

LE LONGIFOLÈNE—XIII*

HYDROBORATION DU LONGIFOLÈNE

J. LHOMME† et G. OURISSON

Laboratoire associé au CNRS, Institut de Chimie, Esplanade, Strasbourg

(Received in Belgium 7 September 1967; accepted for publication 25 October 1967)

Résumé—L'alcoylborane obtenu par addition de diborane sur le longifolène 1 a été oxydé par deux méthodes différentes:

Le traitement par l'eau oxygénée alcaline donne le longifolol 2, dont la structure est prouvée par son oxydation chromique en acide longifolique 8; cette dernière réaction est accompagnée d'une fragmentation anormale en longicamphénylone 9.

La décomposition de l'alcoylborane par l'oxyde d'argent fournit le longifolol 2 et l'alcool isomère 11, qui résulte d'un échange transannulaire.

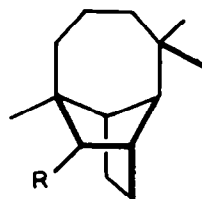
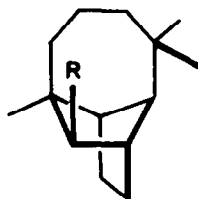
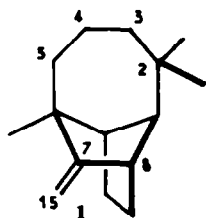
Abstract—Longifolene 1 has been treated with diborane and oxidized with alkaline hydrogen peroxide and with silver oxide.

Alkaline hydrogen peroxide gives longifolol 2, which has been oxidized to the known longifolic acid 8 with chromic acid; this reagent simultaneously leads to a cleavage to longicamphenylone 9.

Silver oxide gives longifolol 2 and an isomeric alcohol 11, the product of a transannular transfer.

Hydroboration du longifolène

LES DÉRIVÉS du longifolène 1 peuvent être le siège de divers types de réactions transannulaires, mettant en jeu des échanges, radicalaires ou ioniques, entre la partie "camphénique" de la molécule (C-7 et C-8) et le "grand pont" (C-2 à C-5). Afin de poursuivre l'étude des réactions transannulaires dans la série du longifolène, nous avons souhaité étudier quelques réactions de l'alcool primaire 2, le longifolol: celui-ci présente en effet un groupe fonctionnel, l'hydroxyle, au voisinage immédiat du grand pont, dans une position devant conduire inéluctablement à des tensions internes considérables. L'étude de réactions transannulaires du longifolol fera l'objet



2: R = CH₂OH
4: R = CH₂-B<
6: R = CH₃

3: R = CH₂OH
5: R = CO₂H
7: R = CH₃

* XII: R. E. Beyler et G. Ourisson. *J. Org. Chem.* **30**, 2838 (1965).

† Ce travail fait partie de la thèse de Doctorat-ès-Sciences soutenue par J. L. le 27 Mai 1967 à Strasbourg.

d'une autre publication; nous décrivons ici son obtention par hydroboration du longifolène en longifolyl-borane **4**, suivie d'oxydation par l'eau oxygénée alcaline. D'autre part, nous décrivons également l'oxydation du longifolyl-borane **4** par l'hydroxyde d'argent.

Hydratation du longifolène en longifolol

On sait que l'addition du diborane sur les doubles liaisons fournit un alcoyl-borane dans lequel le bore est fixé au carbone le moins substitué.² L'oxydation de ce dérivé par l'eau oxygénée alcaline permet d'obtenir l'alcool d'hydratation anti-markovnikovienne de la double liaison. D'autre part, si l'on évite de mettre en jeu, par chauffage, les équilibres oléfine \rightleftharpoons alcoyl-borane, on peut généralement obtenir une addition fortement stéréosélective, contrôlée cinétiquement par la facilité d'approche du réactif de l'un des côtés de la double-liaison. L'alcool obtenu ainsi est souvent l'épimère le plus encombré, l'attaque du diborane se faisant par la voie la plus dégagée.

Ces considérations faisaient de la séquence hydroboration-oxydation la méthode idéale pour l'obtention du longifolol **2**: le grand pont devait protéger efficacement la face β de la double-liaison, ce qui laissait espérer une stéréosélectivité satisfaisante. Jusqu'ici, on n'avait obtenu cet alcool que sous une forme impure, à la différence de son épimère thermodynamiquement plus stable, l'isolongifolol **3**.³ En effet, ces produits étaient obtenus par réduction des acides correspondants, eux-mêmes obtenus par oxydation terminale de la double-liaison du longifolène. Une équilibration partielle au niveau des aldéhydes intermédiaires conduit à peu près inévitablement à un mélange riche en l'épimère 7β -H, l'aldéhyde-isolongifolique **5**.

Nous avons donc traité à froid le longifolène par le diborane, et oxydé le longifolyl-borane obtenu **4** par l'eau oxygénée alcaline; le produit isolé est le longifolol **2**, sans trace de son épimère **3** décelable par RMN sur le produit brut de la réaction. L'hydroboration est donc ici pratiquement stéréospécifique: ceci contraste avec l'absence de stéréosélectivité dans l'hydrogénation du longifolène⁴ qui fournit un mélange de longifolane **6** et d'isolongifolane **7**.

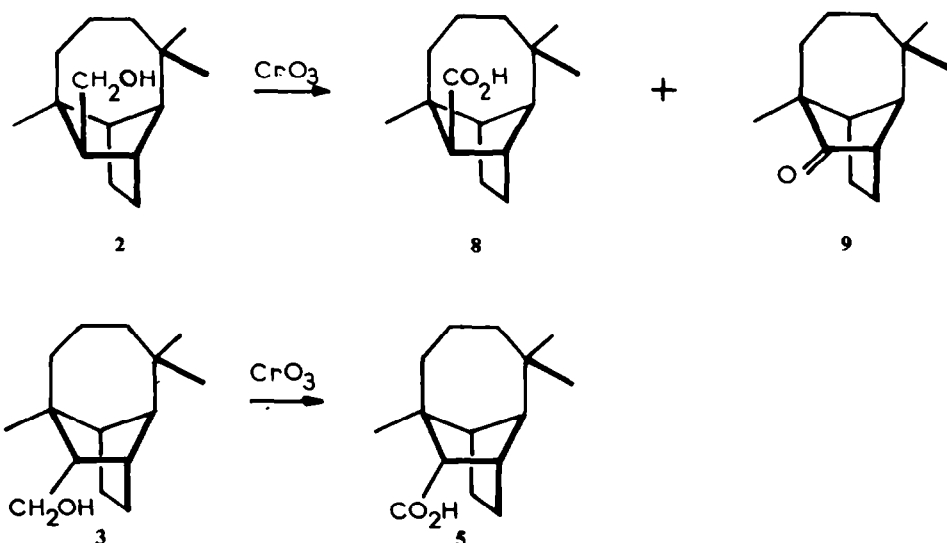
Oxydation chromique du longifolol

Comme nous l'avons dit, le longifolol était un produit mal décrit. Nous avons donc jugé nécessaire de relier l'alcool obtenu par hydroboration-oxydation à un produit connu. L'oxydation en acide longifolique **8** s'imposait, Sukh Dev ayant récemment décrit de façon précise et définitive les acides en C_{15} du longifolène, si longtemps équivoques.⁵ Il était cependant nécessaire de minimiser les risques d'une épimérisation de l'aldéhyde intermédiaire, le même auteur ayant montré à quel point il est facile d'épimériser l'aldéhyde longifolique en son épimère isolongifolique. Nous avons donc opéré par oxydation chromique du longifolol **2** avec un gros excès de réactif. Le produit obtenu comprend une fraction acide (45 %) homogène, d'après la CPV de l'ester méthylique du produit brut et le spectre de RMN de l'acide brut. Il s'agit d'acide longifolique **8**, ce qui confirme la structure de l'alcool **2**.

Cependant, à côté de l'acide longifolique, nous avons isolé une partie neutre très importante (55 %) dépourvue d'aldéhyde. La chromatographie sur acide silicique permet de séparer une première fraction complexe (15 %), contenant au moins quatre composants et absorbant fortement dans l'IR (1740 et 1780 cm^{-1}), qui n'a pu être résolue. On isole ensuite un composé cristallisé, identifié à la longicamphénylone

9. L'obtention de ce produit est d'autant plus surprenante que le rendement en est particulièrement élevé (30%).

Nous avons également traité dans les mêmes conditions l'alcool épimère, l'isolongifolol 3. L'oxydation en acide 5 a lieu avec un bon rendement (88%); la cétone de coupure est encore présente, mais c'est ici un produit mineur de la réaction (2-3%).



Notons également la formation d'une faible quantité (3%) de l'acétate de l'alcool de départ (l'éther utilisé comme solvant a été partiellement oxydé en anhydride acétique responsable de l'acétylation), à côté d'un composé carbonylé (4%) non identifié absorbant dans l'IR à 1725 cm^{-1} . Dans ce cas encore, l'oxydation est donc accompagnée de la rupture de la liaison C—C, mais le rendement en produit fragmenté est beaucoup plus faible.

De telles coupures ont été décrites dans le cas d'alcools secondaires: Mosher *et al.*⁶ ont étudié l'oxydation par l'acide chromique dans l'acide acétique d'une série d'alcools secondaires totalement substitués en l'une des positions α par rapport à l'hydroxyle; l'oxydation normale en cétone se double d'une réaction de fragmentation en aldéhyde et alcool tertiaire. Le mécanisme a été plus particulièrement approfondi par Hampton, Leo et Westheimer⁷ sur l'alcool α -*t*-butyl benzylique, qui fournit du benzaldéhyde et du *t*-butanol en plus de la cétone normale. Le rendement en produit de coupure est fonction des conditions opératoires; il peut atteindre 60-70% en solution diluée et en présence d'acétate de sodium, alors que l'addition de sels de Mn^{2+} et de Ce^{3+} diminue ou supprime cette réaction secondaire. Ces remarques, jointes à une étude cinétique et à des expériences de marquage de l'oxygène et de l'hydrogène secondaire ont conduit les auteurs à postuler la formation d'intermédiaires instables de Cr^{4+} ou Cr^{5+} , responsables de la fragmentation; ceux-ci sont décomposés par addition de sels de Mn^{2+} ou de Ce^{3+} . La rupture de la liaison C—C aurait lieu par au processus ionique direct (conduisant, dans le cas de l'alcool α -*t*-butyl

benzylique, au cation *t*-butylique) et non par un mécanisme indirect faisant intervenir un ion de type oxonium.^{7,8}

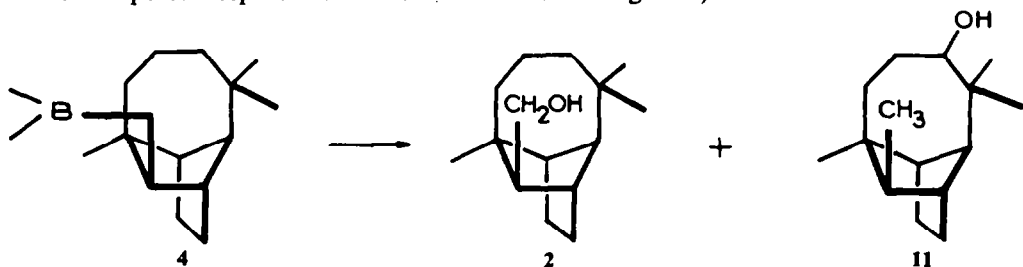
Nous avons répété l'oxydation du longifolol **2** en suivant les conditions opératoires décrites par ces auteurs, en présence et en absence de sels de Mn^{2+} . Les résultats obtenus ne sont pas significatifs. L'addition de sels de Mn^{2+} diminue bien les réactions anormales (le rendement en acide passe de 55 à 70% en présence de sels de Mn^{2+}); mais au niveau de la cétone de fragmentation **9**, la différence observée est peu marquée (de 12%, le rendement passe à 8% en présence de sels de Mn^{2+}).

La réaction est compliquée dans ce cas par la formation d'autres composés neutres et il n'est donc pas possible de conclure sur la nature du mécanisme de la fragmentation.

Décomposition de l'alcoylborane par l'oxyde d'argent

La liaison Carbone-Bore des alcoylboranes peut également être rompue sous l'action de l'oxyde d'argent; la coupure, probablement homolytique, fournit l'hydrocarbure de duplication. Cette réaction a été signalée par Brown dans ses premiers travaux sur l'hydroboration,⁹ mais elle ne semble pas avoir été utilisée depuis lors. Les exemples décrits portent sur des molécules relativement petites, comme les butyl- ou cyclohexyl-boranes et les rendements en produit dimère varient entre 60 et 80% pour les oléfines terminales et 35-50% pour les oléfines internes.

Nous avons traité le longifolène par le diborane et oxydé le mélange par l'oxyde d'argent; la chromatographie permet d'isoler une fraction mineure d'hydrocarbure, constituée de longifolène; on ne décèle pas d'hydrocarbure dimère.* Nous avons isolé ensuite une fraction hydroxylée très importante, contenant le longifolol **2**, déjà obtenu par oxydation du longifolylborane par l'eau oxygénée, et un alcool secondaire **11**, isomère du premier (un troisième composant est présent en très faible quantité et n'a pu être séparé des dernières fractions de longifolol).



Structure de l'alcool secondaire 11

Le squelette de l'alcool **11** a aisément pu être établi. En effet, son oxydation chromique donne une cétone **12**, dont nous reparlerons ci-dessous, et dont la réduction selon Wolff-Kischner fournit le 7 α H-longifolane **6**.⁴ Ceci laisse seulement indéterminées la portion du squelette portant le groupe hydroxyle de l'alcool, et l'orientation de ce groupe.

Le spectre de RMN de l'alcool **11** montre les trois singulets dûs aux méthyles en C-2 et C-6, et un doublet ($J = 7.5$ Hz) dû au méthyle en C-7; on voit en outre, à 215 Hz, une série de signaux (1 H) correspondant à la partie X d'un spectre ABX.

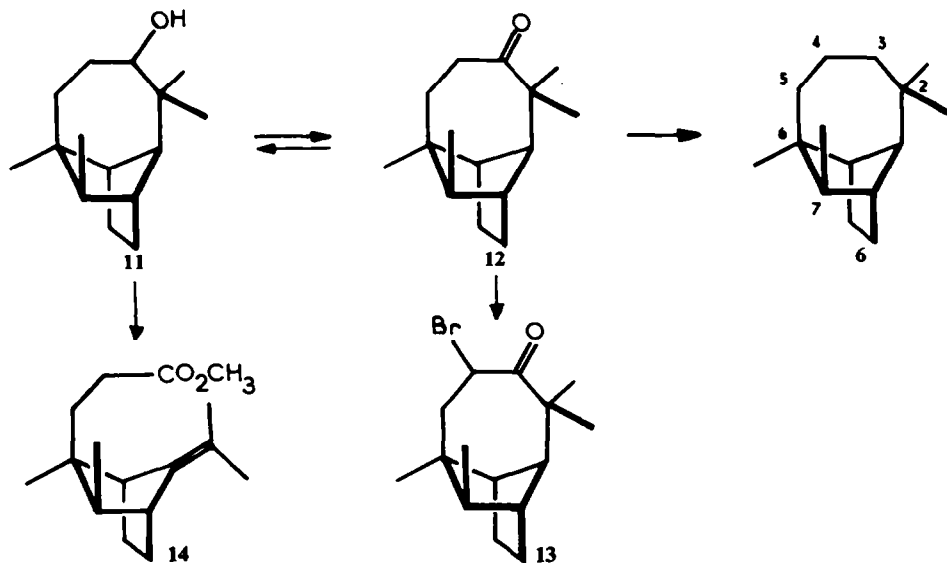
* Cette fraction laisse déposer une faible quantité (2 à 4% par rapport au produit de départ) d'un composé cristallisé peu soluble (cf. partie expérimentale); celui-ci avait déjà été isolé, dans quelques essais, durant l'oxydation du longifolylborane par l'eau oxygénée. Il s'agit, vraisemblablement, d'un borane stable qui résiste à l'oxydation. Sa structure est à l'étude.¹⁰

Bien que l'analyse de ce système ABX ne soit pas possible ici, il n'est compatible, sur le squelette du longifolane, qu'avec le fragment $\text{—CHOH—CH}_2\text{—}$.

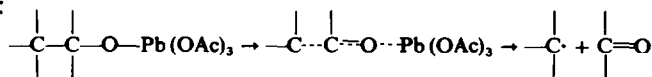
Le spectre IR de la cétone **12** fournit des données complémentaires sur la position du carbone oxygéné; la fréquence de la vibration $\nu(\text{C=O})$, à 1695 cm^{-1} , implique l'absence de tensions angulaires, ce qui limite le choix entre les trois positions C-3, C-4 et C-5, sur le grand pont.

La bromation de la cétone **12** par le tribromure de phényltriméthylammonium dans le tétrahydrofurane¹¹ donne une α -bromocétone **13**, dont le spectre de RMN précise la nature de l'hydrogène —CO—CHBr— : le quartet (1 H) qui lui est attribuable, à 284 Hz ($J_1 = 8\text{ Hz}$; $J_2 = 9\text{ Hz}$), montre sans ambiguïté la présence de deux hydrogènes voisins. Ceci limite, pour **11**, le choix entre les positions 3 ou 5 pour la fonction hydroxyle.

Ce résultat est confirmé par la deutériation prolongée de la cétone **12** par le méthanolate de sodium dans le méthanol deutérié; dans ces conditions, la cétone **12** échange en effet deux atomes d'hydrogène. Remarquons qu'un traitement plus doux (soude deutériée-dioxanne) conduit exclusivement au produit monodeutéié. On sait que, dans diverses cétones pontées¹² ou très encombrées,¹³ la deutériation est hautement stéréospécifique et peut se limiter à conduire un échange préférentiel de l'un des deux hydrogènes du groupe α -méthylénique.

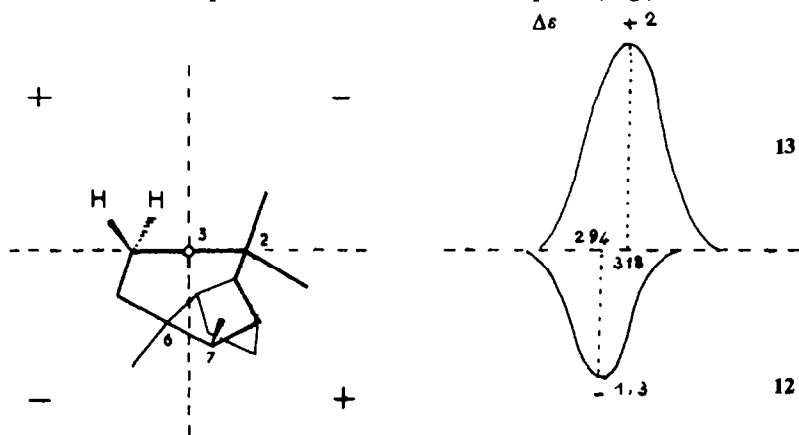


Nous avons opéré le choix entre les positions 3 ou 5 pour l'hydroxyle de l'alcool **11**, en traitant ce dernier par le tétracétate de plomb. On sait en effet que le traitement des alcools par le tétracétate de plomb dans le benzène peut fournir, outre les composés de cyclisation et d'oxydation, des produits de fragmentation résultant de la rupture entre le carbone oxygéné et un carbone voisin.¹⁴ On admet généralement que le processus de coupure est radicalaire et qu'il conduit d'un côté à l'aldéhyde, et de l'autre au radical; celui-ci peut d'ailleurs, dans une seconde étape, être oxydé en carbocation:



Le rendement en produit de fragmentation est fonction notamment de la stabilité du radical, et du gain d'énergie résultant du relâchement des tensions dans la molécule. Il sera évidemment accru si la réaction principale de cyclisation est impossible (absence d'hydrogène en position δ ou configuration non convenable de l'alcool).

Nous avons donc oxydé l'alcool **11** par le tétracétate de plomb. Le spectre IR et l'analyse sur couche mince du mélange réactionnel brut indiquent la présence, en particulier, d'aldéhyde et d'acide. Nous avons ensuite traité ce brut par l'oxyde d'argent pour oxyder tout l'aldéhyde en acide. Après séparation de la fraction acide et méthylation par le diazométhane, nous avons obtenu l'ester insaturé **14**, dont le spectre de RMN indique, de manière univoque, la présence de deux groupes méthyles sur double liaison (98 Hz) à côté d'un seul méthyle tertiaire et d'un méthyle secondaire. Ceci prouve les structures indiquées pour les produits **11** à **13**. Divers autres arguments sont également en accord avec cette conclusion, sans être de nature à entraîner seuls la conviction. Mentionnons le dichroïsme circulaire de la cétone **12** et de son dérivé α -bromé **13**: l'un comme l'autre est explicable sur la base du diagramme d'octants correspondant aux structures indiquées (Fig.)



Nous avons tenté d'établir la configuration de l'hydroxyle de l'alcool **11** à l'aide de la méthode de "dédoublage partiel" d'Horeau.¹⁵ Les résultats conduiraient à lui attribuer une configuration β . Toutefois, l'incertitude sur la notion d'encombrement de l'hydroxyle dans notre système rend difficile l'application des règles de la méthode. De plus, le rendement optique de la mesure est faible (27%). Ces deux remarques laissent en fait indéterminée la configuration.

L'alcool **11** est donc un produit de réaction transannulaire, majeur, dans la décomposition du longifolylborane **4** par l'oxyde d'argent. Le mécanisme de cette réaction n'a pas été étudié. Il apparaît néanmoins qu'une rupture de la liaison carbone-bore conduisant à des intermédiaires radicalaires¹⁷ permettrait d'interpréter la formation des hydrocarbures de duplication dans le cas général, et de l'alcool transannulaire **11** dans le système du longifolène.

La réaction intramoléculaire (fournissant l'alcool **11**) l'emporte ici sur la réaction intermoléculaire (conduisant à l'hydrocarbure) en raison de l'encombrement du centre radicalaire et de la présence d'un atome de carbone dans son voisinage immédiat.

PARTIE EXPERIMENTALE

Indications générales. Les spectres IR ont été mesurés avec un spectrophotomètre Beckman IR-5A. Les spectres UV ont été obtenus avec un spectrophotomètre enregistreur Beckman DK-2. Les spectres de RMN ont été mesurés à 60 MHz sur un appareil Varian A-60. Les déplacements chimiques sont donnés en cycles par seconde (Hz) à partir du tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne. Les constantes de couplage, également données en Hz, ont été obtenues par une analyse du premier ordre (s: singulet; d: doublet; t: triplet; m: multiplet). Les mesures de pouvoir rotatoire $[\alpha]_D$ ont été effectuées sur polarimètre électronique Jouan dans le chloroforme, sauf indication contraire. Les dichroïsmes circulaires (DC) ont été mesurés, dans le dioxanne, avec un dichrographe Roussel-Jouan. Les chromatographies en phase gazeuse (CPV) ont été exécutées soit sur un appareil Aerograph Hy-Fi, modèle 600, soit sur un appareil Profit CG-10. Les points de fusion ont été lus au microscope à platine chauffante de Reichert, ou au banc de Kofler. Les microanalyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. à Strasbourg ou à Thiais. Les spectres de masse (M) ont été enregistrés sur un appareil Atlas CH-4 ou AEI MS-9 à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles de Gif-sur-Yvette, et sur un appareil Thomson-Houston TH-8 à Strasbourg. Nous avons suivi le déroulement des réactions et contrôlé la pureté des produits à l'aide de *chromatoplaques*, l'adsorbant utilisé étant le Kieselgel G. de Merck, additionné dans certains cas de 5% de nitrate d'argent. Par "*extraction de la façon habituelle*", il faut entendre une extraction à l'éther après dilution à l'eau, puis un ou plusieurs lavages par une base ou un acide dilué, suivis de rinçage à l'eau jusqu'à neutralité, séchage par une solution saturée de chlorure de sodium dans l'eau, puis par le sulfate de sodium, et évaporation à sec.

Hydroboration du longifolène 1—Longifolol 2

Une solution de longifolène (7.09 g) dans le tétrahydrofurane (120 ml), maintenue à 20–25°, est traitée par un courant de diborane entraîné par de l'azote sec. Le diborane est préparé par action de l'éthérate de trifluorure de bore (15 ml) sur une suspension de borohydrure de sodium (5 g) dans le tétrahydrofurane (50 ml).

On laisse sous azote pendant 12 h, puis le mélange réactionnel est oxydé en agitant par additions successives d'une solution de soude 3N (20 ml) et d'eau oxygénée à 30% (20 ml). On maintient le mélange à température ambiante pendant une nuit.

Après extraction de la manière habituelle, on recueille le produit (7.12 g) qui cristallise immédiatement. On recristallise dans l'éther de pétrole et obtient le longifolol pur (5.6 g). $F = 84-85^\circ$ $[\alpha]_D = -28^\circ$. Litt.³ $F = 78.5-80.5^\circ$; $[\alpha]_D = +23.5^\circ$; IR (CHCl₃): ν (OH): 3570, 3410, ν (C=O) 995 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): (CH₃—C) 56 Hz (s); 59.5 Hz (s); 64 Hz (s) (CH₂—O) partie AB d'un spectre ABX non analysable; 4 pics à 221.5; 223.5; 229.5; 231 Hz. (Analyse: C₁₅H₂₆O (222.36) Calc. C, 81.02; H, 11.79. Tr. C, 81.0; H, 11.7%).

Oxydation du longifolol 2

L'alcool (1.07 g) en solution étherée (40 ml) est oxydé au moyen d'une solution d'anhydride chromique (2.6 g) dans l'acide sulfurique dilué (2.4 ml d'acide dans 18 ml d'eau). On contrôle la disparition de l'alcool par analyse chromatographique sur couche mince et prolonge la réaction pendant 3 jours de manière à obtenir une oxydation totale. On isole le mélange de la manière habituelle et sépare la fraction acide (0.466 g) par la potasse à 5%. La fraction neutre (0.632 g) se présente sous l'aspect d'une huile jaunâtre.

La fraction acide brute, après étude par RMN, est cristallisée dans un mélange d'éthanol et d'eau et sublimée sous vide.

Acide longifolique 8. $F = 145-146^\circ$; $[\alpha]_D^{EtOH} = -34^\circ$. Litt.⁵: $F = 143-144^\circ$; $[\alpha]_D^{EtOH} = -32.6^\circ$; IR (CCl₄): ν (C=O) 1704 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): (CH₃—C) 58 Hz (s); 61.5 Hz (s); 70 Hz (s).

Ester méthylique 8a. $[\alpha]_D^{EtOH} = -31^\circ$. Litt.⁵: -32° ; IR (CHCl₃): ν (C=O) 1718 cm⁻¹; RMN (CDCl₃): (CH₃—C) 57.5 Hz (s); 62 Hz (s); 70 Hz (s). (CH₃—O) 220 Hz (s).

La fraction neutre (0.632 g) est chromatographiée sur acide silicique (40 g). Le mélange éther de pétrole-éther (98–2) élue un mélange d'au moins 4 produits (0.170 g) qui n'a pu être résolu (forte absorption dans l'IR à 1740 et 1780 cm⁻¹). L'éther de pétrole contenant 4% d'éther élue ensuite un produit cristallisé (0.294 g) $F = 40-46^\circ$, homogène en RMN, que l'on purifie par sublimation. Ce produit est identifié à la longicamphénylone 9 par CPV [colonne SE 30 10% sur chromosorb W 60/80, 1.5 m × 3 mm, 140°, Azote], point de fusion et spectres IR et de RMN.

Oxydation de l'isolongifolol 3: acide isolongifolique 5

En opérant de la même manière que pour le longifolol, on obtient, à partir de 1.01 g d'isolongifolol, une

fraction acide cristallisée (0.89 g), homogène en RMN, que l'on cristallise dans l'éthanol et que l'on identifie à l'acide isolongifolique. $F = 136-137^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = -12^\circ$; Litt.⁵ $F = 136-137^\circ$ $[\alpha]_D^{20} = -10.2$; F mélange = $136-137^\circ$; IR (CCl₄): ν (C=O) 1692 cm^{-1} ; RMN (CDCl₃): (CH₃—C) 55 Hz (s); 59 Hz (s); 59 Hz (s).

Le chromatogramme en CPV (mêmes conditions que précédemment) de la fraction neutre (0.144 g) montre 3 pics dont l'un correspond à la longicamphénylone 9 (20–25%). Le mélange est chromatographié sur colonne d'acide silicique (8 g). Le couple éther de pétrole-éther (98–2) élue une première fraction non cristallisée (0.097 g); le mélange (96–4) élue ensuite un produit cristallisé (0.027 g) que l'on purifie par sublimation et identifie à la longicamphénylone par point de fusion, spectre IR, et temps de rétention en CPV.

La première fraction non cristallisée (0.097 g) est séparée sur plaque chromatographique d'acide silicique en deux composants: le premier (0.027 g) est identifié à l'acétate d'isolongifolyle 3a par ses spectres IR et de RMN; le second (0.038 g) n'a pas pu être caractérisé (IR: ν (CO) 1725 cm^{-1}).

Oxydation du longifolol 2 par l'acide chromique dans l'acide acétique

(1) *En présence d'acétate de sodium.* Le mélange oxydant est préparé par addition d'anhydride chromique (1.022 g: 10 mM; $c = 0.2\text{ M/l}$) et d'acétate de sodium (0.821 g: 10 mM; $c = 0.2\text{ M/l}$) dans 50 ml d'acide acétique à 86%. On ajoute le longifolol (1.114 g = 5 mM; $c = 0.1\text{ M/l}$) à cette solution et laisse reposer 72 h à température ordinaire de manière à obtenir une oxydation totale. Après réaction, on additionne quelques ml de méthanol, ajoute de l'eau (180 ml) et extrait à l'éther de pétrole. On sépare les acides (0.572 g; Rdt. = 54%) des neutres (0.496 g; Rdt. = 46%). La fraction neutre est chromatographiée sur acide silicique (30 g). Le mélange éther de pétrole-éther 98:2 élue lentement un mélange de composés (0.038 g), puis la longicamphénylone 9 (0.132 g; Rdt. = 12%). Les autres composants (0.260 g) sont obtenus avec des pourcentages croissants d'éther dans l'éther de pétrole.

(2) *En présence de perchlorate de manganèse.* Le mode opératoire suivi est identique au précédent. Le mélange réactionnel est composé d'anhydride chromique (1.014 g = 10 mM; $c = 0.2\text{ M/l}$), de perchlorate de manganèse (4.437 g = 18 mM; $c = 0.35\text{ M/l}$) et de longifolol (1.114 g = 5 mM; $c = 0.1\text{ M/l}$) dans l'acide acétique à 86% (50 ml). La réaction dure 72 h à température ordinaire. Après extraction, on sépare les acides (0.710 g; Rdt. = 69%) des neutres (0.322 g; Rdt. = 31%).

La chromatographie sur silice (20 g) de la fraction neutre, effectuée dans les mêmes conditions que précédemment permet d'obtenir la longicamphénylone 9 (0.091 g; Rdt. = 8%).

Hydroboration du Longifolène 1

Oxydation du longifolylborane 4 par l'oxyde d'argent

Une solution de longifolène (2 g) dans le tétrahydrofurane (60 ml) est traitée pendant 4 h par un courant de diborane préparé par action de l'éthérate de trifluorure de bore (5 ml) sur une suspension de borohydrure de sodium (4 g) dans le tétrahydrofurane (35 ml).

On laisse sous azote pendant 14 h, puis le mélange réactionnel est oxydé, en agitant, par additions successives d'une solution de potasse méthanolique 2M (10 ml) et d'une solution saturée aqueuse de nitrate d'argent (8.5 g). On maintient le mélange à température ambiante pendant 3 h.

On filtre, lave le précipité soigneusement à l'éther, et extrait de la manière habituelle. On obtient une huile (2.2 g) que l'on filtre sur colonne de silice (40 g). L'éther de pétrole élue la fraction d'hydrocarbures (0.237 g), et l'éther, un mélange d'alcools (1.770 g).

La fraction d'hydrocarbures n'a pu être résolue par une chromatographie sur colonne de silice (20 g). Après repos de quelques jours, elle laisse déposer des cristaux (0.085 g) que l'on purifie par cristallisation dans l'éther de pétrole; on obtient le produit (0.020 g): $F = 254-255^\circ$; $[\alpha]_D = +11^\circ$; RMN (CDCl₃): (CH₃—C) 3 signaux à 51, 56.5, 65.5 Hz; la structure de ce produit est à l'étude. Analyse: Tr. C, 88.0; H, 12.3%. La partie non cristallisée est identifiée au longifolène par comparaison des spectres de RMN.

La fraction hydroxylée (1.77 g) est versée sur colonne de silice (80 g) et élue au moyen de mélange éther de pétrole-éther (90–10). On obtient deux fractions cristallisées pures, l'alcool 11 (0.764 g) et le longifolol 2 (0.472 g). Les fractions intermédiaires sont des mélanges de 11 et 2 (0.158 g) et de 2 et d'un troisième produit non identifié (0.315 g).

Alcool 11. $F = 127-129^\circ$; $[\alpha]_D = +13.3^\circ$; IR (CHCl₃): ν (OH): 3600, 3425–1008 cm^{-1} ; ν (C—O) 1008 cm^{-1} ; RMN (CDCl₃): (CH₃—C): 2 pics très larges à 57 Hz et 61.5 Hz; (CH—OH) multiplet à 215 Hz; (C₆H₆): (CH₃—C) 58 Hz (1 pic correspondant au méthyle secondaire, l'autre pic étant caché dans le massif) 54.5 Hz (s); 61 Hz (s); 63.5 Hz (s); (CH—OH) multiplet à 213 Hz (4 pics mal résolus). (Analyse: C₁₅H₂₆O (222.36) Calc. C, 81.02; H, 11.79; Tr. C, 81.2; H, 11.5%).

Oxydation de l'alcool 11—Cétone 12

A la solution étherée de l'alcool (0.100 g dans 10 ml), on ajoute goutte à goutte le réactif (CrO_3 : 2.6 g- H_2SO_4 : 2.4 ml H_2O : 18 ml) en agitant vigoureusement. Au bout de 3 h, on isole de la manière habituelle. Le produit obtenu cristallisé (0.095 g) est purifié par sublimation. $F = 48-50^\circ$; $[\alpha]_D = +64.3^\circ$; IR (KBr): $\nu(\text{C=O})$ 1700 cm^{-1} ; (CHCl_3) : $\nu(\text{C=O})$ 1695 cm^{-1} ; UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 285 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 30$); DC (dioxanne): $\Delta\epsilon_{294} = -1.30$; $\Delta\epsilon_{304} = -1.07$; RMN (CDCl_3): (CH_3-C) 42 Hz (d; $J = 7.5$ Hz); 63 Hz (s); 65 Hz (s); 71.5 Hz (s); (C_6H_6): (CH_3-C) 44 Hz (d; $J = 7.5$ Hz); 50.5 Hz (s); 57.5 Hz (s); 69 Hz (s). (Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}$ (220.34): Calc. C, 81.76; H, 10.98. Tr. C, 82.0; H, 10.7%).

Réduction de la cétone 12 suivant Wolff-Kischner¹⁶—(7 α H) longifolane 6

On dissout l'acide p-toluènesulfonique monohydraté (0.392 g) dans le diéthylène glycol (6 ml) et distille sous vide environ 3 ml pour éliminer l'eau d'hydratation de l'acide. A ce mélange, on ajoute la cétone (0.096 g) et l'hydrate d'hydrazine 98 % (1 ml) et chauffe à 130–135° pendant 3 h. 30. On laisse refroidir le mélange, additionne trois pastilles de potasse et élève la température à 210–220°; on distille les produits volatils. On maintient cette température pendant 4 h. On isole ensuite le mélange réactionnel de la manière habituelle. Ce mélange, dissous dans le pentane, est chromatographié sur colonne d'acide silicique. Le pentane élue une fraction d'hydrocarbure (0.036 g) que l'on purifie par distillation. Le produit obtenu, cristallisé, est identifié au (7 α H) longifolane par comparaison de son spectre de RMN avec celui d'un échantillon authentique. $F = 43-45^\circ$; Litt.⁴ $F = 40-41^\circ$.

Préparation de la bromocétone 13

A la cétone 12 (0.052 g) dissoute dans le tétrahydrofurane (5 ml), on ajoute le perbromure de triméthylphénylammonium (0.100 g). On laisse reposer pendant 4 h et termine la réaction en chauffant pendant 2 h à 40–50° et ajoutant un excès de réactif (0.200 g). On extrait de la manière habituelle et purifie par chromatographie préparative sur couche mince. La bromocétone obtenue (0.040 g) est purifiée par sublimation. $F = 100-116^\circ$ (microscope)—125° (bloc Reichert) $[\alpha]_D = +115^\circ$; DC (dioxanne): $\Delta\epsilon_{316-321} = +2.05$; UV (MeOH): $\lambda_{\text{max}} = 297 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 96$); IR (KBr): $\nu(\text{C=O})$ 1700 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3): (CH_3-C) 57 Hz (d; $J = 7.5$ Hz); 65 Hz (s); 74 Hz (s); 88 Hz (s); (CHBr) 293 Hz (q; $J_1 = 8$; $J_2 = 9$ Hz); (C_6H_6): (CH_3-C) 41 Hz (d; $J = 7$ Hz); 44.5 Hz (s); 67.5 Hz (s); 83 Hz (s); (CHBr) 284 Hz (q; $J_1 = 8$; $J_2 = 9$ Hz). (Analyse: $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{OBr}$ (299.24) Calc. C, 60.20; H, 7.75; Br, 26.71. Tr. C, 60.35; H, 7.78; Br, 26.8%).

Traitement de l'alcool 11 par le tétracétate de plomb

Dans un ballon équipé d'un réfrigérant, d'un tube desséchant, et d'une agitation magnétique, on chauffe à reflux pendant 1 h du benzène anhydre (7 ml), du tétracétate de plomb (0.380 g) et du carbonate de calcium (0.110 g). Après refroidissement, on ajoute l'alcool 11 (0.112 g) et chauffe à reflux en agitant pendant 15 h. La réaction terminée, on décompose l'excès de tétracétate de plomb par addition d'éthylène glycol (0.2 ml) en agitant (10 mn). On filtre le mélange, extrait le solide avec de l'éther, puis avec une solution aqueuse de potasse à 5%. Les phases organiques sont rassemblées et lavées successivement à l'eau, avec une solution d'iode de potassium, à l'eau, avec une solution de thiosulfate de sodium et enfin à l'eau.

On évapore le solvant, dissout dans du dioxanne (2 ml) et traite par une suspension d'oxyde d'argent obtenue par addition de soude aqueuse à 10% (5 ml) à une solution saturée de nitrate d'argent (0.5 g dans 1 ml). Après agitation à température ordinaire pendant 2 jours, on filtre le mélange, lave le solide à l'éther, puis avec une solution potassique à 5%. La phase organique est lavée à la potasse à 5%, à l'eau, séchée et le solvant est évaporé. On obtient la fraction neutre (0.055 g).

Les différentes fractions alcalines aqueuses sont acidifiées, extraites à l'éther et après traitement habituel, on recueille les acides (0.030 g). On les traite par le diazométhane, sépare sur couche mince préparative et isole l'ester insaturé 14 que l'on purifie par distillation sous vide. $[\alpha]_D = +6.2^\circ$; IR (CHCl_3): $\nu(\text{CO})$ 1730 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3): (CH_3-C) 47 Hz (d; $J = 7$ Hz); 57 Hz (s); ($\text{CH}_3-\text{C=}$) 98 Hz (s); 98 Hz (s); (CH_3-O) 218 Hz (s); M: $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$ (250.37) M + : 250.

Deutériation de la cétone 12

1-d₂: On prépare une solution de méthanolate de sodium par addition de sodium (0.125 g) dans du méthanol deutérié (2.5 ml). On ajoute la cétone (0.020 g) et chauffe à reflux pendant 72 h sous atmosphère d'azote. On verse le mélange dans du pentane, amène à neutralité par addition d'acide acétique deutérié, lave à l'eau lourde, sèche et évapore le solvant. Le produit est purifié sur plaque de silice préparative.

2-d₁: On ajoute du sodium (0.050 g) à un mélange de dioxanne (1.5 ml) et d'eau lourde (1.5 ml). On

additionne la cétone (0.003 g) et chauffe à reflux pendant 80 mn. L'isolement se fait de la même manière que pour le produit d_2 .

Détermination de la configuration de l'alcool 11

On prépare une solution d'anhydride α -phénylbutyrique (0.61 g) dans la pyridine (5 ml). On ajoute 0.5 ml de cette solution à l'alcool 11 (0.022 g).

Après 19 h à température ambiante, on ajoute une goutte d'eau et porte 30 mn au bain-marie. On verse ensuite dans un petit décanteur contenant 2 ml d'eau et 3 ml de benzène et titre à la soude N/10 en présence de phthaléine.

Nombre de ml de soude: 2.9 ml. Rendement d'estérification 100 %. On ajoute dans le décanteur 10 ml de benzène, décante ce solvant et extrait deux fois. On acidifie alors la solution aqueuse par 1 ml d'acide chlorhydrique normal et extrait deux fois au benzène. La phase benzénique est séchée et ramenée à 1.5 ml, la rotation lue sous 1 dm: -0.287 . Rendement optique: 27 %.

BIBLIOGRAPHIE

- ¹ D. Helmlinger et G. Ourisson, *Liebigs Ann.* **686**, 19 (1965); Sukh Dev, communication personnelle.
- ² H. C. Brown, *Hydroboration*. Benjamin, New York (1962).
- ³ H. H. Zeiss et M. Arakawa, *J. Am. Chem. Soc.* **76**, 1653 (1954).
- ⁴ J. Carnduff et G. Ourisson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 3297 (1965).
- ⁵ U. R. Nayak et Sukh Dev, *Tetrahedron* **19**, 2293 (1963).
- ⁶ W. A. Mosher et F. C. Whitmore, *J. Am. Chem. Soc.* **70**, 2544 (1948); W. A. Mosher et E. D. Langerak, *Ibid.* **71**, 286 (1949); W. A. Mosher et H. A. Neidig, *Ibid.* **72**, 4452 (1950); W. A. Mosher et E. O. Langerak, *Ibid.* **73**, 1303 (1951).
- ⁷ J. Hampton, A. Leo et F. H. Westheimer, *Ibid.* **78**, 306 (1956); J. J. Cawley et F. H. Westheimer, *Ibid.* **85**, 1771 (1963).
- ⁸ P. T. Lansbury, V. A. Pattison et J. W. Diehl, *Chem. & Ind.* 653 (1962).
- ⁹ H. C. Brown et C. H. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 1002 (1961).
- ¹⁰ J. Lhomme et G. Ourisson, travaux non publiés.
- ¹¹ A. Marquet, J. Jacques et B. Tchoubar, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 511 (1965).
- ¹² A. F. Thomas, R. A. Schneider et J. Meinwald, *J. Am. Chem. Soc.* **89**, 68 (1967).
- ¹³ H. Budzikiewicz, C. Djerassi, et D. H. Williams, *Structural elucidation of natural products by mass spectrometry*, Vol. 1; p. 17. Holden-Day, (1964).
- ¹⁴ K. Heusler et J. Kalvoda, *Angew. Chem.* **76**, 518 (1964); M. Lj. Mihailović, Z. Ceković, Z. Maksimović, D. Jeremić, Lj. Lorenc et R. I. Mamuzić, *Tetrahedron* **21**, 2799 (1965).
- ¹⁵ A. Marquet et A. Horeau, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 124 (1967) et publications antérieures.
- ¹⁶ W. Nagata et H. Itazaki, *Chem. & Ind.* 1194 (1964).
- ¹⁷ C. E. H. Bawn et R. Johnson, *J. Chem. Soc.* 3923 (1960); C. E. H. Bawn et F. J. Whitby, *Ibid.* 3926 (1960).