

## 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)

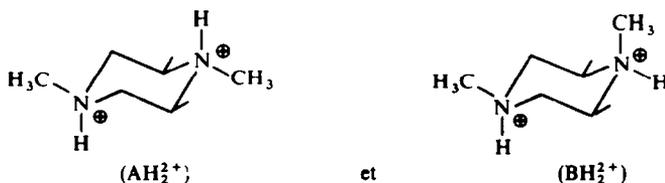
**Résumé**—Les spectres RMN des sels de diverses piperazines N,N'-diméthylées permettent de préciser la position du signal N-CH<sub>3</sub> lorsqu'il y a  $\alpha$ -méthylation. Les basicités des azotes 1 et 4, ainsi que la vitesse d'inversion de l'azote, 1, dans H<sub>2</sub>O et D<sub>2</sub>O à 33°, 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  $\alpha$ -substitution occurs. The basicities of nitrogens 1 and 4, and the nitrogen 1 inversion rate, in H<sub>2</sub>O and D<sub>2</sub>O at 33°, are determined by the analysis of this signal in the case of 1,4-cis (2,6)-tetramethylpiperazine.

#### INTRODUCTION

COMME les pipéridines,<sup>3</sup> les piperazines possèdent un cycle flexible, susceptible soit d'une inversion à l'azote I<sub>N</sub>, soit d'une inversion de cycle I<sub>R</sub>.<sup>1,2,4</sup> 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 observable<sup>5</sup> et une méthode de mesure par "protonation compétitive".<sup>7,8</sup> L'inversion étudiée sera celle de l'azote 1, ayant pour effet de faire passer le groupe N<sub>1</sub>-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<sub>N</sub> est arrêtée, et deux isomères AH<sub>2</sub><sup>2+</sup> et BH<sub>2</sub><sup>2+</sup> sont observés en RMN, comme pour la pipéridine correspondante.<sup>3</sup>

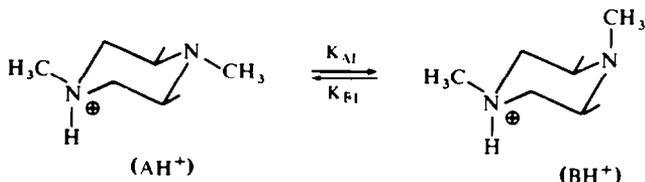


\* A qui doit être adressée toute correspondance.

Les spectres de ces 2 isomères coalescent en un seul lorsqu'on élève progressivement le pH,<sup>5,6</sup> fournissant la durée de vie  $\tau_{\text{AH}_2^{2+}}$  (ou  $\tau_{\text{BH}_2^{2+}}$ ) de  $\text{AH}_2^{2+}$  (ou  $\text{BH}_2^{2+}$ ), qui permet de calculer la vitesse d'inversion  $k_{\text{A}_1}$  de l'azote 1 spécifiquement selon:

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

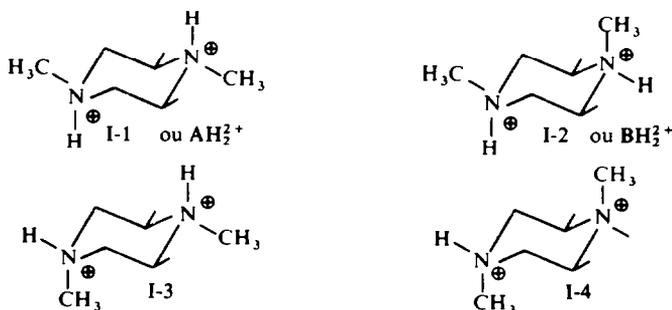
où  $K_{11}$  est la constante de première ionisation du dication, relative à l'azote 1 (cf partie 4). L'inversion se fait sur les monocations correspondants, protonés en 4:



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

Dans cette zone de pH, l'inversion  $I_{\text{N}}$  est arrêtée, tandis que les protons acides  $\text{H}_\alpha$  sont encore suffisamment mobiles pour que les N-méthyles soient effectivement découplés.<sup>7</sup> 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,<sup>3</sup> 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  $\Delta G$  de 1.5 kcal. mole<sup>-1</sup> environ.<sup>3, 9, 10</sup>

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



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

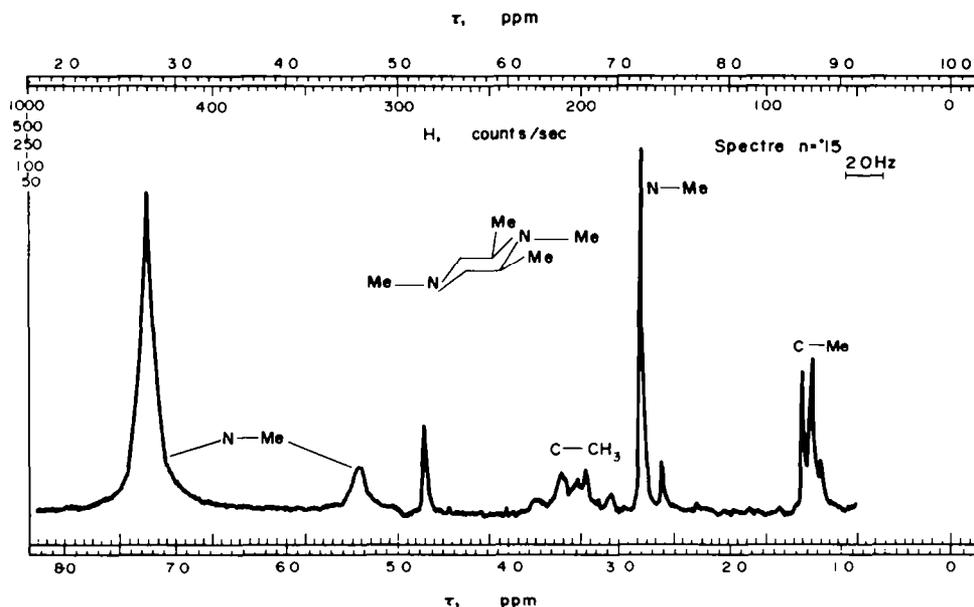


FIG 1. Spectre, à 60 Mhz et 33°, d'une solution aqueuse chlorhydrique de tétraméthyl 1,4-cis (2,6)-pipérazine (I) 0,4 molaire de pH = 0, avec agrandissement du signal N-Me.

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.<sup>3</sup>

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  $\delta$  très voisins

TABLEAU 1

Sel de N,N'-diméthylpipérazinium	N-méthyle		$\delta'_1$	C-Méthyle		
	$\delta_1$	$\delta_2$		$J'_1$	$\delta'_2$	$J'_2$
Non substitué (II)	3.03 <sub>7</sub>	3.12 <sub>2</sub>				
Diméthyl-cis 2,6 (I)	2.99 <sub>2</sub>	2.81 <sub>6</sub>	1.48 <sub>6</sub>	6.20	1.40 <sub>1</sub>	6.35
Méthyl-2 (III)	3.03 <sub>0</sub>		1.48 <sub>0</sub>	5.96	1.42 <sub>6</sub>	6.06
Diméthyl-trans 2,5 (IV)	3.02 <sub>0</sub>		1.48 <sub>0</sub>	6.20	1.42 <sub>3</sub>	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.

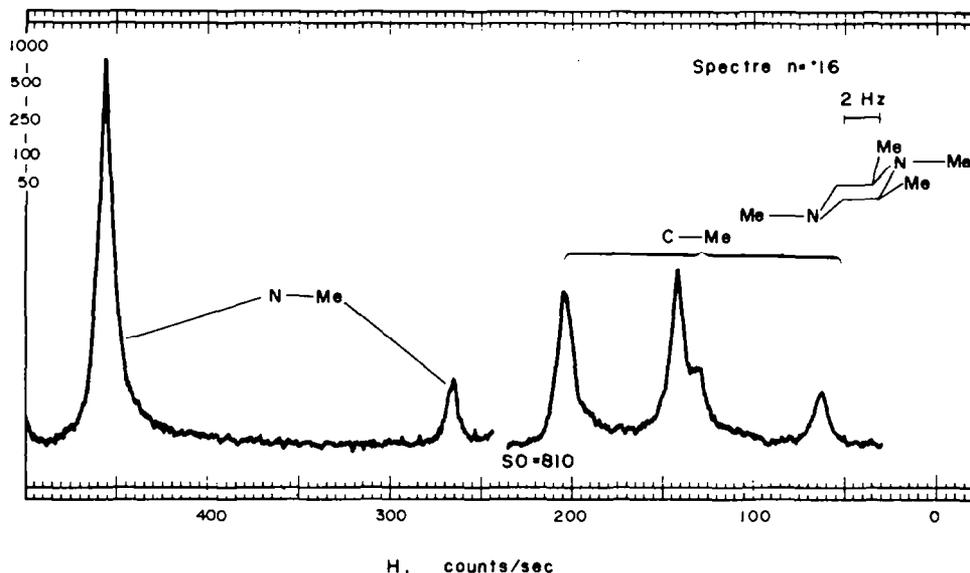
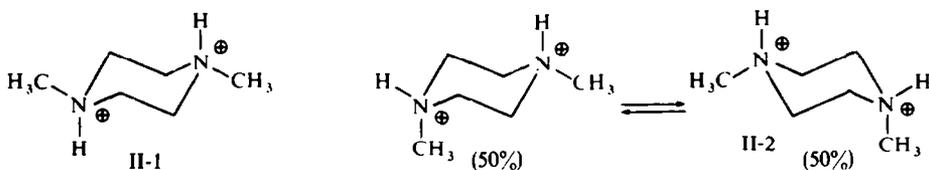


FIG 2. Spectre, à 100 Mhz et 33°, des groupes N-Me et C-Me d'une solution aqueuse 0.4 molaire de (I) à pH = 0

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

La N,N'-diméthylpipérazine, déjà décrite à 60 MHz<sup>11</sup> montre un phénomène analogue à certaines pipéridines: le N-méthyle a un déplacement chimique plus grand en position axiale ( $\delta_a$ ) qu'en position équatoriale ( $\delta_e$ ). 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' $\alpha$ -substitution).

Comme dans le cas des pipéridines,<sup>3</sup> une  $\alpha$ -méthylation conserve approximativement  $\delta_e$ , mais diminue considérablement  $\delta_a$  jusqu'à le rendre inférieur à  $\delta_e$ . L'attribution d'un signal N-méthylque axial à champ fort est donc ici également sujette à caution. Nous vérifions également que c'est bien la présence de méthyle en  $\alpha$  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-méthylque complexe (Fig 3). A côté des 2 doublets attendus (le plus abondant étant à champ faible, avec un rapport

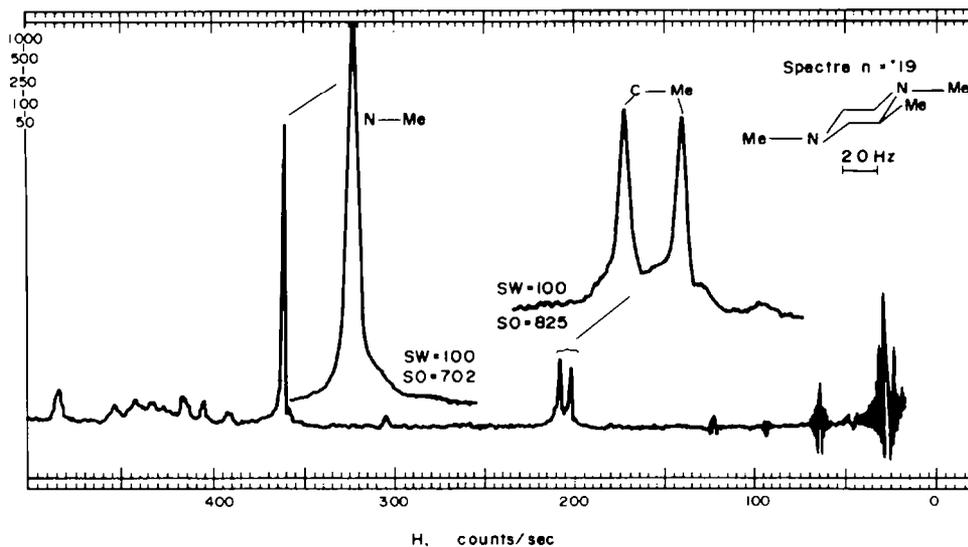


FIG 3. Spectre, à 100 Mhz et 33°, d'une solution aqueuse chlorhydrique de triméthyl-1,2,4-pipérazine (III) 0.4 molaire, à pH = 0, avec agrandissement des signaux C-Me et N-Me

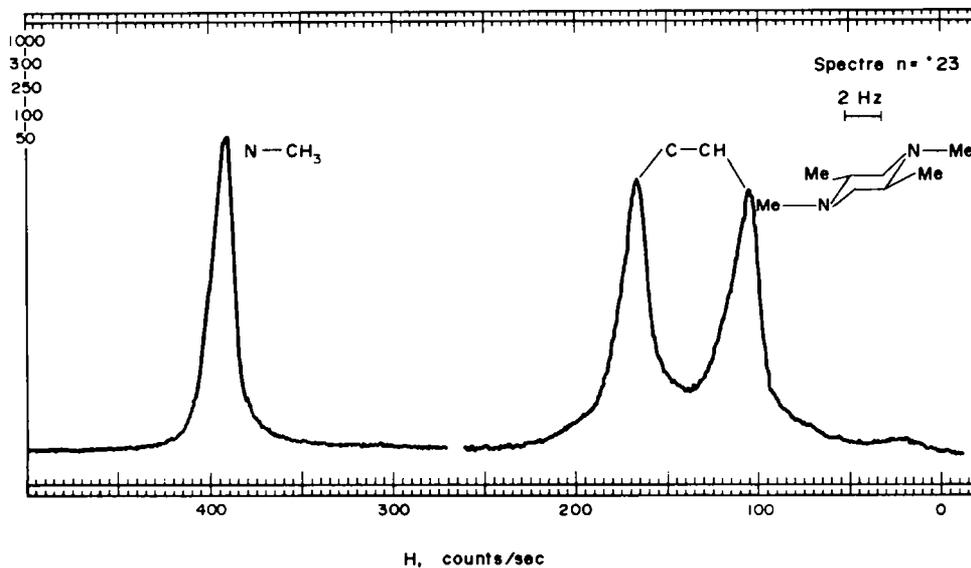
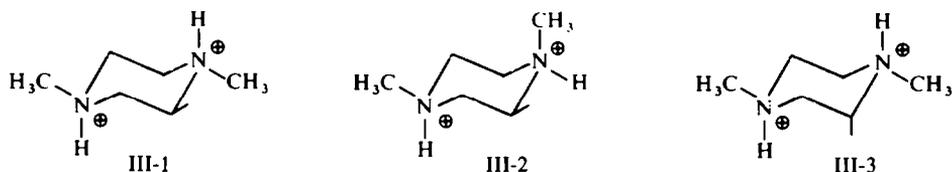


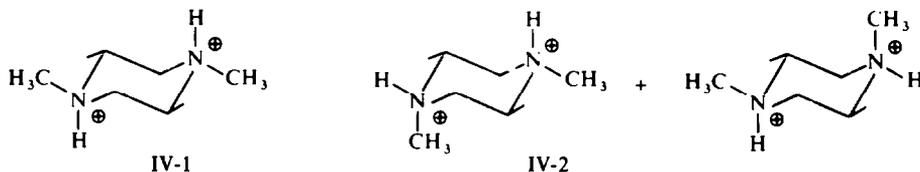
FIG 4. Spectre, à 100 Mhz et 33°, des groupes N-Me et C-Me d'une solution aqueuse de tétraméthyl 1,4-trans (2,5)-pipérazine (IV), à pH = 0

d'intensité  $R$  plus grand ( $\sim 10$ ) en raison de la présence d'un seul méthyle en  $\alpha$ , 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  $\alpha$ -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<sup>(3)</sup> 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  $\text{N}$  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  $\sim 1$ )

(b) le signal  $S_2$  du groupe  $\text{N}_1\text{-Me}$  à champ fort ( $\delta_2$ ) coalesce avec une partie seulement du signal à champ faible ( $\delta_1$ ). 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  $\sim 1$ , 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  $\sim 2$ , la raie  $S_1$  s'affine et se dégage de  $S_4$ , de 2 Hz environ; l'écart

TABLEAU 2

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

Valeurs des constantes pK<sub>1</sub> et pK<sub>2</sub> de diverses N,N'-diméthyl-pipérazines; des constantes pK<sub>1,1</sub>, pK<sub>1,4</sub>, pK<sub>2,1</sub>, pK<sub>2,4</sub>, relatives aux centres azotés 1 et 4; ainsi que des écarts ΔpK<sub>1,N</sub> (= pK<sub>1,4</sub> - pK<sub>1,1</sub>), ΔpK<sub>2,N</sub> (= pK<sub>2,4</sub> - pK<sub>2,1</sub>), ΔpK<sub>1,4</sub> (= pK<sub>1,4</sub><sup>(espece i)</sup> - pK<sub>1,4</sub><sup>(m)</sup>) et ΔpK<sub>2,4</sub> (= pK<sub>2,4</sub><sup>(espece i)</sup> - pK<sub>2,4</sub><sup>(m)</sup>) à 25°, dans D<sub>2</sub>O (chiffre supérieur) et H<sub>2</sub>O (chiffre inférieur)

théorique, moyenne pondérée de δ<sub>1</sub> et δ<sub>2</sub>, vaut: 11.7 × 0.16 = 1.87 Hz; les déplacements chimiques δ'<sub>4</sub> et δ'<sub>1</sub> des signaux N<sub>4</sub>-Me et N<sub>1</sub>-Me du dication subissant l'échange E<sub>N</sub> (soit des raies S<sub>4</sub> et S<sub>1</sub>) sont portés dans le Tableau 3).

Si l'on augmente le pH, on constate un affinement de S<sub>1</sub> jusqu'à obtention de 2 raies d'aire égale S<sub>4</sub> et S<sub>1</sub>, dont on peut affirmer que celle à bas champ représente N<sub>4</sub>-Me et l'autre N<sub>1</sub>-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 S<sub>4</sub> et S<sub>1</sub> représentent alors des moyennes des signaux N<sub>4</sub>-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 δ<sub>4</sub> et δ<sub>1</sub> vers les champs forts (valeurs δ<sub>4</sub> et δ<sub>1</sub> du Tableau 3). Le signal N<sub>1</sub>-Me de la pipérazine pure peut être identifié comme apparaissant à champ fort (156.9<sub>2</sub> Hz

TABLEAU 3

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

Déplacements chimiques N-méthyliques des pipérazines (I) et (III) en milieu aqueux (δ<sub>1</sub> et δ<sub>4</sub>) et de leurs dications (δ'<sub>1</sub> et δ'<sub>4</sub>), 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 S<sub>4</sub> et S<sub>1</sub>). L'écart (δ<sub>4</sub> - δ<sub>1</sub>) 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 S<sub>1</sub> et S<sub>4</sub>:

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

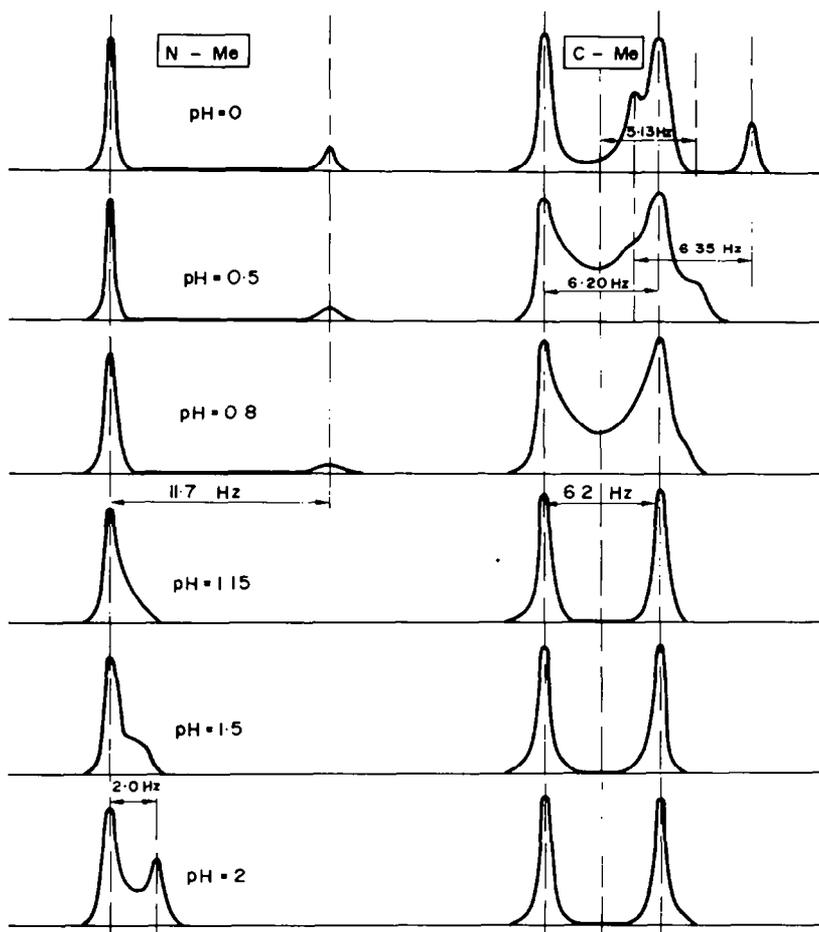


FIG 5. Déformation des signaux N-Me et C-Me de la tétraméthyl 1,4-cis (2,6)-pipérazine (I) en fonction du pH, à 60 Mhz

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  $\delta$ .

#### 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

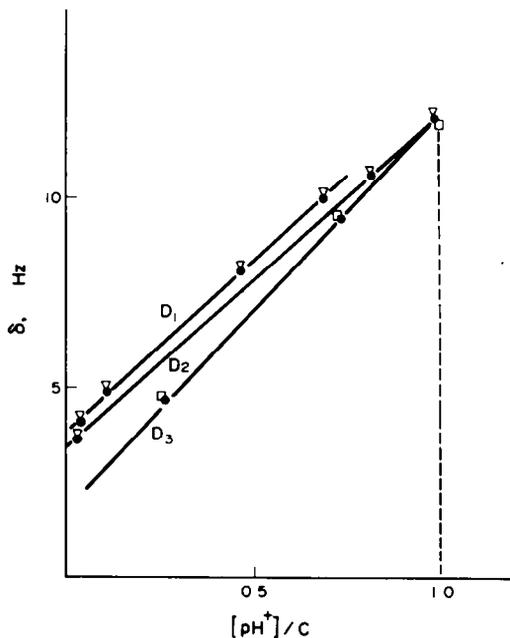


FIG 6. Ecarts (en hz) entre les signaux N-méthyliques de la pipérazine (I), à 60 Mhz, dans  $D_2O$  basique ( $D_1$ ) et dans  $H_2O$  basique ( $D_2$ ) ou acide ( $D_3$ ); vérification des relations (6), (7) et (8).

TABLEAU 4

Conditions	pH ou pD	$\frac{[P]}{C}$	$\frac{[PH^+]}{C}$ ou $\frac{[PD^+]}{C}$	$\frac{[PH_2^{2+}]}{C}$ ou $\frac{[PD_2^{2+}]}{C}$	$\delta$
$D_2O$ , 25° milieu basique C=O, 4 M	10.98	0.98 <sub>9</sub>	0.01 <sub>0</sub>	négligeable	3.90
	10.45	0.96 <sub>3</sub>	0.03 <sub>7</sub>		4.16
	9.96	0.88 <sub>7</sub>	0.11 <sub>3</sub>		4.87
$H_2O$ , 25° C=O, 4 M	9.20	0.54 <sub>1</sub>	0.45 <sub>9</sub>		8.16
	8.83	0.32 <sub>3</sub>	0.67 <sub>6</sub>		10.11
	10	0.96 <sub>9</sub>	0.03 <sub>1</sub>	négligeable	3.71
	8	0.18 <sub>6</sub>	0.81 <sub>3</sub>		10.69
	7	0.02 <sub>2</sub>	0.97 <sub>5</sub>		12.19
	6.45	négligeable	0.98 <sub>3</sub>	0.01	12.20
6		0.96 <sub>7</sub>	0.03 <sub>1</sub>		11.86
5		0.72 <sub>6</sub>	0.27 <sub>3</sub>		9.51
4.2			0.26 <sub>6</sub>	0.73 <sub>4</sub>	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,<sup>12</sup> 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  $\gamma$  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  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{D}_2\text{O}$  à  $25^\circ\text{C}$ , et où  $B$  est pris égal à 1. Ces calculs sont effectués sur ordinateur selon un programme original PKB2F.

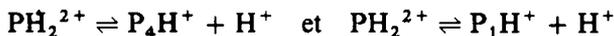
Le tableau 2 résume les valeurs de  $pK_2$  déterminés pour des solutions 0.04 molaire dans  $\text{H}_2\text{O}$  à  $25^\circ$ . La précision de nos mesures ( $\pm 0.02$  unité  $pK$  en valeur comparée), toutes effectuées dans les mêmes conditions, nous permet d'affirmer que l'addition de groupements méthyles sur le cycle augmente la basicité des pipérazines (effet inducteur donneur). On vérifie l'augmentation normale de basicité par passage de  $\text{H}_2\text{O}$  à  $\text{D}_2\text{O}$ , avec des variations  $\delta pK_1 = 0.58$  et  $\delta pK_2 = 0.42$ , répondant à peu près à la formule classique:<sup>13,14</sup>

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

En fait, l'espèce  $\text{PH}^+$  peut être protonée soit sur l'azote 1 ( $\text{P}_1\text{H}^+$ ), soit sur l'azote 4 ( $\text{P}_4\text{H}^+$ ), en proportions relatives  $\lambda_1$  et  $\lambda_4$  ( $\lambda_1 + \lambda_4 = 1$ ). 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 1968<sup>6</sup> 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  $\text{PH}_2^{2+}$  ( $\delta'_1$  et  $\delta'_4$ ) en milieu très acide, et de l'amine libre P ( $\delta_1$  et  $\delta_4$ ), dans  $\text{H}_2\text{O}$  ou  $\text{D}_2\text{O}$ , pour (I) et (III) (tableau 3). Nous ferons l'hypothèse que, dans le monocation  $\text{PH}^+$ , les signaux S et  $S_4$  conservent respectivement les déplacements  $\delta'_1$  et  $\delta_4$  dans  $\text{P}_1\text{H}^+$ , et  $\delta_1$  et  $\delta'_4$  dans  $\text{P}_4\text{H}^+$ . 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  $\delta_{N1}$  et  $\delta_{N4}$  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  $\delta$  entre les 2 signaux  $S_1$  et  $S_4$  s'en déduit:

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

$\delta$  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  $\text{D}_2\text{O}$ , la droite  $D_1$  représentative des variations de  $\delta$  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  $(\delta'_1 - \delta_1)$  (52.9<sub>7</sub> et 54.8<sub>4</sub> 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):

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

et

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

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

Dans la zone acide (pH de 6.5 à 4),  $\delta$  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  $\delta$  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  $\text{H}_2\text{O}$ , la figure 6 représente les droites obtenues:  $\text{D}_2$  et  $\text{D}_3$  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  $\lambda_1$  et  $\lambda_4$  beaucoup plus proches: 0.47 et 0.53  $\pm 0.01$ .

L'ensemble des résultats obtenus pour la série de pipérazines étudiées, dans  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{D}_2\text{O}$  à 25°, est résumé dans le tableau 2, ainsi que les différences  $\Delta pK_{1N}$  et  $\Delta pK_{2N}$  (égales) de  $pK$  entre les 2 azotes, et les différences  $\Delta pK_{14}$  et  $\Delta pK_{24}$  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' $\alpha$ -méthylation est plus grande:  $\Delta pK_{1N} = 0.15_8$  et 0.05<sub>2</sub> 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' $\alpha$ -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  $\text{H}_2\text{O}$  et  $\text{D}_2\text{O}$ , par observation du spectre du dication  $\text{PH}_2^{2+}$  ( $\text{AH}_2^{2+} + \text{BH}_2^{2+}$ ), lorsque l'inversion de l'azote 1 se produit sur le monocation  $\text{P}_4\text{H}^+$  ( $\text{AH}^+ + \text{BH}^+$ ). Faisant l'approximation que la constante d'ionisation est la même pour  $\text{AH}^+$  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:  $33^\circ$  contre  $25^\circ$ .

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 <sub>7</sub>	2.33	6.79
1.75	6.90	2.73	2.63
2.00	3.91	2.95	1.50
2.27	2.01 <sub>6</sub>		

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<sub>2</sub>O (ou D<sub>2</sub>O), à  $33^\circ$ .

0.4 molaire de (I) dans H<sub>2</sub>O et D<sub>2</sub>O à  $33^\circ$ , 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 (0.41<sub>2</sub> et -0.14<sub>6</sub>) permet de calculer, d'après (10):

$$k_{A_1} = 1.47 \times 10^5 \text{ s}^{-1} \text{ (dans H}_2\text{O)}$$

et  $1.07 \times 10^5 \text{ s}^{-1} \text{ (dans D}_2\text{O)}$

ainsi que des enthalpies libres du processus d'inversion à  $33^\circ$ :

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

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

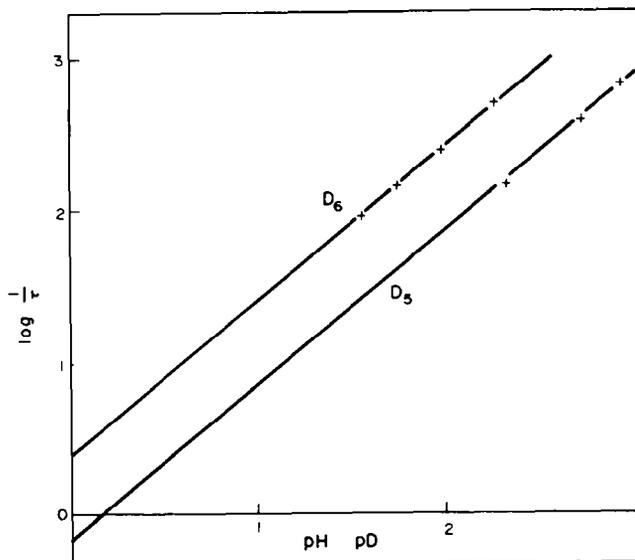


FIG 7. Variations de  $\log 1/\tau_{\text{AH}_2^+}$  (ou de  $\log 1/\tau_{\text{AD}_2^+}$ ) en fonction du pH (ou du pD), dans  $\text{H}_2\text{O}$  (droite  $D_6$ ) ou  $\text{D}_2\text{O}$  (droite  $D_5$ )

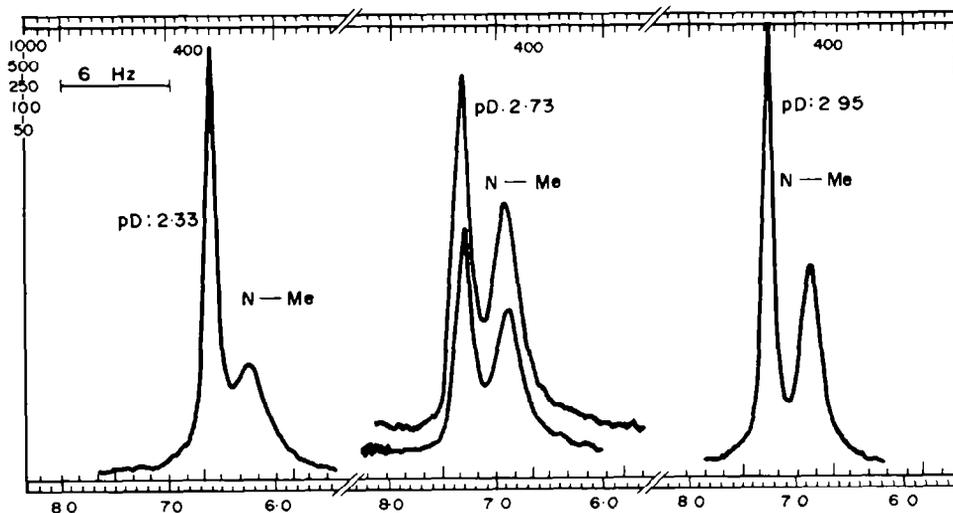


FIG 8. Spectres des groupes N-Me de (I), dans  $\text{D}_2\text{O}$ , à  $33^\circ$ , à des pD variables, servant à la détermination des données du tableau 5

$pK$ , pour lesquels de nombreux exemples de désaccord (jusqu'à 0.2 unité  $pK$ ) existent dans la littérature dans le cas de dérivés pipéridiniques<sup>16</sup> ou pipéraziniques.<sup>17</sup> 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,<sup>5</sup> 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<sup>8, 18</sup> ou la N,N'-diméthylpipérazine.<sup>11</sup> 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 H<sub>2</sub>O et D<sub>2</sub>O, 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 D<sub>2</sub>O à H<sub>2</sub>O. 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 D<sub>2</sub>O), et l'inversion sur l'azote défavorisée, si elle a lieu effectivement sur de telles espèces, hypothèse que nous avons avancée<sup>7</sup> 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.<sup>19</sup> dans les proportions relatives suivantes: HCHO (solution aqueuse à 30%): 6 moles; Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>: 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:<sup>20</sup> 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 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; 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<sup>-1</sup>), 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.<sup>21</sup> 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 D<sub>2</sub>O, nous avons vérifié que l'électrode de verre indiquait 0-40 unité en-dessous du pD réel.<sup>22</sup> Les pK sont déterminés par l'enregistrement de la courbe de neutralisation d'une solution aqueuse (H<sub>2</sub>O ou D<sub>2</sub>O) 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 décrite<sup>12</sup> (cf partie 3) en utilisant les constantes d'autoprotolyse de H<sub>2</sub>O et D<sub>2</sub>O de la littérature.<sup>23</sup>

*Préparation des solutions.* Les solutions aqueuses sont constituées en dissolvant de la pipérazine dans de l'eau bidistillée (H<sub>2</sub>O) 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 S<sub>1</sub> et en l'additionnant à la raie fixe S<sub>4</sub>. En fait, on constate alors qu'un faible déplacement (0.1 hz) de S<sub>4</sub> (par effet de solvant) change fortement l'aspect du spectre (en raison du faible écart entre S<sub>1</sub> et S<sub>4</sub>). Mieux vaut commencer par déduire la courbe S<sub>1</sub> 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 S<sub>1</sub> et S<sub>2</sub>) non couplés, utilisant les formules de Gutowsky, McCall et Slichter<sup>25</sup> et un programme original ECHG2 précédemment décrit.<sup>26</sup> La zone de pH utilisable est limitée, car la raie S<sub>1</sub> doit être assez distincte de S<sub>4</sub> pour que la soustraction de courbe soit suffisamment précise: un minimum d'absorption doit être visible entre S<sub>1</sub> et S<sub>4</sub>, ce qui impose d'opérer après la coalescence, comme dans les spectres de la figure 8, relative à D<sub>2</sub>O.

*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

- <sup>1</sup> J. J. Delpuech, Y. Martinet et B. Petit, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2158 (1969)
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> J. J. Delpuech et M. N. Deschamps, *Tetrahedron* **26**, 2723 (1970)
- <sup>4</sup> 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)
- <sup>5</sup> J. J. Delpuech et M. N. Deschamps, *Chem. Commun.* 1188 (1967)
- <sup>6</sup> J. J. Delpuech et Y. Martinet, *Ibid.* 478 (1968)
- <sup>7</sup> J. J. Delpuech, *Organic Magnetic Resonance* **2**, 91 (1970)
- <sup>8</sup> M. Saunders et F. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1882 (1963)
- <sup>9</sup> E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis* Interscience, New York (1965)
- <sup>10</sup> D. K. Dalling et D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6612 (1967)
- <sup>11</sup> J. L. Sudmeier et G. Occupati, *Ibid.* **90**, 154 (1968)
- <sup>12</sup> J. J. Delpuech, M. N. Deschamps et Y. Martinet, *J. Chim. Phys.* **66**, 232 (1969)
- <sup>13</sup> R. P. Bell, *The Proton in Chemistry*, Cornell Univ. Press, Ithaca, N.Y., 1959, Chap. XI
- <sup>14</sup> 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)
- <sup>15</sup> J. Lakomy, A. Silhankova, M. Ferles et O. Exner, *Coll. Czech. Chem. Commun.* **33**, 1700 (1968)

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