

DICHOÏSME CIRCULAIRE DE RADICAUX LIBRES NITROXYDES

APPLICATION DE LA REGLE DES OCTANTS

R. RAMASSEUL, A. RASSAT* et P. REY

Laboratoire de Chimie Organique Physique associé au C.N.R.S., Department de Recherche Fondamentale, Centre d'Etudes Nucléaires de Grenoble, B.P. 85, Centre de Tri, F. 38041 Grenoble-Cedex, France

(Received in France 19 July 1973; Received in the UK for publication 10 September 1973)

Résumé—On discute les conditions d'application d'une règle des octants au dichroïsme circulaire (D.C.) de nitroxydes optiquement actifs. On a mesuré le D.C. de 7 nitroxydes oxaziniques diversément substitués, dérivant de la (+)-pulegone, de configuration absolue connue, et de 2 nitroxydes aza-D homostéroïdes. Les radicaux oxaziniques possèdent une conformation bloquée et les résultats de D.C. s'interprètent à l'aide d'une règle des octants analogue à celle des cétones. L'application de cette règle au cycle D des radicaux dérivés de stéroïdes ne permet pas la détermination de sa conformation sans ambiguïté.

Abstract—Conditions for the application of an octant rule to the CD of optically active nitroxides free radicals are discussed. CD of seven various substituted oxazinic nitroxides derived from (+)-pulegone, with known absolute configuration and of two other nitroxides derived from D-homo 17 α -azasteroids have been measured. The oxazinic radicals have a locked conformation, and CD results are well interpreted using an octant rule similar to the one for the ketones. Application of this rule to the steroidal radicals with the nitroxide group in the D-ring does not lead to a non ambiguous determination of its conformation.

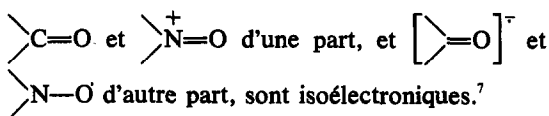
Les radicaux libres nitroxydes sont utilisés, depuis quelques années, comme marqueurs de résonance paramagnétique électronique (RPE) dans les systèmes biologiques.^{1,2} Comme le chromophore nitroxyde est dichroïque,³⁻⁵ il pourrait être utile, malgré la plus grande sensibilité de la RPE, d'utiliser aussi la spectroscopie ultraviolette ou visible (U.V.) et le dichroïsme circulaire (DC) des nitroxydes dans les systèmes biologiques, si notre compréhension des phénomènes observés était suffisante.

Pour cette raison, il nous a semblé intéressant d'étudier les propriétés "chiroptiques" du chromophore nitroxyde (UV, visible, DC). Comme les groupements carbonyle et nitroxyde présentent une grande analogie et que le DC a été appliqué avec le plus de succès aux cétones, grâce à la règle des octants,⁶ on peut se demander s'il est possible d'interpréter les résultats de dichroïsme circulaire des nitroxydes par une règle analogue.

En fait, pendant la réalisation de ce travail, une étude du dichroïsme circulaire de cinq décalones nitroxydes a été publiée et une règle des octants a été appliquée à l'un de ces produits.⁵

L'objet de cet article est donc d'examiner les conditions d'application de la règle des octants aux radicaux nitroxydes, et de discuter son application à d'autres exemples.

Analogies Carbonyle Nitroxyde. Formellement

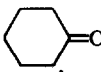
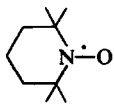


Les spectres UV et visibles des cétones et des nitroxydes sont très semblables.⁸ Dans ces deux types de composés, on observe d'une part une bande intense (à 185 nm pour les cétones ($\epsilon = 10^3$) et à 240 nm pour les nitroxydes ($\epsilon = 10^3$ à 10^4)) et, d'autre part, une bande de faible intensité (280 nm pour les cétones ($\epsilon = 10$ à 100), à 450 nm pour les nitroxydes ($\epsilon \approx 10$)). Cette dernière bande se déplace vers les courtes longueurs d'onde lorsque l'on passe d'un solvant non polaire à un solvant polaire.^{8,9} (Tableau 1).

Cette analogie est encore conservée lorsque des perturbations dues au reste de la molécule interviennent; par exemple, les phényl alkyl cétones et les phényl alkyl nitroxydes¹⁰ ont des spectres semblables; de même, dans les di-*t*-butyl-2,4 cyclopentadienone, et di-*t*-butyl-2,5 diéthoxycarbonyl-3,4 pyrrolyloxy-1, la transition de plus faible énergie n'est pas déplacée vers les courtes longueurs d'onde lorsqu'on passe du cyclohexane au méthanol.¹¹

Les santonides¹² et le triméthyl-2,6,6aza-7 bicyclo(3,2,1) octène-2-one-4 oxyde-7¹³ présentent,

Tableau 1. Dépendance des transitions UV-visibles des cétones et des nitroxydes avec la polarité du solvant

ϵ_λ (nm)				
$n \rightarrow \pi^*$	Heptane $\epsilon_{291} = 15^a$	MeOH $\epsilon_{282} = 15^b$	Heptane $\epsilon_{470} = 10.5$	MeOH $\epsilon_{450} = 10.4$
$\pi \rightarrow \pi^*$				
$n \rightarrow \sigma^*$			$\epsilon_{240-242} = 2030$	$\epsilon_{242-247} = 1870$

^aJ. Allinger et N. L. Allinger, *Tetrahedron* 2, 64 (1958).

^bE. M. Kosower et W. V. Guey-Shuang, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 3142 (1961).

respectivement par rapport aux cétones et aux nitroxydes saturés, pour la transition $n \rightarrow \pi^*$ un effet bathochrome ($\delta\lambda = 20$ nm) et un coefficient d'extinction moléculaire dix fois plus grand.

Ces analogies sont en accord avec l'interprétation des spectres des nitroxydes et des cétones dans une description monoconfigurationnelle: la transition électronique de plus grande longueur d'onde est de type $n \rightarrow \pi$ interdite par symétrie dans les deux cas.⁸

La règle des octants pour les cétones

Avant d'essayer d'appliquer la règle des octants aux nitroxydes, nous examinerons les conditions de son application aux cétones,⁶ pour la bande d'absorption dichroïque $n \rightarrow \pi^*$ à 300 nm: L'espace est divisé en 8 octants par 3 surfaces nodales; les deux plans A et B de symétrie du chromophore CO et une troisième surface C (dont la forme n'est pas connue¹⁴⁻¹⁶) séparant les octants postérieurs des octants antérieurs. Chacune de ces régions est affectée alternativement d'un signe + ou - qui détermine la contribution au dichroïsme circulaire des différents atomes (Fig 1). On rencontre les limitations suivantes pour l'application de cette règle;

du point de vue *expérimental*, certains spectres de dichroïsme circulaire dépendent de la température et de la nature du solvant.^{17,18} Ces variations sont souvent d'autant plus sensibles que les valeurs de $\Delta\epsilon$ sont faibles (par exemple, dans le cas des cétones avec des valeurs maximales de $\Delta\epsilon$ de l'ordre de 2, les effets de solvant sont importants si $\Delta\epsilon_{\max} < 0.1$). D'autre part, la *conformation* des molécules étudiées doit être connue pour que la molécule soit placée sans ambiguïté dans le diagramme des octants. Dans le cas contraire, on peut toujours trouver une explication *ad hoc*.¹⁹ Enfin, l'*indétermination de la surface C* limite l'interprétation des spectres de DC aux molécules dans lesquelles le squelette carboné est entièrement dans les octants postérieurs.¹⁴

En résumé, pour le chromophore carbonyle, l'application de la règle des octants est sûre si le $\Delta\epsilon_{\max}$ est fort, si les effets de solvant et de température sont faibles, et si le squelette carboné peut être placé sans ambiguïté dans les octants postérieurs. Dans le cas contraire, son application sera délicate.

Application aux nitroxydes

A priori, on peut penser que les limitations précédentes existent aussi pour les nitroxydes.

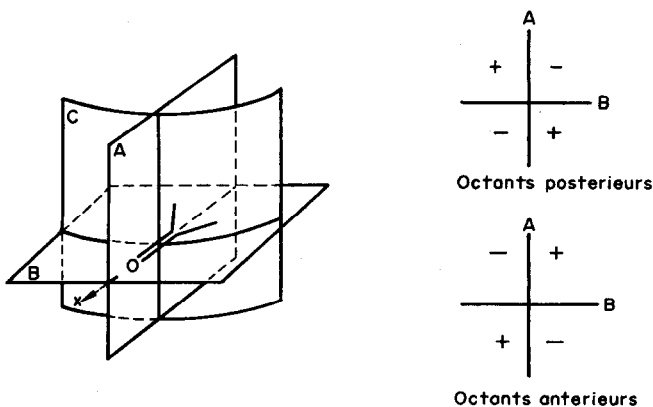


Fig 1. Diagramme des octants pour le chromophore carbonyle.

Pour éviter des difficultés, il est nécessaire d'opérer dans les cas suivants:

(a) il faudra avoir des spectres à *effet Cotton fort*. Il est difficile de savoir si tel est le cas, car on ne connaît pas la valeur maximale de $\Delta\epsilon_{\max}$ pour ce chromophore. Remarquons que les coefficients d'extinction moléculaire de la transition $n \rightarrow \pi^*$ des nitroxydes sont plus faibles que ceux des cétones correspondantes. On peut attendre qu'il en soit de même pour $\Delta\epsilon_{\max}$ en DC. On devra s'assurer en tout cas que les effets de solvant et de température sont faibles.

(b) il faudra aussi connaître la *conformation stable* de la molécule. Dans le cas des cyclohexanones, on rencontre le plus souvent la géométrie chaise idéale type.^{20,21} Pour les nitroxydes, au contraire, les atomes de carbone en α de l'azote étant généralement entièrement substitués pour assurer la stabilité, la géométrie dépendra des interactions entre ces substituants. Dans le cas de radicaux nitroxydes pipéridiniques, ces interactions conduisent à une conformation chaise déformée (Fig 2).^{22,23} On peut, en tout cas, noter que le cycle pipéridinique tétrasubstitué n'apportera aucune contribution au DC (Fig 2). Seuls, les substituants situés au moins en β par rapport au chromophore seront responsables du DC de ces composés. On peut alors s'at-

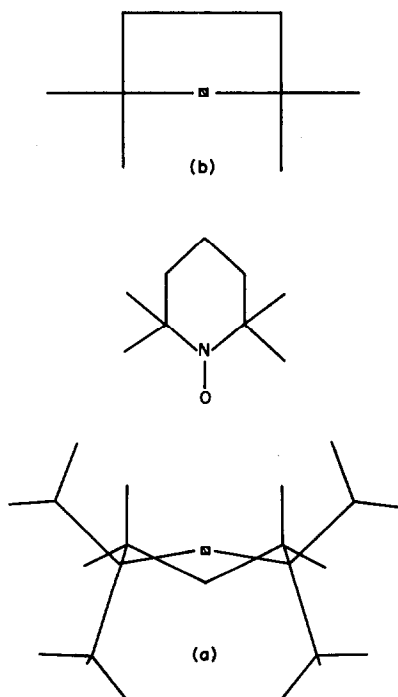


Fig 2. Projection du cycle pipéridinique selon la liaison N-O: (a) cycle dans une conformation chaise déformée; cas du TANOL (représentation à partir des données cristallographiques), (b) cycle dans une conformation chaise parfaite.

tendre à des valeurs de $\Delta\epsilon$ faibles, ce qui, nous l'avons vu, peut conduire à des difficultés d'interprétation.

(c) le problème de la *troisième surface nodale C* ne peut être résolu qu'empiriquement en examinant des exemples suffisamment nombreux et variés.¹⁴

(d) enfin, un problème supplémentaire dans le cas des nitroxydes provient de la *conformation du groupement C₂NO*. Dans l'hypothèse d'une conformation plane,^{24,25} il est probable que la règle des octants permettra en général d'interpréter les spectres de DC des nitroxydes, le chromophore ayant la même symétrie qu'une cétone. Le signe des contributions de chaque octant peut être "octant" ou "antioctant" par rapport aux contributions dans le cas des cétones. Il semble, en effet, difficile *a priori* d'extrapoler pour les nitroxydes les résultats de calculs effectués sur des cétones.^{26,27} Si le groupement nitroxyde est "pyramidal",^{22,23,28} il faut essayer de prévoir la variation de la règle des octants en fonction de la torsion de la liaison N—O hors du plan C₂N: on admet généralement une variation continue des propriétés électroniques en fonction des paramètres géométriques.^{7,29} De façon plus spécifique, des calculs sur H₂NO ont montré une faible variation des observables électroniques avec l'angle de torsion de la liaison NO par rapport au plan H₂N.³⁰ Expérimentalement enfin,²³ les axes principaux de tenseur du facteur de Landé \bar{g} varient avec cette torsion du NO et son environnement extérieur (Fig 3). Il est possible que la variation des octants soit analogue (Fig 4). Deux cas extrêmes sont donc à considérer pour la surface nodale B (Fig 4), selon qu'elle suit entièrement le

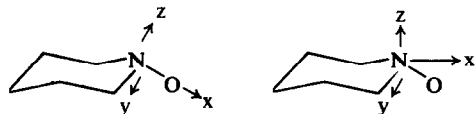


Fig 3. Axes principaux du tenseur \bar{g} (a) cas du Tanane (b) cas du Tanol.

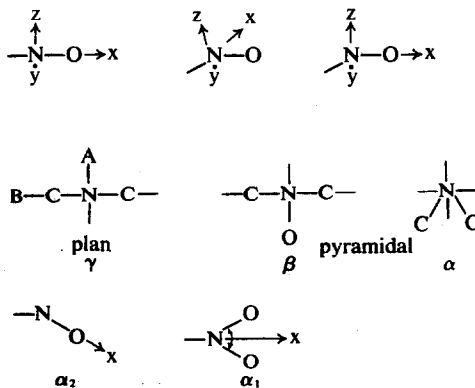


Fig 4. Positions relatives possibles des plans A, B, C par rapport au groupe C₂NO.

déplacement de l'oxygène (cas α) ou pas du tout (cas β). En outre, dans le premier cas (α), NO peut être α_1 ou non α_2 en inversion rapide.

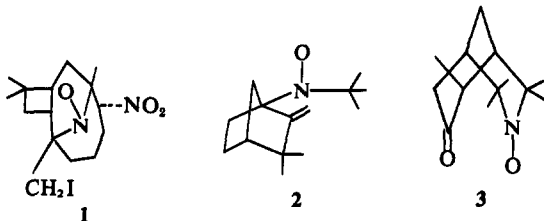
On attendra donc la situation suivante, en ce qui concerne les surfaces nodales d'une règle des octants pour les nitroxydes: le plan A, plan de symétrie du chromophore dans tous les cas, sera sans doute conservé; (b) le plan B sera plan de symétrie dans le cas γ et dans le cas α_1 , avec inversion rapide. Dans le cas α_2 , la surface nodale B est difficilement prévisible. Nous admettrons deux possibilités: soit elle est voisine du plan CNC, soit elle est voisine du plan perpendiculaire à A. Nous choisirons donc le plan B (CNC) comme surface nodale B dans divers cas, mais il est vraisemblable que les grandeurs des contributions seront alors différentes, selon que le NO sera plan, pyramidal bloqué ou pyramidal en inversion.

En conclusion, on peut attendre que les spectres de DC des radicaux nitroxydes obéissent à la même loi des octants que ceux des cétones, éventuellement modifiée en ce qui concerne le signe et la grandeur des contributions. C'est ce qui a été récemment observé.⁵

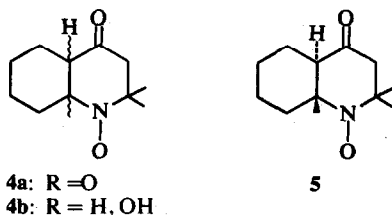
Les nitroxydes optiquement actifs

Le premier nitroxyde optiquement actif décrit est l'iodonitrosite de carryophyllène 1³¹ dont la structure exacte n'a été déterminée que récemment.³²

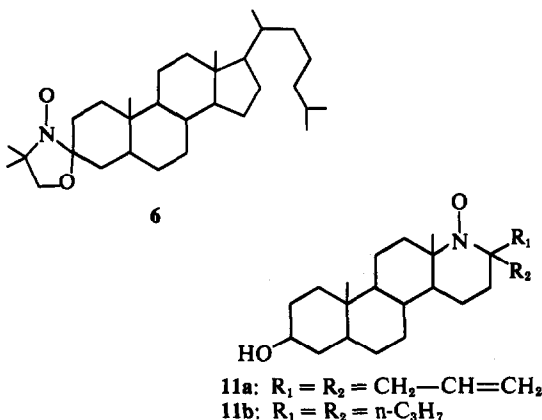
Le camphenyl-1 *t*-butyl nitroxyde 2 est le premier radical libre optiquement actif dont le DC ait été mesuré.³ Le groupe NO n'étant pas inclus dans une géométrie fixe, le DC est difficilement interprétable par la règle des octants.*



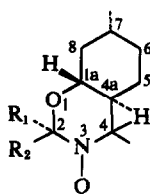
Le radical bicyclique 3⁴ présente une grande symétrie au voisinage du chromophore $\text{N}-\text{O}^\cdot$ et pas de dichroïsme circulaire vers 450 nm. Par contre, les radicaux décahydroquinoliniques de type 4 présentent des spectres de dichroïsme circulaire intéressants.⁵ Le dichroïsme circulaire du radical 5 a été interprété par la règle des octants. D'autres radicaux libres optiquement actifs ont été



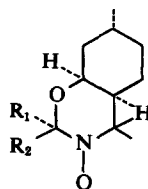
décrits: (a) les radicaux oxazolidiniques^{33,34} pour lesquels il faudra sans doute considérer les effets antiocchants.³⁵ (b) des radicaux nitroxydes oxaziniques 7, 8, 9, 10³⁶ de configuration absolue connue



(par relation à partir de la (+)-pulegone) analogues des decalones-2, mais avec un atome d'oxygène à la place du carbone en position 4: 7R, 4aS, 1aS-pentaméthyl-2,2,4,4,7 oxyle-3 octahydrobenzoxaz-



7e: $R_1 = R_2 =$ méthyle
8e: $R_1, R_2 =$ pentaméthylène
9e: $R_1, R_2 = t$ -butyl-3 pentaméthylène



7a: $R_1 = R_2 =$ méthyle
8a: $R_1, R_2 =$ pentaméthylène
9a: $R_1, R_2 = t$ -butyl-3 pentaméthylène
10a: $R_1, R_2 =$ bicyclo(3,3,1)nonanylène-4,7

*Les spectres de la p. 1897 de la Réf 3 ayant des bandes parasites dues à une impureté (Y. Brunel, communication personnelle), les résultats de DC sont les suivants: cyclohexane: $\lambda = 465$ nm ($\Delta\epsilon = -0.14$) méthanol: $\lambda = 447$ nm ($\Delta\epsilon = -0.070$)

ine-1,3 **7a**; -7R, 4aS, 1aS-spiro(triméthyl-4,4,7 oxyle-3 octahydrobenzoxazine-1,3) -2,1'-cyclohexane) **8a**; -7R, 4aS, 1aS-spiro(triméthyl-4,4,7 oxyle-3 octahydrobenzoxazine-1,3) -2,1'(t-butyl-4' cyclohexane) **9a**; -7R, 4aS, 1aS-spiro(triméthyl-4,4,7 oxyle-3 octahydrobenzoxazine-1,3) -2,2' adamantane) **10a**; et les dérivés (7R, 4aS, 1aR) correspondants **7e**, **8e**, **9e** (jonction *cis*), deux

nitroxydes stéroïdiques **11a**³⁷ et **11b**³⁸ où le groupe NO est inclus dans le squelette du stéroïde, de configuration absolue connue: l'hydroxy-3 β diallyl-17,17 aza-17a D-homo(5 α) androstanoxyle-17a **11a** et le dérivé di-n-propylé **11b**.

C'est l'étude de ces deux derniers types de composés, par dichroïsme circulaire, qui est décrite ici.

RESULTATS EXPERIMENTAUX*

On constate que tous les composés étudiés présentent les bandes d'absorption UV et visible classiques des nitroxydes.^{5,9} Le coefficient d'extinc-

*Les spectres de dichroïsme circulaire ont été réalisés sur un appareil Roussel-Jouan pour des concentrations de l'ordre de 8 g/l.

Tableau 2. Bandes à 400–500 nm

	Cyclohexane				Méthanol			
	Visible		DC		Visible		DC	
	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	ϵ_{\max}	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	$\Delta\epsilon_{\max}$	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	ϵ_{\max}	$\lambda_{\max}(\text{nm})$	$\Delta\epsilon_{\max}$
7e	475	16	475	+0.09	450	17	450	+0.11
8e	475	16.4	475	+0.140	454	17.9	450	+0.172
9e	475	16.9	475	+0.148	450	20.2	450	+0.181
7a	475	16.1	475	-0.112	450	17	450	-0.138
8a	475	16.2	475	-0.171	453	18.2	450	-0.215
9a	475	16.6	475	-0.177	450	18.4	450	-0.223
10a	475	19	475	-0.075	447	19.6	445	-0.063
11a	472	20	450	+0.34	445	18	428	+0.375
11b	460	13.5	450	+0.271	442	14.4	426	+0.434
			Ep. 468	+0.23				

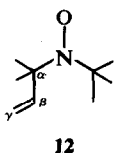
Tableau 3. Bandes à 200–400 nm

	Cyclohexane				Méthanol			
	UV		DC		UV		DC	
	$\lambda \text{ max}$	$\epsilon \text{ max}$	λ	$\Delta\epsilon$	$\lambda \text{ max}$	$\epsilon \text{ max}$	λ	$\Delta\epsilon$
7e	235	2100	257	-1.8	237	2340	263	-1.9
			240	0			240	0
			255	-2.04			230	+!* -2.4
8e	237	2187	237	0	235	2410	240	0
			230	+!			230	+!
			255	-2.3			266	-2.8
9e	236	2420	235	0	234	2520	240	0
			230	+!			230	+!
			255	+1.9			265	+1.88
7a	236	2310	235	0	235	2050	242	0
			230	-!			230	-!
			257	+1.95			268	+1.85
8a	236	2300	236	0	236	2280	240	0
			230	-!			230	-!
			255	+2.1			268	+2.05
9a	235	2170	235	0	235	2200	238	0
			230	-!			230	-!
			260	+1.06			270	+0.78
10a	236	2270	240	0	234	2300	250	0
			230	-!			230	-0.5!
			306	-0.10			235	-0.11
11a	237	3300	288	0	235	3500	288	0
			240	+2!			235	+2!
			237	+1.50!			243	+1.7!

*Le signe ! indique que l'extremum de la vague de D.C. n'a pu être atteint.

tion moléculaire de la bande vers 450 nm subit un effet hyperchrome. Dans le cas des radicaux oxaziniques, cet effet est attribuable à la présence de l'atome d'oxygène dans le cycle. Dans le cas du composé 11a, cet effet est dû à la présence des groupes allyliques, mais en raison de leur libre rotation, il n'est pas important, comparé à ce qu'on observe pour les santonides.¹² Par contre, pour le composé réduit 11b, l'effet des groupes allyliques a disparu et l'effet hyperchrome est plus faible, mais existe tout de même par comparaison avec le tétraméthyl-2,2,6,6 pipéridinoxyle-1.⁸

Les radicaux nitroxydes présentant une double liaison en libre rotation en $\beta\gamma$ par rapport à l'azote (et non pas en $\gamma\delta$ comme pour 11a) ont été décrits.^{3,39} Le radical 12 est instable et son spectre



UV visible n'a pas été mesuré. D'autre part, le camphenyl-*t*-butyl nitroxyde 2 présente un coefficient d'extinction moléculaire normal pour un nitroxyde ($\epsilon = 6.5$).

Pour les nitroxydes oxaziniques, la position du maximum de la vague de DC dans le visible, correspond à celle du maximum d'absorption tandis que, dans l'UV, on a dans tous les cas une double vague qui s'annule aux environs du maximum d'absorption (Fig 5).

Par contre, pour 11a et 11b, on n'a pas correspondance, dans le visible, entre les positions des maximums de la vague de DC et de l'absorption. Dans le cas de 11a, la vague négative, centrée à 306 nm, ab-

sente dans 11b (dans le cyclohexane) n'est pas déplacée vers les faibles longueurs d'onde dans le méthanol comme la vague positive centrée à 450 nm ($\delta\lambda = 22$). Il est donc possible de dire que cette bande à 306 nm est plutôt due à une nouvelle transition qu'à une structure vibrationnelle.

Indépendamment de toute interprétation dans le cadre de la règle des octants, on peut noter les faits suivants:

(a) *Nitroxydes oxaziniques.* Chaque famille d'isomères (e et a) contribue au DC positivement ou négativement selon la configuration absolue du carbone 1a (1aR $\rightarrow \Delta\epsilon < 0$; 1aS $\rightarrow \Delta\epsilon > 0$).

Dans une même famille d'isomères, la valeur absolue de $\Delta\epsilon$ croît avec la taille du substituant en position 2 (sauf pour le composé 10a). Le Tableau 4 résume pour chaque famille d'isomères l'augmentation de DC due à un substituant donné.

On constate qu'en valeur absolue, dans chaque série d'isomères, la contribution du groupe triméthylène (R) est sensiblement la même ($|\delta\Delta\epsilon| \approx 0.06$) tandis que la contribution de R' ($\delta\Delta\epsilon \approx 0.008$) est négligeable. Pour les isomères de type a, les contributions de R' et R'' (tous deux quatre atomes de carbone, R' formant *t*-butyl cyclohexane et R'' formant adamantane) sont très différentes, et surtout de signes contraires.

(b) *Nitroxyde stéroïdique.* En dichroïsme circulaire, nous pouvons comparer les transitions $n \rightarrow \pi^*$ dans le méthanol pour les nitroxydes stéroïdiques

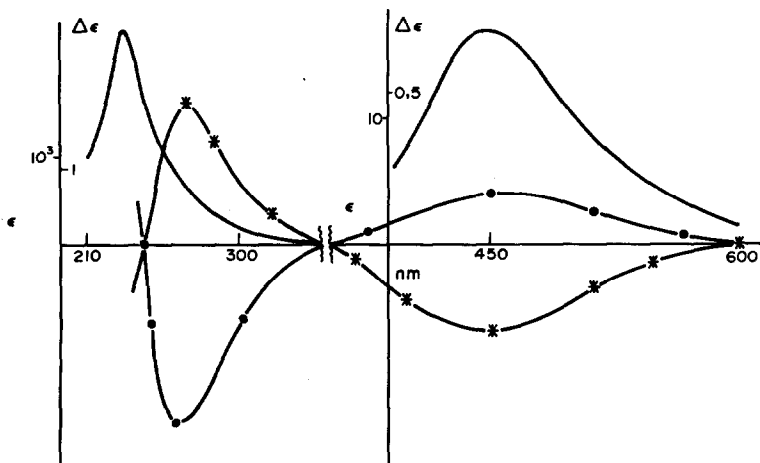
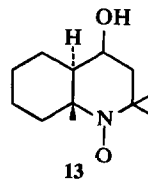
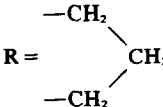
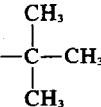
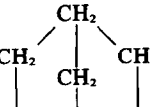


Fig 5. Spectres UV, visible, et DC des nitroxydes oxaziniques: 8a: UV visible, — DC —*—
8e: DC —●—

Tableau 4

	$\Delta 8-\Delta 7$	$\Delta 9-\Delta 8$	$\Delta 10a-\Delta 8a$
Substituant	R = 	R' = 	R'' = 
$\delta \Delta \epsilon$	-0.050 (CH)	-0.008	—
type e	-0.061 (MeOH)	-0.009	—
$\delta \Delta \epsilon$	+0.059 (CH)	+0.006	-0.09
type a	+0.077 (MeOH)	+0.008	-0.150

(11a et 11b) et pour le radical decahydroquinolinique 13. On observe un parallèle quant à la position des maximums des transitions. Par contre, on remarque une inversion de signe pour le dichroïsme circulaire de ces composés. Or, le carbone asymétrique en α de l'azote possède la configuration S dans les stéroïdes 11a et 11b, et R dans le cas du radical decahydroquinolinique 13; il n'est donc pas étonnant d'observer globalement un changement de signe dû à l'inversion de configuration de ce carbone (Tableau 5).

Tableau 5. Transitions $n \rightarrow \pi^*$ comparées de 11a et b et de 13 dans le méthanol

	Visible	DC
Stéroïde 11a	$\epsilon_{445} = 18$	$\Delta \epsilon_{428} = +0.375$
Stéroïde 11b	$\epsilon_{442} = 14.4$	$\Delta \epsilon_{426} = +0.434$
Décahydroquinoline 13	$\epsilon_{440} = 9.9$	$\Delta \epsilon_{423} = -0.296$

D'autre part, la différence $\delta \Delta \epsilon$ (11b-11c) = +0.059 représente dans le cas présent la différence de DC entre deux groupes alkyle et deux doubles liaisons. Quant aux différences $\delta |\Delta \epsilon|$ (11a-13) = 0.079 et $\delta |\Delta \epsilon|$ (11b-13) = 0.138, elles montrent la contribution globale positive des cycles A et B et des substituants en $17\alpha'$ et $17\beta'$ dans 11a et 11b.

INTERPRETATION

Pour obtenir des conclusions plus précises, nous allons maintenant essayer d'interpréter nos résultats à l'aide d'une règle des octants. Pour cela, nous examinerons d'abord si les conditions d'application que nous avons définies précédemment sont remplies, et nous essayerons ensuite de définir les contributions des divers octants.

(1) *Influence du solvant et de la température.* Lorsqu'on passe du cyclohexane au méthanol, la différence de $\Delta \epsilon$ observée est assez faible ($\delta \Delta \epsilon \leq 0.2 \Delta \epsilon$ max). Nous n'avons pas effectué de mesures à température variable, mais nous verrons plus loin que la conformation des composés étudiés est rigide. Nous supposerons donc que les effets de la température sont négligeables.

(2) *Conformation des composés.* Pour pouvoir placer les différents atomes de la molécule dans les octants, il faut connaître la conformation des molécules étudiées.

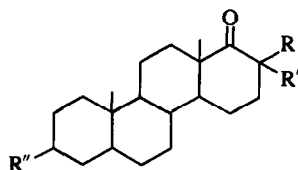
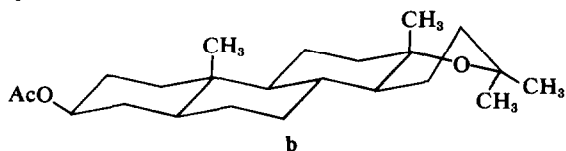
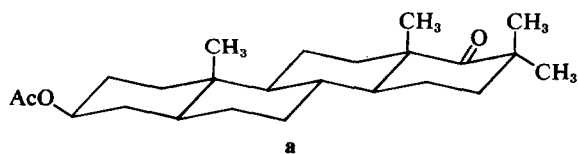
La stéréochimie et la conformation des *nitroxydes oxaziniques* ont été établies par des méthodes physiques indépendantes du DC³⁶ (RMN des amines, des hydroxylamines et des nitroxydes). Les principaux résultats sont les suivants: (a) les différents cycles à 6 chaînons sont sous forme chaise bloquée; (b) la jonction des cycles cyclohexanique et oxazinique dans les composés de la série a est *cis*; elle est *trans* dans la série e; et (c) lorsque le substituant en position 2 est un pentaméthylène, la stéréochimie du carbone 2 est telle que la liaison C₂-N est équatoriale par rapport au substituant.

L'analogie étroite nitroxyde-cétone pourra ici encore servir de base pour analyser les conformations possibles du cycle D-homo des *nitroxydes stéroïdes* 11a et 11b. La forte interaction 1,3-diaxiale entre le méthyle-18 et le méthyle substituant 17 β (forme a) dans les cétones-17a (D-homo)stéroïdes (14, c et d) a conduit⁴⁰ à attribuer une conformation croisée au cycle D-homo (forme b), avec une stabilisation de 1 kcal par rapport à une configuration chaise aplatie pour le cycle D.

En raison des résultats de rayons X, les deux conformations précédentes sont possibles pour les radicaux 11a et b.

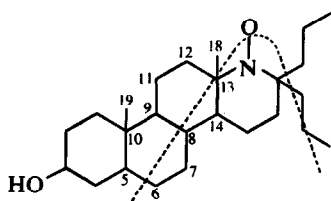
(3) *Problème des octants antérieurs.* Pour les nitroxydes oxaziniques, la présence du chromophore en position 3 dans ce squelette analogue aux décalones-3 réduit les possibilités d'effets "anti-octant" dus à une courbure éventuelle de la surface C. Les décalones-3, ainsi que les cétones stéroïdes en 3, sont en effet les systèmes pour lesquels la règle des octants s'applique bien.²⁶ Sauf pour 10a, nous considérons, dans ce qui suit, que la molécule est tout entière dans les octants postérieurs.

Par opposition aux radicaux oxaziniques étudiés précédemment, la courbure de la surface C peut jouer un rôle important pour les nitroxydes 11a et b. On peut attendre un effet antioctant de la part d'un certain nombre d'atomes des cycles A, B et C d'une part et des doubles liaisons ou des radicaux alkyle d'autre part.



- a: $R = R' = H$
 b: $R = H, R' = \alpha\text{-CH}_3$
 c: $R = \beta\text{-CH}_3, R' = H$
 d: $R = R' = \text{CH}_3$

14



(4) *Problème des hétérocycles.* Inhérent au procédé de synthèse, la présence de l'atome d'oxygène dans les oxazines peut entraîner des complications supplémentaires.

Bien que les composés oxygénés aient conduit dans certains cas à des courbes de DC difficilement interprétables,^{41,42} la règle des octants, telle qu'elle est définie pour les cyclohexanones, a été appliquée avec succès à une tétrahydropyrone-3,^{43,44} analogue carbonylé des nitroxydes oxaziniques étudiés.

Dans ce qui suit, nous ne ferons intervenir que des différences entre isomères, ou composés diversément substitués possédant tous le cycle oxazinique, où une contribution éventuellement anormale de l'oxygène n'interviendra pas.

(5) *Construction du diagramme des octants.* La forme de ce diagramme dépend de la conformation des composés et de celle du groupe C_2NO . D'après la discussion précédente nous avons choisi de tracer ce diagramme dans les cas extrêmes suivants:

(a) soit une forme chaise parfaite pour

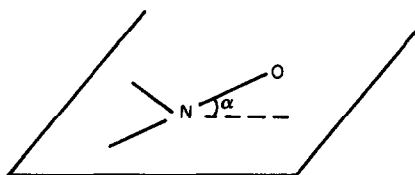


Fig 6

l'hétérocycle, et (b) soit une forme chaise déformée, et, pour chacune de ces deux possibilités, soit le plan B plan C_2N , soit un groupe C_2NO pyramidal ($\alpha = 20^\circ$), soit le plan B passant par l'oxygène, le groupe C_2NO étant pyramidal ($\alpha = 20^\circ$) (Fig 6).

On obtient pour la famille e la Fig 7 et pour la famille a la Fig 8. Dans chaque cas, l'isomère représenté est celui dans lequel le substituant en position 2 est le cyclohexyle (8e et 8a).

Pour les isomères a toutes les représentations conduisent à prévoir un $\Delta\epsilon$ max du même signe; par contre, pour les isomères e, les représentations e_2 et e_4 conduisent, soit à des signes opposés à ceux de e_1 et e_3 , soit à des valeurs presque nulles. Il convient de remarquer que e_2 et e_4 correspondent à des cas extrêmes de torsion de la liaison $\text{N}-\text{O}$ par rapport au plan CNC (20°). Si l'on admet pour le cycle oxazinique la même chaise déformée que pour le Tanol,²² on voit que, selon la torsion de la liaison $\text{N}-\text{O}$ (prise comme axe de projection), on passe de e_3 à e_4 . Entre ces deux extrêmes, il existe des angles de torsion pour lesquels les projections sont du même signe que pour la torsion nulle.

Les représentations les plus probables sont donc e_3 pour les isomères de type e, et a_3 pour les isomères de type a.

Comme dans le cas précédent, nos représentations tiennent compte de la conformation du groupe NO , d'une déformation éventuelle du cycle D, supposé sous forme chaise, puis enfin d'une conformation croisée (Fig 9, a, b et c) pour les nitroxydes stéroïdiques.

Application de la règle des octants aux nitroxydes oxaziniques

Les représentations définies plus haut conduisent à des DC de signes opposés pour les deux types d'isomères e et a. Si on attribue à chaque quadrant

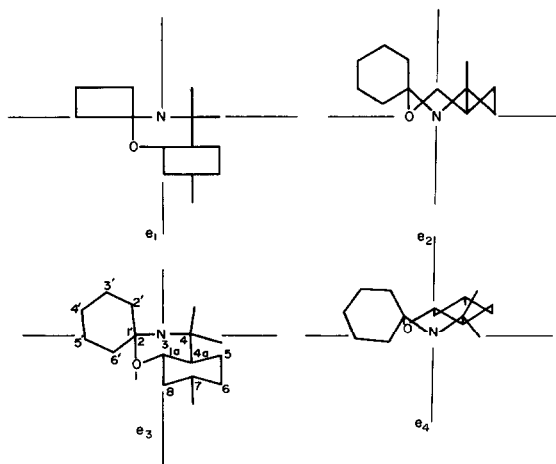


Fig 7. Représentation du nitroxyde oxazinique **8e** dans le diagramme des octants: (a) l'hétérocycle est chaise parfaite, NO plan e_1 , NO pyramidal e_2 ; (b) l'hétérocycle est chaise déformée, NO plan e_3 , NO pyramidal e_4 .

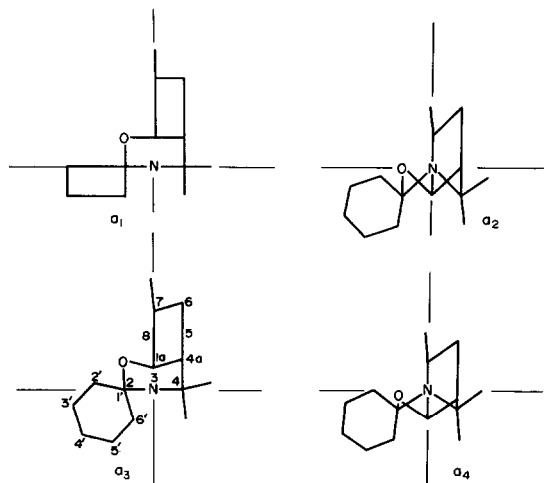


Fig 8. Représentation du nitroxyde oxazinique **8a** dans le diagramme des octants.

les signes qui ont été définis pour les cétones, elles rendent compte également des signes du DC. Dans une série d'isomères de même type, le DC croît régulièrement en valeur absolue lorsque la taille du substituant augmente (sauf pour **10a**). Cette augmentation se projette entièrement dans un seul octant et le signe de la différence des DC détermine donc le signe du quadrant concerné. On retrouve ainsi les signes proposés pour le chromophore carbonyle,⁶ en accord avec les conclusions de Roberts et Thomson.⁵

Parmi ces différences observées (cf. Tableau 4), seules celles dues au remplacement du substituant diméthyle par cyclohexyle, ou cyclohexyle par adamantyle sont significatives; la différence due à l'ad-

dition d'un *t*-butyle en position 4' du cycle cyclohexanique est de l'ordre des erreurs expérimentales.

On peut remarquer sur les Figs 7 et 8 que, dans tous les cas, le groupe *t*-butyle en 4' se projette très loin du chromophore et que sa contribution est vraisemblablement très faible. Lorsque l'on passe de **7e** à **8e** ou de **7a** à **8a**, on ajoute 3 groupes CH_2 (3', 4' et 5'). La contribution de 5' est nulle ou très faible, et le $\delta\Delta\epsilon = 0.05$ observé représente la contribution de 3' et 4'.

Lorsque l'on passe de **9a** à **10a** (de pentaméthylène à bicyclo[3,3,1]nonylène-3,7), le dichroïsme circulaire décroît en valeur absolue. La Fig 10 montre une projection du composé **10a** dans le plan A. On remarque que les groupes méthylènes 7', 8', et peut-être 6' et 9', proches du chromophore sont vraisemblablement situés dans un octant antérieur et contribuent donc positivement au dichroïsme circulaire.

Pour un couple d'isomères **a** et **e** donné (même substituant en position 2), la valeur absolue du dichroïsme circulaire du composé **e** est plus faible que celle du composé **a**. On peut proposer deux interprétations: si le groupe C_2NO est pyramidal, la représentation des isomères du type **e** est intermédiaire entre e_3 et e_4 , et on attend que le dichroïsme circulaire décroisse très vite entre ces deux représentations extrêmes. Au contraire, pour les isomères de type **a**, les représentations a_3 et a_4 contribuent de la même façon au dichroïsme circulaire et la décroissance, lorsqu'on passe de l'une à l'autre, est certainement beaucoup plus faible. La Fig 11 montre les projections des composés **8e** et **8a** dans le plan A (Fig 1). Dans **8e**, la majorité des atomes du squelette est plus éloignée du chromophore que dans **8a**. La contribution au dichroïsme circulaire sera donc, en valeur absolue, plus faible pour **8e** que pour **8a**.^{14,45}

En résumé, la règle des octants s'applique au chromophore nitroxyde, les différents octants étant affectés des mêmes signes que pour les cétones.

Application de la règle des octants aux nitroxydes stéroïdes

Les radicaux nitroxydes decahydroquinoliniques⁵ et oxaziniques étudiés plus haut suivent la règle des octants. On peut donc maintenant essayer cette loi sur les molécules **11a** et **11b** dont on ne connaît pas la conformation exacte. Remarquons toutefois à l'appui des résultats de dichroïsme circulaire obtenus sur **11a** et **11b**, et **13** qu'on peut penser que ces trois molécules auront des conformations comparables.

Ayant placé les différentes conformations possibles de **11b** (par exemple), dans le diagramme des octants (Fig 9) nous allons tenter de déterminer la conformation la plus probable en considérant le signe des contributions des différents atomes.

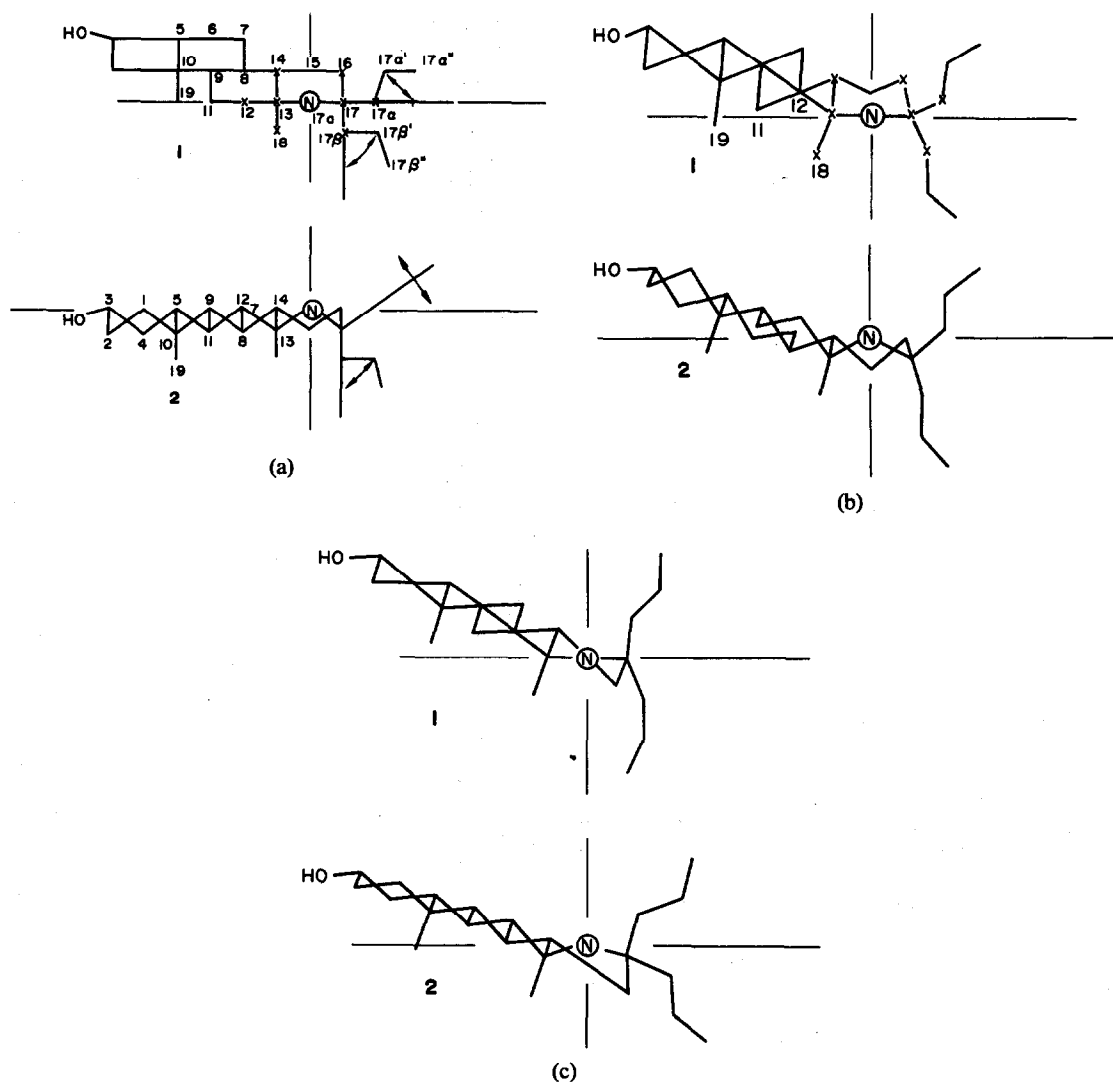


Fig 9. Représentation du nitroxyde 11b dans le diagramme des octants; (a) le cycle D-homo est une chaise parfaite, C_2NO est plan (1) ou pyramidal (2) (b) le cycle D-homo est une chaise déformée, C_2NO est plan (1) ou pyramidal (2) (c) le cycle D-homo est une forme croisée, C_2NO est plan (1) ou pyramidal (2).

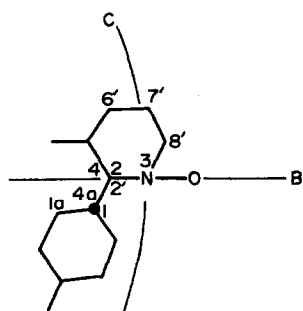


Fig 10. Projection du composé 10a dans le plan A.

Le cycle D-homo est une chaise parfaite, et NO plan

Les atomes marqués d'une croix ayant des effets opposés s'annulent mutuellement. Il restera alors la contribution des cycles A et B d'une part, et d'autre part, des atomes de carbone $17\alpha'$, $17\alpha''$, $17\beta'$ et $17\beta''$ en rotation libre.

La contribution globale des cycles A et B a été évaluée indirectement dans le cas de la D-homocétone-17a. En effet, les cétones de ce type (14a) ne présentent pas d'effet Cotton apparent.^{6,20} Cette particularité a été expliquée comme étant le résultat des contributions symétriques des cycles A et B (positive) et du méthyle-18 (négative). Ceci est

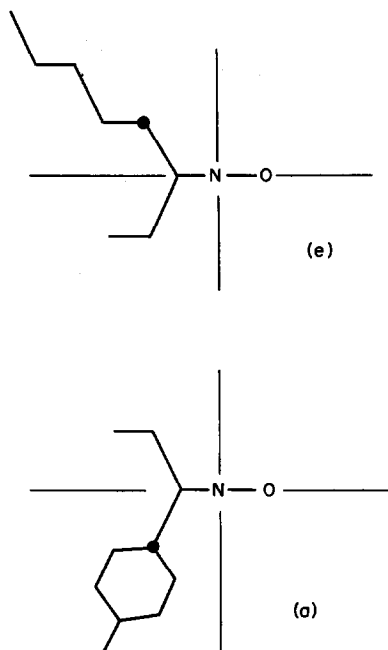


Fig. 11. Projection des composés **8e** et **8a** dans le plan A.

encore valable pour l'homologue méthylé en 17α . Par contre, le composé possédant le méthyle en 17β présente un effet Cotton important ($a = 159$; $a = +119$)²⁷*

Dans notre cas, nous observons aussi un $\Delta\epsilon$ positif (+0.434) qui pourrait être dû à la contribution importante du carbone en 17β en position axiale. Toujours dans l'hypothèse d'une chaise idéale et du NO plan, on peut essayer d'aller plus loin dans l'interprétation du $\Delta\epsilon > 0$ du radical **11b**. Pour les cétones, la surface C séparant les octants antérieurs des octants postérieurs n'est pas plane, mais convexe (face convexe vers l'oxygène).¹⁴ Il est probable qu'il en est de même pour les nitroxydes.

Dans ce cas des cycles A et B, seuls les atomes de carbone 6, 7 et 8 auront une contribution positive. Les autres présenteront un effet anti-octant, donc une contribution négative, mais plus faible en valeur absolue. Il reste le problème des liaisons $17\alpha'-17\alpha''$ et $17\beta'-17\beta''$. Par observation des modèles, on voit que la liaison $17\beta'-17\beta''$ doit se trouver au voisinage de la surface C, donc présente une contribution globale faible. Quant à la liaison $17\alpha'-17\alpha''$, elle présente un effet anti-octant, donc là aussi, une contribution positive. L'ensemble des considérations précédentes est donc bien en accord avec le $\Delta\epsilon$ positif observé.

*Il est à noter que **14d** ($R = R' = Me$) présente un effet Cotton négatif important qui n'a pu être expliqué.

Le cycle D-homo est une chaise parfaite, et NO tordu

Le signe de cette représentation est plus difficile à définir qualitativement, la plus grande partie de la molécule se retrouvant en dessous du plan B. Les conclusions pour les groupements propyliques, en faisant intervenir le plan C, sont toujours valables; par contre, le C_8 a maintenant une contribution négative et C_2 , C_4 et C_{10} ont une contribution anti-octant positive. Il est toutefois difficile de s'attendre à une contribution positive comme dans le cas précédent (C_2 NO plan).

Le cycle D-homo est une chaise déformée et NO plan.

Dans ce cas, le carbone 11 ne se trouve plus dans un plan nodal et apporte une contribution anti-octant légèrement négative. La liaison $C_{17\alpha'}-C_{17\alpha''}$ a toujours un effet anti-octant positif. Par contre, la liaison $C_{17\beta'}-C_{17\beta''}$ peut traverser maintenant la surface C et avoir un effet anti-octant légèrement négatif. D'autre part, dans le cas d'une oscillation de la liaison NO, le plan B serait remplacé par une certaine "zone nodale" sans contribution au dichroïsme circulaire. Dans cette hypothèse, une *déformation de la chaise* laisserait le carbone 11 avec une contribution nulle. Là encore, on peut s'attendre à un $\Delta\epsilon$ positif.

Le cycle D-homo est une chaise déformée, est NO tordu

Si l'on compare cette représentation avec celle chaise parfaite, NO tordu, les cycles A, B, et C passent de l'octant postérieur gauche—à l'octant postérieur gauche +. On s'attend donc, pour cette conformation, à une contribution nettement positive.

Forme croisée, et NO plan

Les $\Delta\epsilon$ observés pour les radicaux **11a** et **b** sont les plus fortes valeurs obtenues actuellement pour un radical nitroxyde. Il en est de même pour la cétone **14c** dont le $\Delta\epsilon$ est fortement positif par rapport au composé non méthylé **14a**. Le phénomène a été attribué^{19, 27} à une conformation croisée du cycle D-homo: les C_{14} et C_{16} se trouvent dans des octants positifs et ont une contribution importante. On peut imaginer une telle conformation dans le cas du radical **11b** qui expliquerait le fort $\Delta\epsilon > 0$ observé.

On peut donc dire en résumé que la chaise idéale, improbable, suit la règle des octants, le NO étant plan. Pour un groupe NO tordu, il est impossible de conclure. Par contre, si la chaise se déforme, la molécule à groupe NO tordu suit de nouveau la règle des octants. La même conclusion est obtenue pour une conformation croisée.

Il est donc impossible d'utiliser la règle des octants pour déterminer la conformation du cycle D-homo dans les nitroxydes **11a** et **11b**.

CONCLUSION

Ce travail confirme les conclusions que Roberts et Thomson⁵ avaient proposées, en étudiant un exemple de nitroxyde optiquement actif. La règle des octants s'applique aux nitroxydes, les contributions de chaque octant ayant le même signe que pour les cétones. En outre, certaines molécules peuvent conduire à des difficultés d'interprétation, comme dans le cas de cétones.

Remerciements—Nous remercions M. C. Coulombeau pour ses suggestions et remarques intéressantes.

RÉFÉRENCES

- ¹C. L. Hamilton et H. M. McConnell dans *Structural Chemistry and Molecular Biology*, Ed. A. Rich et N. Davidson, Freeman, San Francisco, 1968
- ²I. C. Smith, dans *Biological Applications of Electron Spin Resonance*, Ed. J. R. Bolton, F. Borg et H. Swartz, Wiley-Interscience, New York, 1970
- ³Y. Brunel, H. Lemaire et A. Rassat, *Bull. Soc. chim. Fr.* 1895 (1964)
- ⁴W. B. Motherwell et J. S. Roberts, *Tetrahedron Letters* 4287 (1972)
- ⁵J. S. Roberts et C. Thomson, *J. C. S., Perkin II* 2129 (1972)
- ⁶W. Moffitt, R. B. Woodward, A. Moscowitz, W. Klyne et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* 83, 4013 (1961)
- ⁷A. D. Walsh, *J. Chem. Soc.* 2306 (1953)
- ⁸R. Briere, H. Lemaire et A. Rassat, *Bull. Soc. chim. Fr.* 3273 (1965)
- ⁹R. M. Dupeyre, H. Lemaire et A. Rassat, *Tetrahedron Letters* 1781 (1964)
- ¹⁰G. Chapelet-Letourneux, H. Lemaire et A. Rassat, *Bull. Soc. chim. Fr.* 444 (1965)
- ¹¹R. Ramasseul et A. Rassat, *Bull. Soc. chim. Fr.* 4330 (1970)
- ¹²A. Moscowitz, K. Mislow, M. A. W. Glass et C. Djerassi, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 1945 (1962)
- ¹³A. Rassat et P. Rey, en préparation
- ¹⁴C. Coulombeau et A. Rassat, *Bull. Soc. chim. Fr.* 516 (1971)
- ¹⁵G. Snatzke et G. Eckhardt, *Tetrahedron* 24, 4543 (1968)
- ¹⁶G. Snatzke, B. Ehrig et H. Klein, *Tetrahedron* 25, 5601 (1969)
- ¹⁷C. Coulombeau et A. Rassat, *Bull. Soc. chim. Fr.* 2673 (1963)
- ¹⁸G. Snatzke dans *Optical Rotatory Dispersion and Circular Dichroism in Organic Chemistry*, G. Snatzke Ed., Heyden, Londres, 1965, p. 335
- ¹⁹C. Djerassi et W. Klyne, *Proc. N.A.S. USA* 1093 (1962)
- ²⁰C. Djerassi et W. Klyne, *J. Chem. Soc.* 4929 (1962); 2390 (1963)
- ²¹C. Djerassi, J. Borakevich, J. W. Chamberlin, D. Elad, T. Toda et G. Stark, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 465 (1964)
- ^{22a}J. Lajzerowicz-Bonneteau, *Acta Cryst. B* 24, 196 (1968); ^bL. J. Berliner, *Acta Cryst. B* 26 1198 (1970)
- ²³D. Bordeaux, J. Lajzerowicz-Bonneteau, R. Briere, H. Lemaire et A. Rassat, *Org. Magn. Res.* 5, 47 (1973)
- ²⁴A. W. Hansen, *Acta Cryst* 6, 32 (1953)
- ²⁵B. Chion, A. Capiomont et J. Lajzerowicz-Bonneteau, *Acta Cryst. B* 28 618 (1972)
- ²⁶Y. H. Pao et D. P. Santry, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4157 (1966)
- ²⁷J. C. Tai et N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 2179 (1966)
- ²⁸D. M. Hawley, G. Ferguson, J. S. Roberts et J. M. Robertson, *J. Chem. Soc B* 1255 (1968)
- ²⁹G. Herzberg, *Molecular Spectra and Molecular Structure*, Vol. III, Van Nostrand, Princeton, N.J., 1966, p. 518
- ³⁰J. Douady, Y. Ellinger, A. Rassat, R. Subra et G. Berthier, *Mol. Phys* 17, 217 (1969)
- ³¹E. Dousson, *J. prakt. Chem.* 114, 63 (1926)
- ³²D. M. Hawley, J. S. Roberts, G. Ferguson et A. L. Porte, *Chem. Comm* 942 (1967)
- ³³J. F. W. Keana, S. B. Keana et D. Beatham, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3055 (1967)
- ³⁴P. Michon et A. Rassat, *Bull. Soc. chim. Fr.* 3561 (1971)
- ³⁵P. Michon, M. Moutin et A. Rassat, travaux en cours
- ³⁶A. Rassat et P. Rey, en préparation
- ³⁷R. Ramasseul et A. Rassat, *Tetrahedron Letters* 4623 (1971)
- ³⁸R. Ramasseul et A. Rassat, travaux en cours
- ³⁹R. L. Craig et J. S. Roberts, *Chem. Comm.* 1142 (1972)
- ⁴⁰N. A. Allinger, J. Allinger et M. A. da Rooze, *J. Am. Chem. Soc.* 86, 4061 (1964)
- ⁴¹C. Chin, E. R. H. Jones, V. Thaller, R. T. Aplin et L. J. Durham, *Chem. Comm.* 152 (1965)
- ⁴²C. Chin, M. C. Cutler, J. Lee et V. Thaller, *Chem. Comm.* 202 (1966)
- ⁴³L. Bartlett, D. N. Kirk, W. Klyne, S. R. Wallis, H. Erdtman et S. Thoren, *J. Chem. Soc. C.* 2078 (1970)
- ⁴⁴D. Varche et J. Jacques, *Tetrahedron* 28, 5671 (1972)
- ⁴⁵A. Rassat, *Thèse*, Paris, 1961