

## TRANSFERTS PROTONIQUES DE SELS D'AMMONIUM SUBSTITUES—VI

### INVERSION CONFORMATIONNELLE DE SELS DE N,N'-DIALKYL PIPERAZINIUM\*

J. J. DELPUECH† et Y. MARTINET

Equipe de Recherche Associée au CNRS.

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

(Received in France 3 September 1971; Received in the UK for publication 13 November 1971)

**Résumé**— Les paramètres RMN du dication  $AD_2^+$  des diméthyl-1,4 (1), ditertiobutyl-1,4 (2), et méthyl-1 tertibutyl-4 (3) pipérazines sont déterminés en solution aqueuse acide 0.2 molaire ( $D_2O + DCl$ ;  $pD \approx 0$ ) à 60, 100 et 220 MHz. Par augmentation progressive du  $pD$ , les protons méthyléniques axiaux Ha et équatoriaux He subissent un échange  $E_c$  ( $Ha \rightleftharpoons He$ ) de constante de vitesse  $k_A$  proportionnelle au rapport  $[AD^+]/[AD_2^+]$ . Ce résultat révèle une inversion sur l'azote du monocation  $AD^+$ . La valeur pour 1 est proche de celle observée pour l'inversion de l'azote 1 de la tétraméthyl 1,2,4,6-pipérazine dans des cations analogues, ce qui montre que, pour (1), l'étape déterminante est une inversion à l'azote  $I_N$  de la liaison  $N-Me$ , sans déformation du cycle. Au contraire, les vitesses voisines et plus faibles de (2) et (3) peuvent s'expliquer par une inversion à l'azote  $I_{NR}$  des liaisons intracycliques  $N-CH_2$ , avec maintien du groupe t-butyle en position équatoriale et passage intermédiaire par une conformation bateau ou croisée.

**Abstract**—The NMR parameters of 0.2 molar aqueous acidic solutions ( $D_2O + DCl$ ;  $pD \approx 0$ ) of the dication  $AD_2^+$  of 1,4-dimethyl (1), 1,4-di-t-butyl (2) and 1-méthyl-1-t-butyl (3) piperazines are determined using 60, 100 and 220 MHz spectroscopy. When the  $pD$  is progressively raised, the axial Ha and equatorial He methylenic protons suffer an exchange  $E_c$  ( $Ha \rightleftharpoons He$ ), whose rate constant  $k_A$  is proportional to the ratio  $[AD^+]/[AD_2^+]$ . This implies a nitrogen inversion process in the monocation  $AD^+$ . The first value is close to nitrogen-1 inversion rate in 1,2,4,6-tetramethylpiperazinium in the same conditions. This similarity shows that the rate-determining step for (1) is a nitrogen inversion  $I_N$  of the  $N-Me$  bond, without any ring distortion, while the nearly equal lower rates for (2) and (3) should be accounted for by a common  $I_{NR}$  nitrogen inversion of the intracyclic  $N-CH_2$  bonds, the t-butyl substituent remaining equatorial (with an intermediate boat or twist conformation).

#### INTRODUCTION

LES liaisons d'un atome d'azote d'une amine sont le siège d'une inversion bien connue pour laquelle la RMN s'est révélée un moyen d'étude efficace.<sup>1</sup> Dans le cas d'amines N-hétérocycliques, comme les pipéridines ou pipérazines, au processus précédent se superpose une inversion de cycle de type cyclohexanique. Le but de cette étude est de préciser le rôle de chaque inversion dans le cas de pipérazines.

Les pipérazines N,N'-dialkylées:  $R'-N \text{---} \text{---} N-R$  possèdent un cycle flexible susceptible, soit d'une inversion sur l'azote  $I_N$ , soit d'une inversion de cycle  $I_R$ .<sup>2-5</sup>

\* Publication présentée au XIIIrd International Congress of Pure and Applied Chemistry (I.U.P.A.C.), Boston, U.S.A., 25-30 Juillet 1971.

† A qui doit être adressée toute correspondance.

Le premier processus ( $I_N$ ) conduit à un échange  $E_N$  des positions axiales et équatoriales des substituants alkyle (Fig. 1), mais non à celui  $E_C$  des protons du cycle ( $H_A$  et  $H_B$ ), mais non à celui  $E_C$  des protons du cycle ( $H_A$  et  $H_B$ ). Le second processus  $I_R$  produit simultanément les 2 échanges  $E_N$  et  $E_C$ .

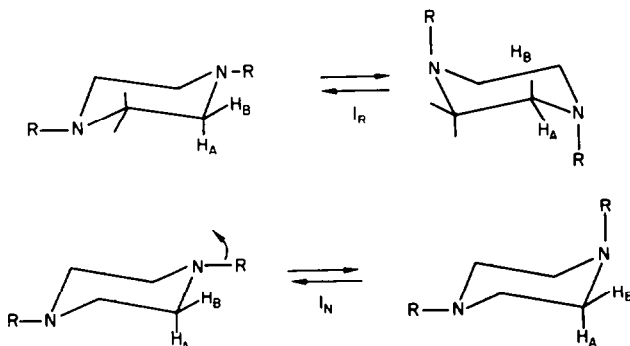


FIG 1. Mécanismes d'inversion et échanges observés sur les N,N'-dialkylpipérazines.

L'étude cinétique de ces processus est possible par analyse des spectres RMN dans certaines conditions de pH selon une méthode de "protonation compétitive" déjà décrite<sup>9, 10</sup> l'inversion sur l'azote est ralentie, de manière spécifique et calculable, par une protonation presque totale de l'amine en solution aqueuse acide de pH contrôlé. L'inversion se produit sur la petite quantité d'amine libre résiduelle: le sel d'ammonium, pratiquement seul observé en RMN, change de configuration d'autant plus rapidement que le milieu est moins acide. Les formules fournissant la vitesse d'inversion  $k_N$  sont particulièrement simples dans le cas présent où la vitesse de protonation  $k_2$  est largement supérieure à  $k_N$ .

Dans ces conditions, on pourrait observer un phénomène supplémentaire: le proton acide  $H_a$  est couplé en RMN à certains substituants N-alkyle: N-méthyle par exemple. La déprotonation du sel (suivie d'une reprotonation rapide) de constante de vitesse  $k_1$ , a pour effet d'échanger les raies de couplage. Ce dernier échange  $E_H$  pourrait combiner ses effets à ceux dus à  $E_N$ . En fait, une observation distincte des deux processus, dans des zones de  $p_H$  ne se recouvrant pas, est possible<sup>10</sup> lorsque  $k_2 \gg k_N$ , condition vérifiée par les sels de pipérazinium étudiés: dans la zone de pH utilisée (pH  $\sim$  3-5), le découplage du proton (en fait, du deutéron) est total dans le spectre du sel.

Le processus  $I_N$ , à l'état pur, a fait l'objet d'une étude antérieure,<sup>6</sup> par emploi de substrats où l'effet de l'inversion  $I_R$  est rendu négligeable par la présence de 2 groupes méthyle équatoriaux *cis* (2,6). Dans la présente communication, nous utilisons des substrats: 1,4-diméthyl (1); 1,4-di-*t*-butyl (2) et 1-méthyl 4-*t*-butyl (3) pipérazines, où les 2 processus sont simultanément possibles, *en observant leurs dications*  $AD_2^{2+}$  en solution aqueuse ( $D_2O$ ) à 33°, par RMN du proton.

Les problèmes qui se posent sont nombreux, et leur exposé délicat. Aussi, pour éclairer le but poursuivi, énonçons-nous immédiatement les conclusions auxquelles aboutit la discussion des résultats, résumées dans le schéma général de la Fig 11.

(a) L'isomérisation conformationnelle, observée sur le dication a lieu sur le sel monoprotoné, et non sur la base libre.

(b) L'échange global  $E_C$  mesuré (1ère ligne du schéma) représente, même pour (2), le passage entre deux conformations équatoriales  $AD_2^{2+}$  du dication:



(l'astérisque désigne les espèces où les protons méthyléniques ont subi l'échange  $E_C$ ).

(c) L'échange  $E_C$  implique obligatoirement une première inversion sur l'azote<sup>11</sup> en raison du rôle du pH. Mais par quelle voie s'achève-t-il? La première inversion  $I_N$  doit en effet être suivie d'autres processus car, à elle seule, elle ne produirait que l'échange  $E_N$ , c'est-à-dire le passage de l'isomère trans  $AD_2^{2+}$  à la forme cis  $BD_2^{2+}$ . Une première possibilité (voie I du schéma) réside en une inversion de cycle  $I_R$ , avec passage de  $BD_2^{2+}$  à l'autre conformation chaise  $BD_2^{2+*}$ , puis retour de  $BD_2^{2+*}$  à  $AD_2^{2+*}$  par la même série d'étapes effectuées dans l'autre sens. Au lieu de processus consécutifs de type  $I_N$  et  $I_R$ , on peut aussi imaginer (voie II du schéma) un processus mixte  $I_{NR}$  où l'inversion à l'azote a lieu sur les liaisons intracycliques, conduisant à une forme intermédiaire croisée (éventuellement bateau)  $CD^+$ . Dans ce dernier cas, une seconde inversion consécutive sur l'autre atome d'azote est nécessaire (ce qui suppose un passage inter ou intramoléculaire du deutéron du cation  $CD^+$  d'un azote sur l'autre).

Les substrats 1 et 2 ont été précisément choisis de manière à favoriser respectivement les voies (1) et (2). En effet, pour 2, le dication trans  $AD_2^{2+}$ , diéquatorial, est pratiquement la seule forme stable, en raison de l'énergie beaucoup plus élevée<sup>7</sup> ( $\approx 5.5$  kcal. mole<sup>-1</sup>) d'un groupe t-butyle axial, tandis que, pour 1, les deux isomères *trans* et *cis* sont simultanément observés,<sup>8</sup> ce dernier en petite quantité.

### Méthode d'étude

La méthode de protonation compétitive mentionnée plus haut consiste, dans ce cas, à se placer dans des conditions de pH telles que le dication seul  $AD_2^{2+}$  soit observé, les proportions de pipérazine A et de monocation  $AD^+$  étant négligeables, c'est-à-dire pour:  $AD^+/AD_2^{2+} \ll 10^{-2}$ , ou, avec les notations d'une publication antérieure:<sup>6</sup>

$$pD \ll pK_1 - 3 \log \gamma - 2 \quad (2)$$

soit:

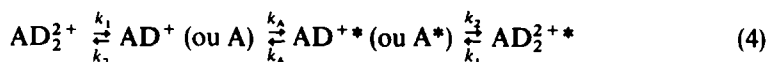
$$pD \ll 2.92; 4.01 \text{ et } 3.47 \quad (3)$$

pour 1, 2 et 3 respectivement.

En milieu acide ( $pD < 2.5$  pour 2 et 3, et  $pD < 0.5$  pour 1), on observe une structure fine pour les méthylènes cycliques, dont la coalescence, par augmentation progressive du  $pD$ , traduit l'échange  $E_C$ :



L'étude de la forme des raies permet de déduire la durée de vie moyenne  $\tau = 1/k_{NA}$  du dication  $AD_2^{2+}$ . L'isomérisation conformationnelle a lieu soit sur la monocation  $AD^+$ , soit sur la pipérazine libre A selon le schéma cinétique:



conduisant à 2 lois cinétiques différentes<sup>5, 10</sup> ( $k_A \ll k_2$ ):

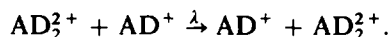
$$k_{NA} = k_A \frac{[AD^+]}{[AD_2^{2+}]} \text{ ou } k_A \frac{[A]}{[AD_2^{2+}]} \text{ respectivement.} \quad (5)$$

Seule la première est expérimentalement vérifiée, pour les 3 pipérazines: *l'intermédiaire réactionnel est donc monocation.*

Les concentrations  $[A]$ ,  $[AD^+]$  et  $[AD_2^{2+}]$  se calculent à partir des valeurs du pD et des constantes de première et seconde ionisation  $K_1$  et  $K_2$ , elles-mêmes déduites de la courbe de neutralisation de la diamine, selon une méthode itérative de moindres carrés déjà décrite<sup>13, 6</sup> (tableau 2).

Compte tenu des inégalités (2), la zone utilisable de pD sera restreinte pour 2 et 3, pour lesquels le spectre RMN ne commence à se déformer qu'à partir de pD = 3.5 et 3. Nous atteindrons en fait pD = 4.64 et 4.00, tolérant ainsi jusqu'à 4% de monocation dans le spectre du dication. La zone dite d'échange lent est donc seule à utiliser, nécessitant l'emploi d'un traitement complexe.

Donnons enfin un ordre de grandeur des vitesses de protonation  $k_2$  et de déprotonation  $k_1$ . Un grand nombre d'études<sup>23</sup> ont montré que  $k_1$  varie comme  $1/[D^+]$ , ce qui implique que  $k_2$  en est indépendant,<sup>10</sup> dans la zone de pD utilisée. Ceci s'explique<sup>10</sup> par le fait que ces transferts protoniques s'effectuent essentiellement selon le processus:



pour lequel:  $k_1 = \lambda[AD^+] = \lambda K_1 C/[D^+]$  et  $k_2 = \lambda[AD_2^{2+}] = \lambda C$  (C: concentration analytique en sel).

Cet échange, étudiable grâce au couplage du proton acide avec le substituant méthyle de 1 ou 2, n'est arrêté, à l'échelle de temps RMN (soit pour  $k_1 \approx 1$ ) qu'en milieu très acide (HCl 10 M), pour lequel la quantité  $[AD^+]$ , calculée selon l'équation de Hammett:

$$\log [AD^+]/C = H_0 - pK_2$$

vaut  $10^{-10}$  M environ, d'où  $\lambda \sim 10^{10} \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ , valeur tout à fait comparable à celle des sels de méthylammonium.<sup>25</sup> Dans la zone de pD où s'étudie l'échange  $E_C$ :  $[AD^+] \sim 10^{-3}$  M, et par suite:  $k_1 \sim 10^7 \text{ s}^{-1}$  et  $k_2 \sim 10^{10} \text{ s}^{-1}$ . Le fait que:  $k_2 \gg k_A$  entraîne que la formule rigoureuse<sup>10</sup> relative à  $E_C$ :

$$k_{NA} = k_A \frac{k_1}{k_2 + 2k_A},$$

se réduit bien à l'expression approchée (5).

## RESULTATS

### N,N'-Di-t-butyl pipérazine (2).

Le spectre du dication en l'absence d'échange (pD = 0) comporte un seul signal N-t-Bu, confirmant la présence du seul isomère diéquatorial, et un spectre de type AA'BB'<sup>16</sup> pour les méthylènes cycliques (Fig 2). Son étude est rendue difficile en

raison d'un élargissement considérable des raies dû à la présence de couplages avec les noyaux  $^{14}\text{N}$  (les noyaux D n'interviennent pas, en raison de leur échange très rapide avec la solution). De plus, les raies à champ faible apparaissent légèrement élargies, en raison probablement d'un faible couplage à longue distance entre les protons équatoriaux 2 et 6 d'une part, 3 et 5 d'autre part, qui affectent une disposition stéréochimique en W.<sup>17</sup> A 100 et 220 MHz, les seuls paramètres pouvant être déterminés avec précision directement sont la différence  $\delta_a - \delta_e$  des déplacements axiaux et équatoriaux, ainsi que la somme:<sup>16</sup>  $N = J_{gem} + J_{ca}$ . Les constantes de couplage sont calculées à partir de valeurs similaires relatives au dication trans 2,5-diméthylpipérazinium,<sup>18</sup> par ajustement selon une méthode de moindres carrés (programme LAOCOON3 de Castellano et Bothner-By<sup>19</sup>). La précision affichée dans le Tableau 2 est celle fournie par le programme LAOCOON3. Elle ne représente en fait qu'un optimum, puisque chaque raie large représente en réalité plusieurs transitions confondues, et qu'un certain arbitraire est possible dans l'attribution de leurs

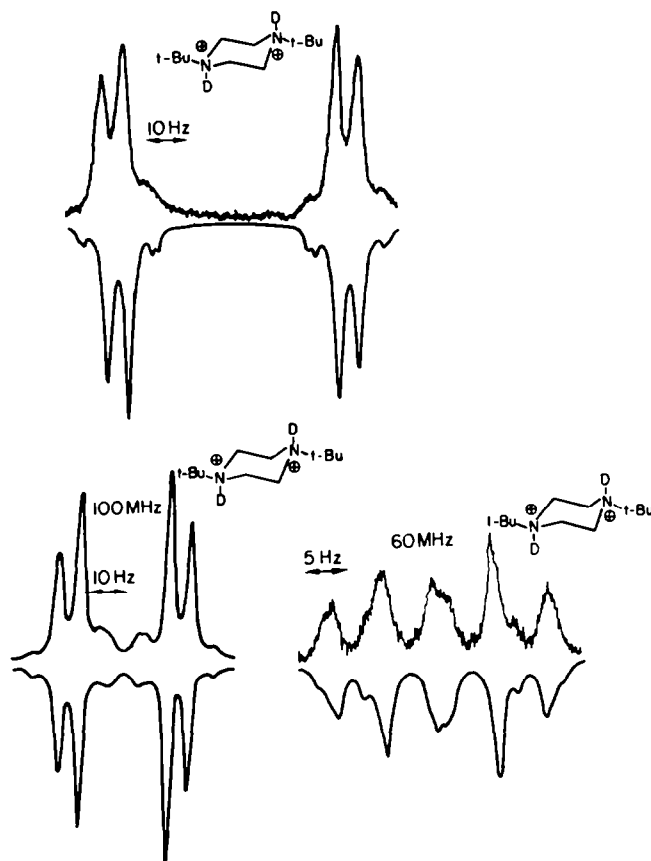


FIG 2. Spectres expérimentaux (en haut) et théoriques (en bas) du dication N,N'-ditertibutylpipérazinium, à pD = 0, 33°, et 60, 100 ou 220 MHz (protons méthyléniques seulement)

TABLEAU 1. DÉPLACEMENTS CHIMIQUES (PAR RAPPORT AU DSS INTERNE) ET CONSTANTES DE COUPLAGE POUR DES SOLUTIONS 0.2 MOLAIRES DE DICHLORURES DE PIPÉRAZINIUM DANS D<sub>2</sub>O (\*) OU H<sub>2</sub>O (\*\*), À 100 MHz, 33° ET pD = 0

Sel de pipérazinium	N,N'-diméthyl (isomère équatorial)	N,N'-di-t-butyl	N-méthyl N'-t-butyl
<i>Protons méthyléniques</i>			
$(\delta_c - \delta_a)^*$ (Hz à 100 MHz)	37.6 ± 0.1	46.8 ± 0.2	{ 39.0 ± 0.2 43.8 ± 0.2
$J_{aa}^*$ (Hz)	12.7 ± 0.1	12.4 ± 0.1	{ 12.9 ± 0.2 -14.0 ± 0.3
$J_{gem}^*$	-13.6 ± 0.6	-13.5 ± 0.2	{ 14.1 ± 0.2 3.5 ± 0.3
$J_{ca}^*$	4.0 ± 0.1	4.2 ± 0.2	{ 3.1 ± 0.3 1.4 ± 0.2
$J_{cc}^*$	1.7 ± 0.1	1.8 ± 0.2	{ 3.53 <sub>4</sub> 3.47 <sub>7</sub>
$\delta_a^{**}$ (ppm)	3.52 <sub>6</sub>	3.51 <sub>0</sub>	{ 3.92 <sub>3</sub> 3.91 <sub>5</sub>
$\delta_c^{**}$	3.90 <sub>2</sub>	3.97 <sub>8</sub>	
<i>Substituants alkyle</i>			
$\delta_{N-Me}^{**}$ (ppm)	3.07 <sub>8</sub>		3.04 <sub>5</sub>
$\delta_{N-t-Bu}^{**}$ (ppm)		1.46 <sub>4</sub>	1.46 <sub>5</sub>

fréquences. Toutefois, les valeurs obtenues (à partir du spectre à 100 MHz) sont contrôlées en vérifiant un bon accord entre les spectres théoriques et expérimentaux à 3 fréquences différentes: 60, 100 et 220 MHz (Fig 2). La simulation des spectres est effectuée au moyen d'un programme STAT7, dérivé de LAOCOON3, où les raies sont traitées comme courbes de Lorentz, avec des largeurs variables de l'une à l'autre: 1.56 et 1.185 Hz pour les 2 groupes de raies intenses (à champ faible et fort respectivement), et 3 Hz pour les raies centrales confondues en un massif indistinct. Si l'on essaie d'introduire des variations de  $(\delta_a - \delta_c)$  supérieure à la précision annoncée ( $\pm 0.2$  Hz) dans le calcul du spectre théorique, on constate un désaccord sensible avec les spectres expérimentaux, en même temps que croît l'erreur quadratique moyenne fournie par LAOCOON3. Si l'on fait les mêmes essais avec les constantes de couplage, on constate une amplitude de variation un peu supérieure à la précision annoncée:  $\pm 0.5$  Hz contre  $\pm 0.3$  Hz.

TABLEAU 2. CONSTANTES DE PREMIÈRE ET SECONDE IONISATION DES SELS DE PIPÉRAZINIUM DANS D<sub>2</sub>O À 25 (pK<sub>1</sub> ET pK<sub>2</sub> SONT LES VALEURS POTENTIOMÉTRIQUES MOYENNES: pK<sub>11</sub>, pK<sub>14</sub>, pK<sub>21</sub>, pK<sub>24</sub> LES VALEURS RELATIVES À CHACUN DES DEUX ATOMES D'AZOTE, NUMÉROTÉS 1 ET 4, cf. TEXTE).

Sel de Pipérazinium	pK <sub>1</sub>	pK <sub>11</sub>	pK <sub>14</sub>	pKpK <sub>2</sub>	pK <sub>21</sub>	pK <sub>24</sub>
1.4-diméthyl	8.78 <sub>4</sub>	8.48 <sub>3</sub>	8.48 <sub>3</sub>	4.27 <sub>6</sub>	4.57 <sub>7</sub>	4.57 <sub>7</sub>
1.4-di-t-butyl	10.0 <sub>2</sub>	9.72 <sub>4</sub>	9.72 <sub>4</sub>	5.36 <sub>0</sub>	5.66 <sub>1</sub>	5.66 <sub>1</sub>
1-méthyl/4-t-butyl	9.58 <sub>9</sub>	9.05 <sub>1</sub>	9.44 <sub>0</sub>	4.81 <sub>7</sub>	4.96 <sub>7</sub>	5.35 <sub>5</sub>

Le spectre des protons méthyléniques en voie de coalescence (Fig 3) a été calculé au moyen d'une méthode déjà décrite,<sup>20</sup> utilisant le formalisme de la matrice densité.<sup>21, 22</sup> Un programme ECHAABB<sup>20</sup> a été construit, permettant d'introduire des largeurs de raies différentes, et de calculer les courbes point par point en un temps particulièrement économique (8 mm pour 12 courbes de 200 points sur CDC 3600) pour une série de valeurs de  $\tau$ .

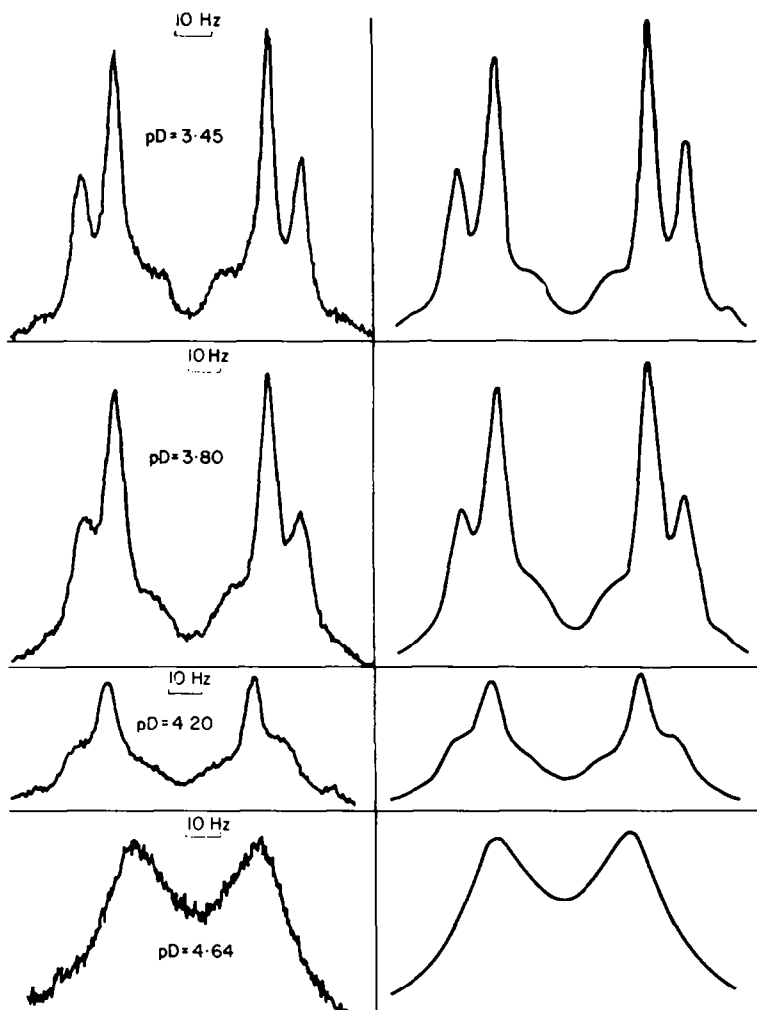


FIG 3. Spectres expérimentaux (à gauche) et théoriques (à droite) du dication N,N'-ditertio-butylpipérazinium (limités aux protons méthyléniques) à pD = 3.45; 3.80; 4.20 et 4.64, à 33° et 100 MHz.

La comparaison des courbes expérimentale et théorique se fait par superposition visuelle, et par interpolation de divers paramètres (comme la rapport de 2 hauteurs ou de 2 écartements de raies . . .). Des déterminations soignées ont été faites pour 4 valeurs du pD, résumées dans le Tableau 3.

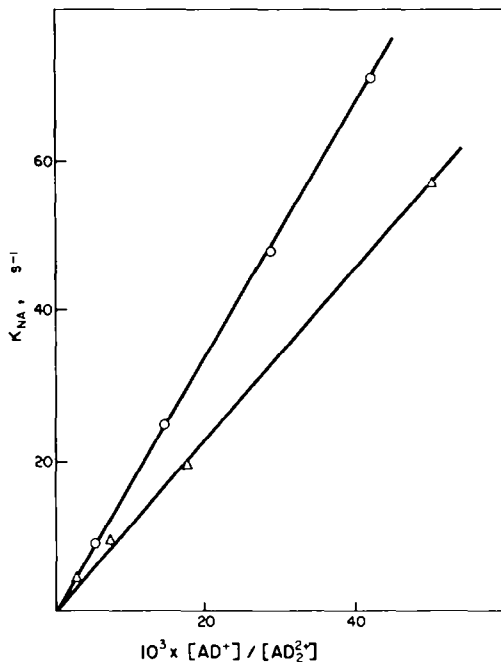


FIG 4. Graphe de  $k_{NA}$  (ou  $1/\tau$ ) en fonction du rapport  $[AD^+]/[AD_2^{2+}]$ , pour les dications di-t-butyl 1,4-( $\Delta$ ) et méthyl-1, t-butyl-4-(O) pipérazinium.

L'exploitation cinétique montre une linéarité entre  $1/\tau$  et le rapport  $[AD^+]/[AD_2^{2+}]$ , prouvant ainsi que l'intermédiaire réactionnel sur lequel s'opère l'échange  $E_C$  est bien la monocation  $AD^+$ . La pente de la droite obtenue fournit la constante de vitesse:

$$k_A = 1.08 \pm 0.03 \times 10^3 \text{ s}^{-1} \text{ à } 33^\circ$$

(valeur calculée selon la méthode des moindres carrés pour une droite passant par l'origine).

TABLEAU 3. VITESSES D'ÉCHANGE DES PROTONS MÉTHYLÉNIQUES DE DICHLORURES DE PIPÉRAZINIUM EN SOLUTION DANS  $D_2O$ , à  $33^\circ$

Sel de pipérazinium	pD	$ AD^+ / AD_2^{2+} $ ( $\times 10^3$ )	$\tau$ (s)	$k_{NA}$ ( $s^{-1}$ )
N,N'-diméthyl	0.9	0.100	0.13	7.69
	1.55	0.497	0.033	30.3
	2.02	1.500	0.010 <sub>5</sub>	95.2
N,N'-di-t-Butyl	3.45	3.37	0.20	5.0
	3.80	7.55	0.098	10.2
	4.20	19.03	0.050	20.0
	4.64	52.90	0.0175	57.1
	N-méthyl N'-t-Butyl	3.12	5.50	0.11
	3.55	14.85	0.040	25.0
	3.83	28.42	0.021	47.6
	4.00	42.19	0.014	71.4



*N,N'*-Diméthylpipérazine (1)

Le spectre du dication avait déjà été décrit,<sup>8</sup> et une vitesse d'inversion fournie :

$$k_A = 1.08 \pm 0.03 \times 10^3 \text{ s}^{-1} \text{ à } 33^\circ$$

(valeur calculée selon la méthode des moindres carrés pour une droite passant par l'origine).

*N,N'*-Diméthylpipérazine (1)

Le spectre du dication avait déjà été décrit,<sup>8</sup> et une vitesse d'inversion fournie :  $k_A = 1.0 \pm 0.3 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$  à  $44^\circ$ . La fréquence utilisée par les auteurs (60 MHz) ne permet pas une détermination des paramètres RMN en l'absence d'échange. Nous avons donc étudié le dication (1) dans les mêmes conditions que 2, la seule différence étant la présence d'isomère *cis* (équatorial-axial) en petite quantité (7.7%). Le spectre à 220 MHz (Fig 5) montre nettement un deuxième signal N—Me, situé à champ plus faible, indiquant un déblindage pour la position axiale, conformément à nos observations antérieures sur des pipéridines analogues.<sup>23</sup> Le spectre méthylénique comporte

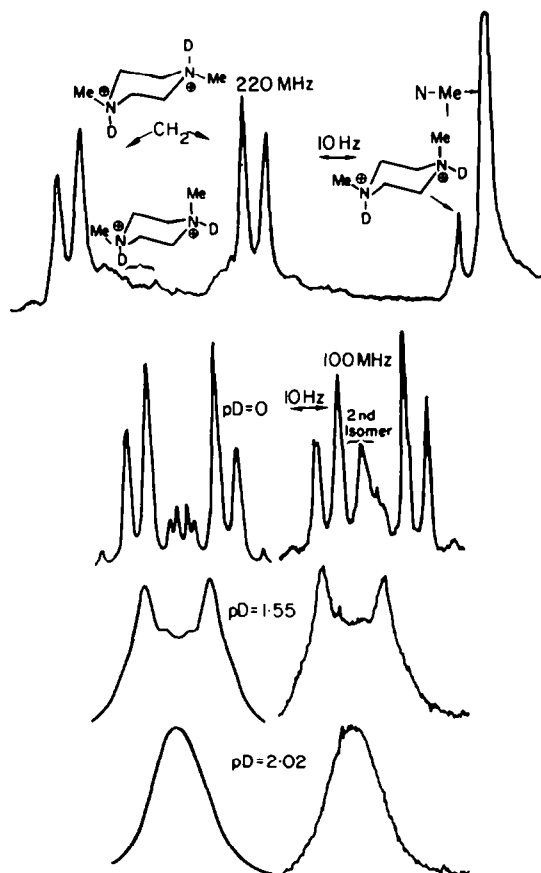


FIG 5. Spectre RMN du dication *N,N'*-diméthylpipérazinium à 220 MHz et pD = 0 (au dessus); et à 100 MHz (protons méthyléniques seulement), à pD = 0; 1.55 et 2.02 (raies expérimentales à droite, calculées à gauche -- pour l'isomère *trans* seulement).

2 parties: l'une relative à l'isomère abondant *trans*, de type AA'BB', traitée comme précédemment (Tableau 1), l'autre pour le second isomère, présentant un pic élargi à 100 MHz (Fig 5) et une ébauche de structure fine à 220 MHz (de type AA'BB') montrant par là que le déplacement chimique d'un proton donné (équatorial ou axial) est légèrement différent selon la position axiale ou équatoriale du N-méthyle voisin.

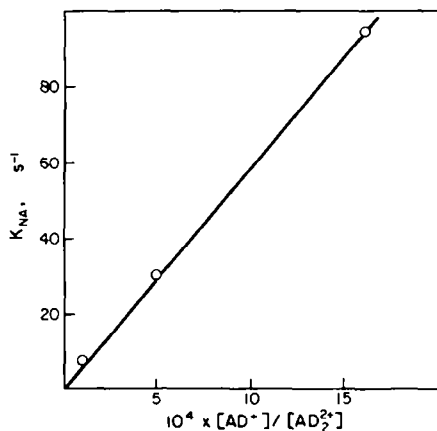


FIG 6. Graphe de  $k_{NA}$  (ou  $1/\tau$ ) en fonction du rapport  $[AD^+]/[AD_2^+]$ , pour le dication N,N'-diméthylpipérazinium.

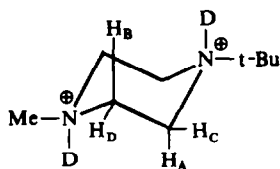
Comme pour les ions pipéridinium,<sup>24</sup> l'écart  $\delta_a - \delta_e$  est plus grand pour N—t-Bu que pour N—Me: 0.376 et 0.468 ppm pour **1** et **2**, à comparer aux 0.61 et 0.85 ppm des protons 2,6 des ions N-méthyl et N—t-Butylpipéridinium dans  $CF_3COOH$ .<sup>24</sup> On remarquera également la nette décroissance de  $\delta_a - \delta_e$  lorsqu'on passe des pipéridines aux pipérazines analogues.

L'étude cinétique est traitée comme si l'échange avait lieu entre dications *trans*; cette approximation est justifiée même si l'échange implique un passage intermédiaire par l'autre isomère *cis*, à condition que celui-ci soit peu abondant. Malgré le peu de rigueur de cette dernière condition, l'accord entre spectres expérimentaux et théoriques est suffisamment bon pour obtenir des valeurs satisfaisantes de  $1/\tau$  (Tableau 3), qui vérifient à nouveau une relation de linéarité en fonction du rapport  $[AD^+]/[AD_2^+]$  (Fig 6) permettant de calculer une constante de vitesse:

$$k_A = 63 \pm 1 \times 10^3 s^{-1} \text{ à } 33^\circ$$

### 1-Méthyl-4-t-butylpipérazine (**3**)

Le spectre du dication ne comporte qu'un signal N-méthyle (Fig 7) et N—t-butyle, montrant ainsi l'existence d'un seul isomère *trans*:



La partie méthylénique fournit un spectre de type ABCD<sup>16</sup> élargi, pratiquement inexploitable à 60 et 100 MHz. Par contre, à 220 MHz, les protons équatoriaux et axiaux sont approximativement couplés au premier ordre. Les protons équatoriaux H<sub>C</sub> et H<sub>D</sub> (à champ faible) fournissent un seul doublet, montrant ainsi qu'ils possèdent sensiblement le même déplacement chimique  $\delta_c$  (situé approximativement au milieu

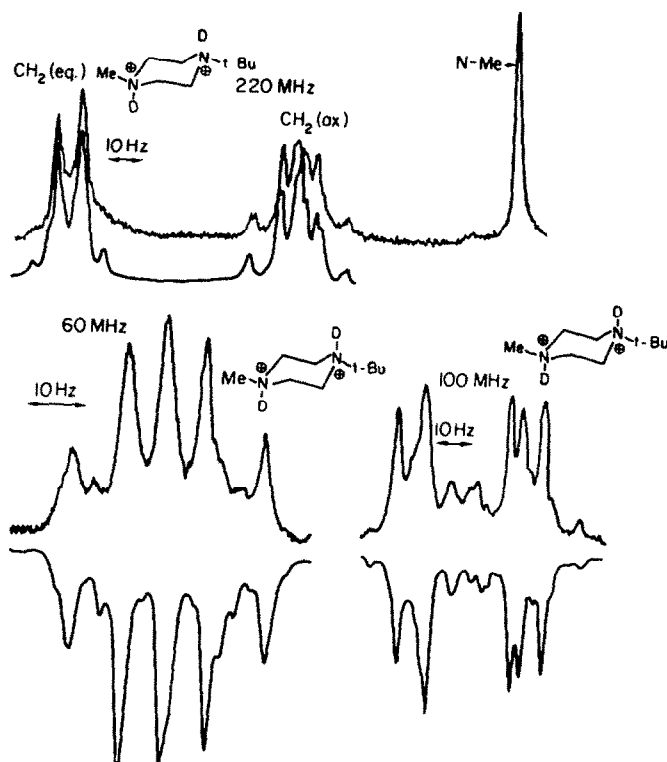


FIG 7. Spectres expérimentaux (en haut) et théoriques (en bas) du dication méthyl-1, t-butyl-4-pipérazinium à pD = 0 et 220 MHz (la raie N-t-Bu n'est pas représentée), 100 ou 60 MHz (protons méthyléniques seulement).

du doublet). Les protons axiaux H<sub>A</sub> et H<sub>B</sub> se présentent sous forme d'un spectre approximativement de type ABX,<sup>16</sup> où le rôle de X est joué par H<sub>C</sub> pour H<sub>A</sub> et par H<sub>D</sub> pour H<sub>B</sub>. Un tel spectre fournit directement,<sup>16</sup> par l'écart de ses composantes extérieures (Fig 7), la valeur de  $J_{AB}$ , soit:  $J_{ax} = 13$  Hz (confirmant ainsi les valeurs supposées pour 1 et 2), ainsi que les 2 déplacements axiaux  $\delta_A$  et  $\delta_B$ . Les paramètres définitifs s'obtiennent comme précédemment (cf. Fig 7). L'analyse ne permet pas d'identifier séparément H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub>, H<sub>C</sub>, H<sub>D</sub> mais simplement de les associer en 2 groupes indiscernables (H<sub>A</sub>, H<sub>C</sub>) et (H<sub>B</sub>, H<sub>D</sub>). Le Tableau 1 montre qu'il est difficile de faire une attribution par comparaison avec 1 et 2: au vu de  $\delta_B - \delta_C$ , le couple (H<sub>B</sub>, H<sub>D</sub>), proche de N—Me, pourrait être celui apparaissant à champ fort (3.53 et 3.92 ppm).

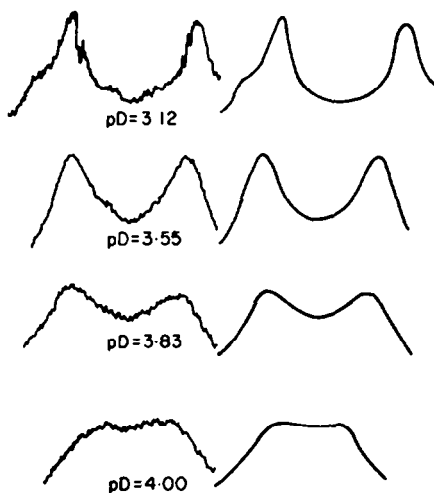


FIG 8. Spectres expérimentaux (à gauche) et théoriques (à droite) du dication méthyl-1, t-butyl-4-pipérazinium (protons méthyléniques seulement) pour pD: 3.13; 3.55; 3.83 et 4.00, à 33° et 100 MHz.

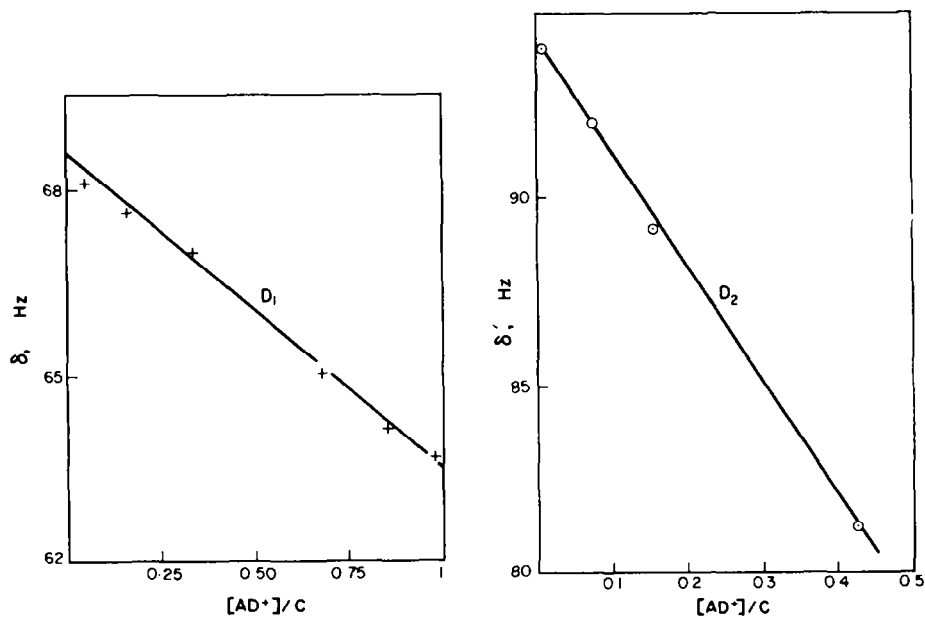


FIG 9. Graphe du déplacement chimique  $\delta$  entre les signaux N-Me et N-t-Bu en milieu acide (à gauche) et basique (à droite), en fonction du rapport  $[AD^+]/C$  ( $C = 0.2$  M), à 100 MHz et 33°.

L'étude cinétique se traite comme un échange intramoléculaire:  $ABCD \rightleftharpoons CDAB$  (Fig 8), au moyen d'un programme original ECHIG4A qui sera décrit ultérieurement. Les valeurs de  $1/\tau$  vérifient encore la même relation de linéarité (Fig 4) et fournissent :

$$k_A = 1.70 \pm 0.01 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1} \text{ à } 33^\circ$$

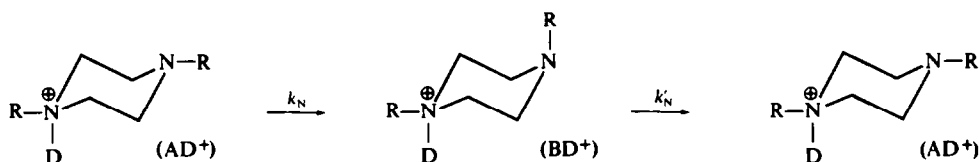
Pour ce dernier calcul, la valeur de  $pK_1$  adoptée est celle résultant de la mesure potentiométrique: en réalité, les 2 azotes  $N_1$  et  $N_4$ , dissymétriquement substitués, ont chacun un  $pK_1$ :  $pK_{11}$  et  $pK_{14}$  (Tableau 2), qui peuvent être déterminés séparément selon une méthode décrite précédemment.<sup>6</sup> Elle consiste à relever le déplacement chimique entre les raies N—Me et N—t-Bu en fonction du pD. On obtient 2 alignements  $D_1$  et  $D_2$  (Fig 9), l'un en milieu acide, l'autre en milieu basique, en fonction de la concentration calculée de monocation  $[AD^+]$ , qui fournissent des valeurs identiques de  $pK_{11}$  et  $pK_{14}$ . Le résultat peut être énoncé en disant que le monocation existe protoné à 71% sur l'azote 4 (portant t-Bu) et à 29% sur l'azote 1, *moins basique* (comme cela était prévisible en comparant les  $pK$  de 1 et 2). L'inversion ayant lieu soit sur  $N_1$ , soit sur  $N_4$ , soit sur les 2 atomes à la fois, on a adopté la valeur potentiométrique  $pK_1$  moyenne pour calculer  $k_A$ .

#### DISCUSSION

Il reste à dégager la signification des constantes de vitesse  $k_A$  trouvées (Tableau 4), répondant au schéma cinétique (4). Considérons l'étape essentielle :



en nous bornant provisoirement au cas des pipérazines symétriques 1 et 2. Cet échange ne peut comporter une seule inversion sur un atome d'azote (de constante de vitesse  $k_N$ ), car le processus inverse ( $k'_N$ ) ramènerait le monocation inversé  $BD^+$  dans sa situation de départ  $AD^+$ , sans échange  $E_C$ :



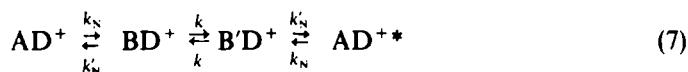
Ce processus de retour est en fait rapide, puisque le rapport  $k'_N/k_N$  est égal au rapport  $R$  des concentrations stationnaires des dications *cis* et *trans*, soit pour (1):

$R = (100 - 7.7)/7.7 = 12$  et pour (2):  $R \sim 10^4$ , en admettant<sup>7</sup> une différence

TABLEAU 4. PARAMÈTRES CINÉTIQUES DE L'ISOMÉRIISATION CONFORMATIONNELLE DE SELS DE N,N'-DIALKYL-PIPÉRAZINIUM DANS  $D_2O$  À  $33^\circ$

Sel de Pipérazinium	N,N'-di-Me	N,N'-di-t-Bu	N-Me N-t-Bu
$10^3 k_A$ ( $s^{-1}$ )	$63 \pm 1$	$1.08 \pm 0.03$	$1.70 \pm 0.01$
$10^3 k'_N$ ( $s^{-1}$ )	$126 \pm 2$	$2.16 \pm 0.06$	$3.40 \pm 0.08$
$\Delta G^\ddagger$ (kcal. mole $^{-1}$ )	$10.75 \pm 0.2$	$13.2 \pm 0.2$	$12.9 \pm 0.2$

d'enthalpie libre de 5.5 kcal. mole<sup>-1</sup> entre les 2 isomères. L'échange (6) nécessite donc une étape supplémentaire au moins, avec un nouvel intermédiaire B'D<sup>+</sup> (que nous nous efforcerons de préciser) selon la séquence formelle:



pour laquelle:<sup>10</sup>

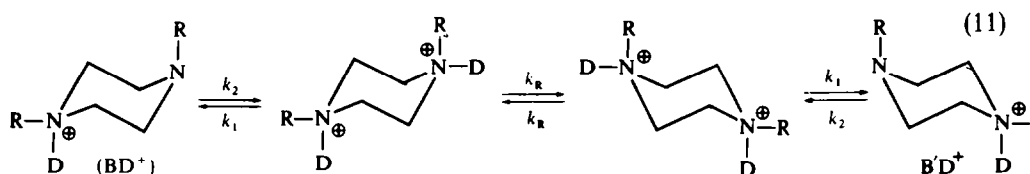
$$k_A = \frac{kk'_N}{k'_N + 2k} \quad (8)$$

Un cas simple est celui où:

$$k'_N \ll 2k, \text{ soit } Rk_A \ll k \quad (9)$$

$$\text{pour lequel: } k_N = 2k_A \quad (10)$$

Pour la pipérazine (1), le dication cis existe en quantité notable (7.7%). On peut donc faire intervenir l'inversion de cycle  $I_R$  de ce dication comme étape intermédiaire, selon une séquence:



où B'D représente le monocation BD<sup>+</sup>, ayant subi l'échange  $E_C$ , mais protoné sur l'autre atome d'azote (B'D<sup>+</sup> ≠ BD<sup>+</sup>\*). Cette séquence (11) fournit:<sup>10,5</sup>

$$k = \frac{k_2 k_R}{k_1 + 2k_R} \text{ et } k_N = 2k_A \left[ 1 + \frac{k'_N}{k_2} \left( 1 + \frac{k_1}{2k_R} \right) \right] \quad (12)$$

$k_N$  serait différent de  $2k_A$ , uniquement si:

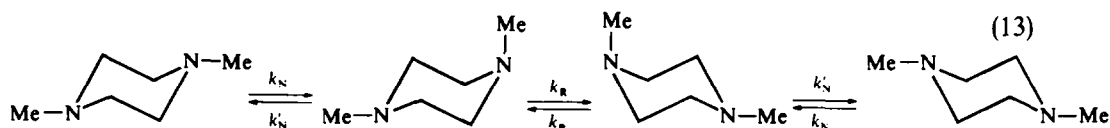
$$\frac{k'_N}{k_2} \cdot \frac{k_1}{2k_R} \gg 1$$

Ceci entraîne alors une variation de  $k_N$ , c'est-à-dire de la constante expérimentale  $k_N$ , c'est-à-dire de la constante expérimentale  $k_A$ , avec le pD (puisque:  $k_1/k_2 \sim k_1/[D^+]$ ), en contradiction avec la linéarité du graphe de la Fig 6. Nous concluons donc que:

$$k_N = 2k_A = 1.26 \times 10^5 \text{ s}^{-1} \text{ à } 33^\circ$$

Cette valeur semble en contradiction avec les nombreuses études relatives à l'inversion de la pipérazine libre (1), dans divers solvants.<sup>2,3,26,27</sup> Dans MeOH, les données de la littérature<sup>27</sup> permettent de calculer une constante globale  $k'_A$  de l'échange  $E_C$ :

$k'_A = 1.5 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$  à  $33^\circ$ , soit un processus 100 fois plus lent environ. Ceci s'explique en fait si l'on considère une séquence de 2 processus,  $I_N$ , puis  $I_R$ :



pour laquelle:<sup>10</sup>

$$k_N = 2k'_A \left( 1 + \frac{k'_N}{2k_B} \right) \quad (14)$$

Supposant une valeur de  $k_N$  du même ordre de grandeur pour l'eau et MeOH d'une part, pour la base libre A et le monocation  $AD^+$  d'autre part, le fait que  $k'_A/k_A \sim 10^{-2}$  implique donc  $k'_N/k_R \sim 10^2$ , et par suite:

$$k_R = k'_A \times \frac{k'_N}{k_N} = Rk'_A = 1.8 \times 10^4 \text{ s}^{-1}.$$

La constante  $k'_A$  déduite de la littérature<sup>27</sup> ne représente donc ni une *inversion de cycle*, ni une *inversion à l'azote*. Ceci montre bien l'ambiguïté à laquelle peuvent conduire les méthodes de simple refroidissement pour les dérivés hétérocycliques. La différence entre les 2 procédés, c'est-à-dire entre les formules (12) et (14) provient de ce que la reprotonation immédiate de  $BD^+$  dans le schéma (11) rend presque irréversible la formation de l'isomère cis, comme cela ressort du diagramme de la Fig 10, où l'on compare la variation d'énergie libre lors des séquences (13) et (6), cette dernière devant être précédée d'une déprotonation et terminée par une protonation (étapes représentées en pointillés). Pour cette même raison, un schéma où le monocation  $BD^+$  s'inverserait avant reprotonation est à exclure: il conduirait en effet à:

$$k_N = 2k_A \left[ 1 + \frac{k'_N}{k_2} \left( 1 + \frac{k_2}{2k_R} \right) \right] \sim 2k_A \left( 1 + \frac{k'_N}{2k_R} \right),$$

c'est-à-dire à une formule analogue à (14), et donc à une constante de vitesse  $k_A$  de l'ordre de  $10^3 \text{ s}^{-1}$  (et non de  $10^5 \text{ s}^{-1}$ ), correspondant au diagramme (a) de la Fig. 10, où A et B seraient à remplacer par  $AD^+$  et  $BD^+$ , à une translation près de tous les niveaux d'énergie (de  $6 \text{ kcal-mole}^{-1}$  environ, vers le haut).

Remarquons enfin que la valeur  $k_N$  trouvée est en bon accord avec celle obtenue,<sup>6</sup> dans des conditions strictement identiques, pour un processus  $I_N$  pur relatif à l'inversion de l'azote 1 de la tétraméthyl 1,4, cis (2-6)-pipérazine ( $k_N = 1.07 \times 10^5 \text{ s}^{-1}$ ).

Le même raisonnement peut être fait pour (2). Dans ce cas, l'échange  $E_C$  a même ordre de grandeur ( $\sim 10^3 \text{ s}^{-1}$ ) par les 2 méthodes (des expériences préliminaires sur la pipérazine libre refroidie dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  nous ont montré l'apparition d'une structure fine vers  $-50^\circ$ , coalesçant vers  $-40^\circ$ ), ce qui signifierait que:  $k_R \gg k'_N$ , soit  $k_R \gg 10^7 \text{ s}^{-1}$ . On notera le gros écart entre les constantes  $k_N$  relatives à (1) (soit  $k_{N1}$ ) et à (2) ( $k_{N2}$ ):  $k_{N2}$  est 60 fois plus faible que  $k_{N1}$ .

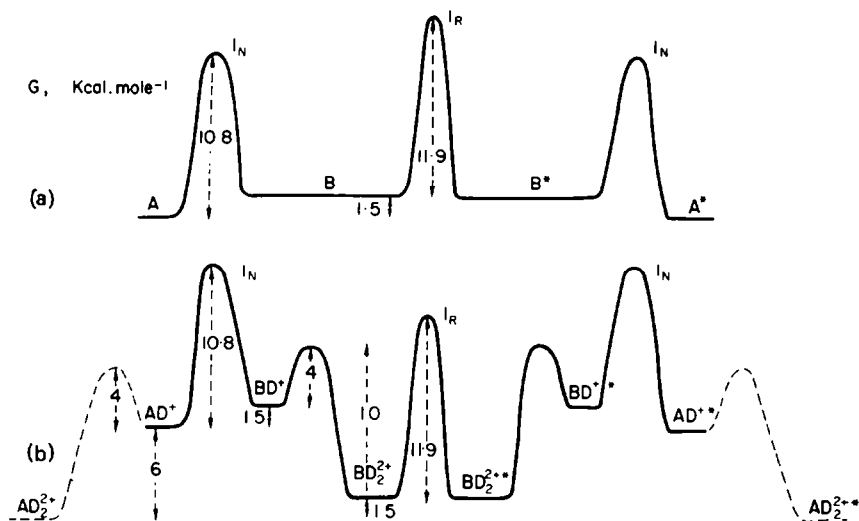


FIG 10. Diagramme représentant les variations d'enthalpie libre (kcal.mole<sup>-1</sup>) lors des réactions:

(a)  $A \rightleftharpoons A^*$  (séquence 13)

(b)  $AD^+ \rightleftharpoons AD^{+*}$  (séquence 6, incluant 11: les étapes préliminaire et postérieure de déprotonation et reprotonation sont représentées en pointillé).

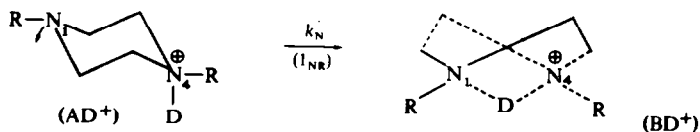
Les nombres indiqués se calculent à partir des valeurs de  $pK_1$  (tableau 2),  $\Delta G$  (tableau 4),  $k_R$ ,  $R$  et  $\lambda$  (texte).

Pour la dernière pipérazine (3), le processus d'échange  $E_C$  peut être initié par déprotonation et inversion, soit de l'azote 1 ( $N_1 - Me$ ), soit de l'azote 4 ( $N_4 - t-Bu$ ), chacun de ces processus ayant une constante de vitesse respectivement voisine de  $k_{N1}$  et  $k_{N2}$ . La constante globale observée  $k_N$  devrait être la moyenne pondérée (selon les proportions relatives de monocation  $AD^+$  protoné en 1 ou 4, soit respectivement: 29 et 71%) :

$$k_N = 0.71 k_{N1} + 0.29 k_{N2} = 90 \times 10^3 \text{ s}^{-1}$$

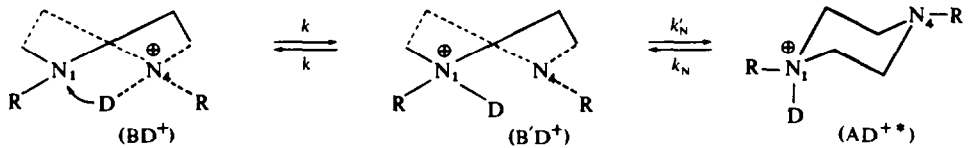
La constante observée est en réalité 30 fois plus faible, du même ordre de grandeur que pour (2). Ceci démontre que l'hypothèse d'une inversion à l'azote  $I_N$  est insoutenable lorsque l'un des groupes alkyle est un tertio-butyle.

En effet, un tel processus ferait intervenir une conformation chaise avec un tertio-butyle axial, d'une énergie réputée voisine d'une conformation croisée ou bateau,<sup>28, 29</sup> où ce substituant serait équatorial: dans le 1,2-ditertio-butyl-cyclohexane *cis*,<sup>30</sup> la forme croisée est même favorisée de 0.2 kcal. mole<sup>-1</sup>. Elle est stabilisée par liaison hydrogène intramoléculaire dans le cas des cyclohexane-diols 1,4<sup>31</sup> et de la penta-méthyl-1,2,2,6,6 phényl-4-ol-4 pipéridine.<sup>32</sup> Une telle stabilisation est possible dans le monocation inversé  $BD^+$  :





mais non certaine car les cycles ainsi formés sont à 5 chaînons, et non à 6, comme dans les exemples précédents. Un tel intermédiaire croisé s'obtient directement à partir du monocation diéquatorial  $AD^+$  au moyen d'un processus d'inversion mixte  $I_{NR}$  sur l'un des atomes d'azote (soit  $N_1$ ) avec déformation des liaisons du cycle et maintien constant des substituants en position équatoriale. Une deuxième inversion, de sens opposé ( $k'_N$ ), sur l'autre atome d'azote  $N_4$ , est ensuite nécessaire pour achever l'échange  $E_C$ . Ceci exige donc, comme pour la pipérazine (1) et le processus  $I_N$ , le passage d'un deutéron de  $N_4$  en  $N_1$ :



soit par un processus intramoléculaire, soit par une deutérioration et dédeutériation successives intermoléculaire (pour laquelle:  $k = k_2/2$ ), processus très rapide assurant la validité de la formule (10). Le monocation sous forme croisée, protoné en 1, constituerait alors simplement l'intermédiaire  $B'D^+$  du schéma (7), et  $2k_A$  mesurerait la vitesse d'une telle inversion  $I_{NR}$  beaucoup plus lente puisqu'elle exige une déformation du cycle. Un tel mécanisme conduit à des formes intermédiaires qui sont

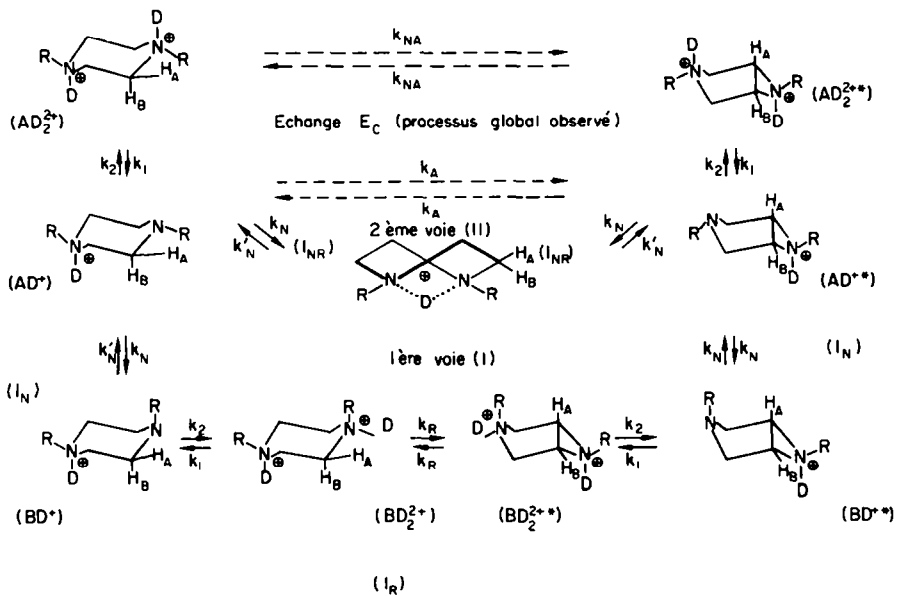


FIG 11. Schéma résumant les diverses possibilités d'isomérisation conformationnelle conduisant à l'échange global  $E_C$  observé sur l'isomère trans  $AD_2^{2+}$ :

voie I: processus  $I_N$ , puis  $I_R$ , avec passage par la conformation chaise cis  $BD^+$  (pipérazine 1).

voie II: processus  $I_{NR}$ , avec passage par la conformation croisée (ou bateau)  $CD^+$  (pipérazines 2 et 3).

d'énergie voisine de celles d'une inversion cyclohexanique  $I_R$  entre 2 conformations chaise,<sup>33</sup> d'où  $k_N = k_R$  dans ce cas. Le mécanisme d'échange serait exactement le même pour la pipérazine libre, à l'étape préliminaire de déprotonation près; d'où  $k_A = k'_A$ .

### CONCLUSIONS

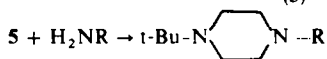
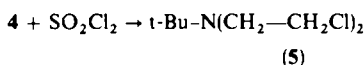
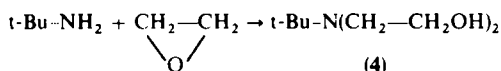
La loi cinétique impose comme intermédiaire le monocation de toutes ces pipérazines.

La constante de la vitesse globale d'échange  $k_A$  est la moitié de celle  $k_N$  d'une inversion sur l'azote par un processus  $I_N$  rapide ( $k_N \sim 10^5 \text{ s}^{-1}$ ) ou  $I_{NR}$  lent ( $k_N \sim 10^3 \text{ s}^{-1}$ ); les deux processus sont représentés sur le schéma de la Fig 11

La constante de la vitesse apparente d'échange, mesurée par simple refroidissement de la N,N'-diméthyl-pipérazine ( $k'_A \sim 10^3 \text{ s}^{-1}$ ) n'est égale ni à celle relative à une inversion sur l'azote  $I_N$  ( $k_N \sim 10^5 \text{ s}^{-1}$ ), ni à l'inversion du cycle  $I_R$  ( $k_R \sim 10^4 \text{ s}^{-1}$ ).

### PARTIE EXPERIMENTALE

*Préparation des produits* La N,N'-diméthylpipérazine est un produit Aldrich. Les deux autres pipérazines (2 et 3) sont obtenues selon une méthode décrite par Katritzky,<sup>2</sup> par la suite de réactions:



Le cas où R = t-Bu fournit (2), que l'on purifie par chromatographie sur alumine Merck standardisée selon Brockman: F = 80–81°; C% = 72.7 (calc.) et 72.9 (exp.); H% = 13.1 et 13.3; N% 14.4 et 14.2; Rendement: 15%. Le cas où R = Me (la méthylamine est utilisée sous forme d'une solution à 30% dans EtOH du gaz obtenu par action de soude en pastille sur le chlorhydrate) fournit (3), purifiée par distillation sous vide: E = 102–103°/10 mm; C% = 69.2 (calc.) et 69.0 (exp.); H% = 12.8 et 12.7; N% = 17.9 et 17.9; Rendement: 17%.

La pureté des produits est contrôlée par dosage acidimétrique ( $100 \pm 0.5\%$ ), leur spectre RMN et IR (absence du vibreur N-H). Les pipérazines doivent être manipulées sous atmosphère inerte ( $\text{N}_2$ ), pour éviter une carbonatation rapide.

*Préparation des solutions.* Les solutions 0.2 molaires sont obtenues par pesée exacte de pipérazine dissoute dans  $\text{D}_2\text{O}$  99% (C.E.A.). Le pD est ajusté en ajoutant la quantité convenable de DCI Merck.

*Détermination des pD et pK.* Elle s'effectue, à 25°, selon une procédure décrite dans de précédentes publications<sup>13,6</sup> Pour l'exploitation cinétique à 33°, une correction de  $-0.08$  a été apportée à ces pK, d'après les résultats de Bates<sup>14</sup> pour l'ion pipérazium. Les valeurs des rapports  $[\text{AD}^+]/[\text{AD}_2^{2+}]$  sont calculées, en tenant compte des corrections de Debye-Huckel (dans  $\text{D}_2\text{O}$ <sup>15</sup>) par un programme CB2F dérivé de PKB2F.<sup>13</sup>

*Enregistrement des spectres.* Les spectres statiques (en l'absence d'échange) des dications sont obtenus en solutions aqueuse 0.2 M à 33°, à pD = 0, généralement dans  $\text{D}_2\text{O}$  (pour éviter les raies de rotation de  $\text{H}_2\text{O}$ ). Les enregistrements sont effectués à 60, 100 et 220 MHz sur des appareils Varian, avec lock externe (60 MHz) ou interne, soit sur un signal de référence (DSS), soit sur une raie du spectre (signal N—Me ou N—t-Bu pour les protons méthyléniques). Les spectres dynamiques (en voie de coalescence) sont enregistrés à 100 MHz et 33°, avec lock interne sur un signal du substrat non altéré par le processus d'échange  $E_C$ .

*Remerciements*—Nous remercions les Professeurs D. Gagnaire pour l'enregistrement des spectres à 60 et 100 MHz sur appareils Varian A-60 et HA-100 et W. Brugel pour les spectres à 220 MHz sur appareil Varian de la BASF, Ludwigshafen (Allemagne). Les calculs ont été effectués sur l'ordinateur CDC 3600 et les spectres théoriques dessinés sur traceur de courbe Benson du Centre de Calcul CNRS d'Orsay. Les remarques du rapporteur ont contribué à améliorer la présentation de ce texte.

## BIBLIOGRAPHIE

- <sup>1</sup> W. A. Thomas, *Ann. Rev. NMR Spectrosc.* **1**, 43 (1968) et **3**, 92 (1970); H. Booth, *Progress in NMR Spectroscopy* (J. W. Emsley, J. Feeney et L. H. Sutcliffe, Eds), **5**, 149 (1969); T. H. Sidall et W. E. Stewart, *Ibid.* **5**, 33 (1969); J. M. Lehn, *Fortsch. der Chem. Forsch.* **15**, 311 (1971)
- <sup>2</sup> L. W. Reeves et K. O. Stromme, *J. Chem. Phys.* **34**, 1711 (1961)
- <sup>3</sup> R. K. Harris et R. A. Spragg, *Chem. Comm.* 314 (1966); *J. Chem. Soc. B*, 684 (1968)
- <sup>4</sup> J. J. Delpuech, Y. Martinet et B. Petit, *J. Am. Chem. Soc.* **91**, 2158 (1969)
- <sup>5</sup> J. J. Delpuech et Y. Martinet, *Mise en évidence d'intermédiaires réactionnels monoprotonés dans certaines isomérisations conformationnelles*. Proceedings of the 21st Meeting of the Société de Chimie Physique, Paris (1970); Gordon and Breach, Londres, (sous presse)
- <sup>6</sup> J. J. Delpuech et Y. Martinet, *Chem. Comm.* 478 (1968); *Tetrahedron* **27**, 2499 (1971)
- <sup>7</sup> E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal et G. A. Morrison, *Conformational Analysis*, p. 44. Interscience Publishers, New York, N.Y. (1965)
- <sup>8</sup> J. L. Sudmeier et G. Occupati, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 154 (1968)
- <sup>9</sup> M. Saunders et F. Yamada, *Ibid.* **85**, 1882 (1963)
- <sup>10</sup> J. J. Delpuech, *Organic Magnetic Resonance* **2**, 91 (1970)
- <sup>11</sup> J. J. Delpuech et M. N. Deschamps, *Chem. Comm.* 1188 (1967)
- <sup>12</sup> J. L. Imbach, A. R. Katritzky et R. A. Kolinsky, *J. Chem. Soc. B*, 556 (1966)
- <sup>13</sup> J. J. Delpuech, M. N. Deschamps et Y. Martinet, *J. Chim. Phys.* **66**, 232 (1969)
- <sup>14</sup> H. B. Hetzer, R. A. Robinson et R. G. Bates, *J. Phys. Chem.* **72**, 2081 (1968)
- <sup>15</sup> P. K. Glasoe et F. A. Long, *Ibid.* **64**, 188 (1960)
- <sup>16</sup> J. A. Pople, W. G. Schneider et H. J. Bernstein, *High-resolution Nuclear Magnetic Resonance*, chap. 6. McGraw Hill, New York (1959)
- <sup>17</sup> A. Rassat, C. W. Jefford, J. M. Lehn et B. Waegell, *Tetrahedron Letters* 233 (1964)
- <sup>18</sup> J. L. Sudmeier, *J. Phys. Chem.* **72**, 2344 (1968)
- <sup>19</sup> S. Castellano et A. A. Bothner-By, *J. Chem. Phys.* **41**, 3863 (1964)
- <sup>20</sup> J. J. Delpuech, *Mol. Phys.* **14**, 567 (1968)
- <sup>21</sup> J. Kaplan, *J. Chem. Phys.* **28**, 278 (1958)
- <sup>22</sup> S. Alexander, *Ibid.* **37**, 967 et 974 (1962)
- <sup>23</sup> J. J. Delpuech et M. N. Deschamps, *Tetrahedron* **26**, 2723 (1970)
- <sup>24</sup> J. B. Lambert, R. G. Keske, R. E. Carhart et A. P. Jovanovich, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 3761 (1967); H. Booth et J. H. Little, *Tetrahedron* **23**, 291 (1967)
- <sup>25</sup> E. Grunwald, A. Loewenstein et S. Meiboom, *J. Chem. Phys.* **27**, 630 et 1067 (1957)
- <sup>26</sup> R. K. Harris et N. Sheppard, *J. Chem. Soc. B*, 200 (1966)
- <sup>27</sup> R. G. Lett, L. Petrakis, A. F. Ellis et R. K. Jensen, *J. Phys. Chem.* **74**, 2816 (1970)
- <sup>28</sup> S. Winstein et N. J. Holnes, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 5562 (1955)
- <sup>29</sup> J. Levisalles, *Bull. Soc. Chim. France* 551 (1960)
- <sup>30</sup> H. Kessler, V. Gusowski et M. Hanack, *Tetrahedron Letters* 4665 (1968)
- <sup>31</sup> R. D. Stolow, P. M. McDonagh, M. M. Bonaventura, *J. Am. Chem. Soc.* **86**, 2165 (1964)
- <sup>32</sup> R. E. Lyle, *J. Org. Chem.* **22**, 1280 (1957)
- <sup>33</sup> J. B. Hendrikson, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 7047 (1967)