

ANALYSE CONFORMATIONNELLE PAR RMN—VII* DERIVES PIPERIDINIQUES

M.-L. STIEN, G. CHIURDOGLU, R. OTTINGER, J. REISSE

Service de Chimie Organique E.P., Université Libre de Bruxelles, av. F. D. Roosevelt, 50-1050
Bruxelles, Belgique

et H. CHRISTOI.

Ecole Nationale Supérieure de Chimie, rue de l'Ecole Normale, 8-34-Montpellier, France

(Received in France 18 April 1970; Received in the UK for publication 23 July 1970)

Résumé—Par application de la méthode d'Eliei en RMN, la différence d'énergie libre conformationnelle d'un groupe C_4-CH_3 dans le sel de N,N-diméthyl-4-méthylpipéridinium a été estimée à -2 kcal/mole. L'orientation axiale ou équatoriale des groupes $N-CH_3$ a été déterminée en se basant sur la stéréospécificité des couplages à longue distance 4J entre les groupes CH_3 et les hydrogènes axiaux voisins. Les différences d'énergie libre entre les conformères axiaux et équatoriaux des 4-hydroxy-, 4-chloro- et 4-acétoxypipéridines ont été obtenues par l'étude de la largeur du signal du proton fixé au pied du substituant. Les valeurs de ΔG° pour les trois dérivés correspondant à l'amine libre sont respectivement de -0.55 , -0.34 et -0.56 kcal/mole (solvant: $CDCl_3$). Par contre, les valeurs de ΔG° associées aux mêmes substituants dans les sels de pipéridinium sont respectivement de $+0.03$, $+0.67$ et $+0.43$ kcal/mole (solvant: $CDCl_3$ + 80% (vol.) TFA).

L'existence d'une attraction électrostatique entre le substituant électro-attracteur situé en C_4 et l'atome d'azote chargé positivement peut expliquer les différences de ΔG° observées.

Abstract—A conformational free-energy difference of -2 kcal/mole for a C_4-CH_3 group in the N,N-dimethyl-4-methylpiperidinium salt has been derived from application of Eliei's NMR method. The attribution of the N-methyl absorptions was based on the high stereospecific dependence of the long range coupling constants 4J . Long range 4-alkyl substituent effects on the chemical shifts of the N-methyl groups were also considered. The free energy differences between the equatorial and axial conformers of 4-hydroxy-4-chloro- and 4-acetoxypiperidine have been obtained by studies on the C_4 -proton band-width. The ΔG° values of the free derivatives are respectively -0.55 , -0.34 and -0.56 kcal/mole while the ΔG° values for the corresponding piperidinium compounds are $+0.03$, $+0.67$ and $+0.43$ kcal/mole.

An electrostatic attraction between the electronegative 4-substituent, carrying a partial negative charge, and the positive nitrogen atom can justify the observed variation of ΔG° .

PEU DE TRAVAUX concernent l'étude de la préférence axiale ou équatoriale de substituants fixés sur un cycle pipéridinique, l'azote étant ou non quaternisé.

Le présent article a trait à l'analyse conformationnelle quantitative des dérivés pipéridiniques, la méthode étant la RMN.

Les grandeurs conformationnelles déterminées concernent soit des dérivés N et C méthylés, soit des 4-X-pipéridines, le groupement X étant un groupe OH, OAc ou Cl.

Du point de vue géométrie et énergie moléculaires, l'importance des interactions électrostatiques au sein de molécules porteuses de plusieurs groupes électro-négatifs

* Article précédent de la même série: J. Reisse, J. C. Celotti, R. Ottinger et G. Chiurdoglu, *Chem. Commun.*, 752 (1968)

est bien connue en série cyclohexanique. La présence d'un atome d'azote qui peut être quaternisé rend les systèmes pipéridiniques particulièrement intéressants pour l'étude de ce type d'interactions.

A. Application de la Méthode d'Eliel à l'Etude de l'Equilibre Conformationnel de l'Iodure de N,N-Diméthyl-4-Méthylpipéridinium

Dans un travail antérieur,¹ nous avons étudié l'influence de groupes 4-alcoyles sur le glissement chimique des signaux "méthyles" dans le spectre RMN de sels de 4-alcoyl-N-méthylpipéridinium. Plus récemment, McKenna *et al.* ont eux aussi entrepris une étude similaire dont les conclusions sont semblables à celles que nous avons émises. La présence de groupes alcoyles en position 4 affecte le glissement chimique des groupes N-méthyles, mais cette influence est faible si on la compare à l'influence d'un groupe t.butyle en position 4 sur le pic de résonance de l'atome d'hydrogène en position 1 de dérivés cyclohexaniques.^{3, 4}

En raison même de cette influence des substituants fixés en position 4, McKenna *et al.*² jugent qu'il est impossible d'appliquer la méthode d'Eliel ($\delta = N_a\delta_a + N_e\delta_e$) pour effectuer l'analyse conformationnelle quantitative de sels de pipéridinium alcoylés en position 4.

Nous estimons qu'une valeur approchée de l'énergie libre conformationnelle de l'iodure de N,N-diméthyl-4-méthylpipéridinium peut néanmoins être obtenue par application de la méthode d'Eliel, pour autant que l'on ait pu évaluer préalablement l'influence du ou des substituants en 4 sur les glissements chimiques des groupes N-méthyles.¹

TABLEAU I		
COMPOSES		δ_{N-CH_3} cps (TMS+0)
solvant $CDCl_3$ - 25% (v/v) TFA		
I	<p style="text-align: center;">$I_a \rightleftharpoons I_e$</p>	$\begin{matrix} 190.0 & \int_{\alpha} \\ 196.5 & \int_{\beta} \end{matrix}$
II	<p style="text-align: center;">$II_a \rightleftharpoons II_e$</p>	$\begin{matrix} 188.5 & \int_{\alpha} \\ 196.8 & \int_{\beta} \end{matrix}$

L'iodure de N,N-diméthyl-4-méthylpipéridinium peut exister sous deux conformations I_a et I_e de titres respectifs N_a et N_e (voir Tableau I). Le signal correspondant au groupe N-CH₃ est dédoublé. En effet, on a :

$$\delta_s = N_a\delta_e + N_e\delta_a \quad (1)$$

$$\delta_p = N_a\delta_a + N_e\delta_e \quad (2)$$

ou δ_a et δ_b sont les glissements chimiques des deux absorptions N—CH₃ observées sur le spectre de I.

δ_e et δ_a sont les glissements chimiques caractéristiques, respectivement d'un N—CH₃ équatorial et d'un N—CH₃ axial dans la conformation I_a, possédant un groupe C₄—CH₃ axial.

δ_e et δ_a sont les glissements chimiques caractéristiques, respectivement d'un N—CH₃ équatorial et d'un N—CH₃ axial dans la conformation I_e, possédant un groupe C₄—CH₃ équatorial.

Précédemment, nous avons déterminé l'influence des groupes 4-alcoyles sur le signal de résonance des signaux N—CH₃.¹

Tenant compte des corrections nécessaires, il est possible d'évaluer δ_e , δ_a , δ_e , et δ_a , au départ des valeurs de glissements chimiques mesurés sur le système II qui, à température ordinaire, existe exclusivement sous conformation II_e.

On a ainsi:¹

$$\delta_e = 196.8 \text{ c/s} + 1.6 \text{ c/s} = 198.4 \text{ c/s}$$

$$\delta_a = 188.5 \text{ c/s} + 1.3 \text{ c/s} = 189.8 \text{ c/s}$$

$$\delta_e = 196.8 \text{ c/s}$$

$$\delta_a = 188.5 \text{ c/s} + 1.3 \text{ c/s} = 189.8 \text{ c/s}$$

$$\text{Solvant: CDCl}_3 + 25\% \text{ (vol) TFA.}$$

Les titres en conformères I_a et I_e seront déterminés soit à partir de l'équation 1 ($\delta_a = N_a \delta_e + N_e \delta_a$), soit à partir de l'équation 2 ($\delta_b = N_a \delta_a + N_e \delta_e$).

L'application de l'équation 1 fournit un $\Delta G^\circ_{C-CH_3}$ de -2.2 kcal/mole.

Par contre, l'application de l'équation 2 fournit une valeur significativement différente soit -1.9 kcal/mole.

Il est évident que l'on se trouve ici dans une situation particulièrement défavorable pour appliquer la relation d'Eliehl $|\delta_e - \delta_a|$ est faible, l'équilibre conformationnel est très déplacé vers la conformation équatoriale, et les corrections sont non négligeables devant $|\delta_e - \delta_a|$. Nous croyons pouvoir conclure que $\Delta G^\circ_{C-CH_3}$ est de l'ordre de -2.0 ± 0.3 kcal/mole. Peut-être la valeur est-elle réellement plus grande que celle caractéristique de l'équilibre conformationnel du méthylcyclohexane (-1.7 kcal/mole), mais l'imprécision entachant l'un des deux termes de la comparaison interdit toute conclusion définitive. Il semble certain que l'ordre de grandeur de $\Delta G^\circ_{C-CH_3}$ est conservé lorsque l'on passe du méthylcyclohexane à l'iodure de 4-méthyl-N,N-diméthyl-pipéridinium.

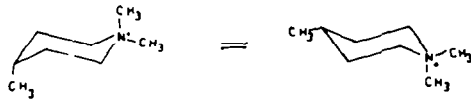

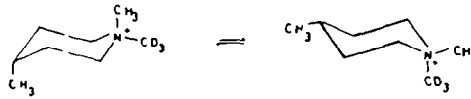
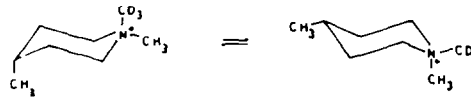


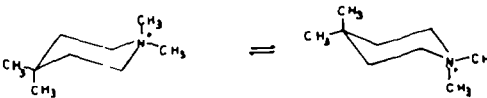

B. Détermination de l'Orientation Équatoriale ou Axiale des Groupes N—CH₃ dans les Sels de Pipéridinium

La détermination de l'orientation axiale ou équatoriale des groupes méthyles fixés sur l'atome d'azote de sels de pipéridinium de conformation figée constitue un problème important.

Nous avons basé cette détermination sur le caractère stéréospécifique de la constante de couplage à longue distance ⁴J.^(9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16)

Il existe, dans la littérature, différents exemples de groupements méthyles élargis par couplage à longue distance,⁶ lorsque les liaisons entre protons couplés ont une disposition en "M". Williamson *et al.*⁷ rapportent, entre autres, l'observation d'une différence significative entre les largeurs à mi-hauteur des signaux N-méthyles dans les iodures de cis- et trans-N-méthylquinolizidinium. Si l'on transpose ces résultats aux

TABLEAU II

A Systèmes présentant un équilibre très déplacé vers un des conformères		δ cps	$W^{N/2}$	δ cps	$W^{N/2}$
I		198.5	11	190.0	15
II		196.0	11	188.5	14
V		196.1	0.6		
				189.7	11
VI		186.6	0.7	188.3	11
B Systèmes présentant un équilibre 50/50				δ cps	$W^{N/2}$
III				193.3	0.6
IV				194.1	0.5
VII				192.9	0.6

sels de pipéridinium N,N-diméthylés, il apparaît clairement que le signal N—CH₃ axial doit être plus large que le signal N—CH₃ équatorial.⁸

Dans le Tableau II sont rassemblées les valeurs des largeurs à mi-hauteur des absorptions N—CH₃ et ce pour une série de sels de pipéridinium.

Nous pouvons constater que les absorptions N—CH₃ sont bien différenciées par leur largeur, lorsque l'équilibre du système envisagé est fortement ou totalement déplacé vers l'un des conformères I, II, V et VI. Si l'on attribue le signal le plus large à l'absorption du groupement N—CH₃ axial, il s'ensuit qu'un groupement N—CH₃ axial résonne à champ haut par rapport à un groupement N—CH₃ équatorial, du moins dans le solvant mixte utilisé.

Cette attribution des signaux N—CH₃ au niveau de dérivés N-méthylpipéridinium est conforme aux attributions faites notamment par House¹⁷ et par McKenna¹⁸ sur la base d'autres critères.

Par ailleurs, le couplage entre protons de groupement *gem*-diméthyle peut être réduit considérablement par remplacement des atomes d'hydrogène d'un substituant méthyle par des atomes de deutérium ($J_{HD} = 0.153 J_{HH}$),¹⁹ et doit disparaître au niveau des systèmes iodures de N,N-diméthylpipéridinium (III) et iodure de N,N-diméthyl-4,4-diméthylpipéridium (IV) pour lesquels, dans les conditions d'échange rapide, les deux groupes N—CH₃ sont équivalents.

Il est caractéristique, à cet égard, de comparer la largeur à mi-hauteur des signaux N—CH₃ des dérivés III et VII. Elles sont identiques aux erreurs expérimentales près. Dans le cas de III, les groupes méthyles sont magnétiquement équivalents et donc non couplés. Dans VII, le couplage entre groupes CH₃ et CD₃ n'introduit pas d'élargissement supplémentaire, ce couplage est donc trop faible pour être observable.

La diminution de la largeur à mi-hauteur des signaux N—CH₃ dans les produits de quaternisation par CD₃I est de l'ordre de 0.4 c/s; cette valeur est normale si l'on considère la grandeur des constantes de couplage $^4J_{HH}$ entre protons de groupements *gem*-diméthylés.^{20, 21, 22}

C. Application de la Méthode d'Anet à l'Etude des Equilibres Conformationnels de Sels des 4-Hydroxy-, 4-Chloro- et 4-acetoxypipéridiniums

Les équilibres conformationnels des sels dérivés des 4-hydroxy-, 4-chloro- et 4-acétoxypipéridines (systèmes VIII, IX, X, XI) en solution dans un mélange CDCl₃ + 80% (vol) TFA et dans une solution aqueuse HCl (9.4N) ont été étudiés par application de la méthode RMN d'Anet.²³

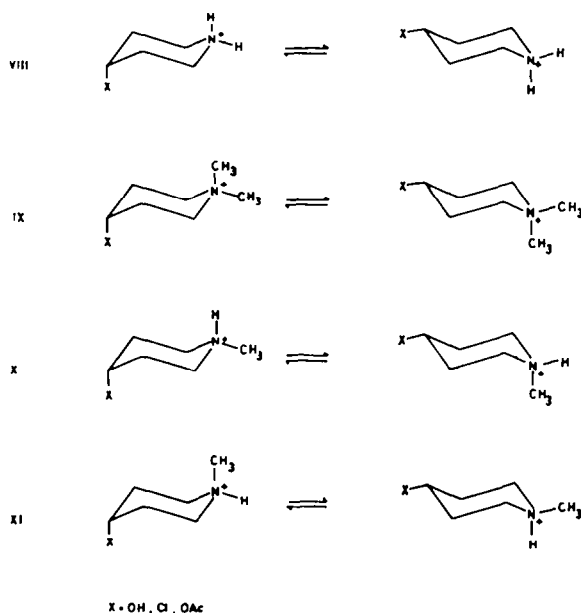


FIG 1

Certains de ces systèmes ont fait l'objet d'une étude simultanée par Stolow *et al.* (voir publication dans ce fascicule).


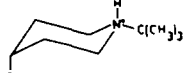
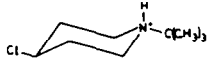
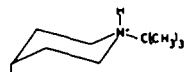

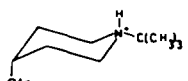
Pour ces différents systèmes, l'absorption du proton au pied du substituant électroattracteur est bien structurée. Elle peut être assimilée en première approximation à la partie X d'un système A_2B_2X et apparaît comme un triplet redétriplé dont les distances entre pics extrêmes valent $2J_{AX} + 2J_{BX}$.

L'application de la méthode RMN d'Anet implique une détermination préalable des constantes de couplage vicinales $J_{aa'}$, $J_{ae'}$, J_{ea} , $J_{ee'}$. A température ambiante ces déterminations sont faites sur des dérivés conformationnellement homogènes *cis*- et *trans*-N-t-butylés. Les conditions qui rendent l'analyse du premier ordre valable sont remplies ($|J_{AB}| \approx 12$ c/s et $\delta_{AB} > 20$ c/s)^{24, 25} et les constantes de couplage peuvent être déduites directement à partir de l'écartement des composantes de la partie X du système A_2B_2X .

Les conditions expérimentales utilisées, la structure de la partie X du système A_2B_2X , ainsi que les différentes valeurs de J_{aa} , J_{ae} , J_{ea} et J_{ee} sont rapportées dans le Tableau III.

De l'examen comparatif des valeurs établies dans ce travail, et des données de la littérature,^{23, 26, 27} il ressort que les constantes de couplage diffèrent très peu,

TABLEAU III

COMPOSES	Nombre de raies partie X	CDCl ₃ + 80 % (vol) TFA				HCl aqueux 9,4 N			
		J_{aa}	J_{ae}	J_{ea}	J_{ee}	J_{aa}	J_{ae}	J_{ea}	J_{ee}
	7	10.8	5.3			10.6	5.3		
	5			2.5	2.5			2.65	2.65
	7	11.2	4.8			10.7	5.2		
	5			2.95	2.95			2.9	2.9
	7	10.6	5.3						
	5			2.65	2.65				

Concentration 0.5 molaire - J (cps)

lorsqu'elles sont établies au niveau de dérivés cyclohexaniques^{23,26} ou au niveau de dérivés pipéridiniques sous forme de base²⁷ ou de sel d'ammonium.

Les Tableaux IV et V donnent les énergies libres standard caractéristiques des

TABLEAU IV

Systèmes	R	$2J_{AX} + 2J_{BX}$	Titres		ΔG° (kcal/mole)
VIII	OH	21.4	$N_c = 0.51$	$N_a = 0.49$	-0.2
IX	OH	20.8	0.48	0.52	+0.3
X	OH	12	0.09	0.91	+1.4
XI	OH	30	0.90	0.10	-1.33
VIII	Cl	16.8	0.24	0.76	+0.70
IX	Cl	17	0.25	0.75	+0.67
X	Cl	12	0	1	+3.00
XI	Cl	28.4	0.82	0.18	-0.92
VIII	OAc	—	—	—	—
IX	OAc	17.6	0.33	0.67	+0.43
X	OAc	11.2	0.03	0.97	+2.14
XI	OAc	29	0.87	0.13	-1.14

Solvant: $CDCl_3$ + 80% (vol) TFA

TABLEAU V

Systèmes	R	$2J_{AX} + 2J_{BX}$	Titres		ΔG° (kcal/mole)
VIII	OH	24.6	$N_c = 0.66$	$N_a = 0.34$	-0.41
IX	OH	23	0.59	0.41	-0.22
X	OH	13.2	0.13	0.87	+1.15
XI	OH	31.2	0.97	0.03	-2.15
VIII	Cl	19.6	0.40	0.60	+0.26
IX	Cl	18.8	0.36	0.64	+0.36
X	Cl	12.8	0.06	0.94	+1.67
XI	Cl	30.2	0.92	0.08	-1.48

Solution aqueuse HCl (9.4N)

différents systèmes envisagés (VIII, IX, X et XI, ces deux derniers dérivés ayant toujours été obtenus en mélange) lorsque le solvant est soit un mélange $CDCl_3$ + 80% (vol) TFA, soit une solution aqueuse HCl (9.4 N).

Les valeurs d'énergie libre conformationnelle des systèmes VIII et IX peuvent être considérées comme une mesure de l'enthalpie libre associée aux substituants OH, Cl et OAc au niveau de sels de pipéridinium.

Si l'on admet que les valeurs d'enthalpie libre les plus probables des substituants OH, Cl et OAc en série cyclohexanique sont respectivement de l'ordre de -0.9 ²⁸ -0.54 ,^{29,30} -0.62 ³ kcal/mole, on constate, conformément aux prévisions de Stolow,³¹ que le remplacement d'un atome de carbone cyclique par un atome d'azote quaternaire s'accompagne d'un déplacement de l'équilibre du système vers le conformère à substituant polaire axial.

L'enthalpie libre d'un substituant méthyle sur atome d'azote quaternaire peut être déduite de l'énergie conformationnelle des systèmes X et XI pour autant que l'on fasse l'hypothèse d'additivité des grandeurs thermodynamiques conformationnelles. En effet, on a :

$$\Delta G_{cis}^{\circ} = \Delta G_X^{\circ} - \Delta G_{N^+ - CH_3}^{\circ} \text{ (système X)} \quad (3)$$

$$\Delta G_{trans}^{\circ} = \Delta G_X^{\circ} + \Delta G_{N^+ - CH_3}^{\circ} \text{ (système XI)} \quad (4)$$

Dans le Tableau VI sont rassemblées les différentes valeurs de $\Delta G_{N^+ - CH_3}^{\circ}$, obtenues par application des relations 3 et 4. La valeur de ΔG_X° utilisée est une valeur moyenne obtenue pour les systèmes VIII et IX.

TABLEAU VI

Solvant	R	$\Delta G_{N^+ - CH}^{\circ}$ (système X)	$\Delta G_{N^+ - CH_3}^{\circ}$ (système XI)
80 % TFA + $CDCl_3$	OH	-1.40	-1.33
	Cl	—	-1.60
	OAc	-1.71	-1.57
solution aqueuse HCl (9.4N)	OH	-1.47	-1.83
	Cl	-1.36	-1.79

Les systèmes X et XI présentent un équilibre fortement déplacé vers l'un des conformères. Dès lors, il n'est pas surprenant de constater une erreur importante sur les valeurs de $\Delta G_{N^+ - CH_3}^{\circ}$. Parmi les différents systèmes étudiés, le sel de la trans N-méthyl-4-chloropipéridine présente l'équilibre conformationnel ($N_a = 0.18$; $N_c = 0.82$) le plus favorable pour déterminer $\Delta G_{N^+ - CH_3}^{\circ}$, aussi la valeur la plus probable de $\Delta G_{N^+ - CH_3}^{\circ}$ pourrait, elle, être de -1.6 kcal/mole (milieu $CDCl_3 + 80\%$ (vol) TFA).

L'énergie libre associée au groupe C- CH_3 fixé en position 4 par rapport à un atome d'azote quaternaire, sur un cycle pipéridinique, a été estimée à -2.0 kcal/mole ($CDCl_3 + 25\%$ (vol) TFA) et celle d'un groupement CH_3 porté par l'atome d'azote quaternaire à -1.6 kcal/mole ($CDCl_3 + 80\%$ (vol) TFA). La valeur communément admise, en série cyclohexanique, pour $\Delta G_{CH_3}^{\circ}$ est de -1.7 kcal/mole^{32, 33} (CCl_4). Les différences entre les divers termes $\Delta G_{CH_3}^{\circ}$ ne peuvent actuellement faire l'objet d'une interprétation sur une base intramoléculaire. En effet, nous pouvons remarquer que ces différences sont faibles. Elles trouvent peut-être leurs origines dans des effets de solvant, et même, peuvent être non significatives puisqu'elles sont du même ordre de grandeur que les erreurs probables sur les termes ΔG° .

D. Application de la Méthode d'Anet à l'Etude Conformationnelle de Dérivés des 4-Chloro-, 4-Hydro- et 4-Acetoxy-pipéridines

L'étude des équilibres conformationnels de la 4-hydroxy-, 4-chloro- et 4-acétoxy-pipéridines sous forme de base libre (Fig 2) est beaucoup plus complexe. Ces dérivés sont, à priori, susceptibles d'exister sous quatre conformations chaises distinctes pouvant s'interconvertir soit par une inversion de cycle, soit par une inversion de l'atome d'azote.

Dans les conditions expérimentales utilisées (solvant $CDCl_3$ —concentration

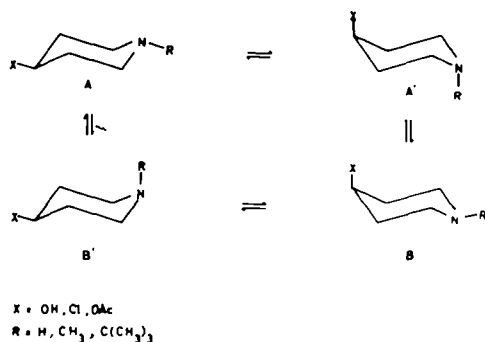


FIG 2

0.5M), l'absorption du proton tertiaire au pied du substituant OH, Cl et OAc se présente sous forme d'un massif symétrique composé de 7 raies dont les intensités sont dans les rapports 1:2:3:4:3:2:1; les distances entre composantes extrêmes de l'absorption sont rapportées dans le Tableau VII.

TABLEAU VII

X	R	$2J_{AX} + 2J_{BX}$ (c/s)
OH	H	27.2
OH	CH ₃	25.6
OH	C(CH ₃) ₃	25.8
Cl	H	26
Cl	CH ₃	24
Cl	C(CH ₃) ₃	24.7
OAc	CH ₃	25
OAc	C(CH ₃) ₃	25.8

L'analyse conformationnelle par application de la méthode d'Anet, de la N-méthyl-4-hydroxypipéridine a été réalisée par Chen et le Fèvre.³⁴ Ces auteurs considèrent que le N-méthyl-4-hydroxypipéridine en solution existe essentiellement sous deux conformations A et B (Fig 2), et que l'énergie libre associée à l'équilibre $A \rightleftharpoons B$ peut être considérée comme une mesure de l'énergie libre attachée à un groupement

TABLEAU VIII

X	R	%A	%A'	%B	%B'
OH	H	48	9	18	25
OH	CH ₃	55	7	20	18
OH	C(CH ₃) ₃	74	0	26	0
Cl	H	47	10	19	24
Cl	CH ₃	54	7	21	18
Cl	C(CH ₃) ₃	70	0	30	0

OH. En utilisant pour ΔG° les valeurs de -0.6 kcal/mole²⁸ pour $-\text{OH}$, -0.54 kcal/mole pour $-\text{Cl}$, -0.4 kcal/mole³⁹ pour $\text{N}-\text{H}$, -0.65 kcal/mole⁴⁰ pour $\text{N}-\text{CH}_3$ et -5.0 kcal/mole pour $\text{C}(\text{CH}_3)_3$, une distribution de Boltzman entre les 4 formes A, A', B et B', donne les pourcentages indiqués dans le Tableau VIII.

Nous pouvons constater que, si effectivement $\Delta G_{\text{N}-\text{CH}_3} = -650$ cal/mole, l'approximation faite par Chen et Le Fèvre³ n'est pas défendable. Par contre, cette approximation vaut pour les dérivés N-t-butylés. Aussi, avons-nous déterminé les énergies libres conformationnelles des 4-hydroxy-, 4-chloro- et 4-acétoxy-pipéridines N-t-butylées par application de la méthode d'Anet, en examinant l'absorption du proton tertiaire fixé au pied du substituant X. Les valeurs obtenues sont rassemblées dans le Tableau IX. Les constantes de couplages utilisées dans les calculs sont celles qui figurent dans le Tableau III.

TABLEAU IX

X	R	$2J_{\text{AX}} + 2J_{\text{BX}}$ (c/s)	$\Delta G^\circ_{\text{X}}$ (CDCl_3) (kcal/mole)
OH	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	25.8	-0.55
Cl	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	24.7	-0.34
OAc	$\text{C}(\text{CH}_3)_3$	25.8	-0.56

La détermination des équilibres conformationnels des dérivés pipéridiniques sous forme de base telle qu'elle a été effectuée repose sur une hypothèse implicite, à savoir qu'il n'y a pas d'interactions intramoléculaires (part exemple électrostatique) en 1,4. Or, il est bien connu actuellement, que de telles interactions existent. Par exemple, la transmission d'effets polaires à travers l'anneau pipéridinique a pu être mise en évidence par des mesures de pK .^{35, 36}

Un examen comparatif des valeurs des énergies libres $\Delta G^\circ_{\text{X}}$ obtenues pour des dérivés pipéridiniques lorsqu'on néglige ces interactions électrostatiques et des valeurs correspondantes en série cyclohexanique tend à prouver que ces interactions sont faibles.

Par ailleurs, l'observation d'une variation faible de la largeur de bande ($2J_{\text{AX}} + 2J_{\text{BX}}$) lorsque le substituant R de l'atome d'azote varie, pourrait trouver sa justification soit dans ces interactions intramoléculaires électrostatiques faibles, soit dans la formation de complexes d'homo- ou d'hétéroassociation.^{37, 38}

E. Comparison des Valeurs de $\Delta G^\circ_{\text{X}}$ Obtenues pour les 4-X-Piperidines et les sels de 4-X-Pipéridinium

Enfin, en admettant, en première approximation, que les énergies libres d'un substituant OH et Cl axial ou équatorial sont respectivement de l'ordre de -0.55 kcal/mole et -0.34 kcal/mole pour un dérivé pipéridinique sous forme basique, et de 0 et $+0.68$ kcal/mole lorsque ces dérivés sont quaternarisés, les effets de la quaternisation de l'atome d'azote sur la différence d'énergie libre associée aux groupes OH et Cl sont respectivement:

$$\begin{aligned} \Delta \Delta G^\circ_{\text{OH}} &= \Delta G^\circ_{\text{OH}} (\text{sel ammonium}) - \Delta G^\circ_{\text{OH}} (\text{forme basique}) \\ &= 0.55 \text{ kcal/mole} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Delta \Delta G^\circ_{\text{Cl}} &= \Delta G^\circ_{\text{Cl}} (\text{sel ammonium}) - \Delta G^\circ_{\text{Cl}} (\text{forme basique}) \\ &= 1.02 \text{ kcal/mole} \end{aligned}$$

Ces termes $\Delta\Delta G^\circ$ peuvent être justifiés par des interactions électrostatiques attractives entre le substituant électrocapteur partiellement négatif et l'atome d'azote positif.

Nous avons effectué une estimation de l'énergie d'interaction électrostatique en appliquant la relation classique donnant l'énergie d'interaction entre deux charges ponctuelles localisées respectivement sur l'atome d'azote et sur l'atome électro-négatif (Cl ou O) fixé en position 4.

La valeur de la charge portée par l'atome de chlore ou d'oxygène a été évaluée au déport des valeurs de longueur de liaison et de moment dipolaire. Les distances entre charges ont été déterminées en se basant sur la géométrie de sel de pipéridinium telle qu'elle a été déterminée par Rerat.⁴¹ Il a été tenu compte d'une valeur 2 pour la constante diélectrique du "milieu" séparant les charges. Les valeurs calculées sont du même ordre de grandeur que les termes $\Delta\Delta G^\circ_{OH}$ et $\Delta\Delta G^\circ_{Cl}$ déterminés expérimentalement. Dans le cas du dérivé hydroxylé, on ne peut exclure la présence d'un certain pourcentage de l'alcool sous forme d'oxonium bien que la basicité de la fonction OH dans les sels de pipéridinium doive être faible.

CONCLUSIONS

Les diverses valeurs de ΔG°_X ($X = Cl; OH, OAc$) obtenues pour les systèmes 4X-pipéridiniques sous forme de base libre sont très voisines de celles communément admises en série cyclohexanique. L'écart n'excède jamais 0.2 kcal/mole.

Comme nous l'avons indiqué précédemment,⁴² il est vain, actuellement, de vouloir justifier des différences aussi faibles et il semble plus constructif de reconnaître qu'en première approximation les valeurs de ΔG°_X sont transférables d'un système cyclohexanique à un système pipéridinique. L'interaction électrostatique 1,4 semble jouer un rôle faible en favorisant la conformation à substituant axial et en réduisant donc la valeur absolue de ΔG°_X .

De même, les valeurs de $\Delta G^\circ_{C_4-CH_3}$ et $\Delta G^\circ_{N-CH_3}$ obtenues par l'étude de systèmes pipéridiniques quaternisés sont très voisines de $\Delta G^\circ_{C-CH_3}$, tel qu'on peut le déterminer en série cyclohexanique.

Seules les valeurs de ΔG° caractéristiques de substituants électronégatifs fixés en position 4 dans des systèmes pipéridiniques quaternisés apparaissent comme significativement différentes des valeurs propres au même substituant fixé sur un système cyclohexanique.

L'interaction électrostatique 1,4 attractive entre le substituant porteur d'une charge partielle négative et l'atome d'azote chargé positivement conduit à une stabilisation de la forme axiale. Cette stabilisation est suffisante dans le cas du dérivé chloré pour rendre la forme axiale prépondérante ($\Delta G^\circ = +0.68$ kcal/mole dans le solvant acide trifluoroacétique 80%— $CDCl_3$ 20%).

La possibilité de transférer, pour autant que le substituant ne soit pas porté par l'atome d'azote, des termes ΔG° d'un système cyclohexanique à un système pipéridinique de même que la possibilité de justifier des différences de comportement entre systèmes pipéridiniques et cyclohexaniques, d'une part, sels de pipéridinium, d'autre part, par l'introduction d'un terme énergétique supplémentaire prouvent la similitude conformationnelle de ces divers systèmes cycliques à six chaînons. Il est évident que cette remarque ne vaut que si l'on accepte une marge

d'incertitude de l'ordre de $\pm 0,2$ kcal/mole environ et si l'on exclut HCl 9,4 N comme solvant des sels de pipéridinium.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des dérivés étudiés au cours de ce travail

Les 4-méthyl- et 4-t-butylpipéridines ont été préparés par réduction⁴³ des dérivés pyridiniques correspondants.

La 4-t-butylpyridine⁴⁴ s'obtient par addition de CH_3Br à un mélange de 4-méthylpyridine et de NaNH_2 en suspension dans NH_3 liq.

La N-méthylation des dérivés de la pipéridine a été réalisée⁴⁵ par action du chloral sur la pipéridine et la réduction de la N-formylamine par LAH.

La 4,4-diméthylpipéridine est obtenue selon la méthode de Hoch et Karrer.⁴⁶ L'oxydation par le perhydrol en milieu fortement alcalin de la dimédone fournit l'acide β,β -diméthylglutarique. Le biacide est neutralisé par la CH_3NH_2 . Le sel obtenu est pyrolysé à 190° . La 4,4-diméthylglutarimide ainsi formée est réduite en 4,4-diméthylpipéridine par LAH.

La synthèse de la N-t-butyl-4,4-diméthylpipéridine a été réalisée au départ d'acide β,β -diméthylglutarique.⁴⁶ Nous nous sommes référés aux modes opératoires classiques⁴⁷ pour estérifier l'acide β,β -diméthylglutarique, réduire le diester en diol, et transformer le diol en dibromure.

Le chauffage à reflux pendant 48 h d'une soln éthérée de 3,3-diméthyl-1,5-dibromopentane et de t-butylamine en présence de NaNO_2 fournit la N-t-butyl-4,4-diméthylpipéridine.

La méthylation des N-alcoylpipéridines est effectuée par addition lente de CH_3I à l'amine tertiaire en soln dans l'acétone. Tous les sels de pipéridiniums sont recristallisés dans un mélange $\text{EtOH-Et}_2\text{O}$.

Le 4-pipéridinol est un produit Schuchardt.

Les 4-hydroxypipéridines sont obtenues par réduction à LAH des pipéridones correspondantes.

La N-méthyl-4-pipéridone est un produit Schuchardt.

La N-t-butyl-4-pipéridone est préparée par une cyclisation de Dieckmann de la di(2-éthoxycarbonyl-éthyl)-t-butylamine suivie d'une hydrolyse et d'une decarboxylation de la 3-éthoxycarbonyl-N-t-butyl-4-pipéridone.^{48, 49, 50}

Les 4-chloropipéridines s'obtiennent aisément,^{49, 51} par action du chlorure de thionyle sur les alcools correspondants, en soln dans le benzène.

Les 4-acétoxypipéridines sont préparées par action du AcCl sur les alcools correspondants, en soln dans CHCl_3 .

Relevé des spectres de RMN

Les spectres de RMN ont été relevés sur un appareil Varian A60. Les spectres à temp ordinaire (31°) sont enregistrés de manière conventionnelle en prenant le TMS comme référence interne. Les glissements chimiques sont déterminés par application de la méthode de modulation du signal du TMS (audio-sideband technic). La précision des mesures est estimée à $\pm 0,2$ c/s. Contrairement aux valeurs citées en référence 8, les valeurs de $W^{3/2}$ indiquées dans le tableau II sont les largeurs en excès par rapport à la largeur à mihauteur du pic du TMS.

REFERENCES

- 1 M.-L. Stein, R. Ottinger, J. Reisse et G. Chirurdoglu, *Tetrahedron Letters*, 1521 (1968)
- 2 R. Brettle, D. R. Brown, J. McKenna et J. M. McKenna, *Chem. Commun.*, 696 (1969)
- 3 F. R. Jensen et B. H. Beck, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3251 (1968); F. R. Jensen, C. H. Bushweller et B. H. Beck, *Ibid.* **91**, 344 (1969)
- 4 F. A. L. Anet et P. M. Henrichs, *Tetrahedron Letters*, 741 (1969)
- 5 M. Leit, R. Ottinger et J. Reisse, à paraître
- 6 C. W. Shoppe, E. P. Johnson, R. E. Lack et S. Sternhell, *Chem. Commun.*, 347 (1965)
- 7 K. L. Williamson, T. Howell et T. A. Spencer, *J. Am. Chem. Soc.* **88**, 325 (1966)
- 8 R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky et P. G. Mente, *J. Chem. Soc.* 1210 (1970)
- 9 M. Barfield, *J. Chem. Phys.* **41**, 3825 (1964)
- 10 S. Koide et E. Duval, *Ibid.* **41**, 314 (1964)
- 11 K. G. R. Pachler et W. G. E. Underwood, *Tetrahedron* **23**, 1817 (1967)

- ¹² A. B. Foster, R. Hems, L. D. Hall et J. F. Manville, *Chem. Commun.*, 158 (1968)
- ¹³ A. A. Bothner By et C. Naar Colin, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 743 (1962)
- ¹⁴ D. R. Davies et J. D. Roberts, *Ibid.* **84**, 2252 (1962)
- ¹⁵ H. Finegold, *J. Chem. Phys.* **41**, 1808 (1964)
- ¹⁶ G. Chaliier, D. Gagnaire et A. Rassat, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 387 (1969)
- ¹⁷ H. O. House, B. A. Tefertiller et C. G. Pitt, *J. Org. Chem.* **31**, 1073 (1966)
- ¹⁸ J. McKenna, J. M. McKenna et J. White, *J. Chem. Soc.*, 1731 (1965)
- ¹⁹ N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Application of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, Holden Day, San Francisco (1960)
- ²⁰ C. Pascual et W. Simons, *Helv. Chim. Acta*, 94 (1967)
- ²¹ W. J. Mys, *Rec. Trav. Chim.* **86**, 220 (1967)
- ²² M. Anteunis et D. Tavernier, *Bull. Soc. Chim. Belges* **76**, 432 (1967)
- ²³ F. A. L. Anet, *J. Am. Chem. Soc.* **84**, 1053 (1962)
- ²⁴ D. H. Williams et N. S. Bhacca, *Ibid.* **86**, 2742 (1964)
- ²⁵ H. Booth et J. H. Little, *Tetrahedron* **23**, 291 (1967)
- ²⁶ R. U. Lemieux et J. W. Lown, *Canad. Journal* **42**, 893 (1964)
- ²⁷ C. Y. Chen et R. J. W. Fèvre, *J. Chem. Soc.*, 3467 (1965)
- ²⁸ E. L. Eliel et C. Gilbert, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 5487 (1969)
- ²⁹ M. Leit, Résultats non publiés
- ³⁰ F. R. Jensen et C. H. Bushweller, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 3223 (1969)
- ³¹ R. D. Stolow et T. Groom, *Tetrahedron Letters* **55**, 5781 (1968)
- ³² J. Reisse, J. C. Celotti, D. Zimmermann et G. Chiurdoglu, *Ibid.*, 2145 (1964)
- ³³ J. C. Celotti, J. Reisse et G. Chiurdoglu, *Tetrahedron* **22**, 2249 (1966)
- ³⁴ C. Y. Chen et R. J. W. Le Fèvre, *Tetrahedron Letters* **45**, 4057 (1965)
- ³⁵ T. D. Sokolova, S. U. Bogarkov, Yu. F. Malina, B. V. Unkovskii et E. M. Cherkasova, *Reakts Sposobnost Org. Soedin* **4** (1), 68 (1967)
- ³⁶ T. D. Sokolova, S. U. Bogarkov, Yu. F. Malina, B. V. Unkovskii et E. M. Cherkasova, *Ibid.* **5** (1), 160 (1968)
- ³⁷ U. F. Bystrov et U. P. Lezina, *Opt. Spectrosc.* **16**, 430 (1964)
- ³⁸ Yu. A. Pentin et O. S. Anisimova, *Ibid.* **26** (1), 68 (1969)
- ³⁹ R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, A. C. Richards, R. J. Wyatt, R. J. Bishop et L. E. Sutton, *J. Chem. Soc. (B)*, 127 (1970)
- ⁴⁰ R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky, A. C. Richards et R. J. Wyatt, *Ibid.*, 122 (1970)
- ⁴¹ C. Rerat, *Acta Crystallographica* **13**, 72 (1960)
- ⁴² J. Reisse, Symposium International d'Analyse Conformationnelle, Bruxelles, Septembre 1969, Academic Press, à paraître
- ⁴³ S. Wawzonek, M. F. Nelson Jr et P. J. Thelen, *J. Am. Chem. Soc.* **74**, 2894 (1952)
- ⁴⁴ H. C. Brown et W. A. Murphey, *Ibid.* **73**, 3308 (1951)
- ⁴⁵ F. Blicke et Chi Jung Lu, *Ibid.* **74**, 3933 (1952)
- ⁴⁶ Von D. Hoch et P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **37**, 397 (1954)
- ⁴⁷ A. Vogel, *Textbook of Practical Organic Chemistry*, 3^e éd., p. 385, 878 et 280, Longmans, London (1957)
- ⁴⁸ J. B. Robinson et J. Thomas, *J. Chem. Soc.*, 2270 (1965)
- ⁴⁹ R. Frankhauser, C. A. Crob et U. Krasnobasew, *Helv. Chim. Acta* **49**, 690 (1966)
- ⁵⁰ S. M. McElvain et R. E. McMahon, *J. Am. Chem. Soc.* **71**, 901 (1949)
- ⁵¹ Von J. Klosa et C. Delmer, *J. für Praktische Chemie*, 71 (1962)