

## Configuration et Conformation en Solution de Quelques $\alpha$ -Hydroxyiminocétones Cycliques

Jean BERNADOU\* et Monique BONNAFOUS

Laboratoire de Pharmacie Chimique, Université Paul Sabatier, 31077 Toulouse Cedex, France

(Manuscrit reçu le 9 Novembre, 1978)

**Synopsis.** Les dérivés  $\alpha$ -hydroxyiminés des cyclanones en  $C_6$  (un isomère),  $C_8$  (deux isomères) et  $C_{12}$  (un isomère) ont tous la configuration *anti* ; la conformation est variable selon la taille du cycle: *s-cis* pour le terme en  $C_6$ , *s-cis* ou *s-trans* pour les termes en  $C_8$ , *s-trans* pour le terme en  $C_{12}$ .

Les configurations et les conformations en solution de certaines  $\alpha$ -hydroxyiminocétones  $RC(NO)COR'$  sont encore discutées: ainsi pour la benzile-monoxime  $Z(R=R'=C_6H_5)$  Sadler<sup>1)</sup> et Armand<sup>2)</sup> proposent une conformation *s-cis*, Cherry<sup>3)</sup> et Pigenet<sup>4)</sup> une conformation *s-trans*; Kataoka<sup>5)</sup> attribue à l'hydroxyimino-2 cyclohexanone ( $R-R'=(CH_2)_4-$ ) la configuration *Z* et Ferris<sup>6)</sup> la configuration *E*.

Dans le cas des benzile-monoximes *Z* et *E* et de leurs dérivés dichlorés en para, nous avons déjà démontré une conformation de type *s-trans*.<sup>7)</sup>

En série cyclique nous reprenons ici les travaux de Kataoka sur les dérivés  $\alpha$ -hydroxyiminés de la cyclohexanone (un seul isomère: **1**), la cyclooctanone (deux isomères: **2** et **3**) et la cyclododécane (un seul isomère **4**); grâce à une analyse en spectroscopie infra-rouge complétée par l'étude de la complexation avec le  $Cu^{2+}$  et des réactions de réarrangement de Beckmann, nous confirmons pour **2** et **4** la configuration *E* annoncée en précisant leur conformation (*s-trans*) et nous proposons pour **1** et **3** une configuration *E* et

une conformation *s-cis* (Tableau 1).

**Spectroscopie Infrarouge.** Des solutions de concentrations variées sont analysées (Tableau 2) : l'intensité relative des bandes O—H libre et O—H lié, les premières augmentant au dépens des secondes par dilution, traduit pour les quatre dérivés étudiés l'existence de liaisons hydrogènes intermoléculaires; celles-ci n'intéressent pas le groupe carbonyle (une seule bande C=O libre) ; elles sont difficilement rompues par dilution pour **1** et **3** et beaucoup plus facilement pour **2** et **4**. Ceci correspond (Tableau 2):

— dans le premier cas à des constantes d'association élevées ( $K_2=750$  pour **1** et 110 pour **3**) que l'on peut rapprocher de celle de l'isonitrosocamphre *E* ( $K_2=150$ ) de structure bien définie (*s-cis E*)<sup>8,9)</sup> et qui se présente en solution suffisamment concentrée sous forme de dimères fermés A (Tableau 3); ces résultats

TABLEAU 1. STRUCTURES

Configuration	<i>E</i>	<i>E</i>
Conformation	<i>s-cis</i>	<i>s-trans</i>
Produit	<b>1</b> et <b>3</b>	<b>2</b> et <b>4</b>

TABLEAU 3.

Formes d'association en solution

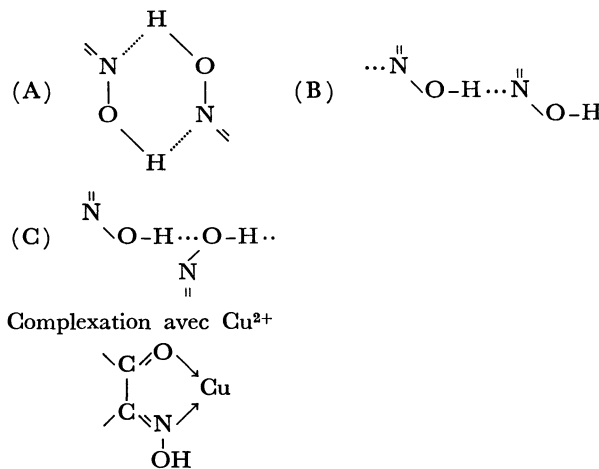


TABLEAU 2. RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX

	F °C	Infrarouge				Bandes CO lib.	Conste d'associat. $K_2$ (d)	Com- plexat. avec Cu <sup>2+</sup>
		Bandes OH <sup>a)</sup>						
		lib. (conc. 0,100M) <sup>b)</sup>	lié (conc. 0,001M) <sup>c)</sup>	lib.	lié			
<b>1</b>	60	3560 f	3250 F	3560 m	3250 m	1715	750	+ (vert)
<b>2</b>	huile	3610 m	3310 m	3610 F	—	1715	10	— (bleu)
<b>3</b>	99	3580 f	3260 F	3590 F	3280 f	1705	110	+ (vert)
<b>4</b>	70	3580 F	3300 m	3580 F	—	1700	9	— (bleu)

a) Intensité relative des bandes: F (fort), m (moyen), f (faible). b) Cuve de 0.5 mm. c) Cuve de 50 mm. d) En solution diluée dans  $CCl_4$ , l'autoassociation des molécules étudiées peut être décrite par les équilibres (13):  $D_1 + D_1 \rightleftharpoons D_2$ ,  $D_2 + D_1 \rightleftharpoons D_3$  et  $D_{n-1} + D_1 \rightleftharpoons D_n$  avec les constantes d'équilibre:  $K_2 = x_2/x_1^2$ ,  $K_3 = x_3/x_1x_2$  et  $K_n = x_n/x_1x_{n-1}$  (dans ces expressions,  $x_1, x_2, \dots, x_n$  désignent les fractions molaires des monomolécules  $D_1$ , des dimères  $D_2$  et des différents polymères). Pour **1** et **3** nous avons vérifié expérimentalement que  $K_n = K_3 = 0$ .

TABLEAU 4. RÉARRANGEMENT DE BECKMANN

Produit	Réactif	Produit final	Référence
<b>1</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> SO <sub>2</sub> Cl + alcali dil.	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> COOH	6
	PO <sub>4</sub> H <sub>3</sub> 97%/H <sub>2</sub> O	—	5
<b>2</b>	PO <sub>4</sub> H <sub>3</sub> 97%/H <sub>2</sub> O	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOH	5
<b>3</b>	PO <sub>4</sub> H <sub>3</sub> 97%/H <sub>2</sub> O	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> COOH	5
<b>4</b>	PO <sub>4</sub> H <sub>3</sub> 97%/H <sub>2</sub> O	NC(CH <sub>2</sub> ) <sub>10</sub> COOH	5

nous permettent de proposer pour **1** et **3** une structure *s-cis E*.

— dans le deuxième cas les constantes d'association sont beaucoup plus faibles ( $K_2=10$  pour **2** et 9 pour **4**), voisines de celle mesurée pour la diacétylmonoxime ( $K_2=5$ ) qui se présente en solution suffisamment concentrée sous forme de polymères ouverts de type B ou C (Tableau 3) et de structure *s-trans E* bien définie.<sup>9</sup>) Ces résultats nous permettent de proposer pour **2** et **4** une structure *s-trans E*.

**Complexation avec le Cuivre.** Seules les  $\alpha$ -hydroxyiminocétone cycliques *s-cis E* peuvent donner avec l'ion cuivrique Cu<sup>2+</sup> un complexe vert (Tableau 3)<sup>10</sup>; c'est ce que l'on observe pour **1** et **3**; pour **2** et **4**, il n'y a pas de complexation, on observe seulement la coloration bleu pale du réactif et on doit rejeter la structure *s-cis E*.

**Réarrangement de Beckmann.**<sup>5,6,11</sup> L'obtention d'un nitrile R-CN est caractéristique d'une configuration *E*, celle d'un isonitrile R-NC d'une configuration *Z*. Pour les quatre dérivés étudiés, la réaction de réarrangement de Beckmann (Tableau 4) conduit aux acides nitriles correspondants HOCO(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>CN, ce qui est en faveur de la configuration *E*.

Ainsi nous confirmons pour **1** la structure *s-cis E* proposée par Ferris. Nous pensons que **2** et **3** sont deux isomères de configuration identique mais de conformation différente (**2**: *s-trans E*; **3**: *s-cis E*); le caractère partiel de double liaison de la liaison centrale du motif  $\alpha$ -hydroxyiminocétone confère au cycle une certaine analogie avec celui du cyclooctène pour lequel on connaît effectivement les deux isomères *s-cis* et *s-trans*.<sup>12</sup>) Enfin pour **4** nous confirmons la configuration *E* attribuée par Kataoka et proposons la conformation *s-trans*.

## Partie Experimentale

**Synthese.** *L'hydroxyimino-2 Cyclohexanone 1* a été Obtenue selon la Technique de Geissman:<sup>14</sup>) Saponification de l'éthoxycarbonyl-2 cyclohexanone (0.05 mol) par de la potasse diluée (0.06 mol) puis traitement par le nitrite de sodium (0.06 mol) en milieu sulfurique ; en même temps que la nitrosation se produit une décarboxylation qui libère **1** avec un bon rendement (90%). Le produit après extraction étherée peut être purifié par chromatographie sur colonne (silice G, solvant d'élution: butanone-ether de pétrole 6-14). C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub> calculé % C 56,69; H 7,09; N 11,02; O 25,20; trouvé % C 56,47; H 6,99; N 11,07; O 25,40; RMN  $\delta_{TMS}$ : 1,83 (4H; m), 2,55 (CH<sub>2</sub>-C(NO<sub>2</sub>H)); t), 2,75 (CH<sub>2</sub>-CO; t), 12,17 (NO<sub>2</sub>H; s).

*La Nitrosation de la Cyclooctanone a été Conduite selon des Conditions Voisines de celle de Kataoka:* La cyclooctanone (0.2 mol)

en milieu étheré chlorhydrique (0.02 mol de HCl) est traitée à 0 °C par du nitrite d'isopropyle (0.24 mol); les produits de la réaction, après neutralisation, sont extraits à l'éther puis séparés par chromatographie sur colonne de gel de silice (solvant cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1); en tête sort l'*hydroxyimino-2 cyclooctanone 2* sous forme d'une huile légèrement jaune; C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> calculé % C 61,93; H 8,39; N 9,03; O 20,65; trouvé % C 61,86; H 8,46; N 8,86; O 20,72; RMN  $\delta_{TMS}$ : 1,55 (8H; m), 2,40 (CH<sub>2</sub>-C(NO<sub>2</sub>H) et CH<sub>2</sub>-CO; 2t), 10,83 (NO<sub>2</sub>H; s). L'*hydroxyimino-2 cyclooctanone 3* qui sort ensuite de la colonne est un produit bien cristallise: F 99 °C; C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub> calculé % C 61,93; H 8,39; N 9,03; O 20,65; trouvé % C 61,85; H 8,50; N 9,02; O 20,46. RMN  $\delta_{TMS}$ : 1,53 (8H; m), 2,57 (CH<sub>2</sub>-C(NO<sub>2</sub>H)); t), 2,67 (CH<sub>2</sub>-CO; t), 11,77 (NO<sub>2</sub>H; s).

La nitrosation de la cyclododécane, conduite comme pour la cyclooctanone, mène avec un bon rendement (80%) à un seul dérivé bien cristallisé, l'*hydroxyimino-2 cyclododécane 4*: F 70 °C; C<sub>12</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> calculé % C 68,25; H 9,95; N 6,63; O 15,17; trouvé % C 68,16; H 9,84; N 6,49; O 15,40; RMN  $\delta_{TMS}$ : 1,22 (16H; m), 2,58 (CH<sub>2</sub>-C(NO<sub>2</sub>H)); t), 2,77 (CH<sub>2</sub>-CO; t), 12,48 (NO<sub>2</sub>H; s).

**Spectroscopie Infrarouge.** Spectrophotomètre Perkin Elmer 337; cuves de 0,5 et 50 mm avec fenêtres en NaCl; solvant CCl<sub>4</sub>. La détermination graphique des constantes d'association a été faite selon la méthode de Ossart.<sup>13</sup>)

**Spectrométrie de Résonnance Magnétique Nucléaire.** Spectromètre Varian T 60; Solvant DMSO-d<sub>6</sub>; concentration 5%.

**Complexes avec Cu<sup>2+</sup>.** Une pincée de produit est mise en solution dans de l'alcool à 95 °C; on rajoute quelques gouttes d'une solution aqueuse saturée d'acétate de cuivre et on note la coloration verte (formation d'un complexe) ou bleu (pas de formation de complexe).

## References

- 1) P. W. Sadler, *J. Chem. Soc.*, **1961**, 2162.
- 2) J. Armand, et J. P. Guette, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1969**, 2894.
- 3) P. C. Cherry, W. R. T. Cottrell, G. D. Meakins, et E. E. Richards, *J. Chem. Soc.*, **1968**, 459.
- 4) C. Pigenet, J. Armand, et H. Lumbroso, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1970**, 2124.
- 5) M. Kataoka et M. Ohno, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 3474 (1973).
- 6) A. F. Ferris, G. S. Johnson, F. E. Gould, et H. K. Latourette, *J. Org. Chem.*, **25**, 492 (1960).
- 7) J. Bernadou, J. P. Fayet, M. Bonnafous, et P. Mauret, *Communi. Soc. Pharm. Toulouse (France)*, 5 juillet 1978.
- 8) A. Daniel et A. A. Pavia, *C. R. Acad. Sci.*, **263**, 643 (1966).
- 9) J. Bernadou, J. P. Fayet, M. Bonnafous, et P. Mauret, *Commun. Journées Chim. Org. d'Orsay (France)*, 7—9 septembre 1977.
- 10) T. W. J. Taylor, *J. Chem. Soc.*, **1931**, 2018.
- 11) A. H. Blatt et A. Barnes, *J. Am. Chem. Soc.*, **56**, 1148 (1934).
- 12) E. L. Eliel, N. L. Allinger, S. J. Angyal, et G. A. Morrison, "Conformational Analysis," Interscience Division, J. Wiley & Sons, New York (1965).
- 13) A. Ossart, H. Sauvatre, et P. Pineau, *J. Chim. Phys.*, **64**, 953 (1967).
- 14) T. A. Geissman et M. J. Schlatter, *J. Org. Chem.*, **11**, 771 (1946).