

ETUDE COMPARATIVE DE LA REACTIVITE DU CHLORURE DE L'ACIDE (+) CAMPHE CARBOXYLIQUE ET DE SON ESTER METHYLIQUE VIS-A-VIS DES DIAMINES ET DES HYDRAZINES

par

J. RAKOTONDRAIBE

RANDRIANARIVONY

Professeur titulaire

Laboratoire de Chimie

Résumé :

Dans le chlorure d'acide, la fonction cétone perd sa réactivité devant la fonction chloroformyle ; nous obtenons seulement des composés substitués sur le carbone 3 du camphre.

Par contre, l'ester méthylique, où les deux fonctions cétone et ester réagissent simultanément sous forme dicétonique ou céto-énolique, conduit aux dérivés du campho-pyrazole.

Abstract :

In the acid chloride, the ketone function loses its reactivity ; we only get substituted compounds on the carbon 3 of the camphor.

On the other hand, the methylester, where the two functions ketone and ester react simultaneously in diketonic or keto-enolic form, leads to camphopyrazole derivatives.

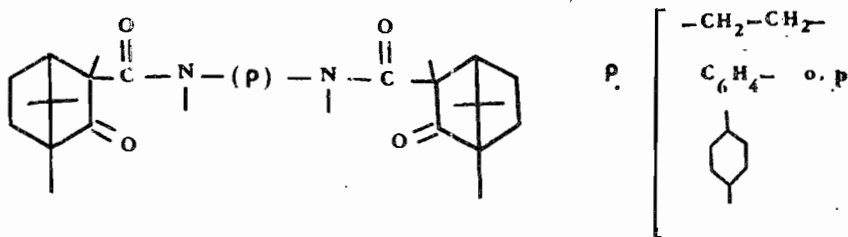
La préparation et l'étude structurale de composés optiquement actifs dérivés de l'acide (+) camphre carboxylique nous a amenés à aborder la réactivité du chlorure d'acide et de l'ester méthylique vis-à-vis des composés contenant un ou deux groupements NH_2 .

Les monoamides ont fait l'objet de précédentes notes [1] [2] [3], aussi dans ce mémoire nous étudierons quelques diamides et quelques hétérocycles résultant respectivement de l'action de diamines ou d'hydrazines sur les deux dérivés de l'acide camphre carboxylique précités.

I. ACTION DES DIAMINES

Le chlorure d'acide ou l'ester méthylique conduisent naturellement aux mêmes dérivés, bien qu'avec ce dernier un chauffage prolongé soit nécessaire.

Les diamides β -cétoniques obtenus possèdent le motif :



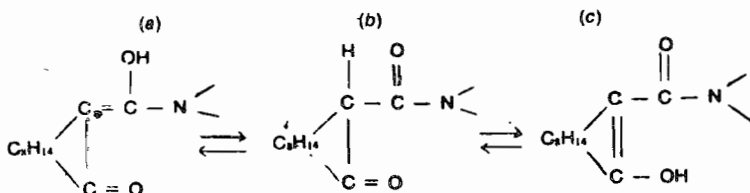
Liaison hydrogène — Equilibre céto-énolique

Nous remarquons dans les spectres IR des composés 1, 3, 4, un abaissement notable de la fréquence de vibration de valence du carbonyle cétonique par rapport au camphre (1745 cm^{-1}), rendant compte que ce groupement est impliqué dans une liaison hydrogène. L'étude de l'absorption à différentes concentrations confirme la nature intramoléculaire de cette liaison. La chélation intervient entre $\text{N} - \text{H} \dots \text{O} = \text{C}$ car elle disparaît dans le N-N' diméthyl éthylène dicarboxamide-3 camphre et le pipérazinylidène dicarboxamide-3 camphre où $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ reprend une valeur proche de celle du camphre.

Spectre IR et UV

	$\nu_{\text{C}=\text{O}}$ cétone	$n \rightarrow \pi^*$ du : $\text{C}=\text{O}$ cétone		$\pi \rightarrow \pi^*$	
		$\lambda \text{ nm}$	ϵ	$\lambda \text{ nm}$	ϵ
(1) éthylène dicarboxamide-3 camphre	1726	290	36		
(2) NN' diméthyl éthylène " "	1750	350	710		
(3) o-phénylène " "	1728	280	98	250	408
(4) p-phénylène " "	1728			268	13 820
(5) pipérazinylidène " "	1750	310	211		

Le test au chlorure ferrique étant positif nous pouvons penser à la participation d'une forme énolique et donc à l'existence de trois formes tautomères :

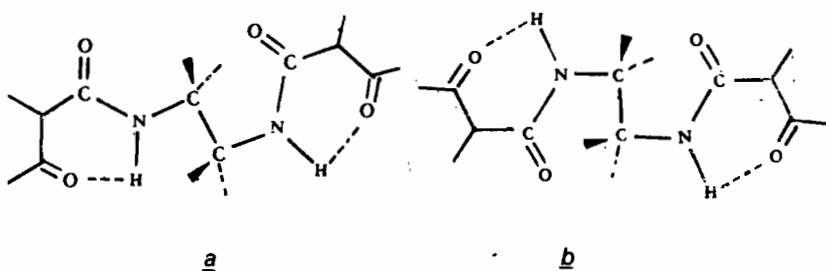


Les spectres UV ne montrent pas de bande de conjugaison, toutefois pour le composé 2, la transition $n \rightarrow \pi^*$ du $\text{C}=\text{O}$ terpénique à 350 nm , $\epsilon = 710$, fait penser à la participation de la forme énolique (a).

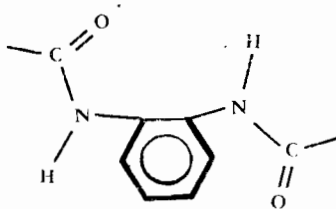
Mais en RMN, le proton énolique n'apparaissant pas, nous pouvons conclure, dans tous les cas, à la nette prédominance de la forme cétone-amide (b).

CONFORMATION

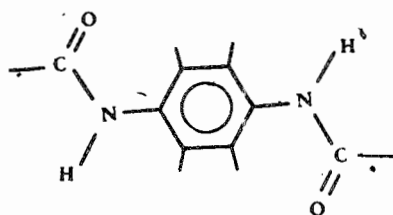
Compte tenu de la liaison hydrogène et des effets stériques et électroniques, deux conformations (a) et (b), différant par l'orientation des deux noyaux de camphre, peuvent être envisagées pour les composés 1 et 2.



L'obtention en RMN de deux doublets distincts représentant les deux méthylènes nous fait adopter la conformation (a) où ces groupements ont des environnements différents; dans (b) par contre, chaque méthylène est situé entre NH et CO ou entre N-CH₃ et CO. Le composé 3 présentant un faible coefficient d'extinction moléculaire pour la transition $\Pi-\Pi^*$ ($\epsilon = 408$) doit présenter le noyau phényle hors du plan du système amidique. La présence en RMN de deux pics séparés vers 9,3 ppm pour les protons NH nous permet d'adopter une conformation où les deux NH sont trans par rapport au cycle aromatique.



Par contre le composé p-substitué 4 montrant une conjugaison intense masquant la bande $n-\Pi^*$ du CO terpénique, doit présenter une certaine planéité entre le noyau aromatique et le groupement amide. La simplicité du spectre RMN ainsi que la valeur faible du moment dipolaire ($\mu = 0,32$ Debyes) sont des arguments en faveur de la symétrie de la molécule et le singulet à 7,55 ppm attribuable aux protons du noyau benzénique confirmerait qu'ils ont même environnement; ils sont situés entre CO et NH.



En ce qui concerne le composé 5, trois conformations extrêmes peuvent être envisagées :

- si les CO terpénique et amidique sont sensiblement anti-parallèles, il existe une interaction électronique entre le doublet de l'azote et le CO terpénique ;
- si les deux CO sont parallèles, il existe une interaction dipôle-dipôle ;
- par contre la conformation présentant deux CO perpendiculaires semble la plus favorable, toute gêne stérique pouvant être éliminée par rotation du noyau pipérazinique dont le plan moyen serait perpendiculaire au plan des CO amidiques.

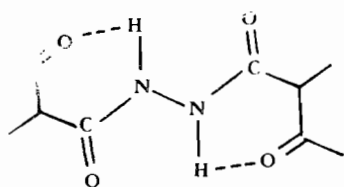
Remarquons que la configuration du carbone 3 reste S comme dans les monoamides ou l'ester de base. En effet le groupement $\begin{array}{c} \text{--- C ---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ N < situé

en endo par rapport au bicyclic du camphre élimine toute gêne stérique due au pont isopropylidénique.

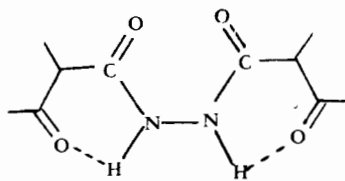
II. ACTION DE L'HYDRAZINE ET DE LA PHENYLHYDRAZINE SUR LE CHLORURE DE L'ACIDE CAMPHRE CARBOXYLIQUE

Dicarboxamide -3 camphre

L'hydrazine réagit pour donner le premier terme des diamides.



a

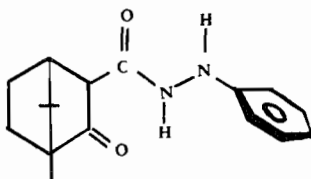


b

La présence d'une liaison hydrogène est confirmée en IR tandis que le spectre RMN, par sa simplicité fait penser à une molécule symétrique. Toutefois deux conformations restent possibles suivant que les deux CO terpéniques sont du même côté ou de part et d'autre du système amidique. En tenant compte des effets stérique et électrique, la conformation (a) nous paraît plus probable.

N-phényl carbohydrazide-3 camphre

La phénylhydrazine conduit au carbohydrazide déjà signalé par Brühl [4] et Hoechst [5].

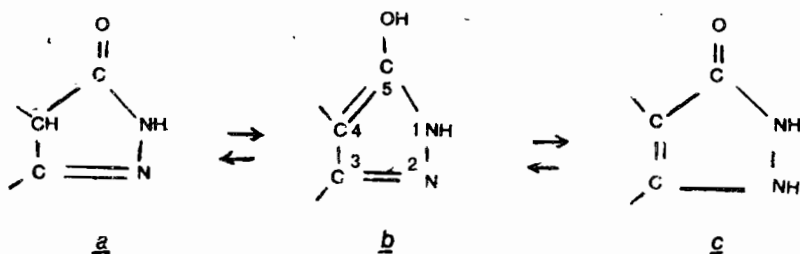


La présence en UV d'une transition de faible intensité ($\epsilon = 400$) vers 250 nm semble montrer une certaine rotation du phényle.

III. ACTION DES HYDRAZINES SUR LE CAMPHOCARBONATE DE METHYLE

Hydrazine

L'ester β -cétonique conduit à une pyrazolone pouvant exister sous trois formes tautomères :



En IR la présence de liaisons C = N et C = C exocyclique [6] nous permet d'opter pour l'hydroxy-7 bornano [3,2 -c] pyrazole. Toutefois, une faible absorption à 1730 cm^{-1} nous montre qu'en solution dans CHCl_3 , un équilibre existe entre ces diverses formes. La participation d'une forme cétonique a d'ailleurs été remarqué sur des pyrazolones analogues par Fulton et coll. [7] Elguéro et coll. [8] et Nencki et Sieber [9].

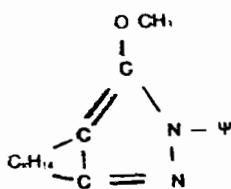
Phénylhydrazine

Dès 1888 WAHL [10] signale l'obtention de deux pyrazolones suivant les conditions opératoires mais donne peu de détails sur leur structure.

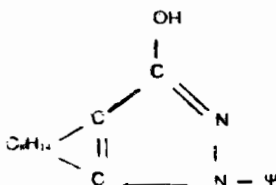
Dans nos conditions, précisées dans la partie expérimentale, nous avons obtenu, d'une part des aiguilles fines jaunâtres fondant à 172° (80 %) et des cristaux incolores fondant à 290° (20 %).

Les aiguilles jaunes présentent un spectre IR compatible avec le phényl -1 méthoxy -7 bornano [3, 2 -c] pyrazole.

Remarquons toutefois une bande à 1700 cm^{-1} , non imputable à un carbonyle. En effet GRANDBERG [11] indique qu'une absorption dans cette région n'est pas une condition nécessaire et suffisante pour affirmer l'existence d'un C = O, certaines pyrazolines-2 pouvant présenter une bande C = C à une fréquence aussi élevée 1690 cm^{-1} . De même EVANS, WHELEN et JOHNS [12] ont trouvé dans le spectre enregistré à l'état solide (nos conditions), de la méthyl -3 pyrazolone -5, un épaulement à 1750 cm^{-1} qui n'est pas dû au C = O mais à une résonance de Fermi; puisqu'elle disparaît par deutériation. Le spectre UV est en faveur d'une pyrazolone ayant sur l'azote en α un noyau aromatique [8]. La valeur élevée de ϵ impliquerait le noyau aromatique dans le plan de l'hétérocycle. Enfin le spectre RMN montre qu'un CH_3 est en α d'un atome d'oxygène, ce qui confirme la présence d'un méthoxy-pyrazole.



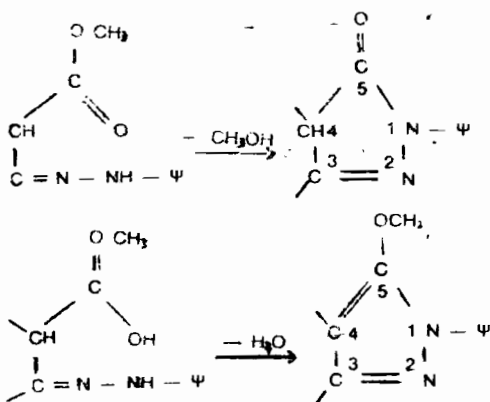
Les cristaux blanchâtres fondant à 290° présentent une nette réaction énolique. Sur le spectre IR (KBr) on note l'absence d'un carbonyle, ce qui confirme la remarque de Grandberg [11] pour qui les pyrazolones -3, à l'état solide, ont la forme purement hydroxy. Une double liaison C = C endocyclique [6] et un OH sont nettement visibles sur ce spectre. Il s'agit donc du phényl -1, hydroxy -3 bomano [2, 3 - d] pyrazole.



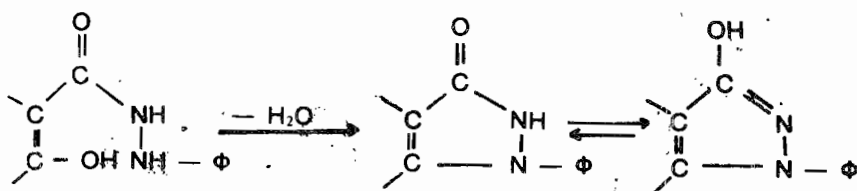
Formation des pyrazolones

Lorsqu'on fait réagir la phénylhydrazine sur l'ester β-cétonique, deux réactions peuvent se produire :

— le C = O terpénique intervient avec formation d'hydrazone qui se cyclise et conduit à une pyrazolone -5.



— le groupement ester intervient avec formation d'hydrazide et donne une pyrazolone -3:



Le N-phénylcarbohydrazide que nous avons isolé précédemment a été soumis à la cyclisation en milieu chlorhydrique à 130°. Il a fourni seulement le phényl-1 hydroxy-3 bornano [2, 3 -d] pyrazole.

Ainsi l'obtention simultanée de composé hydroxylé en 3 ou alcoxylé en 5, semble montrer que le produit intermédiaire de la réaction est constitué par un mélange de phénylhydrazone et de phénylcarbohydrazide.

PARTIE EXPERIMENTALE

CONDENSATIONS SUR LE CHLORURE D'ACIDE CAMPBRE CARBOXYLIQUE

1. Action des diamines

En faisant réagir à la température ambiante ou à reflux pendant quelques heures, le chlorure d'acide camphre carboxylique sur les diamines aliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques, nous avons obtenu des composés cristallisés possédant un pouvoir rotatoire positif pour la raie D du sodium et dont la masse moléculaire est supérieure à 400 (rendement : 80 %).

Diamine utilisée	s	F (°C)	/a/D E	C %	H %	O %	N %
éthylène			calc	69,23	8,62	15,38	6,73
diamine	E	156°	+ 75°	tr. 68,75	8,59	15,66	6,73
NN' diméthyl			calc.	70,20	9,00	14,40	6,30
éthylène diamine	E	196°	+ 25°	tr. 69,60	8,99	14,80	6,40
o-phénylène			calc.	72,41	7,75	6,01	13,77
diamine	E	160°	+ 41°	tr. 72,36	7,82	5,93	13,88
p-phénylène			calc.	72,41	7,75	6,01	13,77
diamine	D	258°	+ 115°	tr. 72,24	7,84	6,07	13,89
pipérazine	E	280°	tr.	70,20	9,00	14,40	6,30
			(D) tr.	70,69	9,57	14,78	6,15

s : solvant de recristallisation, E = éthanol, D = dioxanne.

2. Action de l'hydrazine

L'hydrazine réagit à la température ambiante sur le chlorure d'acide camphre carboxylique en donnant des cristaux blancs de dicarboxamide-3 camphre.

F(°C) = 247

$\alpha_D^{20} = + 116^\circ$ (alcool éthylique)

Analyse:	calc. %	C 67,84	H 8,22	O 16,45	N 7,20
	tr. %	67,86	8,23	16,82	7,17

Masse moléculaire: calculée pour $C_{22}H_{32}O_4N_2 = 388$

trouvée par cryoscopie (benzène) = 381

Rendement: 90 p. 100.

3. Action de la phénylhydrazine

La phénylhydrazine fraîchement distillée réagit très facilement à froid sur une solution toluénique de chlorure d'acide camphre carboxylique. La réaction est immédiate. Il se forme du chlorhydrate de phénylhydrazine qu'on élimine par filtration. Le filtrat, lavé plusieurs fois à l'eau, puis distillé, laisse un résidu qui se présente sous forme d'une huile visqueuse rouge. Celle-ci, après cinq ou six recristallisations dans l'alcool éthylique donne des cristaux blancs de N-phénylcarbohydrazide-3 camphre.

F(°C) = 137

$\alpha_D^{20} = + 67^\circ$ C (dioxanne)

Analyse:	calc. %	C 71,40	H 7,00	O 11,20	N 9,80
	tr. %	71,85	7,86	11,28	9,43

Rendement: 90 p. 100.

CONDENSATION SUR LE CAMPHOCARBONATE DE METHYLE

1. ACTION DE LA PHENYLHYDRAZINE

Préparation du phényl-1 hydroxy-3 bornano-[2, 3 -d] pyrazole

On chauffe 22,4 g de (méthoxy-carbonyl)-3 camphre avec 10,8 g de phénylhydrazine fraîchement distillée, dans un bain d'huile à 140° . Dès que la température atteint 130° , des vapeurs d'alcool commencent à se dégager. Le produit de la réaction est refroidi puis versé dans 100 centimètres cubes d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange est de nouveau chauffé dans un bain d'huile à 140° jusqu'à l'apparition du sel de pyrazolone. On verse le tout dans une solution aqueuse de potasse et on filtre le sel de potassium. On acidifie le filtrat avec de l'acide acétique glacial. Elle se présente sous forme de cristaux de couleur beige, lourds, pratiquement insolubles dans les solvants organiques usuels.

F(°C) = 290

Analyse:	calc. %	C 76,09	H 5,96	O 7,46	N 10,44
	tr. %	76,31	6,16	7,49	10,32

Rendement: 70 p. 100.

Préparation du phényl-1 méthoxy-7 bornano [2, 3 -c] pyrazole

On dissout 10,8 g de phénylhydrazine fraîchement distillée et 22,4 g de (méthoxy-carbonyl)-3 camphre dans 20 centimètres cubes de toluène. A cette solution, on ajoute 11 grammes de trichlorure de phosphore dilué dans 10 centimètres cubes de toluène. On chauffe énergiquement jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc. Au bout de deux heures de chauffage dans un bain d'huile vers 110°, tout le chlorhydrate de pyrazolone précipite. On refroidit et verse le mélange dans une solution de soude. On agite vigoureusement puis filtre la solution alcaline. On décante et acidifie la solution aqueuse à l'acide acétique. La pyrazolone précipite, elle est lavée soigneusement à l'eau, séchée et recristallisée dans l'alcool éthylique. Une partie de précipité s'avère insoluble dans l'alcool. Recristallisé dans l'acide acétique, nous l'identifions au phényl-1 hydroxy-3 bornano [2, 3 -d] pyrazole.

Les cristaux purifiés dans l'alcool éthylique correspondent au phényl-1 méthoxy-7 bornano [2, 3 -c] pyrazole.

F(° C) = 172

$[\alpha]_D = + 52^\circ$ (alcool)

<i>Analyse:</i>	calc. %	C 75,60	H 7,80	O 5,66	N 9,92
	tr. %	75,60	7,88	6,17	9,95

Action de l'hydrazine, préparation de l'hydroxy-7 bornano [2, 3 -c] pyrazole.

Le mode opératoire est celui utilisé pour l'obtention du phényl-1 hydroxy-3 bornano [2, 3 -d] pyrazole. Recristallisé dans l'acide acétique, le composé se présente sous forme de cristaux blancs dont le point de fusion est 280°.

$[\alpha]_D = + 80^\circ$ (alcool)

<i>Analyse:</i>	calc. %	C 76,11	H 7,46	O 5,97	N 10,44
	tr. %	76,80	7,32	5,83	10,44

Rendement: 75 p. 100.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] RAKOTONDRAIBE J., BERTRAND Ch., BEDOS P. — *C.R. Acad. Sci., C* 267, pp. 576-578 (1968).
- [2] RAKOTONDRAIBE J., BERTRAND Ch. — *C.R. Acad. Sci., C* 269, pp. 1650-1653 (1969).
- [3] RAKOTONDRAIBE J. — *Annales de l'Université de Madagascar*, n° 8, pp. 77-79 (1971).
- [4] BRUHL J.-W. — *Ber.*, 24, p. 3394 (1908).
- [5] HOECHSTER FARBW. — *Deutsches Reichpatent*, p. 65259.
- [6] SOTIROPOULOS J. — Thèse Sci. Toulouse (1968).
- [7] HINMAN R.-L. et FULTON D. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 80 p. 1895 (1958).
- [8] ELGUERO J. et Coll. — *Bull. Soc. Chim.*, p. 3772 (1967).
- [9] NENCKI H. et SIEBER N. — *J. Prakt. Chem.*, 25 p. 72 (1882).
- [10] WAHL A. — *Ber.*, p. 1987 (1888).
- [11] GRANDBERG K.-I. et Coll. — *J. Gen. URSS*, 33, p. 2351 (1963).
- [12] EVANS N.-A. WHELAN D.-J. et JOHNS R.-B. — *Tetrahedron*, 21, p. 3351 (1965).