

SUR QUELQUES AMIDES DIASTEREOISOMERES DERIVES DU BORNEOL ET DE L'ISOBORNEOL

par

J. RAKOTONDRAIBE

RANDRIANARIVONY

Professeur titulaire

Laboratoire de Chimie

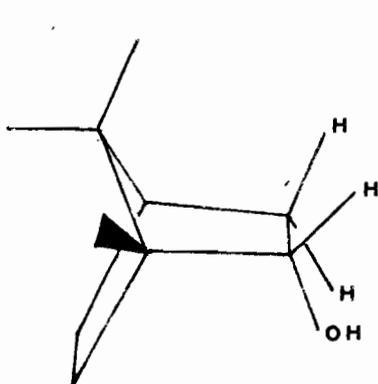
Résumé

Nous comparons l'action de deux réducteurs (hydrure d'aluminium et de lithium, borohydrure de sodium) sur quelques amides dérivés de l'acide camphre carboxylique. Les dérivés du bornéol sont obtenus dans tous les cas.

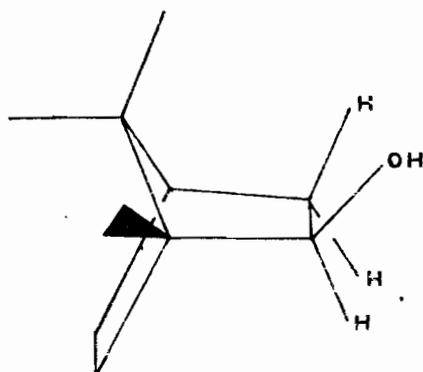
Abstract:

We compare the effect of two reductants (aluminium and lithium hydride, sodium borohydride) on some camphor carboxamids. The borneol derivatives are got in all events.

La réduction du camphre par l'hydrure d'aluminium et de lithium a conduit NUNG MIN YOON et HERBERT C. BROWN [1] à un mélange d'isobornéol (OH endo) et de bornéol (OH exo).



isobornéol

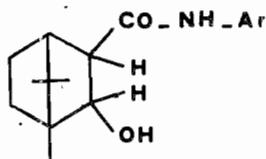


bornéol

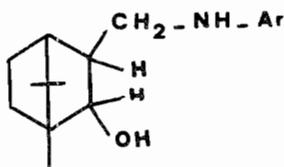
D'autres réductions sur quelques dérivés du camphre ont été entreprises par BREDT et BURCKHEISEN [2] [3] SJSZKO, ANTKOWIAK et ZARNOWSKI [4] [5] [6] HOHENLOHE, OERINGEN et KRAFT [7] [8]. Suivant la nature du dérivé et celle du réducteur, ces auteurs ont obtenu soit des dérivés de l'isobornéol, soit des dérivés du bornéol, soit des mélanges.

Pour notre part, dans ce mémoire, nous avons comparé l'action du borohydrure de sodium et de l'hydruure d'aluminium et de lithium sur quelques anilides dérivés de l'acide camphre carboxylique.

Le borohydrure de sodium, réducteur doux a réagi uniquement sur la fonction cétone et nous a conduit aux β - hydroxy-anilides.



Hydroxy-2 (N-arylcarboxamide) -3 bornane



Hydroxy-2 (N-arylamino)-3 bornane

Quand à l'hydruure d'aluminium et de lithium, plus réactif, il devrait s'attaquer à la fonction cétone et anilide pour aboutir aux γ -hydroxyamines.

En réalité, la fonction anilide n'a pas été réduite.

MÉTHODES UTILISÉES POUR LA DÉTERMINATION DE LA CONFIGURATION DES HYDROXY-2 BORNANES

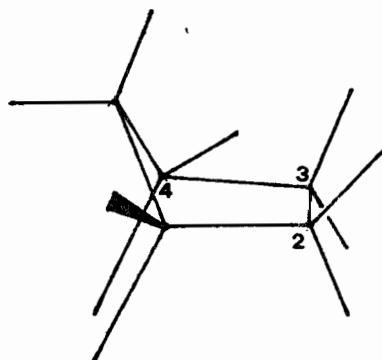
Résonance magnétique nucléaire

La méthode suivie en RMN est fondée sur l'observation des résonances du proton hydroxylique et du proton H_{12} dans CH_2OH .

Les spectres RMN ($CDCl_3$) montrent un blindage du proton hydroxylique endo par rapport au proton hydroxylique exo. [9] [10] [11] [12].

La résonance du proton H_{12} , dépend de deux facteurs :

D'abord, sa position endo ou exo affecte son déplacement chimique. FLAUTT et ERMAN [13] ont trouvé que le proton endo est localisé à des champs plus élevés que le proton exo. Ensuite la forme du pic est tributaire du nombre et de l'orientation des protons voisins : cette influence se traduit par une largeur de bande qu'il est possible d'interpréter à l'aide des constantes de couplage qui dépendent des angles dièdres entre H_{12} , H_{13} et H_{11} .



— H(3 exo) couplé avec $H_{1,4}$, donne un doublet vers 4 ppm avec une constante de couplage $J = 4,7$ Hz [14].

— les constantes de couplage entre les hydrogènes en cis (angle dièdre = 0°) sont plus grandes qu'entre les hydrogènes en trans (angle dièdre = 120°) [15].

— $JH(2\text{ exo}) - H(3\text{ exo}) = JH(2\text{ endo}) - H(3\text{ endo})$ [15].

— $J_{H_{1,4}} - H_{1,1} = 0$ Hz établit la position endo prise par $H_{1,1}$, car l'angle dièdre est égal à 90° [16].

Nous reportons dans le tableau qui suit les angles dièdres et les constantes de couplage correspondant aux différentes configurations des boranes disubstituées en 2, 3.

Configuration				
Angle dièdre	0°	0°	120°	120°
*J (Hz)	9,5	8,2	2,1	2,1
* Valeurs données par Beckett et Coll [15].				

Absorption dans l'infrarouge

HANACK [17] propose de déterminer la structure des cyclohexanols par spectrographie infrarouge. La position axiale ou équatoriale de l'hydroxyle est confirmée au moyen des vibrations de valence OH et C-OH dont les fréquences sont données ci-dessous :

Liaison	OH ax. ,	OH éq.	C-OH ax.	C-OH éq.
* ν_{cm-1}	3 627-3 632	3 622-3 623	940-1 000	1 000-1 070

* Valeurs données par Cole et Muller [18], Huckel et Kurz [19].

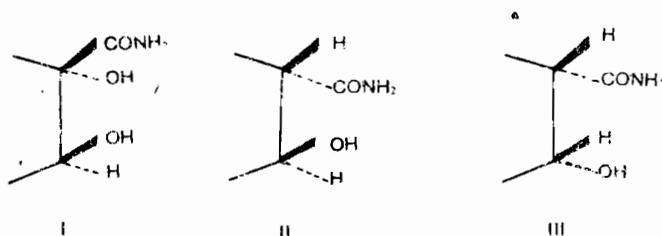
Certains auteurs précisent que la vibration C-O absorbe à 956 cm^{-1} si l'hydrogène est axial et à 1062 cm^{-1} s'il est équatorial [20] [21] [22]. D'autres auteurs [18] ont observé pour la vibration OH libre une différence de $5\text{ à }10\text{ cm}^{-1}$ entre les deux diastéréoisomères, la plus haute fréquence correspondant à un hydroxyle axial.

A la lumière des constatations faites en RMN et IR, nous allons examiner la configuration des alcools dérivés des N-aryl carboxamide-3 camphres.

RESULTATS

Configuration

La réduction du carboxamide-3 camphre par le borohydure de sodium et l'hydrure d'aluminium et de lithium a été effectuée par HOHENLOHE, OEBRINGEN et KRAFT [7] [8]. Ces auteurs ont obtenu un mélange de deux dérivés du bornéol (I et II) et surtout un dérivé de l'isobornéol (III)



Pour notre part, nous avons traité, quelques N-arylcaboxamide-3 camphres tels que l'orthochlorophénylcaboxamide-3 camphre, les ortho et paratolylcaboxamide-3 camphres par le borohydure de sodium et l'hydrure d'aluminium et de lithium. Nous avons utilisé quelques amides méthylés afin d'évaluer les proportions des diastéréoisomères, par intégration des méthyles, en enregistrant le spectre de RMN dans du benzène deutéré.

La fonction cétone des N-arylcarboxamide-3 camphres a été réduite par les deux réducteurs, mais contrairement à notre prévision l'hydrure d'aluminium et de lithium n'a pas réduit la fonction amide.

Spectre infrarouge

En IR, la réduction du carbonyle cétonique en fonction alcool secondaire a donné naissance à trois bandes fines, une située à 3670 cm^{-1} correspondant à un hydroxyle libre, deux autres à 3600 et 3400 cm^{-1} dues aux hydroxyles associés.

		νOH libre	νOH lié	νOH lié	$\nu\text{C-OH}$ endo	$\nu\text{C-OH}$ exo
C_9H_{14} $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-Cl}_{(e)} \\ \diagdown \\ \text{CHOH} \end{array}$	I	3 670	3 610	3 450	940f 990f	1 035i 1 060f
	II	3 670	3 610	3 450	940f 990f	1 035i 1 060f
C_9H_{14} $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3_{(o)} \\ \diagdown \\ \text{CHOH} \end{array}$	I	3 670	3 610	3 430	962f	1 020f 1 070i
	II	3 670	3 610	3 430	962f	1 070i
C_9H_{14} $\begin{array}{c} \diagup \\ \text{CH-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3_{(p)} \\ \diagdown \\ \text{CHOH} \end{array}$	I	3 660	3 620	3 428	962f	1 020f 1 070i
	II	3 660	3 620	3 428	962f	1 020f 1 070i

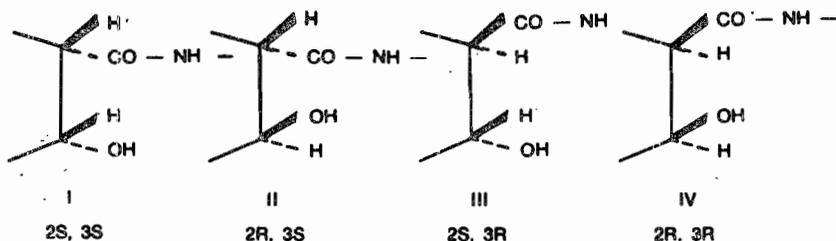
I : intense, f : faible.
 I : alcool provenant de l'action du borohydrure de sodium.
 II : alcool provenant de l'action de l'hydrure d'aluminium et de lithium.

Si le spectre est réalisé dans un solvant non polaire (CCl_4) à diverses concentrations (en solution suffisamment diluée) l'amplitude de la bande hydroxyle liée diminue. Comme le carbonyle amide ne subit aucun déplacement vers les basses fréquences, νOH liée est due à la chélation $\text{HN}\dots\text{HO}$ et non à la liaison intramoléculaire $\text{C}=\text{O}\dots\text{HO}$. Le groupement hydroxyle devrait donc occuper une position telle que les encombrements d'une part avec $\text{CH}_{3(10)}$, d'autre part avec CO-NH- soient minima. $\text{C}_{(2)}\text{-OH}$ et $\text{C}_{(3)}\text{C-NH-}$ seraient dans des plans sensiblement parallèles.



Vu la rigidité du cycle bornane imposée par le pont isopropylidène, nous ne pouvons considérer que les conformations éclipsées.

Les configurations possibles pour les hydroxy-2 carboxamide-3 bornanes sont les suivants :



Les composés I et IV sont plus associés intramoléculairement que les composés II et III.

L'examen des spectres IR (voir tableau page 140) révèle pour les trois amides, l'obtention de trois alcools dont I et IV (avec OH associé) et l'alcool II ou III (avec OH libre), le quatrième alcool devant exister à l'état de traces.

Le choix entre II et III sera déterminé par les spectres RMN.

Résonance magnétique nucléaire

D'après les spectres RMN, (voir tableaux pages et) pour la configuration I, il est raisonnable d'envisager les encombrements entre OH endo et $\text{CH}_{3(10)}$, entre H(2 exo) et $\text{CH}_{3(8)}$ provoquant une déformation très importante de l'angle dièdre entre H(2 exo) et H(3 exo) ; l'angle dièdre devenant nettement supérieur à 0° , la constante de couplage est plus faible que 9,5 Herz. Le même argument peut être appliqué à la configuration II. La constante de couplage H(2 endo) - H(3 exo) étant supérieure à 2, 1 Herz, les valeurs élevées (4, 5 Hz et 5, 5Hz) peuvent s'expliquer par les encombrements stériques entre OH exo et $\text{CH}_{3(8)}$.

L'angle dièdre de H₍₂₎ et H₍₃₎ serait plus grand que 120° et la constante observée est plus grande que la valeur calculée, basée sur 120° .

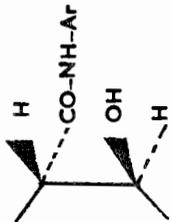
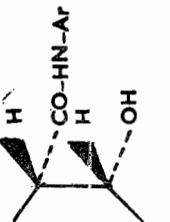
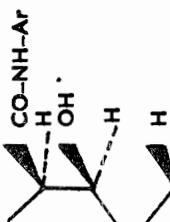
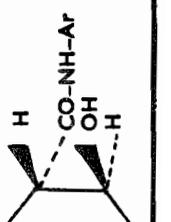
Les spectres RMN nous permettent en outre, de déterminer les diastéréoisomères contenus dans le produit brut.

Nous observons une série de doublets dus aux couplages existant entre les protons H₍₂₎, H₍₃₎. Les constantes de couplage de ces doublets détermineront la nature endo ou exo des protons H₍₂₎ et H₍₃₎ et par suite la configuration des alcools correspondants.

	I				II			Configuration correspondante
	Couplage	δ ppm	J Hz	Couplage	δ ppm	J Hz		
	$ \begin{array}{c} \text{CH-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3 \\ \quad \\ \text{C}_6\text{H}_{14} \quad \text{CHOH} \end{array} $ <p>(p)</p>	$\text{H}_{(a)}\text{ex.}$ - $\text{H}_{(a)}\text{ex.}$	3,10	2	$\text{H}_{(a)}\text{ex.}$ - $\text{H}_{(a)}\text{ex.}$	2,34	2	
				$\text{H}_{(a)}\text{en.}$ - $\text{H}_{(a)}\text{en.}$	2,64	8,5	<p>2R, 3R</p>	
				$\text{H}_{(a)}\text{en.}$ - $\text{H}_{(a)}\text{en.}$	2,65	8	<p>2R, 3S</p>	

I. Borohydrure de sodium.

II. Hydrure d'aluminium et de lithium.

	I			II			Configuration correspondante
	Couplage	δ ppm	J Hz	Couplage	δ ppm	J Hz	
$ \begin{array}{c} \text{CH-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-Cl} \quad (o) \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{14} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CHOH} \end{array} $	$H_{(a)}$ en.- $H_{(b)}$ ex.	4,10	4,5	$H_{(a)}$ en.- $H_{(b)}$ ex.	4,10	4,5	 2R, 3S
	$H_{(a)}$ ex.- $H_{(b)}$ ex.	3,52	2	$H_{(a)}$ ex.- $H_{(b)}$ ex.	3,52	2	 2S, 3S
$ \begin{array}{c} \text{CH-CO-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_3 \quad (o) \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}_6\text{H}_{14} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{CHOH} \end{array} $	$H_{(a)}$ en.- $H_{(b)}$ en.	2,65	8	$H_{(a)}$ en.- $H_{(b)}$ en.	2,65	8	 2R, 3R
	$H_{(a)}$ en.- $H_{(b)}$ ex.	5,55	5,5	$H_{(a)}$ en.- $H_{(b)}$ ex.	5,55	5,5	 2R, 3S

CONCLUSION

Pour la majorité des composés, la présence d'une bande faible correspondant à C - OH endo et de deux bandes C - OH exo dont une faible et une intense, en IR, nous permet de penser à l'existence de trois épimères avec prédominance d'un épimère à OH exo. Cependant les trois ne sont pas toujours décelables en résonance magnétique nucléaire, certains devant exister à l'état de traces.

Nous n'avons pas pu donner les proportions exactes des différents diastéréoisomères par intégration des méthyles en RMN car nos composés se sont avérés insolubles dans le benzène. Cependant les valeurs approximatives peuvent être déduites en considérant l'intensité des bandes C - OH en IR.

Les résultats ne peuvent être généralisés. Dans le cas de l'hydroxy-2 (N-o-chlorophénylcarboxamide)-3 bornane, quel que soit le réducteur utilisé, les quatre diastéréoisomères sont présents vu les quatre pics C - OH relevés en IR. Nous constatons la prépondérance des deux alcools où le groupement anilide est en endo, c'est-à-dire où le carbone 3 a la configuration S. L'exo (o-chlorophénylcarboxamide)-3 bornéol doit exister à l'état de traces car il n'est pas décelable en RMN.

Quand aux alcools provenant de la réduction du N-o-totyl carboxamide-3 camphre par l'hydrure d'aluminium et de lithium, trois diastéréoisomères sont dans des proportions notables, l'endo N-o-totylcarboxamide-3 isobornéol n'ayant pas été obtenu.

A titre de comparaison, nous reportons dans le tableau qui suit les alcools qui se forment suivant la nature du réducteur et suivant la nature de l'anilide.

Anilide	R*	Configuration des alcools
Carboxamide-3 camphre	I	endo (carboxamide)-3 isobornéol. exo (carboxamide)-3 bornéol. exo (carboxamide)-3 bornéol.
	II	endo (carboxamide)-3 isobornéol. endo (carboxamide)-3 bornéol. exo (carboxamide)-3 bornéol.
(o-chlorophénylcarboxamide)-3 camphre.	I et II	endo (o-chlorophénylcarboxamide)-3 isobornéol. exo (o-chlorophénylcarboxamide)-3 isobornéol. endo (o-chlorophénylcarboxamide)-3 bornéol. exo (o-chlorophénylcarboxamide)-3 bornéol.
(o-totylcarboxamide)-3 camphre.	I	endo (o-totylcarboxamide)-3 bornéol. exo (o-totylcarboxamide)-3 bornéol. exo (o-totylcarboxamide)-3 isobornéol.
	II	exo (o-totylcarboxamide)-3 isobornéol. endo (o-totylcarboxamide)-3 bornéol.
(p-totyl carboxamide)-3 camphre.	I et II	endo (p-totylcarboxamide)-3 isobornéol. endo (p-totylcarboxamide)-3 bornéol. exo (p-totylcarboxamide)-3 bornéol.
R* = réducteur. I = borohydrure de sodium. II = hydrure d'aluminium et de lithium.		

Ainsi, quel que soit le réducteur utilisé, nous avons obtenu des β - hydroxyamides mais la structure et le pourcentage des diastéréoisomères varient d'une part avec la nature de l'amide, d'autre part avec celle du réducteur. Notons que les dérivés du bornéol sont toujours plus abondants que les dérivés de l'isobornéol comme en témoigne en IR, la comparaison des intensités des bandes C-OH.

CONFORMATION

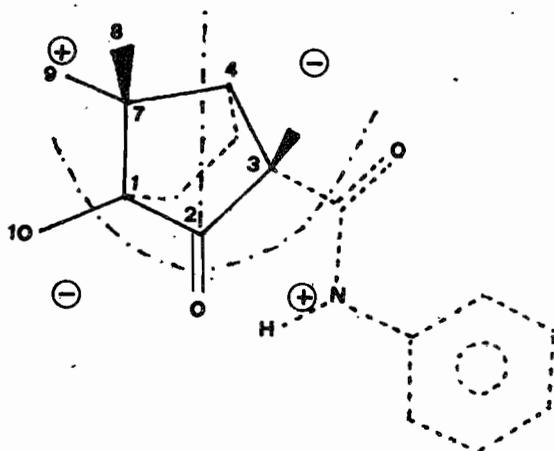
La conformation des alcools a été déterminée par les relations stériques existant entre les groupements anilide et hydroxylique.

Rappelons la conformation des anilides déterminée par spectrographies IR, UV et par dichroïsme circulaire [23].

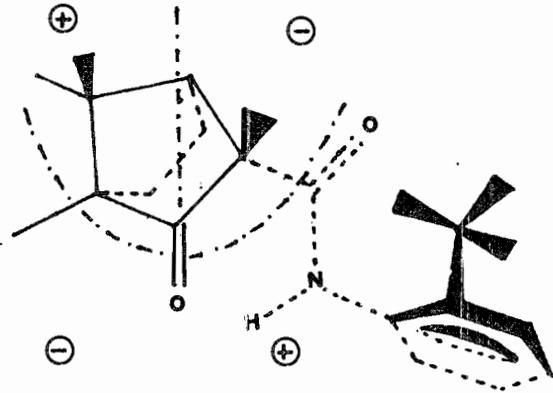
Dichroïsme circulaire et spectre UV des carboxamides-3 camphres

	DC	UV	
	$\Delta \epsilon$ 290 nm	Bande de conjugaison	
		λ nm	ϵ
Camphre	+ 1,45		
N-phénylcarboxamide-3 camphre	+ 0,50 *	244	24 000
N-o-tolylcarboxamide-3 camphre	+ 1,71	244	13 000
N-p-tolylcarboxamide-3 camphre	+ 0,75	247	24 800
N-o-chlorophénylcarboxamide-3 camphre	+ 1,51	247	13 100

La liaison hydrogène intramoléculaire entre le C = O terpénique et l'hydrogène amidique oblige le groupement amide à se placer entièrement dans l'octant inférieur avant droit de contribution négative. Les deux carbonyles sont antiparallèles.



Les groupements en ortho sur le noyau aromatique apportent une contribution positive par rapport au N-phénylcarboxamide-3 camphre. La rotation du phényle, plaçant ces groupements dans un octant positif, la conjugaison est moindre comme en témoignent les valeurs plus faibles de la bande de conjugaison

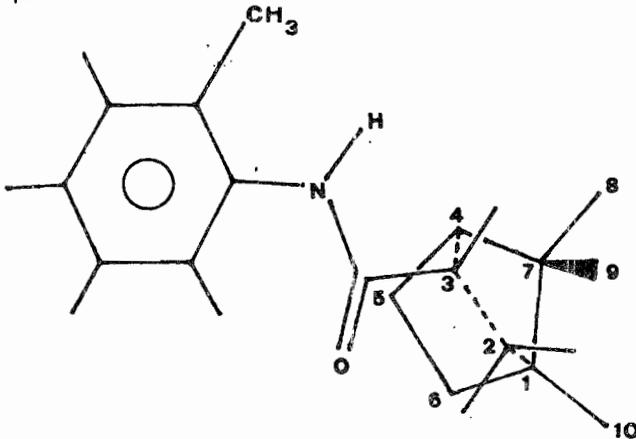


Les interactions du groupement $\text{CO} - \text{NH} - \text{Ar}$ avec le groupement hydroxyle nécessitent une rotation autour de la liaison $\text{C}_{(3)} - \text{C} = \text{O}$ de manière à ce que les plans $\text{H}_{(2)} - \text{C}_{(2)} - \text{O}$ - et $\text{C}_{(3)} - \text{C} = \text{O}$ soient sensiblement parallèles.

De plus, en passant des anilides à leur dérivé hydroxylé, le proton du groupement NH subit un blindage d'autant plus important que le substituant sur le carbone ortho du noyau benzénique est plus volumineux.

Substituants en ortho	$r \frac{W}{A}$	δ_{NH} = ppm	δ_{NH} - amide	δ_{NH} hydroxyamide
-H	1,2		0,5	
-Cl	1,8		1,6	
-CH ₃	2		1,6	

Autrement dit, NH se trouve du côté du substituant en ortho du noyau aromatique.



PARTIE EXPERIMENTALE

PREPARATION DES DERIVES DU BORNEOL ET DE L'ISOBORNEOL

Réduction par le borohydrure de sodium

La méthode que nous utilisons consiste à réduire par le borohydrure de sodium des composés β -cétoniques tels que les N orthototyl, N paratoyl, N orthochlorophényl carboxamide-3 camphres.

Le mode opératoire est standard. 0,025 mole de cétone sont dissouts dans 30 ml de méthanol anhydre. A la température ambiante, on ajoute petit à petit et en agitant 0,025 mole de borohydrure de sodium. La réaction démarre à froid. Lorsqu'elle ne s'entretient plus seule, on chauffe à reflux pendant une heure et on laisse reposer. Le mélange est ensuite hydrolysé par une solution normale d'acide chlorhydrique. On extrait à l'éther et lave la solution étherée avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium puis avec de l'eau. On sèche sur du sulfate de sodium anhydre et élimine le solvant.

La purification a été menée à bien soit par cristallisation, soit par chromatographie sur colonne d'alumine neutre. L'élution avec du chloroforme permet d'isoler un mélange de plusieurs alcools diastéréoisomères dans chaque cas.

Réduction par l'hydrure d'aluminium et de lithium

La réduction des cétones a été effectuée par un léger excès d'hydrure d'aluminium et de lithium, à l'ébullition de l'éther.

Les traitements usuels (reprise par une quantité limitée de soude glacée, filtration du précipité minéral et évaporation du filtrat) fournissent un mélange de β -hydroxyamides.

Appareillage utilisé

Pouvoir rotatoire : polarimètre électronique ROUSSEL-JOUAN.

Dichroïsme circulaire : ROUSSEL-JOUAN 1886-A.

Infrarouge : spectrophotomètre PERKIN-ELMER 457, solvant : (CHCl₃)
cuve : 0,1 mm — 1 mm.

Ultraviolet : BECKMANN Acta III.

Résonance magnétique nucléaire : Varian A-60.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] NUNG MIN YOON et HERBERT C. BROWN. — *J. Amer Chem. Soc.*, 1968, **22**, 2938.
- [2] A. BREDT et A. BURCKHEISEN. — *Liebigs Annalen der Chemie*, 1906, **348**, 199.
- [3] A. BREDT. — *Liebigs Annalen der Chemie*, 1906, **363**, 1.
- [4] J. SUSZKO et W.-Z. ANTKOWIAK. — *Bull. Acad. Polon. Sci. Ser. Chim.*, 1965, **13** (7), 457-461.
- [5] J. SUSZKO et W.-Z. ANTKOWIAK. — *Roczniki Chem.*, 1965, **39** (12), 1819-27.
- [6] W.-R. ZARNOWSKI et W.-Z. ANTKOWIAK. — *Roczniki Chem.*, 1969, **43** (4), 833-44.
- [7] HOHENLOHE-OEHRINGEN-KRAFT. — *Monatsch Chem.*, 1970, **101**(2), 610-11.
- [8] HOHENLOHE-OEHRINGEN. — *Monatsch Chem.*, 1972, **103**(6), 1531-3.
- [9] D.-L. CHAPMAN et R.-W. KING. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 1256.
- [10] C.-P. RADER. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 1713.
- [11] R.-J. QUELETTE. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 3089.
- [12] R.-J. QUELETTE. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 4378.
- [13] T.-J. FLAUTT et W. ERMAN. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1963, **85**, 3212.
- [14] F.-A.-L. ANET, Canad. — *J. Chem. Soc.*, 1961 **39**, 789.
- [15] A.-H. BECKET, NGIAM TONG LAN et Coll. — *Tetrahedron*, 1969, **25**, 5689-5702.
- [16] L. GORRICHON-GUIGON et Y. MARONI-BARNAUD. — *Bull. Soc. Chim.*, 1973, 266.
- [17] M. HANACK. — *Conformation theory academic press New-York*, 1965, 112.
- [18] A.-R.-H. COLE, P.-R. JEFFERIES et G.-T.-A. MÜLLER. — *J. Chem. Soc.*, 1959, 1222.
- [19] W. HJCKEL et J. KURZ. — *Ann. Chem.*, 1961, **645**, 194.
- [20] R.-A. PICKERING et C.-C. PRICE. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 1958, **88**, 4931.
- [21] G. CHIURDOGLU, A. CARDON et W. WASSCHELEIN. — *Bull. Soc. Chim. Belges*, 1961, **70**, 307.
- [22] G. CHIURDOGLU, A. CARDON et W. WASSCHELEIN. — *Bull. Soc. Chim. belges*, 1959, **68**, 338.
- [23] J. RAKOTÓNDRAIBE et C. BERTRAND.
— *C.R. Acad. Sci.*, 1968, **267**, 576-578.
— *C.R. Acad. Sci.*, 1969, **269**, 1650-1653.