

NITROXYDES—LVI

SYNTHESES DE RADICAUX NITROXYDES DEUTERIÉS

R. CHIARELLI et A. RASSAT*

Laboratoire de Chimie Organique Physique, Equipe de Recherche associée au C.N.R.S. n° 20, Département de Recherche Fondamentale du Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, CEDEX 85, F38041 Grenoble (Isère) France

(Received in France 23 November 1972; Received in the UK for publication 5 June 1973)

Résumé—Nous présentons, dans ce travail, les synthèses de radicaux entièrement deutériés: Tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridone-4 oxyle-1 (d_{16}), Tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridinol-4 oxyle-1 (d_{18}), Ditertiobutyl nitroxyde (d_{18}), et Tétraméthyl-2,2,4,4 oxazolidine oxyle-3 (d_{14}), ainsi que les synthèses de composés intermédiaires tel l' α -amino méthyl-2 propanol-1 (d_9) et le nitrosotertiobutane (d_9).

La deutération totale des radicaux libres nitroxydes affine les largeurs de raies de leur spectre de résonance paramagnétique électronique.

Par leur faible largeur de raie, ces radicaux permettent d'observer des couplages dus au ^{13}C . Nous décrivons d'autres applications.

Abstract—In this work, the syntheses of the following completely deuterated radicals are described: 2,2,6,6-tetramethyl piperid-4-one 1-oxy (d_{16}); 2,2,6,6-tetramethyl-piperidin-4-ol-1-oxy (d_{18}); Di-t-butyl nitroxide (d_{18}) and 2,2,4,4-oxazolidine-3-oxy (d_{14}). In addition, several completely deuterated intermediate compounds such as 2-amino 2-methylpropan-1-ol (d_9) and t-nitrosobutane (d_9) have been prepared.

The total deuteration of these nitroxides results in a decreased linewidth in their electron spin resonance spectra. As a consequence of this smaller linewidth, splittings due to ^{13}C are readily observed. Other applications are described.

Le spectre de Résonance Paramagnétique électronique (R. P. E.) des radicaux nitroxydes en solution est principalement formé de 3 raies dues au couplage entre l'électron célibataire et le noyau d'azote. Parmi les nitroxydes connus, ces raies ont des largeurs très variables (Table 1). Cette largeur de raie empêche souvent d'extraire toutes les informations que l'on peut espérer obtenir d'un spectre, en particulier dans le marquage de spin¹ et les problèmes de structure moléculaire.²

Parmi les différents facteurs d'élargissement de la raie de RPE, les couplages a_{H} entre les différents protons de la molécule et l'électron célibataire représentent un facteur d'élargissement intrinsèque à la molécule: chaque composante du triplet est souvent l'enveloppe d'une structure hyperfine non résolue. On connaît quelques cas où cette structure hyperfine peut être entièrement résolue, comme dans le diadamantyl nitroxyde.³ Si on remplace un hydrogène par un deutérium, le couplage a_{D} deuteron-électron est 6.5 fois plus faible que le couplage a_{H} proton-électron. On devra cependant tenir compte du fait que le couplage avec un deutérium de spin nucléaire $I_{\text{D}} = 1$ donne un spectre à trois raies, alors que le couplage avec un proton de spin nucléaire $I_{\text{H}} = \frac{1}{2}$ ne donne que deux raies. On peut donc espérer diminuer notablement les largeurs de raie de ces radicaux par une deutérioration totale.

C'est dans ce but que nous avons préparé les radicaux deutériés suivants: tétraméthyl-2,2,6,6

Table 1. Largeur minimale [en Gauss] de la raie à champ faible dans les solvants: [[A] benzène, [B] eau

Di-t-butyl-2,5 diéthoxycarbonyl-3,4 pyrroloxy-1	1 ^a	0.150 (A)
Sel de Frémy	2 ^{b,c}	0.21 (B)
Tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine-4 oxyle-1	3 ^d	0.41 (B)
Di tert-butyl nitroxyde	4 ^d	0.43 (B)
Tétraméthyl-2,2,4,4 oxazolidine oxyle-3	5 ^d	0.47 (B)
Tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridinol-4 oxyle-1	6 ^d	1.4 (B)
Tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridine oxyle-1	7 ^e	1.5 (B)

*R. Ramasseul, A. Rassat, *Bull. Soc. chim. France*, 4330 (1970).

^bE. G. Rozantsev, *Free Nitroxyl Radicals*, Plenum Press, New York, London, p. 22, 1970.

^cR. Besson, H. Lemaire A. Rassat, A. Salvi, P. Servoz-Gavin, *Electronic Magnetic Resonance and Solid Dielectrics*, Compte-rendus XIIe Colloque AMPERE, Bordeaux, R. Servant et A. Charru Ed., North-Holland Pub. Co., Amsterdam, p. 327, 1964.

^dCe travail.

^eR. Briere, *Thèse*, Grenoble, 1969; Rapport C.E.A. n° R. 3828.

pipéridone-4 oxyle-1 d_{16} (3), di tert-butyl nitroxyde d_{18} (4), tétraméthyl-2,2,6,6 oxazolidine oxyle-3 d_{14} (5), tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridinol-4 oxyle-1 d_{18} (6), ainsi que le nitroso tert-butane d_9 (8) et l'aminométhyl-2 propanol d_8 (9)

Les radicaux deutériés présentent des raies de RPE plus fines, ce qui nous a permis d'observer pour les radicaux 4 (d_{18}) et 6(d_{18}) les structures hyperfines des carbones 13 en abondance naturelle.

Au cours de ce travail, nous avons aussi amélioré les synthèses de précurseurs classiques de nitroxydes en particulier le nitroso tert-butane et la triacétonamine.

Synthèse des radicaux deutériés.

Nous avons modifié des synthèses classiques pour diminuer les temps de réactions et améliorer les rendements. Les taux de deutérioration et la pureté des produits sont contrôlés par résonance magnétique nucléaire (RMN), infra-rouge (IR), ultra-violet (UV), chromatographie en phase vapeur (CPV) ou sur couche mince (CCM) et spectrographie de masse (SM).

Pour évaluer le taux de deutérioration, nous donnons pour un échantillon déterminé le pourcentage, mesuré par spectrographie de masse, de molécules où les sites échangeables ont été totalement deutériés par rapport au nombre total de molécules de l'échantillon.

Tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridone-4 oxyle-1 d_{16} , (3 d_{16}). La triacétonamine d_{17} s'obtient par condensation d'acétone d_6 et d'ammoniac d_3 . Les rendements publiés^{4,5} pour la molécule non deutériée sont de 17 à 21%. Nous avons obtenu un rendement de 30% en limitant le temps de réaction à 36 h (au lieu de 4 jours).

Le tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridone-4 oxyle-1 d_{16} (3 d_{16}) s'obtient par oxydation de la triacétonamine par l'eau oxygénée en présence d'acide phosphotungstique⁶ avec un rendement de 80%.

Au cours de cette oxydation les deutériums en α du carbonyle s'échangent. Il est possible de les rééchanger rapidement dans l'eau lourde en présence de carbonate de potassium. Après échange dans l'eau lourde, on obtient un produit contenant 94% de $C_9D_{16}NO_2$ et 6% de $C_9HD_{15}NO_2$. La RMN du radical non deutérié en α du carbonyle permet de vérifier la deutérioration totale des méthyles. Le spectre obtenu (Fig 1) est "complémentaire" de celui obtenu avec le radical deutérié en α du carbonyle.⁷

Tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridinol-4 oxyle-1 d_{18} (6 d_{18}) est obtenu par réduction du carbonyle du radical (3 d_{16}) par le tétradeuterio aluminat de lithium puis hydrolyse par l'eau lourde. Le rendement est quantitatif. On obtient un produit contenant 80% de $C_9HD_{17}O_2N$ et 20% de $C_9D_{18}NO_2$ (SM).

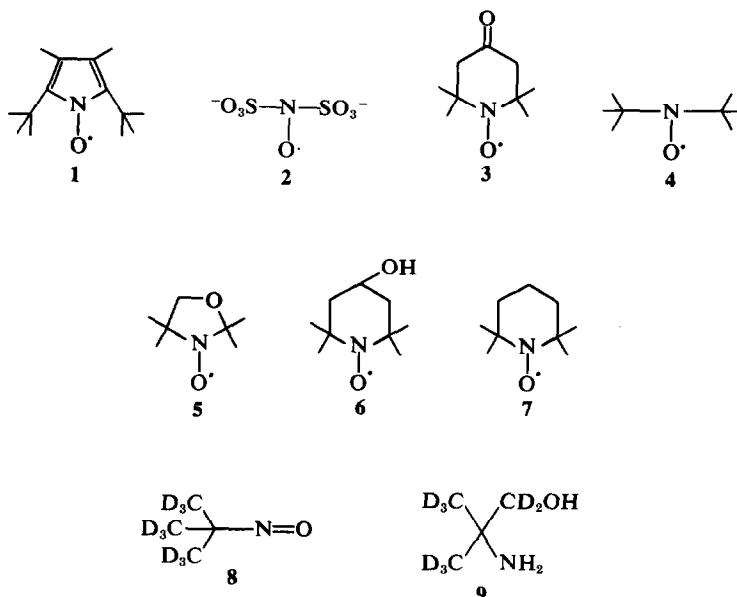
La présence de 80% d'un hydrogène est attribué à un échange rapide à l'air du proton de l'hydroxyle.

On relève, dans le spectre infra-rouge du produit, des bandes à 2500, 2200 et 2100 cm^{-1} attribuables à ν_{OD} , ν_{C-D} (CD_3 et CD_2), une bande à 3400 cm^{-1} (ν_{OH}). Aucune bande n'est visible à 2950–2850 cm^{-1} (ν_{CH_3} et ν_{CH_2}).

Di tert-butyl nitroxyde d_{18} (4 d_{18}). Synthétisé selon les réactions classiques du Schéma 1.

L'alcool tert-butylique (10) a été obtenu soit par la méthode de Grignard,⁸ soit par échange de l'alcool normal dans l'eau lourde en présence d'acide deutério-sulfurique concentré.

Pour obtenir l'acétamide 11 il nous a semblé préférable de ne pas utiliser l'acide acétique comme



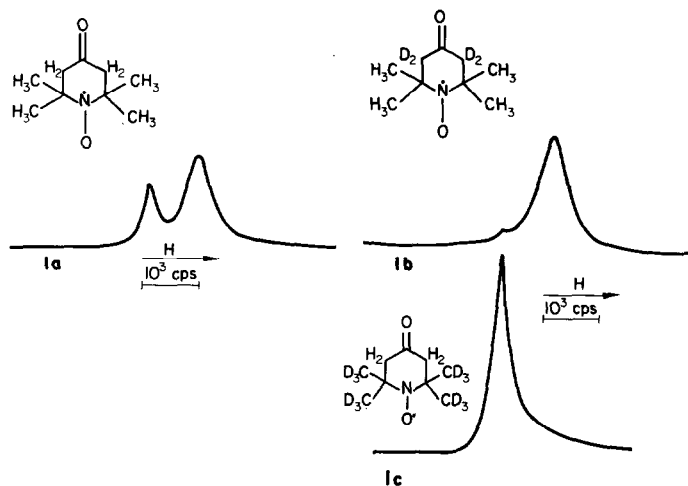
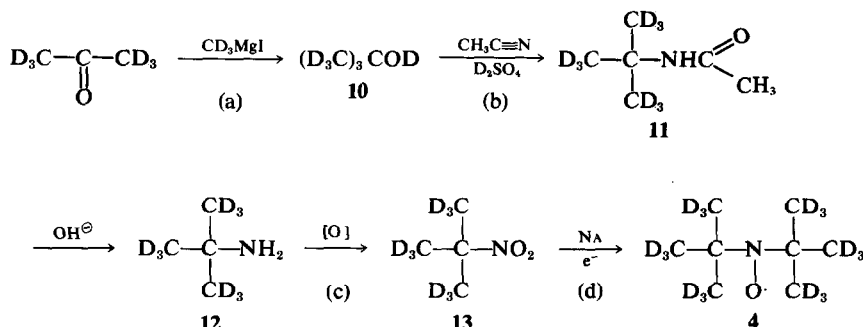


Fig 1. RMN du radiocool tétraméthyl-2,2,6,6 piperidone-4 oxyle 1.



SCHEMA 1

solvant dans la réaction de Ritter.⁹ Nous opérons en faisant réagir simultanément l'acétonitrile et l'acide sulfurique deutérié sur l'alcool, ce qui a pour avantage (a) d'abaisser le temps de réaction de 12 h à 2 h, (b) d'augmenter le rendement de 85% à 92%, et (c) de ne pas utiliser l'acide acétique monodeutéié.

Il est nécessaire d'utiliser un acide sulfurique deutérié¹⁰ pour éviter l'échange deuterium-hydrogène au niveau du carbocation intermédiaire.

D'autre part, notre rendement global en amine **12** à partir du tert butanol **10**, est de 70%. Il est donc préférable de passer par le tert butylacétamide **11** (bien qu'il soit difficile à hydrolyser) plutôt que par le tert butyl-formamide, le rendement global en amine n'étant alors que de 40%.¹¹

Le nitro tert-butane **13**,¹² et le nitroxyde **4** d₁₈¹³ ont été obtenus de façon classique.

L'alcool tert-butyle d₃ (obtenu selon Grignard) (**8**) ne donne pas de signal en RMN du pic des méthyles à 1.29 ppm. L'alcool tert-butyle (après échange dans l'eau lourde), donne en spectrographie de masse les ions tert-butyle comportant 98.4% de C₄D₃⁺ et 1.6% de C₄HD₃⁺. Pour la tert-butylacétamide d₃, seul est visible en RMN le signal

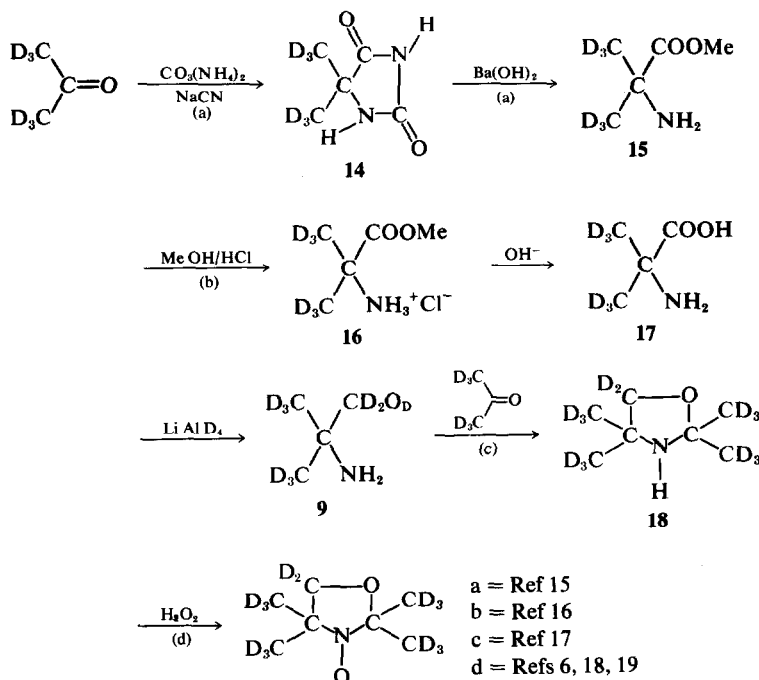
du méthyle apporté par l'acétonitrile à 2.25 ppm (solvant CF₃COOH). Le spectre I.R. de la tert-butylamide d₃, ne présente pas de bandes à 2980 cm⁻¹ attribuables aux ν_{CH₃}, et 2880 cm⁻¹: ν_{CH₂}, mais des bandes à 2220 cm⁻¹ et 2060 cm⁻¹ attribuables aux ν_{CD₂}. La SM du di tert-butyl nitroxyde d₁₈, indique un taux de deutéiation supérieur à 90%.

Tétraméthyl-2,2,4,4 oxazolidine oxyle-3 d₁₄ (5 d₁₄); nous avons utilisé la suite de réactions déjà utilisées.¹⁴ Schéma 2.

On peut passer plus directement de l'acide aminé **15** à l'aminoalcool **9**, par le tétradeutéio aluminate de lithium dans le tétrahydrofur à reflux. Le rendement en aminoalcool est de 70%. Les rendements en hydantoïne **14** et acide aminé **15** sont quantitatifs.

En infra-rouge, on observe sur l'oxazolidine d₁₄, **18**, des bandes ν_{CD₃}, et ν_{CD₂} à 2200 cm⁻¹ et 2070 cm⁻¹, la disparition du gem diméthyl à 1370-1350 cm⁻¹, tandis que subsiste une faible bande à 2900 cm⁻¹.

Nitroso tert-butane d₃ (**8**). Nous l'avons préparé en oxydant la tert-butylamine d₃ par l'eau oxygénée à 110 volumes en présence d'acide phosphotungstique (1) rendement 50% à partir de la tert-



SCHEMA 2

butylamine. La pureté du produit est contrôlée par chromatographie en phase vapeur (1 seul pic). La même réaction à partir de la tert-butylamine non deutériée conduit à un produit dont le spectre RMN ne présente aucun pic attribuable au nitrotert-butane.

Cette méthode simple nous a semblé préférable aux méthodes précédemment décrites²⁰⁻²² dont les rendements globaux sont plus faibles.

Spectres de résonance paramagnétique électronique expérimentaux et théoriques comparés des radicaux hydrogénés et deutériés

Spectres expérimentaux. La Fig 2 représente la raie à champ faible du spectre de RPE des radicaux 3, 3 d₁₆, 4, 4 d₁₈; 5, 5 d₁₄; 6, 6 d₁₈ en solution M/1000 dans l'eau désoxygénée.

Les valeurs des largeurs de raies ΔH mesurées pour les radicaux hydrogénés et deutériés sont

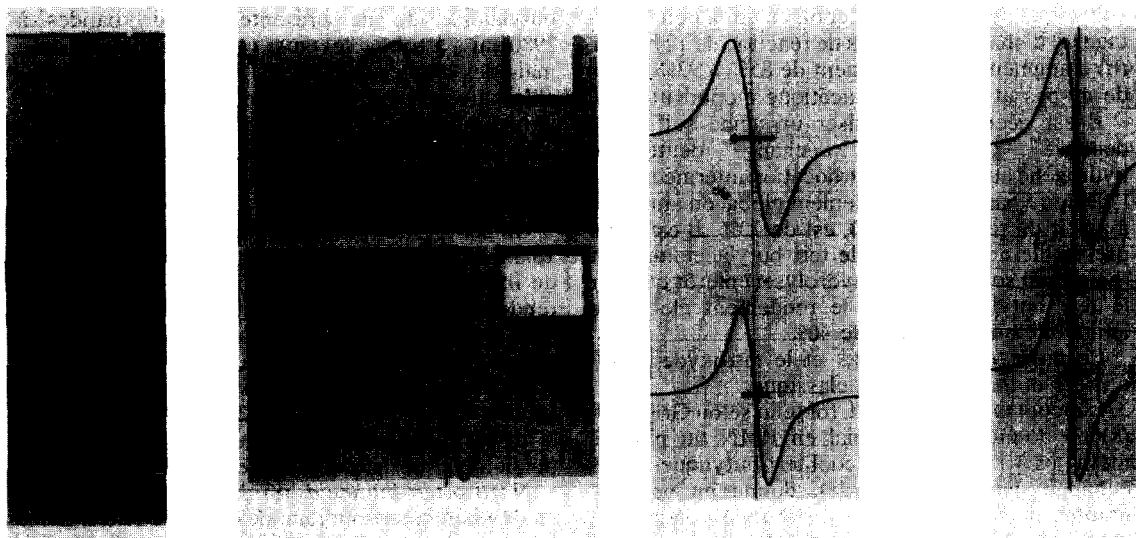


Fig 2. Raie à champ faible du spectre RPE des radicaux hydrogénés et deutériés.

Tableau 2. Largeurs de raies expérimentales des radicaux étudiés

	ΔH [Gauss]							
	3	3d ₁₆	4	4d ₁₈	5	5d ₁₄	6	6d ₁₈
Diméthoxy-éthane	0.73	0.46	0.80	0.47	0.75	0.71	1.58	0.58
Méthanol	0.71	0.45	0.59	0.42	0.70	0.58	1.52	0.57
Ethanol	0.60	0.36	0.54	0.40	0.69	0.41	1.50	0.53
Eau	0.43	0.33	0.47	0.30	0.47	0.31	1.50	0.51

portées dans le Tableau 2 pour différents solvants.

Spectres théoriques. La RMN fournit les valeurs des couplages a_{Hi} des différents protons i de la molécule.²³

Nous avons reconstruit les spectres RPE théoriques à partir de ces couplages a_{Hi} , en attribuant des largeurs de raies individuelles ΔH_i à chaque composante de la structure hyperfine non résolue. Notons que la connaissance de ces largeurs de raies individuelles peut donner des informations, en particulier sur le temps de relaxation T_2 .²⁴

Nous supposons que les largeurs de raies individuelles ΔH_i sont égales quel que soit le proton i . Pour reconstruire les spectres des radicaux deutériés, nous supposons que $a_{Di} = a_{Hi}/6.5$ et que les largeurs individuelles ΔH_i ne sont pas modifiées par la deutériation.

En attribuant 16 valeurs arbitraires entre 0.08 et 1 Gauss à ces largeurs, nous avons pu ainsi tracer les courbes représentant la variation des largeurs de raies pic à pic ΔH en fonction des largeurs individuelles ΔH_i dans le cas des radicaux 3 et 3 d₁₆.

La Fig 3 représente le résultat de ces calculs. Pour $\Delta H_i > 0.3$ Gauss, les raies des spectres théoriques du radical 3 (tetraméthyl-2,2,6,6 piperidone-4, oxyle-1) sont résolues et dans ce cas, il est difficile de définir des largeurs de raies enveloppes. Cette résolution n'est pas observée expérimentalement. En portant sur la Fig 3 les valeurs expérimentales des largeurs de raies ΔH des radicaux 3 et 3 d₁₆ dans différents solvants, nous constatons que ces valeurs concordent avec celles théoriquement attendues, et correspondent à une même valeur de ΔH . D'autre part, pour le radical deutérié $\Delta H = \Delta H_i$; l'influence de la structure hyperfine sur la largeur de raie est négligeable. Il sera donc possible de déterminer correctement les temps de relaxation T_2 et de corrélation τ_c en prenant la largeur de raie du radical deutérié, comme largeur de raie individuelle.

Couplages des carbones 13. Les couplages dus au carbone 13 permettent des études conformationnelles de radicaux.^{25, 26}

Il est souvent impossible de déterminer les couplages des différents ¹³C en abondance naturelle d'un radical nitroxyde du fait d'une trop grande largeur de raie. Pour observer ces couplages il est alors nécessaire de marquer au ¹³C certains carbones de la molécule.^{26, 27}

Dans les cas du tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridinol 4

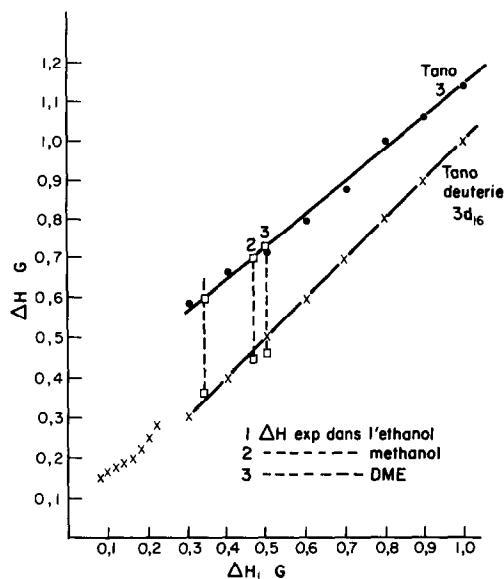


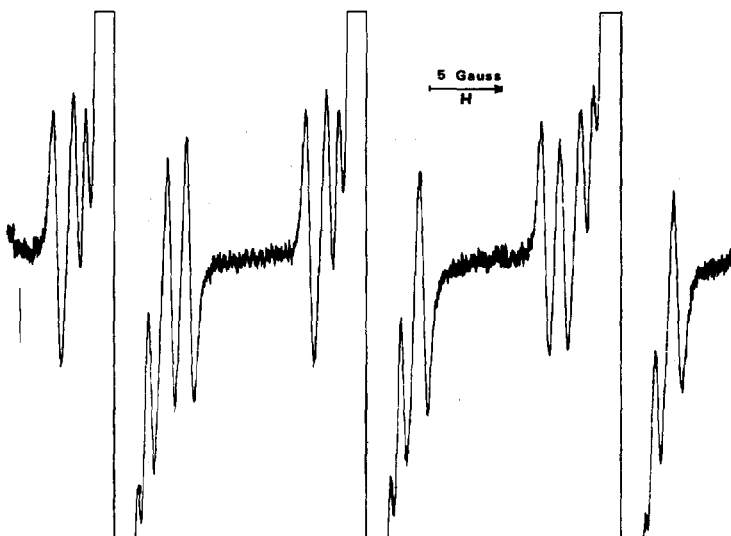
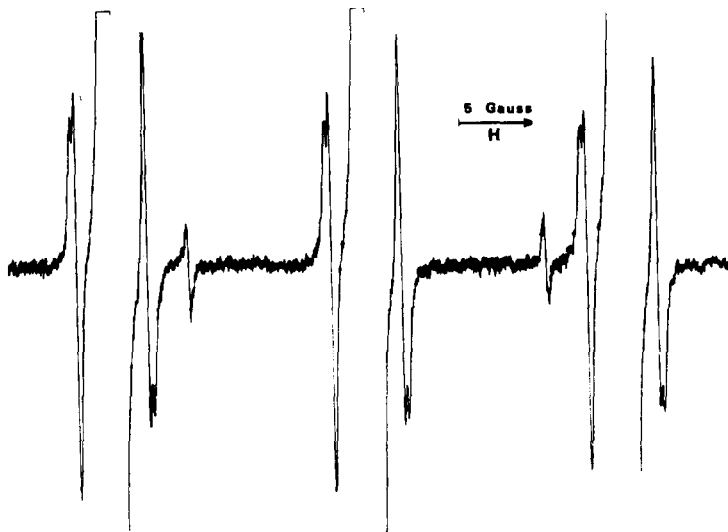
Fig 3. Largeur de raie enveloppe en fonction des largeurs de raies individuelles du radical 3 et 3d₁₆.

oxyle-1 (6 d₁₈) et du di tert-butyl nitroxyde (4 d₁₈) en solution $M \times 10^{-3}$ dans l'eau, la deutériation complète affinant considérablement les raies, nous avons pu observer le spectre hyperfin bien résolu des carbones 13 en abondance naturelle (Figs 4 et 5). Nous donnons dans le Tableau 3 les valeurs mesurées avec des attributions fondées sur les travaux antérieurs.²⁵⁻²⁷

Signalons que Match et Kreilick²⁸ ont donné récemment des valeurs de couplages électron-carbone 13 déduites des déplacements paramagnétiques mesurés par RMN pour les radicaux 4 et 6. Ces valeurs ne concordent pas avec nos résultats.

Les mesures des ¹³C en abondance naturelle sur les radicaux deutériés permettent donc de préciser les mesures effectuées sur les produits marqués et confirmer, en leur donnant une base expérimentale plus solide, les prévisions théoriques sur la conformation chaise déformée du tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridinol-4 oxyle-1.

En conclusion, notons que ces radicaux deutériés ont de grandes possibilités d'utilisation: (a) par leur faible largeur de raie RPE: comme marqueurs de spin;¹⁴ dans le piégeage et l'étude de radicaux in-

Fig 4. Spectre de RPE du tétraméthyl-2,2,6,6 piperidinol-4, oxyle-1, d_{18} .Fig 5. Spectre de RPE du DTBN d_{18} .

stables;^{29,32} dans l'étude des couplages des ^{13}C ; dans les magnétomètres basés sur l'effet Overhauser Abragam où ils permettent d'améliorer le facteur de polarisation dynamique,^{33,34} et (b) du fait de l'absence de noyaux d'hydrogène: comme solvants en RMN de radicaux³⁶ ou dans des études de diffraction neutronique; (c) par comparaison avec des composés hydrogénés et isotopiquement substitués ($\text{H} \leftrightarrow \text{D}$, $^{14}\text{N} \leftrightarrow ^{15}\text{N}$),³⁶ pour des attributions précises en spectroscopie infra-rouge, ou en spectrométrie de masse.

PARTIE EXPERIMENTALE

Pour les indications générales, voir.³⁷ Les produits deutériés de base: D_2O , iodure de méthyle d_3 , acétone d_6 , ammoniac d_3 , ont été fournis par le Service des Isotopes et

des Molécules marquées, Centre d'Etudes Nucléaires de Saclay.

Tetramethyl-2,2,6,6 piperidone-4 oxyle-1 d_{16} (3 d_{16})

Triacétonamine d_{17} . On introduit 25 ml (0.31 mole) d'acétone deutériée à 99.7% et 8 g de chlorure de calcium dans un autoclave de 125 ml préalablement refroidi dans l'azote liquide. On ajoute alors 3.5 ml d'ammoniac liquide ND_3 (0.12 mole). L'autoclave maintenu à 50° est agité pendant 24 h.

Le produit de réaction est ensuite placé dans un ballon de 50 ml, il comporte une phase liquide jaunâtre et une phase pâteuse. On chauffe ce produit pendant 5 h à 70° . Lorsque le dégagement d'ammoniac est terminé on décante et on recueille la phase liquide rouge-brun. Après addition à ce liquide de 0.5 ml d'eau et congélation à -15° (dans un mélange glace-sel) en agitant continuellement, l'hydrate de triacétonamine cristallise. On le recueille par filtration.

Tableau 3. Valeur des couplages des ^{13}C des radicaux

Di tert-butyl nitroxyde	$A_{\text{exp}}(d_{18})$	B_{exp} (marqué)		
	(a)	(b) (c)		
$^{13}\text{C}_\alpha$	5.38 ± 0.05	5.31 ± 0.05		
$^{13}\text{C}_\beta$	4.80 ± 0.02	4.82 ± 0.1		
			Calculé (b)	
Tétraméthyl 2,2,6,6 pipéridinol 4 oxyde 1	$A_{\text{exp}}(d_{18})$	C_{exp}	Forme chaise idéale	Forme chaise déformé
	(a)	(b)		
$^{13}\text{C}(\text{CH}_3 \text{ axial})$	7.8 ± 0.2	8	6.8	8.2 ± 0.3
$^{13}\text{C}(\text{CH}_3 \text{ équatorial})$	3.55 ± 0.2	non observé	1.1	3.2 ± 0.6
$^{13}\text{C}(\text{CH}_2)$	5.1 ± 0.2	non observé	6.8	4.4 ± 0.7

a = ce travail b = réf. 25 c = réf. 26, 27

A: couplages mesurés sur le radical deutérié (d_{18}), B: couplages mesurés sur le radical marqué, C: couplages mesurés sur le radical non marqué.

La triacétonamine est ensuite purifiée par recristallisation dans l'éther puis sublimation sous vide. On obtient ainsi 5.1 g de triacétonamine deutériée, F 58°, rendement 30%.

Tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridone-4 oxyde-1 d_{16} (3 d_{16}). On dissout 5.1 g de triacétonamine dans quelques ml d'eau. On ajoute 5.5 ml d'eau oxygénée à 110 volumes et environ 100 mg d'acide phosphotungstique. Après 3 h, on extrait à l'éther.—La phase organique est lavée à l'acide sulfurique normal puis à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium. L'éther est évaporée; le radical est ensuite recristallisé dans l'éther de pétrole. On obtient ainsi 4.2 g de radical (rendement 75%).

Après deux échanges successifs dans 50 ml d'eau lourde en présence de carbonate de potassium la spectrographie de masse indique les pourcentages de deutériations suivants: M = 185, C_9D_{15} , H NO_2 , 6%; 186, C_9D_{16} , NO_2 , 94%.

Tetramethyl-2,2,6,6 piperidinol-4 oxyde-1 d_{18} (6 d_{18})

A une solution de 1 g du radical 3 d_{16} dans 250 ml d'éther anhydre, on ajoute 140 mg de tétradeutéro-aluminate de lithium. On agite 2 h à 0°. L'aluminate est ensuite hydrolysée par 0.140 ml d'eau lourde 0.140 ml de soude deutériée et 0.420 ml d'eau lourde successivement. L'alumine est filtrée. L'éther est séché sur sulfate de sodium puis évaporé. Le radical obtenu avec un rendement quantitatif est pur en chromatographie analytique sur plaque (pas de trace d'hydroxylamine au test du triphényl-2,3,5 tétrazolium.^{38,39}

Di tert-butyl nitroxyde d_{18}

Alcool tert-butylque d_8 . On ajoute goutte à goutte 4 g (0.76 mole) d'acétone d_6 à une solution de 12 g d'iodure de méthyle magnésium deutérié dans 100 ml d'éther anhydre. On obtient ainsi, selon le mode opératoire de Grignard¹⁰ 3.5 g d'alcool tert-butylque. Rendement 60%.

Echange isotopique. On répète 3 fois le processus d'échange suivant: on dissout 1 mole d'alcool tert-butylque non deutérié dans 20 moles d'eau lourde et on ajoute une mole d'acide deutérié sulfurique concentré.⁹

Le mélange est placé dans un ballon muni d'un réfrigérant à la sortie duquel on place un manomètre à

mercure (on observe, au cours de l'échange une surpression allant jusqu'à 500 mm Hg). On chauffe à 80° dans un bain d'huile, pendant 12 h. Après chaque échange on récupère la plus grande partie de l'alcool par décantation et le reste par extraction à l'éther. A partir de 30 g d'alcool tert-butylque non deutérié, on obtient après distillation sur baryte du produit du troisième échange 12.5 g d'alcool tert-butylque deutérié. Rendement 34%.

Tert-butylacétamide d_8 . A 11.5 g d'alcool tert-butylque d_8 (0.13 mole) on ajoute à température ordinaire, sans refroidir, goutte à goutte et simultanément 10 g d'acétonitrile (0.24 mole) et 21 g d'acide sulfurique deutérié concentré (≈ 0.2 mole). Au bout de 2 h on verse le produit de la réaction dans 100 cc d'eau, on neutralise et on sature au carbonate de potassium en refroidissant dans un bain de glace. L'acétamide précipite en majeure partie, le restant est extrait à l'éther. Après recristallisation du produit dans l'hexane, on recueille 15.5 g de tert-butylacétamide, F 97°, Rendement 92%.

Tert-butylamine d_8 . Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant à la sortie duquel on a placé un barboteur chargé d'acide chlorhydrique, dilué, on dissout 15.5 g de tert-butylacétamide d_8 et 40 g de potasse dans 200 ml de diéthylène glycol. La solution est portée à reflux pendant 5 jours; puis la tert-butylacétamide est distillée directement de la solution de diéthylène glycol. On obtient ainsi 8.32 g de produit. Des pièges à acide chlorhydrique on recueille après avoir saturé à la soude et distillé (0.78 g du produit). Les 9.1 g redistillés lentement donnent 7.9 g de tert-butylamine deutériée pure (1 seul pic en CPV), $E_{b_{760}} = 44^\circ$, rendement 77%.

Nitro tert-butane d_8 . On verse goutte à goutte 7.9 g de tertibutylamine d_8 dans une solution de 80 g de permanganate de potassium dans 350 ml d'eau. La solution est agitée à froid pendant 72 h puis à 50° pendant 12 h. Le nitrotert-butane deutérié est ensuite extrait par entraînement à la vapeur, repris à l'éther lavé à l'acide chlorhydrique normal puis séché sur sulfate. Après évaporation de l'éther, on obtient 8.8 g de nitrotertbutane d_8 qui cristallise (Rendement 80%).

Di tert-butyl nitroxyde. Nous avons suivi le mode opératoire décrit par Hoffman¹³ en modifiant la méthode

de purification du radical. Partant de 8.8 g de nitrotert-butane d_6 , on obtient 3.8 g de produit de réaction. Une chromatographie sur colonne de 300 g d'alumine permet de séparer: (a) 910 mg d'un produit liquide, incolore, stable identifié à la tri tert-butyl hydroxylamine. (b) 540 mg d'un produit qui jaunit rapidement à l'air tandis qu'en RPE on voit croître le signal du ditert-butyl nitroxyde: Il s'agit de la ditert-butyl hydroxylamine,¹³ (c) 1.89 g de ditert-butyl nitroxyde.¹³

La tritert-butyl hydroxylamine, en solution dans de l'éther de pétrole, traitée par un courant d'acide chlorhydrique sec donne le chlorure de N, N-ditertiobutyl hydroxylammonium,⁴⁰ à partir duquel on peut obtenir la ditert-butyl hydroxylamine qui s'oxyde rapidement à l'air en donnant le ditert-butyl nitroxyde.

La fraction contenant le ditert-butyl nitroxyde séparé sur colonne d'alumine n'est pas pure. On peut améliorer cette pureté en faisant suivre la chromatographie sur colonne, d'une chromatographie en couche mince préparative.

Ainsi, à partir des 1.8 g de la fraction radicalaire élués par une solution à 95% éther de pétrole (ou pentane) 5% éther éthylique, sur 2 plaques 20 × 100 cm chargées à 1 mm de silice nous avons obtenu 1.3 g de ditert-butyl nitroxyde pur.

Nitroso tert-butane. Dans un ballon à deux cols de 50 ml, muni d'une part d'une ampoule à brome contenant l'eau oxygénée et d'autre part d'un pont à distillation, on place 5 g de tertibutylamine et 200 mg environ d'acide phosphotungstique. On fait tomber goutte à goutte l'eau oxygénée à 110 vol. Une couleur bleue intense se développe rapidement. Une partie de l'amine distille, entraînant le composé nitroso. On contrôle la vitesse de la distillation par le débit d'eau oxygénée que l'on arrête lorsque la couleur bleue a disparu dans le ballon. On ajoute quelques ml d'eau glacée dans le distillat que l'on refroidit. Le nitroso dimère cristallise alors en fines aiguilles blanches. On filtre le dimère et on le lave à l'eau glacée. Le filtrat et les eaux de lavage sont reversés dans le ballon initial où l'on répète l'opération d'oxydation sur l'amine n'ayant pas réagi.

Nous avons ainsi préparé 3.2 g de nitrosodimère, $F = 83^\circ$ (lit. p.²⁰ 83-4°), rendement 55%. Nous observons un seul pic un CPV et l'absence de composé nitro sur la RMN d'un produit non deutérié.

Tetraméthyl-2,2,4,4 oxazolidine oxyle-3 d_{14} (5 d_{14})

Diméthyl-5,5 hydantoïne. A une solution de 20 ml d'acétone d_6 (16 g, soit 0.25 mole) 60 g de carbonate d'ammonium (0.60 mole) dans 150 ml d'eau lourde, nous ajoutons goutte à goutte une solution de 15 g de cyanure de sodium dans 50 cc d'eau lourde. La réaction est poursuivie pendant 48 h à 50°. Après extraction à l'éther en continu pendant 48 h, nous obtenons 33 g d'hydantoïne deutérié (rendement quantitatif), $F = 174^\circ$. La deutérioration est contrôlée par RMN: pas de pics des méthyles à 1.42 ppm et par infra-rouge: des bandes à 2000-2300 cm^{-1} (ν_{C-D}).

Acide α -amino-isobutyrique. 25 g d'hydantoïne deutériée et 250 g de baryte hydrate sont mis en solution dans 500 ml d'eau. La solution est portée à 130° pendant 3 jours. Après refroidissement on ajoute une solution normale d'acide sulfurique jusqu'à pH 5-6. Le sulfate de baryum précipité est séparé par filtration. Le filtrat est évaporé dans un évaporateur rotatif. L'acide aminé obtenu est recristallisé dans un mélange éthanol 80% eau 20%. On obtient ainsi 18.4 g d'acide α -amino-isobutyrique

deutérieré. Rendement 85%, $F = 337^\circ$, se sublime à partir de 280° (Litt⁴¹ $F = 337^\circ$).

α -amino méthyl-2 propanol d_6 . A une suspension de 8 g de LiAlD₄ dans 600 ml de tétrahydrofurane anhydre (THF) on ajoute progressivement 10 g d'acide α -amino-isobutyrique d_6 . On observe un léger bouillonnement; quand ce bouillonnement s'arrête, on chauffe la solution à reflux pendant 5 jours. On hydrolyse ensuite l'aluminate par 8 ml d'eau lourde, 8 ml de solution à 15% de soude deutérié et 24 ml d'eau lourde. Le THF est ensuite évaporé et le résidu est distillé. On recueille la fraction passant entre 162 et 166°, soit 5.8 g α -amino méthyl-2 propanol deutérié. Rendement 70%.

Tétraméthyl-2,2,4,4 oxazolidine d_{14} . On met en solution 4 g de l'amine alcool précédent et 200 mg d'acide paratoluène sulfonique dans 25 ml d'acétone deutériée. On place le tout dans un tube que l'on scelle et que l'on maintient à 60° dans un autoclave pendant 5 jours. Le produit de réaction est séché sur sulfate de sodium, on ajoute 100 cc d'éther de pétrole. On fait barboter dans la solution un courant d'acide chlorhydrique sec et on filtre le chlorhydrate obtenu. On fait réagir le chlorhydrate avec une solution de soude diluée et on extrait à l'éther. L'éther est évaporé et le résidu est distillé. On recueille la fraction passant entre 122 et 126° soit 3.1 g, Rendement 61%.

Tétraméthyl-2,2,4,4 oxazolidine oxyle-3 d_{14} . Dans un ballon de 20 ml, plongeant dans un bain de glace, on ajoute à 500 mg de l'oxazolidine précédente, 500 μ l d'une solution à 5% de tungstate de sodium et 40 mg de sel dissodique de l'EDTA (Trilon B); puis 500 μ l d'eau oxygénée à 110 volumes. Après 6 h, on extrait à l'éther. Après avoir séché la solution sur sulfate de sodium, on évapore l'éther.

Une chromatographie analytique sur plaque montre la présence d'une impureté. Le radical est purifié par chromatographie sur colonne de 50 g d'alumine woelm activité 3. En éluant avec un mélange 90% pentane 10% éther éthylique on sépare 143 mg de radical pur, rendement 28%.

REFERENCES

- H. M. McConnell et B. G. McFarland, *Quart. Rev. Biophys.* **3**, 91 (1970)
- A. Rassat, *Pure Appl. Chem.* **25**, 623 (1971)
- C. Morat, A. Rassat, *Bull. Soc. chim. France*, 893 (1971)
- F. Francis, *J. Chem. Soc.* 2897 (1927)
- E. G. Rozantsev, *Free Nitroxyl Radicals*, Plenum Press, New York-London, p. 203 (1970)
- R. Briere, H. Lemaire et A. Rassat, *Bull. Soc. chim. France* 3273 (1965)
- R. Briere, H. Lemaire, A. Rassat, P. Rey et A. Rousseau, *Bull. Soc. chim. France*, 4479 (1967)
- V. Grignard, *Ann. Chim. Phys.* **24**, 469 (1901)
- J. Ritter et P. Minieri, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 4045 (1948)
- J. H. Freeman et C. E. C. Richards, Atomic Energy Research Establishment GP/R2479, Harwell, Berkshire (1958)
- R. J. Holman et M. J. Perkins, *J. Chem. Soc. (C)*, 2324 (1971)
- N. Korblum, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 4003 (1956)
- A. K. Hoffman, A. M. Feldman, E. Gelbum et W. G. Hodgson, *Ibid.* **86**, 639 (1964)
- B. G. McFarland, H. M. McConnell, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **68**, 1274 (1971)
- J. P. Greenstein et M. Winitz, *Chemistry of amino acids*, John Wiley, New York & London, Vol. 1, p. 698 (1961)
- W. D. Emmons, *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 6522 (1957)

- ²¹R. J. Holman et M. J. Perkins, *J. Chem. Soc. (C)* 2195 (1970)
- ²²A. Mackor et T. J. Deboer, *Rec. Trav. chim.* **89**, 159, (1970)
- ²³R. Briere, H. Lemaire, A. Rassat, P. Rey et A. Rousseau, *Bull. Soc. chim. France* 4479 (1967)
- ²⁴W. Plachy et D. Kivelson, *J. Chem. Phys.* **47**, 3312 (1967)
- ²⁵R. Briere, *Thèse*, Grenoble 1969, Rapport CEA n° R. 3828
- ²⁶R. Briere G. Chapelet-letourneux, Hl Lemaire et A. Rassat, *Mol. Phys.* **20**, 211 (1971)
- ²⁷R. Briere, H. Lemaire et A. Rassat, *J. Chem. Phys.* **48**, 1429 (1968)
- ²⁸G. F. Match et W. R. Kreilick, *J. Chem. Phys.* **57**, 3696 (1972)
- ²⁹R. J. Holman et M. J. Perkins, *Chem. Comm.* 244 (1971)
- ³⁰R. J. Holman et M. J. Perkins, *J. Chem. Soc. (C)* 2321 (1971)
- ³¹H. J. Jacobsen, J. A. Petersen, et K. Torsell, *Tetrahedron Letters* 2913 (1971)
- ³²J. A. Pedersen et K. Torsell, *Acta Chem. Scand.* **25**, 3151 (1971)
- ³³R. Besson, H. Lemaire, A. Rassat, A. Solvi et P. Servoz-Gavin, *Electronic Magnetic Resonance and Solid Dielectrics*, Compte-Rendu du XIIe Colloque AMPERE, Bordeaux, 1963, R. Servant & A. Charru Ed., North-Holland. Amsterdam, p. 327 (1964)
- ³⁴R. Besson, H. Lemaire, A. Rassat et A. Salvi, Brevet Fr. n° 7046037 (1970)
- ³⁵R. W. Kreilick, *J. Am. Chem. Soc.* **90**, 2711 (1968)
- ³⁶C. Morat et A. Rassat, *Tetrahedron* **28**, 735 (1972)
- ³⁷P. Michon et A. Rassat, *Bull. Soc. chim. France* 3561 (1971)
- ³⁸G. A. Snow, *J. Chem. Soc.* 2588 (1954)
- ³⁹A. R. Forrester et S. P. Hepburn, *J. Chem. Soc. (C)* 1277 (1970)
- ⁴⁰A. K. Hoffman et A. T. Henderson, Brevet Belge 619 146 (1961)
- ⁴¹W. Cocker et A. Lapworth, *J. Chem. Soc.* 1391 (1931)