

SUR QUELQUES COMPOSES $\alpha - \beta$ INSATURÉS DERIVÉS DU (+) CAMPHRE

par

J. RAKOTONDRAIBE

RANDRIANARIVONY

Professeur titulaire

Laboratoire de Chimie

Résumé

L'examen du comportement des chromophores $C = O$ et $C = C - C = O$ en spectrographie IR et UV, le signe du dichroïsme circulaire de la transition $\pi - \pi^*$, ont permis de déterminer la configuration de quelques dérivés $\alpha - \beta$ insaturés du (+) camphre.

Abstract :

Using the IR and UV spectra of the $C = O$ and $C = C - C = O$ groups, the circular dichroism sign of the $\pi - \pi^*$ transition, we can determine the configuration of some $\alpha - \beta$ unsaturated derivatives of (+) camphor.

Le chlorure d'acide camphre carboxylique et les camphocarbonates d'alcoyle sont susceptibles de réagir avec des composés contenant un ou plusieurs groupements NH_2 .

Nos précédents travaux [1] ont montré que leur réactivité est différente, outre l'action des diamines qui, dans les deux cas, conduit aux diamides. Avec l'hydrazine et les hydrazines monosubstituées, par substitution sur le carbone 3, le chlorure d'acide fournit respectivement le premier terme des diamides et les hydrazides, tandis que le camphocarbonate de méthyle donne des hétérocycles.

Des réactions de substitution, fournissant des stéréoisomères, très énoliques se produisent avec l'urée et la thiourée; des réactions de duplication ont lieu en présence d'hydroxylamine, d'acétamidine et de guanidine.

I. ACTION DE L'URÉE ET DE LA THIOURÉE

Quelles que soient les proportions de chlorure d'acide utilisé, quelles que soient la température, la durée de la réaction, une seule molécule de réactif intervient et on obtient l' (oxo- uréido)- 3 camphre (I) et l' (oxo- thiouréido)- 3 camphre (II). Avec le camphocarbonate de méthyle, la thiourée se condense en donnant un (oxo- thiouréido)- 3 camphre (III) isomère du composé (II). Signalons que l'urée, dans les mêmes conditions, n'a pas donné de réaction. Ceci n'est d'ailleurs pas étonnant car il est connu que l'urée est très peu réactive; il en est de même pour l'ester car nous avons remarqué que, lorsque le chlorure d'acide réagissait instantanément à froid, l'ester nécessitait un long chauffage [1].

Diverses méthodes ont été essayées vainement avec l'ester; nous citons en exemple sa sodation par l'éthylate de sodium ou par l'amidure de sodium, suivie du traitement par l'urée, qui conduisent à l'énolisation et à la duplication de l'ester. Ce phénomène a lieu en présence d'un réactif basique comme nous le verrons dans la deuxième partie de ce mémoire. Nous présentons dans le tableau suivant les constantes physiques des composés que nous avons obtenus.

		F(°C)	α/D
I	$ \begin{array}{c} \text{C}_x\text{H}_{14} - \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{CO} - \text{NH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C} = \text{O} \end{array} $	160	+ 85
II	$ \begin{array}{c} \text{C}_x\text{H}_{14} - \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{CS} - \text{NH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C} = \text{O} \end{array} $	139	+140
III	$ \begin{array}{c} \text{C}_x\text{H}_{14} - \text{CH} - \text{CO} - \text{NH} - \text{CS} - \text{NH}_2 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{C} = \text{O} \end{array} $	160	+ 100

EQUILIBRE CETO-ENOLIQUE

Les études spectrographiques montrent bien que ces composés présentent un équilibre ceto-énolique.

En RMN, la présence d'un doublet à 3, 20 ppm attribuable au proton fixé sur le carbone 3, précise que les (oxo-uréido)-3 (I) et (oxo-thiouréido)-3 camphres (II) et (III) existent sous forme dicétonique. Le doublet présentant une constante de couplage $J = 5$ Herz est en faveur de la position de $H_{(3)}$, en exo, car il est couplé avec $H_{(4)}$.

Le proton du groupement hydroxyle énolique résonne vers 9 ppm.

L'intégration du proton $H_{(3)}$ et du proton de l'hydroxyle nous permet de déterminer les pourcentages suivants :

	I	II	III
forme énolique	75 %	80 %	80 %
forme dicétonique	25 %	20 %	20 %

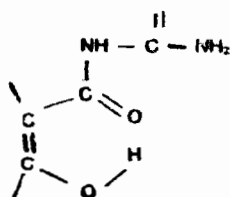
Les spectres UV révèlent une bande intense vers 270 nm caractérisant la conjugaison $\text{O} = \text{C} - \text{C} = \text{C}$ de la forme énolique.

Les spectres IR montrent des bandes intenses dues à la fréquence de vibration des groupements $\text{C} = \text{C}$ et $\text{C} - \text{OH}$ confirmant la prédominance des formes énoliques.

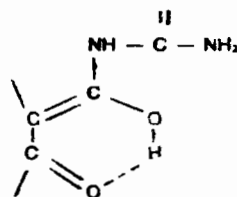
	UV (éthanol)			IR (CCl ₄)		
		$n \rightarrow \pi^*$	$\pi \rightarrow \pi^*$	$\nu C = O$	$\nu C = C$	$\nu C - OH$
I	λ max	318 nm	260 nm	1720 cm ⁻¹	1560 cm ⁻¹	1210 cm ⁻¹
	ϵ	140	10 400			
II	λ max	324 nm	278 nm	1730 cm ⁻¹	1615 cm ⁻¹	1212 cm ⁻¹
	ϵ	216	14 100			
III	λ max	328 nm	278 nm	1745 cm ⁻¹	1615 cm ⁻¹	1206 cm ⁻¹
	ϵ	74	186			

STRUCTURE

Deux formes peuvent être envisagées suivant que le carbonyle terpénique ou amidique s'énolise.



A

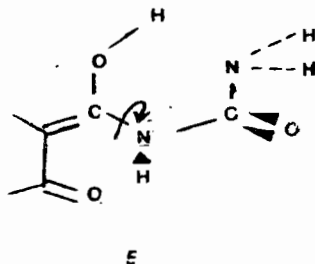
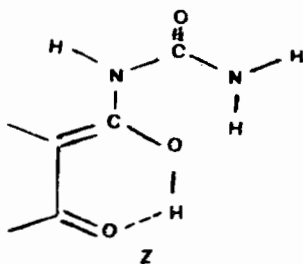


B

Pour les composés (I) et (II), il est à remarquer que le C=O cétonique apparaît à une fréquence plus basse (1730 cm⁻¹) que celle observée pour le camphre (1745 cm⁻¹). Cet abaissement vers les basses fréquences témoignant de la présence d'une liaison hydrogène, de nature intramoléculaire entre l'oxygène du carbonyle et l'hydrogène de l'hydroxyle, permet de penser à l'existence d'une forte proportion en énol B.

La fréquence de vibration du carbonyle amide située vers 1680 cm⁻¹ comme pour les amides non énolisés tels que les carboxamides N-arylés (1670 cm⁻¹) étudiés dans un précédent travail [2] montre que ce carbone interviendrait peu dans une conjugaison et dans une chélation.

En ce qui concerne les structures des deux isomères (II) et (III), les différences se reflètent dans la fréquence de vibration de valence du C=O terpénique et dans l'intensité des bandes $\pi \rightarrow \pi^*$ de O=C-C=C. Deux conformations peuvent en effet se présenter pour l'énol B : la forme E et la forme Z.



Comme en témoigne l'examen des modèles moléculaires, l'encombrement est minimum pour la forme Z. Dans la forme E, une légère rotation autour de la liaison C = C — N qui déplanifie le système conjugué serait nécessaire pour minimiser la gêne stérique.

Le système O = C — C = C — OH étant sensiblement plan, vu la valeur élevée du coefficient d'extinction moléculaire de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$, aux composés (I) et (II) nous attribuons la forme Z. Cette coplanéité permet en fait l'établissement d'une chélation décelée par le déplacement vers les basses fréquences de $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ (1720 cm^{-1}).

A l'isomère (III), nous attribuons la forme E, la faible conjugaison en UV et l'absence de chélation en IR, montrant la non-coplanéité du système conjugué provoquée par une certaine rotation autour de C = C — N. Ajoutons que la déformation du système C = C — C = O est déterminée par le signe de l'effet Cotton de la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ [3].

	$n \rightarrow \pi^*$ du C = O terpénique		$\pi \rightarrow \pi^*$ du système O = C — C = C	
	λ nm	$\Delta\Sigma$	λ nm	$\Delta\Sigma$
I	298	+ 1,71	à partir de 250	< 0
II	317	+ 2,86	à partir de 250	< 0
III	297	+ 1,28	255	+ 1,15

Dans les cas (I) et (II), ce signe étant négatif, l'ensemble du système conjugué formerait une hélice gauche. Le plan de C = C se trouverait au-dessus de celui de C = O, dans l'octant supérieur avant droit positif, justifiant la valeur de $\Delta\Sigma$ (+ 1,71 et + 2,86 pour la transition $n \rightarrow \pi^*$ du CO) légèrement supérieure à celle du camphre (+ 1,45).

Par contre (III), présentant un effet Cotton positif (+ 1,15) pour O = C — C = C, aurait une déformation suivant une hélice droite. Le système C = C — N < est situé dans l'octant intérieur avant droit négatif. Il est donc normal que $\Delta\Sigma = +1,28$ ($\lambda = 297$ nm) soit plus faible que dans le cas du camphre.

II. ACTION DES CHLORHYDRATES D'HYDROXYLAMINE, D'ACÉTAMIDINE ET DE GUANIDINE

Dans le but d'obtenir des isoxazolones et des pyrimidones, nous avons fait réagir ces différents chlorhydrates dans des proportions diverses, directement sur le chlorure d'acide camphre carboxylique et quelques camphocarbonates ou sur leur dérivé sodé.

Un excès d'hydroxylamine fournit l'oxime du camphre préparé depuis longtemps par d'autres méthodes [4].

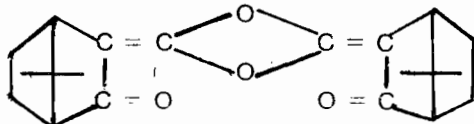
L'hydroxylamine, l'acétamidine et la guanidine peuvent agir en proportion stoechiométrique ou « catalytiquement » pour donner un composé fusible à 195°. Celui-ci ne contient pas d'azote, les analyses et la masse moléculaire correspondent à la formule $C_{22}H_{28}O_4$. La cryoscopie dans le benzène ($M = 380$) précise que la molécule contient deux noyaux de camphre.

Cependant le spectre de RMN ($CDCl_3$) montrant deux doublets à 3 et 3,34 ppm pour le proton $H_{(4)}$ et deux séries de pics pour les méthyles en position 8, 9 et 10, nous fait penser à l'existence d'un mélange de deux composés symétriques.

Par intégration des protons $H_{(4)}$, nous envisageons une quantité équivalente des deux composés dans le mélange.

Nous les avons séparés par cristallisation fractionnée. Nous avons obtenu des aiguilles blancs (IV) recristallisés dans l'alcool éthylique, fondant à 212°, $[\alpha]_D = + 286'$ (ETHOH) et des cristaux blancs (V) recristallisés dans l'hexane, fusibles à 195°, $[\alpha]_D = + 180'$ (hexane).

L'examen des spectres de (IV) ne semble pas incompatible avec le /di (bornanonylidène-3')/-2, 4 dioxète- 1,3.



Le spectre d'absorption infrarouge de ce composé est particulièrement simple: il renferme une seule bande $\nu C = O$ à 1710 cm^{-1} , une seule bande $\nu C = C$ à 1565 cm^{-1} . Le fait que les deux molécules de camphre donnent une bande unique pour chacune de ces transitions montre que la molécule est symétrique.

Trois bandes entre 1390 et 1396 cm^{-1} , attribuable à $\nu - CH$ CH_3
 CH_3

montrent que la liaison éthylénique est exocyclique (5).

La symétrie de la molécule est confirmée par la simplicité du spectre de RMN qui présente les signaux suivants:

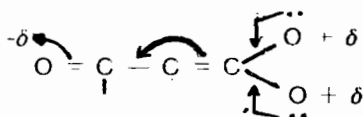
— un seul singulet à 0,88 ppm pour les deux groupements $CH_{(8)}$ et les deux groupements $CH_{(9)}$;

— un singulet à 0,97 ppm pour les deux $CH_{(10)}$;

— un doublet à 3 ppm pour les deux protons en position 4.

Son moment dipolaire ($\mu = 0,32$ Debyes) correspond indubitablement à la configuration où les deux carbonyles sont d'un même côté de l'hétérocycle central.

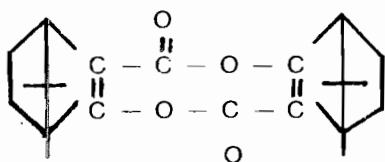
La forte conjugaison



à laquelle participent les atomes d'oxygène liés au système $\alpha - \beta$ éthylénique donne en spectrographie UV des bandes de transfert électronique très intenses $\Sigma_{250\text{nm}} = 9\,000$, $\Sigma_{325\text{nm}} = 39\,200$, qui masquent la transition $n - \pi^*$ du carbonyle terpénique

Notons que les coefficients d'absorption particulièrement élevés de ces bandes ne se prêtent pas à une étude satisfaisante du dichroïsme circulaire, à laquelle nous avons dû renoncer.

Le composé V aurait la structure dilactonique suivante :



Les caractéristiques spectrales sont les suivantes :

→ En IR, on relève une bande due au $C = O$ ester à 1765 cm^{-1} , valeur semblable à celle des camphocarbonates d'alcoyle [6] ; deux bandes pour

— $\text{CH} \begin{matrix} \diagup \text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CH}_2 \end{matrix}$ confirment la nature endocyclique de $C = C$ [5] dont la vibration de valence est observée à 1640 cm^{-1} ;

— En UV, les bandes de transfert électronique sont visibles à 325 nm , $\Sigma = 9\,000$ et à 243 nm , $\Sigma = 19\,000$.

— Les absorptions dichroïques $\Delta\Sigma_{325\text{nm}} = +10,3$ et $\Delta\Sigma_{243\text{nm}} = +2,25$ ne peuvent être interprétées.

— On remarque la simplicité du spectre RMN : un pic à $1,22\text{ ppm}$ pour $\text{CH}_{3(s)}$ et $\text{CH}_{9(s)}$, un autre à $1,28\text{ ppm}$ pour $\text{CH}_{10(s)}$ et un doublet à $3,34\text{ ppm}$ pour le proton H_{11} .

REFLEXIONS SUR L'ENOLISATION DES DERIVES DU (+) CAMPBRE SCHEMAS REACTIONNELS

Pour expliquer l'obtention de composés de configuration E avec le chlorure d'acide et de composés Z avec l'ester il nous a paru normal de chercher à quel moment se produisait l'énolisation.

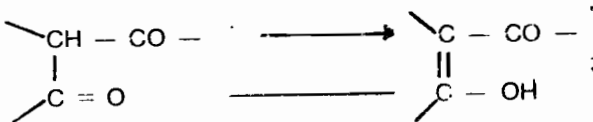
Deux réponses sont possibles :

— Les réactifs agissent sur les formes cétoniques du chlorure d'acide et de l'ester, en donnant des composés présentant un équilibre céto-énolique.

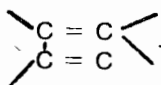
— Les substrats existent sous formes cétonique et énolique.

Cette deuxième éventualité ne pourrait être retenue car nous avons montré [6] [7] qu'initialement le chlorure d'acide, les campho-carbonates

d'alcoyle présenteraient l'équilibre suivant :



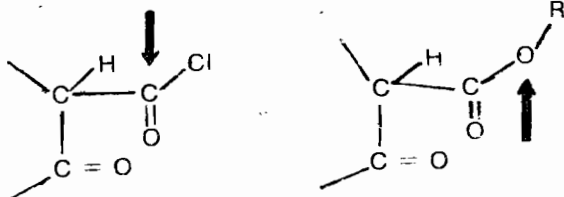
la forme



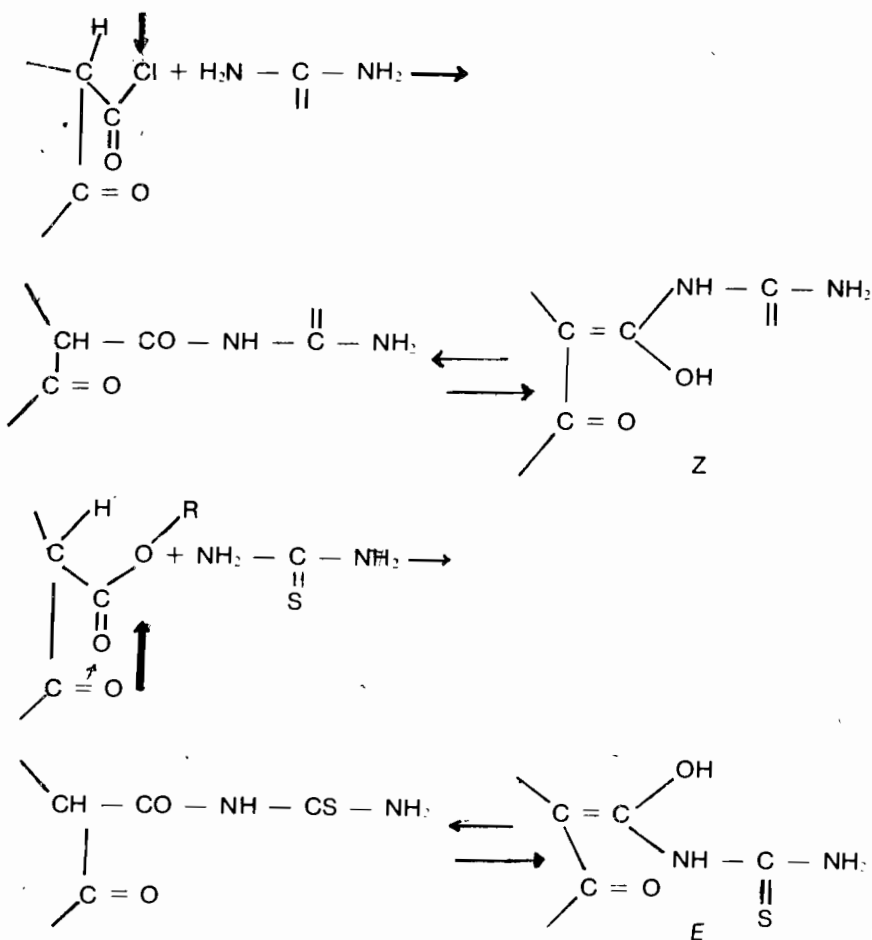
n'a pas été mise en évidence

Donc si l'attaque par les réactifs se produit directement sur le chlorure d'acide et l'ester, comment expliquer l'obtention de composés de configuration Z avec le chlorure d'acide et de composé E avec l'ester ? Il y aurait une corrélation entre ces réactions, la configuration du carbone 3 et la conformation des groupements CO — Cl et COOR dans les substrats.

Nous avons vu pour l'acide [7] que pour minimiser les interactions électroniques, la répulsion dipôle-dipôle, le carboxyle se trouve en endo par rapport au bicyclic du camphre, sensiblement dans un plan perpendiculaire à O = C — C₍₁₃₎ — C₍₁₄₎ —. Il n'y a pas de raison que cette configuration change quand on passe de l'acide, au chlorure d'acide, aux esters, vu les valeurs des coefficients d'absorption dichroïque $\Delta\Sigma_{290\text{nm}} = + 1,04$ pour l'acide, augmentant légèrement avec le volume de R dans les esters. Ces augmentations de $\Delta\Sigma$ situeraient par ailleurs R dans un octant positif, autrement dit O — R serait dirigé vers le pont isopropylidénique [6].

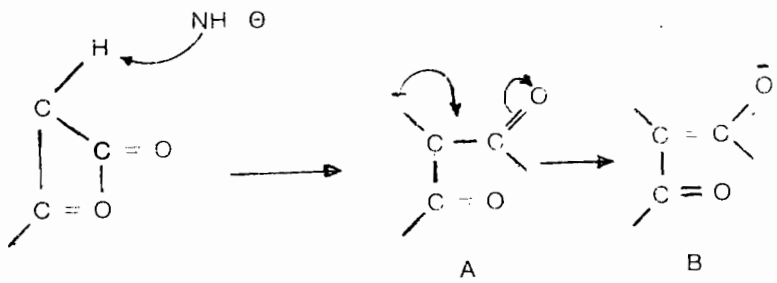


Il résulte de ces conformations de CO- Cl et COOR, qu'avec le chlorure d'acide, l'attaque de l'urée ou de la thiourée se ferait du côté du pont, non encombré, alors qu'avec l'ester, l'encombrement créé par le groupement R du côté du pont provoquerait une attaque du côté du carboxyle. Les produits ainsi obtenus présentent un équilibre céto-énolique.

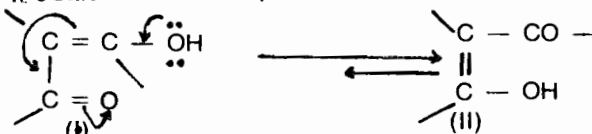


Avec l'hydroxylamine, l'acétamidine, la guanidine quel serait le mécanisme réactionnel ?

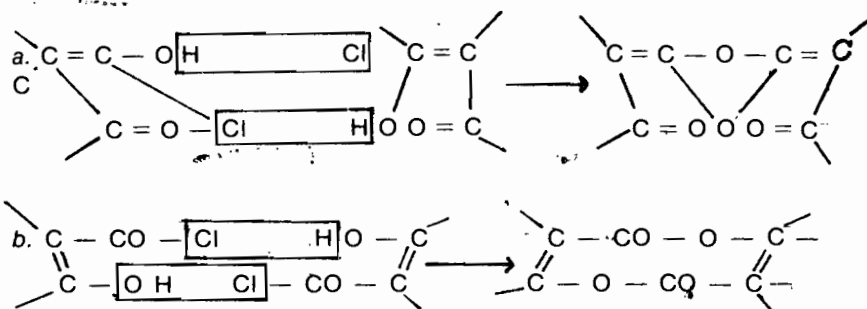
On pourrait penser que la présence d'une base NH_2^- dans le milieu réactionnel pourrait provoquer l'énolisation. Dans un premier temps, le nucléophile NH_2^- attaque d'abord le proton en position α , ce qui se traduit par la formation du carbanion A, évoluant vers la structure B.



Il s'établit ainsi un équilibre entre les 2 formes énoliques :



La forme I dont l'instabilité est prouvée par sa structure existerait à l'état de trace. La prédominance de la forme II ne préjugeant en rien de la réactivité, il se forme par la suite, en quantité équivalente, deux produits de duplication :



Signalons que Staudinger et Schotz [8] avaient remarqué ce deuxième composé en distillant dans le vide le chlorure de campho-carbonyle et que Palfray [9] avait décrit un produit analogue par action de SOCl_2 et du phénate de sodium sur l'acide camphre carboxylique.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] RAKOTONDRAIBE J. — *Annales de l'Université de Madagascar* 1979.
- [2] RAKOTONDRAIBE J., BERTRAND Ch., BEDOS P. — *C.R. Acad. Sci.*, C 267, p. 576-578 (1968).
- [3] DJERASSI C., RECORDS R., BUNNENBERG E., MSLOW K., MOSCOWITZ. — *J. Amer. Chem. Soc.*, 84 p., 870 (1962).
- [4] MANNING D.-T., COLEMAN H.-A. — *J. Org. Chem.*, 11 p. 3248 (1969).
- [5] SOTIROPOULOS J. — Thèse Sci., Toulouse (1968).
- [6] RAKOTONDRAIBE J. — *Annales de l'Université de Madagascar* (1978).
- [7] RAKOTONDRAIBE J. — Thèse Sci., Toulouse p. 3, 8 (1975).
- [8] STAUDINGER H., SCHOTZ H. — *Ber.*, 53 p. 1105 (1920).
- [9] PALFRAY L. — *Annales de Chimie*, p. 356 (1923).