

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

### IDENTIFICATION DES ISOMÈRES GEOMETRIQUES DE L'ION TRIMETHYL 1-CIS (2,6) PIPERIDINIUM PAR RMN DU <sup>1</sup>H ET DU <sup>13</sup>C

B. BLANCHIN et J. J. DELPUECH\*

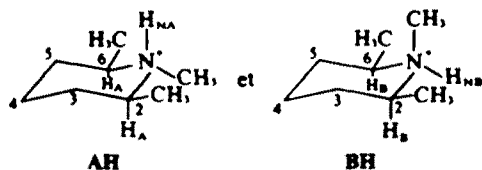
Laboratoire de Chimie Physique Organique, Université de Nancy I, C.O. No 140, 54037-Nancy Cedex,  
France

(Received in France 27 November 1973; Received in the UK for publication 29 January 1974)

**Résumé**—Les spectres des protons échangeables (en 1) et tertiaires (en 2,6) permettent d'attribuer les deux isomères *cis* et *trans* de l'ion triméthyl 1-*cis* (2,6) pipéridinium dans divers solvants. Le spectre du carbone-13 est décrit pour ce sel et l'amine correspondante, ainsi que pour les composés non N-méthylés. Leurs déplacements chimiques sont comparés à ceux des dérivés cyclohexaniques analogues.

**Abstract**—The spectra of acidic 1-protons and of tertiary 2,6-protons of the 1-*cis* (2,6) trimethyl-piperidinium ion in various acidic solvents are used to assign structure to *cis* and *trans* isomers. <sup>13</sup>C spectra are described for the ion and the corresponding free amine, with and without an N-methyl substituent. Their chemical shifts are compared with the analogous cyclohexane derivatives.

L'ion triméthyl 1-*cis* (2,6)-pipéridinium (2') existe en solution acide sous deux formes AH et BH, où le substituant N-méthylé est respectivement en position équatoriale *trans* ou axiale *cis*:



Ces deux isomères ont été mis en évidence en RMN du proton par l'existence de deux doublets N-méthyliques nets.<sup>1</sup> Nous avons établi<sup>2</sup> en 1966 que les méthyles 2 et 6 présentaient également un dédoublement de même origine, associant les raies C-CH<sub>2</sub> et N-CH<sub>3</sub> d'un même isomère grâce au rap-

port R de leurs aires, remarques qui furent ensuite confirmées par divers auteurs.<sup>3,4</sup> L'attribution des groupes de raies à chaque isomère s'est faite sur le seul critère de leurs intensités relatives, les déplacements chimiques des N-méthyle axial ou équatorial ne conduisant à aucune conclusion certaine (*cf* Discussion). Les doublets méthyliques les plus intenses, situés à champ faible, ont été ainsi attribués à l'isomère équatorial AH. Le rapport R, très loin de la valeur de 12-15 attendue pour deux interactions gauche supplémentaires dans BH, est très variable d'un solvant à l'autre (Tableau 2), et parfois proche de l'unité dans certains. Il est donc utile d'apporter des preuves plus directes du bien fondé de cette attribution. Des conclusions définitives ont été tirées des spectres des protons acides H<sub>NA</sub> ou H<sub>NB</sub>, et des carbones-13 des deux isomères, en les comparant à ceux de l'ion diméthyl 2,6 (*cis*)-pipéridinium (1').

Tableau 1. Déplacements chimiques des protons H<sub>NA</sub> (axial) et H<sub>NB</sub> (équatorial) directement liés à l'azote pour l'ion diméthyl 2,6 *cis*-pipéridinium dans divers milieux, à 25°C

Nature du sel et du solvant	Perchlorate 1 M dans HClO <sub>4</sub> 70%	Trifluoroacétate 1 M dans CF <sub>3</sub> COOH	Chlorure 1 M dans H <sub>2</sub> O	Trifluorométhylsulfonate 1 M dans DMSO
H <sub>NA</sub>	5.00	6.00	7.09	7.42
H <sub>NB</sub>	5.89	6.93	7.56	8.11
Δδ	0.89	0.93	0.47	0.69

Tableau 2. Déplacements chimiques des protons  $H_{NA}$  et  $H_{NB}$  des isomères AH et BH de l'ion triméthyl 1, *cis* (2,6) pipéridinium dans divers milieux à 25°C

Nature du sel et du solvant	Perchlorate 1 M dans $HClO_4$ , 70%	Chlorure 1 M dans $H_2O$	Chlorure 0.5 M dans DMSO	Chlorure 0.5 M dans $CH_3CN$
Rapport R	2.82	2.33	1.7	1.56
$H_{NA}$	5.37	8.20	10.95	11.43
$H_{NB}$	6.13	8.65	11.36	11.79
$\Delta\delta$	0.76	0.45	0.41	0.36

## PARTIE EXPERIMENTALE

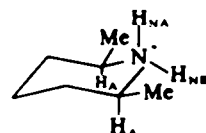
La préparation des produits et des solutions a déjà été décrite.<sup>6,7</sup> Les spectres protoniques avec découplage sélectif homonucléaire et lecture directe des fréquences à 0.1 Hz près sont effectués à 90 MHz sur un spectromètre Bruker HX-90. Les spectres protoniques avec découplage hétéronucléaire de l'azote-14 ont été réalisés à 60 MHz sur un spectromètre Jeol C 60-HL avec l'accessoire de découplage JNM SD-HC à la fréquence de 4 MHz.

Les spectres de carbone-13 ont été obtenus au moyen d'un spectromètre Bruker HX-90 à 22.63 MHz, avec ou sans découplage large bande ou sélectif du proton, et d'un équipement complémentaire Nicolet de transformation de Fourier. On utilise des tubes de 10 mm de diamètre contenant un capillaire de benzène- $d_6$  servant à la fois de lock interne hétéronucléaire au deutérium et de référence externe. Les déplacements chimiques sont comptés positivement vers les champs faibles, et sont replacés sur l'échelle du TMS, en adoptant pour déplacement de  $C_6D_6$  la valeur de 128.7 ppm. L'interférogramme est lu en 12,000 points, correspondant à 6,000 points du spectre d'absorption espacés de 1 Hz sur une plage de 6 kHz. Le nombre d'accumulations va de 512 (solutions 2M avec découplage du proton) à 32,768 (solutions 0.35 M sans découplage du proton), de 1 seconde chacune. Déplacements et intensités sont calculés et imprimés par l'ordinateur.

Spectre des protons échangeables  $H_{NA}$  et  $H_{NB}$ 

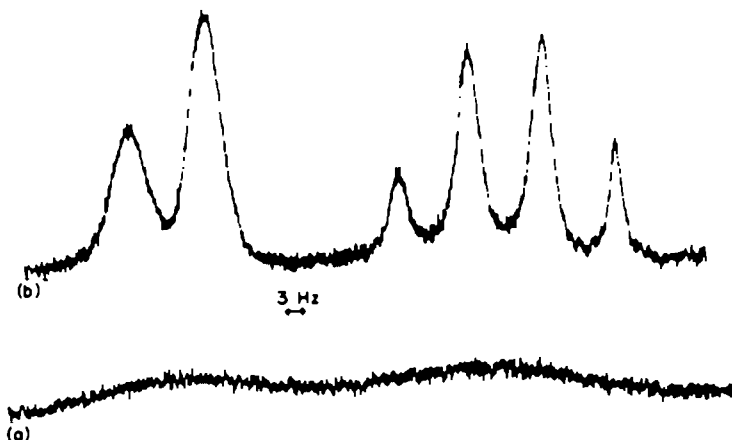
Il ne devient exploitable qu'après découplage large bande de l'azote-14. Nous avons opéré sur les deux substrats 1' et 2', de complexité croissante.

**Ion diméthyl 2,6(cis)-pipéridinium 1'.** Le spectre obtenu (Fig 1) présente l'aspect d'un doublet à champ faible et d'un quadruplet à champ fort. Les raies sont élargies pour une cause inconnue. Nous avons vérifié que le découplage était correct et que l'échange du proton était effectivement arrêté par l'emploi de milieux d'acidité croissante. Seuls les couplages les plus intenses sont donc visibles: le doublet résulte d'un seul, et le quadruplet de trois couplages de grandeurs sensiblement identiques. Cette constatation fixe leur attribution sans ambiguïté, en se référant aux résultats classiques concernant les dérivés cyclohexaniques:<sup>8</sup> le doublet est attribué au proton équatorial  $H_{NB}$  ( $J_{nm} = 11.8$  Hz contre 11 Hz trouvés pour des protons méthyléniques de la même pipéridine) et la quadruplet au proton axial  $H_{NA}$  couplé d'une part au proton géminial  $H_{NB}$  et d'autre part aux deux protons axiaux tertiaires  $H_A$  en position 2 et 6 ( $J_{pm} = J_m = 11.8 \pm 0.3$  Hz):



Nous vérifions ainsi que, comme pour les protons méthyléniques du cycle, ceux attachés à l'atome d'azote de l'hétérocycle apparaissent à *champ fort en position axiale*.

Remarquons enfin que les valeurs absolues des déplacements dépendent fortement, comme pour les sels de méthylammonium, de la nature du solvant S utilisé (Tableau 1). Les déplacements sont dirigés vers les champs

Fig 1. Spectre des protons échangeables de la diméthyl *cis* (2,6)-pipéridine molaire dans  $HClO_4$ , 70%, à 25°C et 60 MHz, avec (b) et sans (a) découplage hétéronucléaire large bande de l'azote-14 à 4 MHz.

faibles pour des solvants de basicité croissante: de 8.11 ( $H_{NB}$ ) et 7.42 ( $H_{NA}$ ) dans le DMSO à 5.89 et 5.00 ppm dans l'acide perchlorique aqueux à 70%. Ceci traduit une liaison hydrogène:  $S...H_{NA}$  ou  $S...H_{NB}$  de force croissante avec la basicité de S. Pour une liaison faible (milieu très acides), la différence de déplacement chimique  $\Delta\delta$  entre les positions axiale et équatoriale vaut 0.9 ppm environ, à comparer à la valeur de 0.61 ppm obtenue pour les protons méthyléniques en 2.6 de l'ion N-méthylpipéridinium dans le même milieu ( $CF_3COOH$ ). Cette différence  $\Delta\delta$  diminue dans les solvants les plus basiques, eau et DMSO, se qui semblerait indiquer une solvation préférentielle du proton axial  $H_{NA}$ . Ce résultat, paradoxal en raison des fortes interactions diaxiales 1.3 et 1.5 du proton  $H_{NA}$  est toutefois en parfait accord avec nos conclusions antérieures tirées de l'étude du spectre N-méthylé de substrat 2': rapport voisin de 2 et non de 12,<sup>5</sup> et vitesse de déprotonation plus rapide en position axiale.<sup>6</sup>

*Ion triméthyl 1,2-6 (cis)-pipéridinium 2'*. La description précédente est conservée, tout en devenant plus complexe par suite d'un couplage supplémentaire:  $J = 5$  Hz avec les 3 protons N-méthylés; ceci conduit à remplacer chacune des raies de la Fig 1 par un quadruplet de composantes d'intensités relatives 1, 3, 3, 1. Une autre source de complexité provient de ce que les raies sont

finies, révélant le faible couplage:  $J_{ax} \sim 2$  Hz entre les protons vicinaux axiaux et équatoriaux. Le proton axial  $H_{NA}$  de l'isomère AH fournit ainsi un massif à champ fort de 8 raies d'intensités relatives 1, 3, 5, 7, 7, 5, 3, 1 (Fig 2) séparées d'environ 5 Hz, ce qui s'explique aisément par une analyse au premier ordre avec recouvrement deux à deux des 16 raies attendues, en raison des valeurs des couplages:  $J_{ax} \sim J_{eq} = 2J$ . Le proton équatorial  $H_{NB}$  de l'isomère BH fournit un massif à champ faible de 9 raies fines d'intensités relatives 1, 2, 4, 6, 6, 6, 4, 2, 1, séparées d'environ 2.5 Hz ce qui s'explique également par une analyse au premier ordre en adoptant pour valeurs des couplages:  $J = 5$  Hz et  $J_{ax} = 2$  Hz, et en confondant en une seule les raies d'écartement inférieur ou égal à 1 Hz. Ce dernier massif est effectivement d'intensité globale plus faible que le précédent. Cette analyse fixe donc sans ambiguïté la stéréochimie des deux isomères AH et BH.

Quant à la valeur absolue des déplacements chimiques (Tableau 2), elle dépend là encore essentiellement du solvant, passant de 6.13 et 5.37 ppm à 11.36 et 10.95 ppm en allant du milieu le plus acide au plus basique (DMSO) où la liaison hydrogène est plus forte. De même, dans l'acétonitrile, le déblindage observé est très intense, cette fois non en raison de la basicité de ce solvant (plutôt neutre) mais de la non dissociation du sel<sup>7,10</sup> et d'une forte

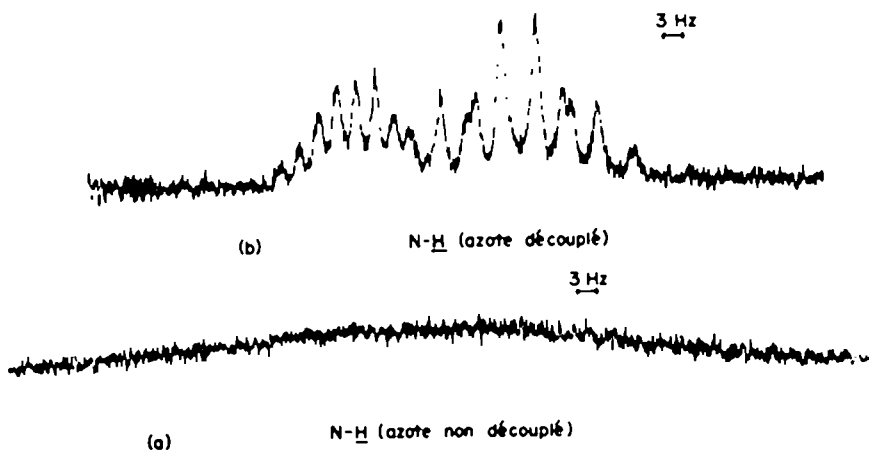


Fig 2. Spectre du proton acide du chlorhydrate de triméthyl 1, cis(2,6)-pipéridinium 0.35 M dans  $CD_3CN$  anhydre, à 25°C et 60 MHz, avec (b) et sans (a) découplage de l'azote-14.

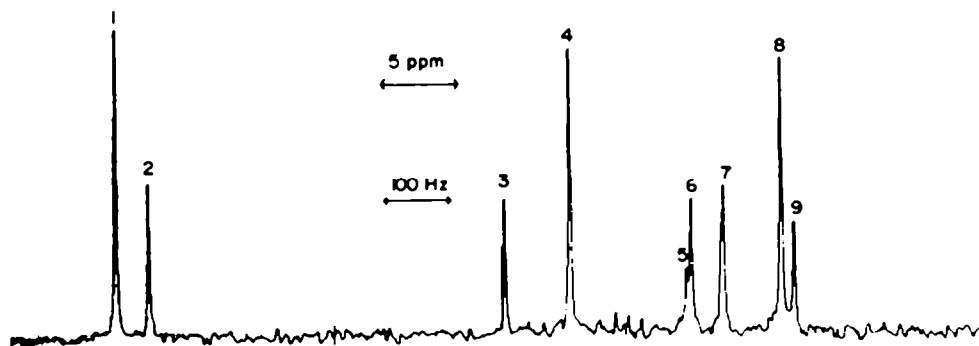


Fig 3. Spectre du carbone-13 à 22.63 MHz, avec transformation de Fourier (1024 accumulations) et découplage du proton, à 27°C, du chlorhydrate de triméthyl 1, cis(2,6)-pipéridinium 2 M dans  $H_2O$ , à pH = 2.

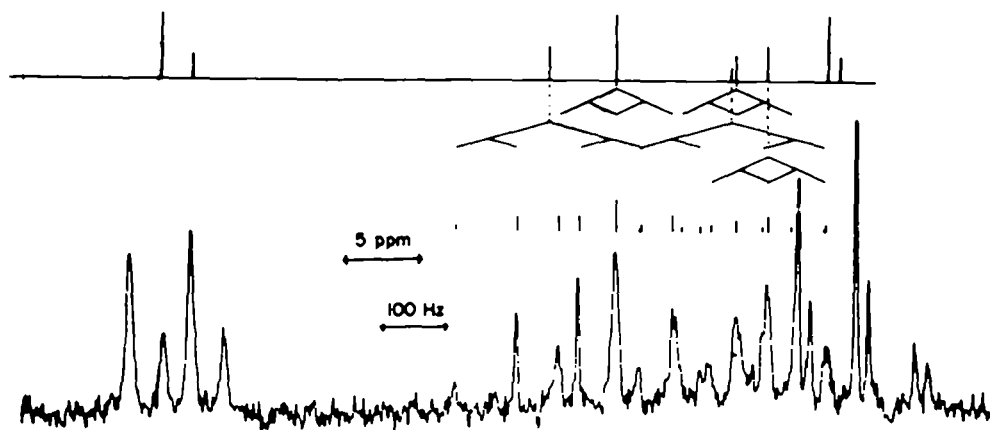


Fig 4. Même spectre que pour la Fig 3, mais avec découplage "off resonance" du proton et 10,000 accumulations.

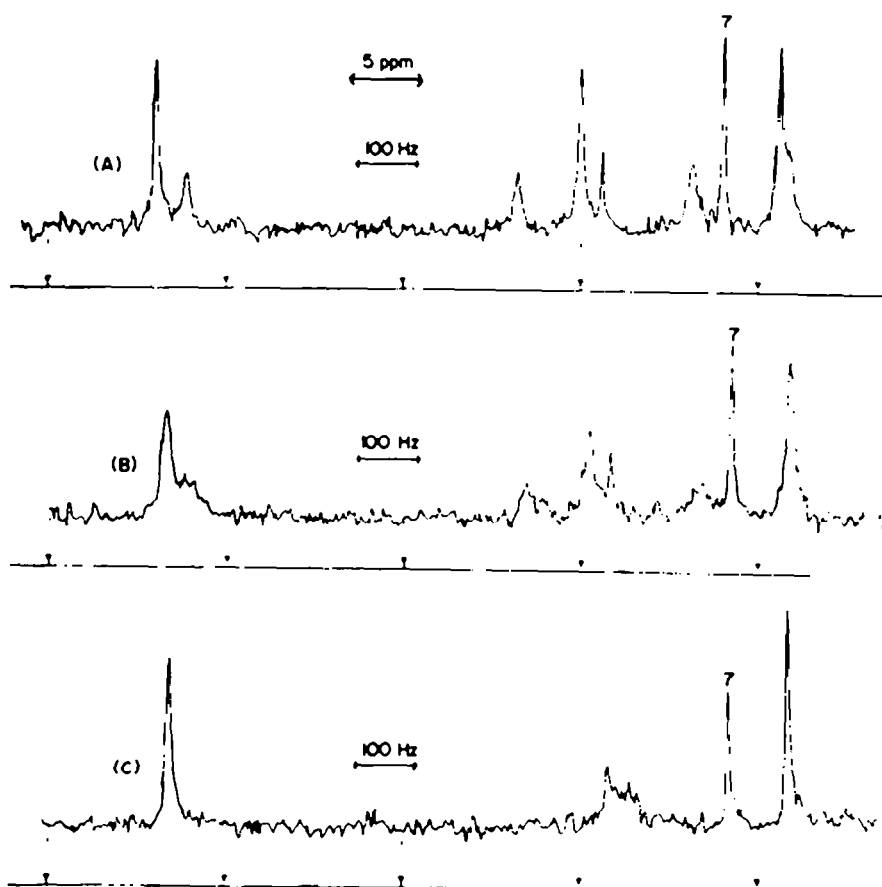


Fig 5. Même spectre que pour la Fig 3, mais à 50°C et à pH variable: (a) pH = 8.5;  $1/\tau_{AM} = 125 \text{ s}^{-1}$ ; (b) pH = 9;  $1/\tau_{AM} = 330 \text{ s}^{-1}$ ; (c) pH > 9.5;  $1/\tau_{AM} > 600 \text{ s}^{-1}$ .

liaison hydrogène avec l'ion  $\text{Cl}^-$  à l'intérieur de la paire d'ion  $\text{BH}^+ \dots \text{Cl}^-$  ou  $\text{AH}^+ \dots \text{Cl}^-$ , ce que reflètent également un rapport R particulièrement faible (1.56) et une valeur  $\Delta\delta$  plus élevée (*Vide supra*).

#### RMN du Carbone-13

Les Tableaux 3 et 4 résument les paramètres obtenus, déplacements chimiques et constantes de couplage relatifs respectivement aux composés (1') et (2'), et aux pipéridines correspondantes (1) et (2). Les déplacements chimiques de la base (1) ont déjà été décrits.<sup>11,12</sup>

**Attribution de raies.** Le seul problème délicat s'est

Tableau 3. Déplacements chimiques en ppm (lère ligne) et constantes de couplage  $^1J_{\text{C},\text{N}}$  en Hz (2ème ligne) des divers atomes de carbone-13 de la diméthyl-*cis* (2,6)-pipéridine 1 et de son chlorhydrate 1' (1 M dans  $\text{H}_2\text{O}$  à 25°C)

	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$	$\text{C}-\text{CH}_3$
1	53.69 129.5	34.72 127.0	26.14 $124 \pm 2^*$	23.54 125.1
1'	55.38 142.0	31.66 127.2	23.93 $129 \pm 2^*$	20.74 127.9
1'-1	+1.69 +12.5	-3.06 +0.2	-2.21 $5 \pm 4$	-2.80 +2.8

\* Mesures imprécises en raison de recouvrement des raies relatives à  $\text{C}_4$  et à  $\text{C}-\text{CH}_3$ .

Tableau 4. Déplacements chimiques en ppm (lère ligne) et constantes de couplage  $^1J_{\text{C},\text{N}}$  en Hz (2ème ligne) des divers atomes de carbone-13 de la triméthyl 1, *cis* (2,6)-pipéridine 2 (2 M dans  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ), et des isomères AH et BH de son sel (2 M dans  $\text{H}_2\text{O}$  à 27°C, à pH = 2)

	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$	$\text{N}-\text{CH}_3$	$\text{C}-\text{CH}_3$
(2)	59.77 126.4	35.60 125 + 3	25.20 $129 \pm 3$	38.26 132.4	22.01 125.0
AH	64.36 143.5	34.08 133.8	24.00 133.8	38.64 144.1	20.20 127.9
BH	62.09 143.5	26.20 *	24.00 <sup>b</sup> 133.8 <sup>b</sup>	26.50 *	19.3 127.9

\* Non mesurable par défaut d'intensité des raies

<sup>b</sup> Raies identiques pour les deux isomères AH et BH

posé dans le cas du sel 2', en raison d'un dédoublement dû à la présence des deux isomères AH et BH. La Fig 3 montre 9 raies numérotées de 1 à 9. Les divers sites possibles sont: les carbones 2 et 6 des isomères AH et BH, désignés par  $\text{C}_2$  et  $\text{C}_3$ ; les carbones 3 et 5 ( $\text{C}_3$  et  $\text{C}_5$ ); le carbone 4 ( $\text{C}_4$  et  $\text{C}_4$ ); le carbone N-méthylque (N-Me et N'-Me) et les deux carbones C-méthylques (C-Me et C'-Me). L'attribution des raies utilise les propriétés suivantes:

(a) **Comparaison avec la base 2.** La protonation ne déplace en effet les raies que de quelques ppm en général,<sup>11-19</sup> comme le montre par exemple le substrat (1), base et sel (Tableau 3). La triméthyl 1, *cis* (2,6)-pipéridine base est aisément décrite (Tableau 4) par une raie C-Me à champ fort et une raie à champ faible pour les carbones 2 et 6. Quant aux trois autres raies, un découplage partiel du proton "off resonance", ne laissant subsister que les couplages directs  $^1J_{\text{C},\text{N}}$ , discerne la raie N-Me transformée en un quadruplet des deux autres transformées en triplets. La distinction entre ces deux dernières ( $\text{C}_3$  et  $\text{C}_5$ ) est immédiate, en raison d'une intensité double pour  $\text{C}_3$ . Revenant au spectre du sel (2'), il est alors évident que les raies 1 et 2 de la Fig 3 représentent respectivement  $\text{C}_2$  et  $\text{C}_3$ ; et les raies 8 et 9: C-Me et C'-Me. Les autres raies ne peuvent se déduire aussi simplement en raison d'un enchevêtrement des spectres de AH et BH.

(b) **Découplage "off resonance".** Les raies 3 et 5, transformées en un quadruplet (Fig 4) représentent les sites N-CH<sub>3</sub> et N'-CH<sub>3</sub>; et les raies 4, 6 et 7, transformées en un triplet, les méthylènes, soit:  $\text{C}_2$ ,  $\text{C}_3$ ,  $\text{C}_4$  et  $\text{C}_5$  avec 2 raies confondues en une seule. L'examen des intensités (Fig 4) conduit à attribuer la raie 4, la plus intense, à  $\text{C}_3$ ; et les raies 6 et 7 d'égale intensité (en raison d'un rapport: [AH]/[BH] voisin de 2) à  $\text{C}_2$ ; et à l'ensemble ( $\text{C}_4$  +  $\text{C}_5$ ) confondu en un seul site, désormais désigné par  $\text{C}_4$ . Ces seules expériences ne permettent pas de discerner  $\text{C}_3$  de  $\text{C}_4$ .

(c) **Coalescence des raies par élévation du pH.** Cette dernière ambiguïté est levée par l'étude de la coalescence des raies en milieu d'acidité décroissante. On sait que l'on accélère le passage équilibré entre les isomères AH et BH, présents de manière exclusive aux pH utilisés, par une suite de réactions de protonation-déprotonation et d'inversion sur l'atome d'azote<sup>20,21</sup> de l'amine libre résiduelle A ou B:

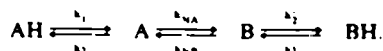


Tableau 5. Comparaisons de différences de déplacements chimiques  $\Delta_{j,i}$ , entre les substrats j et i pour divers atomes de carbone-13 de dérivés pipéridiniques et cyclohexaniques

No du couple	$\Delta_{j,i}$	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_4$	1-Me	2-Me
1	$\Delta_{3,4}$	+6.30	+1.00	0		-2.10
2	$\Delta_{1,2}$	+6.08	+0.90	-0.90		-1.52
3	$\Delta_{3,4}$	+3.30	+9.90	0	6.10	
4	$\Delta_{4,2}$	+3.07	+9.40	+0.90	-8.64	
5	$\Delta_{1,\text{AH}}$	+8.98	+2.42	+0.08		-0.54
6	$\Delta_{4,\text{BH}}$	+10.1	+10.4	+2.20	5.70	
7	$\Delta_{4,\text{AH,BH}}$	-2.25	-7.88	0	-12.13	-0.90
8	$\Delta_{6,10}$	-3.30	-6.30	+0.8	-3.90	
9	$\Delta_{1,2}$	+1.30	-4.70	0		-3.90
10	$\Delta_{1,2,7}$	+4.60	-4.50	+0.30		

Les raies de la Fig 3 coalescent alors 2 à 2 (Fig 5), chaque couple étant associé à deux sites C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>. On confirme ainsi l'association C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub> d'une part, C-Me et C'-Me d'autre part. La coalescence des raies restantes est complexe en raison de l'enchevêtrement; seule la raie 7 demeure fine, représentant donc les 2 raies confondues C<sub>1</sub> et C<sub>2</sub>. L'attribution est ainsi faite sans ambiguïté.

En même temps, cette dernière méthode fournit les durées de vie moyenne  $1/\tau_{AH}$  (ou  $1/\tau_{BH}$ ) de l'isomère AH (ou BH), à partir desquelles on calcule une vitesse d'inversion sur l'azote de l'ordre de  $10^3 \text{ s}^{-1}$  à 25°C, confirmant parfaitement celles obtenues à partir de la RMN des protons méthyliques.<sup>22</sup>

**Détermination des constantes  $J_{1,2,3,4}$ .** Elle s'effectue à partir des spectres non découplés du proton qui, comme ceux effectués avec "off resonance", ne laissent pratiquement subsister, dans le cas présent, que les couplages directs les plus intenses.

## DISCUSSION

### Effet de la protonation

Les résultats obtenus peuvent être comparés à ceux décrits pour certaines pipéridines monosubstituées. La conclusion d'une étude de Duch<sup>17</sup> fixe le sens général des effets de la protonation: ceux-ci provoquent un déplacement à *champ fort* des carbones  $\alpha\beta$  ou  $\gamma$  de l'azote, de grandeur respective:  $-2.5 \pm 0.3$ ;  $-4.8 \pm 0.5$  et  $-3.5 \pm 0.2$  ppm. Un tel effet a été observé pour les méthylamines ( $-2 \text{ ppm}$ )<sup>18-19</sup> et les cyclohexylamines. Quelques tentatives d'interprétation théorique en ont été données.<sup>16</sup> Le sens et la grandeur des effets sont bien ceux attendus dans le cas de la pipéridine 1, à l'exception des carbones 2 et 6, déplacés de 1.68 ppm à champ faible. Quant à la pipéridine 2, les effets sont bien dans le sens attendu, sauf encore pour les carbones 2 et 6, et aussi pour le groupe N-méthyle équatorial (Tableau 4), mais leur grandeur est très variable, surtout en raison des très grandes différences de blindage entre l'isomère *cis* et *trans*. En réalité, ce sont des effets d'ordre stérique qui sont prédominants, et la comparaison la plus significative est celle avec les dérivés cyclohexaniques homologues.

### Comparaison avec les structures cyclohexaniques

Pour les carbones du cycle, elle peut se faire en utilisant une série d'incrémentes concluant une étude de Dalling et Grant.<sup>23</sup> En fait, il est plus exact

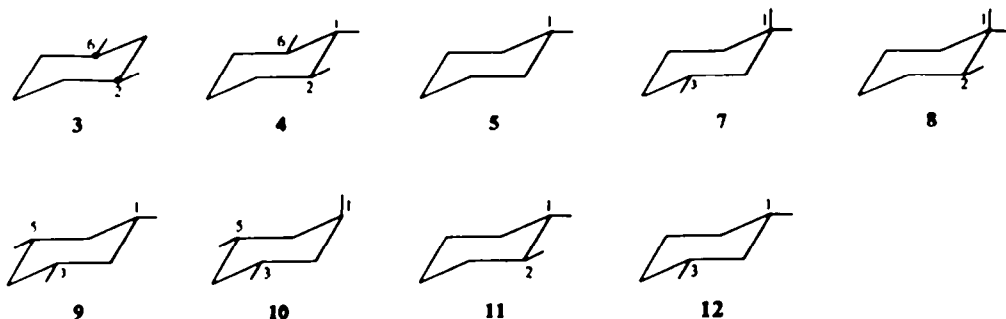
d'utiliser des comparaisons directes entre composés analogues. Nous utiliserons dans ce but des cyclohexanes substitués,<sup>23</sup> diméthyl *cis*-2,6 3; triméthyl 1-*trans* 2-*trans* 6 4; méthyl-1 5; triméthyl 1, 1, 3 7; triméthyl 1, 1, 2 8; triméthyl 1-*cis* 3-*cis* 5 9; triméthyl 1-*trans* 3-*trans* 5 10; diméthyl 1-*trans* 2 11; diméthyl 1-*cis* 3 12; de configurations majoritaires (ou uniques) suivantes, et la N-méthylpipéridine<sup>17</sup> 6 et son sel 6', de configuration essentiellement équatoriale.<sup>24</sup>

Les comparaisons porteront sur les déplacements chimiques  $\Delta_{ij}$  entre couples de composés *i* et *j*:  $\Delta_{ij} = \delta_i - \delta_j$ . (Tableau 5).

**Amines 1 et 2.** Deux comparaisons sont intéressantes, l'une de  $\Delta_{3,4}$  et  $\Delta_{1,2}$  concernant les carbones du cycle, l'autre de  $\Delta_{5,4}$  et  $\Delta_{4,2}$  pour le carbone N-méthyl. L'analogie est satisfaisante: le plus gros écart concerne le carbone N-méthyl, supposé entièrement équatorial dans 2 alors qu'une proportion appréciable de 2 pourrait exister sous forme axiale; une proportion de 1/3 comme dans le sel expliquerait précisément la différence observée. Un refroidissement à  $-95^\circ\text{C}$  d'une solution de 2 dans  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$  n'a toutefois pas ralenti suffisamment l'inversion de cycle pour permettre d'observer les deux isomères A et B séparément.

**Sels de pipéridinium 1' et 2'.** Des comparaisons peuvent être faites entre l'isomère AH et le dérivé 4, au moyen de  $\Delta_{1,2,3,4}$  et  $\Delta_{3,4}$  pour les carbones cycliques, et de  $\Delta_{4,5}$  et  $\Delta_{5,4}$  pour le carbone N-méthyl (couples 5, 1, 6 et 3 respectivement du Tableau 5). Les déplacements ont lieu dans le même sens; celui du 1-méthyl présente une *similitude remarquable* (à 0.5 ppm près); celui des carbones cycliques est *exalté* dans les sels de pipéridinium: de +3 ppm en position 2 (ou 6) et de +1 ppm en 3 (ou 5); celui des 2-méthyles, toujours dans le sens attendu, est au contraire diminué de -1.5 ppm.

Une comparaison semblable ne peut être effectuée pour l'isomère BH par suite d'un manque de données sur le dérivé cyclohexanique similaire. Les comparaisons ont été plutôt tentées entre les caractéristiques de AH et BH, soit  $\Delta_{AH,BH}$ . Le déplacement très important du carbone N-méthyl ne peut se comparer à celui d'un méthyle cyclohexanique "isolé", où les résultats de la littérature sont d'ailleurs dispersés:  $-3.9^{25}$  pour



$\Delta_{4,9}$ ; -6 (entre les isomères axial et équatorial du méthyl-1-cyclohexane); -8.8 entre les 1-méthyles axial et équatorial<sup>21</sup> de 7 et enfin -11.4 ppm<sup>22</sup> entre ceux de 8. Cette dernière différence de configuration, la plus proche de celle envisagée entre AH et BH, conduit précisément à une valeur voisine de celle observée ici (-12.13 ppm). La comparaison des carbones cycliques implique  $\Delta_{AH,BH}$  d'une part, et  $\Delta_{9,10}$  ou  $\Delta_{11,8}$  ou  $\Delta_{12,7}$  d'autre part. Le sens de variation est bien le même pour les carbones 3 (ou 5), mais sa grandeur est accrue pour les sels de pipéridinium; comme dans le cas des cyclohexanes, l'effet observé sur le N-méthyle (-12.12 ppm) est inférieur à la somme de ceux observés en 3 et 5 (-15.7 ppm), et non égal comme le voudraient deux interactions mutuelles de configurations butaniques gauche.<sup>23</sup> Par contre, l'effet pour les carbones 2 (ou 6) n'est pas constant pour les trois éléments de référence  $\Delta_{9,10}$ ,  $\Delta_{11,8}$  et  $\Delta_{12,7}$ , ce qui montre une insuffisance des termes de comparaison utilisés.

En conclusion, l'effet de la configuration axiale ou équatoriale du N-méthyle est beaucoup plus marqué, tout en restant de même sens, que pour les dérivés cyclohexaniques analogues. Des différences de blindage considérables traduisent une forte interaction diaxiale<sup>24,27</sup> 1-3 et 1-5 pour le substituant N-méthyle axial. Par contre une observation parallèle pour les carbones 3 et 5 conduit à admettre une nette différence pour cette interaction entre le N-méthyle axial (de BH) et le proton acide axial de AH, laissant ainsi inexplicée la valeur proche de l'unité du rapport des quantités de ces deux isomères AH et BH.

Constantes de couplage  $^1J_{1,2}$ . Elles augmentent normalement par protonation.<sup>28,30</sup> Une anomalie est à signaler pour les carbones 4, et 3 surtout, dont la constante de couplage croît beaucoup plus avec 2' qu'avec 1', confirmant ainsi de fortes interactions diaxiales 1-3 et 1-5 susceptibles de déformer le cycle.

Comparaison avec les déplacements du proton. Une compression stérique est d'ordinaire accompagnée d'un déplacement à champ fort<sup>24,27</sup> des carbones-13 et à champ faible des protons concernés,<sup>31</sup> ce dernier étant environ 20 fois moins intense.<sup>32</sup> Dans le cas présent, il n'est pas possible de déterminer avec précision les déplacements des protons cycliques de 2', sauf ceux en 2 et 6 qui avaient été globalement décrits,<sup>33</sup> sans attribution aux deux isomères AH et BH. Nous avons obtenu leur emplacement individuel avec précision par recherche des fréquences d'irradiation auxquelles sont successivement découplés les doublets C-

méthyliques: 3.0 et 3.3 ppm pour HA et HB respectivement. Cet effet peut se comprendre par le fait que l'isomère BH doit posséder les interactions diaxiales 1-3 et 1-5 les plus fortes, entraînant alors par effet réflexe\* un rapprochement des protons diaxiaux 2 et 6.

Par contre les déplacements chimiques des protons N et C-méthyliques, déjà décrits, se font dans le même sens que ceux des carbones-13 correspondants, tout en étant très atténués (-0.26 et -0.06 ppm respectivement pour  $\Delta_{AH,BH}$ ). Cette anomalie, d'origine inconnue, ne semble pas spécifique au système pipéridinique, mais à tout dérivé cyclohexanique, comme le montre la comparaison des diméthyl 1,2 *cis* et *trans* cyclohexanes.<sup>23</sup> -10.24; et -0.06 ppm pour les carbones 1 et 2, les protons tertiaires 1 et 2 et les protons méthyliques respectivement.

Remerciements—Le Centre National de la Recherche Scientifique (Equipe de Recherche Associée au CNRS No 222) et la Direction des Recherches et Moyens d'Essais (Contrat No 72/713) sont remerciés de l'intérêt porté à ce travail.

#### REFERENCES

1. E. N. Ma et E. W. Warnhoff, *Can. J. Chem.* **43**, 1849 (1965); J. McKenna, J. M. McKenna, J. White et A. Tulley, *J. Chem. Soc.* 1711 (1965); J. K. Becconsall, R. A. Y. Jones et J. McKenna, *Ibid.* 1726 (1965); J. McKenna, B. C. Hutley et J. White, *Ibid.* 1729 (1965); J. McKenna, J. M. McKenna et J. White, *Ibid.* 1733 (1965)
2. J. J. Delpuech et C. Gay, *Tetrahedron Letters* 2603 (1967)
3. Y. Kawazoe, M. Tsuda et M. Ohnishi, *Chem. Pharm. Bull.* **15** 51 (1967)
4. J. La Kony, A. Silhankova, M. Ferles et O. Exner, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **32**, 1700 (1968)
5. H. Booth, J. H. Little et J. Feeney, *Tetrahedron* **24**, 279 (1968)
6. J. J. Delpuech et M. N. Deschamps, *Ibid.* **26**, 2723 (1970)
7. B. Bianchin et J. J. Delpuech, *Bull. Soc. Chim. France* **34** (1973)
8. H. Booth, *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* (J. W. Emsley, J. Feeney et L. H. Sutcliffe, Eds.), Vol. 5, p. 338, Pergamon Press, Lond (1969)
9. J. J. Delpuech, F. Sirix et M. N. Deschamps, *Org. Magn. Res.* **4**, 651 (1972)
10. B. Bianchin et J. J. Delpuech, *Bull. Soc. Chim. France* 2061 (1972)
11. D. Wendisch, H. Feltkamp et U. Scheidegger, *Org. Magn. Res.* **5**, 129 (1973)
12. H. Booth et D. V. Griffiths, *J. Chem. Soc. Perkin II* 842 (1973)
13. H. Spiesscke et W. G. Schneider, *J. Chem. Phys.* **35**, 722 (1961)
14. E. Lippmaa et T. Pehk, *Eesti NSV Tead. Akad. Toim. Keem. Geol.* **17**, 210 (1968)
15. J. B. Stothers, *Carbon-13 NMR Spectroscopy*, p. 152, Academic Press, New York (1972)
16. W. J. Horsley et H. Sternlicht, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 3738 (1968)
17. M. W. Duch, Ph.D. Thesis, University of Utah (1970); cité dans la Réf 15, pp. 153 et 272

\*"L'effet réflexe" a été introduit par G. Ourisson pour décrire l'augmentation d'une interaction 1-3 par déformation de l'angle de liaison, en raison de l'interaction stérique des groupes encombrants (G. Ourisson et al., *Bull. Soc. Chim. France*, 1958, 1529; 1959, 1454; 1960, 1429; 1963, 495, 496 et 503).

- <sup>16</sup>T. D. Brown, Ph.D. Thesis, University of Utah (1965); cité dans la Réf 16
- <sup>17</sup>G. C. Levy et G. L. Nelson, *Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists*, 52-54, Wiley-Interscience, New York (1972)
- <sup>18</sup>M. Saunders et F. Yamada, *J. Am. Chem. Soc.* **85**, 1882 (1963)
- <sup>19</sup>J. J. Delpuech, *Org. Magn. Res.* **2**, 91 (1970)
- <sup>20</sup>J. J. Delpuech et M. N. Deschamps, *Chem. Commun.* 1188 (1967)
- <sup>21</sup>D. K. Dalling et D. M. Grant, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 6612 (1967)
- <sup>22</sup>J. B. Lambert, R. G. Keske, R. E. Carhart et A. P. Jovanovich, *Ibid.* **89**, 3761 (1967)
- <sup>23</sup>F. A. L. Anet, C. H. Bradley et G. W. Buchanan, *Ibid.* **93**, 258 (1971)
- <sup>24</sup>D. V. Grant et B. V. Cheney, *Ibid.* **89**, 5315 (1967)
- <sup>25</sup>B. V. Cheney et D. M. Grant, *Ibid.* **89**, 5319 (1967)
- <sup>26</sup>G. Binsch, J. B. Lambert, B. W. Roberts et J. D. Roberts, *Ibid.* **86**, 5564 (1964)
- <sup>27</sup>P. Haake, W. B. Miller et D. A. Tyssee, *Ibid.* **86**, 3577 (1964)
- <sup>28</sup>Réf 15, p. 337
- <sup>29</sup>N. S. Bhacca et D. H. Williams, *Applications of NMR Spectroscopy in Organic Chemistry*, pp. 4 et 37, Holden-Day, San Francisco (1964); G. Slomp et B. R. MacGarvey, *J. Am. Chem. Soc.* **81**, 2200 (1959); W. Nagata, T. Terisawa et K. Tori, *Ibid.* **86**, 3746 (1964); K. Tori, T. Tomita, H. Itazaki, M. Narisada et W. Nagata, *Chem. Pharm. Bull.* **11**, 956 (1963)
- <sup>30</sup>B. V. Cheney, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 5386 (1968)
- <sup>31</sup>H. Booth et J. H. Little, *Tetrahedron* **23**, 291 (1967)