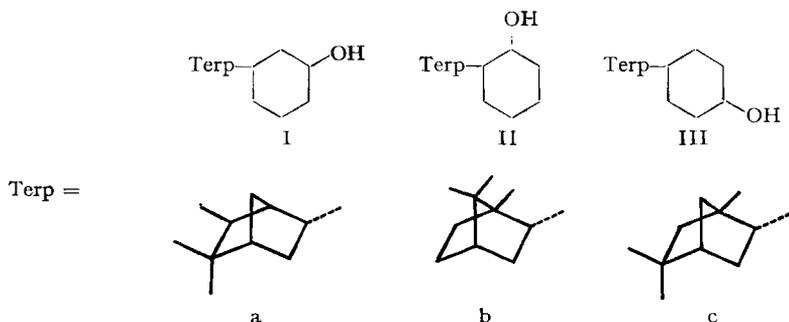


### 193. Synthèses et relations entre constitution chimique et odeur dans la série des terpényl-3-cyclohexanols

par Edouard Demole<sup>1)</sup>

(21 VII 64)

La structure des terpénylphénols résultant de la condensation acido-catalysée du camphène avec le phénol a été récemment éclaircie [1] [2]<sup>2)</sup>. Il a été également démontré [1] que seul le mélange des terpénylcyclohexanols I, obtenu par l'hydrogénation des terpénylphénols *mé*ta formés en traces (< 1%) durant cette condensation, possède une odeur intense de santal. Les cyclohexanols isomères II et III, provenant des terpénylphénols *ortho* et *para* formés en quantité prépondérante, sont en effet pratiquement inodores malgré la présence des mêmes radicaux terpényle, a, b et c,



dans leur molécule. Cette observation inattendue nous a incité à approfondir l'étude des relations entre constitution chimique et odeur dans cette série.

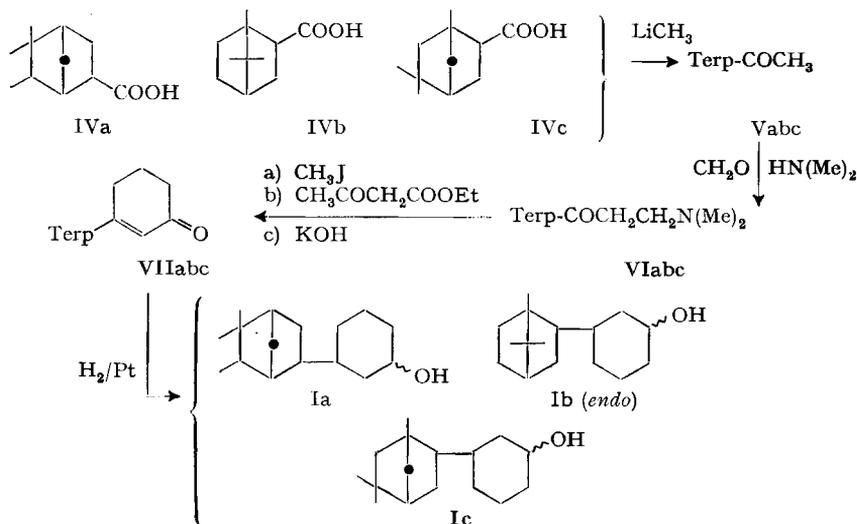
Comme premier objectif, nous avons choisi de préciser les effets respectifs des groupes triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyle-5-*exo* (a), bornyle-2-*exo* (ou *endo*) (b) et triméthyl-1,3,3-norbornyle-6-*exo* (c) sur l'odeur des terpénylcyclohexanols de formule générale I. La synthèse des trois isomères Ia, Ib et Ic impliqués dans ce projet a pu être réalisée à partir des acides terpénylcarboxyliques IV, obtenus respectivement: l'isomère IVa par l'ozonolyse d'un mélange de terpénylphénols préparés conventionnellement [1], suivie du fractionnement des acides formés; l'isomère IVb (mélange *endo/exo*) par la carbonatation du chlorure de bornylmagnésium [3], et l'isomère IVc<sup>3)</sup> par l'ozonolyse des terpénylphénols résultant de la condensation inédite des *fenchènes* avec le phénol. Ces acides ont été individuellement transformés en terpényl-méthylcétone Vabc, puis celles-ci en terpényl-3-cyclohexène-2-ones VIIabc grâce à une réaction de MANNICH-ROBINSON [4]. L'hydrogénation catalytique en présence de platine a achevé la synthèse en fournissant un mélange des épimères axiaux et équatoriaux des terpénylcyclohexanols Ia, Ib (*endo*) et Ic. L'application relativement

<sup>1)</sup> Adresse actuelle: M. I. T., Dept. of Chemistry, Cambridge (Mass.), USA.

<sup>2)</sup> Les chiffres entre crochets renvoient à la bibliographie, p. 1774.

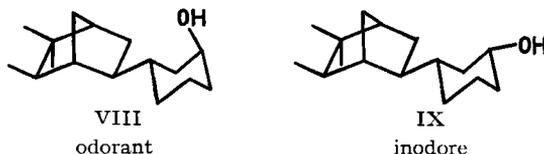
<sup>3)</sup> Accompagné d'une petite quantité d'un quatrième acide inconnu; voir la partie expérimentale.

fructueuse de la réaction de MANNICH-ROBINSON aux méthylcétone du type V est originale. Les bases de MANNICH intermédiaires doivent de toute évidence posséder la structure VI impliquant, sous l'influence stérique des groupes terpényle, la participation exclusive du méthyle de la fonction méthylcétone. Cette sélectivité, moins parfaite chez d'autres méthylcétone [5], rend certainement compte des résultats favorables que nous avons obtenus.



La comparaison des terpényl-3-cyclohexanols Ia, Ib (*endo*) et Ic sur le plan olfactif (tableau 1) montre que l'effet odorant le plus favorable est provoqué par le groupe triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyle-5-*exo* (a), le groupe triméthyl-1,3,3-norbornyle-6-*exo* (c) n'exerçant qu'une influence beaucoup plus faible mais cependant nette. Quant au groupe bornyle-2 (b), il appartient à un type structural différent, rendu plus compact par le pont gem-diméthylé, ce qui influence nettement les propriétés des substances de cette série et répond sans doute de l'absence d'odeur du cyclohexanol Ib (*endo*); suivant cette hypothèse, on peut penser que le stéréo-isomère *exo* correspondant, inaccessible par la synthèse actuelle, doit être également privé d'odeur.

Comme second objectif d'étude, nous avons cherché à préciser l'influence de la stéréo-isomérisie de l'hydroxyle sur l'odeur du terpényl-3-cyclohexanol Ia. Ceci impliquait la préparation des deux épimères *axial* et *équatorial* purs; nous les avons obtenus grâce à un fractionnement chromatographique approprié de l'alcool Ia, tel qu'il résulte de la synthèse ci-dessus. Leur structure respective découle de leurs spectres IR. et de RMN., ainsi que de leur comportement chromatographique (voir la partie expérimentale). Fait remarquable, seul l'épimère *axial* VIII possède l'odeur de santal;



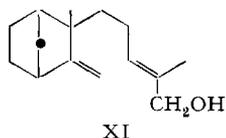
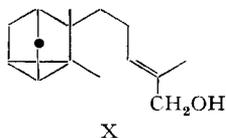
l'épimère *équatorial* IX (qui constitue environ les 2/3 du produit de l'hydrogénation de la terpényl-3-cyclohexène-2-one VIIa) est parfaitement inodore.

Les résultats de notre étude<sup>4)</sup>, résumés dans le tableau 1, montrent donc que, des 18 terpénylcyclohexanols<sup>5)</sup> produits par la réduction du mélange de condensation camphène + phénol, c'est le (triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-5-*exo*)-3-cyclohexanol *axial* (ou *trans*) (VIII) qui présente l'odeur de santal la plus marquée; les 17 autres isomères sentent peu ou pas du tout.

Tableau 1. *Propriétés odorantes des terpényl-3-cyclohexanols*

Isomères	Ia		Ib ( <i>endo</i> )	Ic
épimères	a	e	a + e	a + e
odeur de santal	+++	-	-	+
a = axial e = équatorial				

Tenter d'expliquer les particularités du comportement organoleptique des terpénylcyclohexanols n'est pas chose aisée, car notre compréhension des relations entre constitution chimique et odeur reste encore bien fragmentaire et empirique [6]. D'après la récente théorie dite «stéréochimique» de l'olfaction [7], vérifiée valablement sur plus de 600 substances, la nature des odeurs perçues dépendrait avant tout de la géométrie des molécules odorantes (profil moléculaire, importance et emplacement des fonctions polaires par rapport au reste carboné), et ceci semble logique si l'on admet que le déclenchement du processus de l'olfaction est dû à l'*adsorption* de ces mêmes molécules au niveau des cellules olfactives. Extrapolant ces données, nous avons pensé qu'il devait exister un rapport particulier entre la géométrie moléculaire des terpényl-3-cyclohexanols I et celle des santalols  $\alpha$  (X) et  $\beta$  (XI) dont ils évoquent l'odeur.

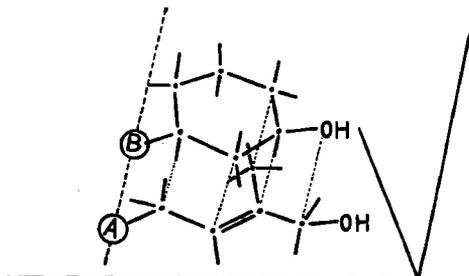


Les modèles de DREIDING permettent effectivement d'observer que les positions de l'hydroxyle se recouvrent pratiquement dans les trois molécules, à la condition essentielle que la chaîne latérale des santalols soit représentée avec sa stéréo-isomérie correcte [8] et dans sa conformation la plus favorable (fig.). Une superposition aussi parfaite des molécules ne peut de toute évidence plus être réalisée avec les terpényl-2- et -4-cyclohexanols II et III, et nous avançons ce fait comme une explication possible du caractère inodore de ces isomères. Cette démonstration permet de mieux comprendre que l'odeur de santal puisse être la caractéristique exclusive des terpénylcyclohexanols portant en 3 un substituant stériquement analogue au noyau terpénique

<sup>4)</sup> Théoriquement loin d'être achevée puisque, si l'on voulait tenir compte de toutes les possibilités d'isomérie et de stéréo-isomérie existantes, il faudrait préparer et étudier olfactivement 96 terpénylcyclohexanols racémiques.

<sup>5)</sup> 3 radicaux terpényle combinés à trois types de substitution et à un cas d'épimérisation = 18 terpénylcyclohexanols.

des santalols (X, XI), par exemple un radical triméthyl-bicyclo[2.2.1]heptyle non substitué à la position pontée; le radical triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyle-5-*exo* (a) convient particulièrement bien à cet égard. La polarité de l'hydroxyle doit en outre avoir une valeur déterminée, comme le montre le cas du (triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-5-*exo*)-3-cyclohexanol dont seul l'épimère le moins polaire VIII est odorant.



Comparaison tridimensionnelle des molécules des terpényl-3-cyclohexanols (I) et des santalols (X, XI). A, B = radicaux terpényle bi- et tricycliques.

Il devrait être possible, en partant des conclusions que nous venons d'exposer, de prévoir dans une certaine mesure quelles substances hypothétiques seraient susceptibles de posséder une odeur de santal.

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. Nous exprimons également notre reconnaissance à Mlle CÉCILE BORER pour sa précieuse collaboration technique.

### Partie expérimentale

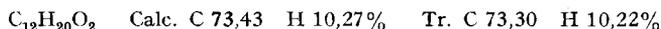
Les déterminations spectrométriques ont été effectuées dans notre service de Chimie physique au moyen des appareils suivants: spectromètre IR. PERKIN-ELMER 125 à double faisceau, spectromètre de masse ATLAS CH 4 IV-58 (ATLAS-WERKE AG, Bremen), appareil VARIAN A-60 pour la résonance magnétique nucléaire (standard interne  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ ; solvant  $\text{CCl}_4$ ).

**I. Préparation des acides terpénylcarboxyliques IV.** - a) *Acide triméthyl-2,2,3-*exo*-norbornyl-*exo*-carboxylique (IVa)*. 96 g d'acides terpénylcarboxyliques, obtenus par l'ozonolyse, déjà décrite [1], des terpénylphénols résultant de la condensation camphène + phénol, sont portés 6 h à reflux au contact de 96 g d'éthanol, 240 ml de benzène et 38,4 g d'acide sulfurique concentré. Après une nuit à la température ambiante, on neutralise en ajoutant de l'hydrogénocarbonate de sodium, dilué à l'eau, épuise à l'éther (2x) et distille les esters éthyliques ainsi formés: fr. 1 Eb. 105°/10 Torr, 1,9 g; fr. 2 Eb. 105-107°/10 Torr, 45,0 g; fr. 3 Eb. 107-108°/10 Torr, 41,8 g; fr. 4 Eb. 108-109°/10 Torr, 8,4 g; résidu 7,7 g. On réunit les fractions 3 et 4 (50,2 g; 0,256 mole) et fait bouillir le tout 2 h 30 avec 8,9 g (env. 0,14 mole) de potasse caustique dans 120 ml d'éthanol. Cette saponification partielle s'effectue sélectivement sur l'ester de l'acide IVa, isomère le plus abondant et le plus réactif du mélange. Le traitement usuel permet d'obtenir 21,5 g de partie non saponifiée et 25,4 g de fraction acide que l'on distille: Eb. 99-103°/0,001 Torr, 24,3 g. Il s'agit de l'acide IVa pratiquement pur, cristallisant très lentement en petites aiguilles F. 52/54-56° (corr.),  $[\alpha]_D^{20} = \pm 0^\circ$ . Spectre de RMN.: singulets à  $\delta = 0,98$  et  $0,88$  ppm correspondant à 2  $\text{C}-\text{CH}_3$ ; doublet centré à  $0,89$  ppm ( $J = 6$  cps) correspondant à 1  $\text{CH}-\text{CH}_3$ . Les propriétés de l'ester méthylique correspondant ont déjà été décrites [1].

b) *Acide bornyl-2-carboxylique (IVb) (mélange endo/exo)*. Cet acide a été obtenu selon les indications de la littérature [3], par carbonatation du chlorure de bornylmagnésium.

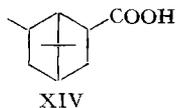
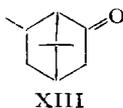
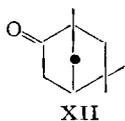
c) *Acide triméthyl-1,3,3-norbornyl-6-*exo*-carboxylique (IVc)*. On fait réagir, dans les conditions décrites pour le camphène [1], 100 g (0,73 mole) de fenchènes [9] avec 140 g (1,48 mole) de phénol en présence de 10 g de  $\text{BF}_3$  à 35% dans AcOH, et distille les terpénylphénols ainsi produits: fr. 1

Eb. 74°/10 Torr, 56,9 g (phénol); fr. 2 Eb. 45–110°/0,001 Torr, 4,5 g; fr. 3 Eb. 111–143°/0,001 Torr, 105,7 g; résidu 45 g. Redistillation de la fraction 3: fr. 3a Eb. 95°/0,001 Torr, 2,8 g; fr. 3b Eb. 95–97°/0,001 Torr, 86,4 g (51% de la théorie par rapport aux fenchènes). 85,7 g de fraction 3b, dégradés par l'ozone dans les conditions habituelles, livrent 16 g (23%) d'acides terpénylcarboxyliques composés principalement de l'isomère IVc cherché. Par cristallisation dans env. 100 ml de mélange eau/éthanol 1:1, on obtient 4,8 g d'aiguilles F. 94/102–104° (corr.),  $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$  (EtOH,  $c = 5,3$ ), livrant, par action de  $\text{CH}_2\text{N}_2$  en milieu méthanolique-éthéré, l'ester méthylique correspondant: Eb. 110°/12 Torr;  $d_4^{20} = 0,9721$ ;  $n_D^{20} = 1,4597$ .



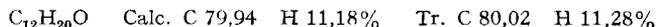
Spectre de masse: pic moléculaire à  $m/e$  196 et pic de base à  $m/e$  87. Spectre de RMN.: singulets à  $\delta = 3,58$  (O–CH<sub>3</sub>) et 1,0 ppm (3 C–CH<sub>3</sub>). D'après l'examen par chromatographie en phase gazeuse sur huile de silicone ou carbowax 20 M, l'ester est pur à 98%.

*Etude de l'homogénéité de l'acide IVc.* L'attribution de la structure IVc à l'acide F. 94/102–104° ci-dessus repose sur l'identité de son ester méthylique avec celui de l'acide authentique, formé en petite quantité [1] au cours de l'ozonolyse destructive du produit de la condensation camphène + phénol. Toutefois, si les temps de rétention des deux esters coïncident parfaitement en chromatographie gazeuse, il subsiste entre leurs spectres IR. et de masse quelques différences suggérant la présence très probable d'un isomère inconnu, particulièrement dans l'ester de référence. Pour vérifier ce point, un échantillon d'acide IVc obtenu ci-dessus, non entièrement purifié, a été transformé en terpényl-méthylcétone Vc et cette dernière, soumise successivement à une oxydation de BAEYER et VILLIGER puis, après saponification, à une oxydation chromique, le tout dans les conditions déjà décrites [1]. Cette dégradation a fourni une cétone en C<sub>10</sub> composée, d'après l'examen par chromatographie en phase vapeur, d'*isofenchone* (XII) (correspondant à l'acide IVc) accompagnée d'environ 10 à 15% d'une *seconde cétone isomère*. Celle-ci, d'après ses caractéristiques spectrales, pourrait posséder la structure XIII (correspondant à un acide XIV), mais nous n'en avons pas entrepris l'étude approfondie vu la faible quantité disponible.



Ce résultat montre que l'acide IVc, provenant de la condensation des fenchènes ou du camphène avec le phénol, contient régulièrement une proportion variable de l'isomère hypothétique XIV. Ce dernier n'étant pas gênant dans le cadre particulier du présent travail, nous n'avons pas cherché à l'éliminer.

**II. Préparation des terpényl-3-cyclohexanols I.** – a) (*Triméthyl-2,2,3-exo-norbornyl-5-exo-3-cyclohexanol* (Ia)). – 1. Placer sous azote, dans un ballon à 4 tubulures (agitateur, ampoule à décantier, réfrigérant, thermomètre, arrivée d'azote et gardes à  $\text{CaCl}_2$ ) 4,06 g de lithium en petits copeaux et 100 ml d'éther anhydre. Agiter, refroidir à  $-20^\circ$ , introduire en 40 min 48,4 g d'iodure de méthyle dans 50 ml d'éther anhydre. Laisser ensuite agiter 1 h à  $-10^\circ$  et 2 h 30 à  $0^\circ$ , puis refroidir à  $-20^\circ$  et introduire une solution de 20,32 g d'acide IVa dans 50 ml d'éther absolu. Durant cette phase (env. 40 min) la température du milieu doit rester inférieure à  $-20^\circ$ . Laisser ensuite agiter 30 min à  $-20^\circ$  puis amener à la température ambiante en environ 80 min. Verser la solution sur un mélange d'eau et de glace, extraire 2 × à l'éther; lavages: potasse caustique à 5% (1 ×), thiosulfate de sodium à 10% (2 ×), eau (2 ×). On obtient ainsi 20,9 g de *terpényl-méthylcétone Va* contaminée par une faible proportion de carbinol tertiaire provenant de l'action de 3 équivalents de méthyllithium sur l'acide IVa. Ce carbinol peut être facilement écarté en chromatographiant la cétone brute sur 30 parties d'oxyde d'aluminium neutre (act. II/III) en présence de benzène. On obtient alors 13,4 g (66%) de cétone Va pure, Eb. 96–98°/11 Torr;  $d_4^{20} = 0,9520$ ;  $n_D^{20} = 1,4741$ .



2. Chauffer 17 h à reflux un mélange de 13,4 g de terpényl-méthylcétone Va, 6,1 g de chlorhydrate de diméthylamine, 2,5 g de paraformaldéhyde, 7 ml d'éthanol absolu et 4 gouttes de HCl concentré. Verser le mélange sur de l'eau glacée, extraire à l'éther (2 ×) et laver avec acide chlor-

hydrique à 10% (1 ×) puis à l'eau. Distiller l'extrait neutre obtenu: fr. 1 Eb. 100–106°/11 Torr, 1,63 g; fr. 2 Eb. 70–82°/0,001 Torr, 1,03 g. Les eaux de la précédente extraction, alcalinisées avec de la potasse à 50% puis réépuisées à l'éther (2 ×) livrent un extrait basique qui est également distillé: fr. 1 Eb. 50–94°/0,001 Torr, 0,10 g; fr. 2 Eb. 94–95°/0,001 Torr, 14,03 g. Cette dernière fraction représente un rendement de 79% en base de MANNICH VIa.

$C_{15}H_{27}ON$  Calc. C 75,89 H 11,47 N 5,90% Tr. C 76,07 H 11,53 N 6,09%

La fraction 2 de l'extrait neutre obtenu plus haut contient une certaine quantité récupérable de cette même substance.

3. Introduire en 5 min à 0° 10,3 g d'iodure de méthyle dissous dans 20 ml d'éther anhydre dans une solution de 14 g de base de MANNICH VIa et 40 ml du même solvant. Après une nuit à 0°, concentrer à sec sous vide et ajouter immédiatement l'iodométhylate de VIa ainsi obtenu à une solution d'acétylacétate d'éthyle sodé, préparée à partir de 1,73 g de sodium, 10,4 g d'acétylacétate d'éthyle et 105 ml d'éthanol absolu. Laisser agiter 1/2 h à 0°, porter à reflux durant 4 h, ajouter à chaud en 10 min une solution de 5,32 g de potasse caustique dans 8 ml d'eau, et reprendre le reflux pour 9 h. Concentrer presque à sec sous vide, reprendre à l'eau, extraire à l'éther (2 ×), laver avec de la potasse caustique à 5% (1 ×) puis à l'eau. Distiller l'extrait obtenu: Eb. 106–130°/0,001 Torr, 6,82 g; résidu 5,5 g. Le distillat représente un rendement de 50% en *terpényle-3-cyclohexène-2-one VIIa* brute. On en prépare la *semicarbazone* d'une manière conventionnelle, par l'action de 8,0 g de chlorhydrate de semicarbazide et 11,3 g d'acétate de sodium dans 100 ml de méthanol. Après 3 h, il précipite 6,83 g (81%) de dérivé F. 203–206°. Celui-ci est entraîné à la vapeur d'eau en présence de 30 g d'acide oxalique, mais le distillat (~ 2 l), extrait, ne livre qu'environ 1 g de cétone régénérée. Le solde, obtenu en extrayant à l'éther de pétrole Eb. 30–50° le concentrat non entraînable, représente 4,8 g. Réunir et distiller ces deux extraits: Eb. 102–105°/0,001 Torr, 4,0 g (73% par rapport à la semicarbazone). La *cétone VIIa* ainsi obtenue doit être encore traitée, en solution éthero-pétrolique, avec plusieurs portions de soude caustique à 2% dans l'éthanol à 20% afin d'en éliminer les impuretés phénoliques. Elle est alors pure: Eb. 105°/0,001 Torr;  $d_4^{20} = 1,0216$ ;  $n_D^{20} = 1,5258$ .

$C_{16}H_{24}O$  Calc. C 82,70 H 10,41% Tr. C 82,85 H 10,39%

Les spectres UV. ( $\lambda_{max} = 240 m\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,21$ , EtOH) et de RMN. [singulets à  $\delta = 5,68$  (1 H vinylique), 0,98 et 0,89 ppm (2 C–CH<sub>3</sub>); doublet centré à  $\delta = 0,87$  ppm ( $J = 6$  cps) (1 CH–CH<sub>3</sub>)] sont en accord avec la structure VIIa, de même que les spectres IR. et de masse (pic moléculaire, *m/e* 232).

4. Hydrogéner 3,6 g de *terpényle-3-cyclohexène-2-one VIIa* dans 20 ml d'acétate d'éthyle en présence de 180 mg de PtO<sub>2</sub>. L'absorption atteint 97% de la théorie après environ 5 h à température ambiante. Filtrer, concentrer la solution à sec, reprendre le concentrat dans quelques ml d'éther anhydre, ajouter 360 mg de LiAlH<sub>4</sub>, porter à reflux durant 1 h. Le traitement usuel permet d'isoler 3,5 g d'un mélange fortement odorant des épimères axial et équatorial du (*triméthyle-2,2,3-exo-norbornyl-5-exo*)-*3-cyclohexanol (Ia)*. Chromatographier ce produit sur une colonne de 105 g d'acide silicique MALLINCKRODT en présence de benzène contenant 3% d'acétate d'éthyle (voir tableau 2).

L'étude par chromatographie sur couches minces montre que l'épimère axial pur VIII constitue les fractions 8 à 16 du chromatogramme. On les réunit et distille: Eb. ~ 105°/0,001 Torr, 740 mg;  $n_D^{20} = 1,5045$ .

$C_{16}H_{28}O$  Calc. C 81,29 H 11,94% Tr. C 81,32 H 12,02%

Ce produit est une résine incolore présentant une intense odeur de santal. La configuration *axiale* de l'hydroxyle est confirmée par les spectres IR. (bande C–O à 970 cm<sup>-1</sup> [10]) et de RMN. (multiplet étroit centré à  $\delta = 3,95$  ppm correspondant au proton carbinolique *équatorial* [11]).

L'épimère *équatorial* du *terpényle-3-cyclohexanol Ia* est obtenu en réunissant et rechromatographiant, sur 45 g d'acide silicique MALLINCKRODT en présence de benzène contenant 3% d'acétate d'éthyle, les fractions 27 à 38 de la première chromatographie (voir tableau 3).

D'après l'examen par chromatographie sur couches minces, les fractions 10 à 22 de ce chromatogramme constituent l'épimère *équatorial* pur IX. On les réunit et distille: Eb. ~ 105°/0,001 Torr, 837 mg; cristallise lentement.

$C_{16}H_{28}O$  Calc. C 81,29 H 11,94% Tr. C 81,10 H 11,71%

Tableau 2. *Chromatographie (colonne de silice) de 3,5 g de terpényl-3-cyclohexanol (Ia)*

Fraction	ml	mg élués	Fraction	ml	mg élués
1	35	46	21	10	98
2	20	36	22	10	108
3	20	7	23	10	109
4	30	10	24	10	104
5	40	36	25	10	105
6	40	6	26	20	202
7	20	9	27	22	207
8	10	25	28	25	216
9	10	50	29	30	242
10	10	67	30	30	210
11	10	104	31	30	181
12	10	119	32	30	162
13	12	148	33	30	129
14	10	120	34	30	99
15	10	111	35	30	99
16	10	117	36	40	66
17	10	91	37	40	52
18	10	98	38	40	24
19	10	98	39	40	7
20	11	110			

Tableau 3. *Chromatographie (colonne de silice) de 1,5 g de terpényl-3-cyclohexanol (Ia)*

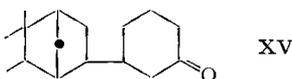
Fraction	ml	mg élués	Fraction	ml	mg élués
1	20	103	12	10	104
2	5	63	13	10	101
3	5	68	14	10	91
4	5	77	15	10	72
5	5	75	16	10	69
6	5	75	17	20	112
7	5	75	18	20	88
8	5	72	19	20	60
9	5	65	20	20	44
10	5	63	21	20	27
11	6	73	22	20	13

Ce produit est parfaitement inodore. La configuration *équatoriale* de l'hydroxyle est confirmée par les spectres IR. (bande C-O à 1020/1040  $\text{cm}^{-1}$  [10]) et de RMN. (multiplet large centré à  $\delta = 3,40$  ppm correspondant au proton carbinolique *axial* [11]).

5. Oxyder, à 0°, un mélange des épimères axial et équatorial du terpényl-3-cyclohexanol (Ia) (1,76 g) au contact de 1,2 g de bichromate de sodium et de 1,6 g d'acide sulfurique concentré, suivant la méthode de BROWN & GARG [12]. Il résulte du traitement usuel 1,56 g de *terpényl-3-cyclohexanone XV* qui, après purification par chromatographie sur 45 g d'acide silicique MAL-LINCKRODT en présence de benzène, présente les propriétés suivantes: Eb.  $\sim 95^\circ/0,001$  Torr;  $d_4^{22} = 0,9826$ ;  $n_D^{22} = 1,4986$ .

$\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}$  Calc. C 81,99 H 11,18% Tr. C 81,89 H 10,98%

La structure XV est confirmée par les spectres IR. (bande C=O à 1710  $\text{cm}^{-1}$ ), de masse (pic moléculaire,  $m/e$  234) et de RMN.



XV

b) (*Bornyl-2-endo*)-3-cyclohexanol (*Ib*). La synthèse de *Ib* s'effectue suivant le même schéma que celle de *Ia*. On obtient donc successivement:

1. La *terpényle-méthylcétone Vb* à partir de l'acide *IVb*, avec un rendement de 55%: Eb. 103–105°/11 Torr;  $d_4^{20} = 0,9628$ ;  $n_D^{20} = 1,4794$ .

$C_{12}H_{20}O$  Calc. C 79,94 H 11,18% Tr. C 80,25 H 11,09%

2. La base de MANNICH *VIIb*, avec un rendement de 83,5%: Eb. 93–94°/0,001 Torr.

$C_{15}H_{27}ON$  Calc. C 75,89 H 11,47% Tr. C 76,15 H 11,55%

3. La *terpényle-3-cyclohexène-2-one VIIb* avec un rendement d'environ 50% (produit brut). La *semicarbazone* correspondante, recristallisée 1–2× dans l'éthanol chaud, présente F. 218/219–223° (corr.).

$C_{17}H_{27}ON_3$  Calc. C 70,55 H 9,40 N 14,52% Tr. C 70,33 H 9,46 N 14,60%

On en retire par hydrolyse la *cétone VIIb* pure, Eb. 103–105°/0,001 Torr;  $d_4^{20} = 1,0324$ ;  $n_D^{20} = 1,5333$ .

$C_{16}H_{24}O$  Calc. C 82,70 H 10,41% Tr. C 82,94 H 10,28%

Les spectres UV. ( $\lambda_{max} = 245$  m $\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,07$ , EtOH) et de RMN. [singulets à  $\delta = 5,85$  (1 H vinylique), 0,97, 0,91 et 0,89 ppm (3 C–CH<sub>3</sub>)] sont en bon accord avec la structure *VIIb*, de même que les spectres IR. et de masse (pic moléculaire, *m/e* 232).

4. Le *terpényle-3-cyclohexanol Ib* en hydrogénant 7 g de *cétone VIIb* dans 35 ml d'acétate d'éthyle en présence de 700 mg de PtO<sub>2</sub>. Il résulte du traitement habituel 6,19 g de *Ib* pur, Eb. 94–97°/0,001 Torr;  $n_D^{20} = 1,5050$ ;  $[\alpha]_D^{20} = -38^\circ$  (EtOH,  $c = 6,8$ ).

$C_{16}H_{28}O$  Calc. C 81,29 H 11,94% Tr. C 81,41 H 11,88%

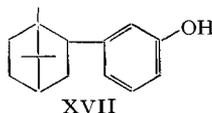
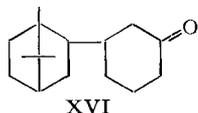
L'examen par chromatographie sur couches minces montre qu'il s'agit d'un mélange des épimères *axial* et *équatorial* de *Ib*. Ce produit est inodore.

*Etude de la stéréo-isomérisation du (bornyl-2-endo)-3-cyclohexanol (Ib)*. L'oxydation chromique de *Ib* suivant [12] livre la *terpényle-3-cyclohexanone XVI*, Eb.  $\sim 95^\circ/0,001$  Torr;  $d_4^{20} = 1,003$ ;  $n_D^{20} = 1,5069$ .

$C_{16}H_{26}O$  Calc. C 81,99 H 11,18% Tr. C 81,94 H 11,19%

Dibromée, puis déshydrohalogénée dans la collidine [13], cette *cétone* est transformée en *phénol XVII* qui, après purification par chromatographie silicique en présence de benzène et par cristallisation, présente F. 88–90° (corr.),  $[\alpha]_D^{20} = +36,5^\circ$  (EtOH,  $c = 2,6$ ).

$C_{16}H_{22}O$  Calc. C 83,43 H 9,63% Tr. C 83,07 H 8,95%



La stéréo-isomérisation *endo*- de ce phénol, et donc celle du cyclohexanol *Ib* initial, est démontrée par l'ozonolyse destructive [1] qui conduit à l'acide bornyl-2-*endo*-carboxylique pur, identifié par ses spectres IR., de masse et de RMN. D'autre part, le proton benzylique de *XVII* se traduit, en RMN., par un quadruplet centré à  $\delta = 2,95$  ppm ( $J_{exo-exo} = 11$  cps;  $J_{exo-endo} = 4,5$  cps) typique des dérivés 2-*endo* bornyliques [14].

c) (*Triméthyl-1,3,3-norbornyl-6-exo*)-3-cyclohexanol (*Ic*). Cette préparation est réalisée comme les deux précédentes, à partir d'un acide *IVc* contenant une faible quantité d'isomère hypothétique *XIV*. On obtient successivement:

1. La *terpényle-méthylcétone Vc* avec un rendement de 79%, Eb. 92–93°/11 Torr;  $d_4^{20} = 0,9334$ ;  $n_D^{20} = 1,4674$ .

$C_{12}H_{20}O$  Calc. C 79,94 H 11,18% Tr. C 80,13 H 11,09%

2. La base de MANNICH *VIIc* avec un rendement de 78%, puis la *terpényle-3-cyclohexène-2-one VIIc* (74%, produit brut) Eb.  $\sim 105^\circ/0,001$  Torr;  $d_4^{20} = 1,019$ ;  $n_D^{20} = 1,5312$ .

$C_{16}H_{24}O$  Calc. C 82,70 H 10,41% Tr. C 82,73 H 10,47%

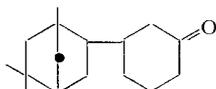
Les spectres UV. ( $\lambda_{max} = 243$  m $\mu$ ;  $\log \epsilon = 4,19$ , EtOH) et de RMN. [singulets à  $\delta = 5,75$  (1 H vinylique) et 1,0 ppm (3 C–CH<sub>3</sub>)] sont en bon accord avec la structure *VIIc*, de même que les spectres IR. et de masse (pic moléculaire, *m/e* 232).

4. Le *terpényl-3-cyclohexanol Ic* en hydrogénant 737 mg de cétone VIIc dans 4 ml d'acétate d'éthyle en présence de 37 mg de PtO<sub>2</sub>. Il résulte du traitement habituel 697 mg de Ic pur, Eb. env. 100°/0,001 Torr;  $n_D^{20} = 1,5017$ ;  $[\alpha]_D^{20} = +53^\circ$  (EtOH,  $c = 3,6$ ).

C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>O Calc. C 81,29 H 11,94% Tr. C 81,32 H 11,92%

L'oxydation chromique de Ic suivant [12] livre la *terpényl-cyclohexanone XVIII*, Eb. ~ 90°/0,001 Torr;  $d_4^{20} = 0,9813$ ;  $n_D^{20} = 1,4979$ .

C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O Calc. C 81,99 H 11,18% Tr. C 81,75 H 11,09%



XVIII

## SUMMARY

The three 3-(2,2,exo-3-trimethyl-exo-5-norbornyl)- (Ia), 3-(endo-2-bornyl)- (Ib), and 3-(1,3,3-trimethyl-exo-6-norbornyl)-cyclohexanols (Ic) have been synthesized, and the relationship between their structure and their odour studied. Only the axial epimer of Ia has been found to possess a very strong and typical sandalwood odour.

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

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] E. DEMOLE, *Helv.* **47**, 319 (1964).
- [2] W. F. ERMAN, *J. Amer. chem. Soc.*, sous presse<sup>6</sup>).
- [3] G. VAVON & C. RIVIERE, *C. r. hebd. Séances Acad. Sci.* **213**, 1016 (1941); **216**, 251 (1943); M. DE BOTTON, *Bull. Soc. chim. France* **1958**, 372.
- [4] F. F. Blicke, *Organic reactions*, vol. **1**, p. 303, John Wiley & Sons, Inc., New York 1942; E. D. BERGMANN *et al.*, *ibid.* vol. **10**, p. 222 (1959); A. M. DOWNES *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **72**, 3464 (1950).
- [5] Voir p.ex. R. JACQUIER *et al.*, *Bull. Soc. chim. France* **1956**, 1653.
- [6] C. H. GILES, *Chemistry & Ind.* **1964**, 776.
- [7] J. E. AMOORE, *Proc. sci. Sect. Toilet Goods Assoc., Suppl.* **37**, 2 (1962); *Nature* **198**, 271 (1963); B. FULLMAN, *ibid.* **199**, 912 (1963).
- [8] G. BRIEGER, *Tetrahedron Letters* **1963**, 2123; **1964**, 541.
- [9] J. BERTRAM & J. HELLE, *J. prakt. Chem.* [2] **61**, 293 (1900).
- [10] W. HÜCKEL & Y. RIAD, *Liebigs Ann. Chem.* **637**, 37 (1960); D. H. R. BARTON, *J. chem. Soc.* **1953**, 1036.
- [11] A. H. LEWIN & S. WINSTEIN, *J. Amer. chem. Soc.* **84**, 2464 (1962); E. L. ELIEL *et al.*, *Tetrahedron Letters* **17**, 741 (1962); R. U. LEMIEUX *et al.*, *J. Amer. chem. Soc.* **80**, 6098 (1958).
- [12] H. C. BROWN & C. P. GARG, *J. Amer. chem. Soc.* **83**, 2952 (1961).
- [13] F. GALINOVSKY, *Ber. deutsch. chem. Ges.* **76**, 230 (1943).
- [14] T. J. FLAUTT & W. F. ERMAN, *J. Amer. chem. Soc.* **85**, 3212 (1963); K. L. WILLIAMSON, *ibid.* **85**, 516 (1963); P. LASZLO & P. VON R. SCHLEYER, *ibid.* **85**, 2709 (1963); voir aussi [2].

<sup>6</sup>) Nous remercions vivement le Dr W. F. ERMAN, PROCTER & GAMBLE COMPANY, Miami Valley Laboratories, Cincinnati, Ohio (USA), de nous avoir communiqué son manuscrit.