

LE LONGIFOLENE—XVII* AUTOXYDATION DU LONGIFOLYL-BERANE

Y. TANAHASHI, J. LHOMME et G. OURISSON

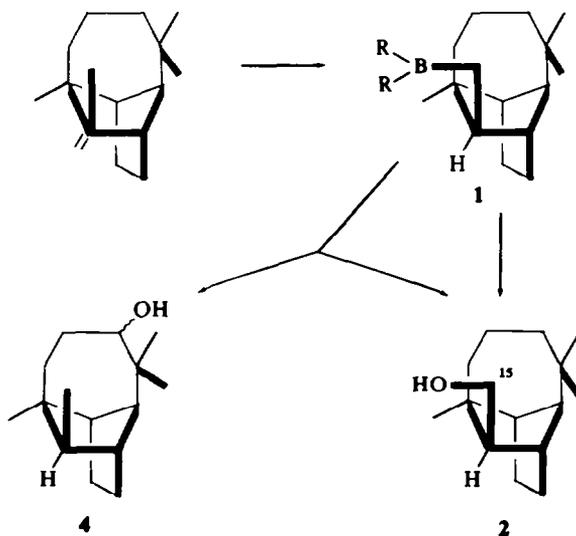
Laboratoire Associé au CNRS, Université Louis Pasteur, Institut de Chimie, Esplanade 67, Strasbourg, France

(Received in France 16 October 1971; Received in the UK for publication 25 January 1972)

Résumé—L'autoxydation du (7 α H)-longifolyl-borane donne les (7 α H)-longifolols-3 α et 3 β , par une réaction radicalaire transannulaire. L'oxydation de ce longifolyl-borane par l'oxyde d'argent, décrite précédemment, était en réalité une autoxydation. La teneur en eau du milieu a une influence très nette sur la vitesse et sur le cours stéréochimique de la réaction, dont le mécanisme est discuté.

Abstract—(7 α H)-Longifolyl-borane gives by autoxidation the products of a transannular radical transfer: (7 α H)-longifol-3 α -ol and -3 β -ol. The silver oxide oxidation of the same borane, previously described, was in fact an autoxidation. The water content of the solvent influences the rate of oxidation, and its stereochemical course. Mechanisms are discussed.

NOUS AVONS RÉCEMMENT décrit l'action de l'oxyde d'argent sur le longifolylborane **1**, qui donne comme produits principaux deux alcools, le produit normal le longifolol **2**, et le produit de transposition transannulaire d'un hydrogène, **4**.¹ Nous avons plus récemment observé que des produits borés subsistent après plusieurs jours de réaction, et que les rendements des deux alcools étaient très faibles, quand nous avons pris des précautions pour éviter l'oxygène. Ceci suggère l'intervention d'une autoxydation.



* Le Longifolène-XVI: L. Stéhelin, J. Lhomme et G. Ourisson, *J. Am. Chem. Soc.* **93**, 1650 (1971).

Oxydation du "longifolylborane" par l'oxygène

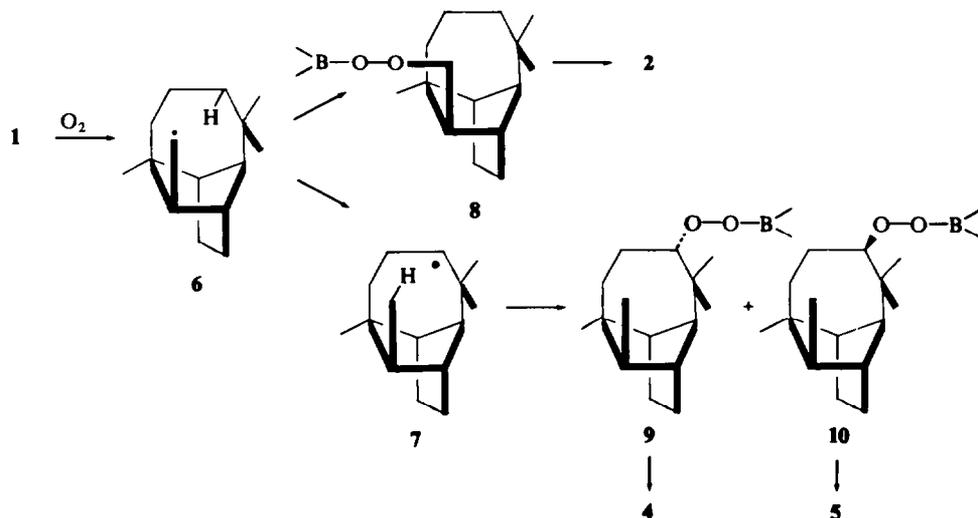
L'autoxydation du "longifolylborane" est très rapide. Après 30 min de passage d'un courant d'air dans une solution de longifolylborane dans THF, on obtient après chromatographie deux fractions alcooliques principales. La fraction la plus polaire donne le longifolol **2** (35% env.). La fraction la moins polaire (30% env.) est, d'après son spectre de RMN, un mélange de deux alcools, bien que la CPV ne montre qu'un seul pic. L'oxydation de cette fraction donne un produit unique, la cétone **3** déjà décrite.¹ La fraction alcoolique est donc constituée par deux épimères. L'épimère qui avait déjà été décrit dans notre publication précédente est bien le (7 α H)-longifolol-3 α **4** (voir ci-dessous). L'autre est l'épimère 3 β **5**.

On obtient en outre une dizaine de produits mineurs avec un rendement de 20% environ. Le spectre de RMN indique parmi ces produits la présence de la cétone **3** (3% env.), dont l'isolement est difficile à cause des produits de même polarité. On remarque en même temps à l'aide de la RMN la présence de produits dimères que nous n'avons pas tenté d'isoler.

Le rapport des deux épimères **4** et **5** formés dépend des conditions réactionnelles. Quand on réalise l'oxydation du "longifolylborane" sans détruire l'excès de diborane, on obtient les trois alcools **2**, **4** et **5** à peu près dans les mêmes proportions (**2**, 33%; **4**, 25% et **5**, 33% des produits volatiles). Par contre, la formation de l'épimère **5** est pratiquement supprimée, et la proportion de longifolol **2** augmente, quand on détruit l'excès de diborane avec quelques gouttes d'eau (**2**, 60%; **4**, 25%; **5**, 2% des produits volatiles). Dans ce dernier cas, nous avons noté par CCM sur silice une tache assez importante et plus polaire que les alcools. Nous n'avons pu isoler ce produit X ni sur plaque de silice, ni par chromatographie sur colonne; le produit X semble être un dérivé boré, qui subit de nouveau une autoxydation pendant l'isolement.

Oxydation du "longifolylborane" par l'oxyde d'argent

Nous avons repris l'oxydation du "longifolylborane" par l'oxyde d'argent.¹ En



prenant des précautions pour éviter l'oxygène, on observe sur les chromatoplaques une tache qui se trouve au même R_f que celle du produit X mentionné ci-dessus. Elle est

beaucoup plus importante que celles des alcools 2, 4 et 5. L'isolement du produit X est là aussi impossible, et le rendement final en alcools est presque le même que lors de l'autoxydation en présence d'eau (2, 45%; 4, 23%; 5, 2% des produits volatiles).

Nous pensons donc que c'était l'autoxydation, et *non l'action* de l'oxyde d'argent, qui était responsable de la formation des alcools décrits dans notre publication précédente.

L'autoxydation des alcoylboranes est maintenant connue pour être un processus radicalaire,²⁻⁶ mettant en jeu, à partir de la liaison R—B— des radicaux R·.

L'interprétation la plus simple de nos résultats est la suivante.

Un radical 6 formé dans l'étape d'initiation réagit d'une part directement avec l'oxygène en donnant un peroxyborane 8; d'autre part, il subit une migration de l'hydrogène qui se trouve à proximité du centre radicalaire pour donner un autre radical secondaire 7. Ceci est suivi de l'addition d'oxygène. La formation des deux épimères et changement de leur rapport en présence et en absence d'eau nous a conduits à développer deux hypothèses que nous ne pouvons pas prouver pour le moment. La première est la suivante: l'attaque de l'oxygène doit se faire par les deux côtés possibles en donnant les deux peroxydes 9, 10 puis les deux alcools correspondants. La présence d'eau diminuerait la vitesse d'oxydation,⁵ ce qui augmenterait la *sélectivité* de l'attaque de l'oxygène par le côté le plus dégagé, c'est-à-dire la formation sélective d'alcool 3 α . La deuxième hypothèse est la suivante: l'attaque d'oxygène doit se faire du côté le plus dégagé en donnant l'alcool-3 α . La formation de l'alcool-3 β serait expliquée par l'intervention d'un processus cyclique inter- ou intra-moléculaire, qui serait empêché complètement en présence d'eau.

Quant à l'oxydation par l'oxyde d'argent, elle a été utilisée par Brown⁷ pour obtenir l'hydrocarbure de duplication. Les exemples décrits portent sur des molécules relativement simples comme les butyl- ou cyclohexyl-boranes, et fournissent l'hydrocarbure de dimérisation avec des rendements variant entre 60 et 80% pour les oléfines terminales et entre 35 et 50% pour les oléfines internes. Le mécanisme proposé par Davies⁸, qui a étudié l'aspect stéréochimique de cette réaction, est le suivant:

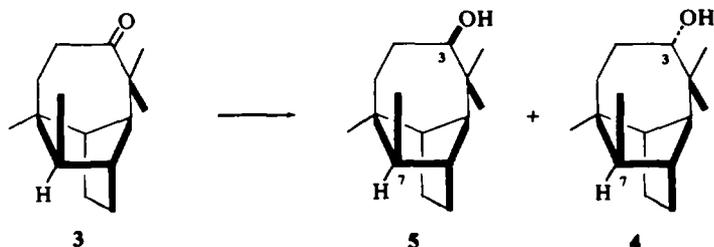


La substitution du bore par l'ion argent donnerait l'alcoyl-argent instable, qui se décomposerait spontanément, en donnant le radical R· et l'argent sous forme métallique. La majeure partie des radicaux R· se dimérise, mais une partie est oxydée en cation R⁺ qui donne un alcool par hydratation.

Dans notre cas, le remplacement du bore par l'argent serait plus difficile à cause de l'encombrement stérique autour du centre boré. Pendant la manipulation d'isolement, l'alcoylborane qui reste devrait de nouveau subir l'oxydation par l'air en donnant la plus grande partie des alcools obtenus.

Isolement et structure des deux épimères

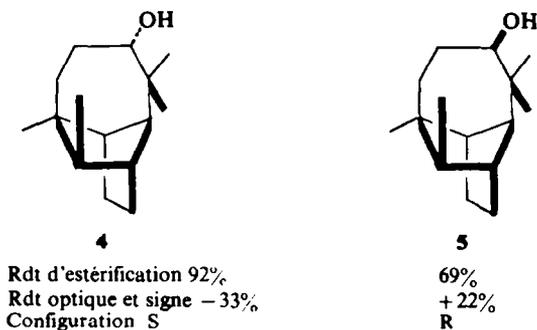
Le produit supposé pur, que nous avons déjà décrit,¹ se compose, en fait, du mélange de 92% d'un épimère et 8% de l'autre (CPV). Les cristallisations fractionnées des p-nitro- ou p-bromo-benzoates ne sont pas pratiques, à moins que le rapport des deux alcools ne soit très fortement en faveur d'un des épimères.



Réactif	solvant	pourcentage	
Li	NH ₃	2	98
NaBH ₄	MeOH	22	78
LiAlH ₄	Et ₂ O	30	70
H ₂ /Pt	AcOH	35	65
B ₂ H ₆	THF	92	8

TABLEAU I

Nous avons donc cherché une réduction spécifique de la cétone 3. Quelques résultats sont présentés sur le Tableau 1. Les cristallisations fractionnées du mélange obtenu par la réduction par le lithium donnent l'alcool 4 qui est l'épimère déjà décrit, tandis que des cristallisations des p-bromobenzoates obtenus après réduction par B₂H₆ sont nécessaires pour obtenir l'autre épimère.



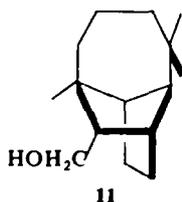
La configuration des deux alcools a été déterminée par la méthode de "dédoulement partiel" d'Horeau.⁹ L'épimère prépondérant dans la réduction par le lithium a une configuration S, donc, 3 α , puisque l'acide α -phénylbutyrique partiellement dédoublé est lévogyre¹ (le rendement optique est de -33%), tandis que la configuration R, donc 3 β , est attribuée à l'autre épimère, l'acide dédoublé étant dextrogyre (le rendement optique est de +27%).

Les configurations ainsi attribuées sont en accord avec le mode de réduction de la cétone 3. On sait que la réduction par le lithium donne un épimère thermodynamiquement plus stable; l'examen de modèles moléculaires montre que l'alcool 3 α est stériquement moins encombré que l'alcool 3 β , donc que le premier devrait être l'épimère thermodynamiquement le plus stable. Ceci est bien vérifié. Par contre, l'attaque du diborane, qui est volumineux à cause de la solvataion, doit se faire par la face la plus dégagée et conduire à la formation de l'alcool 3 β .

Divers arguments sur les données spectrales sont également en accord avec la conclusion obtenue par la méthode d'Horeau, sans être de nature à entraîner à eux seuls la conviction. Mentionnons la différence importante ($\delta_{\gamma\text{OH}} - \delta_{\beta\text{OH}} = -8$ Hz) des déplacements chimiques du méthyle C-15 entre l'alcool 3 α et l'alcool 3 β , ce qui implique que le méthyle-15 de l'alcool-3 β se trouve très près du groupement hydroxyle.

Isomérisation du "longifolylborane"

Nous avons signalé dans notre publication précédente¹ la présence d'un troisième alcool dans un mélange réactionnel d'oxydation du "longifolylborane" **1** par l'oxyde d'argent. Cet alcool n'est identique ni à l'alcool-3 α , ni à l'alcool-3 β , mais en fait il s'agit de l'isolongifolol **11**, identifié par comparaison de son spectre de RMN avec celui d'un échantillon authentique.



La formation de l'isolongifolol **11** est expliquée par une facile isomérisation du "longifolylborane" **1** pendant la manipulation. En effet, le longifolylborane *exo* (7 α H) se transforme très facilement et totalement en isolongifolylborane (7 β H) *endo* **12** par quelques heures de reflux de sa solution dans THF. Ceci est exactement l'inverse de l'isomérisation de l'*endo*-camphénylborane en *exo*-camphénylborane.¹⁰ Il est évident que la présence du grand pont rend le longifolylborane (7 α H) moins stable.

CONCLUSION

Le résultat le plus important de ce travail est la démonstration des artefacts que peut provoquer l'autoxydation de boranes, même *lors d'oxydations*: les réactions transannulaires radicalaires décrites précédemment sont confirmées, mais elle ne doivent rien à l'agent oxydant que nous avons utilisé, l'oxyde d'argent.

PARTIE EXPERIMENTALE

Préparation de la solution de longifolylborane. A une solution de longifolène (2.04 g, 10 mmole) dans le THF (50 ml) à 0°, on ajoute sous agitation une solution de diborane (1 M) dans le THF (10 ml). On laisse le mélange sous agitation pendant 4 hr à la température ambiante. L'oxydation de cette solution par l'eau oxygénée alcaline donne quantitativement le longifolol **2**.

Oxydation par l'oxygène. Un courant d'air est introduit dans une solution de longifolylborane (préparé à partir de 4.1 g de longifolène). Au début on remarque une évolution faible de chaleur. Après 10 hr, on isole le produit brut qu'on chromatographie sur silice (200 g) (Elution: éther de pétrole + éther (0.5–10%). Les fractions 27–45 contiennent la longifolone-3 **6** (env. 0.1 g) et le produit X qui se décompose pendant la manipulation. Pour la préparation des longifolol-3 ξ , nous avons effectué une réduction par LAH avant l'isolement, afin d'éviter des décompositions de peroxydes pendant la manipulation.

*Réduction de la (7 α H)-longifolanone-3 **3** par le diborane.* A une solution de la (7 γ 11)-longifolanone-3 **6** (1.53 g) dans THF (20 ml) on ajoute lentement sous azote une solution de diborane dans THF (1 M, 5 ml). Après 1 hr d'agitation, on obtient par l'extraction habituelle un produit brut (1.60 g) qui est un mélange de 92% de (7 α H)-longifolanol-3 β et de 8% de (7 α H)-longifolanol-3 α , d'après l'analyse des dérivés acétylés par CPV.

p-Bromobenzoate de (7 α H)-longifolanyle-3 β . A une solution des produits bruts de la réduction

précédente (1-60 g) dans la pyridine (20 ml), on ajoute 2-22 g de chlorure de *p*-bromobenzoyle. On chauffe la solution à 60° pendant 5 hr. L'extraction par l'éther suivie de chromatographie sur silice (élution par le mélange éther de pétrole-éther 1%) donne le *p*-bromobenzoate brut (2-71 g). Après deux cristallisations dans MeOH—CH₂Cl₂, on obtient le *p*-bromobenzoate de (7 α H)-longifolanyle-3 β pur (1-51 g). F = 90–91°; [α]_D + 17° (c = 0-54); IR (CHCl₃); 1709, 1592, 1275, 1119, 1012 cm⁻¹. RMN (CDCl₃); 60-5 (2 × Me), 70-5 Hz (1-5 × Me); 300 Hz ($\underline{\text{H}}-\text{C}-\text{O}$ J = 10-5 et 2-5 Hz), 463 Hz AB q. de 4H aromatiques, J = 9 Hz). Calc. (C₂₂H₂₉O₂Br, C, 65-19; H, 7-23; Br, 19-72. Tr. C, 65-35; H, 7-24; Br, 19-89%).

Oxydation par l'oxyde d'argent. Selon le mode opératoire publié⁷ une solution de longifolylborane dans THF est oxydée, par additions successives d'une solution de potasse méthanolique 2M et d'une solution aqueuse de nitrate d'argent 5M, et agitation. Nous avons pris les précautions habituelles pour éviter l'oxygène autant que possible, même après l'addition de l'oxyde d'argent. On aperçoit, après trois jours de réaction, une tache plus importante que celle des alcools 4, 5 et 7 sur la plaque. L'isolement de ce produit X par chromatographie sur silice n'a réussi ni sur colonne, ni sur plaque. Ce pourrait être un dérivé brut, qui subirait de nouveau une autoxydation pendant l'isolement, en donnant un mélange des trois alcools. En effet, on obtient finalement 20–30% de mélange des longifolols-3 (l'alcool-3 α est le produit majeur) et 30–35% de longifolol-15.

(7 α H)-longifolanone-3 (3). L'oxydation des alcools des fractions 55–76 par le réactif de Jones donne quantitativement la (7 α H)-longifolanone-3 6. F = 47–48°; [α]_D –88° (c = 0-16, Chf); CD (Diox.) $\Delta\epsilon_{296} = -1-37$; IR (CHCl₃) 1694 cm⁻¹.

Réduction de la (7 α H)-longifolanone-3 (6) par le lithium; (7 α H)-longifolanol-3 α (4). A une solution de lithium (0-7 g) dans l'ammoniac (150 ml) on ajoute 0-50 g de la cétone (6) et 5 ml de t-BuOH. On continue l'agitation pendant 3 hr. Après évaporation de l'ammoniac, on obtient le produit brut (0-46 g) par l'extraction habituelle. L'analyse de son dérivé acétylé par CPV montre qu'il contient 98% de (7 α H)-longifolanol-3 α et 2% de son épimère. Des cristallisations dans l'éther de pétrole fournissent le (7 α H)-longifolanol-3 α pur. F = 131-5–132-5°; [α]_D –23° (CHCl₃, c = 0-30); IR (CHCl₃); 3610, 3540, 1000 cm⁻¹. RMN (CDCl₃): 56-5 (2 × Me), 61 Hz (1 × Me, s), 221-5 Hz (1H, quartet mal résolu, J = 9 et 3 Hz) (C₆H₆) 53-5, 60-5, 63 (3 × Me, s), 53 (CH₃CH, J = 6 Hz), 212-5 Hz (1H, q, J = 9 et 3 Hz). (Calc. C₁₅H₂₆O, C, 81-02; H, 11-79. Tr. C, 81-20; H, 11-60%).

L'acétylation par l'anhydride acétique et la pyridine donne l'acétate de (7 α H)-longifolanyle-3 α . F = 59-5–61°; IR (CHCl₃); 1720, 1255 cm⁻¹. RMN (CDCl₃); 54, 58, 61 (3 × Me, s), 63-5 (CH₃CH, J = 6-5 Hz) 298 Hz (1H, quartet mal résolu, J = 10 et 2 Hz). (Calc. C₁₇H₂₈O₂, C, 77-22; H, 10-67 Tr. C, 77-17; H, 10-70%).

(7 α H)-longifolanol-3 β (5). On chauffe à reflux la solution du *p*-bromobenzoate du (7 α H)-longifolanylc-3 β (1-44 g) dans EtOH à 95% (20 ml) contenant 0-6 g de KOH pendant 5 hr. Après évaporation sous vide de la plus grande partie du solvant, le produit brut est extrait par l'éther. La cristallisation dans l'éther de pétrole suivie d'une sublimation sous vide donne le (7 α H)-longifolanol-3 β pur (0-79 g). F = 89–91°; [α]_D + 65° (c = 0-55); RMN (CDCl₃); 57-5, 65 Hz (3 × Me), 211 Hz ($\underline{\text{H}}-\text{COH}$, q. mal résolu, J = 10-5 et 2-5 Hz) (C₆D₆) 54-5, 60-88 Hz (3 Me), 61-5 (CH₃CH, J = 6 Hz), 199-5 Hz ($\underline{\text{H}}-\text{COH}$, q, J = 10-5 et 2-5 Hz). (Calc. C₁₅H₂₄O: C, 81-02; H, 11-79. Tr. C, 81-06; H, 11-81%).

L'acétate de (7 α H)-longifolanyle-3 β est préparé par la méthode habituelle (anhydride acétique et pyridine), huile. IR (film) 1727, 1242 cm⁻¹. RMN (CDCl₃) 57 (2 × Me), 61-5 (1 × Me), 68 ($\frac{1}{2}$ Me) Hz, 120 (CH₃CO₂), 285 Hz ($\underline{\text{H}}-\text{C}-\text{OAc}$, q, J = 10-5 et 2 Hz). (Calc. C, 77-22; H, 10-67. Tr. C, 77-55; H, 10-58%).

Détermination de la configuration des alcools (4 et 5).

On suit le protocole d'Horeau et Kagan⁹

	3 α -OH	3 β -OH
alcool utilisé	22-1 mg	23-0 mg
anhydride α -phénylbutyrique ajouté	62-9 mg	62-9 mg
nombre de ml de soude (0-106 N)	2-95 ml	3-14 ml
rendement d'estérification	92%	69%
volume du solvant (C ₆ H ₆)	3 ml	3 ml
rotation lue sous 1 dm	–0-185°	+0-174°
rendement optique	–32-7%	+22-0%
configuration déterminée	S %	R %

Isomérisation du longifolylborane: isolongifolol 11. On chauffe à reflux, sous N₂, une solution de longifolyl-

borane dans THF. Après 16 hr, le mélange réactionnel est oxydé, en agitant, par additions successives d'une solution de soude 3N et d'eau oxygénée à 30% pendant 3 hr à 30–50°. Après extraction de la manière habituelle, on obtient un produit brut dont le spectre de RMN ne montre aucun autre signal que ceux de l'isolongifolol II. La cristallisation dans l'éther de pétrole donne l'isolongifolol pur ($F, [\alpha]_D, \text{RMN, IR}$).

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ J. Lhomme et G. Ourisson, *Tetrahedron* **24**, 3167 (1968)
- ² H. C. Brown, *Hydroboration*, p. 67–69; W. A. Benjamin Inc., New York (1962)
- ³ A. G. Davis et B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. B*, 311 (1969)
- ⁴ P. G. Allies et P. B. Brindley, *Ibid.* 1126 (1969)
- ⁵ S. B. Mirviss, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 3051 (1961)
- ⁶ H. C. Brown, M. M. Midlands et G. W. Kabalka, *Ibid.* **93**, 1024 (1971)
- ⁷ H. C. Brown et C. H. Snyder, *Ibid.* **83**, 1002 (1961)
- ⁸ A. G. Davis et B. P. Roberts, *J. Chem. Soc. C*, 1474 (1968)
- ⁹ A. Marquet et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim.* 124 (1967)
- ¹⁰ J. Lhomme et G. Ourisson, *Tetrahedron* **24**, 3201 (1968)