

CONFIGURATION ABSOLUE ET DICHROÏSME CIRCULAIRE DU NITROXYDE DE LA TETRAMETHYL-2,2,5,5 HYDROXY-3 PYRROLIDINE. ETUDE COMPAREE DE LA PENTAMETHYL-2,2,3,5,5 CYCLOPENTANONE

A. COLLET, J. JACQUES,* B. CHION† et J. LAJZEROWICZ‡

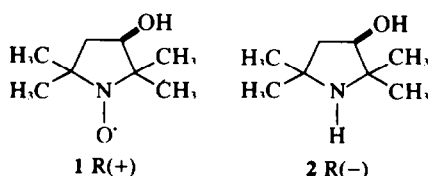
Laboratoire de Chimie organique des Hormones, †Collège de France, 11 place Marcelin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05, France, ‡ Laboratoire de Spectrométrie Physique, Université Scientifique et Médicale de Grenoble, B.P. 53 38041 Grenoble Cedex, France

(Received in France 7 March 1975; Received in the UK for publication 10 April 1975)

Résumé—La configuration absolue de la tétraméthyl-2,2,5,5 hydroxy-3 pyrrolidine oxyle-1 est déterminée grâce à la méthode d'Horeau. Le dichroïsme circulaire du composé R(+) est conforme à celui que prévoit la règle des octants, si l'on considère la molécule sous la forme demi-chaise antérieurement mise en évidence dans le cristal. On décrit la synthèse de la R(+) pentaméthyl-2,2,3,5,5 cyclopentanone, analogue du nitroxyde étudié, et pour laquelle le signe de l'effet Cotton s'interprète également par la prééminence d'une conformation où le substituant responsable de l'asymétrie adopte une position quasi-équatoriale.

Abstract—The absolute configuration of R(+) 3-hydroxy-2,2,5,5-tetramethyl-1-pyrrolidinyloxy has been determined by Horeau's method. The circular dichroism agrees with the octant rule if the molecule has the half-chair conformation found in the crystal. The synthesis of R(+) 2,2,3,5,5-pentamethyl cyclopentanone is described. The sign of the Cotton effect of this ketone (analog of the studied nitroxide) has been also interpreted considering the predominant conformation in which the substituent responsible for the chirality is in a quasi-equatorial site.

La configuration absolue du nitroxyde de la tétraméthyl-2,2,5,5 hydroxy-3 pyrrolidine 1 (précédemment dédoublée par l'intermédiaire de l'aminoalcool 2¹ a été déterminée grâce à la méthode d'Horeau.² Le dédoublement partiel de l'anhydride α -phénylbutyrique par le (+) nitroxyde-alcool 1 permet de récupérer un acide résiduel dextrogyre, ce qui conduit à lui attribuer la configuration R(+).



Les propriétés chiroptiques de ce composé nous ont paru mériter une étude particulière. S'il a en effet été montré³ pour un certain nombre de composés possédant le chromophore N—O[•] que la règle des octants permet, tout comme pour les cétones, de relier le signe de l'effet Cotton associé à la transition $n \rightarrow \pi^*$ à la configuration absolue de radicaux stables de ce type, le nitroxyde 1 représente un cas spécial: un tel système peut, en effet, posséder une certaine mobilité conformationnelle qui rend moins évidente l'interprétation de son dichroïsme circulaire. De fait, le signe de l'effet Cotton observé (Tableau 1 et Fig 1) est *inverse* de celui qu'on peut prévoir pour une structure plane de ce nitroxyde.

Cette observation rappelait évidemment les "anomalies" qui ont justifié l'étude de cyclopentanones chirales menée à bien par Ouannes et l'un de nous.⁴ Elle nous a suggéré de compléter ce travail déjà ancien par la

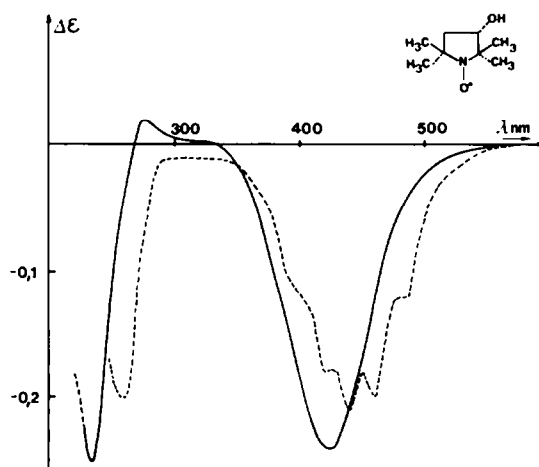


Fig 1. Dichroïsme circulaire du S(-) nitroxyde de la tétraméthyl-2,2,5,5 hydroxy-3 pyrrolidine. En pointillé, dans le cyclohexane; en trait plein, dans le méthanol.

préparation et l'étude comparative de la pentaméthyl-2,2,3,5,5 cyclopentanone optiquement active dont la géométrie est étroitement apparentée à celle du nitroxyde de la tétraméthyl-2,2,5,5 hydroxy-3 pyrrolidine.

La préparation de la pentaméthylcyclopentanone à partir du (+) α -pinène est résumée dans le Schéma 1.

Les Figs 2 et 3 donnent les courbes de dichroïsme circulaire des tétraméthyl-2,2,3,5 et pentaméthyl-2,2,3,5,5 cyclopentanones 11 et 13. De même que pour le nitroxyde 1 l'application de la règle des octants à ces molécules supposées planes laisse prévoir un effet Cotton opposé à celui qu'on observe.

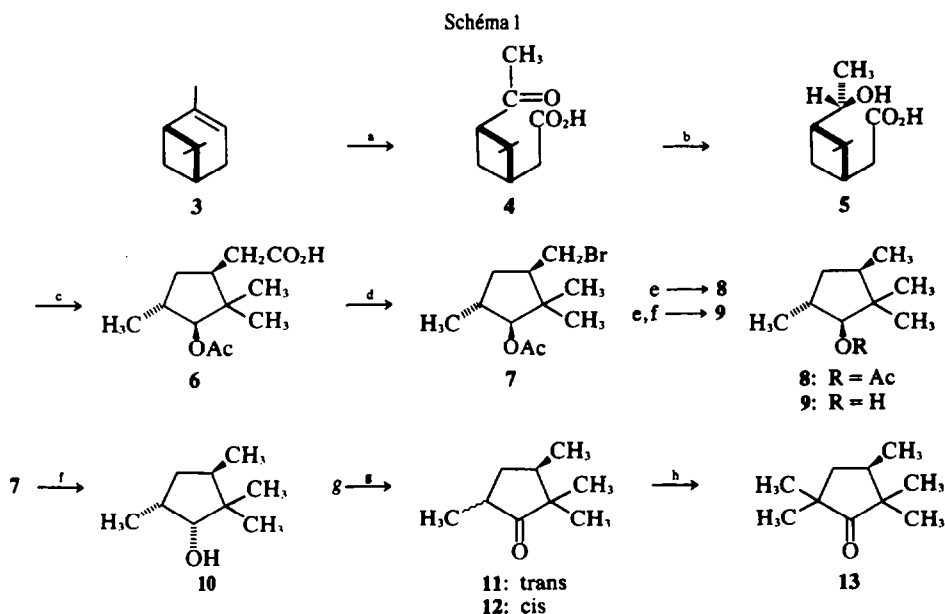
Le cas de la cétone tétraméthylée-2,2,3R,5R a été déjà discuté.⁴ Le calcul *a priori* de ses conformations les plus

*Groupe de recherche du C.N.R.S. No. 20, associé au Collège de France.

Tableau 1. Dichroïsme circulaire et absorption isotrope du S(-) nitroxyde de la tétraméthyl-2,2,5,5 hydroxy-3 pyrrolidine

Méthanol				Cyclohexane			
DC		absorption isotrope		DC		absorption isotrope	
λ (nm)	$\Delta\epsilon$	λ (nm)	ϵ	λ (nm)	$\Delta\epsilon$	λ (nm)	ϵ
(a)				(b)			
235	-0.25	232	3500	250	-0.20	237	3600
275	+0.02(t)						
				420	-0.18		
				440	-0.21	436	6.15
422	-0.24	412	6.44	460	-0.20		
				487	-0.12*		

*épaulement (t) valeur approximative (a) $c = 1.4$ g/l (b) $c = 0.38$ g/l et 0.63 g/l.



a: à partir d'un pinène d'Alep, $\alpha_{D}^{25} = +39.6^\circ$ ($l = 10$ cm)¹⁰; b: réf¹¹; c: réf^{5,6}; d: Br₂, HgO^{7,8}; e: N₂H₄, Pd/C⁹; f: LiAlH₄. Le traitement de 7 par LiAlH₄ conduit directement au mélange de 9 et 10, sans doute à cause de AlBr₃ formé; g: Cr₂O₇²⁻. Dans les mêmes conditions 10 n'est pas oxydé; h: NaNH₂, Me₂SO.

probables conduit à prévoir un effet Cotton positif du fait de la contribution dans ce sens de formes enveloppes ou demi chaises énergétiquement privilégiées.

En schématisant, on peut dire que c'est pour celles-ci qu'on trouve le minimum de substituants en position axiale (ou quasi-axiale). Un calcul *a priori* de l'itinéraire de pseudo-rotation (qui n'a d'ailleurs pas été fait dans le cas de la pentaméthylcyclopentanone) n'est pas actuellement envisageable pour le nitroxyde 1 qui nous intéresse directement, faute, en particulier, de données concernant les barrières de rotation autour de la liaison C—NO'.

La détermination de la structure aux rayons X¹ de ce nitroxyde 1, ainsi que celle de plusieurs autres nitroxydes substitués dans la même position, nous indique que le cycle pyrrolidinique adopte préférentiellement une conformation demi chaise. Dans la Fig 4 nous avons représenté, en visant dans l'axe de la liaison N—O', les projections de ces différentes molécules de même configuration absolue telles qu'elles nous sont fournies par l'étude radiocristallographique.^{13,14} Le fait que cette conformation favorisée existe pour des structures

moléculaires et cristallines variées rend encore plus probable, dans le cas de 1, sa prépondérance en solution. Cette donnée est alors en excellent accord avec l'hypothèse selon laquelle c'est la "deuxième sphère"¹⁵ qui, comme pour les cyclopentanones substituées, détermine le signe de l'effet Cotton observé. Il est apparent, pour le nitroxyde de la tétraméthyl-2,2,5,5 hydroxy-3 pyrrolidine R(+) écrit en diagramme d'octant, que la plus grande partie du squelette hydrocarboné se place dans un secteur positif (Fig 5).

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris au banc Kofler, les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin Elmer 141, et le dichroïsme circulaire enregistré sur Dichrographe II Roussel-Jouan. Les spectres de RMN (CDCl₃, δ TMS interne = 0, s = singulet, d = doublet, m = multiplet) ont été enregistrés sur Varian HA 100 ou Perkin Elmer R 12. Les spectres IR ont été pris sur Perkin Elmer 337. L'analyse des mélanges réactionnels et la pureté des produits obtenus ont été généralement contrôlées par c.p.v. (Varian Aerograph ou Perkin Elmer F 7). Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S.

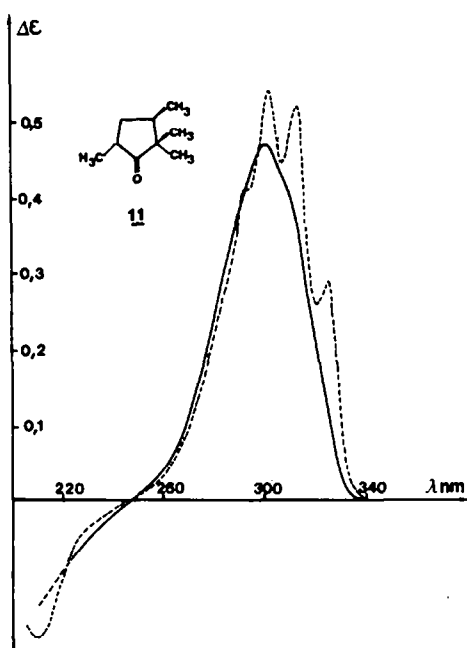


Fig 2. Dichroïsme circulaire de la 3R, 5R (-) tétraméthyl-2,2,3,5 cyclopentanone: en pointillé dans le cyclohexane; en trait plein dans le méthanol.

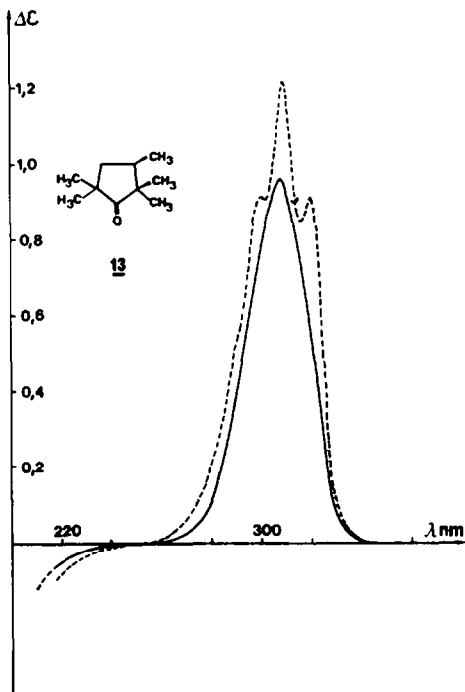


Fig 3. Dichroïsme circulaire de la R (+) pentaméthyl-2,2,3,5,5 cyclopentanone. En pointillé, dans le cyclohexane; en trait plein, dans le méthanol.

Tous les composés pour lesquels apparaît le mot "Analyse" ont fourni pour les éléments figurant entre parenthèses des résultats analytiques correspondant à la formule à ±0.2% au plus.

Détermination de la configuration absolue du nitroxyde-alcool 2 par la méthode d'Horeau (effectuée par les soins de Mille A. Nouaille, que nous remercions vivement). Un échantillon de nitroxyde 2, $[\alpha]_{578}^{25} = +57^\circ$, $[\alpha]_{546}^{25} = +81^\circ$, $[\alpha]_{564}^{25} = -307^\circ$ (MeOH, $c = 0.6$) (pureté optique environ 89%) soumis à la méthode de dédoublement partiel² donne un acide résiduel (+). Rendements: optique corrigé = 33%, d'estérification = 100%. On en déduit la configuration absolue R(+).

Acide 1S, 3S, 4R (-) acétoxy-3 triméthyl-2,2,4 cyclopentane acétique 6. 25 g d'acide (-) pinolique 5¹¹ $[F = 119^\circ]$, $[\alpha]_{576}^{25} = -27^\circ$ (EtOH, $c = 1.2$) après recristallisation dans l'eau] abandonnés 40 h à 30° avec 150 ml d'acide acétique et 12 ml d'acide sulfurique fournissent 21.5 g d'acide transposé. Recristallisé dans l'hexane à -20°: 14.6 g, $F = 88^\circ$, $[\alpha]_{578}^{25} = -59.5^\circ$ (EtOH, $c = 1.7$) RMN: OCOCH₃ (1) $\delta = 2.07$ (s); H (1) $\delta = 4.60$ (d), $^3J_{1,5} = 8$ Hz; C(CH₃)₂ (2) $\delta = 0.77$ (s) et 0.93 (s); CH₃ (5) $\delta = 1.0$ (d).

1R, 3R, 5S (-) Acétoxy-1 bromométhyl-3 triméthyl-2,2,5 cyclopentane 7. Un mélange de 3.3 g d'acide 6 et 4.18 g de HgO rouge dans 25 ml de CCl₄ est porté à reflux avec agitation magnétique. Le chauffage étant coupé, on ajoute, goutte à goutte, une solution de 0.8 ml de Br₂ dans 5 ml de CCl₄, de manière à maintenir le reflux. Le chauffage est rétabli pendant 30 min après

la fin de l'addition de Br₂. Après refroidissement les sels mercuriques sont séparés, le filtrat lavé à HCl dilué, à l'eau, à la soude et enfin à l'eau. On sèche sur Na₂SO₄ et évapore à sec sous vide. On obtient 3.03 g (80%) d'huile pure en CPV (Carbowax 1%, 110°), $[\alpha]_{578}^{25} = -54^\circ$ (EtOH, $c = 1.2$), $n_D^{25} = 1.480$, utilisée telle quelle pour la suite. Un échantillon analytique est obtenu par distillation; $Eb_{1,5} = 100^\circ$, $n_D^{25} = 1.479$, $[\alpha]_{578}^{25} = -57.6^\circ$ (EtOH, $c = 0.1$) Analyse: C₁₁H₁₉BrO₂. RMN: OCOCH₃ (1) $\delta = 2.06$ (s); H (1) $\delta = 4.52$ (d) $^3J_{1,5} = 8$ Hz; C(CH₃)₂ (2) $\delta = 0.80$ (s) et 1.00 (s); CH₂Br (3) $\delta = 3.5$ (m); CH₃ (5) $\delta = 1.035$ (d) $^3J = 6$ Hz.

1R, 3R, 5S (-) Tétraméthyl-2,2,3,5 cyclopentanol 9. Un mélange de 2.45 g de bromure 7 et 1 g de Pd/C 5% dans 20 ml d'éthanol est porté à reflux. On y ajoute, en 20 min, 5 ml d'hydrate d'hydrazine; après 30 min, on ajoute à nouveau 2 ml d'hydrazine, puis 1 ml au bout de 50 min. Après 1 h (au total) le catalyseur est séparé, lavé à l'alcool, puis à l'éther. Les phases organiques sont reprises par l'eau, extraites à l'éther. Après lavage à HCl dilué, à l'eau, séchage sur Na₂SO₄ et évaporation à sec en terminant sous vide à froid, on isole 1.34 g d'un mélange d'acétate 8 (94%) et d'alcool 9 (6%) d'après la CPV (QF, 10%, 120°) et la RMN. Ce mélange a $n_D^{25} = 1.439$ et $[\alpha]_{578}^{25} = -60^\circ$ (EtOH, $c = 1$). RMN de 8: OCOCH₃ (1) $\delta = 2.05$ (s); H (1) $\delta = 4.56$ (d), $^3J_{1,5} = 9$ Hz; C(CH₃)₂ (2) $\delta = 0.72$ (s) et 0.89 (s); CH₃ $\delta = 0.89$ (d) CH₃ $\delta = 1.04$ (d) $^3J = 6.5$ Hz. On

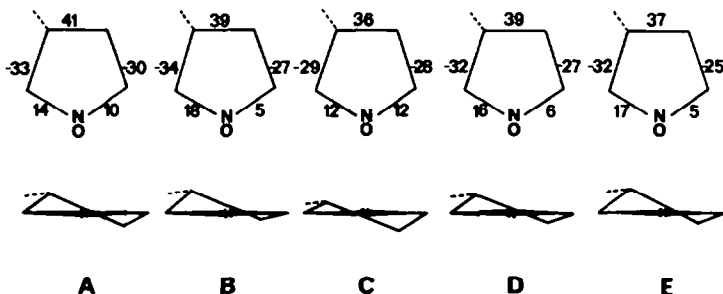


Fig 4. Conformation dans les cristaux de différents nitroxydes de tétraméthyl-2,2,5,5 pyrrolidines substituées en 3. En haut, angles dièdres formés par les liaisons du cycle; en bas, projection du cycle sur un plan perpendiculaire à la liaison N-O: A, B, C: tétraméthyl-2,2,5,5 pyrrolidine oxyle carboxamide-3 (A: dans le cristal d'énantiomère pur; B, C: dans le cristal de racémate). D = acide correspondant; E = nitroxyde-alcool 1.

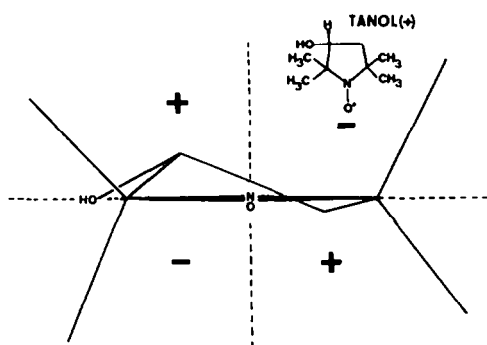


Fig 5. Diagramme d'octant de la R (+) tétraméthyl-2,2,3,5 hydroxy-3 pyrrolidine oxyle-1.

ajoute 1.3 g de ce produit dans 5 ml d'éther, à 0°, à une suspension de 270 mg de LiAlH_4 dans 5 ml d'éther. Après 30 min à l'ambiante, le mélange est hydrolysé et repris par H_2SO_4 dilué; on extrait à l'éther, 935 mg de 9 (92%), $n_D^{25} = 1.4525$, $[\alpha]_{D}^{25} = -55^\circ$ (EtOH, $c = 0.7$). D'après la CPV (QF, 10%) et la RMN, ce produit est exempt de l'alcool épimère 10. RMN: H (1) $\delta = 3.12$ (d), $^3J_{1,5} = 8$ Hz; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (2) $\delta = 0.65$ (s) et 0.89 (s); CH_3 (3) $\delta = 0.81$ (d), $^3J = 6$ Hz; CH_2 (4) $\delta = 1.04$ (d), $^3J = 6.2$ Hz.

3R, 5R (-) tétraméthyl-2,2,3,5 cyclopentanone 11. On traite 815 mg d'alcool 9 dans 3 ml d'éther agités magnétiquement et refroidis dans la glace par 4 ml de réactif oxydant.^{12*} Après 1 h à l'ambiante et traitement usuel, on isole 633 mg (82%) de cétone 11 pure en CPV (QF, 10%), et en particulier exempt de son épimère 12. $[\alpha]_{D}^{25} = -1.5^\circ$, $[\alpha]_{D}^{25} = +19^\circ$, $[\alpha]_{D}^{25} = +101^\circ$ (MeOH, $c = 1.1$) $n_D^{25} = 1.4392$. RMN: ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (2) $\delta = 0.86$ (s) et 1.00 (s); CH_3 (3) $\delta = 0.98$ (d), $^3J = 6.4$ Hz; CH_2 (5) $\delta = 1.09$ (d), $^3J = 7.2$ Hz; H (5) $\delta = 2.30$ (m). UV $[\lambda(\text{nm})/\epsilon]$: Méthanol 292/35; cyclohexane 299/29; 309/25 (ép); 322/14 (ép). DC $[\lambda(\text{nm})/\Delta\epsilon]$: Méthanol ($c = 11.1$ g/l) 301.5/+0.47; cyclohexane ($c = 10.2$ g/l) 293/+0.41; 302.5/+0.54; 313.5/+0.52; 326/+0.29.

* $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$, $2\text{H}_2\text{O}$: 25 g, H_2SO_4 : 18.75 cm^3 , eau Q.S pour 125 cm^3 .

3R (+) Pentaméthyl-2,2,3,5,5 cyclopentanone 13. On lave 500 mg d'une suspension à 50% de NaNH_2 dans le toluène avec 3 fois 1 ml d'éther et, sous azote, on ajoute, en une fois, 457 mg de la cétone 11 dans 7 ml d'éther, porte à léger reflux avec agitation magnétique pendant 1 h, puis introduit, goutte à goutte, une solution de 0.5 g de sulfate de méthyle dans 5 ml d'éther. Le chauffage et l'agitation sont maintenus 1/2 h. après la fin de l'addition. On ajoute ensuite 5 ml de soude 2 N et agite au reflux de l'éther pendant 1 h 30. Par extraction à l'éther, lavage à l'eau, séchage et évaporation à sec (en terminant sous vide à froid) on isole 420 mg (84%) d'une huile volatile, d'odeur camphrée, $n_D^{25} = 1.437$, $[\alpha]_{D}^{25} = +14^\circ$, $[\alpha]_{D}^{25} = +52^\circ$, $[\alpha]_{D}^{25} = +174^\circ$ (MeOH, $c = 0.9$). D'après la CPV (QF, 10%), la cétone 13 est accompagnée de moins de 4% d'une impureté que nous n'avons pas cherché à éliminer. RMN: CH_3 $\delta = 0.80$ (s) 1.00 (s), 1.035 (s) et 1.10 (s); CH_2 (3) $\delta = 0.99$ (d), $^3J = 6.3$ Hz. UV $[\lambda(\text{nm})/\epsilon]$: Méthanol 277/40 (infl); cyclohexane 284/34; 295/31 (ép); 310/26 (ép); 323/15 (ép). DC $[\lambda(\text{nm})/\Delta\epsilon]$: Méthanol ($c = 9.1$ g/l) 309/+0.96; cyclohexane ($c = 10.4$ g/l) 290/+0.51 (ép); 301/+0.92; 310/+1.21; 321/+0.91.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹B. Chion, J. Lajzerowicz, A. Collet et J. Jacques, à paraître.
- ²A. Horeau, *Tetrahedron Letters* 506 (1961); 965 (1962), A. Horeau et H. B. Kagan, *Tetrahedron* 20, 2431 (1964).
- ³R. Ramasseul, A. Rassat et P. Rey, *Tetrahedron* 30, 265 (1974) et références citées
- ⁴C. Ouannes et J. Jacques, *Bull. soc. Chim. Fr.* 3601, 3611 (1965)
- ⁵M. Harispe et D. Mea, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1340 (1962).
- ⁶M. Harispe, D. Mea, A. Horeau et J. Jacques, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 472 (1963).
- ⁷S. J. Cristol et W. C. Firth, *J. Org. Chem.* 26, 280 (1961).
- ⁸J. Cason et D. M. Walba, *Ibid.* 37, 669 (1972).
- ⁹W. L. Mosby, *Chem. and Ind.* 1348 (1959).
- ¹⁰M. Delepine, Bulletin de l'Institut du Pin (1936).
- ¹¹M. Delepine et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 31 (1937).
- ¹²H. C. Brown et C. P. Garg, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 1952 (1961).
- ¹³B. Chion et J. Lajzerowicz, *Acta Cryst.*, à paraître.
- ¹⁴J. B. Wetherington, S. Ament et J. W. Moncrieff, *Acta Cryst. B* 30, 568 (1974).
- ¹⁵G. Snatzke, *Tetrahedron* 21, 413 (1965).