

SYNTHÈSE ET CONFIGURATION ABSOLUE DE TERPENES NATURELS: (+) UROTERPENOL, (+) ET (-) α -BISABOLOLS, (-) α -BISABOLOLONE

A. KERGOMARD et H. VESCHAMBRE*

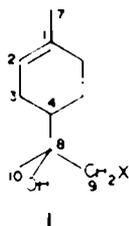
Equipe de Recherche associée au CNRS No. 392, Université de Clermont II, BP 45, 63170 Aubière, France

(Received in France 14 December 1976; Received in the UK for publication 28 March 1977)

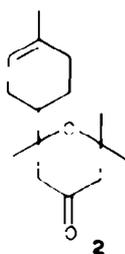
Résumé—Les diastéréoisomères de l'époxy-8,9 *p*-menthène-1 ont été préparés et séparés et leur configuration absolue déterminée. A partir des (+)-époxy-8,9 *p*-menthène-1 nous avons obtenu les diastéréoisomères du (+) uroterpénol et du (+)- α -bisabolol. A partir des (-)-époxy-8,9 *p*-menthène-1 nous avons préparé les diastéréoisomères de la (-)- α -bisabololone. Le (+)- α -bisabolol naturel a la configuration (4R, 8S). La (-)- α -bisabololone naturelle a la configuration (4S, 8R).

Abstract—Stereoisomers of 8,9-epoxy *p*-menthene-1 have been synthesised and after separation their absolute configurations have been determined. From the (+)-epoxides we obtained isomers of (+)-uroterpenol and (+)- α -bisabolol. From the (-)-epoxides we obtained isomers of (-)- α -bisabololone. Natural (+)- α -bisabolol is of configuration (4R, 8S) and (-)- α -bisabololone is of configuration (4S, 8R) respectively. Natural (-)- α -bisabololone has the (4S, 8R) configuration.

Certains terpénoïdes naturels du type 1 ont été isolés et identifiés mais leur configuration absolue n'a pas encore été déterminée.



Parmi ces composés on peut citer le (+)-uroterpénol ($X = OH$),¹ les (+) et (-) α -bisabolol ($X = -CH_2-C=C(CH_3)_2$),² la (-) α -bisabololone ($X = -CO-CH=C(CH_3)_2$)¹ et la (+)-déodarone 2.⁴



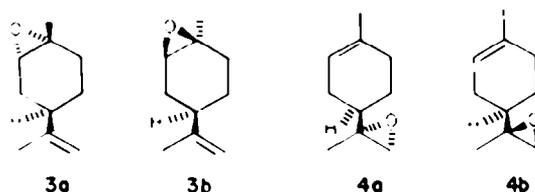
Nous avons déterminé la configuration absolue des trois premiers d'entre eux en réalisant une synthèse stéréospécifique de chacun d'eux.

Nous avons choisi l'époxy-8,9 *p*-menthène-1 comme produit de départ. Une synthèse du mélange des diastéréoisomères de cet époxyde avait été mise au point au laboratoire en traitant le limonène selon la méthode de Payne^{3a} améliorée par Ogata^{3b} et une séparation partielle des diastéréoisomères par distillation avait été effectuée. A partir de ces résultats nous avons cherché à mettre au point une synthèse des deux diastéréoisomères

de l'époxy-8,9 *p*-menthène-1 et à déterminer leur configuration absolue afin de réaliser ensuite les synthèses des terpénoïdes naturels mentionnés plus haut.

Obtention des diastéréomères du (+) époxy-8,9 *p*-menthène-1

L'époxydation du (+) limonène en solution dans un mélange méthanol-acétonitrile par l'eau oxygénée selon ref. 5b nous a fourni un mélange de 4 produits:



le (+)-*cis* époxy-1,2 *p*-menthène-8 3a, le (+)-*trans* époxy-1,2 *p*-menthène-8 3b et les deux diastéréoisomères du (+)-époxy-8,9 *p*-menthène-1 4a et 4b.

Pour séparer les différents constituants du mélange, nous avons utilisé la distillation sur une colonne Nester-Faust NFA 100.

Un premier tour de distillation permet de séparer et d'obtenir 3a et 3b purs. Cette méthode de purification des époxy-1,2 *p*-menthène-8 est intéressante car elle permet d'obtenir facilement des quantités importantes des isomères *cis* et *trans* (Rendement supérieur à 70%) alors que jusqu'ici ces composés étaient séparés par une suite d'au moins trois réactions chimiques et avec un rendement de 39% seulement pour l'isomère *cis*. Nous avons utilisé ces isomères pour préciser leur comportement au cours de leur hydrogénation catalytique par le nickel de Raney.⁶ Ce premier tour de distillation permet également d'obtenir des fractions enrichies en 4a ou en 4b.

Un deuxième tour de distillation permet d'obtenir 4a avec une pureté supérieure à 95%. Pour obtenir 4b il est nécessaire de réaliser deux autres tours de distillation. Les caractéristiques physiques des diastéréoisomères 4a et 4b sont données dans le Tableau I.

Tableau I. Caractéristiques physiques des composés obtenus dans la série de l' α -uroterpénol

Température (°C)	RMN (60 MHz) CDCl ₃ (δ en p.p.m) J en Hz			Méthyle 10
	# éthylénique en 2	Méthyle 7	Cl ₂ en 9	
25° 578 (éthanol)				
4a • 89°, 2 (c=0,43)	5,40 m.	1,66 s.	6A = 2,60 J _{AB} 6B = 2,50 J _{AB}	5,1 1,29 s.
4b • 95°, 5	5,38 m.	1,63 s.	6A = 2,62 J _{AB} 6B = 2,54 J _{AB}	5,1 1,28 s.
5a • 94°, 8 (c=6,1)	5,37 m.	1,62 s.	6A = 3,50 J _{AB} 6B = 3,37 J _{AB}	1,2 1,58 s.
9a • 37°, 9 (c=3,9)	5,47 m.	1,61 s.	4,37 s.	(3) 1,26 s.
5b • 78°, 8 (c=2,7)	5,30 m.	1,60 s.	6A = 3,50 J _{AB} 6B = 3,30 J _{AB}	1,2 1,04 s.
9b • 20°, 4 (c=2,3)	5,38 m.	1,65 s.	4,33 s.	(3) 1,24 s.
6a et 6b				
		0,97 d. J = 7,5	6A = 5,50 J _{AB} 6B = 5,36 J _{AB}	11 (2) 1,03 s.
6a et 6b				
		0,98 d. J = 6	6A = 5,50 J _{AB} 6B = 5,36 J _{AB}	11 (2) 1,03 s.
		CH ₃ aromatique 1,1 à 7,6 m.		
8a et 8b		0,85 d. J = 7		1,70 s. 1,24 s.

(1) Valeurs déterminées par addition de Eu(fod)₃(2) Lorsqu'on ajoute Eu(fod)₃, le singulet se divise en deux singulets.(3) Valeurs identiques à celles obtenues par Bean pour le mélange des γ -nitrobenzoates.

Nous avons ensuite déterminé la configuration absolue du carbone 8 de **4a** et **4b**, pour cela nous avons réalisé la suite de réactions décrite dans le Schéma 1.

Préparation des diastéréoisomères du (+) uroterpénol

Chacun des diastéréoisomères **4a** et **4b** a été traité par une solution de soude selon Graham *et al.*⁷ L'ouverture du cycle oxirane se fait par attaque en *trans* par rapport à l'oxygène sur le carbone le moins substitué, et en milieu basique cette ouverture est stéréospécifique on obtient donc ainsi **5a** et **5b** respectivement. Ce sont les diastéréoisomères du (+)-uroterpénol que l'on trouve dans les urines humaines sous forme de β -D-glucuronide, probablement en tant que métabolite du limonène.

Les caractéristiques physiques de **5a** et **5b** sont données dans le Tableau 1. Nous avons également préparé les paranitrobenzoates correspondants **9a** et **9b**, seul **9a** est cristallisé ($F = 74^\circ\text{--}76^\circ\text{C}$).

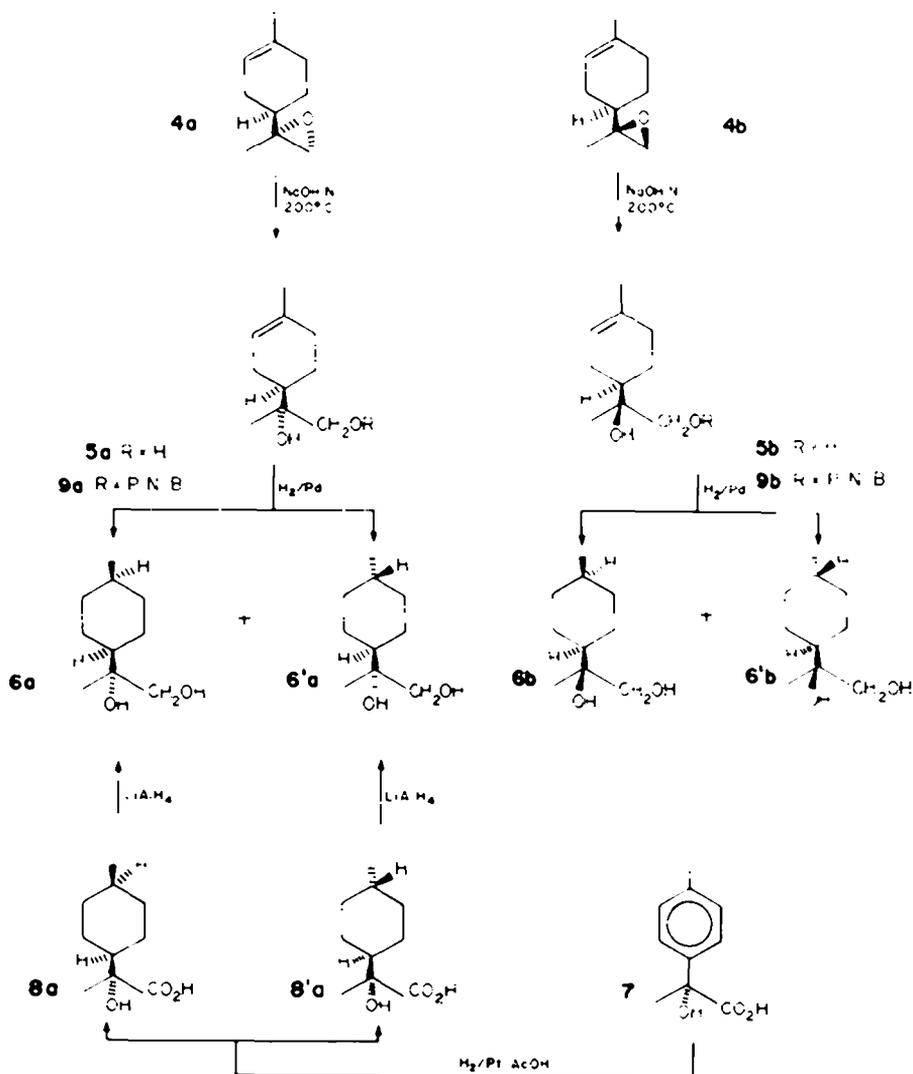
D'après Dean *et coll*¹ le (+)-uroterpénol naturel est constitué par un mélange de **5a** et de **5b**. Ces auteurs ont obtenu par synthèse un mélange des mêmes diastéréoisomères mais dans une proportion différente de celle du composé naturel. Les *p*-nitrobenzoates **9a** et **9b**

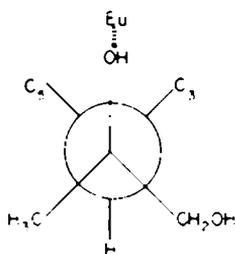
montrent RMN du méthyle 10 identique à celle déterminée par Dean¹ sur le mélange des *p*-nitrobenzoates.

Configuration absolue des diastéréoisomères du (+)-uroterpénol et du (+)-époxy-8,9 *p*-menthène-1

Les diastéréoisomères **5a** et **5b** ont été hydrogénés séparément en présence de palladium. Chaque diol hydrogéné paraît homogène en CPV et en spectroscopie RMN. Cependant, le réactif Eu(fod)₃ permet de voir qu'il s'agit en fait de mélanges auxquels il est normal d'attribuer des structures isomères *cis* et *trans*: **6a** et **6'a** correspondant à **5a**, **6b** et **6'b** correspondant à **5b**. Les constantes physiques de ces deux mélanges sont données dans le Tableau 1. Les spectres de RMN déterminés en présence de Eu(fod)₃ permettent d'observer, bien séparés, les doublets des méthyles 7 de chacun des isomères *cis* et *trans* et de proposer une structure à partir de la valeur des pentes des droites obtenues en portant le déplacement observé en fonction de la concentration en Eu(fod)₃. On trouve pour les pentes des droites: 0.90 et 0.25. On peut admettre que l'euprium se place selon le schéma suivant qui représente une configuration probable et **6b** et **6'b**.

Dans ces conditions, c'est le méthyle axial de **6a** et de



(projection de Newman de long de l'axe C₄-C₁)

6b qui se trouverait le plus près de l'euprium donc qui subirait le plus forte déplacement (pente la plus forte), il appartiendrait donc aux dérivés *cis*. Les spectres en présence d'Eu(fod)₃, permettent donc de déterminer la composition des mélanges de diols: **6a** ou **6b** (*cis*) 30%, et **6'a** ou **6'b** (*trans*) 70%.

L'addition d'Eu(fod)₃, provoque également un fort déplacement du méthyle 10 (pente 13.5). En outre, sans Eu(fod)₃, le méthyle 10 des mélanges de diols se présente sous la forme d'un singulet; lorsqu'on ajoute le réactif ce singulet se transforme en deux singulets qui correspondent au méthyle 10 de **6a** ou de **6b** et au méthyle 10 de **6'a** ou de **6'b**. Les proportions de chaque isomère calculées à partir de ces deux singulets sont identiques à celles obtenues à partir des méthyles 7.

Afin de déterminer la configuration absolue des diols du type **6**, nous avons réalisé une synthèse de ces diols à partir d'un composé ayant un carbone asymétrique de configuration connue. Nous avons choisi l'acide (-)-*p*-méthylatrolactique **7** dont le carbone asymétrique a la configuration R. Pour obtenir **7** nous avons d'abord préparé l'acide *p*-méthylmandélique selon Jenkins,⁸ puis le chlorure d'acide *p*-méthylacétylmandélique selon Thayer.⁹ A partir de ce dernier composé on obtient l'acide (-)-*p*-méthyl-atrolactique en suivant la méthode de Prelog.¹⁰ L'acide a un pouvoir rotatoire de -12° correspondant à une pureté optique de 25% environ. Par hydrogénation en présence de platine, **7** conduit au mélange des acides (-) *p*-méthylhexahydroatrolactique **8a** et **8'a** de pouvoir rotatoire -4.7°. Le passage aux diols du type **6** se fait en traitant le mélange **8a** + **8'a** par l'hydrure de lithium et d'aluminium. On obtient un mélange de diols de pouvoir rotatoire +3.1°.

La RMN avec Eu(fod)₃ montre la proportion des isomères *cis* et *trans* dans le mélange des diols obtenus à partir de l'acide (-)-*p*-méthyl-atrolactique: **6a** 70% et **6'a** 30%.

Nous avons vérifié que la différence de proportions entre les isomères *cis* et *trans* intervenait très peu dans la valeur du pouvoir rotatoire. Pour cela nous avons hydrogéné le (+)-uroterpénol **5b** en présence de platine, nous avons obtenu un mélange de diols **6b** - **6'b** dans un rapport 50/50 et avec un pouvoir de -7.5°, très voisin de celui observé pour le mélange de composition 30/70 (-7.8°).

L'utilisation des règles de Brewster¹¹ nous avait par ailleurs permis de prévoir ce résultat. On peut donc à partir de ce résultat, déterminer la configuration absolue des autres composés étudiés. Ainsi le (+)-uroterpénol **5a** et le (+)-époxy-8,9 *p*-menthène-1 **4a** ont la configuration (4R, 8R); le (+)-uroterpénol **5b** et le (+)-époxy-8,9 *p*-menthène-1 **4b** ont la configuration (4R, 8S).

Nous avons ensuite utilisé les époxy-8,9 *p*-menthène-1 pour déterminer la configuration absolue de la (-)- α -bisabololone naturelle et du (+)- α -bisabolol naturel.

Synthèse et configuration absolue de la (-)- α -bisabololone

La (-)- α -bisabololone naturelle est extraite de *Chrysanthemum flosculosum* L. et sa structure a été déterminée par Bohlmann et Rao.³

Nous avons réalisé une synthèse stéréospécifique des deux diastéréoisomères **13a** et **13b** de la (-)- α -bisabololone en effectuant la suite de réactions décrites dans le Schéma 2.

Les époxydes **10a** et **10b**, énantiomères des composés **4a** et **4b**, sont préparés et séparés par distillation de la même manière que ceux-ci à partir du (-)-limonène.

Chacun des époxydes **10a** et **10b** est traité par le cyanure de potassium en milieu hydroalcoolique à température ambiante selon la méthode de Golodova et Yakimovitch.¹² L'ouverture du cycle oxirane est stéréospécifique, la configuration du carbone 8 est conservée. Nous obtenons les cyanoalcools **11a** et **11b** dont les caractéristiques physiques sont données dans le Tableau 2. Les spectres IR de chacun des diastéréoisomères indiquent la présence d'un groupement OH (3640 cm⁻¹) et d'un groupement nitrile (2250 cm⁻¹).

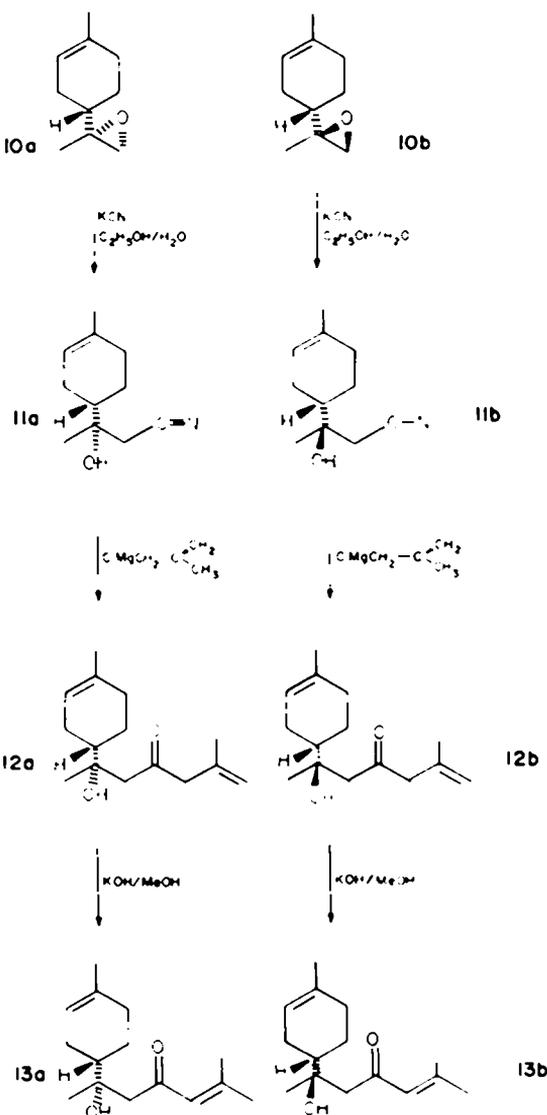


Schéma 2

Tableau 2. Caractéristiques physiques des composés obtenus dans la série de l' α -bisabolone

Température (°C)	RMN (60 MHz) CHCl_3 (δ en p.p.m.) J en Hz					
	H éthylénique en 2	Méthyle en 9	Méthyle en 10	H éthylénique en 12	Méthyle en 14	Méthyle en 15
25° 578 Éthanol						
10a <u>10a</u>	5,40 m.	1,62 s.	1,24 s. 6A = 2,60 4B = 2,50	1,24 s.		
10b <u>10b</u>	5,43 m.	1,66 s.	1,27 s. 6A = 2,61 4B = 2,53	1,27 s.		
11a <u>11a</u>	5,43 m.	1,69 s.	1,36 s.	1,36 s.		
11b <u>11b</u>	5,40 m.	1,64 s.	1,28 s.	1,28 s.		
12a <u>12a</u>	5,48 m.	1,67 s.	1,18 s.	1,18 s.	CH ₂ en 12 3,18 s.	CH ₂ éthylé- nique 14 4,91 m. 1,78 s.
12b <u>12b</u>	5,43 m.	1,64 s.	1,15 s.	1,15 s.	CH ₂ en 12 3,16 s.	CH ₂ éthylé- nique 14 4,89 m. 1,78 s.
13a <u>13a</u>	5,44 m.	1,65 s.	1,20 s.	1,20 s.	6,11 m.	2,18 s. 1,92 s.
13b <u>13b</u>	5,47 m.	1,68 s.	1,17 s.	1,17 s.	6,16 m.	2,20 s. 1,94 s.

Chacun des cyanoalcools **11a** et **11b** est traité par une solution du magnésien du chlorure de β métallyle selon Plattier et Teisseire.¹³ L'hydrolyse du composé d'addition est très rapide avec H_2SO_4 10%, elle ne conduit pas à **12a** et **12b** purs car il y a un début de reconjugaison de la double liaison et on obtient dans un cas un mélange de **12a** et de **13a** et dans l'autre cas un mélange de **12b** et de **13b**. Les composés **12a** et **12b** sont majoritaires dans ces mélanges (60–70%). Nous donnons dans le Tableau 2, les caractéristiques RMN des composés **12a** et **12b**. Nous avons également réalisé les spectres IR des mélanges obtenus, ils indiquent la présence de deux fonctions cétones (1705 cm^{-1} et 1675 cm^{-1}) ainsi que des doubles liaisons (1620 cm^{-1}). La reconjugaison totale de la double liaison est obtenue en plaçant chacun des mélanges dans une solution de potasse à 4% dans le méthanol à 80% selon Ref. 13. Nous obtenons les diastéréoisomères **13a** et **13b** purs, leurs caractéristiques physiques sont données dans le Tableau 2. Les données RMN sont identiques à celles déterminées par Gopinchand.¹⁴

Nous avons ensuite comparé les deux diastéréoisomères obtenus à l' α -bisabololone naturelle pour connaître la configuration absolue du composé naturel. La comparaison à partir des seuls pouvoirs rotatoires ne paraît pas suffisante et nous avons préféré utiliser la RMN. En effet, nous avons constaté que pour le mélange des diastéréoisomères le méthyle 10 se présentait sous la forme de 2 singulets séparés par une distance de 2 Hz, chacun de ces singulets correspondant au méthyle 10 de l'un des diastéréoisomères.

La comparaison des spectres de RMN à 270 MHz de la (-)- α -bisabololone naturelle et de nos deux diastéréoisomères a été effectuée par Bohlmann qui a conclu à l'identité de **13b** et de la (-)- α -bisabololone naturelle. Le spectre du diastéréoisomère **13a** présente des écarts importants pour le méthyle 10 ainsi que pour le spectre AB du CH_2 en 9.

La (-)- α -bisabololone naturelle a donc la configuration (4S, 8R).

Cependant le diastéréoisomère **13b** a un pouvoir rotatoire de -64° au lieu de $-20,8^\circ$ pour le composé naturel. Les conditions expérimentales pour la détermination du pouvoir rotatoire (éthanol) et raie J du mercure pour **13b**, chloroforme et raie D pour le produit naturel) ne permettent pas d'expliquer l'écart observé. D'après Bohlmann qui a eu en main une très petite quantité de produit naturel, une impureté aurait pu provoquer la différence de pouvoir rotatoire observée.

Synthèse et configuration absolue du (+)- α -bisabolol

Le (+)- α -bisabolol a été isolé de l'huile essentielle de *Populus balsamifera* et sa structure établie par Herout et al.⁷ Nous avons préparé les diastéréoisomères du (+)- α -bisabolol en traitant les (+)-époxy-8,9 p-menthène-1 **4a** et **4b** par une solution dans le THF du magnésien du chloro-1 méthyl-3 butène-2 (Schéma 3).

Il se forme en fait, deux produits que nous avons séparés par chromatographie sur colonne de silicagel. Pour chacun des diastéréoisomères, nous avons pu montrer (RMN, IR) que le produit le moins abondant (30–35%) correspondait à l' α -bisabolol **14a** et **14b**. Nous avons également pu montrer (RMN, IR) que le produit le plus abondant **15a** et **15b** correspondait aux alcools obtenus lorsqu'on fait intervenir le pôle tertiaire du magnésien. Felkin¹⁵ a montré que l'ouverture des époxydes par les magnésiens allyliques était stéréospécifique. Cette

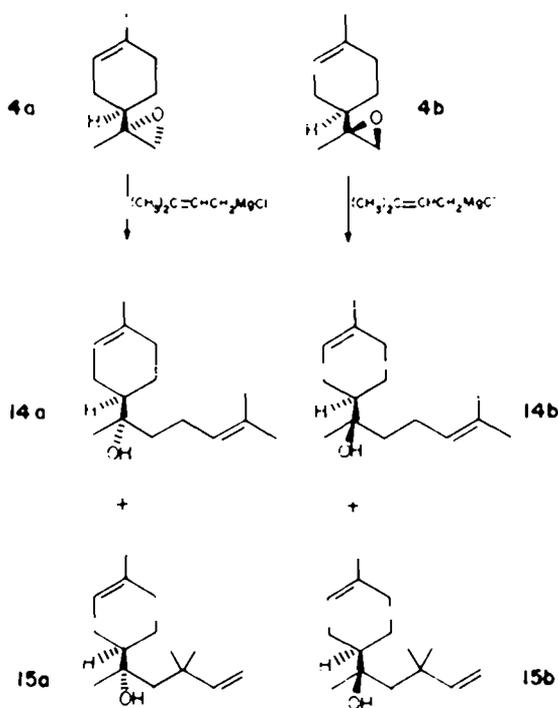


Schéma 3

ouverture se fait par un état de transition cyclique à partir du magnésien primaire, mais conduit essentiellement aux alcools ramifiés. Ce résultat a été confirmé par une étude récente de Barbot et Miginiac¹⁶ sur le magnésien du chloro-1 méthyl-3 butène-2. Les caractéristiques des différents composés obtenus au cours de la réaction sont rassemblés dans le Tableau 3.

Nous avons cherché à savoir à quel diastéréoisomère correspondait le (+)- α -bisabolol naturel. Dans ce cas également, la comparaison des pouvoirs rotatoires ne nous a pas semblé suffisante et nous avons utilisé la RMN. En effet, les méthyles 10 du mélange des diastéréoisomères se présentent en RMN sous la forme de deux singulets distants de 1,5 Hz; chaque singulet correspondant au méthyle de l'un des diastéréoisomères.

Nous avons comparé les spectres de RMN de nos diastéréoisomères et celui d'un échantillon de (+)- α -bisabolol naturel extrait de l'écorce d'*Atalanta monophylla correa* et fourni par Paknikar.²¹ Le (+)- α -bisabolol naturel a un spectre de RMN superposable à celui du diastéréoisomère **14a**, il a donc la configuration (4R, 8S).

Si l'on compare les pouvoirs rotatoires, on voit qu'il y a aussi une bonne concordance puisque le (+)- α -bisabolol naturel a un pouvoir rotatoire de $+52^\circ$ et le diastéréoisomère **14a** un pouvoir rotatoire $[\alpha]_D^{25} = +55^\circ$.

Le (-)- α -bisabolol a également été isolé et identifié à partir d'huiles essentielles de camomille par Herout et coll.¹⁷ Celui-ci nous ayant fourni un échantillon de (-)- α -bisabolol naturel nous avons pu déterminer sa configuration absolue grâce aux spectres de RMN de mélanges du produit naturel et de nos diastéréoisomères de synthèse. Le (-)- α -bisabolol a la configuration (4S, 8R).

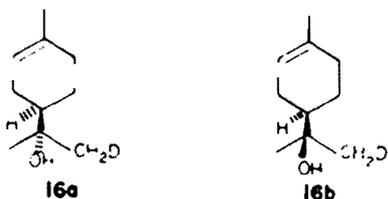
Préparation des α -terpinéols deutérés

Nous avons voulu étudier l'effet isotopique du deutérium en comparant les pouvoirs rotatoires des deux

Tableau 3. Caractéristiques physiques des composés obtenus dans la série de l' α -bisabolol

	T _m 25° D ₄ ²⁰ 0,578 (Ethanol)	RMN (60 MHz) CDCl ₃ (δ en p.p.m)				J en Hz
		H éthylénique en 2	Méthyle en 7	H éthylénique en 12	CH ₂ éthylénique en 13	
14a	• 55°,4 (c=1,2)	5,40 m.	1,6 ^a m.	4,90-5,30 m.		Méthyle : 1,10 s. 1,61 m.
15a	• 37°,5 (c=1)	5,41 m.	1,62 m.	4,80-5,20 m.		1,12 s. 1,62 m.
16a	• 43°,3 (c=2,07)	5,39 m.	1,60 m.	5,80 à 6,32 doublet dédoublé J = 10,5 J = 18	4,90-5,20 m.	1,10 s. 1,10 s.
17a	• 52° (c=2,55)	5,38 m.	1,60 s.	5,80 à 6,30 doublet dédoublé J = 10,5 J = 18	4,90-5,20 m.	1,10 m. ou 1,12 m. 1,12 m.

diastéréoisomères **16a** et **16b** de l' α -terpinéol deutérié, obtenus facilement en traitant chacun des diastéréoisomères **4a** et **4b** du (+)-époxy-8,9 *p*-menthène-1 par LiAlD₄.



Les spectres de masse des deux α -terpinéols obtenus montrent une intégration totale de deutérium (pics à 137 soit M-18, absence totale de pics à 136). Les pouvoirs rotatoires de ces deux composés sont respectivement: **16a** $[\alpha]_D^{25} = +81^\circ$, et **16b** $[\alpha]_D^{25} = +76^\circ$. Les méthodes analytiques ainsi que les différentes données spectrales indiquent que les composés **16a** et **16b** sont chimiquement purs.

Ainsi on constate une différence de pouvoir rotatoire de 5° , ce qui est très important pour un effet isotopique du deutérium et semble supérieur aux effets isotopiques du deutérium généralement observés jusqu'ici et qui sont de l'ordre du degré. Cependant, récemment, des auteurs ont constaté un effet important dans le cas de Ph-CH₂-S(O)-CD₂-Ph. Les pouvoirs rotatoires des deux isomères étant $+23^\circ$ et -18° mais deux atomes de deutérium sont mis en jeu. Dans le cas des composés **16a** et **16b** on ne peut pas exclure un effet conformationnel qui viendrait s'ajouter à l'effet isotopique.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés sur un polarimètre Perkin-Elmer 141. Les spectres de RMN ont été déterminés sur un appareil Jéol CX 60, les déplacements sont donnés en ppm par rapport aux TMS. Les spectres IR ont été déterminés sur un appareil Perkin-Elmer 377. Seules sont données les fréquences qui correspondent à des bandes importantes et caractéristiques. Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Tottoli et sont donnés non corrigés. La mention Analyse indique une analyse obtenue avec une précision supérieure à 0,4% pour les éléments mentionnés.

Préparation des diastéréoisomères du (+) époxy-8,9 *p*-menthène-1

On traite le (+)-limonène selon la méthode de Payne mise au point au laboratoire.¹ La distillation du résidu sur une colonne à remplissage fournit 3 fractions: (1) E₁₂ = 60-70°C Essentiellement le (+) limonène qui n'a pas réagi. (2) E₁₂ = 70-85°C 70% d'époxy-1,2 et 30% d'époxy-8,9. (3) E₁₂ = 85-105°C 40% d'époxy-1,2 et 60% d'époxy-8,9. Les fractions (2) et (3) sont rassemblées et distillées sous la pression de la trompe à eau sur une colonne Nester Faust NFA 100. La vitesse de distillation est réglée de façon à obtenir une fraction de 1 ml en 2 h. Chaque fraction est étudiée en RMN.

On peut facilement déterminer la composition des fractions grâce à la RMN des protons époxydiques en 9. Ces protons donnent un spectre de type AB. Dans le cas d'un mélange de **4a** et de **4b** on constate que la partie A du spectre est confondue mais que la partie B se présente sous la forme de deux séries de pics suffisamment séparées pour permettre le calcul de la proportion de chacun des diastéréoisomères.

Les premières fractions contiennent le (+)-*cis*-époxy-1,2 *p*-menthène **8** puis on obtient le (+)-*trans*-époxy-1,2 *p*-menthène **8**. Les fractions suivantes sont très enrichies en diastéréoisomère **4b**, puis la quantité de **4a** augmente au fur et à mesure que la distillation avance et les dernières fractions sont fortement enrichies en composé **4a**.

On rassemble toutes les fractions contenant au plus 30% de **4a**

et on les redistille en vérifiant sur chaque fraction la proportion de chacun des diastéréoisomères par RMN. Pour obtenir **4b** avec une pureté supérieure à 90%, il est nécessaire d'effectuer 3 tours de distillation supplémentaire à partir des premières fractions enrichies.

De même on rassemble toutes les fractions très enrichies en **4a** et on les redistille. Généralement ce deuxième tour de distillation permet d'obtenir plusieurs fractions contenant **4a** avec une pureté supérieure à 95%. **4a** $[\alpha]_D^{25} = +89,2^\circ$ (c 0,43). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,29 (s, 3H), 1,66 (s, 3H), 2,60 et 2,50 (spectre AB J_{AB} = 5,1 Hz 2H), 5,40 (m, 1H). **4b** $[\alpha]_D^{25} = +95,5^\circ$. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,28 (s, 3H), 1,66 (s, 3H) 2,62 et 2,54 (spectre AB J_{AB} = 5,1 Hz 2H), 5,38 (m, 1H).

(-)-uroterpénol **5a** et **5b**

1 g d'époxyde **4a** ou **4b** et 40 cm³ de soude N sont chauffés 2 h à 200° dans une bombe. Après refroidissement on reprend par l'eau et extrait à l'éther. Après séchage sur Na₂SO₄ le solvant est évaporé. Le résidu est purifié sur plaque préparative de silicagel, éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 30/70 en volume. On recupère 0,7 à 0,75 g de produit. Rendement 65%. **5a** $[\alpha]_D^{25} = +94,8^\circ$ (c 6,1; éthanol). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,08 (s, 3H), 1,62 (s, 3H), 2,95 (s, 2H disparaît avec D₂O), 3,50 et 3,37 (spectre AB J = 12 Hz 2H), 5,37 (m, 1H). **5b** $[\alpha]_D^{25} = +78,8^\circ$ (c 2,7; éthanol). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,04 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 2,85 (s, 2H disparaît avec D₂O), 3,50 et 3,30 (spectre AB J = 12 Hz 2H), 5,30 (m, 1H).

Préparation des *p*-nitrobenzoates **9a** et **9b**

Les esters *p*-nitrobenzoïques **9a** ou **9b** ont été préparés selon la méthode de Brewster et Ciotti.¹⁹ Les esters sont extraits à l'éther, séchés sur Na₂SO₄. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est purifié sur plaque préparative de silicagel, éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 30/70 en volume.

9a F = 74-76°C (Recristallisation dans l'hexane). $[\alpha]_D^{25} = +37,9^\circ$ (c 3,9; éthanol). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,26 (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 4,37 (s, 2H), 5,47 (m, 1H), 8,20 (s, 4H). Analyse: C₁₇H₂₁O₄N C, H, N. **9b** Liquide peu mobile. $[\alpha]_D^{25} = -20,4^\circ$ (c 2,3; éthanol). RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,24 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 4,33 (s, 2H), 5,38 (m, 1H), 8,22 (s, 4H). Analyse: C₁₇H₂₁O₄N C, H, N.

Hydrogénation de **5a** ou de **5b**

200 à 300 mg de **5a** ou de **5b** sont dissous dans 5 ml d'éthanol et sont hydrogénés en présence de palladium sur charbon activé, à température ambiante et sous une pression d'hydrogène de 1 kg/cm². Après filtration du catalyseur et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur plaque préparative de silicagel, éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 30/70 en volume. On obtient les mélanges de diols purs (0,150 à 0,230 g). Rendement 75%. **6a** + **6a'** RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,80 à 1,02 (m, 3H), 1,03 (s, 3H), 3,15 (s, 2H disparaît avec D₂O), 3,36 et 3,50 (spectre AB J = 11 Hz 2H). **6b** + **6b'**: RMN ¹H (CDCl₃) δ : 0,80 à 1,02 (m, 3H), 1,03 (s, 3H), 3,20 (s, disparaît avec D₂O), 3,36 et 3,50 (spectre AB J = 11 Hz 2H).

Synthèse de l'acide (-)-*p*-méthylatrolactique **7**

On prépare d'abord l'acide *p*-méthylmandélique à partir de *p*-méthylbenzaldéhyde et de cyanure de potassium selon la méthode de Sanford et Jenkins.⁸ Puis on passe au chlorure d'acide *p*-méthylacétylmandélique selon Thayer.⁹ On obtient l'acide (-)-*p*-méthylatrolactique en traitant le chlorure d'acide *p*-méthylacétylmandélique par le (-)-menthol et en suivant le procédé de Prelog et Meier.¹⁰ F = 101-103°C. $[\alpha]_D^{25} = -12,6^\circ$ (c 7,7; éthanol). Pureté optique 25 à 30%. RMN ¹H (CDCl₃) δ : 1,70 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 4,4 (s, 2H disparaît avec D₂O), 7,1 à 7,6 (m, 4H).

Acide (-)-*p*-méthylhexahydroatrolactique **8a** + **8'a**

500 mg d'acide (-)-*p*-méthylatrolactique sont dissous dans 10 ml d'acide acétique; on ajoute 150 mg d'oxyde de platine d'Adams et Shriner et on maintient sous agitation, à la température ambiante et sous une pression de 2 kg d'hydrogène pendant 24 h. On filtre le catalyseur et évapore l'acide acétique sous vide. Après séchage au dessiccateur on obtient un solide blanc (0,400 g). Rendement 80%. F = 92-94°C. $[\alpha]_D^{25} = 4,7^\circ$ (c

10.3; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.85 (d, 3H), 1.24 (s, 3H), 1.30 à 2.10 (m, 10H), 5.75 (s, 2H disparaît avec D_2O). Analyse: $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}$, C, H.

Réduction de l'acide (-)-p-méthylhexahydroatrolactique

Dans un ballon de 25 ml à 3 tubulures (réfrigérant, ampoule à brome, agitation mécanique) on place 200 mg de LiAlH_4 et 10 ml d'éther. On ajoute sous agitation et sous atmosphère d'azote une solution de 500 mg d'acide (-)-p-méthylhexahydroatrolactique dans 10 ml d'éther. On maintient une ébullition douce pendant toute l'addition puis on chauffe 1 h à reflux. Après refroidissement on ajoute de l'eau pour détruire l'excès d'hydruure et hydrolyser les alcoolates puis on filtre. La solution étherée est séchée sur Na_2SO_4 et le solvant évaporé. Le résidu est purifié sur une colonne de silicagel Merck (Éluant acétate d'éthyle/cyclohexane 30/70). On récupère 0.30 g du mélange de diols. Rendement 85%. $[\alpha]_D^{25} = +3^\circ$ (c 6.3; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 0.8 à 1 (m, 3H), 1.03 (s, 3H), 3.10 (s, 2H disparaît avec D_2O), 3.36 et 3.50 (spectre AB J = 11 Hz 2H).

Synthèse des diastéréoisomères de la (-)- α -bisabolone

(a) Préparation des cyanoalcools **11a** et **11b**. 450 mg de (-)-époxy-8,9-p-menthène-1 **10a** ou **10b** sont dissous dans 5 ml d'alcool à 96%; on ajoute une solution de 0.5 g de cyanure de potassium dans 3 ml d'eau. Si nécessaire on ajoute l'alcool jusqu'à obtention d'une solution limpide et on laisse 4 jours à température ambiante. On évapore l'alcool sous vide et reprend par l'eau; on extrait à l'éther. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, le résidu est purifié par chromatographie sur plaque préparative éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 90/10 en volume. Rendement 0.400 g soit 80%. **11a** $[\alpha]_D^{25} = -74.8^\circ$ (c 1.1; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.36 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 2.56 (s, 2H), 5.43 (m, 1H). IR (pur) cm^{-1} : 3460, 3050, 2960, 2920, 2250, 1435, 1375, 1160, 1150, 1125, 1105, 930, 910. Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ (C, H, N). **11b** $[\alpha]_D^{25} = -87^\circ$ (c 3; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.28 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 5.40 (m, 1H). IR (pur) cm^{-1} : 3460, 3050, 2970, 2930, 2250, 1480, 1435, 1360, 1160, 1130, 1105, 930, 910. Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$ (C, H, N).

(b) Réaction avec le magnésien du chlorure de β méthallyle. On prépare une solution du magnésien du chlorure de β méthallyle dans le THF selon Teisseire.¹³ On dissout 0.7 g de cyanoalcool **11a** ou **11b** dans 10 ml de THF et on ajoute goutte à goutte sous agitation, à 0°, sous un courant d'azote 20 ml de la solution du magnésien. On laisse sous agitation 2 h 30 à 0°. Puis on hydrolyse par une solution de H_2SO_4 10% et on extrait à l'éther. Les extraits étherés sont lavés avec une solution de NaHCO_3 et à l'eau. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, le résidu est purifié sur une colonne de silicagel éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20 en volume. On obtient un mélange dans lequel **12a** et **12b** sont majoritaires. Rendement 0.370 g soit 40%. **12a** RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.18 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 4.91 (m, 2H), 5.48 (m, 2H). IR (pur) cm^{-1} : 3460, 3050, 2970, 2920, 1705, 1620. **12b** RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.15 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 2.66 (m, 2H), 3.16 (s, 2H), 4.89 (m, 2H), 5.43 (m, 1H). IR (pur) cm^{-1} : 3460, 3050, 2970, 2920, 1705, 1620.

(c) Préparation de l' α -bisabolone **13a** et **13b**. 150 mg des composés obtenus précédemment sont mis en solution dans 1 ml de méthanol. On ajoute à 0° et sous agitation 2 ml d'une solution de potasse à 4% dans du méthanol à 80%. On laisse 45 min sous agitation et à 0°. On neutralise par H_2SO_4 10% à 0°, puis on extrait à l'éther et sèche les extraits étherés sur Na_2SO_4 . Après évaporation du solvant le résidu est purifié sur plaque préparative de silicagel (éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 80/20 en volume). On obtient ainsi soit **13a** soit **13b** pur (0.090 g). Rendement 60%. **13a** $[\alpha]_D^{25} = 29^\circ$ (c 0.4; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 270 MHz δ : 1.15 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.58 et 2.51 (spectre AB J = 16 Hz), 4.37 (s, disparaît avec D_2O), 6.40 (m, 1H), 6.03 à 6.10 (m, 1H). IR (CDCl_3) cm^{-1} : 3450, 3050, 2900, 1670, 1610, 1375, 1120. **13b** $[\alpha]_D^{25} = 64^\circ$ (c 1; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ 270 MHz δ : 1.11 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.47 et 2.60 (spectre AB J = 16 Hz), 4.38 (s, disparaît avec D_2O), 6.36 (m, 1H), 6.03 à 6.10 (m, 1H). IR (CDCl_3) cm^{-1} : 3450, 3050, 2900, 1670, 1610, 1370, 1120.

Synthèse de l' α -bisabolol

Dans un ballon à 3 tubulures muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'une entrée d'azote, on place 3.6 g de magnésium et quelques millilitres d'une solution de 5.2 g de chloro-1-méthyl-3-butène-2 préparée selon Jones²⁰ dans 50 ml de THF. On chauffe et ajoute alors le reste de la solution du dérivé chloré goutte à goutte sous azote et de façon que la température reste autour de 0°. A la fin de l'addition on laisse sous agitation à 0° pendant 2 h. A 30 ml de la solution magnésienne obtenue précédemment on ajoute goutte à goutte sous agitation et atmosphère d'azote une solution de 700 mg de **4a** ou de **4b** dans 10 ml de THF. On laisse sous agitation une nuit. On reprend par une solution saturée de chlorure d'ammonium et on extrait plusieurs fois à l'éther. Après séchage des phases étherées et évaporation du solvant, le résidu obtenu contient deux produits qui sont séparés sur une colonne de silicagel éluant hexane/éther 90/10 en volume. Le produit le plus abondant (environ 70%) passe le premier, il correspond à **15a** ou à **15b**. On obtient ensuite l' α -bisabolol (30%) **14a** ou **14b** selon le cas. On récupère 0.5 g du mélange des deux composés soit un rendement de 60%. **14a** $[\alpha]_D^{25} = +55.4^\circ$ (c 1.2; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10 (s, 3H), 1.61 (m, 9H), 4.90 à 5.30 (m, 1H), 5.40 (m, 1H). IR (pur) cm^{-1} : 3420, 3050, 3010, 2970, 2930, 1450, 1375, 1120, 1110, 925. **14b** $[\alpha]_D^{25} = +37.5^\circ$ (c 1; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.12 (s, 3H), 1.62 (m, 9H), 4.80 à 5.20 (m, 1H), 5.41 (m, 1H). IR (pur) cm^{-1} : 3420, 3050, 3010, 2970, 2930, 1450, 1435, 1375, 1120, 915. **15a** $[\alpha]_D^{25} = +43.3^\circ$ (c 2.07; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10 (s, 9H), 1.60 (s, 3H), 4.90 à 5.20 (m, 2H), 5.39 (m, 1H), 5.80 à 6.32 (doublet dédoublé J = 10.5 Hz et J = 8 Hz 1H). IR (pur) cm^{-1} : 3560, 3480, 3080, 2970, 2930, 1450, 1380, 910. Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ (C, H). **15b** $[\alpha]_D^{25} = +52^\circ$ (c 2.55; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.10 et 1.12 (m, 9H), 1.60 (s, 3H), 4.90 à 5.20 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.80 à 6.30 (doublet dédoublé J = 10.5 Hz et J = 8 Hz 1H). IR (pur) cm^{-1} : 3570, 3480, 3080, 2960, 2930, 1450, 1360, 910. Analyse: $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}$ (C, H).

Préparation des α -terpinéols deutérés

A une suspension de 25 mg de LiAlD_4 dans 10 ml d'éther anhydre, on ajoute goutte à goutte une solution de 150 mg de **4a** ou **4b** dans 3 ml d'éther. On chauffe à reflux 3 h puis on détruit l'excès de LiAlD_4 par de l'eau. La phase aqueuse est extraite à l'éther. Après séchage sur Na_2SO_4 et évaporation du solvant, le résidu est purifié sur une plaque préparative de silicagel (éluant cyclohexane/acétate éthy 85/15 en volume). On obtient **16a** et **16b** (1 g). Rendement 60%. **16a** $[\alpha]_D^{25} = +81^\circ$ (c 1.6; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.17 (s, 5H), 1.66 (s, 3H), 5.45 (m, 1H). Spectre de masse: Dernier fragment à 137 soit (M-18). **16b** $[\alpha]_D^{25} = +76^\circ$ (c 1.5; éthanol). RMN $^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.18 (s, 5H), 1.67 (s, 3H), 5.45 (m, 1H). Spectre de masse: Dernier fragment à 137 soit (M-18).

Remerciements—Nous remercions très vivement le Professeur F. Bohlmann qui a réalisé le spectre à 270 MHz du mélange des diastéréoisomères de l' α -bisabolone et l'a comparé à celui du composé naturel. Nous remercions également le Prof. V. Herout et le Dr. S. K. Paknikar pour les échantillons de (-)-et (+)- α -bisabolol.

BIBLIOGRAPHIE

- F. M. Dean, A. W. Price, A. P. Wade et G. S. Wilkinson, *J. Chem. Soc. (C)* 1893 (1967).
- F. Sorm, M. Vraný et V. Herout, *Chem. Listy* 46, 100 (1952).
- F. Bohlmann et N. Rao, *Tetrahedron Letters* 1295 (1972).
- R. Shankaranarayanan, S. Krishnappa, S. C. Bisarya et Sukh Dev, *Ibid.* 428 (1973).
- G. B. Payne, *Tetrahedron* 18, 763 (1962); Y. Ogata et Y. Sawaki, *Ibid.* 20, 2065 (1964).
- A. Kergomard et H. Veschambre, *C.R. Acad. Sci. (C)* 279, 155 (1974).
- A. R. Graham, A. F. Millidge et D. P. Young, *J. Chem. Soc.* 2180 (1954).
- S. S. Jenkins, *J. Am. Chem. Soc.* 53, 2341 (1931).
- F. K. Thayer, *Organic Syntheses Coll. Vol. 1* 12 (1958).

- ¹⁰V. Prelog et A. L. Meier, *Helv. Chim. Acta* **40**, 320 (1953).
- ¹¹J. H. Brewster, *Topics in Stereochemistry*, Vol. 2, p. 1. Interscience, New York (1967).
- ¹²K. G. Golodova et S. I. Yakimovitch, *Zh. Org. Khim.* **8**, 2481 (1972).
- ¹³M. Plattier et P. Teisseire, *Recherches* **19**, 183 (1974).
- ¹⁴Y. Gopinchand et K. K. Chakravarti, *Tetrahedron Letters* 3851 (1974).
- ¹⁵H. Felkin et G. Roussi, *Ibid.* 4153 (1968).
- ¹⁶F. Barbot et L. Migignac, *Ibid.* 3829 (1975).
- ¹⁷F. Sorm, M. Zaoral et V. Herout, *Coll. Czech. Chem. Comm.* **16**, 626 (1951).
- ¹⁸K. K. Andersen, M. Cinquini, S. Colonna et F. I. Pilar, *J. Org. Chem.* **40**, 3780 (1975).
- ¹⁹J. H. Brewster et C. J. Ciotti, *J. Am. Chem. Soc.* **77**, 6214 (1956).
- ²⁰W. J. Jones et H. W. T. Chorley, *J. Chem. Soc.* 832 (1946).
- ²¹V. Sampath, M. R. Thakar, S. K. Paknikar, B. K. Sabata et S. C. Bhattacharaya, *Ind. J. Chem.* **7**, 1060 (1969).