

UTILISATION DE L'EFFET OVERHAUSER, DES MESURES DE RELAXATION EN RMN ¹H, ET DES DEPLACEMENTS CHIMIQUES EN RMN ¹³C DANS L'ETUDE DE LA CONFORMATION DES AMIDES—I

RAPPELS THEORIQUES SUR L'EFFET OVERHAUSER DANS LES SYSTEMES EN ECHANGE. APPLICATION A L'ETUDE CONFORMATIONNELLE D'AMIDES AROMATIQUES (ACETILPYRROLES) ET D'AMIDES α - β INSATURES (N-ACYLINDOLINES ET N-ACYLTETRAHYDROQUINOLEINES)

S. COMBRISSEON

Laboratoire de Recherches Organiques E.S.P.C.I. 10, rue Vauquelin, Paris V, France

et

B. P. ROQUES*

Département de chimie, Ecole Polytechnique, 17, rue Descartes, 75230—Paris Cedex 05, France

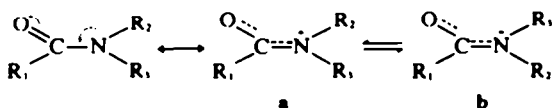
(Received in France 15 July 1975; Received in the UK for publication 15 December 1975)

Résumé—L'étude d'un équilibre conformationnel par effet Overhauser (NOE) nécessite la connaissance des temps de vie τ des rotamères préférentiels et des temps de relaxation T_1 des protons concernés par l'échange. L'accès à ces paramètres permet d'utiliser l'effet Overhauser à la détermination sans ambiguïté de la structure des amides. Dans ce premier article nous appliquons cette méthode à l'étude des rotations empêchées autour de la liaison amide des N-acétyl pyrroles, et des N-acyl indolines et tétrahydroquinoléines. L'étude complète des amides pyrroliques exige la détermination préalable des paramètres de l'échange (ΔG^\ddagger , τ , T_1) et l'utilisation du NOE dans une large gamme de température. Les temps de relaxation T_1 sont beaucoup plus sensibles aux modifications des temps de corrélation τ , que le NOE. Cette dernière méthode est donc largement préférable en analyse conformationnelle. Toutefois, l'étude des N-acyl indolines et tétrahydroquinoléines, montre que, même lorsque l'échange est lent en termes de déplacements chimiques (conformères décoalescés), il peut être intermédiaire au sens de la relaxation ($\tau < T_1$). La détermination de la structure des rotamères par NOE doit donc dans ce cas être effectuée à une température suffisamment basse pour que l'échange soit lent ($\tau > T_1$).

Les spectres ¹³C ont été attribués de façon certaine à partir des résultats en ¹H. Ceci permet de constater qu'aussi bien en RMN ¹H que ¹³C il n'existe pas d'explication satisfaisante à l'origine des différences de fréquence d'un même proton ou d'un même carbone dans les deux rotamères. Ceci limite considérablement l'utilisation des effets de champ du carbonyle dans l'analyse conformationnelle en RMN ¹H ou ¹³C.

Abstract—The life time τ of preferred rotamers and the relaxation times T_1 of protons affected by the exchange process are both required in the study of a conformational equilibrium by the nuclear Overhauser effect (NOE) method. It is shown by a careful investigation of N-acetylpyrroles that the relaxation times are more sensitive to a change in correlations times τ , than the NOE. Accordingly, NOE is the method of choice in conformational studies. However, in N-acyl indolines and tetrahydroquinolines at room temperature, exchange is slow in terms of chemical shift (decoalesced conformers) but is in the intermediate range in terms of relaxation ($\tau < T_1$). Therefore, a low temperature is needed to assess the structure of the rotamers by NOE. ¹H data led to unequivocal assignments for the ¹³C NMR spectra of these compounds. This enables us to establish that reliable information is provided neither by ¹H nor ¹³C NMR, as far as the changes in the resonance frequencies of a carbon or a hydrogen in the two rotamers are concerned. It is concluded that attempts to use carbonyl field effects in conformational studies (¹H or ¹³C NMR) must be treated with caution.

L'observation en RMN, des deux conformères décoalescés dans le cas des amides est particulièrement aisée du fait de la hauteur de la barrière de rotation autour de la liaison N-C.



Par contre, l'attribution des signaux à chacun des deux rotamères a et b est très délicate.

Frucht et Lewin¹ ont énoncé et discuté dans une mise au point récente, les critères d'attribution habituellement utilisés.

On peut les résumer très brièvement:

(a) Les effets de champ du carbonyle provoquent une non-équivalence magnétique des noyaux des deux substituants R_2 et R_1 . Toutefois l'origine complexe de ces effets de champ, en particulier dans les amides, ne permet pas de déterminer *a priori* le sens du déplacement chimique pour R_2 ou R_1 .

(b) Les constantes de couplage entre les protons du substituant R_1 et ceux des substituants R_2 (trans) et R_1 (cis) sont généralement différentes mais leur observation est parfois délicate et la règle de stéréospécificité $J_{trans} > J_{cis}$ n'est pas toujours vérifiée.

(c) Les effets de solvants (ASIS) sont habituellement importants mais difficiles à rationaliser.

(d) Les déplacements chimiques des carbones de R_2 et R_1 dans les deux rotamères sont le plus souvent distincts et ce, à cause de l'effet de compression de R_1 et de l'effet de champ électrique du carbonyle.² Toutefois, la grandeur des deux effets précédents étant variable, les attributions deviennent aléatoires.

(e) La mesure des effets Overhauser intramoléculaires est sans doute la meilleure technique d'attribution. Elle a du reste été utilisée dès 1965, dans le cas des amides par Anet et Bourn¹ et Frucht et Lewin.⁴ Cependant, comme l'ont montré Bell et Saunders,¹ l'effet Overhauser observé n'est pas toujours sélectif, du fait d'éventuels transferts d'aimantation. Nous avons établi les relations décrivant les effets Overhauser dans ces cas particuliers et montré que les résultats observés pouvaient être interprétés en termes conformationnels, moyennant certaines précautions.⁶

Un grand nombre d'études sont consacrées à l'analyse thermodynamique de la rotation restreinte dans les amides. Cependant la détermination de la structure des rotamères préférentiels n'est pas effectuée systématiquement lors de ces études, les méthodes d'attribution précédemment citées (a-d) manquant de sûreté. Lorsque les analyses structurales sont faites, elles reposent, dans la plupart des cas, sur les critères d'effet de champ en RMN ^1H ou ^{13}C . L'utilisation de ces derniers critères conduit à de nombreuses contradictions.

Il nous a donc semblé indispensable d'étudier, à l'aide d'une méthode dépourvue d'ambiguïté, la structure des rotamères décoalescés de plusieurs amides de nature différente afin de tester la validité des effets de champ du carbonyle, utilisés habituellement aussi bien en RMN ^1H que ^{13}C .

Nous avons donc choisi trois modèles d'amides bien distincts (Fig. 1):

(1) Deux amides hétérocycliques plans, le N-acétyl pyrrole 1 et le N-acétyl nitro-3 pyrrole 2. Du fait de la planéité du système, la géométrie de ces modèles est facilement accessible à partir des données cristallographiques de la littérature. De plus, il s'agit d'amides particuliers puisque le doublet de l'azote est à la fois délocalisable sur le cycle et sur la liaison N-CO. Enfin, le composé 1 a fait l'objet de plusieurs études en RMN aboutissant à des attributions contradictoires.⁸

(2) Quatre amides α - β insaturés: les N-formyl et N-acétyl indolines 3 et 4, et les N-formyl et N-acétyl tétrahydroquinoléines 5 et 6.

Certains de ces composés avaient déjà été étudiés en RMN du proton.⁹ Ils présentent tous les quatre le phénomène de rotation restreinte autour de la liaison N-CO, la barrière de rotation étant, pour chacun, relativement élevée. Ces amides α - β insaturés sont des modèles intermédiaires entre les N-acétyl pyrroles précédents et les amides alicycliques tels que la N-acétyl proline. Leur structure spatiale étant peu flexible, ils se prêtent bien à un examen des effets de champ du carbonyle en ^1H et des effets stériques en ^{13}C , tant sur le CH₂-2, en ortho de l'azote, que sur le proton et le carbone péri dans le cycle aromatique.

(3) Un amide alicyclique, la N-acétyl L-proline, qui possède une liaison amide de type peptidique. Du fait de ses implications biologiques, il est intéressant d'étudier en détail ce composé et certains de ses dérivés. Une interprétation détaillée des déplacements en ^{13}C sera exposée dans le mémoire suivant.

Nous étudierons successivement ces modèles en effectuant des mesures d'effet Overhauser non sans avoir rappelé, dans un premier temps, les limites d'utilisation

sans ambiguïté de la méthode. Les variations des pourcentages d'effet Overhauser, en fonction de la température, permettront de déterminer les structures des différents conformères. La mesure des temps de relaxation longitudinale T_1 , justifiera les résultats. Les spectres ^{13}C de chaque composé seront étudiés dans la même gamme de température. Les attributions des signaux aux carbones des différents conformères seront basées sur les résultats obtenus en proton. La détermination certaine de la structure des rotamères décoalescés de ces différents types d'amides, nous permettra alors de discuter de la validité des effets du carbonyle sur les protons et les carbones en α . Enfin, nous terminerons par une discussion générale sur les interprétations conformationnelles basées sur les effets d'anisotropie d'un carbonyle.

RAPPELS SUR L'UTILISATION DE L'EFFET OVERHAUSER DANS LES SYSTEMES EN ECHANGE CONFORMATIONNEL

Dans un composé en échange conformationnel, les accroissements Overhauser sont modifiés par l'échange. Dans le cas d'amides de formule générale $R_1\text{CON}(R_2, R_3)$, à une température inférieure à la température de coalescence t_c (conformères décoalescés) on rencontre les trois cas suivants:

(1) Echange lent ($t \ll t_c$)

Le temps de vie τ d'un proton (ou groupe de protons) dans une conformation est long devant son temps de relaxation longitudinal T_1 . L'équilibre thermique est atteint séparément dans chaque conformère. L'échange n'a aucune influence sur les accroissements Overhauser. De plus, l'irradiation du signal de l'un des substituants R_1, R_2, R_3 dans le conformère **a**, n'entraîne aucune saturation du signal de ce même substituant, dans le conformère **b**: on n'observe aucun transfert de saturation.¹⁰

(2) Echange intermédiaire ($t < t_c$)

Le temps de vie τ d'un proton dans un conformère est du même ordre de grandeur que son temps de relaxation T_1 . De ce fait, il existe un transfert de saturation et on observe, dans le conformère **a**, un effet Overhauser entre R_1 et R_3 spatialement proches, ainsi qu'entre R_1 et R_2 . Dans le conformère **b**, les résultats sont analogues. D'autre part, nous avons démontré⁶ que l'accroissement entre R_1 et R_3 dans le conformère **a** est supérieur à celui mesuré entre R_1 et R_3 dans le conformère **b** et inversement pour R_1 et R_2 . De plus, l'irradiation du signal de l'un des substituants R_1, R_2, R_3 dans un conformère entraîne la saturation partielle du signal de ce même substituant dans l'autre conformère et ce, à un degré d'autant plus important que l'échange est plus rapide. La mesure de ce taux de saturation, permet d'obtenir une évaluation du temps de vie τ des conformères **a** et **b**.⁶

(3) Echange rapide ($t \sim t_c$)

Le temps de vie τ d'un proton dans un conformère est court par rapport à son temps de relaxation. Le transfert d'aimantation est total et l'effet Overhauser mesuré entre R_1 et R_3 est le même dans chacun des deux conformères. L'irradiation du signal de l'un des trois substituants R_1, R_2 et R_3 dans un conformère entraîne la saturation totale du signal de ce même substituant dans l'autre conformère. Dans ce cas seulement (échange rapide) la mesure des effets Overhauser ne peut être un critère d'attribution.

Enfin, lorsque la température est supérieure à la température de coalescence ($t > t_c$) les signaux des

rotamères sont confondus et l'échange est alors très rapide. Toutefois, dans certains cas favorables, il est possible de calculer les pourcentages de conformères a et b en utilisant les relations de Bell et Saunders.^{11,12}

ETUDE DES N-ACÉTYL PYRROLE 1, N-ACÉTYL NITRO-3 PYRROLE 2, N-FORMYL ET N-ACÉTYL INDOLINES 3 ET 4, N-FORMYL ET N-ACÉTYL TETRAHYDROQUINOLINES 5 ET 6

Bien que dans les amides 1 et 2 le doublet de l'azote soit en partie délocalisé sur les carbones du cycle, la hauteur de la barrière à la libre rotation du groupe acétyle est suffisamment grande pour que la décoalescence des signaux des deux rotamères a et b puisse être atteinte en RMN du proton. Ces deux modèles possèdent, en outre, une structure plane qui rend plus aisées les déterminations des distances entre protons. Le composé 2 comporte de plus, un proton, H-2, isolé tant du point de vue du déplacement chimique que du point de vue de la relaxation. Pour toutes ces raisons les mesures et les interprétations des accroissements Overhauser et des temps de relaxation T₁ seront facilitées et conduiront à des résultats sans ambiguïté.

Dans les acyl indolines et tétrahydroquinoléines, le doublet de l'azote ne fait plus partie comme précédemment du sextet aromatique et sa délocalisation intracyclique est beaucoup plus limitée. Il s'ensuit une augmentation très sensible des barrières de rotation, comme l'ont montré différents auteurs dans le cas de 3, en RMN ¹H. Comme pour 1 et 2, les attributions seront faites à l'aide de mesures d'effet Overhauser dans l'un des composés, la N-formyl indoline 3. Les déplacements chimiques des protons péri et des CH₂-2 dans les autres composés seront attribués par comparaison avec ceux de la N-formyl indoline. Quant à l'attribution des signaux correspondant à chaque carbone, elle sera faite par des expériences de découplage off-résonance, à partir de l'interprétation des spectres de protons.

Résultats des spectres de protons

(1) Description des spectres de 1 et 2. Les déplacements chimiques des protons du N-acétyl pyrrole 1 ont été mesurés dans deux solvants (THF d₆, CD₂Cl₂) et à deux températures +30°C, -80°C.

Les spectres de type AA'BB' à température ordinaire, et ABXY à basse température, n'ayant pas été analysés,

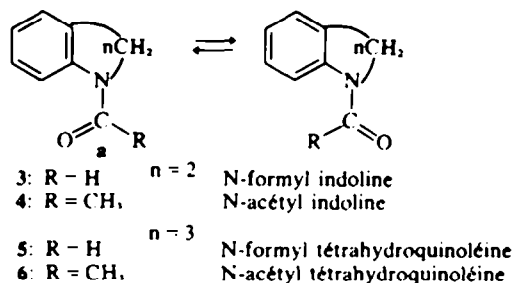
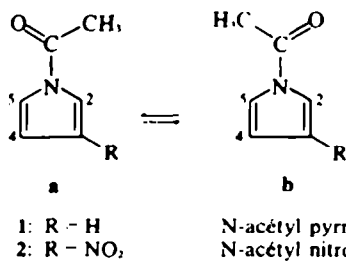


Fig. 1. Equilibre conformationnel des N-acétyl pyrroles 1 et 2 des N-acyl indolines et N-acyl tétrahydroquinoléines 3-6.

nous ne donnons aucune valeur de constantes de couplages. Les spectres du N-acétyl nitro-3 pyrrole ont été analysés au premier ordre. Le Tableau 1 regroupe les valeurs des déplacements chimiques.

Les températures de coalescence sont données dans le deuxième tableau. Les enthalpies libres d'activation ΔG_c^\ddagger à la coalescence, ont été calculées à partir de la relation d'Eyring.

$$\Delta G_c^\ddagger = 4.57t_c \left(9.97 + \log \frac{t_c}{\Delta\nu} \right)$$

t_c = température de coalescence (en degré Kelvin)

$\Delta\nu$ = différence de déplacement chimique d'un signal dans les deux conformères (Hz).

On peut noter que l'introduction d'un groupement NO₂ en 3 conduit à une diminution du ΔG_c^\ddagger d'environ 1 kcal/mole, en accord avec le caractère électroattracteur de ce substituant (Tableau 2).

(2) Mesure des effets Overhauser (NOE) dans les composés 1 et 2. A température ordinaire, dans le

Tableau 1. Déplacements chimiques[†] des protons des N-acétyl pyrroles 1 et 2 à différentes températures

t°	Solv'	H ₂	H ₁	H ₄	H ₃	CH ₃	$\Delta\nu$ -H-2 [‡]
1 N-Acétyl pyrrole							
+30°C	THF _{d6}	7.26	6.15	6.15	7.26	2.41	
	CD ₂ Cl ₂	7.21	6.21	6.21	7.21	2.42	
-80°C	THF _{d6}	7.32 [‡]	6.18	6.18	7.35 [‡]	2.46	0.03
	CD ₂ Cl ₂	7.12	6.22	6.22	7.41	2.49	0.29
2 N-Acétyl nitro-3 pyrrole							
+30°C	THF _{d6}	8.19	—	6.73	7.36	2.55	
-45°C	THF _{d6}	8.38	—	6.85	7.46	2.60	
		maj min			maj min		
-85°C	THF _{d6}	8.58	8.40	6.86	7.52 7.59	2.62 2.60	0.18
-100°C	THF _{d6}	8.63	8.49	6.91	7.58 7.64	2.63 2.59	0.14

[†]Les déplacements chimiques sont donnés par rapport au HMDS pris comme référence interne.

[‡]Ces attributions peuvent être inversées.

Tableau 2. Différences de déplacements chimiques $\Delta\nu$ (en Hz), Températures de coalescence t_c (en degré C), Enthalpies libres d'activation ΔG_c^\ddagger (en kcal/mole) déterminées à partir des protons et des carbones de 1 et 2

1 N-acétyl pyrrole				
	Solv'	$\Delta\nu^\ddagger$	t_c	ΔG_c^\ddagger
H ₂ , H ₅ [†]	CD ₂ Cl ₂	18.8	-32	11.96
C ₂ , C ₅	CD ₂ COCD ₂	64.7	30	11.7
2 N-acétyl nitro-3 pyrrole				
H ₂	THF _d	14	64	10.7
H ₅	THF _d	6	-75	10.4
C ₂	THF _d	82.5	-45	10.9
C ₅	THF _d	72.5	-50	10.7

[†]Résultats extraits de la Réf. 8.

composé 1, l'irradiation du signal du CH₃ entraîne une augmentation de 30% du signal des protons 2 et 5. Le signal des protons 3 et 4 reste inchangé. A -80°C, en solution dans CD₂Cl₂, les protons 2 et 5 donnent des signaux nettement séparés $\Delta\nu = 0.29$ ppm.

Lors de l'irradiation du CH₃, on mesure un effet Overhauser de 27% sur le signal à 7.12 ppm et seulement 7.5% sur le signal à 7.41 ppm. Le signal à 7.12 ppm est donc celui du proton H₂, proche du CH₃ dans la structure plane **a** (Fig. 1).

Dans le composé 2, à température ordinaire, la saturation par irradiation du signal du CH₃ entraîne un accroissement Overhauser de 27% sur H-2, de 12% sur H-5. H-4, par contre, diminue légèrement de 3%. Ces pourcentages restent sensiblement constants lorsque l'on abaisse la température jusqu'à -70°C. A -80°C on irradie le signal unique des CH₃ dans les deux conformères, mais les augmentations Overhauser sont mesurables sélectivement sur chacun des signaux de H-2. Aux erreurs expérimentales près, ces augmentations sont égales, ce qui montre que l'on est dans le cas d'un transfert total de saturation entre les deux sites. A température plus basse, il est possible d'irradier chacun des signaux du CH₃ et de mesurer les accroissements correspondants sur chacun des signaux de H-2. Pour H-5, par contre, on ne peut intégrer que l'ensemble des signaux correspondants aux deux rotamères (Fig. 2).

A -100°C, l'échange conformationnel est suffisamment lent pour que l'effet Overhauser soit pratiquement sélectif. L'accroissement de 12%, subi par le proton H-2 dans le conformère majoritaire, lors de l'irradiation du CH₃ dans ce même conformère, démontre la proximité spatiale de ces protons. Ceci est confirmé par l'existence d'un accroissement des signaux de H-5 uniquement lors de l'irradiation du méthyle minoritaire (Tableau 3).

La structure du conformère majoritaire du N-acétyl nitro-3 pyrrole est donc la structure **a** (Fig. 1).

Tableau 3. Effets Overhauser obtenus dans le N-acétyl nitro-3 pyrrole 2

temp °C	Proton irr.	Proton obs.		
		H ₂	H ₅	H ₄
+32	CH ₃	27%	12%	-3%
-45	CH ₃	30%	12%	-3%
-65	CH ₃	26%	13%	-3%
-75	CH ₃	29%	14%	-3%
		maj.	min	
-80	CH ₃	25%	28%	14%
-90	CH ₃ , maj.	20%	15%	0%
	CH ₃ , min	7%	12%	7%
-95	CH ₃ , maj.	16%	6%	0%
	CH ₃ , min	11%	9%	7%
-100	CH ₃ , maj.	12%	0%	0%
	CH ₃ , min	6%	0%	4%

(3) *Mesure des temps de relaxation.* Afin de discuter des résultats de l'effet Overhauser en fonction de la température, nous avons mesuré les temps de relaxation T_1 des protons du N-acétyl nitro-3 pyrrole à différentes températures (Fig. 3). Les valeurs sont données dans le Tableau 4, ainsi que celles du temps de vie moyen τ de chaque conformère, calculé à partir de l'équation d'Eyr-

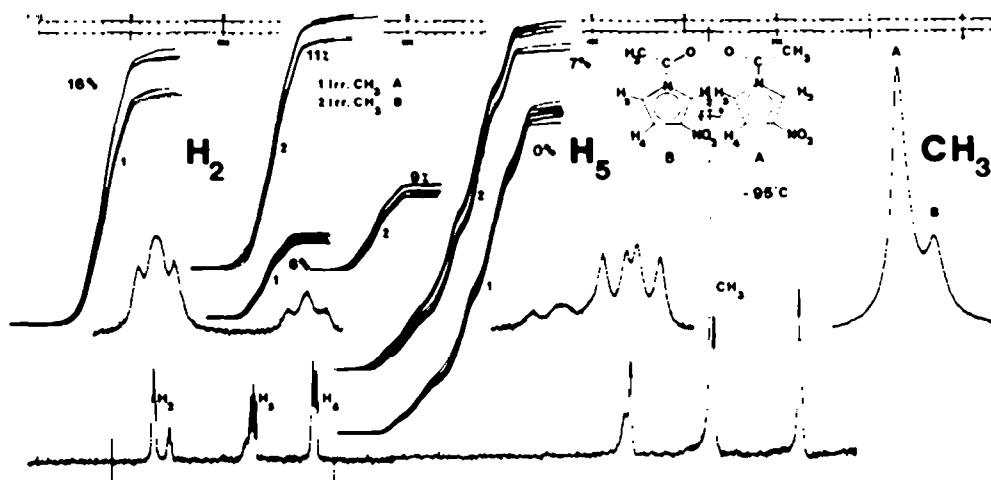
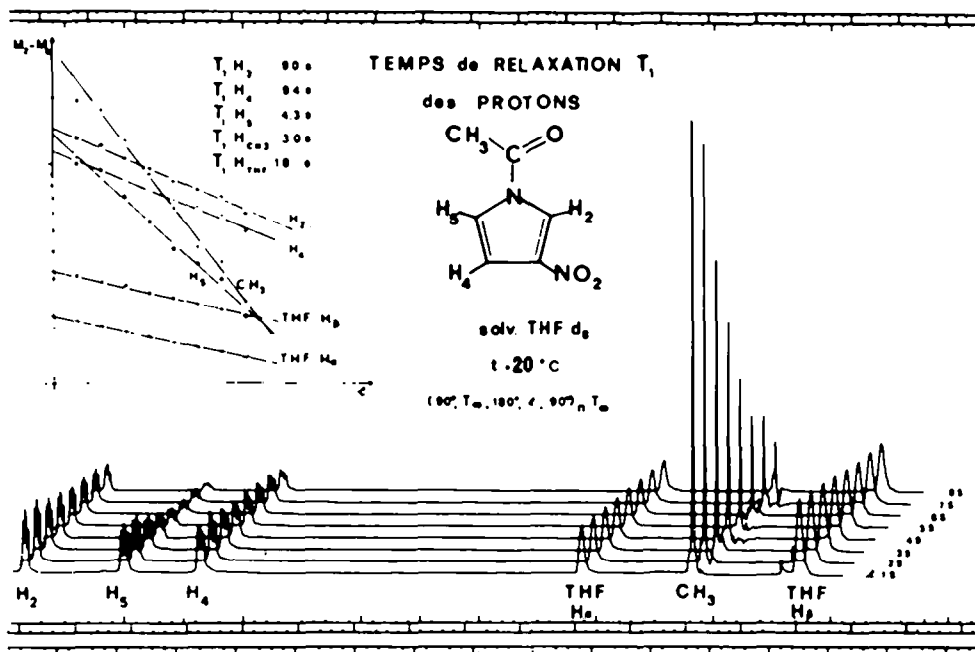
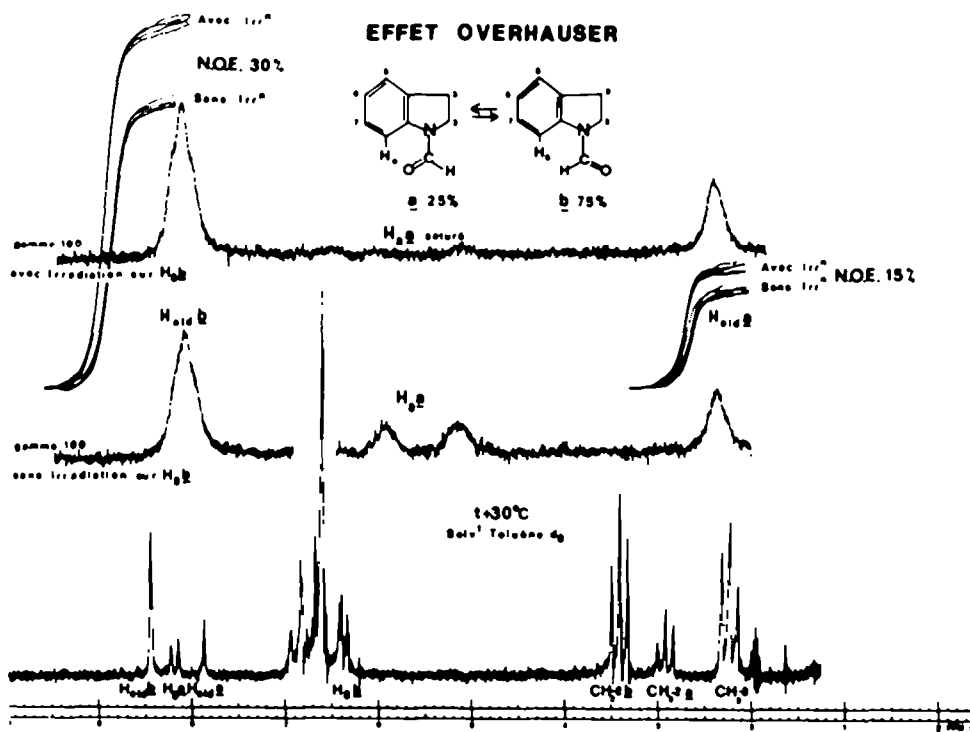


Fig. 2. Spectre à basse température du N-acétyl nitro-3 pyrrole. Effets Overhauser obtenus par irradiation du CH₃.


 Fig. 3. Mesure du temps de relaxation longitudinale T_1 des protons du N-acétyl nitro-3 pyrrole.

 Fig. 4. Spectre à température ordinaire, de la N-formyl indoline en solution dans le toluène d_6 . Effet Overhauser obtenu par irradiation de $(\text{H}-8)^a$ à 6.42 ppm.

ing, en considérant en première approximation le terme entropique ΔS^\ddagger comme nul.

$$\frac{1}{\tau} = \frac{Kt}{h} \exp \frac{-\Delta G^\ddagger}{RT} \quad (\text{t en degré K})$$

(4) Mesures des effets Overhauser dans le composé 3. Le spectre du composé 3, en solution dans le toluène d_6 est représenté dans le Fig. 4.

A température ordinaire ($+30^\circ\text{C}$), du fait de la valeur élevée de ΔG_i^\ddagger (18.8 kcal $^\circ$), les deux rotamères a et b sont décaoalésés et, dans le toluène d_6 , tous les signaux intéressants (H péri et CH_2 -2) sont bien différenciés. Comme précédemment, les mesures d'effet Overhauser doivent permettre de déterminer la structure des conformères a et b. Celles-ci ont été effectuées à deux températures différentes, $+30^\circ\text{C}$ et -20°C . Les résultats sont donnés dans le Tableau 5.

Tableau 4. Temps de relaxation longitudinale T_1 des protons du N-acétyl nitro-3 pyrrole et temps de vie moyen τ des conformères, mesurés à différentes températures

Température (°C)	T_1 (sec)					τ (sec)
	H ₂	H ₁	H ₄	CH ₃		
+30	13.5	6.0	12.5	5.0	7	10 ^a
+20	9.0	4.3	9.4	3.0	1.4	10 ^a
-40	4.0	2.0	3.6	1.5	2	10 ^b
-85	maj.	1.4	0.8	1.3	0.5	1.3
	min	1.2				
-100	maj.	0.94	0.54	0.94	0.30	7.5
	min	0.80				
110	maj.	0.47	0.53	0.22		60
	min	0.58				

Tableau 5. Résultats des mesures d'effet Overhauser dans la N-formyl indoline 3 à +30°C ($\tau = 5s$) et -20°C ($\tau = 43 mn$)

a **b**

t°	OBS	IRR			
		(CHO) _a	(CHO) _b	(H ₈) _a	(H ₈) _b
+30		—	-91%†	+12%	+7%
-20	(CHO) _a	—	0	0	0
+30	(CHO) _b	-100%	—	+5%	-7%
-20		0	—	0	-22%
+30	(H ₈) _a	†	†	—	-75%
-20		†	†	—	0
+30	(H ₈) _b	-15%	+30%	-80%	—
-20		0	+20%	0	—
+30		+10%	0	0	0
-20	(CH ₃ -2) _a	-23%	0	0	0
+30		0	0	0	0
-20	(CH ₃ -2) _b	0	0	0	0

†L'absence de valeur indique que les signaux observés sont trop proches des signaux irradiés pour qu'une mesure soit possible.
 †Une valeur négative indique une diminution du signal.

Il ressort de l'ensemble de ces différentes mesures que le système, bien que décoalescé à la température ordinaire, reste en échange rapide "au sens de la relaxation". On remarque en effet qu'il existe un transfert d'aimantation entre les signaux des protons aldéhydiques des deux formes **a** et **b**: l'irradiation à 6.42 ppm (signal du proton H-8 dans le conformère **b**) entraîne un accroissement Overhauser de 30% sur le signal du proton aldéhydique de ce même conformère ($\delta = 8.47$ ppm). Cet accroissement se transmet partiellement au proton aldéhydique du conformère **a** ($\delta = 7.91$ ppm), dont la surface augmente de 15%. Il est normal, dans ces conditions, d'observer parallèlement un transfert de saturation¹¹ entre les signaux de H-8 dans les deux rotamères: lors de la saturation par irradiation prolongée de H-8 dans **b** ($\delta = 6.42$ ppm) la surface de H-8 dans **a** ($\delta = 8.22$ ppm) diminue de 80%. A partir de ce taux de saturation, on pourrait estimer le temps de relaxation T_1 du proton (H-8 du conformère **a**) connaissant le temps de vie τ de chacun des rotamères (calculable à partir de ΔG_c^\ddagger). A -20°C l'échange conformationnel entre **a** et **b** est lent,

comme le montre l'absence de transfert d'aimantation et de saturation. Les effets Overhauser de 20% entre H-8 et CHO dans le rotamère **b** et de 23% entre CHO et CH₃-2 dans le rotamère **a** déterminent sans ambiguïté les structures de **a** et de **b**.

(5) Attribution des signaux dans les composés 4, 5, 6 (Fig. 1). Les structures **a** et **b** ayant été déterminées dans le cas de 3 à l'aide des mesures d'effet Overhauser, nous avons, par analogie des déplacements chimiques, attribué les signaux des autres composés 4, 5, 6. En particulier, nous avons attribué à la forme **a** le signal du proton aromatique péri (H-8 dans 3 et 4, H-9 dans 5 et 6) le plus déblindé.

L'étude en température variable a permis de mesurer les ΔG_c^\ddagger des composés 4, 5, 6. La mesure de plusieurs températures de coalescence pour différents signaux, confère une précision satisfaisante à la valeur moyenne de ΔG_c^\ddagger (Tableau 6).

Résultats des spectres de carbone 13

(1) Acétyl pyrroles 1 et 2. Les spectres ¹³C des composés 1 et 2 ont été enregistrés à différentes températures. Les attributions des signaux sont faites en étudiant la variation des couplages résiduels dans le spectre off-résonance, en fonction de la fréquence d'irradiation.¹⁴ Le réseau de droites ainsi obtenu, relie les attributions des carbones à celles des protons. Les déplacements chimiques des carbones de 1 sont donnés dans le Tableau 7. La température de coalescence des carbones 2 et 5, mesurée en solution dans l'acétone est de -30°C. L'enthalpie d'activation, calculée à partir de cette valeur est de 11.7 kcal/mole, valeur en bon accord avec celle trouvée en RMN ¹H.¹

Les attributions des carbones de 2 sont rassemblées dans le Tableau 7, les températures de coalescence et les enthalpies d'activation correspondantes dans le Tableau 2. Les populations des conformères **a** et **b**, mesurées à basse température, à partir des hauteurs des pics (C-2 du conformère **a**) et (C-2 du conformère **b**) sont de 75% et 25%. Aux erreurs de mesure près, ces pourcentages sont les mêmes que ceux déterminés à partir des spectres de protons.

(2) Acyl indolines 3 et 4, et acyl tétrahydroquinolines 5 et 6. Ces composés ont été étudiés en solution dans l'acétone *d*₆ à différentes températures. Comme précédemment les attributions (Tableau 8), basées sur les résultats obtenus en proton, sont déduites des spectres off-résonance. La distinction entre les carbones 5 et 7 dans 3 et 4, ou bien 6 et 8 dans 5 et 6, est possible en examinant les spectres ¹³C haute résolution. En effet, le carbone 5 des composés 3 et 4 est légèrement couplé avec les protons du CH₃-3 par couplage à travers 3 liaisons. Il en est de même pour le carbone 6 des composés 5 et 6.

A température ordinaire, les deux rotamères des composés formylés 3 et 5 sont décoalescés (Fig. 5).

Le spectre de 4 par contre ne présente qu'une seule forme. En baissant la température de +30°C à 0°C, les signaux de C-2 et C-8 s'élargissent pour s'affiner ensuite. Cette variation des largeurs à mi-hauteur de C-2 et C-8 prouve l'existence d'un équilibre conformationnel entre les formes **a** et **b**,¹¹ mais l'abondance de **b** est trop faible (2% d'après le spectre de proton) pour que les signaux, correspondant au rotamère minoritaire, aient pu être mis en évidence.

Le composé 6 est en échange rapide à température ordinaire. Lorsque la température s'abaisse de +30°C à 40°C, les signaux des différents carbones décoalescent

Tableau 6. Déplacements chimiques (¹H en ppm) des composés 3-6 (TMS en référence interne)

t°C	Solv.	R = H (ou CH ₃)		CH ₂ -2		CH ₂ -3		CH ₂ -4		H _a (ou H _b)		% a
		a	b	a	b	a	b	a	b	a	b	
3	+30 Tol	8.01	8.57	3.07	3.56	2.38	2.37	—	—	8.32	6.52	25%
3	-20 Tol	7.93	8.53	2.87	3.47	2.23	2.23	—	—	8.40	6.41	
3	+30 Acet	8.50	9.00	4.16	3.97	3.16	3.13	—	—	8.00	7.35	25%
4	+30 Tol		1.70		3.06		2.52		—	8.48	7.00	
4	-3 Tol	1.63	1.94	2.90	3.78	2.40	2.40	—	—	8.51	7.00	95%
4	+30 Acet		2.15		4.10		3.15		—	8.14	†	
4	-20 Acet	2.16	2.36	4.10	4.10	3.16	3.16	—	—	8.15	7.35	98%
5	-30 Tol	8.08	8.70	2.90	3.58	2.3	2.3	1.40	1.40	8.90	6.70	10%
5	+30 Acet	8.35	8.81	3.74	3.74	2.81	2.81	1.90	1.90	8.35	7.30	10%
6	+30 Tol		1.95		3.60		2.34		1.50		7.15	
6	-45 Tol	1.80	2.00	2.80	3.70	2.20	2.20	1.35	1.35	8.50	6.70	9%
6	+30 Acet		2.17		3.80		2.77		1.90		7.50	
6	-45 Acet	2.30	2.2	3.85	3.75	2.80	2.75	1.90	1.90	7.88	7.18	15%

† Cette valeur n'a pu être déterminée.

Tableau 7. Déplacements chimiques des carbones des composés 1 et 2 (TMS en référence interne)

t°C	Solv.	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	CO	CH ₃	
1 N-acétyl Pyrrole								
-20	Acét d.	119.9	113.2	113.2	119.9	168.3	22.2	
	CD ₂ Cl ₂	119.4	113.1	113.1	119.4	167.8	22.3	
-70	Acét d.	121.3	113.5	113.5	118.7	168.8	22.4	
	CD ₂ Cl ₂	120.2	113.0	113.5	118.5	168.2	22.9	
2 N-Acétyl nitro-3 pyrrole								
+20	THFd.	120.2	140.3	107.6	120.3	168.2	21.7	
-50	THFd.	maj.	122.2	140.0	107.5	119.5	168.8	21.9
		min	119.5	140.0	107.5	122.2	168.8	21.9
85	THFd.	maj.	122.8	139.8	107.5	119.9	169.0	22.2
		min	119.3	139.8	107.5	122.8	169.0	22.2

successivement: tout d'abord C-2 (t, -3°C) puis C-9 et CH₃ (t, -15°C). A -45°C l'échange est suffisamment lent pour que tous les carbones des rotamères a et b soient distincts.

DISCUSSION

Pour les deux amides 1 et 2, les mesures d'effet Overhauser donnent sans ambiguïté l'attribution des conformères.

Dans la gamme de température +30°C, -100°C les pourcentages d'effet Overhauser obtenus dans le cas du N-acétyl nitro-3 pyrrole montrent que l'on passe successivement par les différents stades d'échange: rapide, moyen, lent. Pour justifier ce résultat, nous avons calculé le temps de vie moyen τ de chaque conformère, en utilisant la valeur moyenne $\Delta G_c^\ddagger = 10.7$ kcal/mole. Ce temps de vie τ est comparé à la valeur du temps de

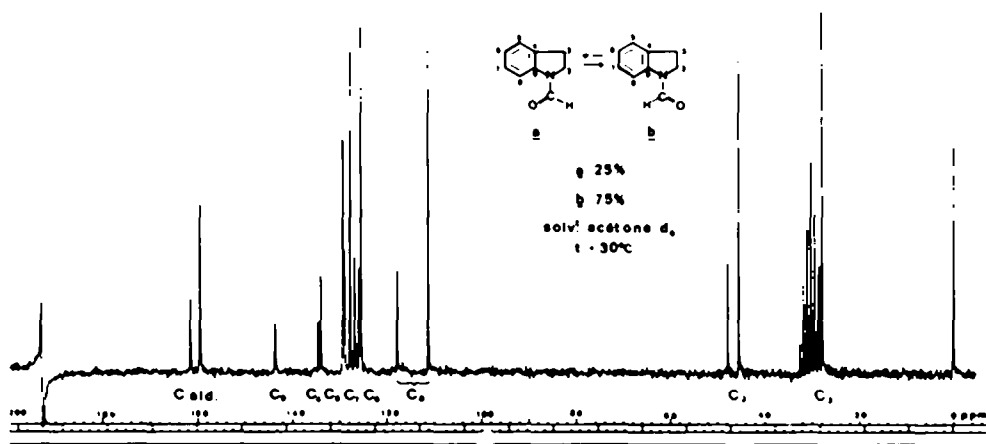
relaxation longitudinale T₁ du proton H-2: à -85°C par exemple, τ (1.3s) et T₁ pour le proton H-2 (min 1.2s; maj 1.4s) sont du même ordre de grandeur: le transfert d'aimantation est complet à cette température. Lorsque la température s'abaisse, τ augmente, les T₁ diminuent et l'on atteint l'échange lent vers -100°C ($\tau = 7.5s$; T₁(H-2 min) 0.80s; T₁(H-2 maj) 0.94s).

La variation des temps de relaxation dipôle-dipôle en fonction de la température, est beaucoup plus rapide que celle de l'effet Overhauser.¹⁶

En effet, en relation avec la variation importante du temps de corrélation τ_c de la molécule, les temps de relaxation longitudinale T₁ diminuent dans l'ensemble, d'un facteur 10 entre la température ordinaire et -90°C (Tableau 4). Les différents accroissements Overhauser par contre, restent sensiblement constants jusqu'à -90°C. Ce n'est qu'à partir de cette température que les valeurs

Tableau 8. Déplacements chimiques (ppm) des carbones des composés 3-6 en solution dans l'acétone-d, TMS en référence interne

t°C	Rota mère	3: R = H			4: R = CH ₃			5: R = H			6: R = CH ₃		
		R = CH ₃	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C ₁₃	C ₁₄	C ₁₅	>C=O	
3	+30	a	—	47.2	28.0	133.0	125.4	124.4	127.5	116.4	142.2	—	159.9
3	-30	b	—	44.8	27.4	132.4	126.3	124.1	127.8	110.0	142.0	—	157.8
4	-30		24.0	49.0	29.1	132.2	125.0	123.5	127.5	116.9	144.0	—	168.7
5	+30	a	—	46.3	23.4	27.6	128.0	129.7	124.4	126.2	122.4	137.4	162.0
5	+30	b	—	40.4	22.7	27.6	129.0	130.0	124.4	127.1	117.3	138.0	160.9
6	+30		23.1	44.0	24.5	27.3	132.6	128.8	124.9	126.2	125.0	139.9	169.2
6	-30	a	24.1	46.7	24.2	27.2	130.5	129.2	125.2	125.7	124.2	138.8	169.8
6	-30	b	23.1	42.8	24.6	27.2	133.8	128.9	125.2	126.7	125.5	140.0	169.6

Fig. 5. Spectre ¹³C de la N-formyl indoline en solution dans l'acétone d₆ à température ordinaire (Référence TMS).

diminuent, en accord avec l'augmentation importante du temps de corrélation de la molécule, lorsque l'on s'approche de la température de congélation de la solution.¹⁷ Néanmoins, malgré leur diminution en valeur absolue, les pourcentages restent significatifs.

On pourrait s'attendre à ce que le temps de relaxation du proton H-2, dans le conformère majoritaire, soit plus court que dans le conformère minoritaire, du fait de la relaxation intramoléculaire avec le CH₃. C'est effectivement ce que l'on observe à -110°C. Mais la différence $T_1(\text{H-2 min}) - T_1(\text{H-2 maj}) = 0.1\text{ s}$ est faible et peu significative étant donné les erreurs expérimentales importantes dans les mesures de temps de relaxation.

Pour cette raison, la détermination des temps de relaxation ne peut, dans ce cas, être utilisée comme critère d'attribution.

Les mesures d'énergie d'activation, caractérisant la rotation du groupement acétyle, faites en proton et en carbone 13, sont en bon accord. La dispersion des valeurs

est cependant moins grande en ¹³C. En effet, pour des ΔG_i^\ddagger faibles (<12 kcal/mole) les températures de coalescence sont plus aisément atteintes en ¹³C, du fait des valeurs importantes des $\Delta\nu$. Cet avantage du ¹³C sur le proton disparaît, par contre, pour des ΔG_i^\ddagger élevés.¹⁸ Une autre source d'erreur, dans la mesure de ΔG_i^\ddagger en proton, provient des valeurs de $\Delta\nu$. On remarque, en effet, dans le cas de 2, que l'écart $\Delta\nu\text{-H-2}^\ddagger$ (Tableau 1) varie de 0.18 ppm à 0.14 ppm, lorsque la température s'abaisse de -85°C à -100°C. Le problème se pose donc, de savoir quelle valeur de $\Delta\nu\text{H}$; utiliser pour le calcul de ΔG_i^\ddagger . Cette variation résulte sans doute d'un effet de solvant, la complexation soluté-solvant étant d'autant plus forte que la température est plus basse.

Enfin, une différence notable existe entre les valeurs $\Delta\nu\text{H-2}$ et $\Delta\nu\text{H-5}$ (respectivement 0.14 ppm et 0.06 ppm). Cet écart peut provenir, soit d'une dissymétrie dans la géométrie de la molécule, soit d'une différence de densité électronique pour chacun des hydrogènes H-2 et H-5,

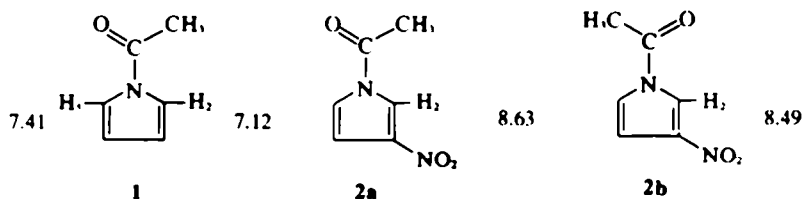
dans les deux rotamères. Nous retenons la deuxième hypothèse. En effet il existe également des écarts $\Delta\nu_{C-2}$ et $\Delta\nu_{C-5}$ légèrement différents (respectivement 3.5 et 2.9 ppm). A partir de la valeur $(\Delta\nu_{C-2}) - (\Delta\nu_{C-5}) = 0.6$ ppm on évalue une différence de densité électronique de 3.37×10^{-6} e qui conduirait à un écart calculé $(\Delta\nu_{H-2}) - (\Delta\nu_{H-5})$ de 6 Hz, en prenant les valeurs couramment retenues: 160 ppm/e en ¹³C et 16 ppm/e en ¹H.¹⁹ Cette valeur n'est pas en contradiction avec la valeur expérimentale $(\Delta\nu_{H-2}) - (\Delta\nu_{H-5})$ de 8 Hz.

La N-formyl indoline est un excellent exemple de composé qui, bien que possédant un spectre décoalescé à température ordinaire, donne lieu au phénomène de transfert de saturation et d'aimantation. Ceci montre clairement, qu'un échange lent au sens du "déplacement chimique" n'est pas obligatoirement lent au sens de "la relaxation". Ce cas est assez fréquent lorsque les protons ont une grande différence de déplacement chimique dans les deux formes en échange: dans 3, $\Delta\nu_{H-8}$ est de 200 Hz dans le toluène d. Etant donné que ΔG_e et τ_c sont élevés, les temps de relaxation T₁ restent longs devant τ , le temps de vie moyen des rotamères, et ce même dans un domaine de température où $t < \tau_c$. Dans l'utilisation de l'effet Overhauser en analyse conformationnelle, il est donc indispensable de s'assurer de la zone d'échange (valeur de T₁ par rapport à τ) dans laquelle s'effectue l'expérience.

La variété des modèles étudiés et la détermination sans ambiguïté de la position des signaux dans les deux rotamères aussi bien en ¹H qu'en ¹³C permet une discussion détaillée des effets de champ du carbonyle.

On constate en premier lieu, que pour des situations analogues par rapport au carbonyle, les protons H-2 et H-5 n'apparaissent pas influencés de la même manière dans 1 et 2.

En effet dans 1, H-5 cis par rapport au carbonyle est plus déblindé que H-2 (trans par rapport au carbonyle). Dans 2, par contre, H-2 du conformère b (cis par rapport au carbonyle) est plus blindé que H-2 du conformère a (trans par rapport au carbonyle).



Ceci n'est pas inattendu si l'on considère les différences de délocalisation électronique dans les divers groupements amides.

Si on examine maintenant les amides $\alpha - \beta$ insaturés, on démontre, à l'aide des mesures d'effet Overhauser, que le proton péri (H-8 dans 3) est, dans le conformère a, beaucoup plus déblindé que dans le conformère b: $(\delta H-8)^a - 8.22$ ppm (Tol), 8.30 ppm (Acét); $(\delta H-8)^b = 6.4$ ppm (Tol), 7.35 ppm (Acét).

Pour les autres composés 4, 5, 6 les attributions sont faites en utilisant ce critère (Tableau 6). On aurait pu également se baser sur le déplacement chimique des protons du groupement R (H ou CH₃) qui, du fait de l'anisotropie du cycle aromatique, devraient être plus déblindés dans le rotamère b que dans a. C'est effectivement ce qui est observé lorsque R = H (3 et 5) et lorsque R = CH₃, (4). Par contre, pour le composé 6, (R = CH₃), en

solution dans l'acétone, on obtient l'ordre inverse $(\delta CH_3)^a = 2.3$ ppm; $(\delta CH_3)^b = 2.2$ ppm). Par ailleurs, en solution dans l'acétone, on constate un déblindage des protons du CH₂-2 dans les rotamères a des composés formylés 3 $\Delta\nu^a = 0.19$ ppm et acétylé 6 $\Delta\nu^a = 0.10$ ppm. Ce déblindage des protons situés dans l'axe du carbonyle se retrouve dans la N-acétyl l.-proline, comme nous le verrons dans le mémoire suivant et peut être rapproché du déblindage de H-2 dans le conformère 2a. Par contre, pour des situations similaires, il n'existe aucune différence de déplacement chimique entre les CH₂-2 des formes a et b de 4 et 5. Ainsi les attributions basées sur les effets d'anisotropie, sont souvent ambiguës: il s'y ajoute soit des effets de solvant, soit des changements structuraux qui rendent les comparaisons délicates, même au sein d'une série apparemment cohérente. Pour 6 par exemple, le cycle saturé pouvant adopter différentes conformations, il est vraisemblable que le groupement acétylé est hors du plan moyen de la molécule, ce qui minimise les interactions stériques du CH₃ et des protons adjacents. La valeur $\Delta\nu^a$ du proton H-9, nettement plus faible dans ce composé que dans les autres, confirme cette hypothèse.

Le déblindage du proton péri est, dans les rotamères 3a, 4a, 5a, particulièrement important. De même l'écart $\Delta\nu^a$ pour ce même proton, est dans l'ensemble au moins égal à 50 Hz. Cette valeur est très nettement supérieure aux écarts analogues observés dans les dérivés acétylés du pyrrole (de l'ordre de 20 à 30 Hz). Il est vraisemblable qu'il existe un effet autre que l'effet d'anisotropie du carbonyle et l'effet de solvant pour expliquer ces valeurs. Les protons péri dans tous ces dérivés sont très proches du carbonyle (pseudocycle à 6) et il existe sans doute une forte répulsion entre les électrons des paires libres de l'oxygène amidique et ceux de la liaison C-H péri.

Les CH₂-2 des deux rotamères a et b ne sont bien différenciés que dans le toluène d. Ce solvant, se comportant sensiblement comme le benzène, induit, pour chacun des quatre composés 3-6, un fort blindage pour le CH₂-2

du conformère a. Cet effet de solvant, particulièrement net dans ce type d'amides, a parfois été utilisé comme critère d'attribution.⁹ On peut remarquer à cet égard un blindage considérable des protons H-8 (ou H-9) dans les rotamères b, en accord avec la géométrie retenue habituellement pour le complexe de collision entre les solvants benzéniques et ces molécules carbonylées.²⁰

Les spectres ¹³C des composés 1 et 2 indiquent clairement un blindage plus important des carbones du cycle, cis par rapport au carbonyle (C-5 dans 2a, C-2 dans 2b). Ce résultat se retrouve également dans les amides 3 à 6 ou $\delta C-2^a > \delta C-2^b$. Ainsi l'hypothèse selon laquelle un carbone cis par rapport au carbonyle est plus blindé qu'un carbone trans² semble bien vérifiée pour ces carbones dans lesquels les phénomènes de compression stérique sont faibles.

Il n'en est pas de même pour les carbones péri des

dérivés 3-5. En effet, on constate que dans les dérivés formylés les carbones C-8 dans 3 et C-9 dans 5 sont plus déblindés dans le rotamère a: ($\delta\text{C-peri}$)^a > ($\delta\text{C-peri}$)^b. Dans 6 par contre, on obtient l'ordre inverse. La répulsion électronique entre le carbonyle et le CH-péri est sans doute plus grande dans les dérivés formylés, mieux conjugués que les dérivés acétylés. La proximité de l'oxygène du carbonyle et du proton péri s'accompagne d'une polarisation de la liaison CH qui pourrait se traduire par une diminution de la densité de charge sur le carbone péri. Ce phénomène devrait pouvoir être interprété à partir de la théorie de Batchelor.²⁵

En résumé, l'ensemble de ces déterminations montre qu'il n'existe pas, à notre connaissance, d'explication satisfaisante de l'origine des différences de fréquences de résonance d'un même proton ou d'un même carbone dans les deux rotamères décoalescés des amides. Ces écarts résultent vraisemblablement de la superposition de plusieurs effets. Nous nous proposons, dans une étude ultérieure, de déterminer la nature de ces effets ainsi que leur importance relative. Ceci pourrait conduire à des critères d'attribution utilisant les déplacements chimiques des carbones dans les systèmes concernés par des phénomènes d'échange conformationnel.

Pour l'instant, il semble donc nécessaire, chaque fois que cela est possible, d'utiliser une méthode d'attribution sans ambiguïté telle que l'effet Overhauser dans l'analyse conformationnelle des amides et sans doute d'examiner avec prudence un certain nombre de résultats de la littérature.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les N-acétyl pyrrole et N-acétyl nitro-3 pyrrole (f: 66') ont été obtenus par acétylation des pyrroles correspondants à l'aide du chlorure d'acétyle.²¹ Le nitro-3 pyrrole a été préparé par la méthode décrite dans la littérature.^{22,23} La séparation entre les nitro-2 et 3 pyrroles a été effectuée par entraînement à la vapeur d'eau. Le résidu de l'entraînement, enrichi en nitro-3 pyrrole, a été purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant benzène). Les N-acyl-indolines et tétrahydroquinoléines ont été préparées selon les synthèses décrites dans la littérature.⁹

Les spectres de proton ont été enregistrés en balayage de fréquence sur un appareil Varian HA100. Le second champ de radiofréquence nécessaire aux expériences de double irradiation est fourni par un générateur basse fréquence Hewlett-Packard modèle 200 AB. L'intensité du champ de radiofréquence est mesurée à l'aide de l'oscilloscope incorporé dans l'appareil. Les déplacements chimiques sont obtenus par lecture directe sur le fréquencemètre de l'appareil (précision ± 1 Hz). Dans les expériences à température variable, la température a été mesurée à l'aide de l'échantillon de méthanol (Varian) et les abaques correspondants (précision $\pm 1^\circ\text{C}$). Nous estimons la précision des mesures de températures de coalescence à $\pm 2^\circ\text{C}$.

Les solutions utilisées pour les expériences d'effet Overhauser ont été soigneusement filtrées et dégazées sous vide à très basse température. La concentration est en général de l'ordre de 10%. Pour la mesure des effets Overhauser nous avons procédé selon la méthode décrite par Bell et Saunders.²⁴ La précision des mesures d'effet Overhauser est de l'ordre de ± 3 à $\pm 5\%$.

Les mesures de temps de relaxation des protons ont été faites sur un appareil Varian XL100 12 WG équipé pour l'enregistrement de spectres en FT proton. La séquence d'impulsions choisie est la séquence habituelle (90°, T ∞ , 180°, t, 90°). La précision sur les valeurs des T, est d'environ 10%. Le même échantillon dégazé et scellé sous vide a servi aux mesures d'effet Overhauser et aux mesures de temps de relaxation.

Les spectres ¹³C ont été enregistrés sur les appareils Varian XL 100 12 WG et JEOL PS 100 du Centre de Spectrochimie de la Faculté des Sciences de Paris VI. La mesure de la température dans les expériences à froid a été faite en utilisant un échantillon de référence (furfural), selon la technique décrite par Combrisson et Prange.²¹

Remerciements—Nous tenons à exprimer nos très vifs remerciements à Madame C. Garbay-Jaureguiberry et Monsieur R. Oberlin pour la synthèse des produits.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹A. H. Lewin et M. Frucht, *Org. Mag. Res.* **7**, 206 (1975).
- ²W. McFarlane, *J. C. S. Chem. Comm.* 418 (1970); G. C. Levy et G. L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4847 (1972).
- ³F. A. L. Anet, A. J. R. Bourn, P. Carter et S. Winstein, *Ibid.* **87**, 5250 (1970).
- ⁴M. Frucht et A. H. Lewin, *Tetrahedron Letters* 3307 (1970).
- ⁵J. K. Saunders et R. A. Bell, *Canad. J. Chem.* **48**, 512 (1970).
- ⁶S. Combrisson, B. Roques, P. Rigny et J. J. Basselier, *Canad. J. Chem.* **49**, 904 (1971).
- ⁷W. E. Stewart et T. H. Siddall, *Chem. Rev.* **70**, 517 (1970).
- ⁸K. I. Dahlquist et S. Forsen, *J. Phys. Chem.* **73**, 4124 (1969); D. N. Pinder, *Ibid.* **77**, 567 (1973); J. Matsuo et J. Shosenji, *J. C. S. Chem. Comm.* 501 (1969); L. Pappalardo, J. Elguero et C. Marzin, *C. R. Acad. Sci.* **277**, 1163 (1973).
- ⁹K. Nagarajan et M. D. Nair, *Tetrahedron* **23**, 4493 (1967); K. Nagarajan, M. D. Nair et P. M. Pillai, *Ibid.* **23**, 1683 (1967); A. M. Monro et M. J. Sewell, *Tetrahedron Letters* 595 (1969); O. Buchardt, P. L. Kumler et C. Lohse, *Acta Chem. Scand.* **23**, 1155 (1969); R. A. Y. Jones, A. R. Katritzky et B. B. Shapiro, *Tetrahedron* **26**, 721 (1970); A. M. Monro et M. J. Sewell, *J. Chem. Soc. (B)* 1227 (1971); G. V. Garner, O. Meth-Cohn et H. Suschitzky, *J. Chem. Soc. (C)* 1234 (1971); M. J. Haddadin et A. A. Jarrar, *Tetrahedron Letters* 1651 (1971); J. Elguero, A. Fruchier, L. Knutsson, R. Lazaro et J. Sandström, *Canad. J. Chem.* **52**, 2744 (1974).
- ¹⁰K. I. Dahlquist et A. B. Hörnfeldt, *Tetrahedron Letters* 3837 (1971).
- ¹¹J. H. Noggle et R. F. Shimer, *The Nuclear Overhauser Effect*, Academic Press, New York (1971); R. A. Bell et J. K. Saunders, *Topics in Stereochemistry*, **7**, 2 (1973).
- ¹²C. Jaureguiberry, L. Lacombe et B. P. Roques, *Tetrahedron Letters* 4181 (1973).
- ¹³S. Forsen et R. A. Hoffman, *Acta Chem. Scand.* **17**, 1787 (1963); *J. Chem. Phys.* **39**, 2892 (1963); *Ibid.* **45**, 2049 (1966).
- ¹⁴R. Freeman et H. D. W. Hill, *J. Chem. Phys.* **54**, 3367 (1971); J. Birdsall et J. Feeney, *J. C. S. Chem. Comm.* 316 (1972).
- ¹⁵D. J. Chadwick, G. D. Meakins et E. E. Richards, *Tetrahedron Letters* 3184 (1974).
- ¹⁶P. Balaran, A. A. Bothner-By et J. Dadok, *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 4017 (1972).
- ¹⁷E. D. Becker, *High Resolution NMR* p. 204. Academic Press, New York (1969).
- ¹⁸B. P. Roques, S. Combrisson et F. Wehrli, *Tetrahedron Letters* 1047 (1975).
- ¹⁹J. B. Stothers, *Carbon 13 NMR Spectroscopy*. Academic Press, New York (1972).
- ²⁰M. L. Martin, J. C. Roze, G. J. Martin et P. Fournari, *Tetrahedron Letters* 3407 (1970).
- ²¹C. Dennstedt, *Ber.* **16**, 2353 (1883).
- ²²A. R. Cooksey, K. J. Morgan et D. P. Morrey, *Tetrahedron* **26**, 5105 (1970).
- ²³K. J. Morgan et D. P. Morrey, *Ibid.* **22**, 57 (1966).
- ²⁴R. A. Bell et J. K. Saunders, *Canad. J. Chem.* **48**, 1114 (1970).
- ²⁵S. Combrisson et T. Prange, *J. Magn. Res.* **19**, 108 (1975).
- ²⁶J. G. Batchelor, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 3410 (1975).