

TRANSFERTS PROTONIQUES DE SELS D'AMMONIUM SUBSTITUES—IV

VITESSES D'INVERSION SUR L'AZOTE PAR PROTONATION COMPETITIVE ET BASICITES DE N,N'-DIMETHYLPIPERAZINES

J. J. DELPUECH* et MME Y. MARTINET

Laboratoire de Chimie Physique Organique, E.N.S.I.C.,
Université de Nancy, 1, rue Grandville 54-Nancy, France

("Physico-chimie dynamique des solutions organiques". Equipe de Recherche Associée au CNRS)

(Received in France 24 September 1970; Received in the UK for publication 7 December 1970)

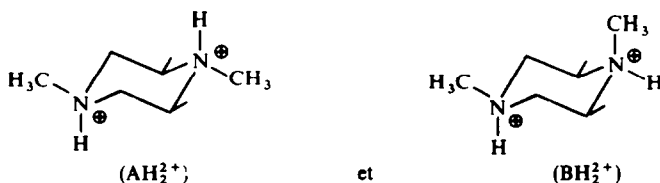
Résumé—Les spectres RMN des sels de diverses piperazines N,N'-diméthylées permettent de préciser la position du signal N-CH₃ lorsqu'il y a α -méthylation. Les basicités des azotes 1 et 4, ainsi que la vitesse d'inversion de l'azote, 1, dans H₂O et D₂O à 33°, sont déterminées par l'analyse de ce signal, dans le cas de la tétraméthyl 1,4-cis (2,6) piperazine.

Abstract—The NMR chemical shift of the N-Me group of various N,N'-dimethylpiperazinium dichlorides are examined, when α -substitution occurs. The basicities of nitrogens 1 and 4, and the nitrogen 1 inversion rate, in H₂O and D₂O at 33°, are determined by the analysis of this signal in the case of 1,4-cis (2,6)-tetramethylpiperazine.

INTRODUCTION

COMME les pipéridines,³ les piperazines possèdent un cycle flexible, susceptible soit d'une inversion à l'azote I_N, soit d'une inversion de cycle I_R.^{1,2,4} Pour étudier de manière spécifique l'inversion à l'azote, nous avons choisi un dérivé cis(2,6)-diméthylé, la tétraméthyl 1,4-cis (2,6)-piperazine (I), pour laquelle la conformation 2,6-diéquatoriale est seule observable⁵ et une méthode de mesure par "protonation compétitive".^{7,8} L'inversion étudiée sera celle de l'azote 1, ayant pour effet de faire passer le groupe N₁-méthylique de la position équatoriale à axiale, et vice versa.

Appliquée ici, la méthode consiste à se placer dans des conditions de pH où l'on observe le dication piperazinium. En milieu suffisamment acide (pH ~ 0), toute inversion I_N est arrêtée, et deux isomères AH₂²⁺ et BH₂²⁺ sont observés en RMN, comme pour la pipéridine correspondante.³

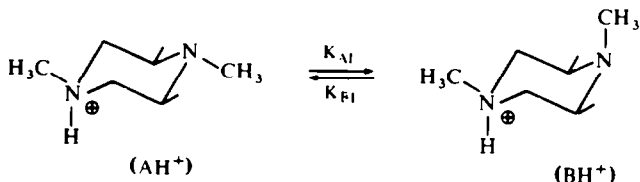


* A qui doit être adressée toute correspondance.

Les spectres de ces 2 isomères coalescent en un seul lorsqu'on élève progressivement le pH,^{5,6} fournissant la durée de vie $\tau_{\text{AH}_2^{2+}}$ (ou $\tau_{\text{BH}_2^{2+}}$) de AH_2^{2+} (ou BH_2^{2+}), qui permet de calculer la vitesse d'inversion k_{A_1} de l'azote 1 spécifiquement selon:

$$\frac{1}{\tau_{\text{AH}_2^{2+}}} = k_{\text{NA}} = k_{\text{A}_1} \frac{[\text{AH}^+]}{[\text{AH}_2^{2+}]} = \frac{k_{\text{A}_1} K_{11}}{[\text{H}^+]} \quad (1)$$

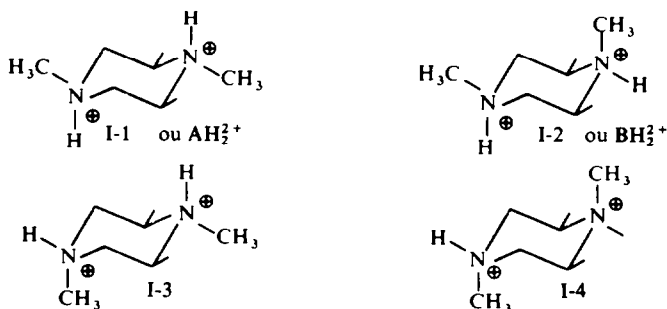
où K_{11} est la constante de première ionisation du dication, relative à l'azote 1 (cf partie 4). L'inversion se fait sur les monocations correspondants, protonés en 4:



Spectrographie par résonance magnétique nucléaire de sels de N,N'-diméthylpiperazinium en milieu acide (pH ~ 0)

Dans cette zone de pH, l'inversion I_N est arrêtée, tandis que les protons acides H_α sont encore suffisamment mobiles pour que les N-méthyles soient effectivement découplés.⁷ Le spectre d'une solution aqueuse 0.4 molaire de (I), à pH = 0, se compose d'un massif méthylénique entre 3 et 4 ppm (Fig 1), de deux doublets C-méthyliques et de deux singlets N-méthyliques, dont les caractéristiques sont portées dans le Tableau 1. Nous ne nous intéresserons dans la suite qu'à la description des signaux N et C-méthyliques, dont la Fig 2 montre la disposition détaillée à 100 MHz. L'interprétation des deux doublets C-méthyliques est particulièrement simple, car leur disposition présente une analogie frappante avec le substrat pipéridinique analogue. Deux isomères sont donc observés selon que le N-méthyle est équatorial (isomère prépondérant) ou axial. Comme dans le cas des pipéridines,³ l'isomère abondant, indicé 1, apparaît à champ faible (signaux C—Me) avec une constante de couplage légèrement plus faible (6.20 et 6.35 hz). Le rapport des populations R vaut: $R = 5.26$, correspondant à des pourcentages de 84 et 16 pour chaque isomère, contre 2.41 pour la pipéridine analogue et 15 pour le rapport thermodynamique attendu pour une différence d'enthalpie libre ΔG de 1.5 kcal. mole⁻¹ environ.^{3, 9, 10}

Les signaux N-méthyliques sont plus délicats à interpréter. Quatre isomères sont pratiquement prévisibles:



avec un ordre qualitatif d'abondance: $|I-1| \gg |I-2| > |I-3|^{(3)} \gg |I-4|$

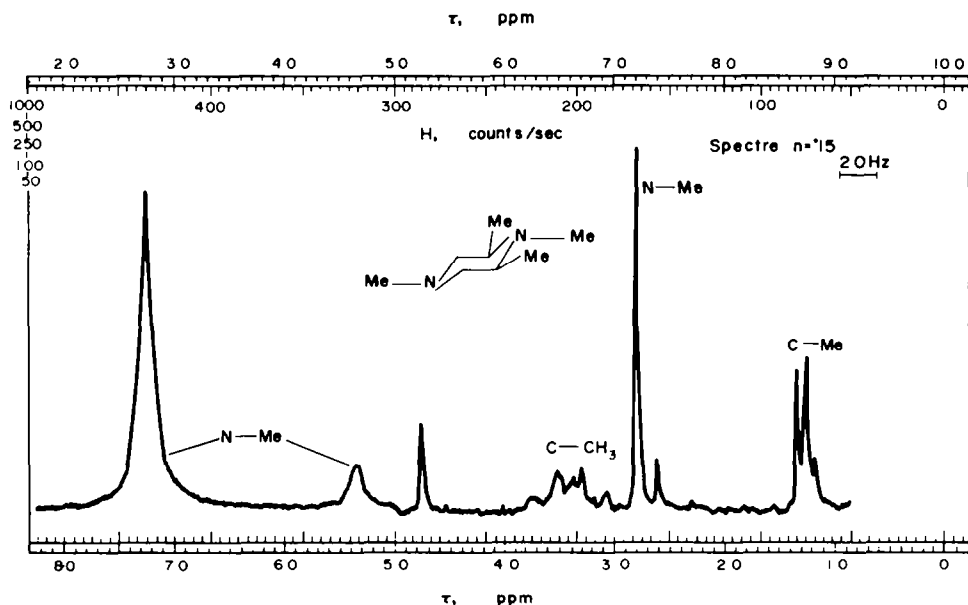


FIG 1. Spectre, à 60 Mhz et 33°, d'une solution aqueuse chlorhydrique de tétraméthyl 1,4-cis (2,6)-pipérazine (I) 0,4 molaire de pH = 0, avec agrandissement du signal N-Me.

Aux 2 isomères largement prépondérants AH_2^{2+} et BH_2^{2+} correspondent deux signaux seulement (Fig 1 et 2), séparés par 11,7 Hz à 60 MHz. Le signal le plus abondant est à champ faible, et le rapport de leurs aires vaut : 184/16, soit $(R + 1)/R$. Le signal à champ faible représente tous les N-méthyle équatoriaux : N_1 et N_4 de AH_2^{2+} , et N_4 de BH_2^{2+} ; celui à champ fort représente le N_1 -méthyle axial de BH_2^{2+} . On n'observe donc pas, comme avec la tétraméthyl 1,2,4,6-pipéridine un dédoublement à champ faible du N_4-CH_3 équatorial selon que N_1-CH_3 est équatorial ou axial.³

Pour mieux situer ces conclusions, nous avons étudié, dans des conditions strictement similaires, quelques autres pipérazines N,N'-diméthylées : diméthyl 1,2-(II); triméthyl 1,2,4-(III); tétraméthyl 1,4-trans 2,5-pipérazine (IV). Le tableau 1 montre que tous les N-méthyle équatoriaux ont des déplacements chimiques δ très voisins

TABLEAU 1

Sel de N,N'-diméthylpipérazinium	N-méthyle		δ'_1	C-Méthyle		
	δ_1	δ_2		J'_1	δ'_2	J'_2
Non substitué (II)	3.03 ₇	3.12 ₂				
Diméthyl-cis 2,6 (I)	2.99 ₂	2.81 ₆	1.48 ₆	6.20	1.40 ₁	6.35
Méthyl-2 (III)	3.03 ₀		1.48 ₀	5.96	1.42 ₆	6.06
Diméthyl-trans 2,5 (IV)	3.02 ₀		1.48 ₀	6.20	1.42 ₃	6.35

Déplacements chimiques (ppm) et constantes de couplage (Hz) de diverses N,N'-diméthylpipérazines en solution 0,4 molaire aqueuse chlorhydrique de pH = 0, à 33°. Référence : DSS interne. Indice 1 pour l'isomère le plus abondant.

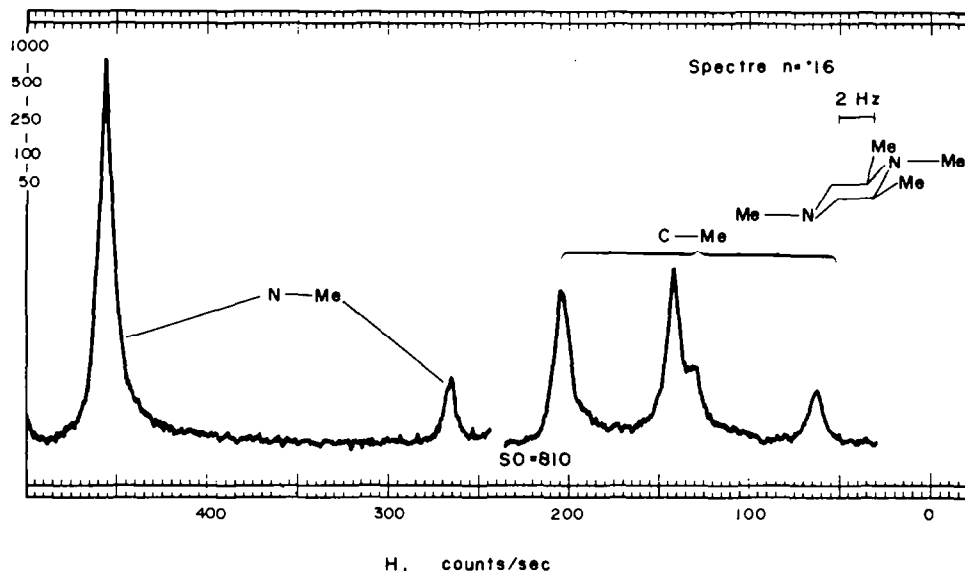
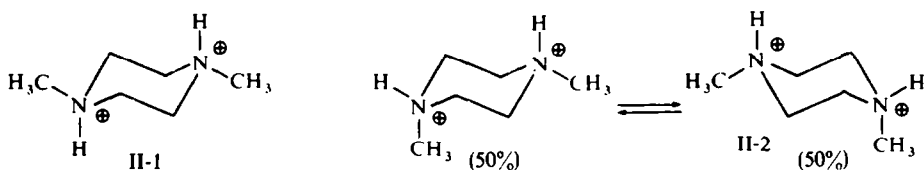


FIG 2. Spectre, à 100 Mhz et 33°, des groupes N-Me et C-Me d'une solution aqueuse 0.4 molaire de (I) à pH = 0

($2.99 \leq \delta_1 \leq 3.02$ ppm) légèrement supérieurs à ceux des pipéridines⁽³⁾ ($2.79 \leq \delta_1 \leq 2.86$ ppm) (avec la même référence: DSS interne).

La N,N'-diméthylpipérazine, déjà décrite à 60 MHz¹¹ montre un phénomène analogue à certaines pipéridines: le N-méthyle a un déplacement chimique plus grand en position axiale (δ_a) qu'en position équatoriale (δ_e). En effet, à partir des déplacements observés pour l'isomère abondant diéquatorial II-1 ($\delta_1 = 3.037$ ppm) et pour l'autre, équatorial-axial II-2 ($\delta_2 = 3.122$ ppm):



on conclut que: $\delta_e = 3.03$ ppm et $\delta_a = 3.20$ ppm (en l'absence d' α -substitution).

Comme dans le cas des pipéridines,³ une α -méthylation conserve approximativement δ_e , mais diminue considérablement δ_a jusqu'à le rendre inférieur à δ_e . L'attribution d'un signal N-méthylrique axial à champ fort est donc ici également sujette à caution. Nous vérifions également que c'est bien la présence de méthyle en α qui éloigne les rapports R de la valeur attendue: en effet, l'isomère II-2 est en faible quantité comme prévu (5 à 6%).

La pipérazine III montre, à 100 MHz, un signal C-méthylrique complexe (Fig 3). A côté des 2 doublets attendus (le plus abondant étant à champ faible, avec un rapport

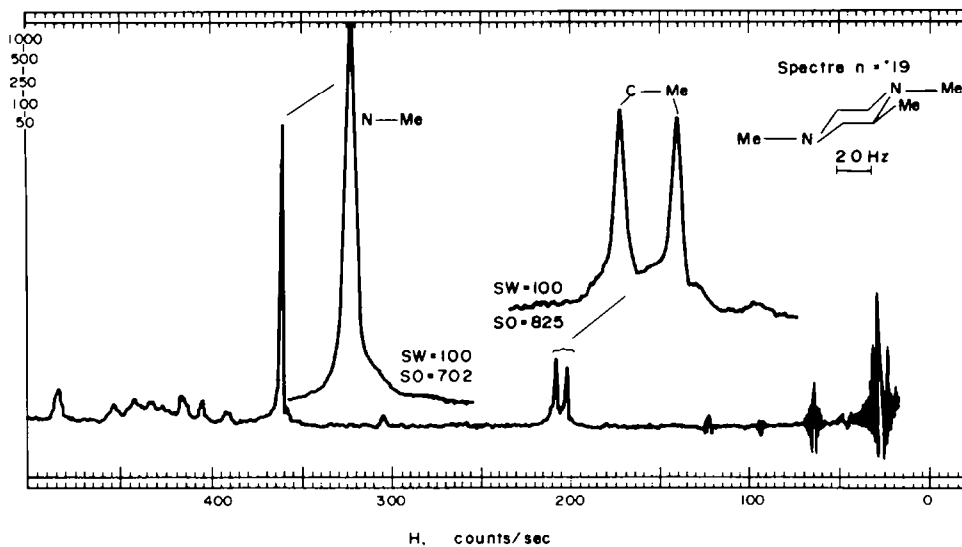


FIG 3. Spectre, à 100 Mhz et 33°, d'une solution aqueuse chlorhydrique de triméthyl-1,2,4-pipérazine (III) 0.4 molaire, à pH = 0, avec agrandissement des signaux C-Me et N-Me

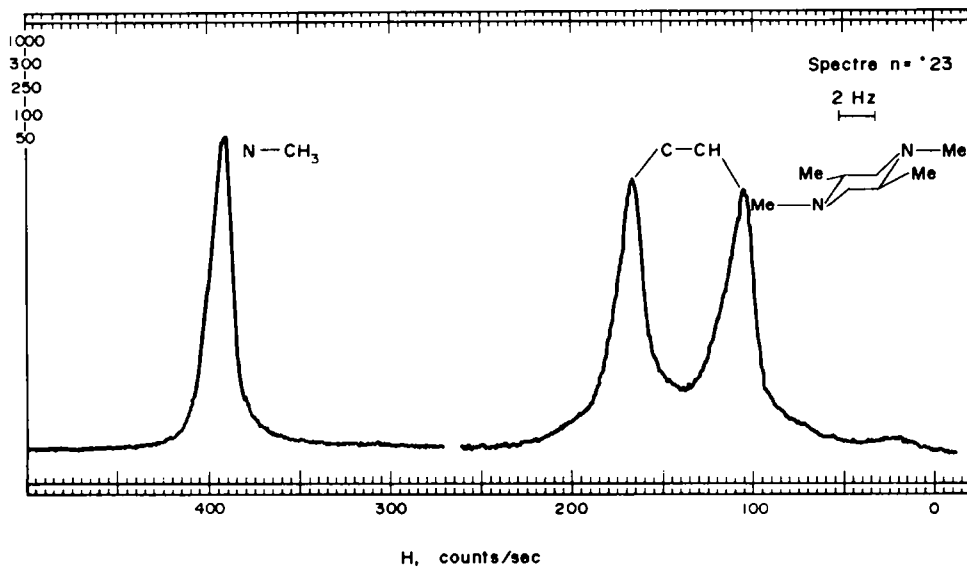
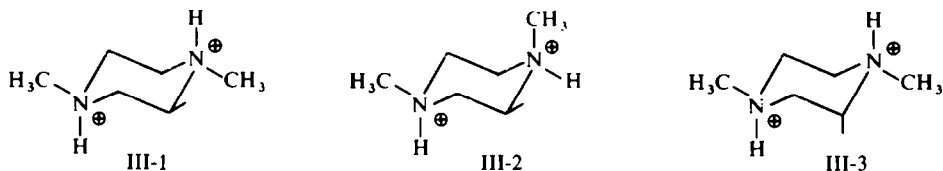


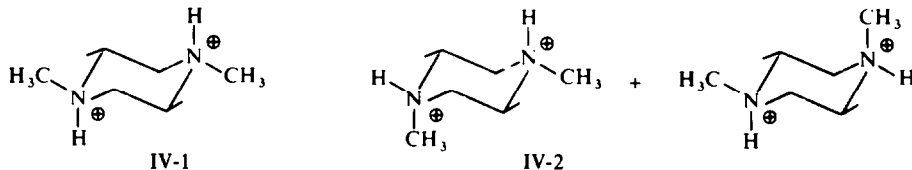
FIG 4. Spectre, à 100 Mhz et 33°, des groupes N-Me et C-Me d'une solution aqueuse de tétraméthyl 1,4-trans (2,5)-pipérazine (IV), à pH = 0

d'intensité R plus grand (~ 10) en raison de la présence d'un seul méthyle en α , attribuables aux 2 isomères III-1 et III-2:



Il semble exister un troisième doublet, à champ faible, mal dégagé du doublet principal, et qui pourrait être attribué à l'isomère III-3, en proportion sensiblement équivalente à III-2. Quant au signal N-méthylique, il se présente sous forme d'une raie importante, rassemblant tous les groupes équatoriaux. Le méthyle axial apparaît comme un léger renflement à la base de cette raie. La différence ($\delta_a - \delta_e$) semble donc voisine de 0, par compensation presque exacte des 2 effets de sens contraire énoncés plus haut: position axiale et α -méthylation.

Cette compensation semble parfaite avec le dernier substrat (IV), où l'on observe un seul signal N-méthylique à l'emplacement équatorial ordinaire, et 2 doublets C-méthyliques (Fig 4), le plus abondant étant à champ faible et avec un rapport R grand ($R \geq 10$), correspondant aux isomères IV-1 et IV-2:



En conclusion, les règles observées sur les pipéridines⁽³⁾ semblent vérifiées pour les pipérazines, à la restriction près qu'un N-méthyle-4 équatorial n'est pas déblindé par un N-méthyle-1 axial.

Description qualitative de l'effet du pH sur le spectre RMN d'une solution aqueuse 0.4 molaire de (I)

Le comportement des signaux N et C-méthyliques, par élévation progressive du pH de 0 à 2 est résumé par la Fig 5, où l'espèce observée est le dication ($\text{AH}_2^{2+} + \text{BH}_2^{2+}$). Deux coalescences ont lieu simultanément, révélant un échange I_N sur l'azote 1 spécifiquement.

(a) les 2 doublets C-Me fusionnent en un seul (pH ~ 1)

(b) le signal S_2 du groupe $\text{N}_1\text{-Me}$ à champ fort (δ_2) coalesce avec une partie seulement du signal à champ faible (δ_1). Celui-ci est en effet la somme d'une raie non altérée S_4 et d'une raie échangeable S'_1 , représentant respectivement $\text{N}_4\text{-Me}$ et $\text{N}_1\text{-Me}$ équatoriaux (à raison de 100/184 et 84/184). La coalescence se manifeste d'une manière inhabituelle: vers pH ~ 1 , le pic S_2 , d'aire relativement faible, a disparu: la raie coalescée S_1 résultante ($S'_1 + S_2$) est encore trop aplatie pour se séparer nettement de S_4 ; vers pH ~ 2 , la raie S_1 s'affine et se dégage de S_4 , de 2 Hz environ; l'écart

TABLEAU 2

Substrate	pK ₁	pK ₁₁	pK ₁₄	ΔpK _{1N}	ΔpK ₁₄	pK ₂	pK ₂₁	pK ₂₄	ΔpK _{2N}	ΔpK ₂₄
(II)	4.27 ₆	4.57 ₇	4.57 ₇	0	0	8.78 ₄	8.48 ₃	8.48 ₃	0	0
	3.83 ₇	4.13 ₈	4.13 ₈	0	0	8.19 ₉	7.89 ₈	7.89 ₈	0	0
(III)	4.30 ₁	4.57 ₆	4.62 ₈	0.05 ₂	0.05 ₁	8.84 ₉	8.52 ₁	8.57 ₃	0.05 ₂	0.09 ₀
	3.88 ₃	4.12 ₃	4.17 ₇	0.05 ₂	0.03 ₉	8.26 ₉	7.94 ₁	7.99 ₃	0.05 ₂	0.09 ₅
(IV)	4.31 ₁	4.61 ₂	4.61 ₂	0	0.03 ₃	8.88 ₁	8.58 ₀	8.58 ₀	0	0.09 ₇
	3.89 ₀	4.19 ₁	4.19 ₁	0	0.05 ₃	8.30 ₂	8.00 ₁	8.00 ₁	0	0.10 ₃
(I)	4.32 ₂	4.55 ₁	4.70 ₉	0.15 ₈	0.13 ₂	8.97 ₆	8.58 ₉	8.74 ₇	0.15 ₈	0.26 ₄
	3.90 ₃	4.13 ₂	4.29 ₀	0.15 ₈	0.15 ₂	8.45 ₃	8.06 ₇	8.22 ₃	0.15 ₈	0.32 ₇

Valeurs des constantes pK₁ et pK₂ de diverses N,N'-diméthyl-pipérazines; des constantes pK₁₁, pK₁₄, pK₂₁, pK₂₄, relatives aux centres azotés 1 et 4; ainsi que des écarts ΔpK_{1N} (= pK₁₄ - pK₁₁), ΔpK_{2N} (= pK₂₄ - pK₂₁), ΔpK₁₄ (= pK₁₄^(espece i) - pK₁₄^(m)) et ΔpK₂₄ (= pK₂₄^(espece i) - pK₂₄^(m)) à 25°, dans D₂O (chiffre supérieur) et H₂O (chiffre inférieur)

théorique, moyenne pondérée de δ₁ et δ₂, vaut: 11.7 × 0.16 = 1.87 Hz; les déplacements chimiques δ₄ et δ₁ des signaux N₄-Me et N₁-Me du dication subissant l'échange E_N (soit des raies S₄ et S₁) sont portés dans le Tableau 3).

Si l'on augmente le pH, on constate un affinement de S₁ jusqu'à obtention de 2 raies d'aire égale S₄ et S₁, dont on peut affirmer que celle à bas champ représente N₄-Me et l'autre N₁-Me. Ces 2 raies ne sont plus relatives au dication, car apparaît en quantité progressive le monocation, en échange très rapide, de telle sorte que S₄ et S₁ représentent alors des moyennes des signaux N₄-Me respectivement, dans le dication et le monocation.

Elevant le pH de 2 à 10.75 (pipérazine pure), on observe un glissement normal des signaux δ₄ et δ₁ vers les champs forts (valeurs δ₄ et δ₁ du Tableau 3). Le signal N₁-Me de la pipérazine pure peut être identifié comme apparaissant à champ fort (156.9₂ Hz

TABLEAU 3

Substrat		δ ₁	δ ₄	δ ₁	δ ₄
(I)	H ₂ O	156.9 ₂	160.3 ₂	210.1 ₅	212.0 ₂
	D ₂ O	158.0 ₀	161.8 ₀	212.8 ₄	214.7 ₇
III	H ₂ O	159.0 ₀	160.4 ₄	214.6 ₁	215.4 ₀

Déplacements chimiques N-méthyliques des pipérazines (I) et (III) en milieu aqueux (δ₁ et δ₄) et de leurs dications (δ₁' et δ₄'), par rapport au TMS externe, en Hz, à 60 MHz

à 60 MHz), en raison de la continuité de la série de spectres de la Fig 6 (pas de croisement des raies S₄ et S₁). L'écart (δ₄ - δ₁) est plus grand pour la pipérazine que pour son dication (3.40 et 1.87 Hz).

Un fait surprenant au premier abord est que l'écart δ des 2 raies S₁ et S₄:

$$\delta = \delta_{N_4} - \delta_{N_1}$$

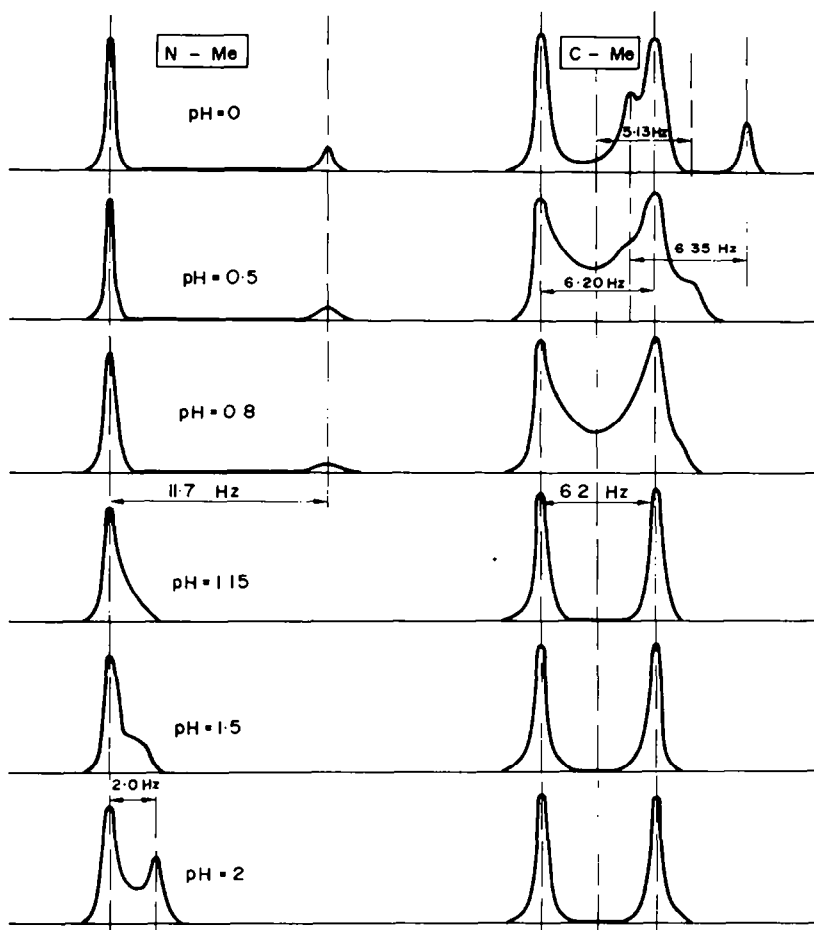


FIG 5. Déformation des signaux N-Me et C-Me de la tétraméthyl 1,4-cis (2,6)-pipérazine (I) en fonction du pH, à 60 Mhz

ne varie pas d'une manière monotone (*cf* Tableau 4) de 1.87 à 3.40 hz, mais passe par un maximum de grande amplitude (12.3 hz) vers $pH = 7$, où le monocation est pratiquement seul présent. Ce maximum est dû à ce que la protonation des azotes 1 et 4 est sélective: l'un des 2 azotes (N_4) est plus basique que l'autre; le monocation sera surtout protoné en N_4 , d'où, à ce stade, un déplacement plus grand (vers les champs forts) du signal N_1 -Me que du signal N_4 -Me, entraînant ce maximum apparent de δ .

Constantes d'ionisation de sels de N,N' -diméthylpipérazinium

Les pipérazines P, contenant deux atomes d'azote, possèdent deux acides conjugués PH^+ et PH_2^{2+} , eux-mêmes mélanges de divers conformères (par exemple

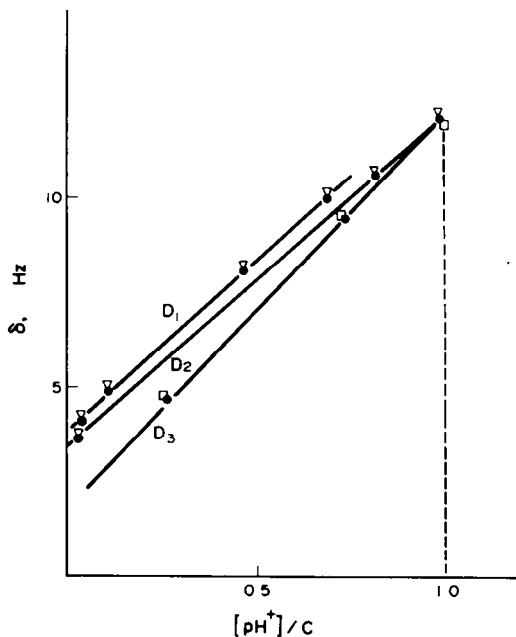


FIG 6. Ecarts (en hz) entre les signaux N-méthyliques de la pipérazine (I), à 60 Mhz, dans D_2O basique (D_1) et dans H_2O basique (D_2) ou acide (D_3); vérification des relations (6), (7) et (8).

TABLEAU 4

Conditions	pH ou pD	$\frac{[P]}{C}$	$\frac{[PH^+]}{C}$ ou $\frac{[PD^+]}{C}$	$\frac{[PH_2^{2+}]}{C}$ ou $\frac{[PD_2^{2+}]}{C}$	δ
D_2O , 25° milieu basique C=O, 4 M	10.98	0.98 ₉	0.01 ₀	négligeable	3.90
	10.45	0.96 ₃	0.03 ₇		4.16
	9.96	0.88 ₇	0.11 ₃		4.87
H_2O , 25° C=O, 4 M	9.20	0.54 ₁	0.45 ₉	négligeable	8.16
	8.83	0.32 ₃	0.67 ₆		10.11
	10	0.96 ₉	0.03 ₁		3.71
	8	0.18 ₆	0.81 ₃		10.69
	7	0.02 ₂	0.97 ₅		12.19
	6.45	négligeable	0.98 ₃		0.01
6		0.96 ₇	0.03 ₁	11.86	
5		0.72 ₆	0.27 ₃	9.51	
4.2			0.26 ₆	0.73 ₄	4.65

Ecarts (en Hz) entre les 2 signaux N-méthyliques de la tétraméthyl 1.4-cis (2,6) pipérazine (I) à 60 MHz, dans diverses conditions.

$\text{PH}_2^{2+} \rightleftharpoons \text{AH}_2^{2+} + \text{BH}_2^{2+}$, dont nous ne nous préoccupons pas dans cette partie. Soient K_1 et K_2 leurs constantes d'ionisation

$$K_1 = \frac{[\text{PH}^+][\text{H}^+]}{[\text{PH}_2^{2+}]} \quad \text{et}$$

$$K_2 = \frac{[\text{P}][\text{H}^+]}{[\text{PH}^+]}$$

déterminées par potentiométrie classique, selon une méthode déjà décrite en détail,¹² qui consiste à employer la courbe de neutralisation (C) dans sa totalité par un ajustement itératif des paramètres K_1 et K_2 jusqu'à obtenir le meilleur accord possible entre la courbe (C) expérimentale et théorique. Nous avons montré qu'il fallait tenir compte de l'activité γ des ions, selon une loi de Debye-Hückel :

$$\log \gamma_i = - \frac{A\sqrt{I}}{1 + B\sqrt{I}} z_i^2 \quad (2)$$

où $A = 0.509^{(24)}$ et $0.517^{(22)}$ dans H_2O et D_2O à 25°C , et où B est pris égal à 1. Ces calculs sont effectués sur ordinateur selon un programme original PKB2F.

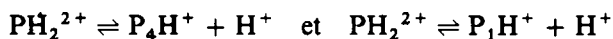
Le tableau 2 résume les valeurs de pK_2 déterminés pour des solutions 0.04 molaire dans H_2O à 25° . La précision de nos mesures (± 0.02 unité pK en valeur comparée), toutes effectuées dans les mêmes conditions, nous permet d'affirmer que l'addition de groupements méthyles sur le cycle augmente la basicité des pipérazines (effet inducteur donneur). On vérifie l'augmentation normale de basicité par passage de H_2O à D_2O , avec des variations $\delta pK_1 = 0.58$ et $\delta pK_2 = 0.42$, répondant à peu près à la formule classique:^{13,14}

$$\delta pK = 0.41 + 0.020 pK_{\text{H}_2\text{O}}$$

En fait, l'espèce PH^+ peut être protonée soit sur l'azote 1 (P_1H^+), soit sur l'azote 4 (P_4H^+), en proportions relatives λ_1 et λ_4 ($\lambda_1 + \lambda_4 = 1$). Il est donc nécessaire de définir deux constantes K_1 :

$$K_{11} = \frac{[\text{P}_4\text{H}^+][\text{H}^+]}{[\text{PH}_2^{2+}]} \quad \text{et} \quad K_{14} = \frac{[\text{P}_1\text{H}^+][\text{H}^+]}{[\text{PH}_2^{2+}]}$$

correspondant aux équilibres :



caractérisant respectivement la basicité de l'azote 1 et 4. On définit de même deux constantes K_2 :

$$K_{21} = \frac{[\text{P}][\text{H}^+]}{[\text{P}_1\text{H}^+]} \quad \text{et} \quad K_{24} = \frac{[\text{P}][\text{H}^+]}{[\text{P}_4\text{H}^+]}$$

Ces définitions entraînent les relations suivantes :

$$(i) \quad K_1 = K_{11} + K_{14} \quad (3)$$

$$(ii) \quad \frac{1}{K_2} = \frac{1}{K_{21}} + \frac{1}{K_{24}} \quad (4)$$

$$(iii) \quad \lambda_1 = \frac{K_{14}}{K_1} = \frac{K_2}{K_{21}} \quad \text{et} \quad \lambda_4 = 1 - \lambda_1 = \frac{K_{11}}{K_1} = \frac{K_2}{K_{24}} \quad (5)$$

Dans le cas particulier d'une pipérazine (mais le raisonnement s'étend à un diacide ou dibase quelconque), symétriquement substituée, comme (II) ou (IV):

$$\begin{aligned} pK_{11} &= pK_{14} = pK_1 + \log 2 \\ pK_{21} &= pK_{24} = pK_2 - \log 2 \end{aligned}$$

Dans le cas de substrats dissymétriques, comme (I) et (III), l'acidité intrinsèque de chaque fonction est différente, et nous avons donné en 1968⁶ le principe d'une méthode de mesure que nous décrivons ici en détail. Dans le cas de diamines dissymétriques par contre, nous observons 2 signaux S_1 et S_4 pour des groupes fonctionnels (ici N-méthyles) voisins du centre de protonation. Nous avons déterminé les déplacements chimiques extrêmes: du dication PH_2^{2+} (δ'_1 et δ'_4) en milieu très acide, et de l'amine libre P (δ_1 et δ_4), dans H_2O ou D_2O , pour (I) et (III) (tableau 3). Nous ferons l'hypothèse que, dans le monocation PH^+ , les signaux S et S_4 conservent respectivement les déplacements δ'_1 et δ_4 dans P_1H^+ , et δ_1 et δ'_4 dans P_4H^+ . Cette hypothèse, dont la validité paraît incertaine a priori, se trouve en fait établie par la vérification expérimentale des conséquences que l'on en tire.

Dans la zone basique (pH de 10 à 6.5), les déplacements δ_{N1} et δ_{N4} des N-méthyles sont tels que:

$$\begin{aligned} C \cdot \delta_{N1} &= \delta_1 \cdot ([\text{P}] + [\text{P}_4\text{H}^+]) + \delta'_1 \cdot [\text{P}_1\text{H}^+] \\ C \cdot \delta_{N4} &= \delta_1 \cdot ([\text{P}] + [\text{P}_1\text{H}^+]) + \delta'_4 \cdot [\text{P}_4\text{H}^+] \end{aligned}$$

où C désigne la concentration analytique en pipérazine.

L'écart δ entre les 2 signaux S_1 et S_4 s'en déduit:

$$\delta = \delta_{N4} - \delta_{N1} = (\delta_4 - \delta_1) + \frac{[\text{PH}^+]}{C} \cdot [\lambda_4(\delta'_4 - \delta_4) - \lambda_1(\delta'_1 - \delta_1)] \quad (6)$$

δ est une fonction linéaire de la concentration totale en monocation $[\text{PH}^+]$, calculable, pour tout pH, à partir de pK_1 et pK_2 et C, en tenant compte des activités ioniques, par un programme itératif CB2F (dérivé de PKB2F). A partir des données du tableau 4, relatives à (I) dans D_2O , la droite D_1 représentative des variations de δ en fonction de $\frac{[\text{PH}^+]}{C}$ (Fig 6) a une pente de 8.77, soit d'après (6):

$$8.77 = \lambda_4(\delta'_4 - \delta_4) - \lambda_1(\delta'_1 - \delta_1)$$

Les valeurs de $(\delta'_4 - \delta_4)$ et $(\delta'_1 - \delta_1)$ (52.9₇ et 54.8₄ Hz respectivement, cf Tableau 3) permettent de calculer alors:

$$\lambda_1 \text{ et } \lambda_4 = 0.41 \text{ et } 0.59 \pm 0.01$$

puis, en reportant dans (3), (4) et (5):

$$K_{11} \text{ et } K_{14} = 2.81_0 \text{ et } 1.95_3 \times 10^{-5}$$

$$\text{et} \quad K_{21} \text{ et } K_{24} = 2.57_8 \text{ et } 1.79_1 \times 10^{-9}$$

d'où les différentes valeurs de pK reportées dans le tableau 2.

Dans la zone acide (pH de 6.5 à 4), δ est encore une fonction linéaire de $[\text{PH}^+]$, selon une loi analogue à (6):

$$\delta = \delta_{\text{N4}} - \delta_{\text{N1}} = (\delta'_4 - \delta'_1) + \frac{[\text{PH}^+]}{C} \cdot [\lambda_4(\delta'_1 - \delta_1) - \lambda_1(\delta'_4 - \delta_4)] \quad (7)$$

mais non identique, sauf lorsque $\frac{[\text{PH}^+]}{C} = 1$ (100% de monocation), où δ atteint son maximum:

$$\delta_{\text{max}} = \lambda_4(\delta'_4 - \delta_1) - \lambda_1(\delta'_1 - \delta_4) \quad (8)$$

D'après les données du tableau 4, relatives à (I) dans H_2O , la figure 6 représente les droites obtenues: D_2 et D_3 en milieux basique et acide, de pentes 8.68 et 10.2, concourant en un point de coordonnées (1; 12.4). De des 3 données, on tire, à partir de (6), ou (7) ou (8):

$$\lambda_1 \text{ et } \lambda_4 = 0.41 \text{ et } 0.59 \pm 0.01$$

d'où les valeurs de pK du Tableau 2.

Des calculs analogues ont été effectuée avec la pipérazine dissymétrique (III), pour laquelle les écarts sont moins accentués ($\delta_{\text{max}} = 4.42$ Hz), en raison de valeurs λ_1 et λ_4 beaucoup plus proches: 0.47 et 0.53 ± 0.01 .

L'ensemble des résultats obtenus pour la série de pipérazines étudiées, dans H_2O et D_2O à 25°, est résumé dans le tableau 2, ainsi que les différences ΔpK_{1N} et ΔpK_{2N} (égales) de pK entre les 2 azotes, et les différences ΔpK_{14} et ΔpK_{24} de pK_{14} et pK_{24} avec ceux de la pipérazine non substituée de référence (II) (cf légende du Tableau 2).

Ainsi, dans tous les cas, le monocation se protone de manière préférentielle sur l'atome 4 ($\lambda_4 > \lambda_1$), autrement dit l'atome d'azote 4 est plus basique que l'atome 1, et ceci d'autant plus que l' α -méthylation est plus grande: $\Delta pK_{1N} = 0.15_8$ et 0.05₂ pour 2 et 1 groupes substituants dans (I) et (III). On en conclut que l'effet inducteur donneur qui se manifeste d'une manière cohérente puisque tous les pK croissent par méthylation, s'exerce moins fortement sur l'azote 1, malgré une proximité plus grande, que sur l'azote 4, vraisemblablement en raison de l'encombrement stérique en 1, effet analogue à celui observé dans la série des méthyl ou éthylamines, où le produit tertiaire est moins basique que le secondaire.

Donc, dans le domaine des basicités comme dans celui des déplacements chimiques ou des populations d'isomères, l' α -méthylation se traduit par des phénomènes anormaux.

Vitesse d'inversion sur l'azote 1 de la tetraméthyl 1,4 cis (2,6) piperazine (I)

Parmi les pipérazines mentionnées, (I) est la seule à posséder des écarts ($\delta'_1 - \delta'_4$) et un rapport R convenables pour permettre une mesure de k_{A1} (cf. parties 2 et 4), dans H_2O et D_2O , par observation du spectre du dication PH_2^{2+} ($\text{AH}_2^{2+} + \text{BH}_2^{2+}$), lorsque l'inversion de l'azote 1 se produit sur le monocation P_4H^+ ($\text{AH}^+ + \text{BH}^+$). Faisant l'approximation que la constante d'ionisation est la même pour AH^+ et $\text{BH}^{+(7)}$

$$K_{11} = \frac{a_{\text{AH}^+} \cdot a_{\text{H}^+}}{a_{\text{AH}_2^{2+}}} \cdot \frac{[\text{AH}^+]}{[\text{AH}_2^{2+}]} \cdot \frac{a_{\text{H}^+}}{\gamma^3} = \frac{[\text{BH}^+]}{[\text{BH}_2^{2+}]} \cdot \frac{a_{\text{H}^+}}{\gamma^3} \quad (9)$$

où $\log \gamma = -0.268$, selon (2), en solution 0.4 M de dication. La valeur de pK_{11} (du Tableau 2) est ainsi corrigée de -0.08 selon (9), et une seconde fois de -0.08 pour tenir compte de la variation de température: 33° contre 25° .

La formule (1) est rectifiée également pour tenir compte des activités ioniques introduites dans (9):

$$\frac{1}{\tau_{AH_2^{2+}}} = k_{A_1} \frac{[AH^+]}{[AH_2^{2+}]} = k_{A_1} \frac{K_{11}\gamma^3}{a_{H^+}} \quad (10)$$

La loi cinétique s'obtiendra donc en portant $\log \frac{1}{\tau_{AH_2^{2+}}}$ (ou $\log \frac{1}{\tau_{AD_2^{2+}}}$) en fonction du pH (ou du pD). Les résultats obtenus (Tableau 5), avec des solutions

TABLEAU 5

pH	$10^3 \times \tau_{AH_2^{2+}} (s^{-1})$	pD	$10^3 \times \tau_{AD_2^{2+}} (s^{-1})$
1.55	10.9 ₇	2.33	6.79
1.75	6.90	2.73	2.63
2.00	3.91	2.95	1.50
2.27	2.01 ₆		

Valeurs de $\tau_{AH_2^{2+}}$ (ou $\tau_{AD_2^{2+}}$) en fonction du pH (ou du pD), dans une solution 0.4 molaire de (I) dans H_2O (ou D_2O), à 33° .

0.4 molaire de (I) dans H_2O et D_2O à 33° , en utilisant les signaux N-méthyliques (cf partie expérimentale), montrent une linéarité (de pente 1) satisfaisante (Fig 7). L'ordonnée à l'origine des droites obtenues (0.41₂ et -0.14₆) permet de calculer, d'après (10):

$$k_{A_1} = 1.47 \times 10^5 \text{ s}^{-1} \text{ (dans } H_2O \text{)}$$

et $1.07 \times 10^5 \text{ s}^{-1} \text{ (dans } D_2O \text{)}$

ainsi que des enthalpies libres du processus d'inversion à 33° :

$$\Delta G_A^\ddagger = 10.65 \text{ et } 10.85 \text{ kcal.mole}^{-1}$$

La précision est difficile à estimer: la plus grosse erreur provient de la mesure des

TABLEAU 6

Pipérazine	Pt d'ébullition (non corrigé)	Rendement de la N.N'-diméthylation	Analyse			
				%C	%H	%N
III	153-154°	64%	Th	65.63	12.50	21.87
			Ex	65.51	12.56	21.51
IV	163-164°	63%	Th	67.60	12.60	19.71
			Ex	67.45	12.58	19.27
I	143-144°	55%	Th	67.60	12.60	19.71
			Ex	67.65	12.68	19.66

Caractéristiques des pipérazines

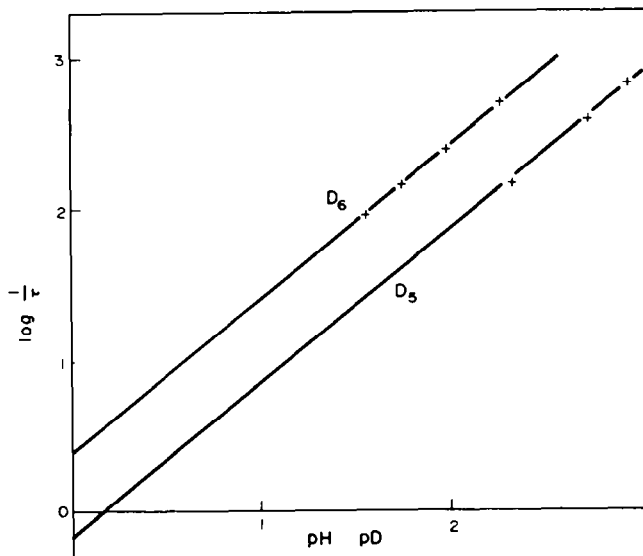


FIG 7. Variations de $\log 1/\tau_{\text{AH}_2^+}$ (ou de $\log 1/\tau_{\text{AD}_2^+}$) en fonction du pH (ou du pD), dans H_2O (droite D_6) ou D_2O (droite D_5)

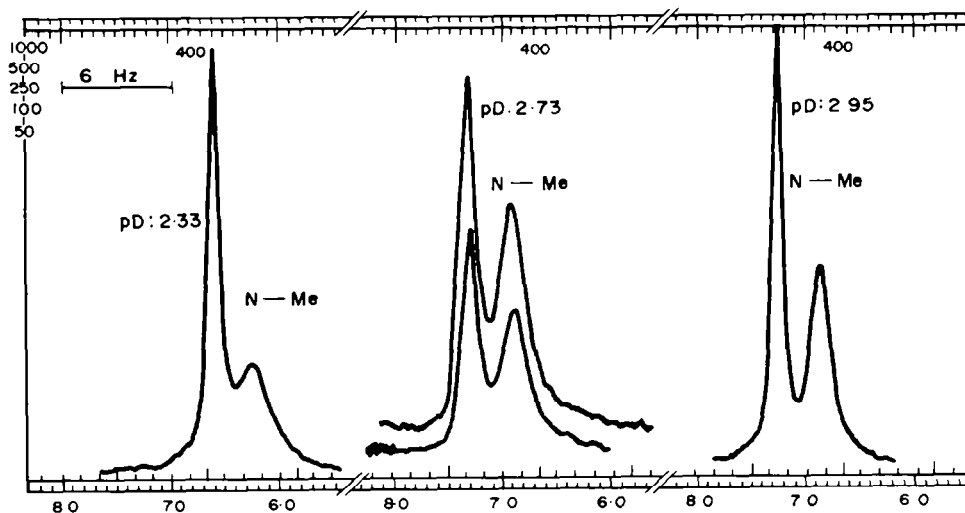


FIG 8. Spectres des groupes N-Me de (I), dans D_2O , à 33° , à des pD variables, servant à la détermination des données du tableau 5

pK , pour lesquels de nombreux exemples de désaccord (jusqu'à 0.2 unité pK) existent dans la littérature dans le cas de dérivés pipéridiniques¹⁶ ou pipéraziniques.¹⁷ En valeur comparative, nous estimons nos mesures exactes à 0.02 unité pK près. Si nous adoptons une précision identique (au pire) sur $\log \tau_{\text{AH}_2^+}$, on est conduit à une précision relative d'environ 10% sur k_{A1} .

Nous obtenons donc une vitesse d'inversion beaucoup plus grande que pour la triméthyl 1-cis (2,6)-pipéridine correspondante,⁵ dans des conditions *strictement analogues*, où $k_{A1} = 8.02 = 10^2 \text{ s}^{-1}$ (à 33°). Elle est du même ordre de grandeur par contre que pour les amines tertiaires cycliques^{8, 18} ou la N,N'-diméthylpipérazine.¹¹ Cette comparaison tiendrait donc à prouver une anomalie spécifique de la pipéridine, confirmée par l'exceptionnelle valeur R du rapport des 2 isomères protonés (*cf* partie II). C'est ce que nous tenterons de préciser ultérieurement par l'étude de pipéridines diversement méthylées, et de pipérazines N,N'-dialkylées.

Cette étude comporte également la première comparaison de vitesses d'inversion à l'azote dans H₂O et D₂O, avec des conditions et des méthodes de mesure rigoureusement identiques (effet de substitution isotopique du solvant ou S.I.E.). La vitesse augmente de 50% en passant de D₂O à H₂O. Ce fait est à rapprocher de la diminution correspondante de basicité: l'atome d'azote retenant mieux le deutéron que le proton, les espèces associées (par liaison hydrogène): eau—monocation, ou dication—monocation sont renforcées (dans D₂O), et l'inversion sur l'azote défavorisée, si elle a lieu effectivement sur de telles espèces, hypothèse que nous avons avancée⁷ pour expliquer les faibles vitesses obtenues en milieu aqueux par la méthode de protonation compétitive—et qui tend donc à être confirmée par cet effet isotopique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation des produits. La N,N'-diméthylpipérazine est un produit commercial (Aldrich) redistillé sur Na et sous azote sur colonne à bande tournante. Les autres pipérazines ont été obtenues en N,N'-diméthylant les produits commerciaux: méthyl-2; diméthyl-cis (2-6); diméthyltrans (2-5) pipérazines, par le formol en présence de carbonate de sodium.¹⁹ dans les proportions relatives suivantes: HCHO (solution aqueuse à 30%): 6 moles; Na₂CO₃: ½ mole; pipérazine: 1 mole. La solution est mise au reflux pendant 6 heures; 2 moles de NaOH sont ajoutées pour détruire l'excès de formol. Après un nouveau reflux de 1 à 2 heures, la solution est distillée: on recueille, entre 96 et 99°, un azeotrope contenant environ 40% de pipérazine. On élimine l'amine qui n'aurait pas réagi selon la méthode de Hinsberg:²⁰ addition de chlorure de tosylate en milieu alcalin; le mélange obtenu est mis au reflux 3 heures, acidifié et filtré. La pipérazine est extraite à l'éther en milieu alcalin, séchée sur Na₂SO₄; l'éther est éliminé par distillation. Le produit restant est distillé sur sodium et sous azote avec une colonne à bande tournante Cadiot ou Haage. La pureté des produits est contrôlée par leur analyse élémentaire (*cf* Tableau 6), dosage acidimétrique de la fonction amine, spectrographie infra-rouge (pas de bande N-N vers 3500 cm⁻¹), spectre RMN en milieu acide, chromatographie en phase vapeur (les chromatogrammes sur 2 colonnes différentes: silicone SE 30 et DEGS, présentent un seul pic).

Dans le cas de (IV), la diméthyl-2-5 pipérazine commerciale contient environ 75% et 25% d'isomères trans et cis. Le produit trans est obtenu par cristallisation fractionnée dans l'éthanol; la pureté des fractions est confirmée par le point de fusion et les spectres RMN où le doublet C-méthylrique de l'isomère cis apparaît à champ plus faible).

La configuration cis de la diméthyl-2-6 pipérazine commerciale est établie par le spectre RMN du produit I. Une confirmation a été apportée en vérifiant que ce corps était optiquement inactif, indédoublable en antipodes optiques (contrairement à l'isomère trans), par formation et séparation de diastéréoisomères avec l'acide tartrique lévogyre, selon une méthode qui avait été décrite pour distinguer les diméthyl-2-6 pipéridines cis et trans analogues.²¹ Le test fut effectivement négatif.

Détermination des pH et des pK. Les pH sont mesurés avec un potentiomètre enregistreur Methrom E 336 A, muni d'une électrode combinée verre-calomel, préalablement étalonnée avec des solutions tampon Merck. Pour les solutions dans D₂O, nous avons vérifié que l'électrode de verre indiquait 0-40 unité en-dessous du pD réel.²² Les pK sont déterminés par l'enregistrement de la courbe de neutralisation d'une solution aqueuse (H₂O ou D₂O) de pipérazine par une solution de HCl (ou DCl), sous atmosphère d'azote,

dans un vase thermostaté. Les enregistrements sont effectués jusqu'à reproductibilité exacte de 3 courbes consécutives, qui sont alors exploitées sur ordinateur CDC 3600, du CNRS (ORSAY), selon la méthode précédemment décrite¹² (cf partie 3) en utilisant les constantes d'autoprotolyse de H₂O et D₂O de la littérature.²³

Préparation des solutions. Les solutions aqueuses sont constituées en dissolvant de la pipérazine dans de l'eau bidistillée (H₂O) ou de l'eau lourde à 99% (C.E.A.). Les concentrations de pipérazine, obtenues par pesée exacte, sont contrôlées par dosage acidimétrique. Le pH (ou le pD) est ajusté en ajoutant la quantité convenable de HCl ou DCl Merck.

Enregistrement des spectres. Les spectres statiques (en l'absence d'échange) se font 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 de MeOH), par rapport à une référence interne (DSS). 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, par enregistrement systématique de la même amine (II). Chaque détermination résulte de la moyenne de 3 spectres. Les spectres dynamiques (en voie de coalescence) sont effectués à 60 Mhz, 33°, et par rapport à une référence externe (capillaire de TMS), afin de ne pas perturber les phénomènes d'échange. Les déplacements chimiques obtenus servent uniquement par leurs différences, et l'on n'a pas tenté de les relier aux précédents.

Détermination des demi-durées de vie $\tau_{\text{AH}_2, 2+}$. La faible déformation des signaux C-Me (vers pH ~ 0.5; Fig. 5) ne permet pas leur utilisation quantitative précise. L'exploitation des N-méthyles (entre pH 2 et 3) pourrait se faire par comparaison des courbes expérimentales et théoriques, obtenues en calculant la raie coalescée S₁ et en l'additionnant à la raie fixe S₄. En fait, on constate alors qu'un faible déplacement (0.1 hz) de S₄ (par effet de solvant) change fortement l'aspect du spectre (en raison du faible écart entre S₁ et S₄). Mieux vaut commencer par déduire la courbe S₁ du spectre expérimental (par soustractions graphiques successives). On la compare ensuite à une série de courbes théoriques calculées, pour un ensemble serré de valeurs $\tau_{\text{AH}_2, 2+}$, selon une méthode classique d'échange entre 2 sites (ici S₁ et S₂) non couplés, utilisant les formules de Gutowsky, McCall et Slichter²⁵ et un programme original ECHG2 précédemment décrit.²⁶ La zone de pH utilisable est limitée, car la raie S₁ doit être assez distincte de S₄ pour que la soustraction de courbe soit suffisamment précise: un minimum d'absorption doit être visible entre S₁ et S₄, ce qui impose d'opérer après la coalescence, comme dans les spectres de la figure 8, relative à D₂O.

Remerciements—Nous remercions le Professeur D. Gagnaire pour les enregistrements à 60 et 100 Mhz sur appareils Varian A-60 et HA-100. Tous les calculs numériques sont effectués sur l'ordinateur CDC 3600 du CNRS (ORSAY).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ J. J. Delpuech, Y. Martinet et B. Petit, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2158 (1969)
- ² J. J. Delpuech et Y. Martinet, *Mise en évidence d'intermédiaires réactionnels monoprotonnés dans certaines isomérisations conformationnelles*, Proceedings of the 21st Meeting of the Société de Chimie Physique, Paris, 1970, Gordon and Breach, Londres, sous presse.
- ³ J. J. Delpuech et M. N. Deschamps, *Tetrahedron* **26**, 2723 (1970)
- ⁴ Pour des revues récentes, cf. T. H. Siddal et W. E. Stewart, dans *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, vol. 5, Pergamon Press, Oxford, 1969, p. 83; H. Booth, *ibid.*, p. 236; W. A. Thomas, dans *Annual Reports on NMR Spectroscopy*, vol. 3, p. 92. Academic Press, Londres (1970)
- ⁵ J. J. Delpuech et M. N. Deschamps, *Chem. Commun.* 1188 (1967)
- ⁶ J. J. Delpuech et Y. Martinet, *Ibid.* 478 (1968)
- ⁷ J. J. Delpuech, *Organic Magnetic Resonance* **2**, 91 (1970)
- ⁸ M. Saunders et F. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1882 (1963)
- ⁹ E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis* Interscience, New York (1965)
- ¹⁰ D. K. Dalling et D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6612 (1967)
- ¹¹ J. L. Sudmeier et G. Occupati, *Ibid.* **90**, 154 (1968)
- ¹² J. J. Delpuech, M. N. Deschamps et Y. Martinet, *J. Chim. Phys.* **66**, 232 (1969)
- ¹³ R. P. Bell, *The Proton in Chemistry*, Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y., 1959, Chap. XI
- ¹⁴ P. M. Laughton et R. E. Robertson, *Solvent Isotope Effects for Equilibria and Reactions*, dans *Solute-solvent interactions* (Ed. J. F. Coetzee et C. D. Ritchie) ch. VII. Marcel Dekker, New York (1969)
- ¹⁵ J. Lakomy, A. Silhankova, M. Ferles et O. Exner, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **33**, 1700 (1968)

- ¹⁷ H. H. Hetzer, R. A. Robinson et R. G. Bates, *J. Phys. Chem.* **72**, 2081 (1968)
- ¹⁸ M. Saunders, *et al.*, (Ed), *Magnetic Resonance in Biological Systems* p. 85. Pergamon Press, New York (1967)
- ¹⁹ Brevet U.S. 3, 154, 553; *Chem. Abstr.* 16076 F (1963)
- ²⁰ A. I. Vogel, *Practical Organic Chemistry* (3^{ème} Edition) p. 650. Longmans, Londres (1959)
- ²¹ A. Marcuse et R. Wolfenstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **32**, 2525 (1899)
- ²² P. K. Glascoe, et F. A. Long, *J. Phys. Chem.* **64**, 188 (1960)
- ²³ A. K. Covington, R. A. Robinson et R. G. Bates, *Ibid.*, **70**, 3820 (1966)
- ²⁴ H. S. Harned et B. B. Owen, *The Physical Chemistry of Electrolyte Solutions* (3rd Ed.) p. 638. Reinhold, New York (1958) R. G. Bates, *J. Am. Chem. Soc.* **65**, 1765 (1943)
- ²⁵ H. S. Gutowsky, D. W. McCall et C. P. Slichter, *J. Chem. Phys.* **21**, 279 (1953)
- ²⁶ J. J. Delpuech et V. Michon, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 2339 (1968)