

41. Sur la structure des terpénylphénols obtenus en condensant le camphène avec le phénol, et celle de leurs dérivés hydrogénés à odeur boisée

par **Edouard Demole**

Dédié au Professeur D^r TH. POSTERNAK, à l'occasion de son 60^e anniversaire

(2 X 63)

I. Introduction. – Les terpénylphénols qui résultent de la condensation acido-catalysée d'un phénol simple ou substitué avec un terpène tel que le camphène, le pinène, le dipentène, ou avec les alcools correspondants, sont connus depuis longtemps. Obtenus sous la forme de mélanges complexes d'isomères, ils ont déjà trouvé des emplois industriels fort divers allant de la préparation des laques et vernis [1]¹⁾ à celle d'insecticides et d'agents émulsionnants [2], sans oublier leur usage comme anti-oxydants dans l'industrie du caoutchouc [3], naturel ou synthétique.

L'intérêt de l'industrie de la parfumerie pour ce type de substances inodores s'est éveillé en 1942, lorsqu'il fut découvert [4] que leur hydrogénation catalytique conduit à des terpénylcyclohexanones et terpénylcyclohexanols d'odeur boisée rappelant authentiquement le vétiver ou le santal. Ainsi initiée, l'étude de l'utilisation de ces substances en parfumerie devait se poursuivre systématiquement, grâce surtout aux travaux de KHEIFITS et de ses collaborateurs en Russie [5 a–n]. Ces travaux, qui continuent à l'heure actuelle, ont permis d'intéressantes réalisations industrielles, dont la manufacture du «santalidol» (1957) [5 a] dérivant de la condensation du camphène avec le guaïacol, et celle de la «musterone» (1959) [5 e] obtenue identiquement en substituant l'*o*-crésol au guaïacol. D'autres travaux de moins grande portée mais dignes de mention ont été en outre réalisés au Japon par WATANABE [6].

L'intérêt parfumistique toujours actuel [7] des dérivés hydrogénés des terpénylphénols se double d'un intérêt scientifique évident dû au fait que l'étude structurale du radical terpényle de ces substances n'a jamais été sérieusement abordée. Ainsi, KHEIFITS et coll. [5 f] généralisant certaines données de la littérature [8], ont admis que la condensation du phénol avec le camphène, catalysée par BF₃, conduit en principe aux isobornyl-phénols plutôt qu'aux «isocamphyl»-phénols. Or, cette opinion ne peut plus être soutenue depuis que ERMAN & FLAUIT [9] ont préparé les *p*-isobornyl- et *p*-bornyl-phénols authentiques: ces substances sont toutes deux différentes du *p*-terpénylphénol F. 103° dérivant du camphène et décrit par les premiers auteurs. Plus récemment, KHEIFITS *et al.* [5 m] ont étudié le terpényl-phényl-éther que forme le camphène avec le phénol à température relativement basse (ce qui favorise l'O-alcoylation [10]). Dans cet éther, la structure isobornylique – ou bornylique – du radical terpénique paraît indubitable mais on ne peut, en toute rigueur, et les auteurs russes ne l'ont pas fait, étendre ce résultat structural aux terpénylphénols: ceux-ci, obtenus dans les conditions plus drastiques de la C-alcoylation, peuvent en effet avoir subi d'autres réarrangements que la transposition classique en dérivés isobornyliques.

Il y a environ deux ans, nous avons entrepris l'étude des terpénylphénols résultant de la condensation du phénol avec le camphène en présence de BF₃, étude qui semblait devoir faciliter la mise au point d'un procédé de synthèse rationnel des terpénylcyclohexanols odorants, tout en précisant les rapports entre constitution chimique et odeur de ces substances. L'annonce d'une prochaine communication d'ERMAN [11] portant sur le même sujet nous incite à publier nos résultats sans plus attendre.

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 337.

II. Préparation et étude structurale des terpénylphénols. – La condensation du *d,l*-camphène avec le phénol en présence d'une solution acétique de BF_3 livre 60 à 70% d'un mélange de terpénylphénols $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}$ [5f] contenant 4 constituants A, B (en trace), C et D, décelables par chromatographie sur couches minces (technique préférable, dans cette série, à la chromatographie gaz-liquide) [12]. Par l'action d'un alcali hydro-alcoolique de concentration appropriée on peut dissoudre sélectivement les isomères *para*, grâce à leur acidité relative [5f] [13]. La cristallisation systématique des fractions ainsi obtenues et la chromatographie de certaines d'entre elles sur colonne de silicagel (voir schéma p. 331), nous ont permis d'isoler les quatre terpénylphénols du tableau 1 à l'état de pureté chromatographique.

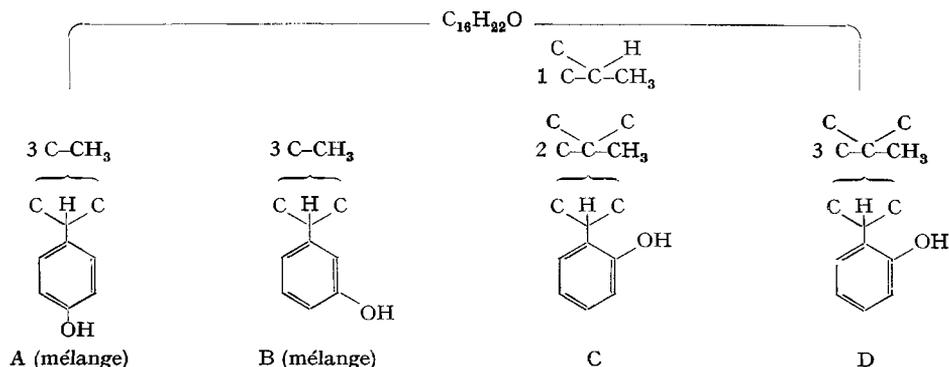
Tableau 1. *Terpénylphénols du mélange global de condensation*

Isomères	%	Rf*)	F.	Spectres de masse	
				P. M.	ion principal
A	22	0,28	95–97–102°	230	120
B	<1	0,39	liquide	230	120
C	50	0,57	79–81°	230	120
D	27	0,66	84–86°	230	120

*) sur couches de silicagel G (MERCK) en présence de benzène; révélateur: acide phosphomolybdique.

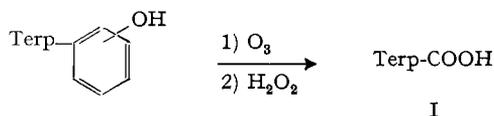
D'après les données de la spectrométrie IR. ces quatre phénols sont substitués, dans leur *partie aromatique*, l'isomère A en *para* (absorption à 820 cm^{-1}), l'isomère B en *méta* (780 cm^{-1}), et les isomères C et D en *ortho* (750 cm^{-1}). Le rapport de substitution *o/p* trouvé de 3,5 : 1 a déjà été observé par KHEIFITS *et al.* [5f], qui n'ont toutefois pas soupçonné la présence des dérivés *méta*.

En ce qui concerne la *partie terpénique* des terpénylphénols, les spectres de RMN. mettent en évidence la présence d'un proton benzylique dans chaque isomère (multiplets partiellement résolus, centrés à environ 2,7 (A et B), 2,8 (C) et 3,1 ppm (D)), ainsi que celle de trois groupes méthyle. L'un de ces derniers est nettement couplé avec un proton voisin dans l'isomère C (doublet centré à 0,90 ppm, $J = 6,5\text{ cps.}$) Dans le cas de l'isomère D par contre, les trois groupes méthyle correspondent à



trois singulets (0,77, 0,85, et 0,90 ppm). La complexité des spectres des isomères A et B suggère que ces deux composés sont encore des mélanges. Les résultats de cette étude physico-chimique conduisent aux formules partielles précédentes.

L'ozonolyse destructive [14] de nos terpénylphénols, soit isolés, soit en mélange, conduit, avec un rendement de 30 à 50%, aux 3 *acides terpénylcarboxyliques* en C₁₁, I (α, β, γ) du tableau 2. Ceux-ci représentent un matériel d'étude idéal, car ils retiennent la structure stérique complète des terpénylphénols initiaux, ils ne risquent guère de subir un réarrangement intramoléculaire dans les conditions de leur obtention, et leurs esters méthyliques peuvent être étudiés efficacement par chromatographie gaz-liquide. Chacun de ces acides possède de toute évidence un squelette particulier, et l'on voit que seuls les terpénylphénols C et D sont des substances



pures, comme l'avaient fait prévoir les spectres de RMN. L'acide I α , qu'on n'obtient qu'à partir de fractions non cristallisées, paraît correspondre à un ou plusieurs terpénylphénols liquides. Ces résultats d'ozonolyse impliquent que la condensation du camphène avec le phénol conduit au moins à 9 phénols isomères, combinant trois types de substitution aromatiques et trois radicaux terpényle.

Tableau 2. Ozonolyse des terpénylphénols

Acides terpényl-carboxyliques I	Terpénylphénols				Mélange de condensation
	A	B	C	D	
α	—	16	—	—	6%
β	15	14	—	100	22%
γ	85	70	100	—	72%

Les esters méthyliques des acides I, désignés ci-après par les mêmes lettres α , β et γ (voir tableau 3), ont été tout d'abord comparés avec le bornyl-2-*endo*-carboxylate de méthyle (IIa) obtenu par isomérisation sulfurique [15] et estérification du produit de carbonatation du chlorure de bornylmagnésium [16]. L'ester β de dégradation possède pratiquement, en chromatographie gaz-liquide, le temps de rétention du bornyl-2-*endo*-carboxylate de méthyle (IIa), mais il diffère très nettement de ce dernier par ses spectres IR. et de masse. Ces différences trouvent leur origine dans la stéréoisomérisation des produits en cause car elles disparaissent après isomérisation sulfurique²⁾ de l'ester β . Nous en déduisons que celui-ci, tel qu'il dérive de l'ozonolyse des terpénylphénols A, B et D (tableau 2), est le bornyl-2-*exo*-carboxylate ou isobornyl-carboxylate de méthyle (IIIa). D'après la spectrométrie IR., il est pratiquement exempt de l'isomère *endo* IIa, pourtant favorisé thermodynamiquement.

²⁾ Cette isomérisation s'accompagne de l'hydrolyse de l'ester, qui doit être reformé après le traitement. Voir partie expérimentale.

Ce résultat, joint aux données précédemment acquises, conduit à admettre que les terpénylphénols A et B contiennent, respectivement, les *p*- et *m*-(bornyl-2-*exo*)-phénols (IV) et (V), et que le terpénylphénol D est l'*o*-(bornyl-2-*exo*)-phénol (VI).

Ce dernier possède bien les trois groupes $\text{C}-\overset{\text{C}}{\text{C}}-\text{CH}_3$ précédemment mis en évidence par la RMN. Remarquons que l'isomère IV, non isolé à l'état pur au cours du présent travail, a été synthétisé d'une manière univoque par ERMAN & FLAUTT [9] qui ont trouvé F. 151° pour cette substance.

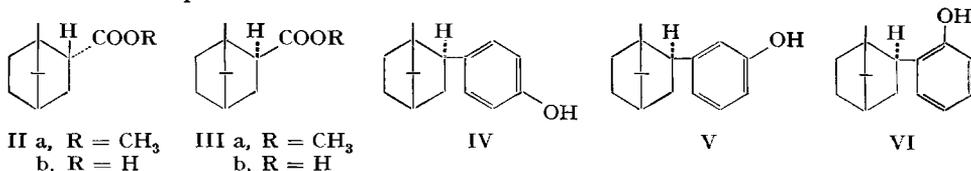
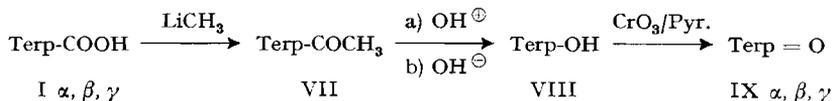


Tableau 3. *Terpénylcarboxylates de méthyle*

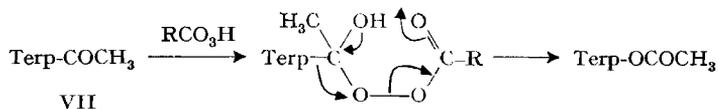
Isomères	T_r^*	n_D^{20}	D_{41}^{20}	Spectres de masse	
				P. M.	ion principal
α	7,2	—	—	196	110
β	9,9	—	—	196	136
γ	11,7	1,4692/20	0,9989/20	196	136

*) temps de rétention en min, observé à 200°, avec un débit de He de 40 ml/min; pour les autres détails, voir partie expérimentale.

Il restait à définir le squelette des deux autres acides terpénylcarboxyliques I α et γ (tableau 2), constituants respectivement mineur et majeur des mélanges d'ozonolyse. Nous avons pour cela mis en œuvre les réactions suivantes:



En traitant par le méthyllithium [17] le mélange d'acides I obtenus par ozonolyse du produit global de condensation du camphène avec le phénol, puis en oxydant les terpényl-méthyl-cétones VII ainsi formées par l'acide perbenzoïque [18] selon BAEYER & VILLIGER, nous avons obtenu les acétates de terpényle correspondants. Libérés de ceux-ci par saponification alcaline, les alcools terpéniques VIII ont été oxydés en un mélange de trois cétones IX, α, β, γ , apparentées aux acides initiaux I. Cette séquence permet d'isoler les groupes terpéniques des terpénylphénols dans des



conditions peu susceptibles de favoriser leur réarrangement éventuel. Les transpositions intramoléculaires du type WAGNER-MEERWEIN procèdent comme on sait

par l'intermédiaire de carbo-cations classiques ou non. Or, dans le mécanisme admis de la réaction de BAEYER & VILLIGER [19], étape cruciale de notre schéma de dégradation, le doublet électronique de la liaison C—C rompue reste associé au groupe terpénique durant la transposition peroxydique. L'apparition de tels ions est ainsi rendue improbable. Nous avons d'ailleurs obtenu les trois terpénylcétones IX, α , β et γ dans des proportions proches de celles des acides initiaux isomères I, ce qui confirme l'absence pratique de réarrangements. Le tableau 4 indique quelques caractéristiques de ces cétones, purifiées par chromatographie gaz-liquide semi-préparative ou, pour l'isomère principal γ , par chromatographie sur colonne de silicagel.

Tableau 4. *Terpénylcétones IX*

Isomères	T_r^*	F.	Absorption infra-rouge (C=O, cm^{-1})	Spectres de masse	
				P. M.	ion principal
α	11,5	liquide	1740	152	108
β	15,3	178°	1740	152	95
γ	22,4	74°	1740	152	108

*) temps de rétention en min, observé à 150°, avec un débit de He de 45 ml/min; pour les autres détails, voir partie expérimentale.

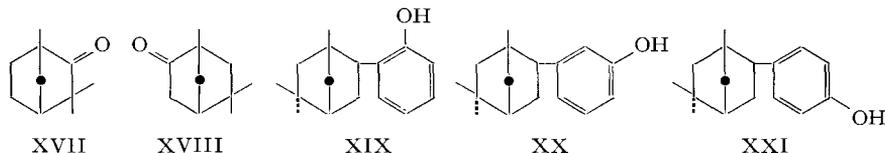
L'isomère β a été identifié au *camphre*. Il dérive de l'acide bornyl-2-*exo*-carboxylique (IIIb) caractérisé précédemment. L'isomère γ , réduit suivant la méthode de WOLFF-KISHNER modifiée par BARTON [20], a livré un hydrocarbure F. 44° extrêmement proche, par ses propriétés, de l'*endo*-isocamphane impur F. 63° obtenu par l'hydrogénation du *d,l*-camphène. Il pouvait s'agir d'*exo*-isocamphane (XIIb), ce que la comparaison avec un échantillon authentique de ce dernier a confirmé [21]. La terpénylcétone IX γ est donc une isocamphanone. La position 5 nous a paru la plus vraisemblable pour le groupe cétonique, car elle paraît seule compatible avec le mécanisme probable de la condensation du camphène avec le phénol (voir discussion des résultats). D'ailleurs, la position pontée (7) pouvait être exclue sur la base de l'absorption IR. du groupe cétonique (tableau 4) [22], et la position 6 paraissait improbable, les deux représentants connus de cette série ayant F. 63° et 91° [23]. Ces considérations nous ont incité à synthétiser les isocamphanones-5 *endo* et *exo* XIa et XIb. La synthèse suivant LIPP [24] (voir les formules de la page 324) conduit à un mélange particulièrement riche en isomère XIa, que sa réactivité relativement faible vis-à-vis de l'acétate de semicarbazide permet de séparer. Cet isomère diffère nettement de notre cétone IX γ ; par réduction de WOLFF-KISHNER, il conduit à l'*endo*-isocamphane (XIIa), F. 71°. Ceci vérifie sa structure. L'*exo*-isocamphanone XIb, isolée du mélange par chromatographie gaz-liquide semi-préparative, s'est par contre révélée identique à notre produit de dégradation, ce qui établit la structure de l'acide terpénylcarboxylique I, γ , correspondant (tableau 2). Il s'agit de l'acide triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-5-*exo*-carboxylique (XIII), l'orientation *exo* du carboxyle découlant du fait que cette substance reste apparemment inaltérée dans les

homoallylique de la double liaison [26]. Cette réaction nous a donné l'acide homotricyclénique X, dont la structure résulte de l'étude de l'ester méthylique par RMN. (singulets à 2,37 et 0,84 ppm, correspondant respectivement à deux protons en α de $-\text{COOCH}_3$ et à deux méthyles) et par spectrométrie de masse (ion moléculaire m/e 194).

La condensation du camphène avec le phénol conduit donc principalement aux dérivés *exo*, substitués en 5, de l'*exo*-isocamphane (XII b). Ainsi, le *terpénylphénol C* (tableau 1) est l'*o*-(triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-5-*exo*)-phénol (XIV), structure en

accord avec les données de la RMN. ($2 \text{ C}-\text{C}-\text{CH}_3$ et $1 \text{ C}-\text{C}-\text{H}$). L'isomère *para* XVI, F. 103°, [5f] non isolé à l'état pur durant le présent travail, constitue la majeure partie du *terpénylphénol A* dans lequel il accompagne le *p*-(bornyl-2-*exo*)-phénol (IV). Enfin, l'isomère *méta* XV se trouve en quantité prépondérante dans le *terpénylphénol B*. L'opinion traditionnelle attribuant la structure isobornyle aux produits des réarrangements acido-catalysés du camphène se trouve ébranlée d'une manière inattendue par ces résultats.

Le comportement de l'isomère mineur α des cétones IX de dégradation (tableau 4), particulièrement en chromatographie gaz-liquide, nous a fait penser qu'il pouvait s'agir d'isofenchone (XVIII). La comparaison avec un échantillon authentique de cette dernière, préparée à partir de fenchone (XVII) [27], a confirmé cette hypothèse. Il existe donc encore une troisième classe de phénols, substitués par le groupe «isofenchyle», ou triméthyl-1,3,3-norbornyle-6, dans le produit de condensation du camphène avec le phénol. La faible proportion de ces isomères, et le fait qu'on ne les trouve que dans des fractions non cristallines (*terpénylphénol B*, mélange global de condensation), ne nous ont pas permis de les caractériser individuellement. Le *m*-(triméthyl-1,3,3-norbornyl-6)-phénol (XX) est indubitablement un constituant du *terpénylphénol B* (tableaux 1 et 2); par ailleurs, les isomères *o*-, *m*- et *p*- sont tous trois représentés dans les séries bornylique-2 et triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornylique-5 vues précédemment. Ces deux faits rendent quasi certaine l'existence des *o*- et *p*-(triméthyl-1,3,3-norbornyl-6)-phénols (XIX et XXI) dans le mélange de condensation. Nous admettons également, pour compléter l'analogie entre les trois séries, que les «isofenchyl»-phénols présentent les structures *exo* indiquées dans les formules ci-dessous. Le mécanisme probable de leur formation conduit d'ailleurs à prévoir cette stéréoisomérisation (voir discussion des résultats).



III. Identification et préparation des terpénylcyclohexanols odorants. -

L'hydrogénation catalytique des terpénylphénols en présence de platine (à la pression atmosphérique et à la température ambiante) ou de nickel de RANEY (sous pression et à chaud) [4] s'accompagne régulièrement de l'hydrogénéolyse partielle en terpénylcyclohexanes. Elle conduit à un mélange de terpénylcyclohexanols axiaux et équaxiaux.

toriaux, la plus forte proportion des premiers paraissant obtenue à partir des phénols substitués en *ortho* (contrôle stérique opposé au contrôle thermodynamique de l'hydrogénation) [28]. Dans les cas les plus favorables, nous avons pu séparer ces épimères par chromatographie. Les terpénylcyclohexanols axiaux sont les moins polaires vis-à-vis de l'acide silicique et les plus facilement déshydratables, ce dernier point étant clairement démontré par l'examen des spectres de masse (intensités relatives des ions M-18). Le tableau 5 indique quelques caractéristiques des terpénylcyclohexanols, désignés par les lettres A, B, C et D des terpénylphénols (tableau 1) dont ils dérivent.

Tableau 5. *Terpénylcyclohexanols*

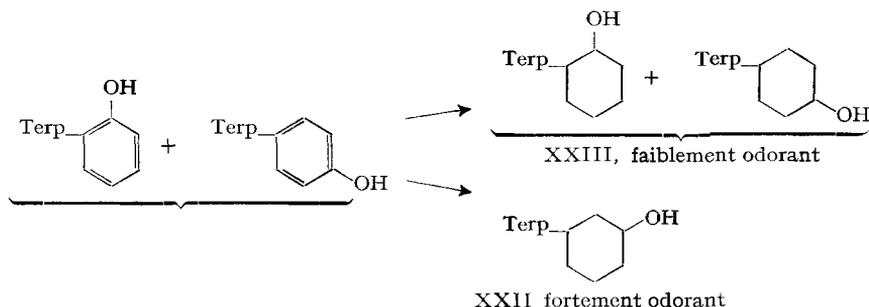
Isomères	épimères	Rf*)	F.	Spectres de masse	
				P. M.	ion principal
A	c	0,058	65-70°	236	81
	a	0,13	68-79°	236	81
B	c	0,088	—	} 236	81
	a	0,13	—		
C	c	0,19	—	—	—
	a	0,35	68-71°	236	81
D	e	0,17	} 64-69°	236	95
	a	0,28			

*) Sur couches de silicagel G (MERCK) en présence de benzène; révélateur: acide phosphomolybdique.

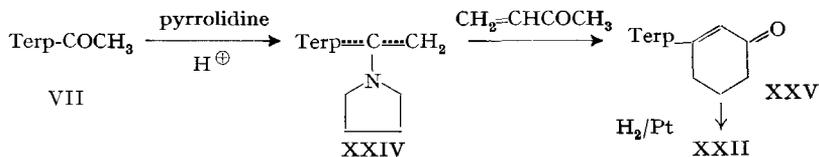
Nous n'avons pas étudié ces cyclohexanols sur le plan chimique puisque leur structure découle directement des travaux exposés plus haut. Nous les avons examinés du point de vue organoleptique car il s'agit, ainsi qu'il a été mentionné dans notre introduction, de substances connues et appréciées pour leur odeur authentique de santal. Or, les cyclohexanols dérivant des terpénylphénols A, C et D, c'est-à-dire de la presque totalité (~ 95%) du produit de condensation du camphène avec le phénol, sont peu odorants. En tout cas, ils ne présentent pas la nuance typique du santal. Très curieusement, cette dernière odeur n'apparaît, avec une grande puissance, que dans le produit de l'hydrogénation du *terpénylphénol B* représentant seulement environ 0,5% du mélange de condensation. Comme ce phénol se distingue des isomères A, C et D uniquement par sa substitution en *méta* (tableau 2), nous avons pensé que l'odeur de santal pouvait être caractéristique des terpényl-3-cyclohexanols XXII et dépendre de quelque propriété moléculaire propre à ce type d'isomère. Mais il convenait d'écarter soigneusement la possibilité que l'odeur observée ait pu provenir d'impuretés insoupçonnées du terpénylphénol B. La meilleure manière de vérifier ce point consistait certainement à transformer les terpénylphénols *o*- et *p*-substitués, en terpényl-3-cyclohexanols XXII correspondants, puis à comparer l'odeur de ceux-ci avec celle des isomères 2- et 4-substitués XXIII dérivant de l'hydrogénation directe des *mêmes phénols* initiaux.

Nous avons exécuté ce plan en partant du produit global de la condensation du camphène avec le phénol. Ce mélange contient plus de 99% de terpénylphénols

substitués en *o*- et en *p*-, et il ne livre qu'un corps *faiblement odorant* par hydrogénation catalytique. Nous l'avons tout d'abord dégradé en terpényl-méthylcétone VII d'après la technique décrite plus haut, puis transformé celles-ci en pyrrolidénamines XXIV. La condensation cyclisante de ces dernières avec la méthylvinyl-cétone, suivant STORK [29], nous a fourni les terpénylcyclohexénones XXV, dans lesquelles le groupe terpényle se trouve à la position 3 désirée. L'hydrogénation

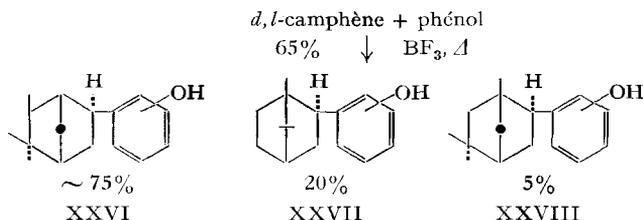


catalytique de ces cétones en présence de platine a enfin conduit aux terpényl-3-cyclohexanols XXII, *caractérisés par une intense odeur de santal*. Ainsi, il ne fait pas de doute que la position 3 (ou *mé*ta) du substituant conditionne d'une manière extrêmement nette les propriétés organoleptiques des terpényl-cyclohexanols. L'influence respective des trois groupes terpéniques (bornyle-2-*exo*, triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyle-5-*exo*, triméthyl-1,3,3-norbornyle-6-*exo*) sur ce même plan sera précisée par des études actuellement en cours.



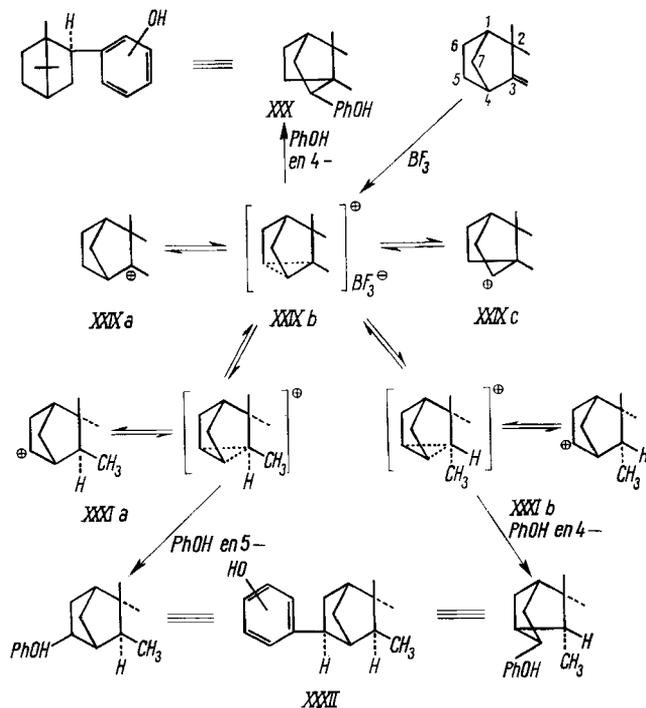
Ce résultat inattendu offre de nouvelles perspectives à la fabrication industrielle des substances à odeur boisée du type santal. En effet on peut obtenir les terpényl-3-cyclohexanols odorants à l'aide de procédés plus pratiques que celui décrit ci-dessus³⁾. Nous reviendrons sur ce sujet dans un autre mémoire.

IV. Discussion des résultats. – Le schéma suivant résume le processus général de la condensation du camphène avec le phénol:



³⁾ La synthèse décrite dans le présent travail a fait l'objet de demandes de brevets.

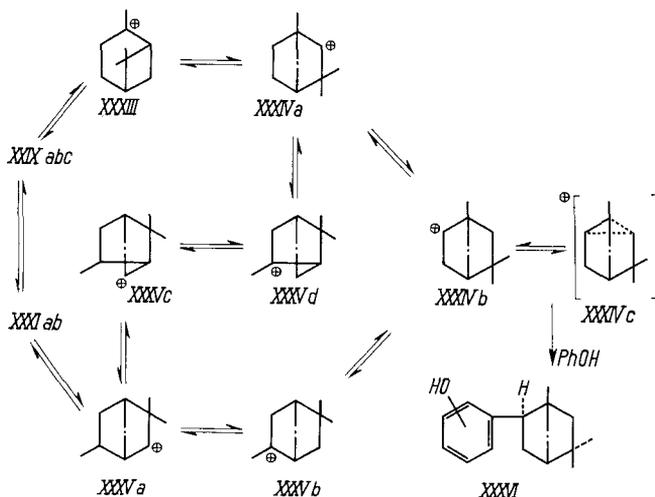
Les trois types de substitution (*o*-, *m*-, *p*-) coexistent dans les séries XXVI et XXVII et il en va très probablement de même pour la série «isofenchylique» XXVIII non étudiée en détail. On obtient au total 9 terpénylphénols hydrogénables en 18 terpénylcyclohexanols axiaux et équatoriaux. Les isomères *o*- et *p*-représentent plus de 99% du mélange de condensation et sont entre eux dans un rapport proche de 3,5 : 1 [5f]. La présence des isomères *mé*ta surprend de prime abord mais paraît assez normale dans la proportion de quelques ‰. Cette fraction quantitativement négligeable est paradoxalement la plus importante sur le plan organoleptique puisqu'elle correspond aux terpényl-3-cyclohexanols XXII odorants.



La formation des trois systèmes triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyle-5-*exo*, bornyle-2-*exo*, et triméthyl-1,3,3-norbornyle-6-*exo* à partir du camphène requiert davantage de commentaires. Le carbo-cation «isocamphyle»-3 (XXIXa) initial peut être raisonnablement écrit sous la forme non classique XXIXb proposée par WINSTEIN & WILSON [30]. La géométrie propre à ce type d'ions, dont la structure intime reste aujourd'hui encore discutée [31], confère une stéréosélectivité marquée aux réactions qui les mettent en jeu. Ils ne peuvent par conséquent être assimilés simplement à la somme statistique des deux ions classiques (XXIXa et XXIXc dans le cas présent) qui en dérivent, ce qui serait d'ailleurs énergétiquement incorrect. Dans le carbo-cation «isocamphyle» XXIXb, la charge positive se trouve répartie entre les positions 3 et 4, dont la seconde paraît seule suffisamment libre stériquement pour recevoir un substituant aussi encombrant que PhOH. Ce dernier, s'approchant antiparallèle-

ment à la semi-liaison 4,5, se retrouve nécessairement en position *exo* dans le bornyl-2-phénol XXX, conformément à nos résultats expérimentaux.

La formation des phénols XXXII substitués par le groupe triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyle-5-*exo* implique la migration apparente d'un ion hydrure H[⊖] entre les positions 3 et 5 des carbo-cations XXIX a et b («1,3 hydride shift») [32]. Ce fait peut paraître relativement normal si l'on considère que la racémisation du camphène en milieu acide procède en partie par ce mécanisme [33]. Mais il est difficile de préciser à priori si le carbo-cation réarrangé appartient à la série *exo* XXXIa ou *endo*-«isocamphylique» XXXIb. Dans les deux cas, la substitution par PhOH peut conduire aux phénols 3 *exo*/5 *exo* XXXII si elle s'effectue respectivement en 5 et en 4, et aux isomères 3 *endo*/5 *exo* lorsqu'elle s'effectue respectivement en 4 et en 5. Ces considérations montrent que la formation des (triméthyl-2,2,3-norbornyl-5)-phénols pourrait n'être que partiellement stéréosélective; toutefois, nous n'avons pu confirmer cette éventualité sur le plan expérimental. L'acide triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-5-*exo*-carboxylique (XIII) isolé au cours de nos dégradations est en effet stériquement homogène en 3, comme l'a prouvé sa transformation en *exo*-isocamphane (XIIb) pur. Il est évident que la stéréosélectivité parfaite impliquée dans la formation des «isocamphyl»-phénols XXXII résulte d'une association de facteurs stériques et thermodynamiques qui doivent être encore précisés.



Il reste enfin à expliquer la production des (triméthyl-1,3,3-norbornyl-6-*exo*)-phénols XXXVI lors de la condensation camphène + phénol. Ces isomères peuvent à priori résulter du réarrangement du carbo-cation XXIX abc en ion pinyle XXXIII, qui représente classiquement le chaînon de transition entre les séries fenchylique et bornylique [34]. On sait depuis longtemps que l'hydratation des pinènes conduit aux deux séries, ce qui confère un élément de vraisemblance à cette hypothèse. Néanmoins, on doit remarquer que la formation d'un carbo-cation à structure tendue tel que XXXIII ne semble pas devoir être très favorisée thermodynamiquement, et ceci incite à prendre en considération d'autres mécanismes excluant ce type

d'intermédiaire. Dans cet ordre d'idée, HÜCKEL [35] a récemment proposé d'expliquer la transformation de l'ion fenchyle XXXIVa en ion bornyle XXIXc par le biais de transferts 1,2 portant sur un hydrogène et un groupe méthyle. Nous désirons suggérer une autre possibilité faisant largement appel aux transferts 1,3, puisque l'importance de ceux-ci apparaît particulièrement dans le présent travail. Ce type de transfert pourrait s'exercer en partie aux dépens du méthyle en 3 du carbo-cation XXXIab pour conduire au nouveau système XXXVa. Il est facile d'atteindre ensuite l'ion «isofenchyle» XXXIVb par l'intermédiaire d'un second transfert 1,3 portant sur un hydrogène (XXXVa \rightarrow XXXVb ou XXXVc \rightarrow XXXVd), combiné à un ou plusieurs réarrangements du type WAGNER-MEERWEIN. La substitution de XXXIVc par PhOH interviendrait finalement en conduisant, pour la même raison qu'en série bornylique, aux *exo*-«isofenchyl»-phénols XXXVI exclusivement.

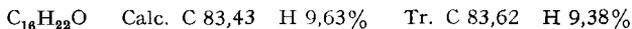
Il serait évidemment intéressant de vérifier si l'obtention des (triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-5-*exo*)- et (triméthyl-1,3,3-norbornyl-6-*exo*)-phénols est spécifique ou non de l'utilisation de BF₃ comme catalyseur de la condensation du camphène avec le phénol.

Remerciements. Nous remercions vivement la Direction de la Maison FIRMENICH & CIE. Genève, ainsi que le Dr MAX STOLL, Directeur scientifique, de l'autorisation de publier ce travail. Les résultats d'ordre analytique ou spectrométrique ont été obtenus dans le service de Chimie physique de cette même Maison. Nous exprimons à cet égard toute notre reconnaissance aux Drs EDOUARD PALLUY et BRUNO WILLHALM. Nous remercions enfin MM. HANS WUEST et MICHEL OZAINNE de leur aide technique appréciée.

Partie expérimentale

Les déterminations spectrométriques ont été effectuées au moyen des appareils suivants: spectromètres IR. PERKIN-ELMER N° 21 et 125 à double faisceau; spectromètre de masse ATLAS N° CH 4 IV-58 (ATLAS WERKE AG, Bremen); appareil VARIAN A-60 pour la résonance magnétique nucléaire [standard interne: (CH₃)₄Si; solvant: CCl₄]. Les chromatogrammes gaz-liquide ont été obtenus dans notre laboratoire avec l'appareil portable N° 59T fabriqué par PYROR, Genève (licence FIRMENICH); nous avons régulièrement utilisé une colonne de 3 m de longueur et de 4 mm de diamètre, chargée de 15% de Carbowax 20-M sur Chromosorb W. Les F., déterminés soit en capillaires scellés soit au microscope à platine chauffante, sont corrigés.

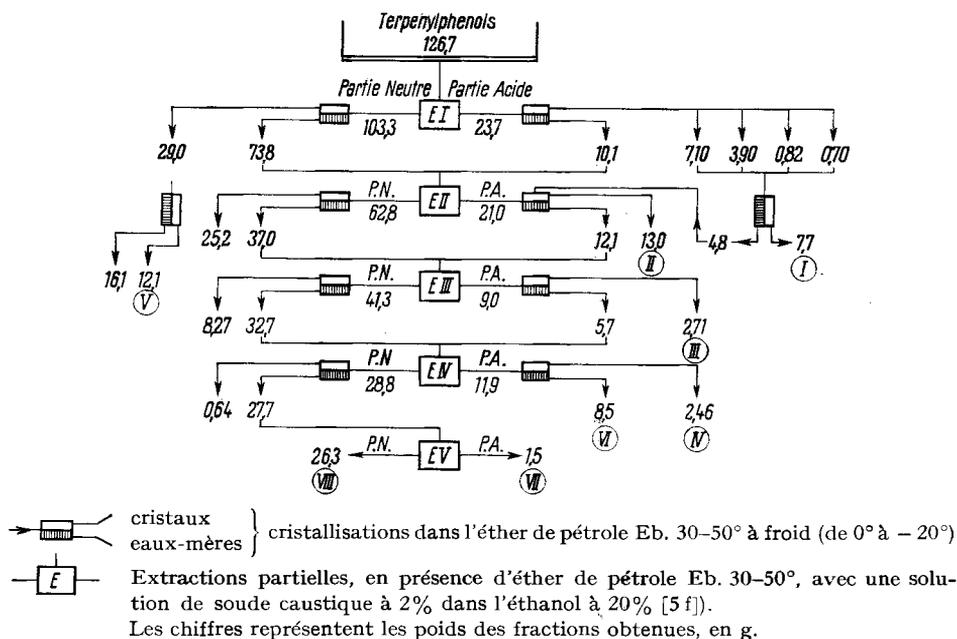
1. *Préparation des terpénylphénols* [5f]. Ajouter lentement 72 g d'une solution acétique à 30% de BF₃ à un mélange agité de 1 kg de phénol et 715 g de *d,l*-camphène purs. Température: 25 à 30°. Poursuivre l'agitation 1 h à 40°, 2 h à 80° et 3 h à 100°. Refroidir, épuiser à l'éther en lavant la phase organique avec du carbonate de sodium à 10%, puis à neutralité avec de la saumure. Eliminer l'excès de phénol par distillation et fractionner le résidu sous vide. On obtient, avec un rendement d'environ 65% par rapport au camphène, un produit jaune pâle très visqueux. Eb. 122–127°/0,001 Torr; $n_D^{20} = 1,5505$.



2. *Séparation des terpénylphénols A, B, C et D.* Le mélange obtenu est fractionné d'après le schéma p. 331.

Le terpénylphénol A résulte de la recristallisation, dans l'éther de pétrole froid, des fractions I, II, III et IV; l'isomère C s'obtient identiquement à partir de la fraction V. Le terpénylphénol B est isolé par chromatographie des fractions VI et VII sur colonne de silicagel en présence de benzène; l'isomère D s'obtient de la même manière à partir de la fraction VIII. Ces cristallisations et chromatographies, réalisées classiquement, sont poursuivies jusqu'à ce que les quatre fractions terpénylphénoliques soient homogènes à l'examen par chromatographie sur couches minces [silicagel G (MERCK), benzène, révélation assurée par l'action de l'acide phosphomolybdique à chaud]. Propriétés des terpénylphénols A, B, C et D, v. tableau 1.

3. Ozonolyse destructive des terpénylphénols [14]. – A. A l'échelle préparative, appliquée au mélange global de condensation. Traiter, à 0°, une solution de 50 g du mélange des terpénylphénols (obtenus sous 1) dans 250 ml d'acétate d'éthyle par un courant d'oxygène effluvé (débit de 50 l/h, correspondant à une production de 3,5 g O₃/h). L'opération dure 14 à 17 h et est terminée lorsque le mélange se décolore très nettement. A ce stade, l'ozone n'est pratiquement plus absorbé. Evaporer la solution sous vide (trompe à eau, évaporateur rotatif) à 25°, et reprendre le résidu sec dans 500 ml d'eau oxygénée à 30%. Faire bouillir 30 min à reflux, puis entraîner le tout en deux temps à la vapeur d'eau: on recueille tout d'abord environ 3 l de distillat aqueux, puis interrompt



l'opération durant quelques heures (par exemple une nuit); on reprend ensuite l'entraînement à la vapeur jusqu'à l'obtention de 10 l de distillat au total. Celui-ci est épuisé à l'éther (2×). On sépare, de la manière usuelle, les fractions neutre et acide par l'action du carbonate de sodium à 10%. A côté de 4,5 g de fraction neutre, on obtient 19,2 g de fraction acide, soit un rendement de 48% en acides terpénylcarboxyliques. L'estérification de ceux-ci par l'action de CH₂N₂ en milieu étheré-méthanolique livre le mélange des esters correspondants. Après distillation sous vide, ce mélange présente les caractéristiques suivantes: Eb. 106–109°/11 Torr; $n_D^{20} = 1,4681$; $D_4^{20} = 1,0026$.

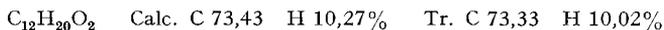
C₁₂H₂₀O₂ Calc. C 73,43 H 10,27 OCH₃ 15,81% Tr. C 73,23 H 10,23 OCH₃ 15,73%

L'examen par chromatographie gaz-liquide met en évidence trois constituants, α (6%), β (22%) et γ (72%). Voir les tableaux 2 et 3.

B. A l'échelle semi-préparative, appliquée aux fractions terpénylphénoliques. L'ozonolyse des terpénylphénols A, B, C et D individuels a été réalisée sur 0,2 à 2 g de substance dans les conditions ci-dessus, au moyen d'un micro-ozoniseur [36]. Après l'hydrolyse oxydante des ozonides, les acides terpénylcarboxyliques, isolés par extraction étherée directe, ont été estérifiés par CH₂N₂ en milieu étheré-méthanolique et les esters examinés par chromatographie gaz-liquide (v. tableaux 2 et 3).

Parmi ces terpénylcarboxylates de méthyle, seul l'isomère γ a été obtenu à la fois pur et en quantité relativement importante. Après une distillation sous vide écartant environ 50% d'impuretés non volatiles, cet ester a été chromatographié sur colonne de silicagel. La fraction

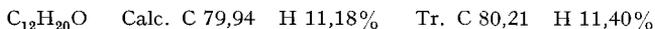
éluée par le benzène et distillée a donné les résultats analytiques suivants: Eb. env. 120°/14 Torr, $n_D^{20} = 1,4692$, $D_4^{20} = 0,9989$.



Il s'agit du triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-5-*exo*-carboxylate de méthyle (propriétés, v. tableau 3).

4. *Isomérisation sulfurique* [15] *des acides et esters terpénylcarboxyliques I*. Chauffer 2 à 3 h à 100° une partie d'acide ou d'ester méthylique dans dix parties d'acide sulfurique pur à 90%, diluer à l'eau la solution noircie, épuiser à l'éther (2×), et isoler, suivant la technique habituelle, la fraction acide soluble dans le carbonate de sodium à 10%. Appliqué au produit de carbonatation du chlorure de bornylmagnésium [16a, b], ce traitement conduit à l'acide bornyl-2-*endo*-carboxylique (IIb) qu'on n'obtient pur qu'après plusieurs recristallisations en milieu hydro-alcoolique froid. Si l'on ne peut procéder à ces recristallisations, par exemple lorsque de très petites quantités de substances sont en jeu, on isole un mélange de stéréoisomères *endo/exo* correspondant à l'équilibre d'isomérisation, soit, pour les acides bornyl-2-carboxyliques à environ 95% de forme *endo* IIb pour 5% de forme *exo* IIIb [16c].

5. *Dégradation des acides terpénylcarboxyliques I*. Placer sous azote, dans un ballon à 4 turbulures (agitateur, ampoule à décantier, réfrigérant, thermomètre, arrivée d'azote et gardes à $CaCl_2$), 4,5 g de lithium en petits copeaux et 100 ml d'éther anhydre. Agiter, refroidir à -15° , introduire 54,8 g d'iodure de méthyle dans 50 ml d'éther anhydre de telle manière que la température du milieu réactionnel n'excède pas -10° . Laisser ensuite agiter 2 h à 0° , puis refroidir à -25° et introduire une solution de 23,0 g d'acides terpénylcarboxyliques I (obtenus sous 3A et bien séchés) dans 50 ml d'éther absolu. Durant cette phase (durée env. 55 min) la température du milieu doit rester inférieure à -20° . Laisser ensuite agiter à -20° durant 30 min, amener à la température ambiante, puis porter à reflux pendant 40 min. Verser la solution sur un mélange d'eau et de glace, extraire à l'éther (2×). Laver la phase organique à la potasse caustique à 5% (1×) et à l'eau (3×), distiller l'extrait obtenu: Eb. 110–112°/14 Torr, 16,51 g; résidu 3,4 g. Refractionner le distillat: Eb. 104–107°/11 Torr, 15,70 g. Il s'agit du mélange des terpényl-méthyl-cétones VII (rendement 74%). Ce produit contient un peu de carbinol tertiaire provenant de l'action de 3 équivalents de méthyllithium sur les acides terpénylcarboxyliques I. Lorsque cette impureté est éliminée par chromatographie, le mélange des méthylcétones VII répond aux caractères suivants: $n_D^{20} = 1,4741$; $D_4^{20} = 0,9505$; P. M. 180.



Pour la suite de la dégradation, il n'est pas nécessaire d'éliminer ce carbinol tertiaire.

Mélanger 6,02 g de terpényl-méthyl-cétones VII à 85 ml d'une solution chloroformique contenant 60,85 mg d'acide perbenzoïque par ml (1,1 équivalent). Abandonner la solution 65 h à l'obscurité et à la température ambiante. A ce stade, une détermination iodométrique indique que 80% du peracide ont été consommés. Laver la solution avec du carbonate de sodium à 5%, puis à neutralité, et évaporer. L'extrait obtenu (7,05 g) est chromatographié en 2 portions sur 20 parties d'acide silicique MALLINCKRODT, l'élué s'effectuant au benzène (v. tableau 6).

Tableau 6. *Chromatographie* (colonne de silice) *de 3,51 g du produit brut de la réaction de*
BAEYER & VILLIGER

Solvant: benzène					
Fraction	ml	mg élués	Fraction	ml	mg élués
1	10	34	8	20	276
2	10	437	9	20	196
3	10	504	10	20	138
4	10	394	11	30	106
5	10	295	12	30	53
6	10	242			
7	10	196			
					Bilan 2871 (82%)

Réunir les fractions 2 à 12 des deux chromatogrammes. On obtient 5,53 g d'une huile inodore donnant un test hydroxamique positif[37]. Porter ce produit à reflux avec 3,7 g de potasse caustique pure dans 40 ml d'éthanol. Après 4 h, éliminer la plus grande partie de l'éthanol sous vide partiel, diluer le concentrat à l'eau et épuiser à l'éther (2×). Le traitement usuel fournit 4,09 g des alcools terpéniques VIII, dont on purifie 3,0 g par chromatographie sur une colonne de 75 g d'acide silicique MALLINCKRODT (v. tableau 7).

Tableau 7. *Chromatographie* (colonne de silice) de 3,0 g d'alcools terpéniques VIII bruts

Solvant: benzène – acétate d'éthyle 95:5					
Fraction	ml	mg élués	Fraction	ml	mg élués
1	15	75	9	15	36
2	15	164	10	15	157
3	15	104	11	15	254
4	15	49	12	15	246
5	15	16	13	250	1633
6	15	4	14	30	51
7	15	3	15	150	57
8	30	14			
					Bilan 2863 (95%)

Les fractions 1 à 7 représentent les terpényl-méthyl-cétones VII qui ont résisté à l'action de l'acide perbenzoïque; les fractions 8 à 10 contiennent les alcools terpéniques VIII, dont le principal isomère, correspondant à l'acide terpénylcarboxylique I, γ , constitue en outre les fractions 11 à 15 (pureté: 90%). Réunir ces dernières, les dissoudre dans environ 30 ml de pyridine anhydre, et introduire la solution dans un mélange de 4 g de CrO_3 avec 40 ml de ce même solvant[38]. Agiter soigneusement. Après une nuit à la température ambiante, verser dans 600 ml d'eau, épuiser à l'éther (2×); laver la phase organique à l'eau (2×), à l'acide chlorhydrique à 10% (2×), à l'hydrogénocarbonate de sodium à 5% (1×) et à l'eau (2×). On obtient 2,15 g de terpényl-cétone IX, γ (tableau 4) qu'on chromatographie sur colonne de 60 g d'acide silicique MALLINCKRODT (v. tableau 8).

Tableau 8. *Chromatographie* (colonne de silice) de 2,77 g de terpényl-cétone IX, γ

Solvant	Fraction	ml	mg élués
Benzène	1	20	16
	2	10	78
	3	10	144
	4	10	136
	5	20	233
	6	30	274
	7	30	200
Benzène/acétate d'éthyle 97:3	8	100	488
	9	100	252
	10	30	350
Benzène/acétate d'éthyle 90:10	11	70	11
	12	100	204
	13	100	121
			Bilan 2507 (90%)

Les fractions 1 à 5 sont un mélange des trois terpénylcétones IX α , β , et γ . Ce dernier isomère constitue, à l'état pur, les fractions 6 à 10. Enfin, les fractions 11 à 13 contiennent le solde de

l'alcool VIII correspondant, qui n'a pas été totalement oxydé. Réunir les fractions 6 à 10 et sublimer un échantillon de 203 mg de cette substance à 75–80°/15 Torr. Le sublimat obtenu présente les caractères suivants: F. 71/73–75°; $C_{10}H_{16}O$ calc. C 78,89 H 10,59%; tr. C 78,83 H 10,64%. Il s'agit de l'*exo*-isocamphanone-5 (XIb), isomère γ du tableau 4. 150 mg de ce produit réduits suivant la méthode de WOLFF-KISHNER modifiée par BARTON [20], livrent 80 mg d'*exo*-iso-camphane (XII b) pur, identifié par comparaison directe avec un échantillon authentique [21] (temps de rétention en chromatographie gaz-liquide, F., spectres IR., spectres de masse).

Les isomères α et β des terpénylcétones IX peuvent être isolés en petites quantités par la chromatographie gaz-liquide semi-préparative des fractions 1 à 5 de la chromatographie silicique précédente. Ces cétones sont, respectivement, l'isofenchone (XVIII) et le camphre, identifiés par comparaison avec les substances authentiques. Leur réduction, dans les conditions adoptées ci-dessus pour l'isomère γ , conduit au fenchane et au camphane, identifiés également par comparaison avec les hydrocarbures authentiques.

Dans le tableau 9, nous indiquons les temps de rétention des hydrocarbures monoterpéniques bicycliques, déterminés sur l'appareil mentionné au début de la partie expérimentale. Température de la colonne 100°, débit de He 60 ml/min.

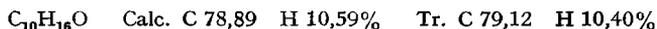
Tableau 9. Temps de rétention des hydrocarbures monoterpéniques bicycliques

Hydrocarbures	Fenchane ^{a)}	Camphane ^{b)}	Isocamphane ^{c)} exo	Isocamphane ^{c)} endo	Pinane
Temps de rétention (min)	4,1	6,0	7,2	7,7	7,4

^{a)} Fenchane = triméthyl-1,3,3-norbornane; ^{b)} Camphane = bornane = triméthyl-1,7-7-norbornane. ^{c)} Isocamphane = triméthyl-2,2,3-norbornane.

6. Préparation des isocamphanones-5 endo et exo (XIa) et (XIb). On prépare le mélange de ces deux cétones exactement selon les indications de LIPP [24].

On porte 2 h à reflux 700 mg du mélange au contact de 670 mg de chlorhydrate de semicarbazide, 1090 mg d'acétate de sodium, 2 ml d'eau et 15 ml d'éthanol. Refroidir, ajouter plusieurs volumes d'eau et filtrer après abandon de 4 h à la température ambiante. On obtient 174 mg de cristaux F. > 200°. Epuiser le filtrat à l'éther (2x), laver la phase organique à l'hydrogencarbonate de sodium à 5% et à l'eau. Reprendre l'extrait dans l'éther de pétrole (Eb. 30–50°), filtrer l'insoluble (60 mg) et le réunir aux 174 mg obtenus précédemment. La fraction soluble dans l'éther de pétrole (380 mg), constitue, ainsi que le prouve l'examen par chromatographie gaz-liquide, l'*endo*-isocamphanone-5 (XIa) pure. Après sublimation sous vide, F. 107–109°.



Réduite selon WOLFF-KISHNER, XIa conduit à l'*endo*-isocamphane (XIIa) pur, F. 71° [22].

L'*exo*-isocamphanone (XIb), F. 73–75°, s'obtient en hydrolysant la semicarbazone cristallisée séparée plus haut, et en soumettant les cétones libérées, riches en isomère *exo*, à une séparation par chromatographie gaz-liquide semi-préparative. Cette substance est identique, par toutes ses propriétés, à la terpénylcétone IX γ (tableau 4).

7. Acide homotricyclénique X. Placer 1,9 g de Mg en tournures dans un ballon tricol avec ampoule à décanter, réfrigérant, thermomètre et agitateur mécanique. Introduire une solution de 0,35 ml de bromure d'éthyle dans 5 ml d'éther absolu. Après démarrage de la réaction, ajouter peu à peu, en 25 min, une solution de 12,6 g de bromo-5-camphène[24] dans 12 ml d'éther anhydre. Le reflux est entretenu par la chaleur de la réaction. Chauffer encore 3 h. Refroidir à –10°, et introduire un courant de CO_2 anhydre. Après 15 min ajouter 10 ml d'éther pour fluidifier le mélange, laisser ce dernier revenir à la température ambiante tout en maintenant le courant de CO_2 . Durée totale de la carbonatation: 2 h. Le traitement habituel fournit 5,21 g d'une fraction acide liquide, soluble dans la soude caustique à 5%. Estérifier ce produit par l'action de CH_2N_2 en milieu méthanolique-éthéré et distiller l'ester: Fr. 1 Eb. 95°/9 Torr, 0,06 g; fr. 2 Eb. 95–96°/9 Torr,

3,90 g; fr. 3 Eb. 96°/9 Torr, 0,90 g; résidu négligeable. La fraction 2 possède les caractéristiques suivantes: $n_D^{23} = 1,4698$, $D_4^{23} = 1,011$.

$C_{12}H_{18}O_2$ Calc. C 74,19 H 9,34 OCH_3 16,0% Tr. C 74,13 H 9,23 OCH_3 16,0%

Ce produit ne s'hydrogène pas dans les conditions habituelles. Il s'agit, en lieu et place du camphène-5-carboxylate de méthyle désiré, de l'homotricyclénate de méthyle isomère. Pour d'autres détails concernant la structure de ce produit, voir la partie théorique (p. 325).

8. *Préparation des terpénylcyclohexanols* (exemple: terpénylcyclohexanol dérivé du terpénylphénol A). Hydrogéner 3,10 g de terpénylphénol A en présence de 330 mg de PtO_2 , $\frac{1}{2}$ H_2O dans 40 ml d'acide acétique glacial à la pression atmosphérique et à la température ambiante. Après environ 5 h, l'absorption d'hydrogène atteint 108% de la valeur calculée pour 3 H_2 . Filtrer, concentrer, reprendre le résidu dans l'éther absolu et ajouter rapidement un léger excès de $LiAlH_4$ destiné à éliminer toute trace de terpénylcyclohexanone A. Après 15 min à la température ambiante, isoler le produit de la manière usuelle: on obtient 3,08 g de terpénylcyclohexanols A bruts, qu'on chromatographie sur colonne de 60 g d'acide silicique MALLINCKRODT (v. tableau 10).

Tableau 10. *Chromatographie* (colonne de silice) *de 3,08 g de terpénylcyclohexanols A bruts*

Solvant	Fraction	ml	mg élués
Benzène/acétate d'éthyle 97:3	1	10	287
	2	5	397
	3	5	180
	4	5	58
	5	5	12
	6	5	4
	7	5	14
	8	10	9
	9	40	—
Benzène/acétate d'éthyle 90:10	10	7	58
	11	5	87
	12	5	106
	13	30	485
Benzène/acétate d'éthyle 50:50	14	60	1127
	15	20	244
			Bilan 3068 (99%)

L'examen des éluats par chromatographie sur couches minces indique que les terpénylcyclohexanols A correspondent aux fractions 11 à 15. L'épimère équatorial pur se trouve dans la fraction 15; après sublimation de celle-ci à 90–100°/0,001 Torr, on observe F. 65–70°.

$C_{16}H_{28}O$ Calc. C 81,29 H 11,94% Tr. C 81,28 H 11,95%

L'épimère axial pur est représenté par les fractions 11 à 13; après sublimation du mélange de celles-ci à 90–100°/0,001 Torr, on observe F. 68–79°.

$C_{16}H_{28}O$ Calc. C 81,29 H 11,94% Tr. C 81,41 H 11,97%

Enfin, les fractions 1 à 4 correspondent à l'hydrocarbure d'hydrogénolyse; après distillation on observe Eb. 72°/0,001 Torr; $n_D^{22} = 1,4910$; $D_4^{23} = 0,9175$.

$C_{16}H_{28}$ Calc. C 87,19 H 12,81% Tr. C 87,30 H 12,71%

La préparation des terpénylcyclohexanols B, C et D s'effectue au moyen d'un traitement identique. Comme les terpénylphénols A et B sont des mélanges, ils ne sauraient conduire à des cyclohexanols homogènes, ce qui explique le peu de netteté des F. cités dans l'exemple ci-dessus.

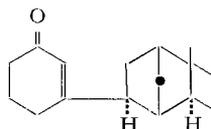
9. *Synthèse des terpényl-3-cyclohexanols XXII*. Porter à reflux, sous azote dans un ballon connecté à un séparateur azéotropique d'eau, 18,37 g du mélange des terpényl-méthyl-cétones

VII, obtenues sous 5, 7,85 g de pyrrolidine redistillée, 0,11 g d'acide *p*-toluènesulfonique et 250 ml de benzène absolu. Après 6 h, rajouter 2 ml de pyrrolidine et reprendre ensuite l'ébullition pour 24 h. Evaporer la solution et fractionner le résidu sous vide: fr. 1 Eb. 42-46-54°/0,001 Torr, 9,179 g; fr. 2 Eb. 54-56-57-65°/0,001 Torr, 4,440 g; fr. 3 Eb. 65-75-80°/0,001 Torr, 4,468 g; résidu 0,9 g. La fraction 3 représente l'énamine cherchée. Mélanger ce produit à 1,40 g de méthylvinylcétone et 20 ml de dioxane absolu. Abandonner le tout sous azote à la température ambiante. Après 72 h, porter à reflux durant 30 min, évaporer sous vide et reprendre le résidu dans un mélange de 140 ml de méthanol, 14 ml d'acide acétique glacial, 21 ml d'eau et 21 g d'acétate de sodium. Faire bouillir 5 h à reflux, éliminer le méthanol sous vide, diluer à l'eau et épuiser à l'éther (2 ×). Laver la phase organique avec acide sulfurique à 10% (2 ×), eau (1 ×), carbonate de sodium à 10% (2 ×) et eau à neutralité. Distiller l'extrait obtenu sous vide: fr. 1 Eb. 45-56-80°/0,001 Torr, 0,370 g; fr. 2 Eb. 80-98-102-105-109°/0,001 Torr, 3,167 g; résidu 0,5 g. Redistiller la fraction 2: fr. 2a Eb. 96-97°/0,001 Torr, 0,178 g; fr. 2b Eb. 96-97°/0,001 Torr, 1,411 g; fr. 2c Eb. 97-103°/0,001 Torr, 1,312 g.

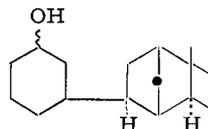
Fraction 2b: $n_D^{20} = 1,5189$; $D_4^{20} = 1,0174$; UV, $\lambda_{max} = 240 \text{ m}\mu$, $\log \epsilon = 4,152$ (EtOH).

$C_{16}H_{24}O$ Calc. C 82,70 H 10,41% Tr. C 82,52 H 10,52

La fraction 2c possède sensiblement les mêmes propriétés; ces deux produits représentent un rendement de 65 à 70% en (triméthyl-2, 2, 3-*exo*-norbornyl-5-*exo*)-3-cyclohexène-2-one (XXXVII). L'obtention pratiquement exclusive de cette substance provient du fait que la condensation de la pyrrolidine avec les terpényl-méthyl-cétones VII s'est effectuée sélectivement sur l'*isomère*



XXXVII



XXXVIII

le plus réactif de ces dernières (triméthyl-2, 2, 3-*exo*-acétyl-5-*exo*-norbornane). Hydrogéner 1963 mg du mélange des fractions 2b et 2c en présence de 100 mg de PtO_2 , $\frac{1}{2}$ H_2O dans 15 ml d'acétate d'éthyle. Après environ 7 h, l'absorption atteint 85% de la quantité calculée pour 2 H_2 . Hydrogéner le solde des fractions 2b+2c dans les mêmes conditions, réunir et filtrer les solutions, les évaporer sous vide. Reprendre le résidu dans 50 ml d'éther anhydre et porter la solution 1 h à reflux au contact de 190 mg de $LiAlH_4$. Distiller sous vide l'extrait résultant du traitement usuel: Eb. 94-95-100°/0,001 Torr, 2,322 g. Ce distillat contient une très faible quantité d'impuretés malodorantes qu'on élimine par une chromatographie rapide sur colonne de 66 g d'acide silicique MALLINCKRODT en présence de benzène contenant 3% d'acétate d'éthyle. Ainsi purifié, le produit présente les caractères suivants: Eb. 95-96-102°/0,001 Torr; $n_D^{20} = 1,5029$ (extrêmement visqueux); $C_{16}H_{28}O$ calc. C 81,29 H 11,94% tr. C 81,10 H 11,93%. Il s'agit d'un mélange des épimères axial et équatorial du (triméthyl-2, 2, 3-*exo*-norbornyl-5-*exo*)-3-cyclohexanol (XXXVIII). Cette substance possède une odeur puissante et tenace de santal.

SUMMARY

The mixture obtained from the well-known BF_3 -catalyzed condensation of camphene and phenol contains at least nine terpeno-phenols. The major components are *o*- (*p*-) (2,2,3-trimethyl-*exo*-5-norbornyl)-phenols, accompanied by some *o*- (*p*-) (*exo*-2-bornyl)-phenols and smaller amounts of *o*- (*p*-) (1,3,3-trimethyl-*exo*-6-norbornyl)-phenols. Further, very small amounts (< 1%) of the three corresponding *meta*-substituted phenols also occur in the condensation mixture. On catalytic hydrogenation, these *m*-isomers lead to 3-terpenyl-cyclohexanols characterized by a powerful odour of sandalwood. Most surprisingly, the 2- and 4-terpenyl-cyclohexanols obtained in the same way from the *o*- and *p*-terpenyl-phenols are almost

odourless. The sandalwood odour appears, therefore, to be highly characteristic of the 3-substituted cyclohexanols, and this fact has been conclusively verified by the unambiguous synthesis of the axial and equatorial epimers of 3-(2,2,exo-3-trimethyl-exo-5-norbornyl)-cyclohexanol.

FIRMENICH & CIE, Laboratoires de Recherches
(Direction: Dr M. STOLL), Genève

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Brevet français 539494; Chem. Zbl. *94*, IV, 951 (1923). – Brevet U.S.A. 2596235; Chem. Abstr. *47*, 8390-g (1953). – G. SPRENGLING, Chem. Age *63*, 263 (1950).
- [2] Brevet français 539494; Chem. Zbl. *94*, IV, 951 (1923). – Brevet U.S.A. 2186132; Chem. Abstr. *34*, 2966-1 (1940). – Brevet U.S.A. 2311282; Chem. Abstr. *37*, 4526-1 (1943).
- [3] C. S. MARVEL & N. A. HIGGINS, J. Polym. Sci. *3*, 448 (1948). – L. J. KITCHEN *et al.*, Ind. Eng. Chemistry *42*, 675 (1950). – Brevet U.S.A. 2628953; Chem. Abstr. *47*, 4644-a (1953). – Brevet U.S.A. 2647152; Chem. Abstr. *47*, 11794-g (1953).
- [4] J. R. BYERS JR., Amer. Pcrf. Essent. Oil Rev. *49*, 483 (1947). – Brevet allemand (DDR) 5051 (1942). – Brevets allemands (DBR) 860946 et 876241; Chem. Anstr. *52*, 5759-e (1958).
- [5] a) L. A. KHEIFITS *et al.*, Masloboino-Zhirovaya Prom. *23*, 35 (1957); Chem. Abstr. *51*, 17107-d (1957). – b) V. N. BELOV & L. A. KHEIFITS, Zhur. Obshehei Khim. *27*, 960 (1957); Chem. Abstr. *52*, 3733-i (1958). – c) V. N. BELOV & L. A. KHEIFITS, Zhur. Obshehei Khim. *27*, 1377 (1957); Chem. Abstr. *52*, 3734-d (1958). – d) L. A. KHEIFITS *et al.*, Khim. Nauka i Prom. *3*, 284 (1958); Chem. Abstr. *52*, 20226-g (1958). – e) *Idem.*, Masloboino-Zhirovaya Prom. *25*, 3 (1959); Chem. Abstr. *54*, 9983-c (1960). – f) *Idem.*, Zhur. Obshehei Khim. *30*, 1716 (1960); Chem. Abstr. *55*, 1681-i (1961). – g) *Idem.*, Zhur. Obshehei Khim. *31*, 672 (1961); Chem. Abstr. *55*, 23578-a (1961). – h) *Idem.*, Zhur. Obshehei Khim. *31*, 723 (1961); Chem. Abstr. *55*, 23578-c (1961). – i) *Idem.*, Dushistykk Veshchestv 1961, n° 5, 6. – j) *Idem.*, Zh. Vses. Khim. Obshestva Im. D. I. Mendeleeva *7*, 234 (1962). – k) *Idem.*, Zhur. Obshehei Khim. *32*, 1474 (1962); Chem. Abstr. *58*, 4601-c (1963). – l) *Idem.*, Masloboino-Zhirovaya Prom. *28*, 30 (1962). – m) *Idem.*, Zhur. Obshehei Khim. *32*, 4096 (1962). – n) *Idem.*, Zhur. Obshehei Khim. *33*, 1676 (1963).
- [6] Y. WATANABE, Kogyo Kagaku Zasshi *63*, 154, 1420 (1960); *64*, 1442 (1961); Chem. Abstr. *56*, 4799-c (1962).
- [7] P. Z. BEDOUKIAN, Amer. Perf. Cosm. *78*, 24 (1963).
- [8] W. C. SEARS & L. J. KITCHEN, J. Amer. chem. Soc. *71*, 4110 (1949).
- [9] W. F. ERMAN & T. J. FLAUTT, J. org. Chemistry *27*, 1526 (1962).
- [10] L. J. KITCHEN, J. Amer. chem. Soc. *70*, 3608 (1948).
- [11] W. F. ERMAN, Communication présentée au meeting de l'American Chemical Society tenu à New-York du 9 au 13 septembre 1963.
- [12] E. STAHL, «Dünnschicht-Chromatographie», Springer-Verlag, Berlin 1962; E. DEMOLE, Chromat. Rev. *4*, 26 (1962); L. A. KHEIFITS *et al.*, Zhur. analit. Khim. *18*, 267 (1963).
- [13] G. VAVON & N. ZAHARIA, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. *187*, 346 (1928); M. E. MCGREAL & J. B. NIEDERL, J. Amer. chem. Soc. *57*, 2625 (1935).
- [14] P. D. BARTLETT *et al.*, Licbigs Ann. Chem. *623*, 217 (1959); E. BERNATEK *et al.*, Acta chem. scand. *15*, 1454 (1961).
- [15] PH. BARBIER & V. GRIGNARD, Bull. Soc. chim. France *15* [1V], 26 (1914).
- [16] a) G. VAVON & C. RIVIÈRE, C. r. hebd. Séances Acad. Sci. *213*, 1016 (1941). – b) G. VAVON & C. RIVIÈRE, *ibid.* *216*, 251 (1943). – c) M. DE BOTTON, Bull. Soc. chim. France *1958*, 372.
- [17] E. A. BRAUDE & J. A. COLES, J. chem. Soc. *1950*, 2012; C. K. WARREN & B. C. L. WEEDON, *ibid.* *1958*, 3986; R. ANLIKER *et al.*, Helv. *42*, 1071 (1959).
- [18] S. L. FRIESS & R. PINSON JR., J. Amer. chem. Soc. *74*, 1302 (1952).
- [19] Voir par exemple M. F. MURRAY *et al.*, J. Amer. chem. Soc. *78*, 981 (1956).

- [20] D. H. R. BARTON *et al.*, J. chem. Soc. 1955, 2056.
 [21] S. BECKMANN & B. GEIGER, Chem. Ber. 94, 1910 (1961). Nous remercions vivement le Professeur S. BECKMANN, Stuttgart, de nous avoir procuré l'*exo*-isocamphane qui a permis cette identification.
 [22] E. VAN TAMELEN & I. JUDD, J. Amer. chem. Soc. 80, 6305 (1958); C. F. H. ALLEN, Chem. Rev. 62, 653 (1962).
 [23] S. NAMETKIN & L. ABAKUMOVSKAJA, Ж 47, 414 (1915); Chem. Zbl. 87, I, 885 (1916).
 [24] P. LIPP, Ber. deutsch. chem. Ges. 80, 165 (1947).
 [25] C. F. WILCOX JR. *et al.*, J. org. Chemistry 28, 1079 (1963).
 [26] Pour des réactions analogues, voir par exemple M. S. SILVER *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 82, 2646 (1960); E. A. HILL *et al.*, J. org. Chemistry 28, 2161 (1963).
 [27] J. BERTRAM & J. HELLE, J. prakt. Chem. 67, 293 (1900).
 [28] D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. 1953, 1029; pour une discussion récente à ce sujet, voir A. V. KAMERNITZKY & A. A. AKHREM, Tetrahedron 18, 705 (1962). – W. G. DAUBEN *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 78, 3752 (1956).
 [29] G. STORK & H. K. LANDESMAN, Jm. Aer. chem. Soc. 78, 5128 (1956); G. STORK *et al.*, *ibid.* 85, 207 (1963).
 [30] S. WINSTEIN & D. S. TRIFAN, J. Amer. chem. Soc. 71, 2953 (1949); C. L. WILSON *et al.*, J. chem. Soc. 1939, 1188.
 [31] Voir par exemple P. VON SCHLEYER *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 85, 479 (1963).
 [32] J. D. ROBERTS & C. C. LEE, J. Amer. chem. Soc. 73, 5009 (1951); J. D. ROBERTS *et al.*, *ibid.* 76, 4501 (1954).
 [33] J. D. ROBERTS & J. A. YANCEY, J. Amer. chem. Soc. 75, 3165 (1953); W. R. VAUGHAN & R. PERRY JR., *ibid.* p. 3168.
 [34] J. SIMONSEN & L. N. OWEN, «The Terpenes», vol. II, p. 156, 2^e édition, Cambridge University Press 1949; G. VALKANAS & N. ICONOMOU, Helv. 46, 1089 (1963).
 [35] W. HÜCKEL & J. SCHEEL, Liebigs Ann. Chem. 664, 25 (1963).
 [36] E. DEMOLE & H. WUEST, Chimia 15, 286 (1961).
 [37] F. FEIGL, Spot tests in organic analysis, Elsevier 1956, p. 237.
 [38] G. I. POOS *et al.*, J. Amer. chem. Soc. 75, 422 (1953).

42. Recherches sur la formation et la transformation des esters L [1]¹⁾ Réaction entre acide phosphoreux et alcools de divers types, notamment diols

par Emile Cherbuliez, R. Prince et J. Rabinowitz

(15 VIII 63)

A. *Estérification directe de divers alcools par l'acide phosphoreux.* Les diesters diprimaires $H_2O_2P-O-R-O-PO_2H_2$ de diols $HO-R-OH$ ne sont pas décrits dans la littérature. Quant aux monoesters phosphoreux primaires, seul celui du glycol a été isolé [2]. On connaît également les monoesters phosphoreux de certains polyols tels que le glycérol [2], et même un diester diprimaire du mannitol [3]. Mais aucune étude systématique concernant la formation de diesters diprimaires de diols n'a été entreprise jusqu'à présent.

Vu la difficulté d'obtention des diesters diprimaires phosphorique et phosphoniques de diols (jusqu'à présent nous n'avons pu isoler comme produits purs dans ces

¹⁾ Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 344.