

LES SESQUITERPENES BISABOLANIQUES PAR PRENYLATIONS ACIDES :

UNE SYNTHÈSE FACILE DE LA DELOBANONE ET DE LA 8-EPI-DELOBANONE.

Laurence M. Harwood et Marc Julia *

Ecole Normale Supérieure, Laboratoire de Chimie, 24, rue Lhomond, 75231 PARIS Cedex 05.

France

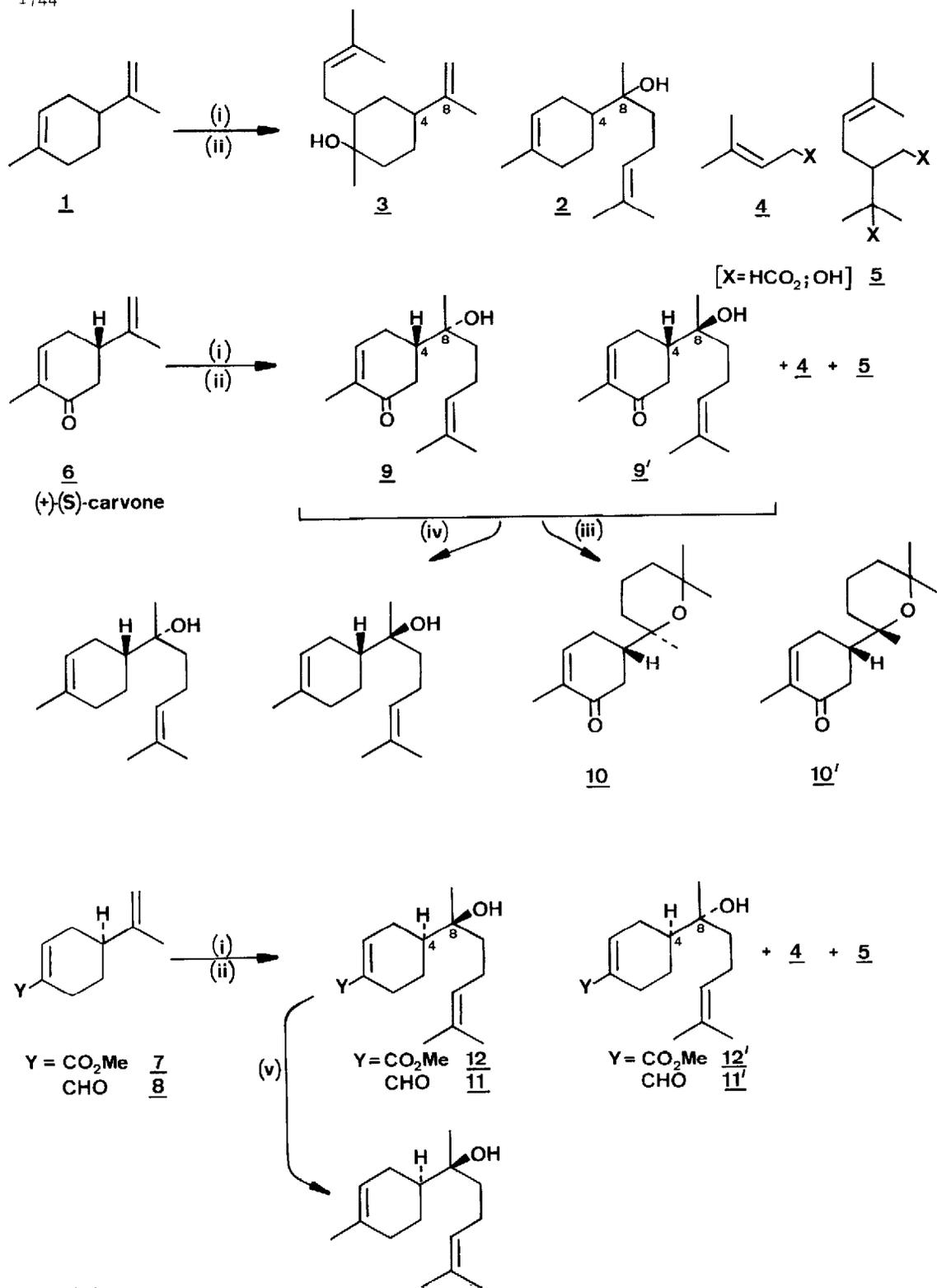
Summary : A convenient approach to bisabolane sesquiterpenoids by acid catalysed prenylation of readily available monoterpenes is described.

En poursuivant nos études sur la prénylation des oléfines catalysée par les acides ^{1a,1b}, nous avons étudié la formation du squelette bisabolanique à partir des précurseurs dérivés du limonène 1. Il avait été montré ² que le limonène donne bien le bisabolol (et son diastéréomère en C-8) 2 mais aussi en quantité égale les produits 3 formés par attaque de la double liaison du cycle. Nous avons alors étudié les composés où la double liaison du cycle est conjuguée avec un carbonyle ³ (carvone 6, périllate de méthyle 7, périllaldéhyde 8) pour fournir avec la sélectivité désirée des composés en C₁₅ utiles pour des synthèses de sesquiterpènes. Le présent travail décrit la synthèse de la delobanone ⁴ 9.

Dans les conditions utilisées pour la prénylation du limonène ² on a bien trouvé la prénylation sélective de la double liaison extracyclique mais avec une conversion très faible ⁵. Toutefois, l'addition graduelle d'un plus grand excès de méthyl-3 butène-2 ol-1 et du mélange HCOOH/CH₂Cl₂ à la (+)-carvone a donné, après hydrolyse acide du mélange brut, les delobanones 9 et 9' avec un rendement isolé de 7%. On récupère 90% de la carvone ⁶ ce qui porte le rendement à 70% sur la carvone consommée.

Par C.P.V. les diastéréoisomères 9 et 9' ne sont que partiellement séparables, mais après conversion en éthers cycliques 10 et 10' (rendement 78%) une séparation complète est possible par C.P.V. capillaire ⁷ : le rapport des constituants est 53:46. Nous avons pu attribuer la configuration 4S, 8R naturelle au constituant majoritaire du mélange 9, 9' par conversion en (+)-(4R, 8R)- α -bisabolol et (+)-épi-8- α -bisabolol (rendement global 28%) et l'intégration des singulets pour les protons du méthyle C-10 en R.M.N. (δ =1,11, 1,14 ; (+)-(4R,8R)- α -bisabolol naturel δ = 1,11¹⁰). Cette induction, légère mais reproductible, favorise donc la formation du diastéréomère naturel de la delobanone.

Nous avons obtenu des résultats similaires en utilisant cette technique avec le



(i) $\text{HO}-\text{C}(\text{Me})_2-\text{CH}=\text{CH}_2$; $\text{HCO}_2\text{H}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$. (ii) H^+ ; MeOH ; 2h; 25°C . (iii) SnCl_4 ; CH_2Cl_2 ; 2h; 0°C .
 (IV)(a) NH_2NH_2 ; Et_3N ; EtOH . (b) KO^tBu ; toluène; 12h; 110°C . (V)(a) LiAlH_4 . (b) TosCl ; pyridine. (c) LiAlH_4 .

Schéma 1

(-)-(S)-périllaldéhyde 8 (Schéma 1, Tableau 1). Le mélange 11 et 11'¹¹ obtenu peut être séparé par chromatographie (silice; éther/pentane 10:3) et on attribue la configuration 4S,8S au produit majoritaire par conversion en un seul bisabolol (rendement global 10%), identifié avec le (-)-(4S, 8S)- α -bisabolol naturel par C.P.V. capillaire ⁷. Le rapport de 12 et 12'¹¹ obtenus de même à partir du (-)-(S)-périllate de méthyle (7) est trouvé égal à 1 par conversion en 11 et 11' (rendement global 80%) suivi d'une séparation par chromatographie.

substrat	Rend. en produit C ₁₅ (%)	Rapport des diastéréoisomères	substrat récupéré (%)	Racémisation du substrat (%)	Rend. sur substrat transformé (%)
<u>6</u>	7,0	<u>9:9'</u> = 1,2:1,0	90,0	2	70
<u>7</u>	5,5	<u>12:12'</u> = 1,0:1,0	79,0	5	26
<u>8</u>	4,0	<u>11:11'</u> = 1,2:1,0	90,0	12	40

Tableau 1

Procédé typique : Préparation de la delobanone et la 8-épi-delobanone.

On ajoute séparément à vitesse constante pendant 2h à 19° du méthyl-3 butène-1 ol-3 (50,40g, 0,6mole) et un mélange de HCO₂H(300ml) et CH₂Cl₂(180ml) à la (+)-carvone (15,04g ; 0,1mole ; $[\alpha]_D^{22}$ +55,2°; pureté optique 89%) Après 20 min. on ajoute de l'eau, extrait avec du pentane, neutralise et sèche les extraits organiques. On évapore le solvant à pression ordinaire et la distillation à pression réduite donne le formiate de prényle (4, X=HCO₂)(E₃₅=48°; 43,80g). On dissout le résidu dans MeOH(100ml) contenant HCl concentré (0,5ml) et l'abandonne 2h. à température ambiante. On neutralise le mélange brut et la distillation à pression réduite donne la carvone (E_{1,3}=73-9°; 13,54g) $[\alpha]_D^{22}$ +54,5°) et l'hydroxydihydrolavandulol (5 X=OH; E_{1,3}=105-117°; 3,75g). La chromatographie du résidu sur silice (éther/pentane 4:1) donne la delobanone 9 et la 8-épi-delobanone 9' (1,60g; 6,8%; $[\alpha]_D^{22}$ =10,6°) Toutes les données spectrales sont en accord avec celles de la delobanone naturelle ⁴.

Nous remercions la Royal Society et le Centre National de la Recherche Scientifique pour une bourse post-doctorale.

Références.

- 1 (a) M. Julia et L. Saussine; J. Chem. Res.(S)(1978) 269; (M)(1978) 3420.(b) D. Babin, J.D. Fourneron et M. Julia ; à paraître.
- 2 D. Babin, J.D. Fourneron et M. Julia ; Tetrahedron soumis pour publication.
- 3 Pour une approche C₅ + C₁₀ utilisant une réaction "ene" voir G. Mehta et A. Veera Reddy ; Tetrahedron Letters (1979) 2625.
- 4 K. Takeda, K. Sakurawi et H. Ishii; Tetrahedron (1971) 27, 6049. Nous remercions vivement ces auteurs pour nous avoir communiqué les données spectrales de la delobanone naturelle.
- 5 Nous remercions M. J.D. Fourneron qui a fait une expérience préliminaire.
- 6 Avec des temps de réaction plus longs l'addition de l'acide formique à la carvone devient importante ; voir M. Salmon, H. Estrada et F. Walls; Bull. Inst. Quim. Univ. Nacl.Auton.Mex. (1965) 17, 181; Chem. Abs (1966) 65 8963d.
- 7 Les analyses de C.P.V. capillaire étaient faites sur une colonne Pyrex, 50m X 0,35mm, SE 52, 170°C. Nous remercions M. D. Jaouen pour son assistance technique.
- 8 Cette numérotation est la plus généralement employée ; voir références 2 et 10.
- 9 M.F. Grundon, H.B. Henbest et M.D. Scott; J. Chem. Soc. (1963) 1855.
- 10 T. Prangé, D. Babin, J.D. Fourneron et M. Julia ; Compt. Rend. Ac. Sci. Série C. (1979) 289, 383.
- 11 Tous les nouveaux produits possèdent des données spectrales en accord avec leur structure. D'ailleurs ils ont été tous corrélés avec le bisabolol par transformation chimique. 11 : $[\alpha]_D^{22}$ -68,2° ; IR(film) 3650-3100,2720, 1670, 1635cm⁻¹; Masse 236, 218, 109 ; RMN (CDCl₃) δ 1,20(s,3H) ; 1,55, 1,80(dd, J=10Hz, J'=6,5Hz,2H) ; 1,64(s,3H) ; 1,71(s,3H) ; 1,60-2,55(m,10H) ; 5,15(t,J=7,5Hz,1H) ; 6,82-6,88(m,1H) ; 9,43(s,1H). 11' : $[\alpha]_D^{22}$ -71,3° ; R.M.N. (CDCl₃) δ 1,20(s,3H) ; 1,57(t,J=8Hz,2H) ; 1,64(s,3H) ; 1,71(s,3H) ; 1,60-2,55(m,10H) ; 5,15(t,J=7,5Hz,1H) ; 6,82-6,88(m,1H) ; 9,43(s,1H). Mélange 12 + 12' : $[\alpha]_D^{22}$ -68,0° ; IR(film) 3600-3100, 1705, 1640 cm⁻¹. Masse 266, 248, 205, 190, 163, 140, 109; R.M.N. (CDCl₃) δ 1,14, 1,16, (2 singulets 3H) 1,47-1,60(m,2H) ; 1,65(s,3H) ; 1,72(s,3H) ; 1,75-2,55(m, 10H) ; 3,76(s,3H) ; 5,15 (t,J=7,5Hz, 1H) ; 6,95-7,05 (m,1H).

(Received in France 12 February 1980)