuse acide, où leur présence avait jusqu'ici passé inaperçue. Le rapport R des deux isomères VI-1 et VI-2 est de 15 environ, donc voisin du rapport thermodynamique prévu pour deux interactions méthyle-1-proton axial 3, supposées égales chacune^{22,23} à $g = 0.8-0.9$ kcal.mole⁻¹

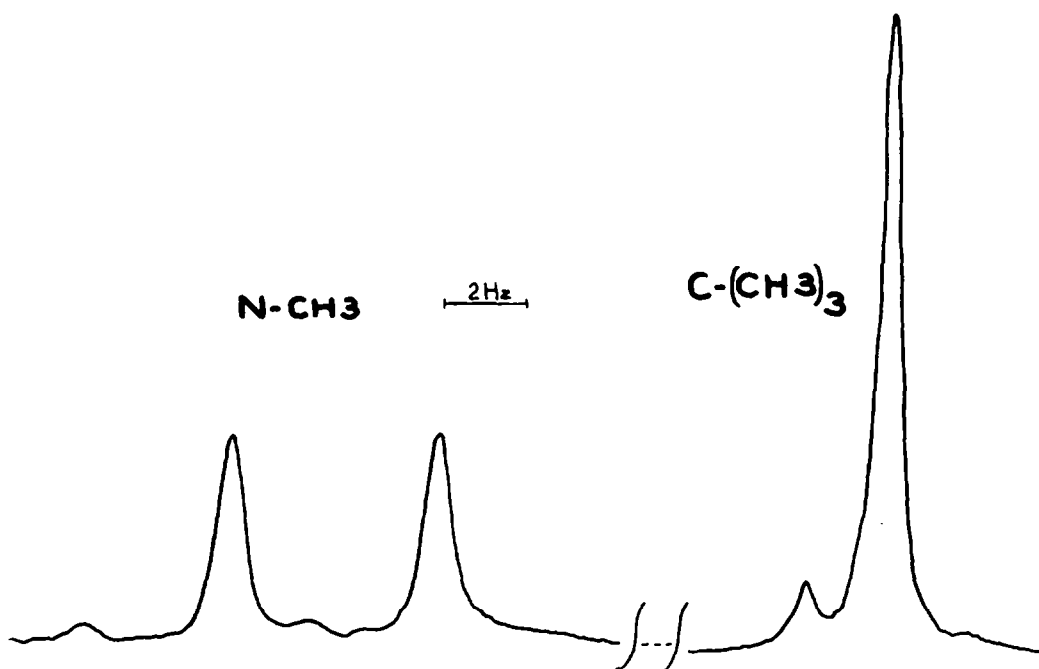
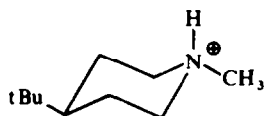


Fig 1. Spectre de la tertibutyl-4, N-méthylpipéridine (VI) dans l'acide formique, à 60 MHz

comme dans les dérivés cyclohexaniques. Lorsque le pH croît, on observe effectivement la disparition de l'isomère le moins abondant (VI-2) par coalescence, le premier étant pratiquement inaltéré en position (en raison de la grandeur de R).

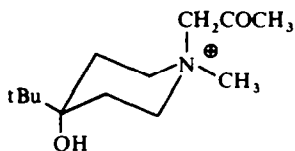


VI-1

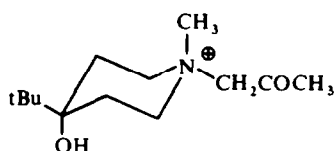


VI-2

L'isomère équatorial, le plus abondant (VI-1) sort à *champ plus élevé* (Tableau 1), rendant incertaine l'hypothèse souvent admise du déblindage d'un N-méthyle équatorial, à la suite de travaux de McKenna,⁸ Closs,⁹ Katritzky¹⁰ et House.⁷ De fait, dans le cas des t-butyl 4-pipéridines, l'attribution a été faite par House⁷ sur toute une série de sels quaternaires N-N'-dialkylés, à partir de la seule considération que, des 2 isomères, celui qui possède un N-méthyle axial (obtenu par hydrolyse de la



XIV



XV

lactone cyclique correspondante) a un déplacement chimique axial plus faible. Nos expériences ne peuvent prétendre à une attribution opposée pour XIV et XV, mais reposent complètement le problème pour les autres composés quaternaires, car il semble également aléatoire de vouloir transposer les résultats obtenus à partir de VI ou de XIV au cas de dérivés N-N'-dialkylés.

Un autre fait remarquable est que le groupe tertibutyle lui-même présente 2 signaux (Fig 1), de même rapport R, coalesçant également en un seul à pH plus élevé,

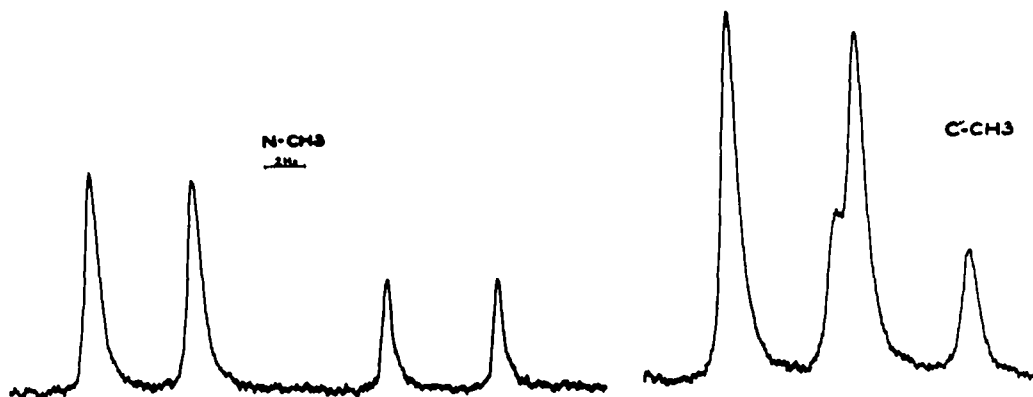
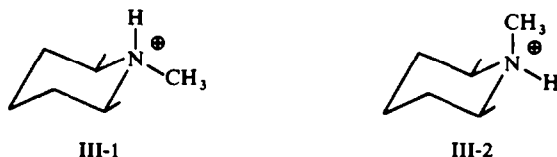


FIG 2. Spectre de la triméthyl-1, cis (2,6)-pipéridine (III) en solution aqueuse chlorhydrique à 60 MHz

le signal de faible intensité apparaissant également à champ faible. Ceci est une preuve directe d'interaction 1-4 par déformation du cycle par les substituants. Ce phénomène n'est pas spécifique du groupe t-butyle, puisque un méthyl 4 équatorial n'est pas non plus dans le même état selon que le N-méthyle est axial ou équatorial [cf. (3)]; on relève également dans la littérature des interactions N-méthyliques sur des dérivés 4-difluorés²⁵ ou diversement⁶ substitués en 4.

(2) *La triméthyl 1-cis 2,6-pipéridine* (III). Deux doublets N-méthyliques avaient été signalés dans l'acide trifluoroacétique,^{11,8} correspondant aux isomères III-1 et III-2:



Nous avons établi,¹² en 1966, que les méthyles 2 et 6 présentait également un dédoublement de même origine (Fig 2), associant les raies C—CH₃ et N—CH₃ d'un même isomère grâce au rapport R de leur aires, remarques qui furent ensuite confirmées par divers auteurs.^{13, 14, 15}

Le N-méthyle axial de l'isomère III-2 sort à *champ fort*, donc de manière inverse du cas précédent. Cette attribution opposée est confirmée par la conservation des constantes de couplage J_1 et j_2 (en particulier $j_1 < j_2$). La différence ($\delta_2 - \delta_1$) se conserve d'un solvant à l'autre ($\delta_2 - j_2$). La différence ($\delta_2 - \delta_1$) se conserve d'un solvant à l'autre ($\delta_2 - \delta_1 \approx 0.25$ ppm dans H₂O, HCOOH et CD₃COOD où $\delta_1 = 2.855$ et $\delta_2 = 2.585$ ppm). Sa valeur absolue, considérable, et son signe semblent dues spécifiquement à la présence de méthyles en α de l'azote. On sait en effet que son accès est plus difficile lorsqu'on passe de (I) à (II), puis de (II) à (III), ce qui se traduit par une augmentation de 1.5 kcal.mole⁻¹ dans l'énergie d'activation de la réaction de quaternisation avec le bromure de n-butyle.²⁰ Un effet stérique est d'ailleurs obligatoire pour expliquer le large écart (0-10 ppm) des méthyles α dans III-1 et III-2, qui, eux, restent équatoriaux. Il ne peut s'agir d'ailleurs d'une simple interaction gauche ($g = 0.8-0.9$ kcal.mole⁻¹) entre méthyles, car ils ont même disposition relative dans les 2 isomères. Dans III-2, le N-méthyle subit 4 interactions g au total (2 des α -méthyles; 2 des protons axiaux 3 et 5) et va prendre une position d'équilibre complexe déformant à la fois le cycle (comme dans VI-2) et les α -méthyles. Cette déformation, spécifique de III-2, expliquerait l'emplacement normal du N-méthyle équatorial (de III-1) et le déplacement à champ fort (parallèle à celui des α -méthyles) du N-méthyle axial, déplacement plus grand que celui du C-méthyle (soumis à une seule interaction g au lieu de quatre) amenant le signal de 2.90 (position axiale de VI-2) à 2.57 ppm (en solution aqueuse). L'interaction mutuelle peut être transmise par déformation du cycle, mais aussi par compression directe, comme cela a déjà été signalé dans la littérature pour des interactions de type 1-3 de méthyles 6 et 19,^{16, 17} 18 et 8 ou 19 et 8^{18, 19} de stéroïdes.

Cette dernière hypothèse se trouve confirmée par la faible valeur de R. En effet, comme pour VI, la différence de stabilité entre les 2 isomères est égale à 2 g. Cependant, au lieu de 15, R vaut respectivement 2.33; 1.8 et 1.2 dans H₂O, HCOOH et CD₃COOD, correspondant à une différence d'enthalpie libre ΔG de 0.50; 0.35 et 0.11 au lieu des

1.6–1.8 kcal.mole⁻¹ prévus. Un tel effet semble donc dépendre du *solvant*. Reprenant une suggestion de McKenna,²⁴ selon laquelle le sel serait solvaté par liaison hydrogène de son proton acide Ha, nous concluons, d'après ce qui précède, que la solvation sera moins facile dans III-1, où Ha occupe une position *axiale*, stériquement encombrée, et ceci d'autant plus que la taille de la molécule solvatante est plus grande, d'où les effets observés sur R et ΔG.

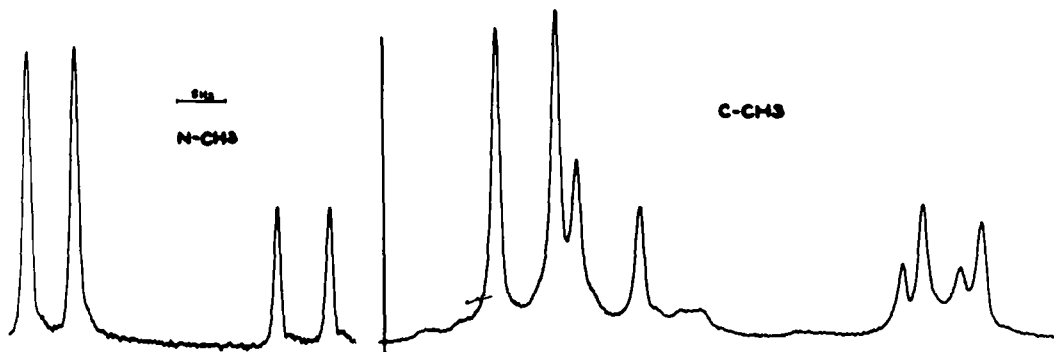


FIG 3. Spectre de la tétraméthyl-1,2,4,6-pipéridine (VII) en solution aqueuse chlorhydrique à 100 MHz

(3) *La tétraméthyl 1-cis, 2,4,6-pipéridine (VII)*. Elle est obtenue, à l'état pur, par N-méthylation de la triméthyl-*cis* 2,4,6-pipéridine pure, dont la configuration avait été établie par Booth.¹⁵

En milieu acide, le spectre de VII confirme toutes nos conclusions précédentes (Fig 3):

(a) Les méthyles 1 d'une part, 2 et 6 d'autre part, présentent deux doublets d'écartes prévus ($\delta_2 - \delta_1 = 0.26$ et $\delta'_2 = \delta'_1 = 0.10$ ppm). Le doublet le plus *abondant* apparaît à *champ faible*; le rapport R vaut 2.41 et 2.03 en milieu aqueux et formique (contre 2.33 et 1.8 pour III). Le N-méthyle équatorial possède les caractéristiques (δ_1 et J_1) attendus. Toutes les constantes de couplage sont plus petites pour l'isomère tétra-équatorial, le plus abondant.

(b) Le méthyle en 4, quoique équatorial (J'_1 et J'_2 identiques), fournit deux doublets enchevêtrés faiblement séparés (0.016 ppm), le plus abondant étant cette fois à *champ fort*, comme pour l'amine VI, où le tertio-butyle 4 équatorial fournissait deux raies, dans le même ordre, séparées par 0.03 ppm. Là-aussi, par élévation du pH, ces 2 doublets coalescent en un seul, en même temps que les doublets méthyliques décrits en (a).

Sels à cycle non rigide

Pour ces amines, le nombre d'isomères et de raies, la valeur des déplacements chimiques et des constantes de couplage ne peuvent s'expliquer qu'au moyen d'une inversion de cycle rapide, bien connue pour le cyclohexane lui-même. Lambert²¹ a mis directement en évidence une telle inversion dans le cas de la N-méthylpipéridine, en la deutériant en 3 et 5 et en la refroidissant à -80° dans le méthanol. Opérant dans le

méthanol chlorhydrique ($\text{CD}_3\text{OD} + \text{DCl}$), où l'inversion de l'azote est bloquée par protonation, nous n'avons pas observé de dédoublement de raies N-méthyliques des amines (II), (V) et (VI) à -80° , dédoublement attendu pour un N-méthyle axial et équatorial. Ceci constitue une indication en faveur d'une inversion de cycle rapide mais sans être une preuve absolue (cas d'un très faible écart de raies ou d'un très grand rapport de population). Ces expériences devront être reprises avec deutériation préalable.

Comme pour les sels précédents, la présence de méthyles en 2 (II, IV, IX, V) modifiera les caractéristiques attendus à partir d'amines non substituées en 2 (VIII).

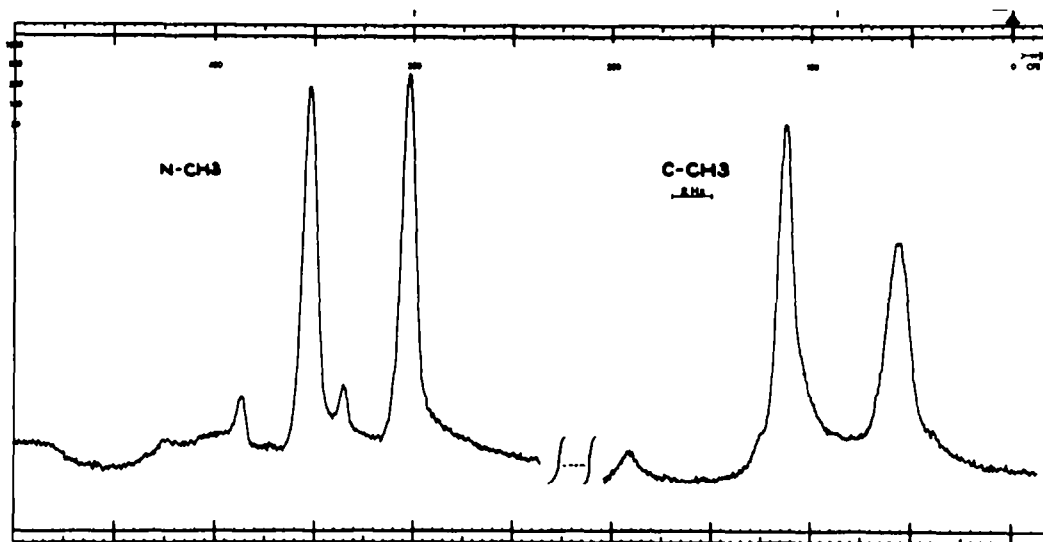
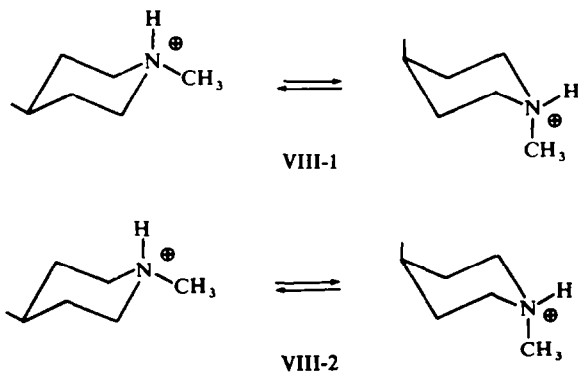


FIG 4. Spectre de la diméthyl-1,4-pipéridine (VIII) en solution aqueuse chlorhydrique à 100 MHz

(1) *La diméthyl 1,4-pipéridine (VIII)*. Le spectre se compose de deux doublets N et C-méthyliques (Fig 4), les plus abondants apparaissant à champ fort, dans un rapport R de l'ordre de 15. Quatre conformères existent en solution :



associés en 2 isomères distincts VIII-1 et VIII-2 tant que l'échange E_N n'a pas lieu. VIII-1 existe sous forme diéquatoriale prédominante, fournissant les caractéristiques équatoriales attendues d'un N-méthyle (δ_e^N et J_e^N) et d'un méthyle-4 (δ_e^4 et J_e^4), reportées dans le Tableau comparatif 2. L'isomère VIII-2 est composé d'un mélange équimoléculaire; prenant les mêmes caractéristiques équatoriales que pour VIII-1 (sauf

TABLEAU 2. DÉPLACEMENTS CHIMIQUES ET COUPLAGES DE MÉTHYLES 1 ET 4 ÉQUATORIAUX ET AXIAUX DANS H_2O (1^{er} CHIFFRE) OU $HCOOH$ (2^e CHIFFRE)

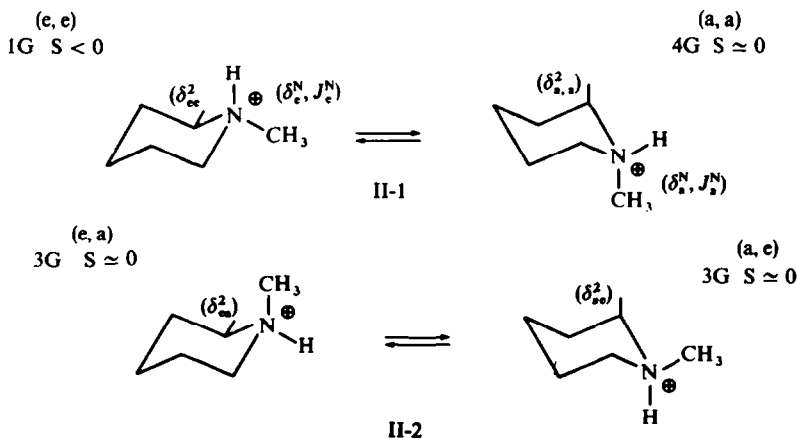
Amine	δ_e^N	δ_a^N	δ_e^4	δ_a^4	J_e^N	J_a^N	J_e^4	J_a^4
VI	2.82	2.90			5.10	5.60		
	2.96 ₅	3.02 ₅			5.15	5.62		
VIII	2.79	2.87	0.94	1.085	5.02	5.54	5.64	7.02
	2.95 ₅	3.045	0.97	1.12 ₅	5.12	5.52	5.61	7.15
VII	2.82	2.55	0.92 et 0.94		5.10	5.48	6.00	
	2.97	2.70	0.95 et 0.98		5.17	5.67	6.00	

δ_e^4 que nous majorons de 0.016 ppm; cf. VII, nous déduisons les caractéristiques axiales (δ_a^N , J_a^N) et (δ_a^4 , J_a^4) du Tableau 3. Nos conclusions, relatives à la pipéridine VI, sont donc confirmées:

$$\delta_a^N > \delta_e^N; J_a^N > J_e^N; \delta_a^N - \delta_e^N = 0.08 \text{ ppm}; R = 8.4 \text{ (dans } H_2O\text{)}.$$

De plus, le méthyle 4 axial sort à champ faible ($\delta_a^4 - \delta_e^4 = 0.14$ ppm), avec un couplage élevé (~ 7 Hz). Le Tableau 3 montre en outre que l'anomalie due aux méthyles en α a lieu sur δ_a^N , et non sur δ_e^N , J_e^N ou J_a^N .

(2) La diméthyl 1,2-pipéridine (II).^{8, 12, 13, 14, 15} L'aspect du spectre est le même que pour III, à ceci près que les raies sont moins écartées et leur rapport R d'intensité plus grand, en accord avec notre interprétation par un effet d'encombrement par le méthyle en α . Elles proviennent en effet de deux isomères II-1 et II-2, eux-mêmes mélanges de 4 conformères (e, e), (a, a), (e, a) et (a, e), indiqués ci-dessous avec leur stabilité relative E en unités g (0.8–0.9 kcal.mole⁻¹) et l'effet probable S de la solvation (sur ΔG) par rapport à la pipéridine non substituée:



L'isomère II-1 sera sous forme diéquatoriale prédominante (e, e) et présente effectivement les caractéristiques (δ_1, J_1) et (δ'_1, J'_1) de méthyles équatoriaux. L'isomère II-2 sera constitué par des quantités approximativement égales des deux conformères (e, a) et (a, e), ce qui est confirmé par la valeur J_2 observée, moyenne arithmétique des valeurs J_1 et J_2 relatives à III.

TABLEAU 3. FRACTION MOLLAIRE DU CONFORMÈRE LE PLUS STABLE DE LA TRIMÉTHYL-1-TRANS 2,6-PIPÉRIDINE (IV)

Solvant	Eq (3)	Eq (4)	Eq (6)	Eq (8)	Moyenne
H ₂ O	0.78	0.74	0.75	0.71	0.74
HCOOH	0.61	0.58	0.65	0.60	0.61

En prenant les mêmes valeurs :

$\delta_e^N = 2.80$ et 2.96 ppm ; $J_e^N = 5.06$ et 5.12 Hz dans H₂O et HCOOH pour le N-méthyle du conformère (e, a), on déduit approximativement : $\delta_a^N = 2.64$ et 2.80 ppm ; $J_a^N = 5.60$ et 5.72 Hz respectivement, pour le N-méthyle axial du conformère (a, e), ce qui montre un blindage encore important, mais moindre que dans III-2 (interaction de 3 g au lieu de 4 g), et une constante J axiale analogue à celles (J_2) de VI, III et VII. Pour le méthyle 2, on doit distinguer les déplacements des 3 conformères δ_{ee}^2 , δ_{ea}^2 et δ_{ae}^2 , ce qui rend le raisonnement moins sûr. On peut estimer que $\delta_{ee}^2 \equiv \delta'_1$, et que l'interaction

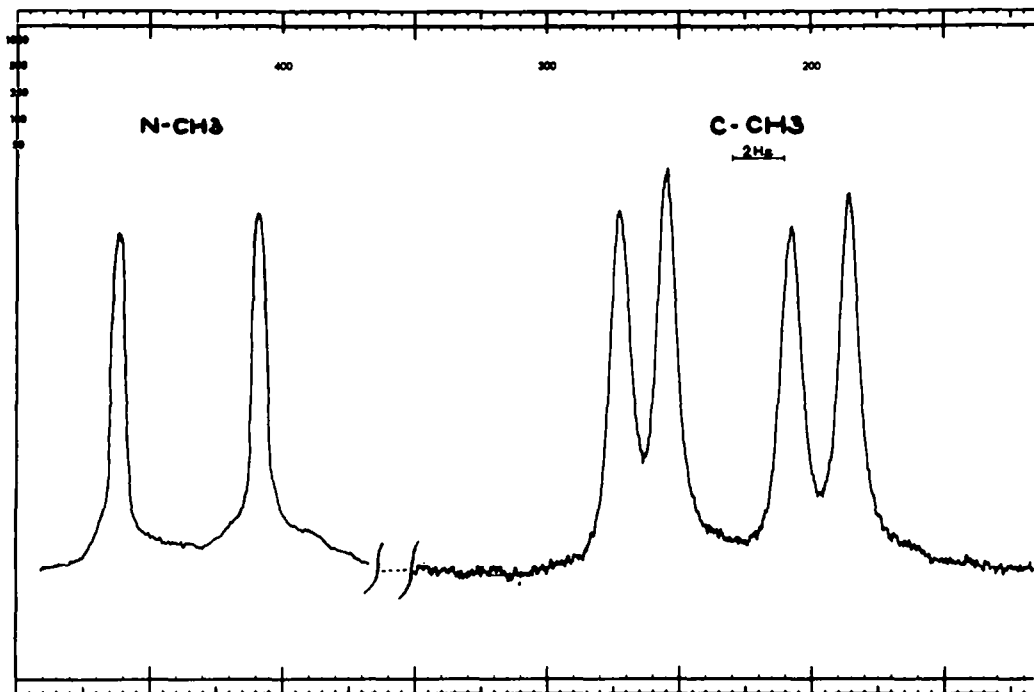


FIG 5. Spectre de la triméthyl-1, trans (2,6)-pipéridine (IV) en solution aqueuse chlorhydrique à 100 MHz

$(\delta_{ee}^2 - \delta_{ea}^2)$ est peu modifiée par rapport à $(\delta_2' - \delta_1')$ de III (compte-tenu de la valeur δ_n^N); par exemple $\delta_{ee}^2 - \delta_{ea}^2 = 0.8(\delta_2' - \delta_1') = 0.08$ et 0.07 ppm dans H_2O et $HCOOH$, d'où :

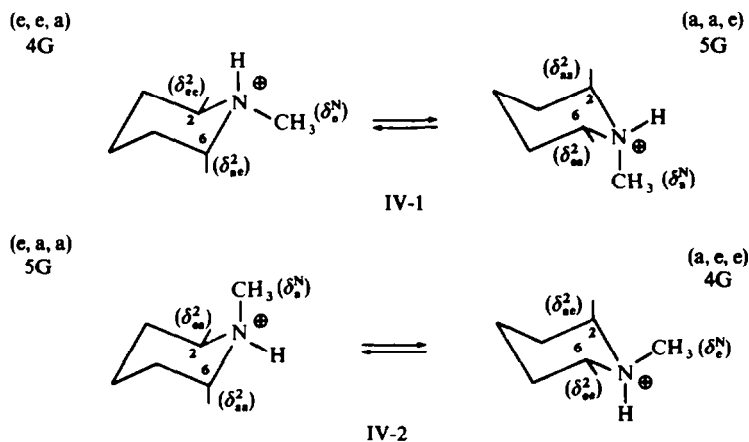
$\delta_{ea}^2 \approx 1.27$ et 1.37 ppm et, compte tenu de δ_2' :

$\delta_{ee}^2 \approx 1.31$ et 1.39 ppm respectivement.

De la même manière, on obtient une constante de couplage élevée : $J_{ae}^2 = 7.22$ et 7.02 Hz respectivement.

L'isomère le plus abondant est encore II-1 ; la solvataion défavorisée du conformère (e, e) abaisse également les valeurs de R (4.44 et 2.70 en solution aqueuse et formique, et de ΔG (0.88 et 0.59 au lieu des 1.6–1.8 kcal.mole⁻¹ attendus), mais moins que pour III-1, car la position axiale n'est soumise qu'à 3 interactions g au lieu de 4.

(2) La triméthyl 1-trans 2,6-pipéridine (IV). Le spectre de cette amine comporte un seul doublet N-méthylque et 2 doublets C-méthylques d'aire égale (Fig 5). La solution acide contient en effet quatre conformères, isomères optiques deux à deux, (e, e, a), (a, a, e), (a, e, e) et (e, a, a) :



L'inversion de cycle I_R permet les échanges indiqués sur la figure, mais les 2 mélanges (e, e, a) + (a, a, e) et (a, e, e) + (e, a, a) constituent 2 isomères distincts IV-1 et IV-2 tant que l'échange E_N n'a pas lieu, en quantités égales et de composition identique :

$$\%(e, e, a) = \%(a, a, e) = 100p$$

$$\%(a, a, e) = \%(e, a, a) = 100p' = 100(1 - p)$$

On constate qu'il existe 2 déplacements δ_a^N et δ_e^N , et 2 couplages différents J_a^N et J_e^N pour le N-méthyle (axial ou équatorial), et 4 déplacements δ_{ee}^2 , δ_{ea}^2 , δ_{aa}^2 , δ_{aa}^2 (Fig 5) et 2 couplages (en toute rigueur 4) pour le C-méthyle (axial ou équatorial). On peut alors rendre compte du spectre observé :

(a) raies N-méthylques : Un seul déplacement et un seul couplage sont obtenus pour les 2 isomères :

$$\delta_1 \equiv \delta_2 = p\delta_e^N + p'\delta_a^N \quad (3)$$

$$J_1 \equiv J_2 = pJ_e^N + p'J_a^N \quad (4)$$

Si l'on prend les mêmes valeurs δ_e^N , δ_a^N etc . . . que pour II, on peut calculer p et $R = p/(1 - p)$. Les résultats obtenus (Tableau 3) sont relativement convergents.

(b) raies C-méthyliques: Le méthyle 2 aura 2 déplacements δ'_1 et δ'_2 , et 2 couplages J'_1 et J'_2 différents dans IV-1 et IV-2:

$$\delta'_1 = p\delta_{ee}^2 + p'\delta_{aa}^2 \quad (5) \quad \text{et} \quad J'_1 = pJ_e^2 + p'J_a^2 \quad (6)$$

$$\delta'_2 = p\delta_{ae}^2 + p'\delta_{ea}^2 \quad (7) \quad \text{et} \quad J'_2 = pJ_a^2 + p'J_e^2 \quad (8)$$

Le méthyle 6 aura également 2 déplacements différents, mais respectivement *identiques* à δ'_2 et δ'_1 . Chaque doublet (δ'_1, J'_1) et (δ'_2, J'_2) correspondra en intensité à 3 protons, issus *par moitié de méthyles 2 et 6 d'isomères différents* IV-1 et IV-2.

Les relations (5), (6), (7) et (8) permettent également un calcul de p et R . En fait, les relations (6) et (8) sont seules utilisables (Tableau 3), car l'étude de (II) ne nous a pas fourni δ_{aa}^2 ; néanmoins, la relation (7) montre une compatibilité de δ'_2 avec δ_{ae}^2 et δ_{ea}^2 de

TABLEAU 4. DÉPLACEMENTS CHIMIQUES ET CONSTANTES DE COUPLAGES DE MÉTHYLES 2 ÉQUATORIAUX ET AXIAUX

Solvant	δ_{ee}^2	δ_{ae}^2	δ_{ea}^2	δ_{aa}^2	J_e^2	J_a^2
H ₂ O	1.35	1.31	1.30	1.27	6.31 et 6.60	7.22
HCOOH	1.44	1.39	1.40	1.37	6.33 et 6.69	7.02

(II) et la relation (8) laisse présumer une valeur δ_{aa}^2 voisine de δ_{ae}^2 : 1.30 et 1.40 ppm dans H₂O et HCOOH. D'où la séquence (Tableau 4):

$$\delta_{ee}^2 > \delta_{ae}^2 \simeq \delta_{aa}^2 > \delta_{ea}^2$$

Comme pour le N-méthyle, l'interaction stérique change l'ordre attendu pour δ_{ea}^2 .

Le rapport R est égal à 2.8 et 1.5 dans H₂O et HCOOH, soit un ΔG de 0.61 et 0.24 kcal.mole⁻¹, très proche d'une interaction g , alors que la solvation aurait dû pratiquement annuler ΔG , ce qui montre que le calcul qualitatif de ΔG par des incréments simples perd de sa signification lorsque $\Delta G \rightarrow 0$.

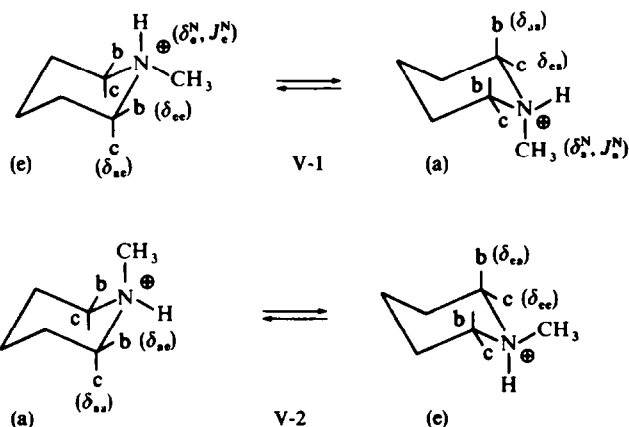
(4) *La triméthyl 1-trans 3,4-pipéridine* (IX). Obtenue par N-méthylation de la diméthyl-trans 3,4-pipéridine*, elle présente un seul doublet N-méthylique de caractéristiques équatoriales, et deux doublets C-méthyle de caractéristiques très voisines de celles d'un méthyle 4 équatorial, ce qui permet d'affirmer (sans le discerner) un comportement *analogue du méthyle 3 équatorial* et l'existence du seul conformère triéquatorial, i.e.: $R \geq 30$ (limite expérimentale): l'introduction du méthyle 3 défavorise donc l'existence d'un conformère à N-méthyle axial (par rapport à VIII où $R = 15$).

(5) *La pentaméthyl 1,2,2,6,6-pipéridine* (V). Son spectre se compose d'un doublet N-méthylique, et de deux singulets C-méthyliques très rapprochés et d'aire égale. L'étude du radical libre amine oxyle correspondant par Rassat²⁶ en RPE établit l'existence de conformations chaise en inversion rapide, conclusion que nous appliquerons à l'amine elle-même. Une forte interaction diaxiale $A = 3.7$ kcal.mole⁻¹

* Echantillon fourni à l'initiative du Dr. Feltkamp, que nous remercions vivement de son don.

est apportée par les méthyles axiaux 2 et 6, altérant le cycle et par là les valeurs δ et J obtenues précédemment.

La solution ne comporte que 2 isomères conformationnels (e) et (a), de fractions molaires p et p' , de stabilité relative égale ($6g + A$), mais où la solvation devrait assurer la prépondérance de (a):



Une seule raie N-méthylique sera observée:

$$\delta_1 = p\delta_e^N + p'\delta_a^N \quad \text{et} \quad J_1 = pJ_e^N + p'J_a^N$$

Par comparaison avec III, on voit que J_1 indiquerait, dans H_2O , une prédominance de (a), en opposition avec la valeur δ_1 ; dans $HCOOH$, les proportions tendraient vers l'égalité.

Bien qu'il n'y ait qu'un isomère chimique, il existera 2 mélanges équimoléculaires V-1 et V-2, tant que l'échange E_N n'a pas lieu, où les méthyles attachés à un même carbone (soit b et c) ne sont pas équivalents; si b est équatorial dans (e) (cas de V-1):

$$\delta_b = p\delta_{ec} + p'\delta_{aa} \quad \text{et} \quad \delta_c = p\delta_{ae} + p'\delta_{ea};$$

dans le cas contraire de:

$$\delta'_b = p\delta_{ae} + p'\delta_{ea} \equiv \delta_c \quad \text{et} \quad \delta'_c = p\delta_{ec} + p'\delta_{aa} \equiv \delta_b.$$

Nous aurons donc 2 raies d'intensité égale, représentant 6 protons chacune, d'origine b et c par moitié, mais issus de mélanges V-1 et V-2 différents, dont la coalescence en pH moins acide fournira la vitesse de l'inversion I_N . Une détermination de p , à partir des valeurs δ_{ec}^2 etc... calculées pour IV, est impossible, vu que δ_1 observée se tient largement en dehors de celles-ci.

CONCLUSIONS

Elles ressortent des Tableaux 2, 3 et 4:

(a) Un N-méthyle apparaît à champ plus élevé en position *équatoriale*, sauf s'il y a α -substitution (ordre inverse et écart plus grand).

(b) Un méthyle-4 équatorial est déblindé par un N-méthyle axial, mais sort à champ plus élevé qu'un méthyle 4 axial.

(c) Un méthyle-2 a des déplacements axiaux et équatoriaux voisins et classés suivant une séquence complexe.

(d) Dans tous les cas, un couplage de méthyle tertiaire est plus faible en position équatoriale.

(e) Les proportions des isomères distincts obtenus par protonation sont anormales dans le cas de dérivés α -substitués.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des produits

Les corps étudiés sont obtenus par N-méthylation des amines secondaires correspondantes, selon la méthode de Eschweiler-Clarke.²⁷ L'amine tertiaire est ensuite séparée de l'amine secondaire selon la méthode de Hinsberg,²⁸ extraite à l'éther en milieu alcalin, séchée, distillée sur sodium et sous atmosphère d'azote, sur colonne à bande tournante Cadiot ou Nester Faust. Certaines pipéridines proviennent de la N-méthylation de produits commerciaux, de marque Fluka (I), Eastman Kodak (II, III), Aldrich (VII). Dans le cas de V, la N-méthylation nécessite des quantités doubles HCOOH et de formol, et un reflux prolongé (48 h). L'amine IX, provenant d'un échantillon de diméthyl *trans* 3,4-pipéridine, a été purifiée non par distillation, mais par recristallisation de son chlorhydrate dans EtOH et l'acétone. L'amine (VII) est obtenue à partir de la triméthyl 2,4,6-pipéridine (Aldrich); le mélange d'isomères est soumis à une distillation sur colonne à bande tournante, dont la fraction médiane fournit de manière prépondérante (80%) l'amine secondaire recherchée; elle est obtenue à l'état pur par CPV, caractérisée par son spectre RMN dans CDCl₃ à 100 MHz,¹⁵ puis N-méthylée.

TABLEAU 5. CARACTÉRISTIQUES DES N-MÉTHYL-PIPÉRIDINES

Pipéridine	Pt d'ébullition (non corrigé)	Indice de réfraction	Analyse			
			%C	%N	%H	
N-methyl (I)	105°	$n_D^{21} = 1.434$	Th	72.72	14.14	13.13
			Ex	72.63	13.78	13.39
1,2-dimethyl (II)	126°-127°	$n_D^{21} = 1.439$	Th	74.34	12.39	13.27
			Ex	74.03	11.91	13.02
1,(2,6) <i>cis</i> - trimethyl (III)	145°-146°	$n_D^{20} = 1.4455$	Th	75.59	11.02	13.39
			Ex	75.48	11.03	13.48
1,(2,6) <i>trans</i> - trimethyl (IV)	155°	$n_D^{21} = 1.4478$	Th	75.59	11.02	13.38
			Ex	75.54	11.03	13.59
1,2,2,6,6- pentamethyl (V)	186°	$n_D^{20} = 1.459$	Th	77.40	9.03	13.55
			Ex	77.25	8.92	13.47
4-tbu N-methyl (VI)	100° (15 mm Hg)	$n_D^{25} = 1.4498$	Th	77.40	9.03	13.55
			Ex	76.90	9.18	13.67
1,2,4,6- tetramethyl (VII)	158°-160°		Th	76.60	9.93	13.48
			Ex	75.98	9.81	13.27
1,4-dimethyl (VIII)	124°-125°		Th	74.34	12.39	13.27
			Ex	75.02	11.40	13.37
chlorhydrate 1, (3,4) <i>trans</i> - trimethyl (IX)	195°-200° (point de fusion)		Th	58.64	8.55	10.99
			Ex	57.87	8.69	11.01

Les amines secondaires conduisant à VI et IV sont obtenues par hydrogénation des pyridines correspondantes. Ainsi pour IV, la diméthyl 2,6-pyridine (Eastman Kodak) est hydrogénée par le sodium et l'alcool butylique³¹ bouillant; le ballon réactionnel est ensuite muni d'une courte colonne à distiller et additionné d'eau; le distillat, mélange d'alcool et d'amine, est acidifié par conc HCl jusqu'à pH acide, et évaporé à sec. Les chlorhydrates C3 et C4 des amines III (80%) et IV (20%) sont alors séparés par cristallisation fractionnée,²⁹ dans EtOH et l'acétone (C3 moins soluble). L'enrichissement des fractions est suivi par prise du point de fusion du mélange (286–292° et 232° respectivement pour C3 et C4) et par spectrographie RMN, jusqu'à une teneur de 95%. On procède alors à la N-méthylation; et les dernières traces de III sont séparées par distillation sur colonne à bande tournante Nester-Faust.

L'amine VI est préparée à partir de tertio-butyl 4-pyridine^{6, 30} (Fluka) par une première réduction par le sodium et l'isobutanol bouillant; l'amine (3–4) éthylénique obtenue est hydrogénée sur palladium activé en milieu acétique, à la température ordinaire et sous une pression de 170 atmosphères. On filtre, additionne conc HCl et évapore à sec. La N-méthylation s'effectue selon la méthode habituelle en opérant directement sur le chlorhydrate obtenu; la distillation finale a lieu sous vide.

Les caractéristiques des amines utilisées sont résumées dans le Tableau 5.

Toutes les amines utilisées ont aussi été analysées en chromatographie en phase vapeur, contrôlées par spectrographie infra-rouge (pas de bande N—H vers 3500 cm⁻¹), dosage acidimétrique de la fonction amine (100% avec une précision de 0.5%), spectre RMN en milieu acide. Ces amines doivent être conservées au froid et à l'obscurité.

Préparation des solutions

Les solutions aqueuses sont constituées en dissolvant de l'amine (0.4 M) et de HCl Merck (1.4 M) dans de l'eau bidistillée. Les concentrations sont contrôlées par dosage acidimétrique. Les solutions formique 0.4 molaire sont obtenues par pesée exacte du substrat.³²

Enregistrement des spectres

L'enregistrement se fait sur des appareils Varian A-60 et HA-100, dont la sonde a été amenée à la même température de 33° (contrôlée par le spectre du MeOH). Les échelles sont calibrées par l'emploi d'étalons internes de déplacements connus par rapport au TMS; un autre contrôle est assuré, lors de chaque série de mesures, soit par enregistrement systématique de la même amine (I) en milieu aqueux (référence DSS interne), soit par vérification du proton aldéhydique dans le cas de milieu formique (référence: DSS interne; le TMS apparaît dans ce solvant à 0.026 ppm). Chaque détermination résulte de la moyenne de trois spectres.

Remerciements—Nous remercions le Professeur D. Gagnaire pour les enregistrements à 60 et 100 MHz sur appareils Varian A-60 et H-A 100, Mlle V. Michon, du Laboratoire de Chimie de l'E.N.S., qui a effectué certaines mesures en milieu formique sur appareil Varian A-60, le Dr. J. Reisse pour ses indications dans la préparation de l'amine VI, le Dr. Feltkamp pour un échantillon de diméthyl 3,4(trans-pipéridine).

REFERENCES

- ¹ J.-J. Delpuech, *Organic Magnetic Resonance*, Partie II, sous presse: et références citées dans ce texte
- ² M. Saunders et F. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1882 (1963)
- ³ J.-J. Delpuech et M. N. Deschamps, *Chem. Commun.*, 1188 (1967)
- ⁴ H. Booth, *Ibid.*, 802 (1968)
- ⁵ J. McKenna et J.-M. McKenna, *J. Chem. Soc. (B)*, 644 (1969)
- ⁶ H. L. Stien, R. Ottinger, J. Reisse, G. Chiurdoglu, *Tetrahedron Letters* **28**, 1521 (1968)
- ⁷ H. O. House, B. E. Tefertiller, C. G. Pitt, *J. Org. Chem.* **31**, 1073 (1966)
- ⁸ J. McKenna, J. M. McKenna, J. White, A. Tulley, *J. Chem. Soc.*; 1711 (1965); J. K. Becconsall, R. A. Y. Jones, J. McKenna, *Ibid.*, 1726 (1965); J. McKenna, B. C. Hutley, J. White, *Ibid.*, 1729 (1965); J. McKenna, J. M. McKenna, J. White, *Ibid.*, 1733 (1965)
- ⁹ Closs, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 5456 (1959)
- ¹⁰ A. R. Katritzky, *Rec. Chem. Progr. (Kresge-Hooker Sci. Lib.)* **23**, 223 (1962)
- ¹¹ J. E. N. Ma, E. W. Warnhoff, *Canad. J. Chem.* **43**, 1849 (1965)
- ¹² J.-J. Delpuech, C. Gay, *Tetrahedron Letters* **23**, 2603 (1967)
- ¹³ Y. Kawazoe, M. Tsuda, M. Ohnishi, *Chem. Pharm. Bull.* **15**, 51 (1967)
- ¹⁴ J. La Kony, A. Silhankova, M. Ferles, O. Exner, *Collect. Czech. Chem. Co* **32**, 1700 (1968)
- ¹⁵ H. Booth, J. H. Little, J. Feeney, *Tetrahedron* **24**, 279 (1968)

- ¹⁶ N. S. Bhacca, D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, p. 4, 37, Holden-Day, San Francisco (1964)
- ¹⁷ G. Slomp, B. R. MacGarvey, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2200 (1959)
- ¹⁸ W. Nagata, T. Terisawa, K. Tori, *Ibid.* **86**, 3746 (1964)
- ¹⁹ K. Tori, T. Tomita, H. Itazaki, M. Narisada, W. Nagata, *Chem. Pharm. Bull.* **11**, 956 (1963)
- ²⁰ J-J. Delpuech, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 1616 (1966)
- ²¹ J. B. Lambert, R. G. Keske, R. E. Carhart, A. P. Jovanovich, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3761 (1967)
- ²² E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, Interscience, New York (1965)
- ²³ D. K. Dalling et D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6612 (1967)
- ²⁴ J. McKenna, *Conformational Analysis of Organic Compounds*, Lecture Series No. 1, Royal Institute of Chemistry, London (1966)
- ²⁵ G. A. Yousif, J. D. Roberts, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 6428 (1968)
- ²⁶ R. Briere, H. Lemaire, A. Rassat, P. Rey, A. Rousseau, *Bull. Soc. chim. Fr.*, 4479 (1967)
- ²⁷ H. T. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weissshans, *J. Am. Chem. Soc.* **55**, 4571 (1933)
- ²⁸ A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry*, 3rd Edition, p. 650, Longmans, London (1956)
- ²⁹ A. Marcuse, R. Wolfenstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **34**, 2426 (1901)
- ³⁰ S. Wawzonek, M. F. Nelson, P. J. Thelen, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2894 (1952)
- ³¹ J. Pliml, E. Knobloch, M. Prostiva, *Chem. Listy* **46**, 758 (1952)
- ³² J-J. Delpuech, V. Michon, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 2339 (1968)